

基于脑 - 心轴探讨大脑静息状态功能磁共振成像网络与心肌梗死之间的因果关系

—— 一项孟德尔随机化分析

张泽方 缪长宏 许欣宜 王元翀 肖璐

天津中医药大学第一附属医院急症科, 天津 300381

通信作者: 肖璐, Email: xljhy1987@126.com

【摘要】 目的 利用孟德尔随机化(MR)研究方法分析大脑静息状态功能磁共振成像(rsfMRI)网络与心肌梗死(心梗)之间的因果关系。**方法** 使用MR的4种分析方法[逆方差加权法(IVW)、加权中位数法(WME)、加权模式和MR-Egger法]对191种大脑rsfMRI表型(34 691种)与心梗之间进行双向双样本分析,并基于全基因组关联研究(GWAS)数据汇总分析后利用MR阐释二者的因果关系;再采用IVW进行分析研究并作为主要结果,以及其他分析方法作为补充分析;最后利用敏感度分析验证结果的可信度。**结果** 位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络[优势比(OR)=1.260, 95%可信区间(95% CI)为1.120~1.420, $P<0.001$]的神经连接活动可能增加心梗的发病风险。此外,位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络($OR=0.770$, 95% CI 为0.680~0.880, $P<0.001$)与位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络($OR=0.810$, 95% CI 为0.720~0.900, $P<0.001$),以及位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络($OR=0.730$, 95% CI 为0.630~0.840, $P<0.001$)的神经连接活动与降低心梗的发病风险相关。敏感度分析显示,该研究结果可信,并经过反向MR研究后证实二者之间不存在反向因果关联。**结论** 位于颞叶梭状回的边缘和默认模式网络信号可能是心梗发生的潜在危险因素;位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络与位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络,以及位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络神经连接活动可能是心梗发生的潜在保护因素,为心梗的预防和治疗提供新的思路。

【关键词】 大脑功能网络; 心肌梗死; 孟德尔随机化; 因果关系

基金项目: 国家自然科学基金(82405123);天津中医药大学研究生科研创新项目(YJSKC-20232007);河北省中医药管理局科研计划项目(T2025106);天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金项目(201928);天津中医药大学第一附属医院急症部学科发展基金(XKJJ201715)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.011

Investigating the causal relationship between brain resting state functional magnetic resonance imaging networks and myocardial infarction based on the brain-heart axis: a Mendelian randomization analysis

Zhang Yifang, Miu Changhong, Xu Xinyi, Wang Yuanchong, Xiao Lu

Department of Emergency, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine the First Affiliated Hospital, Tianjin 300381, China

Corresponding author: Xiao Lu, Email: xljhy1987@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the causal relationship between brain resting state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) network and myocardial infarction using the Mendelian randomization (MR) research method. **Methods** Four analytical methods of MR [inverse-variance weighted (IVW), weighted median method (WME), weighted mode method, and MR-Egger method] were used to conduct a two-way two-sample analysis between 191 types of rsfMRI phenotypes of the brain (34 691 types) and myocardial infarction. And based on the aggregated analysis of genome-wide association studies (GWAS) data, MR was used to explain the causal relationship between the two. Then, the IVW method was used for analysis and research as the main result, and other analytical methods were used as supplementary analyses. Finally, the credibility of the results was verified by using sensitivity analysis. **Results** The neural connection activities located at the edge of the fusiform gyrus of the temporal lobe and the default mode network [odds ratio (OR) = 1.260, 95% confidence interval (95% CI) 1.120–1.420, $P < 0.001$] may increase the risk of myocardial infarction. In addition, the motor and subcortical cerebellar networks located in the posterior central gyrus, anterior central gyrus, and cerebellum ($OR = 0.770$, 95% CI was 0.680–0.880, $P < 0.001$), and the subcortical cerebellar and motor networks located in the cerebellum and paracentric lobules ($OR = 0.810$, 95% CI was 0.720–0.900, $P < 0.001$) and the neural connection activities of the motor and subcortical cerebellar networks located in the posterior central gyrus, anterior central gyrus and subcortex ($OR = 0.730$, 95% CI was 0.630–0.840, $P < 0.001$) were associated with a reduced risk of myocardial infarction. Sensitivity analysis showed that the research results were reliable, and after the reverse

MR study, it was confirmed that there was no reverse causal association between the two. **Conclusion** The network signals located at the edge of the fusiform gyrus of the temporal lobe and in the default mode may be potential risk factors for myocardial infarction; the motor and subcortical cerebellar networks located in the posterior central gyrus, anterior central gyrus and cerebellum, as well as the subcortical cerebellar and motor networks located in the cerebellum and paracentric lobules, and the neural connection activities of the motor and subcortical cerebellar networks located in the posterior central gyrus, anterior central gyrus and subcortex may be potential protective factors, providing new ideas for the prevention and treatment of myocardial infarction.

