

• 综 述 •

孟德尔随机化方法在医学影像学中的应用研究进展*

黄可玲^{1,2}, 华媚琦^{1,2}, 叶瑾璇^{1,2}, 徐正男^{1,2}, 张振煜^{1,2}, 王文卓^{1,2}, 吴林玉^{1,2}, 高 晨^{1,2,△}

(1. 浙江中医药大学附属第一医院/浙江省中医院医学影像科, 浙江 杭州 310006;

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053)

[摘要] 孟德尔随机化(MR)是一种以遗传变异作为工具变量探索暴露因素与研究结局因果关系的统计学方法,可有效排除混杂因素和反向因果的干扰。近年来,MR方法随着全基因组关联研究的发展及大量汇总数据集的公开在医学各领域中已有了一定的应用。该文对MR原理及其在医学影像学中的具体应用展开了概述,通过与随机对照试验的研究进行比较,对其在医学影像学领域所面临的机遇与挑战进行了论述,以推进MR在医学影像学领域的应用。

[关键词] 孟德尔随机化; 医学影像学; 单核苷酸多态性; 全基因组关联研究; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.039 中图法分类号:R445

文章编号:1009-5519(2025)03-0753-05

文献标识码:A

Research progress on the application of Mendelian randomization method in medical imaging*

HUANG Keling^{1,2}, HUA Meiqi^{1,2}, YE Jinxuan^{1,2}, XU Zhengnan^{1,2}, ZHANG Zhenyu^{1,2},WANG Wenzhuo^{1,2}, WU Linyu^{1,2}, GAO Chen^{1,2,△}

(1. Department of Medical Imaging, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University/Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China;

2. The First Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China)

[Abstract] Mendelian randomization (MR) is a statistical method that uses genetic variation as instrumental variables to explore the causal relationship between exposure factors and research outcomes, which can effectively eliminate the interference of confounding factors and reverse causality. In recent years, with the development of Genome-Wide association studies and the publication of a large number of aggregated data sets, the MR method has been applied in various fields of medicine. In this paper, the principle of MR and its application in medical imaging are summarized, and the opportunities and challenges in the field of medical imaging are discussed by comparing with randomized controlled trials, in order to promote the application of MR in the field of medical imaging.

[Key words] Mendelian randomization; Medical imaging; Single nucleotide polymorphism; Genome-wide association study; Review

基于孟德尔遗传定律——“亲代等位基因随机分配给子代”原则,1986年KATAN^[1]首次提出孟德尔随机化(MR)。其主要以遗传变异作为工具变量,探索暴露因素与研究结局的因果关系^[1-3]。由于多组学技术的普及、统计学方法的革新和全基因组关联研究(GWAS)数据的积累,MR方法在医学和生物学等领域的应用日益广泛^[4-5]。MR方法在医学影像学中历经了演变,2014年DEBETTE等^[6]将脑白质高信号

体积等定量的磁共振成像(MRI)标志物用于MR研究。随着医学影像学技术的不断发展,越来越多的研究开始基于影像学资料探索了疾病的发病机制与风险因素^[7-9]。同样MR研究可满足医学影像学领域因果关系探索的需求,因此,越来越多MR研究将影像学数据作为因素进行探讨^[10]。近年来,该领域已有了不少进展^[9-10]。现将MR简介与MR在医学影像学中的研究应用综述如下。

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY129;2024KY132;2022KY230);浙江中医药大学校级科研项目(2022JKJNTZ19)。

△ 通信作者,E-mail:doctor_gaochen@zcmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250225.0922.002\(2025-02-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250225.0922.002(2025-02-25))

