

通脉养心丸治疗冠心病的核心基因及其潜在免疫和代谢机制[△]

郭俊池^{1*}, 张明妍², 赵英强³, 路美娟^{3#}(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学循证医学中心, 天津 301617; 3. 天津中医药大学第二附属医院心血管内科, 天津 300250)

中图分类号 R972;R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)17-2148-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.11



摘要 **目的** 揭示与通脉养心丸治疗冠心病相关的核心基因并预测其潜在的免疫及代谢机制。**方法** 使用UK Biobank蛋白质数量性状位点(pQTL)、冰岛pQTL数据和全基因组关联研究数据进行孟德尔随机化(MR)分析,筛选出与通脉养心丸治疗冠心病相关的核心基因,并通过转录组测序数据验证其表达量变化情况;进一步进行免疫细胞与血浆代谢物的中介效应分析,探索核心基因的下游调控网络。**结果** 共有62个阳性pQTL基因与冠心病存在显著因果关联,经MR分析和转录组测序数据验证,发现*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*为通脉养心丸治疗冠心病的核心基因。转录组测序结果显示,经通脉养心丸治疗后,*FAM3D*、*OXT*的表达水平显著降低($P<0.01$),*ENPP5*的表达水平显著升高($P<0.05$)。免疫细胞与血浆代谢物中介效应分析结果表明,*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*可通过调节调节性T细胞、表达CD11c和CD62L的髓系树突状细胞等免疫途径或调控脂质和脂肪酸代谢途径、胆固醇和胆汁酸代谢途径等来实现对冠心病的正/负向调节。**结论** 本研究确定了*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*是通脉养心丸治疗冠心病的核心基因,并证明了其可能通过调节免疫细胞及血浆脂肪酸、胆汁酸等代谢途径发挥作用。

关键词 通脉养心丸;孟德尔随机化;冠心病;蛋白质数量性状位点;核心基因;免疫细胞;代谢途径

Study on core genes and potential immunological and metabolic mechanisms associated with Tongmai yangxin pills in the treatment of coronary heart disease

GUO Junchi¹, ZHANG Mingyan², ZHAO Yingqiang³, LU Meijuan³(1. School of Graduate, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Evidence-based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To identify core genes associated with the treatment of coronary heart disease (CHD) with Tongmai yangxin pills, and predict their potential immunological and metabolic mechanisms. **METHODS** Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using protein quantitative trait loci (pQTL) data from the UK Biobank and Icelandic, and data from genome-wide association study to screen core genes related to Tongmai yangxin pills in the treatment of CHD. Gene expression changes were further validated using transcriptomic sequencing data. Mediation analyses of immune cells and plasma metabolites were subsequently performed to explore the downstream regulatory networks of these core genes. **RESULTS** A total of 62 positive pQTL genes showed significant causal associations with CHD. MR analysis combined with transcriptomic sequencing validation identified three core genes *FAM3D*, *OXT*, and *ENPP5*-associated with Tongmai yangxin pills in the treatment of CHD. The transcriptomic sequencing results showed that after treatment with Tongmai yangxin pills, the expression levels of *FAM3D* and *OXT* were significantly reduced ($P<0.01$), while the expression level of *ENPP5* was significantly increased ($P<0.05$). Mediation analyses between immune cells and plasma metabolites indicated that these genes may positively or negatively regulate CHD through immune pathways involving regulatory T cells and myeloid dendritic cells expressing CD11c and CD62L, as well as through metabolic pathways related to lipid and fatty acid metabolism, cholesterol metabolism, and bile acid metabolism. **CONCLUSIONS** This study identified *FAM3D*, *OXT*, and *ENPP5* as core genes associated with the treatment of CHD by Tongmai yangxin pills, which may exert therapeutic effects via modulation of immune cells and plasma metabolic pathways

[△] 基金项目 国家自然科学基金面上项目(No.82374619);天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(No.2023027)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治心血管疾病的临床与基础研究。E-mail:Guo_Junchi20010723@163.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治心血管疾病的临床与基础研究。E-mail:lmj830127@163.com

involving fatty acids and bile acids.

