DOI:10.16016/j.2097-0927.202403006

基于孟德尔随机化的缺血性脑卒中与癫痫的因果关系研究

舒 昀[1,3],袁 青[1],吴至凤[2],张春青[3] 510006 广州,广州中医药大学针灸康复临床医学院[1];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:儿科[2],神经外科全军癫痫诊治中心[3]

[**摘要**] **目的** 探索缺血性脑卒中与不同类型癫痫之间的因果关系,为缺血性脑卒中与癫痫的发病风险提供遗传学证据支持。**方法** 基于全基因组关联分析的汇总数据,采用 MR-Egger 回归、加权中位数法、逆方差加权法进行孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析,使用 MR-Egger 回归检验、MR-PRESSO 检验和留一法进行敏感性分析。**结果** 两样本 MR 分析表明缺血性脑卒中与癫痫($OR=1.10$,$P=0.036$)和全面性癫痫($OR=1.25$,$P=0.001$)的风险表现出因果关系,但与局灶性癫痫($OR=1.06$,$P=0.360$)之间未显现因果关系。另外,舒张压($OR=1.12$,$P=0.002$)和 BMI($OR=1.08$,$P=0.015$)也与癫痫呈现因果关系,进一步使用多变量 MR 分析方法,校正混杂因素影响之后,只有缺血性脑卒中($OR=1.18$,$P=3.770\times10^{-6}$)和癫痫风险之间呈现因果关系。**结论** 缺血性脑卒中和全面性癫痫风险之间存在因果关联,可据此进行卒中后癫痫的风险分层。

[**关键词**] 缺血性脑卒中;癫痫;孟德尔随机化;因果关系
[**中图法分类号**] R192.6;R195.1;R473.1 [**文献标志码**] A

Causality between ischemic stroke and epilepsy based on Mendelian randomization

SHU Yun[1,3], YUAN Qing[1], WU Zhifeng[2], ZHANG Chunqing[3] [1]Medical College of Acu-Moxi and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province, 510006; [2]Department of Pediatrics, [3]Department of Neurosurgery, PLA Center for Epilepsy Diagnosis and Treatment, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the causal relationship between ischemic stroke and different types of epilepsy so as to provide genetic evidence for the risk of epilepsy after ischemic stroke. **Methods** Based on the summary data of genome-wide association study, Mendelian randomization (MR) analysis was performed with MR-Egger regression, weighted median and inverse-variance weighting. Sensitivity analysis was conducted by using MR-Egger regression test, MR-PRESSO test and leave-one-out method. **Results** Two-sample MR analysis showed that there was a causal relationship between ischemic stroke and the risk of epilepsy ($OR=1.10$, $P=0.036$) and generalized epilepsy ($OR=1.25$, $P=0.001$), but no such relationship was observed with the risk of focal epilepsy ($OR=1.06$, $P=0.360$). In addition, diastolic blood pressure ($OR=1.12$, $P=0.002$) and BMI ($OR=1.08$, $P=0.015$) also had a causal relationship with the risk of epilepsy. After adjusting confounding factors, multivariate MR analysis revealed that only ischemic stroke ($OR=1.18$, $P=3.770\times10^{-6}$) and epilepsy risk had a causal relationship. **Conclusion** There is a causal relationship between ischemic stroke and the risk of generalized epilepsy, which can be used to stratify the risk of post-stroke epilepsy.

[**Key words**] ischemic stroke; epilepsy; Mendelian randomization; causal relationship

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82171463) and the Joint Medical Research Project for Young and Middle-Aged Top Talents of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2024GDRC013). Corresponding author: ZHANG Chunqing, E-mail: cqzhang@tmmu.edu.cn

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(82171463);重庆科卫联合中青年高端人才项目(2024GDRC013)
[**通信作者**] 张春青,E-mail:cqzhang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

癫痫是一组由于脑部神经元异常过度放电而引起的慢性脑部疾病,以反复发作性、短暂性的中枢神经系统功能失常为特征,可分为局灶性癫痫、全面性癫痫、全面合并局灶性癫痫及分类不明癫痫等4种亚型。癫痫的病因复杂,涉及遗传、结构、感染、代谢、免疫和未知因素[1]。流行病学调查显示,全世界有5 000多万人患有癫痫,每年新诊断病例超过200万例,80%的患者居住在低收入和中等收入国家[2]。

