

University of Groningen

牛奶、咖啡摄入与非酒精性脂肪性肝病的因果关联：两样本孟德尔随机化研究

Shang, Wenru; Ke, Lixin; Wang, Ziyi; Wang, Zhifei; Yang, Kehu; Lu, Cuncun

Published in:
 Chinese Journal of Evidence-Based Medicine

DOI:
[10.7507/1672-2531.202307162](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202307162)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Shang, W., Ke, L., Wang, Z., Wang, Z., Yang, K., & Lu, C. (2023). 牛奶、咖啡摄入与非酒精性脂肪性肝病的因果关联：两样本孟德尔随机化研究. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 23(12), 1373-1377. <https://doi.org/10.7507/1672-2531.202307162>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

牛奶、咖啡摄入与非酒精性脂肪性肝病的因果关联：两样本孟德尔随机化研究



尚文茹¹, 柯立鑫², 王子怡³, 王志飞⁴, 杨克虎¹, 卢存存⁴

1. 兰州大学基础医学院循证医学中心 (兰州 730000)
2. 格罗宁根大学医学中心儿科学实验室 (荷兰格罗宁根 9713GZ)
3. 兰州大学公共卫生学院循证社会科学研究中心 (兰州 730000)
4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (北京 100700)

【摘要】目的 分析牛奶或咖啡摄入和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 发生风险之间是否具有因果关联。**方法** 采用两样本孟德尔随机化方法, 将牛奶或咖啡摄入相关遗传变异数据 (即 SNPs) 作为工具变量, 以 NAFLD 的全基因组关联研究数据作为结局事件, 采用逆方差加权 (IVW) 和 MR-Egger 两种方法调查牛奶或咖啡摄入对 NAFLD 发生风险的因果效应。**结果** 两种分析方法均表明牛奶或咖啡摄入与 NAFLD 发生风险之间没有因果关联 ($P>0.05$)。敏感性分析表明, 主要分析结果稳健, 无离群值、异质性和水平多效性, 无单个 SNP 明显影响总体效应估计值。**结论** 本研究不支持牛奶或咖啡摄入与 NAFLD 的发生风险之间存在因果关联。

【关键词】 牛奶; 咖啡; 孟德尔随机化; 非酒精性脂肪性肝病; 因果推断

Causal relationship of milk and coffee intake with nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study

SHANG Wenru¹, KE Lixin², WANG Ziyi³, WANG Zhifei⁴, YANG Kehu¹, LU Cuncun⁴

1. Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, P. R. China
2. Department of Pediatrics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen 9713GZ, Netherlands
3. Evidence Based Social Science Research Center, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, P. R. China
4. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, P. R. China

Corresponding author: LU Cuncun, Email: cuncunlu2017@163.com

【Abstract】Objective To investigate whether there is a causal relationship between the intake of milk or coffee and the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Using a two-sample Mendelian randomization approach, single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with milk or coffee intake were used as instrumental variables, and genome-wide association study data on NAFLD were used as the outcome event. Inverse-variance weighted (IVW) and MR-Egger methods were employed to investigate the causal effect of milk or coffee intake on the risk of NAFLD. **Results** Both analyses indicated no causal association between milk or coffee intake and the risk of NAFLD ($P>0.05$). Sensitivity analysis indicated the robustness of the main findings, with no outliers, heterogeneity, horizontal pleiotropy, or significant influence of individual SNPs. **Conclusion** This study does not support a causal relationship between the intake of milk or coffee and the risk of NAFLD.

【Key words】 Milk; Coffee; Mendelian randomization; Nonalcoholic fatty liver disease; Causal inference

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传密切相关的代谢性应激性肝损伤, 疾病谱主要包括非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎以及由它们进展

所致的肝硬化和肝细胞癌^[1-2]。此外, NAFLD 还与多种代谢综合征、2 型糖尿病和结直肠癌等多种慢性非传染性疾病的高发有关^[1-2]。最新的研究证据表明, 全球 NAFLD 的患病率为 25%^[3], 且仍在继续上升, 造成了沉重的疾病和经济负担^[3-4]。特别需要注意的是, NAFLD 已成为我国目前的第一大慢性肝病和健康体检肝脏生物化学指标异常的首要