【Key words】 Brain functional network; Myocardial infarction; Mendelian randomization; Causal relationship

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82405123); Postgraduate Scientific Research Innovation Project of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (YJSKC-20232007); Scientific Research Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (T2025106); The "Innovation Project" Fund Project of the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (201928); Emergency Department Discipline Development Fund of the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (XKJJ201715)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.011

心肌梗死(心梗)是冠状动脉(冠脉)由于各种原因急性梗死而导致相对应的心肌区域供血不足进而坏死的疾病,主要由心律失常、冠脉粥样硬化、呼吸衰竭等各种原因造成血液供应不足、心肌缺氧或心肌耗氧量过高等所致。研究表明,老年人、吸烟、高血压、糖尿病、心脏病等多种危险因素都与心梗的发生有密切关联^[1]。统计显示,近年来全球每年由于心梗死亡的患者达到 900 余万例^[2]。且根据流行病学数据显示,不仅心梗患者数逐年增加,而且患者人群也更加趋于年轻化^[3]。因此为了应对该趋势,降低心梗患者病死率,改善预后,对心梗新的诊断和治疗手段的研究就显得十分迫切。

大脑静息状态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rsfMRI)网络是人类大脑在静息状态下自发的神经活动通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术后表现为功能活跃的区域。目前已经发现了多种 rsfMRI,包括突出网络(salience network, SN)、中央执行网络(central executive network, CEN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、躯体运动、注意力等^[4-5]。其中 SN、CEN、DMN 是认知处理的核心功能网络^[6]。rsfMRI 网络不同区域可对多种疾病的发生发展有不同影响,与人体健康息息相关。随着研究的进展,在脑-心轴的研究基础上,rsfMRI 网络与心脑血管疾病的关系也在逐渐被揭示。但尚无详细的研究证实并解析 rsfMRI 网络与心梗发病机制间的具体因果关系。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种将生物遗传变异信息作为工具变量(instrumental variable, IV)的数据分析方法,通过对全基因组关联研究(genome-wide association studies,

GWAS)数据和研究对象组群间数据的综合处理和分析,筛选出能与 rsfMRI 网络形成紧密关联的遗传变异信息,并将其作为工具来推断出暴露和结果之间的因果关系;且其等位基因的分配是在配子形成过程中完全随机进行的,因此,MR 可被视为一项自然的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),故此研究方法能克服传统研究设计的局限性。本研究旨在通过减少混杂因素及反向因果关系对研究造成的偏倚,提供更有可信度的研究证据^[7],以期阐明 rsfMRI 网络与心梗之间的因果联系,并深入剖析其潜在机制,从而为心梗的预防及治疗靶点探索提供创新性思路。

1 资料和方法

1.1 研究设计: 本研究采用两样本双向 MR 分析 191 个 rsfMRI 与心梗之间的因果关系。rsfMRI 作为暴露因素,并从公共数据库 GWAS 中筛选出与 rsfMRI 显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphis, SNP),将其作为 IV。随后,以心梗为结局变量开展 MR 分析,为确保结果的准确性,本研究采用最为严格的 Bonferroni 法对结果的显著性阈值进行校正(0.05/191),然后通过 Cochran's Q 进行异质性检验;多效性检验、敏感度分析则使用 MR-Egger 等方法以验证结果的可靠性。

本研究基于 MR 的 3 个基本假设:IV 选择与 rsfMRI 显著关联的 SNP;SNP 仅通过暴露因素即 rsfMRI 或心梗两种因素影响结局;SNP 与已知混杂因素无相关性且相对独立(图 1)。

1.2 数据来源: 本研究使用源于英国生物银行(UK Biobank, UKB)的一项与 rsfMRI 有关的遗传信息数据,该研究在 1 777 个显著受遗传变异影响的性状中^[8],鉴于遗传对 rsfMRI 网络的影响弱于对结

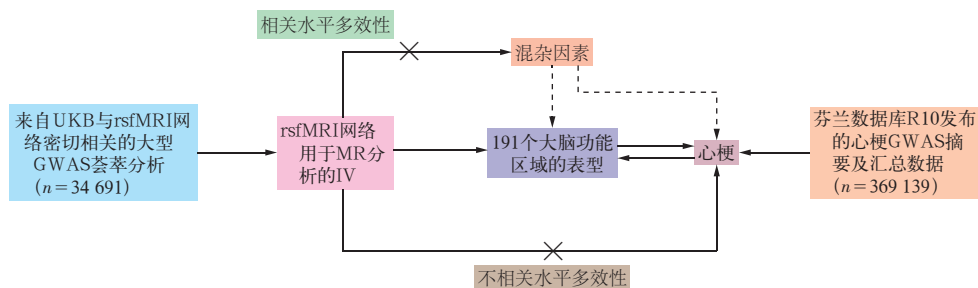


图1 rsfMRI网络MR研究原理及数据来源图

构^[9]的影响,筛选出受遗传变异显著影响(5×10^{-8})的表型, GWAS共选择了191个(34 691个表型)特征,包括75个反映局部自发神经活动的振幅特征(节点),111个成对功能连接(边缘)和5个全局功能连接。这些表型包括SN、DMN、CEN、躯体运动、注意力、边缘和视觉网络等^[10],并从芬兰数据库R10发布的数据集(GWAS ID: finngen_R10_I9_MI_STRICT)中采集与心梗相关的遗传数据,其中包括343 079例心梗病例和26 060例作为对照(共369 139例)。

