

# 血液代谢物水平与慢性鼻窦炎风险之间因果关系：双向两样本孟德尔随机化研究

杨娜<sup>1</sup>, 王冬青<sup>2</sup>, 杨阳洋<sup>2</sup>, 陈庆泳<sup>3\*</sup>, 吕怀庆<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东省青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>临沂市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 临沂

<sup>3</sup>滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

目的: 运用孟德尔随机化分析方法, 探讨1400种血液代谢物与慢性鼻窦炎之间的因果关系。方法: 本研究采用两样本孟德尔随机化分析, 利用全基因组关联研究(Genome-wide Association study, GWAS)数据库获得血液代谢物和慢性鼻窦炎相关数据。使用R软件和Two Sample MR软件包进行分析。研究采用逆方差加权法(IVW)为主要分析方法, 结合MR-Egger回归、加权中位数法、简单模型法及加权模型法作为补充分析血液代谢物和慢性鼻窦炎的因果关系, 并进行异质性分析、多效性分析及敏感性分析评估结果的可靠性和稳定性。由于样本过大, 为了结果更加严谨对结果进行错误发现率(FDR)矫正。结果: 分析结果显示, 发现1种血液代谢物为1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)升高与慢性鼻窦炎呈负向因果相关(IVW:OR = 0.873, 95% CI: 0.816~0.934, P < 0.001), 经Cochran Q检验及MR-Egger回归检验, 发现不存在水平多效性(P > 0.05); 异质性检验结果P值均<0.001, 通过留一法检验分析证实, 单个SNPs对整体结果没有显著影响, 进一步增强了结果的可靠性和稳定性。结论: 在1400种血液代谢物种发现1种1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)与慢性鼻窦炎发病存在负向因果关联。通过血液代谢物可为慢性鼻窦炎发病机制及早期预防和治疗提供参考。

## 关键词

孟德尔随机化, 慢性鼻窦炎, 血液代谢物, 因果关系

# Causal Relationship between Blood Metabolite Levels and Risk of Chronic Rhinosinusitis: A Two-Way Two-Sample Mendelian Randomization Study

\*通讯作者。

文章引用: 杨娜, 王冬青, 杨阳洋, 陈庆泳, 吕怀庆. 血液代谢物水平与慢性鼻窦炎风险之间因果关系: 双向两样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2447-2456. DOI: 10.12677/acm.2024.1451706

Na Yang<sup>1</sup>, Dongqing Wang<sup>2</sup>, Yangyang Yang<sup>2</sup>, Qingyong Chen<sup>3\*</sup>, Huaiqing Lyu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Linyi City People's Hospital, Linyi Shandong

<sup>3</sup>The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To explore the causal relationship between 1400 blood metabolites and chronic sinusitis by using Mendelian randomization analysis method. **Methods:** Two-sample Mendelian randomization analysis was used in this study, and the data related to blood metabolites and chronic sinusitis were obtained from the Genome-wide Association study (GWAS) database. R software and Two Sample MR software package were used for analysis. The inverse variance weighting method (IVW) was used as the main analysis method, combined with MR-Egger regression, weighted median method, simple model method and weighted model method as supplementary analysis of the causal relationship between blood metabolites and chronic sinusitis, and the reliability and stability of the results were evaluated by heterogeneity analysis, pleiotropy analysis and sensitivity analysis. Due to the large sample size, the results were corrected by false detection rate (FDR) for more rigorous results. **Results:** The analysis results showed that the increase of 1-stearyl-2-linoleic acid-GPI (18:0/18:2) was negatively correlated with chronic sinusitis (IVW: OR = 0.873, 95% CI: 0.816~0.934,  $P < 0.001$ ). The Cochran Q test and MR-Egger regression test showed that there was no horizontal pleiotropy ( $P > 0.05$ ). The results of heterogeneity test were all  $P < 0.001$ . The analysis of the one-way ANOVA confirmed that single SNPs had no significant effect on the overall results, further enhancing the reliability and stability of the results. **Conclusions:** Among 1400 blood metabolites, 1-stearyl-2-linoleic-GPI (18:0/18:2) was found to be negatively correlated with chronic sinusitis, which may provide a reference for the pathogenesis, early prevention and treatment of chronic sinusitis.

