

睡眠呼吸暂停综合征与中风之间的遗传关联： 一项中介孟德尔随机化研究



陈 慰¹, 王 晔²

1. 武汉市第一医院急诊医学科 (武汉 430022)

2. 武汉大学人民医院内分泌科 (武汉 430060)

【摘要】目的 基于孟德尔随机化 (MR) 从遗传学角度探讨睡眠呼吸暂停综合征 (SAS) 与中风之间的因果关系及血清代谢物可能起的中介作用。**方法** 采用双样本双向 MR 方法探讨 SAS 对中风及其亚型的影响, 并以血清代谢物为中介行 MR 分析。以逆方差加权法 (IVW) 为主要方法评估暴露和结局之间因果关系, 并进行敏感性分析等评估结果的异质性和多效性。**结果** MR 分析显示 SAS 与腔隙脑梗死 [OR=1.144, 95%CI (1.014, 1.291), $P < 0.05$] 和大动脉粥样硬化型缺血性中风 [OR=1.118, 95%CI (1.028, 1.371), $P < 0.05$] 存在显著相关性。中介效应显示, SAS 通过提高 N6- 氨基苏氨酰腺苷 [$\beta=0.020$, 95%CI (0.001, 0.038), $P=0.035$] 和 4- 羟苯基丙酮酸 [$\beta=0.019$, 95%CI (0.001, 0.036), $P=0.037$] 两种代谢物水平增加大动脉粥样硬化型缺血性中风发生风险。**结论** SAS 和腔隙脑梗死、大动脉粥样硬化型缺血性中风之间在遗传学上存在因果关系, 且血清代谢物水平变化可能是 SAS 与大动脉粥样硬化型缺血性中风之间存在因果关系的潜在机制。

【关键词】 睡眠呼吸暂停综合征; 中风; 孟德尔随机化; 血清代谢物

【中图分类号】 R 743.3 **【文献标识码】** A

Genetic association between sleep apnea syndrome and stroke: a mediated Mendelian randomization study

CHEN Wei¹, WANG Ye²

1. Department of Emergency Medicine, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China.

2. Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China.

Corresponding author: WANG Ye, Email: wye2018@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the causal relationship between sleep apnea syndrome (SAS) and stroke and the possible mediating role of serum metabolites from a genetic perspective based on Mendelian randomization (MR). **Methods** A two-sample bidirectional MR approach was used to explore the effect of SAS on stroke and its subtypes, and serum metabolites were used as mediators for MR analysis. The inverse-variance weighted (IVW) method was considered as the primary method to evaluate the causal relationship between exposure and outcome. Additionally, sensitivity analyses were performed to evaluate pleiotropy and heterogeneity. **Results** Two-sample bidirectional MR showed that there was a significant correlation between SAS and lacunar infarction [OR=1.144, 95%CI (1.014, 1.291), $P < 0.05$] and large artery atherosclerotic ischemic stroke [OR=1.118, 95%CI (1.028, 1.371), $P < 0.05$]. Mediating effects showed that SAS increased the

risk of large artery atherosclerotic ischemic stroke by increasing the levels of N6-carbamoylthreonyl adenosine [$\beta=0.020$, 95%CI (0.001, 0.038), $P=0.035$] and 4-hydroxyphenylpyruvic acid [$\beta=0.019$, 95%CI (0.001, 0.036), $P=0.037$]. **Conclusion** There is a causal relationship in genetics between SAS, lacunar infarction, and large artery atherosclerotic ischemic stroke, and changes in serum metabolite levels may be a potential mechanism underlying the causal relationship between SAS and large artery atherosclerotic ischemic stroke.

【Keywords】 Sleep apnea syndrome; Stroke; Mendelian randomization; Serum metabolites

睡眠呼吸暂停综合征 (sleep apnea syndrome, SAS) 是一种常见临床疾病, 严重威胁人类健康, 主要表现为睡眠时反复呼吸停止或浅呼吸^[1], 其中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSA) 最为常见, 其全球患病率估计为 9%~38%, 有些国家甚至超过 50%^[2]。中风是全球成人死亡第二大病因^[3], 尤以缺血性中风最为常见, 约占 80%。近年研究证实 SAS 与中风之间存在显著双向关系。一方面, SAS 被认为是中风重要独立危险因素^[4-5]。研究表明, SAS 通过间歇性缺氧、交感神经过度激活、系统性炎症和氧化应激等机制, 导致血压波动、血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化, 显著增加中风风险^[6-7]。另一方面, 中风本身也可能诱发或加重 SAS^[8]。此外, 中风后长期卧床和药物使用也可能对睡眠呼吸模式产生负面影响^[9]。虽然 SAS 和中风之间的联系已达成共识, 但目前仍缺乏关于二者间确切因果关系的研究。