1.3 IV的选择: 为确保rsfMRI和心梗之间因果推断的科学性和可靠性,本研究精心挑选了合适的IV,并严格把控数据质量:①为满足IV的相关性假设,从GWAS数据集中筛选出与rsfMRI呈显著相关性的SNP($P < 5 \times 10^{-8}$),并将其作为IV^[11-12]。②设置参数: $k=10\ 000$, $r=0.001$ 去除连锁不平衡,避免遗传变异残留而产生误差^[13]。③在GeneAtlas^[14]基因图谱数据库的二级表型数据中对所有SNP进行检索,尽量排除混杂因素对研究结果造成的影响。④本研究采用F统计值对IV的强度进行评估,并将F值 >10 设定为强IV的统计学阈值。若F值低于此阈值,则认为IV与暴露因素的相关性较低,并予以排除^[15]。此外为了检验正向和反向MR推断的稳健性还进行了一系列的敏感度分析。

1.4 统计学处理: 使用RStudio软件(4.3.2版)中的TwoSampleMR和MR-PRESSO插件包进行统计分析。

1.4.1 MR分析: 逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)是使用方差值的倒数求加权平均值,本研究使用IVW作为主要统计学方法分析rsfMRI与心梗之间的因果关联^[16]。采用IVW分析在所有IV不存在异质性及多效性且有效的条件下,其结果有可靠性。同时使用MR-Egger回归和加权中位数法(weighted median method, WME)进行补充分析。采用MR-Egger回归排除一些不符合要求的数据结

果^[17]。WME用于在至少存在50%有效IV情况下的估计结果^[18]。同时本研究在数据源和参数不变的情况下,将正向MR获得的结果,即与结局显著相关的rsfMRI网络和心梗再次进行反向MR分析,目的是更好地分析和检验rsfMRI与心梗之间的因果关系。

1.4.2 敏感度分析: 为评估结果的稳健性,本研究采用逐一剔除检验、水平多效性检验和异质性检验进行敏感性分析。采用留一法逐个剔除SNP,并重新进行IVW分析,以判断是否存在结果偏倚或是否有对结果存在特异性影响的单个SNP^[19]。同时采用Q检验评估其异质性, $P < 0.05$ 为检验结果存在异质性。采用MR-Egger回归分析评估IV是否存在水平多效性,用于判断IV是否通过混杂因素对结局变量产生影响, $P < 0.05$ 表明检验有统计学意义,提示存在水平多效性。此外,采用MR-PRESSO检验识别并校准IV中的显著异常值,从而降低水平多效性对因果推论的潜在干扰^[11]。

2 结果

2.1 IV筛选结果(表1): 根据IVW与MR-Egger回归分析,再加上WME进行补充分析,最终筛选出65个SNP(F 值 >10 ,即不存在弱IV偏倚)。

2.2 rsfMRI网络与心梗的因果关系效应(表2;图2): 将5种分析方法进行MR分析,IVW结果显示,有4种不同的大脑功能区域可能与心梗之间存在因果关联($P < 0.05$),再使用MR-Egger及WME验证,未发现可能存在潜在离群值的暴露。因果关系森林图分析显示:前3组的效应估计点基本在无效应线左侧,此3种rsfMRI与心梗风险发生呈正相关;最后一组的效应估计点基本在无效应线右侧,表明此rsfMRI与MI风险发生呈负相关。本研究显示,1个rsfMRI区域的神经连接活动是心梗的风险因素:位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络〔优势比(odds ratio, OR)=1.260, 95%可信区间

