

# 茶摄入量与结直肠癌发病因果关系的孟德尔随机化研究

周应舒<sup>1</sup>, 李鑫磊<sup>1</sup>, 李汶龙<sup>1</sup>, 刘培慧<sup>2</sup>, 刘菲<sup>3</sup>

1. 黑龙江省大庆市人民医院普外二科, 黑龙江 大庆 163711; 2. 辽宁省葫芦岛市中心医院神经介入科;

3. 中国医科大学基础研究院免疫学教研室

**摘要:**目的 利用两样本孟德尔随机化研究茶摄入量与结直肠癌发病的因果关系。方法 利用 IEU OPEN GWAS 公共数据库中的结直肠癌全基因组关联分析数据 (GWAS ID: ieu - b - 496 5) 和茶摄入量全基因组关联分析数据 (GWAS ID: ukb - b - 606 6), 汇总两个数据集, 筛选与茶摄入量密切相关且独立的单核苷酸多态性 (SNPs) 作为工具变量 (IVs), 通过采用两样本孟德尔随机化中的 MR - Egger、逆方差加权 (IVW)、加权中位数法 (Weighted Median)、简单模型 (Simple Mode) 和加权模型 (Weighted Mode) 五种方法进行茶摄入量与结直肠癌发病的因果分析判断, 采用 OR 以及 95% CI 判断茶摄入量与结直肠癌发病是否存在因果关系, 利用 MR - PRESSO 进行离群值检验, 采用 IVW (Cochran Q 检验) 以及 MR - Egger (Rücker Q 检验) 进行异质性分析, 采用 Egger - intercept 进行多效性检验, 通过留一法进行敏感性分析, 采用漏斗图分析是否存在潜在偏倚。结果 最终纳入 39 个 SNPs, MR - PRESSO 未发现离群 SNPs,  $P = 0.237 > 0.05$ ; 在因果关系的判定上: IVW ( $OR = 0.996, 95\% CI: 0.990 \sim 1.002, P = 0.293$ ), MR - Egger ( $OR = 0.992, 95\% CI: 0.977 \sim 1.007, P = 0.293$ ), Weighted Median ( $OR = 0.997, 95\% CI: 0.987 \sim 1.007, P = 0.479$ ), Simple Mode ( $OR = 0.996, 95\% CI: 0.976 \sim 1.017, P = 0.724$ ), Weighted Mode ( $OR = 0.996, 95\% CI: 0.985 \sim 1.007, P = 0.473$ ), 上述结果显示: 茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系, 在异质性检测中 Cochran Q 检验中  $P = 0.181 > 0.05$ , Rücker Q 检验中  $P = 0.167 > 0.05$ , 无显著异质性, Egger - intercept 进行多效性检验  $P = 0.489 > 0.05$  未见多效性, 留一法逐个剔除, 未见明显影响结果的 SNPs, 漏斗图基本对称, 显示主结果可靠。结论 茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系。

**关键词:** 孟德尔随机化; 茶摄入量; 结直肠癌; 因果关系; 预后

中图分类号: R735.34 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2024)04 - 613 - 07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311082

## Mendelian randomization study of the causal relationship between tea intake and colorectal cancer

ZHOU Ying - shu\*, LI Xin - lei, LI Wen - long, LIU Pei - hui, LIU Fei

\*The Second Department of General Surgery, Daqing People's Hospital of Heilongjiang Province, Daqing, Heilongjiang 163711, China

**Abstract: Objective** To study the causal relationship between tea intake and the incidence of colorectal cancer using two - sample Mendelian randomization. **Methods** Using the colorectal cancer genome - wide association analysis data (GWAS ID: ieu - b - 4965) and tea intake genome - wide association analysis data (GWAS ID: ukb - b - 6066) in the IEU OPEN GWAS public database, we summarized and screened the two data sets for single nucleotide polymorphisms (SNPs) which were closely related to and independent of tea intake as instrumental variables (IVs). By using MR - Egger and inverse variance weighting in two - sample Mendelian randomization, Five methods (IVW), weighted median method (Weighted Median), simple model (Simple Mode) and weighted model (Weighted Mode) were used to determine the causal analysis between tea intake and the incidence of colorectal cancer. OR and 95% CI were used to examine the causal relationship between tea intake and the incidence of colorectal cancer. MR - PRESSO was used for outlier testing. IVW (Cochran Q test) and MR - Egger (Rücker Q test) were used for heterogeneity analysis. Egger - intercept was used for pleiotropy test, sensitivity analysis was performed by leave - one - out method, and funnel plot was used to analyze the presence of potential bias. **Results** 39 SNPs were finally included, and MR - PRESSO found no outlier SNPs,  $P = 0.237 > 0.05$ ; in terms of causality determination: IVW ( $OR =$

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究课题 (QN2019038)

作者简介: 周应舒 (1991 -), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 结直肠恶性肿瘤的微创治疗