## Keywords

Mendelian Randomization, Chronic Sinusitis, Blood Metabolites, Causal Relationship

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是指病程 12 周以上的鼻腔及鼻窦慢性非特异性炎症性疾病, 为临床常见的耳鼻咽喉科疾病[1]。主要症状是鼻塞、流涕, 若炎症进一步发展甚至会头面部胀痛以及嗅觉功能障碍等, 可由外伤、遗传、病原微生物感染、变态反应、鼻部解剖结构异常等原因引起, 少数过敏、哮喘、阿司匹林不耐受等特异体质的患者, 容易反复发作, 严重影响患者生活质量[2]。但其病理生理学机制复杂。代谢组学是对生物体液、细胞或组织中代谢物的大规模研究, 以识别疾病的生物标志物并检测生物途径的细微变化, 从而深入了解各种生理状况和异常机制[3]。血液代谢物反映了身体的生理状态, 研究代谢物水平是提高复杂疾病的病因学认识、预防、诊断和治疗的重要基础[4]。Gong 等[5]通

过检索发现共有 86 篇文献表明“慢性鼻窦炎”和“代谢组学”存在相关性，并强调了通过分析 CRS 患者的代谢组学数据可以揭示该病的潜在发病机制，为个体化治疗提供指导。然而血液代谢物与慢性鼻窦炎之间的因果关系尚不确定。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是近年来流行病学中一种新兴的遗传学研究方法，它使用遗传变异作为工具变量来估计暴露与疾病结果之间的因果关系。考虑到遗传变异与后代无关且随机分配，因此遗传变异和结果不受混杂因素的影响，因此因果序列是合理的[6]。但目前，血液代谢物与慢性鼻窦炎之间因果关系尚未清楚。因此，本研究以 1400 种血液代谢物和慢性鼻窦炎为研究对象，进行两样本双向孟德尔随机化分析评估两者之间因果关系，为慢性鼻窦炎发生的早期识别和治疗提供了新思路。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 数据来源

Shin 等[7]在研究中对影响人类代谢的遗传位点进行了最全面的探索，该研究纳入两项欧洲人群研究的 7824 名成年个体，经过严格的质量控制，两个队列中都有 486 种代谢物可用于遗传分析，包括 309 种已知代谢物和 177 种未知代谢物。Chen 等[8]对 1091 种血液代谢物和 309 种代谢物的比值进行了全基因组关联研究(GWAS)，从 GWAS Catalog 数据库中可获得数据。1400 种血液代谢物的目录编号为 GCST90199621-GCS90201020。慢性鼻窦炎数据来源于 2021 年 Sakaue 等[9]发表于 Nature Genetics 上的一项大规模研究，包括 452,495 名欧洲人群患者和 24,179,312 个单核苷酸多态性(SNPs)位点用于关联分析。数据集为“ebi-a-GCST90018823”，可在 GWAS Catalog 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)中获取。

### 2.2. 工具变量的选择

MR 分析的基本原则是，能够预测可改变的暴露程度的遗传工具应与暴露相关结果有因果关系。一个有效的遗传工具必须做出三个假设：(I) 相关性假设：它与暴露有因果关系，(II) 独立性假设：它独立于混杂因素，(III) 排他性假设：它只与暴露的结果相关[10]。为满足相关性假设，血液代谢物的全基因组显著阈值设定为  $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ，将连锁不平衡阈值设定为  $r^2 = 0.001$ ， $kb = 10,000$ ，以保证 SNPs 的独立性。为排除弱工具变量，最后将 F 值  $> 10$  的工具变量纳入 MR 分析[11]。

### 2.3. 统计学分析

#### 2.3.1. MR 分析

所有数据分析均使用 R 软件(4.3.2 版本)，本研究以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW) 120 作为主要分析方法，IVW 法是使用多个 SNP 获得 MR 估计的最简易方法，包括随机效应模型和固定效应模型。本研究还使用 MR-Egger 分析、加权中位数、简单模型和加权模型等作为 MR 分析的补充方法。这 5 种分析方法对于工具变量的有效性假设各不相同，有效提升了孟德尔随机化分析的可信度和解释力。可更为全面地评估血液代谢物与慢性鼻窦炎之间的因果关系。MR 结果以比值比(odds ratio, OR)和对应的 95%置信区间表示， $P < 0.05$  认为有统计学差异。筛选出来的血液代谢物为结局变量，慢性鼻窦炎为暴露因素进行反向 MR 分析，进一步明确两者之间的因果关系。

#### 2.3.2. 异质性检验

IVW 要求每个基本的 MR 假设的有效性。若工具变量通过其他途径影响结果，IVW 得出的因果估计可能不准确，这表明可能存在多效性。为解决这一问题，运用多种方法进行异质性和多效性进行评估。IVW 中的 Cochran's Q 检验[12]用于检测 IV 之间的异质性，在保证所有 IV 有效的前提下，IVW 使用每一 IV 方差的倒数作为权重进行加权计算，回归时不考虑截距项，最终得出的是 IV 效应值的加权平均值，故当

