

全蛋白质组孟德尔随机化分析探索不宁腿综合征的药物治疗靶点



张沁丽¹, 许 华², 韩秀燕², 刘 红¹

1. 长治医学院附属和平医院神经内科 (山西长治 046000)
2. 长治医学院第一临床学院 (山西长治 046000)

【摘要】目的 通过全蛋白质组孟德尔随机化 (MR) 方法评估血浆蛋白与不宁腿综合征 (RLS) 的因果关系, 探索 RLS 治疗新靶点。**方法** 从英国生物样本数据库获取血浆蛋白的全基因组关联分析 (GWAS) 数据, 从 FinnGen R11 版本数据库提取 RLS 的 GWAS 数据, 进行共定位分析以确定血浆蛋白和 RLS 之间共有的因果变异。**结果** MR 分析显示, 血浆蛋白 ASPSCR1 [OR=0.678, 95%CI (0.544, 0.847)]、C1QTNF5 [OR=0.526, 95%CI (0.367, 0.752)] 对 RLS 具有保护作用; 血浆蛋白 KRT19 [OR=1.769, 95%CI (1.283, 2.439)]、LAT2 [OR=5.536, 95%CI (2.206, 13.893)] 与 RLS 发病风险升高相关。共定位分析发现 4 种血浆蛋白中, LAT2 有强的因果变异关系, 而 ASPSCR1、C1QTNF5、KRT19 有中等强度的因果变异关系。蛋白功能网络提示, 与 RLS 相关的蛋白关联基因在糖跨膜转运蛋白活性、碳水化合物跨膜转运活性、Fc 受体信号通路显著富集。**结论** 本研究鉴定了 4 种血浆蛋白与 RLS 的因果关系, 为 RLS 治疗提供了潜在的治疗靶点, 但仍需进一步的研究加以证实。

【关键词】 不宁腿综合征; 孟德尔随机化; 药物靶标; 血浆蛋白质组学

【中图分类号】 R 741 **【文献标识码】** A

Identification of potential drug targets for restless legs syndrome by Mendelian randomization analysis based on plasma proteomics

ZHANG Qinli¹, XU Hua², HAN Xiuyan², LIU Hong¹

1. Department of Neurology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

2. The First Clinical College, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Corresponding author: LIU Hong, Email: hpsjbxjys@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the causal relationship between plasma proteins and restless legs syndrome (RLS) by proteome-wide Mendelian randomization (MR) and to explore new therapeutic targets for RLS. **Methods** Genome-wide association studies (GWAS) data of plasma proteins were obtained from the UK Biobank, and GWAS data of RLS were extracted from the FinnGen R11 database. Colocalization analysis was performed to identify the common causal variants between plasma proteins and RLS. **Results** MR analysis showed that plasma proteins ASPSCR1 [OR=0.678, 95%CI (0.544, 0.847)] and C1QTNF5 [OR=0.526, 95%CI (0.367, 0.752)] had a protective effect on RLS; plasma proteins KRT19 [OR=1.769, 95%CI (1.283, 2.439)] and LAT2 [OR=5.536, 95%CI (2.206, 13.893)] were associated with the increased risk of RLS. Colocalization analysis showed that among the 4 plasma proteins, LAT2 had a strong causal variation

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411241

通信作者: 刘红, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: hpsjbxjys@163.com

yxxz.whuzhmedj.com

relationship, while ASPSCR1, C1QTNF5, and KRT19 had a moderate causal variation relationship. The protein functional network suggested that protein-associated genes related to RLS were significantly enriched in sugar transmembrane transporter activity, carbohydrate transmembrane transport activity, and Fc receptor signaling pathway. **Conclusion** This study identifies the causal relationship between 4 plasma proteins and RLS, which provides potential therapeutic targets for the treatment of RLS, but further studies are needed to confirm it.

