

中图分类号: R95; R972 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)01-0042-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.010



美托洛尔与2型糖尿病风险的孟德尔随机化研究*

谢志鹏^{1,2}, 李阳晨^{1,2}, 钟诗龙^{1,2}, 赖伟华^{1,2,Δ}

(1. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006; 2. 南方医科大学附属广东省人民医院·广东省医学科学院, 广东 广州 510080)

摘要:目的 探讨美托洛尔与2型糖尿病(T2DM)风险间的因果关系及潜在中介蛋白。方法 基于已有最大规模的美托洛尔血药浓度的全基因组关联性分析结果选取遗传工具变量,通过逆方差加权法等孟德尔随机化模型分析美托洛尔与T2DM风险间的因果关系及介导该因果关系的潜在中介蛋白,采用异质性检验、水平多效性检验及留一法评估因果关系的稳健性。结果 遗传代理的美托洛尔血药浓度的升高与T2DM风险的降低有关[OR = 0.982, 95%CI(0.971, 0.994), P = 0.002 16],分泌颗粒蛋白Ⅲ在美托洛尔与T2DM风险间的因果关系中起部分中介作用(占7.52%)。敏感性分析结果显示,因果关系稳健,未检测到潜在的异质性和水平多效性(P > 0.05)。结论 美托洛尔具有潜在通过上调分泌颗粒蛋白Ⅲ的表达而降低T2DM风险的作用。

关键词:美托洛尔; 2型糖尿病; 分泌颗粒蛋白Ⅲ; 孟德尔随机化分析

Mendelian Randomization Study of Metoprolol and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus

XIE Zhipeng^{1,2}, LI Yangchen^{1,2}, ZHONG Shilong^{1,2}, LAI Weihua^{1,2}

(1. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China 510006; 2. Guangdong Provincial People's Hospital·Guangdong Academy of Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510080)

Abstract: Objective To investigate the causal relationship and potential mediating proteins between metoprolol and the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Genetic instrumental variables were selected based on the results of the largest available genome-wide association analysis of blood concentrations of metoprolol. Mendelian randomization models such as inverse variance weighting were used to analyze the causal relationship between metoprolol and the risk of T2DM and the potential mediating proteins that mediated this causal relationship. Heterogeneity test, horizontal multiple validity test, and leave-one-out method were used to assess the robustness of the causality. **Results** Genetically-mediated increases in metoprolol blood levels were

* 基金项目: 国家自然科学基金[82274016]; 广东省人民医院院内项目[2023-08]。

第一作者: 谢志鹏, 男, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理学, (电子信箱)xiezp1115@163.com。

Δ通信作者: 赖伟华, 男, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向为心血管药理学, (电子信箱)laiweiHuax@163.com。

pharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial[J]. Nat Med, 2021, 27(9): 1536-1543.

[23] WANG FH, WEI XL, FENG JF, et al. Efficacy, Safety, and Correlative Biomarkers of Toripalimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Clinical Trial (POLARIS-02) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 704-712.

[24] 郭利培, 刘洁, 张文青, 等. 吴茱萸碱调控PI3K/AKT信号通路抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导凋亡[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4): 612-618.

[25] 陈奕, 丁健. 肿瘤免疫治疗的机遇与挑战[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(1): 1-6.

[26] DING X, ZHANG WJ, YOU R, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14): 2571-2582.

[27] ZHAO Z Y, CHEN T F, ZHOU Z, et al. Cost-effectiveness of camrelizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma in China [J]. BMJ Open, 2023, 13(12): e071832.

[28] YEO BSY, SONG H, SOONG YL, et al. Efficacy of Anti-PD1 Blockade in Treating Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Oral Oncol, 2023, 136: 106242.

[29] MARZOOG B. Occurrence and Severity of Adverse Reactions of Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1 and PD-L1) Based on Mordovian Dispensary Data Analysis [J]. Curr Cancer Ther Rev, 2022, 18(1): 51-56.

