

饮食因素与子痫前期因果关系的孟德尔随机化分析

张展¹, 李建锋¹, 李燕玲¹, 王博雯¹, 昂文成林龙珠³, 王鑫², 张小明², 谢萍¹

(1. 甘肃省人民医院心血管内科; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院; 3. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 探讨饮食因素与子痫前期的可能因果效应。 **方法** 利用全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据, 采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数 (weighted median, WM)、MR Egger 回归 (MR-Egger regression) 进行孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析, 评估饮食因素与子痫前期的因果关系。并且, 进行异质性检验、敏感性分析、多效性分析。 **结果** 奶酪摄入量 (IVW: $OR=0.504$, 95% CI : 0.314~0.808, $P=0.004$)、沙拉/生蔬菜摄入量 (IVW: $OR=0.195$, 95% CI : 0.041~0.923, $P=0.039$) 与子痫前期存在负向因果关系。且所有结果均不存在多效性, 留一法亦提示所得结果稳健。其他饮食因素未发现与子痫前期具有因果关系。 **结论** 这项双样本 MR 分析发现奶酪摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量与欧洲人群子痫前期风险降低有关, 但仍需更大的 GWAS 数据进一步验证这种关系, 同时研究其中潜在关联机制, 以支持该结论。此外, 其他饮食因素未发现与子痫前期具有因果关系。

关键词: 饮食; 奶酪; 蔬菜; 子痫前期; 孟德尔随机化

中图分类号: R714.7; R459.3

文献标志码: A

Mendelian randomization analysis of causality between dietary factors and preeclampsia

ZHANG Zhan¹, LI Jianfeng¹, LI Yanling¹, WANG Bowen¹, ANGWEN Chenglinlongzhu³,
WANG Xin², ZHANG Xiaoming², XIE Ping¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Gansu Provincial People's Hospital;

2. The First Clinical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine;

3. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Objective To explore the potential causal link between dietary factors and preeclampsia. **Methods** By leveraging Genome-wide association studies (GWAS) data, Mendelian randomization (MR) analyses were employed utilizing Inverse-variance weighted (IVW), Weighted median (WM), and MR-Egger regression techniques to assess the causal association between dietary factors and preeclampsia. Furthermore, heterogeneity tests, sensitivity analyses, and pleiotropy assessments were conducted to ensure the robustness of the findings. **Results** The analysis revealed a negative causal relationship between preeclampsia and the consumption of cheese (IVW: $OR=0.504$, 95% CI : 0.314-0.808, $P=0.004$) as well as salads/raw vegetables (IVW: $OR=0.195$, 95% CI : 0.041-0.923, $P=0.039$). All results demonstrated an absence of pleiotropic effects, and the leave-one-out approach further validated the robustness of the findings. No causal associations were observed between preeclampsia and other dietary factors examined. **Conclusion** A reduced risk of preeclampsia associated with cheese intake and the consumption of salads/raw vegetables is identified in European populations. However, confirmation of these relationships and exploration of the underlying mechanisms require validation using larger GWAS datasets. Additionally, no causal links are established between preeclampsia and the remaining dietary factors investigated.

Key words: Diet; Cheese; Vegetable; Preeclampsia; Mendelian randomization

子痫前期是导致孕产妇及围生儿死亡的主要原因之一,现有研究证据支持通过饮食和生活方式的干预措施可以有效预防妊娠期体重过度增加,进而减少子痫前期等不良妊娠结局的风险。例如,最近的研究显示健康饮食干预可将子痫前期风险降低33%^[1]。此外,一项挪威大型观察性研究表明,以摄入蔬菜、植物油、膳食纤维和水果为主的女性相较于大量摄入加工肉类、咸味零食和含糖饮料的女性罹患子痫前期的风险显著降低^[2]。另一项荟萃分析发现,以大量摄入水果、蔬菜、全谷物食品、鱼和家禽为特征的健康饮食模式与较低子痫前期风险相关^[3]。然而,近期一项系统评价与荟萃分析却指出超重或肥胖孕妇的饮食和锻炼并不能降低子痫前期或妊娠期高血压的患病风险^[4]。

