

# 欧洲人群饮食因素与认知功能障碍关系的孟德尔随机化分析

李建锋,张展,丁新华,高奋堂,何勤利,谢萍

(甘肃省人民医院心血管内科,甘肃 兰州 730000)

**摘要:**目的 探讨饮食因素与认知功能的可能因果效应。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,评估饮食因素与认知功能的因果关系。同时,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:  $OR=1.92$ , 95%CI: 1.54~2.40,  $P<0.01$ )、干果摄入量(IVW:  $OR=1.64$ , 95%CI: 1.07~2.53,  $P=0.03$ )与认知功能存在正向因果关系,酒精摄入频率(IVW:  $OR=0.79$ , 95%CI: 0.71~0.87,  $P<0.01$ )、猪肉摄入量(IVW:  $OR=0.47$ , 95%CI: 0.24~0.91,  $P=0.03$ )与认知功能呈负相关。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认知功能具有因果关系。结论 奶酪摄入量、干果摄入量增加与认知功能障碍风险降低有关,酒精摄入频率、猪肉摄入量增加与认知功能障碍风险增加有关,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认知功能具有因果关系。

**关键词:**饮食因素;奶酪;干果;酒精;猪肉;认知功能;孟德尔随机化

中图分类号:R395;R459.3

文献标志码:A

## Mendelian randomization analysis of dietary factors and cognitive impairment in European populations

LI Jianfeng, ZHANG Zhan, DING Xinhua, GAO Fentang, HE Qinli, XIE Ping

(Department of Cardiovascular Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**Abstract: Objective** To explore the potential causal effects of dietary factors on cognitive function. **Methods** Utilizing genome-wide association studies (GWAS) data, Mendelian randomization analysis was conducted to assess the causal relationship between dietary factors and cognitive function, employing the inverse-variance weighted (IVW), weighted median, and MR-Egger regression. Heterogeneity tests, sensitivity analyses, and pleiotropy analyses were also performed. **Results** The results demonstrated positive causal relationships between cognitive function and cheese consumption (IVW:  $OR=1.92$ , 95%CI: 1.54-2.40,  $P<0.001$ ) as well as dried fruit intake (IVW:  $OR=1.64$ , 95%CI: 1.07-2.53,  $P=0.03$ ). Conversely, negative causal relationships were observed between cognitive function and alcohol consumption frequency (IVW:  $OR=0.79$ , 95%CI: 0.71-0.87,  $P<0.001$ ) as well as pork intake (IVW:  $OR=0.47$ , 95%CI: 0.24-0.91,  $P=0.03$ ). No pleiotropy was detected in all results, and the leave-one-out method suggested the robustness of the findings. No causal relationship was found between other dietary factors and cognitive function. **Conclusion** Increased consumption of cheese and dried fruits are associated with a reduced risk of cognitive impairment, while higher frequency of alcohol consumption and increased pork intake are associated with an elevated risk of cognitive impairment. However, larger GWAS datasets are still needed to further validate these relationships, along with studies investigating the potential underlying mechanisms to support these conclusions. Additionally, no significant causal

relationships are observed between other dietary factors and cognitive function.

**Key words:** Dietary factors; Cheese; Dried fruit; Alcohol; Pork; Cognitive function; Mendelian randomization

随着全球人口老龄化,认知功能障碍患病率不断上升,成为社会关注的焦点。多种心脑血管疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病、脑卒中、高血压等)可导致神经功能障碍和包括认知功能减退在内的各种急性慢性神经系统疾病<sup>[1-2]</sup>。根据世界卫生组织的最新估计,全球有超过 5 500 万人受此影响,预计到 2050 年,这一数字将增至 1.154 亿<sup>[3-4]</sup>。认知功能减退不仅影响患者的身体和心理社会功能,还给家庭和整个医疗保健系统带来沉重负担。

最新报告表明,健康饮食对提升认知功能和生活质量至关重要<sup>[5]</sup>。饮食作为可改变的环境因素,与认知功能障碍的发病机制密切相关,其可能通过调节新陈代谢、促进脑灌注和降低阿尔茨海默病生物标志物来降低认知功能障碍的风险<sup>[6]</sup>。然而,传统随机对照试验在研究单个食物对认知功能的影响时面临诸多限制<sup>[7]</sup>。孟德尔随机化(Mendelian ran-

domization, MR)作为一种新型遗传流行病学方法,能够有效克服观察性研究中的反向因果偏差和混杂因素影响,为探究饮食因素与认知功能的因果关系提供了可靠工具<sup>[8]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究采用MR设计检测饮食因素与认知功能的潜在因果关系,见图1。MR研究应满足以下3个条件,①相关性假设:工具变量与暴露具有强相关性;②排他性假设:工具变量与结局无关;③独立性假设:工具变量与任何影响暴露和结局的混杂因素无关<sup>[9-10]</sup>。由于本研究中的数据均来自公共数据库,因此不需要参与者的同意。

