

本文引用: 崔瑞祥, 王晓昱, 左波, 等. 半乳糖凝集素 1 与动脉粥样硬化风险之间的因果关联: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 419-426. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.008.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0419-08

· 临床研究 ·

## 半乳糖凝集素 1 与动脉粥样硬化风险之间的因果关联: 一项两样本孟德尔随机化研究

崔瑞祥<sup>1</sup>, 王晓昱<sup>1</sup>, 左波<sup>2</sup>, 郭升<sup>1</sup>, 赵晨昊<sup>1</sup>, 徐艳敏<sup>1</sup>, 赵国安<sup>1</sup>, 艾思志<sup>1</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院, 河南省卫辉市 453100; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心, 北京市 100050)

**[摘要]** **[目的]** 探讨遗传预测的半乳糖凝集素 1 (Gal-1) 水平与动脉粥样硬化 (As) 之间的因果关联。**[方法]** 采用两样本孟德尔随机化 (MR) 研究方法, 选择与 Gal-1 相关联的单核苷酸多态性 (SNP) 位点作为工具变量 (IV), 评估遗传预测的循环 Gal-1 水平与不同部位 As 风险的因果关联。**[结果]** 逆方差加权法 (IVW) 分析结果显示, 经过 Bonferroni 校正后遗传预测的循环 Gal-1 水平与外周动脉粥样硬化及其他部位动脉粥样硬化 (除外脑动脉、冠状动脉及外周动脉) 的风险呈正相关 (OR = 1.16, 95% CI: 1.05 ~ 1.27,  $P = 0.002$ ; OR = 1.16, 95% CI: 1.12 ~ 1.20,  $P = 4.11E-17$ ), 而与冠状动脉粥样硬化和脑动脉粥样硬化发生风险均未发现存在因果关联的证据 (OR = 1.02, 95% CI: 0.91 ~ 1.14,  $P = 0.765$ ; OR = 1.10, 95% CI: 0.94 ~ 1.29,  $P = 0.220$ ); 在应用荟萃分析合并上述不同部位 As 的效应值后, 遗传预测的循环 Gal-1 水平与 As 风险呈正相关 (OR = 1.12, 95% CI: 1.06 ~ 1.19)。**[结论]** 遗传预测的循环 Gal-1 水平与 As 的发病风险存在因果关联, Gal-1 是预防 As 发生的潜在靶点。

**[关键词]** 半乳糖凝集素 1; 动脉粥样硬化; 孟德尔随机化研究; 因果关联

**[中图分类号]** R54

**[文献标识码]** A

### Causal association between galectin-1 levels and the risk of atherosclerosis: a two-sample Mendelian randomization analysis

CUI Ruixiang<sup>1</sup>, WANG Xiaoyu<sup>1</sup>, ZUO Bo<sup>2</sup>, GUO Sheng<sup>1</sup>, ZHAO Chenhao<sup>1</sup>, XU Yanmin<sup>1</sup>, ZHAO Guoan<sup>1</sup>, AI Sizhi<sup>1</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China; 2. Cardiovascular Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the potential causal association between galectin-1 (Gal-1) levels and atherosclerosis (As). **Methods** Single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with Gal-1 served as instrument variables (IV), and the causal association between genetically predicted Gal-1 levels and As was analyzed by the two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Results** Inverse variance weighted (IVW) results showed that genetically predicted Gal-1 levels were positively associated with risk of peripheral As and other As type (excluding cerebral artery, coronary artery, and peripheral artery) after Bonferroni adjustment (OR = 1.16, 95% CI: 1.05 ~ 1.27,  $P = 0.002$ ; OR = 1.16, 95% CI: 1.12 ~ 1.20,  $P = 4.11E-17$ ). There was no evidence supporting the causal association between Gal-1 and either coronary As or cerebral As (OR = 1.02, 95% CI: 0.91 ~ 1.14,  $P = 0.765$ ; OR = 1.10, 95% CI: 0.94 ~ 1.29,  $P = 0.220$ ); After Meta-analyzed the MR estimates of As outcomes at different sites, the results showed that genetically predicted Gal-1 levels were positively associated with As risk (OR = 1.12, 95% CI: 1.06 ~ 1.19). **Conclusion** The study suggests that genetically predicted Gal-1 level is causally associated with As risk, and Gal-1 is a potential target to prevent the occurrence of As.