鉴于观察性研究易受反向因果关系和选择偏倚等干扰因素影响,这些研究无法充分且直接地反映饮食因素与子痫前期之间的因果关系。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用全基因组关联研究(Genome-wide Association Study, GWAS)数据推断暴露因素与结局之间的因果关系的遗传流行病学方法^[5]。与传统的观察性研究相比,由于等位基因随机化总是先于疾病的发生,MR分析能够克服反向因果偏差并避免潜在混杂因素干扰。故有必要进一步通过MR分析探讨饮食因素与子痫前期之间的因果关系。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究应用全基因组关联研究汇总数据集进行两样本孟德尔随机化分析评估饮食因素与子痫前期因果关系,并进行敏感性分析检验结果的可靠性。孟德尔随机化研究需要满足关联性、独立性和排他性三个核心假设,①相关性假设:与暴露具有强相关性;②排他性假设:与结局无关。③独立性假设:与混杂因素无关^[6-7]。

1.2 方法

1.2.1 数据来源

本研究中使用饮食相关暴露因素包括蔬菜摄入量(沙拉/生蔬菜摄入量和熟蔬菜摄入量)、肉类摄入量(加工肉类摄入量、非油性鱼类摄入量、油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、羊肉/羊肉摄入量)、主食摄入量(面包摄入量、谷物摄入量)、饮料摄入量(茶摄入量、咖啡摄入量)、水果摄入量(干果摄入量 and 新鲜水果摄入量)、乳制品摄入量(奶酪摄入量)。上

述GWAS汇总数据由IEU开放GWAS项目直接或间接从英国生物样本库提取。子痫前期GWAS汇总数据由IEU开放GWAS项目从FinnGen生物库中提取。当在结局中寻找SNPs时,我们未使用代理SNPs,因为FinnGen生物样本库包含足够的SNPs(子痫前期数据集中包含16379671个SNPs)。更多关于暴露和结局数据集的信息见表1。

1.2.2 工具变量的选择

①作为MR分析的工具,我们在全基因组显著性水平上筛选与暴露密切相关的SNP($P < 5 \times 10^{-8}$),连锁不平衡 $r^2 < 0.001$,且遗传距离 $\leq 10\ 000$ kb。②我们计算F值来量化遗传变异的强度,并使用 $F > 10$ 作为强相关标准,以减弱潜在偏倚的影响。 $F = [(N-K-1)/K] \times [R^2/(1-R^2)]$,N代表暴露GWAS研究的样本量,K代表IV的个数, R^2 是IV解释暴露的程度。 $R^2 = 2 \times (1-EAF) \times EAF \times (\beta/SD)^2$, β 是SNP对暴露的效应量,SD是标准差,EAF是效应等位基因频率。 $SD = SE \times \sqrt{N}$,SE是 β 的标准误,N是暴露的GWAS样本量。

1.3 统计学处理

本研究使用的MR方法主要是逆方差加权(Inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数(Weighted Median, WM)、MR-Egger回归(MR-Egger regression)。其中,IVW法是一种较为理想状态下的估计,是假设在所有遗传变异都是有效工具变量的基本前提下进行的有效分析,具有较强的因果关系检测能力^[8],因此本研究采用IVW方法作为因果效应估计的首选方法。尽管此研究已尽可能排除了已知的混杂的SNP,仍然有许多未知混杂因素会导致基因多效性并对效应值的估计产生偏倚。

本研究进行MR多效性剩余和异常值(MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)分析。当发现异常值后,将立即被移除。在删除异常值后,将再次执行MR分析,以确保MR估计的可靠性。本研究采用Cochran's Q检验来评估IVW模型的异质性。当Cochran's Q检验 $P < 0.05$ 时,表明存在异质性。MR-Egger方法检测工具变量的水平多效性。如果截距项的P值不具有统计学意义,表明不存在偏倚。留一法的原理是逐一剔除各SNP,计算剩余SNP的合并效应,从而判断是否由某个工具变量的主效作用导致暴露因素与结局变量之间的因果关联。

