

孟德尔随机化研究揭示饮茶与胆石症之间的因果关系

陈紫英^{1,3}, 牛翊霖^{1,3}, 倪明星^{2,3}, 梁会营^{1,3}

1. 南方医科大学公共卫生学院, 广东 广州 510515; 2. 中国医科大学公共卫生学院;
3. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)大数据中心, 广东 广州 510080

摘要:目的 采用双向孟德尔随机化方法评估饮茶与胆石症之间的因果关系。方法 饮茶的遗传工具是从 UK Biobank 全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)中 447 485 名参与者确定的, 其中共采用与饮茶相关的 32 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行两样本孟德尔随机化分析以评估饮茶与胆石症之间的因果关系。胆石症的数据来自 FinnGen 联盟公开提供的 35 712 名胆石症患者和 273 442 名对照人群的 GWAS 数据。本研究以 inverse-variance weighted (IVW) 为主要方法估计因果关系, 并进行敏感性分析以确保结果的稳健性。最后, 采用反向孟德尔随机化分析验证是否存在反向关联。结果 饮茶与胆石症存在因果关系。在 IVW 方法中, 饮茶每增加一个标准差(2.85 杯/d), 胆石症的发生风险减低 26.1% ($OR=0.739$, $95\%CI:0.536 \sim 0.990$)。在 weighted mode 中也得到了相似的结果 ($OR=0.652$, $95\%CI:0.458 \sim 0.928$), 但没有证据证明存在反向关联 ($IVW: P>0.05$)。结论 双向孟德尔随机化分析提供的遗传证据表明, 饮茶的增加会降低胆石症发生的风险, 但没有证据证明存在反向关联。

关键词: 饮茶; 胆石症; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 因果关系

中图分类号: R575.62 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)07-1181-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202312294

Mendelian randomized study reveals the causal relationship between tea drinking and cholelithiasis

CHEN Zi-ying*, NIU Yi-lin, NI Ming-xing, LIANG Hui-ying

*School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the causal relationship between tea drinking and cholelithiasis by two-way Mendelian randomization. **Methods** The instrumental variables for tea drinking were determined from 447 485 participants in the UK Biobank genome-wide association study (GWAS). A total of 32 single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with tea drinking were used for two-sample Mendelian randomized analysis to evaluate the causal relationship between tea drinking and cholelithiasis. Cholelithiasis data were obtained from GWAS data of 35 712 cholelithiasis patients and 273 442 controls publicly available from the Finnegan Alliance. In this study, inverse variance weighted (IVW) was used as the main method to estimate causality, and sensitivity analysis was carried out to ensure the robustness of the results. Finally, reverse Mendelian randomization analysis was used to verify whether there was a reverse correlation. **Results** There was a causal relationship between tea drinking and cholelithiasis. In the IVW method, each additional standard deviation (2.85 cups/day) of tea consumption reduced the risk of cholelithiasis by 26.1% ($OR=0.739$, $95\%CI: 0.536-0.990$). Similar results were obtained in weighted mode ($OR=0.652$, $95\%CI: 0.458-0.928$), but there was no evidence to prove reverse correlation ($IVW: P > 0.05$). **Conclusion** The genetic evidence provided by two-way Mendelian randomized analysis shows that the increase of tea drinking reduces the risk of cholelithiasis, but there is no evidence of reverse association.

Keywords: Tea drinking; Cholelithiasis; Mendelian randomization; Genetics; Genome-wide association study; Causality

胆石症是最常见的消化系统疾病和全球公共卫生问题之一, 它的发病率逐年上升, 影响了世界上 10% ~ 20% 的成年人^[1], 是导致肝胆疾病高社会经济成本和消化系统疾病住院治疗的主要原因^[2]。并且, 胆石症也是许多疾病和手术的主要原因, 例如胆石症是绝大多数(85%)胆囊癌患者的主要危险因素^[3]。在