1 MR 简介及在医学影像学研究中的步骤

MR 是一种基于等位基因随机分配原理分析暴露或感兴趣因素与结局因果关系的研究方法^[11-13]。MR 方法类似于研究因果的随机对照试验(RCT)^[14], 由于前者代替暴露因素的遗传变异是随机分配的, 因此, MR 得出的结论较 RCT 更为严谨^[15]。MR 在研究中主要具有以下优势: (1) 数据来自自有大规模的 GWAS 数据库, 研究更便捷、快速^[16]; (2) 遗传变异在受孕时完成, 较少受反向因果及混杂因素的影响^[17-18]; (3) 研究结果可反映长期因素的影响^[17]。MR 的原理需满足 3 个假设^[19], 即关联性假设(A)、排他性假设(B)和独立性假设(C)。MR 在医学影像学中的研究主要包括以下几个步骤^[9-10, 19-21]: (1) 统计模型的选择。根据研究目的进行选择, 如研究中涉及单变量 MR、多变量 MR 和两样本 MR 等方法。获取影像学信息的 GWAS 数据, 获取另一研究因素的 GWAS 数据, 确定相关暴露与结局。(2) 筛选工具变量。通常采用设置连锁不平衡的 r^2 、kb 值, 以及多效性残差和异常值等方法去除异常单核苷酸多态性(SNP); 计算 F 值进行检验。(3) 统计学分析。将工具变量与结局数据协调后带入选择的模型进行因果效应评估。效应评估多数采用逆方差加权法。(4) 敏感性分析。使用 MR-Egger 回归、MR-PRESSO 验证稳健性; 绘制漏斗图、使用 Cochran's Q 统计量检验多效性。(5) 结果的处理。采用 Bonferroni 校正调整因素, 进行重复分析, 排除变异。

2 MR 在医学影像学中的研究应用

在疾病与医学影像学数据的因果关系研究中, 运用 MR 方法可以为探究疾病因素和疾病影像学表型提供相关证据^[4]。近年来, MR 在医学影像学领域的研究日渐增多, 主要包括疾病风险因素、表型遗传和发病机制等^[9-10]。现将探讨 MR 在不同系统疾病影像学中的应用进展。大多数研究采用两样本 MR, 该方法能在一定程度上避免单样本造成的假阳性结果^[4]。

2.1 MR 在非肿瘤疾病影像学中的应用

2.1.1 神经系统疾病

MRI 在神经系统, 如脑部的应用具有多参数、多方位成像等优势, 该成像方法为研究提供了大量可靠的数据, 因此, MR 在神经系统的研究最多见^[14, 20-23]。有研究探讨了神经影像学标志物与不同疾病的因果关系^[22]。SEYEDSALEHI 等^[17]首先从教育程度, 15 项由 MRI 获得的灰质和白质测量数据与阿尔茨海默病的 GWAS 获得的汇总统计数据, 接着进行工具变量筛选, 选择 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、 $r^2 < 0.001$ 和超过 10 000 碱基对暴露相关的所有 SNP, 采用两样本 MR、双向单变量 MR 和多变量 MR

统计分析方法, 单变量的方法用于探究两因素之间的双向关联, 多变量 MR 用于评估脑结构表型是否介导了教育对阿尔茨海默病风险的影响。为校验测验结果, 使用主成分分析方法和 4 种稳健的敏感性分析, 结果显示, 大脑 MRI 结构表型与阿尔兹海默病无关, 而阿尔兹海默病与大脑 MRI 结构的 4 项指标有关, 并且多变量研究未发现 MRI 表型在教育程度与阿尔兹海默病关系中的中介作用。HARSHFIELD 等^[22]评估了 325 种代谢物与脑小血管疾病 MRI 标志物是否存在因果关系, 代谢测量值由高通量磁共振波谱获得, 为确保遗传仪器的独立性, 对所有等位基因 SNP 的每个暴露数据集进行了聚集, 并且使用 MR-Egger 回归、加权中位数估计器、基于简单加权模式的估计器和 MR-PRESSO 进行敏感性分析, 使用两样本 MR 进行分析, 结果显示, 高密度脂蛋白(HDL)中总脂质的增加、HDL 粒径的增加与白质损伤增加相关, 各向异性分数降低[优势比(OR)=1.44, 1.19, 95%可信区间(CI) 1.07~1.95, 1.06~1.34], 平均扩散率(OR=1.49, 1.24, 95%CI 1.11~2.01, 1.11~1.40)。在神经系统疾病中, 与疾病相关的神经影像学数据被作为暴露因素, MR 通过筛选神经影像学相关的 SNP 用于与疾病的结果进行推断, 可用于探究疾病表型和风险因素。影像学技术的发展促进了大规模数据的收集, 使 MR 能够使用更多的样本量进行研究。而多变量 MR 分析同时考虑多个暴露因素, 适用于复杂的疾病进行拓宽疾病发生通路的研究, 累积疾病发生机制的证据。

