

临床研究

水果摄入状态与非酒精性脂肪肝病的双向孟德尔随机化分析

雷芾华¹, 张 峰¹, 薛文婧²

(1. 复旦大学附属金山医院 心内科, 上海 201508; 2. 复旦大学附属金山医院 血液科, 上海 201508)

[摘要] **目的** 采用双向、两样本孟德尔随机化(MR)方法探讨水果摄入状态与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之间的双向相关关系。**方法** 选择IEU OpenGWAS和finngen数据库,以单核苷酸多态性为工具变量,暴露因素为新鲜水果摄入、纯果汁摄入和水果干摄入,结局指标为NAFLD;为避免反向因果关系影响,将NAFLD作为暴露因素,新鲜水果摄入、纯果汁摄入和水果干摄入作为结局指标,进行反向MR分析。采用MR-Egger、加权中位数、逆方差加权(IVW)、简单模式和加权模式5种方法进行两样本MR分析,其中,以IVW法作为主要分析方法,分析水果摄入状态与NAFLD之间的相关关系。采用Cochran's Q检验检测异质性;MR多效性残差和离群值(MR-PRESSO)检验、MR-Egger回归检测水平多效性;“留一法”分析结果是否稳健;漏斗图评估是否对称。**结果** 正向MR分析的IVW分析结果显示新鲜水果摄入、纯果汁摄入与NAFLD之间不存在相关关系,水果干摄入与NAFLD之间存在负相关关系[OR=0.426, 95% CI: 0.208~0.873, P=0.020],敏感性分析表明,孟德尔分析结果不存在异质性和水平多效性,留一法分析显示孟德尔分析结果稳健;反向MR分析的IVW分析结果显示NAFLD与新鲜水果摄入、纯果汁摄入、水果干摄入之间均不存在相关关系,MR-Egger回归、简单模式、加权模式、加权中位数分析结果也支持该结论。**结论** 利用双向、双样本MR分析方法从遗传学层面推断水果干摄入与NAFLD之间存在相关关系,水果干摄入可能是NAFLD的重要保护因素,适量的水果干摄入可能对NAFLD患者有益。

[关键词] 水果摄入状态;非酒精性脂肪肝病;孟德尔遗传;单核苷酸多态性

[中图分类号] R575.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-8159(2026)06-0635-10

Causal associations between fruit intake and non-alcoholic fatty liver disease: a mendelian randomization study

Lei Fuhua¹, Zhang Feng¹, Xue Wenjing²

(1. Department of Cardiology, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China; 2. Department of Hematology, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China)

[Abstract] **Objective** To explore the bidirectional correlation relationship between fruit intake state and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) study. **Methods** The IEU OpenGWAS and finngen databases were selected. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were used as instrumental variables. Exposure factors included fresh fruit intake, pure fruit juice intake, and dried fruit intake. The outcome measure was non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). To avoid the influence reverse causality, a reverse Mendelian randomization analysis was performed with NAFLD as the exposure factor, and fresh fruit intake, pure juice intake, and dried fruit intake as the outcome indicators. Two-sample Mendelian randomization analyses were conducted using five methods: MR-Egger, weighted median, inverse variance weighted (IVW), simple mode, and weighted mode. The inverse variance weighted analysis was selected as the primary method to examine the causal relationship between fruit intake state and NAFLD. Cochran's Q test assessed heterogeneity; the Mendelian randomization multi-effect residuals and outliers (MR-PRESSO) test and MR-Egger regression tested for level multi-effect; the “leave-one-out” method evaluated robustness; and the funnel plot assessed symmetry. **Results** The IVW analysis from the forward MR indicated that there was no associa-

[基金项目] 上海市金山区卫健委、区科委面上项目(NO:JSKJ-KTMS-2024-04)。

[作者简介] 雷芾华,男,主治医师,研究方向:心力衰竭的基础与临床研究,E-mail:leifuhua1987@163.com。

tion between fresh fruit intake and pure fruit juice intake with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, dried fruit intake showed a negative correlation with NAFLD [$OR = 0.426$, 95% CI : $0.208 - 0.873$, $P = 0.020$]. Sensitivity analyses indicated no heterogeneity or horizontal pleiotropy in the Mendelian randomization results, and the leave-one-out analysis demonstrated the robustness of the Mendelian randomization findings. Conversely, the IVW analysis from reverse MR indicated that there was no correlation between non-alcoholic fatty liver disease and intake of fresh fruit, pure juice, or dried fruit, with MR-Egger, simple model, weighted model, and WMM analysis further supporting this outcome. **Conclusion** Utilizing a bidirectional two-sample MR analysis approach from a genetic perspective, this study infers a causal relationship between dried fruit intake and NAFLD. Consuming dried fruits may serve as an important protective factor against non-alcoholic fatty liver disease, and moderate intake of dried fruits may be beneficial for patients with NAFLD.

[**Key words**] fruit intake state; non-alcoholic fatty liver disease; Mendelian inheritance; single nucleotide polymorphism

随着肥胖、代谢综合征和 2 型糖尿病的流行,非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率和发病率不断攀升,NAFLD 已成为全球第一大慢性肝病,是引起肝硬化和肝细胞癌的常见病因。NAFLD 与代谢综合征、2 型糖尿病相互影响,共同促进动脉硬化性心血管疾病、慢性肾脏病、恶性肿瘤的发病和发展,严重影响患者的生活质量^[1]。NAFLD 已成为一个日益严重的公共卫生问题^[2]。

NAFLD 是指在不饮酒或饮酒量很少的个体中(女性酒精摄入量 < 20 g/d,男性 < 30 g/d),至少有 5% 肝细胞出现大水泡性脂肪变性,且无明确引起肝脂肪变性的替代原因^[3](如药物、饥饿、单基因疾病)。NAFLD 是一种多因素疾病,涉及遗传、饮食和生活方式之间复杂的相互作用;NAFLD 疾病谱包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关纤维化和肝硬化^[4]。

