双样本孟德尔随机化分析神经质与肠易激综合征的因果关联*

杨 旭[1] 钟旺佶[1] 李 金[1] 王娟娟[1] 褚明亮[2△] 刘杰民[3△]

【提 要】 **目的** 本研究旨在基于双样本孟德尔随机化方法(Mendelian randomization,MR)分析神经质与肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)之间的潜在因果关系,以提供更准确的预防和治疗策略。**方法** 从IEU OpenGWAS数据库下载神经质与肠易激综合征的全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)汇总的相关数据,包含神经质(n=393411),肠易激综合征(n=486601)。MR分析采用逆方差加权法(inverse variance weighting,IVW)作为主要分析方法,以加权中位数法(weighted median,WME)、MR-Egger回归法(MR-Egger regression,MER)、加权众数法(weighted mode,WM)和简单众数法(simple mode,SM)进行辅助分析。以OR评估神经质与肠易激综合征的双向因果关联。利用留一法进行敏感性分析,MR-Egger截距检验水平多效性,Cochran's Q检测异质性。**结果** IVW结果显示,神经质与IBS风险增加相关[OR=1.208,95%CI(1.165~1.251),P<0.001]。反向孟德尔随机化分析中,IVW法显示IBS与神经质风险增加也有关联[OR=1.496,95%CI(1.335~1.677),P<0.001]。**结论** 本研究发现神经质与IBS具有双向因果关系。

【关键词】 神经质 肠易激综合征 孟德尔随机化 因果关联
【中图分类号】 R574;R74 【文献标志码】 A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2026.04.019

神经质是一种部分可遗传的人格特质,主要表现为个体倾向于经历悲伤、焦虑、愤怒和内疚等负面情绪,具有负性情绪体验倾向[1]。神经质人格与各类精神疾病关系密切,与各类精神疾病存在基因重叠[2-3]。此外,越来越多的证据表明神经质和糖尿病、心血管疾病及神经退行性疾病等多种疾病相关[4-6]。

肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)是消化系统中最常见的功能性胃肠病之一,常以腹部疼痛和腹胀等腹部不适为主要症状,伴随排便习惯改变[7]。IBS具有较高的发病率,根据罗马Ⅳ的标准,全球患病率为3.8%,严重影响患者的生活健康[8]。

孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)是一种利用遗传变异[如单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)]作为工具变量(instrumental variables,IVs),从而进行暴露因素与结局之间因果关系推断的分析方法[9]。MR研究可以克服传统流行病学研究的固有局限性,最大限度减少传统观察性研究中普遍的混淆和反向因果关系的偏差[10-11]。与暴露有关的遗传变异在减数分裂期间被随机分配,几乎没有受到外界环境因素的影响,故其可以避免行为、环境等混杂因素的影响,且能够满足因果关系的时序性,科学性及可信度更高[12]。目前还没有MR研究探索神经质与IBS之间的因果关系。

本研究通过双样本孟德尔随机化(two sample Mendelian randomization,TSMR)分析,检测神经质与IBS之间的潜在因果关系,揭示IBS新的病因机制和治疗靶点,为IBS的临床预防和治疗提供新的思路。

资料与方法

1. MR研究设计

该研究设计采用双向双样本MR分析数据,为神经质和IBS二者之间的因果关系提供有力数据支持。此研究需满足三大核心假设:①关联性假设:IVs与暴露因素之间是强相关性;②独立性假设:IVs与影响"暴露和结局"的混杂因素相互独立;③排他性假设:IVs仅通过暴露因素影响结局变量[13],见图1。利用全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)的汇总统计数据进行了两次MR分析,探究神经质与IBS之间的双向因果关系。在正向MR分析中,将神经质作为暴露因素,IBS作为结局;而在反向MR分析中,将IBS作为暴露因素,神经质作为结局。

