

基于孟德尔随机化方法探究可干预危险因素 与支气管哮喘之间的因果关系

常新伟¹, 付延鑫², 白亚虎¹, 纪思禹², 高胜寒¹, 王冉¹, 宁康³

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南 250017; 2. 潍坊医学院研究生部;

3. 山东第一医科大学附属职业病医院呼吸内科, 山东 济南 250062

摘要:目的 运用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法探究生活方式、饮食、睡眠及社会经济地位等因素与支气管哮喘的因果关系。方法 研究主要使用逆方差加权法(IVW)进行两样本 MR 分析,同时采用留一法、异质性检验、水平基因多效性检验来验证结果的稳定性和可靠性。结果 IVW 模型结果显示吸烟($OR=1.17, 95\%CI: 1.08 \sim 1.28$)、饮酒($OR=1.22, 95\%CI: 1.05 \sim 1.41$)、久坐($OR=1.78, 95\%CI: 1.38 \sim 2.31$)、睡眠时长($OR=2.29, 95\%CI: 1.38 \sim 2.31$)、体重指数($OR=1.41, 95\%CI: 1.29 \sim 1.53$)与支气管哮喘患病风险增加有关。新鲜水果摄入($OR=0.50, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、干果摄入($OR=0.54, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、谷类食物摄入($OR=0.62, 95\%CI: 0.41 \sim 0.94$)、教育程度($OR=0.57, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、社会活动($OR=0.26, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)会降低支气管哮喘的发病风险。MR-Egger 截距检测结果不存在多效性,故 MR 在本研究中为因果推断的有效方法。饮酒($Q=139.92, P=0.001$)、久坐($Q=151.37, P=0.003$)、干果摄入($Q=40.00, P=0.007$)、谷类食物摄入($Q=72.95, P=0.001$)、体重指数($Q=584.12, P<0.001$)异质性检验结果 P 值均 <0.05 ,故重点关注随机效应 IVW 模型。结论 吸烟、饮酒、久坐、睡眠时长、体重指数可能是支气管哮喘的危险因素。新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入、教育程度、社会活动可能是支气管哮喘的保护因素。

关键词:孟德尔随机化;支气管哮喘;可干预危险因素;因果关系

中图分类号:R562.25 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)07-1166-09

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311231

The causal relationship between intervenable risk factors and bronchial asthma by Mendelian randomized analysis

CHANG Xin-wei*, FU Yan-xin, BAI Ya-hu, JI Si-yu, GAO Sheng-han, WANG Ran, NING Kang

*Graduate Department of Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250017, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between lifestyle, diet, sleep, socioeconomic status and bronchial asthma by using two-sample Mendelian randomized method. Methods Two-sample Mendelian randomization analysis was performed based on inverse variance weighting method (IVW), and the stability and reliability of the results were verified by leaving-one-out method, heterogeneity test, and pleiotropy test. Results The results of IVW model showed that smoking ($OR=1.17, 95\%CI: 1.08-1.28$), drinking ($OR=1.22, 95\%CI: 1.05-1.41$), sedentary behavior ($OR=1.78, 95\%CI: 1.38-2.31$), sleep duration ($OR=2.29, 95\%CI: 1.38-2.31$), and body mass index ($OR=1.41, 95\%CI: 1.29-1.53$) were associated with the increased risk of bronchial asthma. Fresh fruit intake ($OR=0.50, 95\%CI: 0.34-0.73$), dried fruit intake ($OR=0.54, 95\%CI: 0.34-0.73$), cereal intake ($OR=0.62, 95\%CI: 0.41-0.94$), education level ($OR=0.57, 95\%CI: 0.34-0.73$), and social activity ($OR=0.26, 95\%CI: 0.34-0.73$) were associated with reduced risk of asthma. The results of MR-Egger intercept detection did not show pleiotropic effects, indicating that Mendelian randomization was an effective method for causal inference in this study. The heterogeneity test results of drinking ($Q=139.92, P=0.001$), sedentary behavior ($Q=151.37, P=0.003$), dried fruit intake ($Q=40.00, P=0.007$), cereal intake ($Q=72.95, P=0.001$), and body mass index (BMI) ($Q=584.12, P<0.001$) were all statistically significant. Therefore, attention was paid to results of the random effect IVW model. Conclusion Smoking, drinking, sedentary behavior, sleep duration, and body mass index may be the risk factors of bronchial asthma. Fresh fruit intake, dried fruit intake, cereal intake, education level, and social activities may be the protective factors of bronchial asthma.