代谢组学是一门研究生物样本中代谢反应中间或最终产物的科学, 旨在识别疾病或代谢过程中的生物标志物。代谢物水平受多种因素影响, 包括遗传、生活方式和疾病等; 同时, 代谢物也可以影响疾病并成为治疗靶点^[10]。目前代谢组学已成为 SAS 和中风研究的有效工具^[11-13]。其中, Mohit 等^[12]基于代谢学工具发现在 OSA 患者中常见的代谢紊乱 (如脂质代谢异常、氨基酸代谢失调等), 可通过诱发炎症反应、氧化应激等机制增加中风风险。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 通过使用遗传变异作为工具变量 (instrumental variables, IVs) 来推断暴露与结果的潜在因果关系。由于遗传变异在减数分裂和受精过程中随机分配, 类似于天然的“随机对照试验”^[14], 据此, 本研究拟采用 MR 评估中风和 SAS 之间是否存在双向因果关系, 并以血清代谢物为中介变量进行分析, 旨在从遗传学角度探讨 SAS 与中风之间的因果关系及血清代谢物可能起到的中介作用。

1 资料与方法

1.1 研究设计

以 SAS 为暴露因素、中风为结局因素, 以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为 IVs, 采用双样本双向 MR 分析方法探究 SAS 对中风的影响。使用双样本 MR 分析方法筛选与中风相关的血清代谢物, 并探讨其是否受 SAS 影响, 以确定血清代谢物是否在 SAS 与中风间存在中介效应, 流程图如图 1 所示。

1.2 数据来源

不同类型中风和 SAS 相关数据来源于 IEU Open GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 详见表 1。血清代谢物 GWAS 汇总数据来源于 GWAS Catalog 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)^[15]。研究数据均为开放获取, 无需伦理委员会审批。

1.3 工具变量筛选

对于 SAS, 以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为筛选条件进行过滤; 对于血清代谢物, 因其作为中介变量, 变化可能更细微, 适当放宽代谢物筛选标准有助于发现更多潜在中介变量, 据此以 $P < 1 \times 10^{-5}$

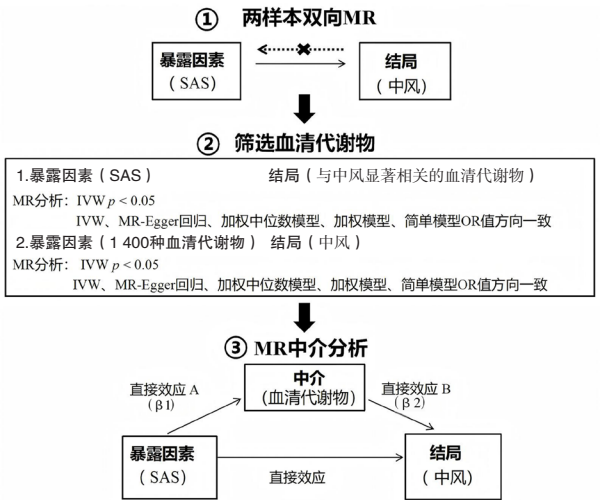


图1 研究流程图

Figure 1. Flow chart of the study

表1 SAS与中风MR分析相关数据

Table 1. Characteristics of samples used in the two-sample MR study between SAS and stroke

年份	变量	(病例数/对照数)	SNP数量	PubMed ID	人群
2018	中风	40 585/406 111	7 633 440	29531354	欧洲
2021	缺血性中风	11 929/472 192	24 174 314	34594039	欧洲
2018	缺血性中风 (大动脉粥样硬化型)	4 373/406 111	8 418 349	29531354	欧洲
2018	缺血性脑卒中 (小血管)	5 386/192 662	8 280 845	29531354	欧洲
2021	腔隙脑梗死	6 030/248 929	6 909 434	33773637	欧洲
2018	缺血性中风 (心源性栓塞型)	7 193/406 111	8 271 294	29531354	欧洲
2021	SAS	13 818/463 035	24 183 940	34594039	欧洲