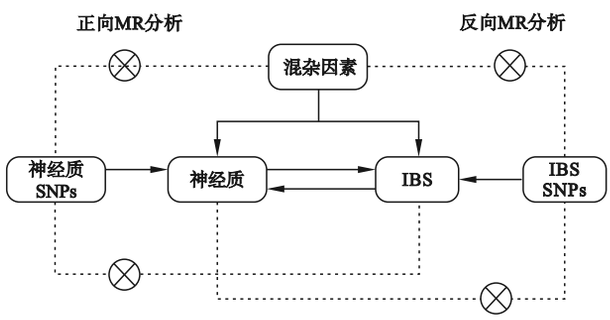


图1 孟德尔随机化分析的关键假设图

2. 数据来源

从开放全基因组关联研究(IEU Open GWAS)数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/)通过GWAS Catalog(https://www.ebi.ac.uk/gwas/)下载获取神经质及IBS相关的汇总原始数据,神经质数据的GWAS-ID

*基金项目:国家自然科学基金(82060850;82460924);贵州省高层次创新型人才基金(黔科合平台人才[2020]6016-2);贵州省高等学校工程研究中心项目(黔教技〔2023〕037号)
1.贵州中医药大学(550001)
2.贵州中医药大学第一附属医院
3.贵州省人民医院
△通信作者:刘杰民,E-mail:liujiemin@126.com;褚明亮,E-mail:chumingliang@foxmail.com

为 ebi-a-GCST90029028，总样本量为 393411，SNPs 11968760 个；IBS 数据的 GWAS-ID 为 ebi-a-GCST90016564，总样本量 486601，其中包括病例组 53400 例、对照组 433201 例，SNPs 9739966 个，神经质及 IBS 人群均来源于欧洲人群。为避免数据存在重叠，我们检查了两个 GWAS 研究的 study ID、样本来源和种群信息，同时经过 R 语言 dplyr 包 duplicated 函数再次检查，均并未发现明显的样本重叠，参考 GWAS 研究的原始论文，我们确认这些数据在研究设计时已经进行了去重处理，避免了个体重复计算的可能性。此外，我们通过敏感性分析进一步验证了研究结果的稳健性，确保数据的可靠性。因此，我们认为所选 GWAS 研究的数据是相互独立的。

3. IVs 的选择

从 GWAS 汇总统计数据中筛选与神经质强相关的 SNPs 作为工具变量，神经质作为暴露时以 $P<5\times10^{-8}$ 为筛选标准，因 IBS 根据 $P<5\times10^{-8}$ 为筛选标准所获得的 SNPs 较少，故以 IBS 作为暴露时以 $P<5\times10^{-6}$ 为筛选标准，同时为保证各 SNPs 之间相互独立，排除基因多效性对结果的影响，使用 Clumping 方法以减少连锁不平衡导致的相关性偏倚，神经质作为暴露时使用 TwoSampleMR 软件包设置 $R^2<0.001$，等位基因距离>10000kb 去除连锁不平衡，IBS 作为暴露时设置 $R^2<0.001$，等位基因距离>5000kb 去除连锁不平衡以去除高相关的 SNP，从而标准获取暴露的独立 SNPs[14]。其次，为避免弱 IVs 所引起的偏差，使用 F 检验评估选定的 SNPs，仅保留 $F>10$ 的 SNPs，以排除弱工具变量[15]。通过数据库 phenoscanner（http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/）查找所有 SNPs 的二级表型，去除与暴露和结局有关的 SNPs，确保 IVs 中的 SNPs 与混杂因素无关，尽可能排除混杂因素的影响[16]。

4. 统计学方法

本研究使用 RStudio 软件（V 4.3.2）中 TwoSampleMR、MR-PRESSO 软件包进行数据分析。代码及数据详见 https://github.com/hao1yun/MR.R.git。

（1）MR 分析

本研究采用不同的方法来探索神经质与 IBS 之间的因果关系，其中以逆方差加权（inverse variance weighting，IVW）法作为主要方法[17]。在 TSMR 分析中，IVW 法是检测因果关系最有效的手段，该方法是根据方差的倒数计算加权平均值，当所有的 IVs 有效且不存在异质性及多效性时，选定 IVW 的结果是最可靠的，具有优化权重分配、降低混杂因素影响的优点[18]。为增强 MR 分析的稳健性，还进行了加权中位数（weighted median，WME）法、MR-Egger 回归（MR-Egger regression，MER）法、加权众数（weighted mode，WM）法和简单众数（simple mode，SM）法来评估因果关系。

