

孟德尔随机化在胆石症中的应用

黄博^{1,2} 任宾^{2*}

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要：本文旨在综述孟德尔随机化在胆石症研究中的应用。通过梳理近10年国内外相关文献，阐述孟德尔随机化的原理与方法，分析其在胆石症病因探索、风险因素评估及疾病关联研究中的应用成果。对比国内外研究，总结研究现状与差异，得出孟德尔随机化在胆石症研究中具有重要价值且未来有望在多方面进一步发展的结论，为胆石症的深入研究和防治提供参考。

关键词：孟德尔随机化；胆石症；病因研究；风险因素

1. 引言

胆石症是一种常见的慢性肝胆疾病，其患病率较高，严重影响患者的健康和生活质量^[1]。明确胆石症的发病机制和风险因素对疾病的预防和治疗至关重要。孟德尔随机化（Mendelian Randomization, MR）作为一种基于遗传变异的统计方法，近年来在生物医学研究中得到广泛应用^[2]。该方法通过引入工具变量来分析暴露因素和结局之间的因果关系，可有效避免混杂因素对结果的影响，从而得出更为可信的因果关系^[3]。本文将对孟德尔随机化在胆石症研究中的应用进行综述，总结国内外相关研究成果、分析进展情况，并对比国内外研究差异，进而对未来发展趋势进行展望。

2. 孟德尔随机化的原理与方法

2.1 原理

孟德尔随机化基于孟德尔遗传定律，即基因在生殖细胞形成和受精过程中随机分配给子代。基因变异在人群中随机分布，且在个体出生前就已确定，不受环境因素或逆向因果关系的影响^[4]。利用与暴露因素相关的基因变异作为工具变量，模拟随机对照试验，以此推断暴露因素与疾病结局之间的因果关系。例如，若存在一种基因变异与胆固醇水平相关，且这种基因变异通过影响胆固醇水平进而影响胆石症的发生，那么就可以通过分析这种基因变异与胆石症之间的关系，推断胆固醇水平与胆石症的因果关系。

2.2 方法步骤

孟德尔随机化分析通常包括以下关键步骤^[5]：

2.2.1 选择工具变量

确定与感兴趣的暴露强相关的基因变体。常借助全基因组关联研究（GWAS）数据，比较具有和没有暴露的个体的基因组，从中挑选与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性（SNP）作为工具变量。

2.2.2 确保工具变量的有效性

需证明工具变量满足孟德尔随机化的三个基本假设。关联性假设，即工具变量与暴露变量相关；排他性限制，即工具变量与任何潜在的混淆因素不相关；独立性假设，即工具变量只能通过暴露变量影响结果变量。

2.2.3 使用适当的统计方法进行因果推断

识别出工具变量后，通过将结果回归到基因工具上估计暴露因素对结果的因果效应。可运用各种统计方法，如两阶段最小二乘回归或逆方差加权等。

2.2.4 敏感性分析

评估结果对潜在偏差和违反基本假设的稳健性。常用的敏感性分析方法包括MR-Egger回归等，该方法可考虑潜在的多效性（基因变体影响多个特征）或基因工具中的异质性。

3. 孟德尔随机化在胆石症研究中的国内外相关研究成果

3.1 国内研究成果

近年来，国内学者运用孟德尔随机化方法对胆石症展开了多方面的研究。四川大学华西医院的研究团队^[6]采用双向两样本孟德尔随机化方法，深入探讨了胆石症与胃食管反流病（GERD）之间的复杂关系。从欧洲生物信息学研究

所 (EBI) 数据库、英国生物银行 (UK Biobank) 数据库中提取 GWAS 数据, 并从 FinnGen 数据库获取遗传数据进行外部验证。研究结果显示, 胆石症、胆囊炎和胆囊切除术后 GERD 的发病风险增加, 且胆石症在 BMI 与 GERD 的因果关系中起到了部分中介作用。这一研究成果有助于加深对胆石症与其他消化系统疾病之间关系的理解, 为临床治疗提供了新的思路。有关学者^[7]发表的前瞻性队列研究, 探寻不同的血脂和脂质修饰靶点对胆石症风险的影响。结果表明, 血清总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 是胆石症的独立风险因素, 且与胆石症呈非线性关联。总体而言, 血清甘油三酯 (TG) 水平与胆石症风险呈倒“U形”关联, 血清总胆固醇 (TC) 越低, 胆石症风险越高。同时发现, HMGCR 基因 (他汀类药物作用靶点) 上的 SNP 揭示了血脂下降后胆石症风险也下降, 预示着他汀类药物有望预防胆石症。

