

· 方法介绍 ·

基于 GWAS 汇总数据校正横向多效性的单变量孟德尔随机化方法简介*

山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室(030001) 景佳蕊 彭刘庆 何思敏 高雪 王彤[△]

【摘要】 孟德尔随机化以遗传变异作为工具变量为利用观察性研究资料进行因果关联研究提供了有效的途径,近年来得益于大规模全基因组关联研究的快速发展,积累了数千甚至数百万种遗传变异与表型之间的关联,使得孟德尔随机化被广泛应用于医学领域。为增加遗传变异对感兴趣暴露的解释程度,孟德尔随机化基于大样本的多个单核苷酸多态性位点作为遗传变异工具变量,但随着纳入的遗传变异数目的增多,引入无效工具变量的可能性也越大,遗传变异的多效性偏倚也更为常见。多效性分为相关和不相关两类,本文介绍了基于汇总数据校正两种多效性的单变量孟德尔随机化方法,并总结其优缺点,为实际应用中的方法选择提供参考。

【关键词】 多效性 孟德尔随机化 因果推断

【中图分类号】 R195.1

【文献标识码】 A

DOI 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.032

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)使用与暴露相关的遗传变异作为工具变量,推断暴露和结局之间的因果关系,在满足一定假设条件下能够有效克服混杂和逆向因果所导致的偏倚^[1]。通常情况下,获取遗传变异的大样本个体数据花费较大,因此越来越多的MR方法以汇总统计量为基础进行因果推断。汇总数据是指由全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)中获得的遗传变异与性状关联关系的汇总统计量(关联估计值、标准误、显著性P值等)。

MR依赖于三个核心假设:①关联性假设:遗传变异与感兴趣的暴露相关;②独立性假设:遗传变异与影响“暴露—结局”关联关系的混杂不相关;③排他性假设:遗传变异只能通过感兴趣的唯一暴露影响结局,即“遗传变异—暴露—结局”通路(图1)。遗传变异满足三个核心假设是MR方法获得有效的因果效应估计的关键^[2],然而随着纳入的遗传变异数目的增多,引入无效工具变量(无法满足核心假设的遗传变异)的可能性也越大,遗传变异的多效性(pleiotropy effect)是造成工具变量无效的常见原因之一^[3]。遗传多效性分为两类:横向多效性和纵向多效性。纵向多效性是指遗传变异作为工具变量通过“暴露—结局”关联关系的中介因子影响结局,并不会导致遗传变异通过其他路径对结局产生影响,因此不会违背工具变量的核心假设,其因果估计效应独立且无偏倚^[4]。而横向多效性是指遗传变异通过除特定“遗传变异—暴露—结局”路径之外的其他通路对结局产生影响^[5-6],

遗传变异通过U影响X、Y,即G对Y的水平效应 α 与G对X的效应 γ 相关(相关多效性),导致违背独立性假设;遗传变异对X和Y的影响是通过不同的机制,即遗传变异对Y的水平效应 α 与对X的效应 γ 不相关(不相关多效性),导致违背排他性假设(图1)。无论何种情况,该遗传变异作为工具变量都是无效的^[5-6]。若仍采用基于所有工具变量均有效的假设下的MR模型进行估计,必然会导致所研究的因果通路的效应估计出现偏倚, I型错误率增加^[7]。后文多效性特指能给因果效应估计带来偏倚的横向多效性。

