

## 智慧树下孟德尔,智慧树上结因果,进展多又多

陈媛媛

北京大学公共卫生学院 100191

通信作者:陈媛媛, Email:1710306242@pku.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.028

酒,在现代社会中扮演着十分重要的角色。大家都在说:“小酌怡情,大饮伤身”,喝一点小酒,对身体有利无害。与此同时,西方的研究一直以来都表明,随着饮酒量的上升,死亡风险都是先下降再上升<sup>[1]</sup>。然而,小酌一两杯是不是真的对健康有好处呢?

一直以来,流行病学研究都面临着一个十分棘手的问题:传统的研究方法得出的结果到底是相关还是因果关系<sup>[2-3]</sup>。之前,我们常用的分析方法大多为分析“相关”关系,如身高与体重相关,身高越高,一般体重也越重。但这样的方法无法让我们得出清晰的因果关系。比如,T恤的销量与冰激凌的销量有关,T恤卖的越多,冰激凌也卖的越好,但不能由此得出是T恤为冰激凌带来了更好的销量。而这背后的“操盘手”其实是气温,是气温的升高导致了T恤和冰激凌销量的共同增长,气温的升高才是真正的原因所在。拿前面饮酒的例子来说,或许实际上那些喜欢小酌两杯的人,同时也热爱生活、心情好、喜欢锻炼等,是后面的这些原因降低了他们的患病风险,而非酒精的功劳。如果让这些把喝酒的时间拿来散散步,患病的风险可能还会小得多。这就是一直以来都困扰着研究者的混杂因素的影响。而正是在想办法排除了这些可能的混杂因素后,在国际权威的医学杂志《柳叶刀》上发表的研究指出:酒,还是不喝为好。

2019年5月4日,北京大学医学部公共卫生学院的一项研究运用了孟德尔随机化方法,排除了混杂因素的影响后发现,酒精的摄入量越高,患病风险也越高<sup>[4]</sup>。而酒精,确实确实是造成患病风险上升的背后元凶之一。

那么,孟德尔随机化是什么?什么方法这么厉害能拨开重重迷雾直击背后的真正元凶?

孟德尔随机化法的核心,就是要找到一个“神器”(工具变量)来剔除混杂因素的影响。这个“神器”得满足3个条件:1个“有关”和2个“无关”。以前文提到的饮酒与死亡风险的关系为例,其需要满足:①只与饮酒量有关(变量A);②与死亡风险的提高无关(结果B);③与既影响饮酒又影响死亡风险的因素无关(混杂因素C等)。在满足了这“约法三章”后,它才能成为一个合格的“神器”<sup>[1-3]</sup>。

说了这么多,研究里运用的“神器”到底是什么?

那就是我们的基因。现在的科学发展已经告诉我们,你的基因决定了你的酒量,而你的酒量又与你平常喝多少密切相关,这就满足了第一个“有关”。而根据孟德尔基因定律,父母在将基因传递给我们的时候,在一定程度上是随机分配的。这样一来,这个随机因素就能够为我们创造2个“无关”条

件:酒量基因长什么样与你的死亡风险(结果B)、长大后是否从事“996行业”而整天久坐加班(混杂因素C)并无关系。

满足了这3个条件,我们就能通过计算基因(工具变量)与饮酒量(变量A)的关系,从而计算饮酒量(变量A)与死亡风险(结果B)的关系,算出单单因为饮酒可使死亡风险升高多少。这时候得出的关联,就是明明白白的因果关系了。

这就是孟德尔随机化。

现如今,已经有很多研究运用这个巧妙的孟德尔随机化方法推动了科学的发展,发挥出作为天然随机对照研究的优势:如人们曾经认为,高HDL能预防心脏病的发作,因为研究发现,人体血流中的HDL浓度越高,心脏病发作的风险越低。但按着这个理论研发的药物无一例外都失败了。而在运用了孟德尔随机化方法后,2012年一项大型国际合作研究结果显示<sup>[5]</sup>:在剔除了混杂因素后,提高HDL水平,实际上并不能减小患高血压的概率,解释了药物失败的原因。

除此之外,对于许多出于伦理道德、因地制宜等因素而无法进行的干预研究,有了孟德尔随机化方法,我们不用在实验室里与小动物们打交道也能得到可靠的结果。

随着科学的发展,我们越了解自己的身体,越能按着健康的生活方式精致地过好每一天。而这背后,是研究方法的不断推陈出新,研究人员的默默付出、弥补缺陷、不断创新、造福大众。最后,感谢孟德尔随机化方法的发明,更感谢为科学进步贡献一己之力的人们!

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 王莉娜, Zhang ZF. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(4): 547-552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.027.
- [2] 高雪, 王慧, 王彤. 孟德尔随机化中多效性偏倚校正方法简介[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(3): 360-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.020.
- [3] Gao X, Wang H, Wang T. Review on correction methods related to the pleiotropic effect in Mendelian randomization [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(3): 360-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.020.
- [4] 秦雪英, 陈大方, 胡永华. 孟德尔随机化方法在流行病学病因推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(7): 630-633.
- [5] Qin XY, Chen DF, Hu YH. Application of Mendelian randomization in the etiological study [J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(7): 630-633.
- [6] Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China [J]. Lancet, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31772-0.
- [7] Abecasis G. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study [J]. Lancet, 2012, 380(9841): 1989-1990. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2.

(收稿日期:2019-09-23)  
(本文编辑:李银鸽)