孟德尔随机化

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003381

茶摄入量与消化系统恶性肿瘤的因果关联：两样本孟德尔随机化研究

汪世婷，邢　莹，金志超，王瑞平

（南京中医药大学附属医院肿瘤内科，南京　210000）

【摘　要】目的：采用两样本的孟德尔随机化（two-sample mendelian randomization，TSMR）分析方法，探讨茶摄入量与消化系统恶性肿瘤之间的因果关联。**方法：**在欧洲人群的全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）中选择与暴露因素茶摄入量密切相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNP）作为工具变量。英国生物库联合会（United Kingdom Biobank，UKB）提供了消化系统肿瘤的汇总统计数据作为结局变量，其中包括食道癌、胃癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肝癌及肝内胆管癌。采用逆方差加权（inverse-variance weighted，IVW）作为主要分析方法，并进行了异质性检验、多效性分析以及敏感性分析以评价研究的可靠性。**结果：**本研究在全基因组显著性水平（$P<5\times10^{-8}$）上，共纳入32个独立与茶摄入量相关的SNPs作为工具变量。IVW分析方法显示，茶摄入量与发生肝癌或肝内胆管癌的风险增加相关（*OR*=1.0019，95%CI=1.0003~1.0035，*P*=0.020），而茶摄入量与其他消化系统肿瘤的发生在统计学上没有明显联系。研究结果均不受多效性、异质性的影响，敏感性分析验证了结果的可靠性。**结论：**这项孟德尔随机研究表明，饮茶可能是增加肝癌和肝内胆管癌风险的一个危险因素，但目前仍需更大样本量的GWAS数据进行进一步的孟德尔随机化研究来验证这种关系。

【关键词】消化系统恶性肿瘤；茶摄入量；全基因组关联研究；孟德尔随机化

【中图分类号】R735　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-09-11

Causal association between tea intake and digestive system malignancies: a two-sample Mendelian randomization study

Wang Shiting, Xing Ying, Jin Zhichao, Wang Ruiping

(*Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the possible causal association between tea intake and digestive system malignancies by using the two-sample Mendelian randomization method. ***Methods*:** In the genome-wide association studies (GWAS) of the European population, the single nucleotide polymorphisms (SNPs) that are strongly associated with the exposure factor of tea intake were selected as instrumental variables. The summary statistics of digestive system tumors provided by The United Kingdom Biobank were used as outcome variables, including esophageal cancer, gastric cancer, small intestine cancer, colon cancer, rectal cancer, liver cancer, and intrahepatic cholangiocarcinoma. Inverse-variance weighting (IVW) was used as the primary analytic method, and a series of analyses were performed to evaluate the reliability of the study, including heterogeneity test, pleiotropic analysis, and sensitivity analysis. ***Results*:** At the genome-wide significance level ($P<5\times10^{-8}$), 32 independent SNPs associated with tea intake were included as instrumental variables. The IVW analysis showed that tea intake was associated with an increased risk of liver cancer or intrahepatic cholangiocarcinoma (odds ratio=1.0019, 95%CI=1.0003-1.0035, *P*=0.020), while there was no significant association between tea intake and the development of other digestive system tumors. The research findings were not affected by pleiotropy or heterogeneity, and the sensitivity analysis verified the reliability of results. ***Conclusion*:** This Mendelian randomization study shows that tea intake might be a risk factor for the increased risk of liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma; however, further Mendelian randomization studies with larger sample sizes of GWAS data are still needed to verify such association.

【Key words】 digestive system malignancy; tea intake; genome-wide association studies; Mendelian randomization study

作者介绍：汪世婷，Email：20210249@njucm.edu.cn，研究方向：中医内科学（肿瘤内科）。

通信作者：王瑞平，Email：wrp61@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81904110）；江苏省科技厅青年基金资助项目（编号：BK20191086）；江苏省中医院高峰学术人才培养工程资助项目（编号：y2021rc46）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1611.004（2023-12-29）

消化系统恶性肿瘤在全球范围内造成了相当高的发病率和死亡率。据报道，2020 年有超过 500 万新发病例（占全球癌症发病率的 26%）和 350 万人死亡（占癌症死亡人数的 35%）[1]。消化系统肿瘤发病率的上升可能与不同国家和人群的众多风险因素有关，如体质量超标、不良饮食习惯、酒精摄入、吸烟和病毒感染[2-4]。因此，除了早期诊断和治疗外，限制饮酒和调整饮食等基本预防策略也是抑制消化系统肿瘤发生的必要条件。茶叶往往被认为有益于健康。部分研究表明，饮茶与各种恶性肿瘤的风险减低有显著的统计学关联[5-7]。然而，关于饮茶与消化系统肿瘤发生率之间相关性的总体研究结果并不一致。1 项综合荟萃分析提出了有限的证据来支持饮茶与消化系统肿瘤风险较高有关的假设[8]。1 项针对 50 万中国人的前瞻性队列研究表明，饮茶可能与胃癌的发病机制有关（*HR*=1.46；95%CI=1.07~1.99），但与结肠直肠癌和肝癌无关[9]。绿茶最常被研究，因为绿茶中的儿茶素被报道为预防和治疗癌症的成分[10]。最近的 1 项荟萃分析表明，饮用绿茶可能是食道癌的 1 个保护因素。然而，另 1 项剂量反应荟萃分析表明，绿茶与食道恶性肿瘤风险之间没有相关性[11-12]。对于某些特定部位的癌症，饮用高温茶水是引发恶性肿瘤的重要危险因素[13-15]。除此之外，传统观察性流行病学研究还存在一些局限性，包括反向因果关联、选择偏差和混杂因素干扰。孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）作为一种利用遗传变异作为工具变量来了解疾病的环境决定因素的技术，已受到越来越多的关注[16]。孟德尔随机化利用了亲代基因的随机分配，以及在同族发育过程中形成的固定基因型不受疾病影响的特点，从而消除了混合偏差和反向因果关联[17]。因此，与许多传统的观察性流行病学相比，孟德尔随机化分析为了解某些可改变的暴露与疾病的因果关系提供了 1 种更可靠的方法。迄今为止，仅有 1 项孟德尔随机化研究调查了饮茶与恶性肿瘤之间的联系，该研究显示茶与乳腺癌之间没有因果关系[18]，而该暴露因素与消化系统肿瘤的因果关系仍有待研究。鉴于此，本研究进行了 1 项两样本孟德尔随机化研究，以探索茶摄入量与消化系统恶性肿瘤的因果关联。研究的结果将为公众健康提供宝贵的信息，有助于指导人们的饮食和生活方式选择，以减少恶性肿瘤的风险。此外，它还有望为制定更精确的预防策略和公共卫生政策提供科学支持，进一步降低消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率。在这一全球健康挑战的解决中，本研究将发挥关键作用，有助于提问题的高生活质量和健康水平。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用两样本孟德尔随机化（two-sample mendelian randomization，TSMR）的分析方法，以基因工具变量（instrumental variables，IVs）探讨茶摄入量与消化系统肿瘤的因果关联。与单样本孟德尔随机化相比，TSMR 分析能对暴露与疾病之间的联系进行更可靠的统计评估[19]。MR 分析遵循 3 个工具变量假设：①相关性假设：IVs 与暴露强相关；②排他性假设：IVs 不与暴露及结局关联中的混杂因素相关；③独立性假设：IVs 仅通过暴露而非其他途径影响结局。本 MR 研究的设计流程图概述见图 1。