注：SAS.睡眠呼吸暂停综合征。

为筛选条件进行过滤；且为获得独立的 IVs，设置连锁不平衡系数 $r^2 < 0.001$ 、区域宽度为 kb=10 000。此外，为了减轻弱 IVs 造成的潜在偏差，仅纳入 F 统计值 > 10 的 IVs 作为后续分析的强 IVs^[16]。采用双样本双向 MR 分析方法探讨 SAS 对中风及其亚型的影响，对存在因果关系者再以血清代谢物为中介行 MR 分析。

1.4 统计学分析

1.4.1 双样本双向MR分析

分别采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median estimator, WME)、加权模型、简单模型 5 种统计学方法进行分析，并以 IVW 法作为评价两种疾病之间因果关系的主要方法；采用 Cochran's Q 检验判断异质性、MR-Egger 和 MR-PRESSO 法检验多效性；采用散点图、森林图、漏斗图和留一法对结果稳定性进行综合分析。

1.4.2 中介MR分析

以 SAS 为暴露因素，与中风相关的血清代谢物为结局变量行 MR 分析，取 IVW 法 $P < 0.05$ 且上述 5 种统计学分析方法 OR 值方向均一致的代谢物，作为与中风相关的代谢物，并获得 SAS 与代谢物之间的效应系数 β_1 ；以血清代谢物为暴露因素，中风为结局变量行 MR 分析，同样以 IVW 法 $P < 0.05$ 且上述 5 种统计学分析方法 OR 值方向均一致为条件，进一步筛选代谢物，并获得代谢物与中风之间的效应系数 β_2 ，计算中

介效应和中介效应比，并行分布检验，若置信区间不包含 0，则认为中介效应显著，中介效应值 $=\beta_1 \times \beta_2$ 。

2 结果

2.1 工具变量

以 SAS 为暴露因素，中风及其各亚型为结局变量，根据筛选标准 ($P < 5 \times 10^{-6}$, $r^2 < 0.001$, kb=10 000, F 值 > 10) 对 IVs 进行筛选，各结局变量纳入 MR 分析的 SNPs 详见表 2。对于血清代谢物，根据筛选标准 ($P < 1 \times 10^{-5}$, $r^2 < 0.001$, kb=10 000, F 值 > 10) 对 IVs 进行筛选，得到 34 843 个与血清代谢物显著相关的 SNPs 纳入 MR 分析。

2.2 SAS与中风的因果关系

2.2.1 MR分析

双样本 MR 分析结果显示，SAS 与腔隙脑梗死 [OR=1.144, 95%CI (1.014, 1.291), $P < 0.05$] 和大动脉粥样硬化型缺血性中风 [OR=1.118, 95%CI (1.028, 1.371), $P < 0.05$] 间存在显著相关性，SAS 可增加腔隙脑梗死和大动脉粥样硬化型缺血性中风的发生风险；而 SAS 与中风、缺血性中风、缺血性脑卒中 (小血管)、缺血性中风 (心源性栓塞型) 间无因果关系。反向 MR 分析结果显示，腔隙脑梗死和大动脉粥样硬化型缺血性中风与 SAS 发病风险间相关性不显著 (表 2)。

表2 SAS与中风双样本双向MR分析

Table 2. Two-sample bidirectional MR analysis between SAS and stroke

结局因素	暴露因素	方法	SNP数	OR值 (95%CI)	P值
中风	SAS	IVW	27	1.031 (0.981, 1.081)	0.229
缺血性中风	SAS	IVW	34	1.033 (0.979, 1.090)	0.236
缺血性中风 (大动脉粥样硬化型)	SAS	IVW	30	1.188 (1.028, 1.371)	0.019

续表2

结局因素	暴露因素	方法	SNP数	OR值 (95%CI)	P值
缺血性脑卒中 (小血管)	SAS	IVW	30	1.081 (0.943, 1.239)	0.262
缺血性中风 (心源性栓塞型)	SAS	IVW	30	1.088 (0.944, 1.253)	0.246
腔隙脑梗死	SAS	IVW	24	1.144 (1.014, 1.291)	0.028
SAS	缺血性中风 (大动脉粥样硬化型)	IVW	4	0.992 (0.931, 1.056)	0.797
SAS	腔隙脑梗死	IVW	3	1.149 (0.895, 1.474)	0.275

注: SAS.睡眠呼吸暂停综合征; IVW.逆方差加权法。

2.2.2 敏感性分析

Cochran's *Q* 检验未检测到异质性 ($P > 0.05$), MR-Egger 和 MR-PRESSO 法亦未检测到多效性 ($P > 0.05$); 留一法显示结果未受单个 SNP 的影响, 散点图、森林图、漏斗图等均显示 SAS 与腔隙脑梗死和大动脉粥样硬化型缺血性中风的正向因果关系较为稳健 (附件)。