脑卒中是神经系统重大疾病,发病率约为1 115/10万[3],其中缺血性脑卒中是最常见的亚型。癫痫是缺血性脑卒中的常见并发症,发病机制包括神经胶质增生、慢性炎症、神经变性、突触可塑性改变、血脑屏障破坏等[4]。由于缺血性脑卒中患者的发病年龄、病变部位、合并基础疾病等因素各异,且卒中后癫痫的类型多样,因此目前对卒中后癫痫的整体认识及诊疗管理仍缺乏规范性和特异性。据此,本研究拟通过双样本和多变量的孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法从遗传学角度阐释二者的潜在关联,以期为脑卒中后癫痫的诊疗及药物研发提供新思路。

由于MR选定的遗传变异必须独立于混杂因素,在研究缺血性脑卒中与癫痫因果关系的同时,还需考虑肥胖和高血压对癫痫的混杂影响。研究报道癫痫患者的体质指数(body mass index, BMI)普遍高于健康对照组[5],产妇的肥胖(BMI≥25 kg/m^2)会极大增加儿童癫痫的发病率,且发病率随着BMI的增加而增加[6]。另外,高血压使迟发性癫痫的发病风险增加2.0~2.5倍[7],血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotonin receptor blocker, ARB)能显著降低癫痫发病率[8],还可增强丙戊酸盐和拉莫三嗪的抗惊厥疗效[9]。高血压的典型并发症,如脑卒中和脑小血管病,均可能诱发癫痫,可见降低脑卒中发病率可能是ARB与癫痫之间关联的中介因素[8]。

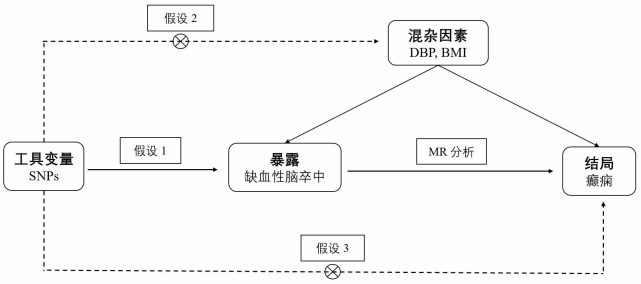
MR分析是指利用遗传变异[单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)]作为工具变量来模拟随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中的随机分配,评估暴露与结局之间的因果关系[10],在财力、物力、时间等方面可能会优于RCT[11]。本研究基于全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)筛选合适的工具变量,采用两样本和多变量的MR方法,从基因层面分析缺血性脑卒中、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和BMI对癫痫的独立影响。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用两样本和多变量的MR方法,分析缺血性脑卒中对癫痫及其亚型的因果效应。两样本MR使用的是两个独立样本,一个样本用于确定遗传变异与暴露之间的关系,而另一个样本用于确定遗传变异与结局之间的关系。多变量MR是将多个暴露置于同一模型中,用于评估每个暴露对结局的独立影响。MR研究需要满足3个关键假说,如图1所示。本研究使用的是已公开发表的数据,这些研究已获得受试者同意和伦理认可。

尽管MR对工具变量的选择有严格限制,但无法避免选择的工具变量仍具有一定的多效性。在本研究中,缺血性脑卒中、舒张压、BMI被用作暴露因素,癫痫被用作结局指标。舒张压和BMI为癫痫的混杂因素,临床上具有一定相关性[7]。首先用缺血性脑卒中、舒张压和BMI分别对癫痫进行两样本MR分析,然后再进行多变量MR分析,以评估校正混杂因素之后的独立影响。



假设1(关联性假说):遗传变异与暴露之间显著相关;假设2(独立性假说):选定的遗传变异必须独立于混杂因素;假设3(排他性假说):遗传变异只能通过暴露而不是其他途径影响结局

图1 MR研究需要满足的3个假说

1.2 数据来源

本研究所用数据均来自医学研究委员会综合流行病学部门OpenGWAS(https://gwas.mrcieu.ac.uk/)的汇总统计数据,缺血性脑卒中的GWAS数据包括34 217例病例和406 111例健康对照[12];舒张压的数据来自英国生物银行,包括317 756例受试者;BMI的数据来自人体性状遗传研究协会,包括681 275例受试者[13];癫痫的GWAS数据来自国际抗癫痫联盟,包括癫痫(15 212例病例,29 677例对照)、全面性癫痫(3 769例病例,29 677例对照)、局灶性癫痫(9 671例病例,29 677例对照)[14],详细信息见表1。

表 1 两样本和多变量 MR 研究的 GWAS 数据汇总信息

暴露/结局	数据来源	样本来源	样本量	*nSNP*	数据年份
癫痫	国际抗癫痫联盟	欧洲人群	44 889	4 880 492	2018
全面性癫痫	国际抗癫痫联盟	欧洲人群	33 446	4 867 068	2018
局灶性癫痫	国际抗癫痫联盟	欧洲人群	39 348	4 862 782	2018
缺血性脑卒中	脑卒中联盟	欧洲人群	440 328	7 537 579	2018
舒张压	英国生物银行	欧洲人群	317 756	10 894 596	2017
BMI	人体性状遗传研究协会	欧洲人群	681 275	2 336 260	2018

