

孟德尔随机化在代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病中的应用

郑云飞^{1,2}, 刘雪辉^{1,2}, 张雪巍^{1,2}, 李伟^{1,2}, 邓鑫¹ (1. 广西中医药大学 基础医学院, 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530000)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 曾称非酒精性脂肪性肝病 (non-alcohol fatty liver disease, NAFLD), 是一种常见的肝脏疾病, 其发病率逐年上升, 了解其危险因素对疾病的预防十分必要。传统观察性研究揭示了某些可控因素对NAFLD有一定影响, 然而始终无法避免其固有的局限性, 如混杂因素、测量误差及反向因果关系。孟德尔随机化研究是目前研究因果关系的一种新方法, 主要应用单核苷酸多态性作为工具变量, 代替可改变的暴露因素来研究危险因素与疾病间的因果关系。本文对已发表的关于NAFLD的孟德尔随机化研究进行总结, 以期探讨不同危险因素与NAFLD间的因果关系提供帮助。

关键词: 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病; 孟德尔随机化; 因果关系

Application of Mendelian randomization in metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease

Zheng Yunfei^{1,2}, Liu Xuehui^{1,2}, Zhang Xuewei^{1,2}, Li Wei^{1,2}, Deng Xin¹ (1. College of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning 530000, China; 2. School of Graduate, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Nanning 530000, China)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) was once called non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is a common liver disease. The incidence rate is increasing year by year. It is necessary to understand its risk factors for disease prevention. Traditional observational studies have revealed that certain controllable factors have an impact on NAFLD. However, it has never been able to avoid its inherent limitations such as confounding factors, measurement errors, and reverse causality. Mendelian randomization is a new method for studying causal relationships, mainly using single nucleotide polymorphisms as instrumental variables to replace modifiable exposure factors in studying the causal relationship between risk factors and diseases. This article summarized the published Mendelian randomization studies on NAFLD, in order to provide assistance in exploring the causal relationship between different risk factors and NAFLD.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease; Mendelian randomization; Causality

孟德尔随机化是一种新型流行病学研究方法, 因从亲代到后代的基因型分配是随机的, 相对于传

统的随机对照试验和观察性研究, 孟德尔随机化能够有效避免伦理道德、混杂因素和反向因果等因素影响。孟德尔随机化通常使用遗传变异即单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量^[1], 在全基因组显著性水平 ($P = 5 \times 10^{-8}$) 范围内, 对SNP进行筛选与分析, 并估计这

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.005

基金项目: 广西重大传染病互联网中医智慧诊疗平台建设 (桂科ZY21195025); 广西中医药大学“桂派中医药传承创新团队” (2022B004)

通信作者: 邓鑫 Email: dx8848@126.com

些SNP与结局间的相关性。当所选择的暴露因素与疾病间的关系在统计学上显著关联时（ $P < 0.05$ ）即可认为存在因果关系。同时该方法还基于3个主要的核心假设，具体见图1。非酒精性脂肪性肝病（non-alcohol fatty liver disease, NAFLD）是全球慢性肝病的主要病因之一，目前NAFLD的全球患病率约为24%^[2]。NAFLD是一种潜在的进行性肝病，可能进展为肝硬化和肝癌，其发病机制复杂，生活方式、肥胖、炎症因子和其他慢性疾病间复杂的相互作用可导致脂质稳态紊乱及甘油三酯和其他脂质物质在肝细胞中的过度积累^[3]。继美国肝病学会等多学会提出将NAFLD更名为代谢功能障碍相关脂肪肝病（metabolic associated fatty liver disease, MAFLD）后，我国相关指南建议将英语术语MAFLD与MASLD翻译为“代谢相关脂肪性肝病”^[4]。此外，国内外大量研究表明NAFLD患者高度满足于MAFLD诊断标准，故本文将NAFLD相关研究数据类推为MAFLD^[5,6]。尽管流行病学研究发现大量暴露因素能够导致发生MAFLD/NALFD的风险增加或降低，但因果关系尚不明确。随着全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）和研究方法的发展，对潜在风险因素相关的遗传变异进行识别更加容易。孟德尔随机化研究得到了空前发展，聚焦NALFD的孟德尔随机化研究成果陆续发表。因此，本文对孟德尔随机化在NAFLD中的研究进展进行综述。