胆石症患病率高的国家, 因胆囊癌导致的死亡也最高^[4]。此外, 在一项为期 18 年的全国性随访研究中发现, 胆石症与心血管疾病和癌症死亡的增加有关, 这表明了胆石症可以影响癌症与其他疾病的发生发展^[5]。有研究表明, 胆石症受遗传、环境、饮食和生活方式等因素的影响^[6-7], 可以通过一级预防(例如, 饮食和生活方式的改变, 高危亚群的药物预防)来降低胆石症的患病率和医疗保健费用^[8]。

作者简介: 陈紫英(1999—), 女, 硕士在读, 研究方向: 公共卫生
通信作者: 梁会营, E-mail: lianghuiying@hotmail.com

茶中含有多种生物活性成分,是世界上最受欢迎的饮料之一^[9]。它含有许多特性,例如抗癌、抗肥胖、抗糖尿病、抗菌等。茶叶中的各种活性物质也被认为是新的药物候选成分^[10-11],如类黄酮、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)和多酚,它们被证明可以降低患阿尔茨海默病、糖尿病和癌症的风险。另外,有研究表明,饮茶与胆道疾病有一定的相关性^[12-13],并在动物模型中测试了相关的生物活性物质^[14-15]。然而,研究中没有足够的证据来阐明饮茶与胆石症风险之间的因果关系。随机对照试验是解决这一问题的最佳方法,但它需要大量的人力、物力和时间才能产生结果。近年来,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)则被越来越多地用于有效估计可改变的环境暴露与医学相关特征或疾病之间的因果关系。鉴于此前尚未进行相关的 MR 研究,本研究旨在通过 MR 方法,深入评估饮茶与胆石症之间的因果联系。

1 材料与方法

1.1 研究设计

MR 分析是一种使用遗传变异作为工具变量的分析。它包含三个主要假设:(1)遗传工具变量应该与暴露密切相关。(2)遗传工具变量不应与任何混杂因素相关联。(3)遗传工具变量仅通过危险因素影响结果,而不是通过其他途径,见图 1^[16]。本研究使用了两个大型的 GWAS 汇总数据进行两样本双向 MR 分析,数据的所有知情同意和伦理批准均来自原始研究。

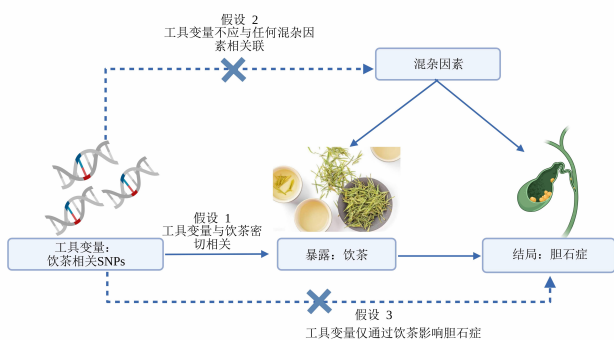


图 1 MR 研究设计图

Figure 1 Mendelian randomization study design

1.2 数据来源

本研究使用了来自 UK Biobank(表型代码:1488_raw)的 GWAS 汇总数据,其中包含 447 485 个欧洲祖先样本。数据是通过问卷调查获得的,相关的问题是:“你每天喝多少杯茶(包括红茶和绿茶)?”该 GWAS 调整了性别、基因分型阵列和前十个主要成分的影响。其中饮茶量为(3.51 ± 2.85)杯/d,具体信息可在 <https://gwas.mrcieu.ac.uk/> (GWAS ID: ukb-b-6066) 上找到。胆石症的 GWAS 数据来源于于

FinnGen 联盟,这是一项于 2017 年秋季在芬兰启动的将基因组信息与数字医疗数据结合起来的独特研究。本研究从 FinnGen 联盟中提取了胆石症的 GWAS 数据,包括 35 712 名胆石症患者和 273 442 名对照人群。ICD-10 以 K80 定义病例,ICD-8 和 ICD-9 以 574 定义病例。有关参与者、基因型和统计分析的详细信息可在 <https://www.finnngen.fi/en> 上获得。