1.3 工具变量

对于缺血性脑卒中和癫痫的两样本 MR 分析,与暴露相关的显著性阈值设置为 $P<5\times10^{-8}$,根据以下参数($r^2=0.01$,区域宽度=5 000 kb),从候选工具变量集中去除具有高连锁不平衡的 SNP。对于舒张压、BMI 与癫痫的两样本 MR 分析,与暴露相关的显著性阈值设置为 $P<5\times10^{-6}$[15],连锁不平衡设置为以下参数($r^2=0.001$,区域宽度=10 000 kb)。混杂因素相关的 SNP 是从 PhenoScannerV2(http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/)数据库中检索的,常见因素的包括冠状动脉疾病、舒张压、收缩压、BMI 和血脂等。在本研究中,舒张压和 BMI 均与癫痫具有一定的临床关联性,被视为缺血性脑卒中的混杂因素,因此进行缺血性脑卒中、舒张压和 BMI 对癫痫的多变量 MR 分析,参数设置为默认值($P<5\times10^{-8}$,$r^2=0.001$,区域宽度=10 000 kb)。

SNP 的 F 统计量旨在筛选工具变量与暴露之间具有高度关联的 SNP,计算公式为:

$$F=R^2\times(N-2)/(1-R^2)$$

其中 N 为样本量,R^2 为工具变量解释的表型在总体中的方差,即工具变量解释暴露的程度[16-17]。

当工具变量<10 时,R^2 可按下式计算:

$$R^2=2\times EAF\times(1-EAF)\times\beta^2$$

其中 EAF 表示效应等位基因频率,β 表示工具变量对暴露的效应大小[16]。对于所有暴露,过滤了 F 统计量<10 的 SNP[18],以减轻弱工具偏差的潜在偏倚,最后筛选与每种暴露性状密切相关的多个独立 SNP 作为工具变量,进行 MR 分析。

1.4 孟德尔随机化分析

通过使用逆方差加权(inverse variance weighted,IVW)、加权中位数(weighted median,WM)、MR-Egger 回归、简单模型和加权模型的方法进行 MR 分析。逆方差加权法被用作主要分析,加权中位数和 MR-Egger 回归被用作 IVW 的补充分析。逆方差加权法的原理是在保证所有工具变量有效的情况下,以每个工具变量的方差的倒数作为权重进行加权,回归不考虑截距项,最终结果是所有效应值的加权平均值。当工具变量满足 3 个基本假设时,它可以获得更高的估计精度和测试功效。在没有异质性和多效性的情况下,优先使用 IVW 估计值[19]。MR-Egger 方法与 IVW 的最大不同之处在于,在进行回归分析时会考虑截距项的存在,可检测和调节多效性偏置,并且还使用结果方差的反比作为拟合的权重[20]。当存在多效性时,优先考虑 MR-Egger 的结果[21]。加权中位数法提供了一致的因果关系估计,当超过 50%的工具变量无效时,可以输出准确的结果。当存在异质性但没有多效性时,优先考虑加权中位数的结果[22]。Cochran's Q 检验用来评估不同工具变量之间的异质性,若 $P<0.05$,则使用 IVW 的随机效应模型作为 MR 分析的最终结果;否则,采用固定效应模型[23]。最后,使用 MR-PRESSO 验证 IVW 模型的结果,剔除具有中等等位基因频率的回文 SNP 并删除异常值,进行异质性的全局检验并鉴定水平多效性[24]。

1.5 敏感性分析

通过使用 MR-Egger 回归检验、MR-PRESSO 检验、留一法进行敏感性分析,以验证 IVW 的稳健性。若 MR-Egger 截距的 P 值<0.05 表明存在水平多效性,使用 MR-PRESSO 方法检测异常值,若存在异常值,则将其移除并重复分析。留一法是通过一次去除一个 SNP 来评估变异是否驱动了暴露与结局之间的关联,通过每次排除单个 SNP 来评估结果的稳健性。

1.6 统计学分析

在异质性(IVW 检验和 MR-Egger 回归)、多效性(MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 回归)和弱工具变量偏倚检验(F 统计量)中,统计分析均使用 R studio 版本 4.3.0 进行,并使用 R 包,如 TwoSampleMR、MRPRESSO、MendelianRandomization、MVMR 等。

