DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240111

·论　　著·

血压与心血管疾病的关系：一项孟德尔随机化研究

孙巍巍[1]，李丹[2]，谢天[2,3]*，查灵凤[2,3]*

（1.淮安市楚州中医院，江苏 淮安 223200；
2.华中科技大学同济医学院附属协和医院，湖北 武汉 430022；
3.华中科技大学同济医学院附属协和医院，生物靶向治疗研究湖北省重点实验室，
心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心，湖北 武汉 430022）

【摘要】血压在各种心血管疾病的发展和预后中起着至关重要的作用，但受限于传统流行病学的研究方法，并不能明确血压与心血管疾病之间的因果关系。孟德尔随机化（MR）研究是近年兴起的研究因果关系的方法。本项研究利用两样本MR方法探究血压（舒张压/收缩压）与常见心血管疾病之间的因果关系。结果显示，舒张压与脑动脉瘤（*OR*=2.00，95%*CI*：1.58~2.52，*P*=5.92×10^{-9}），主动脉瘤（*OR*=2.04，95%*CI*：1.69~2.46，*P*=9.02×10^{-14}），胸主动脉瘤（*OR*=2.21，95%*CI*：1.61~3.05，*P*=1.26×10^{-6}），房颤（*OR*=1.26，95%*CI*：1.16~1.37，*P*=4.74×10^{-8}），心肌梗死（*OR*=1.89，95%*CI*：1.68~2.13，*P*=1.06×10^{-25}），心衰（*OR*=1.34，95%*CI*：1.23~1.45，*P*=1.12×10^{-12}）和缺血性中风（*OR*=1.60，95%*CI*：1.47~1.74，*P*=2.77×10^{-29}）之间均存在显著的因果关系。收缩压与脑动脉瘤（*OR*=2.04，95%*CI*：1.62~2.57，*P*=1.76×10^{-9}），主动脉瘤（*OR*=1.29，95%*CI*：1.06~1.56，*P*=9.37×10^{-3}），房颤（*OR*=1.29，95%*CI*：1.18~1.42，*P*=3.55×10^{-8}），心肌梗死（*OR*=1.89，95%*CI*：1.68~2.13，*P*=8.09×10^{-26}），心衰（*OR*=1.37，95%*CI*：1.27~1.47，*P*=2.01×10^{-16}）和缺血性中风（*OR*=1.49，95%*CI*：1.37~1.62，*P*=1.59×10^{-20}）之间也存在显著的因果关联。遗传变异预测的收缩压和舒张压与心肌梗死、房颤、心衰和缺血性中风的风险升高显著相关，并大幅度增加动脉瘤的风险。及早发现和积极管理高血压，对心血管健康至关重要。降低血压是预防和控制心血管疾病的重要措施之一。通过调整生活方式和药物治疗，可以有效控制血压，减少心血管疾病的风险。

【关键词】血压；心血管疾病；孟德尔随机化；因果关系

中图分类号：R54　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2024）01−0092−09

Association between blood pressure and cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study

Sun Weiwei[1], Li Dan[2], Xie Tian[2, 3]*, Zha Lingfeng[2, 3]*

(1. Chuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huai'an 223200, Jiangsu, China;
2. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China;
3. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, Hubei Provincial Engineering Research Center of Immunological Diagnosis and Therapy for Cardiovascular Diseases, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】Blood pressure plays a crucial role in the development and prognosis of various cardiovascular

收稿日期：2024-01-20；**修回日期**：2024-02-20

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（82200319；82300537）；湖北省自然科学基金面上项目（2023AFB1101）；湖北省卫生健康委科研项目（WJ2023M033）

通信作者：谢　天（1986-），男，湖北宜城人，副主任医师，主要从事动脉粥样硬化研究。E-mail：xietian@hust.edu.cn；
查灵凤（1990-），女，湖北黄冈人，助理研究员，主要从事心血管疾病遗传研究。E-mail：zhalf@hust.edu.cn

diseases. However, traditional epidemiological research methods have limitations in establishing a causal relationship between blood pressure and cardiovascular diseases. Mendelian randomization (MR) study is a method of studying causality that has emerged in recent years. In this study, a two-sample MR analysis was conducted to explore the causal relationship between blood pressure (diastolic/systolic) and common cardiovascular diseases. The finding revealed a significant causal association between diastolic blood pressure and cardiovascular diseases, such as cerebral aneurysms (*OR*=2.00, 95%*CI*: 1.58~2.52, $P=5.92\times10^{-9}$), aortic aneurysms (*OR*=2.04, 95%*CI*: 1.69~2.46, $P=9.02\times10^{-14}$), thoracic aortic aneurysms (*OR*=2.21, 95%*CI*: 1.61~3.05, $P=1.26\times10^{-6}$), atrial fibrillation (*OR*=1.26, 95%*CI*: 1.16~1.37, $P=4.74\times10^{-8}$), myocardial infarction (*OR*=1.89, 95%*CI*: 1.68~2.13, $P=1.06\times10^{-25}$), heart failure (*OR*=1.34, 95%*CI*: 1.23~1.45, $P=1.12\times10^{-12}$) and ischemic stroke (*OR*=1.60, 95%*CI*: 1.47~1.74, $P=2.77\times10^{-29}$). Systolic blood pressure showed a significant relationship with cerebral aneurysms (*OR*=2.04, 95%*CI:* 1.62~2.57, $P=1.76\times10^{-9}$), cerebral aneurysms (*OR*=1.29, 95%*CI*: 1.06~1.56, $P=9.37\times10^{-3}$), atrial fibrillation (*OR*=1.29, 95%*CI*:1.18~1.42, $P=3.55\times10^{-8}$), myocardial infarction (*OR*=1.89, 95%*CI*: 1.68~2.13, $P=8.09\times10^{-26}$), heart failure (*OR*=1.37, 95%*CI*: 1.27~1.47, $P=2.01\times10^{-16}$) and ischemic stroke (*OR*=1.49, 95%*CI*: 1.37~1.62, $P=1.59\times10^{-20}$). Genetic variations predicting systolic and diastolic blood pressure levels were found to be significantly correlated with higher risks of myocardial infarction, atrial fibrillation, heart failure, ischemic stroke, and substantially increased risk of aneurysms. Early detection and effective management of high blood pressure are crucial for cardiovascular well-being, highlighting the importance of reducing blood pressure as a key preventive measure against cardiovascular diseases. By making lifestyle changes and using medications, blood pressure can be effectively managed, leading to a reduction in the risk of cardiovascular diseases.