Keywords: Mendelian randomization; Bronchial asthma; Intervenable risk factors; Causality

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2021MH200)

作者简介:常新伟(1999—),男,硕士在读,研究方向:呼吸系统疾病

通信作者:宁康, E-mail:ningkang3922@163.com

支气管哮喘是一种慢性、可逆性的气道炎症性疾病,哮喘患者常出现喘息、气短、胸闷、咳嗽以及不同

程度的可变性呼气流受限等呼吸道症状^[1]。在过去的几十年里,支气管哮喘的发病率呈上升趋势^[2-3]。目前对于支气管哮喘患者的治疗目标是将症状及不良后果的风险降至最低^[4],尽管通过当前的治疗措施已可以帮助大多数患者实现症状控制,但仍有部分患者面临着复发和急性加重的风险,甚至可能危及生命^[5]。了解支气管哮喘的发病机制和病因学,探明支气管哮喘危险因素,对支气管哮喘进行针对性的危险因素预防,对减轻哮喘患者的经济负担、提高生活质量具有重大影响。

尽管支气管哮喘现已被广泛研究,但其病因仍不完全清楚。既往研究表明支气管哮喘的发生、发展是遗传、环境等多种因素共同作用的结果。支气管哮喘具有明显的家族聚集现象,多个基因已被发现与支气管哮喘的发病风险相关^[6-8];空气污染、过敏原暴露等环境因素也在支气管哮喘的发病过程中发挥着重要的作用^[9-10]。最新研究发现,生活习惯、饮食、睡眠及社会经济地位等因素可能与支气管哮喘的发生、发展存在一定的关联,现有流行病学研究也对此进行了探索,但所得出的结论却不尽一致,因果关系也尚不清楚^[10-11]。这也促使了本研究对此进行探究。

在传统临床实验的实施过程中,常常受到人力、物力以及伦理等方面的限制,暴露与结局的关系也容易受到相关混杂因素以及反向因果的影响^[12]。随着基因遗传学的不断发展,促使了孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)在医学研究领域的应用。MR 作为流行病学工具的一种,它是基于减数分裂过程中亲代等位基因随机分配给子代的遗传定律,通过利用遗传变异作为工具来评估变量之间的因果关系^[13-14]。从理论上讲,由于遗传变异不受出生后环境等常见混杂因素的影响,并且遗传变异要早于暴露和结局的发生,MR 可以有效的避免混杂因素、反向因

果关系等方面的问题^[15]。因此 MR 研究可作为因果推断的重要流行病学方法。

虽然早期已有 MR 研究对支气管哮喘可干预危险因素进行了初步探讨,但受到当时数据来源、研究方法等方面的限制,可能存在样本重叠偏倚、研究方法相对不完善、SNP 纳入排除标准不一致、缺乏敏感性分析等问题,所得出的结论与既往观察性研究之间存在差异,且近年最新研究发现饮酒、久坐、睡眠等因素与支气管哮喘之间可能存在关联。因此本研究在既往相关研究的基础上,选取存在争议的可干预因素,并对近年较为关注的经济地位等方面进行补充;通过优化研究方法、提高纳入排除标准、排除离群值等方法进一步探究生活方式、饮食、睡眠及社会经济地位等因素与支气管哮喘之间的关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究暴露因素定义为生活习惯、饮食、睡眠及社会经济地位等因素,结局变量为是否患有支气管哮喘事件。本研究中所涉及的生活习惯相关暴露因素包括吸烟、饮酒、久坐、适量运动;饮食相关暴露因素包括新鲜水果摄入、干果摄入、咖啡摄入、茶摄入等;睡眠相关暴露因素包括失眠、白天午睡、打鼾、睡眠时长;社会经济地位包括以下特征:教育程度(定义为完成全日制教育时的年龄)、体力劳动(定义为涉及重体力劳动的工作)、家庭收入(定义为税前家庭平均总收入)、区域剥夺(定义为招募时的汤森德剥夺指数)和社会活动(定义为休闲/社交活动:酒吧或社交俱乐部)。暴露与结局因素均通过 IEU OpenGWAS project (mrcieu.ac.uk) 网站获取相关的 GWAS 数据。因为数据均来源于公开数据库,所以不需要额外的伦理批准。同时,所选择的人群均来源于欧洲血统人群,从而避免了因种族不同而造成的偏差。见表 1。

表 1 MR 研究中 GWAS 数据库的简要信息

Table 1 Summary of the GWAS included in this study

变量	IEU GWAS id	样本量(例)	人群	性别	年份(年)
吸烟	ieu-b-142	249 752	欧洲	男性和女性	2019
饮酒	ukb-b-5779	462 346	欧洲	男性和女性	2018
久坐	ukb-b-5192	437 887	欧洲	男性和女性	2018
适量运动	ukb-b-4710	440 266	欧洲	男性和女性	2018
新鲜水果摄入	ukb-b-3881	446 462	欧洲	男性和女性	2018
干果摄入	ukb-b-16576	421 764	欧洲	男性和女性	2018
咖啡摄入	ukb-b-5237	428 860	欧洲	男性和女性	2018
茶摄入	ukb-b-6066	447 485	欧洲	男性和女性	2018
谷类食物摄入	ukb-b-15926	441 640	欧洲	男性和女性	2018
加工肉类摄入	ukb-b-6324	461 981	欧洲	男性和女性	2018
失眠	ukb-b-3957	462 341	欧洲	男性和女性	2018
白天午睡	ukb-b-4616	462 400	欧洲	男性和女性	2018
打鼾	ukb-b-17400	430 438	欧洲	男性和女性	2018
睡眠时长	ebi-a-GCST003839	127 573	欧洲	男性和女性	2016

