

饮食因素对肠易激综合征的影响：两样本孟德尔随机化研究



张惠芳^{1, 2, 3}, 汪彦平^{1, 2, 3}, 王慧敏^{1, 2, 3}, 马小彤^{1, 2, 3}, 郭庆红^{2, 3}, 陈兆峰^{2, 3}

1. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
2. 兰州大学第一医院消化内科 (兰州 730000)
3. 甘肃省消化系疾病临床医学研究中心 (兰州 730000)

【摘要】目的 通过孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析探讨饮食因素与肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 发生风险之间的因果关系。**方法** 选择并提取已发表的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 中的饮食因素相关特征作为工具变量, 同时从 FinnGen 数据库获取 IBS 的 GWAS 数据, 采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 作为主要方法进行两样本 MR 分析, 并进行异质性检验、多效性检验以及敏感性分析。**结果** IVW 分析发现, 啤酒和苹果酒平均每周摄入量的增多可能会显著增加 IBS 的发病风险 [OR=2.043, 95%CI (1.126, 3.708), $P=0.019$], 而咖啡 [OR=0.671, 95%CI (0.473, 0.952), $P=0.025$] 和干果 [OR=0.452, 95%CI (0.293, 0.697), $P < 0.001$] 摄入量的增加则可能与 IBS 发病风险的降低相关, 其中干果摄入量的结果在加权中位数法分析中也显示出了相似的因果关系 [OR=0.427, 95%CI (0.231, 0.787), $P=0.006$]。**结论** 啤酒和苹果酒平均每周摄入量以及咖啡、干果的摄入量均与 IBS 的发病风险存在因果关系, 强调在预防 IBS 方面, 合理饮食具有重要作用。

【关键词】 饮食因素; 肠易激综合征; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究

【中图分类号】 R 574 **【文献标识码】** A

Analysis of the effect of dietary factors on irritable bowel syndrome by Mendelian randomized method

ZHANG Huifang^{1,2,3}, WANG Yanping^{1,2,3}, WANG Huimin^{1,2,3}, MA Xiaotong^{1,2,3}, GUO Qinghong^{2,3}, CHEN Zhaofeng^{2,3}

1. The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
 2. Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
 3. Gansu Clinical Medical Research Center for Digestive Diseases, Lanzhou 730000, China
- Corresponding author: CHEN Zhaofeng, Email: zhfchen@lzu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the causal relationship between dietary factors and the risk of developing irritable bowel syndrome (IBS) through Mendelian randomization analysis. **Methods** In the study, dietary factor-related characteristics from published Genome-Wide Association Study (GWAS) were selected and extracted as instrumental variables, and GWAS data on IBS were obtained from FinnGen Database. A two-sample Mendelian randomization analysis was primarily performed using the inverse variance weighted (IVW) method, and the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501139

基金项目: 甘肃省科技计划联合科研基金重大项目 (23JRRA1487)

通信作者: 陈兆峰, 博士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, Email: zhfchen@lzu.edu.cn

test of heterogeneity, the test of pleiotropy, and sensitivity analyses were performed to guarantee the stability and reliability of the results. **Results** The results of IVW method showed that an increase in the average weekly beer and cider intake might significantly increase the risk of developing IBS [OR=2.043, 95%CI (1.126, 3.708), $P=0.019$]. Conversely, an increase in coffee consumption [OR=0.671, 95%CI (0.473, 0.952), $P=0.025$] and dried fruits intake [OR=0.452, 95%CI (0.293, 0.697), $P<0.001$] appeared to correlate with a decreased risk of developing IBS, where the results for dried fruit intake showed a similar pattern of results in the weighted median method analysis [OR=0.427, 95%CI(0.231, 0.787), $P=0.006$]. **Conclusion** The findings suggest a causal relationship between the average weekly intake of beer and cider, coffee, dried fruit and the risk of developing IBS. These findings emphasize the importance of making sound dietary choices in the prevention of IBS.

【Keywords】 Dietary factors; Irritable bowel syndrome; Mendelian randomization; Genome-wide association study

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种常见的功能性胃肠疾病, 主要表现为腹痛或腹部不适, 以及粪便形态或排便习惯的变化^[1]。根据罗马 III 和罗马 IV 诊断标准的评估, 全球约有 4.1% 和 10.1% 的人群受此病影响^[2], 其发病率和流行率呈持续上升趋势^[3]。IBS 显著影响患者的生活质量^[4-5], 病症带来的不适以及医疗费用使患者面临沉重的经济负担^[6]。目前, IBS 的治疗手段较为有限, 药物选择相对匮乏, 因此, 预防 IBS 的发生及缓解其症状成为了亟待解决的医学难题。既往研究表明, 饮食和生活方式是 IBS 的主要风险因素之一。特定食物的摄入可能诱发 IBS 症状^[7-8], 近 50% 的 IBS 患者在进食后会出现症状加重的现象^[9-10]。有研究发现, 饮食治疗在 IBS 患者中的疗效优于药物治疗, 超过 70% 的患者在饮食调整后症状得到了显著缓解^[11], 表明饮食管理或许是 IBS 治疗的重要手段之一。