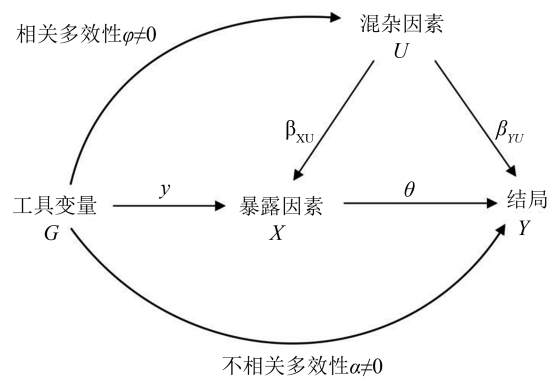


图1 MR核心假设、相关多效性、不相关多效性

解决横向不相关多效性的方法

1. 对多效性工具变量去除或降权处理的方法

Rees 等于 2019 年提出最小绝对值收敛和选择算子惩罚的孟德尔随机化方法(MR approach using lasso penalization, MR-LASSO)^[8],与MR-Egger回归^[9]方法类似引入截距项,利用LASSO回归的稀疏性^[10]来识别并剔除无效工具变量,在逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)^[11]基础上进行因果效

* 基金项目: 国家自然科学基金(82373692;82073674);山西省基础研究项目(20210302124186);山西省科技重大专项(202102130501003;202005D121008)

[△]通信作者: 王彤, E-mail: tongwang@sxmu.edu.cn

应估计。与 Egger 回归在整体回归方程中给出平均多效性效应估计的截距不同, MR-LASSO 在 IVW 基础上为每个遗传变异加一个额外的惩罚截距项, 惩罚截距项包含调整参数 λ 和每个遗传变异对结局的多效性效应 α_i 的乘积, 通过最大化交叉验证的似然函数来确定 λ 的最优值。增加 λ , 代表有更多的多效性参数等于零, 则对应的遗传变异包含在分析中, 一步步增加 λ , 直到在分析中包含的变异的比率估计值的异质性有统计学意义为止。但此方法依赖于 LASSO 惩罚的指定候选调整参数值集, 这可能难以先验地确定。Zhu 等于 2018 年提出基于汇总数据的广义孟德尔随机化 (generalized summary data-based MR, GSMR) 模型^[12], 使用 HEIDI 离群值 (heterogeneity in dependent instrument-outlier) 检验去除多效性的工具变量, 并将工具变量间的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 纳入模型。Verbanck 等于 2018 年提出多效性残差和与异质性检验的孟德尔随机化 (MR pleiotropy rESidual sum and outlier, MR-PRESSO) 模型^[13], 用 IVW 框架识别和剔除多效性的工具变量, 假设在剔除离群值后纳入 MR 研究中所有的遗传变异都不具有横向多效性且假设有效的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 超过 50%, 再整合多个有效工具变量的比例估计值获得暴露与结局的无偏估计量, 其中单个遗传变异下因果效应的比例估计值为“工具变量—结局”关联系数与“工具变量—暴露”关联系数的比值^[14]。类似的, 对多效性识别并剔除的方法还有 Dai 等于 2018 年提出的直接效应的全局和个体检验的孟德尔随机化 (global and individual tests for direct effects, GLIDE) 方法^[15]。

2. 对多效性校正与建模的方法

2015 年 Bowden 等提出的 MR-Egger 回归^[9], 是定向横向多效性校正方法的典型代表。它基于 IVW 的估计框架, 将回归截距项引入作为工具变量的横向多效性平均效应, 回归斜率即为校正横向多效性后的“暴露—结局”关联效应估计值。Lin 等 2021 年提出结合 IVW 和 Egger 回归优势的混合回归模型的孟德尔随机化 (combining the strengths of inverse-variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model, MR-mixIE) 方法^[16], 保留了 IVW 和 Egger 回归方法的优点, 提出了模型平均方法估计因果效应值。另外, 2020 年 Zhao 等提出稳健校正的轮廓评分方法 (robust adjusting profile score, RAPS)^[17], 假设多效性服从均数为零、方差未知的正态分布, 用随机效应分布对存在多效性的遗传变异建模, 最终通过轮廓似然函数获得因果效应。此方法对多效性平衡假设敏感, 当多效性工具变量不服从均数为零的正态分布时, RAPS 结果可