(续表)

变量	IEU GWAS id	样本量(例)	人群	性别	年份(年)
完成全日制教育时的年龄	ukb-b-6134	307 897	欧洲	男性和女性	2018
涉及重体力劳动的工作	ukb-a-503	190 643	欧洲	男性和女性	2017
招募时的汤森德剥夺指数	ukb-a-44	336 798	欧洲	男性和女性	2017
社会活动	ukb-b-4171	461 369	欧洲	男性和女性	2018
体重指数	ukb-b-19953	461 460	欧洲	男性和女性	2018
支气管哮喘	finn-b-J10_ASTHMA	156 078	欧洲	男性和女性	2021

1.2 工具变量的筛选 选择暴露因素与结局变量相互独立且高度相关的全基因组意义的 SNPs 作为工具变量。首先,从数据库中筛选出分别与暴露因素及结局强相关的 SNPs($P < 5 \times 10^{-8}$),并设置连锁不平衡参数 (linkage disequilibrium, LD) $R^2 < 0.001$,遗传距离为 10 000 KB,以保证各 SNP 之间的相互独立性^[13]。其次,为了保证所选择的 SNPs 与已知的混杂因素无关,使用在线网站 PhenoScanner (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk>)进行检索,排除与潜在混杂因素相关的 SNP。同时利用 *F* 统计量评价遗传工具强度,计算 SNP 的 *F* 统计量,如 $F > 10$ 表明结果受弱工具变量影响的可能性较小。

1.3 MR 分析 本研究使用 R version 4.2.3 及 Two Sample MR version 0.5.6 进行相关 MR 分析。主要采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)来探究各暴露因素与支气管哮喘之间的潜在因果关系,并运用 MR-Egger、加权中值法(weighted median)等方法对所得到的结果进一步验证^[16]。如果 IVW 方法的结果是显著的($P < 0.05$),即使其他方法的结果不显著,只要其他方法的 β 值方向相同,也可以被视为阳性结果^[17]。

1.4 敏感性分析 采用 MR-Egger 截距检测水平多效性,若 MR-Egger 截距分析中的截距项与 0 相比有统计学意义,则说明该研究存在水平多效性^[18];应用 Cochran *Q* 检验判断 SNP 的异质性,如 Cochran *Q* 统计量检验具有统计学意义,证明分析结果具有显著的异质性,则重点关注随机效应 IVW 法的结果^[19];采用留一法(leave-one-out)进行敏感性分析,即通过剔除单个 SNP 后,再次对剩余工具变量进行分析,从而探究单个 SNP 对因果关联的影响^[20]。

2 结果

2.1 工具变量 本研究通过共 19 个暴露因素探究生活习惯、饮食、睡眠及社会经济地位等方面与支气管哮喘的因果关系,本研究中使用的 SNPs 数量从 3 到 414 个,且所有工具变量的 *F* 值均大于 10,表示存在弱工具变量偏倚可能性较小。

2.2 MR 分析 通过 MR 结果分析,本研究发现共有

10 种暴露因素与支气管哮喘存在因果关系。其中吸烟 ($OR=1.17, 95\%CI: 1.08 \sim 1.28$)、饮酒 ($OR=1.22, 95\%CI: 1.05 \sim 1.41$)、久坐 ($OR=1.78, 95\%CI: 1.38 \sim 2.31$)、睡眠时长 ($OR=2.29, 95\%CI: 1.38 \sim 2.31$)、体重指数 ($OR=1.41, 95\%CI: 1.29 \sim 1.53$)与支气管哮喘患病风险增加有关。新鲜水果摄入 ($OR=0.50, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、干果摄入 ($OR=0.54, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、谷类食物摄入 ($OR=0.62, 95\%CI: 0.41 \sim 0.94$)、教育程度 ($OR=0.57, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)、社会活动 ($OR=0.26, 95\%CI: 0.34 \sim 0.73$)被视为保护因素。见图 1、2。

