

· 论 著 ·

# 食物与动脉粥样硬化的孟德尔随机化研究

刘伟, 林泉, 范宗静, 崔杰, 吴旻

北京中医药大学东方医院心血管科, 北京 100078

**摘要:** **目的** 采用双样本孟德尔随机化 (MR) 法探讨食物与动脉粥样硬化的因果关系, 为预防动脉粥样硬化提供参考。**方法** 通过IEU OpenGWAS数据库收集16种食物 (谷物、蔬菜、水果、肉类等) 和4种类型动脉粥样硬化 (冠状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化和其他动脉粥样硬化) 的研究数据, 食物数据包括约50万名研究对象和9 851 867个单核苷酸多态性 (SNP) 位点, 动脉粥样硬化数据包括约20万名研究对象和16 380 447个SNP。以食物为暴露变量, 动脉粥样硬化为结局变量, 主要采用逆方差加权法 (IVW) 分析因果关系。采用漏斗图和留一法进行敏感性分析。**结果** 摄入干果与外周动脉粥样硬化 ( $OR=0.195$ ,  $95\%CI: 0.082\sim0.466$ ) 和其他动脉粥样硬化风险降低有关 ( $OR=0.208$ ,  $95\%CI: 0.095\sim0.452$ ), 摄入奶酪与外周动脉粥样硬化风险降低有关 ( $OR=0.575$ ,  $95\%CI: 0.380\sim0.870$ ); 摄入咖啡与冠状动脉粥样硬化风险升高有关 ( $OR=1.645$ ,  $95\%CI: 1.099\sim2.462$ ), 摄入酒精与其他动脉粥样硬化风险升高有关 ( $OR=1.269$ ,  $95\%CI: 1.032\sim1.561$ ); 未发现16种食物与脑动脉粥样硬化存在统计学关联。未发现水平多效性; 任何单个SNP未对总体估计值产生明显影响; 漏斗图未显示明显偏倚。**结论** 摄入干果和奶酪是动脉粥样硬化的保护因素, 摄入咖啡和酒精是危险因素。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 食物摄入; 孟德尔随机化; 关联

**中图分类号:** R193; R543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 06-0483-05

## Food intake and atherosclerosis: a Mendelian randomization study

LIU Wei, LIN Quan, FAN Zongjing, CUI Jie, WU Yang

Department of Cardiology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

**Abstract: Objective** To examine the causal relationship between food intake and atherosclerosis using two-sample Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the reference for the prevention of atherosclerosis. **Methods** Data of 16 types of food (grains, vegetables, fruits, meats, etc.) and 4 types of atherosclerosis (coronary atherosclerosis, cerebral atherosclerosis, peripheral atherosclerosis and other atherosclerosis) was collected through IEU OpenGWAS database, with food data comprising approximately 500 000 subjects and 9 851 867 SNPs and atherosclerosis data comprising approximately 200 000 subjects and 16 380 447 SNPs. The causal relationship was analyzed using inverse-variance weighted (IVW) method with food as the exposure variable and atherosclerosis as the outcome variable. Sensitivity analysis was performed using funnel plots and leave-one-out. **Results** Dried fruit intake was associated with decreased risks of peripheral atherosclerosis ( $OR=0.195$ ,  $95\%CI: 0.082\sim0.466$ ) and other atherosclerosis ( $OR=0.208$ ,  $95\%CI: 0.095\sim0.452$ ), and cheese intake was associated with decreased risk of peripheral atherosclerosis ( $OR=0.575$ ,  $95\%CI: 0.380\sim0.870$ ). Coffee intake was associated with increased risk of coronary atherosclerosis ( $OR=1.645$ ,  $95\%CI: 1.099\sim2.462$ ), and alcohol intake was associated with increased risk of other atherosclerosis ( $OR=1.269$ ,  $95\%CI: 1.032\sim1.561$ ). There was no statistically significant association between 16 types of food and cerebral atherosclerosis. No horizontal pleiotropy was found, no single SNP had significant impact on the overall estimated value, and the funnel plots did not show significant bias. **Conclusion** Dried fruit and cheese intake are protective factors for atherosclerosis, while coffee and alcohol intake are risk factors for atherosclerosis.