【Keywords】Blood pressure; Cardiovascular disease; Mendelian randomization; Causal relationship

0 引言

2022年，心血管病导致全球约1 980万人死亡，相较于1990年心血管死亡人数显著增加[1-2]。我国心血管疾病发病率和死亡率仍在升高，现患有心血管疾病人数约3.3亿[3]。血压的稳定对于维持身体健康，特别是心血管健康非常重要[4]。高血压是心脑血管疾病的主要危险因素之一，同时也是心脑血管疾病患病和死亡的主要原因之一[5]。目前我国高血压患者高达2.45亿，造成极大的社会和经济负担[3]。高收缩压是导致全球年龄标化心血管病伤残调整寿命年的最大因素，2022年导致的年龄标化心血管病伤残调整寿命年为2 564.9/10万[2]。高血压会对心脏和血管产生不良影响。它可以导致心脏过度负荷，增加心脏的负担，加速心脏病的发展，增加心肌梗死、心衰和心律失常的风险。高血压还会损害动脉血管内膜，引发动脉粥样硬化，增加动脉瘤和动脉破裂的风险，导致中风和心脏病发作。此外，高血压还会影响大脑的血液供应，增加脑血管意外发生的风险，如脑梗死和脑出血。

孟德尔随机化（Mendelian Randomization，MR）研究是近年兴起的研究因果关系的方法[6-8]。传统观察性流行病学研究在探索疾病的病因时存在诸多缺陷，比如潜在混杂因素影响，还有可能受反向因果关系干扰等。虽然随机对照试验研究设计严谨，但是实施起来难度大。近年来，MR设计将遗传变异作为研究暴露因素的工具变量（Instrumental Variable，IV）。其设计原理：依据孟德尔遗传定律，亲代的等位基因在遗传过程中随机分配给子代，子代的不同基因型决定不同的中间表型[9]。基因与疾病结局的关联不会受出生后的环境等混杂因素的干扰，且不会存在反向因果的困扰，因此，基因可以作为一个有效的工具变量。目前得益于大量全基因组关联研究（Genome-Wide Association Studies，GWAS）的研究成果[10]，使得两样本MR方法广泛应用于各种疾病的研究[6,11-12]，为探究疾病的因果关系提供了强有力的工具。

本项研究中，课题组利用两样本MR方法探究血压（舒张压/收缩压）与几种常见心血管疾病之间的因果关系。

1 方法

1.1 研究设计

MR研究设计的基本原理为：（1）工具变量与混杂因素无关联；（2）工具变量与暴露因素有关联；（3）工具变量与结局变量无关联，工具变量只能通过暴露因素与结局变量发生关联。本项研究中使用的结局变量是几种常见心血管疾病，包括心肌梗死、心衰、房颤、静脉血栓、动脉瘤（脑动脉瘤/胸主动脉瘤/主动脉瘤）和缺血性中风，暴露因

素是血压（舒张压和收缩压），工具变量为与舒张压/收缩压相关的遗传位点，遗传位点分别来自各自的GWAS研究（见图1）。利用两样本MR设计来探讨血压与心血管疾病之间的因果关联。

1.2 数据来源

暴露因素，即血压（舒张压和收缩压）的遗传位点汇总数据来自2021年发表在Nat Genet杂志上的GWAS研究[13]，该研究的样本量 n=422 713，覆盖4 228 468个遗传变异，样本主要来自欧洲人群。

结局变量，即心血管疾病的GWAS研究结果汇总数据，来自各自表型近几年的大型GWAS研究[14-18]（见表1）。

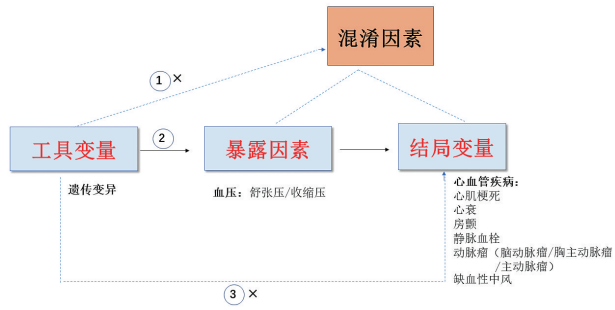


图1 MR研究设计原理和方案

Figure 1 Design principles and schemes for MR study

表1 MR研究的数据来源

Table1 Data sources for MR study

表型	ID号	第一作者（发表年份）	Pubmed号	样本量（例）	研究人群
Systolic blood pressure	ebi-a-GCST90025968	Barton（2021）[13]	34226706	422 713	European
Diastolic blood pressure	ebi-a-GCST90025981	Barton（2021）[13]	34226706	422 713	European
Myocardial infarction	ebi-a-GCST90018877	Sakaue（2021）[14]	34594039	461 823	European
Heart failure	ebi-a-GCST009541	Shah（2020）[15]	31919418	977 323	European
Venous thromboembolism	ebi-a-GCST90038607	Dnerta（2021）[16]	33959723	484 598	NA
Atrial fibrillation	ebi-a-GCST006414	Nielsen（2018）[17]	30061737	1 030 836	European
Cerebral aneurysm	ebi-a-GCST90018595	Sakaue（2021）[14]	34594039	155 154	East Asian
Aortic aneurysm	ebi-a-GCST90018783	Sakaue（2021）[14]	34594039	479 194	European
Thoracic aortic aneurysms	ebi-a-GCST90027266	Roychowdhury（2021）[18]	34265237	19 646	European
Ischemic stroke	ebi-a-GCST90018864	Sakaue（2021）[14]	34594039	484 121	European

