

• 慢病专题：心脑血管疾病 •

孟德尔随机化和免疫细胞介导的甘油三酯与脑卒中之间联系的中介检验^{*}

徐 聪¹, 徐永鸿², 王光明^{1,3△}

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000; 2. 重庆医科大学附属巴南医院普外科, 重庆 401320;
3. 大理大学第一附属医院基因检测中心, 云南 大理 671000)

[摘 要] **目的** 探索甘油三酯与脑卒中之间的潜在因果关系, 评估免疫细胞在其中所扮演的角色, 尤其是 CD45 分子表达的 CD8⁺ T 淋巴细胞与脑卒中风险的关联。**方法** 2024 年 9 月筛选与免疫细胞功能密切相关的脂质, 并确定其遗传工具变量。利用全基因组关联研究数据从遗传学角度评估其水平, 并分析了其与脑卒中风险的相关性。采用孟德尔随机化方法分析免疫细胞介导的甘油三酯与脑卒中的因果关系, 并使用细胞逆方差加权(IVW)模型及其他 4 种方法以充分证明本研究结论。**结果** 甘油三酯增加了脑卒中的风险。甘油三酯(51 : 4)、(50 : 4)均与脑卒中遗传易感性明显相关, 差异均有统计学意义(优势比=1.052、1.061, 95%可信区间 1.001~1.105、1.017~1.106, $P=0.031$ 、 0.006)。有 CD45 分子表达的 CD8⁺ T 淋巴细胞与脑卒中的高风险明显相关, 且是甘油三酯与脑卒中因果关系的中介, 中介比例分别为 1.72% (−22.00%, 25.40%) 和 1.84% (−31.80%, 35.50%)。**结论** CD45 表达的 CD8⁺ T 淋巴细胞在甘油三酯对脑卒中的影响中具有中介作用。

[关键词] 脑卒中; 甘油三酯类; 孟德尔随机化; 免疫细胞; 中介作用

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.015 **中图法分类号:**R743.3

文章编号:1009-5519(2025)09-2084-06 **文献标识码:**A

Mendelian randomization and mediation examination of the immune cell-mediated link between triglyceride and stroke^{*}

XU Cong¹, XU Yonghong², WANG Guangming^{1,3△}

(1. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;
2. Department of General Surgery, Banan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401320, China; 3. Center of Genetic Testing, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential causal relationship between triglycerides and stroke, and assess the role of immune cells, especially the association of CD8⁺ T cells expressed by CD45 with stroke risk. **Methods** In September 2024, lipids closely related to immune cell function will be screened and their genetic instrumental variables will be determined. The level was evaluated from a genetic perspective using genome-wide association study data, and its correlation with the risk of stroke was analyzed. The Mendelian randomization method was used to analyze the causal relationship between triglycerides and stroke, and the cell inverse variance weighting (IVW) model along with four other methods were employed to fully prove the conclusions of this study. **Results** Triglyceride increased the risk of stroke. Triglycerides (51 : 4) and (50 : 4) were both significantly correlated with the genetic susceptibility to stroke, and the differences were statistically significant (odds ratio=1.052, 1.061, 95% confidence interval 1.001—1.105, 1.017—1.106, $P=0.031$, 0.006). CD8⁺ T cells expressed by CD45 are significantly associated with a high risk of stroke and act as mediators of the causal relationship between triglycerides and stroke, with mediating ratios of 1.72% (−22.00%, 25.40%) and 1.84% (−31.80%, 35.50%), respectively. **Conclusion** CD8⁺ T lymphocytes expressed by CD45 play a mediating role in the effect of triglyceride on stroke.

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160244); 2024 年大理市科技计划项目(2024KBG145)。
作者简介: 徐聪(1999—), 硕士研究生, 主要从事宫颈癌和脑梗死方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: wgm1991@dali.edu.cn。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250530.1632.010\(2025-06-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250530.1632.010(2025-06-04))

[Key words] Stroke; Triglycerides; Mendelian randomization; Immune cell; Mediation analysis

脑卒中是严重的神经系统疾病,是全球健康威胁。缺血性脑卒中因血管阻塞导致脑组织缺血、缺氧及神经细胞损伤,且缺血再灌注、氧化应激和炎症反应可进一步加重损害;出血性脑卒中则由血管破裂引发脑组织出血、局部血压升高和细胞损伤^[1-2]。随着全球社会老龄化加剧,脑卒中发病率和死亡率持续上升,预计 2020—2050 年间将增加 50%^[3]。因此制定早期预防策略、实施及时护理与康复计划至关重要。一般而言,在临床治疗中调查缺血性脑卒中的起源和发展是至关重要的^[4]。