（2）敏感性分析

该研究采用了 Cochran's Q 统计量检验异质性，当 $P<0.05$ 时，说明 SNPs 存在异质性。为排除其他混杂因素对此结论的干扰，使用 MR-Egger 回归截距项检验水平多效性，当 MR-Egger 回归截距 $P>0.05$ 时，则表明该研究不具有水平多效性。通过 MR-PRESSO 检测水平多效性中存在的异常值，并纠正异常值可能引起的失真，在去除异常值后获得 IVW 测试结果。在以上结果的基础上采用“留一法”进行敏感性分析。“留一法”是逐个剔除每一个 SNP，观察剩下所有 SNPs 对结局的影响，以评估结果是否存在偏倚或单个 SNP 是否对结果产生特异影响，如果剩下的 SNPs 与综合效应值一致，说明去除单个 SNP 对随机孟德尔分析不会产生过度的影响[19]。

结　果

1. IVs 的筛选

本研究根据工具变量的筛选标准，在探究神经质（暴露）与 IBS（结局）因果关系的分析中，共纳入 114 个与神经质相关的 SNP，其 F 值均>10，说明不存在弱工具变量。在分析 IBS（暴露）对神经质（结局）的影响中，共纳入 49 个与 IBS 相关的 SNP，统计量均大于 10，可排除弱工具变量偏倚对结局的影响。