[30] REN DX, HUA YZ, YU BY, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 19.

[31] PAGNI F, GUERINI-ROCCO E, SCHULTHEIS AM, et al. Targeting Immune-Related Biological Processes in Solid Tumors: We do Need Biomarkers [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 18.

[32] YILMAZ E, ISMAILA N, BAUMAN JE, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(5): 1132-1146.

(收稿日期: 2024-04-11; 修回日期: 2024-08-20)

associated with the reduced risk of T2DM [$OR = 0.982, 95\%CI(0.971, 0.994), P = 0.00216$], and the secretogranin III partially mediated the causal relationship between metoprolol and the risk of T2DM (7.52%). Sensitivity analysis results showed that the causal relationship was robust, with no potential heterogeneity or horizontal pleiotropy detected ($P > 0.05$). **Conclusion** Metoprolol has the potential to reduce the risk of T2DM by upregulating secretogranin III expression.

Key words: metoprolol; type 2 diabetes mellitus; secretogranin III; mendelian randomization

美托洛尔为临床常用 β 受体阻滞剂,对 β_1 受体有较好的选择性,可通过抑制血管收缩改善患者的心血管状态,常用于治疗心血管疾病。有研究表明, β 受体阻滞剂可能会恶化血糖控制并掩盖低血糖症状,如美托洛尔通过胰岛素刺激内皮功能的急性恶化而降低胰岛素的敏感性^[1]。2023年,欧洲心脏病学会(ESC)发布的《糖尿病患者心血管疾病管理指南》指出,对于急性心肌梗死且射血分数低于40%的糖尿病患者,建议使用 β 受体阻滞剂,以预防心源性猝死^[2]。多项前瞻性研究显示, β 受体阻滞剂的使用与糖尿病患者的生存质量改善相关^[3]。DUNGAN等^[4]进行的回顾性研究表明,在不需要使用基础胰岛素的住院患者中, β 受体阻滞剂的使用与低血糖发生率升高有关,选择性 β 受体阻滞剂的发生率大于卡维地洛。亦有研究显示,与卡维地洛(具有轻微胰岛素增敏活性)相比^[5],使用选择性 β_1 受体阻滞剂患者的高血糖风险未增加^[6-7],且不影响内皮功能^[8]。近年来国内的研究表明,临床治疗糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)时,适当增加美托洛尔的用药剂量可改善患者的血糖指标^[9]。在联合胰岛素与高剂量美托洛尔治疗糖尿病合并冠心病时,疗效优于联合二甲双胍,对血糖及血脂指标的改善作用更明显^[10]。孟德尔随机化(MR)分析作为一种统计工具,主要利用遗传变异作为工具变量,推断暴露与结果间的因果关系。遗传变异本质上是在受孕时和疾病表现前随机分配的。因此,MR分析起到了自然随机对照试验的作用,可有效减少各类混杂因素的影响。高通量的血浆蛋白检测和定量方法的不断更新促进了循环蛋白质组与MR分析的相互整合。促进更全面地探索药物的再利用潜力或潜在药品不良反应(ADR),从而深入了解单药使用或长期用药的影响。本研究中通过MR分析法探讨了美托洛尔与2型糖尿病(T2DM)风险间的因果关系及潜在中介蛋白。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究中基于公开可用、具有相关伦理批准的全基因组关联研究(GWAS)进行双样本MR分析,选择美托洛尔作为暴露变量、循环血浆蛋白作为中介变量、T2DM作为结局变量。MR分析遵循以下3个假设:1)工具变量与暴露变量强相关;2)工具变量应独立于混杂变量;3)工具变量仅通过暴露变量影响结果变量。

1.2 数据来源与工具变量选择

本研究中采用的暴露数据为917例慢性肾脏病患者血浆中根据对数转化后的美托洛尔血药浓度所进行的GWAS结果^[11]。研究纳入年龄、性别、前3个遗传主要成分调整的残差、对数化的肾小球滤过率、血清白蛋白浓度等协变量进行调整。用于代理美托洛尔的工具变量达到全基因组显著水平($P < 5 \times 10^{-8}$),以 $kb = 100$ kb, $R^2 = 0.1$ 进行连锁不平衡处理^[12-13]。