目前, 关于饮食因素对 IBS 影响的研究结果尚未达成一致, 这可能源于传统临床试验在实施过程中面临的人力、物力和伦理限制。此外, 混杂因素和反向因果关系也可能影响结果的解读^[12]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 作为一种广泛应用于流行病学研究的工具, 利用遗传变异作为自然实验, 探讨潜在的可干预风险因素与健康结果之间的因果关系^[13]。该方法优势在于遗传变异在受孕时的分配是随机的, 因而与个体自身因素及环境因素无关, 并且在疾病发展过程中保持稳定, 使得它能显著减少混杂因素的干扰和反向因果关系的影响^[14]。基于此,

本研究利用全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 汇总数据, 旨在探讨 17 种饮食因素与 IBS 风险之间的潜在因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究将饮食因素作为暴露变量, 将 IBS 患病状态作为结局变量。研究的饮食因素涵盖 17 个方面, 包括啤酒和苹果酒每周平均摄入量以及加工肉类、牛肉、家禽、非油性鱼类、油性鱼类、猪肉、牛/羊肉、面包、奶酪、煮熟的蔬菜、茶、新鲜水果、谷物、沙拉/蔬菜、咖啡以及干果等的摄入量。用于评估这些暴露因素的工具变量来自 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>); IBS 的 GWAS 汇总数据来自 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/>), 其中包含了 10 329 例 IBS 患者和 329 381 例健康对照者。研究样本均为欧洲血统人群, 以避免因种族差异引起的偏差, 同时不同数据库中的样本均经过严格筛选, 以避免样本重叠可能带来的误差, 具体数据详情见表 1。本文使用的数据均来自公开数据库, 无需伦理审查。

1.2 工具变量的筛选

如图 1 所示, 工具变量的选择必须遵循 MR 的三个核心假设: 首先, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与饮食因素之间应具有显著的相关性; 其次, SNPs 与可能存在的混杂因素之间应无关联; 最后 SNPs 对 IBS 的影响应仅通过饮食因素发生, 而不应与其他混杂因素相关联。据此, 筛选 SNP 时设置阈值

表1 两样本MR研究中全基因组关联分析数据汇总信息

Table 1. Summary information on genome-wide association analysis data from two-sample MR studies

暴露/结局	GWAS ID	样本量	人群	年份
啤酒和苹果酒每周平均摄入量	ukb-b-5174	327 634	欧洲	2018
加工肉类摄入量	ukb-b-6324	461 981	欧洲	2018
牛肉摄入量	ukb-b-2862	461 053	欧洲	2018
家禽摄入量	ukb-b-8006	461 900	欧洲	2018
非油性鱼类摄入量	ukb-b-17627	460 880	欧洲	2018
油性鱼类摄入量	ukb-b-2209	460 443	欧洲	2018
猪肉摄入量	ukb-b-5640	460 162	欧洲	2018
牛/羊肉摄入量	ukb-b-14179	460 006	欧洲	2018
面包摄入量	ukb-b-11348	452 236	欧洲	2018
奶酪摄入量	ukb-b-1489	451 486	欧洲	2018
煮熟的蔬菜摄入量	ukb-b-8089	448 651	欧洲	2018
茶摄入量	ukb-b-6066	447 485	欧洲	2018
新鲜水果摄入量	ukb-b-3881	446 462	欧洲	2018
谷物摄入量	ukb-b-15926	441 640	欧洲	2018
沙拉/蔬菜摄入量	ukb-b-1996	435 435	欧洲	2018
咖啡摄入量	ukb-b-5237	428 860	欧洲	2018
干果摄入量	ukb-b-16576	421 764	欧洲	2018
肠易激综合征	finngen_R10_K11_IBS	10 329	欧洲	-

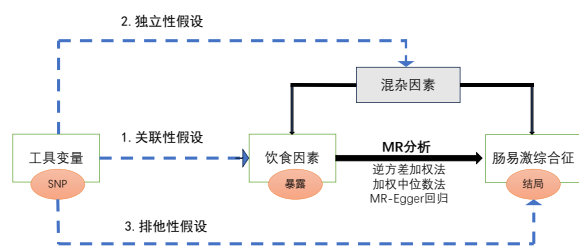


图1 孟德尔随机化三大核心假设

Figure 1. Three core assumptions of Mendelian randomization

$P < 5 \times 10^{-8}$, 以确保选择与饮食及 IBS 显著相关的 SNPs; 同时, 为确保 SNPs 之间的相互独立性, 去除存在连锁不平衡的 SNPs, 设置参数 $r^2 < 0.001$, $KB > 10\ 000$, 以满足第二和第三假设^[13]。此外, 为进一步精确筛选, 排除了具有回文结构的 SNPs。为避免弱工具变量的影响, 对 SNP 的 F 统计量值进行计算, 并纳入 F 值 > 10 的 SNP。

1.3 统计学分析

本研究通过两样本 MR 分析方法, 采用 MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median estimator, WME)、逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 等 3 种方法探索饮食因素与 IBS 之间的潜在因果关系。在分析过程中, 以 IVW 作为主要方法, 而 MR-Egger 和 WME 则用于对结果作进一步验证^[15]。当 IVW 结果显著, 而其他方法结果不显著时, 只要其他方法的 β 值