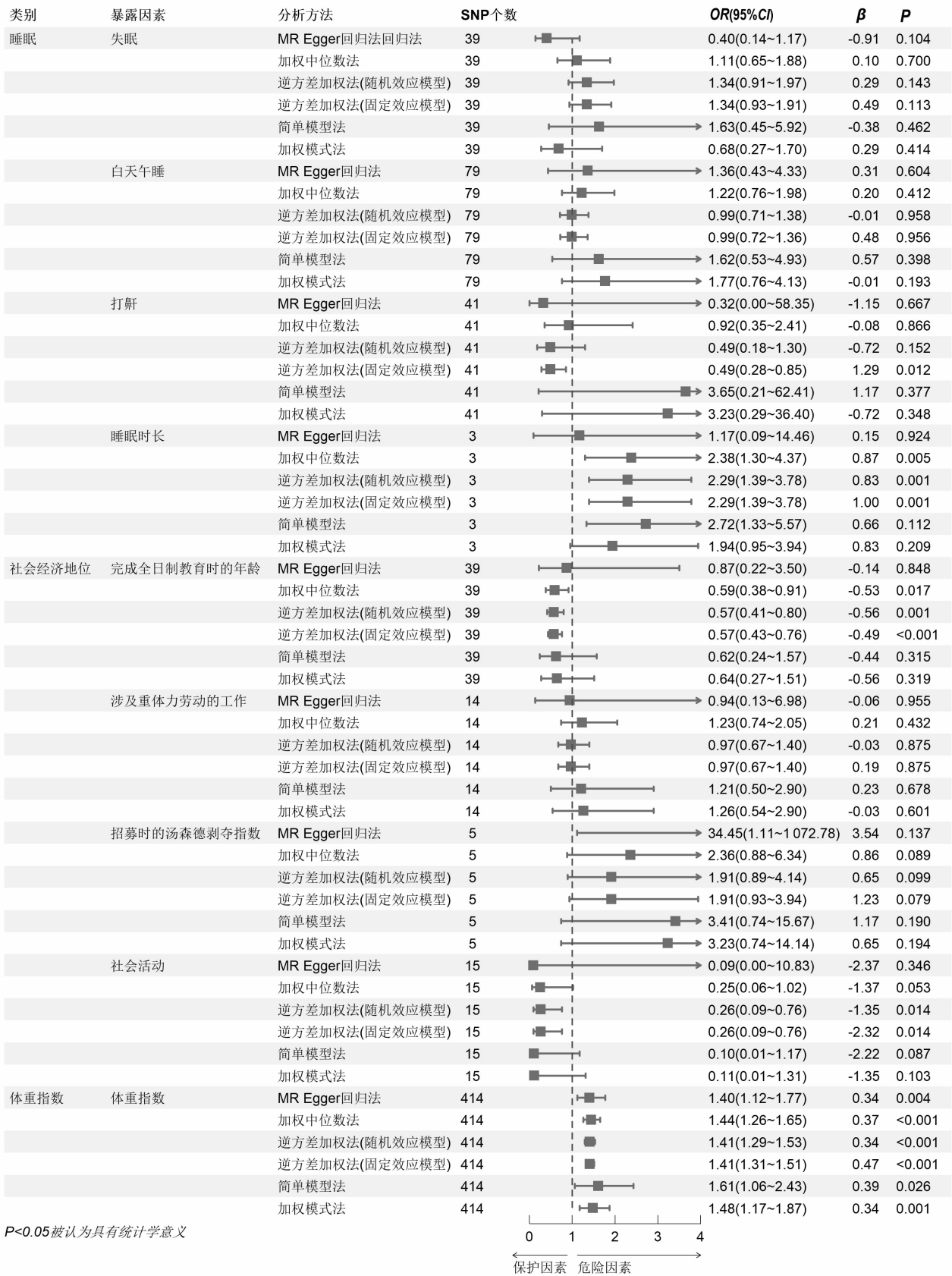
2.3 敏感性分析 异质性检验主要采用 Cochran *Q* 检验, Cochran *Q* 检验结果显示吸烟、新鲜水果摄入、睡眠时长、教育程度、社会活动未发现异质性;而饮酒、久坐、干果摄入、谷类食物摄入、体重指数 Cochran *Q* 检验结果 P 值 < 0.05 ,提示 SNP 间存在异质性,故重点关注随机效应 IVW 模型,见表 2。采用 MR-Egger 截距检测水平多效性,结果显示吸烟、饮酒等 10 种暴露因素 MR-Egger 截距分析中的截距项与 0 相比均无统计学意义($P < 0.05$),见表 3。表明本研究因果评估的结果受多效性影响可能性较小,结果可信程度较高。本研究主要采用留一法进行敏感性分析,经过逐个剔除 SNP 检验后,本研究并未存在单个 SNP 对结果的稳健性产生显著影响,表明本研究的 MR 分析结果相对稳健。

表 2 Cochran *Q* 检验结果
Table 2 Cochran *Q* test results

暴露因素	Cochran <i>Q</i> 值	<i>P</i> 值
吸烟	31.676	0.063
饮酒	139.917	0.001
久坐	151.365	0.003
新鲜水果摄入	62.159	0.158
干果摄入	40.000	0.007
谷类食物摄入	72.953	0.001
睡眠时长	0.439	0.803
教育程度	52.625	0.058
社会活动	8.349	0.870
体重指数	584.121	<0.001