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.06.006

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81573900); 中央高校基本科研

业务费专项资金项目 (2022-JYB-XJSJ-073)

**作者简介:** 刘伟, 博士研究生在读, 中西医结合临床专业

**通信作者:** 吴旻, E-mail: drwuyang@163.com

**Keywords:** atherosclerosis; food intake; Mendelian randomization; association

动脉粥样硬化是一种复杂的炎症性疾病，以动脉壁内逐渐形成富含脂质的纤维斑块为特点，可导致血管功能受损、慢性炎症及潜在的血栓事件，威胁人类健康<sup>[1]</sup>。既往研究发现多种食物对动脉粥样硬化的重要作用，例如干果、谷物、茶和乳制品摄入可能是动脉粥样硬化的保护因素，而红肉则相反<sup>[2-3]</sup>。但传统观察性研究存在局限性，无法确定食物摄入与动脉粥样硬化之间的因果关系。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点作为工具变量，能够建立稳健的模型推断因果效应；同时，随机分配暴露的工具变量可消除未观察到的混杂因素，评估暴露与结局之间的因果关系<sup>[4]</sup>。本研究利用双样本 MR 方法分析不同食物摄入与不同类型动脉粥样硬化之间的因果关系，为预防动脉粥样硬化提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

参考文献 [5-6]，选择 16 种食物，包括谷物、熟蔬菜、生蔬菜、干果、水果、牛肉、羊肉、猪肉、非油性鱼类、油性鱼类、家禽、加工肉类、奶酪、咖啡、茶和酒精。动脉粥样硬化主要包括冠状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化和其他动脉粥样硬化。16 种食物与 4 种类型动脉粥样硬化的因果关系分析采用双样本 MR 方法，依赖于 3 个核心假设：(1) 相关性假设，工具变量与暴露之间存在稳健的关联；(2) 独立性假设，工具变量与潜在的混杂因素之间无关联；(3) 排他性假设，工具变量与结局之间不存在关联，仅通过暴露对结局产生影响<sup>[7]</sup>。筛选与食物摄入存在强相关的 SNP 作为工具变量以满足假设 (1)；MR 研究遵循“在减数分裂时亲代等位基因随机分配给子代”的遗传规律，遗传变异效应较少受到后天混杂因素的影响以满足假设 (2)；工具变量仅通过“遗传变异-暴露-结果”途径产生影响，确定该遗传变异不存在多效性以满足假设 (3)。

### 1.2 资料来源

食物、动脉粥样硬化相关的遗传变异资料来源于英国生物银行全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据<sup>[8]</sup>，涉及约 50 万名欧洲人。食物和动脉粥样硬化研究信息详见表 1。汇总数据可通过 IEU OpenGWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>) 查阅。

表 1 纳入 MR 分析的研究信息

Table 1 Details of studies included in MR analysis

项目	发表年份	样本量	SNP 数量
谷物	2018	441 640	9 851 867
熟蔬菜	2018	448 651	9 851 867
生蔬菜	2018	435 435	9 851 867
干果	2018	421 764	9 851 867
水果	2018	446 462	9 851 867
牛肉	2018	461 053	9 851 867
羊肉	2018	460 006	9 851 867
猪肉	2018	460 162	9 851 867
非油性鱼类	2018	460 880	9 851 867
油性鱼类	2018	460 443	9 851 867
家禽	2018	461 900	9 851 867
加工肉类	2018	461 981	9 851 867
奶酪	2018	451 486	9 851 867
咖啡	2018	428 860	9 851 867
茶	2018	447 485	9 851 867
酒精	2018	462 346	9 851 867
冠状动脉粥样硬化	2021	211 203	16 380 447
脑动脉粥样硬化	2021	203 172	16 380 402
外周动脉粥样硬化	2021	168 832	16 380 247
其他动脉粥样硬化	2021	213 140	16 380 428