与 IVW 方向一致, 该结果仍可视为阳性结果^[16]。

本研究采用 Cochran's Q 检验对 SNP 进行异质性检验, 若 $P > 0.05$, 则认为不存在异质性; 若 $P < 0.05$, 则表明存在异质性, 此时将采用随机效应的 IVW 进行后续分析。水平多效性是指 MR 分析中工具变量并非只通过暴露直接影响结局, 通过 MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 检验检测水平多效性, 若结果显示 $P < 0.05$, 说明数据存在多效性^[17], 可能导致随机效应 IVW 方法的估计存在偏差, 由于多效性违反了 MR 的三大基本假设, 因此该结果不可接受。在这种情况下, 使用 MR-PRESSO 检验识别并剔除可能影响结果的异常值。此外, 本研究运用 Radial MR 方法识别可能影响结果的异常值, 并将其剔除^[18]。本研究通过留一法 (leave-one-out) 进行敏感性分析, 即通过剔除单个 SNP 后, 对剩余的工具变量进行分析, 旨在探讨是否有单一 SNP 对因果关联产生显著影响。

本研究相关 MR 分析均通过 R 4.3.1 软件及 TwoSampleMR 包进行。

2 结果

2.1 工具变量

根据筛选标准, 选择与饮食因素显著相关且彼此独立的 SNPs 作为工具变量, 具体筛选结果

见表 2。所有工具变量的 F 值 > 10 ，表明弱工具变量偏倚的可能性较小，结果可靠性增大。

2.2 两样本MR分析结果

两样本 MR 分析结果如表 2 所示，在 17 种饮食因素中，3 种暴露因素与 IBS 存在因果关系。具体而言，啤酒和苹果酒平均每周摄入量 [OR=2.043, 95%CI (1.126, 3.708) , $P=0.019$] 增加可能与 IBS 患病风险增加有关；此外，咖啡 [OR=0.671, 95%CI (0.473, 0.952) , $P=0.025$] 和干果 [OR=0.452, 95%CI (0.293, 0.697) ,

$P < 0.001$] 摄入量增加则可能对 IBS 具有保护作用。其中，干果摄入量与 IBS 之间的因果关系在 WME 中也得到了相似的结果 [OR=0.427, 95%CI (0.231, 0.787) , $P=0.006$]。散点图中，使用的 3 种方法回归斜率方向一致 (图 2)。图 2-A 反映，随着酒精饮料摄入量的增加，IBS 的患病率与之呈正相关；而图 2-B、图 2-C 则表明，咖啡和干果的摄入量与 IBS 的患病率之间呈负相关。森林图进一步证实，通过 IVW 法得到的 3 种饮食暴露因素与 IBS 之间确实存在因果效应 (图 3)。

表2 MR分析结果

Table 2. Results of MR analysis

暴露因素	SNP数	方法	β 值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
啤酒和苹果酒平均每周摄入量	19	MR-Egger	0.894	1.358	2.445 (0.171, 35.009)	0.519
		WME	0.205	0.395	1.228 (0.566, 2.663)	0.603
		IVW	0.714	0.304	2.043 (1.126, 3.708)	0.019
加工肉类摄入量	23	MR-Egger	2.324	1.158	10.219 (1.056, 98.863)	0.058
		WME	-0.495	0.325	0.609 (0.315, 1.179)	0.128
		IVW	-0.183	0.229	0.833 (0.532, 1.305)	0.425
牛肉摄入量	13	MR-Egger	3.670	2.312	39.246 (0.423, 3 642.919)	0.141
		WME	-0.507	0.554	0.602 (0.205, 1.769)	0.360
		IVW	-0.649	0.418	0.523 (0.231, 1.185)	0.120
家禽摄入量	7	MR-Egger	-18.045	28.596	0.000 (0.000, >5 000.000)	0.556
		WME	1.406	0.782	4.080 (0.860, 19.354)	0.072
		IVW	1.110	0.907	3.034 (0.513, 17.946)	0.221
非油性鱼类摄入量	11	MR-Egger	0.649	3.130	1.915 (0.004, 884.095)	0.840
		WME	-0.171	0.611	0.843 (0.254, 2.793)	0.771
		IVW	0.452	0.623	1.572 (0.463, 5.329)	0.468
油性鱼类摄入量	62	MR-Egger	-0.608	0.638	0.544 (0.156, 1.901)	0.344
		WME	-0.050	0.213	0.951 (0.615, 1.443)	0.821
		IVW	-0.034	0.152	0.967 (0.717, 1.303)	0.824
猪肉摄入量	13	MR-Egger	-0.752	3.543	0.472 (0.000, 489.246)	0.836
		WME	0.450	0.628	1.569 (0.459, 5.367)	0.473
		IVW	0.382	0.546	1.465 (0.503, 4.271)	0.484
牛/羊肉摄入量	31	MR-Egger	-0.373	1.676	0.688 (0.026, 18.381)	0.825
		WME	-0.073	0.472	0.930 (0.369, 2.345)	0.878
		IVW	-0.279	0.385	0.757 (0.356, 1.610)	0.469
面包摄入量	26	MR-Egger	-0.449	1.650	0.638 (0.025, 16.195)	0.788
		WME	0.177	0.369	1.193 (0.601, 2.368)	0.614
		IVW	0.314	0.348	1.369 (0.692, 2.706)	0.367
奶酪摄入量	62	MR-Egger	0.838	0.629	2.312 (0.673, 7.939)	0.188
		WME	0.269	0.192	1.308 (0.897, 1.907)	0.162
		IVW	0.139	0.146	1.149 (0.864, 1.529)	0.339
煮熟蔬菜摄入量	17	MR-Egger	-6.861	4.597	0.001 (0.000, 8.581)	0.156
		WME	-0.219	0.531	0.803 (0.273, 2.361)	0.680
		IVW	-0.232	0.435	0.793 (0.338, 1.860)	0.594
茶摄入量	40	MR-Egger	-0.457	0.342	0.633 (0.324, 1.238)	0.189
		WME	-0.217	0.215	0.805 (0.529, 1.226)	0.312
		IVW	-0.043	0.157	0.958 (0.704, 1.304)	0.785