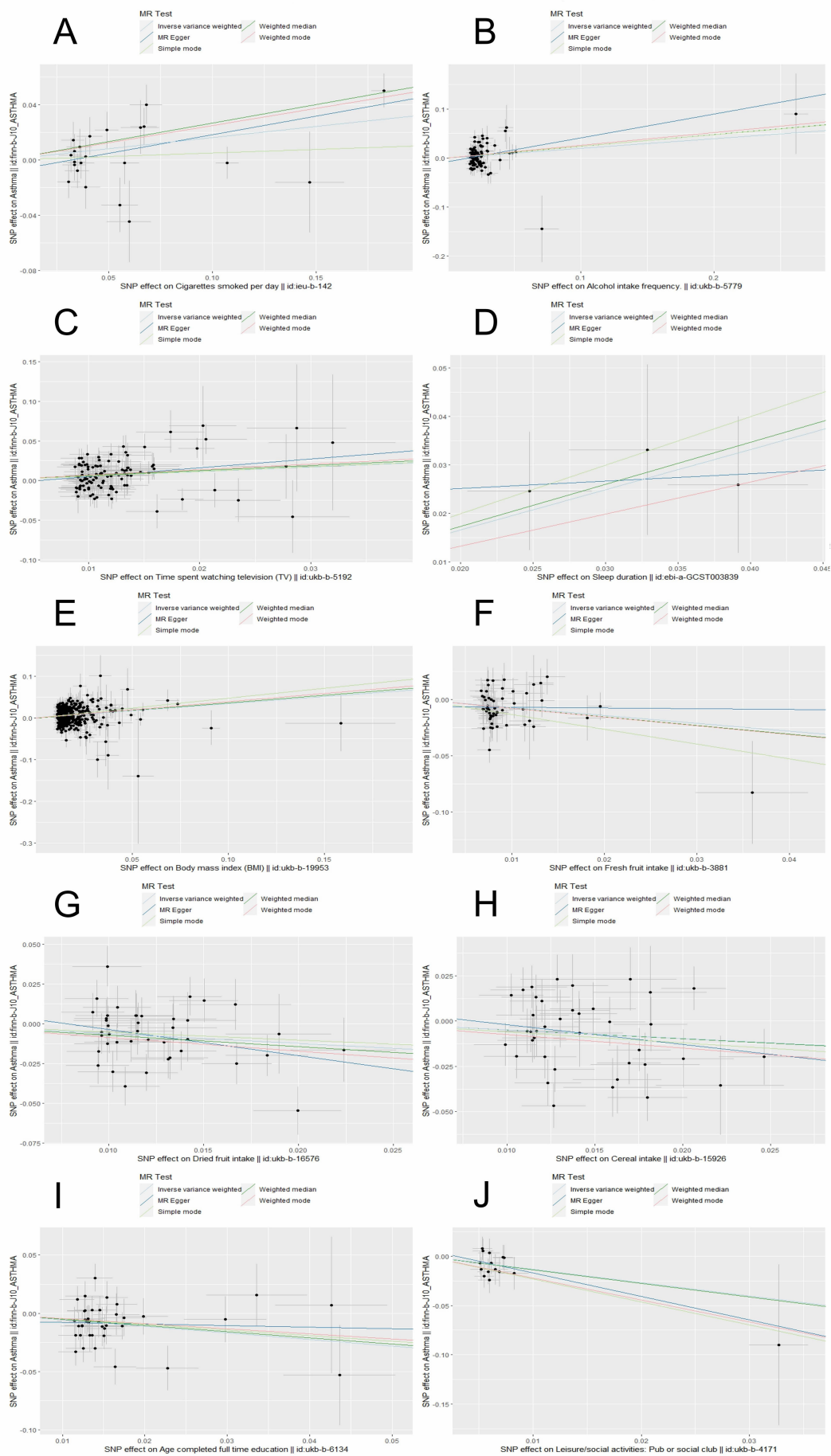
续图:



P<0.05被认为具有统计学意义

图 1 孟德尔检验方法的结果

Figure 1 The results of Mendelian randomization analysis methods



注:A~J分别为吸烟、饮酒、久坐、睡眠时长、体重指数、新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入、教育程度、社会活动。

图2 MR散点图

Figure 2 The scatter plot of the Mendelian randomization methods

表 3 MR-Egger 回归模型截距项检验

暴露因素	截距	P 值
吸烟	-0.009	0.171
饮酒	-0.007	0.213
久坐	-0.006	0.374
新鲜水果摄入	-0.006	0.368
干果摄入	0.013	0.270
谷类食物摄入	0.009	0.495
睡眠时长	0.022	0.686
教育程度	-0.007	0.537
社会活动	0.007	0.672
体重指数	<0.001	0.995

3 讨论

本研究采用双样本 MR 的设计方法,利用 GWAS 数据从遗传学的角度探究生活习惯、饮食、睡眠及社会经济地位等暴露因素与支气管哮喘之间因果关联,结果显示吸烟、饮酒、久坐、睡眠时长、体重指数是支气管哮喘的危险因素,而新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入、教育程度、社会活动是支气管哮喘的保护因素。