### 1.3 SNP 的选择和验证

根据全基因组关联的显著阈值 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 选择 SNP<sup>[9]</sup>。进行配对连锁不平衡分析，评估所选 SNP 之间的独立性；在 10 000 kb 的聚类窗口内，相关系数  $> 0.001$  的 SNP 若  $P$  值较高或与较多 SNP 相关，则将其剔除<sup>[10]</sup>。为确保工具变量与暴露之间的强相关性，使用公式  $F = (R^2 \times [n-1-k]) / ([1-R^2] \times k)$  计算每个 SNP 的  $F$  统计量，其中  $R^2$  用于确定有多少表型多样性可归因于潜在的遗传变异， $k$  为 SNP 总数， $n$  为样本量<sup>[10]</sup>。 $F$  统计量  $> 10$  的 SNP 被认为具有足够的强度降低潜在偏倚。MR 分析前，实施数据协调步骤，将与暴露具有强相关的 SNP 作为工具变量与结果数据进行整合，删除与混杂因素相关的 SNP，使暴露和结局的效应值对应同一效应的等位基因。协调暴露和结局数据后，去除具有中间等位基因频率的回文 SNP。提取纳入研究的信息，包括 SNP 位点的 rs 编号、染色体、染色体上突变位点的位置、效应等位基因、非效应等位基因和效应等位基因频率等。

### 1.4 MR 分析

采用随机效应模型的逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要分析方法<sup>[11]</sup>，其

假设条件是全部 SNP 作为有效工具变量，计算效应大小的加权平均值，获得暴露与结果的关联度。加权中位数法 (weighted median, WME)、MR-Egger 回归法、简单众数法 (simple mode, SM) 和加权众数法 (weighted mode, WM) 作为补充方法，验证 MR 分析结果的可靠性和稳定性。WME 在至少 50% 的信息来自有效工具变量时，能提供有效的估计值<sup>[12]</sup>；MR-Egger 回归法评估所选工具变量是否存在水平多效性<sup>[13]</sup>；SM 和 WM 代表具有相似因果效应的 SNP 聚集，并返回大多数聚类 SNP 的因果效应估计<sup>[11]</sup>。

采用 Cochran Q 检验评估工具变量之间的异质性。通过漏斗图的对称性判断结果的稳定性。采用留一法分析单个 SNP 对结果的影响。

### 1.5 统计分析

采用 R 4.3.1 软件和 R Studio (2022.06.1-524) 统计分析，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多重检验采用 Bonferroni 法校正 P 值， $P < 7.812 \times 10^{-4}$  (0.05/

64) 提示因果关系的强有力证据； $7.812 \times 10^{-4} \leq P < 0.05$  提示因果关系的暗示性证据。

## 2 结果

IVW 分析结果显示，4 种食物与 3 种动脉粥样硬化存在因果关系，即摄入干果与外周动脉粥样硬化、其他动脉粥样硬化风险降低有关，摄入奶酪与外周动脉粥样硬化风险降低有关，摄入咖啡与冠状动脉粥样硬化风险升高有关，摄入酒精与其他动脉粥样硬化风险升高有关 (均  $P < 0.05$ )。其中，干果的 2 项关联提示强有力证据，其他关联均提示暗示性证据。WME、MR-Egger 回归法、SM 和 WM 分析也得出一致的结果。摄入干果、咖啡与动脉粥样硬化关联的异质性较高，但未发现多效性。见表 2。未发现摄入 16 种食物与脑动脉粥样硬化存在统计学关联。敏感性分析结果显示，任何单个 SNP 均不会对总体估计值产生显著影响。漏斗图未显示明显偏倚。

表 2 食物与动脉粥样硬化因果关系的 MR 分析结果  
Table 2 MR analysis of causal relationship between food intake and atherosclerosis