通信作者: 李鑫磊, E - mail: 15676034441@163.com

0.996, 95% CI:0.990 - 1.002,  $P = 0.293$ ), MR - Egger ( $OR = 0.992$ , 95% CI:0.977 - 1.007,  $P = 0.293$ ), Weighted Median ( $OR = 0.997$ , 95% CI:0.987 - 1.007,  $P = 0.479$ ), Simple Mode ( $OR = 0.996$ , 95% CI:0.976 - 1.017,  $P = 0.724$ ), Weighted Mode ( $OR = 0.996$ , 95% CI:0.985 - 1.007,  $P = 0.473$ ). The above results showed that there was no causal relationship between tea intake and the incidence of colorectal cancer. In the heterogeneity test,  $P = 0.181 > 0.05$  in Cochran  $Q$  test and  $P = 0.167 > 0.05$  in Rucker  $Q$  test. There was no significant heterogeneity. The Egger - intercept test showed that  $P = 0.489 > 0.05$  and was not pleiotropic. The leave - one - out method was removed one by one, and no SNPs significantly affecting the results were found. The funnel plot was basically symmetrical, indicating that the main results were reliable. **Conclusion** There is no causal relationship between tea intake and the incidence of colorectal cancer.

**Keywords:** Mendelian randomization; Tea intake; Colorectal cancer; Causality; Prognosis

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。最近有报告称,大肠癌是全球第三大常见癌症,但却是第二大常见死因<sup>[2]</sup>。尽管通过改进外科手术、肿瘤治疗、计划和随访,CRC 患者的生存率有了明显提高,但近年来其全球发病率仍在上升<sup>[3-4]</sup>。茶是全世界都喜爱的饮品,被认为是某些疾病的化学预防剂<sup>[5]</sup>。部分研究探讨了饮茶与 CRC 之间的关系,有证据表明茶叶中可能含有一些预防 CRC 的成分<sup>[6]</sup>。研究发现,茶多酚是茶叶中含量最高的成分之一,可通过调节 Ras - MAPK 等信号通路,促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和血管生成,从而抑制肿瘤的发展<sup>[7]</sup>;一些研究结果还表明,饮茶与降低 CRC 风险无关<sup>[8]</sup>。过去几十年来,许多研究评估了饮茶与 CRC 发病率和死亡率之间的关系,但结论并不一致,也未达成共识。同时关于饮茶量是否会影响结直肠癌的发病,部分研究显示较大的饮茶量可能会降低结直肠癌的发生率<sup>[9]</sup>,我国学者刘春雨等人的研究显示饮茶量与结直肠癌的发病无关<sup>[10]</sup>,还有部分研究显示较大的饮茶量可能会增加结直肠癌的发生情况<sup>[11]</sup>,关于饮茶量与结直肠癌发生的相关性

目前也未达成共识。近几年来,孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)被广泛应用于临床疾病因果关系检测的流行病学研究中,MR 研究的基本原理为在遗传当中亲代的等位基因随机分配到子代中,相当于对人群进行了随机分组,同时这种遗传为固定的,人群一出生就伴随,因而将遗传变量做为工具变量(Instrumental Variables, IVs)能够最大限度的减少反向因果以及其他因素对于研究结果的干扰,目前被广泛应用于遗传流行病学研究<sup>[12-13]</sup>。本次研究通过两样本孟德尔随机化研究茶摄入量与结直肠癌发病的因果关系,明确两种之间是否存在因果关系,为将来结直肠癌的饮食方面的预防提供理论依据。

### 1 研究方法 with 资料

**1.1 数据来源** 本次研究数据库使用 IEU OPEN GWAS 公共数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 其中茶摄入量全基因组关联分析数据(GWAS ID:ukb - b - 6066), 结直肠癌全基因组关联分析数据(GWAS ID:ieu - b - 4965), 数据具体信息见表 1。

表 1 两样本 MR 研究 GWAS 简要信息

Table 1 Brief information of two - sample MR study GWAS

项目	GWAS ID	数据库	样本量大小	SNP 数量	人群
茶摄入量	ukb - b - 6066	MRC - IEU	447 485	9 851 867	欧洲
结直肠癌	ieu - b - 4965	UK Biobank	377 673	11 738 639	欧洲

**1.2 工具变量选择** 工具变量的筛选必须符合孟德尔随机化三个核心假设,具体如下(1)单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)与茶摄入量强相关,(2)SNPs 与混杂因素无关,(3)SNPs 只能通过茶摄入量影响结直肠癌发病,于其他混杂因素无关,三个核心假设见图 1。为满足上述三个假设,在 SNPs 的筛选上需要满足全基因组统计阈值  $< 5 \times 10^{-8}$ ,为防止连锁不平衡产生,设置连锁不平衡  $r^2 < 0.001$ ,距离 = 10 000 kb,同时为了避免弱工具变量产生,设置  $F > 10$ ,  $F$  的计算公式为  $F = \frac{N - K - 1}{K} \times$

$\frac{R^2}{1 - R^2}$ ,其中  $N$  为茶摄入量的样本数据, $K$  为 SNPs 的数量, $R^2$  为茶摄入量由 SNPs 解释的变异占比。 $R^2$  的计算公式为  $R^2 = 2(1 - EAF) \times EAF \times \beta^2$ ,其中  $EAF$  为 SNP 的效应基因等位频率, $\beta$  为等位基因效应值,同时使用 PhenoScanner (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 搜索最终纳入的 SNPs 看是否违法核心假设的(2)、(3)假设,其中对于(2)、(3)假设的排除主要根据既往相关的临床以及基础研究发表的文献<sup>[14-15]</sup>来筛查筛选出的 SNPs 是否与混杂因素和能通过其他途径影响结直肠