所有分析均使用R(版本4.2.3)中的软件包“Two-Sample-MR”(0.5.6版)和“MR-PRESSO”(1.0版)进行。

2 结果

2.1 工具变量纳入

本研究采用 14 种不同的暴露因素,分析饮食因素与子痫前期的因果关系。本研究中除去异常值后使用的 SNPs 数量为 11~62。并且,除去异常值后

F 值范围为 14.08~37.34,这表明我们研究中使用的 IVs 满足与暴露具有强相关性的要求。结局包括来自 FinnGen 生物样本库的 3 556 例欧洲裔子痫前期病例和 114 735 例欧洲裔对照,暴露和结局涉及的人群之间几乎没有重叠。关于暴露和结局的具体信息,见表 1。

表 1 饮食摄入和子痫前期数据集的信息
Table 1 Information on dietary intake and preeclampsia data sets

IEU GWAS id	SNP	暴露因素或结局	样本量(欧洲人)	F
ukb-b-3881	53	新鲜水果摄入量	446 462	19.15
ukb-b-1996	18	沙拉/生蔬菜摄入量	435 435	14.95
ukb-b-8089	16	熟蔬菜摄入量	448 651	16.60
ukb-b-16576	41	干果摄入量	421 764	16.76
ukb-b-6066	40	茶摄入量	447 485	24.49
ukb-b-5237	37	咖啡摄入量	428 860	37.34
ukb-b-15926	40	谷物摄入量	441 640	17.43
ukb-b-11348	27	面包摄入量	452 236	17.89
ukb-b-6324	23	加工肉类摄入量	461 981	15.13
ukb-b-14179	31	羊肉摄入量	460 006	14.64
ukb-b-5640	13	猪肉摄入量	460 162	15.06
ukb-b-2209	61	油性鱼类摄入量	460 443	17.61
ukb-b-17627	11	非油性鱼类摄入量	460 880	18.01
ukb-b-1489	62	奶酪摄入量	451 486	14.08
finn-b-O15_PREECLAMPS	—	子痫前期	118 291	—

注:SNP:单核苷酸多态性。

2.2 孟德尔随机化的结果

IVW 分析显示,奶酪摄入量($OR=0.504$, 95% CI : 0.314~0.808, $P=0.004$)、沙拉/生蔬菜摄入量($OR=0.195$, 95% CI : 0.041~0.923, $P=0.039$)与子痫前期呈负相关(散点图显示,见图 1)。熟蔬菜摄入量、加工肉类摄入量、非油性鱼类摄入量、油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、羊肉/羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量、干果摄入量以及新鲜水果摄入量与子痫前期之间未发现关联

(表 2 显示去除异常值后 MR 具体分析的结果)。然而,本研究中加权中位数法和 MR-Egger 法结果未达到显著性,这可能是由于加权中位数法能够提供对某些无效工具变量的稳健性检验,而 MR-Egger 方法则旨在检测并调整工具变量与外源性混杂因素之间的偏倚。这两种方法的非显著结果可能反映在我们的分析中,这类偏倚或无效工具变量对总体结果的影响较小。

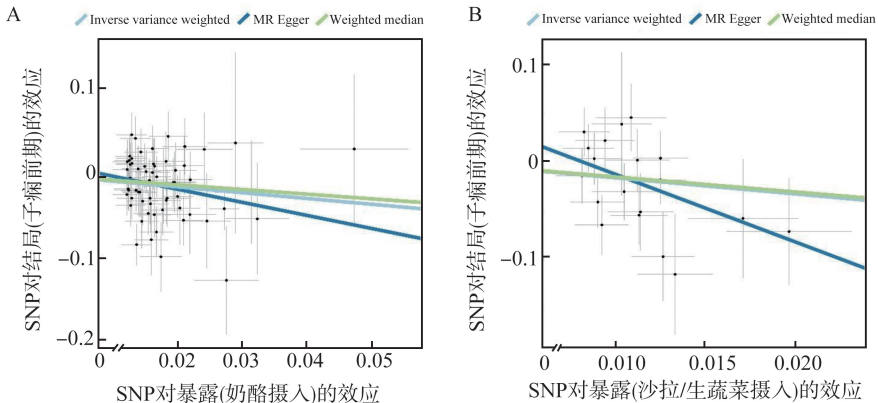


图 1 奶酪摄入、沙拉/生蔬菜摄入与子痫前期孟德尔随机化散点图

A: 奶酪摄入; B: 沙拉/生蔬菜摄入。

Figure 1 Mendelian randomized scatter plots of cheese intake, salad/raw vegetable intake and preeclampsia
A: Cheese intake; B: Salad/raw vegetable intake.