续表2

暴露因素	SNP数	方法	β值	SE值	OR值 (95%CI)	P值
新鲜水果摄入量	53	MR-Egger	-0.700	0.954	0.496 (0.076, 3.222)	0.466
		WME	0.165	0.386	1.180 (0.553, 2.515)	0.669
		IVW	-0.085	0.277	0.918 (0.534, 1.581)	0.759
谷物摄入量	39	MR-Egger	-1.656	1.065	0.191 (0.024, 1.541)	0.129
		WME	-0.160	0.295	0.852 (0.478, 1.491)	0.588
		IVW	-0.209	0.251	0.811 (0.496, 1.326)	0.403
沙拉/蔬菜摄入量	20	MR-Egger	-2.192	1.994	0.112 (0.002, 5.566)	0.286
		WME	-0.458	0.561	0.632 (0.220, 1.901)	0.414
		IVW	-0.631	0.415	0.532 (0.236, 1.200)	0.128
咖啡摄入量	31	MR-Egger	-0.266	0.349	0.767 (0.387, 1.518)	0.452
		WME	-0.291	0.231	0.748 (0.475, 1.176)	0.232
		IVW	-0.399	0.179	0.671 (0.473, 0.952)	0.025
干果摄入量	34	MR-Egger	-0.563	0.947	0.569 (0.089, 3.642)	0.556
		WME	-0.851	0.308	0.427 (0.231, 0.787)	0.006
		IVW	-0.794	0.221	0.452 (0.293, 0.697)	<0.001

注: MR-Egger.MR-Egger回归法; WME.加权中位数法; IVW.逆方差加权法。

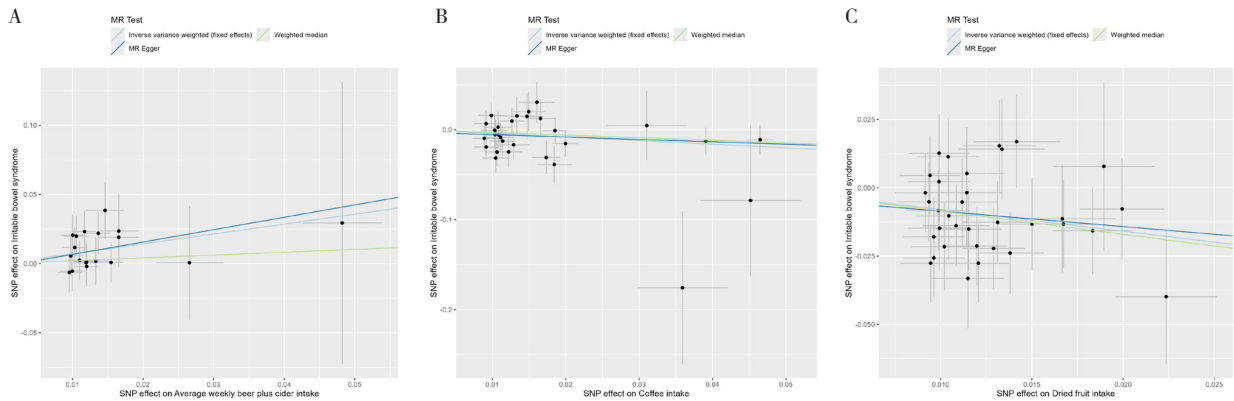


图2 饮食因素对肠易激综合征效应的散点图

Figure 2. Scatterplot of dietary factors and effects on irritable bowel syndrome

注: A.啤酒和苹果酒平均每周摄入量与肠易激综合征; B.咖啡摄入量与肠易激综合征; C.干果摄入量与肠易激综合征。

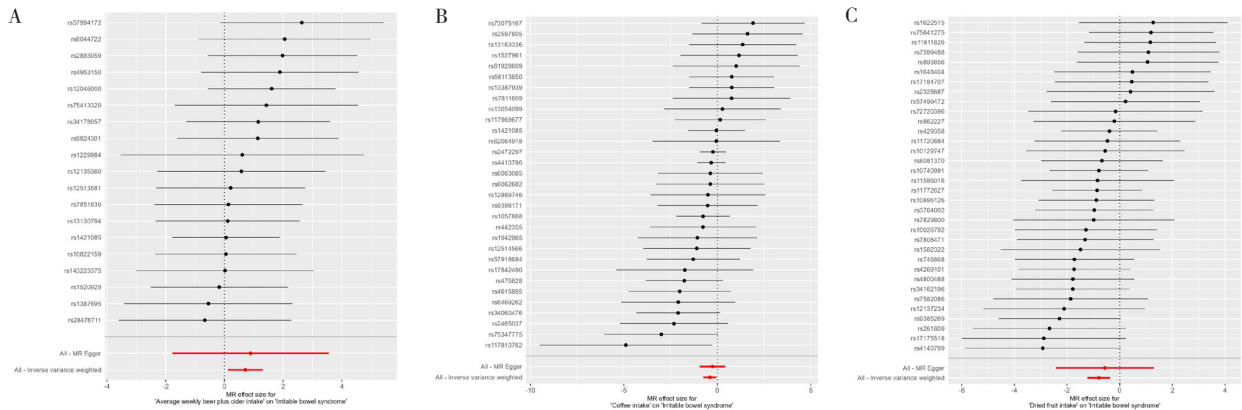


图3 饮食因素对肠易激综合征效应的森林图

Figure 3. Forest plot of the effect of dietary factors on irritable bowel syndrome