表 1 与心梗风险相关的 4 种大脑功能区域的 SNP 特征													
暴露	SNP	效应等位 基因	效应值	s_e	P 值	F 值	暴露	SNP	效应等位 基因	效应值	s_e	P 值	F 值
位于中央后回、 中央前回和 小脑的运动 及皮质下 小脑网络	rs10097743	A	0.046	0.009	7.310×10^{-7}	24.530	皮质下的运 动及皮质下 小脑网络	rs12615370	G	0.069	0.009	6.771×10^{-15}	60.660
	rs112222175	A	0.068	0.014	1.727×10^{-6}	22.876		rs138755350	T	0.174	0.030	1.090×10^{-8}	32.672
	rs1191690	A	-0.050	0.010	5.679×10^{-7}	25.017		rs4941813	C	0.041	0.009	3.257×10^{-6}	21.657
	rs11958693	C	0.156	0.033	2.226×10^{-6}	22.388		rs5759761	A	0.054	0.012	4.907×10^{-6}	20.872
	rs138500683	C	-0.125	0.027	3.485×10^{-6}	21.528		rs62421326	G	-0.042	0.009	1.491×10^{-6}	23.158
	rs147340137	A	-0.174	0.037	3.177×10^{-6}	21.706	rs73225860	T	-0.083	0.017	1.080×10^{-6}	23.779	
	rs150421458	G	-0.097	0.020	1.666×10^{-6}	22.946	rs74607195	A	0.101	0.021	1.890×10^{-6}	22.703	
	rs2817110	C	0.037	0.008	3.965×10^{-6}	21.281	rs7911362	A	0.038	0.008	2.102×10^{-6}	22.498	
	rs45472893	A	0.068	0.014	2.750×10^{-6}	21.983	位于颞叶梭状 回边缘和 默认模式 网络	rs10770136	T	-0.051	0.008	1.141×10^{-11}	46.067
	rs5030957	A	0.053	0.011	6.023×10^{-7}	24.903		rs10837963	T	-0.034	0.007	7.885×10^{-7}	24.384
	rs62158169	T	0.123	0.009	5.211×10^{-40}	175.265		rs10858917	G	0.041	0.008	1.672×10^{-6}	22.938
	rs72831880	G	-0.043	0.009	1.105×10^{-6}	23.735		rs10895201	A	0.063	0.010	1.646×10^{-9}	36.351
	rs75854297	A	0.093	0.020	2.544×10^{-6}	22.132		rs10898037	G	-0.042	0.008	1.248×10^{-7}	27.943
	rs77678640	G	0.097	0.020	2.115×10^{-6}	22.486		rs11759769	A	-0.055	0.008	4.525×10^{-11}	43.370
	rs896378	C	0.039	0.008	4.847×10^{-7}	25.322		rs12357919	C	0.040	0.009	4.500×10^{-6}	21.039
位于小脑和 中央旁小叶 的皮质下 小脑及运 动网络	rs10499286	A	0.042	0.009	4.431×10^{-6}	21.067		rs12530891	G	-0.036	0.008	2.166×10^{-6}	22.441
	rs1191690	A	-0.045	0.010	3.671×10^{-6}	21.428		rs12780199	G	0.047	0.007	2.656×10^{-10}	39.910
	rs139269930	A	0.100	0.020	1.117×10^{-6}	23.713		rs12807936	T	0.041	0.008	7.158×10^{-8}	29.020
	rs2863957	A	0.119	0.009	8.343×10^{-39}	169.751		rs150097817	T	0.089	0.019	3.745×10^{-6}	21.390
	rs45472893	A	0.084	0.014	7.761×10^{-9}	33.332		rs17802341	G	-0.037	0.008	8.645×10^{-7}	24.207
	rs4774315	G	-0.045	0.009	2.980×10^{-7}	26.261	rs2077218	G	0.055	0.008	4.199×10^{-12}	48.027	
	rs53576	A	-0.039	0.008	4.976×10^{-6}	20.845	rs2194249	C	-0.037	0.008	3.345×10^{-6}	21.606	
	rs62388594	C	0.083	0.017	1.925×10^{-6}	22.667	rs28535385	G	-0.077	0.014	4.125×10^{-8}	30.088	
	rs66713045	A	-0.048	0.009	6.043×10^{-6}	29.347	rs35770719	G	0.038	0.008	2.392×10^{-6}	22.250	
	rs6720637	G	0.039	0.008	4.405×10^{-7}	25.507	rs4371916	A	-0.050	0.010	1.067×10^{-6}	23.802	
	rs73787050	G	-0.074	0.015	1.171×10^{-6}	23.623	rs4497325	G	-0.059	0.007	5.071×10^{-18}	74.848	
	rs75943023	A	-0.121	0.026	4.199×10^{-6}	21.171	rs55766546	G	0.122	0.020	1.244×10^{-9}	36.896	
	rs77617736	A	-0.049	0.010	4.185×10^{-6}	21.174	rs73916993	A	-0.157	0.032	1.044×10^{-6}	23.844	
	rs78328290	T	-0.120	0.026	4.706×10^{-6}	20.952	rs7459333	G	-0.035	0.007	4.524×10^{-7}	25.455	
	rs8016768	T	0.055	0.011	9.024×10^{-7}	24.124	rs75523587	A	-0.045	0.009	2.959×10^{-7}	26.275	
rs80216903	G	0.100	0.021	2.165×10^{-6}	22.441	rs77015142	G	-0.096	0.020	1.019×10^{-6}	23.890		
位于中央后回、 中央前回和	rs10832154	A	-0.039	0.009	4.680×10^{-6}	20.963	rs7909111	A	0.046	0.010	3.931×10^{-6}	21.297	
	rs11186412	C	0.038	0.008	3.481×10^{-6}	21.530							