由于 NAFLD 发病机制复杂,目前治疗 NAFLD 的药物较少,美国 FDA 仅于 2024 年 3 月 14 日批准 Rezdiffra 用于治疗成人非肝硬化 NASH 引起的中重度肝纤维化^[5]。因此,健康的生活方式,包括低脂饮食、适当运动和减肥,仍是 NAFLD 的基石疗法^[6]。水果作为日常饮食的重要组成部分,其富含多种生物活性成分,也富含膳食纤维,摄入水果一直被认为是一种健康的饮食方式。然而,黎巴嫩 1 项研究发现高水果饮食(> 20 g/d)是引起黎巴嫩 NAFLD 的主要潜在危险因素^[7];日本 1 项横断面研究发现水果摄入与日本中年男性和女性 NAFLD 的发病无关^[8];此外,多项研究发现水果摄

入可以降低 NAFLD 的发生风险^[9-10]。同时,研究发现摄入柑橘类新鲜水果可以降低肝脂肪变性的发病风险,而摄入果汁和非柑橘类水果与肝脂肪变性无统计学意义^[11]。不同研究中水果摄入对 NAFLD 结局影响存在差异,推测可能与水果摄入状态、水果摄入类型等因素相关。

传统流行病学研究中,由于存在潜在偏差,如混杂因素和反向因果关系,不同水果摄入状态与 NAFLD 之间的因果关系尚不清楚。因此,需进一步寻找新的方法探讨不同水果摄入状态与 NAFLD 之间的因果关系。尽管随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是因果推理的黄金标准,但由于可行性和伦理审查等因素,在特殊情况下实施随机对照试验具有挑战性^[12]。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是利用与暴露因素具有强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)推断暴露因素与临床结局之间因果效应的一种遗传流行病学分析方法^[13],是一种解释观察偏倚的方法。由于遗传变异的随机分配发生在受孕期间,与暴露相关的基因变异的等位基因分配是随机的,类似于随机对照试验的随机化,MR 不受反向因果关系的影响,可以降低环境因素的影响,从而使得到的关联性更为可靠^[14]。目前,孟德尔随机化分析被广泛应用于评估暴露因素与临床结局之间潜在的相关关系研究,双向孟德尔分析可以有效避免反向因果关联造成的偏倚。近年来随着全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)及生物大数据的快速发展,孟德尔随机化分析探索复杂暴露因素与疾

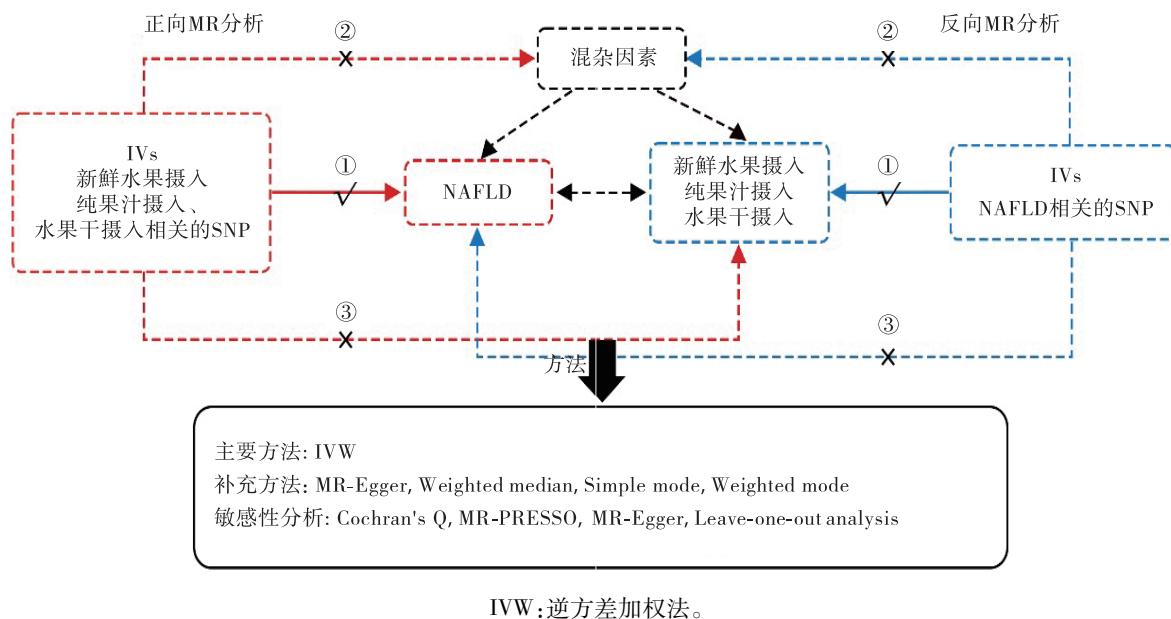
病结局之间的关联成为可能。本研究旨在利用 GWAS 数据库,采用两样本孟德尔随机化(two-sample mendelian randomization, TSMR)方法分析不同水果摄入状态与 NAFLD 之间的相关关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用双向 TSMR 分析,正向 MR 分析暴露因素为水果摄入状态,结局指标为 NAFLD;反向 MR 分析暴露因素为 NAFLD,结局指标为水果摄入状态,探讨水果摄入状态与 NAFLD

的相关性。基于 GWAS 获得遗传数据,遵循了孟德尔随机化分析的最新指南,进行双向、两样本孟德尔随机化研究。研究设计如图 1 所示。

研究设计遵循 MR 的 3 个关键假设:(1) 工具变量必须与暴露因素密切相关;(2) 工具变量不与任何潜在的混杂因素相关;(3) 不可以通过暴露以外的其他因素对结局产生影响,本研究中工具变量与肥胖、2 型糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、1 型糖尿病、胰岛素抵抗、体质量指数无显著关联。



IVW:逆方差加权法。

图 1 研究设计

1.2 数据来源 使用 SNP 作为孟德尔分析的遗传工具变量,数据来源于公开可用的 IEU OpenGWAS 数据库和 finngen 数据库。从 IEU OpenGWAS 数据库中,获取水果摄入状态和 NAFLD 的 GWAS 数据,为了探讨水果摄入状态与 NAFLD 的相关关系,将水果摄入状态分为新鲜水果摄入、纯果汁摄入和水果干摄入。这些数据主要来自欧洲人,包括男性和女性,以样本量最多作为优选条件。新鲜水果摄入 GWAS ID 为 ukb-b-3881,包含 446 462 个样本;纯果汁摄入 GWAS ID 为 ukb-b-337,包含 64 949 个样本;水果干摄入 GWAS ID 为 ukb-b-16576,包含 421 764 个样本;NAFLD 的 GWAS ID 为 ebi-a-GCST90091033,包含 778 614 个样本。