1.3 数据处理

首先，在上述GWAS数据里面找到影响暴露因素的单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism，SNP）位点，选择GWAS水平显著的位点（$P<5\times10^{-8}$），且连锁不平衡 $r^2<0.8$，获取这些SNP在GWAS研究中的统计结果数据。

然后，在确定暴露因素相关的SNP之后，提取这些SNP在结局变量的GWAS研究中的关联效应值或者风险值，以及 P 值。

最后，选择同时在暴露因素和结局变量GWAS中都存在的SNP，但剔除在暴露因素和结局变量GWAS中均显著相关的SNP，以避免多效性。

此外，在MR分析之前，还需对工具变量的效应等位基因进行协调，使SNP在各个GWAS数据中的效应值方向一致，并剔除所有具有回文结构的SNP。

1.4 MR分析

采用目前最常用的四种MR方法进行分析，包括经典的逆方差加权法（Inverse Variance-Weighted method，IVW）和辅助的MR-Egger method，Weighted median method和Weighted mode。

为衡量MR分析的可靠性和稳定性，还进行了多种敏感性分析，例如：

异质性检验（Heterogeneity Test）：检测来源于不同GWAS数据的SNP是否存在异质性。

水平多效性检验（Horizontal pleiotropy Test）：如果SNP与暴露因素和结局都直接相关，那么就存在水平多效性，MR分析的结果就不可信。

逐个剔除检验（Leave-one-out sensitivity Test）：通过逐个剔除SNP后计算剩余SNP的MR结果，若剔除某个SNP后其它SNP估计出来的MR结果和总结果差异很大，则说明MR结果对该SNP是敏感的。

1.5 统计分析

所有统计分析均使用R中的“TwoSampleMR 0.5.7”软件包进行。MR结果以比值比（Odds Ratio，OR）和95%置信区间（95% Confidence Intervals，95% *CI*）以及 P 值表示。分别利用散点图和森林图对MR的结果进行可视化展示。由于两个样本之间的多重检验，所有分析均采用Bonferroni方法进行校正，当 $P<0.007$（$P=0.05/7$ 个结局变量）时表示

具有统计学意义。*P*值在0.007~0.05之间被认为是有暗示意义的，需要进一步确认。

2 结果

2.1 舒张压与心血管疾病的因果关系

分别筛选出269、306、282、321、306、282、307和305个SNPs作为评估舒张压与脑动脉瘤、主动脉瘤、胸主动脉瘤、房颤、心肌梗死、心衰、静脉血栓和缺血性中风之间因果关联的工具变量。舒张压与心血管疾病因果关联的MR分析结果见图2，每个SNP分别与舒张压和心血管疾病之间的效应见图3。

结果显示，在经典的MR分析方法IVW中，舒张压与脑动脉瘤（*OR*=2.00，95%*CI*：1.58~2.52，$P=5.92\times10^{-9}$），主动脉瘤（*OR*=2.04，95%*CI*：1.69~2.46，$P=9.02\times10^{-14}$），胸主动脉瘤（*OR*=2.21，95%*CI*：1.61~3.05，$P=1.26\times10^{-6}$），房颤（*OR*=1.26，95%*CI*：1.16~1.37，$P=4.74\times10^{-8}$），心肌梗死（*OR*=1.89，95%*CI*：1.68~2.13，$P=1.06\times10^{-25}$），心衰（*OR*=1.34，95%*CI*：1.23~1.45，$P=1.12\times10^{-12}$）和缺血性中风（*OR*=1.60，95%*CI*：1.47~1.74，$P=2.77\times10^{-29}$）之间均存在显著的因果关联，辅助的MR-Egger method、Weighted median method和Weighted mode三种方法也分别证实了这一结果。然而，舒张压与静脉血栓之间不存在因果关系（*P*=0.251），且MR-Egger method、Weighted median method和Weighted mode三种方法的结果与IVW结果一致。