$P < 0.05$  时, 认为有统计学意义, 即可能存在异质性[13]。若检测到的异质性很大时( $P < 0.001$ ), 以 IVW 随机效应模型作为金标准, IVW 固定效应为补充方法。

### 2.3.3. 水平多效性检验

利用 MR-Egger 截距检验评估工具变量的水平多效性, 通过计算截距值来估计方向性[14], 计算出方向性 P 值, 若  $P > 0.05$ , 说明不存在水平多效性问题[15], 即所挑选的工具变量通过暴露以外的途径对结局无影响, 实验结果稳。MR-Egger 法与 IVW 最大的不同在于回归时考虑截距项, 且它使用结局方差的倒数作为权重进行拟合, 当分析中至少有 50% IV 是有效 IVW 时, WME 即定义为比率估计值的加权经验密度函数的中位数, 因此可一致性地估计因果关系[16]。

### 2.3.4. 敏感性分析

为了评估血液代谢物对慢性鼻窦炎的因果效应的稳健性并解决潜在的偏倚或异质性来源, 进行了一系列的敏感性分析, 包括 MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模型法及加权模型法。此外还采用留一法分析来检验数据的稳定性, 即通过移除单个 SNP 以确定是否存在可能具有强影响的 SNPs [17]。

## 3. 结果

### 3.1. 工具变量的筛选

首先根据关联性分析和去除连锁不平衡的 SNPs 设定条件, 筛选出 1400 种血液代谢物, 共有 34,844 个符合条件 SNPs 的作为血液代谢物的工具变量。将 34,844 个 SNPs 进行去除弱工具变量(F 检验), SNPs 最小 F 值为 19.5, 最大 F 值为 5308.4, 所得结果均符合 F 值  $> 10$  的要求, 提示研究受弱工具变量影响的可能性较小。

### 3.2. MR 分析

本研究采用 IVW 作为评估血液代谢物和慢性鼻窦炎因果关系的“金标准”, 筛选得到与慢性鼻窦炎密切相关的代谢物, 如图 1, 结果均显示因果效应值 b 为负数, 代表血液代谢物 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)和慢性鼻窦炎是负相关的( $IVW:OR = 0.873$ , 95% CI: 0.816~0.934,  $P < 0.001$ ), 除了部分 MR-Egger 方法  $P > 0.05$  外, 大部分  $P < 0.05$ , 具有统计学意义。总体  $OR < 1$ , 其 95% CI  $< 1$ , 可知血液代谢物对慢性鼻窦炎具有负向因果关系。反向 MR 分析结果提示慢性鼻窦炎与 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)无显著相关性( $IVW:P = 0.93 > 0.05$ )。

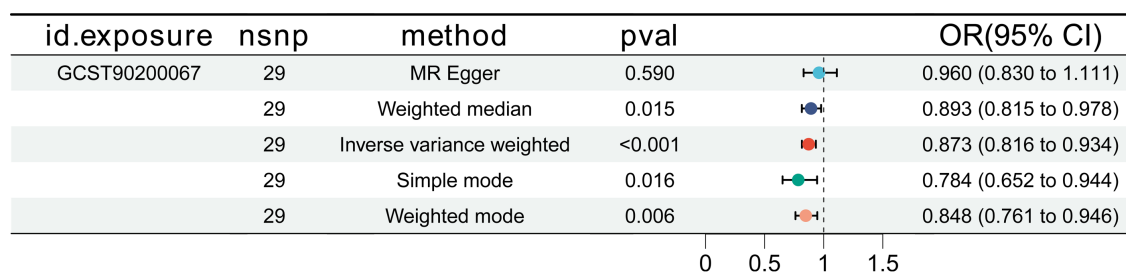


Figure 1. Forest plot of the effect of metabolite 1-stearoyl-2-oleoyl-GPI (18:0/18:2) on chronic sinusitis by MR Analysis  
图 1. MR 分析森林图 代谢物 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)对慢性鼻窦炎影响的森林图