2 结果

2.1 工具变量

在缺血性脑卒中与癫痫、全面性癫痫、局灶性癫痫的两样本 MR 分析中,筛选出的 SNP 均为 11 个。在舒张压、BMI 与癫痫的两样本 MR 分析中,最终筛选出 $SNP_{舒张压}$ 182 个,SNP_{BMI} 510 个。在缺血性脑卒中、舒张压、BMI 与癫痫的多变量 MR 分析中,筛选出

$SNP_{缺血性脑卒中}$ 4 个,$SNP_{舒张压}$ 42 个,SNP_{BMI}363 个,表 2 展示了缺血性脑卒中与全面性癫痫的两样本 MR 的工具变量详细信息,并使用 GTEx(genotype-tissue expression)数据库挖掘了 rs 位点作为表达数量性状位点(eQTL)所调控的基因(*TWIST*1、*SEMA*4*A*、*PAQR*6、*PMF*1、*SLC*25*A*44、*ALDH*2、*FES*、*LRCH*1),其他工具变量的详细信息可见于补充材料。

2.2 孟德尔随机化分析

图 2 展示了两样本 MR 分析结果,缺血性脑卒中与癫痫(*OR*:1.10,95%*CI*:1.01~1.21,*P*=0.036)和全面性癫痫(*OR*:1.25,95%*CI*:1.10~1.43,*P*=0.001)的风险呈现因果关系,但与局灶性癫痫(*OR*:1.06,95%*CI*:0.93~1.22,*P*=0.360)的风险未显现因果关系。另外,在两样本分析中,舒张压(*OR*:1.12,95%*CI*:1.04~1.20,*P*=0.002)和 BMI(*OR*:1.08,95%*CI*:1.01~1.14,*P*=0.015)与癫痫风险之间也呈现因果关系。进一步采用多变量 MR 方法校正混杂因素,分析缺血性脑卒中、舒张压和 BMI 对癫痫的独立影响,发现只有缺血性脑卒中(*OR*:1.18,95%*CI*:1.10~1.27,$P=3.770\times10^{-6}$)仍与癫痫风险呈现因果关系,而舒张压(*OR*:1.02,95%*CI*:0.91~1.16,*P*=0.717)、BMI(*OR*:1.04,95%*CI*:0.97~1.11,*P*=0.283)和癫痫风险未显现因果关系,详细信息见图 3 和表 3。

表 2 缺血性脑卒中与全面性癫痫的两样本 MR 的工具变量详细信息

SNP	Chr	Pos	基因	EA	NEA	*EAF*	缺血性脑卒中			全面性癫痫		
							β	*SE*	*P*	*β*	*SE*	*P*
rs12445022	16	87575332	…	A	G	0.694	0.061	0.010	9.33×10^{-5}	−0.002	0.013	0.889
rs17035646	1	10796547	…	A	G	0.595	0.054	0.009	8.42×10^{-5}	0.013	0.013	0.340
rs2107595	7	19049388	*TWIST*1	A	G	0.774	0.076	0.010	1.26×10^{-4}	0.047	0.017	0.005
rs2842873	1	156204653	*SEMA*4*A*, *PAQR*6, *PMF*1, *SLC*25*A*44	T	C	0.605	−0.057	0.009	9.82×10^{-5}	−0.018	0.013	0.161
rs3184504	12	111884608	*ALDH*2	C	T	0.452	−0.075	0.010	1.33×10^{-4}	−0.025	0.012	0.043
rs35436	12	115554523	…	T	C	0.619	−0.050	0.009	7.02×10^{-5}	−0.004	0.013	0.783
rs42039	7	92244422	…	T	C	0.772	−0.066	0.011	7.65×10^{-5}	0.015	0.015	0.310
rs4932370	15	91404705	*FES*	A	G	0.667	0.052	0.009	6.92×10^{-5}	0.007	0.013	0.575
rs4959130	6	1356916	…	A	G	0.863	0.083	0.014	8.02×10^{-5}	0.025	0.018	0.174
rs6825454	4	155501188	…	C	T	0.692	0.056	0.009	8.53×10^{-5}	0.020	0.014	0.172
rs9526212	13	47225745	*LRCH*1	G	A	0.239	0.062	0.010	8.42×10^{-5}	0.017	0.015	0.252