【Keywords】 Restless legs syndrome; Mendelian randomization; Drug targets; Plasma proteomics

不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是一种常见的主要累及腿部的中枢性感运动障碍性疾病, 其典型临床表现为睡眠期间或睡前双下肢有不舒服的感觉及强烈移动腿的冲动, 因此被归类为睡眠相关运动障碍^[1]。欧美国家 RLS 的患病率为 3.9%~14.3%^[2], 亚洲人群发病率相对较低, 为 0.1%~3.0%^[3], 上海部分农村成人患病率为 1.39%^[4]。RLS 的治疗手段包括非药物 (按摩或温浴) 和药物治疗, 一线药物治疗方案包括铁替代治疗, 或者使用加巴喷丁-恩那卡比或普瑞巴林, 以及多巴胺受体激动剂如普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀等^[5]。一项 Meta 分析结果显示, 加巴喷丁-恩那卡比可能是治疗 RLS 最有效的药物, 但易出现嗜睡和头晕等不良反应^[6]。因此, 为更好地提高患者的生活质量, 寻求更有效的治疗策略至关重要。

血浆蛋白在多种生物过程中均发挥着至关重要的作用, 如信号传导、运输、生长、修复和免疫防御等, 血浆蛋白的失调已被证实参与多种疾病的发生发展, 这使其成为药物研发的重要靶点^[7]。研究表明, 铁调素作为一种血浆蛋白在 RLS 患者中异常升高, 针对铁调素通路的干预, 如靶向其调控分子或受体, 是当前 RLS 新药研发的潜在策略^[8]。基于血浆蛋白的功能特性, 探索更多 RLS 治疗靶点, 是开发新型治疗药物的重要研究方向。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析是发现新的治疗靶点的新兴工具^[9-10], 全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 可确定染色体上调节蛋白质表达的特定单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP), 这些 SNP 是影响蛋白质丰度的数量性状位点 (protein quantitative trait loci, pQTL)^[11]。MR 使用 pQTL 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 探索暴露与结果之间的潜在因果关系, 可筛选药物靶点和生物标志物^[12-13], 与观察性研究相比,

MR 有助于减少混杂因素的影响, 从而增强因果关系的可靠性。本研究旨在应用 GWAS 数据和血浆的 pQTL 数据通过 MR 方法探索 RLS 潜在药物靶点的血浆蛋白。

1 资料与方法

1.1 数据来源

血浆 pQTL 来自英国生物样本数据库 (UK Biobank-ppp), 该数据库包含了来自 54 219 名参与者的 2 940 种血浆蛋白的 GWAS 数据, 涵盖了血浆中丰度较高、可稳定检测的大部分蛋白质, 包括细胞因子、趋化因子、生长因子、激素、酶、受体、载脂蛋白、补体成分、组织渗漏蛋白等, 涉及几乎所有生物学通路, 是目前最大最全面的血浆蛋白质组数据库^[14]。RLS 的 GWAS 数据来自 FinnGen R11 数据库, 包含欧洲 3 198 例 RLS 患者和 408 983 例对照。验证队列中 RLS 的 GWAS 数据来自国际 EU-RLS-GENE 联盟, 包含 7 248 例 RLS 患者、19 802 例对照。研究样本均为欧洲血统人群, 以避免因种族差异引起的偏差。

1.2 IVs 的筛选

本研究中血浆蛋白 pQTL 的 IVs 筛选条件如下: ① cis-pQTL 的阈值为基因区域上下游 1 Mb 范围内的 SNP; ②与血浆蛋白高度相关的 SNP 显著阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$; ③去除连锁不平衡以保证 IVs 之间的独立性 ($r^2 < 0.001$, kb=10 000)^[15]; ④ $F > 10$, 以排除弱 IVs^[16]。

1.3 统计学分析

1.3.1 MR 分析

本研究采用两样本 MR 分析方法, 血浆蛋白作为暴露因素, RLS 作为结局, pQTL 的筛选条件同上。研究使用 R 4.3.2 软件进行数据处理和统计分析, 并调用商业化 R 包 MendelR (版本 2.0, 闾上医学科技有限公司) 进行 MR 分析。采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法、加权众数法、