KEYWORDS Tongmai yangxin pills; Mendelian randomization; coronary heart disease; protein quantitative trait loci; core genes; immune cells; metabolic pathways

冠心病是全球范围内导致死亡和残疾的主要心血管疾病,严重威胁着人类健康^[1]。冠心病的发生与多种因素密切相关,包括遗传易感性、不良生活方式、代谢异常及免疫系统的失调等^[2]。尽管现代药物治疗、介入治疗和手术治疗在改善冠心病患者的预后方面取得了一定成效,但对于个体化精准治疗的需求仍然未能有效满足,尤其是在确定治疗靶点和作用机制方面^[3-4]。通脉养心丸是在经典名方炙甘草汤和生脉散的基础上加减而成,以“益气养阴,通脉止痛”为核心治法,主治冠心病心绞痛及心律不齐之气阴两虚证。其药物组成为甘草、地黄、党参、制何首乌、麦冬、五味子、阿胶、醋龟甲、鸡血藤、桂枝、大枣,内含黄酮及黄酮苷类、苯乙醇苷类、皂苷类等多种化合物,通过抗炎、促进血管生成等多种途径治疗冠心病^[5]。已有研究表明,通脉养心丸可能通过调节人体免疫反应及代谢途径改善血液循环、抑制炎症反应等多重机制对冠心病发挥积极作用^[6]。

在疾病分子机制研究中,“核心基因”通常指在疾病发生发展过程中起关键调控作用并与主要病理环节密切相关的基因;其往往是药物治疗的重要靶点,也是阐明药物作用机制的关键切入点^[7]。冠心病的发生涉及多条信号通路和多个生物学过程,已知多种核心基因与心肌缺血、炎症反应及脂质代谢异常密切相关^[2]。然而,目前关于通脉养心丸在治疗冠心病过程中所调控的核心基因仍不完全明确。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为一种利用基因变异来推断因果关系的统计方法,近年来在医学研究中得到了广泛应用^[8]。传统的观察性研究难以解决因果推断问题,而MR利用遗传变异作为工具变量,能够有效排除混杂因素的干扰,揭示暴露因素与疾病之间的因果关系^[9]。因此,MR为探索通脉养心丸治疗冠心病的潜在作用机制和相关核心基因提供了一种新的方法。本研究基于现有的基因组学数据,筛选与冠心病相关的核心基因,进而通过MR方法评估通脉养心丸对冠心病相关核心基因的潜在影响;随后,结合免疫组学和代谢组学数据,分析这些核心基因可能参与的免疫反应和代谢途径,探索通脉养心丸治疗冠心病的作用机制,以期为通脉养心丸的临床应用提供遗传学依据,为冠心病患者的个体化治疗提供新的视角和理论支持。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用蛋白质数量性状位点(protein quantitative trait loci, pQTL)与全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据鉴定与冠心病相关的核心基因。其中,2份pQTL数据分别来源于UK Biobank数据库(<https://www.ukbiobank.ac.uk/>)与一项冰岛的血浆蛋白水平的GWAS[数据从deCODE数据库(<https://www.decode.com/>)下载]^[10]。冠心病的GWAS数据来源于FinnGen数据库(<https://www.finnngen.fi/en>)。免疫细胞的GWAS数据来源于IEU OpenGWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。血浆代谢物的GWAS数据来源于GWAS Catalog数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序数据来源于美国GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。详细信息见表1。

表1 本研究数据来源的详细信息

数据类型	来源数据库	编号	样本量/例	人群
UK Biobank pQTL	UK Biobank	A1BG~ZPR1	54 219	欧洲人群
冰岛pQTL	deCODE	2190_55_F11~19637_9_CRH	35 559	欧洲人群
冠心病GWAS	FinnGen	finngen_R9_I9_CHD	377 277	欧洲人群
免疫细胞GWAS	IEU OpenGWAS	ebi-a-GCST90001391~ebi-a-GCST90002121	2 915	欧洲人群
血浆代谢物GWAS	GWAS Catalog	GCST90199621~GCST90201020	7 388	欧洲人群
转录组测序	美国GEO	GSE142008	16	亚洲人群