注: A.啤酒和苹果酒平均每周摄入量与肠易激综合征; B.咖啡摄入量与肠易激综合征; C.干果摄入量与肠易激综合征。

2.3 敏感性分析结果

Cochran's *Q* 检验未观察到异质性，同时，MR-Egger 截距检测表明不存在水平多效性。然而，使用 MR-PRESSO 法对 17 种饮食因素进行水平多效性分析后，发现牛肉、咖啡及干果摄入量结果存在多效性，在剔除具有多效性的 SNP 后，重新进行 IVW 分析，结果显示牛肉摄入量与 IBS 的关联性不

再显著，而咖啡及干果的摄入量与 IBS 的关联性则与之前结果保持一致。此外，漏斗图分析结果也未发现存在偏倚（图 4）。采用留一法进行敏感性分析，逐一剔除各 SNP 后，对剩余 SNP 进行 IVW 法效应分析，结果未发现任何单个 SNP 对研究结果的稳定性产生显著影响，进一步证明了本研究 MR 分析结果具有较好的稳定性（图 5）。

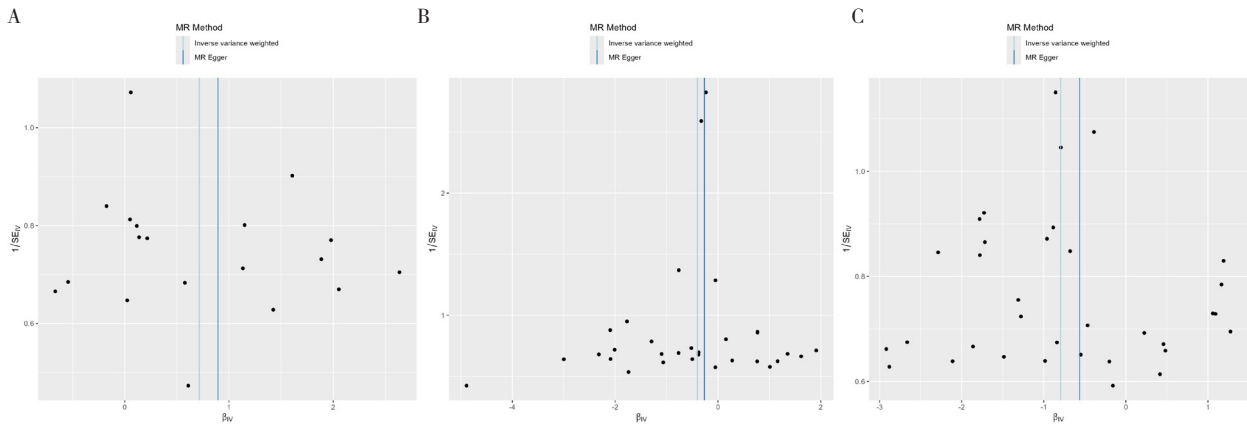


图4 饮食因素对肠易激综合征效应的漏斗图

Figure 4. Funnel plot of the effect of dietary factors on irritable bowel syndrome

注：A.啤酒和苹果酒平均每周摄入量与肠易激综合征；B.咖啡摄入量与肠易激综合征；C.干果摄入量与肠易激综合征。

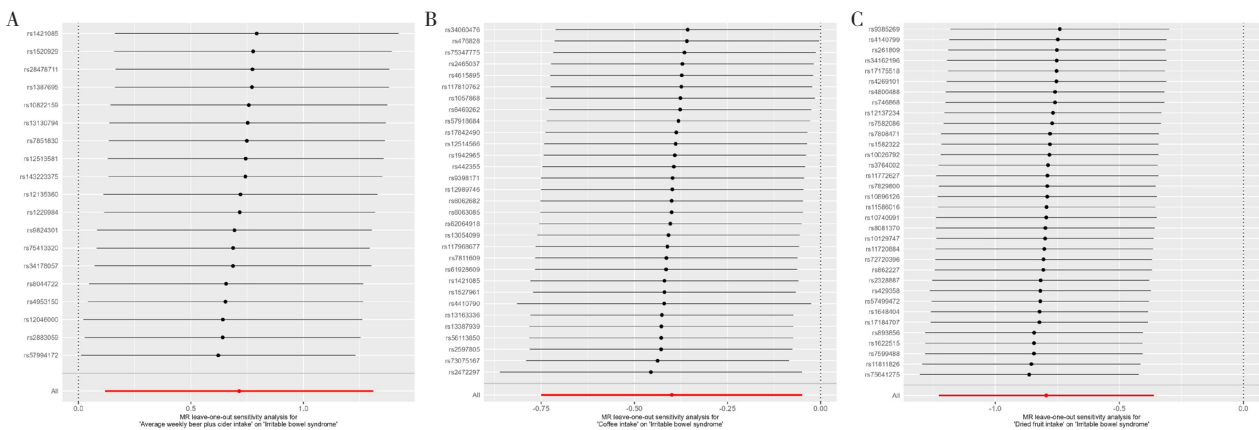


图5 饮食因素对肠易激综合征效应的敏感性分析

Figure 5. Sensitivity analysis of the effect of dietary factors on the irritable bowel syndrome