表 2 4 种大脑功能区域与心梗因果关系效应 MR 分析的主要结果					
暴露因素	方法	β 值	OR 值	95%CI	P 值
位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络	MR-Egger	-0.180	0.830	0.620 ~ 1.120	0.249
	WME	-0.290	0.750	0.620 ~ 0.890	0.002
	IVW	-0.260	0.770	0.680 ~ 0.880	0.000
	加权模式	-0.310	0.730	0.610 ~ 0.890	0.006
	简单模式	-0.370	0.690	0.500 ~ 0.950	0.037
位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络	MR-Egger	-0.360	0.700	0.510 ~ 0.960	0.043
	WME	-0.270	0.770	0.650 ~ 0.900	0.002
	IVW	-0.220	0.810	0.720 ~ 0.900	0.000
	加权模式	-0.290	0.750	0.630 ~ 0.890	0.005
	简单模式	-0.270	0.760	0.600 ~ 0.970	0.041
位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络	MR-Egger	-0.310	0.730	0.490 ~ 1.090	0.166
	WME	-0.220	0.810	0.660 ~ 0.990	0.039
	IVW	-0.310	0.730	0.630 ~ 0.840	0.001
	加权模式	-0.180	0.830	0.630 ~ 1.100	0.232
	简单模式	-0.170	0.840	0.610 ~ 1.160	0.323
位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络	MR-Egger	-0.030	0.970	0.530 ~ 1.780	0.925
	WME	0.290	1.340	1.110 ~ 1.620	0.002
	IVW	0.230	1.260	1.120 ~ 1.420	0.000
	加权模式	0.360	1.440	0.950 ~ 2.190	0.102
	简单模式	0.350	1.410	0.980 ~ 2.030	0.074

(95% confidence interval, 95%CI) 为 1.120 ~ 1.420, $P<0.001$]。此外,本研究显示, 3 个大脑功能区域的神经连接活动是心梗的保护因素: 包括位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络〔优势比(odds ratio, OR)=0.770, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.680 ~ 0.880, $P<0.001$ 〕与位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络($OR=0.810$, 95%CI 为 0.720 ~ 0.900, $P<0.001$), 以及位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络($OR=0.730$, 95%CI 为 0.630 ~ 0.840, $P<0.001$)。rsfMRI 与心梗 MR 分析的 5 种主要方法结果散点图见图 3, 图中每个点对应一个 SNP, 线条代表 5 种分析方法, 二者进行拟合, 其分布表现 SNP 与暴露和结果的关联, 可见图中数据点基本沿 5 种参考线分布, 表明暴露对结果有一致的影响。

2.3 敏感度分析: 本研究均 $P>0.05$, 表明在本研

究中,各脑功能区域分类组的全部 SNP 均未表现出异质性。同时 MR-Egger 回归的截距其中 3 项均 $P > 0.05$,提示不存在水平多效性,但位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络 $P = 0.04$ 可能存在水平多效性,因此使用 MR-PRESSO 进行稳健性检验后其 $P > 0.05$,可尽量减少其水平多效性带来的偏倚。此外,MR-PRESSO 分析中,若相关脑功能区域的全局检验 $P > 0.05$,则进一步确认不存在水平多效性。多效性检验是确保 MR 分析结果准确性与稳健性的关键环节。MR-Egger 回归分析能有效解决不相关水平多效性带来的偏倚问题,但对相关水平多效性的影响仍无法完全控制。因此,本研究最终采用 RStudio 软件中的 MR-Egger 包对 rsfMRI 与心梗的因果关系进行分析,结果显示,rsfMRI 与心梗之间不存在相关水平多效性(表 3)。留一法检验结果

表明,单个 SNP 未对研究结果产生显著偏倚,从而进一步证实了本研究 MR 分析结果的稳健性(图 4),结果显示,逐个剔除单个 SNP 后重新进行 MR 分析,每组每个 SNP 的 95%CI 均在 0.0 效应线同侧,表明

表 3 4 个特定 rsfMRI 的异质性和多效性检验结果

暴露	IVW		MR-Egger 回归		MR-PRESSO
	Q 值	P 值	截距	P 值	P 值
位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络	14.300	0.430	-0.006	0.250	0.468
位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络	19.330	0.200	0.010	0.040	0.252
位于中央后回、中央前回、皮质下的运动及皮质下小脑网络	8.860	0.440	0.000	0.170	0.494
位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络	31.640	0.110	0.012	0.920	0.102

