

微量营养素与肠易激综合征的孟德尔随机化研究

章媛媛^{1, 2}, 徐鹤翔³, 李明^{1, 2}

1. 安徽中医药大学第一附属医院肛肠科, 安徽 合肥 230601; 2. 上海中医药大学附属曙光医院安徽医院肛肠科, 安徽 合肥 230031; 3. 安徽医科大学第三附属医院感染科, 安徽 合肥 230061

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化(MR)方法探究微量营养素与肠易激综合征(IBS)的因果关系, 为IBS防治提供依据。**方法** 通过布里斯托大学MRC综合流行病学部门公开全基因组关联研究(GWAS)数据库和英国生物银行数据库收集14种微量营养素(铜、硒、锌、铁、镁、钙、钾、叶酸、维生素C、维生素D、维生素E、维生素B₆、维生素B₁₂和胡萝卜素)的GWAS资料, 通过FinnGen R10数据库收集IBS的GWAS资料。采用两样本双向MR方法分析微量营养素与IBS的因果关系, 以逆方差加权法为主要分析方法; 采用Cochran Q检验评估工具变量间的异质性; 采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验评估水平多效性; 采用留一法和漏斗图分析结果的稳定性。**结果** 正向MR分析结果显示, 维生素B₁₂与IBS存在统计学关联($OR=1.523$, $95\%CI: 1.093 \sim 2.213$), 其他13种微量营养素与IBS未见统计学关联(均 $P>0.05$); 反向MR分析结果显示, IBS与14种微量营养素未见统计学关联(均 $P>0.05$)。敏感性分析未发现工具变量间的异质性和水平多效性(均 $P>0.05$), 留一法和漏斗图提示结果稳健。**结论** 高水平维生素B₁₂与IBS风险增加有关, 且未发现维生素B₁₂与IBS的反向因果关系。

关键词: 肠易激综合征; 微量营养素; 孟德尔随机化

中图分类号: R151.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 04-0378-04

Association between micronutrients and irritable bowel syndrome: a Mendelian randomization study

ZHANG Yuanyuan^{1, 2}, XU Hexiang³, LI Ming^{1, 2}

1. Department of Anorectal Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medical, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of Anorectal Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Shuguang Hospital Anhui Hospital, Hefei, Anhui 230031, China; 3. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China

Abstract: Objective To explore the causal association between micronutrients and irritable bowel syndrome (IBS) using a Mendelian randomization (MR) method, so as to provide the evidence for formulating prevention and treatment measures for IBS. **Methods** Genome-wide association studies (GWAS) summary data for 14 micronutrients (copper, selenium, zinc, iron, magnesium, calcium, potassium, folate, vitamin C, vitamin D, vitamin E, vitamin B₆, vitamin B₁₂, and carotene) were collected from the MRC Integrative Epidemiology Unit at the University of Bristol GWAS data and the UK Biobank data. GWAS data for IBS were obtained from the FinnGen R10 database. A bidirectional two-sample MR analysis was conducted to assess the causal relationships between micronutrients and IBS, with the inverse-variance weighted method as the primary analytical approach. Heterogeneity among instrumental variables was evaluated using Cochran's Q test. Horizontal pleiotropy was assessed via MR-Egger regression and the MR-PRESSO test. The robustness of the results was examined using leave-one-out and funnel plot. **Results** Forward MR analysis revealed a statistically signifi-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.04.012

基金项目: 安徽省“十四五”省级中医优势专科建设项目(皖中医药服务秘-2021-71)

作者简介: 章媛媛, 硕士研究生在读, 主治医师, 主要从事肛门直肠疾病的基础和临床研究工作

通信作者: 李明, E-mail: 191551349@qq.com

cant association between vitamin B₁₂ and IBS ($OR=1.523$, $95\%CI$: $1.093-2.213$), while no significant associations were observed for the other 13 micronutrients (all $P>0.05$). Reverse MR analysis showed no significant association between IBS and any of the 14 micronutrients (all $P>0.05$). Sensitivity analyses revealed no evidence of heterogeneity or horizontal pleiotropy among the instrumental variables (all $P>0.05$). The robustness of the findings was supported by leave-one-out and funnel plot. **Conclusion** Higher vitamin B₁₂ level is associated with an increased risk of IBS, but no reverse causal relationship between vitamin B₁₂ and IBS has been found.