注：A.啤酒和苹果酒平均每周摄入量与肠易激综合征；B.咖啡摄入量与肠易激综合征；C.干果摄入量与肠易激综合征。

3 讨论

本研究通过 MR 分析，从遗传学视角分析了饮食因素与 IBS 之间的因果关系。结果表明，饮用过多的酒精饮料可能增加 IBS 的患病风险，而增加咖啡和干果的摄入则可能降低其发病风险。除这三项特定饮食因素外，目前尚未发现其他饮食习惯对 IBS 发病风险有显著影响的

证据。

既往研究指出，酒精及其代谢过程可能对胃肠道的运动、营养吸收、黏膜及其通透性等方面产生不利影响 [19-20]。有研究显示，约三分之一的 IBS 患者在饮酒后会出现消化道症状的诱发或加重 [21-23]。一项针对 340 名中国护士的观察性研究也表明，饮酒是 IBS 的危险因素 [24]，与本研究结果一致。酒精饮料可能通过损伤肠道上皮细胞，

增加肠道黏膜通透性,使细菌和毒素等物质进入血液,引发炎症反应;同时,肠上皮细胞的损伤可能进一步破坏肠道屏障功能^[25]。此外,酒精饮料中的成分,如琥珀酸和马来酸等,可能会刺激胃酸分泌,这不仅可能抑制益生菌的生长,减少有益菌的数量,还可能促进有害细胞的生长,从而加剧 IBS 症状^[26]。酒精对自主神经系统的毒性作用也可能导致 IBS 患者出现多种自主神经功能障碍,并通过抑制中枢神经系统功能,影响肠道的神经调节,增加肠道敏感性,进一步加重 IBS 症状^[27]。值得注意的是, Bergmann 等^[28]开展的一项涉及超过 26 万名受试者的研究中未能发现饮酒与 IBS 发病风险之间的明显关联。这些关于酒精与 IBS 关系相互矛盾的结果,强调了开展更深入研究,以全面评估酒精摄入对 IBS 影响的必要性^[29]。

本研究与一项针对咖啡消费与患有 IBS 风险之间关系的 Meta 分析^[30]以及一项大规模前瞻性队列研究^[31]的结论一致,均发现定期摄入咖啡可能有助于降低 IBS 的发生风险。研究认为,咖啡因通过调节活化 B 细胞核因子 kappa-轻链增强子(NF- κ B)的活化,抑制炎症细胞因子白细胞介素 8 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 的分泌,从而展现出显著的抗氧化和抗炎作用^[31-32]。抗氧化成分通过清除自由基,减轻肠道的氧化应激,进而缓解肠道炎症,特别是一些植物化学物质(如咖啡酸)已被证实具有抗炎作用,可能有助于减轻肠道炎症和不适^[32-33]。此外,咖啡因可能通过改善胃肠道蠕动、减轻内脏超敏反应、调节肠脑轴功能、减轻慢性肠道炎症以及维持上皮屏障的完整性等,缓解与 IBS 相关的病理过程,从而降低 IBS 的风险;具体来说,咖啡因可能通过增强肠道蠕动,促进食物在肠道中的运输,帮助改变排便习惯,并减少便秘症状^[33-34]。从脑肠轴角度讲,由于 IBS 与压力密切相关,适量摄入咖啡可能有助于缓解由精神压力引起的肠道症状^[34-35]。然而,本研究结论与一项伊朗的横断面研究结果相悖^[36],该研究表明咖啡的摄入量可能是 IBS 的危险因素,并指出咖啡因可能会干扰胃肠道系统的神经调控,导致应激激素(如皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素)水平升高^[37],这些激素的升高可能促进 IBS 的发病和进展。以上研究结果之间

的差异可能源于观察性或回顾性研究存在的混杂因素,这些因素可能会扰乱暴露与结果之间的关系,从而影响因果推断的准确性。

干果摄入与 IBS 风险降低之间的关联,近年来受到了越来越多的关注。研究表明,干果富含多种植物化学物质和生物活性化合物,它们具有抗氧化作用,有助于清除自由基,减轻氧化应激引起的组织损伤、衰老以及其他慢性疾病的风险,从而对健康产生积极影响^[38-39]。特别是在坚果类干果中,其含有的不饱和脂肪酸、膳食纤维、维生素和矿物质等成分被认为有助于维持肠道健康^[40]。不同类型的干果含有不同的营养成分,可通过不同的机制影响肠道健康。例如,杏仁、核桃、腰果等坚果富含健康脂肪酸,具有抗炎作用,可通过减轻肠道炎症缓解 IBS 的症状^[41];而其他干果(如柑橘的干果)则富含膳食纤维和抗氧化剂,能够调节肠道菌群,促进肠道健康。黄酮类化合物,作为柑橘的干果中的有效成分,可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的 NF- κ B 信号通路,降低环氧化酶-2 和诱导型一氧化氮合酶的表达,从而减轻肠道炎症^[42]。此外,希腊的一项研究也发现葡萄干具有抗氧化和抗炎特性,有助于保护和修复肠道屏障,减轻 IBS 症状^[43]。干果对 IBS 的益处还可能源于其丰富的膳食纤维。纤维不仅有助于调节肠道蠕动,改变排便习惯,缓解便秘或腹泻症状,还能被肠道益生菌发酵,促进有益菌群的生长,从而改善肠道微生态平衡^[38]。然而,干果如何具体影响 IBS 的机制以及其他影响因素仍需进一步研究。