Wald 比值法 (Wald ratio) 等 5 种方法探索血浆蛋白和 RLS 之间的潜在因果关系。在分析过程中, 当某血浆蛋白只有一个 SNP 时, 应用 Wald ratio 法; 有两个或两个以上 SNP 可用时, 以 IVW 作为主要方法, 其他方法用于对结果作进一步验证。当 IVW 结果显著, 而其他方法结果不显著时, 只要其他方法的 β 值与 IVW 方向一致, 该结果仍可视作阳性结果^[17]。考虑到重复计算, 采用错误发现率 (false discovery rate, FDR) 方法进行 P 值校正, $P_{\text{FDR}} < 0.1$ 认为有统计学意义^[18]。应用 Steiger 滤波确认蛋白质与 RLS 之间是否存在反向因果关系。由于 IVs 数量有限, 无法进行异质性检验分析 (Cochran's Q 检验) 和水平多效性检验 (MR-Egger 截距检验), 后续通过共定位分析实现敏感性分析。

1.3.2 混杂因素分析

使用 Phenoscanner 包^[19]进行表型扫描, 以去除血浆蛋白组中与 RLS 危险因素相关的 SNP。考虑 RLS 相关危险因素包括糖尿病、慢性肾脏疾病、卒中、冠心病、缺铁及缺铁性贫血、帕金森病、周围神经病、偏头痛等。当一个 SNP 达到全基因组显著水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$), 并与 RLS 危险因素相关时, 去除该 SNP。

1.3.3 共定位分析

共定位分析可以判断两个性状是否在一个区域内具有相同的因果变异^[20], 测试了五个假设: ① H_0 表示与任何性状都没有关联; ② H_1 表示与性状 1 相关, 与性状 2 无关; ③ H_2 表示与性状 2 相关, 与性状 1 无关; ④ H_3 通过两个独立的 SNP 与这两个性状相关; ⑤ H_4 通过共享 SNP 与这两个性状关联。 H_4 较高的后验概率 (posterior probability, PPH_4) 为显著的 MR 结果提供了证据。本研究中 $PPH_4 > 0.75$ 为高强度共定位证据^[21], $0.5 \leq PPH_4 \leq 0.75$ 为中等强度共定位证据^[22]。

1.3.4 RLS 相关蛋白的功能和网络预测

使用 GeneMANIA (<http://www.genemania.org>) 预测与 RLS 相关基因的功能和网络, GeneMANIA 网站的具体设置如下: 对于蛋白质网络的构建, 选择 physical interactions、predicting、genetic interactions、pathway、co-localization、shared protein domains 六种类型。在自定义高级选项中, 将最大结果基因参数设置为 20, 将最大结果属性设置为 10, 查询关联权重选择自动选择加权方法。

以 $FDR < 0.05$, 功能通路的富集具有统计学意义。

1.3.5 外部验证

为证明 MR 结果的稳健性, 使用来自国际 EU-RLS-GENE 联盟的 RLS 的 GWAS 数据进行验证, 该数据包含 RLS 患者 7 248 例、对照 19 802 例。参数和方法与开发队列完全相同。以验证队列和开发队列分析结果中的比值比 (odds ratio, OR) 一致为验证成功。

2 结果

2.1 工具变量

根据筛选标准, 共纳入 1 530 种血浆蛋白进行 MR 分析, IVs 的 F 值范围为 13.15~28 003.76, 相关的 SNP 信息见附件表 1。

2.2 MR 分析结果

MR 分析结果显示, ASPSCR1、C1QTNF5、KRT19、LAT2 4 种血浆蛋白与 RLS 的发病风险相关 ($P_{\text{FDR}} < 0.1$), 详见附件表 2。其中血浆蛋白 ASPSCR1 [OR=0.678, 95%CI (0.544, 0.847)] 和 C1QTNF5 [OR=0.526, 95%CI (0.367, 0.752)] 对 RLS 具有保护作用; 血浆蛋白 KRT19 [OR=1.769, 95%CI (1.283, 2.439)]、LAT2 [OR=5.536, 95%CI (2.206, 13.893)] 与 RLS 发病风险升高相关 (表 1)。Steiger 方向性滤波检验证实, 上述所有关联的因果方向均是蛋白质到 RLS (Steiger P 值均 < 0.05), 排除了反向因果关系的可能性 (附件表 3)。