DOI: 10.7507/1672-2531.202307162

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (编号: 22JR5RA510)

通信作者: 卢存存, Email: cuncunlu2017@163.com



原因^[1]。因此,寻找有效的 NAFLD 防治措施已经显得非常迫切。

饮食与生活方式干预被认为对于 NAFLD 的防治有着重要价值^[1]。牛奶和咖啡是人们日常生活中最常见的两种饮品,已经有大量的观察性流行病学研究调查了牛奶或咖啡摄入对 NAFLD 发生风险的影响,并已经有多篇基于此类研究的相关 Meta 分析发表^[5-8]。例如, Yuzbashian 等^[5]研究发现,牛奶摄入与患 NAFLD 的风险降低有关。Chen 等^[7]研究表明,越多的咖啡摄入与更低的 NAFLD 发生风险有关。考虑到观察性研究易受混杂因素的影响^[9-10],而基于此类研究的 Meta 分析非但不能消除混杂偏倚,甚至会因为方法学上的重大缺陷而导致更大的偏倚^[11]。因此,有必要基于可靠的因果推断方法来明确牛奶及咖啡摄入对 NAFLD 发生风险的因果效应^[12]。孟德尔随机化研究被认为是“天然的随机对照试验”^[13],其主要原理是利用遗传变异在配子形成过程中随机分裂与组合的特点对研究人群进行模拟随机分配^[14]。其以与暴露因素相关的遗传变异[例如,单核苷酸多态性(SNPs)]作为工具变量,评价暴露与结局事件之间的因果关联,不仅能够有效地避免传统观察性流行病学研究中存在的混杂因素的干扰,同时还能够排除可能发生的逆向因果问题^[14-15]。近年来,这种方法已经受到国内外不同临床学科领域研究者的广泛关注^[15-20]。本研究利用两样本孟德尔随机化方法^[14,21]分析牛奶、咖啡摄入与 NAFLD 间的因果关联,以期为临床实践决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的所有数据来自于 IEU OpenGWAS 数据库。牛奶(“ukb-b-2966”)、咖啡(“ukb-b-5237”)摄入相关的遗传变异数据(SNPs)来源于英国生物样本库(UK BioBank),数据由 Ben Elsworth 在 2018 年发布,分别包含 64 943 和 428 860 名欧洲人群样本,均包含 9 851 867 个 SNPs。结局事件 NAFLD(“finn-b-NAFLD”)的全基因组关联研究数据于 2021 年发表,包含 218 792 名欧洲人群样本(病例组 894 人,对照组 217 898 人),共包含 16 380 466 个 SNPs。

1.2 工具变量的筛选方法

为了调查牛奶、咖啡摄入与 NAFLD 间的因果关联,本研究中筛选作为工具变量的 SNPs 具体方法如下:① SNPs 与牛奶、咖啡摄入之间应该高度

相关,故将显著性阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-8}$,由于牛奶摄入在此阈值下未能筛选出 SNPs,故将其显著性阈值调整为 $P < 5 \times 10^{-6}$ ^[21];② 通过设置分析参数 $r^2 = 0.001$, $kb = 10\ 000$ 以保证不同 SNPs 之间独立,从而避免由于连锁不平衡导致的偏倚^[15];③ 利用牛奶、咖啡摄入的全基因组关联研究数据集 SNPs 的 β 和 SE 值计算每个 SNP 的 F 统计量^[15,22],即 $F = \beta^2 / SE^2$ 。基于 F 统计量评价弱工具变量,以 $F = 10$ 为界值,将 $F < 10$ 的弱工具变量 SNPs 从分析中排除。