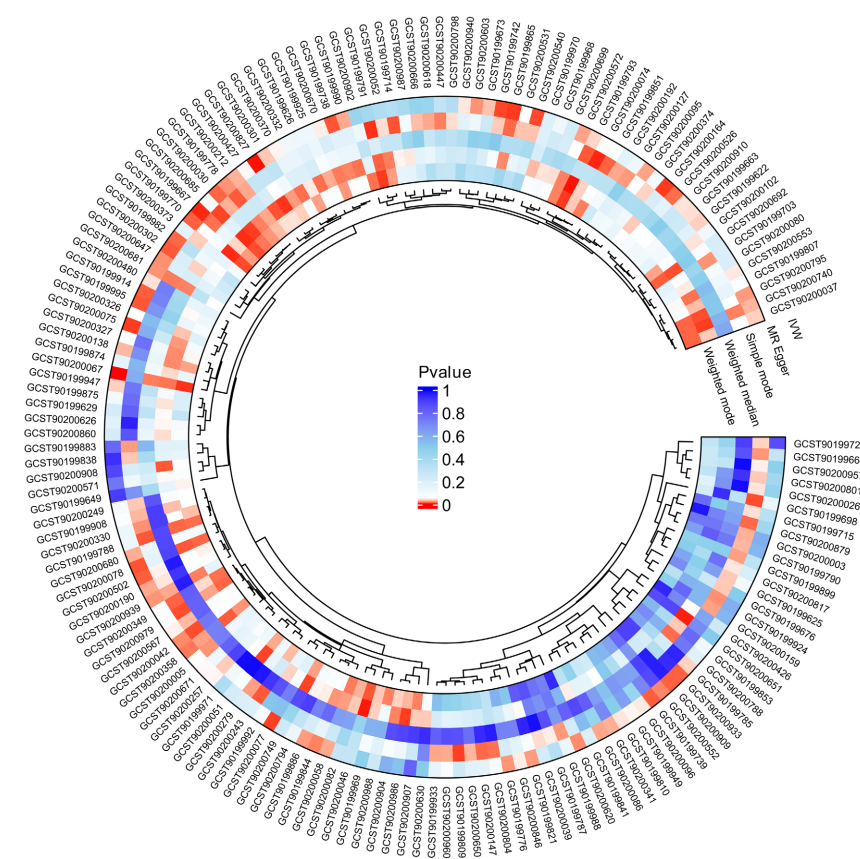
### 3.3. 结果可靠性和稳定性评估

Cochran Q 检验结果( $Q = 35.51$   $P = 0.16 > 0.05$ )和 MR-Egger 回归检验结果( $Q = 32.97$   $P = 0.20 > 0.05$ ),

表明研究结果不存在异质性; Egger-intercept ( $P = 0.16 > 0.05$ )结果表明不存在水平多效性; MR-PRESSO 综合检验结果( $P = 0.20 > 0.05$ ), 表明纳入的工具变量没有明显的异常值和或离群值, 进一步增强本研究 MR 分析结果的可靠性和稳定性(表 1); 圈图显示, 通过筛选与慢性鼻窦炎的 5 种研究方法(IVW、MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模型法及加权模型法)满足其一  $P > 0.05$  的血液代谢物(图 2)。森林图显示与慢性鼻窦炎密切相关的 SNP 具有稳定性, 提示 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)是结局变量的保护因素(图 3)。留一法检验分析提示没有单个 SNP 对整体结果有较大影响, 进一步证明了结果的可靠性(图 4)。漏斗图显示纳入的 SNPs 基本对称分布, 提示 MR 分析无多效性和异质性(图 5), 进一步增强了研究结果的可信度。散点图使用 5 种算法(IVW、MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模型法及加权模型法)对代谢物 SNPs 进行回归, 表明 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)和慢性鼻窦炎具有显著的负向因果关系, 所纳入研究的 SNPs 具有稳定性(图 6)。

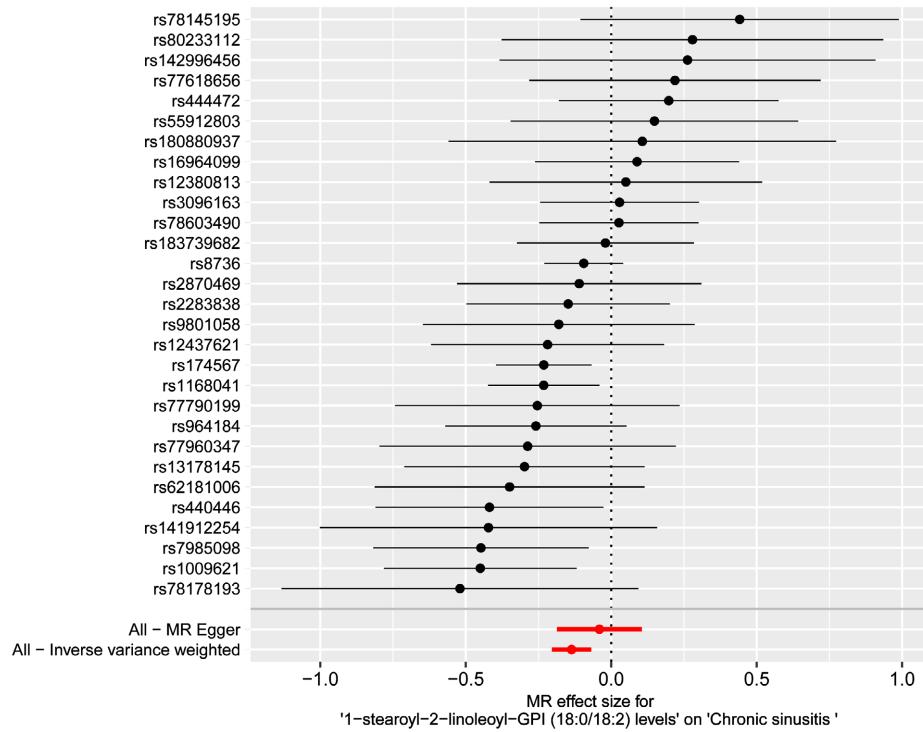
**Table 1.** Sensitivity analysis of the MR Study  
**表 1.** MR 研究敏感性分析

