

基于双样本孟德尔随机化方法探究RNA结合蛋白PUM2与缺血性心脏病的相关性

杨提, 张越, 张莲卿, 邓生琼

Relationship between RNA-Binding Protein PUM2 and Ischemic heart disease: a bidirectional Mendelian randomization study

YANG Ti, ZHANG Yue, ZHANG Lianqing, DENG Shengqiong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202508050>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

丹参白术方“异病同治”冠心病、血管性痴呆、特发性膜性肾病的网络药理学作用机制研究

Network pharmacological mechanism of Danshen Baizhu prescription on the treatment of coronary heart disease, vascular dementia and idiopathic membranous nephropathy

药学实践与服务. 2025, 43(3): 143–150 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312027](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312027)

儿童伏立康唑的血药浓度与CYP2C19、CYP2C9和CYP3A5基因多态性的相关性研究

Correlation between plasma concentration of voriconazole and polymorphisms in CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A5 genes in children

药学实践与服务. 2026, 44(2): 76–79, 107 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202402020](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202402020)

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂相关非高血糖性酮症酸中毒的影响因素分析及预测模型建立

Risk factors analysis and prediction model construction of SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis

药学实践与服务. 2026, 44(5): 247–252 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202403056](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202403056)

靶向SARS-CoV-2主蛋白酶的PROTAC设计、合成与蛋白降解活性研究

Design, synthesis and degradation activity of PROTAC targeting SARS-CoV-2 main protease

药学实践与服务. 2025, 43(5): 235–241, 258 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202503063](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202503063)

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30–40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409035)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于双样本孟德尔随机化方法探究 RNA 结合蛋白 PUM2 与缺血性心脏病的相关性

杨 提¹, 张 越², 张莲卿³, 邓生琼¹ (1. 上海市浦东新区公利医院临床药学部, 上海, 200135; 2. 青岛市即墨区人民医院, 临床药学科, 青岛, 266200; 3. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433)

【摘要】 目的 采用双样本孟德尔随机化(MR)法探究 RNA 结合蛋白 PUM2 与缺血性心脏病(IHD)的因果关系, 为 IHD 病因研究及防治提供新靶点。**方法** 从 eQTLGen Consortium 获取 PUM2 顺式 eQTL 数据, 以 FinnGen 数据库 IHD 全基因组关联分析数据为结局, 筛选 PUM2 相关 SNP 作为工具变量。采用逆方差加权法(IVW)为主, 结合加权中位数法进行 MR 分析, 通过 Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归、留一法及 MR-PRESSO 评估异质性、水平多效性及稳健性。**结果** IVW 分析显示 PUM2 水平升高与 IHD 风险降低显著相关($OR=0.7923$, 95% CI : $0.6627 \sim 0.9471$, $P=0.0260$), 加权中位数法结果方向一致($OR=0.7913$, 95% CI : $0.6439 \sim 0.9724$, $P=0.0106$)。敏感性分析未发现异质性及水平多效性, 留一法显示结果稳健。反向 MR 未发现反向因果。**结论** 遗传预测的 PUM2 水平升高可能降低 IHD 风险, PUM2 或为 IHD 潜在保护因子及防治靶点。

【关键词】 RNA 结合蛋白; PUM2; 缺血性心脏病; 孟德尔随机化; 因果关系

【文章编号】 2097-2024(2026)00-0001-06

【DOI】 [10.12206/j.issn.2097-2024.202508050](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202508050)

Relationship between RNA-Binding Protein PUM2 and Ischemic heart disease: a bidirectional Mendelian randomization study