能是有偏的。Xu 等在 2021 年提出解决相关多效性和特异多效性的孟德尔随机化 (MR approach accounting for correlated and idiosyncratic pleiotropy, MRCIP) 方法^[18]明确不能违背独立性假设, 与前文相关多效性的定义不符。MRCIP 放宽了排他性假设和 InSIDE 假设, 同时考虑多效性和特异多效性, 定义相关多效性指数 (correlated pleiotropy index, CPI) 来衡量多效性的程度, 用随机效应模型对多效性进行二元正态分布建模, 提出转换的皮尔森残差对工具变量加权, 将较小的权重分配给具有较大的特殊多效性的工具变量, 从而降低无效工具变量的影响, 建立加权似然函数方程, 根据提出的 PRW-EM 算法 [联合 EM (expectation-maximization) 算法^[19] 和对权重进行额外的更新迭代], 不断更新似然方程中未知参数, 使加权对数似然函数最大化的估计为最终因果估计值。受等位基因的影响, 此方法需像 Egger 回归一样, 重新调整遗传关联为一致方向, 确保方法的估计不依赖等位基因的任意选择。2019 年 Rees 等提出稳健回归的孟德尔随机化 (MR approach using robust regression, MR-Robust) 方法^[8], 用随机效应分布对多效性建模, 对存在多效性的工具变量降权, 综合了对多效性建模并降权处理, 最终利用轮廓似然函数对因果估计值做出估计。不像 IVW 的最小二乘法回归那样, 而是用 tukey 损失函数^[20] 和稳健 MM 估计^[21] 结合使用, 其中 MM 估计实现了对影响点的稳健估计, tukey 损失函数实现了对离群值的稳健估计。

3. 基于贝叶斯框架处理多效性的方法

Cheng 等在 2020 年提出解决连锁不平衡和横向多效性的孟德尔随机化 (MR approach accounting for linkage disequilibrium and horizontal pleiotropy, MR-LDP) 方法^[22], 同时考虑了 LD 和横向多效性, 使用额外方差分量来消除横向多效性的影响。其主要思想是用参考面板数据集来帮助重建 LD, 以及用 GWAS 统计量建立联合概率模型, 用参数展开的变分贝叶斯期望最大化算法 (PX-VBEM) 给出因果估计值, 并用校准证据下限 (ELBO) 构建似然比检验, 以评估估计效果的统计显著性。RAPS 和 MR-LDP 都不要求无测量误差假设 (NOME), 其他方法认为测量误差是忽略不计的。同样利用变分期望最大化算法来推断因果效应的后验均值的有 Zhao 等提出的贝叶斯加权孟德尔随机化 (Bayesian weighted MR, BWMR) 方法^[23], 通过放宽 Egger 回归中工具变量具备相同横向多效性的假设, 可以在弱工具变量和多效性工具变量同时存在的情况下得到一致的因果估计。Gkatzionis 等在 2021 年提出扩展的边际汇总统计量的联合分析算法的孟德尔随机化 (joint analysis of marginal summary statistics for Mendelian randomization, JAM-MR)^[24]

方法, 基于贝叶斯框架, 提出一种新的孟德尔随机化的变量选择算法, 用一个损失函数来惩罚有多效性效应的遗传变异, 识别具有同质因果效应估计的遗传变异集, 并使用模型平均进行因果效应估计。此方法需通过参考面板数据集来考虑遗传变异的相关性。除上述以外, 还有 Thompson^[25] 等也对多效性进行了建模, 并使用贝叶斯模型平均来提供估计, 允许关于多效性性质的不确定性; Bucur 等提出的贝叶斯孟德尔随机化 (a Bayesian Mendelian randomization approach, BAYESMR) 方法^[26], 为目标因果估计提供后验分布; Li^[27] 引入了经验分层贝叶斯模型来估计 MR 研究中的因果效应, 通过施加收缩先验来处理多效性效应; Schmidt 等提出 Egger 回归的贝叶斯实现 (Bayesian implementation of the MR-Egger estimator, BMRE) 方法^[28], 通过在截距项中引入弱信息先验来增加因果估计的能力。