本研究存在一些局限性。首先,研究使用的暴露和结局变量 GWAS 数据均来源于欧洲人群。考虑到 IBS 发病可能与种族、地域和文化差异密切相关,因此结果可能无法直接推广至所有人群。未来研究需更多来自不同种族的 GWAS 数据,以进一步验证该结果的普适性。此外,在研究暴露因素时是将其作为一个整体进行分析,并未按具体的进食方式或频率进行细分,这一点在未来的研究中应予以更巧妙的处理。同时,尽管研究结果揭示了干果摄入与降低 IBS 风险之间潜在的因果关系,但尚未明确具体是哪种干果类型带来了该益处,相关效益的具体类别也尚不清晰。最后,本研究未对 IBS 不同亚型进行深入分析。目前尚缺乏针对

IBS 亚型的大型 GWAS 汇总数据,且考虑到 IBS 不同亚型可能对饮食因素的反应存在差异,未来研究应将 IBS 亚型作为分析的重要维度,深入探索不同亚型对饮食因素的因果关系。

在 MR 研究中,处理多效性带来的偏倚是确保研究结果有效性和可靠性的重要步骤。受多效性的影响,MR 结果可能存在偏倚,通过合理选择 SNP、使用合适的统计方法进行调整以及进行敏感性分析等措施均可以减少多效性对结果的影响。本研究通过使用 MR-Egger 法和 MR-PRESSO 法来检测和处理多效性问题,以确保研究主要结果整体是稳定的。然而去除多效性 SNP 后可能导致样本量减少,且可能对效应估计值产生变化,对结果的解释需更加谨慎。在进行 MR 分析时,全面评估所有可能的偏倚源,确保结果的可靠性是至关重要的。

本研究强调了饮食在 IBS 预防和管理中的重要性。在公共卫生方面,通过饮食干预和健康教育可以提高人们的意识,倡导健康饮食习惯;在临床实践中,医生可以结合患者的饮食习惯,提供个性化的饮食建议,帮助其更好地管理症状,减少 IBS 的发病风险。未来的研究应深入探索更广泛的饮食选择及其潜在机制,旨在为建立科学的饮食策略提供证据,以支持早期预防 IBS,并减少因不良饮食习惯导致的疾病负担。

伦理声明: 不适用

作者贡献: 研究设计、数据分析和论文撰写:张惠芳;文献检索和资料整理:汪彦平、王慧敏、马小彤;论文指导和经费支持:郭庆红;文章选题和论文修订:陈兆峰

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可在公开数据库 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 以及 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/>) 网站获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

1 Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.

- 2 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99–114. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- 3 Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 473–486. DOI: 10.1038/s41575-020-0286-8.
- 4 Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW 3rd, et al. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(11): 2248–2253. DOI: 10.1007/BF02071408.
- 5 Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(3): 654–660. DOI: 10.1053/gast.2000.16484.
- 6 Inadomi JM, Fennerty MB, Bjorkman D. Systematic review: the economic impact of irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(7): 671–682. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.t01-1-01736.x.
- 7 Mckenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British dietetic association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update)[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2016, 29(5): 549–575. DOI: 10.1111/jhn.12385.
- 8 Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 634–641. DOI: 10.1038/ajg.2013.105.
- 9 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(5): 581–587. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471.
- 10 Ragnarsson G, Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10(5): 415–421. DOI: 10.1097/00042737-199805000-00011.
- 11 Nybacka S, Törnblom H, Josefsson A, et al. A low FODMAP diet plus traditional dietary advice versus a low-carbohydrate diet versus pharmacological treatment in irritable bowel syndrome (CARIBS): a single-centre, single-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(6): 507–520. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00045-1.
- 12 Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials—the gold standard for effectiveness research: study design: randomised controlled trials[J]. *BJOG*, 2018, 125(13): 1716. DOI: 10.1111/1471-0528.15199.
- 13 Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. DOI: 10.1136/bmj.k601.

