

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.05.002

孟德尔随机化研究及其在中医药领域的应用展望

谢朝荣, 陶庆锋, 胡缤予, 周梦荻, 郑晖, 赵凌[✉]

成都中医药大学针灸推拿学院, 四川省成都市西安街道十二桥路 37 号, 610075

[摘要] 孟德尔随机化研究以遗传变异作为工具变量建立模型, 用于测试风险因素与各种表型间的因果关系, 目前已被广泛用于流行病学中疾病复杂病因的探索。孟德尔随机化研究能有效克服混杂和反向因果导致的偏倚, 且易于实施, 使其在中医药领域进行因果关系的推断变得可行。通过对孟德尔随机化研究的概念、核心假设、常见类型、在医学领域的研究现状及当前面临的弱工具变量、多效性、连锁不平衡等问题的阐述和分析认为, 1) 孟德尔随机化研究在中医药领域具有较大的应用发展空间, 其有助于中医证型的简化, 理清不同病证间的关系, 实现“异病同治”的目的; 2) 该方法可有效补充观察性研究和干预性研究的不足, 为中医药研究提供新方法; 3) 同时存在可用数据相对局限的问题。

[关键词] 孟德尔随机化研究; 遗传变异; 因果推断; 中医药研究方法

因果关系的推断是流行病学研究的共同目标, 其有助于明确某种暴露因素在广义上会多大程度地增加疾病风险^[1], 对疾病的预防和治疗具有重要指导意义。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是目前流行病学研究中进行因果推断的金标准^[2], 其在减少混杂偏倚方面有独特优势, 但由于严格的纳入排除标准、医学伦理限制、结果外推性差和经费考虑等方面的问题^[3], 致使临床研究中很多 RCT 难以开展。队列研究、病例对照研究等观察性研究, 因其可行性高、资源充足, 仍是流行病学的主要研究方法^[4], 被广泛用于病因的初步探索, 但由于反向因果关联、潜在的混杂因素等问题, 观察性研究结果存在较大的偏倚^[5]。

孟德尔随机化研究是以遗传变异作为工具变量建立模型, 用于测试风险因素(暴露)与各种表型(疾病结局)之间因果关系的方法之一^[6], 有“天然的 RCT”之称, 当 RCT 不可行或不符合伦理时, 可用孟德尔随机化研究来进行因果推理。此外还可弥补传统观察性流行病学研究探索疾病复杂病因易受混杂因素干扰和因果时序不清晰的缺陷, 为流行

病学研究进行因果推断提供新的思路^[7]。近十年来, 孟德尔随机化研究已成为医学领域尤其是流行病学病因探索研究的热门技术, 广泛用于医学病因探索、新药研发、公共卫生决策的制定等, 但目前中医药领域缺乏针对这一方法的相关研究。本文通过总结孟德尔随机化研究的概念、核心假设、常见类型、在医学领域的研究现状, 分析其当前面临的问题, 并对其应用于中医药领域进行展望。现陈述如下。

1 孟德尔随机化研究简介

1968 年, Katan 在探索血清胆固醇水平与癌症风险关系时, 首次提出孟德尔随机化的概念^[8]。孟德尔随机化研究遵循孟德尔遗传定律“在减数分裂过程中, 父母等位基因自然、随机分配给子代, 从而产生群体中遗传变异的随机分布”^[9], 这些遗传变异通常与混杂因素无关, 不会因出生后的生活环境、行为心理及社会经济因素等而改变^[10], 携带遗传变异与未携带遗传变异群体间疾病结局的差异可归因于风险因素的差异。孟德尔随机化研究中使用的遗传变异, 通常是从全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)中筛选出的具有显著差异性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 即由单个核苷酸变异引起的

基金项目: 国家自然科学基金(81973962, 82274664); 国家中医药管理局青年岐黄学者项目; 四川省科技厅中央引导地方科技发展资金(2021ZYD0103)

[✉] 通讯作者: zhaoling@cudtc.edu.cn

DNA 序列多态性, 这些 SNP 与研究的风险因素有可靠的关联。越来越多的遗传变异被证实与某些风险因素相关, 在 GWAS 中, 研究人员可将这些遗传变异作为工具变量, 即近似于终生暴露的风险因素, 来测试它们与目标结局之间的关联^[6]。近年来, GWAS 的飞速发展使孟德尔随机化研究在因果推断中的广泛应用提供了契机。