利用 finngen 数据库对正向 MR 分析结果进行外部验证,暴露因素水果摄入状态来自 IEU 数据库,结局指标 NAFLD 的 GWAS 数据来自 finngen 数

据库 (http://www.finngen.fi/en/access_results) r10. finngen. fi 中 NAFLD 表型数据,包含了 412 181 个样本。本研究的数据汇总信息见表 1。

本研究所使用 GWAS 数据都是公开的,均在原始研究中获得了所有参与者的知情同意和相应的伦理审查委员会批准,目前分析不需要伦理审查。

表 1 孟德尔随机化研究中的全基因组关联分析数据汇总信息

暴露/结局	GWAS ID	数据来源	样本量	种族
新鲜水果摄入	ukb-b-3881	IEU	446 462	欧洲
水果干摄入	ukb-b-16576	IEU	421 764	欧洲
纯果汁摄入	ukb-b-337	IEU	64 949	欧洲
NAFLD	ebi-a-GCST90091033	IEU	778 614	欧洲
NAFLD	-	finngen	412 181	欧洲

1.3 工具变量筛选 (1)正向 MR 分析,暴露因素和结局指标均来自 IEU 数据库,以 $P < 5 \times 10^{-8}$

为阈值从 GWAS 数据库中筛选与新鲜水果、水果干摄入强关联的 SNPs, 以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为阈值从 GWAS 数据库中筛选与纯果汁摄入强关联的 SNPs; 利用 finngen 数据库对正向 MR 分析结果进行外部验证, 暴露因素水果摄入状态来自 IEU 数据库, 结局指标 NAFLD 来自 finngen 数据库, 以 $P < 5 \times 10^{-5}$ 为阈值从 GWAS 数据库中筛选与新鲜水果、水果干摄入强关联的 SNPs, 以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为阈值从 GWAS 数据库中筛选与纯果汁摄入强关联的 SNPs。反向 MR 分析, 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为阈值从 GWAS 数据库中筛选与 NAFLD 强关联的 SNPs。(2) 对 SNP 的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 进行聚类筛选, 以 $r^2 = 0.001$ 和 Clump distance $> 10\,000$ kb 为阈值筛选不受连锁不平衡影响, 相互独立的 SNP^[14]。(3) 去除与混杂因素潜在相关的 SNPs; 本研究中肥胖、2 型糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、1 型糖尿病、胰岛素抵抗、体质指数被视为混杂因素。(4) 采用 MR-PRESSO 方法来识别和去除异常值, 解决潜在的水平多效性; 为了实现 IVs 与任何混杂因素或结局本身无关的假设, 在 ieu open gwas (<https://gwas.mrc.ieu.ac.uk>) 中逐个检索排除存在的混杂 SNP, 以免混杂因素引起潜在的多效性效应。(5) 将选择的 SNP 与结局数据进行一致暴露分析, 去除回文结构。(6) 计算每个 SNP 的 F 值, 选取 F 值大于 10 的 SNP, 以最大程度地去除弱工具变量, 避免弱工具变量偏倚对 MR 结果的影响^[15]。

1.4 孟德尔分析方法 本研究采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数 (weighted median)、简单模式 (simple mode) 和加权模式 (weighted mode) 5 种 TSMR 分析方法。IVW 通过校正效应量, 使得工具变量 - 暴露与工具变量 - 结局的系数能够在荟萃分析中进行合并, 以工具变量 - 暴露系数作为权重对工具变量 - 结局系数进行加权, 同时将截距项约束为零, 在荟萃分析原理基础上对系数比率法估计量的扩展。研究表明在不存在多效性的情况下, IVW 法是最有效的 MR 方法。因此, 本研究以 IVW 法作为主要分析方法, MR-Egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode 方法作为 IVW 的补充方法。

1.5 敏感性分析 采用 Cochran's Q 检验检测异质性; 采用 MR 多效性残差和离群值 MR-PRESSO

检验、MR-Egger 回归检验检测水平多效性; 采用“留一法”分析结果是否稳健; 通过计算 Cochran Q 统计量来评估 SNP 之间是否存在异质性^[16]; 采用 MR 多效性残差和离群值 MR-PRESSO 检验对 IVW 方法分析结果进行验证, 以校正异常值的影响^[17]; 采用 MR-Egger 截距检验对 SNP 的水平多效性进行检验^[18]; 采用“留一法”进行敏感性分析, 评价单个 SNP 对 MR 结果的影响, 以确保整体结果可靠性。通过依次逐个去除 SNP, 考察剩余 SNPs 对整体因果估计的影响, 无论删除哪个 SNP, 对结果都没有影响, 表明孟德尔分析结果是稳健的。构建漏斗图和森林图, 将敏感性分析结果可视化; 漏斗图展示 SNP 总体上是否对称, 检测水平多效性; 森林图反映了每个 SNP 暴露与结果的关联。

1.6 统计学分析 所有统计分析均在 R Studio 软件中运行“Two Sample MR”^[19]、“MR-PRESSO”分析水果摄入状态与 NAFLD 结局的因果关系, 以比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI) 表示检验效应量, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量信息 IEU OpenGWAS 数据库中, 新鲜水果摄入作为暴露因素, 经过筛选和剔除后共纳入 21 个 SNPs 作为研究的 IVs; 水果干摄入作为暴露因素, 经过筛选和剔除后共纳入 18 个 SNPs 作为研究的 IVs; 纯果汁摄入作为暴露因素, 经过筛选和剔除后共纳入 23 个 SNPs 作为研究的 IVs; NAFLD 作为暴露因素, 经过筛选和剔除后共纳入 4 个 SNPs 作为研究的 IVs。本研究中涉及的 SNP 信息见表 2。排除弱工具变量, 筛选 F 值大于 10 的 SNP, 去除回文结构和排除与混杂因素相关的 SNP 后进行双向、两样本孟德尔分析。