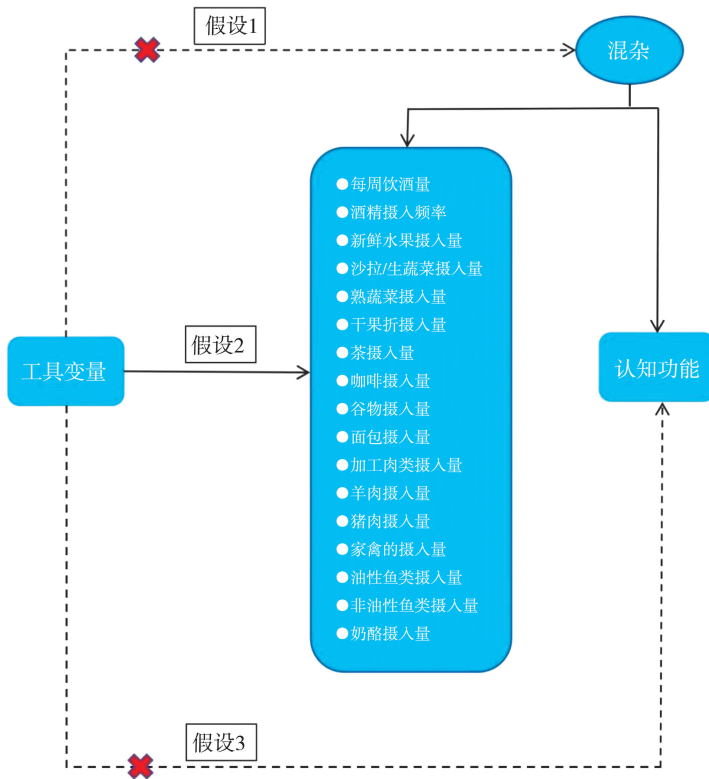


图1 孟德尔随机化流程图

Figure 1 Flowchart of Mendelian randomization analysis

## 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酒精摄入量(酒精摄入频率、每周饮酒量)、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、羊肉摄入量、家禽摄入量)、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(干果摄入量和新鲜水果摄入量)、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。认知功能 GWAS 汇总数据来自 Within family GWAS consortium。在结局中寻找

SNPs 时未使用代理 SNPs, 因为 FinnGen 生物样本库包含足够的 SNPs (认知功能数据集中包含 6 719 661 个 SNPs)。更多关于暴露和结局数据集的信息, 见表 1。

表 1 暴露量和结果数据集的信息  
Table 1 Information on the exposure and outcome datasets

ID 编号	SNP	暴露因素/结局	样本量	<i>F</i>
ieu-b-73	29	每周饮酒量	335 394	25.70
ukb-b-5779	88	酒精摄入频率	462 346	13.58
ukb-b-3881	47	新鲜水果摄入量	446 462	21.88
ukb-b-1996	11	沙拉/生蔬菜摄入量	435 435	29.05
ukb-b-8089	15	熟蔬菜摄入量	448 651	19.06
ebi-a-GCST90096909	41	干果摄入量	409 125	13.36
ukb-b-6066	31	茶摄入量	447 485	31.89
ukb-b-5237	34	咖啡摄入量	428 860	33.62
ukb-b-15926	34	谷物摄入量	441 640	21.78
ukb-b-11348	25	面包摄入量	452 236	20.53
ukb-b-6324	19	加工肉类摄入量	461 981	15.95
ukb-b-14179	26	羊肉摄入量	460 006	18.01
ukb-b-5640	10	猪肉摄入量	460 162	19.58
ukb-b-8006	7	家禽摄入量	461 900	17.02
ukb-b-2209	50	油性鱼类摄入量	460 443	21.96
ukb-b-17627	11	非油性鱼类摄入量	460 880	18.01
ukb-b-1489	51	奶酪摄入量	451 486	17.15
ieu-b-4838	—	认知功能	22 593	—