1.1 孟德尔随机化研究的核心假设

孟德尔随机化研究基于 3 个主要假设^[6,11]: 1) 遗传变异与风险因素密切相关 (相关性); 2) 遗传变异与混杂因素无关 (独立性); 3) 遗传变异仅通过风险因素影响结果 (排他性)。相关性假设要求选定作为工具变量的遗传变异, 应与研究的风险因素之间存在较强的关联 ($P < 5 \times 10^{-8}$), 当这种关联较弱或遗传变异不能解释大部分风险因素时, 此遗传变异就被称为弱工具变量。独立性假设要求遗传变异不能与影响风险因素或结局的混杂因素相关。排他性假设认为, 当遗传变异通过“遗传变异-风险因素-结局”以外的途径影响结局发生时, 该遗传变异被认为具有多效性, 也称为无多效性假设。当遗传变异同时满足以上三个核心假设时, 即可被视为有效的工具变量; 若假设中的任何一个不成立时, 孟德尔随机化研究将难以获得较为准确的因果关联估计。

1.2 孟德尔随机化研究的常见类型

随着统计方法及基因测序技术的发展, 孟德尔随机化研究的设计方法也在不断改进, 从早期的单样本孟德尔随机化逐步演变为两样本、两步、双向、基因-风险因素交互作用^[12]及多变量孟德尔随机化研究, 其研究的把握度也在不断提高。1) 单样本孟德尔随机化: 在单个样本中定量估计风险因素与结局之间的关联效应, 此方法工具变量的选择较为局限, 易受潜在混杂因素的影响^[13]。2) 两样本孟德尔随机化: 选择来自相同人群的两独立样本 GWAS 数据, 包括遗传变异与风险因素及结局的关联结果^[14], 此方法扩大了样本量, 提高了把握度^[15], GWAS 数据的共享使其得以广泛运用^[16]。3) 两步孟德尔随机化: 多用于寻找从风险因素到结局的潜在发生机制, 即可能存在的中介变量^[17]。4) 双向孟德尔随机化: 在无法明确风险因素与结局间因果关联的方向时, 可通过此方法进一步验证^[18]。5) 基因-风险因素交互作用孟德尔随机化: 探讨基因-风险因素在疾病中的交互作用现象, 此方法可区分是由基因或者基因通过风险因素作用于

结局^[19]。6) 多变量孟德尔随机化: 当遗传变异存在多效性时, 可通过选择与多重暴露相关的工具变量来联合估计每个风险因素对结果的独立因果影响, 避免产生误导性结论^[20]。

2 孟德尔随机化研究在国内外的应用现状

我们在 PubMed 及中国知网数据库中, 以“孟德尔随机化”为检索词在题名或摘要中进行检索, 检索时间从数据库建库至 2022 年 6 月 30 日。PubMed 数据库中共检索到 4460 篇文献, 其中 2021 年发表数量为 1231 篇, 超过总数的 1/4。中国知网仅检索到 201 篇文献, 发表时间集中在 2017—2022 年, 其中 2020—2021 年发表数量为 100 篇。

当前孟德尔随机化研究主要用于以下 4 个方面: 1) 验证疾病间及疾病相关风险因素间的因果关系, 特别是在传统流行病学中存在争议的关系: 已证实了冠状动脉疾病^[21]、骨密度降低^[22]、精神分裂症^[23]等疾病与特定风险因素间存在因果关系。2) 确认和揭示行为、生活方式对疾病的潜在影响: 已发现吸烟、饮酒、睡眠特征等会显著影响新型冠状病毒肺炎^[24]、乳腺癌^[25]、精神分裂症^[26]、高血压病^[27]等疾病的遗传易感性。3) 探索社会经济因素及社会环境与疾病或生活的关联: 已发现教育年限与肺癌风险降低、吸烟减少、血脂水平良好间存在因果关联^[28-29], 儿童期虐待与抑郁症、精神分裂症和注意力缺陷多动障碍存在因果关系^[30]等。4) 寻找疾病治疗的新药物作用靶点: 已确定了 3 种不同亚型缺血性卒中 (大动脉粥样硬化、心脏栓塞性卒中、小动脉闭塞)^[31]、帕金森病^[32]及冠心病^[33]的新药物靶点等。