表2 孟德尔随机化分析的结果
Table 2 Results of Mendelian randomization analysis

结局	方法	β 值	比值比(95%置信区间)	<i>P</i>
新鲜水果摄入量	MR Egger	0.060	1.062(0.050~22.618)	0.970
	IVW	-0.581	0.560(0.230~1.359)	0.200
	WM	-0.182	0.833(0.226~3.069)	0.784
沙拉/生蔬菜摄入量	MR Egger	-6.899	0.001(0.000~1.300)	0.076
	IVW	-1.634	0.195(0.041~0.923)	0.039
	WM	-1.532	0.216(0.027~1.710)	0.147
熟蔬菜摄入量	MR Egger	-0.802	0.449(0.106~1.897)	0.283
	IVW	0.142	1.153(0.549~2.421)	0.708
	WM	-0.196	0.822(0.318~2.125)	0.686
干果摄入量	MR Egger	-0.746	0.474(0.015~14.594)	0.672
	IVW	-0.588	0.555(0.261~1.180)	0.126
	WM	-0.249	0.779(0.269~2.260)	0.646
茶摄入量	MR Egger	-0.224	0.799(0.222~2.880)	0.734
	IVW	-0.282	0.754(0.424~1.342)	0.337
	WM	-0.426	0.653(0.329~1.297)	0.223
咖啡摄入量	MR Egger	-0.802	0.449(0.106~1.897)	0.283
	IVW	0.142	1.153(0.549~2.421)	0.708
	WM	-0.196	0.822(0.323~2.091)	0.681
谷物摄入量	MR Egger	-0.997	0.369(0.024~5.679)	0.479
	IVW	0.081	1.085(0.575~2.046)	0.802
	WM	0.462	1.587(0.633~3.978)	0.325
面包摄入量	MR Egger	-2.942	0.053(0.002~1.727)	0.111
	IVW	0.427	1.532(0.734~3.201)	0.256
	WM	0.133	1.142(0.390~3.350)	0.809
加工肉类摄入量	MR Egger	-0.491	0.612(0.004~85.981)	0.847
	IVW	0.204	1.226(0.467~3.223)	0.679
	WM	-0.153	0.858(0.271~2.714)	0.795
羊肉摄入量	MR Egger	-4.236	0.014(0.000~1.117)	0.066
	IVW	-0.994	0.370(0.131~1.047)	0.061
	WM	-1.111	0.329(0.077~1.399)	0.132
猪肉摄入量	MR Egger	5.958	386.678(0.005~293 637 40)	0.321
	IVW	-0.183	0.833(0.136~5.114)	0.843
	WM	-0.968	0.380(0.044~3.274)	0.378
油性鱼类摄入量	MR Egger	-1.234	0.291(0.023~3.622)	0.341
	IVW	0.210	1.234(0.678~2.246)	0.492
	WM	0.040	1.041(0.468~2.315)	0.922
非油性鱼类摄入量	MR Egger	0.025	1.025(0.000~701 8.812)	0.996
	IVW	0.181	1.199(0.206~6.957)	0.840
	WM	-0.433	0.648(0.093~4.522)	0.662
奶酪摄入量	MR Egger	-1.553	0.212(0.028~1.578)	0.135
	IVW	-0.686	0.504(0.314~0.808)	0.004
	WM	-0.556	0.573(0.297~1.108)	0.098

注: WM:加权众数法;IVW:逆方差加权法。

MR-PRESSO 分析的结果与 IVW 模型的结果一致(因果关系仅在奶酪摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量中显示),见表3。MR-Egger 分析结果,如表2所

示,Egger-intercept 均接近于0,且 *P* 值不具有统计学意义($P>0.05$),表明 MR 分析结果并未受到多效性影响,可认为排他性假设成立。尽管在部分暴露