脂质代谢异常在心脑血管疾病中具有重要作用。研究表明,甘油三酯-葡萄糖指数可作为预测心血管疾病及脑卒中风险的指标^[5-6]。胆固醇异常,特别是低密度脂蛋白胆固醇升高,与脑卒中风险密切相关;高甘油三酯水平也增加脑卒中发生风险,而高密度脂蛋白胆固醇则具有保护作用^[7]。临床指南强调,对脂质水平进行全面评估和干预有助于降低脑卒中和缺血性心脏病风险^[8]。掌握相关概念或有利于创新预防和治疗脑卒中。

近年来研究发现,免疫机制在脑卒中进程中扮演关键角色。缺血性脑卒中可诱发神经炎症,常驻免疫细胞和外周浸润的巨噬细胞等参与炎症触发;白细胞黏附可堵塞微血管,脑内巨噬细胞数量变化与血脑屏障损伤相关^[9-10]。中性粒细胞释放的蛋白酶(如组织蛋白酶 G)及白细胞介素-1 β 加剧缺血损伤。单核细胞来源的巨噬细胞通过趋化因子信号通路参与脑缺血早期反应,CX3CR1 和 CCR2 等受体表达变化影响炎症进程^[11]。T 淋巴细胞亚群,特别是调节性 T 细胞(Treg),在脑卒中后免疫调节中起重要作用,为潜在治疗靶点^[12-14]。

孟德尔随机化(MR)方法利用遗传变异如单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量,可有效推断暴露与疾病间的因果关系,弥补随机对照试验的局限性,拓展全基因组关联研究(GWAS)的应用范围^[15]。本研究采用 MR 分析系统探讨脂质分子与脑卒中之间的因果关联,为疾病机制与防治提供新的见解。

1 资料与方法

1.1 数据来源 GWAS 目录为更广泛的民众提供的 GWAS 关于炎症因子的汇总统计数据。血浆脂质组的 GWAS 数据显示,共有 179 个项目确定了 495 个遗传联系。每个免疫细胞的详细信息显示在 GWAS 目录中,访问编号为 GCST0001391~GCST0002121。共有 731 种不同的免疫细胞存在,包括 T、B 淋巴细胞,CCR2,单核细胞,骨髓细胞,以及 T、B 淋巴细胞和自然

杀伤细胞的生长阶段。早期 GWAS 对免疫细胞的研究基于从 3 757 名欧洲人收集的数据。FinnGen 数据库使用了第 11 版的脑卒中数据,包括 297 867 例对照者和 43 132 例患者。此外,从 EBI GWAS 目录(注册号 GCST90274758、GCST90274848)和 <https://www.phnc.cam.ac.uk/ceu/proteins> 收集这些炎症因子的数据。利用该数据库收集患者的每一个临床标记和遗传信息,以提高对大众健康状况的了解。