图 2 缺血性脑卒中与癫痫、全面性癫痫、局灶性癫痫的两样本 MR 分析

2.3 敏感性分析

在异质性检验中,缺血性脑卒中与局灶性癫痫($P=0.033$)、BMI 与癫痫($P=1.029\times10^{-11}$)的两样本 MR 分析结果提示存在一定的异质性,因此使用 IVW 随机效应模型。在多效性检验中,MR-Egger 和 MR-PRESSO 的结果表明所有分析均未出现水平多效性($P>0.05$),详细信息见表 4。对于多变量 MR 分析,对缺血性脑卒中、舒张压和 BMI 进行共线性分析后,3 个暴露的 P 值均不变,提示不存在共线性。多变量 MR 的异质性检验($P=6.696\times10^{-7}$)提示存在异质性,因此用 IVW 随机效应模型。两样本 MR 分析结果的散点图及留一法敏感性分析见图 4,留一法表明没有单个 SNP 对总体因果估计有影响,说明了 MR 结果的稳健性。

3 讨论

癫痫是脑血管事件后的常见并发症,显著增加病死致残率,严重影响患者预后和生活质量。本研究通过两样本和多变量的 MR 方法揭示了缺血性脑卒中与全面性癫痫之间存在因果关系,但与局灶性癫痫之间并未显现因果关系。据此,有望利用遗传学证据来进行卒中后癫痫的风险分层。

卒中后癫痫发作可分为急性发作(发生在脑卒中后第 1 周内)和远期发作(发生在第 1 周后)[25],急性癫痫发作在缺血性脑卒中后的发生率为 1%~4%,而在出血性脑卒中后高达 16%。此外,85%的患者在脑卒中后 2 年内出现远期发作[26]。由于缺血性脑卒中的发病率远高于出血性脑卒中,因此前者的疾病负担实则更高[27],故本文重点探究缺血性脑卒中后遗癫痫的发病机制。对于缺血性脑卒中后遗癫痫的发作类型,文献报道不一,可能与研究开展的年代、患者构成有关[28]。本文利用 MR 对既往文献资料综合分析后发现,对于缺血性脑卒中后继发癫痫,全面性发作的风险会更高。由于全面性癫痫的病因不详,以往也将其称为隐源性癫痫、特发性癫痫等。随着诊断学技术的进展,