1 检索方法与选择标准

通过检索PubMed数据库中2019年1月1日至2023年9月20日的相关文章来确定原始研究。PubMed数据库的检索策略为：“mendelian randomization” and “non alcoholic fatty liver disease” or “metabolic associated fatty liver disease”，副标题不限。对所有检索到的文章进行相关引用检查，并手动检索未包括在上述电子来源中的研究。将使用孟德尔随机化方法和工具变量分

析NALFD危险因素的研究纳入分析。检索策略和选择标准由2位研究者独立审核，共检索到135篇，排除重复文献3篇，不符合标准89篇，最终共纳入36篇文献，并根据暴露类型进行分类。

2 维生素与 NAFLD 风险间的因果关系

维生素是人和动物为维持正常生理功能而必需从食物中获得的一类微量有机物质，在人体生长、代谢、发育过程中发挥重要作用。Yuan等^[7]对维生素D与NAFLD进行孟德尔随机化研究，发现维生素D水平与NAFLD呈负相关，提示维生素D水平的增加可能在欧洲人群的NAFLD预防中发挥作用。然而，在2018年发表的一项基于中国人群的双向孟德尔研究中发现，维生素D与NAFLD间没有正反向因果关系^[8]，造成这种情况的原因可能是人种差异。Wu等^[9]采用孟德尔分析发现不支持血清维生素C水平与NAFLD风险间有因果关系。此外，Fu等^[10]发现血清维生素B₁₂浓度升高可能在NAFLD风险中起作用，并与循环中维生素B₁₂浓度升高有显著关联。

3 炎症因子与 NAFLD 风险间的因果关系

NAFLD的发病机制尚未完全阐明，经典的“多次打击”理论常作为NAFLD发病机制的普遍解释。该理论指出脂质积累引发肝脂肪变性，导致脂肪因子分泌、炎症等多种损伤，最终导致各种肝脏疾病的发生^[11]。Duan等^[12]研究发现C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、白细胞介素-6（interleukin-1 β , IL-6）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor-alpha, TNF- α ）和细胞间黏附分子-1（intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1）浓度增加会增加NAFLD风险，并认为这些炎症介质可作为NAFLD人群的生物标记物。因此，对于高血脂患者，在早期进行饮食管理、控制体质量以及降脂降压是有必要的。

补体系统是一系列能调节免疫与炎症反应的蛋白质，其中以补体蛋白C3和C4为主。前期研究发现C3与肝脏脂肪含量和肝细胞损伤有关^[13]，而其因

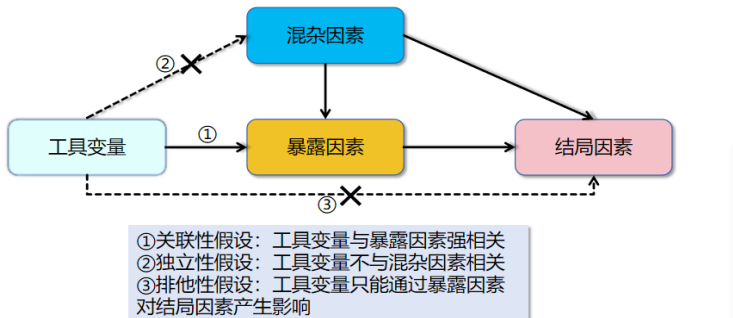


图1 孟德尔随机化研究的核心假设

果关系尚不明确。有研究表明NAFLD与C3间显著的因果关系,而其与C4则不存在显著的因果关系^[14],这与以往的研究结论相符。

半乳糖凝集素-3 (galectin-3, GAL3) 是一种广泛存在于生物体内的、具有多种生物学功能的蛋白质,参与调控细胞间的相互作用、炎症反应等多种细胞生物学行为。Tremblay等^[15]通过孟德尔随机化研究发现GAL3水平与NAFLD间存在因果关系,但经过多次测试校正后发现GAL3水平与超过800种人类疾病相关性状间没有因果关系,提示需要更多研究来进行验证。

长链不饱和脂肪酸(long-chain unsaturated fatty acids, LCPUFAs)作为生物被膜的主要组分,对维持机体内环境平衡具有关键作用。多不饱和脂肪酸摄入过量会导致促炎脂质化合物(如花生四烯酸及其衍生物)的产生增加,促进细胞炎症信号转导,增加NAFLD的风险^[16]。孟德尔随机化研究发现,血浆磷脂花生四烯酸水平较高与NAFLD和肝硬化风险增加有关^[17]。即降低循环花生四烯酸水平可能会降低NAFLD的风险,这提示低花生四烯酸饮食可能是NAFLD的营养预防策略。