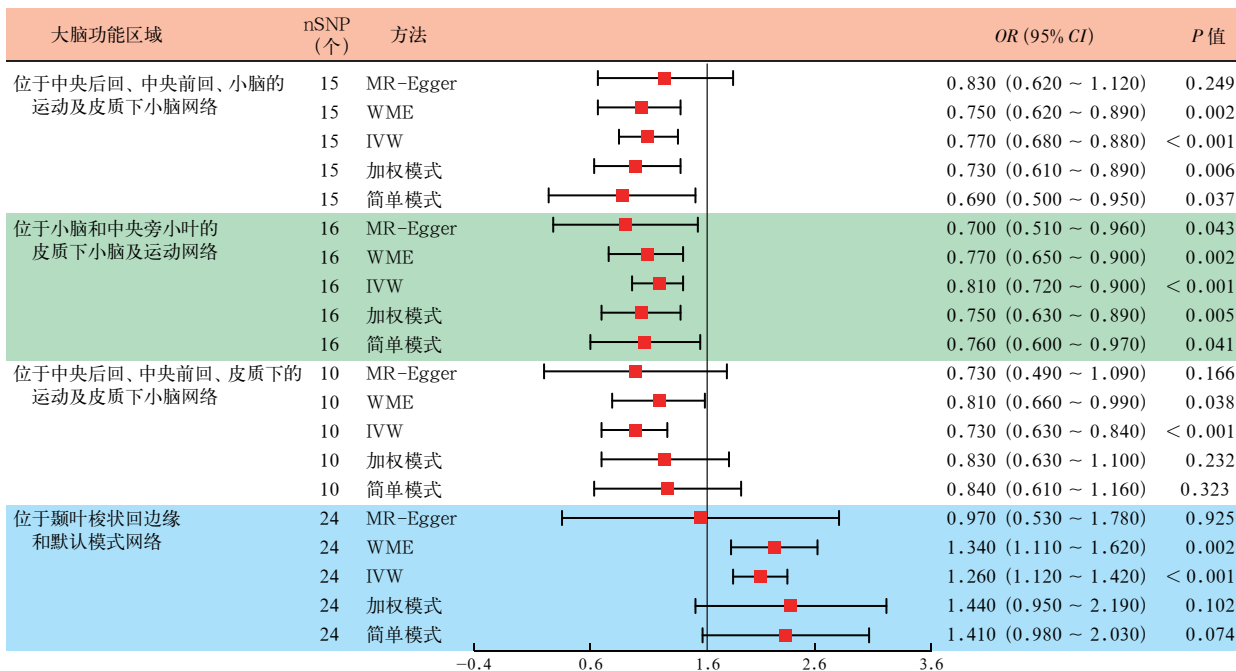
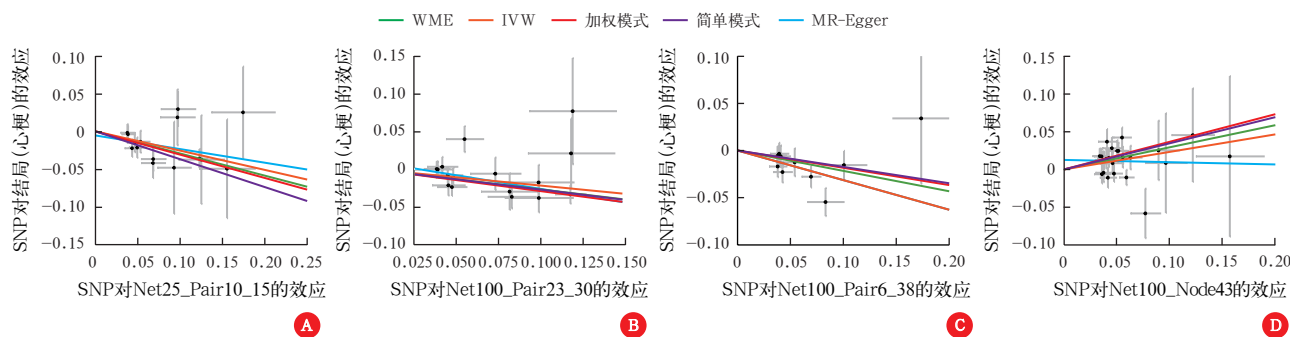
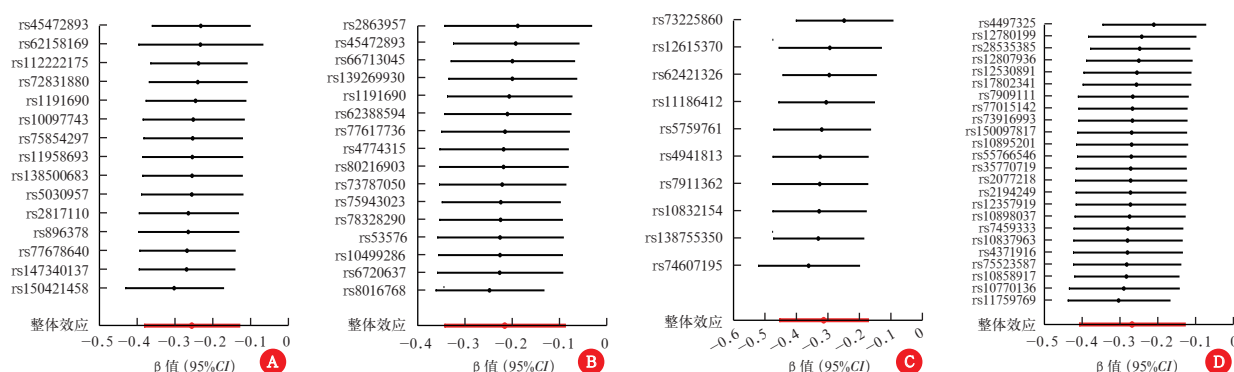


图 2 基于 MR 分析 rsfMRI 与心梗因果关系的森林图



注: A 为位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络; B 为位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络; C 为位于中央后回、中央前回、皮质下的运动及皮质下小脑网络; D 为位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络

图 3 4 个特定 rsfMRI 与心梗因果关系的散点图



注: A 为位于中央后回、中央前回、小脑的运动及皮质下小脑网络; B 为位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络; C 为位于中央后回、中央前回、皮质下的运动及皮质下小脑网络; D 为位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络