| 暴露因素                        | 结局变量  | SNPs | 异质性检验          |              | 水平多效性检验<br>Egger-intercept (P) | MR-PRESSO 检验<br>RSSobs (P) |
|-----------------------------|-------|------|----------------|--------------|--------------------------------|----------------------------|
|                             |       |      | MR-Egger Q (P) | IVW Q (P)    |                                |                            |
| 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2) | 慢性鼻窦炎 | 29   | 32.97 (0.20)   | 35.51 (0.16) | -0.0133 (0.16)                 | 37.90 (0.20)               |

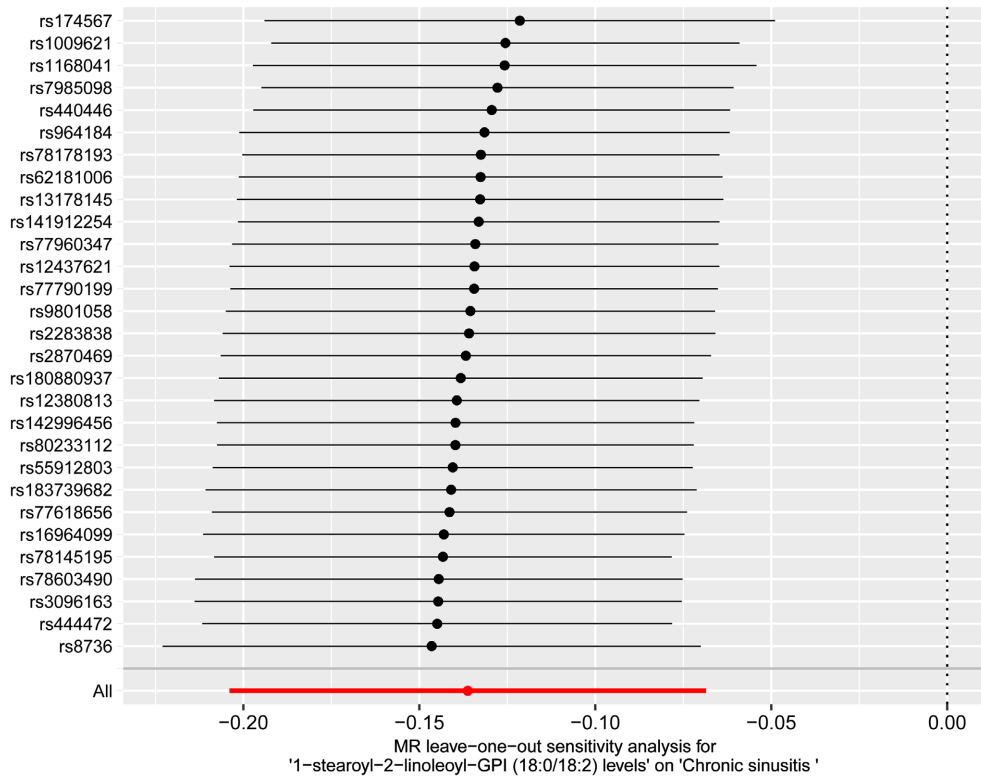


**Figure 2.** Circle diagram preliminary screening of blood metabolites that meet one of the five research methods of chronic rhinosinusitis