对于作为候选中介的循环血浆蛋白指标,本研究中采用deCODE研究产生的蛋白质数量性状位点(pQTL)作为遗传工具变量,该研究包括在35 559例冰岛个体中测量的4 907种不同血液蛋白质的数据^[14]。只有符合以下标准的pQTL才被视为候选工具变量^[15]:1)显示出全基因组范围内的显著关联性($P < 1.80 \times 10^{-9}$);2)位于人类主要组织相容性复合体(MHC)区域(chr6为26~34 Mb)之外,因为MHC区域内存在错综复杂的连锁不平衡模式;3)以 $kb = 5 000$ kb, $R^2 = 0.01$ 进行连锁不平衡处理,以确定每种蛋白质的独立pQTL;4)构成顺式pQTL(在包含相应蛋白质编码序列的1 Mb窗口内),并显示与最多一种蛋白质有显著关联性。

对于糖尿病结局指标,糖尿病的遗传工具变量从DIAGRAM联盟^[16]的GWAS荟萃分析汇总统计中提取。具体来说,数据集包括来自32个欧洲国家GWAS的74 124例确诊为糖尿病的个体和824 006例对照参与者。

1.3 统计学处理

本研究中采用逆方差加权(IVW)法作为主要分析方法评估遗传代理的美托洛尔对T2DM的因果关系及潜在的中介蛋白,该方法可在所有工具变量都有效或几乎不存在水平多效性的情况下提供无偏估计^[17]。加权中位数(WME)法、简单众数(SM)法、MR-Egger回归法和加权众数(WM)法作为补充。为加强因果关系估计的稳健性,运用Cochran's Q检验进行异质性评估,采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO软件包进行水平多效性检验,运用留一法分析作为敏感性分析,以进一步评估IVW法得出的因果关系结果。当所有方法都检测到同方向的估计效应且IVW方法显示显著性($P < 0.05$)时,则表明该结果具有因果关系。在中介分析中采用了与上述一致的统计方法探究具有显著中介效应的循环血浆蛋白,对于特定蛋白只有1个pQTL,则采用Wald比率法^[18]。采用乘积法估算间接效应,采用Delta法估

算标准误差和置信区间^[19]。MR分析过程采用R 4.2.2软件、TwoSampleMR软件包和MR-PRESSO软件包完成。结局为二元变量时则使用比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)表示因果关系;结局为连续变量时则使用β值和95%CI表示因果关系。

2 结果

2.1 工具变量信息

本研究中共鉴定出5个全基因组显著的单核苷酸多态性位点(SNP)作为遗传工具变量用于估计遗传代理的美托洛尔血药浓度的升高与T2DM风险间的因果关系。所有SNP的F值均大于10,表明其不易受到弱工具变量的影响。详见表1。

表1 与美托洛尔血药浓度相关的工具变量信息

Tab. 1 Information on instrumental variables related to metoprolol plasma concentrations

单核苷酸多态性位点	效应等位基因	非效应等位基因	效应等位基因频率	效应值	标准误	P值	F值
rs3985938	T	G	0.23	0.55	0.092	1.87×10^{-9}	36.00
rs739296	A	G	0.31	0.60	0.088	9.66×10^{-12}	46.27
rs78522064	C	G	0.01	-2.31	0.400	5.78×10^{-9}	33.81
rs932376	C	T	0.30	0.58	0.088	4.13×10^{-11}	43.43
rs2839709	G	C	0.23	-0.55	0.097	1.42×10^{-8}	32.07