在实际应用中, 应该结合无效工具变量所占比例、数据的可用性、遗传变异特点以及前提假设等多方面进行参考, 如对多效性工具变量去除或降权处理的方法只适合无效工具变量较少时; MR-LDP、JAM-MR 等方法需要额外的参考面板数据集; 当存在特异多效性工具变量时可用 MRCIP 方法, 考虑工具变量间连锁不平衡时可用 MR-LDP、GSMR 等方法, 存在弱工具变量时可用 BWMR 方法。由于上述方法均为处理不相关多效性问题的方法, 建议在实际应用中应用不同的方法作敏感性分析。

允许相关多效性存在的方法

加权中位数估计 (weighted median estimator, WME) 方法^[29], 将所有工具变量的比例估计值按照从大到小依次排序, 利用 delta 方法计算每个工具变量的比例估计值的权重、对应的百分位数以及总体经验分布函数。工具变量对整个分布的贡献与其权重成正比, 取该经验分布函数下的中位数作为因果效应估计值。当累积超过 50% 的权重源于有效的遗传变异时, 通过 WME 方法获得的效应估计值是真实因果效应 θ 的一致性估计。

基于众数的方法 (mode-based estimate, MBE)^[30], 前提假设为零众数多效性假设 (zero modal pleiotropy assumption, ZEMPA), 即偏倚项 θ_j 的众数为零时才可得一致的因果效应估计值^[31]。该方法取各个工具变量的比例估计值构造平滑的核密度函数的众数作为最终的因果效应估计值, 考虑到估计精度对于结果的影响, 将每个工具变量的比例估计值的方差倒数作为权重并带入经验核密度函数。实现该方法需要将核密度函数与特定遗传变异的比例估计值相匹配, 并基于重抽样分布的绝对偏差中值计算置信区

间。这个假设相比于 WME 方法中过半数有效工具变量的假设更加宽松。

Burgess 等在 2018 年提出了异质性惩罚模型平均 (heterogeneity-penalized model-averaging, HP-MA)^[32] 方法: 同样也是基于众数的方法, 此方法依赖于 plurality 假设^[33], 将因果效应估计的密度函数构造为非均匀惩罚加权混合分布, 根据遗传变异的所有 $2^J - J - 1$ 个子集 (J 为遗传变异总个数) 计算因果估计, 并利用所有子集的混合正态分布构造似然方程 (正态分布参数根据 IVW 估计其均数及标准差), 对包含具有相似因果估计的遗传变异的子集提高权重, 取加权混合分布的似然值众数为最终的因果估计。此方法由于要计算遗传变异的所有子集, 耗时长且要求遗传变异个数要少。

混合正态分布的孟德尔随机化 (MR contamination mixture, MR-Conmix) 方法^[34]: 假设只有小部分遗传变异是有效工具变量, 在 plurality 假设下给出一致的因果估计。在给定因果估计 θ 的情况下, 以每个遗传变异与 θ 的接近程度判断工具变量的有效性, 接近则为有效工具变量, 反之为无效工具变量。此方法假定有效和无效工具变量分布服从正态分布, 为了解决冗余参数过多带来的参数空间呈指数增长及保证单峰增长, 采用轮廓似然函数方法建立有效工具变量和无效工具变量组合的关于 θ 的单一参数的似然函数, 在不同因果效应 θ 和有效工具变量和无效工具变量不同配置下, 使轮廓似然函数最大化的 θ 即为最终的因果估计值。它用似然函数建立置信区间, 不依赖 bootstrapping 或者参数估计的正态性, 不局限于对称或单一范围内的值, 所以此方法的置信区间可能存在双峰情况, 提示不同因果机制的存在。此方法没有特别严格的假设, 受建模假设影响较小, 依赖于工具变量有效和无效的识别, 对提前规定的无效工具变量的方差 φ^2 敏感, φ^2 会影响工具变量有效性的判断, 如果 φ^2 太大或太小, 变异就不太可能被判断为无效工具变量。