敏感性分析结果同样显示，以上结果不存在异

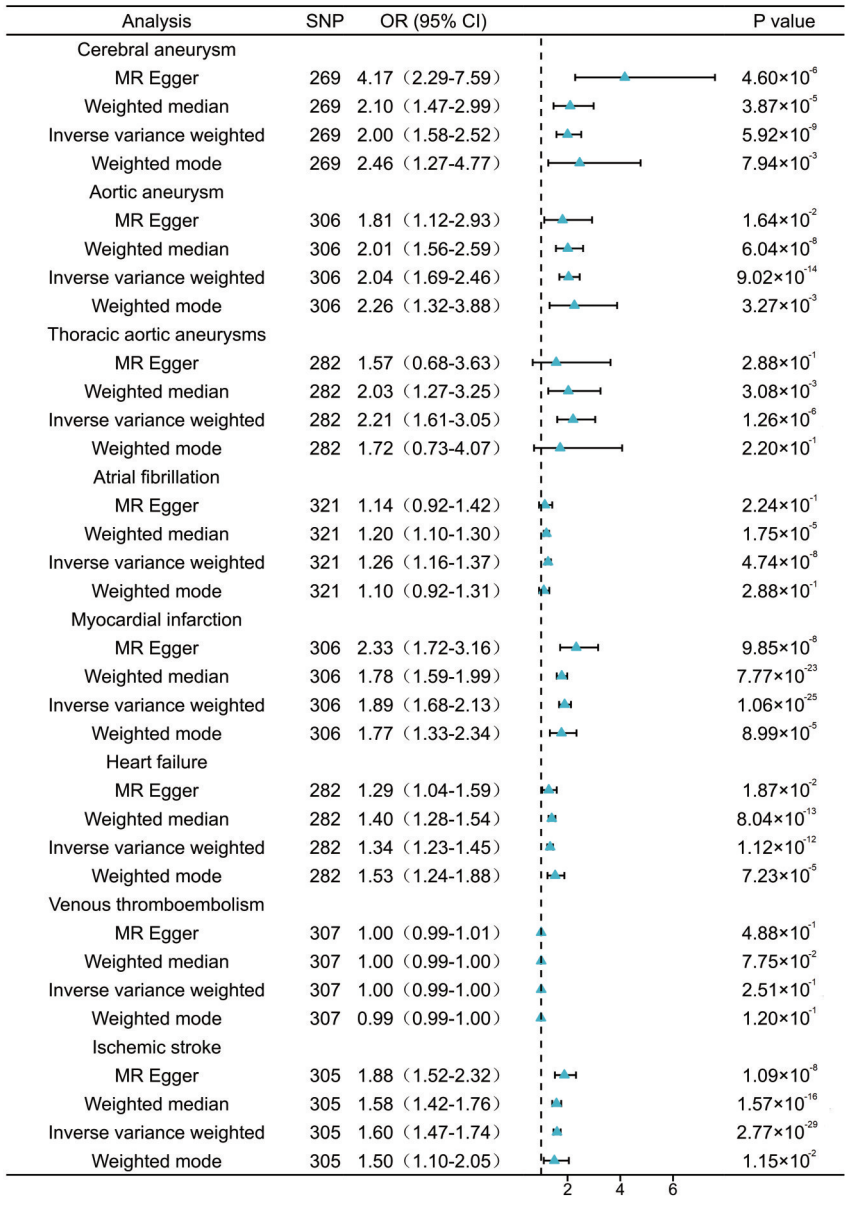


图2 舒张压与心血管疾病MR分析结果森林图

Figure 2 Forest plot of MR analysis results for diastolic blood pressure and cardiovascular diseases