### 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, 以望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。 $R^2 = 2 \times (1 - \text{EAF}) \times \text{EAF} \times (\beta / \text{SD})^2$ ,  $\beta$  是 SNP 对暴露的效应量, SD 是标准差, EAF 是效应等位基因频率。 $\text{SD} = \text{SE} \times \sqrt{N}$ , SE 是  $\beta$  的标准误, *N* 是暴露的 GWAS 样本量。同时, 检索 PhenoScanner V2 数据库, 其中设置严格的筛选标准<sup>[11]</sup>, 进一步验证上述纳入的 SNP 位点是否与其他混杂因素有关。

### 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)。本研究优先采用 IVW 方法来估计因果效应, 这种方法在 MR 分析中因其卓越的因果关系检测能力而被广泛认可, 基于所有遗传变异均为有效工具变量的理想假设进行分析<sup>[12]</sup>。

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 17 种不同的暴露因素,分析饮食因素与认知功能的因果关系。本研究中除去异常值后使用的 SNPs 数量为 11~88。并且,除去异常值后  $F$  值范围为 14.08~37.34,这表明本研究中使用的 IVs 满足与暴露有强相关性的要求。欧洲裔的人数从 421 764 到 460 880 不等。结局包括来自 IEU 生物样本库的 22 593 名参与者,暴露和结局来源于两个不同的数据库可排除样本重叠。表 1 提供关于暴露和结局的具体信息。

### 2.2 孟德尔随机化的结果

IVW 分析显示,奶酪摄入量 (IVW:  $OR = 1.92$ ,  $95\%CI: 1.54 \sim 2.40$ ,  $P < 0.01$ )、干果摄入量 (IVW:  $OR = 1.64$ ,  $95\%CI: 1.07 \sim 2.53$ ,  $P = 0.03$ ) 与认知功能存在正向因果关系,酒精摄入频率 (IVW:  $OR = 0.79$ ,  $95\%CI: 0.71 \sim 0.87$ ,  $P < 0.01$ )、猪肉摄入量 (IVW:  $OR = 0.47$ ,  $95\%CI: 0.24 \sim 0.91$ ,  $P = 0.03$ ) 与认知功能呈负相关,见图 2。每周饮酒量、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、家禽摄入量、羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量以及新鲜水果摄入量与认知功能之间未发现关联,见图 3。