癌发病,其中混杂因素包括:年龄、性别、BMI 以及咖啡代谢,采用利用 MR - PRESSO 进行离群值检验,剔除离群值的 SNPs。

(Cochran *Q* 检验)以及 MR - Egger (Rücker *Q* 检验)进行异质性分析,若异质性检测  $P > 0.05$ ,则认为不存在异质性,若异质性检测  $P < 0.05$ ,存在异质性,需进行相关分析,确定异质性来源以及是否对最终结果产生影响;采用 Egger - intercept 进行多效性检验,其中主要观察 MR - Egger 截距,当该截距接近 0 时表示不存在多效性,通过留一法进行敏感性分析,采用漏斗图分析是否存在潜在偏倚。

**1.5 统计学方法** 本次研究采用 R 4.3.1 软件中的 TwoSampleMR 包以及 MR - PRESSO 包进行两样本孟德尔随机化分析,双侧检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

**2 结果**

**2.1 工具变量的筛选结果** 本次研究经过去除连锁不平衡以及进行 *F* 值检验后(纳入 *F* 值  $> 10$  的工具变量)后初步纳入 SNPs 为 40 个,同时将这 40 个 SNPs 逐个输入 PhenoScanner (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 搜索初步纳入的 SNPs 看是否违反核心假设的(2)、(3)假设,排除 rs4410790,因其可以通过咖啡的代谢途径对结直肠癌进行作用,最后纳入 39 个 SNPs(具体见表 2),同时,对最终纳入的 SNPs 利用 MR - PRESSO 进行离群值检验,最终  $P = 0.237 > 0.05$ ,显示未有离群的 SNPs。

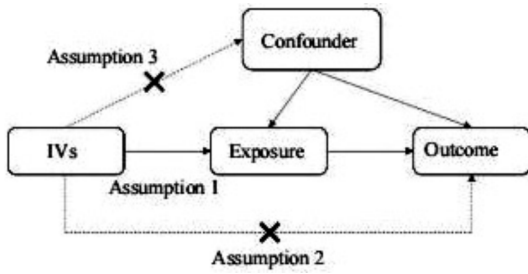


图 1 孟德尔随机化三个核心假设

Fig. 1 Three core assumptions of Mendelian randomization

**1.3 研究方法** 通过采用两样本孟德尔随机化中的 MR - Egger、逆方差加权 (Inverse Variance, Weighting, IVW)、加权中位数法 (Weighted Median)、简单模型 (Simple Mode) 和加权模型 (Weighted Mode) 五种方法进行茶摄入量与结直肠癌发病的因果分析的判断,采用 *OR* 以及 95% *CI* 判断茶摄入量与结直肠癌发病是否存在因果关系。其中以 MR - Egger、逆方差加权 (IVW)、加权中位数法 (Weighted Median) 为主要分析方法,简单模型 (Simple Mode) 和加权模型 (Weighted Mode) 这两种方法为次要辅助分析方法。