1.3 统计分析

本研究利用逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)和 MR-Egger 法估计牛奶、咖啡摄入对 NAFLD 发生风险的因果效应。IVW 法的特点是拟合时使用的权重为结局方差的倒数,回归时不考虑截距项,是两样本孟德尔随机化研究的标准估计方法^[23],本研究中将其作为主要分析方法。当不满足多效性假定,且工具变量与结局的直接效应独立于工具变量与暴露因素的关联效应时,MR-Egger 法可计算暴露对结局的因果效应^[17],本研究将其作为次要分析方法。通过 MR-PRESSO 分析判断是否存在异常值,利用 MR-Egger 回归的截距项判断是否存在基因水平多效性^[24],使用 Cochran's Q 检验评估 SNPs 间的异质性。此外,采用“留一法”逐一剔除单个 SNP 进行敏感性分析以评价结果的稳健性。使用 β 值和比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)呈现牛奶或咖啡摄入与 NAFLD 发生风险之间的因果关联。基于 R4.2.3 软件,在 RStudio 中调用“TwoSampleMR”(版本:0.5.7)^[25]和“MRPRESSO”(版本:1.0)^[26]包进行统计分析,并对主要分析结果进行可视化。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牛奶摄入与 NAFLD 的因果关联

牛奶摄入与 NAFLD 因果关联分析中共纳入 20 个有效的 SNPs(表 1),其 F 值范围为 20.937 ~ 27.661,均为强工具变量。IVW 法分析结果显示,牛奶摄入与 NAFLD 间不存在因果关联(表 2 和附件图 1、图 2)。MR-Egger 法同样提示牛奶摄入与 NAFLD 间不存在因果关联(表 2)。异质性分析 IVW 检验($Q = 11.386$, $P = 0.910$)和 MR-Egger 检验($Q = 10.745$, $P = 0.905$)均未发现明显的异质性。MR-PRESSO 分析没有发现离群的 SNPs,MR-Egger 回归分析结果表明无水平多效性的证据(截距为 0.029, $P = 0.434$)。“留一法”分析结果表

表 1 牛奶摄入的工具变量特征

SNPs	EA	OA	β 值	SE 值	P 值	F 值
rs115526621	T	C	0.035 950 7	0.007 857 0	4.70E-06	20.936 520 77
rs117951732	G	T	0.034 882 6	0.007 493 4	3.20E-06	21.670 105 37
rs12947049	A	C	-0.011 826 3	0.002 556 0	3.70E-06	21.408 669 48
rs13072001	C	A	0.051 662 6	0.010 941 4	2.30E-06	22.294 961 51
rs143934486	G	A	0.049 561 0	0.010 599 3	2.90E-06	21.863 805 35
rs145140220	G	A	0.038 839 6	0.008 464 7	4.50E-06	21.053 798 40
rs1549862	C	A	-0.012 587 1	0.002 687 6	2.80E-06	21.933 562 32
rs191749866	C	T	0.064 390 8	0.012 243 0	1.40E-07	27.661 258 98
rs191821864	G	A	0.043 057 8	0.009 195 0	2.80E-06	21.927 868 93
rs2807888	A	G	-0.016 638 0	0.003 430 6	1.20E-06	23.521 066 49
rs34980790	C	T	0.012 865 5	0.002 617 5	8.90E-07	24.159 055 84
rs3744761	T	C	0.030 039 0	0.006 095 3	8.30E-07	24.287 465 43
rs56674454	C	T	0.015 040 1	0.003 030 0	6.90E-07	24.638 446 66
rs6025776	A	C	0.012 944 1	0.002 811 4	4.10E-06	21.197 871 68
rs62435191	A	G	0.017 879 8	0.003 639 2	9.00E-07	24.138 677 11
rs6489968	A	G	-0.018 278 6	0.003 954 6	3.80E-06	21.364 341 91
rs71413244	A	T	0.043 307 2	0.008 825 8	9.30E-07	24.077 318 13
rs73164589	A	G	0.032 976 1	0.007 170 6	4.20E-06	21.148 831 55
rs781770	T	C	-0.015 435 3	0.003 169 0	1.10E-06	23.723 727 69
rs9342975	A	C	-0.013 152 4	0.002 796 1	2.60E-06	22.125 612 33