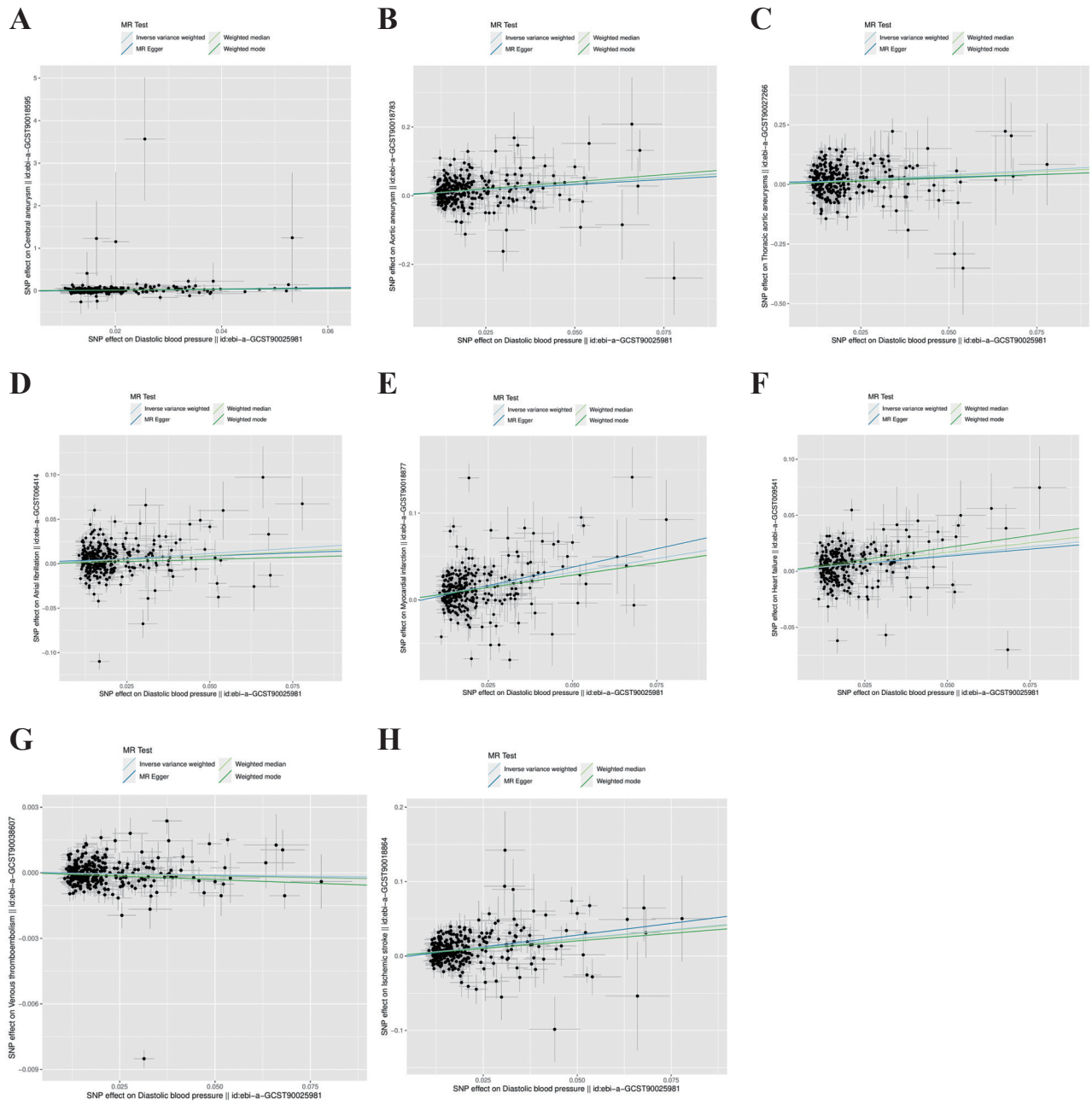


图3　舒张压与心血管疾病MR分析的散点图

Figure 3　Scatter plot of MR analysis for diastolic blood pressure and cardiovascular diseases

质性和水平多效性，确保了MR分析结果的可靠性。

2.2　收缩压与心血管疾病之间的因果关系

分别筛选出288、319、294、260、321、294、322和304个SNPs作为评估收缩压与脑动脉瘤、主动脉瘤、胸主动脉瘤、房颤、心肌梗死、心衰、静脉血栓和缺血性中风之间因果关联的工具变量。收缩压与心血管疾病因果关联的MR分析结果见图4，每个SNP分别与收缩压和心血管疾病之间的效应见图5。

结果显示，在经典的MR分析方法IVW中，收缩压与脑动脉瘤（*OR*=2.04，95%*CI*：1.62~2.57，*P*=1.76×10^{-9}），主动脉瘤（*OR*=1.29，95%*CI*：1.06~1.56，*P*=9.37×10^{-3}），房颤（*OR*=1.29，95%*CI*：1.18~1.42，*P*=3.55×10^{-8}），心肌梗死（*OR*=1.89，95%*CI*：1.68~2.13，*P*=8.09×10^{-26}），心衰（*OR*=1.37，95%*CI*：1.27~1.47，*P*=2.01×10^{-16}）和缺血性中风（*OR*=1.49，95%*CI*：1.37~1.62，*P*=1.59×10^{-20}）之间均存在显著的因果关联，辅助的MR-Egger method、Weighted median method和Weighted mode三种方法也分别证实了这一结果。虽然IVW分析结果提示收缩压与静脉血栓之间存在显著关联（*OR*=0.99，95%*CI*：0.99~1.00，*P*=1.18×10^{-4}），但是其他

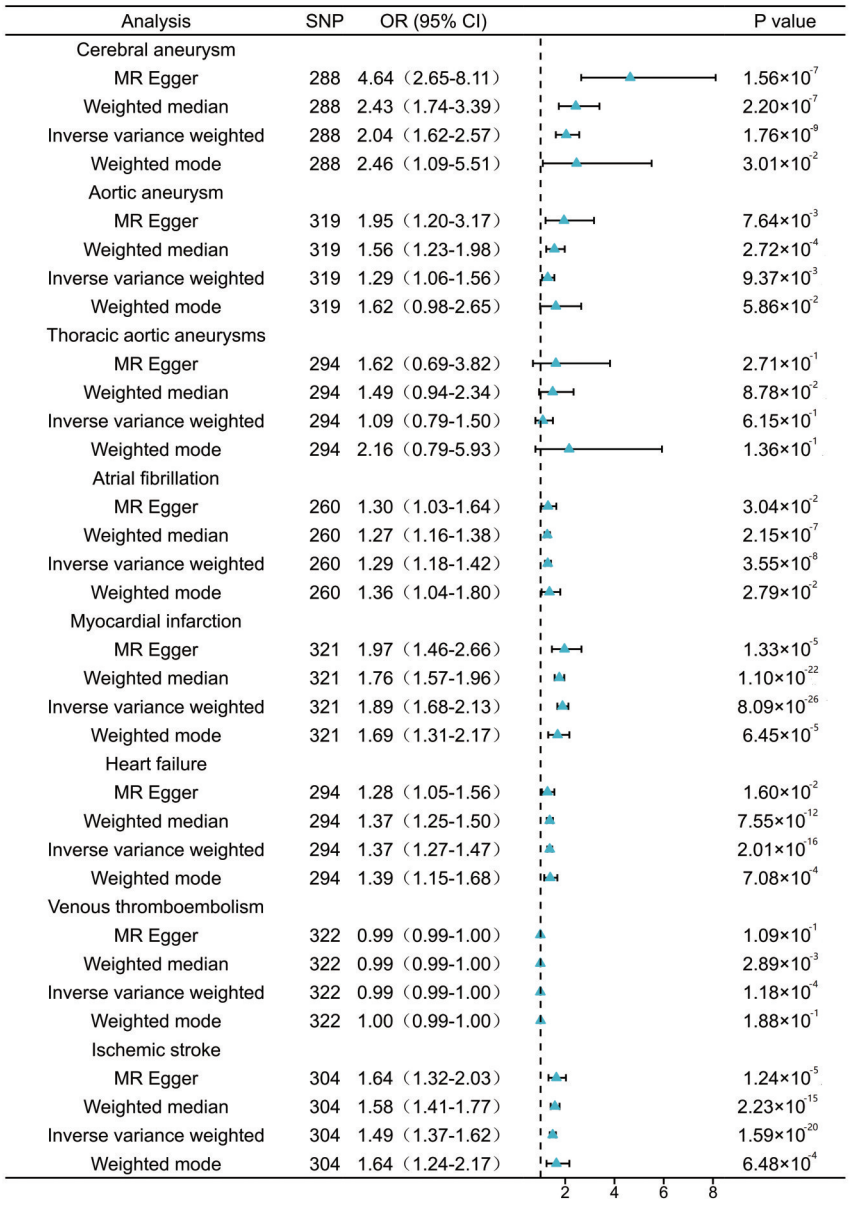


图4　收缩压与心血管疾病MR分析结果森林图

Figure 4　Forest plot of MR analysis results for systolic blood pressure and cardiovascular diseases