1.2 方法

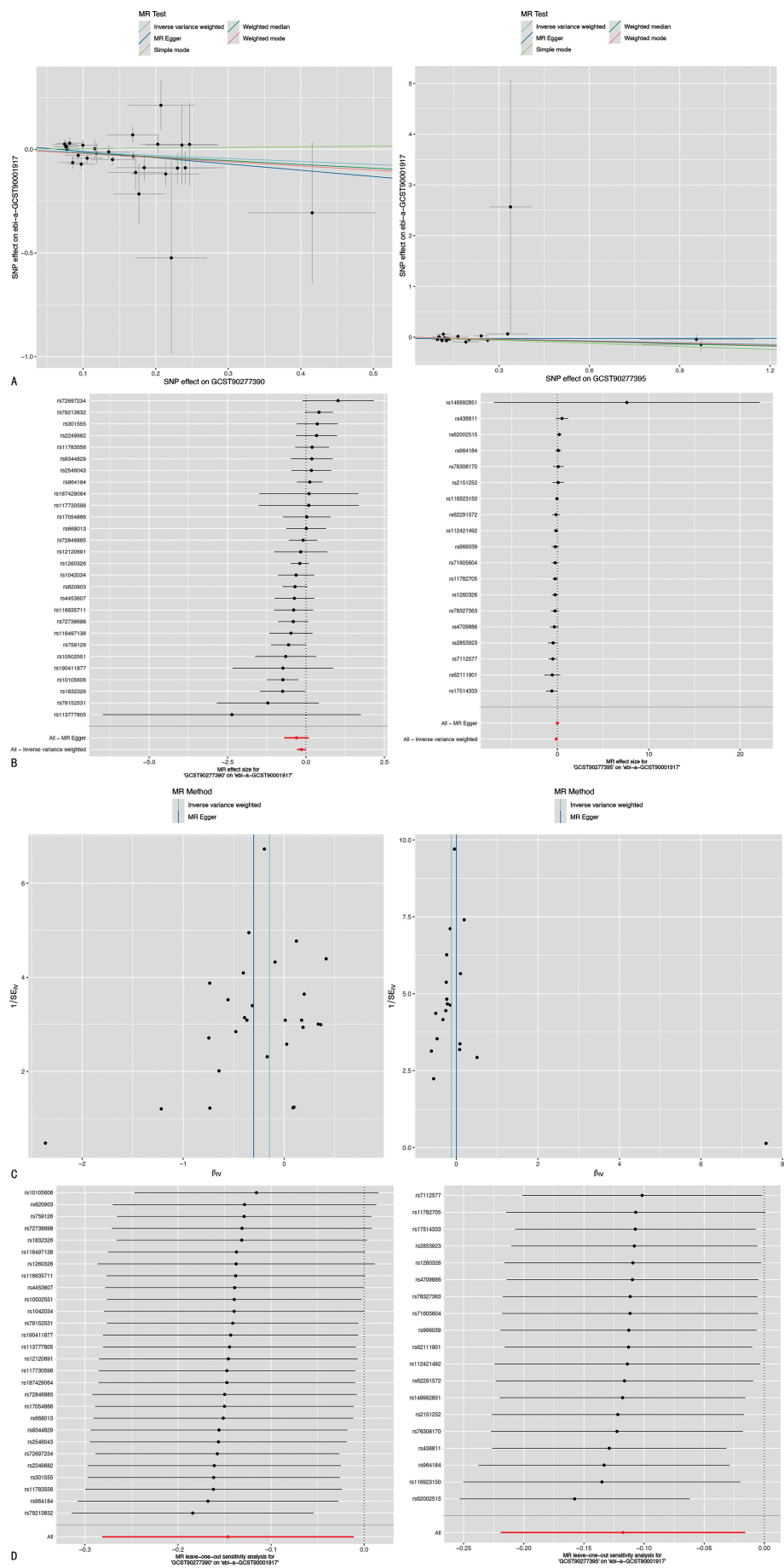
1.2.1 研究设计 2024 年 9 月利用 MR 方法进行广泛的检查,以验证脂质物质与脑卒中风险的因果关系。利用集体 GWAS 数据对 2 个样本进行双向 MR 分析^[16-17]。进行孟德尔研究必须作出 3 个基本假设:(1)所选择的 SNPs 应与接触程度密切相关;(2)具有独立的边界,确保这些 SNPs 没有产生欺骗性结果的机会;(3)没有任何限制性影响,即除暴露因素外对结果不会产生干扰。

1.2.2 SNPs 筛选 为进行 MR 分析严格过滤工具变量。最初忽略 P 值超过 $1e-05$ 的遗传因素,结果只有 SNPs 与脑卒中暴露具有明显相关性。接下来独立的 SNPs 作为在 MR 分析中的遗传工具。随后利用聚类方法(在 10 000—kb 区间内 $r^2 < 0.001$)确定 SNPs 的方差。随后通过消除异常,使用 MR-PRESSO 检测和纠正水平多效性。每个 SNPs 均经 F 统计分析,以评估遗传工具对其影响;将 $F < 10$ 的 SNPs 被归类为弱工具变量。