暴露	结局	SNP数量	MR方法	OR值 (95%CI)	P值	多效性检验		异质性检验	
						截距	P值	Q值	P值
干果	外周动脉粥样硬化	39	IVW	0.195 (0.082~0.466)	$2.364 \times 10^{-4}$	0.021	0.390	86	<0.001
			MR-Egger	0.036 (0.001~1.766)	0.103				
			WME	0.272 (0.106~0.696)	0.007				
			SM	0.704 (0.086~5.730)	0.744				
			WM	0.645 (0.102~4.082)	0.644				
干果	其他动脉粥样硬化	39	IVW	0.208 (0.095~0.452)	$7.466 \times 10^{-5}$	0.026	0.235	77	<0.001
			MR-Egger	0.027 (0.001~0.821)	0.045				
			WME	0.182 (0.077~0.429)	<0.001				
			SM	0.152 (0.021~1.076)	0.067				
			WM	0.124 (0.021~0.741)	0.028				
奶酪	外周动脉粥样硬化	61	IVW	0.575 (0.380~0.870)	0.009	-0.009	0.541	76	0.077
			MR-Egger	0.987 (0.167~5.829)	0.989				
			WME	0.646 (0.374~1.117)	0.118				
			SM	0.801 (0.193~3.320)	0.761				
			WM	0.821 (0.163~4.133)	0.812				
咖啡	冠状动脉粥样硬化	38	IVW	1.645 (1.099~2.462)	0.015	0.004	0.543	71	<0.001
			MR-Egger	1.317 (0.582~2.983)	0.513				
			WME	1.392 (0.910~2.128)	0.127				
			SM	1.446 (0.549~3.810)	0.460				
			WM	1.446 (0.922~2.269)	0.117				
酒精	其他动脉粥样硬化	92	IVW	1.269 (1.032~1.561)	0.024	0.005	0.543	106	0.135
			MR-Egger	1.051 (0.554~1.996)	0.879				
			WME	1.166 (0.872~1.560)	0.300				
			SM	0.980 (0.502~1.912)	0.953				
			WM	0.933 (0.531~1.636)	0.808				

### 3 讨论

本研究采用 MR 方法分析了 16 种食物与 4 种动脉粥样硬化的因果关系, 结果显示, 摄入干果与外周动脉粥样硬化、其他动脉粥样硬化风险较低有关, 摄入奶酪与外周动脉粥样硬化风险较低有关, 摄入咖啡与冠状动脉粥样硬化风险较高有关, 摄入酒精与其他动脉粥样硬化风险较高有关。

摄入奶酪、干果是动脉粥样硬化的保护因素。乳制品含有中链和奇链饱和脂肪酸、天然反式脂肪酸、支链氨基酸、维生素 K 和钙等有益成分, 可以预防动脉粥样硬化<sup>[14]</sup>。发酵乳制品的益生菌在降低包括心血管疾病在内的慢性病风险方面发挥重要作用<sup>[15]</sup>。干果纤维含量高, 脂肪含量低, 是各种微量营养素的来源。有研究表明, 摄入葡萄干可减轻与动脉粥样硬化相关的风险因素, 包括血浆脂质、炎症细胞因子水平、餐后血糖和收缩压<sup>[16-17]</sup>。此外, 许多干果含有丰富的维生素, 可与自由基相互作用, 抵消对低密度脂蛋白等大分子的氧化损伤, 从而降低风险<sup>[18-19]</sup>。

摄入酒精和咖啡是动脉粥样硬化的危险因素。既往研究表明, 饮用咖啡是冠状动脉疾病的保护因素, 与冠状动脉粥样硬化发病率较低有关<sup>[20]</sup>。但也有研究发现, 当每天饮用咖啡超过 5 杯时, 这种保护作用会减弱<sup>[21]</sup>。大量饮用咖啡与高血压风险增加、血浆同型半胱氨酸水平升高有关<sup>[22]</sup>。此外, 未经过滤的咖啡含有大量咖啡因, 会提高血清总胆固醇浓度<sup>[23]</sup>。所以, 饮用咖啡与动脉粥样硬化风险之间的关系可能受到摄入量的影响。摄入酒精产生的影响与咖啡相似<sup>[24]</sup>。适量饮酒对血脂、血糖和胰岛素代谢, 以及炎症和凝血功能均有积极影响<sup>[25]</sup>, 但摄入量较高, 会升高血压, 诱发脂肪肝, 破坏胰岛素敏感性, 还会升高血糖和血脂水平<sup>[26-27]</sup>。