潜在因果变量 (latent causal variable, LCV) 模型^[35]: 通过比较对每个性状的边际效应大小的混合四阶矩 (mixed fourth moments) 选择 SNP, 而不是用阈值, 包含在 GWAS 里的所有 SNP, 甚至允许所有 SNP 均存在多效性。LCV 假设 X 与 Y 之间的基因相关性是由一个未观测到的潜在变量所介导的, 不给出直接的因果估计, 而是给出混杂效应和因果效应的混合估计, 并且用遗传变异因果比例 (genetic causality proportion, GCP) 量化因果关系, GCP 大于 0.6 暗示一种可能的因果关系, 低于 0.6 表明相关多效性。根据交叉性状 LD 得分回归估计的遗传相关性和双变量效应分布估计的混合四阶矩, 计算 GCP 的每个可能

值的检验统计量得到 GCP 的似然函数方程, 利用似然函数和一个均匀的先验分布, 得到 GCP 的后验均值。LCV 需要与暴露不相关的其他变异^[36], 假设只有一个潜在变量, 并且是一个遗传变异变量, 与非遗传混杂变量不同, LCV 不受非遗传混杂的影响。如果研究者简单的想探讨性状间是否由共同遗传预测因子介导, LD 得分回归或者 ICV 可能比运用 MR 要好一些。

基于效应大小混合正态分布的孟德尔随机化方法 (MR approach based on normal-mixture models for effect-size distribution, MR-Mix) 方法^[37]: MR-Mix 方法和 MR-Conmix 方法类似, 此方法将工具变量分为四类: 只直接影响暴露的变异、影响暴露和结局的变异、只对结局有影响的变异、对暴露和结局都无影响的变异。为实现对模型误设的稳健性, 此方法不直接依赖基于模型推断的似然值, 通过正态分布混合模型对总效应减间接效应的残差进行建模, 建立似然函数方程, 最终使有效工具变量贡献的残差概率最大即为最终的因果效应估计值。MR-Mix 方法对遗传变异建模更有灵活性, 但是为了遗传变异正确分类, 往往需要大量的遗传变异。

用汇总效应估计因果的孟德尔随机化 (causal analysis using summary effect estimates, CAUSE) 方法^[38]: CAUSE 可以给出相关多效性的大小, 具有相关多效性的遗传变异的的比例以及每个遗传变异对检验统计量的贡献大小。结局的效应分为暴露对结局的因果效应、相关多效性、不相关多效性三类, 对相关多效性建模时假设 $\varphi\gamma=0$, 假设 SNP 对暴露的直接效应和通过 U 对暴露的间接效应有相同的效应分布, 给出相关多效性大小 (η)、相关多效性变异比例 (q)、真正因果效应 (θ) 先验分布, 利用 GWAS 汇总统计量进行双变量正态分布建模, 自适应网络方法估计后验分布, 用期望对数点后验密度差异 (expected log point-wise posterior density, ΔELPD) 统计量检验因果效应是否有意义以及进行模型选择: 如果 $\Delta\text{ELPD}>0$ 选择因果模型下 (causal model) 的参数估计 (估计出的参数为 θ 、 η 、 q), 反之选择原始模型 (sharing model) 下估计的参数。CAUSE 是首次将相关多效性纳入考虑的方法, 该法注重的是模型选择, 而不是参数估计。其对先验选择敏感, 并且耗时长。

约束极大似然和模型平均 (constrained maximum likelihood and model averaging, cML-MA) 方法^[39]: 依赖于 plurality valid 假设, 不区分相关及不相关多效性, 将这两种统称为无效工具变量效应 r , 因此不会给出相关多效性的比例及具体无效工具变序列。它不像 MR-Mix、CAUSE、MR-Conmix 等方法采用具有更多未知参数的正态混合模型进行估计, 而是只估计