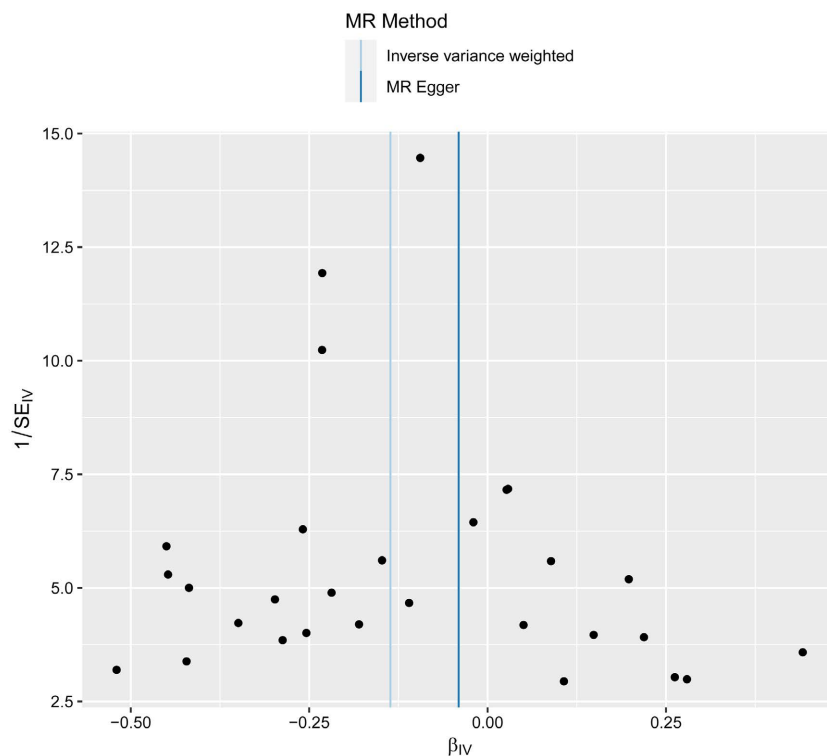
**图 2.** 圈图 初步筛选满足与慢性鼻窦炎 5 种研究方法之一的血液代谢物



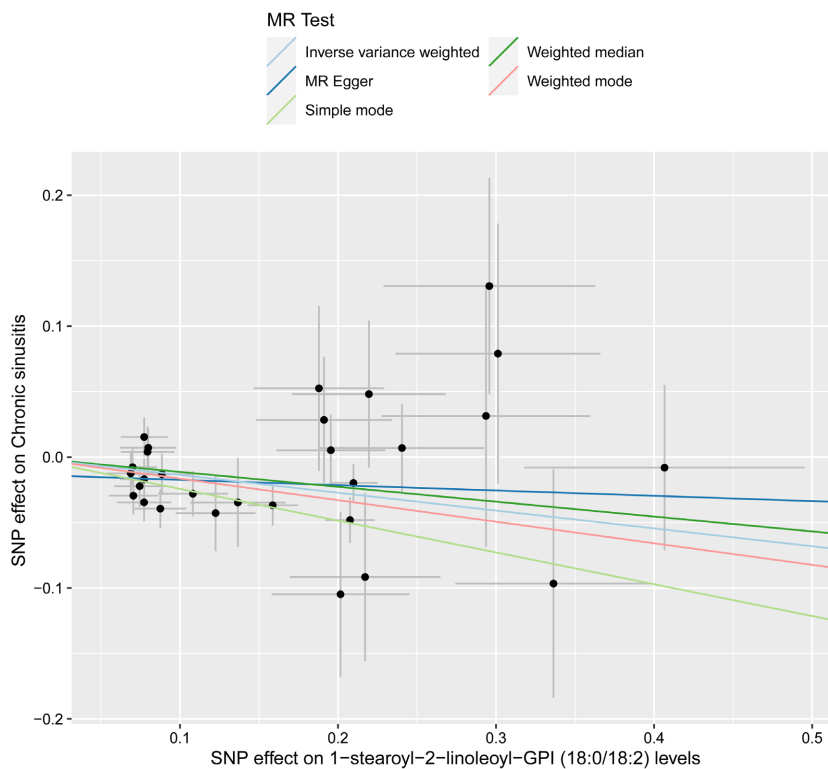
**Figure 3.** Shows the comprehensive effect of 1-stearoyl-2-oleoyl-GPI (18:0/18:2) SNPs on chronic sinusitis  
**图 3.** 表明 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)相关 SNPs 对慢性鼻窦炎综合效应森林图



**Figure 4.** Forest map of the results of 1-stearoyl-2-oleoyl-GPI (18:0/18:2) leave-one-out test  
**图 4.** 代谢物 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)留一法检验分析结果森林图



**Figure 5.** 1-stearoyl-2-oleoyl-GPI (18:0/18:2) Funnel plot for Mendelian randomization analysis  
**图 5.** 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)孟德尔随机化分析漏斗图



**Figure 6.** Scatter plot of metabolite 1-stearoyl-2-oleoyl-GPI (18:0/18:2) on the risk of chronic rhinosinusitis  
**图 6.** 代谢物 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI(18:0/18:2)对慢性鼻窦炎风险散点图

