

二型糖尿病与肺癌及亚型的因果关联： 孟德尔随机化研究

朱经纬, 肖昌凤, 覃陈佳蕊, 章文强, 姜侠, 张本
四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041

摘要:目的 采用两样本孟德尔随机化方法分析二型糖尿病与肺癌及其三种亚型(肺腺癌、肺鳞状细胞癌、小细胞癌)发生风险间的因果关联。方法 收集欧洲人群大样本全基因组关联研究汇总数据,使用 380 个二型糖尿病高度相关的单核苷酸多态性位点作为工具变量,采用逆方差加权法、MR-Egger 回归法和加权中位数法等方法作为主分析,估计二型糖尿病与肺癌及其亚型发生的因果关联。敏感性分析采用 MR-Egger 多效性检验、排除回文结构及多效性工具变量检验和“leave-one-out”法。结果 逆方差加权法结果显示遗传预测的二型糖尿病与肺癌及其亚型发生风险无关(肺癌: $OR = 1.003$, $95\% CI = 0.974 \sim 1.034$; 肺腺癌: $OR = 0.981$, $95\% CI = 0.943 \sim 1.021$; 肺鳞状细胞癌: $OR = 1.043$, $95\% CI = 0.995 \sim 1.093$; 小细胞癌: $OR = 0.988$, $95\% CI = 0.921 \sim 1.061$), MR-Egger 法和加权中位数法与逆方差加权法的结果一致。多种敏感性分析结果表明主分析具有稳健性。结论 尚未发现二型糖尿病与肺癌及其亚型发生之间存在因果关联。

关键词:孟德尔随机化;因果关联;二型糖尿病;肺癌亚型

中图分类号:R734.2;R587.1 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)06-1135-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202309439

Causal relationship between type 2 diabetes mellitus and lung cancer subtypes: a Mendelian randomization study

ZHU Jing-wei, XIAO Chang-feng, QIN CHEN Jia-ru, ZHANG Wen-qiang, JIANG Xia, ZHANG Ben

West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the risk of lung cancer (LC) (including three subtypes: lung adenocarcinoma (LAC), lung squamous cell carcinoma (LSCC), and small cell lung carcinoma (SCLC)) using a two-sample Mendelian randomization approach (MR). **Methods** The analysis was performed using summary datasets of genome-wide association studies (GWAS) conducted in European ancestry. Using 380 genome-wide significant single nucleotide polymorphic loci (SNP) associated with type 2 diabetes mellitus as instrumental variables (IV), the primary analysis used inverse variance weighted (IVW) method, MR-Egger regression and weighted median estimator method to investigate the causal association between type 2 diabetes mellitus and lung cancer and its subtypes. Sensitivity analyses were performed including MR-Egger regression intercept test, removing SNPs associated with potential confounding traits, excluding palindromic SNPs, and “leave one out” method. **Results** IVW method showed that genetically predicted type 2 diabetes mellitus was not associated with the risk of lung cancer and its subtypes (LC $OR: 1.003$, $95\% CI: 0.974 \sim 1.034$; LAC $OR: 0.981$, $95\% CI: 0.943 \sim 1.021$; LSCC $OR: 1.043$, $95\% CI: 0.995 \sim 1.093$; SCLC $OR: 0.988$, $95\% CI: 0.921 \sim 1.061$, respectively). The results remained consistent by using MR-Egger method and weighted median estimator method. The robustness of results was collaborated by several sensitivity analyses. **Conclusions** This study doesn't provide evidence supporting the causal relationship between type 2 diabetes mellitus and the risk of overall lung cancer and its subtypes.