2.1.2 心血管疾病

近年来, 随着心血管影像学的快速发展, 心血管影像学不仅能显示心腔内部结构, 而且发展了深度学习图像分割技术用于研究中高效测量数据, 基于上述影像学的优势应用 MR 方法提高了影像学在心血管疾病中的效用^[24-26]。VUKADINOVIC 等^[24]应用两样本双向 MR 评估了非缺血性心肌病(NICM)与心脏球形的因果关系, 使用来自英国生物样本库的心脏 MRI 数据的深度学习图像分割测量的左心室球形度, 使用 FinnGen 项目中 NICM 的汇总数据, 将球形度作为暴露时选择 34 个 SNP 作为工具变量, 双向 MR 结果显示, NICM 为左心室球形的病因($\beta=0.002, P=0.03$), 敏感性分析的加权中位数结果也表明关系显著($\beta=0.001, P=0.049$), MR Egger 的关系却不显著($\beta=0.0007, P=0.600$), 但将 NICM 作为结局没有发现因果关系。证明了使用深度学习和高级成像分析来定义和研究非传统心脏成像风险生物标志物的效用。AFSHAR 等^[25]使用 3 种 MR 方法评估了 3 个大型队列中血脂升高的遗传

风险评分(GRS)与心脏计算机断层扫描成像获得的二尖瓣环钙化的关系,多变量 MR 结果显示,甘油三酯的 GRS 与二尖瓣环钙化存在显著因果关系,汇总分析显示,每个甘油三酯的 GRS 单位差异有统计学意义($OR = 1.73, 95\%CI 1.24 \sim 2.41, P = 0.0013$);跨种族分析结果显示,每个甘油三酯 GRS 单位差异有统计学意义($OR = 2.04, 95\%CI 1.03 \sim 4.03, P = 0.04$)。研究中使用的多变量 MR 方法可解决所含 SNP 已知的多效性,其次生成了 1 000 个甘油三酯 GRS 组,随机排除了每组中 30% 的可用脂质相关 SNP,同时,还利用 MR-Egger 回归确保结果对未知的多效性具有鲁棒性。因此,MR 的使用,以及一些敏感性分析为因果关联的研究提供了强有力的支持。影像学检查在心血管疾病的诊治中具有重要作用。使用 MR 方法得出的因果关系可增加对心血管风险的理解,为预防疾病提供了新思路。

2.1.3 腹部疾病 影像学是通过各种手段和成像技术反映人体器官组织的内部情况,对腹部疾病可进行无创定量测量,得到反映疾病的影像学标志物,在疾病诊断方面具有巨大的潜力^[10]。如 XIA 等^[10]利用 MRI 技术对肝脏脂肪进行了无创、定量测量,同时,使用 MRI 质子密度脂肪分数(MRI PDFF),MRI PDFF 与肝脏疾病的关系密切诊断精度最高,并已广泛用于早期临床试验,筛选变量后选择与 MRI PDFF 明显相关的 10 个 SNP,采用两样本和多变量 MR 分析方法进行研究,前者结果显示,肝脏 MRI PDFF 与肝脏疾病风险存在因果关系;后者结果显示,肝脏 MRI PDFF 是潜在危险因素和几种肝脏疾病风险的因果中介,其中关系最为密切的是非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪肝,差异均有统计学意义($OR = 7.7, 4.4, 95\%CI 3.7 \sim 15.7, 2.6 \sim 7.5, P < 0.001$)。其使用的 2 种 MR 方法表明,影像学标志物在因果关系研究中既可以是暴露因素也可以是中介因素,为一些复杂疾病的研究提供了思路。PARISINOS^[9]等使用两样本 MR 测试了 24 种主要代谢性状对基于 MRI 校正 T1 测量的肝脏指标的因果效应。基于 MRI 校正 T1 也是一种非侵入性方法,可用于对脂肪性肝炎和肝纤维化的严重程度分级,将英国生物样本库数据进行筛选后确定了 6 个与肝脏 cT1 相关的独立遗传变异,使用逆方差加权法进行主要分析,MR-Egger 和惩罚加权中位数进行敏感性分析,检测遗传工具的未知多效性,结果显示,胰岛素抵抗等几个影像学代谢性状与肝脏指标存在因果关系,差异有统计学意义($P = 0.0001$)。有研究利用影像学数据进一步增加了对肝脏疾病风险的了解,相比于其他研究使用的炎症因子