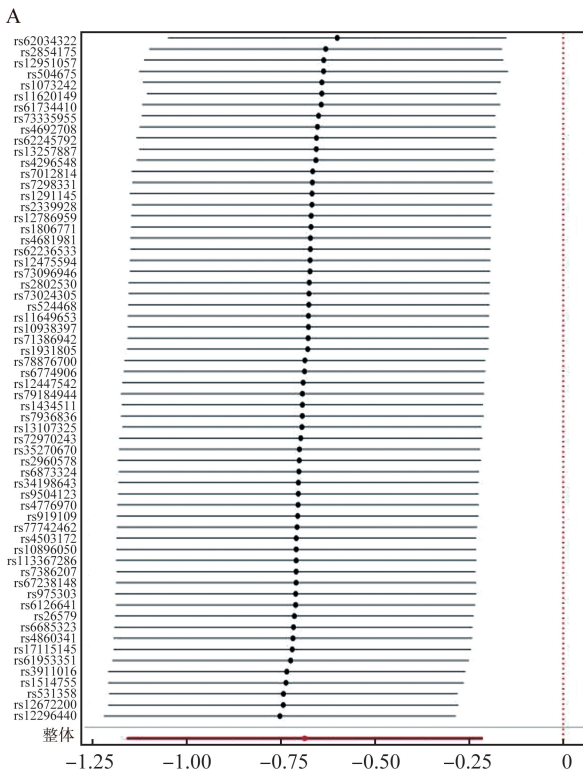
中发现异质性 ($P < 0.05$), 但使用 IVW 随机效应模型估计因果效应, 其结果依然稳定。同时, 因生物多样性和复杂性等因素影响, 这些差异可能导致在孟德尔随机化中出现异质性。经 Leave-one-out 检验,

依次剔除各 SNP, 估计值未发生显著变化, 这表明无单个 SNP 对总体估计无显著的影响, 表明本研究的 MR 分析结果是稳健的, 见图 2。

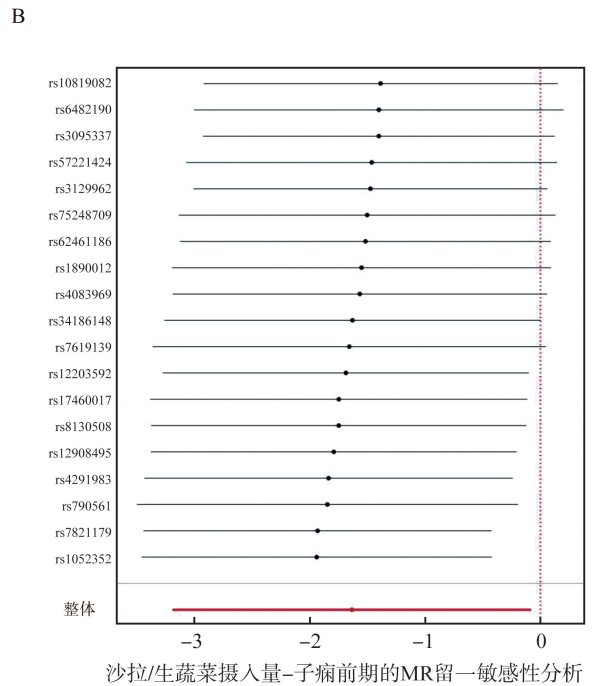
表 3 饮食因素与子痫前期敏感性分析
Table 3 Sensitivity analysis of dietary factors and preeclampsia

结局	Cochran's Q (IVW)		MR-PRESSO			MR-Egger	
	Q	P	P (原始)	离群值	P (校正)	截距	P
新鲜水果摄入量	61.90	0.164	0.094	—	—	-0.006	0.670
沙拉/生蔬菜摄入量	23.18	0.184	0.040	—	—	0.057	0.159
熟蔬菜摄入量	21.47	0.122	0.620	rs1421085	0.920	0.055	0.542
干果摄入量	48.03	0.179	0.195	—	—	0.002	0.927
茶摄入量	59.24	0.020	0.300	—	—	-0.001	0.921
咖啡摄入量	57.80	0.012	0.464	rs1421085	0.805	0.018	0.146
谷物摄入量	36.25	0.551	0.614	—	—	0.016	0.432
面包摄入量	24.36	0.555	0.253	—	—	0.049	0.064
加工肉类摄入	32.83	0.064	0.683	—	—	0.011	0.781
羊肉摄入量	34.64	0.256	0.048	—	—	0.036	0.143
猪肉摄入量	18.31	0.107	0.846	—	—	-0.064	0.301
油性鱼类摄入量	81.58	0.022	0.331	rs12896749	0.465	0.022	0.253
非油性鱼类摄入量	16.17	0.095	0.844	—	—	0.002	0.973
奶酪摄入量	69.36	0.216	0.008	—	—	0.015	0.388