Keywords: Mendelian randomization; Causal relationship; Type 2 diabetes mellitus; Lung cancer subtypes

根据最新的全球癌症地图提供的数据显示,肺癌

(LC)是危害全球各国人民健康最严重的恶性肿瘤之一(发病率第二、死亡率最高),2020 年全球共有超过 224 万新发肺癌病例和 180 万人死于肺癌^[1]。肺癌根据病理特征主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell

作者简介:朱经纬(1997—),男,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学

通信作者:张本, E-mail: wcsphwcfh@vip.163.com

lung carcinoma, SCLC), 非小细胞肺癌又分为肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LAC)、肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC) 和大细胞肺癌 (large cell lung carcinomas, LCLC)^[2]。肺癌的发生受遗传和环境因素共同调控, 其中遗传变异仅能解释 18%^[3]。尽管肺癌最常见的环境危险因素为吸烟, 但仍有约 25% 的肺癌患者属于从未吸烟者^[4]。因此, 探索肺癌发病的危险因素对促进肺癌的预防具有重要意义。

二型糖尿病 (T2DM) 已逐步成为严重危害人类生命健康及全球社会经济发展的慢性疾病。国际糖尿病联合会发布的第 10th 糖尿病地图显示, 截至 2021 年, 全球大约有 5.366 亿 20~79 岁的成年人罹患糖尿病 (患病率为 10.5%), 而世界范围内糖尿病患者数量预计在 2045 年将增至 7.832 亿 (患病率为 12.2%)^[5]。先前的研究显示, 二型糖尿病与多种肿瘤发病之间存在因果关联, 如胰腺癌^[6-7]、宫颈癌、肝癌、子宫癌^[7] 等。同时越来越多的观察性研究开始关注糖尿病与肺癌发病之间的关联, 但结果并不一致^[8-13], 可能是由于传统的流行病学研究无法完全克服混杂偏倚并且会受到反向因果的干扰。

孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 利用与暴露因素强相关的单核苷酸多态性位点 (SNP) 作为工具变量 (IV) 评估暴露因素和结局之间的因果关联, 是目前因果推断较为常用的方法。由于等位基因在子代配子形成时是随机分配的 (即服从孟德尔第二定律), 且后天的疾病过程不会改变基因分型^[14],

因此 MR 可以很好地克服传统流行病学研究中不可避免的混杂偏倚和反向因果的干扰。迄今为止, 仅有 1 篇关于二型糖尿病与肺癌的两样本 MR 研究 ($OR = 1.02$, $95\% CI: = 0.96 \sim 1.08$), 但未对肺癌进行分亚型分析^[7]。因此本研究运用两样本 MR 方法, 同时使用更大的分亚型的肺癌全基因组关联研究汇总数据来探索二型糖尿病与肺癌及其亚型之间是否存在因果关联。

1 资料与研究方法

1.1 数据来源 本研究使用的 GWAS 数据均为可获得的公开数据结果。T2DM 的数据来源于目前公开可获得的样本量最大的一项全基因组关联研究的汇总数据^[15]。该研究整合了先前 32 项欧洲人群 T2DM 的 GWAS 数据, 包括了 74 124 例 T2DM 患者和 824 006 例非 T2DM 对照。

肺癌的 GWAS 汇总数据来源于 IEU OPEN GWAS 公开数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-b-4954>), 包括了 2 671 例肺癌患者和 372 016 例非肺癌对照。肺腺癌 (病例数 = 11 273, 对照数 = 55 483)、肺鳞状细胞癌 (对照数 = 7 426, 对照数 = 55 627)、小细胞肺癌 (对照数 = 2 664, 对照数 = 21 444) 的 GWAS 汇总数据均来自于一篇 2017 年发表于 Nature Genetics 文章中公开的 GWAS 数据^[16]。