而言影像学数据是无创的^[27]。在 MR 方法中运用影像学数据或将在疾病无创研究方面发挥重要作用,具有改善肝脏影像学水平预测的潜力。

2.2 MR 在肿瘤疾病影像学中的应用 目前,有学者运用 MR 方法对乳腺癌、胰腺癌等肿瘤疾病的影像学数据进行了研究,影像学数据的使用提高了相关因素和肿瘤特征的准确性,使后续的研究更可信^[28-30],增加了研究的可行性。XIAO 等^[28]利用基于磁共振的 85 个脂蛋白性状的 GWAS 作为暴露,使用 PLINK 函数提取独立相关的 SNP 作为工具变量进行了两样本单变量 MR 分析,以评估每个脂蛋白性状与其雌激素受体亚型的因果关系。同时,应用多变量 MR 研究考虑一般肥胖和中心性肥胖的独立效应,结果显示,不同 HDL 亚类与乳腺癌风险有关,中小的 HDL 性状与乳腺癌风险降低相关($OR = 0.89 \sim 0.94$),非小的 HDL 性状与乳腺癌风险增加相关($OR = 1.04 \sim 1.08$)。其使用基于磁共振的代谢组学技术提供的脂蛋白的全面图谱,不仅量化了总浓度和直径,而且还测量了考虑粒径和脂质组的亚类脂蛋白。磁共振方法与临床测量比较,提高了脂蛋白数据的准确性,从而为后续研究提供了可靠的预测依据。YAMAZAKI^[29]等为验证胰腺内脂肪沉积与胰腺癌是否存在的因果关系,使用 MRI 测量的遗传仪器进行了 MR 研究,主要方法为逆方差加权方法,MRI 的发展揭示了胰腺内脂肪沉积的临床意义,来自英国生物样本库(25 617 例)的 8 个遗传变异相关的($P < 5 \times 10^{-8}$) GWAS,两样本 MR 结果显示,胰腺内脂肪沉积在癌症发病机制方面存在因果关系($OR = 2.46, 95\%CI 1.38 \sim 4.40$),其在观察前瞻性队列研究的基础上进行 MR 研究,同时,使用 2 种方法是一个巨大的优势,研究结果可进行相互验证,使得到的证据更加可靠。在肿瘤疾病影像学的 MR 研究中,使用影像学检查准确地获得肿瘤及其周围组织形态的特征,而利用 MR 方法确定了因果关系,为肿瘤疾病诊断与预防提供了研究证据。

3 MR 与 RCT 在影像学中应用比较

MR、RCT 均为试验性研究方法,二者均可用于探究相关因素是否存在因果关联,二者在探究影像学结果和分析影像学数据方面具有不同的应用和特点^[16]。综上所述,MR 通过探索影像学特征与疾病的因果关系,进而了解疾病风险或寻找最佳诊断指标,具有减少混杂因素和避免反向因果的优势^[31]。虽然 RCT 通常是探究因果关系的“金标准”^[16],也常被用于医学影像学中的心血管系统疾病、肿瘤疾病、消化系统疾病和代谢性疾病的研究^[32-34],但由于成本高、

耗时长、医学伦理约束等问题在有些研究中难以推广应用^[16]。MR 在影像学中的研究比 RCT 更具有优势,不仅能规避干扰因素,而且能快速得出一致的结论。所以,MR 研究有望在探究影像学特征与疾病的因果关系中发挥巨大作用^[18]。