必要参数的最小数量。此方法在 GWAS 数据库中获得变异对暴露和结局的边际效应下 (渐近服从正态分布) 给出对数似然方程, 通过加入无效工具变量个数 K 的约束使对数似然方程最大化, 获得约束性极大似然估计 $c\text{MLE}\hat{\theta}(K)$ 。对于未知参数 K , 在给出真正的因果估计前, 它提出了一种基于 GWAS 汇总数据的贝叶斯信息准则 (BIC) 来选择候选集中的最佳 K 。用类似坐标下降算法迭代更新参数直至收敛。在有限样本下, 考虑到模型选择的不确定性, 提出模型平均的思想, 即在每个候选 K 下进行模型选择, DP 给出多重因果估计值并进行加权平均获得最终估计值, 权重取决于 BIC 模型的值, 权重与 BIC 的值成反比。在此迭代中, BIC 选择出的无效工具变量对因果估计不做贡献 (即剔除无效工具变量)。文中还提出了用数据扰动 (data perturbation, DP) 解决存在样本量小且无效工具变量多的情况, 对于 DP 模型和原模型的选择, 给出了拟合优度检验。

潜在遗传混杂的孟德尔随机化 (a latent heritable confounder MR, LHC-MR) 方法^[40]: LHC 方法构建了标准 MR 的扩展模型, 模型包括相关多效性、不相关多效性、双向因果关系的特殊循环, 可以给出混杂对 X 、 Y 的效应值大小及双向因果效应大小。它假设对 X 、 Y 、 U 的直接效应服从针板先验 (spike-and-slab) 分布^[41], 利用结构方程模型对观察到的 GWAS 汇总统计量的联合效应估计建模, 推导出汇总统计量的特征函数, 并且用快速傅里叶变换方法将特征函数积分得到联合分布函数。为了解决由于 SNP 的相关导致对每个估计的 SNP 过度计数, 用限制性 LD 评分的倒数给每个 SNP 赋权重, 得到加权对数似然方程。通过设置 50~100 个不同的服从参数有效定义域内的均匀分布的开始点, 对似然函数进行计算, 使对数似然方程最大化的参数为最终的参数估计。为了节省时间, 参数估计分两步进行: 第一步先对每个性状的 SNP 多基因型和 LD 评分截距估计, 将第一步估计出的参数固定进而在第二步估计剩下的参数。但 MR-LHC 方法由于双向因果循环的特殊性, 两组不同的参数会导致数据的相同拟合, 从而产生两个全局最优值。一般情况下, 其中一个参数集会因为不符合定义域而自动排除, 但是存在两个参数集都符合定义域的情况下, 由于生物学上的考虑, 选择直接遗传力大于间接遗传力的那一组参数。决定选择哪个参数最优的附加判断还可以是选择因果效应较小的那个 (大的因果效应是不现实的), 或者选择和其他 MR 方法更契合的因果效应估计值。

用相关工具变量解决相关横向多效性的孟德尔随机化 (MR approach accounting for correlated horizontal pleiotropy using correlated instrumental variants, MR-

Corr²) 方法^[42]: 同时考虑了相关多效性和连锁不平衡问题, 使用基于参考面板中的经验相关性的 LDelect^[43] 将整个基因组划分为 L 组, 变异在组内相关, 组间互相独立。它提出了一种正交投影策略, 将直接效应分为线性和正交化两部分, 使用正交投影对 SNP 对暴露的效应和多效性效应的二元正态分布重新参数化, 在分层贝叶斯框架下, 用 spike-slab 给出正交投影的先验消除相关多效性的影响, 采用平行的吉布斯采样算法同时更新 L 个组的变量, 给出因果估计后验均值。MR-Corr² 方法不给出相关多效性效应大小以及比例的估计, 由于此方法未对不相关多效性建模, 当相关多效性和不相关多效性同时存在时无法用此方法。