1.3 工具变量筛选与整理

本研究在 UK Biobank 的 GWAS 汇总数据中(GWAS ID:ukb-b-6066)选择了 41 个与饮茶具有全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$)并且满足连锁不平衡条件(在 10 000 kb 窗口内 $r^2 < 0.001$)的 SNPs。然后从胆石症的 GWAS 数据集中提取这 41 个 SNPs 用于后续分析。其中,1 个 SNP 未在胆石症的 GWAS 数据集中找到,因此共剩下 40 个 SNPs。随后将这 40 个 SNPs 按染色体和位置与结果数据集进行协调,其中 8 个 SNPs(rs11164870、rs132904、rs1453548、rs2273447、rs2783129、rs56348300、rs713598、rs9302428)具有中间等位基因频率的回文性而被去除。最后,本研究共选择了 32 个 SNPs。此外, F 统计量检验了这 32 个工具变量的强度, F 均 > 10 说明不存在弱工具变量偏倚,见表 1^[17-18]。在目前的研究中,存在几种机制来解释这些 SNPs 与饮茶之间的关系。例如,苦味感知和茶的气味有助于茶的摄入量,而这些 SNPs 可能与味觉和气味位点有关^[19-20]。此外,茶中含有咖啡因,而这些 SNPs 与咖啡因的代谢和咖啡因的作用靶点有关,可以通过调节生物活性成分的浓度间接影响茶的摄入量^[21]。

1.4 统计分析

1.4.1 饮茶和胆石症的因果关系验证

在协调了饮茶和胆石症的 GWAS 效应等位基因后,本研究使用了几种 MR 分析方法来确定饮茶和胆石症之间的因果估计,包括 inverse-variance weighted (IVW)、weighted median、MR-Egger 和 weighted mode。他们对工具变量的有效性有不同的假设。IVW 要求所有工具变量符合 MR 假设。它结合了所有 SNPs 的个体 MR 估计值来计算潜在因果效应的总体加权估计值,这被认为是最可靠的^[22]。Weighted median 分析方法中只要超过 50% 的工具变量有效,就能提供一致的因果估计^[23]。MR-Egger 认为,只要工具变量不依赖于多效性效应就是公正的^[24]。Weighted mode 则引入了一个类似于 IVW 和 weighted median 的额外元素,通过其结果效应的反方差来加权每个 SNPs 对分组的贡献^[25]。

1.4.2 敏感性分析

本研究采用了多种方法检验异质性。首先,使用 IVW 和 MR-Egger 回归检验异质性,并使用 Cochran Q 检验量化异质性。MR-PRESSO 应用于检测多效性残差与离群值^[26]。其次,为了避免

假设 2 和 3 的发生,本研究使用 MR-Egger 的截距值来评估水平多效性。如果 MR-Egger 的截距项接近于 0 (<0.1)且 $P>0.05$,则认为 MR 分析是可靠的,表明水平多效性在不存在^[27]。此外,本研究使用总结效应

估计的因果分析(CAUSE)方法来考虑不相关和相关多效性^[28]。漏斗图也能直观显示是否存在水平多效性。最后,使用 mRnd(<https://shiny.cnsgenomics.com/mRnd/>)来计算统计效能。