2.2 水果摄入状态与 NAFLD 的双向 MR 分析 暴露因素和结局指标均来自 IEU 数据库双向 MR 分析结果如表 3 所示。水果摄入状态与 NAFLD 的正向 MR 分析结果: MR-Egger、Weighted median、IVW、Simple mode 和 Weighted mode 方法分析结果显示新鲜水果摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 之间均不存在相关关系; IVW 方法分析结果显示水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系 ($OR = 0.426$, 95% CI: 0.208 ~ 0.873, $P = 0.020$), Weighted median 法分析结果表明, 水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系 ($OR = 0.361$, 95% CI: 0.133 ~

0.979, $P = 0.045$), 另外, MR-Egger、Simple mode、Weighted mode 在相关关系的估计方向上与 IVW 分析结果一致, 结果稳健(表 3~4)。

NAFLD 与水果摄入状态的反向 MR 分析结

果: MR Egger、Weighted median、IVW、Simple mode 和 Weighted mode 方法分析显示 NAFLD 与新鲜水果摄入、水果干摄入、纯果汁摄入之间均不存在相关关系(表 3)。

表 2 SNPs 汇总情况

新鲜水果摄入 SNPs	水果干摄入 SNPs	纯果汁摄入 SNPs	NAFLD SNPs
rs2790688、rs559734、rs12044599、rs7554485、rs1620977、rs2867113、rs17049185、rs11896330、rs72974263、rs817223、rs4953150、rs10192394、rs1375566、rs13072255、rs1356292、rs12641371、rs10064431、rs149449、rs2143081、rs586346、rs994270、rs329274、rs10271924、rs10249294、rs12536253、rs7818437、rs1866823、rs6475724、rs7869969、rs4302893、rs2093654、rs11248509、rs9919429、rs10828266、rs12780952、rs10840126、rs10838724、rs11032362、rs60452247、rs7982441、rs9517948、rs12885598、rs34162196、rs28479795、rs62051554、rs862227、rs1051547、rs139042899、rs2048522、rs73455661、rs8095324、rs11085749、rs2302593、rs739320、rs78537042、	rs261809、rs11586016、rs12137234、rs72720396、rs11811826、rs3101339、rs75641275、rs7582086、rs7599488、rs4149513、rs17184707、rs4269101、rs11720884、rs57499472、rs10026792、rs1648404、rs746868、rs9385269、rs2328887、rs2533273、rs7808471、rs11772627、rs7829800、rs10740991、rs7916868、rs893856、rs10896126、rs11037497、rs1622515、rs3764002、rs4140799、rs34162196、rs10129747、rs1797235、rs11632215、rs862227、rs1582322、rs62084586、rs8081370、rs4800488、rs17175518、rs11152349、rs429358	rs61870229、rs117433925、rs72882094、rs184067601、rs11064834、rs738408、rs11634847、rs191071605、rs75025168、rs117034137、rs11657089、rs78305825、rs12602160、rs997800、rs2043294、rs143434922、rs10048870、rs72866989、rs149360322、rs13178242、rs78822150、rs4289676、rs72563842、rs17141483、rs28479588、rs74558038、rs117408946	

表 3 水果摄入状态与 NAFLD 的双向 TSMR 分析

暴露	结局	方法	SNP	P	OR(95% CI)
新鲜水果摄入	NAFLD	MR-Egger	21	0.350	6.238(0.148,263.089)
		Weighted median		0.342	0.519(0.135,2.006)
		IVW		0.671	0.820(0.328,2.050)
		Simple mode		0.310	0.235(0.015,3.585)
		Weighted mode		0.365	0.321(0.029,3.548)
水果干摄入	NAFLD	MR-Egger	18	0.168	0.102(0.005,2.255)
		Weighted median		0.045	0.361(0.133,0.979)
		IVW		0.020	0.426(0.208,0.873)
		Simple mode		0.335	0.401(0.066,2.438)
		Weighted mode		0.318	0.409(0.074,2.252)
纯果汁摄入	NAFLD	MR-Egger	23	0.901	0.867(0.106,7.107)
		Weighted median		0.705	0.851(0.369,1.964)
		IVW		0.538	0.782(0.357,1.712)
		Simple mode		0.890	0.898(0.211,3.826)
		Weighted mode		0.873	0.887(0.218,3.611)
NAFLD	新鲜水果摄入	MR-Egger	4	0.309	1.032(0.986,1.080)
		Weighted median		0.855	0.999(0.990,1.008)
		IVW		0.430	0.990(0.964,1.016)
		Simple mode		0.463	0.994(0.981,1.008)
		Weighted mode		0.949	1.000(0.991,1.008)
NAFLD	水果干摄入	MR-Egger	4	0.741	1.025(0.902,1.166)
		Weighted median		0.270	0.993(0.981,1.005)
		IVW		0.439	0.981(0.935,1.030)
		Simple mode		0.493	0.995(0.982,1.008)
		Weighted mode		0.340	0.993(0.982,1.005)

续表					
暴露	结局	方法	SNP	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
NAFLD	纯果汁摄入	MR Egger	4	0.214	1.056(0.995,1.121)
		Weighted median		0.432	1.014(0.986,1.043)
		IVW		0.222	1.017(0.990,1.044)
		Simple mode		0.661	0.987(0.934,1.042)
		Weighted mode		0.104	1.037(1.006,1.069)