注: MR-PRESSO: MR 多效性剩余和异常值。



奶酪摄入量-子痫前期的MR留一敏感性分析



沙拉/生蔬菜摄入量-子痫前期的MR留一敏感性分析

图 2 leave-one-out 敏感性分析结果

A: 奶酪摄入量; B: 沙拉/生蔬菜摄入量。

Figure 2 Results of leave-one-out sensitivity analysis

A: Cheese intake; B: Salad/raw vegetable intake.

3 讨论

本研究利用大规模的 GWAS 汇总数据,采用两样本孟德尔随机化研究方法,系统地评估饮食因素与子痫前期的因果关系。IVW 结果显示奶酪摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量与子痫前期之间呈因果负相关。

关于乳制品与子痫前期之间的关系已在多个研究领域得到报道。本研究提示奶酪摄入量与子痫前期呈负相关,其机制可能与奶酪中丰富的活性肽、微量元素和益生菌等有关。首先,奶酪的组成复杂,其中包含各种不同类型的活性肽。牛奶蛋白是这些生物活性肽的主要来源,在某些奶酪中已发现具有降压作用的肽^[9]。Helal 等^[10]利用高分辨率质谱法技术对 6 种奶酪的肽谱、生物活性和活性肽含量进行了表征,结果显示 6 种奶酪均具有抗氧化、血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)抑制以及二肽基肽酶(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制活性,而其中源自于荷兰的高达奶酪表现出强大的 ACE 抑制和 DPP-IV 抑制效果,并且其抗氧化能力也最为突出,这表明奶酪可能具备一定程度上降低血压的作用。同时,在自发性高血压大鼠实验中已经证实了某些肽具有抗高血压功效^[11]。其次,除饱和脂肪酸外,奶酪富含多种矿物质,尤其是钙元素。据报道,钙和乳制品与血压和高血压呈负相关^[12]。有研究显示补充钙可有效预防子痫前期^[13-14]。钙可能通过抑制子宫动脉和脐动脉的收缩对子宫胎盘血流产生影响^[15]。同时,钙具有抗炎作用,并阻止血管内皮细胞在子痫前期中的活化^[16]。乳制品中的矿物质,如镁和钾,对子痫前期血压调节亦具有益处。最后,奶酪是一种经过发酵制作的乳制品,其中含有多种微生物。据一项前瞻性观察队列研究报告,在妊娠后期补充益生菌可显著降低子痫前期风险^[17]。这与益生菌抗氧化、抗炎特性,以及降低胆固醇和血压有关^[18]。其中,益生菌通过多种机制发挥其降压作用,例如调节肾素-血管紧张素系统^[19]。因此,当摄入足够数量的奶酪时,奶酪可能调节肠道微生物群落,并对宿主产生积极影响。

大量研究证据表明,蔬菜摄入与子痫前期之间存在关联。这与本研究结论基本一致。近期一项系统评价与荟萃分析表明,相较于未摄入或低摄入情况,摄入足量的蔬菜与降低子痫前期发病率相关^[20]。此外,有研究提出蔬菜摄入是子痫前期的保

护因素^[21]。例如,研究显示,相较于蔬菜摄入不足的个体,每周至少食用三次蔬菜的习惯可能在预防子痫前期方面具有一定积极效果^[22]。这一发现强调了在孕期采取均衡膳食模式的重要性,其中蔬菜的定期摄入作为一个关键因素,有助于降低患病风险。