表 1 与饮茶相关的工具变量信息

Table 1 Information of instrumental variables used in MR analysis of tea intake

SNP	Position	EAF	EA	OA	BETA	s_e	P 值	N	R^2	F
rs11587444	1:150722844	0.39	G	A	0.014 0	0.002 2	1.00×10^{-10}	447 485	9.34×10^{-5}	42
rs56188862	1:174189269	0.39	C	T	-0.015 8	0.002 2	4.30×10^{-13}	447 485	1.17×10^{-4}	52
rs1156588	2:58515375	0.21	G	A	-0.015 5	0.002 6	2.90×10^{-9}	447 485	7.87×10^{-5}	35
rs57462170	3:50239803	0.11	A	G	0.019 2	0.003 4	1.90×10^{-8}	447 485	7.07×10^{-5}	32
rs1481012	4:89039082	0.11	G	A	-0.026 2	0.003 4	5.30×10^{-15}	447 485	1.37×10^{-4}	61
rs34619	5:60465365	0.43	A	G	0.011 7	0.002 1	4.30×10^{-8}	447 485	6.71×10^{-5}	30
rs72797284	5:152031650	0.27	G	A	-0.017 1	0.002 4	7.00×10^{-13}	447 485	1.15×10^{-4}	52
rs7757102	6:137222671	0.56	G	A	-0.011 8	0.002 1	3.10×10^{-8}	447 485	6.84×10^{-5}	31
rs2478875	6:51283110	0.21	G	A	0.021 9	0.002 6	5.10×10^{-17}	447 485	1.57×10^{-4}	70
rs149805207	6:137095269	0.01	G	A	-0.071 9	0.012 6	1.10×10^{-8}	447 485	7.30×10^{-5}	33
rs4410790	7:17284577	0.63	C	T	0.040 6	0.002 2	3.40×10^{-76}	447 485	7.62×10^{-4}	341
rs17685	7:75616105	0.28	A	G	0.023 1	0.002 4	1.60×10^{-22}	447 485	2.13×10^{-4}	95
rs141071726	7:17558580	0.03	A	G	0.040 7	0.006 8	2.20×10^{-9}	447 485	7.99×10^{-5}	36
rs9648476	7:39293033	0.62	A	G	0.012 5	0.002 2	1.10×10^{-8}	447 485	7.31×10^{-5}	33
rs13282783	8:22088975	0.29	T	C	-0.013 6	0.002 4	7.90×10^{-9}	447 485	7.44×10^{-5}	33
rs10764990	10:129152608	0.61	A	G	-0.012 2	0.002 2	1.90×10^{-8}	447 485	7.06×10^{-5}	32
rs10752269	10:12692902	0.51	A	G	-0.012 9	0.002 1	1.30×10^{-9}	447 485	8.24×10^{-5}	37
rs2351187	10:86850616	0.32	A	G	0.012 9	0.002 3	1.60×10^{-8}	447 485	7.14×10^{-5}	32
rs17245213	11:1679769	0.21	A	G	-0.014 6	0.002 6	2.00×10^{-8}	447 485	7.04×10^{-5}	32
rs10741694	11:16286183	0.63	C	T	0.015 0	0.002 2	7.90×10^{-12}	447 485	1.05×10^{-4}	47
rs977474	12:11284772	0.83	T	C	0.021 8	0.002 9	2.40×10^{-14}	447 485	1.30×10^{-4}	58
rs17576658	13:100272019	0.25	A	G	-0.013 5	0.002 5	4.10×10^{-8}	447 485	6.73×10^{-5}	30
rs6829	13:111531264	0.60	T	C	-0.011 9	0.002 2	3.70×10^{-8}	447 485	6.77×10^{-5}	30
rs2645929	13:56444529	0.81	G	A	-0.015 0	0.002 7	3.50×10^{-8}	447 485	6.80×10^{-5}	30
rs12591786	15:60902512	0.16	T	C	-0.018 4	0.002 9	3.70×10^{-10}	447 485	8.78×10^{-5}	39
rs2472297	15:75027880	0.26	T	C	0.053 3	0.002 4	2.30×10^{-109}	447 485	1.10×10^{-3}	494
rs9937354	16:53799847	0.42	A	G	-0.014 1	0.002 1	4.90×10^{-11}	447 485	9.66×10^{-5}	43
rs2279844	17:40819809	0.38	A	G	-0.012 0	0.002 2	4.00×10^{-8}	447 485	6.74×10^{-5}	30
rs4808193	19:19410622	0.34	C	T	0.015 1	0.002 2	1.70×10^{-11}	447 485	1.01×10^{-4}	45
rs57631352	19:4338173	0.30	G	A	-0.013 1	0.002 3	1.70×10^{-8}	447 485	7.12×10^{-5}	32
rs4817505	21:34343828	0.39	C	T	0.015 1	0.002 2	4.20×10^{-12}	447 485	1.07×10^{-4}	48
rs9624470	22:24820268	0.58	A	G	0.025 2	0.002 2	1.30×10^{-31}	447 485	3.06×10^{-4}	137

注: R^2 的计算公式, $2*BETA*EAF*(1-EAF) / [2*BETA*EAF*(1-EAF) + 2*N*EAF*(1-EAF)*s_e^2]$;每个 SNP 的 F 统计量计算公式, $F=(N-2)*R^2 / (1-R^2)$;SNP 单核苷酸多态性;EAF 效应等位基因频率;EA 效应等位基因;OA 其他等位基因; s_e 标准误差;BETA 效应估计值;N 暴露数据的样本量。