韦尔奇加权回归的孟德尔随机化 (Welch-weighted Egger regression, WWER) 方法^[44], 引入了双向 MR 模型, 明确对每个性状和混杂的遗传结构建模, 三者的效应大小服从正态分布, 用每个表型的遗传力重新参数化模型, 过滤和降低可能有多效性的 SNP 的权重, 引入修正权重的 Egger 回归给出因果估计值。为了避免偏倚, 此方法使用两组汇总统计数据。第一组用于 SNP 的选择和权重的构造, 筛选思想类似于 Steiger filtering^[45], 权重基于 Welch 检验统计量^[46], 权重大小为统计量除以统计量均值乘以变异对 X 效应的标准误, 第二组用于估计因果效应。此方法数据要求高, 需要两组汇总统计量, 并且此方法通过去除可能存在模糊效应的工具变量, 有时会去掉所有潜在的工具变量而无法估计因果效应。

小 结

孟德尔随机化方法不仅可以为今后 RCT 随机对照试验 (randomized controlled trial, 随机对照试验) 研究提供重要的候选处理因素, 还可为理解疾病的生物学机制提供基础知识。本文主要阐述了解决多效性问题常用的 MR 方法, 对于将存在多效性的遗传变异去除或者降权的方法, 当只有一小部分遗传变异有不同的比率估计时, 无论是将其去除或者是大幅降权, 这些方法是有意义的; 如果有大量存在多效性的遗传变异或者留下的遗传变异的平均多效性不为零时, 这些方法可能不会给出一致的因果估计。对于将多效性进行校正、建模的方法, 当建模假设正确时, 建模方法可能是有意义的; 如果依赖的假设不满足, 也会导致有偏的因果估计。所以, 在实际应用中应该利用不同方法综合考虑, 为研究暴露对结局的因果效应是否具有统计学意义提供稳健证据。

参 考 文 献

[1] 王玉琢, 沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素

及其结果解读面临的挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(8): 1231-1236.

- [2] Hemani G, Bowden J, Davey Smith G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(R2): R195-R208.
- [3] Samdarspm E, Davey SG, Windmeijer F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(3): 712-737.
- [4] 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.
- [5] Hackinger S, Zeggini E. Statistical methods to detect pleiotropy in human complex traits[J]. Open Biology, 2017, 7(11): 170125.
- [6] Wagner GP, Zhang JZ. The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: the evolvability of complex organisms[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(3): 204-213.
- [7] Pickrell J. Fulfilling the promise of Mendelian randomization[EB/OL]. 2015.
- [8] Rees JMB, Wood AM, Dudbridge F, et al. Robust methods in Mendelian randomization via penalization of heterogeneous causal estimates[J]. Plos One, 2019, 14(9): e0222362.
- [9] Bowden J, Smith GD, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. International Journal of Epidemiology, 2015, 44(2): 512-525.
- [10] Tibshirani RJ. Regression Shrinkage and Selection via the LASSO [J]. Journal of the Royal Statistical Society Series B: Methodological, 1996, 73(1): 272-382.
- [11] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
- [12] Zhu Z, Zheng Z, Zhang F, et al. Causal associations between risk factors and common diseases inferred from GWAS summary data[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 224.
- [13] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nature Genetics, 2018, 50(8): 1196.
- [14] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. Stat Med, 2008, 27(8): 1133-1163.
- [15] Dai JY, Peters U, Wang X, et al. Diagnostics for Pleiotropy in Mendelian Randomization Studies: Global and Individual Tests for Direct Effects[J]. Am J Epidemiol, 2018, 187(12): 2672-2680.
- [16] Lin Z, Deng Y, Pan W. Combining the strengths of inverse-variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model[J]. PLoS Genet, 2021, 17(11): e1009922.
- [17] Zhao Q, Wang J, Hemani G, et al. Statistical inference in two-sample summary-data Mendelian randomization using robust adjusted profile score[EB/OL]. 2018.
- [18] Xu S, Fung WK, Liu ZH. MRCIP: a robust Mendelian randomization method accounting for correlated and idiosyncratic pleiotropy [J]. Brief Bioinform, 2021, 22(5): bbab019.
- [19] Dempster AP. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm[J]. Journal of the Royal Statistical Society, 1977, 39.
- [20] Mccarthy DM, Sciacca RR, Blood DK, et al. Data Analysis and Re-