2.3 混杂因素分析结果

Phenoscanner 表型扫描结果显示, ASPSCR1 (rs8074498)、C1QTNF5 (rs2509656)、KRT19 (rs1823996)、LAT2 (rs34200032) 与预设的糖尿病、慢性肾脏疾病、卒中等八个危险因素均不存在明显关联。

2.4 共定位分析结果

对 4 种血浆蛋白, 在各自基因的上游和下游 ± 1 MB 范围内进行基因共定位分析, 以探索与 RLS 的潜在关联。结果表明, LAT2 在该区域有强的共同因果变异关系 ($PPH_4 > 0.75$), 而 ASPSCR1、C1QTNF5、KRT19 有中等的因果变异关系 ($0.5 \leq PPH_4 \leq 0.75$), 详见表 1、附件图 1、附件表 4。

2.5 RLS 相关蛋白的功能网络预测

与 RLS 相关的蛋白关联基因在各种功能通路

中都有显著的富集 (图 1、附件表 5), 包括糖跨膜转运蛋白活性、碳水化合物跨膜转运活性、Fc 受体信号通路。

2.6 外部验证

使用来自国际 EU-RLS-GENE 联盟 RLS 的

GWAS 数据作为结局, 与 UKB-PPP 数据库血浆蛋白进行两样本 MR 分析进行重复验证, 结果显示, ASPSCR1、C1QTNF5、KRT19、LAT2 在验证队列中与 RLS 的相关性并未达到显著阈值, 但 OR 值方向与开发队列一致, 详见图 2、附件表 6。

表1 MR分析阳性结果及共定位分析结果

Table 1. Positive results of MR analysis and colocalization analysis results

疾病	血浆蛋白	MR分析					共定位分析	
		方法	SNP数	OR值 (95%CI)	P值	P_FDR	PPH ₄	共定位
RLS	ASPSCR1	Wald ratio	1	0.678 (0.544, 0.847)	0.000 596	0.095	0.62	中等强度共定位
	C1QTNF5	Wald ratio	1	0.526 (0.367, 0.752)	0.000 429	0.095	0.65	中等强度共定位
	KRT19	Wald ratio	1	1.769 (1.283, 2.439)	0.000 503	0.095	0.55	中等强度共定位
	LAT2	Wald ratio	1	5.536 (2.206, 13.893)	0.000 268	0.095	0.76	高强度共定位