三种方法的结果不支持这一结果，且根据*OR*值和置信区间来看，该结果仍需要进一步的研究进行确认。另外，收缩压与胸主动脉瘤之间不存在因果关系（*P*=0.615），同样，MR-Egger method、Weighted median method和Weighted mode三种方法支持这一结果。

在敏感性分析中观察到与上面一致的估计值，表明这些关联的稳健性。

3　讨论

血压与多种心血管疾病的发生及预后有密切联系[19-20]，但受限于传统流行病学的研究方法，并不能明确血压与心血管疾病之间的因果关系。MR方法弥补了传统观察性研究的缺点。MR研究通常更加方便和快捷，因为它可以使用现有的大规模GWAS数据进行设计，目前在评估因果关系以及寻找药物靶点方面得到广泛的应用[21-24]。本研究利用两样本MR分析发现，不论是舒张压还是收缩压，都与动脉瘤、心肌梗死、房颤、心衰和缺血性中风显著相关，使这些疾病的患病风险增加（见图6）。

由于人口老龄化加速，且不健康生活方式逐渐流行，心血管疾病的发病率和死亡率仍在增加，且发病逐渐年轻化。我国心血管疾病的现患病人数高达3.3亿，其中，高血压2.45亿，心衰890万。血压和心血管疾病之间存在密切联系。持续性的收缩压/舒张压超过正常范围会对血管壁和心脏造成损

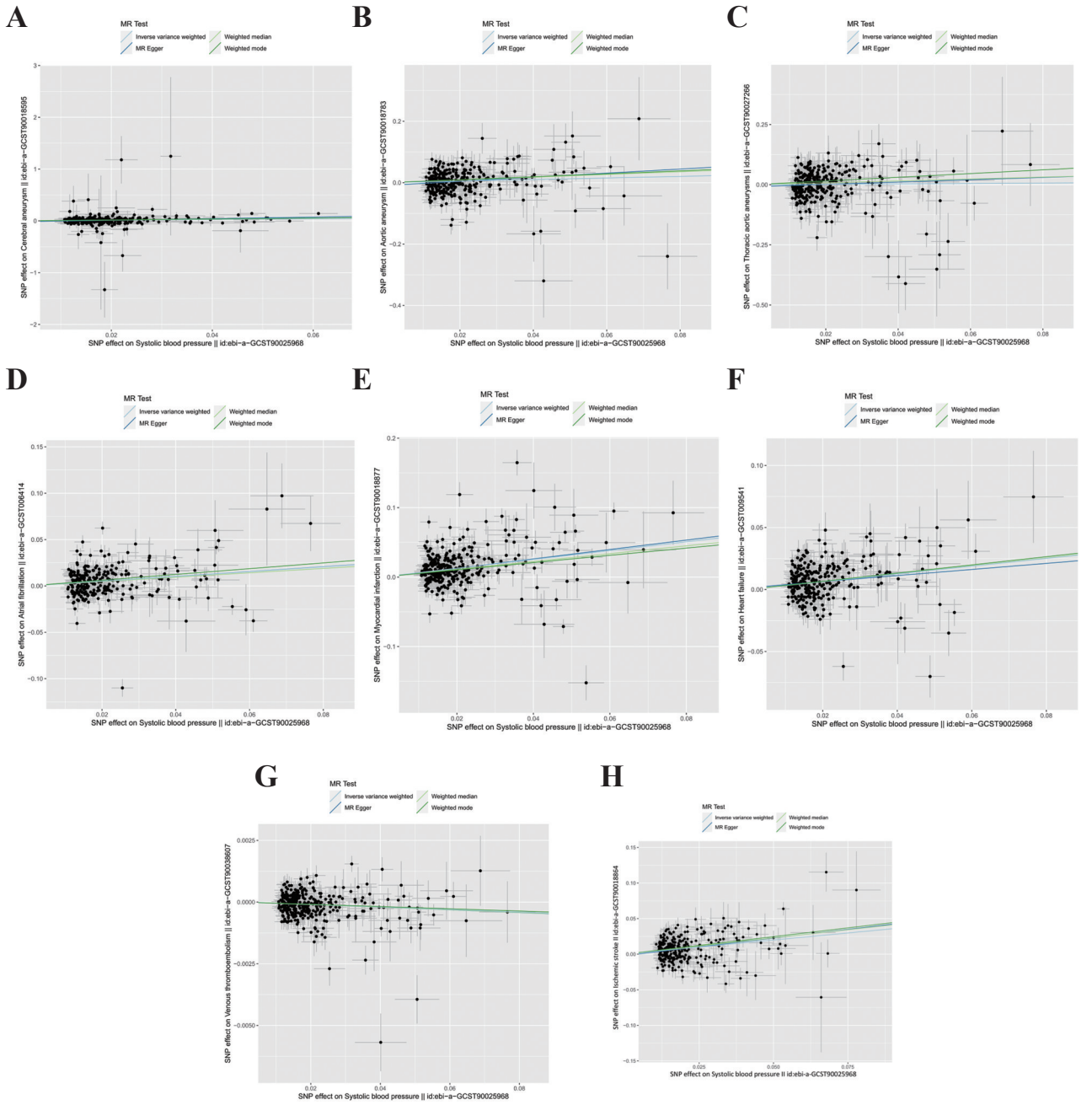


图5　收缩压与心血管疾病MR分析的散点图

Figure 5　Scatter plot of MR analysis for systolic blood pressure and cardiovascular diseases