1.4.3 反向 MR 分析 重复上述程序以探索饮茶与胆石症的反向关联,即将胆石症作为暴露、饮茶作为结局进行分析。本研究中所有的数据分析均使用 R 软件 4.2.1 进行,检验水准 α 为 0.05。

2 结果

2.1 饮茶对胆石症的因果影响 利用 32 个与饮茶

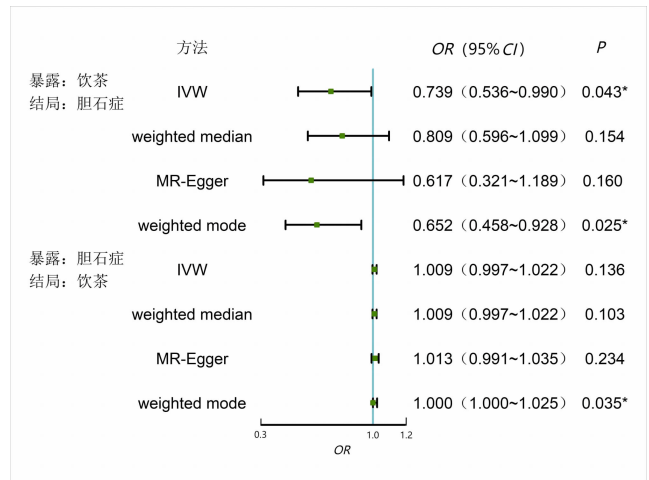
相关的 SNPs 进行 MR 分析,发现饮茶对胆石症的因果影响在 IVW ($OR=0.739, 95\%CI:0.536 \sim 0.990$)和 weighted mode($OR=0.652, 95\%CI: 0.458 \sim 0.928$)方法中具有统计学意义。然而,在 MR-Egger($OR=0.617, 95\%CI:0.321 \sim 1.189$)和 weighted median($OR=0.809, 95\%CI:0.596 \sim 1.099$)方法中没有统计学意义,见图 2、表 2。另外,IVW 异质性检验和 Cochran Q 检验结

果显示该分析存在异质性。

2.2 敏感性分析 在饮茶对胆石症的因果关系研究中,MR-Egger 截点值的 P 值均大于 0.05 ($P=0.260$),表明结果不存在水平多效性。并且,CAUSE 结果(效应量为 -8.68 ,因果模型的 P 值为 0.002)表明,在校正多效性相关和不相关水平后,增加茶的摄入量可以降低胆石症的风险。另外,本研究使用 MR-PRESSO 发现了两个可能存在异常的工具变量。在修剪这两个工具变量(rs12591786 和 rs9937354)后,估计值没有发生明显的变化(IVW:OR=0.752, 95% CI:0.580 ~ 0.976; weighted mode:OR=0.649, 95% CI:0.457 ~ 0.924;MR-Egger:OR=0.570, 95% CI:0.332 ~ 0.978)。散点图展示了每个 SNP 对饮茶和胆石症的效应大小,见图 3。最后,漏斗图在点估计值附近的效应大小变化呈对称模式,表明本研究不存在明显的水平多效性,见图 4。虽然多效性可能会扭曲 MR 分析的结果,但在该研究中这种可能性很小,因为该 MR 分析有 89% 的统计效能来检测饮茶对胆石症的影响。综上所述,可以得出的结论是,饮茶会增加胆石症发

生的风险。

2.3 反向 MR 分析 以胆石症为暴露(共筛选出 41 个 SNPs),饮茶为结局进行 MR 分析。IVW 显示差异无统计学意义($P=0.136$),见图 2、表 2。