**[KEY WORDS]** galectin-1; atherosclerosis; Mendelian randomization study; causal correlation

[收稿日期] 2022-07-13

[修回日期] 2023-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (U1904159); 中国科学技术协会青年人才托举工程项目 (2021QNRC001)

[作者简介] 崔瑞祥, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病诊治及预防, E-mail: crx6149@163.com。通信作者艾思志, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为睡眠障碍与心血管疾病, E-mail: ai5542591@163.com。

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种以脂质积累、炎症细胞浸润和动脉平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 增殖为主要特征的慢性进展性疾病<sup>[1]</sup>。基于不同的发病部位, As 可导致缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)、缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 和外周动脉疾病 (peripheral arterial disease, PAD) 等高死亡率、高致残率疾病的发生, 严重威胁人类健康<sup>[2-3]</sup>。因此, 积极寻找 As 有效的治疗靶点至关重要。

既往研究表明, 促炎因子及抗炎因子失衡、单核细胞趋化等炎症过程在 As 发生发展中发挥着关键作用<sup>[4-5]</sup>。半乳糖凝集素 1 (galectin-1, Gal-1) 广泛存在于循环中, 能够调节血管 SMC 的增殖和迁移<sup>[6]</sup>, 在炎症反应过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>, 参与 As 的发生及发展进程<sup>[8]</sup>。有报道, 血清 Gal-1 水平在大动脉粥样硬化性缺血性卒中中升高<sup>[9]</sup>。血清 Gal-1 水平在疑似冠心病患者中与冠状动脉的狭窄程度相关<sup>[10]</sup>; 但也有研究发现, 在人的动脉硬化组织中 Gal-1 水平表达降低<sup>[11]</sup>。

由于传统观察性研究容易受到残余混杂效应及反向因果关系的影响而产生偏差, Gal-1 与 As 之间的因果关系尚不清楚。使用遗传变异作为工具变量 (instrument variable, IV) 的孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法可以提供无混淆的估计值<sup>[12-15]</sup>。MR 设计的基本原理是, 基因变异在受孕时即是固定的, 并随机分配给个体。因此, MR 设计可以被概念化为自然实验, 并克服传统观察性研究的局限性<sup>[14, 16]</sup>。目前为止, 本课题组已采用 MR 方法表明睡眠时间过短而非睡眠时间过长可增加多种心血管疾病的发生风险<sup>[17]</sup>。也证实了胰岛素抵抗的遗传易感性而非血糖水平与左心室结构和功能的不良改变有关<sup>[18]</sup>。这为预防心血管疾病发生和深入理解其发病机制提供了重要的见解。基于此, 本研究采用两样本 MR 研究来评估 Gal-1 水平与不同部位 As (如外周动脉粥样硬化、冠

状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化) 之间潜在的因果关联。

## 1 资料和方法

### 1.1 两样本 MR 研究设计

MR 研究中的 IV 需满足 3 个核心假设: (1) 关联性假设, 即工具变量与暴露因素密切相关; (2) 独立性假设, 即工具变量与任何可能影响暴露-结局关联的混杂因素无关; (3) 排他性假设, 即工具变量不会影响结局, 除非通过影响暴露来实现<sup>[19-20]</sup>。在本研究中, 两样本 MR 研究的暴露因素来源于 Drake 等<sup>[21]</sup>确定的全基因组显著的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, As 结局数据来源于芬兰生物银行 (FinnGen) (第 7 次释放数据) (<https://www.finnngen.fi/en/>)。

### 1.2 不同部位 As 的全基因组数据集选取

全基因组关联研究 (genome wide association studies, GWAS) 数据均来源于 FinnGen。在 FinnGen 研究中, 不同部位的 As 病例均使用其相应的国际疾病分类 (international classification of diseases, ICD) 代码来定义, 相关代码从芬兰国家医院出院登记处和死亡原因登记处获得 (表 1), 表 1 中的数据表示, 不同部位 As 的 ICD 编码来源, 分别为 ICD-8 ~ ICD-10 的编码。其中, 外周动脉粥样硬化的样本量为 236 794 例, 包含 11 197 例病例和 225 597 例对照; 冠状动脉粥样硬化的样本量为 296 542 例, 包含 36 418 例病例和 260 124 例对照; 脑动脉粥样硬化的样本量为 309 154 例, 包含 221 例病例和 308 933 例对照; 其他部位动脉粥样硬化 (除外脑动脉、冠状动脉和外周动脉) 的样本量为 299 827 例, 包含 11 189 例病例和 288 638 例对照; 均为欧洲白人血统。有关参与者、基因平台和统计分析方案的详细信息, 请访问 FinnGen 网站 (<https://www.finnngen.fi/en/>)。

表 1. 动脉粥样硬化 ICD 代码

Table 1. The ICD code of atherosclerosis in different sites

不同部位 As	ICD-10	ICD-9	ICD-8
外周动脉粥样硬化	I70.2	4402	4402
冠状动脉粥样硬化	I25, T82.2, Z95.1	414, 9960A	414
脑动脉粥样硬化	I67.2	4370	437
其他部位动脉粥样硬化	I70	440, 4370, 4371X	440

### 1.3 工具变量的选择

本研究的暴露因素选择 Drake 等<sup>[21]</sup>确定的全基因组显著的前哨 SNP(rs7285699)作为 Gal-1 的遗传工具变量,此外, Yang 等<sup>[22]</sup>还使用 GCTA-COJO 进行条件分析,通过限定  $P$  值为 0.01 确定了另外两个独立的遗传变量。总共确定了三个遗传变量,用