1.2 数据来源

茶摄入量与消化系统恶性肿瘤的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）是从最新发布的全基

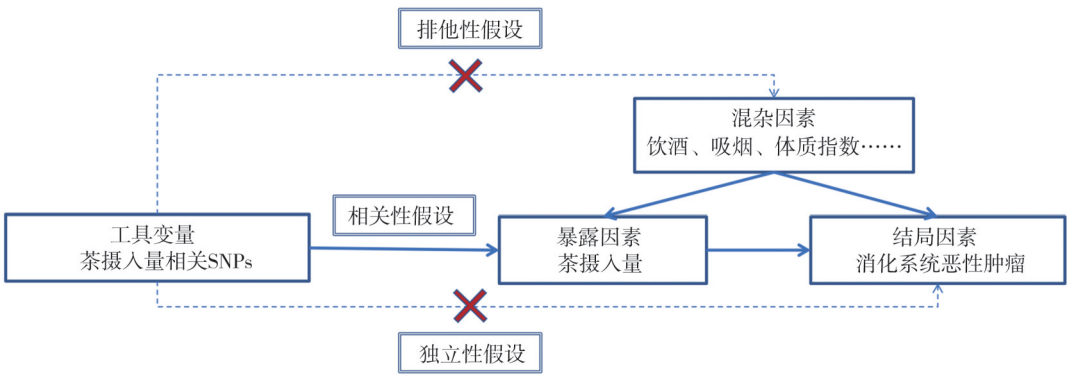


图 1 孟德尔研究的技术路线图

因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）中收集的，其公开的数据资源可从英国生物库（UK Biobank，UKB）中检索到[20]。UKB是一项规模庞大的前瞻性队列研究数据库，在2006年至2010年招募时有超过50万年龄在40~69岁的人群[21]。

在暴露因素方面，茶摄入量的GWAS数据是通过IEU OpenGWAS project网站（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）进行检索获取的，其数据来源于UKB。参与者被问及如下问题："你每天喝多少杯茶？"（包括红茶和绿茶）。在结局因素方面，从UKB收集到的消化器官恶性肿瘤样本包括食管癌1 320例、胃癌969例、小肠癌363例、结肠癌5 879例、直肠癌2 564例、肝癌和肝内胆管癌738例、胰腺癌1 500例，这些疾病均按照《国际疾病统计分类》（ICD10）进行编码。暴露与结局的GWAS数据信息详见表1。为避免种族偏差，将研究对象集中在种族相同的欧洲裔参与者身上。研究中使用的数据仅源于公开的GWAS数据库，原始研究已获得各机构伦理委员会的伦理批准。

1.3 统计学处理

1.3.1 茶摄入量与消化系统恶性肿瘤两样本孟德尔效应估计 采用随机效应的逆方差加权法（inverse-variance weighted median，IVW）分析饮茶与消化系统肿瘤的因果关系[22]，并将MR Egger[23]、加权中位数法（weighted median，WM）[24]和加权模式（weighted mode）作为补充分析方法。研究结果以茶摄入量（杯/d）增加消化系统恶性肿瘤（食道、胃、小肠、结肠、直肠、胰腺、肝脏和肝内胆管的恶性肿瘤）风险的比值比（odds ratio，OR）表示。

1.3.2 可靠性评价 为了评估个体遗传变异之间的异质性，将符合孟德尔随机化3个假设的SNPs使用Cochran's Q检验。MR Egger intercept和MR Pleiotropy RESidual Sum and Outlier（MR-PRESSO）[25]被用作水平多效性的检验方法。其中，MR Egger intercept是一种用于检测MR估计中是否存在水平多效性（horizontal pleiotropy）的方法。水平多效性指的是基因对所研究的暴露和结果有额外的影响，而不仅仅是通过所关注的中间变量进行影响。MR Egger intercept的数值越接近零，表明水平多效性的可能性越低，因为它表示线性回归的截距是否显著不同于零。如果MR Egger intercept与零相比明显偏离，那么就可能存在水平多效性问题，需要谨慎解释MR结果。MR-PRESSO是另一个用于检验水平多效性和异常值的工具，它有助于识别潜在的外部影响因素和异常值，从而提高MR的结果的可靠性。MR-PRESSO分析通过检查每个遗传变异是否与其他变异之间存在相关性，从而识别并排除影响MR估计的异常值。这有助于确保MR结果不受未控制的干扰因素的影响。对于敏感性分析，使用Leave-one-out法逐一检验任意一个SNP是否为离群值，并通过观察漏斗图中的对称性来检查结果是否稳定可靠。R软件包"meta"、"TwoSampleMR"和"MRPRESSO"被用于所有MR分析（版本R.4.2.2）。