3 孟德尔随机化研究面临的问题

孟德尔随机化研究面临的挑战是工具变量的选择需满足 3 个核心假设, 其中任一假设不成立时, 估计的因果关联会产生较大的偏倚。此外, 受人群选择、统计方法、机制解释等问题的影响, 孟德尔随机化研究目前仍面临以下 7 方面的问题。1) 弱工具变量: 单样本孟德尔随机化中弱工具变量会使 I 型错误率升高, 两样本孟德尔随机化中会产生向效应为零方向的偏倚^[34]。2) 多效性: 工具变量存在多效性时, 会使 I 型错误率增加^[35]。3) 连锁不平衡: 当遗传变异间物理距离接近, 即遗传具有分布相关性时, 选择这些遗传变异作为工具变量会违背排他性假设, 导致效应估计产生偏倚^[36]。4) 把握度低: 样本量较小时, 孟德尔随机化研究

的结果无法达到足够的把握度。5) 人群分层: 孟德尔随机的结果可能会受不同种族的影响, 异质的人群会对结局产生有偏倚的效应估计^[14]。6) 幸存者偏差: 当选择的疾病结局是以高龄人群为主要研究对象时, 会违背独立性假设, 使遗传变异和结局间产生虚假的关联^[37]。7) 结果解读: 孟德尔随机化研究只能为风险因素与结局间的因果关联提供统计学证据, 真实的因果关联应结合疾病的生物学机制及临床研究结果等进行综合探讨^[36, 38-39]。

4 孟德尔随机化研究在中医药领域的应用展望及面临的挑战

中医学理论体系的两个核心要点为整体观念与辨证论治。整体观念包含人体是一个有机的整体(体现在五脏一体观与形神一体观), 人与自然环境的统一性, 人与社会环境的统一性^[40]。此外, 体质学说在中医学的病因学说及病程转归分析中也发挥了重要作用^[41]。孟德尔随机化研究通过构建“遗传变异-风险因素-疾病结局”的模型, 探索各种因素(疾病、环境、社会、行为、心理等)与疾病之间潜在的因果关联, 这与中医的整体观念不谋而合。中医强调辨证论治, 不同的症状群组成了不同的“证”, 中医临床证候众多, 不同证型对应不同方剂, 纷繁复杂的证型是否可以通过孟德尔随机化研究达到简化的效果? 中医表型组学研究体系构建的提出^[42], 增加了孟德尔随机化研究在中医药领域实施的可行性, 为中医药研究探究因果关联提供了新的思路。下面将以中医学整体观念及体质学说为切入点, 探索孟德尔随机化研究在中医药领域实施的可行性。

4.1 基于中医整体观念的孟德尔随机化研究展望

整体观念认为, 人体各个脏腑功能相互协调、影响, 人体的生理机能和病理变化必然受到自然环境、社会条件的影响^[40], 不同的疾病间通过脏腑、经络、环境等互相关联、互相影响。以郁证为例, 临床郁证患者往往出现不寐的症状, 从五脏一体观角度分析, 属于情志不遂, 肝气郁结, 肝郁化火, 邪火扰动心神, 神不安则不寐; 不寐患者也常伴见心情低落, 人卧则血归于肝, 若肝藏血功能异常, 则木气失养, 肝失疏泄, 气机不畅, 肝气郁结。现代研究也发现, 睡眠质量和抑郁间存在相关性^[43]。那么患者是因为郁证出现不寐, 还是由于不寐导致郁证的发生, 两者间是否存在因果关联, 目前尚无定论。

对于疾病间存在相关性但出现先后顺序不明确的现象, 可在中医临床中实施双向孟德尔随机化研究, 来检验两者间的因果效应及效应的方向。在此例中, 可将郁证(抑郁)、不寐(失眠)分别作为风险因素、疾病结局, 从基于大样本汇总的GWAS数据库中筛选与风险因素存在较强关联($P < 5 \times 10^{-8}$)、且与影响郁证或不寐的混杂因素不相关的遗传变异作为工具变量, 进行双向孟德尔随机化研究, 以明确两者间的因果关系。如果孟德尔随机化研究证实郁证与不寐之间存在因果关系, 那么临床治疗郁证或失眠时, 若两者共见便可对因治疗, 将其方药合并, 一方即可治疗两种疾病, 达到“异病同治”的效果; 若只出现其中一证, 考虑其遗传易感性, 治疗时加入相应药物, 以达到未病先防的目的。