1.3 统计学处理 采用双阶段 MR 法评估脂质如何在暴露和结果之间起中介作用,主要应用逆方差加权(IVW)法,其忽略了截距元素的影响。计算权重需取结果方差的倒数。此外,利用加权中位数、MR-PRESSO、MR-Egger 评估抵消统计方法固有的计算限制。通过“系数乘积”方法评估免疫细胞对脂质作为中介的影响,确定每种中介对结果的风险影响。当使用其余 4 种技术进行额外分析时, $P > 0.05$ 表明甘油三酯与脑卒中之间缺乏一致的相关性^[18-19]。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 F 检验、Cochran's Q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甘油三酯基因与脑卒中风险的相关性 甘油三酯(51 : 4)、(50 : 4)均与脑卒中遗传易感性明显相关,差异均有统计学意义(优势比 = 1.052、1.061, 95%可信区间 1.001~1.105、1.017~1.106, $P = 0.031$ 、0.006)。在 MR-Egger 截距处未观察到定向多效性迹象($P > 0.05$)。见图 1。



注:A. 与脑中密切相关的甘油三酯散点图;B. 森林图显示甘油三酯与脑中密切相关;C. 与脑中密切相关的甘油三酯敏感性分析漏斗图;D. 通过“留一法”检验与脑中密切相关的甘油三酯的稳定性。

图 1 甘油三酯的 MR

2.2 甘油三酯对介质的影响 有 CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞与甘油三酯明显相关,差异有统计学意义(优势比 = 0.864,95%可信区间 0.755 ~ 0.989, $P=0.034$)。

2.3 CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞对脑卒中的影响及其后果 有 CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞与脑卒中风险增加有关。中介影响分别为 0.000 87 (−0.011 10,0.012 80)和 0.001 08 (−0.018 70,0.020 80),中介比例分别为 1.72% (−22.00%,25.40%)和 1.84% (−31.80%,35.50%)。

2.4 灵敏度 甘油三酯对脑卒中的影响几乎没有多

样性或多效性,差异无统计学意义($P=0.638$)。通过 MR-Egger 回归的截距法评估了多效性程度,差异无统计学意义($P>0.05$),但未出现多效性的实质性证据。使用“留一法”对单个 SNPs 因素进行实证分析不会破坏这些因果关系,从而增强了研究结果的可靠性。孟德尔全部分析汇总可清楚地展现暴露因素结局和中介之间的相关性。见图 2。CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞与脑卒中发病率呈正相关。甘油三酯(51 : 4)、(50 : 4)对 CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞与脑卒中发生率呈正相关。甘油三酯(51 : 4)、(50 : 4)与脑卒中具有因果关系。

exposure Trait	outcome Trait	nsnp	method	P value	OR(95%CI)
CD45 on CD8br	STROKE	26	MR Egger	0.005	0.991 (0.986~0.997)
		26	Weighted median	0.198	0.995 (0.987~1.003)
		26	Inverse variance weighted	0.004	0.993 (0.988~0.998)
		26	Simple mode	0.507	0.996 (0.986~1.007)
		26	Weighted mode	0.038	0.992 (0.986~0.999)
Triacylglycerol (50 : 4) levels	CD45 on CD8br	28	MR Egger	0.143	0.740 (0.500~1.093)
		28	Weighted median	0.046	0.834 (0.697~0.997)
		28	Inverse variance weighted	0.034	0.864 (0.755~0.989)
		28	Simple mode	0.851	1.032 (0.747~1.426)
		28	Weighted mode	0.098	0.818 (0.651~1.029)
Triacylglycerol (50 : 4) levels	STROKE	31	MR Egger	0.974	1.002 (0.901~1.114)
		31	Weighted median	0.004	1.079 (1.025~1.135)
		31	Inverse variance weighted	0.006	1.061 (1.017~1.106)
		31	Simple mode	0.066	1.118 (0.997~1.254)
		31	Weighted mode	0.025	1.109 (1.017~1.208)
Triacylglycerol (51 : 4) levels	CD45 on CD8br	19	MR Egger	0.975	1.003 (0.840~1.197)
		19	Weighted median	0.035	0.864 (0.755~0.989)
		19	Inverse variance weighted	0.023	0.889 (0.803~0.984)
		19	Simple mode	0.089	0.817 (0.655~1.018)
		19	Weighted mode	0.124	0.878 (0.751~1.028)
Triacylglycerol (51 : 4) levels	STROKE	20	MR Egger	0.220	1.078 (0.960~1.211)
		20	Weighted median	0.032	1.059 (1.005~1.116)
		20	Inverse variance weighted	0.047	1.052 (1.001~1.105)
		20	Simple mode	0.548	1.028 (0.941~1.123)
		20	Weighted mode	0.309	1.040 (0.966~1.120)