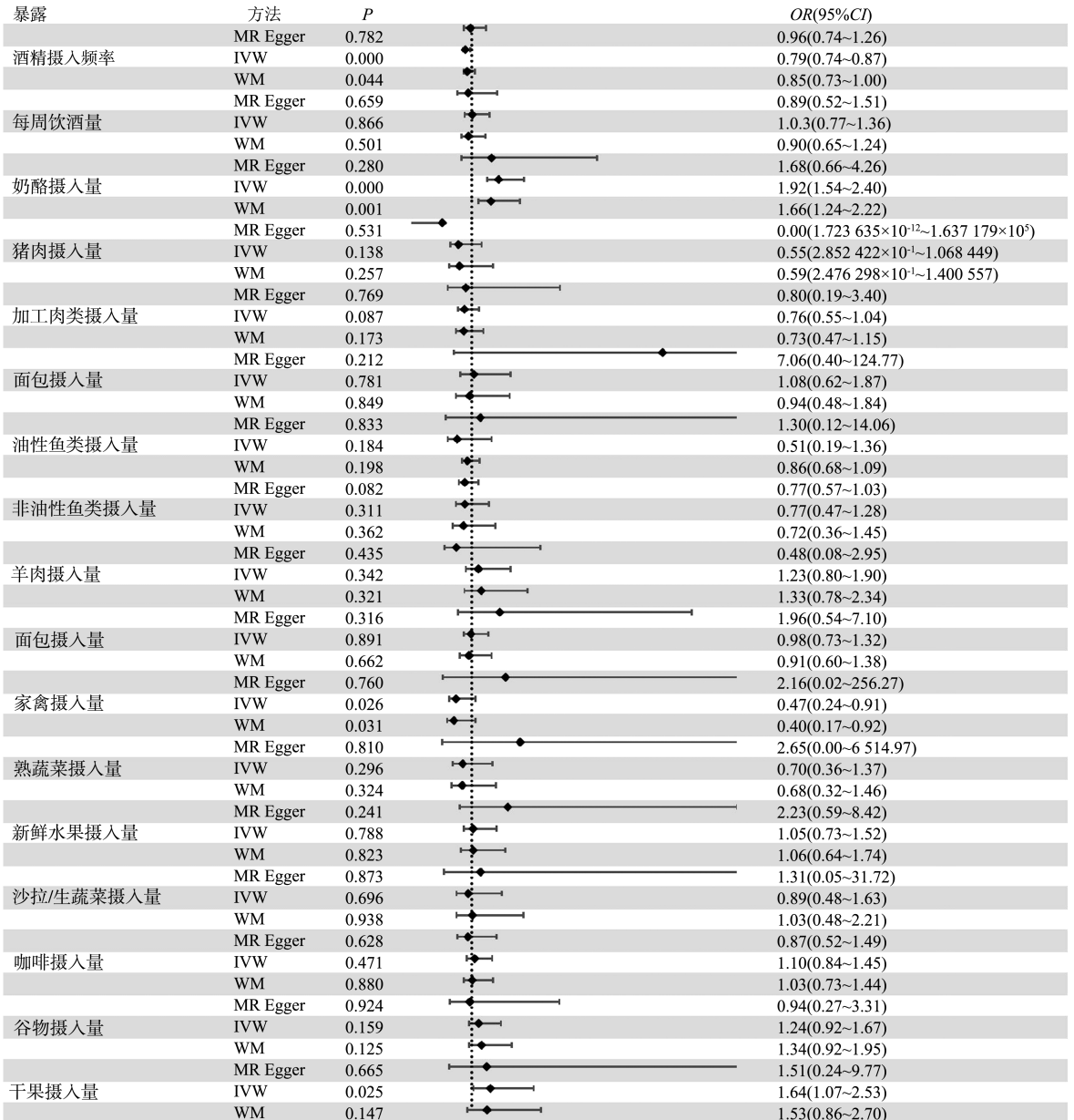


图 2 饮食因素与认知功能孟德尔随机化分析结果

Figure 2 Results of the Mendelian randomization analysis between dietary factors and cognitive function

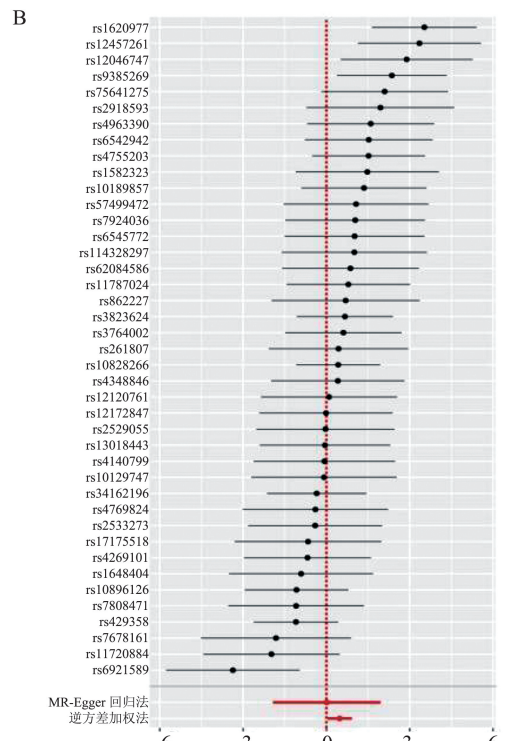
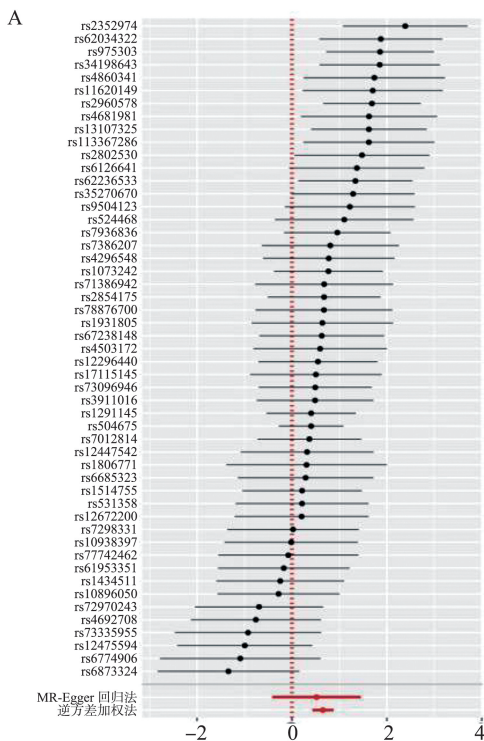
MR-PRESSO 分析的结果与 IVW 模型的结果一致(因果关系仅在酒精频率摄入量、奶酪摄入量、猪肉摄入量、干果摄入量中显示),见表 2。MR-Egger 分析结果如表 2 所示,Egger-intercept 均接近于 0,且  $P$  值不具有统计学意义( $P>0.05$ ),表明 MR 分析结果并未受到多效性影响,可认为排他性