4 骨质疏松症与 NAFLD 风险间的因果关系

骨质疏松症是世界范围内严重危害人类健康的重大公共健康问题,骨密度低、骨组织微结构恶化和易骨折是其主要特征。骨质疏松性骨折在NAFLD患者中的发病率比正常健康人高2.5倍^[18]。NAFLD可通过骨代谢转换因子、肝脏慢性炎症和脂代谢障碍等途径对骨质疏松症的发生发展发挥作用。Cui等^[19]使用双向两样本孟德尔随机化分析发现NAFLD与骨质疏松症有因果关系($OR = 1.0021$, $95\%CI: 1.0006 \sim 1.0037$, $P = 0.007$),但缺少与骨折($P = 0.389$)和跌倒($P = 0.740$)有因果关系的证据。此外,反向孟德尔随机化不支持骨质疏松症与NAFLD的因果效应($P = 0.231$)。

5 铁稳态与 MAFLD 风险间的因果关系

铁是机体内重要的营养元素,在正常的生命活动中发挥重要作用。在肝组织中,铁能促进铁蛋白的合成与分泌,MAFLD患者体内铁蛋白含量持续升高^[20]。Liu等^[21]在一项基于欧洲人群的双向双样本孟德尔随机化研究中发现血清铁蛋白可能会增加MAFLD风险。此外,MAFLD也可能导致铁蛋白升高。这提示应注意疾病早期的铁状态,并强调铁相关治疗在MAFLD中的潜在益处。在临床实践中,可将肝脏铁含量和铁蛋白作为危险因素和预测因子,以降低MAFLD发生的风险。

6 心血管疾病与 NAFLD 风险间的因果关系

近年来,NAFLD在心血管疾病发展中的潜在作用已受到研究人员的关注。一项队列研究表明,NAFLD与心血管疾病的死亡率相关^[22],心血管疾病是患者NAFLD风险的重要评估依据。Ren等^[23]通过两样本孟德尔随机化研究发现NAFLD能够增加冠心病的风险,即使在排除了与极低密度脂蛋白分泌受损有关的遗传变异后,仍存在显著关联。另一项关于缺血性心脏病与NAFLD因果关系的孟德尔随机化研究发现,NAFLD能够增加缺血型心脏病的发病风险^[24]。

7 胃肠道菌群、代谢物与 NAFLD 风险间的因果关系

幽门螺杆菌感染可增强胰岛素抵抗,上调炎症因子分泌并活化与白色脂肪有关的信号途径,从而诱发NAFLD^[25]。一项Meta分析表明,幽门螺杆菌是易患NAFLD个体的重要危险因素,与无NAFLD者相比,NAFLD患者幽门螺杆菌感染的患病率高1.13倍^[26]。然而,Liu等^[27]在对幽门螺杆菌感染与NAFLD间进行的双向孟德尔研究表明,无基因证据显示幽门螺杆菌与NAFLD的发生发展相关。

肠道菌群在免疫、肠道内分泌功能等方面具有重要作用。Gagnon等^[28]通过研究肠道菌群对人体慢性疾病的影响发现,多变量孟德尔随机化分析中纳入体重指数(body mass index, BMI)或酒精摄入频率后,2个最大的暴露结局效应显著减弱至零,提示肠道菌群与NAFLD间无明显因果关系。Li等^[29]在孟德尔随机化研究中发现,乳酸杆菌科、克里斯滕森氏菌和肠道杆菌与NAFLD呈负相关,提示其对NAFLD是有益的。

8 糖尿病与 NAFLD 风险间的因果关系

NAFLD是多因素共同作用的复杂疾病,包括胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、氧化应激等生物过程。孟德尔随机化研究发现,NAFLD是2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)发生的危险因素^[30],但具有独特表型,其特征胰岛素具有正常的敏感性,但胰岛素分泌减少,因此可能是迟发性1型糖尿病样表型。另一方面,T2DM和中枢性或全身性肥胖均可增加NAFLD的患病风险。

钠-葡萄糖共转运体2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT-2)抑制剂能显著提高T2DM及NAFLD的肝酶活性,降低肝脏脂肪含量。Dobbie等^[31]研究表明SGLT-1抑制剂可降低NAFLD风险并改善肝酶水平,提示临床试验应评估SGLT-1/2抑制剂对NAFLD预防和治疗的影响。Au Yeung等^[32]利用孟德