2 结 果

2.1 工具变量SNP的筛选结果

首先，在全基因组显著性水平（$P<5\times10^{-8}$）上确定了与表型相关的SNPs，并去除连锁不平衡（[LD]$r^2<0.01$）。接着，计算$F=(N-2)\times\frac{R^2}{1-R^2}$，$F>10$的阈值通常被用来评估遗传工具因素具有统计效能。公式中的R^2通过以下公式计算得来：$R^2=2\times(1-EAF)\times EAF\times\left(\frac{\beta}{SE\times\sqrt{N}}\right)^2$，其中$N$代表数据样本量，$\beta$代表SNP对暴露的效应量，$SE$是$\beta$的标准误，$EAF$是效应等位基因频率。此外，为了避免混杂因素的影响，使用PhenoScanner V2数据库[26]对每个SNP进行检索，并排除了那些对应表型为吸烟、饮酒或体质指数（body mass index，BMI）的SNPs，这些SNPs被证实与消化系统肿瘤显著相关[27-29]。经过筛选，本研究共纳入32个SNPs作为最终的工具变量，关于工具变量SNP的详细信息见表2。

表1 数据来源说明和工具变量强度评估

暴露/结局	数据来源（ID）	样本总量	病例组	对照组	样本种族人群	数据来源链接
暴露						
茶摄入量	英国生物银行（ukb-b-6066）	447 485	/	/	欧洲人群	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-6066
结局						
食道癌	英国生物银行	361 194	1 320	359 874	欧洲人群	https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/field.cgi?id=40006
胃癌	英国生物银行	361 194	969	360 225	欧洲人群	
小肠癌	英国生物银行	361 194	363	360 831	欧洲人群	
结肠癌	英国生物银行	361 194	5 879	355 315	欧洲人群	
直肠癌	英国生物银行	361 194	2 564	358 630	欧洲人群	
肝癌和肝内胆管癌	英国生物银行	361 194	738	360 456	欧洲人群	
胰腺癌	英国生物银行	361 194	1 500	359 694	欧洲人群	

表2 本孟德尔随机研究中与茶摄入量相关的SNPs的统计摘要

SNP	EA	OA	EAF	BETA	*SE*	*P*	N	chr	Position	R^2	*F*-statistic
rs11587444	G	A	0.39	0.014 0	0.002 2	1.00E-10	447 485	1	150 722 844	9.40E-05	42
rs11164870	G	C	0.60	-0.012 0	0.002 2	4.20E-08	447 485	1	93 552 187	6.84E-05	31
rs56188862	C	T	0.39	-0.015 8	0.002 2	4.30E-13	447 485	1	174 189 269	1.18E-04	53
rs1156588	G	A	0.21	-0.015 5	0.002 6	2.90E-09	447 485	2	58 515 375	7.93E-05	35
rs57462170	A	G	0.11	0.019 2	0.003 4	1.90E-08	447 485	3	50 239 803	7.11E-05	32
rs2117137	G	A	0.41	0.013 0	0.002 2	1.70E-09	447 485	3	89 525 505	8.14E-05	36
rs34619	A	G	0.43	0.011 7	0.002 1	4.30E-08	447 485	5	60 465 365	6.73E-05	30
rs72797284	G	A	0.27	-0.017 1	0.002 4	7.00E-13	447 485	5	152 031 650	1.16E-04	52
rs7757102	G	A	0.56	-0.011 8	0.002 1	3.10E-08	447 485	6	137 222 671	6.88E-05	31
rs149805207	G	A	0.01	-0.071 9	0.012 6	1.10E-08	447 485	6	137 095 269	8.76E-05	39
rs17685	A	G	0.28	0.023 1	0.002 4	1.60E-22	447 485	7	75 616 105	2.13E-04	95
rs141071726	A	G	0.03	0.040 7	0.006 8	2.20E-09	447 485	7	17 558 580	8.63E-05	39
rs9648476	A	G	0.62	0.012 5	0.002 2	1.10E-08	447 485	7	39 293 033	7.34E-05	33
rs13282783	T	C	0.29	-0.013 6	0.002 4	7.90E-09	447 485	8	22 088 975	7.53E-05	34
rs56348300	G	C	0.18	0.015 9	0.002 7	6.10E-09	447 485	9	7 054 124	7.59E-05	34
rs10764990	A	G	0.61	-0.012 2	0.002 2	1.90E-08	447 485	10	129 152 608	7.09E-05	32
rs10752269	A	G	0.51	-0.012 9	0.002 1	1.30E-09	447 485	10	12 692 902	8.28E-05	37
rs2351187	A	G	0.32	0.012 9	0.002 3	1.60E-08	447 485	10	86 850 616	7.23E-05	32
rs17245213	A	G	0.21	-0.014 6	0.002 6	2.00E-08	447 485	11	1 679 769	7.07E-05	32
rs10741694	C	T	0.63	0.015 0	0.002 2	7.90E-12	447 485	11	16 286 183	1.05E-04	47
rs977474	T	C	0.83	0.021 8	0.002 9	2.40E-14	447 485	12	11 284 772	1.32E-04	59
rs2783129	G	C	0.48	-0.011 7	0.002 1	3.80E-08	447 485	13	80 168 720	6.88E-05	31
rs17576658	A	G	0.25	-0.013 5	0.002 5	4.10E-08	447 485	13	100 272 019	6.76E-05	30
rs6829	T	C	0.60	-0.011 9	0.002 2	3.70E-08	447 485	13	111 531 264	6.84E-05	31
rs2645929	G	A	0.81	-0.015 0	0.002 7	3.50E-08	447 485	13	56 444 529	6.83E-05	31
rs12591786	T	C	0.16	-0.018 4	0.002 9	3.70E-10	447 485	15	60 902 512	9.08E-05	41
rs2279844	A	G	0.38	-0.012 0	0.002 2	4.00E-08	447 485	17	40 819 809	6.77E-05	30
rs4808193	C	T	0.34	0.015 1	0.002 2	1.70E-11	447 485	19	19 410 622	1.02E-04	46
rs57631352	G	A	0.30	-0.013 1	0.002 3	1.70E-08	447 485	19	4 338 173	7.17E-05	32
rs2273447	T	A	0.20	0.017 5	0.002 6	3.30E-11	447 485	20	62 900 120	9.91E-05	44
rs4817505	C	T	0.39	0.015 1	0.002 2	4.20E-12	447 485	21	34 343 828	1.08E-04	48
rs9624470	A	G	0.58	0.025 2	0.002 2	1.30E-31	447 485	22	24 820 268	3.10E-04	138