于两样本 MR 研究,以评估 Gal-1 与不同部位 As 之间的因果关系。Gal-1 的 SNP 特征见表 2,表 2 中的数据展示了本研究中所使用的工具变量的名称、染色体及其位置、效应基因及基因频率、效应值及标准误差和  $P$  值。

表 2. 半乳糖凝集素 1 的单核苷酸多态性特征

Table 2. The characteristics of the selected galectin-1-associated SNP

SNP	Chr	位置	EA	EAF	Beta	SE	$P$
rs7285699	22	38066556	C	0.406	-0.165 73	0.024 747	2.13E-11
rs2281096	22	37960825	A	0.622	0.096 017	0.025 086	0.000 13
rs139963997	22	38282558	A	0.015 8	-0.314 38	0.090 466	0.000 51

注:Chr 指染色体(chromosome);EA 指效应等位基因(effect allele);EAF 指效应等位基因频率(effect allele frequency);SE 指标准误差(standard error)。

### 1.4 数据提取与 MR 分析

执行两样本 MR 分析需根据已确定的暴露因素 SNP 提取 SNP 在结局中的信息。使用确定的 3 个 SNP 分别从不同部位 As 的 GWAS 数据中提取基因-结局关联信息。

所有 MR 分析均使用 R 软件(version 4.1.2 with packages, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)中的“TwoSample MR”包进行,并使用“META”程序包进行荟萃分析。为确保本文结论的有效性,在主要分析中对  $P$  值进行了 Bonferroni 校正,校正后的阈值为  $P < 0.0125$  ( $\alpha = 0.05/4$ , 检验为 4 次)。本文认为  $P < 0.0125$  是存在因果关系的统计证据,而  $0.0125 < P < 0.05$  是存在因果关系的提示证据。对于前哨 SNP(rs7285699),使用系数比值法(wald ratio, WR)进行 MR 分析。在加入另外两个独立的工具变量后,使用随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)<sup>[23]</sup>、加权中位数法<sup>[24]</sup>、MR-Egger 回归分析<sup>[25]</sup> 3 种方法进行 MR 分析。IVW 法是 Burgess 等<sup>[23]</sup>于 2013 年提出的一种加权线性回归模型,通过比值法计算每个 SNP 对研究结局的效应估计值,之后通过 IVW 的方法将两个或多个 SNP 的效应值进行荟萃分析后得到总体估计值<sup>[26]</sup>。即使只有一半的工具变量是有效的,加权中位数法也可以提供稳健的估计<sup>[24]</sup>。即使所有的遗传变异都是无效的工具变量,只要每个遗传变异与暴露的关联独立于变异的多效性效应(而不是通过暴露),MR-Egger 检验就能得到一致的因果效应估计<sup>[27]</sup>。当回归直线的截距项为 0 或与 0 不存在统计学差异,即  $P > 0.05$ ,说明不存在水平多效性。

最后,进一步执行了敏感性分析。使用 Cochran's Q 统计量检验异质性,并认为  $P < 0.05$  具有统计学意义<sup>[27]</sup>。此外,为了评估 MR 估计是否可能由具有显著水平多效性的单个 SNP 驱动,本文进行了逐个剔除检验(leave-one-out)<sup>[20,28]</sup>。先在每个结果数据库中分别执行 MR 分析,然后再使用随机效应模型合并不同部位动脉粥样硬化结果的效应值。

## 2 结果

### 2.1 孟德尔随机化分析结果

对于所有的分析,都不存在回文 SNP,因此没有 SNP 被排除在分析之外。图 1 显示了遗传预测的 Gal-1 水平与不同部位 As 之间的关系。系数比值法表明,遗传预测的 Gal-1 水平与不同部位的 As 均无因果关联。IVW 分析结果显示,遗传预测的 Gal-1 水平与外周 As 存在显著的因果关联( $OR = 1.16$ ,  $95\% CI: 1.05 \sim 1.27$ ,  $P = 0.002$ ),与其他部位 As (除外脑动脉、冠状动脉及外周动脉)的发生风险呈显著正相关( $OR = 1.16$ ,  $95\% CI: 1.12 \sim 1.20$ ,  $P = 4.11E-17$ )。而与冠状动脉粥样硬化和脑动脉粥样硬化风险均未发现存在因果关联的证据( $OR = 1.02$ ,  $95\% CI: 0.91 \sim 1.14$ ,  $P = 0.765$ ;  $OR = 1.10$ ,  $95\% CI: 0.94 \sim 1.29$ ,  $P = 0.220$ )。散点图显示了循环 Gal-1 水平对不同部位 As 风险的影响(图 2)。表 3 显示了其他 MR 方法的结果,加权中位数法与 MR-Egger 回归法得到了与 IVW 法相似的结果,并且结果的方向与主要的 IVW 法一致。