## 4. 讨论

慢性鼻窦炎是鼻腔和鼻窦黏膜的复杂的慢性炎症，是鼻部常见疾病，通常分为 2 个亚型：不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎，目前认为是涉及多种病因的异质性疾病[18]。目前许多学者认为遗传易感性是慢性鼻窦炎患病的重要因素，且在全基因组关联分析数据(GWAS)发现个遗传变异位点 SNPs 与慢性鼻窦炎发生存在关联[19] [20]，但两者的因果关系未能研究清楚。现有的 MR 研究尚未精准地勾画出血液代谢物与慢性鼻窦炎之间的因果关系。为了揭示血液代谢物对慢性鼻窦炎发展的潜在影响，本研究运用孟德尔随机化方法分析 1400 种血液代谢物与慢性鼻窦炎的关系，筛选出 1 种血液代谢物共 29 个 SNPs 易感位点。代谢物 1-硬脂酰-2-亚油酰-GPI (18:0/18:2)与慢性鼻窦炎呈负向因果相关(IWV:OR = 0.837, 95% CI: 0.816~0.934, P < 0.001)，为慢性鼻窦炎保护因素。

1-硬脂酰-2-亚油酰基-GPI 是一种磷脂酰肌醇分子，其结构中含有一个硬脂酰基和一个亚油酰基。它是一种的磷脂代谢产物，具有提高记忆力、抗衰老、降血脂、保肝、健脑等多种功效[21] [22]。它在生物体内起着重要的作用，特别是在细胞膜的结构和功能方面[23] [24]。它的衍生物可透过血脑屏障，上调脑内乙酰胆碱循环水平，改善由脑部疾病引起的认知功能障碍和精神行为异常，临床用于阿尔茨海默病、脑缺血型中风以及多发性脑梗死型痴呆的治疗[25] [26]。1-硬脂酰-2-亚油酰基-GPI 参与信号传导通路，在多种疾病中对细胞的存活、凋亡和转移过程中起到关键的调控作用[27]。有研究报道，1-硬脂酰-2-亚油酰基-GPI 参与的信号通路及放射性肠炎及乳腺癌等的发生有关[28] [29]。最近的研究表明，1-硬脂酰-2-亚油酰基-GPI 与肝癌呈负相关[30]，仍需加强进一步验证。

本研究使用 MR 方法，规避了传统观察性研究的固有局限性，更加准确地进行了因果推断。同时使用当前最大 GWAS 数据进行分析，优势在于样本量充足及较高的统计效能。此外，本研究以 IVW 分析为主要分析方法，并补充 MR-Egger 回归法和加权中位数法等多种分析方法，保证了结果的稳健性与可靠性。但此次研究仍有很多不足与局限性，首先，这项研究仅对欧洲人群进行分析，研究结果是否能进一步推广值得研究；其次，本研究仅对因果关系作出了初步判断，其潜在机制有待进一步研究；最后，此次研究选择的是 GWAS 汇总数据，限制了遗传因素对结局的全面评估，并且缺乏个体数据，缺乏详细的分组数据，无法进行分层分析。

## 5. 结论

综上所述，本研究通过孟德尔随机化研究评估了 1400 种血液代谢物与慢性鼻窦炎的因果关系，此次研究结果为慢性鼻窦炎的早期识别及预防提供了新思路和新方向。

## 参考文献

- [1] 申丽萍. 糖皮质激素口服给药和经鼻腔雾化吸入用于慢性鼻窦炎患者功能性鼻窦内镜手术后的效果[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(1): 63-65, 70.
- [2] 杨晓宇, 黄丹. 鼻内镜手术联合低温等离子鼻甲射频消融术治疗慢性鼻窦炎患者的效果及对术后鼻通气功能及变态反应的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(3): 87-91. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202403022>
- [3] Xiao, G., He, Q., Liu, L., et al. (2022) Causality of Genetically Determined Metabolites on Anxiety Disorders: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 475. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03691-2>
- [4] Draisma, H.H.M., Pool, R., Kobl, M., et al. (2015) Genome-Wide Association Study Identifies Novel Genetic Variants Contributing to Variation in Blood Metabolite Levels. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7208. <https://doi.org/10.1038/ncomms8208>
- [5] Gong, X., Fu, Y., Zhou, L., et al. (2024) Decoding Chronic Rhinosinusitis: A Metabolomics-Based Approach. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **14**, 828-840. <https://doi.org/10.1002/alf.23331>