表 4 水果干摄入对 NAFLD 影响的 TSMR 分析

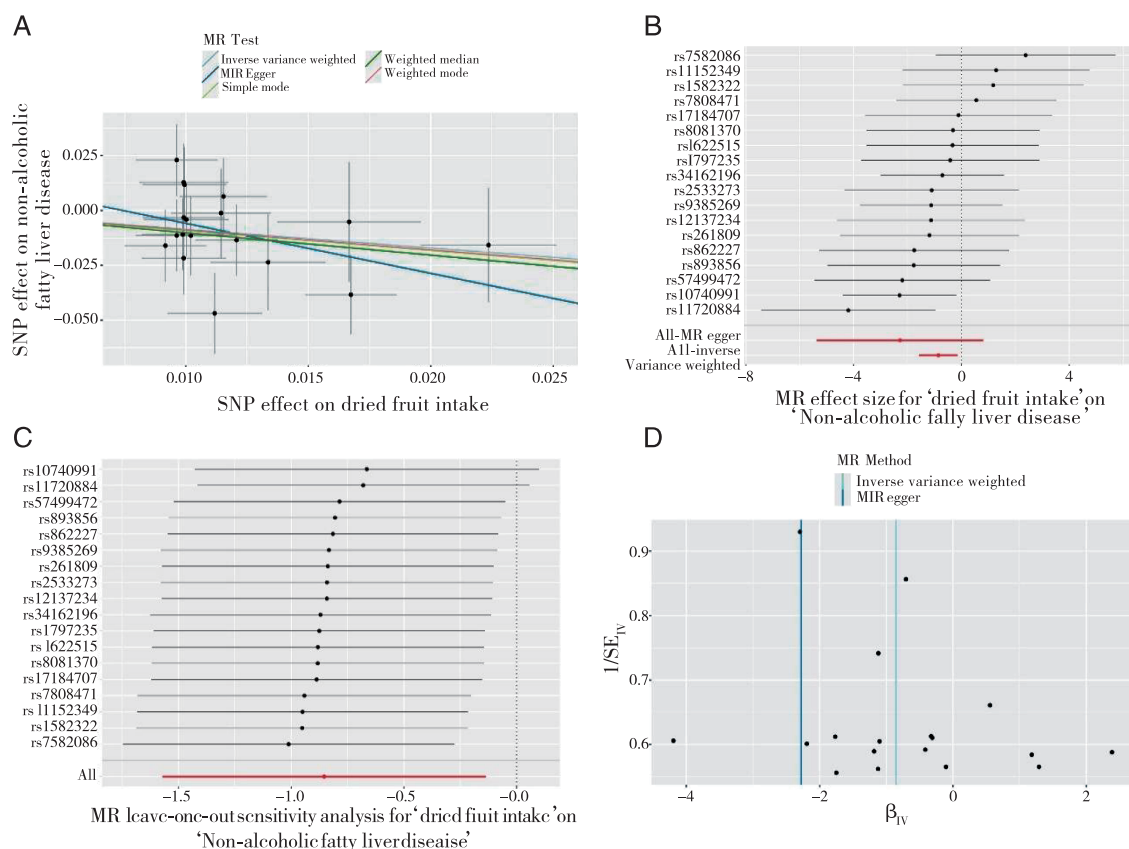
方法	nSNP	β	SE	<i>OR</i>	or_lci95	or_uci95	<i>P</i>
MR-Egger	18	-2.279	1.577	0.102	0.005	2.255	0.168
Weighted median	18	-1.018	0.509	0.361	0.133	0.979	0.045
IVW	18	-0.854	0.366	0.426	0.208	0.873	0.020
Simple mode	18	-0.915	0.922	0.401	0.066	2.438	0.335
Weighted mode	18	-0.895	0.871	0.409	0.074	2.252	0.318

2.3 利用 finngen 数据库对正向 MR 分析结果进行外部验证 利用 finngen 数据库对正向 MR 分析结果进行外部验证,暴露因素水果摄入状态来自 IEU 数据库,结局指标 NAFLD 来自 finngen 数据库,进行 TSMR 分析。IVW 方法分析显示新鲜水果摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系;水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系 ($OR = 0.637$, 95% CI : 0.442 ~ 0.919, $P = 0.016$),外部验证结果与暴露因素和结局指标均来自 IEU 数据库的正向 MR 分析结果一致(表 5)。

表 5 水果摄入状态与 NAFLD 的 MR 分析 finngen 数据库验证

暴露	结局	方法	SNP	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
新鲜水果摄入	NAFLD	MR Egger	305	0.923	1.087(0.202,5.839)
		Weighted median		0.197	1.725(0.754,3.949)
		IVW		0.443	1.238(0.717,2.137)
		Simple mode		0.346	3.427(0.266,44.202)
		Weighted mode		0.334	2.685(0.363,19.867)
水果干摄入	NAFLD	MR Egger	332	0.112	0.413(0.139,1.226)
		Weighted median		0.031	0.547(0.317,0.946)
		IVW		0.016	0.637(0.442,0.919)
		Simple mode		0.335	0.401(0.066,2.438)
		Weighted mode		0.165	0.273(0.044,1.698)
纯果汁摄入	NAFLD	MR Egger	3	0.963	0.674(1.327,342.607.122)
		Weighted median		0.927	0.775(0.003,182.386)
		IVW		0.953	1.155(0.009,145.640)
		Simple mode		0.857	0.503(0.001,355.856)
		Weighted mode		0.865	0.515(0.001,435.807)

2.4 敏感性分析 对水果干摄入与 NAFLD 的正向 MR 分析阳性结果进行敏感性分析。异质性检验方面,Cochran's Q 检验结果显示所筛选的 IVs 之间没有显著的异质性。水果干摄入对 NAFLD 相关关系 Cochran's Q 检验结果: Q -pvalIVW = 0.591, Q -pvalMR-Egger = 0.584。多效性检验方面,MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 全局检验结果均显示在本研究中,水果干摄入与 NAFLD 之间不存在水平多效性。水果干摄入对 NAFLD 相关关系 MR-Egger 截距项检验结果: Intercept = 0.017, $P = 0.367$,水果干摄入对 NAFLD 相关关系 MR-PRESSO 全局检验结果: RSS_obs = 16.938, $P = 0.612$ 。漏斗图左右基本对称;“留一法”分析发现本研究未存在会对 MR 结果产生显著干扰的离群 SNP,提示 MR 分析结果稳健可靠;森林图反映每个 SNP 暴露与结局的关联(图 2)。



A: 水果干摄入与 NAFLD 遗传变异影响的散点图; B: 水果干摄入与 NAFLD 因果关系的固定效应 IVW 分析; C: 水果干摄入对 NAFLD 因果关系“留一法”分析; D: 水果干摄入对 NAFLD 的因果效应漏斗图。

图2 水果干摄入与 NAFLD 影响 MR 分析

3 讨论

本研究利用 GWAS 汇总数据开展双向、两样本 MR 研究,分析新鲜水果摄入、水果干摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 的相关关系,结果显示新鲜水果摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系,而水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系;反向 MR 分析结果显示 NAFLD 与新鲜水果摄入、纯果汁摄入、水果干摄入之间均不存在相关关系。