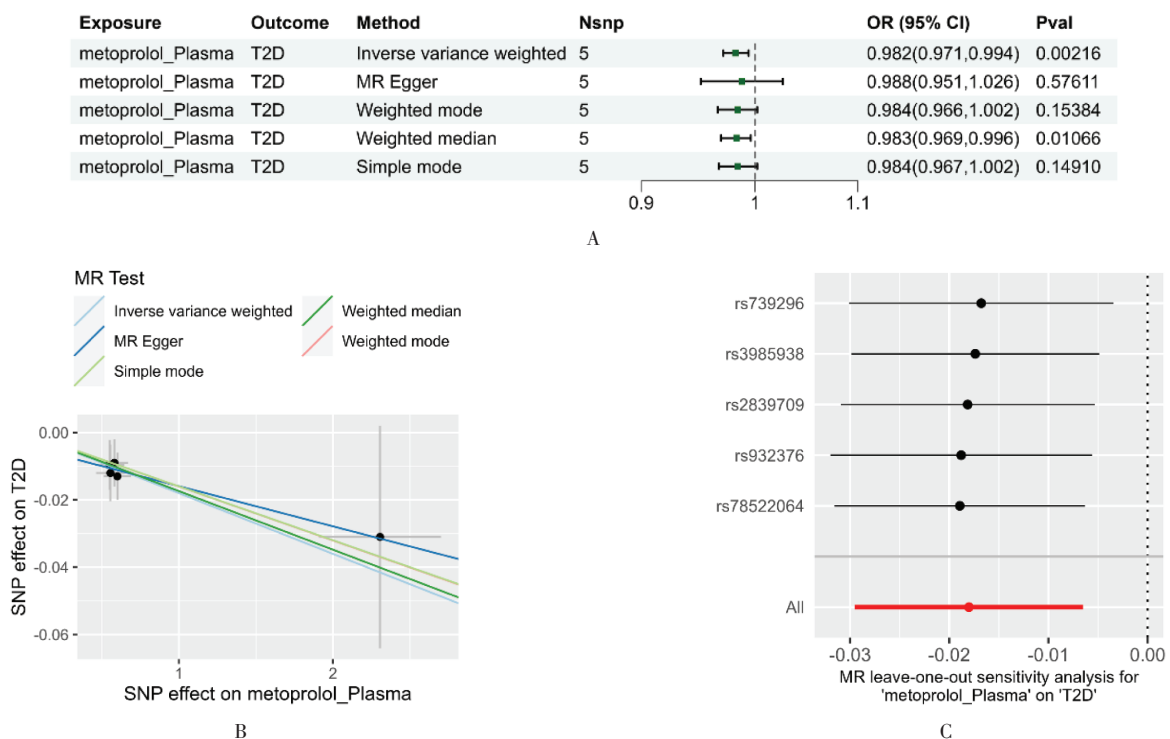
2.2 美托洛尔对T2DM的因果关系估计

MR中IVW法分析结果显示,遗传代理的美托洛尔

血药浓度的升高与T2DM风险的降低有关[OR = 0.982, 95%CI(0.971, 0.994), P = 0.00216], 详见图1A; 其他4种补充分析方法效应与IVW法效应的方向一致, 进一步用散点图对单个工具变量对应的因果效应值进行可视化分析, 详见图1B。异质性检验结果显示, 遗传代理的美托洛尔血药浓度与T2DM风险间的因果关系不存在异质性(P = 0.96); 水平多效性检验结果显示, 遗传代理的美托洛尔血药浓度与T2DM风险间的因果关系不存在水平多效性($P_{MR-Egger} = 0.75$, $P_{MR-PRESSO} = 0.98$)。留一法分析结果显示, 上述因果推断结果可靠, 依次剔除各SNP后, 剩余工具变量的分析结果与纳入全部SNP的分析结果相近, 详见图1C。