假设成立。然而,异质性的存在并不意味着 IVW 模型必然是无效的。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。

表 2 饮食因素与认知功能因果关系的敏感性分析

Table 2 Sensitivity analysis of the causal relationship between dietary factor and cognitive function

暴露因素	MR-PRESSO					Cochran's Q 检验(IVW)		MR-Egger	
	原始数据		异常值	异常值校正后		Q	P	Intercep t 值	P
	Sd	P		Sd	P				
酒精摄入频率	0.05	0.00	NA	NA	NA	112.52	0.03	-0.01	0.11
每周饮酒量	0.14	0.97	NA	NA	NA	50.84	0.01	0.00	0.53
奶酪摄入量	0.10	0.00	NA	NA	NA	76.59	0.01	0.00	0.77
家禽摄入量	0.19	0.01	NA	NA	NA	1.37	0.93	0.10	0.55
加工肉类摄入量	0.11	0.04	NA	NA	NA	9.16	0.96	0.00	0.93
茶摄入量	0.22	0.43	NA	NA	NA	14.58	0.20	-0.02	0.22
油性鱼类摄入量	0.11	0.22	NA	NA	NA	70.05	0.03	0.01	0.29
非油性鱼类摄入量	0.24	0.31	NA	NA	NA	8.83	0.55	-0.01	0.67
羊肉摄入量	0.20	0.52	NA	NA	NA	33.12	0.13	0.01	0.30
面包摄入量	0.14	0.99	NA	NA	NA	26.84	0.31	-0.01	0.29
猪肉摄入量	0.38	0.32	NA	NA	NA	10.21	0.33	-0.02	0.54
熟蔬菜摄入量	0.33	0.18	NA	NA	NA	27.03	0.02	-0.01	0.74
新鲜水果摄入量	0.17	0.50	NA	NA	NA	62.82	0.05	-0.01	0.25
沙拉/生蔬菜摄入量	0.20	0.66	NA	NA	NA	3.97	0.95	0.00	0.81
咖啡摄入量	0.13	0.49	NA	NA	NA	52.31	0.02	0.00	0.33
谷物摄入量	0.14	0.05	rs12354267	0.122	0.08	38.62	0.13	0.00	0.66
干果摄入量	0.22	0.04	rs6921589	0.209	0.01	50.21	0.06	0.00	0.93