二型糖尿病、肺癌及其亚型的 GWAS 汇总数据均来自欧洲人群, 简要信息见表 1。

表 1 二型糖尿病与肺癌及其亚型 GWAS 汇总数据简要信息

Table 1 GWAS summary data of T2DM and lung cancer subtypes

| 变量 | 样本量 (病例/对照) | 性别 | 人种 | 发表年份 | PMID |
|------|--------------------------|------|----|------|------------|
| T2DM | 898 130 (74 124/824 006) | 男女混合 | 欧洲 | 2018 | 30 297 969 |
| LC | 374 687 (2 671/372 016) | 男女混合 | 欧洲 | 2021 | - |
| LAC | 66 756 (11 273/55 483) | 男女混合 | 欧洲 | 2017 | 28 604 730 |
| LSCC | 63 053 (7 426/55 627) | 男女混合 | 欧洲 | 2017 | 28 604 730 |
| SCIC | 24 108 (2 664/21 444) | 男女混合 | 欧洲 | 2017 | 28 604 730 |

1.2 方法原理 本研究以 T2DM 作为暴露因素, 选择与 T2DM 高度相关的 SNPs 作为 IVs, 肺癌及其亚型作为结局因素, 采用两样本 MR 的方法探究暴露与结局之间的因果关联。使用 MR 方法进行因果推断需要满足以下三个基本假设^[17]: (1) 所选择的工具变量 (G) 与暴露因素 (X) 之间有较强的关联, 即“相关性”假设; (2) 所选择的工具变量 (G) 与暴露-结局 (X-Y) 关联间的混杂因素 (U) 不相关, 即“独立性”假设; (3) 工具变量 (G) 对结局变量 (Y) 产生的影响不能通过其他因素而只能通过暴露因素 (X) 来介导, 即“排他性”假设, 见图 1。

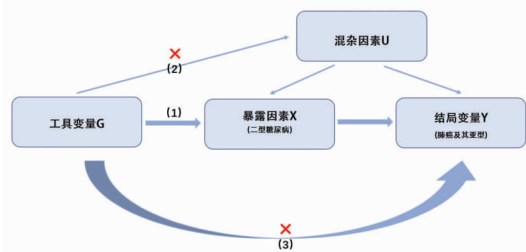


图 1 两样本 MR 设计框架

Fig. 1 Framework for the two-sample Mendelian randomization study design

1.3 工具变量的选择与检验 首先直接从 GWAS 原文提供的附表中选取所报告的 386 个 SNPs 作为 T2DM 初步的 IVs, 这些 SNPs 与 T2DM 显著相关, 且这些 SNPs 间不存在连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD)。

F 统计量的大小可以用来评估所选择的 IVs 的

$$R^2 = \frac{2 \times MAF \times (1 - MAF) \times \beta^2}{(2 \times MAF \times (1 - MAF) \times \beta^2) + (2 \times MAF \times (1 - MAF) \times N \times SE^2)} \quad (2)$$

式(1)(2)中, N 为 T2DM 的 GWAS 样本量; K 为纳入的 SNPs 个数; R^2 为所选择的 SNPs 能解释 T2DM 的比例; MAF 为最小等位基因频率; β 为 SNP 对 T2DM 的遗传效应估计值; SE 为遗传效应估计值的标准误差^[19]。

1.4 主要分析 本研究采用逆方差加权法 (IVW 法) 作为主要的分析方法^[20]。IVW 法是在所选择的 SNPs 都是有效 IVs 的前提下, 以每个 IV 方差的倒数作为权重, 对每个 IV - 肺癌 (及其亚型) 间的效应值 (β_2) 与该 IV - T2DM 之间的效应值 (β_1) 的比值 (β_2/β_1) 进行加权合并, 以得到的所有 IVs 效应值的加权平均值来评估遗传预测的 T2DM 与肺癌及其亚型发生风险之间的关联。

此外, 为了验证 IVW 法的稳健性, 本研究同时采用了多种分析方法如 MR - Egger 法^[21] 和加权中位数法^[22], 来综合评估 T2DM 与肺癌及其亚型之间的因果关联。IVW 法在回归时不考虑截距项, 而 MR - Egger 法在回归时考虑截距项。WME 法只要有 50% 的有效 IVs, 即可得到较为一致的因果关联。