图 4 4 个特定 rsfMRI 与心梗因果关系的留一法敏感度分析结果

不存在单个 SNP 对结果严重影响,说明该结果具有稳健性。

2.4 反向 MR 分析结果:反向 MR 分析本研究则使用 IVW 法,在同一筛选条件下(即 $P < 1 \times 10^{-5}$, $k = 10\,000$, $r^2 = 0.001$),结果表明不存在与心梗有密切相关的 IV。

3 讨论

本研究主要目的在于探讨 rsfMRI 与心梗的因果关系,通过 MR 分析全面评估 191 种大脑功能区域,分析出 4 个大脑功能区域与心梗相关,对研究结果进行严格的质量控制,最终结果表明有 4 个大脑功能区域与心梗患病风险存在因果关联,其中增加心梗患病风险的是:位于颞叶梭状回边缘和默认模式网络,有 3 个大脑功能区域对心梗的发病有保护作用,分别为位于中央后回、中央前回、小脑的运动和皮质下小脑网络与位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络和位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络。

尽管目前尚无研究能全面揭示 rsfMRI 与心梗之间存在关系的生理机制,然而已有临床研究表明,二者之间存在一定的关联性,如脑-心轴^[20]的机制研究与探讨等,均在一定程度上为本研究提供了理论支撑。本研究表明,对心梗发病发挥主要作用的是位于中央后回、中央前回和小脑的运动及皮质下小脑网络,位于小脑和中央旁小叶的皮质下小脑及运动网络,位于中央后回、中央前回和皮质下的运动及皮质下小脑网络,位于颞叶梭状回的边缘和默认模式网络。其中运动网络主要负责协调躯体运动,并与其他网络连接参与注意力和执行能力,负责工作记忆负荷^[21],小脑和皮质下区域则主要负责认知功能在不同认知任务中的状态非特异性特性,

揭示了皮质下小脑网络与认知的普遍关联。Han 等^[22]也发现,皮质下小脑网络是工作记忆判别的预测因子,但现有研究对有保护因素关系的产生尚不明确,仅有少量研究表明相关部位的大脑活动增强可能会降低该疾病发生的风险。

DMN 涉及多个大脑区域,包括顶叶、颞叶和额叶^[23]。DMN 可视为大脑的背景网络,是工作记忆的主要网络,主要与大脑的记忆处理和抽象思维有关^[24],当个体处于任务状态时 DMN 信号处于降低模式,当个体处于清醒放空状态或思考与自我相关的内容时,该网络信号活动则会增强^[25]。边缘网络就像是调节器,作为人们最早认识的大脑网络之一,边缘系统可以调节大脑的许多核心功能,包括回应、反应、行为、情感、记忆和学习等^[26]。为了调节人类大脑中的核心功能,边缘系统在人类进化过程中是不断发展的,边缘系统一般包括杏仁核、丘脑、下丘脑、海马体^[27],以及许多在功能上和解剖上相关的区域,这些区域包括前额叶-边缘系统、前扣带皮质、内侧颞叶网络、海马旁回、嗅叶和腹侧被盖区^[28]。位于颞叶的梭状回通常被认为与处理高阶视觉信息有关,尤其是与人脸、高空间频率刺激有关^[29],相关研究推测可能在情感和社会认知等方面表现出更高的敏感度^[30],这些区域功能与压力事件引起的大脑区域信号变化联系密切,有研究表明,压力事件的发生与心血管风险增加显著相关^[31],慢性压力与日常生活中的急性压力共同并相互作用,影响大脑中控制情绪反应的调节中心、神经内分泌应激系统和自主神经系统;反之,这些又会影响到一系列对压力有反应的心血管疾病风险途径^[32],通过脑-心轴,丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经和副交感神经过度活跃、免疫和炎症反应以及肠道菌群失