2.3 血清代谢物的中介效应

2.3.1 血清代谢物在SAS与大动脉粥样硬化型缺血性中风间的中介效应

以血清代谢物为暴露因素, 大动脉粥样硬化型缺血性中风为结局变量行 MR 分析, 结果显示 67 种代谢物与大动脉粥样硬化型缺血性中风存在因果关系。以 SAS 为暴露因素, 与中风相关的血清代谢物为结局变量行 MR 分析, 从中筛选出 11 种代谢物。中介效应分析结果显示, N6-氨基苏氨酸腺

苷 [$\beta=0.020$, 95%CI (0.001, 0.038), $P=0.035$] 和 4-羟苯基丙酮酸 [$\beta=0.019$, 95%CI (0.001, 0.036), $P=0.037$] 两种代谢物中介效应达到统计学意义, 见表 3。其 MR 分析结果如表 4 所示, 推测 SAS 可能通过影响这两种代谢物的水平增加大动脉粥样硬化型缺血性中风的发生风险。

2.3.2 血清代谢物在SAS与腔隙脑梗死间的中介效应

以血清代谢物为暴露因素, 腔隙脑梗死为结局变量行 MR 分析, 结果显示 37 种代谢物与腔隙脑梗死存在因果关系; 以 SAS 为暴露因素, 与脑梗死相关的血清代谢物为结局变量行 MR 分析, 从中筛选出 2 种代谢物。中介效应分析结果显示, 这 2 种代谢物的中介效应值置信区间均包含零, 提示 SAS 不能通过影响代谢物水平增加腔隙脑梗死的发生风险。

表3 SAS通过代谢物对大动脉粥样硬化型缺血性中风的中介作用

Table 3. The mediating effect of SAS on large artery atherosclerotic ischemic stroke through metabolites

代谢物	总效应	β_1	β_2	中介效应		中介比例
	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)	P值	(95%CI)
N6-氨基苏氨酸腺苷	0.172 (0.028, 0.316)	0.091 (0.013, 0.169)	0.217 (0.065, 0.369)	0.020 (0.001, 0.038)	0.035	11.5% (0.827%, 22.1%)
4-羟苯基丙酮酸	0.172 (0.028, 0.316)	0.109 (0.023, 0.195)	0.172 (0.022, 0.322)	0.019 (0.001, 0.036)	0.037	10.9% (0.661%, 21.1%)

表4 代谢物为介质的MR分析

Table 4. MR analysis with metabolites as mediators

暴露	结局	方法	SNP数	OR值 (95%CI)	P值
SAS	4-羟苯基丙酮酸	IVW	32	1.115 (1.023, 1.216)	0.013
4-羟苯基丙酮酸	大动脉粥样硬化型缺血性中风	IVW	23	1.188 (1.022, 1.380)	0.025
SAS	N6-氨基苏氨酸腺苷	IVW	32	1.095 (1.013, 1.184)	0.022
N6-氨基苏氨酸腺苷	大动脉粥样硬化型缺血性中风	IVW	28	1.243 (1.068, 1.446)	0.005

注: SAS.睡眠呼吸暂停综合征; IVW.逆方差加权法。

3 讨论

尽管 SAS 和中风之间的相关关系已得到广泛认可, 但两者间确切的因果关系仍缺乏深入的研

究。本文采用 MR 法从遗传学水平发现 SAS 是大动脉粥样硬化型缺血性中风和腔隙脑梗死的危险因素。进一步研究显示, 部分血清代谢物与中风间存在因果关系, 与其他研究结论一致, 即血清

代谢物是中风的危险因素。研究发现血液中脂质、氨基酸及能量代谢等相关代谢物与中风风险密切相关^[17]；另有研究采用 MR 法发现多种代谢物（如脂质和氨基酸代谢物）与腔隙脑梗死发生风险显著相关^[18]。本研究还发现部分血清代谢物与 SAS 亦显著相关，提示 SAS 可能导致某些代谢物水平变化。目前，越来越多研究关注 SAS 代谢组学变化。Mohit 等^[19]表明 OSA 可能通过诱导代谢紊乱影响疾病的进展。Zhang 等^[20]发现 OSA 患者代谢物谱在不同种族/民族中表现出高度一致性，并鉴定出一组与 OSA 密切相关的代谢物。还有研究表明，反复发作的呼吸暂停可导致机体炎症细胞因子水平升高以及氧化应激增加，从而造成生物体内代谢组学变化^[21]。这些研究均提示 SAS 患者代谢组学发生变化，与本研究 MR 结果一致。