图 2 甘油三酯与脑卒中总体效应的森林图

3 讨 论

MR 模拟妊娠期间随机分配等位基因的随机对照试验可提供一种可靠的替代随机对照试验。本研究采用双相介导的 MR 分析验证了甘油三酯与脑卒中的因果关系。此外中介研究表明,有 CD45 表达的 CD8⁺T 淋巴细胞是以上因果关系中的中介因素^[20-22]。

甘油三酯在分子水平上对能量储存和分解至关重要,其由 3 条脂肪酸链组成,经酯化反应形成甘油主链。在能量需求高的时期脂肪通过激素敏感脂肪酶和脂肪甘油三酯脂肪酶的作用分解甘油三酯^[23-24]。这个过程导致游离脂肪酸和甘油释放至血液。游离脂肪酸被运送至各种组织进行线粒体 β 氧化,导致乙酰辅酶 α 的形成,随后与柠檬酸循环合并,产生腺苷三磷酸,其是细胞的主要能量来源^[25]。

关于脂类对心脏和血管健康影响的研究常集中在低密度脂蛋白和胆固醇方面,而甘油三酯的功能仍在很大程度上未被探索。大量回顾性研究表明,高甘油三酯血症患者患冠心病的风险为 57%~76%。甘油三酯水平与脑出血的相关性因性别而异^[26]。男性患者甘油三酯水平升高可降低脑出血风险,而在女性患者中这种相关性消失,尚需更多的研究来解释甘油三酯与脑卒中风险的性别差异的生物学过程^[27]。

在脂质和免疫细胞方面,血栓栓塞是脑血管阻塞的主要原因。脂质反应包括凝血系统血栓形成、血管疾病引起的血管炎或血管功能的改变等均可影响脑卒中^[28]。血栓形成是由脂质引起的,由多种细胞实体,如单核细胞、巨噬细胞、血小板、内皮细胞、T 淋巴细胞的刺激引发,导致促凝和抗凝分子失衡,伴随着

细胞因子的产生和黏附分子的增加。目前,人们对关注免疫反应以避免脑卒中的重要性达成了广泛共识^[29]。效应 T 淋巴细胞可能在局部缺血损伤中发挥作用,而 Treg 则通过减少缺血后的脂质发挥保护作用。然而,再灌注时血管内 Treg 的出现可能导致血管功能障碍和血栓形成导致缺血性脑损伤。尽管 T 淋巴细胞在脑卒中后对中枢神经系统新抗原有反应,但特异性 T 淋巴细胞在预测此类脑卒中后期后果方面的影响仍未被探索。因此,本研究探讨了免疫细胞在影响脑卒中发生率中的中介作用。

本研究孟德尔分析结果显示,有 CD45 表达的 CD8⁺ T 淋巴细胞与脑卒中风险增加存在联系,并存在遗传关联。T 淋巴细胞有助于维持脑稳态,并参与神经系统疾病。有研究表明,13% 的标准人脑动脉中发现弥散的 CD45⁺ 白细胞浸润中、内、外膜^[30]。并且表达 CD45 的淋巴细胞在外周血和脑脊髓液中增加激活并产生促进炎症的细胞因子,并可能导致血管痉挛,也可能与内皮细胞相互作用,促进微血栓的形成并导致血管痉挛。作为细胞毒性 T 淋巴细胞的特殊群体,以往研究已开始注意到 CD8⁺ T 淋巴细胞在神经系统疾病中的功能。CD8⁺ T 淋巴细胞在脑损伤和神经退化后通过响应神经胶质细胞释放的趋化因子而浸润至脑实质中。尽管 CD8⁺ T 淋巴细胞在各种自身免疫性疾病患者血液和炎症组织中增加,并且其会促进神经退行性疾病,但关于脑 T 淋巴细胞抗原的分子细节,以及 T 淋巴细胞调节脑功能的机制尚不明确。表达 CD45 的 CD8⁺ T 淋巴细胞在以往研究中并未进行详细研究,本研究通过孟德尔分析展示出了其与脑卒中的明显关系,并且甘油三酯是通过表达 CD45 的 CD8⁺ T 淋巴细胞对脑卒中的发生产生影响^[31-33]。

有研究已证实,免疫反应受营养状况的影响。在肥胖等代谢条件下免疫细胞与一系列调节巨噬细胞和 T 淋巴细胞的激活、种类和运作的脂质有关^[34]。这些脂质通过刺激一种自然杀伤 T 淋巴细胞的特定白细胞类型激活免疫系统。