NAFLD 是一种发生于遗传易感个体、由营养过剩和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 引起的慢性进展性肝病^[4]。NAFLD 是一种多系统临床病症,2020 年来自 22 个国家的专家小组将该疾病重新定义为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)^[20]。研究发现单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比率 (MHR) 等新型炎症生物标志物有利于 MAFLD/NAFLD 的早期发现^[21]。NAFLD 的发病与代谢障碍、氧化应激、遗传易感性、胰岛素抵抗、肠道微生物

物等因素有关^[22-23]。研究发现饮食因素与 NAFLD 发病独立相关^[24],含糖饮料高摄入^[25]、反式脂肪酸高摄入^[26]、红肉和加工肉类的高摄入均增加 NAFLD 的发病风险^[27]。因此,健康的生活方式对于预防和治疗 NAFLD 至关重要^[28]。

地中海饮食 (mediterranean diet, MD) 富含多不饱和脂肪、多酚、维生素和类胡萝卜素,具有抗炎和抗氧化作用,能有效降低 NAFLD 的患病风险^[29]。水果作为地中海饮食的重要组成部分,水果摄入与 NAFLD 的关系也受到人们关注。水果中富含多种生物活性植物成分,如儿茶素、植物甾醇、原花青素、白藜芦醇、黄酮类化合物等,这些生物活性植物成分具有极好的药理学功效,例如减少脂肪酸沉积、增加脂质代谢、调节胰岛素信号通路、调节肠道微生物菌群和肝脏炎症等^[30]。同时水果中也含有天然果糖,可直接转运到肝脏,由于缺乏反馈调节机制,与葡萄糖相比,果糖代谢更快,快速进入脂肪形成途径^[31],果糖比葡萄糖更能增加肝脏的脂肪酸合成能力^[32]。从而造成了水果摄入与

NAFLD 发病的因果关联。

在水果中,橙子作为新鲜水果代表,富含类黄酮、胡萝卜素、花青素、维生素 C 等多种营养物质。1 项针对 27 214 例的队列研究发现,橙子摄入量与 NAFLD 患病率呈正相关^[33]。本研究通过正向 MR 分析 IVW 结果显示新鲜水果摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系 ($OR = 0.820$, 95% CI : $0.328 \sim 2.050$, $P = 0.671$)。橙汁是新鲜橙子压榨后形成的 1 种纯果汁饮料。动物实验研究发现橙汁摄入可以增强胰岛素敏感性,降低血清甘油三酯和总胆固醇水平^[34]。临床研究发现橙汁摄入能够降低血清甘油三酯和总胆固醇水平,预防胰岛素抵抗^[35]。荟萃分析发现橙汁摄入可以降低血清总胆固醇水平和改善胰岛素敏感性^[36]。本研究通过正向 MR 分析 IVW 结果显示纯果汁摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系 ($OR = 0.782$, 95% CI : $0.357 \sim 1.712$, $P = 0.538$)。

橙子也富含果糖,研究发现高果糖饮食会增加从头脂肪合成和肝脏脂肪含量^[37]。即使在基础状态下,果糖摄入也会增加肝脏从头脂肪合成,而摄入葡萄糖后未观察到这种现象^[32];同时,与摄入葡萄糖不同,摄入果糖更易增加肝脏脂肪含量^[38]。临床研究发现,限制果糖摄入,可以显著改善 NAFLD 患者的肝脂肪变性^[39]。果糖通过促进新生脂肪生成、抑制脂肪酸氧化、诱发内质网应激和诱发肝脏炎症等多种途径引起胰岛素抵抗,促进 NAFLD 的发生和发展^[40];最近研究发现膳食果糖通过诱导酮己糖激酶-C 乙酰化促进脂肪生成,并减少脂肪酸氧化,从而促进代谢并发症的发展^[41]。本研究通过正向 MR 分析发现新鲜水果摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系,推测可能与新鲜水果和纯果汁中类黄酮、维生素 C 等营养物质和果糖含量差异有关。另外,由于不同亚型新鲜水果和纯果汁摄入对 NAFLD 影响的研究较少,可能出现选择性报告或发表偏倚。因此,不同亚型新鲜水果摄入和纯果汁摄入对 NAFLD 的影响还需要进一步研究。

在干果中,葡萄干是葡萄晾晒后制作的。葡萄干富含膳食纤维和多酚化合物,临床研究发现食用葡萄干通过上调低密度脂蛋白受体来降低血浆低密度脂蛋白胆固醇^[42];葡萄干通过发挥抗氧化^[43]、降低 IL-6 水平对 NAFLD 患者有益^[44]。本研究通过正向 MR 分析 IVW 法结果显示水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系 ($OR = 0.426$,

95% CI : $0.208 \sim 0.873$, $P = 0.020$), Weighted median 方法结果显示水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系 ($OR = 0.361$, 95% CI : $0.133 \sim 0.979$, $P = 0.045$);虽然 MR-Egger、Simple mode、Weighted mode 方法没有提供水果干摄入与 NAFLD 相关关系的实质性证据;但 MR-Egger、Simple mode、Weighted mode 在相关关系的估计方向上与 IVW 分析结果一致,结果稳健。

不同 MR 分析方法基于不同的工具变量有效性和水平多效性假设。IVW 在工具变量均有效或存在平衡多效性时通常具有最高统计效率;MR-Egger 虽然能够在一定程度上校正方向性水平多效性,但统计功效较低、置信区间较宽。Mode-based 方法则要求最大的一组具有相似因果效应估计的 SNP 为有效工具变量,因此在 SNP 数量有限或 SNP 间效应异质性较强时,其效能也可能不稳定。因此,MR-Egger、Simple mode 和 Weighted mode 未达到统计学显著性并不必然否定主分析结果,而提示水果干摄入与 NAFLD 之间的潜在因果关系应谨慎解释。本研究结论主要基于 IVW 主分析、各方法效应方向的一致性,并综合考量了异质性、水平多效性及敏感性分析结果。尽管如此,笔者承认该因果推断并非决定性证据,后续研究可通过扩大样本量、细化水果干摄入亚型、整合多组学工具变量,并结合观察性研究加以验证。