本研究结果显示，SAS 可能通过改变 N6-氨基苏氨酸腺苷和 4-羟苯基丙酮酸 2 种代谢物的水平从而诱发大动脉粥样硬化型缺血性中风。N6-氨基苏氨酸腺苷是一种核苷酸代谢物，与高血压进展密切相关，而高血压又是中风的主要危险因素^[22]，因此 N6-氨基苏氨酸腺苷可能是中风的诱发因素之一。另一方面，N6-氨基苏氨酸腺苷也被证明与炎症标志物白介素 6（IL-6）相关^[23]，而 IL-6 在中风进程中起着重要作用^[24]；此外，缺氧可诱导 IL-6 表达^[25]。据此推测，缺氧可能通过诱导 IL-6 水平升高而增加中风风险，而 N6-氨基苏氨酸腺苷可能与之有关。这些证据进一步支持了本研究结论，且其具体机制可能与血压升高和炎症反应有关。另外，白质高强度区域（WMH）在人脑加权磁共振图像中被确定为亮度增强区域，是中风、痴呆的主要危险因素。WMH 的基本特征是髓鞘和轴突丢失以及轻度胶质细胞增生^[26]。其中较高水平的羟苯基丙酮酸与 WMH 区域密切相关。羟苯基丙酮酸双加氧酶活性降低可能是 WMH 和血液中较高羟苯基丙酮酸水平之间的关键机制，且羟苯基丙酮酸双加氧酶活性需要氧气才能将羟苯基丙酮酸进行代谢转化，因此缺氧可促进羟苯基丙酮酸积累^[27]。据此推测，缺氧可能通过引起羟苯基丙酮酸水平升高导致 WMH 区域面积增加，从而诱发中风，与本研究 MR 分析结果一致，其具体机制可能与髓鞘和轴突丢失以及胶质细胞增生有关。

本研究存在一定局限：①研究人群主要为欧洲人种，结果普适性受限；②使用的数据集中可能存在未测量的混杂因素，对结果造成一定偏倚；③受样本量不足或统计效能偏低的影响，本研究中部分代谢物未达到显著性水平，可能低估代谢物与中风的相关性，未来仍需更多的样本进行研究。

综上所述，本研究通过 MR 分析建立了 SAS 与腔隙性中风、大动脉粥样硬化型缺血性中风风险升高之间的因果关系，并发现 N6-氨基苏氨酸腺苷和 4-羟苯基丙酮酸两种代谢物介导了部分因果效应。缺乏实验验证，未来应通过细胞实验和动物模型进一步验证这两种代谢物的具体作用机制，以明确其在 SAS 和中风之间的中介角色。

附件见《医学新知》官网附录（<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202412052.pdf>）

伦理声明：不适用

作者贡献：数据采集、分析与论文撰写：陈慰；研究设计与论文撰写、审阅：王晔

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可在<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>和<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>网站获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, et al. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications[J]. *Respirology*, 2020, 25(7): 690–702. DOI: [10.1111/resp.13838](https://doi.org/10.1111/resp.13838).
- 2 Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687–698. DOI: [10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5).
- 3 Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990–2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897–e906. DOI: [10.1016/S2468-2667\(21\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00228-0).
- 4 Liu X, Lam DC, Chan K, et al. Prevalence and determinants of sleep apnea in patients with stroke: a Meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(12): 106129. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106129](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106129).
- 5 Hoang-Anh T, Duong-Minh Q, Nguyen-Thi-Y N, et al. Study