注:*表示 $P<0.05$ 。

图 2 MR 研究的森林图

Figure 2 Forest plot for Mendelian randomization analysis

表 2 MR 分析结果

Table 2 Results of Mendelian randomization analysis

暴露 / 结局	IVW		weighted median		MR-Egger		weighted mode	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
饮茶 / 胆石症	0.739(0.536 ~ 0.990)	0.043	0.809(0.596 ~ 1.099)	0.154	0.617(0.321 ~ 1.189)	0.160	0.652(0.458 ~ 0.928)	0.025
胆石症 / 饮茶	1.009(0.997 ~ 1.022)	0.136	1.009(0.997 ~ 1.022)	0.103	1.013(0.991 ~ 1.035)	0.234	1.000(1.000 ~ 1.025)	0.035

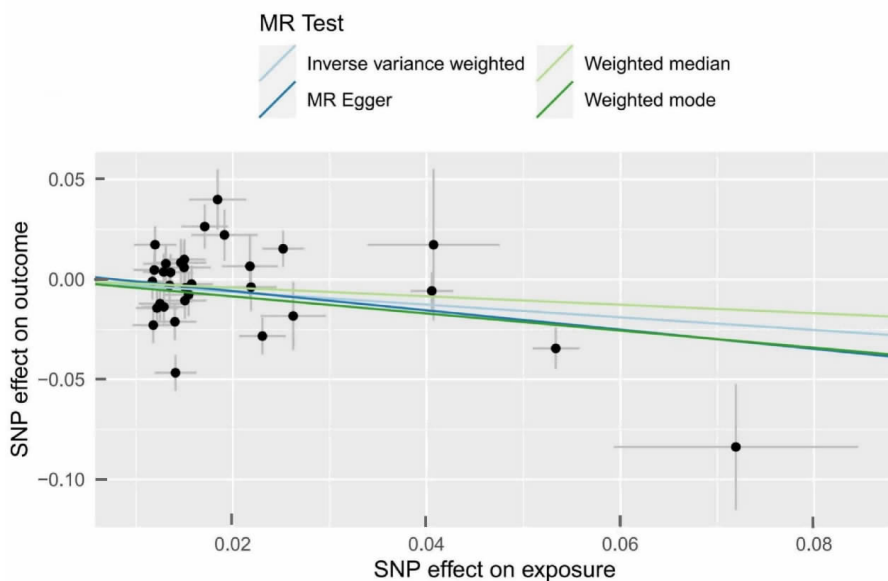


图 3 MR 分析散点图

Figure 3 Scatter plot for Mendelian randomization analysis

3 讨论

本研究采用了两样本双向 MR 分析来评估饮茶与胆石症之间的因果关系。结果表明,饮茶会增加

降低胆石症发生的风险,但没有证据证明存在反向关联。

多项观察性研究探讨了饮茶与胆石症风险之间

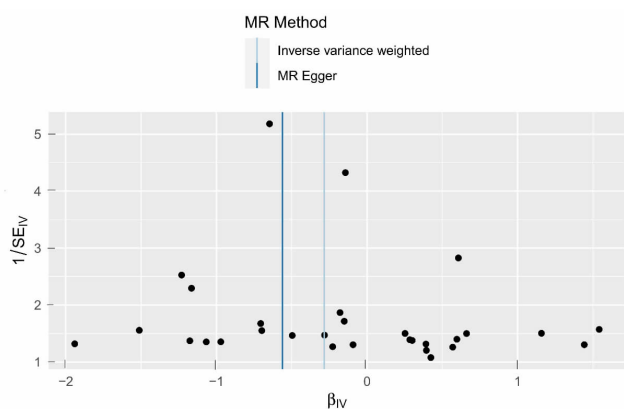


图 4 MR 分析漏斗图

Figure 4 Funnel plot for Mendelian randomization analysis

的关系,但却存在不一致的结果。一些研究表明,茶的摄入可以降低胆石症的发生,而另一些作者认为茶的摄入与胆石症的发生风险没有关系。例如,在中国的几项纵向和横断面研究中提示,饮茶可能会降低患胆石症的风险^[14,29]。但是,一项南印度的观察性研究并没有得出增加茶的摄入量可以改善胆石症这一结果^[30]。这些研究未能得出强有力和一致的结论,可能是由于茶的种类不同(如绿茶、红茶和乌龙茶)或人口的异质性(如性别)。又或者是由于观察性研究中的随访偏倚、回忆偏倚等缺陷造成的。而 MR 分析结果恰好可以弥补观察性研究中的缺陷,提供另一个层面的思路。