尔随机化研究评估NAFLD在心血管疾病和T2DM中的作用,结果提示NAFLD可能会增加欧洲人和东亚人患T2DM的风险。

甲状腺激素(thyroid hormone, TH)是机体能量代谢的重要调节因子之一,在葡萄糖及脂肪代谢中发挥重要作用。当血清中TH水平减少时,胰岛素的分泌受到影响后导致脂类分解抑制作用降低,大量脂肪酸进入肝脏从而诱发NAFLD^[33]。Qiu等^[34]使用双样本孟德尔随机化研究发现甲状腺功能减退症与NAFLD风险增加有关,但其相关发病机制尚不明确。TH水平升高与促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平降低是甲状腺功能减退的特征性指标。因此,Fan等^[35]提出了TSH水平与NAFLD有关的假设,并通过孟德尔随机化分析对其进行验证,结果表明在遗传预测的NAFLD病例中TSH水平明显增加。在临床实践中,NAFLD患者应评估甲状腺功能,而甲状腺功能减退症患者,尤其是肥胖患者,应监测NAFLD风险。

9 肥胖相关因素与NAFLD间的因果关系

瘦素是一种主要由白色脂肪组织产生的肽激素,可通过刺激能量消耗和抑制食物摄入来调节能量稳态,是NAFLD存在或发展的独立预测因子^[36]。正常情况下,瘦素可抑制肝脏葡萄糖及脂肪生成、增加肝脏脂肪酸消耗。Guo等^[37]使用两样本孟德尔随机化分析发现,高水平瘦素与较低的NAFLD发病风险有因果关系,表明瘦素可能是NAFLD的一种保护因素,能降低NAFLD的发病率。2023年发表的一项孟德尔随机化研究发现,低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和总胆固醇与NAFLD的发生风险相关,同时还发现低密度脂蛋白胆固醇是唯一显著降低NAFLD风险的药物靶点^[38]。研究证实肥胖与NAFLD密切相关,大多数NAFLD患者BMI ≥ 25 kg/m²^[39]。内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)比值越高罹患NAFLD的风险越大,Tao等^[40]的孟德尔随机化研究表明较高的VAT与较高的NAFLD风险有因果关系,临床可使用管理NAFLD的治疗策略来降低VAT。

10 代谢相关因素与NAFLD风险间的因果关系

血清尿酸是人体嘌呤代谢的终产物,可通过一系列调节机制来维持体内的平衡。一项前瞻性队列研究表明,血清尿酸与NAFLD呈正相关,血清尿酸水平升高可作为NAFLD的独立危险因素^[41]。Li等^[42]进行了两样本双向孟德尔随机化分析,其发现NAFLD可能会导致血清尿酸水平升高,提示对于NAFLD患者,可考虑筛查血清尿酸水平。此外,另一项孟

德尔随机化研究提示血清尿酸水平升高与NAFLD发病率呈阶梯性且正相关,且与肝脏坏死性炎症反应和肝纤维化相关^[43]。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸和半胱氨酸的中间产物,具有改变细胞内脂质代谢、促进肝脏脂肪堆积的作用。NAFLD的发展和进展涉及多种因素,而肝脏负责处理机体内各种代谢营养、内毒素和废物,这提示Hcy与NAFLD可能存在某种联系。因此,Chen等^[44]进行了一项孟德尔随机化研究,但并未发现血浆Hcy与NAFLD及其进展有显著相关性。

血清胆红素作为血红素的代谢终产物,是一种具有潜在细胞毒性的脂溶性代谢产物。有研究表明,NAFLD患者血清胆红素水平普遍较低^[45],提示血清胆红素与NAFLD间可能存在关联。Kunutsor等^[46]使用孟德尔随机化分析发现总胆红素(total bilirubin, TBil)水平升高与NAFLD风险降低无因果关系,考虑到样本量小,其认为可能需要更大规模的调查才能得出明确结论。

NAFLD以肝细胞内脂质沉积合并全身性多系统代谢紊乱为特征,并可导致肝内外等多系统疾病的发生。研究表明,性激素水平与NAFLD间存在关联^[47]。睾酮是机体糖脂代谢的关键调控物质和脂类代谢的内部指标,能够增加患者心血管和代谢疾病的风险^[48]。Ning等^[49]通过双样本孟德尔随机化方法发现睾酮水平是MAFLD的潜在危险因素,罹患MAFLD风险随睾酮水平的增高而增加。