强弱, $F > 10$ 说明所选择的 IVs 不属于弱工具变量, 即不存在弱工具变量偏倚^[18]。 F 统计量的计算公式为:

$$F = \frac{R^2 \times (N - K - 1)}{K \times (1 - R^2)} \quad (1)$$

1.5 敏感性分析 根据 MR - Egger 回归的截距判断是否存在水平多效性, 当 P 值小于 0.05 时, 提示水平多效性存在^[21]; 去除具有回文结构的 IVs; 根据 GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 提供的数据, 去除与潜在混杂表型相关的多效性 IVs; leave - one - out 法^[23], 逐个剔除 IV 后, 再利用剩余所有的 IVs 进行 IVW 分析, 以判断是否存在对结果影响较大的 IVs。

所有统计分析均在 R 4.2.1 软件中使用 “TwoSampleMR” 和 “MRInstruments” 等软件包进行, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 工具变量 经过筛选, 本研究最终共纳入 380 个 SNPs 作为 IVs, 部分 SNPs 的详细信息见表 2。所有 SNPs 总的 R^2 为 9.80%, 单个 SNP 对应的 F 统计量的值全都显著大于 10, 表明这 380 个 SNPs 均是与 T2DM 强相关的 IVs, 表明存在弱工具变量偏倚的可能性很小。

表 2 二型糖尿病相关的 SNPs 基本信息

Table 2 Basic information of SNPs associated with type 2 diabetes mellitus

| SNP | CHR | BP | A1 | A2 | FREQ | β | SE | P |
|-------------|-----|-------------|----|----|------|---------|---------|------------|
| rs1127215 | 1 | 117 532 790 | T | C | 0.42 | -0.047 | 0.006 4 | 2.30E - 13 |
| rs1493694 | 1 | 120 526 982 | T | C | 0.11 | 0.084 | 0.010 0 | 2.10E - 16 |
| rs3772071 | 2 | 161 135 544 | T | C | 0.71 | 0.048 | 0.007 0 | 1.60E - 11 |
| rs10195252 | 2 | 165 513 091 | T | C | 0.59 | 0.060 | 0.006 4 | 1.60E - 20 |
| rs115505614 | 5 | 102 422 968 | T | C | 0.05 | 0.170 | 0.015 0 | 1.70E - 29 |
| ... | | | | | | | | |
| rs2280141 | 10 | 124 193 181 | T | G | 0.52 | 0.047 | 0.006 3 | 2.00E - 13 |
| rs177045 | 10 | 71 321 279 | A | G | 0.68 | -0.050 | 0.006 9 | 1.00E - 12 |
| rs231361 | 11 | 2 691 500 | A | G | 0.26 | 0.064 | 0.007 4 | 6.00E - 18 |
| rs2283220 | 11 | 2 755 548 | A | G | 0.69 | 0.043 | 0.007 2 | 2.70E - 09 |
| rs6063048 | 20 | 45 598 564 | A | G | 0.28 | -0.047 | 0.007 1 | 5.80E - 11 |

注: SNP: 单核苷酸多态性; CHR: 染色体; BP: 碱基位置; A1: 效应等位基因; A2: 非效应等位基因; FREQ: 效应等位基因频率; β : 效应等位基因效应值; SE: 效应等位基因效应值标准误差。

2.2 孟德尔随机化主分析结果 IVW 分析结果显示, 遗传预测的 T2DM 与肺癌及其亚型 (LAC、LSCC、

SCLC) 发生之间不存在因果关联 ($OR = 1.003$, 95% $CI = 0.974 \sim 1.034$; $OR = 0.981$, 95% $CI = 0.943 \sim$

1.021; $OR = 1.043$, $95\% CI = 0.995 \sim 1.093$; $OR = 0.988$, $95\% CI = 0.921 \sim 1.061$), WME 法和 MR - Egger 法结果与 IVW 法一致,详细结果见图 2。