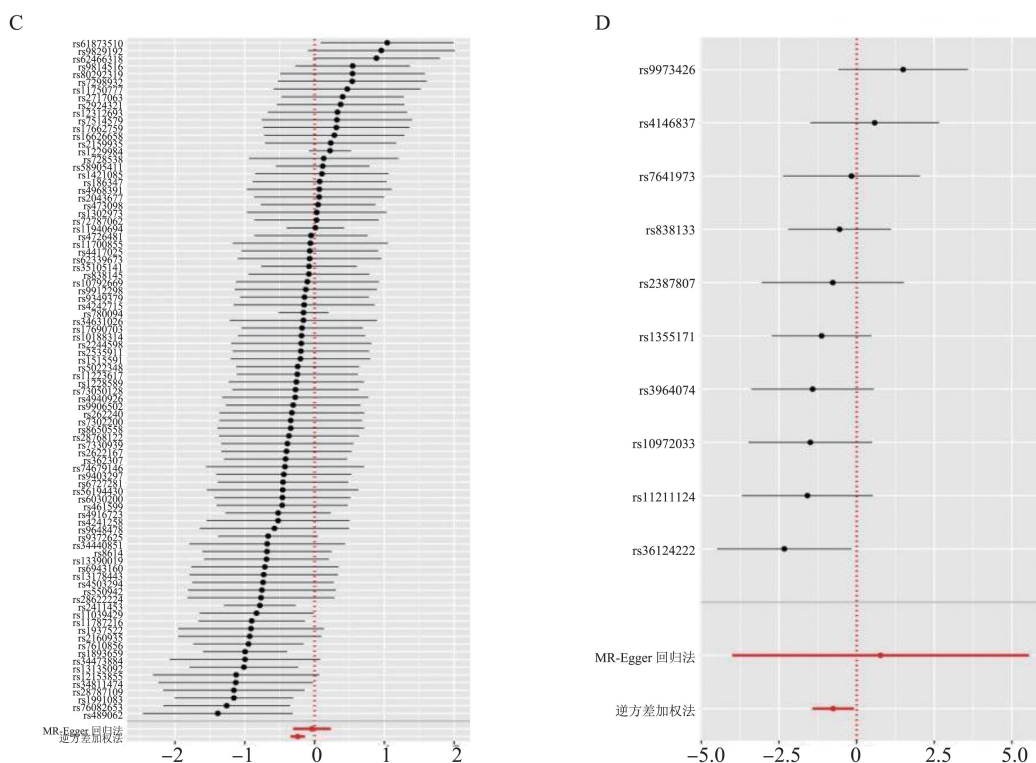


图3 孟德尔随机化森林图  
A: 奶酪对认知功能的影响; B: 干果摄入量对认知功能的影响; C: 酒精摄入频率对认知功能的影响; D: 猪肉摄入量对认知功能的影响。

Figure 3 Mendelian randomization forest map  
A: Effect of cheese on cognitive function; B: Effect of dried fruit intake on cognitive function; C: Effect of Alcohol intake frequency on cognitive function; D: Effect of Pork intake on cognitive function.

### 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,系统评估饮食的遗传易感性与认知功能的因果关系。结果显示酒精摄入频率、猪肉摄入量与认知功能呈负相关,奶酪摄入量、干果摄入量与认知功能呈正相关。本研究结果可以帮助临床医生加强对认知功能障碍患者的健康教育,并促进饮食改变,例如减少猪肉和酒精的摄入量,同时增加奶酪和干果的摄入量。认知功能障碍高风险人群也可以从这些饮食改变中受益。

在影响大脑健康的生活方式因素中,营养具有巨大的潜力。营养可能直接影响大脑,或通过影响心血管和神经退行性疾病的共同危险因素,间接对认知功能产生重大影响<sup>[13-15]</sup>。许多研究已在多个领域探讨了乳制品与认知能力下降之间的关系。一项横断面研究显示,奶酪摄入量与认知功能下降呈负相关,但该研究无法解释这种关联的原因,因为横断面数据不能提供因果关系<sup>[16]</sup>。另一项使用 Logistic 回归分析的研究发现,荷兰奶酪摄入量每增

加 30 g,信息处理速度较差的概率降低 33%,但乳制品摄入量与注意力、工作记忆或情景记忆无关<sup>[17]</sup>。近期一项队列研究表明,较高的奶酪摄入量与较低的痴呆发病风险相关;与奶酪摄入量最低组 (<7 g/d) 相比,奶酪摄入量最高组 (>31.0 g/d) 在多变量校正后发病风险降低了 28%<sup>[18]</sup>。本研究从基因层面进一步验证了奶酪摄入量与认知功能之间的正向因果关系,表明奶酪摄入可能预防认知功能的下降。这种机制可能与奶酪中丰富的营养物质(如蛋白质、脂肪、矿物质和维生素等)具有抗炎、抗氧化和神经保护作用有关<sup>[19-21]</sup>。

干果是植物性饮食的重要组成部分,富含抗炎和抗氧化分子,例如不饱和脂肪酸、维生素和多酚。必需脂肪酸对大脑发育至关重要,核桃中的 ω-3 脂肪酸、α-亚麻酸可能通过改变神经过程、神经元形成、迁移、轴突和树突生长、突触发生和髓鞘形成的表观遗传控制<sup>[22]</sup>。尽管干果摄入具有潜在的健康优势,例如增强心血管健康和降低癌症风险<sup>[23-24]</sup>,但目前缺乏专门针对干果消费与认知功能关系的可靠流行病学评估。因此,需要进一步研究干果消费对认知功能障碍易感性和治疗的潜在影响。