水果干摄入与 NAFLD 之间存在相关关系,水果干摄入可能是 NAFLD 的重要保护因素。水果干富含类黄酮化合物、多酚、柚皮素、膳食纤维、不饱和脂肪酸、植物甾醇酯、微量元素等。水果干摄入可能通过多种因素对 NAFLD 发挥保护作用:黄酮类化合物通过影响脂质代谢、胰岛素抵抗、炎症和氧化应激,延缓 NAFLD 疾病进展^[45];多酚通过抗炎和抗氧化特性减轻胰岛素抵抗和肝脂肪变性^[46-47];柚皮素对肝损伤起保护作用^[48];植物甾醇酯通过调节肠道菌群,降低肝脂肪变性,对 NAFLD 有益^[49];膳食纤维通过改变肠道通透性,降低 NAFLD 患者肝脂肪变性^[50];微量元素促进细胞分裂、分化和生长等细胞代谢活动的正常运行。因此,适量的水果干摄入可能对 NAFLD 患者有益。

为避免反向因果关联造成的偏倚,本研究同时探讨 NAFLD 对水果摄入状态的反向 MR 分析,反向 MR 分析研究发现 NAFLD 与新鲜水果摄入、纯果汁摄入、水果干摄入之间均不存在相关关系,MR-Egger 回归、简单模式、加权模式、加权中位数

分析结果也支持该结果。

本研究的局限性:(1) 基于欧洲血统 GWAS 数据的研究受到种族差异的影响,由于本研究的大部分数据来自欧洲人群,将研究结果外推到其他种群是有限的,且不能根据性别、年龄等人群信息进行亚组分析;(2) 尽管在充分去除混杂因素情况下,通过敏感性分析来检验 MR 研究假设,但可能存在潜在的混杂因素影响水平多效性;(3) 水果摄入量的数据来源于英国生物银行问卷调查,因此可能受到潜在的误分类偏差的影响;(4) 本研究未能详细分析不同水果摄入状态对 NAFLD 疾病亚组的影响;同时,也未能详细分析不同类别和剂量水果干摄入对 NAFLD 的影响。

本研究利用 GWAS 数据和孟德尔随机化方法,通过双向、两样本 MR 分析发现新鲜水果摄入、纯果汁摄入与 NAFLD 之间不存在相关关系,水果干摄入与 NAFLD 之间存在负相关关系。水果干摄入可能是 NAFLD 的重要保护因素,适量的水果干摄入可能对 NAFLD 患者有益。

【参考文献】

- [1] 范建高,杨荣. 全球非酒精性脂肪性肝病的流行趋势与疾病负担[J]. 中华消化杂志,2023,43(4):248-252.
- [2] Estes C, Anstee Q M, Arias-Loste M T, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. J Hepatol,2018,69(4):896-904.
- [3] Rinella M E, Neuschwander-Tetri B A, Siddiqui M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology,2023,77(5):1797-1835.
- [4] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2024,32(5):418-434.
- [5] Keam S J. Resmetirom: first approval[J]. Drugs,2024,84(6):729-735.
- [6] Eslam M, Sarin S K, Wong V W, et al. The Asian Pacific Association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. Hepatol Int,2020,14(6):889-919.
- [7] Fakhoury-Sayegh N, Younes H, Heraoui G N H A, et al. Nutritional profile and dietary patterns of lebanese non-alcoholic fatty liver disease patients; a case-control study[J]. Nutrients,2017,9(11):1245.
- [8] Tajima R, Kimura T, Enomoto A, et al. No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women[J]. Nutrition,2019,61:119-124.
- [9] Kim S A, Shin S. Fruit and vegetable consumption and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults: a prospective cohort study[J]. J Epidemiol Community Health,2020,74(12):1035-1042.
- [10] Zhao H, Yang A, Mao L, et al. Association between dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease in adults[J]. Front Nutr,2020,7:593735.
- [11] Suenghataiphorn T, Tribuddharat N, Danpanichkul P, et al. Fruit type ingestion and risk of hepatic steatosis: a analysis from two national database 2017-2020[J]. Clin Nutr ESPEN,2025,68:583-590.
- [12] Steeger C M, Buckley P R, Pampel F C, et al. Common methodological problems in randomized controlled trials of preventive interventions[J]. Prev Sci,2021,22(8):1159-1172.
- [13] Burgess S, Foley C N, Zuber V. Inferring causal relationships between risk factors and outcomes from genome-wide association study data[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet,2018,19:303-327.
- [14] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(11):3253-3265.
- [15] Burgess S, Thompson S G. Avoiding bias from weak instruments in mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol,2011,40(3):755-764.
- [16] Greco M F D, Minelli C, Sheehan N A, et al. Detecting pleiotropy in mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Stat Med,2015,34(21):2926-2940.
- [17] Verbanck M, Chen C Y, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet,2018,50:693-698.
- [18] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol,2015,44(2):512-525.
- [19] Tan V Y, Yarmolinsky J, Shihab H A, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenotype[J]. Elife,2018,7:e34408.
- [20] Eslam M, Newsome P N, Sarin S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J