2.3 循环血浆蛋白的中介效应分析

共纳入deCODE研究中的4907个血浆蛋白通过两步法共识别出1种循环血浆蛋白具有潜在的中介效应。IVW法分析结果显示, 遗传代理的美托洛尔血药浓度的升高与分泌颗粒蛋白Ⅲ(SCG3)水平升高有关[$\beta = 0.033$, 95%CI(0.018, 0.048), $P = 1.46 \times 10^{-5}$], 其他4种补充分析方法效应与IVW法效应的方向一致, 不存在异质性(P = 0.53)和水平多效性($P_{MR-Egger} = 0.34$, $P_{MR-PRESSO} = 0.62$); 留一法分析结果显示, 美托洛尔对SCG3水平的效应不受单个SNP影响。此外, 遗传代理的SCG3水平的升高与T2DM风险的降低有关[OR = 0.960, 95%CI(0.933, 0.987), P = 0.00306], 其他4种



A. 因果关系森林图 B. 因果关系散点图 C. 留一法敏感性分析结果

图1 美托洛尔血药浓度与2型糖尿病风险的因果关系

A. Forest plot of the causal relationship B. Scatter plot of causal relationship C. Sensitivity analysis results of leave-one-out method

Fig. 1 The causal relationship between the metoprolol plasma concentrations and the risk of T2DM

补充分析方法效应与IVW法效应的方向一致,不存在异质性($P = 0.28$)和水平多效性($P_{MR-Egger} = 0.30$, $P_{MR-PRESSO} = 0.37$);留一法分析结果显示,SCG3水平对T2DM的效应不受单个SNP影响。中介分析结果显示,SCG3介导了7.52%的遗传代理的美托洛尔血药浓度升高与T2DM风险降低的因果关系($P = 0.014$),中介效应值为 $\beta = -0.00135$,95%CI(-0.00244, -0.00027)。详见图2。

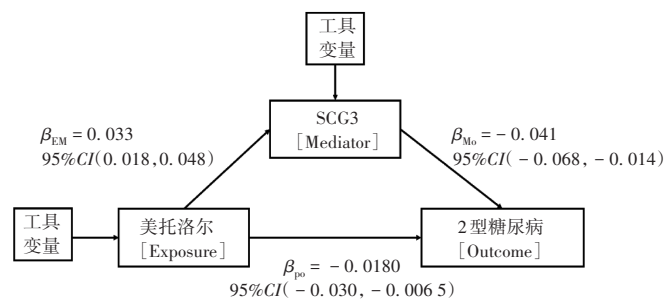


图2 美托洛尔分泌颗粒蛋白III水平与2型糖尿病间的中介效应关系
Fig. 2 Mediated effect relationship among metoprolol, secretogranin III and T2DM

3 讨论

本研究中采用两样本MR和大规模全基因组关联性研究数据发现,遗传代理的美托洛尔具有潜在降低T2DM风险的作用,克服了观察性研究的局限性,提出SCG3具有部分介导上述因果关系的作用。

目前,关于美托洛尔是否有助于改善T2DM患者的代谢情况在各项研究中并不一致^[1,6,9],主要原因在于患者合并的疾病类型或合并用药情况不一致,在高血压糖尿病患者中观察到的这种对血糖控制的差异效果可能不适用于收缩性心力衰竭患者,因为前者的交感神经张力过度活跃^[7]。此外,心力衰竭表现为胰岛素抵抗状态^[20],糖尿病作为心力衰竭的独立危险因素^[21],两病共患患者的不良事件绝对风险较非糖尿病患者增加,服用美托洛尔所带来的相似风险降低效果可能通过改善代谢情况而发挥作用^[22]。本研究中支持美托洛尔的使用不会恶化T2DM患者的血糖控制,所得结果支持美托洛尔具有潜在降低T2DM风险的作用。鉴于美托洛尔等 β 受体阻滞剂常与其他心血管疾病药物合用,未来仍需继续观察美托洛尔和T2DM风险在特定合并疾病及用药间的关联性。