**1.4 研究异质性检验以及可靠性分析** 采用 IVW

表 2 最终纳入的 SNPs 信息

Table 2 Final included SNPs information

SNPs	chr	EA	OA	EAF	Tea intake			colorectal cancer			<i>F</i>
					$\beta$	<i>SE</i>	<i>P</i>	$\beta$	<i>SE</i>	<i>P</i>	
rs10741694	11	C	T	0.627	0.015	0.002	$7.900 \times 10^{-12}$	$1.179 \times 10^{-4}$	$2.894 \times 10^{-4}$	0.680	47.075
rs10752269	10	A	G	0.506	-0.013	0.002	$1.300 \times 10^{-9}$	$-1.876 \times 10^{-4}$	$2.798 \times 10^{-4}$	0.500	37.073
rs10764990	10	A	G	0.607	-0.012	0.002	$1.900 \times 10^{-8}$	$-9.028 \times 10^{-5}$	$2.860 \times 10^{-4}$	0.750	31.725
rs11164870	1	G	C	0.604	-0.012	0.002	$4.200 \times 10^{-8}$	$-4.734 \times 10^{-4}$	$2.882 \times 10^{-4}$	0.100	30.609
rs1156588	2	G	A	0.210	-0.015	0.003	$2.900 \times 10^{-9}$	$4.493 \times 10^{-4}$	$3.438 \times 10^{-4}$	0.190	35.471
rs11587444	1	G	A	0.393	0.014	0.002	$1.000 \times 10^{-10}$	$-4.595 \times 10^{-4}$	$2.866 \times 10^{-4}$	0.110	42.063
rs12591786	15	T	C	0.158	-0.018	0.003	$3.700 \times 10^{-10}$	$-3.020 \times 10^{-4}$	$3.880 \times 10^{-4}$	0.440	40.656
rs13282783	8	T	C	0.285	-0.014	0.002	$7.900 \times 10^{-9}$	$-4.740 \times 10^{-4}$	$3.096 \times 10^{-4}$	0.130	33.717
rs132904	22	C	G	0.778	0.017	0.003	$7.800 \times 10^{-11}$	$-1.436 \times 10^{-4}$	$3.368 \times 10^{-4}$	0.670	42.513
rs141071726	7	A	G	0.026	0.041	0.007	$2.200 \times 10^{-9}$	$-1.720 \times 10^{-3}$	$9.015 \times 10^{-4}$	0.056	38.608
rs1453548	11	A	T	0.664	-0.013	0.002	$3.000 \times 10^{-9}$	$2.733 \times 10^{-4}$	$2.969 \times 10^{-4}$	0.360	35.494
rs1481012	4	G	A	0.112	-0.026	0.003	$5.300 \times 10^{-15}$	$-3.109 \times 10^{-4}$	$4.425 \times 10^{-4}$	0.480	61.411
rs149805207	6	G	A	0.008	-0.072	0.013	$1.100 \times 10^{-8}$	$1.606 \times 10^{-3}$	$1.660 \times 10^{-4}$	0.330	39.205
rs17245213	11	A	G	0.208	-0.015	0.003	$2.000 \times 10^{-8}$	$5.421 \times 10^{-4}$	$3.443 \times 10^{-4}$	0.120	31.642
rs17576658	13	A	G	0.247	-0.013	0.002	$4.100 \times 10^{-8}$	$1.775 \times 10^{-4}$	$3.241 \times 10^{-4}$	0.580	30.261
rs17685	7	A	G	0.277	0.023	0.002	$1.600 \times 10^{-22}$	$5.451 \times 10^{-4}$	$3.120 \times 10^{-4}$	0.081	95.485
rs2117137	3	G	A	0.405	0.013	0.002	$1.700 \times 10^{-9}$	$4.800 \times 10^{-4}$	$2.846 \times 10^{-4}$	0.092	36.425
rs2273447	20	T	A	0.203	0.017	0.003	$3.300 \times 10^{-11}$	$1.795 \times 10^{-4}$	$3.476 \times 10^{-4}$	0.610	44.332
rs2279844	17	A	G	0.379	-0.012	0.002	$4.000 \times 10^{-8}$	$-3.426 \times 10^{-4}$	$2.881 \times 10^{-4}$	0.910	30.283
rs2351187	10	A	G	0.318	0.013	0.002	$1.600 \times 10^{-8}$	$-9.971 \times 10^{-5}$	$3.012 \times 10^{-4}$	0.740	32.364
rs2472297	15	T	C	0.262	0.053	0.002	$2.301 \times 10^{-109}$	$-1.799 \times 10^{-4}$	$3.169 \times 10^{-4}$	0.570	493.046

(续表)

SNPs	chr	EA	OA	EAF	Tea intake			colorectal cancer			F
					$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	
rs2478875	6	G	A	0.208	0.022	0.003	$5.100 \times 10^{-17}$	$-2.617 \times 10^{-4}$	$3.449 \times 10^{-4}$	0.450	70.874
rs2645929	13	G	A	0.813	-0.015	0.003	$3.500 \times 10^{-8}$	$5.236 \times 10^{-4}$	$3.588 \times 10^{-4}$	0.140	30.543
rs2783129	13	G	C	0.484	-0.012	0.002	$3.800 \times 10^{-8}$	$-7.050 \times 10^{-5}$	$2.795 \times 10^{-4}$	0.800	30.775
rs4808193	19	C	T	0.335	0.015	0.002	$1.700 \times 10^{-11}$	$4.030 \times 10^{-5}$	$2.967 \times 10^{-4}$	0.890	45.576
rs4817505	21	C	T	0.389	0.015	0.002	$4.200 \times 10^{-12}$	$3.894 \times 10^{-4}$	$2.871 \times 10^{-4}$	0.170	48.345
rs56188862	1	C	T	0.387	-0.016	0.002	$4.300 \times 10^{-13}$	$-1.198 \times 10^{-4}$	$2.870 \times 10^{-4}$	0.680	52.742
rs56348300	9	G	C	0.184	0.016	0.003	$6.100 \times 10^{-9}$	$-7.780 \times 10^{-4}$	$3.604 \times 10^{-4}$	0.031	33.987
rs57462170	3	A	G	0.108	0.019	0.003	$1.900 \times 10^{-8}$	$-8.036 \times 10^{-5}$	$4.495 \times 10^{-4}$	0.860	31.821
rs57631352	19	G	A	0.296	-0.013	0.002	$1.700 \times 10^{-8}$	$3.700 \times 10^{-4}$	$3.065 \times 10^{-4}$	0.230	32.078
rs6829	13	T	C	0.596	-0.012	0.002	$3.700 \times 10^{-8}$	$1.503 \times 10^{-4}$	$2.858 \times 10^{-4}$	0.600	30.598
rs713598	7	G	C	0.402	0.013	0.002	$5.200 \times 10^{-10}$	$-1.971 \times 10^{-4}$	$2.849 \times 10^{-4}$	0.490	38.625
rs72797284	5	G	A	0.270	-0.017	0.002	$7.000 \times 10^{-13}$	$-1.116 \times 10^{-4}$	$3.147 \times 10^{-4}$	0.720	51.771
rs7757102	6	G	A	0.555	-0.012	0.002	$3.100 \times 10^{-8}$	$3.645 \times 10^{-4}$	$2.817 \times 10^{-4}$	0.200	30.793
rs9302428	16	G	C	0.635	0.012	0.002	$2.600 \times 10^{-8}$	$-1.090 \times 10^{-4}$	$2.905 \times 10^{-4}$	0.710	31.079
rs9624470	22	A	G	0.580	0.025	0.002	$1.300 \times 10^{-31}$	$-3.993 \times 10^{-4}$	$2.843 \times 10^{-4}$	0.160	138.563
rs9648476	7	A	G	0.622	0.013	0.002	$1.100 \times 10^{-8}$	$3.641 \times 10^{-4}$	$2.886 \times 10^{-4}$	0.210	32.855
rs977474	12	T	C	0.833	0.022	0.003	$2.400 \times 10^{-14}$	$-5.660 \times 10^{-4}$	$3.786 \times 10^{-4}$	0.130	58.862
rs9937354	16	A	G	0.424	-0.014	0.002	$4.900 \times 10^{-11}$	$-1.943 \times 10^{-4}$	$2.828 \times 10^{-4}$	0.490	43.413