Keywords: irritable bowel syndrome; micronutrient; Mendelian randomization

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种以腹部不适和排便习惯改变为特征的慢性功能性疾病, 患病率为 4.1%^[1]。目前 IBS 的病因和发病机制尚未明确, 有研究认为微量营养素可能与 IBS 的发生发展密切相关^[2-3]。微量营养素主要指维生素和微量元素 (如铁、铜和锌等), 是人体不可缺少的成分, 在多种生理和病理过程中发挥作用。BEK 等^[4]研究发现, IBS 患者易出现多种微量营养素缺乏, 维生素 B₂、维生素 D、钙和铁水平均低于非 IBS 患者; 另一项研究显示, 微量营养素摄入不足可能与 IBS 患者胃肠道症状及肠外症状的发生相关^[5]。但研究大多基于临床观察或实验研究, 易受到混杂偏倚和反向因果关系的干扰, 且尚未直接探讨各类微量营养素与 IBS 的因果关系, 影响研究结果的准确性和可靠性。本研究采用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法分析 14 种微量营养素与 IBS 的因果关系, 为 IBS 防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

铜、硒和锌的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 资料来源于布里斯托大学 MRC 综合流行病学部门 (Integrative Epidemiology Unit, IEU) 的公开数据库 IEU Open GWAS, 包含 2 603 名研究对象, 2 543 646 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点并且校正了性别、年龄和家庭内血缘关系等因素。铁、镁、钙、钾、叶酸、维生素 C、维生素 D、维生素 E、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和胡萝卜素的 GWAS 资料来源于英国生物银行数据库, 包含 64 979 名研究对象, 9 851 867 个 SNP。IBS 的 GWAS 资料来源于 FinnGen R10 数据库, 包含 10 329 例病例和 329 381 名对照, 21 304 585 个 SNP。样本均为欧洲人群, 各数据库间无样本重复。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

本研究采用两样本双向 MR 方法探讨微量营养

素与 IBS 的因果关系, 严格按照 MR 研究报告指南^[6] 报告。MR 方法的有效性依赖于以下 3 个假设^[7]: (1) 工具变量必须与暴露强相关; (2) 工具变量独立于所有已知或未知的混杂因素; (3) 工具变量仅通过暴露对结局产生影响。

1.2.2 工具变量筛选

以 $P<5\times 10^{-6}$ 为显著性阈值筛选 SNP。采用 Clump 函数, r^2 设为 0.001, kb 设为 10 000, 排除暴露数据集中连锁不平衡的 SNP。使用以下公式计算每个 SNP 的 F 统计量: $F=R^2(N-k-1)/k(1-R^2)$, $R^2=2\times\beta^2\times(1-EAF)\times EAF/[2\times\beta^2\times(1-EAF)\times EAF+2\times SE^2\times N\times(1-EAF)\times EAF]$, 其中 R^2 表示所选 SNP 解释的暴露方差, N 表示样本量, k 表示工具变量数量, β 表示等位基因效应值, EAF 表示效应等位基因频率, SE 表示标准误差。排除 $F<10$ 的 SNP 以避免弱工具变量偏倚。从结局数据集中提取上述筛选的 SNP, 缺失的 SNP 用具有高度连锁性的 SNP 代替 ($r^2>0.8$), 删除无替代位点的 SNP 和回文序列, 汇总暴露和结局数据集, 剔除与结局直接相关的 SNP ($P<5\times 10^{-6}$)。采用 PhenoScanner 数据库排除与结局及混杂因素相关的 SNP。最后, 采用 MR-PRESSO 检验排除具有水平多效性的离群值, 确保结果的可信度。经过上述流程筛选剩下的 SNP 即为工具变量。

1.2.3 MR 分析

采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、简单模式法、加权模式法、加权中位数法和 MR-Egger 回归法分析 14 种微量营养素与 IBS 的双向因果关系, 以 IVW 为主要分析方法。分析结果以 OR 值及其 $95\%CI$ 表示, 以 $P<0.05$ 表示有统计学关联。采用 R 4.1.3 软件的 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 程序包统计分析。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估工具变量间的异质性, 以 $P>0.05$ 表示无异质性, 采用固定效应模型分析; 反之采用随机效应模型分析。采用留一法评估每个 SNP 对 MR 分析结果的影响。采用 MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 回归法评估水平多效性。采用漏斗图

评估结果的稳定性。

2 结 果

2.1 微量营养素与 IBS 的正向 MR 分析

IVW 分析结果显示,仅维生素 B₁₂与 IBS 有统计学关联 ($P<0.05$),其他 4 种方法分析结果均未发

现统计学关联,但和 IVW 结果方向一致。敏感性分析结果显示, Cochran Q 检验未发现工具变量间存在异质性 (均 $P>0.05$), MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验均未发现水平多效性 (均 $P>0.05$), 留一法未发现单个 SNP 影响总体效应值, 漏斗图分布对称, 提示结果稳健可靠。见表 1。

表 1 微量营养素与 IBS 的正向 MR 分析结果
Table 1 Results of forward MR analysis of micronutrients on IBS