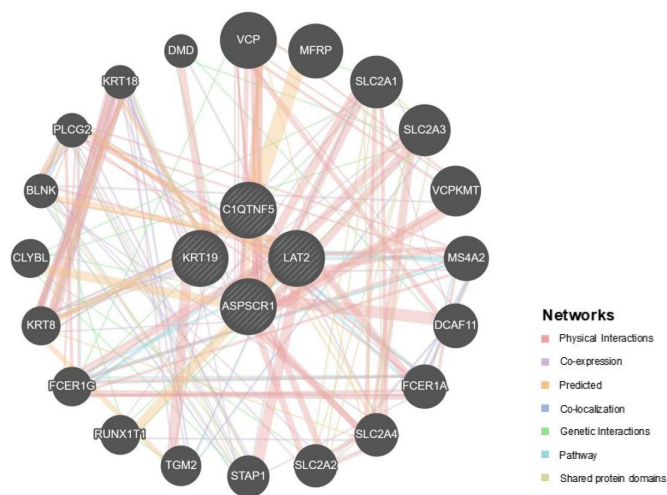


图1 RLS相关蛋白功能网络

Figure 1. Functional network of RLS-related proteins

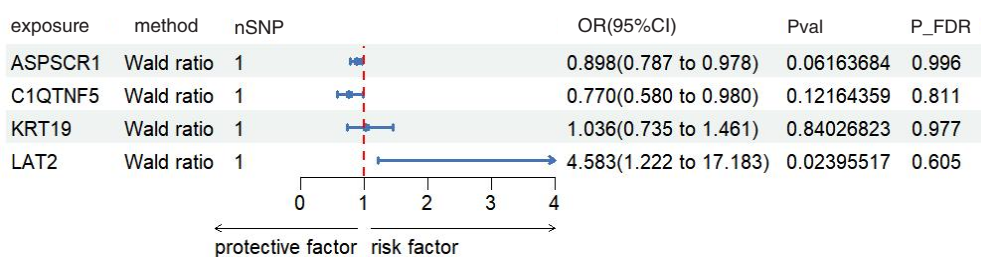


图2 验证队列MR分析森林图

Figure 2. Forest plot of MR analysis of validation cohort

3 讨论

本研究为探索血浆蛋白与 RLS 发病风险的因果关系, 结合血浆蛋白的 pQTL 数据和 RLS 的 GWAS 数据进行 MR 分析。使用 MR 设计减少潜在的混杂因素和反向因果关系的偏倚, 并纳入 cis-pQTL 以提高证据水平 (cis-pQTL > trans-pQTL > eQTL), 通过基因共定位分析以

提高统计有效性, 并使用 EU-RLS-GENE 联盟 RLS 的 GWAS 数据作为结局进行重复验证, 从而提高研究结果的可信度, 最后构建蛋白互作网络对血浆蛋白与 RLS 的潜在机制进行探讨。本研究显示血浆蛋白 ASPSCR1、C1QTNF5 对 RLS 具有保护作用; KRT19、LAT2 与 RLS 发病风险升高相关。

ASPSCR1 是一种与葡萄糖转运蛋白 4 相互作用

用的蛋白,其基因编码的蛋白质含有一个蛋白质结构域,主要在低胰岛素状态下发挥作用。该蛋白质与细胞内的葡萄糖转运和代谢相关,对细胞的葡萄糖摄取和利用有重要影响,在葡萄糖稳态和代谢疾病的研究中扮演着重要角色^[23]。Bogan 等^[24]研究显示该蛋白的变异可能增加患 2 型糖尿病的风险。高水平 ASPSCR1 可能增强葡萄糖转运效率,维持神经元和肌肉细胞的能量供应。RLS 常与糖尿病共病,ASPSCR1 水平升高可能通过优化葡萄糖利用,减少神经元损伤或功能障碍,进而降低 RLS 发病风险。C1QTNF5 是一种分泌型蛋白,属于 C1q/TNF 相关蛋白(CTRIP)家族。C1QTNF5 通过结合 AdipoR1 和 AdipoR2 受体,激活 AMPK 信号通路,促进葡萄糖摄取和利用,改善胰岛素抵抗。此外,C1QTNF5 还可以上调葡萄糖转运蛋白 4 的表达,增强葡萄糖向肌肉组织的转运,表明 C1QTNF5 在调节葡萄糖代谢、改善胰岛素抵抗方面发挥着重要作用^[25]。高水平 C1QTNF5 可增强肌肉组织的葡萄糖转运和代谢效率,防止细胞能量危机。本研究中,蛋白互作网络显示 ASPSCR1 和 C1QTNF5 在糖跨膜转运蛋白活性、碳水化合物跨膜转运活性通路中显著富集,高血糖水平可能通过周围神经损伤^[26]、慢性炎症对铁吸收和利用的干扰^[27],以及间接影响多巴胺系统的功能等机制^[28],参与 RLS 的发病过程。由此推测,ASPSCR1 和 C1QTNF5 对 RLS 具有保护作用可能源于糖代谢通路的整体优化。

KRT19 是细胞中间纤维蛋白的一种,参与构建细胞骨架,维持细胞的形态和结构完整性。可与其他角质蛋白形成复合物,提供机械支撑,使细胞能够承受外界压力和应力。在细胞分化过程中,KRT19 的表达模式会发生变化,参与调控细胞分化相关基因的表达,这在上皮组织发育和再生过程中起重要作用^[29]。KRT19 常被用作上皮来源肿瘤的生物标志物。在多种上皮性肿瘤如乳腺癌、肺癌、肝癌中,KRT19 表达水平显著升高,可用于肿瘤的早期诊断和预后评估^[30]。KRT19 参与维持细胞机械支撑力,其异常高表达可能促进组织纤维化,对周围神经造成物理性压迫,并可能通过促炎因子(IL-6、TNF- α)释放,诱发神经炎症,破坏铁稳态,抑制多巴胺能神经元功能,参与 RLS 的病理过程^[31]。