1.2 数据过滤

本研究根据所采用的不同暴露数据集,制定了相应的数据过滤标准,以确保MR分析中纳入足够数量的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)并符合MR的核心假设。UK Biobank pQTL和冰岛pQTL的数据过滤标准为 $P < 5 \times 10^{-8}$, clump_kb=10 000, clump_r²=0.1, $F > 10$;免疫细胞和血浆代谢物GWAS的数据过滤标准为 $P < 1 \times 10^{-5}$, clump_kb=10 000, clump_r²=0.001, $F > 10$ 。其中, P 为显著性阈值,该阈值确保所选SNP与暴露具有显著关联;clump_kb指代碱基距离,clump_r²指代遗传相关性,设定SNP之间的最大距离为10 000 kb,以确保所选SNP之间没有显著的连锁不平衡; F 值用于评估遗传工具变量的强度,避免弱工具变量带来的研究偏倚^[11]。

1.3 MR的核心工具变量假设

本研究满足MR的3个核心工具变量假设:(1)相关性假设——所选工具变量必须与暴露因素高度相关;

(2)独立性假设——工具变量与任何潜在的混杂变量独立;(3)排除限制假设——工具变量对结果的影响应当是间接的,且仅通过暴露来实现^[12]。

1.4 冠心病相关核心基因筛选

本研究采用两步、双样本MR法筛选冠心病相关核心基因,以确保核心基因的准确性。具体步骤为:(1)使用UK Biobank数据库的pQTL数据与冠心病GWAS数据进行MR分析,以逆方差加权(inverse variance weighting, IVW)法的计算结果为主要结果($P < 0.05$ 为差异具有统计学意义),筛选与冠心病相关的阳性基因。(2)根据筛选出的阳性基因,从deCODE数据库中提取冰岛pQTL数据,进行二次验证,具体参数同上,并提取阳性结果,最后得到与冠心病相关的核心基因集。

1.5 通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序及差异基因筛选

根据美国GEO数据库中天津中医药大学提供的通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序数据进行差异基因筛选。在该转录组测序数据集中,通脉养心丸的用法用量是口服,每次4g,早晚各1次,持续8周。本研究设置的具体筛选参数为: $\log_2FC \geq 0.5$, $P < 0.05$ 。其中,FC表示基因表达水平的倍数变化。利用韦恩图将获得的差异基因集与“1.4”项下所得的与冠心病相关的核心基因集取交集获得差异基因,逐一验证差异基因的表达水平。

1.6 免疫细胞与血浆代谢物的中介效应分析

本研究采用两步、双样本MR法进行免疫细胞与血浆代谢物的中介效应分析。以免疫细胞为例,具体步骤为:(1)以免疫细胞作为暴露数据、冠心病作为结局数据,筛选与冠心病具有显著关联的免疫细胞;(2)以差异基因作为暴露数据、免疫细胞作为结局数据,筛选差异基因可能调控的下游免疫细胞。将差异基因到免疫细胞的效应记为 β_m ,免疫细胞到冠心病的效应记为 β_n ,差异基因到冠心病的效应记为 β_k ;中介效应 $\beta_{mn} = \beta_m \times \beta_n$;中介比例 $\beta_p = \beta_{mn} / \beta_k \times 100\%$ 。将 $\beta_p < 0$ 的结果剔除, $\beta_p > 0$ 为具有中介效应, $\beta_p > 10\%$ 为具有显著中介效应, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[13]。血浆代谢物的中介效应分析过程同上。以此综合预测通脉养心丸治疗冠心病潜在的免疫及代谢机制。

1.7 统计分析

本研究应用R4.4.2软件与RStudio-2024.09.1软件完成全部统计分析及可视化处理,使用TwoSampleMR 0.6.8包完成双样本MR分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。使用R语言中的“limma 3.62.1”包完成转录组测序数据的标