4 MR 在医学影像学研究中的挑战和展望

MR 的医学影像学研究虽取得了一定的研究进展,但仍存在以下的挑战及未来发展方向:(1)样本量存在数量有限或未覆盖全部人群的问题^[7,10,15,23]。因公开数据集的限制,目前大部分研究均是基于欧洲人群展开,缺少亚洲人群的相关数据,因此,难以在广泛的人群中推广应用。未来随着影像学公开数据库的完善,数据量会不断增长,相关研究有望获取更多数据,使更多的人群样本纳入研究。(2)遗传与暴露由于 GWAS 分析中不可避免的删除操作或受试者调查中敏感特征的选择误差而出现偏差^[13,17,21]。该偏差使样本与真实情况之间出现偏倚,同时,减弱遗传变异与影像学暴露因素的相关性,不仅降低了研究的效能,还违背了 MR 方法的假设。在未来的研究中需采取合适的方法进行 GWAS 分析和敏感特征选择以增加遗传与暴露的相关性。(3)缺乏外部验证的挑战^[15,25]。MR 在影像学中的研究通常数据量大,涉及因素多,进行验证具有较大难度,然而又是必不可少的,因此,需更多便捷的外部验证方法。未来可能会通过整合数据及优化方法,解决外部验证的需要。(4)研究结果存在多效性问题^[25,35]。在多个因素影响的研究中,通过调整各自的遗传评分来决定每个因素的贡献,然而在调整后的模型中可能无法考虑未测量的遗传多效性,从而影响研究结果,所以,需创新方法来解决该问题。目前的研究尚未在广泛的疾病中开展,如发病率较高的肺癌目前没有 MR 与影像学的相关研究,可能是因为 MR 相关数据库中缺少肺部影像学的数据。因此,MR 在影像学的研究还有很大的价值和潜能,未来还有待于更多的研究与发掘。

5 小 结

MR 在医学影像学方面的因果研究已有了一定的进展,MR 方法的应用帮助提高了因果关联研究的可靠性,同时,在确定致病因素、研究疾病不同影像学表型、探究疾病风险因素、发现新治疗靶点等方面发挥了重要作用;而医学影像学数据的应用拓宽了 MR 方法的数据来源及数据的准确性,能提供多元的研究因素从多个角度研究疾病。为提高临床对疾病风险和发病机制的认识、促进医疗水平的发展 MR 研究不仅需在更多疾病进行探索,同时,要对已研究的疾病进行深入验证及拓宽人群进行研究,未来的研究需更

多、更大的医学影像学数据库以研究疾病与影像学特征的关系。

参考文献

- [1] KATAN M B. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer[J]. *Lancet*, 1986, 1(8479): 507-508.
- [2] Correction to: mendelian randomization studies in stroke: exploration of risk factors and drug targets with human genetic data[J]. *Stroke*, 2021, 52(11): e753.
- [3] XIA J W, ZHANG L, LI J, et al. Both indirect maternal and direct fetal genetic effects reflect the observational relationship between higher birth weight and lower adult bone mass[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 361.
- [4] 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.
- [5] HO J, MAK C C H, SHARMA V, et al. Mendelian randomization studies of lifestyle-related risk factors for osteoarthritis: a PRISMA review and Meta-Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11906.
- [6] DEBETTE S, WOLF C, LAMBERT J C, et al. Abdominal obesity and lower gray matter volume: a mendelian randomization study[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2): 378-386.
- [7] LAWLER T, WARREN ANDERSEN S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and cancer risk: a systematic review of mendelian randomization studies[J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 422.
- [8] HARTMANN K, SADEE C Y, SATWAH I, et al. Imaging genomics: data fusion in uncovering disease heritability[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(2): 141-151.
- [9] PARISINOS C A, WILMAN H R, THOMAS E L, et al. Genome-wide and mendelian randomisation studies of liver MRI yield insights into the pathogenesis of steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 241-251.
- [10] XIA T, DU M, LI H, et al. Association between liver MRI proton density fat fraction and liver disease risk[J]. *Radiology*, 2023, 309(1): e231007.
- [11] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [12] PAZ V, DASHTI H S, BURGESS S, et al. Selection of genetic instruments in mendelian randomisation studies of sleep traits[J]. *Sleep Med*, 2023, 112: 342-351.
- [13] KINTU C, SOREMEKUN O, KAMIZA A B, et al. The causal effects of lipid traits on kidney function in africans: bidirectional and multivariable mendelian-randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104537.