2.3 敏感性分析结果 T2DM 与肺癌及其亚型 (LAC、LSCC、SCLC) 之间因果关联的 MR - Egger 截距多效性检验结果分别为 $P = 0.232$ 、 $P = 0.878$ 、 $P = 0.600$ 、 $P = 0.106$,表明不存在水平多效性。去除回文结构 SNPs 后,利用剩余 SNPs 进行 IVW 分析,结果与

主分析结果一致;去除多效性的 SNPs 后,利用剩余 SNPs 进行 IVW 分析,其结果与主分析结果也一致,详细结果见图 2。Leave - one - out 法结果显示逐个别除各 SNP 后,剩余 SNPs 的 IVW 分析结果无较大变化,表明不存在对因果关联效应值有较大影响的 SNP,详细见图 3。多种敏感性分析结果证明了该研究结果的稳健性。

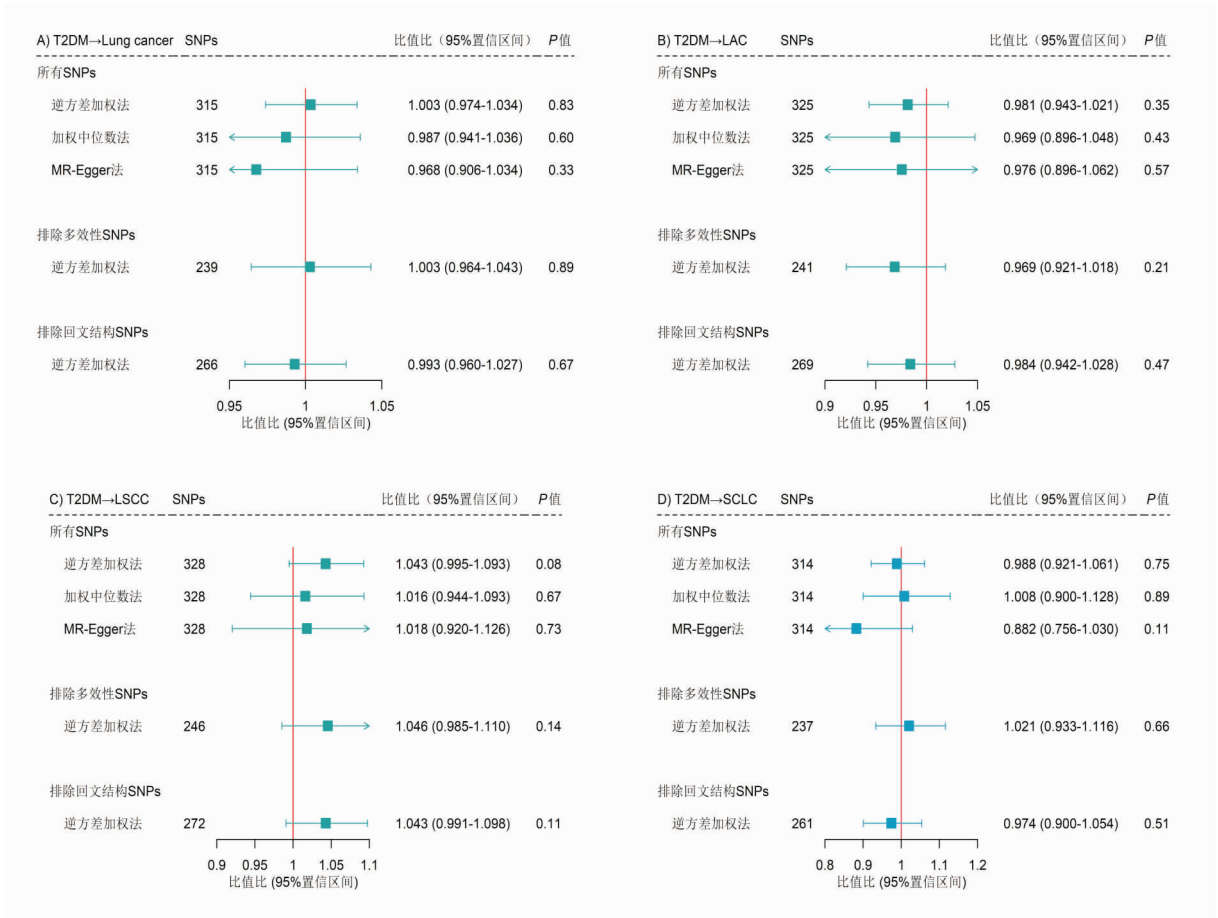


图 2 A) 遗传预测的 T2DM 与肺癌的因果关联森林图;B) 遗传预测的 T2DM 与肺腺癌的因果关联森林图;C) 遗传预测的 T2DM 与肺鳞状细胞癌的因果关联森林图;D) 遗传预测的 T2DM 与小细胞肺癌的因果关联森林图

Fig. 2 Forest plot for the casual relationship between genetically predicted T2DM and A) lung cancer; B) LAC; C) LSCC; D) SCLC