准化处理。以比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)来判断暴露与冠心病风险的关联性,OR > 1表示暴露与冠心病风险呈正向关联,提示其可能增加患病风险;OR < 1表示暴露与冠心病风险呈反向关联,提示其可能对冠心病具有保护作用。

2 结果

2.1 基于pQTL数据的与冠心病相关的核心基因MR分析结果

本研究对UK Biobank数据库中的pQTL数据进行过滤,共获得1 812个基因,对其逐一进行双样本MR分析,以IVW法的计算结果为主要结果, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。结果显示,有341个阳性基因与冠心病存在显著因果关联。进一步提取341个阳性基因的冰岛pQTL数据进行双样本MR分析,结果显示,有62个阳性基因与冠心病存在显著因果关联。后续研究进一步分析了62个阳性基因在通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序中的表达水平,基因表达具有差异的pQTL数据的MR分析阳性结果见图1、图2。

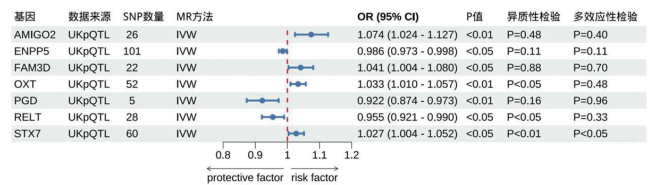


图1 具有基因表达差异的UK Biobank pQTL数据的MR分析阳性结果

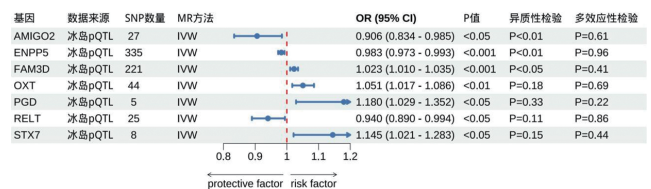


图2 具有基因表达差异的冰岛pQTL数据的MR分析阳性结果

为了确保结果的稳健性,本研究对全部MR分析结果进行了异质性检验与水平多效性分析,但是考虑到GWAS中SNP间的固有异质性,本研究仅纳入水平多效性分析结果作为排除标准,以确保符合MR的核心工具变量假设。结果显示,2次pQTL数据的MR分析共鉴定出7个与通脉养心丸治疗冠心病相关的核心基因,其中AMIGO2、FAM3D、OXT、STX7与冠心病风险升高相关,而ENPP5、PGD、RELT与冠心病风险降低相关。

2.2 核心基因表达水平的转录组测序结果

本研究根据美国GEO数据库中GSE142008数据集设置参数 $\log_2FC \geq 0.5$ 、 $P < 0.05$,在通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序数据中共筛选出2 595个差异基因,再

利用韦恩图与“2.1”项下的62个阳性pQTL基因取交集,共获取7个核心基因,然后逐一在GSE142008数据集中验证其表达水平。结果显示,经通脉养心丸治疗后,*FAM3D*、*OXT*的表达水平显著降低($P<0.01$),*ENPP5*的表达水平显著升高($P<0.05$),这与MR分析结果相符;*AMIGO2*、*PGD*、*RELT*、*STX7*的表达水平尽管在治疗前后具有差异,但是其表达调控方向与MR分析结果不一致,故排除。7个核心基因的表达情况见图3。

2.3 中介效应分析结果

2.3.1 免疫细胞的中介效应分析结果

本研究以IEU OpenGWAS数据库中731种免疫细胞作为暴露数据、冠心病作为结局数据进行MR分析,共筛选出28种免疫细胞与冠心病显著关联;进一步以3个核心基因*FAM3D*、*OXT*、*ENPP5*的pQTL数据作为暴露因素来分析免疫细胞的中介作用,以 $\beta_p>0$ 为具有中介效应。结果显示,激活状态的调节性T细胞($\beta_p=6.18\%$)和激活或静止状态的调节性T细胞($\beta_p=5.51\%$)介导了*FAM3D*对冠心病的正向调节;表达CD11c和CD62L的髓系树突状细胞($\beta_p=3.74\%$)介导了*ENPP5*对冠心病的负向调节,但是其中介效应较差;未发现介导*OXT*对冠心病起调节作用的免疫细胞。