注：SNP，single-nucleotide polymorphism; Chr，chromosome; EA，effect allele; EAF，effect allele frequency; SE，standard error; R^2 was calculated as follows:2*beta2*EAF*(1-EAF)/(2*beta2*EAF*(1-EAF)+se2*2*N*EAF(1-EAF)). The F-statistic for each SNP was calculated as follows：$F=(N-2)*R^2/(1-R^2)$.

2.2 茶摄入量对消化系统恶性肿瘤的因果效应

如图 2 所示，IVW 分析方法表明，饮茶者发生肝脏和肝内胆管恶性肿瘤的风险更高（*OR*=1.001 9，95%CI=1.000 3~1.003 5，*P*=0.020）。同时，没有证据表明摄入茶叶与罹患其他消化道癌症之间存在因果关系（食道癌：*OR*=1.000 0，95%CI=0.997 5~1.002 5，*P*=0.978；胃癌：*OR*=1.000 7，95%CI=0.998 2~1.003 2，*P*=0.584；胰腺癌：*OR*=0.999 4，95%CI=0.997 2~1.001 6，*P*=0.604；小肠癌：*OR*=0.999 2，95%CI=0.997 9~1.000 6，*P*=0.281；结肠癌：*OR*=0.998 9，95%CI=0.993 33~1.004 46，*P*=0.707；直肠癌：*OR*=1.000 5，95%CI=0.996 9~1.004 2，*P*=0.767）。其他 MR 分析方法（MR Egger、WM 和 weighted mode）的结果证实同样没有发现饮茶与消化系统肿瘤之间存在关联（图2）。

2.3 可靠性评价结果

在 Cochran's Q 检验分析中，本研究没有发现任何 IVs 存在异质性（均 *P*>0.05），其中茶摄入量与肝癌和肝内胆管癌的结果不存在异质性（MR-Egger：*Q*=22.97，*Q_P* value=0.686 6；IVW：*Q*=23.04，*Q_P*=0.731 0），即不同 IVs 之间的效应估计没有明显差异，证明了茶摄入量增加肝脏和肝内胆管恶性肿瘤风险的结论可靠。随后，本研究使用 MR-Egger intercept 检验来评估 IVs 之间是否存在横向多效性。结果显示，茶摄入量与肝癌和肝内胆管癌的结果不存在 IVs 之间

的横向多效性（MR-Egger intercept=1.22E-05，*P*=0.793 9）（表3）。

此外，经过MR-PRESSO筛选后的数据集没有受到明显的外部扰动，从而增加了本研究结果的可靠性（图3）。通过创建leave-one-out图，发现即使排除任何单个Ⅳ，整体的MR估计结果仍然保持稳定，没有出现显著的偏差，这表明结果不受任何特定Ⅳ的强烈影响，同样增加了结果的可靠性（图4）。漏斗图显示了MR估计的对称性，没有显示出版偏差的迹象，这进一步支持了研究结果是稳健可靠的（图5）。

3 讨 论

这项研究采用了稳健的两样本孟德尔随机化分析方法，利用英国生物银行（UKB）的GWAS数据，确定了茶摄入量与消化系统恶性肿瘤之间的因果关联。本研究结果表明，茶摄入量与肝癌和肝内胆管癌风险之间存在正向因果关系，而现有数据并不支持茶摄入量与其他消化系统恶性肿瘤之间存在因果关系。