- gression: A Second Course in Statistics[M]. Boston: Addison-wesley, 1977.
- [21] Koller M, Stahel WA. Sharpening Wald-type inference in robust regression for small samples[J]. *Comput Stat Data An*, 2011, 55(8): 2504-2515.
- [22] Cheng Q, Yang Y, Shi X, et al. MR-LDP: a two-sample Mendelian randomization for GWAS summary statistics accounting for linkage disequilibrium and horizontal pleiotropy[J]. *NAR Genom Bioinform*, 2020, 2(2): lqaa028.
- [23] Zhao J, Ming JS, Hu XH, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(5): 1501-1508.
- [24] Gkatzionis A, Burgess S, Conti DV, et al. Bayesian variable selection with a pleiotropic loss function in Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2021, 40(23): 5025-5045.
- [25] Thompson JR, Minelli C, Bowden J, et al. Mendelian randomization incorporating uncertainty about pleiotropy[J]. *Stat Med*, 2017, 36(29): 4627-4645.
- [26] Buckur IG, Claassen T, Heskes T. Inferring the direction of a causal link and estimating its effect via a Bayesian Mendelian randomization approach[J]. *Stat Methods Med Res*, 2020, 29(4): 1081-1111.
- [27] Li S. Mendelian Randomization when Many Instruments are Invalid: Hierarchical Empirical Bayes Estimation[J]. 2017.
- [28] Schmidt AF, Dudbridge F. Mendelian randomization with Egger pleiotropy correction and weakly informative Bayesian priors[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(4): 1217-1228.
- [29] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [30] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [31] 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, (3): 360-365.
- [32] Burgess S, Zuber V, Gkatzionis A, et al. Modal-based estimation via heterogeneity-penalized weighting: model averaging for consistent and efficient estimation in Mendelian randomization when a plurality of candidate instruments are valid[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(4): 1242-1254.
- [33] Guo Z, Kang H, Cai TT, et al. Confidence intervals for causal effects with invalid instruments by using two-stage hard thresholding with voting[J]. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 2018, 80.
- [34] Burgess S, Foley CN, Allara E, et al. A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 376.
- [35] O'connor LJ, Price AL. Distinguishing genetic correlation from causation across 52 diseases and complex traits[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1728-1734.
- [36] Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data[J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44(4): 313-329.
- [37] Qi G, Chatterjee N. Mendelian randomization analysis using mixture models for robust and efficient estimation of causal effects[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1941.
- [38] Morrison J, Knoblauch N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7): 740-747.
- [39] Xue H, Shen X, Pan W. Constrained maximum likelihood-based Mendelian randomization robust to both correlated and uncorrelated pleiotropic effects[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(7): 1251-1269.
- [40] Darrous L, Mounier N, Kutalik Z. Simultaneous estimation of bi-directional causal effects and heritable confounding from GWAS summary statistics[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7274.
- [41] Bucur IG, Claassen T, Heskes T. Inferring the direction of a causal link and estimating its effect via a Bayesian Mendelian randomization approach[J]. *Statistical Methods in Medical Research*, 2020, 29(4): 1081-1111.
- [42] Cheng Q, Qiu T, Chai X, et al. MR-Corr2: a two-sample Mendelian randomization method that accounts for correlated horizontal pleiotropy using correlated instrumental variants[J]. *Bioinformatics*, 2021, (2): 2.
- [43] Berisa T, Pickrell JK. Approximately independent linkage disequilibrium blocks in human populations[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(2): 282-385.
- [44] Brown BC, Knowles DA. Welch-weighted Egger regression reduces false positives due to correlated pleiotropy in Mendelian randomization[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(12): 2319-2335.
- [45] Gibran, Heman, Kate, et al. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLOS Genetics*, 2017, 13(11): e1007081.
- [46] Welch BL. The generalization of Student's problem when several different population variances are involved[J]. *Biometrika*, 1947, 34(1-2): 28-35.

(责任编辑:张悦)