2.3.2 血浆代谢物的中介效应分析结果

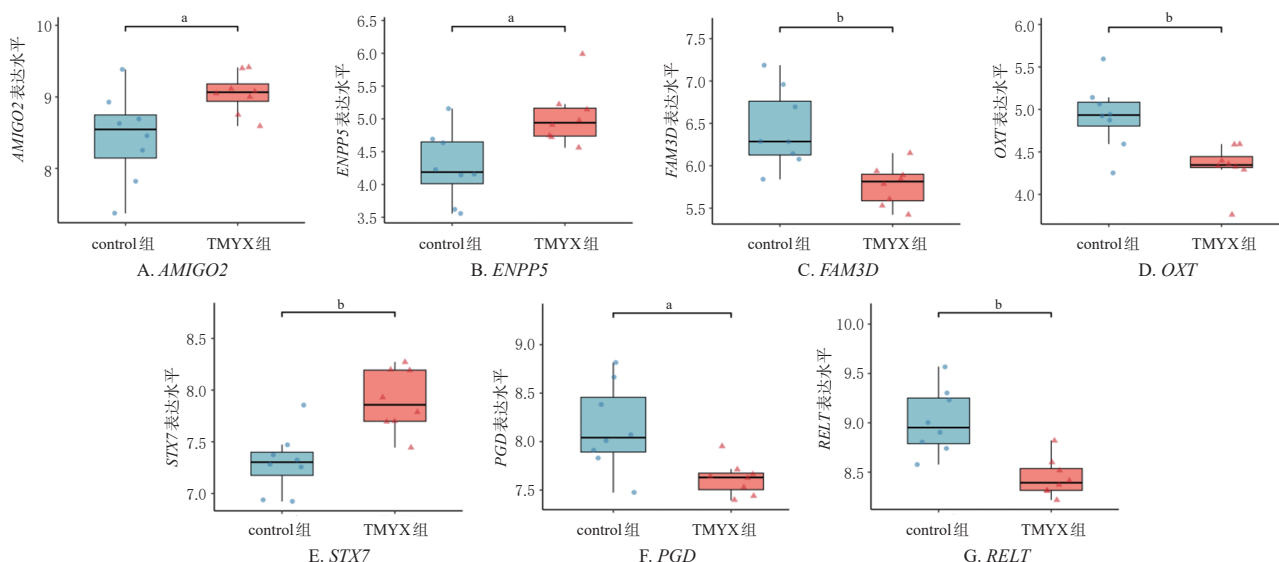
本研究以GWAS Catalog数据库中的1352种血浆代谢物作为暴露数据、冠心病作为结局数据进行MR分析,共鉴别出118种血浆代谢物与冠心病显著关联;进一步以3个核心基因*FAM3D*、*OXT*、*ENPP5*的pQTL数据作为暴露因素来分析血浆代谢物的中介作用,以 $\beta_p>0$