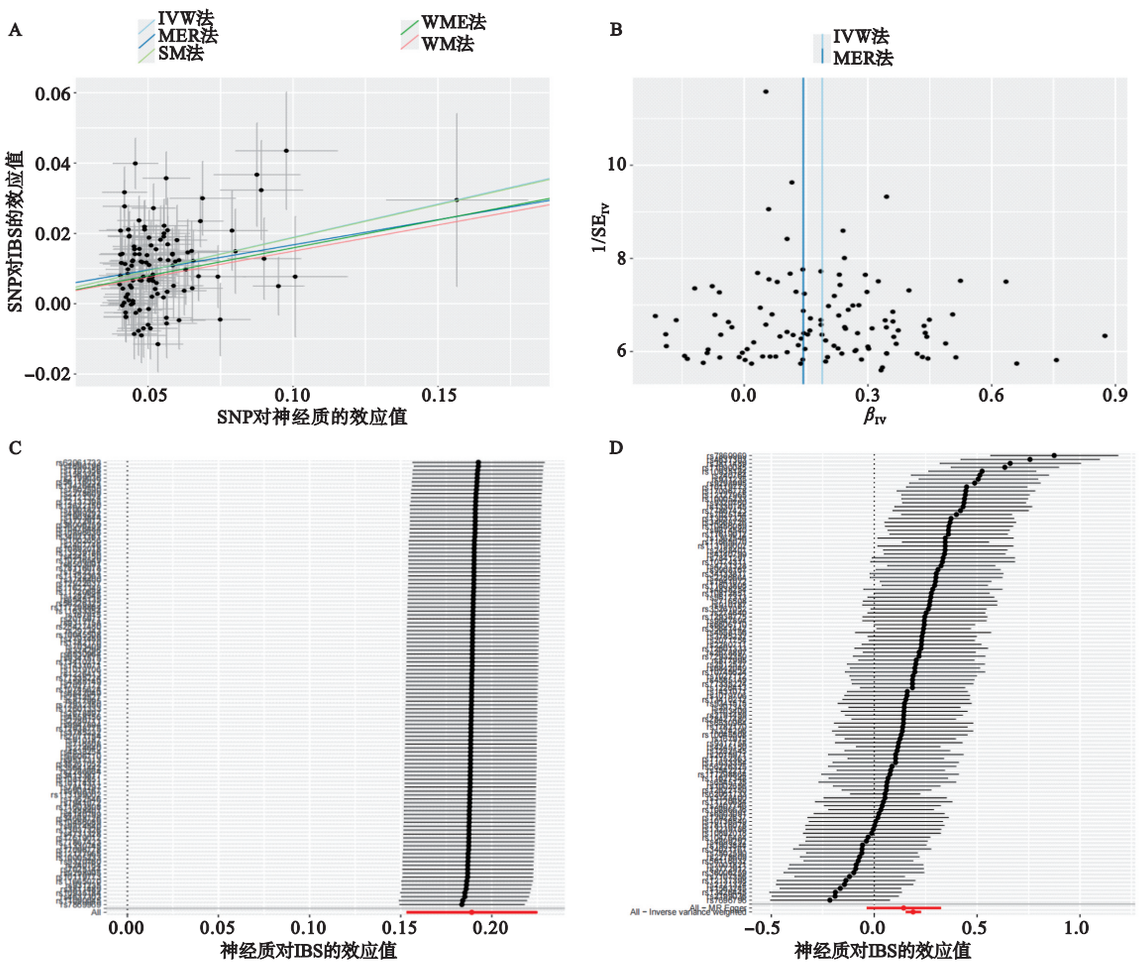
2. MR 分析结果

（1）神经质对 IBS 的影响

在神经质与 IBS 的因果关系分析中，采用 IVW 方法作为主要分析方法，通过分析，IVW 显示，OR=1.208、95%CI（1.165~1.251）、$P<0.001$，此结果表明神经质与 IBS 之间存在显著的因果关联。此外，在 MR-Egger 回归法分析中，其结果显示，OR=1.153、95%CI（0.964~1.379）、P=0.119，表明二者之间的因果效应不显著，但结果可对敏感性分析起到补充说明作用。其余三种方法的统计值分别为，WME：OR=1.172、95%CI（1.123~1.222）、$P<0.001$；SM：OR=1.206、95%CI（1.068~1.361）、P=0.003；WM：OR=1.161、95%CI（1.037~1.299）、P=0.010，该三种方法的 P 值均<0.05，以上 5 种方法的因果效应方向一致（OR 值均>1），都证明了神经质对 IBS 的风险影响，进一步表明神经质与 IBS 具有因果关系，并为 IVW 方法结果的稳定性提供了证据。

Cochran's Q 检验结果显示，与神经质强相关的 SNP 间存在异质性（$P<0.05$），但异质性的存在不影响随机效应 IVW 法因果分析的可靠性。MR-Egger 截距分析结果显示无水平多效性（$P>0.05$），说明工具变量不通过暴露以外的途径影响结局，表明没有足够的证据支持存在水平多效性或其他偏倚，可以认为工具变

量的选择在一定程度上是合理的，因果推断更可靠。散点图斜率大于0，表明神经质是IBS的危险因素（图2A）。以IVW及MR-Egger方法为主的漏斗图散点在图中两侧的分布基本呈轴对称，表明单个SNP作为工具变量分析两者因果关系发生偏倚的可能性小，说明工具变量之间差异小（图2B）。在敏感性分析中，通过使用留一法检测单个SNP对总体结果的影响，即逐一剔除每个SNP，观察剔除SNP后的结果，最后与MR分析比较，图示呈正向分布，说明MR分析所得结果稳健（图2C）。森林图结果显示，所有IVW估值均在0右侧，表明结果稳健可靠（图2D）。综上我们的分析表明，神经质是IBS的危险因素。