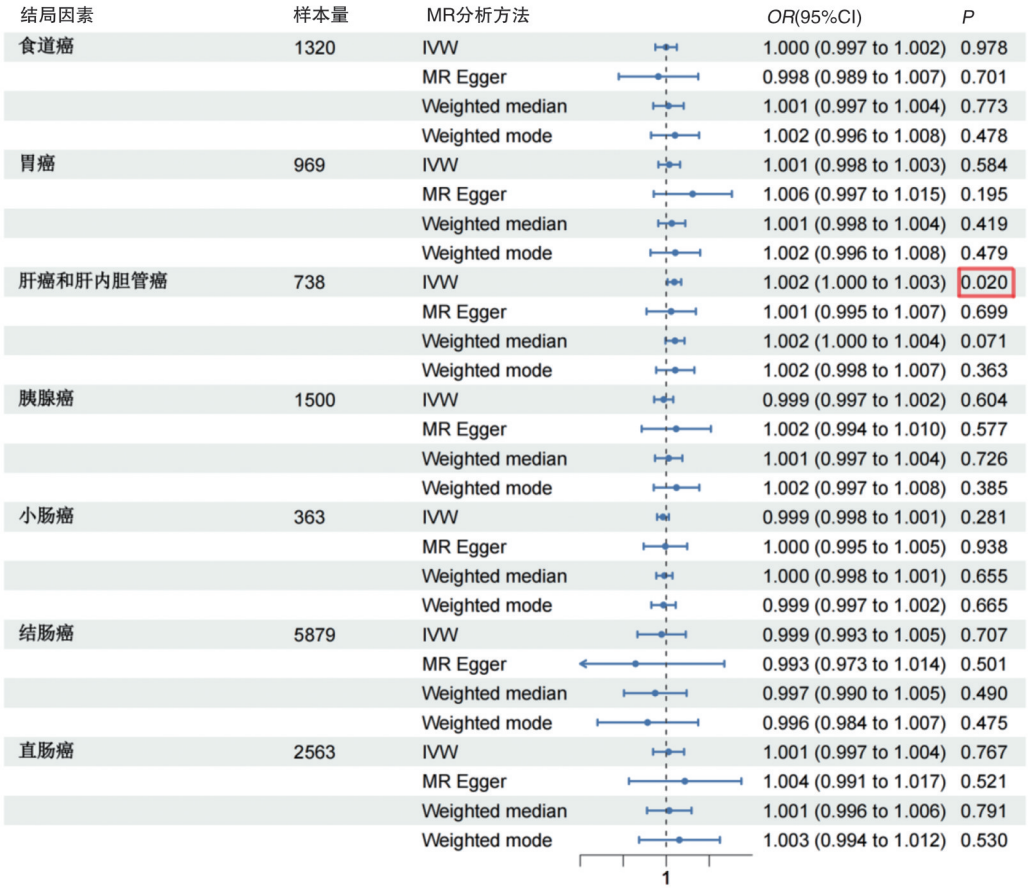
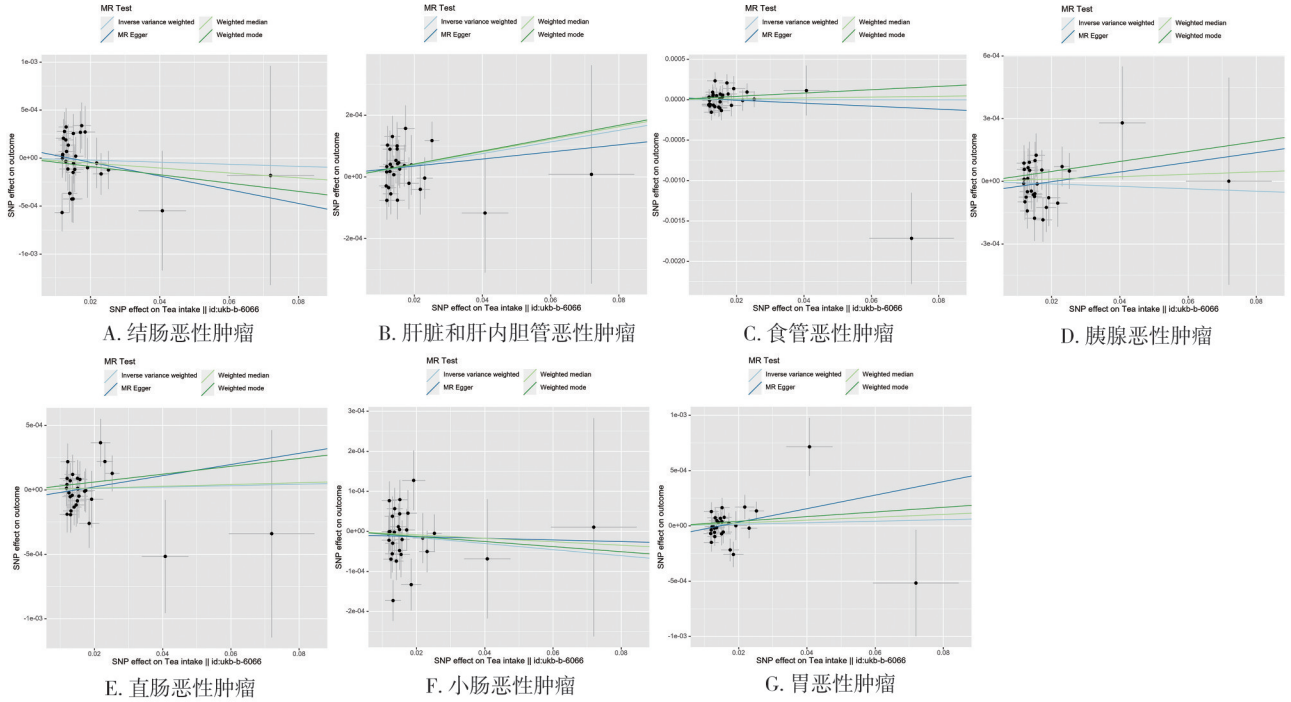