现有流行病学研究数据表明吸烟是支气管哮喘的危险因素,当前吸烟状态常常与哮喘较差的临床结局密切相关^[21-22]。但是 Shen 等人^[23]发现吸烟对哮喘风险有保护作用,这些研究表明吸烟与哮喘之间所存在的关联仍存在争议。本研究认为吸烟为支气管哮喘的危险因素,可促进支气管哮喘的发生与发展。这与 Cerveri 等人^[24]所进行的基于人群的大规模国际队列研究的结果相一致。虽然就目前来看,吸烟所致哮喘患者的呼吸道炎症和组织重塑的致病机制尚不清楚,但这被认为是吸烟和哮喘相关的呼吸道炎症之间相互作用的结果。暴露在香烟烟雾中可诱导氧化应激,并通过激活的中性粒细胞、巨噬细胞和 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞释放促炎介质^[25-26]。酒精可对人体免疫系统产生影响,大量饮酒与较高的免疫球蛋白 E (IgE) 水平有关^[27]。既往研究发现,饮酒与变应性鼻炎和特应性皮炎等变应性疾病的发生有关^[28-29]。这些研究均表明,饮酒与支气管哮喘之间可能存在着潜在的因果关系,而本研究也进一步证实了这一观点。但这与既往 MR 研究所得出的结论存在差异。造成这种结果的原因可能如下:(1) 数据来源不同。两项研究所选用的数据来源不同,样本人群的年龄、性别以及种族等特征可能存在差异。(2) MR 研究受到混杂因素、弱工具变量、样本重叠等问题的影响,不同研究对上述问题的处理要求不同,可能也会导致结果存在差异。本研究除发现吸烟、饮酒为支气管哮喘的危险因素外,久坐也可能会促进支气管哮喘的发生、发展。世界卫生

组织早已将久坐列为十大致死致病元凶之一,久坐的危害仅次于吸烟。早期研究已经表明,久坐会增加癌症死亡风险、抑郁症等^[30-31],最近也有研究学者发现久坐行为可能与支气管哮喘疾病高风险相关^[32],但久坐行为与支气管哮喘之间的发病机制仍需要进一步探究。

在饮食方面,本研究发现新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入可降低支气管哮喘的发病风险。既往大量研究已经表明水果摄入量与支气管哮喘症状的发生呈负相关^[33-35],但并非所有的研究都呈相同的看法^[9],这也促使了本研究对饮食因素的探讨。本研究运用两样本 MR 研究发现新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入为支气管哮喘的保护因素。气道容易受到氧化损伤,氧化剂可以通过诱导释放包括细胞因子和趋化因子在内的促炎介质来诱发哮喘症状的发生^[36],而水果中则含有多种抗氧化剂。除此之外,饮食因素可能是通过肠道菌群来发挥作用。不同食物的摄入会影响肠道内细菌的组成,从而影响营养物质的代谢^[37]。在小鼠模型中发现肠道菌群的变化和气道高反应性改善之间存在一定的联系^[38]。有趣的是,既往一项前瞻性队列研究发现,咖啡和茶摄入可能对支气管哮喘保护作用^[39],但本研究及既往 MR 研究均未发现两者之间存在因果关系,这为进一步深入了解咖啡及茶摄入量与哮喘之间的关系提供了强有力的新证据。

以往的研究表明,失眠、打鼾、睡眠时长等睡眠情况均与特定的炎症反应有关^[40-43]。由于支气管哮喘也是一种慢性炎症性疾病,睡眠情况是否与支气管哮喘的发生风险存在联系,是否代表了支气管哮喘早期进展的信号,目前尚不清楚。一些具体的研究揭示了初步的证据。一项临床队列研究表明,睡眠时间过长与支气管哮喘之间存在关联^[44]。既往 MR 研究也表明,睡眠质量差与支气管哮喘之间存在因果关系^[45]。这些研究证据表明,睡眠情况可能在一定程度上影响支气管哮喘的发病风险,需进一步进行综合评估。本研究发现睡眠时长可能会促进支气管哮喘的发病风险,这与既往临床研究得出了一致的结果。值得注意的是,在本研究中,并未发现失眠与支气管哮喘之间存在潜在的因果关系,这与既往观察性研究所得出的结果存在差异^[46],存在差异的原因可能如下:第一,观察性研究可能受到潜在混杂因素的影响。第二,失眠与哮喘之间确实存在因果关系,但 MR 研究作为新兴的研究方法,受限於人群分层、发育代偿等问题,并没有发现这一点。因此,未来需要更多的观察性研究、设计更为巧妙的 MR 研究以及更为完善的校正及估计方法来进一步揭示两者之间的关系。

据报道,经济地位也是支气管哮喘的危险因素^[47]。在一项在世界贸易中心健康登记研究中,Brite 等人^[47]发现社会经济地位较低的支气管哮喘患者的预后更差。但 Hanco 等人^[48]所报道的一项前瞻性队列研究具有不同的看法,他们发现社会经济地位对支气管哮喘的患病率没有显著影响。因此,社会经济地位与哮喘之间的因果关系尚不清楚,需要对此进一步探究,既往已有 MR 研究发现受教育程度与支气管哮喘的发病风险相关^[49],但社会经济地位包括教育程度、体力劳动、家庭收入、区域剥夺和社会活动五个特征,因此本研究在既往研究的基础上进一步深入研究,从上述五个方面综合探究社会经济地位与支气管哮喘之间的关系,最终发现教育程度、社会活动(定义为休闲/社交活动:酒吧或社交俱乐部)可降低支气管哮喘的发病风险,虽然受教育程度对于降低支气管哮喘的原因尚不明确,但可能与更易接触健康知识和信息、更倾向于健康的生活方式、更容易获得更好的医疗保健、更易获得更好的医疗保健等方面有关。除教育程度外,本研究还发现社会活动同样与支气管哮喘的发病风险相关,但目前尚无相关实验对此进行探究,这为探究支气管哮喘危险因素提供了新的思路与方向。