SNPs: 单核苷酸多态性; EA: 效应等位基因; OA: 其他等位基因; SE: 标准误。

明, 没有单个 SNP 能明显影响总体的效应估计。

2.2 咖啡摄入与 NAFLD 的因果关联

咖啡摄入与 NAFLD 因果关联分析中共纳入 38 个有效的 SNPs (表 3), 其 F 值范围为 30.101 ~ 646.735, 均为强工具变量。IVW 法分析结果显示, 咖啡摄入与 NAFLD 间不存在因果关联 (表 2 和附件图 3、图 4)。MR-Egger 法同样提示咖啡摄入与 NAFLD 间不存在因果关联 (表 2)。异质性分析 IVW 检验 ($Q=46.015$, $P=0.147$) 和 MR-Egger 检验 ($Q=46.014$, $P=0.122$) 均未发现明显的异质性。MR-PRESSO 分析没有发现离群的 SNPs, MR-Egger 回归分析结果表明无水平多效性的证据 (截距为 -0.001 , $P=0.975$)。“留一法”分析结果表明, “rs1421085”和“rs1057868”对总体效应估计有一定的影响, 但总体结果仍相对稳定。

3 讨论

既往证据^[5,27]建议乳制品可以通过改善血液中不同脂质的组合 (例如, 降低甘油三酯与总胆固醇, 提高高密度脂蛋白水平) 改善肝脏脂肪堆积。此外, 由蛋白代谢产生的活性肽能够增加抑胃肽和胰高血糖素样肽-1 的活性, 进而可能通过上调靶向 mTOR 途径的活性, 促进胰岛细胞释放胰岛素, 从而改善肝脏的脂质代谢。也有证据^[28]提示咖啡摄入可以抑制 NAFLD 发生发展中的重要病理过程 (例如, 炎症、肝细胞死亡和纤维化)。此外,

表 2 孟德尔随机化分析结果

分析对象	SNPs	β 值	SE 值	OR 值	95%CI	P 值
牛奶摄入						
IVW	20	-1.341	1.886	0.262	0.006, 10.547	0.486
MR-Egger	20	-0.002	0.871	0.998	0.181, 5.503	0.998
咖啡摄入						
IVW	38	-1.010	1.285	0.364	0.029, 4.522	0.437
MR-Egger	38	-1.045	0.630	0.352	0.102, 1.210	0.097

SNPs: 单核苷酸多态性; IVW: 逆方差加权; SE: 标准误。

NAFLD 的发生与久坐有关, 而咖啡可能通过中枢兴奋作用促使人们增加体力活动^[28]。近期发表的多篇基于观察性研究的 Meta 分析也发现牛奶、咖啡摄入与低 NAFLD 发生风险相关^[5-8]。

然而, 鉴于观察性流行病学研究结果可能会受到多种混杂因素的影响^[10], 为了明确牛奶与咖啡摄入与 NAFLD 间的因果关联, 本研究基于公开可用的全基因组关联研究数据, 分别选取与牛奶摄入和咖啡摄入高度相关的 20 个和 38 个 SNPs 作为工具变量, 基于两样本孟德尔随机化方法分别调查了牛奶和咖啡摄入与 NAFLD 间的因果关联, 不同分析方法的结果均一致表明牛奶或咖啡摄入对 NAFLD 的发生风险没有因果效应, 这与既往的流行病学研究证据的结果相反。产生这种分歧的主要原因可能包括以下两点: 首先, 动物模型等临床前研究对象与人体本身存在着巨大差异, 这常导致有统计学意义的临床前研究结果不能成功在人体上复现^[29];