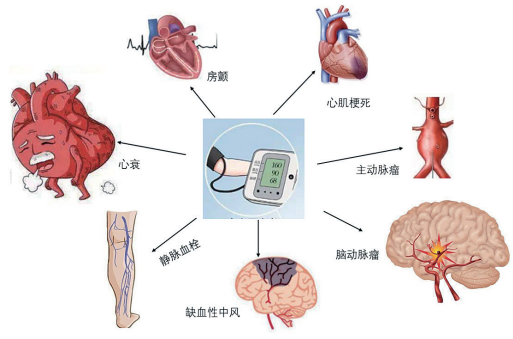


图6　血压与心血管疾病关系

Figure 6　Relationship between blood pressure and cardiovascular diseases

害，增加动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常、中风和心衰等心血管疾病的风险。长期的高血压还会使血管壁的弹性减弱，增加血管破裂、动脉瘤形成的风险。

高血压是常见心血管疾病比如心肌梗死、房颤、心衰和中风的高危风险因素。本课题组研究结果显示，遗传变异预测的收缩压和舒张压与心肌梗死、房颤、心衰和缺血性中风的风险升高显著相关。动脉瘤虽然发病率不高，但是发生在任何部位的瘤体破裂都会对身体造成重大危害，结果显示，遗传变异预测的血压与动脉瘤的风险增加显著相

关，其中舒张压对脑动脉瘤（*OR*=2.00），主动脉瘤（*OR*=2.04）和胸主动脉瘤（*OR*=2.21）的影响以及收缩压对脑动脉瘤（*OR*=2.04）和主动脉瘤（*OR*=1.29）的影响，甚至远远高于血压对心肌梗死的影响。最近的研究也发现，主动脉瘤的风险随血压的升高而增加，且呈剂量依赖性增加[25]。遗传确定的舒张压的每增加一个标准差与主动脉瘤（*OR*=1.07，95% *CI*：1.05~1.09，*P*=8.37×10^{-14}）风险增加显著相关[26]。很多临床研究探究了血压与静脉血栓之间的关系，但是目前存在相互矛盾的结果，在病例对照和队列研究中，高血压与静脉血栓风险增加约50%相关[27]。另一个针对9项前瞻性队列研究的荟萃分析结果显示，收缩压越高，静脉血栓栓塞风险越低[28]。在最新的研究中，研究者分别通过观察性研究和孟德尔随机化研究发现，收缩压与静脉血栓风险降低相关，遗传确定的收缩压升高与静脉血栓风险之间存在可观察到的关联，且较高的收缩压与较低的静脉血栓及其亚型风险之间的关联可能是因果关系（*OR*=0.80，95%*CI*：0.70~0.92）[29]。研究结果也提示，收缩压与静脉血栓之间存在显著关联（*OR*=0.99），但是该结果仍需要未来的研究进一步证实。

血压是心血管疾病的关键可改变危险因素之一，专家指出无论是在疾病的一级预防还是二级预防中，心血管疾病患者的血压目标通常应低于140/90 mmHg，但仍需要根据临床情况进行个体化治疗以进一步降低血压[30]。随机收缩压干预试验表明，降低成人高血压患者的收缩压目标可降低心血管发病率和死亡率[31]。许多心血管疾病的风险受收缩压的长期差异的影响。通过长期降低血压，可以大大减轻各种心血管疾病的负担[32-33]。定期测量血压、保持适当的体重、均衡饮食、限制钠盐摄入、戒烟限酒、适度运动等都是控制血压的有效方法。

本项研究是基于大型GWAS队列数据的两样本MR分析，这些队列包括几万甚至几十万和百万的样本量。这样大的样本量有助于提高统计效能，使研究结果更有说服力。本研究的结论是基于遗传工具变量和因果推理，使用多种MR分析方法，并进行敏感性测试以评估结果的稳健性，而且尽量减少多效效应的潜在偏差。另外，课题组在选取GWAS研究时优先选择同种人群，避免了人群分层造成的结果偏差等。尽管如此，本项研究仍有一些局限性。首先，即使经过多次敏感性分析，对水平多效性的评估仍然有限。尽管孟德尔随机化研究被认为具有摆脱混杂因素的优势，一些潜在的和未知的混杂因素仍然可能无法摆脱，导致本次结论仍需谨慎看待。其次，缺乏可用的个人信息阻碍了进一步的分层分析。第三，暴露因素和结局变量的GWAS样本之间可能有重叠，造成结果的偏差。最后，这项研究主要是基于一个欧洲数据库，因此限制了结果对其他种族群体的普遍性。

4 结论

本项研究中，本课题组利用现有的GWAS研究数据，开展两样本MR分析探索血压与几种常见心血管疾病之间的因果关系。MR分析结果发现，遗传变异预测的收缩压和舒张压与心肌梗死、房颤、心衰和缺血性中风的风险升高显著相关，并大幅度增加动脉瘤的风险。及早发现和积极管理高血压，对心血管健康至关重要。降低血压是预防和控制心血管疾病的重要措施之一。通过调整生活方式和药物治疗，可有效控制血压，降低心血管疾病风险。

参考文献

[1] MENSAH G A, FUSTER V, MURRAY C J L, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82: 2350-2473.