此外,一些潜在的机制支持饮茶与胆石症之间的联系。茶多酚也叫儿茶素,大量地存在于各种茶中,被认为是强抗氧化剂和自由基清除剂。EGCG 是其中含量最丰富的儿茶素之一^[31]。研究表明,EGCG 可以通过与炎症调节相关的机制影响胆石症的发生^[3]。例如,EGCG 可以增强胆固醇 7-羟化酶(CYP7A1)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的表达,降低核因子 κ B(NF- κ B)的表达。而这些蛋白质都在炎症中发挥作用。CYP7A1 通过调节胆汁酸的转录,维持体内平衡,控制胆汁酸的合成速率,防止胆汁酸过度积累引起炎症^[32-33]。NF- κ B 家族可以刺激多种促炎基因的表达^[34]。PPAR 在内皮细胞中表达,表现出内皮细胞的抗炎特性^[15,35]。而 EGCG 可以通过增强 CYP7A1 和 PPAR 的表达,抑制 NF- κ B 的表达来减少炎症,阻止胆石症的发生。此外,茶中的多酚(花青素、黄酮、黄酮醇和黄烷醇)可以通过影响拟杆菌和毛螺旋体来改善胆石症^[36]。先前的研究表明,高胆固醇血症是胆石症的一个危险因素^[37],而茶啡肽可通过调节肠道微生物群和胆汁酸代谢来降低高胆固醇血症,从而降低胆石症的发生风险^[38]。此外,茶叶中具有抗氧化活性的儿茶素、茶黄素和植物化学物质也能在一定程度上降低

脂质,阻止胆石症的发生^[39]。综上,有充足的证据表明,饮茶对胆石症有预防作用。

综上所述,本研究存在着一定的优势和局限性。MR 分析在营养流行病学中很受用,因为它们不太容易受到传统观察性研究中常见偏倚的影响。因此,本研究的优势如下:一是,由于等位基因是随机分配的,反向因果关系可以最小化;二是,本研究的样本量较大,且暴露数据与结局数据之间没有样本重叠,因此能够进行高质量的 MR 分析。然而,该样本仅限于欧洲人群,不能外推到其他人,这也使得结果不那么吸引人。并且在没有个人数据的情况下,无法对茶的摄入量进行分层来估计最佳摄入水平。因此,存在一定的局限性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Doherty G, Manktelow M, Skelly B, et al. The need for standardizing diagnosis, treatment and clinical care of cholecystitis and biliary colic in gallbladder disease[J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2022, 58(3): 388.
- [2] Dupont B, Dejaridin O, Bouvier V, et al. Systematic review: impact of social determinants of health on the management and prognosis of gallstone disease[J]. Health Equity, 2022, 6(1): 819-835.
- [3] Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Epidemiology of gallbladder cancer[J]. Clin Exp Hepatol, 2019, 5(2): 93-102.
- [4] Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome[J]. Clinical Epidemiology, 2014, 6: 99-109.
- [5] Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States [J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 508-516.
- [6] Lysandra AZ, Putri WNA, Ifadha RT, et al. Risk factor of dietary habit with cholelithiasis [J]. Journal of Community Medicine and Public Health Research, 2022, 3(1): 1-11.
- [7] Zdanowicz K, Daniluk J, Lebensztejn DM, et al. The etiology of cholelithiasis in children and Adolescents-A literature review [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 13376.
- [8] Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis[J]. Gastroenterology Nursing, 2016, 39(4): 297-309.
- [9] Dou QP. Tea in health and disease[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 929.
- [10] Maitra U, Stephen C, Ciesla LM. Drug discovery from natural products-Old problems and novel solutions for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2022, 210: 114553.
- [11] Li PF, Huang SS, Xiao SY, et al. Antiviral activities of green tea components against grouper iridovirus infection in vitro and in vivo [J]. Viruses, 2022, 14(6): 1227.
- [12] Payne A, Nahashon S, Taka E, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): new therapeutic perspectives for neuroprotection, aging, and neuroinflammation for the modern age[J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 371.
- [13] Abe SK, Inoue M. Green tea and cancer and cardiometabolic