表 3 咖啡摄入的工具变量特征

SNPs	EA	OA	β 值	SE 值	P 值	F 值
rs1057868	T	C	0.019 950 9	0.001 785 2	5.40E-29	124.900 973 70
rs117810762	A	G	0.035 908 6	0.006 178 7	6.20E-09	33.775 463 89
rs117968677	A	G	-0.031 029 9	0.005 516 0	1.90E-08	31.645 405 30
rs12514566	A	G	-0.011 397 2	0.001 705 6	2.40E-11	44.651 060 59
rs12989746	T	G	0.010 350 0	0.001 864 3	2.80E-08	30.821 499 20
rs13054099	C	T	-0.010 777 7	0.001 836 0	4.30E-09	34.460 456 04
rs13163336	A	C	0.014 947 2	0.002 210 1	1.30E-11	45.742 036 14
rs1338549	G	T	-0.009 451 2	0.001 621 8	5.60E-09	33.960 981 55
rs13387939	A	C	0.016 555 8	0.002 138 6	9.80E-15	59.929 577 74
rs1421085	C	T	0.018 542 6	0.001 644 4	1.70E-29	127.159 102 00
rs1527961	C	T	-0.013 343 1	0.002 365 9	1.70E-08	31.808 198 27
rs17842490	G	A	-0.045 168 3	0.006 808 5	3.30E-11	44.011 600 13
rs1942965	C	T	-0.008 903 4	0.001 619 2	3.80E-08	30.236 108 67
rs2189234	G	T	0.009 986 9	0.001 660 5	1.80E-09	36.171 982 43
rs2465037	A	C	-0.010 631 7	0.001 707 4	4.80E-10	38.772 125 62
rs2472297	T	C	0.046 470 8	0.001 827 3	1.10E-142	646.734 947 40
rs2597805	T	C	0.009 855 0	0.001 756 2	2.00E-08	31.488 519 14
rs34060476	G	A	0.018 429 2	0.002 370 3	7.50E-15	60.449 865 65
rs4410790	C	T	0.039 072 0	0.001 672 9	1.20E-120	545.508 731 70
rs442355	C	G	-0.011 137 2	0.001 853 7	1.90E-09	36.095 610 78
rs4615895	A	G	0.012 202 5	0.001 849 7	4.20E-11	43.519 675 45
rs476828	C	T	0.017 346 1	0.001 895 4	5.60E-20	83.750 650 94
rs516636	A	C	0.011 676 7	0.001 984 2	4.00E-09	34.631 693 70
rs56113850	C	T	0.012 666 7	0.001 633 5	8.90E-15	60.128 916 02
rs57918684	A	G	0.012 886 4	0.002 238 5	8.60E-09	33.141 214 51
rs6062682	T	C	0.010 370 4	0.001 639 3	2.50E-10	40.020 216 79
rs6063085	C	A	0.010 410 6	0.001 669 2	4.50E-10	38.899 137 50
rs61928609	C	A	-0.014 730 5	0.002 175 4	1.30E-11	45.853 522 04
rs62064918	T	C	-0.010 307 5	0.001 878 7	4.10E-08	30.101 114 07
rs630194	C	T	-0.011 353 3	0.001 698 5	2.30E-11	44.678 417 67
rs6469262	C	T	-0.009 153 5	0.001 629 0	1.90E-08	31.575 920 28
rs73075167	T	A	-0.016 063 9	0.002 444 3	5.00E-11	43.191 324 46
rs75347775	A	G	0.010 450 4	0.001 879 0	2.70E-08	30.932 962 33
rs780093	C	T	0.013 293 5	0.001 657 0	1.00E-15	64.366 496 82
rs7811609	T	C	0.009 138 6	0.001 664 7	4.00E-08	30.137 110 83
rs78267637	G	C	-0.025 425 9	0.004 316 6	3.90E-09	34.695 333 67
rs8056750	T	C	0.010 533 3	0.001 736 9	1.30E-09	36.776 405 15
rs9398171	T	C	0.010 857 7	0.001 780 0	1.10E-09	37.210 034 27

SNPs: 单核苷酸多态性; EA: 效应等位基因; OA: 其他等位基因; SE: 标准误。

其次,传统的观察性研究容易受到混杂和反向因果的影响,导致其无法得出可靠的结果,同时 Meta 分析并不能消除纳入的观察性研究的潜在混杂和偏倚,反而会夸大估计结果^[10-11]。为了确保研究结果的可靠性,我们基于 F 统计量评价了是否存在弱工具变量,设定所有纳入分析的 SNPs 的 F 值均大于 10,保证了不存在弱工具变量偏倚;此外基于 MR-Egger 回归分析评价了 SNPs 多效性,发现分析结果不存在基因水平多效性偏倚。与此同时,异质性分析均未发现明显的异质性,MR-PRESSO 分析没有发现离群值,“留一法”敏感性分析未发现明显影响总体效应估计的单个 SNP,以上分析均表明

我们的研究结果稳健和可靠。

与其他研究类似^[15,30-31],本研究具有以下局限性:① 纳入人群均来自欧洲国家,人群的单一性限制了结果的外推性^[5];② 研究使用的数据均为汇总结果^[31],无法获取患者的年龄、性别、体力活动和疾病严重程度等重要信息进行进一步的分析;③ 研究结论仅基于统计学结果,无法进一步探讨暴露因素与 NAFLD 之间的生物学机制;④ 仅分别探讨了牛奶、咖啡摄入与 NAFLD 发生风险的因果关联,未能探讨同时摄入二者对 NAFLD 的潜在影响。