在临床应用中降低血脂对脑卒中的治疗具有极为重要的作用,积极的二级预防策略包括降脂治疗已被证明可减轻脑卒中后患者复发事件的风险^[35]。有很多药物也是通过降脂治疗脑卒中的,如 PCSK9 抑制剂可降低他汀类药物治疗的动脉粥样硬化患者缺血性脑卒中风险,同时,不会增加出血性脑卒中的风险,即使低密度脂蛋白胆固醇水平非常低。icosapent ethyl 可降低已确诊心血管疾病或糖尿病患者发生完全和首次缺血性脑卒中的风险。目前正在进行临床试验的新型调脂剂包括 inclisiran、bempedoic acid 和 pemafibrate。在脂质如何通过免疫细胞影响脑卒中

发生和管理的全面检查中存在明显的缺乏^[36]。本研究为临床治疗脑卒中提供了新的视角。

在过去的几年中,越来越多的研究揭示了 T 淋巴细胞在缺血性脑卒中急、慢性期中的重要作用,尤其是在脑卒中后的恢复阶段,T 淋巴细胞反应可能提供了新的治疗方向^[37]。Treg 的保护和修复特性支持是脑卒中免疫治疗的良好候选者。在移植和自身免疫性疾病领域提高 Treg 数量和功能的策略一直在积极发展。在急性期抑制 T 淋巴细胞可减轻神经炎症,而长期保护则可能是由 Treg 在组织修复中的作用来实现的。然而,目前还没有全面的临床试验证明这些治疗方法的临床效果或安全性^[38-39]。

在理解缺血性脑卒中的机制和治疗方法的过程中仍面临许多挑战。并且目前还没有学者明确提出脂质、CD8⁺ T 淋巴细胞的联合干预对脑卒中治疗的影响。未来的研究不仅需探讨 T 淋巴细胞介导的免疫反应是如何启动和维持的,还需区分不同的 T 淋巴细胞亚群如何通过脂质在脑卒中后组织损伤和修复过程中的具体作用。

MR 分析有特定的限制:(1)GWAS 队列主要由欧洲血统的个体组成,突出了需更多的研究扩展本研究结论,包括更多的种族群体;(2)重要的是要认识到本研究只集中在一个可能的中介上,忽略了糖尿病、脂质代谢、身体质量指数和其他与脑血管疾病相关的风险因素;(3)有多种因素均可影响甘油三酯与脑卒中之间的联系,因此,不可能从分析中完全去除混杂变量^[40-41]。

综上所述,中介的 MR 分析未能支持反向因果关系理论,清楚地显示了甘油三酯与较高脑卒中风险的因果关系。此外,本研究揭示了有 CD45 表达的 CD8⁺ T 淋巴细胞在甘油三酯对脑卒中的影响中具有中介作用。尽管本研究在理解脂质分子和脑卒中之间的联系方面取得了重大进展,但还需更多的临床和实验研究验证和扩大本研究结论,预计本研究将推动该领域的进一步研究,有助于提高脑卒中患者的治疗质量。

参考文献

[1] ANRATHER J,IADECOLA C. Inflammation and stroke:an overview[J]. *Neurotherapeutics*,2016,13(4):661-670.
[2] LI P Y, STETLER R A, LEAK R K, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia:potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134 (Pt B):208-217.
[3] FEIGIN V L, OWOLABI M O, World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of

stroke; a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission[J]. *Lancet Neurol*,2023,22(12):1160-1206.

[4] NAM J S,HEO S J,KIM Y W, et al. Association between frequency of rehabilitation therapy and Long-Term mortality after stroke;a nationwide cohort study[J]. *Stroke*, 2024,55(9):2274-2283.

[5] REN Q S,HUANG Y,LIU Q, et al. Association between triglyceride glucose-waist height ratio index and cardiovascular disease in middle-aged and older Chinese individuals;a nationwide cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024,23(1):247.

[6] WU M,LI C Y,YU Y Q, et al. Association between the triglyceride-glucose(TyG) index and stroke risk in Chinese normal-weight adults;a population-based study[J]. *Diabetol Metab Syndr*,2024,16(1):176.

[7] DI ANGELANTONIO E,SARWAR N,PERRY P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. *JAMA*,2009,302(18):1993-2000.