图2 茶摄入量与消化系统恶性肿瘤因果关联的孟德尔随机化分析结果

表3 茶叶摄入量与消化系统恶性肿瘤因果关系的多效性及异质性分析结果

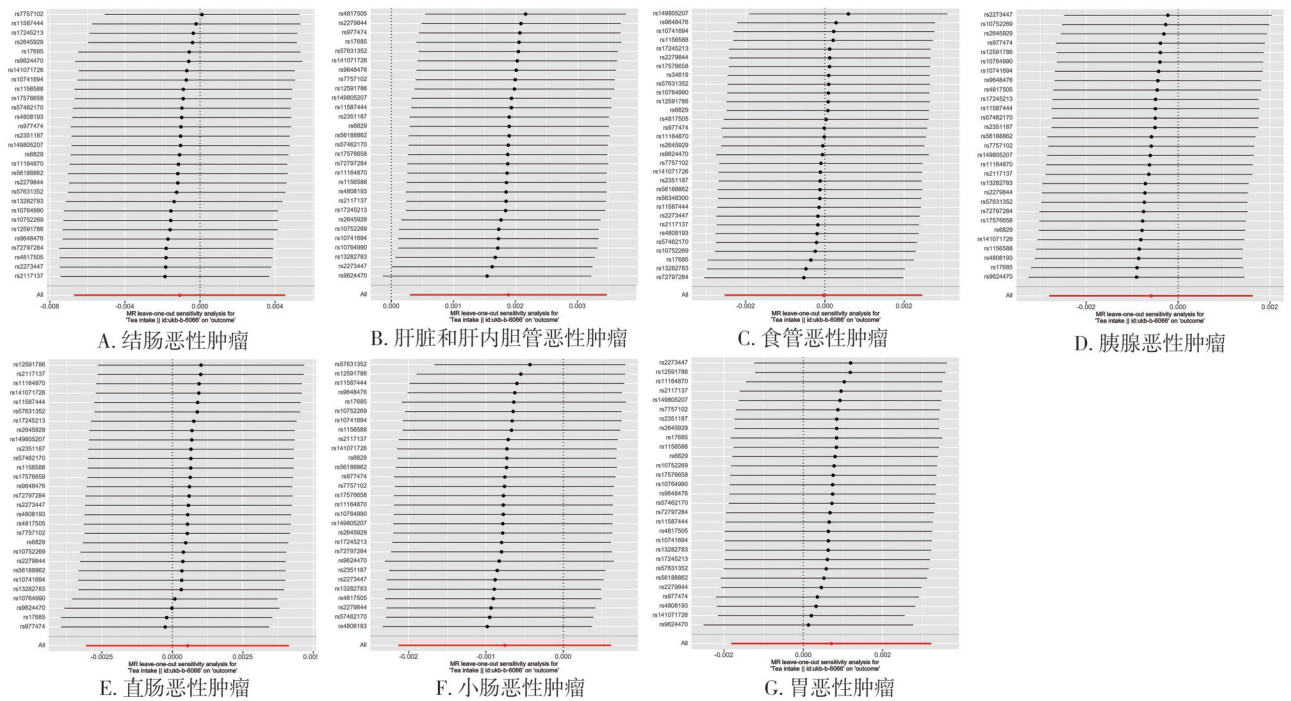
结局	多效性检验		异质性检验			
	MR-Egger		MR-Egger		IVW	
	intercept	*P*值	*Q*	*Q*_*P*值	*Q*	*Q*_*P*值
食道癌	2.93E-05	0.695 1	30.56	0.386 6	30.72	0.429 2
胃癌	-8.92E-05	0.231 5	36.26	0.109 6	38.28	0.093 3
小肠癌	-9.13E-06	0.824 8	35.49	0.126 9	35.55	0.154 3
结肠癌	0.000 100 089	0.551 7	33.43	0.183 4	33.88	0.205 0
直肠癌	-6.21E-05	0.558 9	21.22	0.776 1	21.57	0.801 0
肝癌和肝内胆管癌	1.22E-05	0.793 9	22.97	0.686 6	23.04	0.731 0
胰腺癌	-4.77E-05	0.468 0	22.26	0.724 0	22.80	0.742 8



A. 结肠恶性肿瘤　B. 肝脏和肝内胆管恶性肿瘤　C. 食管恶性肿瘤　D. 胰腺恶性肿瘤

E. 直肠恶性肿瘤　F. 小肠恶性肿瘤　G. 胃恶性肿瘤

图 3　孟德尔随机分析（MR）结果的散点图



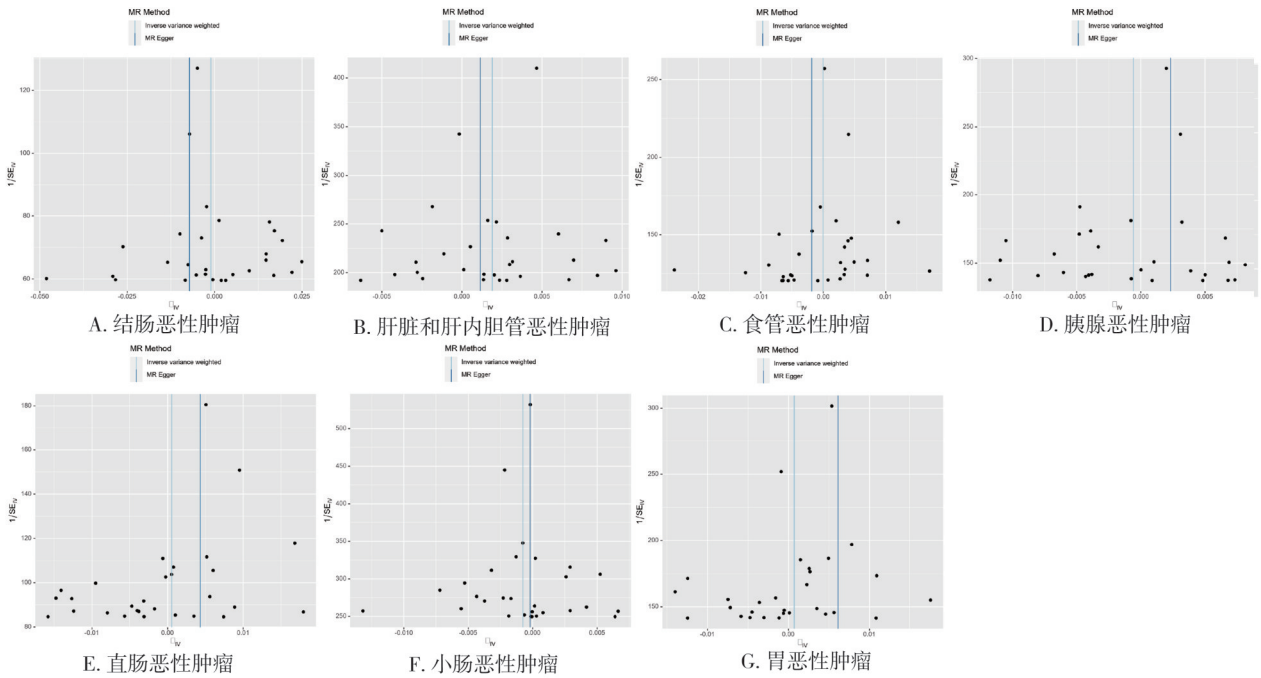
A. 结肠恶性肿瘤　B. 肝脏和肝内胆管恶性肿瘤　C. 食管恶性肿瘤　D. 胰腺恶性肿瘤