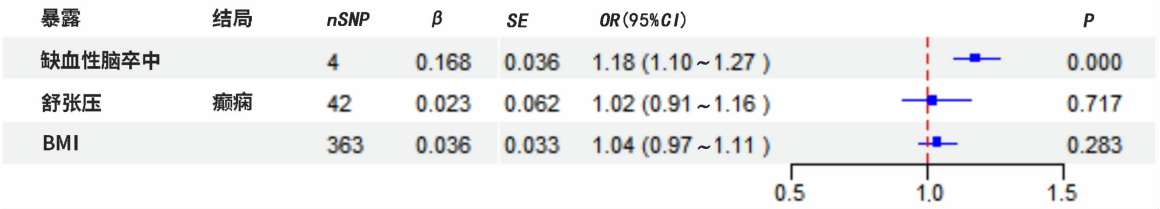


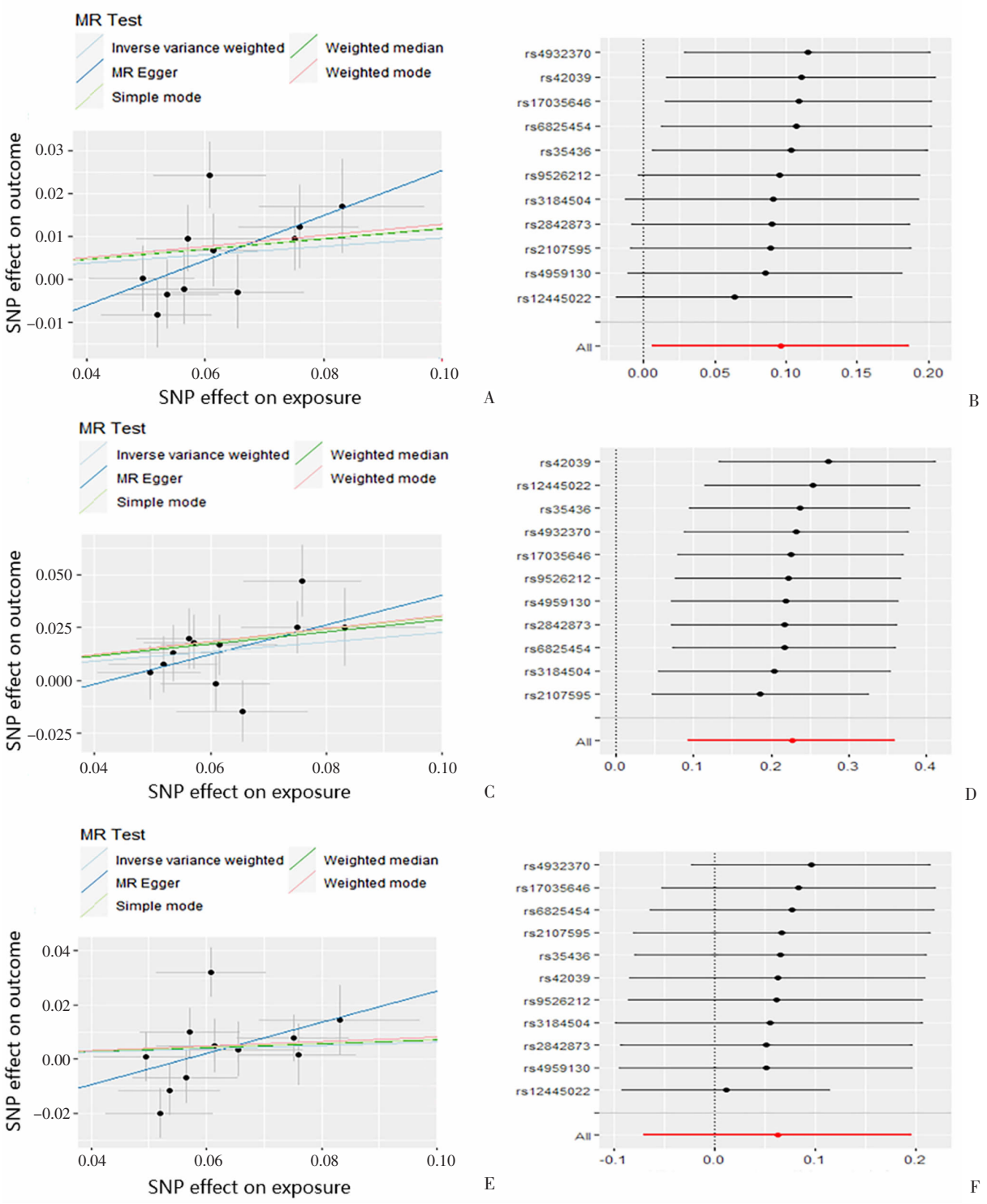
图 3 缺血性脑卒中、舒张压、BMI 与癫痫的多变量 MR 分析

表 3 缺血性脑卒中、舒张压、BMI 与癫痫的多变量 MR 分析

暴露	结局	*nSNP*	MR 分析	*β*	*SE*	*OR*(95%*CI*)	*P*
缺血性脑卒中	癫痫	4	MR-Egger	0.222	0.052	1.25(1.13~1.38)	0.000
			加权中位数	0.064	0.043	1.07(0.98~1.16)	0.144
			IVW	0.168	0.036	1.18(1.10~1.27)	0.000
舒张压	癫痫	42	MR-Egger	0.014	0.062	1.01(0.90~1.15)	0.819
			加权中位数	0.127	0.078	1.14(0.98~1.32)	0.102
			IVW	0.223	0.062	1.02(0.91~1.16)	0.717
BMI	癫痫	363	MR-Egger	0.041	0.033	1.04(0.98~1.11)	0.222
			加权中位数	0.028	0.042	1.03(0.95~1.12)	0.500
			IVW	0.036	0.033	1.04(0.97~1.11)	0.283

表 4 缺血性脑卒中、舒张压、BMI 与癫痫的两样本 MR 的异质性检验和多效性检验

暴露	结局	异质性检验				多效性检验		
		MR-Egger		IVW		MR-Egger		MR-PRESSO
		Q	*Q_pval*	*Q*	*Q_pval*	截距	*P*	*P*
缺血性脑卒中	癫痫	10.236	0.332	13.102	0.218	−0.027	0.147	0.279
	全面性癫痫	8.792	0.457	10.034	0.438	−0.030	0.294	0.545
	局灶性癫痫	18.134	0.034	21.158	0.020	−0.032	0.252	0.112
舒张压	癫痫	194.153	0.223	194.884	0.228	0.002	0.411	0.159
BMI	癫痫	751.723	1.029×10^{-11}	752.195	1.163×10^{-11}	0.001	0.573	0.715



A、C、E:分别为缺血性脑卒中与癫痫、全面性癫痫、局灶性癫痫的 MR 散点图;B、D、F:分别为缺血性脑卒中与癫痫、全面性癫痫、局灶性癫痫的留一法分析

图 4 缺血性脑卒中与癫痫的两样本 MR 的散点图和留一法分析

目前普遍观点认为全面性癫痫是由遗传因素驱动,因此近年来全面性癫痫被称为遗传性癫痫[29],而局灶性癫痫往往与结构、感染等因素密切相关[30]。本研究发现缺血性脑卒中与全面性癫痫(*OR*:1.25,*P*=0.001)的风险呈现因果关系,但与局灶性癫痫(*OR*:1.06,*P*=0.360)之间并未显现因果关系。由于 MR 是遗传流行病方法学的分支,基于遗传变异而得出因果推论,因此本研究亦支持遗传因素主导了缺血性脑卒中所致全面性癫痫的发生。