**2.2 MR 分析结果** 在因果关系的判定上:IVW ( $OR = 0.996, 95\% CI: 0.990 \sim 1.002$ ), MR - Egger ( $OR = 0.992, 95\% CI: 0.977 \sim 1.007$ ), Weighted Median ( $OR = 0.997, 95\% CI: 0.987 \sim 1.007$ ), Simple Mode ( $OR = 0.996, 95\% CI: 0.976 \sim 1.017$ ), Weighted Mode ( $OR =$

$0.996, 95\% CI: 0.985 \sim 1.007$ ), 与之对应的森林图见图 2; 对应的 5 种 MR 分析方法的散点图趋势一致 (见图 3), 上述结果显示: 茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系。

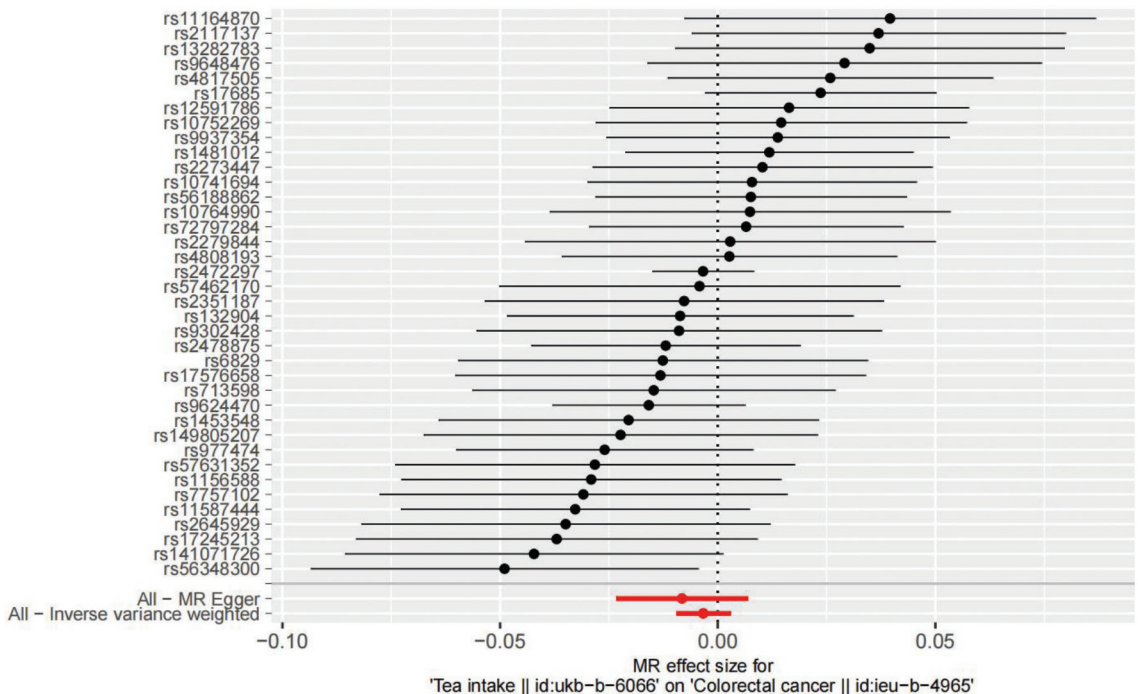


图 2 两样本 MR 结果森林图

Fig. 2 Forest Map of Two Sample MR Results

**2.3 异质性检验** 在异质性检测中 Cochran Q 检验中  $P = 0.181 > 0.05$ , Rücker Q 检验中  $P = 0.167 >$

$0.05$ , 差异无统计学意义。

**2.4 可靠性分析**

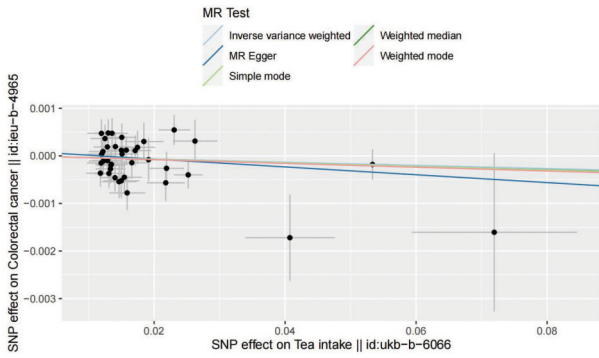


图 3 两样本 MR 结果散点图

Fig. 3 Scatter plot of MR results for two samples

2.4.1 多效性分析 Egger - intercept 进行多效性检验,其中 MR - Egger 截距为 0.000 137 9 接近 0,  $P = 0.489 > 0.05$ ,不支持存在多效性。