- 14 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. DOI: [10.7554/eLife.34408](https://doi.org/10.7554/eLife.34408).
- 15 Lin Z, Deng Y, Pan W. Combining the strengths of inverse–variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(11): e1009922. DOI: [10.1371/journal.pgen.1009922](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009922).
- 16 Chen X, Kong J, Diao X, et al. Depression and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(23): 9160–9167. DOI: [10.1002/cam4.3493](https://doi.org/10.1002/cam4.3493).
- 17 Cho Y, Haycock PC, Sanderson E, et al. Exploiting horizontal pleiotropy to search for causal pathways within a Mendelian randomization framework[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1010. DOI: [10.1038/s41467-020-14452-4](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14452-4).
- 18 Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two–sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(6): 2100. DOI: [10.1093/ije/dyy265](https://doi.org/10.1093/ije/dyy265).
- 19 Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12): 3374–3382. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x).
- 20 Reding KW, Cain KC, Jarrett ME, et al. Relationship between patterns of alcohol consumption and gastrointestinal symptoms among patients with irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(2): 270–276. DOI: [10.1038/ajg.2012.414](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.414).
- 21 Hayes P, Corish C, O'Mahony E, et al. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2014, 2: 36–47. DOI: [10.1111/jhn.12114](https://doi.org/10.1111/jhn.12114).
- 22 Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, et al. Food–related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome[J]. *Digestion*, 2001, 63(2): 108–115. DOI: [10.1159/000051878](https://doi.org/10.1159/000051878).
- 23 Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self–reported food–related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 634–641. DOI: [10.1038/ajg.2013.105](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105).
- 24 Liu L, Xiao QF, Zhang YL, et al. A cross–sectional study of irritable bowel syndrome in nurses in China: prevalence and associated psychological and lifestyle factors[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(6): 590–597. DOI: [10.1631/jzus.B1300159](https://doi.org/10.1631/jzus.B1300159).
- 25 Clevers E, Lauwers D, Helme D, et al. Coffee, alcohol, and artificial sweeteners have temporal associations with gastrointestinal symptoms[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(7): 2522–2529. DOI: [10.1007/s10620-024-08457-y](https://doi.org/10.1007/s10620-024-08457-y).
- 26 Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12): 3374–3382. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03347.x).
- 27 Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders[J]. *Gut*, 2000, 4(Suppl 4): iv78–iv80. DOI: [10.1136/gut.47.suppl_4.iv78](https://doi.org/10.1136/gut.47.suppl_4.iv78).
- 28 Bergmann MM, Hernandez V, Bernigau W, et al. No association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European prospective cohort study (EPIC)[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(4): 512–518. DOI: [10.1038/ejcn.2016.271](https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.271).
- 29 Cozma–Petruț A, Loghin F, Miere D, et al. Diet in irritable bowel syndrome: what to recommend, not what to forbid to patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(21): 3771–3783. DOI: [10.3748/wjg.v23.i21.3771](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3771).
- 30 Lee JY, Yau CY, Loh CYL, et al. Examining the association between coffee intake and the risk of developing irritable bowel syndrome: a systematic review and Meta–analysis[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4745. DOI: [10.3390/nu15224745](https://doi.org/10.3390/nu15224745).
- 31 Wu S, Yang Z, Yuan C, et al. Coffee and tea intake with long–term risk of irritable bowel syndrome: a large–scale prospective cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(5): 1459–1472. DOI: [10.1093/ije/dyad024](https://doi.org/10.1093/ije/dyad024).
- 32 Iriondo–Dehond A, Uranga JA, Del Castillo MD, et al. Effects of coffee and its components on the gastrointestinal tract and the brain–gut axis[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 88. DOI: [10.3390/nu13010088](https://doi.org/10.3390/nu13010088).
- 33 Nehlig A. Effects of coffee on the gastro–intestinal tract: a narrative review and literature update[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 399. DOI: [10.3390/nu14020399](https://doi.org/10.3390/nu14020399).
- 34 Bergmann H, Rogoll D, Scheppach W, et al. The ussing type chamber model to study the intestinal transport and modulation of specific tight–junction genes using a colonic cell line[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(10): 1211–1225. DOI: [10.1002/mnfr.200800498](https://doi.org/10.1002/mnfr.200800498).
- 35 Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS)[J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 345–349. DOI: [10.2147/JIR.S174982](https://doi.org/10.2147/JIR.S174982).
- 36 Koochakpoor G, Salari–Moghaddam A, Keshteli AH, et al. Association of coffee and caffeine intake with irritable bowel syndrome in adults[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 632469. DOI: [10.3389/fnut.2021.632469](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.632469).
- 37 Post SM, de Wit EC, Princen HM. Cafestol, the cholesterol–raising factor in boiled coffee, suppresses bile acid synthesis by downregulation of cholesterol 7 alpha–hydroxylase and sterol 27–hydroxylase in rat hepatocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(11): 3064–3070. DOI: [10.1161/01.atv.17.11.3064](https://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.3064).
- 38 Alasalvar C, Chang SK, Kris–Etherton PM, et al. Dried fruits: bioactives, effects on gut microbiota, and possible health benefits–an update[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1611. DOI: [10.3390/nu15071611](https://doi.org/10.3390/nu15071611).
- 39 Alasalvar C, Salvadó JS, Ros E. Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits[J]. *Food Chem*, 2020, 314: 126192. DOI: [10.1016/j.foodchem.2020.126192](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126192).
- 40 Wojdyło A, Turkiewicz IP, Tkacz K, et al. Nuts as functional foods: variation of nutritional and phytochemical profiles and their *in vitro* bioactive properties[J]. *Food Chem X*, 2022, 15, 100418. DOI: [10.1016/j.fochx.2022.100418](https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100418).

- 41 Maestri D. Groundnut and tree nuts: a comprehensive review on their lipid components, phytochemicals, and nutraceutical properties[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 64(21): 7426–7450. DOI: [10.1080/10408398.2023.2185202](https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2185202).
- 42 He W, Li Y, Liu M, et al. *Citrus aurantium* L. and its flavonoids regulate TNBS-induced inflammatory bowel disease through anti-inflammation and suppressing isolated jejunum contraction[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3057. DOI: [10.3390/ijms19103057](https://doi.org/10.3390/ijms19103057).
- 43 Kountouri AM, Gioxari A, Karvela E, et al. Chemopreventive properties of raisins originating from Greece in colon cancer cells[J]. Food Funct, 2013, 4(3): 366–372. DOI: [10.1039/c2fo30259d](https://doi.org/10.1039/c2fo30259d).

收稿日期: 2025 年 01 月 24 日 修回日期: 2025 年 02 月 27 日

本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 张惠芳, 汪彦平, 王慧敏, 等. 饮食因素对肠易激综合征的影响: 两样本孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 376–385. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501139](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501139).
Zhang HF, Wang YP, Wang HM, et al. Analysis of the effect of dietary factors on irritable bowel syndrome by Mendelian randomized method[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(4): 376–385. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501139](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501139).