许多流行病学调查探讨了猪肉摄入与认知功能

之间的潜在相关性。一项基于 NHANES 数据库的研究调查了猪肉摄入量与老年人认知能力的关系,结果显示高摄入猪肉的老年人在认知表现方面与非消费者组相比没有显著关联<sup>[25]</sup>。然而,Meta 分析显示,每周食用一次及以上肉类的人出现认知障碍的风险降低,但增加红肉摄入量与部分认知功能降低有关,例如流体智力和记忆表现<sup>[26]</sup>。本研究结果提示猪肉摄入量与认知功能呈负相关,具体原因及机制仍不清楚。需要进一步研究猪肉中的特定成分对认知功能的影响,以及猪肉与其他膳食因素的相互作用。同时,在探讨酒精摄入频率与认知功能之间的关系时,我们观察到显著的负相关趋势。这种负相关关系可能源于酒精对中枢神经系统的直接抑制作用,特别是乙醇对神经递质释放和再摄取的干扰,导致神经传导障碍和认知功能下降。此外,长期饮酒还可能导致大脑结构的改变,如灰质流失和神经发育受损,从而进一步加剧认知功能的衰退<sup>[27]</sup>。然而,关注点转向每周乙醇摄入总量时发现其与认知功能之间的关系并不显著。这可能是由于适量饮酒在某些情况下带来的潜在益处,如改善血液循环和血管健康,从而对认知功能产生了一定的保护作用<sup>[28]</sup>。同时,个体间的差异、饮酒习惯以及研究方法上的限制也可能是导致这种无相关性的关键因素。因此,在评估酒精对认知功能的影响时,需要综合考虑多个因素,并谨慎解读研究结果。

本研究未发现每周饮酒量、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、家禽摄入量、羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量以及新鲜水果摄入量与认知功能之间存在显著关联。这一结果提示,这些特定食物和饮品的摄入量与认知功能可能没有直接因果关系,或者现有数据和分析方法的敏感性尚不足以检测到潜在的关联。

这种结果可能源于多种原因。首先,现有的观察性研究和 GWAS 数据集在规模和多样性上可能仍然不足,无法捕捉到复杂的饮食因素与认知功能之间的微妙关系。其次,饮食行为受多种社会、经济和文化因素影响,这些因素在研究中可能未能得到充分控制,从而增加了混杂的风险。因此,需要未来更多的大规模、多中心、纵向的观察性研究和更为详细的 GWAS 数据,以揭示这些饮食因素与认知功能之间的潜在关系。在理解 MR 与 RCT 之间的关系时,我们必须认识到两者在因果推断中的互补作用。MR 分析利用基因变异作为工具变量,可以有效克服传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果关系问题<sup>[28]</sup>。由于基因变异在出生时已经确定,其分配是

随机的,因此 MR 提供了一种类似于 RCT 的因果推断方式。然而,尽管 MR 在排除混杂因素方面具有独特优势,但它无法完全替代 RCT。RCT 仍然是评估干预措施效果的金标准,特别是在涉及复杂行为和环境因素的研究中。RCT 通过随机分配和严格控制实验条件,能够直接观察到干预措施对结局的影响,从而提供最直接的因果证据。因此,在解读 MR 分析结果时,我们必须保持谨慎,并认识到其局限性。进一步的 RCT 研究仍然是必要的,以补充 MR 分析的发现,并提供更为全面和确凿的因果证据。

本研究也存在一些局限性,①本研究所使用的全部 GWAS 数据均来自欧洲人群,虽然这种选择可以减少因人口分层造成的偏差,但这也限制了结果的推广性。其他人群的遗传背景和生活环境可能与欧洲人群存在显著差异,因此,未来研究应包括多种族和多地域的样本,以验证结果的普遍适用性。②本研究采用了 MR 分析,这种方法使用的是 GWAS 的汇总数据,而非个体数据。这种数据来源限制了进行详细的分层分析,并且无法揭示暴露因素与疾病结局之间可能存在的非线性关系。个体数据的缺乏使得无法分析亚群特征,例如年龄、性别、生活习惯等对结果的影响。因此,未来的研究应考虑使用个体水平的数据,以提高分析的精细度和结果的准确性。③本研究主要通过 MR 分析探讨了奶酪、干果等物质摄入与认知功能结局之间的因果关系,然而,这些物质摄入如何具体影响认知功能的机制尚不明确。

综上所述,尽管本研究通过 MR 分析提供了重要的因果推断证据,但其局限性提醒未来需要更多的高质量且有力的因果证据研究表明某一类食物在整个生命过程中对认知的影响,以全面揭示饮食因素与认知功能之间的复杂关系。通过克服这些局限性,研究结果将更具广泛性和实用性,为认知功能障碍的预防和治疗提供更为坚实的科学依据。

该研究初步表明奶酪摄入量、干果摄入量与认知功能呈正相关。另一方面,酒精摄入频率、猪肉摄入量与认知功能呈负相关。此外,研究发现,每周饮酒量、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、家禽摄入量、羊肉摄入量、面包摄入量、谷物摄入量、茶摄入量、咖啡摄入量以及新鲜水果摄入量与认知功能之间没有显著相关性。