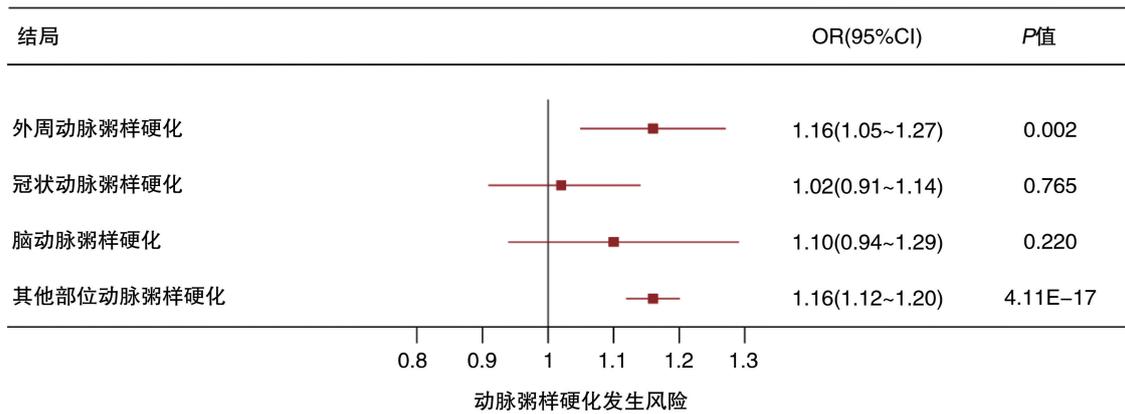


图 1. 两样本 MR 分析基因预测的血清半乳糖凝集素 1 水平对不同部位动脉粥样硬化风险的影响  
 Figure 1. The influence of serum Gal-1 level predicted by two-sample MR analysis genes on the risk of atherosclerosis in different sites