11 日常生活相关因素与NAFLD风险间的因果关系

一项Meta分析表明,经常喝咖啡的NAFLD患者发生肝纤维化的风险明显降低^[50]。尽管前期研究表明咖啡对NAFLD起保护作用,但在Zhang等^[51]对咖啡摄入量与NAFLD的孟德尔随机化研究中,结果并不支持咖啡摄入量与NAFLD风险间有因果关系。过度饮酒可能导致慢性肝病的发生。而一项孟德尔随机化分析表明,轻度至中度酒精摄入对NAFLD的组织学结局无有益影响^[52]。此外,在NAFLD患者中,酒精(即使是低剂量)的不良反应可能会增加患心血管疾病的风险,可能进一步加剧与该疾病相关的长期发病率和死亡率。睡眠是机体内多种激素及代谢活动的重要因素,与睡眠相关的问题会打乱生物钟,进而影响人体的新陈代谢。Fan等^[53]通过孟德尔随机化研究发现,早晨起床困难和失眠与NAFLD风险增加有关。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种高度普遍的疾病,OSA的发生与多种因素相关。

孟德尔随机化分析发现,在去除单核苷酸多态性rs10928560后,OSA可能会增加NAFLD的风险,其机制可能是通过慢性间歇性缺氧增加肝脏甘油三酯浓度和促进肝脏脂质生物合成引发NAFLD^[54]。休闲久坐行为(leisure and sedentary behavior, LSB)是指依靠躺下和坐着来维持身体姿势的低代谢状态(能量消耗 \leq 1.5代谢量)的清醒身体行为。在一项基于美国人身体活动指南的研究中,每天坐着超过8 h与NAFLD风险增加有关,这表明LSB是NAFLD的独立预测因子^[55]。当能量持续摄入而又无适当能量消耗时,就会发生肥胖,可能增加NAFLD的风险。孟德尔随机化分析证明悠闲地久坐不动看电视会导致NAFLD风险增加,而增加剧烈体力活动会降低NAFLD的风险^[56]。然而,并非所有久坐行为都支持这些结果,如使用电脑、驾驶,并不影响NAFLD的风险。

12 药物与 NAFLD 风险间的因果关系

一项横断面研究^[57]表明,与未使用者相比,大麻使用者(依赖性和非依赖性)的NAFLD患病率显著降低($OR = 0.82$, $95\%CI: 0.76 \sim 0.88$; $P < 0.0001$)。然而,Wang等^[58]通过孟德尔随机化研究发现结果与先前观察性研究和流行病学研究不同,没有证据支持大麻消费对NAFLD发展的因果作用。

13 其他疾病与 NAFLD 风险间的因果关系

一项回顾性病例对照研究表明,NAFLD可增加新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)重症风险,且不存在性别差异^[59]。然而,Li等^[60]利用孟德尔随机化分析研究NAFLD与严重COVID-19间的关系发现,虽然NAFLD可能与严重的COVID-19疾病有关,但这种关联可能被NAFLD并发症背后的其他代谢因素干扰。总之,NAFLD或其疾病严重程度与严重COVID-19不存在因果关系。

炎症性结肠炎是一种慢性肠道炎症,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。据报道,炎症性结肠炎患者的NAFLD患病率明显高于一般人群^[61],这对该类患者的管理和治疗具有重要意义。Chen等^[62]通过两样本双向孟德尔随机化方法对炎症性结肠炎和NAFLD的关系进行研究,最终排除了炎症性结肠炎和NAFLD间的因果关系,并指出炎症性结肠炎可能对肝脏脂肪积累有轻微影响。

抑郁症是一种普遍而又严重的心理障碍,能抑制人们的社会和心理活动,极大地降低了患者的生活质量。研究表明,抑郁症能够增加消化道疾病的患病率^[63],但缺乏对其因果关系的研究。

Ruan等^[64]通过多变量孟德尔随机化分析表明,抑郁症与NAFLD间的关联主要由BMI介导。

银屑病是一种以慢性丘疹鳞屑性为主要特征的皮肤病,其发生和发展与遗传、免疫、感染等因素相关。Näslund-Koch等^[65]对此进行了观察性研究和孟德尔随机化分析,在观察性研究中发现NAFLD患者患银屑病的风险较正常人高;然而孟德尔随机化研究表明NAFLD与银屑病间不存在有因果关系的证据,考虑与混杂因素相关。