3 讨论

探索二型糖尿病患者与肺癌发病风险之间的因果关联对于二型糖尿病患者的管理及肺癌的预防具有重要意义。本研究利用大样本 GWAS 汇总数据,采用两样本孟德尔随机化的研究设计,探索了二型糖尿病与肺癌及其亚型发病风险之间的因果关系,结果并未发现遗传预测的二型糖尿病与肺癌及其亚型的发病风险之间存在因果关联,同时多种敏感性分析也进一步证实了这一结果。

近年来,国内外学者也越来越关注 T2DM 与肺癌的发生之间是否存在关联,但这些研究的结果仍然存在争议^[8-13]。一项有 136 432 名中国上海城市居民的队列研究结果显示二型糖尿病患者的肺癌发生风险并未增加(男性: $HR:0.87$, $95\% CI:0.62 \sim 1.21$; 女性: $HR:0.92$, $95\% CI:0.69 \sim 1.24$)^[8]。另一项利用韩国 300 518 名从未吸烟者健康数据的队列研究结果显示,在从未吸烟者中,二型糖尿病与肺癌发生风险无关($HR:0.91$, $95\% CI:0.71 \sim 1.17$)^[10]。而先前的一项利用中国台湾居民保险系统(National Health Insurance, NIH)数据的回顾性队列研究($N =$