综上所述,本研究不支持牛奶或咖啡摄入与 NAFLD 的发生风险之间存在因果关联。

声明 所有作者均声明无利益冲突。

参考文献

- 1 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- 2 邵幼林, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 10-13.
- 3 Bebawi E, Takla M, Leonard J. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*, 2023, 195(26): E909.
- 4 Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, et al. The economic burden of non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40(8): 751-776.
- 5 Yuzbashian E, Fernando DN, Pakseresht M, et al. Dairy product consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(8): 1461-1471.
- 6 Dai W, Liu H, Zhang T, et al. Dairy product consumption was associated with a lower likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*, 2023, 10: 1119118.
- 7 Chen YP, Lu FB, Hu YB, et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*, 2019, 38(6): 2552-2557.
- 8 Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: a meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*, 2021, 20: 100254.
- 9 Zhao SS, Lyu H, Solomon DH, et al. Improving rheumatoid arthritis comparative effectiveness research through causal inference principles: systematic review using a target trial emulation framework. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(7): 883-890.
- 10 Wang SV, Schneeweiss S. Assessing and interpreting real-world evidence studies: introductory points for new reviewers. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 145-149.
- 11 张学成, 刘岩, 张晶晶, 等. 急性心力衰竭患者 30 天再住院率: 基于真实世界研究与随机对照试验比较的 Meta 分析. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1203-1210.
- 12 Pagoni P, Dimou NL, Murphy N, et al. Using Mendelian randomisation to assess causality in observational studies. *Evid Based Ment Health*, 2019, 22(2): 67-71.
- 13 Swanson SA, Tiemeier H, Ikram MA, et al. Nature as a Trialist. Deconstructing the analogy between Mendelian randomization and randomized trials. *Epidemiology*, 2017, 28(5): 653-659.
- 14 CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组. 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 471-475, 480.
- 15 王洪波, 王秀娟, 郭新红, 等. 抵抗素与多发性骨髓瘤: 两样本孟德尔随机化研究. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 1005-1010.
- 16 Larsson SC, Mason AM, Kar S, et al. Genetically proxied milk consumption and risk of colorectal, bladder, breast, and prostate cancer: a two-sample Mendelian randomization study. *BMC Med*, 2020, 18(1): 370.
- 17 李文超, 李洪凯, 刘新辉, 等. 基于孟德尔随机化探索肾围与 2 型糖尿病的因果关系. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(1): 9-13, 19.
- 18 Zhang Z, Wang M, Yuan S, et al. Alcohol, coffee, and milk intake in relation to epilepsy risk. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1153.
- 19 和思敏, 张雨, 彭刘庆, 等. 倾向性评分与孟德尔随机化国内研究现状. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(3): 325-330.
- 20 Weith M, Beyer A. The next step in Mendelian randomization. *Elife*, 2023, 12: e86416.
- 21 Fadista J, Manning AK, Florez JC, et al. The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(8): 1202-1205.
- 22 Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- 23 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
- 24 高雪, 王慧, 王彤. 孟德尔随机化中多效性偏倚校正方法简介. 中华流行病学杂志, 2019, 40(3): 360-365.
- 25 Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*, 2018, 7: e34408.
- 26 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- 27 McGregor RA, Poppitt SD. Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence. *Nutr Metab (Lond)*, 2013, 10(1): 46.
- 28 Dranoff JA. Coffee as chemoprotectant in fatty liver disease: caffeine-dependent and caffeine-independent effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 324(6): G419-G421.
- 29 Kummer B, Löck S, Gurtner K, et al. Value of functional in-vivo endpoints in preclinical radiation research. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 155-161.
- 30 Spiga F, Gibson M, Dawson S, et al. Tools for assessing quality and risk of bias in Mendelian randomization studies: a systematic review. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(1): 227-249.
- 31 Burgess S, Thompson SG. Mendelian randomization: methods for causal inference using genetic variants (2nd edition). Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2021.

收稿日期: 2023-07-29 修回日期: 2023-10-07

本文编辑: 熊鹰