14 讨论

传统暴露因素与MAFLD/NAFLD间往往只能通过观察性研究相联系。在流行病学研究存在诸多不可控因素,研究方案的选择需要考虑研究成本、病例获取、暴露识别、所需流行病学措施以及评估特定暴露-结局关系的证据水平,且每个研究设计都有其特定的结果测量。孟德尔随机化分析逐渐成为流行病学研究的有效工具,它适用于研究以下暴露与NAFLD风险间的因果关系。首先是身体特征(腰围、肥胖、体质量等),在研究中往往难以对这些特征进行介入;其次是一些长期性暴露因素(行为习惯、喝咖啡等),这类暴露往往持续时间较长,随机对照试验时间长、成本高;最后是对人体有害或国家法律所禁止的暴露(大麻、香烟、药物等),以往研究表明,这些暴露不仅会产生不良影响,而且对其进行随机对照研究是违背伦理和道德的。孟德尔随机化分析使用SNP作为工具变量来探索这些暴露与结果间的关系,非常适合研究这类暴露。

孟德尔随机化研究也存在一定的局限性。第一,对测量暴露的工具变量SNP的筛选条件,当研究者对于提取的SNP数量不满意时,通常会放宽阈值,而对结果造成偏倚。第二,目前进行孟德尔随机化研究的数据大多基于欧洲人群,其他人群的数据集极少,这就造成了研究结果可能并不适用于所有人,有可能使结果呈假阴性或假阳性。第三,与暴露相关的SNP对于不同年龄的个体得出的结果可能存在差异,用于测量暴露的工具变量SNP可能与个体的整个生命周期无关。第四,随着时间的推移,人们的生活习惯可能也会随之改变,许多暴露(饮酒、大麻、吸烟等)可能因为社会或家庭的影响发生明显的变化。随着孟德尔随机化研究的增加,不乏一些文章有滥竽充数的嫌疑,为了得出阳性结果不惜将提取工具变量所需阈值调整成所需数值。若能将工具变量的提取阈值进行统一规范,则可尽量避免结果的偏倚。为了保证孟德尔随机化

研究的真实性,特别是在包括非孟德尔随机化专家的领域,必须在同行评议中采用高方法的标准,以防止发表假阳性和假阴性结果,对临床应用造成贻误。对于孟德尔随机化研究的真实性,我们建议在未来的研究中,结果与临床或动物实验相结合,以保证结果的有效性。

孟德尔随机化研究较传统研究方法具有独特优势,其在全球范围内得到迅速发展,不断为研究者们提供新的思路。本研究对2019年至2023年与NAFLD相关的孟德尔随机化研究及其结果进行了梳理,结果揭示了各种暴露与NAFLD间潜在的因果关系,可从新的视角来验证之前的试验结果,作为后续科学研究的指导和启发。