[2] MENSAH G A, FUSTER V, ROTH G A. A heart-healthy and stroke-free world: Using data to inform global action [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(25): 2343-2349.

[3] The Writing Committee Of The Annual Report On Cardiovascular Health And Diseases In China. Interpretation of the annual report on cardiovascular health and diseases in China 2021[J]. Cardiol Discov, 2023, 3: 277-300.

[4] STEFAN N, SCHULZE M B. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: Implications for prediction, prevention, and treatment[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(6): 426-440.

[5] STAPLIN N, DE LA SIERRA A, RUILOPE L M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: An observational cohort study in 59 124 patients[J]. Lancet, 2023, 401(10393): 2041-2050.

[6] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: Principles and applications[J]. Eur Heart J, 2023, 44(47): 4913-4924.

[7] 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.

[8] 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.
[9] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.
[10] WALSH R, JURGENS S J, ERDMANN J, et al. Genome-wide association studies of cardiovascular disease[J]. Physiol Rev, 2023, 103(3): 2039-2055.
[11] DOBRIJEVIC E, VAN ZWIETEN A, KIRYLUK K, et al. Mendelian randomization for nephrologists[J]. Kidney Int, 2023, 104(6): 1113-1123.
[12] ARDISSINO M, MORLEY A P, SLOB E A W, et al. Birth weight influences cardiac structure, function, and disease risk: Evidence of a causal association[J]. Eur Heart J, 2024, 45(6): 443-454.
[13] BARTON A R, SHERMAN M A, MUKAMEL R E, et al. Whole-exome imputation within UK biobank powers rare coding variant association and fine-mapping analyses[J]. Nat Genet, 2021, 53(8): 1260-1269.
[14] SAKAUE S, KANAI M, TANIGAWA Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet, 2021, 53(10): 1415-1424.
[15] SHAH S, HENRY A, ROSELLI C, et al. Genome-wide association and mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 163.
[16] DONERTAS H M, FABIAN D K, VALENZUELA M F et al. Common genetic associations between age-related diseases[J]. Nat Aging, 2021, 1(4): 400-412.
[17] NIELSEN J B, THOROLFSDOTTIR R B, FRITSCHE L G, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology[J]. Nat Genet, 2018, 50(9): 1234-1239.
[18] ROYCHOWDHURY T, LU H, HORNSBY W E, et al. Regulatory variants in TCF7L2 are associated with thoracic aortic aneurysm[J]. Am J Hum Genet, 2021,108(9): 1578-1589.
[19] JURASCHEK S P, HU J R, CLUETT J L, et al. Orthostatic hypotension, hypertension treatment, and cardiovascular disease: An individual participant meta-analysis[J]. JAMA, 2023, 330(15): 1459-1471.
[20] HE J, OUYANG N, GUO X, et al. Effectiveness of a non-physician community health-care provider-led intensive blood pressure intervention versus usual care on cardiovascular disease (crhcp): An open-label, blinded-endpoint, cluster-randomised trial[J]. Lancet, 2023, 401 (10380): 928-938.
[21] RICHARDSON T G, SANDERSON E, ELSWORTH B, et al. Use of genetic variation to separate the effects of early and later life adiposity on disease risk: Mendelian randomisation study[J]. BMJ, 2020, 369: m1203.
[22] WOOLF B, RAJASUNDARAM S, CRONJE H T, et al. A drug target for erectile dysfunction to help improve fertility, sexual activity, and wellbeing: Mendelian randomisation study[J]. BMJ, 2023, 383: e076197.
[23] FREUER D, LINSEISEN J, MEISINGER C. Association between inflammatory bowel disease and both psoriasis and psoriatic arthritis: A bidirectional 2-sample mendelian randomization study[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(11): 1262-1268.
[24] ZHAO S S, YIU Z Z N, BARTON A, et al. Association of lipid-lowering drugs with risk of psoriasis: A mendelian randomization study[J]. JAMA Dermatol, 2023, 159(3): 275-280.
[25] SUZUKI Y, KANEKO H, YANO Y, et al. Dose-dependent relationship of blood pressure and glycaemic status with risk of aortic dissection and aneurysm[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(18): 2338-2346.
[26] YANG T, YUAN X, GAO W, et al. Causal effect of hypertension and blood pressure on aortic diseases: Evidence from mendelian randomization[J]. Hypertens Res, 2023, 46(9): 2203-2212.
[27] AGENO W, BECATTINI C, BRIGHTON T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis[J]. Circulation, 2008, 117(1): 93-102.
[28] MAHMOODI B K, CUSHMAN M, ANNE NAESS I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: An individual participant data meta-analysis of prospective studies[J]. Circulation, 2017, 135(1): 7-16.
[29] NAZARZADEH M, BIDEL Z, MOHSENI H, et al. Blood pressure and risk of venous thromboembolism: A cohort analysis of 5.5 million UK adults and mendelian randomization studies[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(3): 835-842.
[30] RIFKIN D E, KIERNAN M, SARNAK M J. Hitting the mark: Blood pressure targets and agents in those with prevalent cardiovascular disease and heart failure[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2015, 22(2): 140-144.
[31] SCARPA J, BRUZELIUS E, DOUPE P, et al. Assessment of risk of harm associated with intensive blood pressure management among patients with hypertension who smoke: A secondary analysis of the systolic blood pressure intervention trial[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2 (3): e190005.
[32] HIGGINS H, MASON A M, LARSSON S C, et al. Estimating the population benefits of blood pressure lowering: A wide-angled mendelian randomization study in UK biobank[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(17): e021098.
[33] LAUDER L, MAHFOUD F, AZIZI M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities [J]. Eur Heart J, 2023, 44(23): 2066-2077.