[8] HOLMES M V,MILLWOOD I Y,KARTSONAKI C, et al. Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018, 71(6):620-632.

[9] ZERA K A,BUCKWALTER M S. The local and peripheral immune responses to stroke: implications for therapeutic development[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (2): 414-435.

[10] LOPEZ-PEDRERA C,OTEROS R,IBÁÑEZ-COSTA A, et al. The thrombus proteome in stroke reveals a key role of the innate immune system and new insights associated with its etiology, severity, and prognosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023,21(10):2894-2907.

[11] IADECOLA C,BUCKWALTER M S,ANRATHER J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*,2020,130(6): 2777-2788.

[12] ZHANG D,REN J,LUO Y, et al. T cell response in ischemic stroke:from mechanisms to translational insights [J]. *Front Immunol*,2021,12:707972.

[13] WU Y,LI J,SHOU J, et al. Diverse functions and mechanisms of regulatory T cell in ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*,2021,343:113782.

[14] TENG M H,WANG J C,SU X C, et al. Causal associations between circulating inflammatory cytokines and blinding eye diseases;a bidirectional Mendelian randomization analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1324651.

[15] LI Q,WEI Z D,ZHANG Y L, et al. Causal role of metabolites in non-small cell lung cancer:Mendelian randomization (Mr) study[J]. *PLoS One*,2024,19(3):e0300904.

[16] ZHANG N,JIA Z H,GU T S, et al. Associations between modifiable risk factors and frailty:a Mendelian randomisation study[J]. *J Epidemiol Community Health*,2023,77 (12):782-790.

[17] KARHUNEN V,GILL D,HUANG J, et al. The interplay between inflammatory cytokines and cardiometabolic disease:bi-directional mendelian randomisation study[J]. *BMJ Med*,2023,2(1):e000157.

[18] LU Y,XU Z,GEORGAKIS M K, et al. Smoking and heart failure;a Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *ESC Heart Fail*,2021,8(3):1954-1965.

[19] LAN G H,XIE M Y,LAN J L, et al. Association and mediation between educational attainment and respiratory diseases: a Mendelian randomization study [J]. *Respir Res*,2024,25(1):115.

[20] ZHANG R Y,SUN X,HUANG Z J, et al. Examination of serum metabolome altered by cigarette smoking identifies novel metabolites mediating smoking-BMI association [J]. *Obesity(Silver Spring)*,2022,30(4):943-952.

[21] LI Y,XIANG W,XUE H, et al. The impact of platelet indices on ischemic stroke: a Mendelian randomization study and mediation analysis[J]. *Front Neurol*,2023,14: 1302008.

[22] JIN C D,ZHAO G P. Creatine acts as a mediator of the causal effect of obesity on puberty onset in girls:evidence from mediation mendelian randomization study[J]. *Metabolites*,2024,14(3):137.

[23] LASS A,ZIMMERMANN R,HAEMMERLE G, et al. Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chana-rin-Dorfman Syndrome[J]. *Cell Metab*,2006,3(5):309-319.

[24] ZECHNER R,ZIMMERMANN R,EICHMANN T O, et al. FAT SIGNALS:lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling[J]. *Cell Metab*,2012,15(3):279-291.

[25] ZIMMERMANN R,STRAUSS J G,HAEMMERLE G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase[J]. *Science*,2004,306(5700): 1383-1386.

[26] SCICCHITANO P,AMATI F,CICCONE M M, et al. Hypertriglyceridemia; molecular and genetic landscapes [J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(12):6364.

[27] YUAN Q,HAN Y,FANG S, et al. Sex difference in the association between triglyceride and intracerebral bleeding risk after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke, a multi-center retrospective study [J]. *PeerJ*, 2024,12:e17558.

[28] MACREZ R,ALI C,TOUTIRAIS O, et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*,2011,10(5):471-480.

[29] NAVARRO-SOBRINO M,ROSELL A,HERNANDEZ-GUILLAMON M, et al. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke[J]. *Microvasc Res*,2010,80 (3):317-323.

fluoroquinolones and risk of aortic aneurysm or dissection: a nationwide population-based propensity score-matched cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2023, 43(9): 883-893.

[3] 潘金萍,刘菁,都军,等. 早期肠内营养联合补充性肠外营养在危重症患者中的应用研究[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(4): 231-236.

[4] 李融融,陈伟. 危重症患者早期康复的营养干预[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(9): 845-848.