A：散点图；B：漏斗图；C：留一法；D：森林图

图2 神经质与IBS的TSMR分析结果示意图

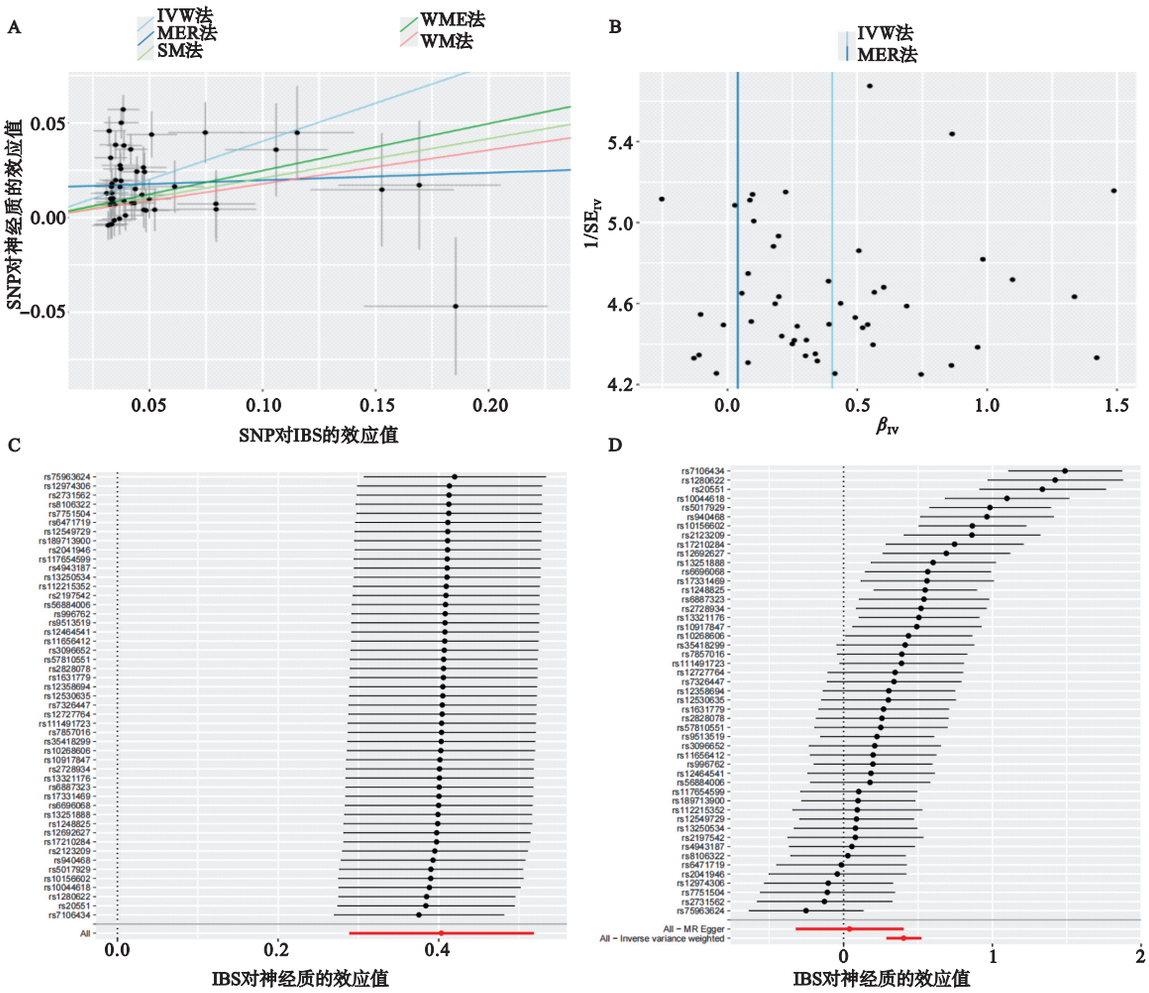
（2）IBS对神经质的影响

在反向分析IBS对神经质的影响中，采用IVW法作为主要分析方法以评估IBS是否为神经质的危险因素。IVW结果显示，*OR*=1.496、95%*CI*（1.335~1.677）、*P*<0.001，*OR*值明显大于1，表明IBS是神经质的显著危险因素（表1）。

根据Cochran's *Q*检验结果，IVW和MR-Egger法的异质性结果显示存在异质性（*P*<0.05）。MR-Egger截距分析结果显示存在水平多效性*P*<0.05，尽管存在水平多效性，多种敏感性分析一致支持暴露对结局的正向效应。散点图呈正相关，表明IBS是神经质的危险因素（图3A）。漏斗图基本呈轴对称（图3B）。留一法敏感性分析，证明因果关系不受单个工具变量影响（图3C）。森林图所有IVW估值均在0右侧，表明结果稳健可靠（图3D）。因此，IVW法结果表明IBS是神经质的危险因素。

表1 孟德尔随机化分析IBS对神经质风险的因果关系

暴露	结局	SNPs	方法	*OR*（95%*CI*）	*SE*值	*P*
IBS	神经质	49	IVW	1.496（1.335~1.677）	0.058	<0.001
			MRE	1.040（0.726~1.490）	0.183	0.829
			WME	1.281（1.157~1.419）	0.052	<0.001
			SM	1.231（0.995~1.524）	0.108	0.060
			WM	1.195（0.993~1.438）	0.094	0.065