参考文献

- [1] CHEN C, WANG P, ZHANG R D, et al. Mendelian randomization as a tool to gain insights into the mosaic causes of autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*,2022,21(12):103210.
- [2] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2018,15(1):11-20.
- [3] ARAB J P, ARRESE M, TRAUNER M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Annu Rev Pathol*,2018,13:321-350.
- [4] 中华医学学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2024,32(5):418-434.
- [5] SONG S J, LAI J C, WONG G L, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition?[J]. *J Hepatol*,2023,80(2):e54-e56.
- [6] ZENG J, QIN L, JIN Q, et al. Prevalence and characteristics of MAFLD in Chinese adults aged 40 years or older: a community-based study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2022,21(2):154-161.
- [7] YUAN S, LARSSON S C. Inverse association between serum 25-hydroxyvitamin D and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2023,21(2):398-405.e4.
- [8] WANG N, CHEN C, ZHAO L, et al. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease: bi-directional Mendelian randomization analysis[J]. *EBioMedicine*,2018,28:187-193.
- [9] WU H, GUO J L, YAO J J, et al. Serum vitamin C levels and risk of non-alcoholic fatty liver disease: results from a cross-sectional study and Mendelian randomization analysis[J]. *Front Nutr*,2023,10:1162031.
- [10] FU L, WANG Y, HU Y Q. Bi-directional causal effect between vitamin B₁₂ and non-alcoholic fatty liver disease: inferring from large population data[J]. *Front Nutr*,2023,10:1015046.
- [11] ANWAR S D, FOSTER C, ASHRAF A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2023,52(3):445-457.
- [12] DUAN Y, PAN X, LUO J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Immunol*,2022,13:880298.
- [13] FENG L, ZHAO Y, WANG W L. Association between complement C3 and the prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in a Chinese population: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*,2021,11(10):e051218.
- [14] LI L, HUANG L, YANG A, et al. Causal relationship between complement C3, C4, and nonalcoholic fatty liver disease: bidirectional mendelian randomization analysis[J]. *Phenomics*,2021,1(5):211-221.
- [15] TREMBLAY M, PERROT N, GHODSIAN N, et al. Circulating galectin-3 levels are not associated with nonalcoholic fatty liver disease: a Mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2021,106(8):e3178-e3184.
- [16] HU Y, LI W, CHENG X, et al. Emerging roles and therapeutic applications of arachidonic acid pathways in cardiometabolic diseases[J]. *Circ Res*,2024,135(1):222-260.
- [17] CHEN J, RUAN X, SUN Y, et al. Plasma phospholipid arachidonic acid in relation to non-alcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study[J]. *Nutrition*,2023,106:111910.
- [18] YANG Y J, KIM D J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(5):2604.
- [19] CUI A, XIAO P, FAN Z, et al. Causal association of NAFLD with osteoporosis, fracture and falling risk: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14:1215790.
- [20] ARMANDI A, SANAVIA T, YOUNES R, et al. Serum ferritin levels can predict long-term outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Gut*,2024,73(5):825-834.
- [21] LIU C, CHEN Y, ZHANG Z, et al. Iron status and NAFLD among European populations: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*,2022,14(24):5237.
- [22] ALEXANDER M, LOOMIS A K, VAN DER LEI J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults[J]. *BMJ*,2019,367:15367.
- [23] REN Z, SIMONS P I H G, WESSELIUS A, et al. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: a Mendelian randomization study[J]. *Hepatology*,2023,77(1):230-238.
- [24] LAURIDSEN B K, STENDER S, KRISTENSEN T S, et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals[J]. *Eur Heart J*,2018,39(5):385-393.
- [25] CHENG D D, HE C, AI H H, et al. The possible role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Microbiol*,2017,8:743.
- [26] ZHANG D, WANG Q, BAI F. Bidirectional relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: insights from a comprehensive meta-analysis[J]. *Front Nutr*,2024,11:1410543.
- [27] LIU Y, XU H, ZHAO Z, et al. No evidence for a causal link between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*,2022,13:1018322.
- [28] GAGNON E, MITCHELL P L, MANIKPURAGE H D, et al. Impact of the gut microbiota and associated metabolites on cardiometabolic traits, chronic diseases and human longevity: a Mendelian randomization study[J]. *J Transl Med*,2023,21(1):60.
- [29] LI Y, LIANG X, LYU Y, et al. Association between the gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Dig Liver Dis*,2023,55(11):1464-1471.
- [30] LIU Z, ZHANG Y, GRAHAM S, et al. Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping[J]. *J Hepatol*,2020,73(2):263-276.
- [31] DOBBIE L J, CUTHBERTSON D J, HYDES T J, et al. Mendelian randomisation reveals sodium-glucose cotransporter-1 inhibition's potential in reducing non-alcoholic fatty liver disease risk[J]. *Eur J Endocrinol*,2023,188(6):K33-K37.
- [32] AU YEUNG S L, BORGES M C, WONG T H T, et al. Evaluating the