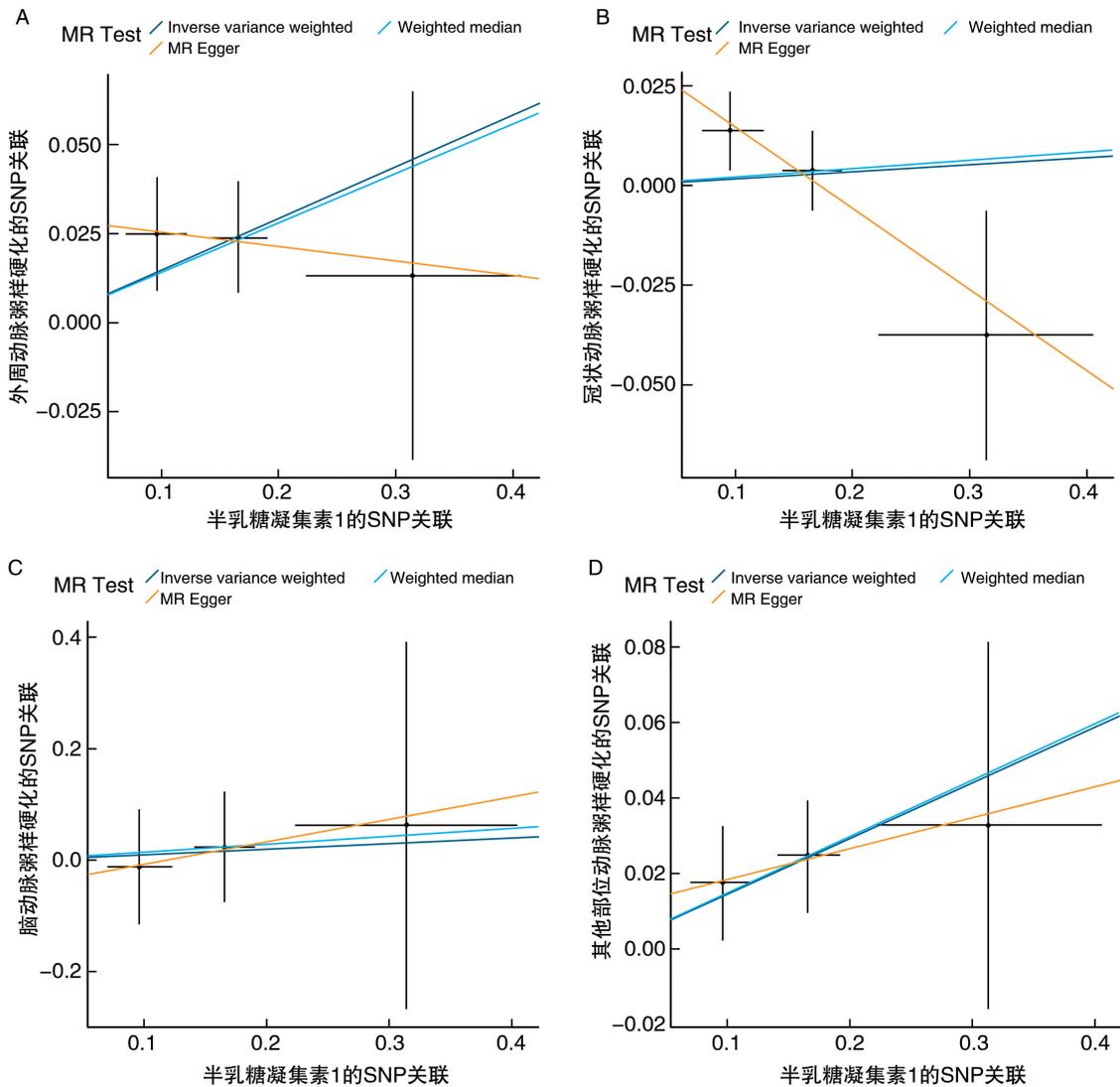


图 2. 两样本 MR 结果散点图

A 为外周动脉粥样硬化, B 为冠状动脉粥样硬化, C 为脑动脉粥样硬化, D 为其他部位动脉粥样硬化(除外脑动脉、冠状动脉和外周动脉)。每条线的斜率对应于每种方法的估计 MR 效果。

Figure 2. Scatter plot of two-sample MR results

表 3. 半乳糖凝集素 1 与不同部位动脉粥样硬化之间关联的敏感性 MR 分析  
Table 3. Sensitivity MR analysis of the association between Gal-1 and As in different sites

不同部位 As	IVW		加权中位数法		MR-Egger	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
外周动脉粥样硬化	1.16 (1.05 ~ 1.27)	0.002	1.15 (0.98 ~ 1.35)	0.096	0.96 (0.63 ~ 1.46)	0.881
冠状动脉粥样硬化	1.02 (0.91 ~ 1.14)	0.765	1.02 (0.92 ~ 1.14)	0.700	0.82 (0.63 ~ 1.05)	0.361
脑动脉粥样硬化	1.10 (0.94 ~ 1.29)	0.220	1.15 (0.41 ~ 3.22)	0.788	1.49 (0.10 ~ 21.69)	0.819
其他部位动脉粥样硬化	1.16 (1.12 ~ 1.20)	4.11E-17	1.16 (0.99 ~ 1.35)	0.060	1.08 (0.73 ~ 1.61)	0.758

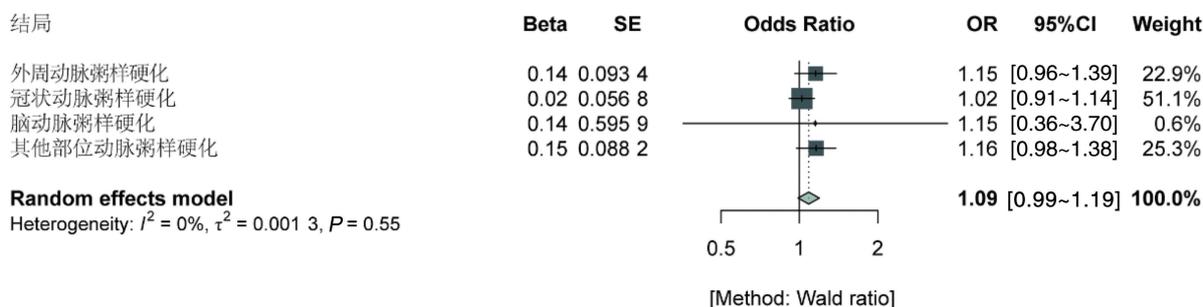
注:结果表示为每增加 1% 的 Gal-1,不同部位动脉粥样硬化发生风险的变化。

2.2 Meta 分析结果

对四个不同部位 As 的 MR 估计值进行合并。在系数比值法估计的荟萃分析中,遗传预测的不同部位 As 的合并 OR 值为 1.09 (95% CI: 0.99 ~

1.19;图 3A);加入另外两个独立的变量后,在对 IVW 估计的荟萃分析中,Gal-1 水平对不同部位 As 的合并效应 OR 值为 1.12 (95% CI: 1.06 ~ 1.19;图 3B)。

A



B

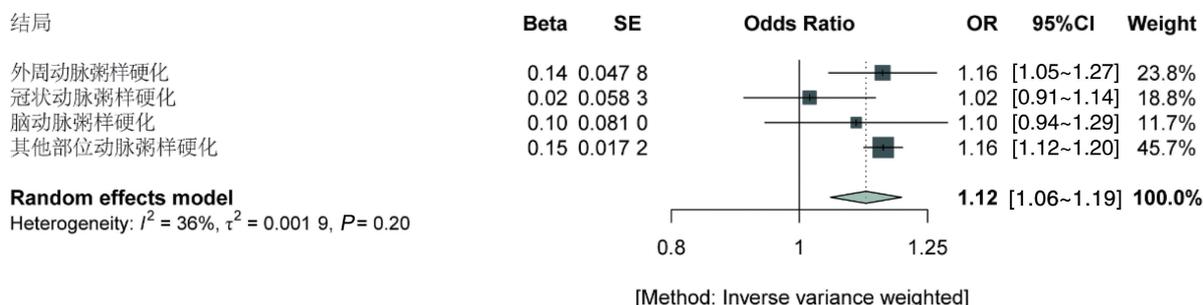


图 3. 基因决定的循环半乳糖凝集素 1 水平对不同部位动脉粥样硬化风险的联合影响

A 为使用前哨 SNP(rs7285699)为工具变量,用系数比值法估计 Gal-1 对 As 的因果效应;B 为使用 3 个 SNP 作为工具变量时,两样本 MR 分析中 Gal-1 对不同部位 As 的合并效应。使用随机效应模型合并不同部位动脉粥样硬化的结果。