为了探索缺血性脑卒中后癫痫的遗传机制,我们

使用 GTEx 数据库探索了 rs 位点作为表达数量性状位点所调控的基因(*TWIST*1、*SEMA*4*A*、*PAQR*6、*PMF*1、*SLC*25*A*44、*ALDH*2、*FES*、*LRCH*1)。来自日本的 GWAS 研究发现在染色体 12q24 处的 *ALDH*2 是癫痫的易感基因[31],另有研究表明 *TWIST*1 的突变可能是婴儿痉挛症的潜在驱动因素[32],可见 *ALDH*2 和 *TWIST*1 可能是全面性癫痫潜在的高危基因。其他基因目前在癫痫中报道较少,但本研究发现它们与全面性癫痫密切相关,其潜在机制值得未来进一步探究。

缺血性脑卒中与其后遗癫痫之间的潜伏期为临床治疗提供了宝贵的时间窗,但在潜伏期内是否给予抗癫痫治疗一直存在争议。目前脑卒中的临床诊疗指南并不推荐使用抗癫痫发作药物(anti-seizure medication,ASM)预防卒中后癫痫,其论点是基于 ASM 的不良反应和药物相互作用。回顾性研究表明,ASM 和安慰剂在卒中后癫痫发作的一级预防方面没有差异[33]。然而在临床实践中,近三分之一的卒中后癫痫的患者会长期服用 ASM[34],且丙戊酸钠也因其抗动脉粥样硬化作用而成为预防缺血性卒中的候选药物[35],由此可见事实上卒中后使用 ASM 的情况并不鲜见。基于遗传学角度,本研究可为缺血性脑卒中后 ASM 的使用提供科学依据。对于缺血性脑卒中患者,若发现上述基因的表达异常,提示其继发癫痫的风险较高,可建议预防性使用 ASM,达到个性化诊疗的目的;同时可根据遗传学背景,对缺血性脑卒中后癫痫发作进行风险分层。

本研究存在以下局限性,MR 分析是基于欧洲人群的 GWAS 汇总数据,仍需在其他种族中进一步验证。目前的 GWAS 并不包含癫痫其他分类的数据,因此难以进一步细化评估。此外,由于 MR 分析是线性效应假设,无法评估暴露与结局之间的非线性关联,这是 MR 的固有局限性。尽管如此,本研究为缺血性脑卒中和全面性癫痫之间的因果关系提供了有价值的见解,对卒中后癫痫的诊疗具有一定指导意义,后续仍需进一步通过基于数据驱动的真实世界研究来佐证本文结论。

参考文献:

[1] KE B, LI C Y, SHANG H F. Sex hormones and risk of epilepsy: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1153907. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1153907.

[2] VAN HEZIK-WESTER V, DE GROOT S, KANTERS T, *et al*. Burden of illness in people with medically refractory epilepsy who suffer from daily to weekly seizures: 12-month follow-up of participants in the EPISODE study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1012486. DOI: 10.3389/fneur.2022.1012486.

[3] WU S M, WU B, LIU M, *et al*. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3.

[4] TRÖSCHER A R, GRUBER J, WAGNER J N, *et al*. Inflammation mediated epileptogenesis as possible mechanism underlying ischemic post-stroke epilepsy[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 781174. DOI: 10.3389/fnagi.2021.781174.

[5] MCDONALD T J W, HENRY-BARRON B J, FELTON E A, *et al*. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: a randomized trial[J]. Seizure, 2018, 60: 132-138. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.06.019.

[6] RAZAZ N, TEDROFF K, VILLAMOR E, *et al*. Maternal body mass index in early pregnancy and risk of epilepsy in offspring[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(6): 668-676. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6130.

[7] STEFANIDOU M, HIMALI J J, DEVINSKY O, *et al*. Vascular risk factors as predictors of epilepsy in older age: the Framingham Heart Study[J]. Epilepsia, 2022, 63(1): 237-243. DOI: 10.1111/epi.17108.

[8] DOEGE C, LUEDDE M, KOSTEV K. Association between angiotensin receptor blocker therapy and incidence of epilepsy in patients with hypertension[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(12): 1296-1302. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.3413.