2.4.2 敏感性分析 留一法逐个剔除,未见明显影响结果的 SNPs,具体结果见图 4;同时漏斗图(图 5)显示代表因果关系的效应点呈对称分布,表示其可能受潜在偏倚的影响可能性较少。

### 3 讨论

CRC 已成为威胁全球个人健康的挑战,对人类健康构成了严重威胁<sup>[16]</sup>。相应的研究表明,导致 CRC

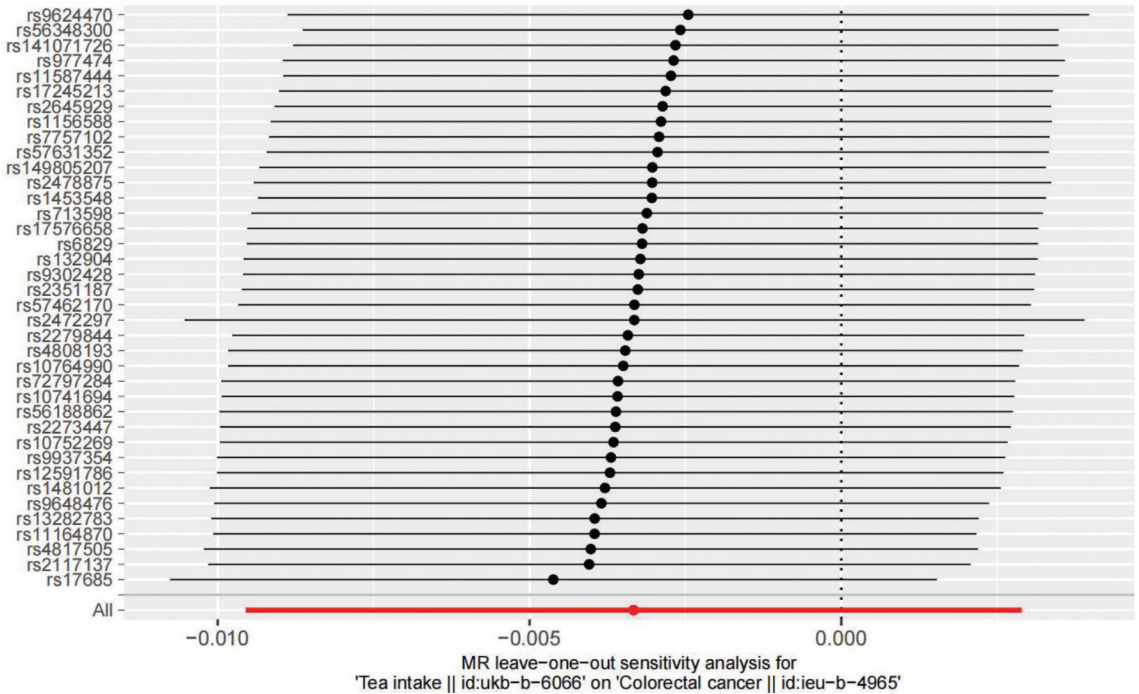


图 4 留一法 逐个剔除敏感性分析结果

Fig. 4 Excluding Sensitivity Analysis Results One by One Using the “leave - one - out”

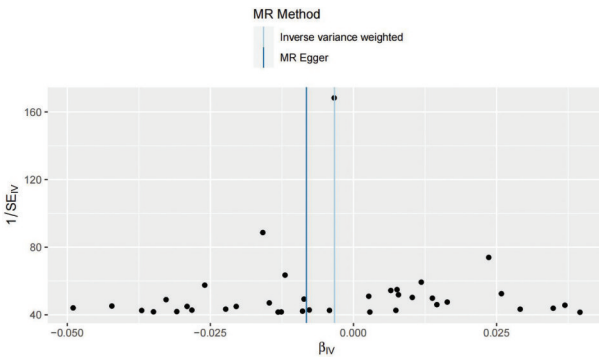


图 5 两样本 MR 结果漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of MR results for two samples

和蔬菜摄入量少<sup>[17]</sup>。根据流行病学研究显示饮食因素在 CRC 癌变中起着关键作用,这已被认为是预防 CRC 的重要策略<sup>[18-19]</sup>。此前已有研究发现,茶叶提取物可能具有一定的抗癌作用<sup>[20]</sup>。然而,关于体内和体外饮茶与 CRC 之间关系的研究结论仍存在争议<sup>[21]</sup>。在饮茶量与结直肠癌发生的相关性分析中,日本的 Keiko Wada 等人进行了一项绿茶摄入量与结直肠癌相关的前瞻性队列研究 - 高山研究,高山研究是一项在日本岐阜县进行的基于人群的队列研究,在前 8 年的随访中,饮用绿茶与通过医院结肠镜检查记录确定的结直肠癌风险之间存在非显著性关联,此后,研究人员从研究地区的癌症登记处积累了结肠直肠癌病例的信息,利用延长的随访期间结直肠癌的最新数据,评估了与饮用绿茶有关的结直肠癌风险,发