Figure 3. The combined effect of genetically determined circulating Gal-1 level on the risk of atherosclerosis in different sites

2.3 异质性分析与敏感性分析结果

在不同部位 As 结果中,Cochran's Q 统计量均未发现显著的异质性,MR-Egger 回归分析的截距项也未发现存在显著水平多效性的证据(表 4)。在逐

个剔除检验中,依次剔除单个 SNP 后得到的估计值未发生明显变化,这表明没有单个 SNP 对总体估计有过大的影响(图 4)。

表 4. 半乳糖凝集素 1 与不同部位动脉粥样硬化之间 MR 分析的异质性检验及水平多效性检验  
Table 4. Heterogeneity test and horizontal multiplicity test of MR analysis between Gal-1 and atherosclerosis in different sites

不同部位 As	IVW		MR-Egger		截距	SE	截距的 P 值
	Cochran's Q	P 值	Cochran's Q	P 值			
外周动脉粥样硬化	0.861	0.650	0.011	0.915	0.029	0.032	0.526
冠状动脉粥样硬化	3.469	0.176	0.174	0.677	0.035	0.019	0.321
脑动脉粥样硬化	0.060	0.970	0.006	0.940	-0.048	0.203	0.854
其他部位动脉粥样硬化	0.127	0.938	0.009	0.923	0.010	0.030	0.789