在探索美托洛尔降低T2DM风险的潜在机制过程中发现,SCG3在部分介导此现象中发挥作用。SCG3是调节分泌颗粒生物发生的颗粒蛋白家族成员,在内分泌细胞分泌颗粒的生物合成中发挥着至关重要的作用,从而通过调节胰腺 β 细胞的胰岛素分泌来影响葡萄糖稳态。已有研究表明,SCG3基因的功能变异与肥胖易感性相关,其能与食欲相关的激素积累到分泌颗粒中,可作为食物摄入的潜在调节剂^[23]。TANABE等^[24]的研

究表明,SCG3表达水平升高可能会降低肥胖风险。HOTTA等^[25]指出,SCG3与日本人群肥胖表型的易感性相关,如SCG3基因rs3764220与代谢综合征显著关联。LIN等^[26]提出SCG3通过代偿性增加,从而增强胰岛素分泌,以克服胰岛素抵抗条件下产生的机体高血糖,维持正常的糖耐量。这些结果与本研究得出的SCG3表达升高与降低T2DM风险的结果一致。因此,美托洛尔作为本研究中潜在可上调SCG3表达的药物有望通过SCG3而发挥降低T2DM风险的保护作用。

本研究还具有一定局限性:1)使用的GWAS数据主要基于欧洲人群,限制了研究结果在其他人群的普适性。2)尽管本研究采用了最大规模的美托洛尔血药浓度作为暴露数据及相对应的F值($F > 10$)提示较少的弱工具变量偏倚,且ZHANG等^[27]和QIU等^[28]曾在相对较小的样本量(1126对双胞胎及1886例糖尿病或急性冠脉综合征患者)中分别使用肠道微生物群或代谢物的汇总级数据成功进行MR分析,但后续研究仍需进一步扩大样本量,以为美托洛尔的遗传影响提供更准确的评估。3)暴露数据来源于慢性肾脏病人群,可能会带来潜在偏倚。考虑到该GWAS研究中纳入年龄、性别、肾功能指标等协变量对偏倚进行矫正,美托洛尔主要经肝脏代谢,肾功能对美托洛尔的清除率无明显影响等的自然属性,提示这类疾病对美托洛尔血药浓度的影响较小。4)由于美托洛尔常与其他药物联用,在考虑药物相互作用的情况下解释单一用药的效果存在局限,未来需利用个体层面的详细数据做进一步综合探究^[29]。

综上所述,美托洛尔具有潜在通过上调SCG3表达而降低T2DM风险的作用,这为美托洛尔在广泛的心血管疾病群体中的应用提供了新思路。

参考文献

- [1] KVEIBORG B, HERMANN TS, MAJOR - PEDERSEN A, et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin - stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes - a randomized study[J]. Cardiovascular Diabetology, 2010, 9:21.
- [2] MARX N, FEDERICI M, SCHÜTT K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [J]. European Heart Journal, 2023, 44 (39) : 4043 - 4140.
- [3] HAAS SJ, VOS T, GILBERT RE, et al. Are beta - blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta - analysis of large - scale clinical trials[J]. American Heart Journal, 2003, 146(5):848 - 853.
- [4] DUNGAN K, MERRILL J, LONG C, et al. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients [J]. Cardiovascular Diabetology, 2019,