- [6] 陈天鑫, 董婷婷, 李妍, 等. 孟德尔随机化分析血液代谢物与肌少症相关特征的因果关系[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27): 4288-4292.
- [7] Shin, S.Y., Fauman, E.B., Petersen, A.K., *et al.* (2014) An Atlas of Genetic Influences on Human Blood Metabolites. *Nature Genetics*, **46**, 543-550. <https://doi.org/10.1038/ng.2982>
- [8] Chen, Y., Lu, T., Pettersson-Kymmer, U., *et al.* (2023) Genomic Atlas of the Plasma Metabolome Prioritizes Metabolites Implicated in Human Diseases. *Nature Genetics*, **55**, 44-53. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01270-1>
- [9] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., *et al.* (2021) A Cross-Population Atlas of Genetic Associations for 220 Human Phenotypes. *Nature Genetics*, **53**, 1415-1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
- [10] Fu, R. and Kim, S.J. (2021) Inferring Causality from Observational Studies: The Role of Instrumental Variable Analysis. *Kidney International*, **99**, 1303-1308. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.018>
- [11] 彭志华, 潘俊曦, 冯庆辉, 等. 两样本孟德尔随机化分析血脂与肌肉减少症的因果关系[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3699-3703.
- [12] Niu, P.P., Song, B., Wang, X. and Xu, Y.M. (2020) Serum Uric Acid Level and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 254. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00254>
- [13] Luo, P., Yuan, Q., Wan, X., *et al.* (2023) A Two-Sample Mendelian Randomization Study of Circulating Lipids and Deep Venous Thrombosis. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 7432. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34726-3>
- [14] Papadimitriou, N., Dimou, N., Tsilidis, K.K., *et al.* (2020) Physical Activity and Risks of Breast and Colorectal Cancer: A Mendelian Randomisation Analysis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 597. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14389-8>
- [15] Su, D., Ai, Y., Zhu, G., Yang, Y. and Ma, P. (2023) Genetically Predicted Circulating Levels of Cytokines and the Risk of Osteoarthritis: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1131198. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1131198>
- [16] 李轩维, 李文来, 李玥, 等. 甲状腺功能减退与肾功能改变因果关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. 巴楚医学, 2024, 7(1): 72-77.
- [17] Skrivankova, V.W., Richmond, R.C., Woolf, B.A.R., *et al.* (2021) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomisation (STROBE-MR): Explanation and Elaboration. *BMJ*, **375**, n2233. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2233>
- [18] 杨卓莹, 李政彦, 朱鲁平, 等. 慢性鼻窦炎和变应性鼻炎患者的外周血炎症细胞和血清总 IgE 的比较[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2024, 32(1): 4-8.
- [19] Lal, D., Brar, T., Ramkumar, S.P., Li, J., Kato, A. and Zhang, L. (2023) Genetics and Epigenetics of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 848-868. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.004>
- [20] Mitts, K.B. and Chang, E.H. (2020) Genetics of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 777-779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.029>
- [21] 严希康, 钱祥云, 丁建飞. L-A-甘油磷脂酰胆碱的研发进展[J]. 上海医药, 2015, 36(15): 68-72, 75.
- [22] 卢志花, 江磊. 甘油磷脂酰胆碱医药领域专利现状与发展趋势分析[J]. 中国发明与专利, 2018, 15(z2): 54-58.
- [23] 池振明, 张厚程, 赵双枝. 酵母菌磷脂酰肌醇(PI)的生物合成及其重要的生理学功能[J]. 生物工程进展, 2002, 22(2): 40-43. <https://doi.org/10.13523/j.cb.20020208>
- [24] Chi, Z. and Liu, Z. (1997) Inositol-Mediated Invertase Secretion in *Saccharomyces* sp. W<sub>4</sub>. *Enzyme and Microbial Technology*, **21**, 463-467. [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(97\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(97)00025-2)
- [25] Hampel, H., Mesulam, M.M., Cuello, A.C., *et al.* (2018) the Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain*, **141**, 1917-1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- [26] Gavrilo, S.I., Kolykhalov, I.V., Ponomareva, E.V., Fedorova, Y.B. and Selezneva, N.D. (2018) [Clinical Efficacy and Safety of Choline Alfoscerate in the Treatment of Late-Onset Cognitive Impairment]. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, **118**, 45-53. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185145>
- [27] Dai, X., Wang, L.J., Wu, J., Shi, Y.X., Li, G.P. and Yang, X.Q. (2018) Src Kinase Inhibitor PP2 Regulates the Biological Characteristics of A549 Cells via the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Oncology Letters*, **16**, 5059-5065. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9282>
- [28] 王毓国, 窦永起, 闫梓乔, 等. 人参皂苷 Rg1 治疗放射性肠炎的网络药理学与体外实验研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2810-2819. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20221223.401>
- [29] Zardavas, D., Te Marvelde, L., Milne, R.L., *et al.* (2018) Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 981-990.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.8301>

- [30] 张赛, 胡宽, 朱占伟, 等. 磷脂酰肌醇转运蛋白胞质 1 在肝细胞癌中表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(7): 1061-1070.