本研究具有一定的优势。本研究基于大样本公开 GWAS 数据,在基因的层次来探究生活方式、饮食、睡眠及社会经济地位等因素与支气管哮喘之间存在的因果关系。具有样本量大,研究省时省力,同时避免了伦理方面的限制等方面的优势。但本研究也存在一定的局限性。一是本研究所应用的 GWAS 数据均来源于欧洲人群,所得出的结果是否适用于其他人群还有待进一步研究。二是在探究饮酒、饮食等方面的暴露因素时,本研究中是将所涉及的暴露因素作为一个整体纳入,没有针对具体的进食方式、进食的频次等方面进行分类分析,这也需要我们在未来设计更为巧妙的 MR 研究。

综上,本研究采用两样本 MR 的方法探究生活方式、饮食、睡眠及社会经济地位等因素与支气管哮喘之间的因果关系,结果显示吸烟、饮酒、久坐、睡眠时长、体重指数是支气管哮喘的危险因素,而新鲜水果摄入、干果摄入、谷类食物摄入、教育程度、社会活动是支气管哮喘的保护因素。该结果对未来支气管哮喘的防治及相关研究具有一定的参考价值,而且将为公共卫生政策制定者和临床预防支气管哮喘提供新的视角。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. *European Respiratory Journal*, 2022, 59(1): 2102730.
- [2] Qin XT, Zahran HS, Malilay J. Asthma-related emergency department (ED) visits and post-ED visit hospital and critical care admissions, National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 2010–2015[J]. *Journal of Asthma*, 2021, 58(5): 565–572.
- [3] Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2020, 42(1): 5–15.
- [4] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma [J]. *The Lancet*, 2018, 391(10122): 783–800.
- [5] Xie M, Liu XS, Cao XP, et al. Trends in prevalence and incidence of chronic respiratory diseases from 1990 to 2017 [J]. *Respiratory Research*, 2020, 21(1): 49.
- [6] Ranjbar M, Whetstone CE, Omer H, et al. The genetic factors of the airway epithelium associated with the pathology of asthma[J]. *Genes*, 2022, 13(10): 1870.
- [7] Almomani BA, Al-Eitan LN, Al-Sawalha NA, et al. Association of genetic variants with level of asthma control in the Arab population [J]. *Journal of Asthma and Allergy*, 2019, 12: 35–42.
- [8] Stikker BS, Hendriks RW, Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma[J]. *Allergy*, 2023, 78(4): 940–956.
- [9] Ha TW, Jung HU, Kim DJ, et al. Association between environmental factors and asthma using mendelian randomization: increased effect of body mass index on Adult-Onset Moderate-to-Severe asthma subtypes[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 639905.
- [10] Holtjer JCS, Bloemsma LD, Beijers RJHCG, et al. Identifying risk factors for COPD and adult-onset asthma: an umbrella review [J]. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 2023, 32(168): 230009.
- [11] Ko UW, Kyung SY. Adverse effects of air pollution on pulmonary diseases [J]. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2022, 85(4): 313–319.
- [12] Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials – the Gold standard for effectiveness research: Study design: Randomised controlled trials[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018, 125(13): 1716.
- [13] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomization studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2018, 362: k601.
- [14] 王玉琢,沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1231–1236.
Wang YZ, Shen HB. Challenges and factors that influencing causal inference and interpretation, based on Mendelian randomization studies [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(8): 1231–1236.
- [15] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [16] Lin ZT, Deng YQ, Pan W. Combining the strengths of inverse-variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model [J]. *PLOS Genetics*, 2021, 17(11): e1009922.
- [17] Chen X, Kong JQ, Diao XY, et al. Depression and prostate cancer risk: A Mendelian randomization study[J]. *Cancer Medicine*, 2020, 9(23): 9160–9167.