- 18(1):163.
- [5] LLEVA RR, INZUCCHI SE. Glucose, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk [J]. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012, 5(2):145 – 147.
- [6] DAVE CV, STROM BL, KOBYLARZ FA, et al. Risk of clinically relevant hyperglycemia with metoprolol compared to carvedilol in older adults with heart failure and diabetes [J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2021, 30(10):1420 – 1427.
- [7] WAI B, KEARNEY LG, HARE DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2012, 11(1):14.
- [8] FALSKOV B, HERMANN TS, RAUNSDØ J, et al. Endothelial function is unaffected by changing between carvedilol and metoprolol in patients with heart failure: a randomized study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2011, 10:91.
- [9] 邱莉莉, 周波, 王艳丽, 等. 美托洛尔治疗糖尿病合并冠心病的临床效果分析 [J]. *中国继续医学教育*, 2021, 13(16):141 – 144.
- [10] 孙军鸽, 高琴, 王世喜. 二甲双胍、胰岛素与美托洛尔治疗糖尿病合并冠心病的疗效评价 [J]. *糖尿病新世界*, 2023, 26(10):70 – 72.
- [11] SCHLOSSER P, SCHERER N, GRUNDNER – CULEMANN F, et al. Genetic studies of paired metabolomes reveal enzymatic and transport processes at the interface of plasma and urine [J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(6):995 – 1008.
- [12] WANG ZQ, LU JW, HU JY. Association between antihypertensive drugs and hepatocellular carcinoma: A trans – ancestry and drug – target Mendelian randomization study [J]. *Liver International*, 2023, 43(6):1320 – 1331.
- [13] SHANG WF, QIAN H, ZHANG S, et al. Human blood metabolites and risk of sepsis: A Mendelian randomization investigation [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2024, 54(4):e14145.
- [14] FERKINGSTAD E, SULEM P, ATLASON BA, et al. Large – scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(12):1712 – 1721.
- [15] ZHANG Y, XIE JY, WEN SM, et al. Evaluating the causal effect of circulating proteome on the risk of osteoarthritis – related traits [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023, 82(12):1606 – 1617.
- [16] MAHAJAN A, TALIUN D, THURNER M, et al. Fine – mapping type 2 diabetes loci to single – variant resolution using high – density imputation and islet – specific epigenome maps [J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(11):1505 – 1513.
- [17] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON SG. Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data [J]. *Genetic Epidemiology*, 2013, 37(7):658 – 665.
- [18] DENG YT, OU YN, WU BS, et al. Identifying causal genes for depression via integration of the proteome and transcriptome from brain and blood [J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 27(6):2849 – 2857.
- [19] CARTER AR, SANDERSON E, HAMMERTON G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(5):465 – 478.
- [20] ROSSING P, INZUCCHI SE, VART P, et al. Dapagliflozin and new – onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA – CKD and DAPA – HF trials [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022, 10(1):24 – 34.
- [21] 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心力衰竭指南 2023 (精编版) [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(12):1207 – 1238.
- [22] DEEDWANIA PC, GILES TD, KLIBANER M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR / XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT – HF [J]. *American Heart Journal*, 2005, 149(1):159 – 167.
- [23] HOTTA K, HOSAKA M, TANABE A, et al. Secretogranin II binds to secretogranin III and forms secretory granules with orexin, neuropeptide Y, and POMC [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2009, 202(1):111 – 121.
- [24] TANABE A, YANAGIYA T, HIDA A, et al. Functional single – nucleotide polymorphisms in the secretogranin III (SCG3) gene that form secretory granules with appetite – related neuropeptides are associated with obesity [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92(3):1145 – 1154.
- [25] HOTTA K, KITAMOTO T, KITAMOTO A, et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population [J]. *Journal of Human Genetics*, 2011, 56(9):647 – 651.
- [26] LIN CC, CHENG KP, HUNG HC, et al. Serum Secretogranin III Concentrations Were Increased in Subjects with Metabolic Syndrome and Independently Associated with Fasting Plasma Glucose Levels [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(9):1436.
- [27] ZHANG ZJ, QU HL, ZHAO N, et al. Assessment of Causal Direction Between Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Disease: A Mendelian Randomization Analysis [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12:631061.
- [28] QIU GK, LIN YH, OUYANG Y, et al. Nontargeted Metabolomics Revealed Novel Association Between Serum Metabolites and Incident Acute Coronary Syndrome: A Mendelian Randomization Study [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2023, 12(13):e028540.
- [29] REES JMB, FOLEY CN, Burgess S. Factorial Mendelian randomization: using genetic variants to assess interactions [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2019, 49(4):1147 – 1158.

(收稿日期:2024 – 02 – 27;修回日期:2024 – 07 – 06)