[9] RUSEK M, CZUCZWAR S J. A review of clinically significant drug-drug interactions involving angiotensin II receptor antagonists and antiepileptic drugs[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(6): 507-515. DOI: 10.1080/17425255.2020.1763955.

[10] ZHANG Z Z, WANG M M, YUAN S, *et al*. Alcohol, coffee, and milk intake in relation to epilepsy risk[J]. Nutrients, 2022, 14(6): 1153. DOI: 10.3390/nu14061153.

[11] ZENG Y J, CAO S, YANG H. Roles of gut microbiome in epilepsy risk: a Mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1115014. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1115014.

[12] MALIK R, CHAUHAN G, TRAYLOR M, *et al*. Multiancestry genome-wide association study of 520, 000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes[J]. Nat Genet, 2018, 50(4): 524-537. DOI: 10.1038/s41588-018-0058-3.

[13] YENGO L, SIDORENKO J, KEMPER K E, *et al*. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~ 700000 individuals of European ancestry[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(20): 3641-3649. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.

[14] International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies

16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5269. DOI: 10.1038/s41467-018-07524-z.

[15] XIANG M M, WANG Y L, GAO Z Y, *et al*. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and systemic lupus erythematosus: a Mendelian randomization [J]. Front Immunol, 2022, 13: 985729. DOI: 10.3389/fimmu.2022.985729.

[16] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 740-752. DOI: 10.1093/ije/dyq151.

[17] BRION M J A, SHAKHBAZOV K, VISSCHER P M. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(5): 1497-1501. DOI: 10.1093/ije/dyt179.

[18] BURGESS S, THOMPSON S G, CHD GENETICS COLLABORATION C R P. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755-764. DOI: 10.1093/ije/dyr036.

[19] PIERCE B L, BURGESS S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(7): 1177-1184. DOI: 10.1093/aje/kwt084.

[20] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389. DOI: 10.1007/s10654-017-0255-x.

[21] 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.

[22] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, *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.

[23] BURGESS S, ZUBER V, GKATZIONIS A, *et al*. Modal-based estimation via heterogeneity-penalized weighting: model averaging for consistent and efficient estimation in Mendelian randomization when a plurality of candidate instruments are valid[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(4): 1242-1254. DOI: 10.1093/ije/dyy080.

[24] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, *et al*. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.

[25] BEGHI E, CARPIO A, FORSGREN L, *et al*. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure [J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 671-675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.

[26] GALOVIC M, FERREIRA-ATUESTA C, ABRAIRA L, *et al*. Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management[J]. Drugs Aging, 2021, 38(4): 285-299. DOI: 10.1007/s40266-021-00837-7.

[27] DORIA J W, FORGACS P B. Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(7): 37. DOI: 10.1007/s11910-019-0957-4.

[28] Dziadkowiak E, Guzinski M, Chojdak-Lukasiewicz J, *et al*. Predictive factors in post-stroke epilepsy: Retrospective analysis[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(1): 29-34. DOI: 10.17219/acem/128745.

[29] Mullen S A, Berkovic S F. Genetic generalized epilepsies [J]. Epilepsia, 2018, 59(6): 1148-1153. DOI: 10.1111/epi.14042.

[30] GESCHE J, BEIER C P. Drug resistance in idiopathic generalized epilepsies: Evidence and concepts [J]. Epilepsia, 2022, 63(12): 3007-3019. DOI: 10.17219/acem/128745.

[31] SUZUKI T, KOIKE Y, ASHIKAWA K, *et al*. Genome-wide association study of epilepsy in a Japanese population identified an associated region at chromosome 12q24[J]. Epilepsia, 2021, 62(6): 1391-1400. DOI: 10.1111/epi.16911.

[32] MATTISKE T, LEE K, GECZ J, *et al*. Embryonic forebrain transcriptome of mice with polyalanine expansion mutations in the ARX homeobox gene[J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(24): 5433-5443. DOI: 10.1093/hmg/ddw360.

[33] CHANG R S, LEUNG W C, VASSALLO M, *et al*. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 2(2): CD005398. DOI: 10.1002/14651858.CD005398.pub4.

[34] PUNIA V, HONOMICHL R, CHANDAN P, *et al*. Long-term continuation of anti-seizure medications after acute stroke[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(9): 1857-1866. DOI: 10.1002/acn3.51440.

[35] MAYERHOFER E, PARODI L, NARASIMHALU K, *et al*. Genetic variation supports a causal role for valproate in prevention of ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2024, 19(1): 84-93. DOI: 10.1177/17474930231190259.

(收稿:2024-03-03;修回:2024-05-19)

(编辑 吴培红)