暴露	结局	IVW 分析结果		Cochran Q 检验	MR-Egger 回归法	MR-PRESSO
		OR 值 (95%CI)	P 值	P 值	P 值	检验 P 值
铜	IBS	1.006 (0.967 ~ 1.047)	0.753	0.434	0.229	0.527
硒	IBS	0.963 (0.902 ~ 1.027)	0.250	0.676	0.997	0.673
锌	IBS	1.949 (0.877 ~ 1.026)	0.187	0.182	0.271	0.240
铁	IBS	1.211 (0.877 ~ 1.673)	0.245	0.518	0.433	0.543
镁	IBS	0.955 (0.723 ~ 1.261)	0.743	0.386	0.721	0.408
钙	IBS	1.170 (0.866 ~ 1.581)	0.307	0.163	0.114	0.221
钾	IBS	1.343 (0.989 ~ 1.824)	0.059	0.676	0.997	0.673
叶酸	IBS	1.179 (0.865 ~ 1.607)	0.298	0.301	0.068	0.285
维生素 C	IBS	0.955 (0.667 ~ 1.368)	0.803	0.161	0.269	0.213
维生素 D	IBS	1.107 (0.788 ~ 1.554)	0.559	0.161	0.795	0.176
维生素 E	IBS	0.776 (0.601 ~ 1.001)	0.051	0.659	0.437	0.661
维生素 B ₆	IBS	1.126 (0.853 ~ 1.486)	0.402	0.287	0.725	0.281
维生素 B ₁₂	IBS	1.523 (1.093 ~ 2.213)	0.013	0.947	0.433	0.944
胡萝卜素	IBS	1.190 (0.878 ~ 1.613)	0.261	0.190	0.458	0.200

2.2 微量营养素与 IBS 的反向 MR 分析

IVW 分析结果显示,IBS 与 14 种微量营养素未见统计学关联 (均 $P>0.05$)。敏感性分析结果显示, Cochran Q 检验未发现工具变量间存在异质性 (均 $P>0.05$), MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验结果显示不存在水平多效性 (均 $P>0.05$), 留一法和漏斗图均未发现异常 SNP, 提示结果稳健。见表 2。

3 讨 论

本研究结果显示,维生素 B₁₂ 水平升高与 IBS 风险增加有关,其他 13 种微量营养素与 IBS 未发现统计学关联,敏感性分析显示结果稳健可靠。提示对于 IBS 高危人群,可以及时筛查并控制维生素 B₁₂ 水平。

维生素 B₁₂ 通常与蛋白质结合,进入消化道后胃酸将其与蛋白质分离,释放的钴胺素附着在 R 蛋白上进入十二指肠,随后 R 蛋白被去除,游离的钴胺素与内因子结合,内因子-钴胺素复合物在回肠末端被吸收。既往研究表明,维生素 B₁₂ 的吸收存在饱和和机制^[8],维生素 B₁₂ 过量可能会加重肠道吸收负担。多项 MR 研究发现,高水平维生素 B₁₂ 与结直肠癌发病风险增加相关^[9-10]。本研究通过 MR 分析发现高水

平维生素 B₁₂ 是 IBS 的潜在危险因素,与 YANG 等^[11] 研究结果一致。另外一项动物实验发现,维生素 B₁₂ 缺乏可预防葡聚糖硫酸钠诱导的 C57BL/6 小鼠结肠炎,进一步提示高水平维生素 B₁₂ 可能会增加肠道炎症的风险^[12]。研究推测维生素 B₁₂ 缺乏或过量可能会影响肠道微生物的生长及构成,从而影响肠道疾病的发生发展^[13-14]。

虽然部分研究报道了维生素 D、铁、锌、硒、维生素 B₆ 与 IBS 的关系^[3, 5, 15-17],但多为观察性研究或动物实验,无法推测出直接的因果关系。本研究并未发现这些微量营养素与 IBS 的因果关系,可能是饮食习惯、生物多样性、样本量或临床设计方法存在偏差,导致结果呈阴性。

本研究存在一定局限性。部分微量营养素的样本量有限,可能导致估计值偏差。由于研究数据基于欧洲人群,结果可能不完全适用于其他国家人群,需要谨慎推断和进一步研究。研究基于摘要级的 GWAS 汇总数据而不是个体水平的数据,对影响暴露-结局关系潜在混杂因素的调整受到限制。基于现有数据尚不能进一步分析高水平维生素 B₁₂ 与不同 IBS 分型的关系。

表 2 微量营养素与 IBS 的反向 MR 分析结果
Table 2 Results of reverse MR analysis of micronutrients on IBS