YANG Ti¹, ZHANG Yue², ZHANG Lianqing³, DENG Shengqiong¹ (1. Department of Clinical Pharmacology, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China; 2. Department of clinical pharmacy, People's Hospital of Qingdao Jimo District, Qingdao 266200 China; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To investigate the causal relationship between RNA-binding protein PUM2 and ischemic heart disease (IHD) using two-sample Mendelian randomization (MR), provide new targets for IHD etiology and prevention. **Methods** Cis-eQTL data for PUM2 were obtained from the eQTLGen Consortium, with IHD genome-wide association study data from the FinnGen database as the outcome. PUM2-associated SNPs were selected as instrumental variables. Inverse variance weighted (IVW) method was primarily used, supplemented by weighted median method for MR analysis. Heterogeneity, pleiotropy, and robustness were assessed by Cochran's Q test, MR-Egger regression, leave-one-out analysis, and MR-PRESSO. **Results** IVW analysis showed that higher PUM2 levels were significantly associated with reduced IHD risk ($OR=0.7923$, 95% CI : $0.6627-0.9471$, $P=0.0260$), with consistent results from the weighted median method ($OR=0.7913$, 95% CI : $0.6439-0.9724$, $P=0.0106$). Sensitivity analyses revealed no heterogeneity or pleiotropy, and leave-one-out analysis confirmed robust results. Reverse MR found no evidence of reverse causation. **Conclusion** Genetically predicted higher PUM2 levels may reduce IHD risk, suggesting PUM2 as a potential protective factor and therapeutic target for IHD.

【Key words】 RNA-binding protein; PUM2; Ischaemic heart disease; Mendelian randomization; Causal relationship

缺血性心脏病(Ischaemic heart disease, IHD)由冠状动脉粥样硬化致狭窄/闭塞, 引发心肌缺血坏

死。IHD 是全球主要死因之一, 常表现为心肌梗死(Myocardial infarction, MI), MI 可引发心力衰竭。在美国, IHD 占心力衰竭病因的 50%^[1]; 中国发病率也呈上升趋势^[2]。吸烟、高血压等多种因素可致 IHD^[3,4]。其发病机制复杂, 仍有关键机制未明。

RNA 结合蛋白调控基因表达, 与心血管疾病相关^[5-11]。Pumilio2(PUM2)属 PUF 家族, 是一种 RNA 结合蛋白, 可抑制靶基因表达^[12,13], 还参与细

【基金项目】 基金项目] 上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项资金医疗卫生项目(PKJ2019-Y22)

【作者简介】 杨 提, 硕士, 主管药师, 研究方向: 心血管药理学及临床药学, Email: 1160536733@qq.com

【通信作者】 通信作者] 邓生琼, 副教授, 研究方向: 心血管疾病及临床文本挖掘 Tel: 13764233020, Email: joan0626@shu.edu.cn

胞增殖调控^[14]。即 IHD 中,心肌缺血诱发纤维化^[15], PUM2 可能通过靶基因影响 IHD。本研究用双样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)结合实验,探究 PUM2 与 IHD 因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究选择与 PUM2 显著相关的单核苷酸多

态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(IVs), IDH 作为结局变量;通过单变量双样本 MR 分析评估并确定 PUM2 与 IHD 之间的因果关系;随后采用异质性检验、多效性检验、MR-PRESSO 等方法验证结果的可靠性,并进一步通过敏感性分析确保研究结论的可信度。具体流程如图 1 所示。

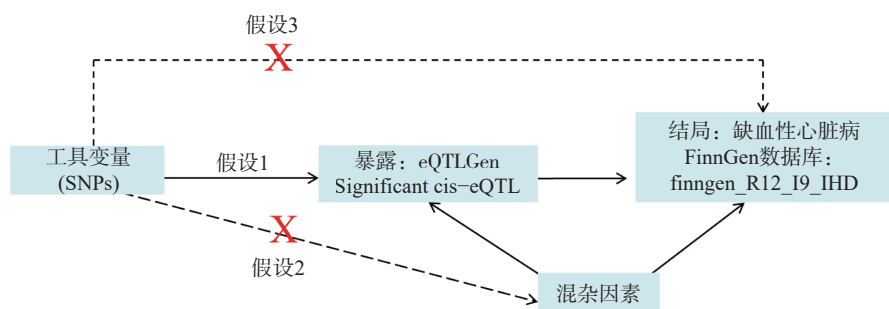


图 1 图 1 MR 核心假设示意图

在开展 MR 分析的过程中,需严格遵循以下几项假设:其一,工具变量要与暴露因素存在强关联性(关联性假设);其二,工具变量不得与结局存在关联(排他性假设);其三,工具变量应独立于任何与暴露或结局紧密相关的混杂因素(独立性假设)。