目前蔬菜摄入降低子痫前期风险的机制尚未阐明,可能与以下几个原因有关:①新鲜蔬菜富含纤维素、维生素、微量元素和胡萝卜素等多种营养成分,因此在孕期摄入足量的蔬菜有助于降低子痫前期风险。例如,一项研究表明高纤维饮食对孕妇健康有益,包括降低糖尿病、子痫前期和便秘的发生风险^[23]。②由于子痫前期主要与胎盘氧化应激有关^[24-26],因此基于膳食的新型抗氧化剂如槲皮素、橙皮苷等可能有助于预防该情况。蔬菜中所含黄酮类化合物及其代谢产物能显著减少还原性谷胱甘肽水平,并抑制促凋亡激酶活性,在改善滋养层健康状态和增强抗氧化应激能力方面具有显著作用^[27]。此外,蔬菜中的维生素 C 和维生素 E 通过其抗氧化特性,可能有助于降低子痫前期的风险^[28]。③炎症和小血管内皮功能障碍在妊娠期高血压的发展中起着关键作用。一方面,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症标志物参与子痫前期的病理生理过程,有研究发现以食用富含蔬菜为主的饮食模式明显降低这些标志物水平,并改善胰岛素抵抗;另一方面,大量摄入蔬菜可能通过其中丰富的抗氧化植物化学物质与膳食纤维来改善血管内皮功能^[29-31]。然而,本研究却未发现熟蔬菜摄入量与子痫前期的关联。与此类似的是,在一项观察性研究中,熟蔬菜、水果、肉类、高脂肪和糖的饮食模式与子痫前期风险无关^[32]。这可能因为蔬菜的加工影响其化学成分和营养价值^[33-34]。例如,生绿叶蔬菜的抗氧化剂水平显著高于煮熟的蔬菜^[35]。

这项研究未发现熟蔬菜摄入量、加工肉类摄入量、非油性鱼类摄入量、油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量、干果摄入量以及新鲜水果摄入量与子痫前期之间的关联,这可能在未来需要更多的观察性研究和更大型 GWAS 数据研究来进一步揭示这种关系。同时,我们必须正确理解 MR 与随机对照试验之间的关系。一方面,MR 可以有效克服混杂造成的偏倚^[36]。另一方面,作为随机对照试验的有力补充,MR 不能替代随机对照试验。因此,必须谨慎看待这一结论。

本研究存在一定的优势:①与传统的观察性研

究相比,MR 研究克服由反向因果关系和混杂引发的偏倚。②所选定的工具变量与暴露均存在显著相关($F>10$),未发现弱估计的证据。③采用敏感性与多效性分析以确保主要 MR 分析结果准确性。因此,本研究结果为支持奶酪摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量与子痫前期之间的因果关联提供强有力的证据。

尽管具有明显的优势,但我们的研究仍存在一些局限性:①全部 GWAS 数据均来自欧洲人群,虽然减少了人口分层造成的偏倚,但本研究的发现可能不适用于其他人群,尚需在其他人群中继续展开研究。②由于所选 SNP 的生物学功能尚不清楚,因此完全排除多效性仍然是一个挑战。③MR 分析所使用的研究信息是从公开的 GWASs 汇总数据集获得的。并且数据集缺乏详细个体数据,难以进行深入分析。例如,最初的 GWAS 研究仅针对食用奶酪的人群进行了调查,未详细说明奶酪是否与其他饮食同时摄入。我们缺乏关于奶酪摄入类型或持续时间的具体信息,这限制了我们的进一步分析。

这项研究发现,奶酪摄入量、沙拉/生蔬菜摄入量与欧洲人群子痫前期风险降低有关。未来应进一步研究其中潜在的关联机制,以支持我们的观点。这项研究还发现,熟蔬菜摄入量、加工肉类摄入量、家禽摄入量、非油性鱼类摄入量、油性鱼类摄入量、猪肉摄入量、羊肉/羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量、干果摄入量以及新鲜水果摄入量与子痫前期无关。

参考文献:

- [1] Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional approach to preeclampsia prevention [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21(3): 168-173.
- [2] Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women [J]. *J Nutr*, 2009, 139(6): 1162-1168.
- [3] Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, et al. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(10): 973-985.
- [4] Syngelaki A, Sequeira Campos M, Roberge S, et al. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(20): 3495-3501.
- [5] 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.
- [6] Burgess S, Labrecque JA. Mendelian randomization with a binary exposure variable: interpretation and presentation of causal estimates [J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(10): 947-952.
- [7] Botelho J, Machado V, Mendes JJ, et al. Causal association between periodontitis and Parkinson's disease: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Genes*, 2021, 12(5): 772.
- [8] 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.
- [9] Phelan M, Kerins D. The potential role of milk-derived peptides in cardiovascular disease [J]. *Food Funct*, 2011, 2(3/4): 153-167.
- [10] Helal A, Tagliazucchi D. Peptidomics profile, bioactive peptides identification and biological activities of six different cheese varieties [J]. *Biology*, 2023, 12(1): 78.
- [11] Miguel M, Gómez-Ruiz Já, Recio I, et al. Changes in arterial blood pressure after single oral administration of milk-casein-derived peptides in spontaneously hypertensive rats [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(10): 1422-1427.
- [12] Engberink MF, Hendriksen MA, Schouten EG, et al. Inverse association between dairy intake and hypertension: the Rotterdam Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(6): 1877-1883.
- [13] Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, et al. Calcium and vitamin D supplementation for prevention of preeclampsia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1141.
- [14] Woo Kinshell ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care [J]. *BJOG*, 2022, 129(11): 1833-1843.
- [15] Carroli G, Merialdi M, Wojdyla D, et al. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(1): 45.e1-9.
- [16] DeSousa J, Tong M, Wei J, et al. The anti-inflammatory effect of calcium for preventing endothelial cell activation in preeclampsia [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(5): 303-308.
- [17] Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsaeter AL, et al. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and

- effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(1): e018021. doi:10.1136/bmjopen-2017-018021.
- [18] Oniszcuk A, Oniszcuk T, Gancarz M, et al. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases[J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 1172.
- [19] Matsutomo T. Potential benefits of garlic and other dietary supplements for the management of hypertension[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1479-1484.
- [20] Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, et al. Maternal dietary patterns and pregnancy hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(6): 2387-2400.
- [21] Mekie M, Mekonnen W, Assegid M. Cohabitation duration, obstetric, behavioral and nutritional factors predict preeclampsia among nulliparous women in West Amhara Zones of Ethiopia: age matched case control study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0228127. doi:10.1371/journal.pone.0228127.
- [22] Endeshaw M, Abebe F, Bedimo M, et al. Diet and preeclampsia: a prospective multicentre case-control study in Ethiopia[J]. *Midwifery*, 2015, 31(6): 617-624.
- [23] Zerfu TA, Mekuria A. Pregnant women have inadequate fiber intake while consuming fiber-rich diets in low-income rural setting: Evidences from Analysis of common "ready-to-eat" stable foods[J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(10): 3286-3292.
- [24] Bînu AM, Sturza A, Iancu I, et al. Placental oxidative stress and monoamine oxidase expression are increased in severe preeclampsia: a pilot study[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(12): 2851-2861.
- [25] Aouache R, Biquard L, Vaiman D, et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1496.
- [26] Chiarello DI, Abad C, Rojas D, et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(2): 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
- [27] Ebeqboni VJ, Balahmar RM, Dickenson JM, et al. The effects of flavonoids on human first trimester trophoblast spheroidal stem cell self-renewal, invasion and JNK/p38 MAPK activation: understanding the cytoprotective effects of these phytonutrients against oxidative stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 289-298. doi:10.1016/j.bcp.2019.04.023.
- [28] Meltzer HM, Brantsæter AL, Nilsen RM, et al. Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(6): 1970-1974.
- [29] Hsu CC, Jhang HR, Chang WT, et al. Associations between dietary patterns and kidney function indicators in type 2 diabetes[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(1): 98-105.
- [30] Kondo K, Morino K, Nishio Y, et al. Fiber-rich diet with brown rice improves endothelial function in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179869. doi:10.1371/journal.pone.0179869.
- [31] Foo SY, Heller ER, Wykrzykowska J, et al. Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(36): 15418-15423.
- [32] Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Callaway LK, et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 94-101.
- [33] Pellegrini N, Chiavaro E, Gardana C, et al. Effect of different cooking methods on color, phytochemical concentration, and antioxidant capacity of raw and frozen brassica vegetables[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(7): 4310-4321.
- [34] Miglio C, Chiavaro E, Visconti A, et al. Effects of different cooking methods on nutritional and physicochemical characteristics of selected vegetables[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(1): 139-147.
- [35] Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2000, 20(4): 293-334.
- [36] Boyko EJ. Observational research: opportunities and limitations[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(6): 642-648.

(编辑:李伟)