[5] BISCHOFF S C, BARAZZONI R, Busetto L, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases-Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism/United European Gastroenterology guideline [J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(7): 663-720.

[6] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 主动脉夹层腔内治疗指南[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(11): 909-912.

[7] 刘宏宇,孟维鑫,孙博,等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层的治疗策略: 2014 年欧洲心脏病学会《主动脉疾病诊断和治疗指南》详细解读[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(6): 321-324.

[8] 杨小芳,胡源,党国琴,等. 急性 A 型主动脉夹层术后早期急性胃肠道损伤预后及疾病预测模型构建[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(11): 1598-1603.

[9] LI S Y, LI J, CHENG W, et al. Independent and interactive roles of immunity and metabolism in aortic dissection [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15908.

[10] 张伦,杨帆. 早期肠内营养治疗减少主动脉夹层术后乳糜胸拔管时间的作用分析[J]. *云南医药*, 2022, 43(5): 66-68.

[11] 全殷殷,张帅,陈娟红,等. ICU 患者早期肠内营养耐受性监测系统的构建与应用[J]. *中华护理杂志*, 2022, 57(7): 773-778.

[12] 何静漪,王芳,梁倩,等. 不同肠内营养途径对 ICU 机械通气患者呼吸机相关性肺炎影响的网状 Meta 分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(4): 424-434.

[13] 高明,周华,朱研,等. 间接测热法与预测公式对肝脏术后患者能量消耗评估的差异性分析[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(1): 42-45.

[14] HERMANS A J H, LAARHUIS B I, KOUW I W K, et al. Current insights in ICU nutrition: tailored nutrition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023, 29(2): 101-107.

[15] HIBINO M, OTAKI Y, KOBEISSI E, et al. Blood pressure, hypertension, and the risk of aortic dissection incidence and mortality: results from the J-SCH study, the UK biobank study, and a meta-analysis of cohort studies [J]. *Circulation*, 2022, 145(9): 633-644.

[16] 刘璐,程光存,杨永坚. 个体化营养支持在成人 Stanford A 型主动脉夹层中的应用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(12): 1363-1369.

[17] 车丽玲,刘雅倩,侯建永,等. 早期不同肠内营养途径对急性 Stanford A 型主动脉夹层术后患者预后的影响[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(9): 840-843.

(收稿日期: 2024-08-07 修回日期: 2025-03-15)

(上接第 2089 页)

[30] LI W Q, ZHOU Q, ZHOU L S, et al. Causal role of immune cell phenotypes in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a bi-directional Mendelian randomization study[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1368002.

[31] ROMOLI M, GIAMMELLO F, MOSCONI M G, et al. Immunological profile of vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8856.

[32] ZHANG Z L, DUAN Z Y, CUI Y. CD8⁺ T cells in brain injury and neurodegeneration [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1281763.

[33] YOSHIMURA A, OHYAGI M, ITO M. T cells in the brain inflammation[J]. *Adv Immunol*, 2023, 157: 29-58.

[34] KOLBUS D, LJUNGCRANTZ I, ANDERSSON L, et al. Association between CD8⁺ T-cell subsets and cardiovascular disease[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(1): 41-51.

[35] AVENATTI E, CARRASCO-AVILA J A, HEIDARI B, et al. The role of lipid-lowering therapy in post-stroke patients: update and recommendations[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(11): 889-898.

[36] HACKAM D G, HEGELE R A. Lipid-modifying therapies and stroke prevention [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(7): 375-382.

[37] WANG M, THOMSON A W, YU F, et al. Regulatory T lymphocytes as a therapy for ischemic stroke[J]. *Semin Immunopathol*, 2023, 45(3): 329-346.

[38] LEI T Y, YE Y Z, ZHU X Q, et al. The immune response of T cells and therapeutic targets related to regulating the levels of T helper cells after ischaemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 25.

[39] WANG H Y, YE J R, CUI L Y, et al. Regulatory T cells in ischemic stroke[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 1-9.

[40] THEODOROU G L, MAROUSHI S, ELLUL J, et al. T helper 1 (Th1)/Th2 cytokine expression shift of peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ T cells in patients at the post-acute phase of stroke[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 152(3): 456-463.

[41] HUBLER M J, KENNEDY A J. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 34: 1-7.

(收稿日期: 2024-10-13 修回日期: 2025-03-16)