[1] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key

- [18] Cho Y, Haycock PC, Sanderson E, et al. Exploiting horizontal pleiotropy to search for causal pathways within a Mendelian randomization framework[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1010.
- [19] Bowden J, Spiller W, Del Greco M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2018, 47(6): 2100.
- [20] Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian Leave-One-Out Cross-Validation for model selection[J]. *Computational Brain & Behavior*, 2019, 2(1): 1-11.
- [21] Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2022, 10(11): 2783-2797.
- [22] Caminati M, Guarnieri G, Paggiaro P, et al. Relevance of smoking habit in severe asthma patients: evidence from the severe asthma network in Italy (SANI) registry[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7465.
- [23] Shen M, Liu X, Li GQ, et al. Lifetime smoking and asthma: a mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Genetics*, 2020, 11: 769.
- [24] Cerveri I, Cazzoletti L, Corsico AG, et al. The impact of cigarette smoking on asthma: a Population-Based international cohort study [J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2012, 158(2): 175-183.
- [25] Rezaeeyan HD, Arabfard M, Rasouli HR, et al. Evaluation of common protein biomarkers involved in the pathogenesis of respiratory diseases with proteomic methods: A systematic review [J]. *IMMUNITY INFLAMMATION AND DISEASE*, 2023, 11(11): e1090.
- [26] Chang CL, Chen GQ, Wu WL, et al. Exogenous IL-25 ameliorates airway neutrophilia via suppressing macrophage M1 polarization and the expression of IL-12 and IL-23 in asthma [J]. *Respiratory Research*, 2023, 24(1): 260.
- [27] Roh D, Lee DH, Lee SK, et al. Sex difference in IgE sensitization associated with alcohol consumption in the general population [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 12131.
- [28] Sawada Y, Saito-Sasaki N, Mashima E, et al. Daily lifestyle and inflammatory skin diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(10): 5204.
- [29] Skaaby T, Kilpeläinen TO, Taylor AE, et al. Association of alcohol consumption with allergic disease and asthma: a multicenter Mendelian randomization analysis [J]. *Addiction*, 2019, 114 (2): 216-225.
- [30] Bellettiere J, LaMonte MJ, Healy GN, et al. Sedentary behavior and diabetes risk among women over the age of 65 years: the OPACH study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 563-570.
- [31] Bellettiere J, LaMonte MJ, Evenson KR, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: the OPACH study[J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1036-1046.
- [32] Cao Z, Xu CJ, Zhang PJ, et al. Associations of sedentary time and physical activity with adverse health conditions: Outcome-wide analyses using isotemporal substitution model[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 48: 101424.
- [33] Mendes FDC, Paciência I, Cavaleiro Rufo J, et al. Higher diversity of vegetable consumption is associated with less airway inflammation and prevalence of asthma in school-aged children [J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2021, 32(5): 925-936.
- [34] Sdona E, Ekström S, Andersson N, et al. Fruit, vegetable and dietary antioxidant intake in school age, respiratory health up to young adulthood [J]. *Clinical and Experimental Allergy*, 2022, 52 (1): 104-114.
- [35] Ait-Hadad W, Bédard A, Chanoine S, et al. Healthy diet associated with better asthma outcomes in elderly women of the French Asthma-E3N study [J]. *European Journal of Nutrition*, 2022, 61 (5): 2555-2569.
- [36] Pascoe CD, Vaghasiya J, Halayko AJ. Oxidation specific epitopes in asthma: New possibilities for treatment [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2020, 129: 105864.
- [37] Bayer F, Dremova O, Khuu MP, et al. The interplay between nutrition, innate immunity, and the commensal microbiota in adaptive intestinal morphogenesis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2198.
- [38] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(2): 159-166.
- [39] Lin FY, Zhu YQ, Liang HY, et al. Association of coffee and tea consumption with the risk of asthma: a prospective cohort study from the UK biobank[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4039.
- [40] Topuz MF, Ture N, Akdag G, et al. The importance of systemic immune-inflammation index in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *European Archives of Oto-rhino-laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EU-FOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 2022, 279(10): 5033-5038.
- [41] Zhai S, Tao SM, Wu XY, et al. Associations of sleep insufficiency and chronotype with inflammatory cytokines in college students[J]. *Nature and Science of Sleep*, 2021, 13: 1675-1685.
- [42] Ge F, Huo ZY, Wang R, et al. Genetic liability for insomnia and asthma risk[J]. *Clinical Respiratory Journal*, 2022, 16(2): 167-169.
- [43] Bakour C, Schwartz SW, Wang W, et al. Sleep duration patterns from adolescence to young adulthood and the risk of asthma [J]. *Annals of Epidemiology*, 2020, 49: 20-26.
- [44] Dashti HS, Redline S, Saxena R. Polygenic risk score identifies associations between sleep duration and diseases determined from an electronic medical record biobank[J]. *Sleep*, 2019, 42(3): zsy247.
- [45] Chen YC, Su MW, Brumpton BM, et al. Investigating obesity-related risk factors for childhood asthma[J]. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2022, 33(1): e13710.
- [46] Liu XQ, Hong C, Liu ZY, et al. Association of sleep disorders with asthma: a meta-analysis [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001661.
- [47] Brite J, Alper HE, Friedman S, et al. Association between socioeconomic status and Asthma-Related emergency department visits among World Trade Center rescue and recovery workers and survivors [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e201600.
- [48] Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, et al. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study [J]. *Thorax*, 2004, 59(5): 376-380.
- [49] Li YX, Chen WH, Tian SY, et al. Evaluating the causal association between educational attainment and asthma using a mendelian randomization design[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 716364.