调等路径^[33],共同塑造了 rsfMRI 与心梗相互影响的途径,据此,人们能基本证实位于颞叶梭状回的边缘和默认模式网络属于心梗发病的危险因素。

本研究还有以下局限性。首先,由于 GWAS 数据集大部分来自欧洲人群,因此需要更多的研究来验证人们在其他人群中的发现。第二,由于缺乏个体水平的数据,尽管进行了严格的 IV 选择过程和一系列敏感性分析,人们仍然无法充分评估其他未观察到的混杂因素(如人群分层)对结果的影响,导致结果可靠性稍有降低。最后,尽管目前的 MR 分析已经确定了网络连接改变和心梗之间的一些潜在因果关系,但这些结果主要是统计推断,有待进一步临床纵向评估验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘瑜,赵玉生,刘光华,等.急性心肌梗死并发心源性休克的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2013,25(7):399-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.07.006.
- [2] 国家心血管系统疾病医疗质量控制中心.2023 年中国心血管病医疗质量概述[J].中国循环杂志,2024,39(9):833-852. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.09.001.
- [3] Lu Y, Li SX, Liu YT, et al. Sex-specific risk factors associated with first acute myocardial infarction in young adults [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5 (5): e229953. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9953.
- [4] Finn ES, Shen X, Scheinost D, et al. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity [J]. Nat Neurosci, 2015, 18 (11): 1664-1671. DOI: 10.1038/nn.4135.
- [5] Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity [J]. J Neurophysiol, 2011, 106 (3): 1125-1165. DOI: 10.1152/jn.00338.2011.
- [6] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model [J]. Trends Cogn Sci, 2011, 15 (10): 483-506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- [7] Boehm FJ, Zhou X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: a review [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 2338-2351. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.05.015.
- [8] Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F, et al. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank [J]. Nature, 2018, 562 (7726): 210-216. DOI: 10.1038/s41586-018-0571-7.
- [9] Zhao BX, Luo TY, Li TF, et al. Genome-wide association analysis of 19 629 individuals identifies variants influencing regional brain volumes and refines their genetic co-architecture with cognitive and mental health traits [J]. Nat Genet, 2019, 51 (11): 1637-1644. DOI: 10.1038/s41588-019-0516-6.
- [10] Amalric M, Dehaene S. Origins of the brain networks for advanced mathematics in expert mathematicians [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (18): 4909-4917. DOI: 10.1073/pnas.1603205113.
- [11] 原佳雯,王德祥,杭宇豪,等.甲状腺功能障碍与脓毒症之间的因果关系:一项双向两样本孟德尔随机化研究[J].中华危重病急救医学,2024,36(7):734-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn.121430-20240226-00161.
- [12] Liu X, Qi XS, Han RS, et al. Gut microbiota causally affects cholelithiasis: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1253447. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1253447.
- [13] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. Elife, 2018, 7: e34408. DOI: 10.7554/eLife.34408.
- [14] Canela-Xandri O, Rawlik K, Tenesa A. An atlas of genetic associations in UK Biobank [J]. Nat Genet, 2018, 50 (11): 1593-1599. DOI: 10.1038/s41588-018-0248-z.
- [15] Zhuang ZH, Yu CQ, Guo Y, et al. Metabolic signatures of genetically elevated vitamin D among Chinese: observational and Mendelian randomization study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106 (8): e3249-e3260. DOI: 10.1210/clinem/dgab097.
- [16] Wang Q, Song YX, Wu XD, et al. Gut microbiota and cognitive performance: a bidirectional two-sample Mendelian randomization [J]. J Affect Disord, 2024, 353: 38-47. DOI: 10.1016/j.jad.2024.02.083.
- [17] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44 (2): 512-525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- [18] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genet Epidemiol, 2016, 40 (4): 304-314. DOI: 10.1002/gepi.21965.
- [19] Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of bayesian leave-one-out cross-validation for model selection [J]. Comput Brain Behav, 2019, 2 (1): 1-11. DOI: 10.1007/s42113-018-0011-7.
- [20] Manea MM, Comsa M, Minca A, et al. Brain-heart axis: review article [J]. J Med Life, 2015, 8 (3): 266-271.
- [21] Sastry NC, Roy D, Banerjee A. Stability of sensorimotor network sculpt the dynamic repertoire of resting state over lifespan [J]. Cereb Cortex, 2023, 33 (4): 1246-1262. DOI: 10.1093/cercor/bhae133.
- [22] Han SQ, Xue KK, Chen Y, et al. Identification of shared and distinct patterns of brain network abnormality across mental disorders through individualized structural covariance network analysis [J]. Psychol Med, 2023, 53 (14): 6780-6791. DOI: 10.1017/S0033291723000302.
- [23] Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective [J]. Nat Rev Neurosci, 2021, 22 (8): 503-513. DOI: 10.1038/s41583-021-00474-4.
- [24] Cattarinussi G, Di Giorgio A, Moretti F, et al. Dynamic functional connectivity in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the evidence and associations with psychopathological features [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 127: 110827. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.
- [25] 王潇. 大脑认知功能网络层级性的发展和衰老机制研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2024.
- [26] Reep RL, Finlay BL, Darlington RB. The limbic system in Mammalian brain evolution [J]. Brain Behav Evol, 2007, 70 (1): 57-70. DOI: 10.1159/000101491.
- [27] 冯悦,戴宇麒,郭姚邑,等. PINK1/Parkin 信号通过激活海马线粒体自噬介导脓毒症相关性脑病认知功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (4): 381-386. DOI: 10.3760/cma.j.cn.121430-20220817-00758.
- [28] White T, Cullen K, Rohrer LM, et al. Limbic structures and networks in children and adolescents with schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2008, 34 (1): 18-29. DOI: 10.1093/schbul/sbm110.
- [29] Weiner KS, Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus [J]. Neuropsychologia, 2016, 83: 48-62. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033.
- [30] 杨华溢. 基于 fMRI 功能连接的工作记忆预测模型构建与脑机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2024.
- [31] Mikail N, Sager DF, Gebert P, et al. Imaging of the brain-heart axis: prognostic value in a European setting [J]. Eur Heart J, 2024, 45 (18): 1613-1630. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae162.
- [32] Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G, et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 1995, 76 (3): 125-130. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80043-5.
- [33] Fan XH, Cao JY, Li MX, et al. Stroke related brain-heart crosstalk: pathophysiology, clinical implications, and underlying mechanisms [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (14): e2307698. DOI: 10.1002/advsc.202307698.

(收稿日期: 2025-01-20)

(责任编辑: 邸美仙)