A：散点图；B：漏斗图；C：留一法；D：森林图

图3　IBS与神经质的TSMR分析结果示意图

讨　论

在本研究中，通过整合大规模GWAS数据，首次采用双样本MR分析的方法来探讨神经质与IBS二者之间的潜在因果关系，有效减少了混杂因素和反向因果关系的影响，采用加权中位数法、MR-Egger回归法、加权众数法和简单众数法等多种方法验证了IVW方法的结果，确保了结果的稳定性和可靠性。结果显示，神经质与IBS之间存在着显著的双向因果关系，神经质与IBS发生风险增加相关，同样，IBS与神经质发生风险增加相关。这些发现不仅为我们理解神经质与IBS之间的复杂关系提供了新的视角，也为未来的临床干预和治疗策略制定提供了重要的科学依据。

IBS是一种涉及神经、内分泌和免疫等系统的功能性消化系统疾病，属于心身疾病的范畴。IBS发病率高，严重干扰患者的生命质量。IBS被证明是一种高度多基因的疾病，与精神疾病具有广泛的遗传共享，但解释IBS与精神疾病之间高合病症发生率的遗传基础在很大程度上仍不清楚，并且没有关于两者之间的时间和因果关系的决定性数据[20]。研究表明，IBS患者的神经质评分明显高于正常人[21]。有证据表明，IBS与神经质之间存在双向因果效应[22]。神经质水平高的人情绪不稳定、喜怒无常、容易兴奋，神经质与自主神经系统的功能有关，尤其是交感神经系统，IBS患者的腹部疼痛与胃肠道特异性焦虑和神经质人格有关[23]。神经质会增加IBS等心身疾病的可能性[24]，是IBS的重要危险因素和预测因子[25]，一方面，神经质与IBS症状之间密切相关，神经质通过与疾病相关的负面情绪在IBS患者的生活质量中发挥作用[24]。在创伤经历和功能性胃肠道症状之间具有间接影响[26]。另一方面，神经质符合IBS的发病机制，人格特征和情绪是通过一系列生理和行为影响IBS的核心组成部分，神经质可能通过影响个体处理负面情绪和压力的能力来参与IBS的发病。例如参与脑肠轴的功能和障碍促进IBS的发生和复发[27-29]。研究表明，IBS风险与神经质之间存在很强的全基因组相关性[22]。本研究采用MR方法，证实了神经质与IBS之间的双向因果关系，表明神经质可能是IBS的重要危险因素，因此，在IBS的治疗过程中应考虑与人格相关的心理因素，除了常规药物治疗和生活方式调整之外，还应当考虑通过心理治疗进行综合干预。

这项研究的结果对IBS在临床治疗中有重要指导

意义。首先，本研究结果不仅加深了对IBS的理解，还突显了个人特征在治疗IBS中的关键作用，在IBS的治疗中，应把心理因素治疗纳入治疗的一部分。该研究通过采用双样本MR方法分析两者之间的因果关系，通过选择与特定性状强相关的SNPs作为工具变量，排除了混杂因素的影响，从而使研究结果更加可靠。其次，从开放全基因组关联研究数据库获取神经质及IBS相关的汇总数据，其大样本量提高了结果的可靠性。但是，该研究也存在一些局限性，由于MR分析中使用的GWAS数据来自欧洲人，结果可能不适用于其他人群。

总之，该研究结果证明神经质与IBS之间存在双向因果关系，但需要更多的实验和机理研究来验证。

参 考 文 献

[1] Lin J, Li L, Pan N, et al. Neural correlates of neuroticism: A coordinate-based meta-analysis of resting-state functional brain imaging studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 146: 105055.

[2] Zhang F, Baranova A, Zhou C, et al. Causal influences of neuroticism on mental health and cardiovascular disease [J]. Human Genetics, 2021, 140(9): 1267-1281.

[3] Martin KP, Benca BCE, Palmer RHC. Risk for alcohol use/misuse among entering college students: The role of person ality and stress [J]. Addictive Behaviors Report, 2021, 13: 100330.