- of the obstructive sleep apnea syndrome in cerebral infarction patients[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1132014. DOI: [10.3389/fneur.2023.1132014](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1132014).
- 6 Dong R, Dong Z, Liu H, et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cerebrovascular disease: a systematic review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1471–1480. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048).
- 7 Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(1): 142–150. DOI: [10.1183/13993003.01897-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2015).
- 8 Culebras A. Sleep apnea and stroke: a dynamic duo[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2024, 75: 101943. DOI: [10.1016/j.smr.2024.101943](https://doi.org/10.1016/j.smr.2024.101943).
- 9 Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, et al. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke[J]. *Sleep*, 2015, 38(9): 1431–1437. DOI: [10.5665/sleep.4984](https://doi.org/10.5665/sleep.4984).
- 10 Jacob MV, Lopata AL, Dasouki M, et al. Metabolomics toward personalized medicine[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2017, 38(3): 221–238. DOI: [10.1002/mas.21548](https://doi.org/10.1002/mas.21548).
- 11 Li W, Shao C, Li C, et al. Metabolomics: a useful tool for ischemic stroke research[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(9): 968–983. DOI: [10.1016/j.jpha.2023.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.05.015).
- 12 Mohit, Tomar MS, Sharma D, et al. Emerging role of metabolomics for biomarker discovery in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(4): 1247–1254. DOI: [10.1007/s11325-022-02730-y](https://doi.org/10.1007/s11325-022-02730-y).
- 13 Kharouba M, Patel DD, Jaber RH, et al. Metabolomic analysis in neurocritical care patients[J]. *Metabolites*, 2023, 13(6): 745. DOI: [10.3390/metabo13060745](https://doi.org/10.3390/metabo13060745).
- 14 Davey SG, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89–R98. DOI: [10.1093/hmg/ddu328](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328).
- 15 Li Q, Wei Z, Zhang Y, et al. Causal role of metabolites in non-small cell lung cancer: Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0300904. DOI: [10.1371/journal.pone.0300904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300904).
- 16 Bowden J, Del GMF, Minelli C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I² statistic[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1961–1974. DOI: [10.1093/ije/dyw220](https://doi.org/10.1093/ije/dyw220).
- 17 Vojinovic D, Kalaoja M, Trompet S, et al. Association of circulating metabolites in plasma or serum and risk of stroke: Meta-analysis from 7 prospective cohorts[J]. *Neurology*, 2021, 96(8): e1110–e1123. DOI: [10.1212/wnl.0000000000001236](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001236).
- 18 Guo MN, Hao XY, Tian J, et al. Human blood metabolites and lacunar stroke: a Mendelian randomization study[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 109–116. DOI: [10.1177/17474930221140792](https://doi.org/10.1177/17474930221140792).
- 19 Mohit, Tomar MS, Araniti F, et al. Identification of metabolic fingerprints in severe obstructive sleep apnea using gas chromatography–mass spectrometry[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1026848. DOI: [10.3389/fmolb.2022.1026848](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1026848).
- 20 Zhang Y, Ngo D, Yu B, et al. Development and validation of a metabolite index for obstructive sleep apnea across race/ethnicities[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21805. DOI: [10.1038/s41598-022-26321-9](https://doi.org/10.1038/s41598-022-26321-9).
- 21 Stanek A, Brozyna-Tkaczyk K, Myslinski W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9681595. DOI: [10.1155/2021/9681595](https://doi.org/10.1155/2021/9681595).
- 22 McCarthy J, Yang J, Clissold B, et al. Hypertension management in stroke prevention: time to consider primary aldosteronism[J]. *Stroke*, 2021, 52(10): e626–e634. DOI: [10.1161/STROKEAHA.120.033990](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033990).
- 23 Lustgarten MS, Fielding RA. Metabolites associated with circulating interleukin-6 in older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(9): 1277–1283. DOI: [10.1093/gerona/glw039](https://doi.org/10.1093/gerona/glw039).
- 24 Monsour M, Croci DM, Agazzi S, et al. Contemplating IL-6, a double-edged sword cytokine: which side to use for stroke pathology?[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(2): 493–497. DOI: [10.1111/ens.14041](https://doi.org/10.1111/ens.14041).
- 25 Wang G, Wang J, Li X, et al. Hypoxia and TNF- α synergistically induce expression of IL-6 and IL-8 in human fibroblast-like synoviocytes via enhancing TAK1/NF- κ B/HIF-1 α Signaling[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 912–924. DOI: [10.1007/s10753-022-01779-x](https://doi.org/10.1007/s10753-022-01779-x).
- 26 Moroni F, Ammirati E, Hainsworth AH, et al. Association of white matter hyperintensities and cardiovascular disease: the importance of microcirculatory disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(8): e010460. DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.120.010460](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010460).
- 27 Sliz E, Shin J, Ahmad S, et al. Circulating metabolome and white matter hyperintensities in women and men[J]. *Circulation*, 2022, 145(14): 1040–1052. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056892](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056892).

收稿日期: 2024 年 12 月 10 日 修回日期: 2025 年 02 月 17 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 陈慰, 王晔. 睡眠呼吸暂停综合征与中风之间的遗传关联: 一项中介孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(8): 926–931. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412052](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412052).
Chen W, Wang Y. Genetic association between sleep apnea syndrome and stroke: a mediated Mendelian randomization study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(8): 926–931. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412052](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412052).