的危险因素包括炎症性肠病、一级亲属中有人患有 CRC、肥胖、缺乏体育锻炼和吸烟、食用红肉以及水果

现饮用绿茶越多,男性结直肠癌发病风险越低<sup>[22]</sup>。在中国国内学者进行的一项饮茶与癌症风险之间的关系研究显示:一项针对 50 万中国成年人的前瞻性队列研究中:在既不吸烟也不过量饮酒的日常饮茶者中,饮茶与所有癌症、肺癌、结直肠癌、肝癌、女性乳腺癌和子宫颈癌的风险无关,每天摄入 >4.0 克茶叶可能会增加罹患胃癌的风险<sup>[23]</sup>;而在刘春语等人的研究中不支持饮茶与结直肠癌的发病存在因果关系<sup>[10]</sup>。在茶摄入量与结直肠癌发病的相关性上,目前相应的临床研究均无明确定论。

在本次两样本 MR 研究中显示:茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系,在本次研究中笔者团队采用了 5 种 MR 分析方法,5 种 MR 分析方法的散点图趋势一致,5 种 MR 分析法均显示茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系。为了验证结果的可靠性,我们进行了异质性检验,在异质性检测中 Cochran Q 检验中  $P = 0.181 > 0.05$ , Rucker Q 检验中  $P = 0.167 > 0.05$ , 差异无统计学意义,同时进行了敏感性分析并且为了更进一步验证本次 MR 研究是否存在较大潜在的偏倚,还绘制了漏斗图,在敏感性分析中通过留一法逐个剔除,未见明显影响结果的 SNPs,同时漏斗图显示代表因果关系的效应点呈对称分布,表示其可能受潜在偏倚的影响可能性较少,上述结果均显示本次研究的 MR 结果可靠并且稳定,潜在偏倚小。

对于在传统的临床研究中出现饮茶量与结直肠癌发病相关性互相矛盾的研究结果,笔者分析主要原因为:目前虽然病例对照研究是大多数支持茶叶具有防癌作用,但这些研究存在回忆偏差和反向因果关系,因为癌症的诊断前症状可能会改变饮茶习惯<sup>[24-25]</sup>。对于传统的病例对照研究和队列研究,会受到混杂因素以及反向因果关系的影响,先前报道的观察性研究<sup>[20-21]</sup>显示饮茶量与结直肠癌发病风险存在相关性可能为观察性研究存在偏倚或者混杂因素的影响所致。

本次研究的创新点在于通过大样本量的 GWAS 数据库从遗传流行病学的角度对茶摄入量与结直肠癌发病因果关系进行分析,得出了茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系的结论。

本研究的局限性在于:本次研究纳入的 GWAS 数据为欧洲人群,难以外推到其他人群,并且无法进行详细的分层分析。

综上,本研究通过两样本 MR 方法,对茶摄入量与结直肠癌发病的因果关系进行分析,分析结果表明:茶摄入量与结直肠癌发病无因果关系。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7 - 33.
- [2] 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.
- [3] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2021, 325(7): 669 - 685.
- [4] Lichtenstern CR, Ngu RK, Shalpour S, et al. Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer [J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(3): 618.
- [5] Parish M, Massoud G, Hazim D, et al. Green tea in reproductive cancers: could treatment be as simple? [J]. Cancers, 2023, 15(3): 862.
- [6] Kansal V, Agarwal A, Harbour A, et al. Regular intake of green tea polyphenols suppresses the development of nonmelanoma skin cancer through miR - 29 - Mediated epigenetic modifications [J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(2): 398.
- [7] Amin ARMR, Wang D, Nannapaneni S, et al. Combination of resveratrol and green tea epigallocatechin gallate induces synergistic apoptosis and inhibits tumor growth *in vivo* in head and neck cancer models [J]. Oncology Reports, 2021, 45(5): 87.
- [8] Hayakawa SM, Ohishi T, Miyoshi N, et al. Anti - Cancer effects of green tea epigallocatechin - 3 - Gallate and coffee chlorogenic acid [J]. Molecules, 2020, 25(19): 4553.
- [9] Mao XB, Xiao XJ, Chen DW, et al. Tea and its components prevent cancer: a review of the redox - related mechanism [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(21): 5249.
- [10] 刘春语,程思,庞元捷,等. 饮茶与恶性肿瘤发病风险关联的孟德尔随机化研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(7): 1027 - 1036.
- [11] Liu CY, Cheng S, Pang YJ, et al. Tea consumption and cancer: a Mendelian randomization study [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2023, 44(7): 1027 - 1036.
- [12] Liao SF, Lin JK, Liu JH, et al. Chemoprevention of elite tea variety CFT - 1 rich in EGCG against chemically induced liver cancer in rats [J]. Food Science & Nutrition, 2019, 7(8): 2647 - 2665.
- [13] Richmond RC, Davey smith G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2022, 12(1): a040501.
- [14] Brumpton B, Sanderson E, Heilbron K, et al. Avoiding dynastic, assortative mating, and population stratification biases in Mendelian randomization through within - family analyses [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 3519.
- [15] Sales AL, dePaula J, Mellinger Silva C, et al. Effects of regular and decaffeinated roasted coffee (Coffea arabica and Coffea canephora) extracts and bioactive compounds on *in vitro* probiotic bacterial growth [J]. Food & Function, 2020, 11(2): 1410 - 1424.