LAT2 是一种膜蛋白,主要表达于免疫细胞

如 T 细胞、B 细胞等中,在免疫应答过程中发挥重要作用。LAT2 可以与多种信号分子如磷脂酶 C γ 1、Grb2 等结合,激活下游的 MAPK 和 Ca²⁺ 信号通路,促进 T 细胞的增殖和分化。LAT2 可以与 Syk、PLC γ 2 等分子相互作用,参与调节 B 细胞的增殖、分化和抗体产生^[32]。另外,LAT2 能够通过与其 Fc ϵ RI 受体结合,激活肥大细胞,促进炎症因子的释放^[33]。总之,LAT2 作为一个关键的适配器蛋白,通过整合和传递细胞表面受体信号,在免疫细胞的活化、分化和炎症反应中发挥重要作用。近年来,LAT2 在自身免疫疾病、肿瘤免疫等方面的研究也引起了广泛关注。本研究共定位分析显示,LAT2 与 RLS 表现出较强的因果变异关系。多项研究显示,RLS 患者肿瘤发病率约为 10%~15%,高于普通人群^[34],尤其是肺癌、乳腺癌和前列腺癌^[35]。RLS 可能与多巴胺、铁、乙酰胆碱等神经递质失衡有关,而这些神经递质也参与肿瘤的发生发展^[36]。另外,LAT2 驱动 T 细胞增殖分化,其升高可能打破免疫耐受,导致自身抗体靶向攻击中脑多巴胺受体或铁转运蛋白,干扰多巴胺信号传导或铁摄取,诱发运动觉异常^[37]。基于以上分析,推测 KRT19、LAT2 可能是 RLS 潜在的药物靶点,但仍需通过细胞或动物模型进一步验证。

Qian 等^[38]研究基于 deCODE 数据库的 RLS GWAS 数据,鉴定出 MAN1A2 基因编码的蛋白质是 RLS 的潜在保护性靶点,与本研究结果存在差异,原因可能包括:首先,两项研究使用了不同的 RLS GWAS 数据源,其样本构成、表型定义和统计效能存在差异;其次,本研究采用了更为严格的 IVs 筛选标准(如 LD: $r^2 < 0.001$)和相对宽松的探索性显著性阈值($P_{FDR} < 0.1$),而 Qian 等的研究则使用了不同的标准(LD: $r^2 < 0.1$, $P_{FDR} < 0.05$),导致最终纳入分析的 IVs 和阳性结果集合不同;此外,两项研究的验证策略各异,本研究采用外部样本队列(EU-RLS-GENE)进行验证,而 Qian 等的研究则侧重于通过共定位、SMR 等多项内部分析深度验证 MAN1A2 的可靠性。这些方法学上的异质性表明,RLS 的遗传和蛋白质组学基础可能非常复杂,不同研究从不同角度揭示了其潜在机制。未来仍需更大样本的多中心研究和功能实验来共同验证这些靶点的有效性及其在 RLS 病理生理中的具体角色。

综上, 本研究发现 ASPSCR1、C1QTNF5、KRT19、LAT2 4 种血浆蛋白与 RLS 存在因果关系, 可能是 RLS 治疗的新靶点, 未来仍需进一步的研究加以证实。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuzhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202411241.xlsx>)

伦理声明: 不适用

作者贡献: 研究设计与论文撰写: 张沁丽; 研究实施: 张沁丽、许华、韩秀燕; 数据分析: 张沁丽、许华; 论文审定: 刘红

数据获取: 本研究使用的UK Biobank-ppp数据可在PMID: 37794186文献的数据链接 (<https://www.synapse.org/#!Synapse:syn51364943/files/>) 中获取, RLS的GWAS数据来自FinnGen R11数据库 (<https://www.finnngen.fi/>), 国际EU-RLS-GENE联盟中RLS的GWAS数据可从IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 网站获取