3.2 国外研究成果

国外在孟德尔随机化与胆石症的研究方面也取得了诸多进展。一些研究聚焦于生活方式因素与胆石症的因果关系。例如, 有研究^[8]利用孟德尔随机化评估了咖啡摄入与胆石症风险的关系。通过选择与咖啡摄入相关的基因变体作为工具变量, 发现咖啡摄入可能对胆石症具有保护作用。该研究为通过调整生活方式预防胆石症提供了遗传学证据。在胆石症与其他疾病的关联研究上, 国外学者也有深入探索。有研究^[9]运用孟德尔随机化方法研究了胆石症与心血管疾病之间的潜在联系。结果提示^[10], 胆石症可能通过影响脂质代谢等途径, 对心血管疾病的发生发展产生一定影响。这一发现为综合防治胆石症和心血管疾病提供了理论依据。

4. 孟德尔随机化在胆石症研究中的国内外研究分析

4.1 研究重点差异

国内研究更侧重于胆石症与其他消化系统疾病的关联研究, 如四川大学华西医院关于胆石症与胃食管反流病因果关系的研究, 以及吉林大学对血脂与胆石症关系的探索, 为消化系统疾病的综合防治提供了重要参考 [11-13]。而国外研究在关注胆石症与其他疾病关联的同时, 还注重生活方式因素与胆石症因果关系的研究, 为通过改变生活方式预防胆石症提供了方向。

4.2 研究方法数据来源

国内外研究在孟德尔随机化方法的应用上基本遵循相似的步骤, 但在数据来源方面存在一定差异。国内研究常结

合多个国际数据库的数据进行分析, 以获取更全面的遗传信息^[14]。国外研究除了使用这些国际通用数据库外, 部分研究还会利用本国或地区的特色人群队列数据, 以更好地研究特定人群中胆石症的遗传因素和环境因素的相互作用。

5. 孟德尔随机化在胆石症研究中的进展

5.1 研究领域拓展

孟德尔随机化在胆石症研究中的应用领域不断拓展^[15]。从最初主要关注传统风险因素 (如血脂、饮食等) 与胆石症的关系, 逐渐延伸到研究胆石症与其他系统疾病 (如心血管疾病、消化系统其他疾病等) 的因果关联, 以及生活方式因素对胆石症的影响。这有助于从更广泛的角度理解胆石症的发病机制和相关危险因素, 为多学科综合防治胆石症提供理论支持。

5.2 方法优化

随着研究的深入, 孟德尔随机化方法在胆石症研究中不断优化。在工具变量的选择和验证上更加严格, 采用多种统计方法和数据库验证工具变量的有效性, 以减少混杂因素和多效性的影响^[16]。在因果推断和敏感性分析方法上不断创新, 如引入贝叶斯加权孟德尔随机化 (BWM) 等方法, 提高研究结果的可靠性和稳健性。

6. 结论

孟德尔随机化作为一种强大的因果推断工具, 在胆石症研究中发挥了重要作用。国内外研究均取得了丰硕成果, 通过孟德尔随机化方法, 明确了血脂、生活方式等因素与胆石症的因果关系, 以及胆石症与其他疾病之间的潜在联系^[17]。尽管国内外研究在研究重点和数据来源等方面存在一定差异, 但都为胆石症的研究和防治提供了有价值的信息。目前, 孟德尔随机化在胆石症研究中仍存在一些挑战, 如工具变量的选择和验证的复杂性、多效性难以完全消除等。未来, 随着基因检测技术的发展和大型人群队列研究的开展, 孟德尔随机化在胆石症研究中的应用有望取得更大突破。进一步优化研究方法, 结合多组学数据, 将有助于更深入地揭示胆石症的发病机制, 为开发更有效的预防和治疗策略提供依据。同时, 加强国内外研究的交流与合作, 共享研究数据和成果, 将推动孟德尔随机化在胆石症研究领域的进一步发展。

7. 展望

7.1 多组学数据整合

未来的研究可将孟德尔随机化与多组学数据 (如转录

组学、蛋白质组学、代谢组学等)相结合^[18]。通过整合不同组学数据,能够更全面地了解胆石症发生发展过程中的分子机制,挖掘更多潜在的生物标志物和治疗靶点。例如,结合转录组学数据,可探究基因变异对基因表达的影响,以及这些基因表达变化与胆石症的关系;结合代谢组学数据,可分析代谢物水平与胆石症的关联,进一步揭示胆石症的代谢机制。

7.2 个性化医疗

孟德尔随机化研究有助于实现胆石症的个性化医疗。通过分析个体的遗传变异,预测其对不同风险因素的敏感性,以及对治疗的反应。这将使医生能够根据患者的遗传特征制定个性化的预防和治疗方案,提高治疗效果,降低疾病复发风险。例如,对于携带特定基因变异的患者,可针对性地调整饮食、生活方式或给予特定的药物治疗,实现精准医疗。