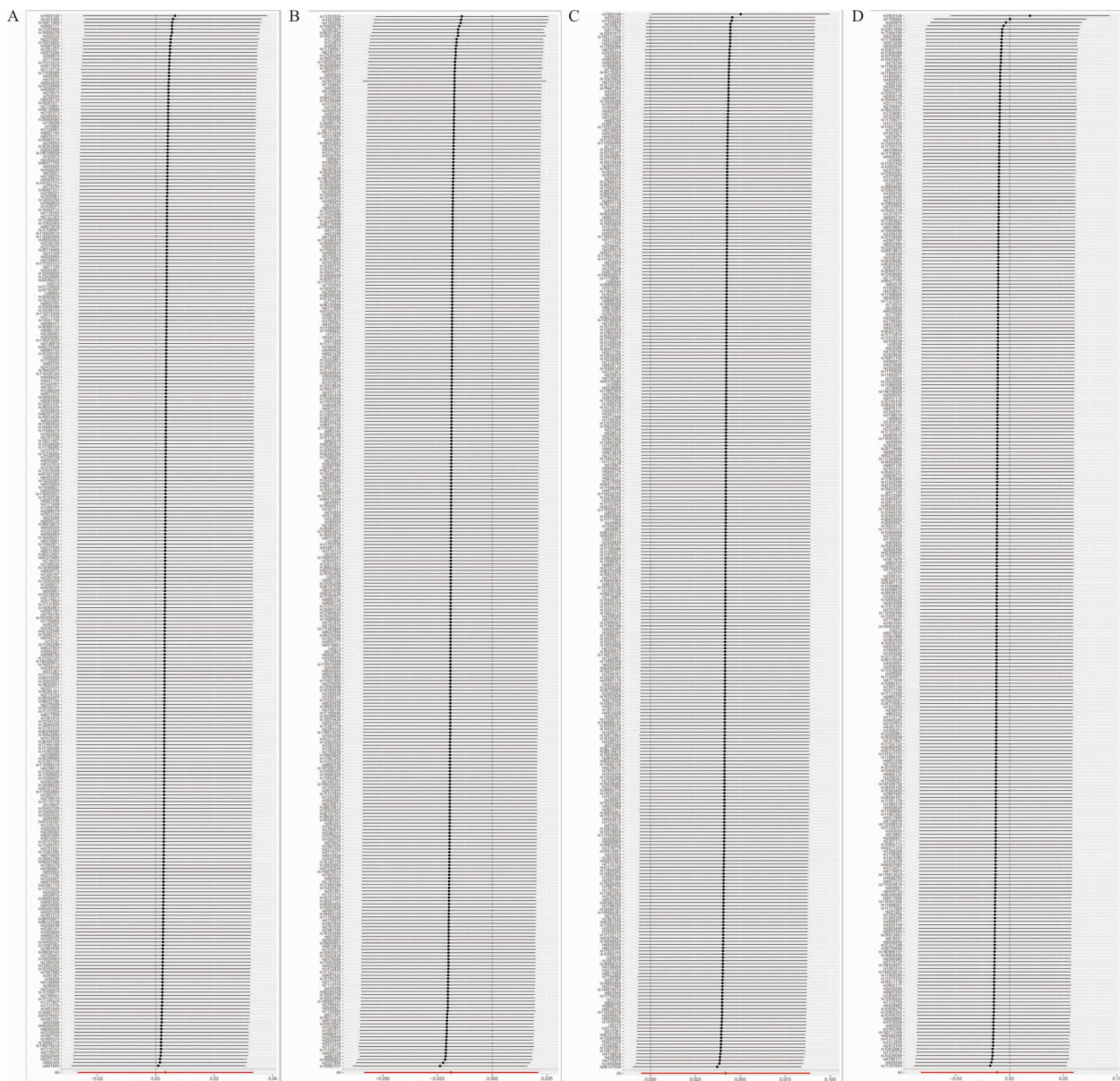


图3 leave-one-out 法分析结果 A) T2DM - 肺癌 B) T2DM - 肺腺癌 C) T2DM - 肺鳞状细胞癌 D) T2DM - 肺小细胞癌
Fig. 3 Leave-one-out analysis results between T2DM and A) lung cancer; B) LAC; C) LSCC; D) SCLC

1 790 868) 发现糖尿病患者较非糖尿病患者肺癌发生风险降低 ($OR: 0.89, 95\% CI: 0.86 \sim 0.92$)^[13]。而另一项同样使用中国台湾 NIH 数据的研究 ($N = 739\ 155$) 却发现二型糖尿病患者的肺癌发生风险显著增加 ($OR: 1.27, 95\% CI: 1.21 \sim 1.38$)^[9]。另外一项使用美国 WHI (Women's Health Initiative) 队列绝经后女性数据的研究结果并未发现糖尿病患者肺癌发生风险增加 ($HR: 1.09, 95\% CI: 0.89 \sim 1.33$), 但是对于需要使用胰岛素治疗的这部分绝经后女性来说, 其肺癌发生风险显著提高 ($HR: 1.71, 95\% CI: 1.15 \sim 2.53$)^[12]。