为具有中介效应。结果显示,吡啶乙酸($\beta_p=6.79\%$)、植物甾醇($\beta_p=28.52\%$, $P<0.05$)、十六碳二酸($\beta_p=7.87\%$)、十四碳二烯二酸($\beta_p=10.08\%$)、胆酸甘氨酸硫酸酯($\beta_p=6.01\%$)、石胆酸硫酸酯($\beta_p=7.02\%$)、棕榈酰甘氨酸($\beta_p=7.08\%$)、 β -羟基-5-胆甾烯酸($\beta_p=5.64\%$)、2,6-二羟基苯甲酸($\beta_p=9.43\%$)、胆红素降解产物($\beta_p=4.64\%$)、磷酸盐与尿酸的比率($\beta_p=6.80\%$)介导了*FAM3D*对冠心病的正向调节,其中植物甾醇的 $P<0.05$,说明植物甾醇显著介导了*FAM3D*对冠心病的正向调节;半乳糖酸($\beta_p=11.92\%$)、甲基琥珀酰肉碱($\beta_p=11.90\%$)、甲状腺素 T_4 ($\beta_p=14.88\%$)、花生四烯酸与亚油酸的比率($\beta_p=8.50\%$)介导了*OXT*对冠心病的正向调节;雄烯二醇葡萄糖醛酸酯($\beta_p=4.56\%$)、磷酸盐与尿苷的比率($\beta_p=6.03\%$)、尿苷与2'-脱氧尿苷的比率($\beta_p=14.81\%$)、葡萄糖醛酸与去氢雄烯二醇葡萄糖醛酸酯的比率($\beta_p=7.08\%$)介导了*ENPP5*对冠心病的负向调节。

通脉养心丸通过3个核心基因调控冠心病的潜在免疫及代谢途径见图4。

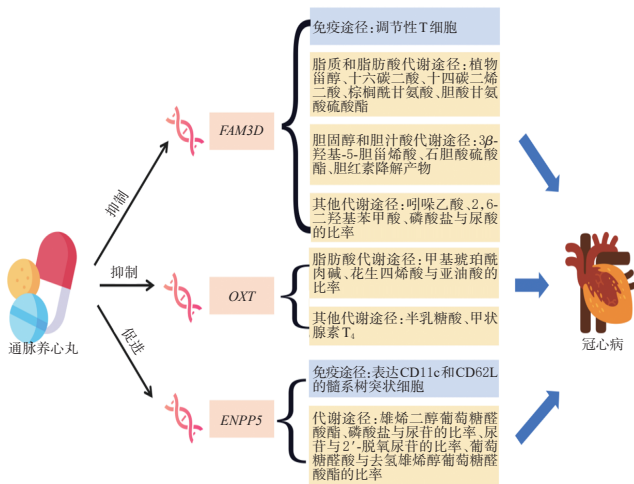
3 讨论

冠心病是由冠状动脉粥样硬化引起的心血管疾病,主要表现为心肌供血不足,从而导致心脏功能障碍^[14]。随着现代医学研究的发展,传统中药在心血管疾病中的疗效日益受到关注。通脉养心丸作为一种传统中药复方,已被广泛应用于治疗冠心病,其主要通过改善血液循环、缓解心肌缺氧以及调节血脂等多个途径发挥疗效^[15]。然而,通脉养心丸的具体分子机制仍不完全明



control组:通脉养心丸治疗前;TMYX组:通脉养心丸治疗后;a:组间比较, $P<0.05$;b:组间比较, $P<0.01$ 。

图3 通脉养心丸治疗冠心病的转录组测序中核心基因的表达情况



注:图中部分图标素材来源于Flaticon网站(<https://www.flaticon.com>)。

图4 通脉养心丸通过3个核心基因调控冠心病的潜在免疫及代谢途径

了。本研究结合MR分析与转录组测序数据,深入探讨了通脉养心丸治疗冠心病的作用机制,并揭示了核心基因在其潜在免疫和代谢途径中的调控作用;通过对UK Biobank pQTL与冰岛pQTL数据的双样本MR分析,成功鉴定出与冠心病显著相关的3个核心基因——*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*,并进一步分析了这些基因在通脉养心丸治疗冠心病中的表达水平变化及其在免疫细胞和血浆代谢物中的中介效应。

*FAM3D*属于*FAM3*基因家族,是一个较为新颖的免疫调节基因,已被发现参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化和免疫反应^[16]。研究表明,在动脉粥样硬化等疾病过程中,免疫系统的过度激活是导致心血管损伤的关键因素之一;*FAM3D*作为免疫调节因子,在冠心病中的作用可能与调节免疫细胞群体的平衡密切相关^[17-18],这与本研究结果中*FAM3D*对免疫细胞具有调控作用具有一致性。本研究中,经通脉养心丸治疗后,*FAM3D*的表达水平显著降低($P<0.01$),说明该药物可能通过下调*FAM3D*基因表达,参与心血管系统的免疫调节和脂质代谢,发挥治疗作用。