1.2 数据来源

从 eQTLGen Consortium(<https://www.eqtlgen.org/phase1.html>)平台下载外周血 meta 分析的显著顺式 eQTL 数据,并检索 PUM2,获得可用的 PUM2 顺式 eQTL^[16]。IDH 的数据来 FinnGen 数据库(<https://r12.finnngen.fi/>),包括 500 348 名研究对象(其中 8 408 名 IDH 患者)。IDH 按照国际疾病分类第十版(ICD-10)进行诊断。PUM2 顺式 eQTL 和 IDH 的研究对象均为欧洲人群,且彼此不重叠,能有效减少样本重复引起的偏差,提高研究的准确性和可靠性^[17]。

1.3 工具变量

MR 研究中 IVs 的筛选严格遵循相关性、独立性和排他性假设,具体步骤如下:SNP 的初步筛选:鉴于全基因组显著性水平 $P \leq 5 \times 10^{-8}$ 时,与 PUM2 顺式 eQTL 强相关的显著 SNP 仅 2 个(数量不足),将筛选阈值调整为 $P < 1 \times 10^{-5}$,以获取足量候选 SNP;连锁不平衡的排除:采用 $r^2 < 0.001$ 且区域宽度 10 000 kb 的标准,剔除存在连锁不平衡的 SNP,确保工具变量的独立性,减少等位基因非随机分布的干扰^[18];遗传信息校准:通过等位基因频率分析指

定正向等位基因,并删除回文 SNP,保证遗传信息解读的一致性与准确性;弱工具变量的剔除:计算各 SNP 的 F 统计量(公式: $F = R^2(n-k-1)/[k(1-R^2)]$,其中 n 为暴露因素全基因组关联研究样本量, k 为纳入工具变量数量, R^2 为 SNPs 解释的暴露变异比例),剔除 $F \leq 10$ 的位点^[19];同时通过 R^2 值计算暴露的方差比例,验证工具变量与暴露因素的强相关性,最终确保纳入 MR 分析的 SNP 均满足 $F > 10$ 。经上述步骤筛选后,最终用于 MR 分析的 SNP 共 4 个。

1.4 主要观察指标

观察 PUM2 与 IDH 之间是否存在双向因果关联。利用异质性、水平多效性分析进行敏感性检验,确保结果可靠稳健。

1.5 MR 分析

本研究借助 R 4.4.1 软件中的 TwoSampleMR 0.6.21 包与 MR-PRESSO 1.0 包 MR 分析。在分析过程中,以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)为主,同时辅以加权中位数法(weighted median estimator, WME),以此评估 PUM2 与 IDH 之间的因果关联。由于 IVW 法具有更高的检验效能,因此将其作为本研究的主要分析方法,研究结果的解释也以该方法所得结果为依据^[20]。

1.6 敏感性分析

本研究采用多种统计方法对 IVs 的可靠性进行系统评估。采用 Cochran's Q 检验评估 IVs 间的异质性,以 $P > 0.05$ 为标准判断无显著异质性^[21];通

过 MR-Egger 回归分析检测遗传变异的方向性多效性,其截距项可用于评估水平多效性,当 $P>0.05$ 时提示无显著多效性影响,同时该方法可提供因果效应的一致估计^[22];采用 MR-PRESSO 进一步识别水平多效性并修正潜在离群点,通过排除异常 SNP 以优化分析结果^[23];采用留一法(leave-one-out),即逐一排除单个 SNP 后,以剩余 IVs 重复双样本 MR 分析,以此评估单个 SNP 对总体因果关联的影响程度^[24]。所有统计分析以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.7 伦理声明

本项 MR 分析所采用的数据均源自已公开发表的 GWAS 汇总统计结果。由于在各独立研究开展过程中,相关机构的伦理审查委员会已要求所有参与者提供书面知情同意,因此本研究无需另行申请伦理审批,亦无需再获取参与者的知情同意^[25]。