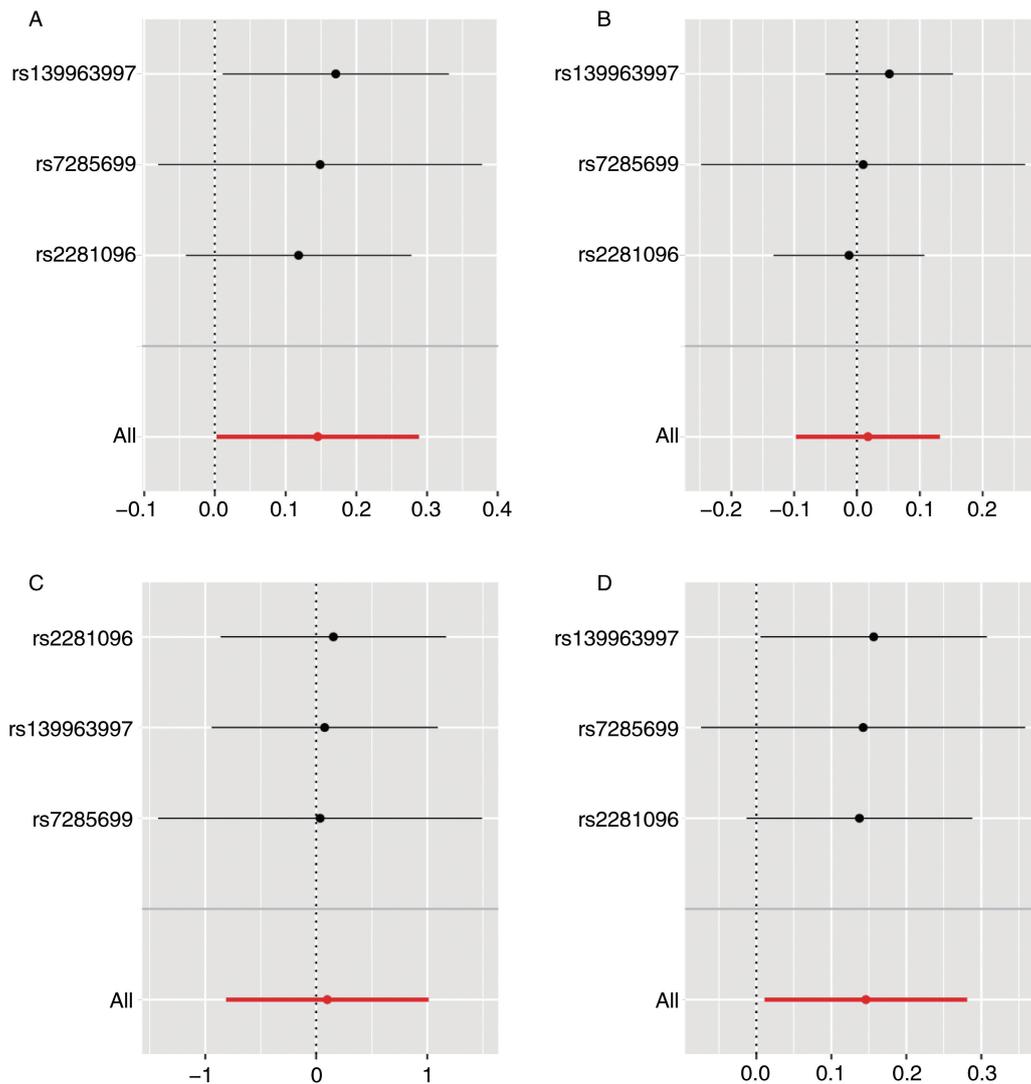


图 4. 逐个剔除检验结果

A 为外周动脉粥样硬化, B 为冠状动脉粥样硬化, C 为脑动脉粥样硬化, D 为其他部位动脉粥样硬化 (不包括脑动脉、冠状动脉和外周动脉)。在逐个剔除检验中剔除单个 SNP 后, 结果未发生反向变化。

Figure 4. The results of "leave one out" test

### 3 讨论

本研究发现 Gal-1 的遗传易感性与 As 的发生

风险存在因果关联。主要表现为遗传预测的循环 Gal-1 水平上升可增加外周动脉粥样硬化、其他部位 As (不包括脑动脉、冠状动脉和外周动脉) 的发生风

险。本研究没有发现 Gal-1 与冠状动脉粥样硬化和脑动脉粥样硬化的因果证据,推测可能与 Gal-1 在不同部位的表达量不同及各部位的动脉解剖结构和功能差异有关。一项关于 Gal 与大动脉粥样硬化性卒中的研究表明,卒中组与对照组的 Gal-1 水平相比差异无显著性。但在缺血性卒中后的第 4 周, Gal-1 水平显著升高<sup>[9]</sup>。此外,有研究表明,循环 Gal-1 水平与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的严重程度以及疑似 CAD 患者随后发生主要不良心血管事件相关,并发现 Gal-1 是 CAD 的独立预后标志物<sup>[10]</sup>。有关 Gal-1 调控 As 的发生发展的机制尚不明确。

众所周知,单核细胞参与 As 发生发展的各个阶段,单核细胞趋化在 As 中发挥关键作用<sup>[29-30]</sup>。研究显示, Gal-1 可通过激活 p44/42 MAPK 途径促进单核细胞趋化,从而促进 As 的进展<sup>[31]</sup>。大量研究表明,血管 SMC 是动脉粥样硬化早期和晚期的关键参与者<sup>[32]</sup>。在各种调节因子的刺激下, SMC 发生增殖并从中膜迁移到内膜,最终导致内膜增生和血管狭窄,促进 As 的形成<sup>[33]</sup>,抑制 SMC 增殖可以减缓 As 的发生发展<sup>[34]</sup>。研究表明, Gal-1 表达与 SMC 的增殖呈正相关<sup>[6]</sup>。这一过程的一个潜在机制是 Gal-1 可与脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 结合<sup>[8]</sup>, 导致其在动脉壁中沉积。Ichikawa 等<sup>[35]</sup> 的研究表明, Lp(a) 能够促进 SMC 增殖,从而增加 As 的发生风险。另一潜在机制是 Gal-1 能够连接受体酪氨酸磷酸酶,而受体酪氨酸磷酸酶可通过激活 Src 样激酶刺激 SMC 的增殖<sup>[36]</sup>。这表明, Gal-1 可能通过调控 SMC 的黏附和迁移促进 As 的发生发展。此外,血小板激活可促进 As 进展,其主要通过释放促炎因子、诱导白细胞炎症等实现<sup>[37]</sup>。有研究显示, Gal-1 是强效的血小板激活的激动剂,可促进血小板激活,参与调控 As 的发生发展<sup>[38]</sup>。总之, Gal-1 可促进 As 的发生发展,其机制复杂且精细,值得后续研究继续深入探索。

本研究从四个不同部位 As 的 GWAS 数据中提取了基因-结果关联,不同数据来源的效果估计都指向相同的方向,荟萃分析进一步加强了估计值的效应;本文还进行了敏感性分析,结果趋势未发生改变,从而增加了本研究的可靠性。同时,本研究也存在一些局限。首先,本研究使用的 IV 的 SNP 较少,这使得检测关联的能力有限;其次,本研究数据均来自欧洲人群,虽然减少了人口分层造成的偏差,但能否推广到其他人群,仍需进一步的验证<sup>[39]</sup>。

总之,本研究采用两样本 MR 的方法,对 Gal-1

与不同部位 As 之间的因果关系进行探究,结果表明遗传预测的 Gal-1 水平与 As 风险呈正相关, Gal-1 是 As 预防或治疗潜在的有效靶点。未来的研究还需进一步探索 Gal-1 在 As 发生发展中的机制。

(致谢:感谢李哲玺女士及叶硕先生在数据核对方面给予的帮助。)