*OXT*编码的神经肽催产素具有调节情绪的作用,这通常与其参与表观遗传修饰从而调控炎症反应和多种代谢途径相关^[19]。本研究发现*OXT*与冠心病存在显著正相关,而其表达水平升高可能与病理状态密切相关;经通脉养心丸治疗后,*OXT*表达水平显著降低($P<0.01$)。这提示该药物可能通过降低*OXT*表达水平,缓解病理过程中脂肪酸的过度堆积及炎症反应,从而发挥治疗冠心病的作用。

*ENPP5*是一个新发现的酶类基因,属于EC型磷酸

酯酶家族。*ENPP5*对心血管健康的影响尚未被广泛研究,但已有研究表明,其可能参与了抗钙化作用,这在心脑血管疾病的治疗中尤为重要,尤其是与动脉硬化及心脏钙化相关的疾病^[20]。本研究中,经通脉养心丸治疗后,*ENPP5*的表达水平显著升高($P<0.05$),这说明该药物可能通过上调*ENPP5*表达,促进心血管组织的代谢调节和细胞功能恢复,从而发挥保护心脏的作用。

本研究还应用MR分析方法阐明了3个核心基因通过调控其下游相关免疫细胞和血浆代谢物水平从而影响冠心病的潜在机制。根据结果可知,调节性T细胞和髓系树突状细胞可成为冠心病治疗策略中的关键免疫细胞类型,通过调节其功能可能有助于控制冠心病的进程;此外,靶向*FAM3D*调节植物甾醇表达可能成为冠心病治疗的新途径,未来可以进一步探索如何通过干预特定代谢物水平来改善冠心病患者的预后。

为了确保研究结果的稳健性,本研究对所有MR分析结果进行了异质性检验与水平多效应性分析。尽管有些基因在不同数据集中的表达调控方向存在差异,但通过排除水平多效应性,能够确保所鉴定的核心基因与冠心病之间的因果关系具有较强的可信度^[21]。基于本研究发现的*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*在冠心病中的不同作用机制,未来可以根据患者的基因型、免疫反应和代谢特征来定制个性化的治疗方案,例如靶向调节调节性T细胞和髓系树突状细胞等免疫细胞的功能,靶向代谢通路,干预相关代谢物的合成、转化或清除,从而减缓或逆转冠心病的进展。

本研究仍然存在诸多局限性:(1)本研究中的数据来源主要依赖于UK Biobank pQTL与冰岛pQTL数据,而该数据主要来源于欧洲人群,因此本研究结果的普适性可能受到人群差异的影响。未来的研究应考虑在不同地区和不同种族群体中验证这些发现,以进一步确认上述核心基因与冠心病的关系。(2)尽管本研究揭示了*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*潜在的免疫机制和代谢途径,但免疫细胞和血浆代谢物的具体功能仍需通过更多的实验验证。未来应通过建立动物及细胞模型,进一步阐明基因、免疫细胞和血浆代谢物在心血管疾病中的确切作用机制。(3)通脉养心丸作为一种传统中药复方,其多成分的作用机制仍未被完全揭示,本研究虽然为其在冠心病中的潜在疗效提供了理论支持,但药物的具体活性成分及其作用机制仍需通过更深入的药理学研究来确定。