2 结果

2.1 IVs 的选择结果

本研究共筛选到 4 个敏感 SNPs 进行 PUM2 与 IDH 因果关系的分析,纳入分析的 SNPs 的具体信息见表 1。

表 1 与 PUM2 及 IDH 相关的 SNPs 信息

SNP	EA/OA	EAF	PUM2相关				IDH相关		
			β	SE	P	F	β	SE	P
rs62109732	C/T	0.0376	-0.1438	0.0320	<0.001	19.2515	-0.0343	0.0261	0.1887
rs59231157	G/A	0.0367	-0.1490	0.0323	<0.001	20.1845	-0.0335	0.0265	0.2066
rs10206812	G/A	0.0376	-0.1438	0.0320	<0.001	19.2516	-0.0337	0.0266	0.2049
rs10183906	C/T	0.0376	-0.1438	0.0320	<0.001	19.2515	-0.0337	0.0266	0.2047

EA: 效应等位基因; OA: 其他等位基因; EAF: 效应等位基因频率; β : 回归系数; SE: 标准误差

2.2 双样本 MR 分析结果

本研究主要采用 IVW 法对双样本 MR 结果进行分析(图 2)。结果显示,PUM2 与 IDH 存在显著的因果关联,即,PUM2 水平升高与 IDH 风险降低相关($OR = 0.7923$, $95\%CI: 0.6627 \sim 0.9471$, $P = 0.0260$),为保护性因素(图 3)。进一步分析显示,PUM2 的加权中位数法和 IVW 法分析结果方向一致且有统计学意义,见表 2。反向 MR 分析结果则

表明 IDH 对 PUM2 不存在反向因果关系。

2.3 敏感性分析结果

本研究通过异质性检验、敏感性分析和水平基因多效性检验对结果进行敏感性分析,以确保研究结论的可靠性。异质性检验:采用 Cochran's Q 检验评估纳入分析的 SNPs 异质性。结果显示 IVW 法及 MR-Egger 法的 Q 值分别为 0.0030、0.0004, P 值分别为 0.9999、0.9998,说明所纳入的 SNPs 并不存在显著异质性;基因水平多效性检验:通过 MR-Egger-intercept 检验评估基因水平多效性,所

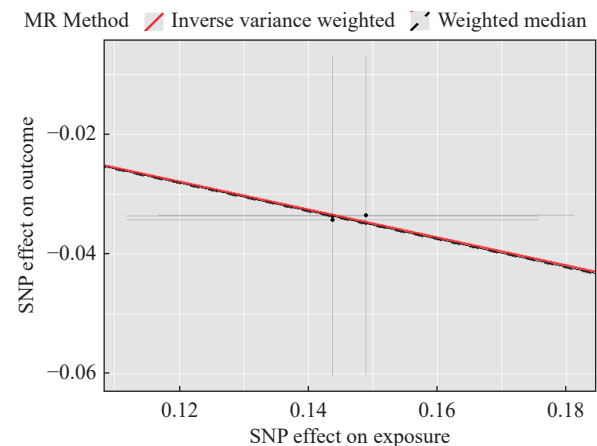


图 2 双样本 MR 分析散点图

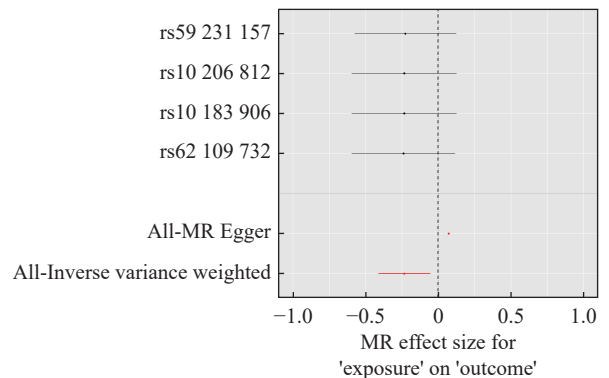


图 3 双样本 MR 分析森林图

表 2 PUM2 与 IDH 的 MR 分析结果

暴露因素	结局	方法	N_{snp}	OR	95% CI	P
PUM2	IDH	IVW	4	0.7923	0.6627 ~ 0.9471	0.0260
PUM2	IDH	WME	4	0.7913	0.6439 ~ 0.9724	0.0106

IVW: inverse-variance weighted; WME: weighted median estimator

得截距项为 $-0.0442(P=0.9640)$,表明 SNPs 无明显水平多效性,说明研究结果被潜在混杂因素影响的可能性较小,见表 3;留一法检验:采用留一法进一步验证结果的可靠性(图 4)。在 MR 分析中依次排除单个 SNP,重复分析、考察剩余 SNPs 对整体