[4] Terracciano A, Aschwanden D, Stephan Y, et al. Neuroticism and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. Mov Disord, 2021, 36(8): 1863-1870.

[5] Goodwin RD, Cox BJ, Clara I. Neuroticism and physical disorders among adults in the community: Results from the National Comorbidity Survey [J]. J Behav Med, 2006, 29(3): 229-238.

[6] Almas A, Moller J, Iqbal R, et al. Effect of neuroticism on risk of cardiovascular disease in depressed persons: A Swedish population-based cohort study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 185.

[7] Bridgette W, Megan R, Tokuwa K, et al. β-Galactooligosaccharide in conjunction with low FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms but reduces fecal bifidobacteria [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(6): 906-915.

[8] Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome Ⅲ or Ⅳ criteria: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5 (10): 908-917.

[9] Lee S, Lee W. A Review of Mendelian Randomization: Assumptions, Methods, and Application to Obesity-Related Diseases [J]. J Obes Metab Syndr, 2025, 34(1): 14-26.

[10] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. TAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.

[11] Paternoster L, Tilling K, Davey Smith G. Genetic epidemiology and Mendelian randomization for informing disease therapeutics: conceptual and methodological challenges [J]. PLoS Genet, 2017, 13(10): e1006944.

[12] Sekula P, Fabiola Greco M, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10): 3253-3265.

[13] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian randomization to improve the design of randomized trials [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980.

[14] Xiang K, Wang P, Xu Z, et al. Causal effects of gut microbiome on systemic lupu-s erythematosus: A two-sample mendelian randomization study [J]. Front Immunol, 2021, 12: 667097.

[15] Zhuang ZH, Yu CQ, Guo Y, et al. Metabolic signatures of genetically elevated vitamin D among Chinese: observational and Mendelian randomization study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106 (8): e3249-3260.

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

[17] Wang Q, Song YX, Wu XD, et al. Gut microbiota and cognitive performance: a bidirectional two-sample Mendelian randomization [J]. J Affect Disord, 2024, 353: 38-47.

[18] Mounier N, Kutalik Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization [J]. Genet Epidemiol, 2023, 7(4): 314-331.

[19] Chalitsios CV, Tsilidis KK, Tzoulaki I. Psoriasis and COVID-19: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2023, 88(4): 893-895.

[20] Wu Y, Murray GK, Byrne EM, et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates Helicobacter pylori infection, other gastrointestinal disorders and depressionp [J]. Nat Commun, 2021, 12: 1146.

[21] Chen L, Xia L, Ha L, et al. Personality characteristics and mental health facto-rs of irritable bowel syndrome [J]. Chinese Journal of Health Psychology, 2013, 8: 1165-1167.

[22] Eijsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, et al. Genome-wide analysis of 53400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders [J]. Nat Genet, 2021, 53: 1543-1552.

[23] Steinsvik EK, Valeur J, Hausken T, et al. Postprandial Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Relations to Ultrasound Measurements and Psychological Factors [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2020, 26(1): 96-105.

[24] Yastiba C, Dirik G, Akpinar Z. Personality traits and health-related quality of life in irritable bowel syndrome (IBS) patients: the mediating role of illness perceptions [J]. Psychol Stud, 2021, 66: 200-211.

[25] Ljótsson B. What are the mechanisms of psychological treatments for irritable bowel syndrome [J]. Psychosom Res, 2019, 118: 9-11.

[26] Nass BY, Dibbets P, Markus CR. Mediating effect of coping dispositions on the association between trauma and gastrointestinal symptoms [J]. Stress Health, 2024, 7: e3380.

[27] Muscatello MR, Bruno A, Mento C, et al. Personality traits and emotional patterns in irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 6402-6415.

[28] Goebel-Stengel M, Paulsen U, Bennerscheidt P, et al. Patients with functional gastrointestinal disorders-importance of communication between physician and patient assessed in a cross-sectional cohort study [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1252268.

[29] Quigley E. The gut-brain axis and the microbiome: clues to pathophysiology and opportunities for novel management strategies in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. J Clin Med, 2018, 7:6.

（责任编辑：张 悦）