- [40] Booth BB, Tranberg M, Gustafson LW, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in women aged  $\geq 69$  referred to colposcopy due to an HPV-positive screening test[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 405.
- [41] Pankakoski M, Anttila A, Sarkeala T, et al. Effectiveness of cervical cancer screening at age 65 - A register-based cohort study[J]. PLOS One, 2019, 14(3): e0214486.
- [42] 国家癌症中心. 2004—2019 年中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004—2019.  
National Cancer Center of China. 2004 - 2019 annual report of cancer registration in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004 - 2019.
- [43] Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(5): 321 - 346.
- [44] 彭介入, 陶思源, 温莹, 等. 中国城镇地区子宫颈癌筛查的卫生经济学评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(2): 154 - 160.  
Peng JR, Tao SY, Wen Y, et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening strategies in urban China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(2): 154 - 160.
- [45] 赵方辉, 陈俊峰, 高晓虹, 等. 子宫颈癌筛查及早诊早治方案的绩效和卫生经济学评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 632 - 636.  
Zhao FH, Chen JF, Gao XH, et al. Effectiveness and health economic analysis of strategies on cervical cancer screening and early diagnosis and treatment[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(8): 632 - 636.
- [46] Sawaya GF, Sanstead E, Alarid - Escudero F, et al. Estimated quality of life and economic outcomes associated with 12 cervical cancer screening strategies: a cost-effectiveness analysis [J]. JAMA Internal Medicine, 2019, 179(7): 867 - 878.
- [47] Shen M, Zou Z, Bao H, et al. Cost-effectiveness of artificial intelligence-assisted liquid-based cytology testing for cervical cancer screening in China [J]. The Lancet Regional Health. Western Pacific, 2023, 34: 100726.
- [48] Zhu X, Yao Q, Dai W, et al. Cervical cancer screening aided by artificial intelligence, China [J]. Bulletin of the World Health Organization, 2023, 101(6): 381 - 390.
- [49] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019 - 2030 年) [EB/OL]. [2023 - 12 - 29]. [https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm).  
The Healthy China Action Promotion Committee. Healthy China action (2019 - 2030) [EB/OL]. [2023 - 12 - 29]. [https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content\\_5409694.htm](https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm).
- [50] Zhang M, Zhong YJ, Zhao ZP, et al. Cervical cancer screening rates among Chinese women - China, 2015 [J]. China CDC Weekly, 2020, 2(26): 481 - 486.
- [51] 马剑桥, 李静, 王登凤, 等. 成都市女性社区居民对宫颈癌及人乳头瘤病毒的认知度调查研究[J]. 现代预防医学, 2020, 47(4): 612 - 615, 625.  
Ma JQ, Li J, Wang DF, et al. Knowledge toward cervical cancer and HPV among female community residents in Chengdu [J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(4): 612 - 615, 625.
- [52] 王辉, 徐振彦, 赵培忠. 烟台市已婚妇女宫颈癌主动筛查的知识、态度及行为现状分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(6): 1031 - 1034, 1058.  
Wang H, Xu ZY, Zhao PZ. Status and analysis of knowledge, attitude and practice related to cervical cancer screening among married women in Yantai [J]. Modern Preventive Medicine, 2019, 46(6): 1031 - 1034, 1058.

收稿日期: 2023-03-12

## (上接第 618 页)

- [15] Bułdak RJ, Hejmo T, Osowski M, et al. The impact of coffee and its selected bioactive compounds on the development and progression of colorectal cancer in vivo and in vitro [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3309.
- [16] Wu J, Li Q, Fu XS. Fusobacterium nucleatum contributes to the carcinogenesis of colorectal cancer by inducing inflammation and suppressing host immunity [J]. Translational Oncology, 2019, 12(6): 846 - 851.
- [17] Chen P, Li XJ, Zhang RN, et al. Combinative treatment of  $\beta$ -elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation [J]. Theranostics, 2020, 10(11): 5107 - 5119.
- [18] Veettil SK, Wong TY, Loo YS, et al. Role of diet in colorectal cancer incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies [J]. JAMA Network Open, 2021, 4(2): e2037341.
- [19] Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study [J]. International Journal of Epidemiology, 2020, 49(1): 246 - 258.
- [20] Wang ST, Cui WQ, Pan D, et al. Tea polyphenols and their chemopreventive and therapeutic effects on colorectal cancer [J]. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2020, 26(6): 562 - 597.
- [21] Zhu MZ, Lu DM, Ouyang J, et al. Tea consumption and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. European Journal of Nutrition, 2020, 59(8): 3603 - 3615.
- [22] Wada K, Oba S, Tsuji M, et al. Green tea intake and colorectal cancer risk in Japan: the Takayama study [J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2019, 49(6): 515 - 520.
- [23] Li XY, Yu CQ, Guo Y, et al. Association between tea consumption and risk of cancer: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults [J]. European Journal of Epidemiology, 2019, 34(8): 753 - 763.
- [24] Kim TL, Jeong GH, Yang JW, et al. Tea consumption and risk of cancer: an umbrella review and meta-analysis of observational studies [J]. Advances in Nutrition, 2020, 11(6): 1437 - 1452.
- [25] Al-Zalabani AH, Wesselius A, Yi - Wen yu E, et al. Tea consumption and risk of bladder cancer in the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) Study: Pooled analysis of 12 international cohort studies [J]. Clinical Nutrition, 2022, 41(5): 1122 - 1130.

收稿日期: 2023-11-05