因果估计的影响,结果显示整体因果关系未发生明显变化,说明结果具有稳定性;漏斗图:通过绘制漏斗图(图 5)发现纳入分析的 4 个 SNPs 基本呈对称分布,表明所得的结果较为稳定可靠。

表 3 敏感性分析

暴露	结局	异质性检验			水平基因多效性检验			MR-PRESSO	
		方法	Cochran's Q	P	截距	SE	P	Global Test	P
PUM2	IDH	MR-Egger	0.0004	0.9998	-0.0442	0.8677	0.9640	0.0054	1
		IVW	0.0030	0.9999					

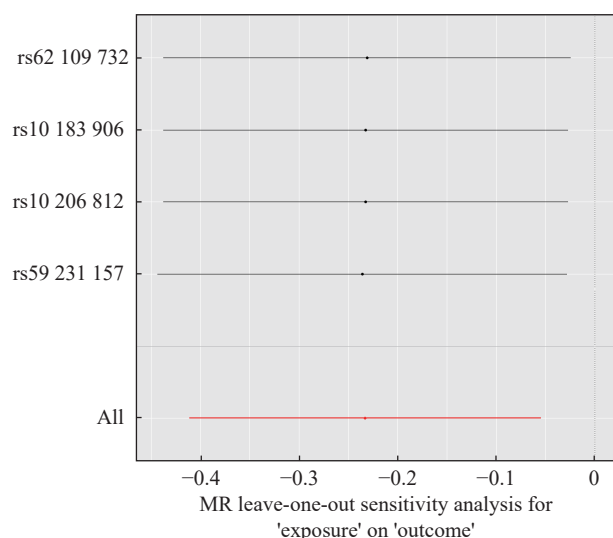


图 4 留一法敏感性分析

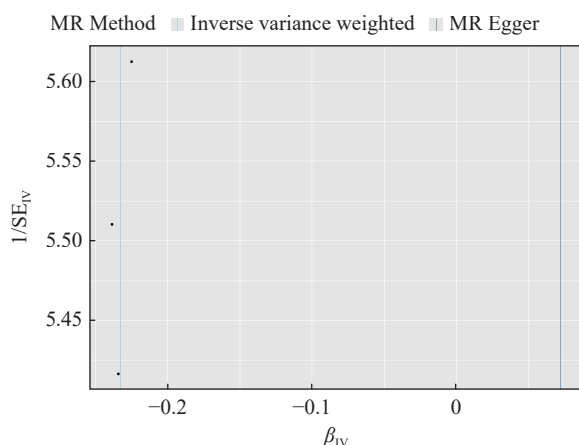


图 5 双样本 MR 分析漏斗图

3 讨论

本研究通过双样本 MR 分析,首次在遗传学层面证实了 RNA 结合蛋白 PUM2 与 IHD 之间的因果关系。结果显示,PUM2 水平升高与 IHD 发病风险降低显著相关(IVW 法: $OR = 0.7923$, 95% CI : $0.6627 \sim 0.9471$, $P = 0.0260$),提示 PUM2 可能是

IHD 的保护性因素。这一发现为理解 IHD 的遗传调控机制提供了新视角,并为其预防和治疗靶点的开发提供了潜在方向。

RNA 结合蛋白在心血管疾病中的作用日益受到关注,已有研究表明此类蛋白通过转录后调控参与血管内皮功能、炎症反应及心肌重构等机制^[5,6]。PUM2 作为 PUF 家族成员,通过与靶 mRNA 3'非翻译区结合抑制翻译起始复合物形成,从而负调控细胞增殖^[12,13]。在 IHD 发生过程中,心肌缺血/坏死可诱发成纤维细胞过度增殖,导致心脏纤维化加重^[15]。本研究结果与此相符,推测 PUM2 可能通过抑制成纤维细胞增殖及胶原合成(如 COL1A1、COL3A1)缓解纤维化进程^[14,26]。此外,PUM2 在心肌细胞存活中的调控作用亦值得注意,如在缺血模型中,其表达变化可影响细胞凋亡通路^[27],从而增强心肌耐受力,降低 IHD 风险。