## 参考文献:

- [1] Vishwanath S, Hopper I, Wolfe R, et al. Cognitive trajectories and incident dementia after a cardiovascular event

- in older adults [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(8): 3670-3678.
- [2] Kang YJ, Xue YQ, Shin JH, et al. Human mini-brains for reconstituting central nervous system disorders [J]. *Lab Chip*, 2023, 23(5): 964-981.
- [3] World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines [R]. Geneva, 2019.
- [4] Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, et al. Diabetes and cognitive function: an evidence-based current perspective [J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(2): 92-109.
- [5] Dalile B, Kim C, Challinor A, et al. The EAT-Lancet reference diet and cognitive function across the life course [J]. *Lancet Planet Health*, 2022, 6(9): 749-759.
- [6] Hoscheidt S, Sanderlin AH, Baker LD, et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: a randomized trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(3): 457-468.
- [7] Jiwani R, Robbins R, Neri A, et al. Effect of dietary intake through whole foods on cognitive function: review of randomized controlled trials [J]. *Curr Nutr Rep*, 2022, 11(2): 146-160.
- [8] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using mendelian randomization to improve the design of randomized trials [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(7): a040980. doi:10.1101/cshperspect.a040980
- [9] 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.
- [10] Botelho J, Machado V, Mendes JJ, et al. Causal association between periodontitis and Parkinson's disease: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(5): 772. doi:10.3390/genes12050772
- [11] Zheng GQ, Chattopadhyay S, Sundquist J, et al. Anti-hypertensive drug targets and breast cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(5): 535-548.
- [12] Grant AJ, Burgess S. Pleiotropy robust methods for multivariable Mendelian randomization [J]. *Stat Med*, 2021, 40(26): 5813-5830.
- [13] Solfrizzi V, Agosti P, Lozupone M, et al. Nutritional intervention as a preventive approach for cognitive-related outcomes in cognitively healthy older adults: a systematic review [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(1): 229-254.
- [14] Jennings A, Cunnane SC, Minihane AM. Can nutrition support healthy cognitive ageing and reduce dementia risk? [J]. *BMJ*, 2020, 369: 2269. doi:10.1136/bmj.m2269
- [15] 张展, 李建锋, 李燕玲, 等. 饮食因素与子痫前期因果关系的孟德尔随机化分析 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(8): 59-66. ZHANG Zhan, LI Jianfeng, LI Yanling, et al. Mendelian randomization analysis of causality between dietary factors and preeclampsia [J]. *Journal of Shandong University (Health Science)*, 2024, 62(8): 59-66.
- [16] Kim H, Osuka Y, Kojima N, et al. Inverse association between cheese consumption and lower cognitive function in Japanese community-dwelling older adults based on a cross-sectional study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3181. doi:10.3390/nu15143181
- [17] de Goeij LC, van de Rest O, Feskens EJM, et al. Associations between the intake of different types of dairy and cognitive performance in Dutch older adults: the B-PROOF study [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 468. doi:10.3390/nu12020468
- [18] Ylilauri MPT, Hantunen S, Lönnroos E, et al. Associations of dairy, meat, and fish intakes with risk of incident dementia and with cognitive performance: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) [J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(5): 2531-2542.
- [19] Barać M, Sarić Z, Vučić T, et al. Effect of ripening in brine and in a vacuum on protein, fatty acid and mineral profiles, and antioxidant potential of reduced-fat white cheese [J]. *Food Technol Biotechnol*, 2021, 59(1): 44-55.
- [20] Zhou L, Bai X, Huang JG, et al. Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment [J]. *Nutr Hosp*, 2023, 40(4): 724-731.
- [21] Kim CS, Cha LN, Sim M, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(1): 32-40.
- [22] Esselun C, Dilberger B, Silaidos CV, et al. A walnut diet in combination with enriched environment improves cognitive function and affects lipid metabolites in brain and liver of aged NMRI mice [J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(1): 140-160.
- [23] Bolling BW, Aune D, Noh H, et al. Dried fruits, nuts, and cancer risk and survival: a review of the evidence and future research directions [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1443. doi:10.3390/nu15061443
- [24] Ros E, Singh A, O'Keefe JH. Nuts: natural pleiotropic nutraceuticals [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3269. doi:10.3390/nu13093269