E. 直肠恶性肿瘤　F. 小肠恶性肿瘤　G. 胃恶性肿瘤

注：圆圈表示在依次省略每个单核苷酸多态性的情况下，使用逆方差加权固定效应法得出的饮茶对消化系统肿瘤的 MR 估计值。柱形表示置信区间

图 4　MR 分析结果的 Leave-one-out 图

茶叶是中国人生活中的必备饮品，曾被广泛认为具有养生保健的功效。而研究结果发现茶摄入量有可能导致肝癌与肝内胆管癌的罹患风险增加，这一发现是新颖的。最近的 1 项荟萃分析表明，与不喝绿茶的人相比，有喝绿茶习惯的人患肝癌的风险显著降低[30]。此外，Li ZY 等[31]针对中国妇女人群进行前瞻性队列研究，发现饮茶与原发性肝癌发病率之间存在负相关关联（P=0.038，HR=0.56，95%CI=



注：每个点代表一个SNP；垂直线表示用反方差加权法计算的集合效应大小

图5 根据漏斗图评估异质性

0.32~0.97）。与上述结果相反，Tanaka K等[32]对日本流行病学数据进行的系统回顾研究却未能发现绿茶与肝癌之间的明显相关性（*P*=0.37，*RR*=0.99，95%CI=0.97~1.01）。与此同时，还有1项前瞻性队列研究证实，茶叶摄入量与肝癌风险之间没有关联[33]。由于本研究的MR研究仅基于欧洲人群展开，而欧洲人主要饮用红茶，因此对于研究结果中的饮茶与肝癌风险因果关联的潜在机制仍需探索。值得注意的是，Hoofnagle JH等[34]报道了因喝绿茶而导致肝损伤的案例，这反映了饮茶诱发肝癌可能与茶的成分和人们的饮茶方式有关。

本研究结果在IVW分析中显示，茶摄入量不仅与肝癌，还与肝内胆管癌的风险增加相关，这一发现引发了对茶摄入与肝癌和肝内胆管癌的潜在关联的深入思考。肝内胆管癌是一种相对罕见但恶性程度较高的肿瘤，目前对其发病机制了解有限。然而，茶叶中含有多种生物活性化合物，既往茶多酚等抗氧化剂往往被认为具有潜在的抗癌特性。然而，本研究结果表明，饮茶可能与肝内胆管癌的风险增加之间存在一定的关联，这可能为进一步探讨茶多酚等成分在肝内胆管癌发生发展中的潜在负面作用提供了线索。需要注意的是，肝癌或肝内胆管癌的发病机制受多种因素影响，包括遗传、环境、生活方式等。本文是一项孟德尔随机化研究，仅能通过有限的样本量提供因果关联的初步结论。因此，需要进一步的实验研究和临床研究来深入探讨茶摄入与肝癌和肝内胆管癌之间的关系，并阐明潜在的生物学机制。

在研究结果中，没有发现饮茶与除肝癌外的消化系统恶性肿瘤之间存在基因预测的因果关系，这与之前的其他荟萃分析结果一致。例如，Zeng JL等[35]在纳入3项中国研究和5项日本研究的1项荟萃分析中提出，即使在调整了吸烟状况和性别之后，饮用绿茶也不会增加罹患胰腺癌的风险。然而，在一项前瞻性观察研究的系统回顾和荟萃分析研究中，结果表明饮茶可使消化系统癌症的风险大大降低[36]。茶多酚是茶叶中的主要抗氧化剂，已被证实可通过清除活性氧、调节转录因子和酶活性来抑制癌症生长，并在体外和体内保护人体免受多种癌症的侵袭，包括胆道癌[37]、结直肠癌[38]和胃癌[39]。许多研究结果不一致可能是由多种不同因素造成的。首先，观察性研究在确定因果关系方面有其局限性，因为存在混杂因素和反向因果关系的可能性。有证据表明，饮茶可能通过影响饮食和生活方式因素来影响疾病风险。喝茶多的人也倾向于上夜班，这可能是因为茶叶中的咖啡因有助于人们保

持清醒，不过，这种昼夜颠倒的作息时间可能会影响消化系统的运作方式，也是诱导消化系统肿瘤的潜在混杂因素[40]。此外，药物使用不当、缺乏锻炼和某些原发疾病（如炎症性肠病、消化性溃疡、乙型肝炎等）也可能导致混杂偏倚[41-43]。其次，大多数研究使用参与者的自我报告来确定其茶摄入量，可能存在偏差。最后，这些研究来自不同地区和种族，而茶文化在不同地区的流行程度在一定程度上影响了饮茶习惯，这也可能是不同研究的结果存在差异的原因之一。

本研究的主要优势在于使用TSMR分析方法克服了观察性研究的一些局限性，如由于不同研究之间茶摄入量的差异而导致的异质性，以及消化系统肿瘤的症状体征或检查检验结果引发患者改变饮茶习惯的反向因果关系。此外，根据MR研究的3种假设进行的一系列敏感性分析，使结果一致和稳健。越来越多的数据表明，饮茶与消化系统恶性肿瘤风险的增加并无关联，而研究结果为这些结果增添了新的内容，有助于指导饮食管理，预防消化系统恶性肿瘤。这项研究也有一些局限性。首先，为了尽量减少人群分层可能造成的偏差，研究的暴露和结果GWAS仅基于欧洲人群，需要进一步在其他种族中进行 MR 研究以验证该结论。其次，由于没有针对各种类型茶叶的GWAS研究，因此很难推断出不同茶叶种类对于茶摄入量与消化系统肿瘤之间因果关系的影响。最后，包括肝癌、肝内胆管癌和小肠癌在内的各结局GWAS数据样本含量有限，该研究的结果需要更完善的临床研究来验证。

综上所述，本研究通过TSMR方法，得出茶摄入量与肝癌和肝内胆管癌的风险之间存在正向因果关联的结论。这一发现对于肝癌和肝内胆管癌的预防和治疗策略可能具有一定的启发作用，但仍需更多的科学支持来加以确认。此外，由于本MR研究中的样本量相对较少，所以有必要开展样本量较大的随机对照试验，以进一步研究茶叶摄入量与肝癌和肝内胆管癌的风险之间的因果关系。研究中并未观察到令人信服的证据表明饮茶与其他消化系统恶性肿瘤之间存在因果关系。因此，目前缺乏喝茶有助于预防消化道肿瘤的证据，应考虑将控制饮茶习惯的干预措施纳入肝癌及肝内胆管癌的预防策略中。

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 Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 31-54.