从机制角度进一步分析,PUM2 作为 RNA 结合蛋白,可能靶向调控下游基因,如 p21 等细胞周期抑制因子,通过抑制翻译过程阻碍 PI3K/AKT 或 MAPK 信号通路的激活,从而负调控细胞增殖^[28]。类似地,在动脉粥样硬化相关研究中, RNA 结合蛋白 GIGYF2 通过上调 STAU1 诱导 mTORC1-S6K1 信号影响内皮衰老^[29],而 PUM2 或通过类似机制抑制炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)表达,减轻斑块形成^[30]。此外,PUM2 可能维持心肌能量代谢稳态,通过调控糖酵解或脂肪酸氧化相关 mRNA(如参与代谢途径的基因)缓解缺血损伤^[31]。这些机制与本研究发现一致,提示 PUM2 在 IHD 保护中的多靶点作用。在 IHD 方面,PUM2 有可能通过类似机制,抑制这些基因或因子的表达,从而阻碍斑块的形成与发展;另外,PUM2 或许能够通过调节心肌细胞内与能量代谢相关基因的 mRNA,如参与糖酵解、脂肪酸氧化等过程基因的 mRNA,维持心肌细胞能量代谢稳态,减轻缺血导致的心肌细胞凋亡,

不过这一机制仍有待后续功能实验进一步验证。

本研究的优势在于:首先,采用 MR 方法,利用遗传变异作为 IVs,有效降低了传统观察性研究中混杂因素和反向因果关系的干扰,增强了因果推断的科学性。其次,通过严格筛选 IVs 并结合 Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归和留一法等多种敏感性分析,全面验证了结果的稳定性,确保了研究的可靠性和可重复性。最后,本研究首次系统探讨了 PUM2 与 IHD 之间的遗传因果关联,为 RNA 结合蛋白在心血管疾病中的潜在作用提供了新见解。

然而,本研究也存在一些局限性:首先,研究数据主要基于欧洲人群,存在种族特异性,其结果在其他族群中的普适性需通过跨人群验证。其次,MR 方法仅能揭示遗传层面的因果关系,未能深入解析 PUM2 在 IHD 发生发展中的具体分子机制,建议结合体外实验和动物模型进一步探索。第三,由于 GWAS 数据限制,本研究未细化分析 PUM2 不同表达水平对 IHD 亚型(如 MI 或不稳定型心绞痛)的差异影响。第四,未纳入环境因素或表观遗传修饰等潜在变量,可能低估了基因-环境交互作用对研究结果的影响。

综上所述,本研究通过双样本 MR 分析确认,PUM2 水平升高与 IHD 发病风险降低呈显著负相关,提示其可能作为 IHD 的潜在保护因子。未来研究可聚焦于:一是利用分子生物学手段明确 PUM2 调控 IHD 的靶基因和信号通路;二是开展多民族队列研究以验证结果的一致性;三是探索基于 PUM2 的干预策略,为 IHD 的精准诊疗提供创新思路。