但由于传统流行病学研究的自然局限性, 这些研究无法彻底控制所有潜在的混杂因素, 以及会受到反向因果的影响。因此, 本研究使用两样本 MR 的分析

方法, 结果显示尚未发现遗传预测的 T2DM 与肺癌及其亚型发生之间存在因果关联。本研究是迄今为止探索 T2DM 和肺癌发生之间因果关联样本量最大, 且是唯一对肺癌进行亚型分析的 MR 研究。MR 分析方法以等位基因在配子形成时的随机分配来模拟临床试验中的随机化过程, 且遗传信息在配子形成以后一般不会随外界环境等因素而变化, 因此有效地避免了混杂偏倚和反向因果效应; 此外本研究选择与 T2DM 高度相关的遗传变异作为 IVs, 更加满足了 MR 研究的 3 个基本假设; 同时, 本研究还采用了多种敏感性分析, 增加了研究结果的稳健性。但由于本研究 GWAS 汇总数据全部来源于欧洲人群, 无法直接将此研究结果推广到中国人等其他人群, 需要进一步获得其他人种的 GWAS 数据, 以进行分析验证与外推

结果。

4 结 论

综上所述,本研究采用两样本 MR 研究方法,尚未发现证据支持遗传预测的 T2DM 与肺癌及其亚型发生之间存在因果关联。但由于不同种族人群基因差异,可进一步获得不同种族人群的 GWAS 数据,以进一步验证此因果关联。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] Ruiz - Cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer [J]. *Surgical Pathology Clinics*, 2020, 13(1): 17 - 33.
- [3] Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(1): 68 - 76.
- [4] Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2019, 28(10): 1563 - 1579.
- [5] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 10th edition, 2021 [EB/OL]. [2024 - 02 - 04]. <https://idf.org/about-diabetes/resources/idf-diabetes-atlas-2021/>.
- [6] Lu Y, Gentiluomo M, Lorenzo - Bermejo J, et al. Mendelian randomisation study of the effects of known and putative risk factors on pancreatic cancer [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2020, 57(12): 820 - 828.
- [7] Yuan S, Kar S, Carter P, et al. Is type 2 diabetes causally associated with cancer risk? evidence from a Two - Sample Mendelian randomization study [J]. *Diabetes*, 2020, 69(7): 1588 - 1596.
- [8] Yang WS, Yang Y, Yang G, et al. Pre - existing type 2 diabetes and risk of lung cancer: a report from two prospective cohort studies of 133 024 Chinese adults in urban Shanghai [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(7): e004875.
- [9] Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, et al. The influence of type 2 diabetes and glucose - lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese [J]. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 2012: 413782.
- [10] Park HJ, Joh HK, Choi S, et al. Type 2 diabetes mellitus does not increase the risk of lung cancer among never - smokers: a nationwide cohort study [J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2019, 8(6): 1073 - 1077.
- [11] Hemminki K, Li XJ, Sundquist J, et al. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes [J]. *Oncologist*, 2010, 15(6): 548 - 555.
- [12] Luo JH, Chlebowski R, Wactawski - Wende J, et al. Diabetes and lung cancer among postmenopausal women [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7): 1485 - 1491.
- [13] Lo SF, Chang SN, Muo CH, et al. Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*, 2013, 132(1): 182 - 188.
- [14] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Statistics in Medicine*, 2008, 27(8): 1133 - 1163.
- [15] Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine - mapping type 2 diabetes loci to single - variant resolution using high - density imputation and islet - specific epigenome maps [J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(11): 1505 - 1513.
- [16] McKay JD, Hung RJ, Han Y, et al. Large - scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes [J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(7): 1126 - 1132.
- [17] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2018, 362: k601.
- [18] Burgess S, Thompson SG, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(3): 755 - 764.
- [19] 肖昌凤, 覃陈佳蕊, 章文强, 等. 体力活动与卵巢癌因果关联的孟德尔随机化研究 [J]. *现代预防医学*, 2023, 50(15): 2854 - 2858.
- Xiao CF, Qin CJR, Zhang WQ, et al. A Mendelian randomization study on the causal relationship between physical activity and ovarian cancer [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(15): 2854 - 2858.
- [20] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genetic Epidemiology*, 2013, 37(7): 658 - 665.
- [21] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512 - 525.
- [22] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304 - 314.
- [23] Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian leave - one - out cross - validation for model selection [J]. *Computational Brain & Behavior*, 2019, 2(1): 1 - 11.

收稿日期: 2023-09-23