[3] O'Sullivan J, Lysaght J, Donohoe CL, et al. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(11): 699-714.

[4] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 335-349.

[5] Kim TL, Jeong GH, Yang JW, et al. Tea consumption and risk of cancer: an umbrella review and meta-analysis of observational studies [J]. Adv Nutr, 2020, 11(6):1437-1452.

[6] Abe SK, Inoue M. Green tea and cancer and cardiometabolic diseases: a review of the current epidemiological evidence[J]. Eur J Clin Nutr, 2021, 75(6): 865-876.

[7] Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Epidemiol Health, 2020, 42: e2020004.

[8] Zhao LG, Li ZY, Feng GS, et al. Tea drinking and risk of cancer incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies and evidence evaluation[J]. Adv Nutr, 2021, 12(2): 402-412.

[9] 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]. Eur J Epidemiol, 2019, 34(8): 753-763.

[10] Farhan M. Green tea catechins: nature's way of preventing and treating cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10713.

[11] Yi Y, Liang HL, Jing H, et al. Green tea consumption and esophageal cancer risk: a meta-analysis[J]. Nutr Cancer, 2020, 72(3): 513-521.

[12] Zhao HL, Mei KB, Yang L, et al. Green tea consumption and risk for esophageal cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Nutrition, 2021, 87/88: 111197.

[13] Yu CQ, Tang HJ, Guo Y, et al. Hot tea consumption and its interactions with alcohol and tobacco use on the risk for esophageal cancer: a population-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(7): 489-497.

[14] Saadaat R, Abdul-Ghafar J, Hanifi AN, et al. Risk factors associated with esophageal cancers, diagnosed at tertiary level in Afghanistan: a descriptive cross-sectional study[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):1112.

[15] Luo H, Ge H. Hot tea consumption and esophageal cancer risk: a meta-analysis of observational studies[J]. Front Nutr, 2022, 9: 831567.

[16] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?[J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(1): 1-22.

[17] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.

[18] Deng YQ, Ge WX, Xu HL, et al. A Mendelian randomization study of the effect of tea intake on breast cancer[J]. Front Nutr, 2022, 9: 956969.

[19] Lawlor DA. Commentary: two-sample Mendelian randomization: opportunities and challenges[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(3): 908-915.

[20] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018, 562(7726): 203-209.

[21] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age[J]. PLoS Med, 2015, 12(3): e1001779.

[22] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(3): 728-742.

[23] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.

[24] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.

[25] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.

[26] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2019, 35(22): 4851-4853.

[27] Agudo A, Bonet C, Travier N, et al. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4550-4557.

[28] Larsson SC, Spyrou N, Mantzoros CS. Body fatness associations with cancer: evidence from recent epidemiological studies and future directions[J]. Metabolism, 2022, 137: 155326.

[29] Loh NY, Wang WY, Noordam R, et al. Obesity, fat distribution and risk of cancer in women and men: a Mendelian randomisation study [J]. Nutrients, 2022, 14(24): 5259.

[30] Li MZ, Duan YJ, Wang Y, et al. The effect of Green green tea consumption on body mass index, lipoprotein, liver enzymes, and liver cancer: an updated systemic review incorporating a meta-analysis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022: 1-9.

[31] Li ZY, Tan YT, Liu DK, et al. Cumulative consumption of tea is associated with lower risk of liver cancer: updated results from the Shanghai Women's Health Study[J]. Int J Cancer, 2023, 152(6): 1115-1123.

[32] Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, et al. Coffee, green tea and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(10): 972-984.

[33] Tamura T, Wada K, Konishi K, et al. Coffee, green tea, and caffeine intake and liver cancer risk: a prospective cohort study[J]. Nutr Cancer, 2018, 70(8): 1210-1216.

[34] Hoofnagle JH, Bonkovsky HL, Phillips EJ, et al. HLA-B*35: 01 and green tea-induced liver injury[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2484-2493.

[35] Zeng JL, Li ZH, Wang ZC, et al. Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. Nutrients, 2014, 6(11): 4640-4650.

[36] Zhang YF, Xu Q, Lu J, et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Eur J Cancer Prev, 2015, 24(4): 353-362.

[37] Wang JQ, Pan YX, Hu JC, et al. Tea polyphenols induce S phase arrest and apoptosis in gallbladder cancer cells[J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2018, 51(4): e6891.

[38] Luo KW, Xia J, Cheng BH, et al. Tea polyphenol EGCG inhibited colorectal-cancer-cell proliferation and migration via downregulation of STAT3[J]. Gastroenterol Rep, 2021, (1): 59-70.

[39] Chiu HF, Venkatakrishnan K, Golovinskaia O, et al. Gastroprotective effects of polyphenols against various gastro-intestinal disorders: a mini-review with special focus on clinical evidence[J]. Molecules, 2021, 26(7): 2090.

[40] Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility[J]. Mol Aspects Med, 2019, 69: 2-9.

[41] Chuang YC, Tsai KN, Ou JH J. Pathogenicity and virulence of hepatitis B virus[J]. Virulence, 2022, 13(1): 258-296.

[42] Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases[J]. J Hepatol, 2022, 77(1): 191-205.

[43] Pérez Regalado S, León J, Feriche B. Therapeutic approach for digestive system cancers and potential implications of exercise under hypoxia condition: what little is known? A narrative review[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(5): 1107-1121.

（责任编辑：周一青）