【参考文献】

- [1] KHATIBZADEH S, FARZADFAR F, OLIVER J, et al. World-wide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1186-1194.
- [2] DING D, WANG M, SU D F, et al. Body mass index, high-sensitivity C-reactive protein and mortality in Chinese with coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135713.
- [3] KASZNICKI J, DRZEWSKI J. Heart failure in the diabetic population - pathophysiology, diagnosis and management[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(3): 546-556.
- [4] PATIL V C, PATIL H V, SHAH K B, et al. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2011, 2(4): 213-222.
- [5] PEREIRA B, BILLAUD M, ALMEIDA R. RNA-binding proteins in cancer: old players and new actors[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(7): 506-528.
- [6] ZHOU B, GUO R. Integrative analysis of significant RNA-binding proteins in colorectal cancer metastasis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9730-9741.
- [7] LUKONG K E, CHANG K W, KHANDJIAN E W, et al. RNA-binding proteins in human genetic disease[J]. *Trends Genet*, 2008, 24(8): 416-425.
- [8] CASTELLO A, FISCHER B, HENTZE M W, et al. RNA-binding proteins in Mendelian disease[J]. *Trends Genet*, 2013, 29(5): 318-327.
- [9] GERSTBERGER S, HAFNER M, TUSCHL T. A census of human RNA-binding proteins[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(12): 829-845.
- [10] OLIVEIRA C, FAORO H, ALVES L R, et al. RNA-binding proteins and their role in the regulation of gene expression in *Trypanosoma cruzi* and *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genet Mol Biol*, 2017, 40(1): 22-30.
- [11] GARIKIPATI V N S, VERMA S K, CHENG Z J, et al. Circular RNA CircFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 4317.
- [12] SPASSOV D S, JURECIC R. The PUF family of RNA-binding proteins: does evolutionarily conserved structure equal conserved function?[J]. *IUBMB Life*, 2003, 55(7): 359-366.
- [13] CAO Q, PADMANABHAN K, RICHTER J D. Pumilio 2 controls translation by competing with eIF4E for 7-methyl guanosine cap recognition[J]. *RNA*, 2010, 16(1): 221-227.
- [14] SHIGUNOV P, SOTELO-SILVEIRA J, KULIGOVSKI C, et al. PUMILIO-2 is involved in the positive regulation of cellular proliferation in human adipose-derived stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(2): 217-227.
- [15] VAN PUTTEN S, SHAFIEYAN Y, HINZ B. Mechanical control of cardiac myofibroblasts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 133-142.
- [16] VAN DER WIJST M, DE VRIES D H, GROOT H E, et al. The single-cell eQTLGen consortium[J]. *eLife*, 2020, 9: e52155.
- [17] ZHANG Z Y, HAN S, SUN X W, et al. Causal relationships between 4 exposure factors and rotator cuff syndrome using mendelian randomization analysis[J]. *Orthop J Sports Med*, 2025, 13(1): 23259671241285860.
- [18] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [19] YAVORSKA O O, BURGESS S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734-1739.
- [20] LIN Z T, DENG Y Q, PAN W. Combining the strengths of inverse-variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(11): e1009922.
- [21] XUE H R, SHEN X T, PAN W. Causal inference in transcriptome-wide association studies with invalid instruments and GWAS summary data[J]. *J Am Stat Assoc*, 2023, 118(543): 1525-1537.
- [22] BAUTISTA L E, SMEETH L, HINGORANI A D, et al. Estimation of bias in nongenetic observational studies using "mendelian triangulation" [J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(9): 675-680.
- [23] MA C C, ZHANG W W, MAO L, et al. Association of gut mi-

- crobiome with risk of intracranial aneurysm: a mendelian randomization study[J]. [BMC Neurol](#), 2023, 23(1): 269.
- [24] WANG S, KANG H. Weak-instrument robust tests in two-sample summary-data Mendelian randomization[J]. [Biometrics](#), 2022, 78(4): 1699-1713.
- [25] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope[J]. [Cold Spring Harb Perspect Med](#), 2022, 12(1): a040501.
- [26] ALI F M, JOHNS N, SALEK S, et al. Correlating the Dermatology Life Quality Index with psychiatric measures: a systematic review[J]. [Clin Dermatol](#), 2018, 36(6): 691-697.
- [27] LEE M H, WU X J, ZHU Y. RNA-binding protein PUM2 regulates mesenchymal stem cell fate *via* repression of JAK2 and RUNX2 mRNAs[J]. [J Cell Physiol](#), 2020, 235(4): 3874-3885.
- [28] GONG Y Y, LIU Z K, YUAN Y H, et al. PUMILIO proteins promote colorectal cancer growth *via* suppressing p21[J]. [Nat Commun](#), 2022, 13(1): 1627.
- [29] NIU F L, LI Z Z, REN Y Y, et al. Aberrant hyper-expression of the RNA binding protein GIGYF2 in endothelial cells modulates vascular aging and function[J]. [Redox Biol](#), 2023, 65: 102824.
- [30] GOSWAMI S K, RANJAN P, DUTTA R K, et al. Management of inflammation in cardiovascular diseases[J]. [Pharmacol Res](#), 2021, 173: 105912.
- [31] DUAN X W, LIU X G, ZHAN Z Z. Metabolic regulation of cardiac regeneration[J]. [Front Cardiovasc Med](#), 2022, 9: 933060.
- [收稿日期] 2025-08-21 [修回日期] 2025-12-10
[本文编辑] 蔺淼