7.3 跨学科合作

胆石症的研究涉及多个学科领域,未来需要加强跨学科合作。孟德尔随机化研究需要遗传学、流行病学、临床医学、生物信息学等多学科的专业知识。通过跨学科团队的协作,能够整合不同学科的优势,从不同角度研究胆石症。例如,遗传学家可提供基因变异相关的专业知识,流行病学家可设计合理的研究方案,临床医生可提供临床数据和病例资源,生物信息学家可进行数据分析和挖掘,共同推动孟德尔随机化在胆石症研究中的应用和发展。

参考文献:

[1] Zhang J ,Lou Y ,Chen H , et al.Causal effects of retinol and vitamin D on tongue cancer risk: a mendelian randomization study[J].BMC Oral Health,2025,25(1):52–52.

[2] 杜凯豪,侯立朝,乔木,等.免疫细胞表型与特应性皮炎的因果关联:一项两样本孟德尔随机化研究[J/OL].中国皮肤性病学杂志,1–14[2025–01–14].https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001–7089.202407018.

[3] Chen D ,Ma Y ,Li J , et al.Causality between insulin use and malignant tumors of the digestive system: a two–sample mendelian randomized study[J].BMC Cancer,2025,25(1):31–31.

[4] Zhu H ,Pan J .Effects of immune cells in mediating the relationship between inflammatory bowel disease and pyoderma gangrenosum: a two–sample, two–step mendelian randomization study.[J].Archives of dermatological research,2025,317(1):176.

[5] Zhao F ,Yang Y ,Yang W .Exploring the causal impact of body mass index on metabolic biomarkers and cholelithiasis risk: a Mendelian randomization analysis[J].Scientific Reports,2025,15(1):415–415.

[6] 孙瑞鸽,段盈竹,张颖,等.基于“阳微”理论探讨游离三碘甲状腺原氨酸与慢性心力衰竭的相关性:一项两样本孟德尔随机化研究[J/OL].实用中医内科杂志,1–10[2025–01–14].http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20241231.1115.002.html.

[7] Jiang Z ,Li R ,Li Y .First evidence on the causal association between green tea and gastrointestinal health: a two sample mendelian randomization study[J].CyTA – Journal of Food,2024,22(1):

[8] 张来,张秀英,张诗瑶,等.91种循环炎症蛋白与呼吸道感染之间的因果关系:一项双向孟德尔随机化研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2024,23(12):864–875.

[9] 吕兴民,徐茂婷,陈贵全.肠道菌群与斑秃的因果关系研究:一项双向双样本孟德尔随机化研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2025,41(01):15–22.

[10] Wei Q L ,Song B Y ,Lan D , et al.Impact of gout on colorectal cancer and its survival: a two–sample Mendelian randomization study[J].Discover Oncology,2024,15(1):819–819.

[11] 宋金云,赵宏宇.慢性肾病与卒中的因果关系:一项两样本双向孟德尔随机化研究[J].中国卒中杂志,2024,19(12):1426–1432.

[12] 高梦晗,陈澜澜,张宇宁.孟德尔随机化分析胆石症与原发硬化性胆管炎因果关系研究[J].实用肝脏病杂志,2024,27(06):860–865.

[13] Peng J ,Li L ,Ning H , et al.Association between cholelithiasis, cholecystectomy, and risk of breast and gynecological cancers: Evidence from meta–analysis and Mendelian randomization study.[J].Annals of human genetics,2024,88(6):423–435.

[14] 赵伟伟,杜晓旭,戈宏焱.双向孟德尔随机化分析总胆固醇升高风险与胆石症发生风险的关系[J].临床肝胆病杂志,2024,40(03):573–580.

[15] Mi J ,Jiang Q ,Qi Z , et al.Plasma campesterol and ABCG5/ABCG8 gene loci on the risk of cholelithiasis and

cholecystitis: evidence from Mendelian randomization and colocalization analyses.[J].Human genomics,2024,18(1):19-19.

[16] Junhong C ,Hao Z ,Hengwei J , et al.The causal effects of thyroid function and lipids on cholelithiasis: A Mendelian randomization analysis.[J].Frontiers in endocrinolo

gy,2023,141166740-1166740.

[17] 张金旺 . 胆石症的研究进展与认识 [J]. 继续医学教育 ,2019,33(10):47-50.

[18] 周群 ,王毅兴 ,刘平 ,等 . 胆石症的中医药治疗研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志 ,2018,34(11):2458-2463.