4.2 基于中医体质学说的孟德尔随机化研究展望

体质是在先天遗传及后天获得的基础上所表现出来的形态结构、功能活动以及心理状态等方面固有的、相对稳定的特质, 这种特质决定着人体对某种致病因子的易感性及其病变类型的倾向性^[44]。朱震亨在《格致余论》中记载“而况肥人湿多, 瘦人火多”, 便是对两种不同体质特征的概括。“肥人湿多, 瘦人火多”, 目前尚不清楚是由先天的遗传变异决定, 还是由后天脾胃运化功能差异所致; 或者是由“湿多”导致的肥胖、“火多”导致的消瘦。研究^[45]显示, 糖尿病前期的主要体质是阴虚质、其次是痰湿质, 2型糖尿病的主要体质是痰湿质、其次是阴虚质; 还有研究^[46]显示胆囊息肉患者中医体质的分布与年龄、胆囊息肉合并脂肪肝、辨证分型具有显著相关性。但受各种混杂因素的影响, 上述研究还需要更多的研究来验证其结论的可靠性。孟德尔随机化研究可从遗传变异层面明确体质对疾病发生发展的影响, 较好地解决体质学与疾病间关系的问题。在体质学说相关研究中, 可将选定的体质作为风险因素, 所研究的疾病作为结局, 筛选与所选体质存在强关联的遗传变异作为工具变量, 且该遗传变异与影响选定体质和疾病的混杂因素不相关, 进行两样本孟德尔随机化研究, 评估该体质与疾病结局风险的关联, 这对中医“治未病”理论的发挥具有重要意义。

4.3 孟德尔随机化研究在中医药领域面临的挑战

当前, 孟德尔随机化研究在中医药领域的运用存在可用数据相对局限的挑战。具体表现在以下两个方面: 1) GWAS数据库主要为欧洲人群, 目前暂无亚洲人群相关数据。随着多组学基因分型技术

的改进和成本降低, 加上 DNA 测序及人类基因组技术的普及, 在中医药领域实施孟德尔随机化研究时, 可根据需求收集相关数据并构建研究人群的基因数据库, 具体方法可参照前期国内进行的孟德尔随机化研究^[47-48]。2) GWAS 数据库目前仅收录现代医学范畴数据, 暂无传统医学诊断及证型分类数据。对此, 可构建中医表型组学数据库, 或将中医病名与相对应的西医疾病进行转化, 获取相关数据来进行孟德尔随机化研究。

5 结语

在中医药研究中, 经典的流行病学方法和 RCT 仍是公认度较高的方法, 孟德尔随机化研究的运用可补充观察性研究和干预性研究的不足, 为中医药研究提供新思路。在中医整体观念的指导下, 孟德尔随机化研究在中医药领域具有较大的发展空间: 孟德尔随机化研究有助于中医众多证型的简化, 理清不同病证间错综复杂的关系, 实现“异病同治”的目的, 也可为中医治未病思想的运用提供可靠证据。当前孟德尔随机化研究仍存在问题, 需要更加规范、优化的设计及统计方法来提高孟德尔随机化研究结果的证据水平; 中医药相关的可用基因数据库还未完善, 且孟德尔随机化在中医药领域的研究还处于探索阶段, 今后需要更多的研究来验证。

参考文献

- [1] AHLBOM A. Epidemiology is about disease in populations [J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(12): 1111-1113.
- [2] JONES DS, PODOLSKY SH. The history and fate of the gold standard[J]. *The Lancet*, 2015, 385(9977): 1502-1503.
- [3] 林丽娟, 魏永越, 张汝阳, 等. 孟德尔随机化方法在观察性研究因果推断中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6): 619-624.
- [4] HARPER S. A future for observational epidemiology: clarity, credibility, transparency [J]. *Am J Epidemiol*, 2019, 188(5): 840-845.
- [5] MILLWOOD IY, BENNETT DA, WALTERS RG, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant and risk of vascular diseases in 90,000 Chinese adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 230-231.
- [6] DAVIES NM, HOLMES MV, DAVEY SG. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
- [7] BURGESS S, THOMPSON SG. Interpreting findings from

- Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [8] KATAN MB. Commentary: Mendelian randomization, 18 years on[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(1): 10-11.
- [9] 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.
- [10] DAVEY SG, HOLMES MV, DAVIES NM, et al. Mendel's laws, Mendelian randomization and causal inference in observational data: substantive and nomenclatural issues [J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(2): 99-111.
- [11] EMDIN CA, KHERA AV, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [12] 王莉娜, ZHANG ZF. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 547-552.
- [13] ZHENG J, BAIRD D, BORGES MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345.
- [14] DAVEY SG, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): 89-98.
- [15] BURGESS S, SCOTT RA, TIMPSON NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552.
- [16] 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.
- [17] RELTON CL, DAVEY SMITH G. Two-step epigenetic Mendelian randomization: a strategy for establishing the causal role of epigenetic processes in pathways to disease [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(1): 161-176.
- [18] MARJOT T, RAY DW, WILLIAMS FR, et al. Sleep and liver disease: a bidirectional relationship[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 850-863.
- [19] BRUNNER C, DAVIES NM, MARTIN RM, et al. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: a Mendelian randomisation study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(1): 75-85.
- [20] BURGESS S, THOMPSON SG. Multivariable Mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(4): 251-260.
- [21] RIAZ H, KHAN MS, SIDDIQI TJ, et al. Association