#### [参考文献]

- [1] GAO S C, XU L R, ZHANG Y L, et al. Salusin- $\alpha$  inhibits proliferation and migration of vascular smooth muscle cell via Akt/mTOR signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5): 1740-1753.
- [2] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [3] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [4] JEBARI B S, GALICIA G U, LARREA S A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3346.
- [5] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [6] MOISEEVA E P, JAVED Q, SPRING E L, et al. Galectin 1 is involved in vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(2): 493-502.
- [7] RABINOVICH G A, BAUM L G, TINARI N, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(6): 313-320.
- [8] CHELLAN B, NARAYANI J, APPUKUTTAN P S. Galectin-1, an endogenous lectin produced by arterial cells, binds lipoprotein(a) [Lp(a)] in situ; relevance to atherogenesis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 399-404.
- [9] HE X W, LI W L, LI C, et al. Serum levels of galectin-1, galectin-3, and galectin-9 are associated with large artery atherosclerotic stroke[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40994.
- [10] CHOU R H, HUANG S S, KUO C S, et al. Galectin-1 is associated with the severity of coronary artery disease and adverse cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20683.
- [11] ROLDÁN-MONTERO R, PÉREZ-SÁEZ J M, CERRO-PARDO I, et al. Galectin-1 prevents pathological vascular remodeling in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(11): eabm7322.
- [12] 王莉娜, ZHANG Zuofeng. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 547-552.  
WANG L N, ZHANG Z F. Mendelian randomization approach, used for causal inferences[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(4): 547-552.
- [13] 林丽娟, 魏永越, 张汝阳, 等. 孟德尔随机化方法在观察性研究因果推断中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6): 619-624.  
LIN L J, WEI Y Y, ZHANG R Y, et al. Application of Mendelian

- randomization methods in causal inference of observational study [J]. *Chin J Prevent Med*, 2019, 53(6): 619-624.
- [14] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [15] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [16] PIERCE B L, BURGESS S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(7): 1177-1184.
- [17] AI S Z, ZHANG J H, ZHAO G A, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3349-3357.
- [18] AI S Z, WANG X Y, WANG S S, et al. Effects of glycemic traits on left ventricular structure and function; a Mendelian randomization study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 109.
- [19] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2233.
- [20] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *Elife*, 2018, 7: e34408.
- [21] DRAKE I, FRYK E, STRINDBERG L, et al. The role of circulating galectin-1 in type 2 diabetes and chronic kidney disease: evidence from cross-sectional, longitudinal and Mendelian randomisation analyses[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1): 128-139.
- [22] YANG J, FERREIRA T, MORRIS A P, et al. Conditional and joint multiple-SNP analysis of GWAS summary statistics identifies additional variants influencing complex traits [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(4): 369-375, S1-3.
- [23] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [24] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [25] 徐艺耘, 刘振球, 樊虹, 等. MR-Egger 回归在孟德尔随机化分析中的应用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(6): 804-809.
- XU Y Y, LIU Z Q, FAN H, et al. Application of MR-Egger regression in Mendelian randomization analysis[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2021, 48(6): 804-809.
- [26] LEE C H, COOK S, LEE J S, et al. Comparison of two Meta-analysis methods; inverse-variance-weighted average and weighted sum of Z-scores[J]. *Genomics Inform*, 2016, 14(4): 173-180.
- [27] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [28] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations [J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 186.
- [29] 王敏, 李瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 265-270.
- WANG M, LI J. Progress on the role of inflammatory cells in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 265-270.
- [30] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 277-286.
- XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 277-286.
- [31] MALIK R K J, GHURYE R R, LAWRENCE-WATT D J, et al. Galectin-1 stimulates monocyte chemotaxis via the p44/42 MAP kinase pathway and a pertussis toxin-sensitive pathway[J]. *Glycobiology*, 2009, 19(12): 1402-1407.
- [32] GROOTAERT M O J, BENNETT M R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11): 2326-2339.
- [33] HUANG R, HUANG Y, ZENG G, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits intimal hyperplasia, vascular smooth muscle cell excessive proliferation, migration via blocking miR-21/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(8): 918-932.
- [34] GABUNIA K, HERMAN A B, RAY M, et al. Induction of miR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 105: 38-48.
- [35] ICHIKAWA T, UNOKI H, SUN H J, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human Apo(a) transgenic rabbits[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(1): 227-236.
- [36] AL-ANSARI S L, ZEEBREGTS C J, SLART R H J A, et al. Galectins in atherosclerotic disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(5): 164-169.
- [37] DAVÌ G, PATRONO C. Platelet activation and atherothrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24): 2482-2494.
- [38] ROMANIUK M A, RABINOVICH G A, SCHATTNER M. Galectins in the regulation of platelet biology[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1207: 269-283.
- [39] FRY A, LITTLEJOHNS T J, SUDLOW C, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with those of the general population[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(9): 1026-1034.

(此文编辑 许雪梅)