- diseases: a review of the current epidemiological evidence [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 75(6): 865–876.
- [14] Wang YQ, Lu J, Wen NY, et al. The role of diet and nutrition related indicators in biliary diseases: an umbrella review of systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2022, 19(1): 51.
- [15] Shan DM, Fang YS, Ye YY, et al. EGCG reducing the susceptibility to cholesterol gallstone formation through the regulation of inflammation [J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2008, 62(10): 677–683.
- [16] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(19): 1925–1926.
- [17] Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 597.
- [18] Sanderson E, Spiller W, Bowden J. Testing and correcting for weak and pleiotropic instruments in two-sample multivariable Mendelian randomization[J]. *Medicine Statistics*, 2021, 40(25): 5434–5452.
- [19] Cornelis MC, Van dam RM. Genetic determinants of liking and intake of coffee and other bitter foods and beverages [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 23845.
- [20] Cole JB, Florez JC, Hirschhorn JN. Comprehensive genomic analysis of dietary habits in UK Biobank identifies hundreds of genetic associations[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1467.
- [21] Cornelis MC. Genetic determinants of beverage consumption: Implications for nutrition and health [J]. *Advances in Food and Nutrition Research*, 2019, 89: 1–52.
- [22] Taschler B, Smith SM, Nichols TE. Causal inference on neuroimaging data with Mendelian randomisation [J]. *NeuroImage*, 2022, 258: 119385.
- [23] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review[J]. *Research Synthesis Methods*, 2019, 10(4): 486–496.
- [24] Bucur IG, Claassen T, Heskes T. Inferring the direction of a causal Link and estimating its effect via a Bayesian Mendelian randomization approach[J]. *Statistical Methods in Medical Research*, 2020, 29(4): 1081–1111.
- [25] 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.
- [26] Hu J, Li C, Zhang Z, et al. Ab0449 association of Opg, Ogn and Ocn proteins with the risk of rheumatoid arthritis [J]. *Ann rheum Dis*, 2023, 82: 1411–1414.
- [27] Wu KW, Li AS, Liu L, et al. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 927120.
- [28] Morrison J, Knoblauch N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics [J]. *Nature Genetics*, 2020, 52(7): 740–747.
- [29] Su FL, Li CH, Chang YF, et al. Moderate, but not heavy, tea drinking decreased the associated risk of gallstones in a Taiwanese population [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2019, 73(3): 401–407.
- [30] Jayanthi V, Anand L, Ashok L, et al. Dietary factors in pathogenesis of gallstone disease in southern India—a hospital-based case-control study [J]. *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 2005, 24(3): 97–99.
- [31] Almatroodi SA, Almatroudi A, Khan AA, et al. Potential therapeutic targets of epigallocatechin gallate (EGCG), the most abundant catechin in green tea, and its role in the therapy of various types of cancer[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3146.
- [32] Pandak WM, Kakiyama G. The acidic pathway of bile acid synthesis: Not just an alternative pathway[J]. *Liver Res*, 2019, 3(2): 88–98.
- [33] Shulpekova Y, Shirokova E, Zharkova M, et al. A recent Ten-Year perspective: bile acid metabolism and signaling[J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1983.
- [34] Bianconi V, Pirro M, Moallem SMH, et al. The multifaceted actions of curcumin in obesity [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 1328: 81–97.
- [35] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of Hepatology*, 2015, 62(3): 720–733.
- [36] Gutiérrez-Díaz I, Molinero NTL, Cabrera A, et al. Diet: cause or consequence of the microbial profile of cholelithiasis disease? [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1307.
- [37] Zeng DH, Wu HM, Huang QY, et al. High levels of serum triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, total bile acid, and total bilirubin are risk factors for gallstones [J]. *Clinical Laboratory*, 2021, 67(8): 121.
- [38] Huang FJ, Zheng XA, Ma XH, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4971.
- [39] Vastrad JVB, Goudar G. Phenolic compounds in tea: phytochemical, biological, and therapeutic applications [J]. *Phenolic Compounds—Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*, 2022, 20: 452.

收稿日期:2023-12-17