暴露	结局	IVW 分析结果		Cochran Q 检验	MR-Egger 回归法	MR-PRESSO
		OR 值 (95%CI)	P 值	P 值	P 值	检验 P 值
IBS	铜	1.223 (0.816 ~ 1.834)	0.330	0.442	0.194	0.580
IBS	硒	0.898 (0.536 ~ 1.505)	0.683	0.231	0.277	0.335
IBS	锌	1.254 (0.825 ~ 1.907)	0.289	0.335	0.617	0.482
IBS	铁	0.990 (0.949 ~ 1.032)	0.631	0.138	0.241	0.095
IBS	镁	0.983 (0.947 ~ 1.020)	0.361	0.333	0.738	0.266
IBS	钙	0.990 (0.956 ~ 1.025)	0.566	0.585	0.672	0.679
IBS	钾	0.975 (0.941 ~ 1.009)	0.152	0.477	0.679	0.520
IBS	叶酸	0.976 (0.941 ~ 1.012)	0.184	0.405	0.315	0.409
IBS	维生素 C	0.985 (0.946 ~ 1.026)	0.485	0.208	0.759	0.211
IBS	维生素 D	0.995 (0.960 ~ 1.031)	0.775	0.919	0.414	0.944
IBS	维生素 E	0.988 (0.949 ~ 1.030)	0.572	0.194	0.545	0.249
IBS	维生素 B ₆	0.973 (0.939 ~ 1.008)	0.128	0.494	0.480	0.535
IBS	维生素 B ₁₂	0.997 (0.957 ~ 1.039)	0.891	0.184	0.808	0.253
IBS	胡萝卜素	0.991 (0.953 ~ 1.031)	0.672	0.248	0.044	0.301

参考文献

[1] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (1): 99–114.

[2] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10263): 1675–1688.

[3] HE Z X, CHEN H N, CHEN Y, et al. Selenium deficiency induces irritable bowel syndrome: analysis of UK Biobank data and experimental studies in mice [J/OL]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 281 [2025-03-09]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116604>.

[4] BEK S, TEO Y N, TAN X H, et al. Association between irritable bowel syndrome and micronutrients: a systematic review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (8): 1485–1497.

[5] ROTH B, LARSSON E, OHLSSON B. Poor intake of vitamins and minerals is associated with symptoms among patients with irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (7): 1253–1262.

[6] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR Statement [J]. *JAMA*, 2021, 326 (16): 1614–1621.

[7] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review [J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10 (4): 486–496.

[8] ADAMS J F, ROSS S K, MERVYN L, et al. Absorption of cyanocobalamin, coenzyme B₁₂, methylcobalamin, and hydroxocobalamin at different dose levels [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1971, 6 (3): 249–252.

[9] KIM J Y, SONG M, KIM M S, et al. An atlas of associations between 14 micronutrients and 22 cancer outcomes: Mendelian randomization analyses [J]. *BMC Med*, 2023, 21 (1): 1–12.

[10] TSILIDIS K K, PAPADIMITROU N, DIMOU N, et al. Genetically predicted circulating concentrations of micronutrients and risk of colorectal cancer among individuals of European descent: a Mendelian randomization study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113 (6): 1490–1502.

[11] YANG H, SONG J, LI A, et al. Genetically predicted levels of folate, vitamin B₁₂, and risk of autoimmune diseases: a Mendelian randomization study [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14 [2025-03-09]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139799>.

[12] BENIGHT N M, STOLL B, CHACKO S, et al. B-vitamin deficiency is protective against DSS-induced colitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301 (2): 249–259.

[13] HOSSAIN K S, AMARASENA S, MAYENGBAM S. B vitamins and their roles in gut health [J/OL]. *Microorganisms*, 2022 [2025-03-09]. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061168>.

[14] KELLY C J, ALEXEEV E E, FARB L, et al. Oral vitamin B₁₂ supplement is delivered to the distal gut, altering the corrinoid profile and selectively depleting Bacteroides in C57BL/6 mice [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10 (6): 654–662.

[15] ROTH B, OHLSSON B. Overweight and vitamin D deficiency are common in patients with irritable bowel syndrome: a cross-sectional study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24 (1): 296–311.

[16] BAHRAMI A, GONOODI K, KHAYYATZADEH S S, et al. The association of trace elements with premenstrual syndrome, dysmenorrhea and irritable bowel syndrome in adolescents [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 233: 114–119.

[17] LIGAARDEN S C, FARUP P G. Low intake of vitamin B₆ is associated with irritable bowel syndrome symptoms [J]. *Nutr Res*, 2011, 31 (5): 356–361.

收稿日期: 2025-01-09 修回日期: 2025-03-09 本文编辑: 徐文璐