- between obesity and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(7): e183788.
- [22] WU F, HUANG Y, HU J, et al. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 312.
- [23] HARTWIG FP, BORGES MC, HORTA BL, et al. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: a 2-sample Mendelian randomization study [J]. *JAMA psychiatry*, 2017, 74(12): 1226-1233.
- [24] PONSFORD MJ, GKATZIONIS A, WALKER VM, et al. Cardiometabolic traits, sepsis, and severe covid-19: a Mendelian randomization investigation[J]. *Circulation*, 2020, 142(18): 1791-1793.
- [25] RICHMOND RC, ANDERSON EL, DASHTI HS, et al. Investigating causal relations between sleep traits and risk of breast cancer in women: Mendelian randomisation study [J]. *BMJ*, 2019, 365: 12327. doi: 10.7554/eLife. 34408.
- [26] VAUCHER J, KEATING BJ, LASSERRE AM, et al. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23 (5): 1287-1292.
- [27] CHEN L, SMITH GD, HARBORD RM, et al. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(3): e52.
- [28] ZHOU T, SUN D, LI X, et al. Educational attainment and drinking behaviors: Mendelian randomization study in UK biobank [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 26 (8): 4355-4366.
- [29] ZHOU H, ZHANG Y, LIU J, et al. Education and lung cancer: a Mendelian randomization study [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 743-750.
- [30] WARRIER V, KWONG ASF, LUO M, et al. Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8 (5): 373-386.
- [31] CHONG M, SJAARDA J, PIGEYRE M, et al. Novel drug targets for ischemic stroke identified through Mendelian randomization analysis of the blood proteome [J]. *Circulation*, 2019, 140(10): 819-830.
- [32] STORM CS, KIA DA, ALMRAMHI MM, et al. Finding genetically-supported drug targets for Parkinson's disease using Mendelian randomization of the druggable genome [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7342.
- [33] Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, SWERDLOW DI, HOLMES MV, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822): 1214-1224.
- [34] DAVIES NM, VON-HINKE KSS, FARBMACHER H, et al. The many weak instruments problem and Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2015, 34(3): 454-468.
- [35] BOWDEN J, DEL-GRECO MF, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization [J]. *Stat Med*, 2017, 36(11): 1783-1802.
- [36] 高雪, 薛付忠, 黄丽红, 等. 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识[J]. *中国卫生统计*, 2021, 38 (3): 471-475.
- [37] SMIT RAJ, TROMPET S, DEKKERS OM, et al. Survival bias in Mendelian randomization studies: a threat to causal inference[J]. *Epidemiology*, 2019, 30(6): 813-816.
- [38] HAYCOCK PC, BURGESS S, WADE KH, et al. Best (but oft-forgotten) practices: the design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(4): 965-978.
- [39] 王玉琢, 沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1231-1236.
- [40] 王万春. 简述中医学整体观念的源流及意义[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(16): 189-190.
- [41] 杨粤戈, 池晓玲. 《内经》体质学说与现代体质学说差异探寻[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1537-1538.
- [42] 原淳淳, 王晶, 舒冰, 等. 中医表型组学的概念与研究体系的构建[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 407-411.
- [43] 杨军韦, 梁杰, 刘敬文, 等. 焦虑障碍、抑郁障碍患者的睡眠质量及与焦虑、抑郁症状的相关性[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(3): 166-171.
- [44] 方旖旎, 王琦, 张国辉, 等. 中医体质学在“治未病”中的应用研究[J]. *中医杂志*, 2020, 61(7): 581-585.
- [45] 安思杰. 基于文献研究的糖尿病前期及 2 型糖尿病中医体质类型的分布规律[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [46] 金佳宁. 胆囊息肉样变中医体质与辨证分型的相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [47] 刘晓田, 屠润琪, 何亚玲, 等. JAK2 基因甲基化与肥胖因果关联的孟德尔随机化研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(8): 1315-1320.
- [48] 钟旋. 维生素 D 水平/缺乏与肝癌发生风险的孟德尔随机化研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2020.