本研究的局限性是 GWAS 数据来源于欧洲人群, 结果外推性受限。研究人员在解释本研究结果时须谨慎, 某些食物的 MR 分析结果与既往研究不一致, 可能与研究人群、饮食模式及特定食物的差异有关。尽管不同类型的动脉粥样硬化具有相同的发病机制, 但其发病率仍不同<sup>[28]</sup>, 解释不同食物摄入对不同类型动脉粥样硬化的因果效应机制仍是一项挑战, 有待进一步探索。

#### 参考文献

[1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>.

- [2] FOROUHI N G, KRAUSS R M, TAUBES G, et al. Dietary fat and cardio metabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance [J/OL]. *BMJ*, 2018, 361 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2139>.
- [3] KEY T J, APPLEBY P N, BRADBURY K E, et al. Consumption of meat, fish, dairy products, and eggs and risk of ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2019, 139 (25): 2835-2845.
- [4] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J/OL]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.3>.
- [5] ZHOU R, ZHANG L, SUN Y, et al. Causal associations between dietary habits and chronic pain: a two-sample Mendelian randomization study [J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.3390/nu15173709>.
- [6] RICCARDI G, GIOSUÈ A, CALABRESE I, et al. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (5): 1188-1204.
- [7] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318 (19): 1925-1926.
- [8] 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/OL]. *PLoS Med*, 2015, 12 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001779>.
- [9] MACHIELA M J, CHANOCK S J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31 (21): 3555-3557.
- [10] BURGESS S, THOMPSON S G. CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40 (3): 755-764.
- [11] 高亚南, 徐涯鑫, 朱宇倩, 等. 克罗恩病与衰弱的双向孟德尔随机化研究 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (11): 943-947.
- [12] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. *Epidemiology*, 2017, 28 (1): 30-42.
- [13] 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.
- [14] MOZAFFARIAN D, WU J. Flavonoids, dairy foods, and cardiovascular and metabolic health: a review of emerging biologic pathways [J]. *Circ Res*, 2018, 122 (2): 369-384.
- [15] ZHANG K, CHEN X G, ZHANG L, et al. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60 (7): 1189-1194.
- [16] PUGLISI M J, VAISHNAV U, SHRESTHA S, et al. Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines [J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2008, 7 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-14>.

- 修正版) [J]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2 (1): 64-68.
- [2] 王丹丹, 贾慧聪, 杜恩宇. 北京市重大突发公共卫生事件特征分析及风险评估研究 [J]. 安全, 2024, 45 (2): 14-21.
- [3] 阮倩倩, 孙九峰. 我国登革热疾病负担研究进展 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2023, 44 (5): 721-727.
- [4] 李克莉, 冯子健, 倪大新. 中国突发公共卫生事件发现与报告及时性的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30 (3): 265-268.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 国家突发公共卫生事件应急预案 [EB/OL]. [2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3577/201501/a32bbe5e9b7e4478aded668f0338c027.shtml>.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 国家突发公共卫生事件相关信息报告管理工作规范 (试行) [EB/OL]. [2024-04-30]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=31353>.
- [7] 吴晨, 吴昊澄, 丁哲渊, 等. 浙江省学校突发公共卫生事件特征分析 [J]. 预防医学, 2018, 30 (1): 16-21.
- [8] 王心怡, 吴昊澄, 鲁琴宝, 等. 2012—2021年浙江省学校突发公共卫生事件及相关信息分析 [J]. 预防医学, 2022, 34 (9): 870-875.
- [9] 邓舒, 滕雪娇, 赵玉秋, 等. 2018—2022年安徽省突发公共卫生事件流行特征分析 [J]. 热带病与寄生虫学, 2023, 21 (3): 130-134, 140.
- [10] 翁熹君, 王锐, 王霄晔, 等. 2014—2016年全国学校 (托幼机构) 传染性突发公共卫生事件流行特征分析 [J]. 疾病监测, 2019, 34 (5): 446-450.
- [11] 周萍, 周宁, 武治国. 2016—2020年天津市突发公共卫生事件流行病学分析 [J]. 职业与健康, 2022, 38 (11): 1563-1566.
- [12] 鲁琴宝, 丁哲渊, 吴昊澄, 等. 2019年浙江省学校诺如病毒胃肠炎暴发疫情分析 [J]. 疾病监测, 2021, 36 (8): 806-810.
- [13] 李超, 李君钊, 施国庆. 我国猴痘疫情防控面临的挑战和对策 [J]. 中国热带医学, 2024, 24 (1): 49-52.
- [14] 王亚丽, 黎丹, 任瑞琦, 等. 我国猴痘疫情输入和本地传播风险评估 [J]. 疾病监测, 2023, 38 (8): 905-908.
- [15] 陈颖萍, 邓璇, 何寒青, 等. 浙江省水痘暴发疫情流行特征分析 [J]. 预防医学, 2020, 32 (4): 366-368, 372.
- [16] 王森, 曾祥, 张一平, 等. 中国 2007—2021年水痘突发公共卫生事件流行病学特征 [J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29 (3): 274-279.
- [17] 马婉婉, 龚磊, 吴家兵, 等. 安徽省 2023年度突发事件公共卫生风险评估报告 [J]. 安徽预防医学杂志, 2023, 29 (1): 23-28.
- [18] 邓璇, 刘蕊蕊, 周洋, 等. 2019—2022年浙江省水痘突发疫情概况及突破病例相关因素分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58 (3): 315-324.