利益冲突声明: 本研究所用 MendelR 软件为商业软件, 经授权使用, 作者声明与闾上医学科技有限公司无任何利益冲突

致谢: 不适用

参考文献

- García-Malo C, Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I. Restless legs syndrome-clinical features[J]. *Sleep Med Clin*, 2021, 16(2): 233-247. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.02.002.
- Xue R, Liu G, Ma S, et al. An epidemiologic study of restless legs syndrome among Chinese children and adolescents [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(6): 971-976. DOI: 10.1007/s10072-015-2206-1.
- Chen NH, Chuang LP, Yang CT, et al. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(2): 170-178. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02067.x.
- Shi Y, Yu H, Ding D, et al. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121215. DOI: 10.1371/journal.pone.0121215.
- Manconi M, García-Borreguero D, Schormair B, et al. Restless legs syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 80. DOI: 10.1038/s41572-021-00311-z.
- 张茜, 陈项婷, 周长青. 药物治疗不宁腿综合征有效性和安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(8): 908-916. [Zhang Q, Chen XT, Zhou CQ. Network Meta-analysis on the efficacy and safety of pharmacotherapy for restless legs syndrome[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2022, 22(8): 908-916.] DOI: 10.7507/1672-2531.202202051.
- Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73-79. DOI: 10.1038/s41586-018-0175-2.
- Huang W, Xiao J, Ji J, et al. Association of lipid-lowering drugs with COVID-19 outcomes from a Mendelian randomization study[J]. *Elife*, 2021, 10: e73873. DOI: 10.7554/eLife.73873.
- Storm CS, Kia DA, Almramhi MM et al. Finding genetically-supported drug targets for Parkinson's disease using Mendelian randomization of the druggable genome[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7342. DOI: 10.1038/s41467-021-26280-1.
- Fauman EB, Hyde C. An optimal variant to gene distance window derived from an empirical definition of cis and trans protein QTLs[J]. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(1): 169. DOI: 10.1186/s12859-022-04706-x.
- Ference BA. Interpreting the clinical implications of drug-target Mendelian randomization studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(7): 663-665. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.06.007.
- Mälarstig A, Grassmann F, Dahl L, et al. Evaluation of circulating plasma proteins in breast cancer using Mendelian randomisation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7680. DOI: 10.1038/s41467-023-43485-8.
- Walker VM, Zheng J, Gaunt TR, et al. Phenotypic causal inference using genome-wide association study data: Mendelian randomization and beyond[J]. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2022, 5: 1-17. DOI: 10.1146/annurev-biomedatasci-122120-024910.
- Sun BB, Chiou J, Traylor M, et al. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank[J]. *Nature*, 2023, 622(7982): 329-338. DOI: 10.1038/s41586-023-06592-6.
- Hou Y, Xiao Z, Zhu Y, et al. Blood metabolites and chronic kidney disease: a Mendelian randomization study[J]. *BMC Med Genomics*, 2024, 17(1): 147. DOI: 10.1186/s12920-024-01918-3.
- Chen Y, Shen J, Wu Y, et al. Tea consumption and risk of lower respiratory tract infections: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(1): 385-393. DOI: 10.1007/s00394-022-02994-w.
- Wu J, Fan Q, He Q, et al. Potential drug targets for myocardial infarction identified through Mendelian randomization analysis and genetic colocalization[J]. *Med (Baltimore)*, 2023, 102(49): e36284. DOI: 10.1097/MD.00000000000036284.
- Fan J, Zhou Y, Meng R, et al. Cross-talks between gut microbiota and tobacco smoking: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12916-023-02863-1.
- Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(22): 4851-4853. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz469.
- Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(5): e1004383. DOI:

- 10.1371/journal.pgen.1004383.
- 21 Sun J, Zhao J, Jiang F, et al. Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome[J]. *Genomme Med*, 2023, 15(1): 75. DOI: [10.1186/s13073-023-01229-9](https://doi.org/10.1186/s13073-023-01229-9).
- 22 Yuan S, Xu F, Li X, et al. Plasma proteins and onset of type 2 diabetes and diabetic complications: proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analyses[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101174. DOI: [10.1016/j.xcrm.2023.101174](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101174).
- 23 Habtemichael EN, Li DT, Camporez JP, et al. Insulin-stimulated endoproteolytic TUG cleavage links energy expenditure with glucose uptake[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 378–393. DOI: [10.1038/s42255-021-00359-x](https://doi.org/10.1038/s42255-021-00359-x).
- 24 Bogan JS, Hendon N, McKee AE, et al. Functional cloning of TUG as a regulator of GLUT4 glucose transporter trafficking[J]. *Nature*, 2003, 425(6959): 727–733. DOI: [10.1038/nature01989](https://doi.org/10.1038/nature01989).
- 25 Schaffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194–204. DOI: [10.1016/j.tem.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.12.003).
- 26 Mirghani H. Restless legs syndrome among sudanese patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study[J]. *Cureus*, 2020, 12: e9635. DOI: [10.7759/cureus.9635](https://doi.org/10.7759/cureus.9635).
- 27 Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19: 594–600. DOI: [10.1097/MCP.0b013e328365ab07](https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328365ab07).
- 28 Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, et al. Neurochemical features of idiopathic restless legs syndrome[J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 45: 70–87. DOI: [10.1016/j.smrv.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.03.006).
- 29 Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology[J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(6): 705–733. DOI: [10.1007/s00418-008-0435-6](https://doi.org/10.1007/s00418-008-0435-6).
- 30 Han S, Fan H, Zhong G, et al. Nuclear KRT19 is a transcriptional corepressor promoting histone deacetylation and liver tumorigenesis[J]. *Hepatology*, 2025, 81(3): 808–822. DOI: [10.1097/HEP.0000000000000875](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000875).
- 31 Singh S, Patel NA, Soundararajan A, et al. High glucose-induced transcriptomic changes in human trabecular meshwork cells[J]. *Res Sq*, 2024, 24: rs.3. DOI: [10.21203/rs.3.rs-5690041/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5690041/v1).
- 32 ThoméCH, dos Santos GA, Ferreira GA, et al. Linker for activation of T-cell family member2 (LAT2) a lipid raft adaptor protein for AKT signaling, is an early mediator of alkylphospholipid anti-leukemic activity[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(12): 1898–1912. DOI: [10.1074/mcp.M112.019661](https://doi.org/10.1074/mcp.M112.019661).
- 33 Whittaker GC, Orr SJ, Quigley L, et al. The linker for activation of B cells (LAB)/non-T cell activation linker (NTAL) regulates triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)–2 signaling and macrophage inflammatory responses independently of the linker for activation of T cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5): 2976–2985. DOI: [10.1074/jbc.M109.038398](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.038398).
- 34 Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke[J]. *Sleep*, 2009, 32(5): 589–597. DOI: [10.1093/sleep/32.5.589](https://doi.org/10.1093/sleep/32.5.589).
- 35 Pedersini R, di Mauro P, Amoroso V, et al. Sleep disturbances and restless legs syndrome in postmenopausal women with early breast cancer given adjuvant aromatase inhibitor therapy[J]. *Breast*, 2022, 66: 162–168. DOI: [10.1016/j.breast.2022.10.006](https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.006).
- 36 Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(6): 337–346. DOI: [10.1038/nrneurol.2010.55](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.55).
- 37 Narbona-Sánchez I, Pérez-Linaza A, Serrano-García I, et al. Expression of non-T cell activation linker (NTAL) in jurkat cells negatively regulates TCR signaling: potential role in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4574. DOI: [10.3390/ijms24054574](https://doi.org/10.3390/ijms24054574).
- 38 Qian R, Zhao X, Lyu D, et al. Identification of causal genes and potential drug targets for restless legs syndrome: a comprehensive Mendelian randomization study[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17: 1626. DOI: [10.3390/ph17121626](https://doi.org/10.3390/ph17121626).

收稿日期: 2024 年 11 月 29 日 修回日期: 2025 年 02 月 24 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 张沁丽, 许华, 韩秀燕, 等. 全蛋白质组孟德尔随机化分析探索不宁腿综合征的药物治疗靶点[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1181–1187. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411241](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411241).
Zhang QL, Xu H, Han XY, et al. Identification of potential drug targets for restless legs syndrome by Mendelian randomization analysis based on plasma proteomics[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(10): 1181–1187. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411241](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411241).