- [14] LIU R, XIANG M, PILLING L C, et al. Mid-life leukocyte telomere length and dementia risk: an observational and mendelian randomization study of 435, 046 UK Biobank participants [J]. *Aging Cell*, 2023, 22 (7): e13808.
- [15] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [16] O' NUNAIN K, PARK C, URQUIJO H, et al. A life-course mendelian randomization study highlights the long-term influence of childhood body size on later life heart structure[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(6): e3001656.
- [17] SEYEDSALEHI A, WARRIER V, BETHLEHEM R A I, et al. Educational attainment, structural brain reserve and alzheimer's disease: a mendelian randomization analysis[J]. *Brain*, 2023, 146(5): 2059-2074.
- [18] XIAO Z, WANG Z, ZHANG T, et al. Bidirectional mendelian randomization analysis of the genetic association between primary lung cancer and colorectal cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 722.
- [19] HE J, CABRERA-MENDOZA B, DE ANGELIS F, et al. Sex differences in the pleiotropy of hearing difficulty with imaging-derived phenotypes: a brain-wide investigation [J]. *Brain*, 2024, 147(10): 3395-3408.
- [20] RIVIER C A, RENEDO D, DE HAVENON A, et al. Poor oral health is associated with worse brain imaging profiles[J]. *Med Rxiv*, 2023: 23287435.
- [21] ZHAO B, LI Y, FAN Z, et al. Eye-brain connections revealed by multimodal retinal and brain imaging genetics [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6064.
- [22] HARSHFIELD E L, MARKUS H S. Association of baseline metabolomic profiles with incident stroke and dementia and with imaging markers of cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2023, 101(5): e489-501.
- [23] FRANCIS C M, FUTSCHIK M E, HUANG J, et al. Genome-wide associations of aortic distensibility suggest causality for aortic aneurysms and brain white matter hyperintensities[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4505.
- [24] VUKADINOVIC M, KWAN A C, YUAN V, et al. Deep learning-enabled analysis of medical images identifies cardiac sphericity as an early marker of cardiomyopathy and related outcomes[J]. *Med*, 2023, 4(4): 252-262.
- [25] AFSHAR M, LUK K, DO R, et al. Association of triglyceride-related genetic variants with mitral annular calcification[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2941-2948.
- [26] CHEN J, ZHOU H, JIN H, et al. Role of inflammatory factors in mediating the effect of lipids on nonalcoholic fatty liver disease: a two-step, multivariable mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4434.
- [27] XU R, ZHENG T, OUYANG C, et al. Causal associations between site-specific cancer and diabetes risk: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1110523.
- [28] XIAO J, HAO Y, WU X, et al. Nuclear magnetic resonance-determined lipoprotein profile and risk of breast cancer: a mendelian randomization study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 200(1): 115-126.
- [29] YAMAZAKI H, STREICHER S A, WU L, et al. Evidence for a causal link between intra-pancreatic fat deposition and pancreatic cancer: a prospective cohort and mendelian randomization study[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(12): 101842.
- [30] 陈国庆, 谷传正, 王秋玲, 等. 孟德尔随机化分析方法在精神分裂症中的应用进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(3): 385-387.
- [31] ABUSNINA W, RADAIDEH Q, ALABDOUH A, et al. Routine invasive strategy in elderly patients with Non-ST elevation acute coronary syndrome: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(10): 101304.
- [32] CHAMPION V L, CHRISTY S M, RAKOWSKI W, et al. An RCT to increase breast and colorectal cancer screening[J]. *Am J Prev Med*, 2020, 59(2): e69-78.
- [33] VAN EECKE E, DEGROOTE H, VANLANDER A, et al. Outcome of primary ERCP versus primary PTC for biliary drainage in malignant hilar biliary strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(10): 7160-7170.
- [34] BANITALEBI E, GHAHFARROKHI M M, DEHGHAN M. Effect of 12-weeks elastic band resistance training on MyomiRs and osteoporosis markers in elderly women with osteosarcopenic obesity: a randomized controlled trial[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 433.
- [35] BJORNSSON E, THORLEIFSSON G, HELGADOTTIR A, et al. Association of genetically predicted lipid levels with the extent of coronary atherosclerosis in icelandic adults[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(1): 13-20.

(收稿日期: 2024-06-29 修回日期: 2024-09-16)