收稿日期: 2024-03-25 修回日期: 2024-04-30 本文编辑: 徐文璐

## (上接第486页)

- [17] BAYS H, WEITER K, ANDERSON J. A randomized study of raisins versus alternative snacks on glycemic control and other cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Phys Sportsmed, 2015, 43 (1): 37-43.
- [18] KIM K, VANCE T M, CHEN M H, et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with all-cause and cardiovascular disease death of US adults [J]. Eur J Nutr, 2018, 57 (7): 2469-2476.
- [19] 姚丽, 张晓冬, 范松华, 等. 血小板高反应性、坚果消费状况与大动脉粥样硬化性脑梗死复发的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14 (10): 998-1003.
- [20] CHOI Y, CHANG Y, RYU S, et al. Coffee consumption and coronary artery calcium in young and middle-aged asymptomatic adults [J]. Heart, 2015, 101 (9): 686-691.
- [21] DING M, BHUPATHIRAJU S N, SATIJA A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Circulation, 2014, 129 (6): 643-659.
- [22] ZHANG Z Z, HU G, CABALLERO B, et al. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93 (6): 1212-1219.
- [23] URGERT R, KATAN M B. The cholesterol-raising factor from coffee beans [J]. Annu Rev Nutr, 1997, 17: 305-324.
- [24] COSTANZO S, DI CASTELNUOVO A, DONATI M B, et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis [J]. Eur J Epidemiol, 2011, 26 (11): 833-850.
- [25] MATHEWS M J, LIEBENBERG L, MATHEWS E H. The mechanism by which moderate alcohol consumption influences coronary heart disease [J/OL]. Nutr J, 2015, 14 [2024-04-27]. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0011-6>.
- [26] O'KEEFE E L, DINICOLANTONIO J J, O'KEEFE J H, et al. Alcohol and CV health: Jekyll and Hyde J-curves [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2018, 61 (1): 68-75.
- [27] 黄文, 何亮, 傅玲娟, 等. 动脉粥样硬化性心血管疾病高危人群血脂控制达标的影响因素研究 [J]. 预防医学, 2023, 35 (10): 834-839.
- [28] CHATZIKONSTANTINO A, EBERT A D, SCHOENBERG S O, et al. Atherosclerosis in intracranial, extracranial, and coronary arteries with aortic plaques in patients with ischemic stroke of undetermined etiology [J]. Int J Neurosci, 2015, 125 (9): 663-670.

收稿日期: 2024-02-08 修回日期: 2024-04-27 本文编辑: 徐文璐