综上所述,本研究通过转录组测序和MR技术,确定了*FAM3D*、*OXT*和*ENPP5*是通脉养心丸治疗冠心病的核心基因,且其可能通过调节免疫细胞及血浆脂肪

酸、胆汁酸等代谢途径发挥作用。后续仍需进一步通过实验验证这些核心基因与免疫代谢途径的具体关系,并探讨其在临床治疗中的潜在价值。

参考文献

- [1] HEIANZA Y, WANG X, KOU M H, et al. Circulating dimethylguanidino valeric acid, dietary factors, and risk of coronary heart disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(16):2147-2154.
- [2] MCEVOY J W, JENNINGS C, KOTSEVA K, et al. Variation in secondary prevention of coronary heart disease: the INTERASPIRE study[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(39):4184-4196.
- [3] ARNOLD N, BLAUM C, GOBLING A, et al. C-reactive protein modifies lipoprotein (a)-related risk for coronary heart disease: the BiomarCaRE project[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(12):1043-1054.
- [4] NORLAND K, SCHAID D J, NADERIAN M, et al. Associations of self-reported race, social determinants of health, and polygenic risk with coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(22):2157-2166.
- [5] 王显, 安冬青, 中华中医药学会介入心脏病学会代表编制组. 通脉养心丸治疗冠心病心绞痛(气阴两虚证)临床应用专家共识[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9):253-258.
- [6] FAN Y Y, MAN S L, LI H F, et al. Analysis of bioactive components and pharmacokinetic study of herb-herb interactions in the traditional Chinese patent medicine Tongmai yangxin pill[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 120:364-373.
- [7] JONES T, FENG J J, LUYTIES O, et al. TFIH kinase CDK7 drives cell proliferation through a common core transcription factor network[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(9): eadr9660.
- [8] YANG Q Q, YANG Q, WU X Y, et al. Sex-stratified genome-wide association and transcriptome-wide Mendelian randomization studies reveal drug targets of heart failure[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2):101382.
- [9] MA Z, FREY N, RANGREZ A Y. Blood plasma metabolites and heart failure risk: insights from Mendelian randomization analysis[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(Suppl. 1): ehae666.1205.
- [10] FERKINGSTAD E, SULEM P, ATLASON B A, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12):1712-1721.
- [11] CHEN J X, LI Y, ZHANG Y B, et al. Nonlinear relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: an observational and Mendelian randomization analysis[J]. *Metabolism*, 2024, 154:155817.
- [12] YE C J, LIU D, CHEN M L, et al. Mendelian randomization evidence for the causal effect of mental well-being on healthy aging[J]. *Nat Hum Behav*, 2024, 8(9):1798-1809.
- [13] LIAO J, BEI L Y, NIE P B, et al. DNA methylation-regulated ZDHHC13 promotes the progression of Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(7):9162-9169.
- [14] ABRAMOWITZ S A, BOULIER K, KEAT K, et al. Evaluating performance and agreement of coronary heart disease polygenic risk scores[J]. *JAMA*, 2025, 333(1):60-70.
- [15] CHEN R, CHEN T, WANG T Q, et al. Tongmai yangxin pill reduces myocardial No-reflow via endothelium-dependent NO-cGMP signaling by activation of the cAMP/PKA pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267:113462.
- [16] SHEN Y C, DONG Z G, FAN F F, et al. Targeting cytokine-like protein FAM3D lowers blood pressure in hypertension[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(6):101072.
- [17] MOSER C, GOSSELÉ K A, BALAZ M, et al. FAM3D: a gut secreted protein and its potential in the regulation of glucose metabolism[J]. *Peptides*, 2023, 167:171047.
- [18] LV J L, PAN C, CAI Y P, et al. Plasma metabolomics reveals the shared and distinct metabolic disturbances associated with cardiovascular events in coronary artery disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15:5729.
- [19] HAAS B W, FILKOWSKI M M, COCHRAN R N, et al. Epigenetic modification of OXT and human sociability[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(27):E3816-E3823.
- [20] TAKAYA K, KISHI K. Regulation of ENPP5, a senescence-associated secretory phenotype factor, prevents skin aging[J]. *Biogerontology*, 2024, 25(3):529-542.
- [21] LIN Z T, PAN W. A robust cis-Mendelian randomization method with application to drug target discovery[J]. *Nat Commun*, 2024, 15:6072.

(收稿日期:2025-03-17 修回日期:2025-08-11)

(编辑:胡晓霖)