- Hepatol, 2020,73(1):202-209.
- [21] 张静莹,孙倩倩,戴恒,等. 不同新型炎症标志物用于 MAFLD/NAFLD 的诊断价值分析[J]. 遵义医科大学学报,2024,47(12):1195-1200.
- [22] Rong L, Zou J, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023,13:1087260.
- [23] Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(15):5214.
- [24] Nouredin M, Zelber-Sagi S, Wilkens L R, et al. Diet associations with nonalcoholic fatty liver disease in an ethnically diverse population: the multiethnic cohort[J]. Hepatology, 2020,71(6):1940-1952.
- [25] Asgari-Taee F, Zerafati-Shoae N, Dehghani M, et al. Association of sugar sweetened beverages consumption with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Nutr, 2019,58(5):1759-1769.
- [26] 陈冰冰,黄婧如,彭荷苇,等. 反式脂肪酸摄入与非酒精性脂肪肝患病风险的病例对照研究[J]. 福建医药杂志,2023,45(4):11-16.
- [27] Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Emamat H, et al. Red and processed meat intake in relation to non-alcoholic fatty liver disease risk: results from a case-control study[J]. Clin Nutr Res, 2022,11(1):42-49.
- [28] Powell E E, Wong V W, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Lancet, 2021,397(10290):2212-2224.
- [29] Barrea L, Verde L, Savastano S, et al. Adherence to mediterranean diet: any association with NAFLD? [J]. Antioxidants (Basel), 2023,12(7):1318.
- [30] Pathak M P, Pathak K, Saikia R, et al. Therapeutic potential of bioactive phytoconstituents found in fruits in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review[J]. Heliyon, 2023,9(4):e15347.
- [31] Hannou S A, Haslam D E, McKeown N M, et al. Fructose metabolism and metabolic disease[J]. J Clin Invest, 2018,128(2):545-555.
- [32] Geidl-Flueck B, Hochuli M, Németh Á, et al. Fructose and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: a randomized controlled trial [J]. J Hepatol, 2021,75(1):46-54.
- [33] Xia Y, Lu Z, Lu M, et al. Raw orange intake is associated with higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population[J]. Nutrition, 2019,60:252-260.
- [34] Salamone F, Li Volti G, Titta L, et al. Moro orange juice prevents fatty liver in mice[J]. World J Gastroenterol, 2012,18(29):3862-3868.
- [35] Santos K G D, Yoshinaga M Y, Glezer I, et al. Orange juice intake by obese and insulin-resistant subjects lowers specific plasma triglycerides: a randomized clinical trial [J]. Clin Nutr ESPEN, 2022,51:336-344.
- [36] Motallaei M, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, et al. Effects of orange juice intake on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. Phytother Res, 2021,35(10):5427-5439.
- [37] Chiu S, Mulligan K, Schwarz J M. Dietary carbohydrates and fatty liver disease: de novo lipogenesis [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2018,21(4):277-282.
- [38] Dusilová T, Kovář J, Drobny M, et al. Different acute effects of fructose and glucose administration on hepatic fat content [J]. Am J Clin Nutr, 2019,109(6):1519-1526.
- [39] Schwimmer J B, Ugalde-Nicalo P, Welsh J A, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019,321(3):256-265.
- [40] Softic S, Stanhope K L, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020,57(5):308-322.
- [41] Helsley R N, Park S H, Vekaria H J, et al. Ketohexokinase-C regulates global protein acetylation to decrease carnitine palmitoyltransferase 1 α -mediated fatty acid oxidation[J]. J Hepatol, 2023,79(1):25-42.
- [42] Puglisi M J, Mutungi G, Brun P J, et al. Raisins and walking alter appetite hormones and plasma lipids by modifications in lipoprotein metabolism and up-regulation of the low-density lipoprotein receptor[J]. Metabolism, 2009,58(1):120-128.
- [43] Shishehbor F, Joola P, Malehi A S, et al. The effect of black seed raisin on some cardiovascular risk factors, serum malondialdehyde, and total antioxidant capacity in hyperlipidemic patients: a randomized controlled trials[J]. Ir J Med Sci, 2022,191(1):195-204.
- [44] Kaliora A C, Kokkinos A, Diolintzi A, et al. The effect of minimal dietary changes with raisins in NAFLD patients with non-significant fibrosis: a randomized controlled intervention[J]. Food Funct, 2016,7(11):4533-4544.
- [45] Tan P, Jin L, Qin X, et al. Natural flavonoids: potential therapeutic strategies for non-alcoholic fatty liver disease [J]. Front Pharmacol, 2022,13:1005312.

(下转第 651 页)

- ation of standardized criteria[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15(1):55.
- [13] Martin S S, Aday A W, Allen N B, et al. 2025 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2025, 151(8):e41-e660.
- [14] 马丽荣, 郭家璇, 李文玲, 等. 4Dflow 心脏 MRI 测量左心室血流动力学参数的可靠性[J]. *中国医学影像技术*, 2024, 40(2):221-225.
- [15] Westwood M, Almeida A G, Barbato E, et al. Competency-based cardiac imaging for patient-centred care. a statement of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(45):4771-4780.
- [16] Addison D, Neilan T G, Barac A, et al. Cardiovascular imaging in contemporary cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(16):1271-1286.
- [17] Zhou S P, Wan X C, Wang X D, et al. Investigation and analysis of magnetic resonance imaging experience and psychological status of patients[J]. *BMC Psychol*, 2024, 12(1):115.
- [18] Zhou Y, Cao Y, Xu S, et al. Randomized controlled trial on the effects of mindfulness-based respiratory decompression therapy in claustrophobic patients undergoing MRI inspection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1253824.
- [19] Wen X, Shi J, Tan W, et al. Effects of aromatherapy and music therapy on patients' anxiety during MRI examinations: a randomized controlled trial[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4):2510-2518.
- [20] 杨旗. 心血管磁共振成像技术检查规范中国专家共识[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(2):161-169.
- [21] Rajiah P S, Sundaram B, Ng M Y, et al. Artifacts at cardiac MRI: imaging appearances and solutions[J]. *Radiographics*, 2025, 45(1):e230200.
- [22] Madl J E M, Sturmhuber S C, Janka R, et al. Preparing patients according to their individual coping style improves patient experience of magnetic resonance imaging[J]. *J Behav Med*, 2022, 45(6):841-854.
- [23] 尹刚, 董文浩, 陈秀玉, 等. 心脏 MR 压缩感知超快速电影序列评价左右心室收缩功能的应用价值[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(3):300-305.
- [24] 成涛, 陈康, 王远军, 等. 心脏磁共振延迟强化技术进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45(6):686-689.
- [收稿 2026-03-10; 修回 2026-04-28]
(编辑:王福军)
-
- (上接第 644 页)
- [46] Song H, Shen X, Chu Q, et al. Pomegranate fruit pulp polyphenols reduce diet-induced obesity with modulation of gut microbiota in mice[J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(5):1968-1977.
- [47] Yang K, Chen J, Zhang T, et al. Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:949746.
- [48] 薛莱, 邱红梅, 黄波, 等. 柚皮素通过激活 PPARs 对糖尿病肝损伤小鼠的保护作用[J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(6):568-573.
- [49] Song L, Li Y, Qu D, et al. The regulatory effects of phytosterol esters (PSEs) on gut flora and faecal metabolites in rats with NAFLD[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1):977-991.
- [50] Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K, et al. Gut permeability might be improved by dietary fiber in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) undergoing weight reduction[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1793.
- [收稿 2025-04-29; 修回 2026-05-07]
(编辑:王福军)