- role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular diseases and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study in Europeans and East Asians[J]. *Int J Epidemiol*,2023,52(3):921-931.
- [33] LI L, SONG Y, SHI Y, et al. Thyroid hormone receptor- β agonists in NAFLD therapy: possibilities and challenges[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2023,108(7):1602-1613.
- [34] QIU S, CAO P, GUO Y, et al. Exploring the causality between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:643582.
- [35] FAN H, LIU Z, ZHANG X, et al. Thyroid stimulating hormone levels are associated with genetically predicted nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107(9):2522-2529.
- [36] JIMÉNEZ-CORTEGANA C, GARCÍA-GALEY A, TAMI M, et al. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biomedicines*,2021,9(7):762.
- [37] GUO Z, DU H, GUO Y, et al. Association between leptin and NAFLD: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Med Res*,2023,28(1):215.
- [38] LI Z, ZHANG B, LIU Q, et al. Genetic association of lipids and lipid-lowering drug target genes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *EBioMedicine*,2023,90:104543.
- [39] LUO S, WENG X, XU J, et al. Correlation between ZJU index and hepatic steatosis and liver fibrosis in American adults with NAFLD[J]. *Front Med (Lausanne)*,2024,11:1443811.
- [40] TAO M, ZHOU G, LIU J, et al. Visceral adipose tissue and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a Mendelian randomization study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2023,99(4):370-377.
- [41] WEI F, LI J, CHEN C, et al. Higher serum uric acid level predicts non-alcoholic fatty liver disease: a 4-year prospective cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2020,11:179.
- [42] LI S, FU Y, LIU Y, et al. Serum uric acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a 2-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2022,107(8):e3497-e3503.
- [43] TANG Y, XU Y, LIU P, et al. No evidence for a causal link between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease from the Dongfeng-Tongji cohort study[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,2022:6687626.
- [44] CHEN P, YANG Z, GUO L, et al. Effects of homocysteine on nonalcoholic fatty liver related disease: a mendelian randomization study[J]. *Front Mol Biosci*,2022,9:1083855.
- [45] PETRÝL J, DVOŘÁK J, STRÍTESKÝ J, et al. Association of serum bilirubin and functional variants of heme oxygenase 1 and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase genes in Czech adult patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Antioxidants (Basel)*,2021,10(12):2000.
- [46] KUNUTSOR S K, FRYSZ M, VERWEIJ N, et al. Circulating total bilirubin and risk of non-alcoholic fatty liver disease in the PREVEND study: observational findings and a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*,2020,35(2):123-137.
- [47] CAO W, XU Y, SHEN Y, et al. Associations between sex hormones and metabolic-associated fatty liver disease in a middle-aged and elderly community[J]. *Endocr J*,2022,69(8):1007-1014.
- [48] MAUVAIS-JARVIS F, LINDSEY S H. Metabolic benefits afforded by estradiol and testosterone in both sexes: clinical considerations[J]. *J Clin Invest*,2024,134(17):e180073.
- [49] NING L, SUN J. Associations between body circumference and testosterone levels and risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a mendelian randomization study[J]. *BMC Public Health*,2023,23(1):602.
- [50] EBADI M, IP S, BHANJI R A, et al. Effect of coffee consumption on non-alcoholic fatty liver disease incidence, prevalence and risk of significant liver fibrosis: systematic review with Meta-analysis of observational studies[J]. *Nutrients*,2021,13(9):3042.
- [51] ZHANG Y, LIU Z, CHOUDHURY T, et al. Habitual coffee intake and risk for nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Nutr*,2021,60(4):1761-1767.
- [52] SOOKOIAN S, FLICHTMAN D, CASTAÑO G O, et al. Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2016,44(11-12):1224-1234.
- [53] FAN H, LIU Z, ZHANG X, et al. Investigating the association between seven sleep traits and nonalcoholic fatty liver disease: observational and Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*,2022,13:792558.
- [54] DING X, ZHAO L, CUI X, et al. Mendelian randomization reveals no associations of genetically-predicted obstructive sleep apnea with the risk of type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, and coronary heart disease[J]. *Front Psychiatry*,2023,14:1068756.
- [55] KIM D, VAZQUEZ-MONTESINO L M, LI A A, et al. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2020,72(5):1556-1568.
- [56] ZHANG X, CHEN K, YIN S, et al. Association of leisure sedentary behavior and physical activity with the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*,2023,10:1158810.
- [57] ADEJUMO A C, ALLIU S, AJAYI T O, et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*,2017,12(4):e0176416.
- [58] WANG X, LIU Z, LIU W. Does cannabis intake protect against non-alcoholic fatty liver disease? A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*,2020,11:949.
- [59] MAHAMID M, NSEIR W, KHOURY T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity independently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2021,33(12):1578-1581.
- [60] LI J, TIAN A, ZHU H, et al. Mendelian randomization analysis reveals no causal relationship between nonalcoholic fatty liver disease and severe COVID-19[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2022,20(7):1553-1560.e78.
- [61] VALENTI L, JAMIALAHMADI O, ROMEO S. Lack of genetic evidence that fatty liver disease predisposes to COVID-19[J]. *J Hepatol*,2020,73(3):709-711.
- [62] CHEN L, FAN Z, SUN X, et al. Mendelian randomization rules out causation between inflammatory bowel disease and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:891410.
- [63] ZHANG A Z, WANG Q C, HUANG K M, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with chronic digestive system diseases: a multicenter epidemiological study[J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(42):9437-9444.
- [64] RUAN X, CHEN J, SUN Y, et al. Depression and 24 gastrointestinal diseases: a Mendelian randomization study[J]. *Transl Psychiatry*,2023,13(1):146.
- [65] NÄSLUND-KOCH C, BOJESEN S E, GLUUD L L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not a causal risk factor for psoriasis: a Mendelian randomization study of 108 835 individuals[J]. *Front Immunol*,2022,13:1022460.

收稿日期: 2023-12-05

郑云飞, 刘雪辉, 张雪巍, 等. 孟德尔随机化在代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病中的应用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(4): 31-37.