

## 坚果摄入量与慢性阻塞性肺疾病的两样本孟德尔随机化研究

张 苏<sup>1)</sup>, 黄 正<sup>1)</sup>, 李 娜<sup>1)</sup>, 许 静<sup>1)</sup>, 陶怡婷<sup>2)</sup>

(1) 天长市人民医院呼吸科, 安徽 天长 230021;

(2) 昆明医科大学第一附属医院肾脏科, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 以两样本孟德尔随机化方法探讨坚果摄入量和慢性阻塞性肺疾病之间的因果关系。**方法** 从汇总的欧洲大样本 openGWAS 数据库提取与坚果摄入量紧密关联的 SNP 位点作为工具变量, 分别运用 MR-Egger 回归、加权中位数及逆方差加权、Simple mode、Weighted mode 5 种方法进行孟德尔随机化分析, 以 OR 值及 95%CI 评价坚果摄入量与慢性阻塞性肺疾病是否存在因果关系。采用 mr\_pleiotropy\_test 法检验水平多效性, leave-one-out 法进行敏感性分析。**结果** 从 ukb-b-16576 数据集共提取 49 个 SNPs 作为工具变量, MR-Egger 回归、加权中位数、逆方差加权法、Simple mode、Weighted mode 计算得 OR 值和 95% 可信区间分别为 [0.91, 95%CI (0.82 ~ 1.01), P = 0.084], [0.92, 95%CI (0.89 ~ 0.95), P = 0.001], [0.94, 95%CI (0.92 ~ 0.96), P = 0.001], [0.91, 95%CI (0.85 ~ 0.95), P = 0.001], [0.91, 95%CI (0.86 ~ 0.96), P = 0.001], 所有 b 值结果方向均小于 0, 由于存在异质性 (Q=67.36, P=0.012), 故关注随机效应 IVW 模型。mr\_pleiotropy\_test 检验显示 MR-Egger 截距为 3.50E-04, 截距接近于 0, P = 0.591, 所选的工具变量不存在水平多效性。leave-one-out 敏感性分析未发现对结果有显著影响的 SNP 位点, 提示结果稳定可靠。**结论** 两样本孟德尔随机化分析表明坚果摄入量与慢性阻塞性肺疾病的发病风险呈负向因果关系, 但需要更大样本量和不同种族背景的人的数据来进一步验证。

**[关键词]** 坚果; 慢性阻塞性肺疾病; 孟德尔随机化; 因果推断

**[中图分类号]** R153.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)11-0081-06

## A Two Sample Mendelian Randomization Study on Nut Intake and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHANG Su<sup>1)</sup>, HUANG Zheng<sup>1)</sup>, LI Na<sup>1)</sup>, XU Jing<sup>1)</sup>, TAO Yiting<sup>2)</sup>

(1) *Dep. of Respiratory, Tianchang People's Hospital, Tianchang Anhui 230021;*

(2) *Dept. of Nephrology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)*

**[Abstract]** **Objective** To explore the causal relationship between nut intake and chronic obstructive pulmonary disease by two-sample Mendelian randomization method. **Methods** SNP loci closely related to nut intake was extracted from the summarized large sample open GWAS database as instrumental variables, and Mendelian randomization analysis was performed using MR-Egger regression, weighted median, inverse variance weighting, Simple mode and Weighted mode respectively. OR value and 95%CI were used to evaluate whether there was a causal relationship between nut intake and chronic obstructive pulmonary disease. The mr\_pleiotropy\_test method was used to test the level of pleiotropy, and the leave-one-out method was used for sensitivity analysis. **Results** A total of 49 SNPs were extracted from the ukb-b-16576 data set as instrumental variables. The OR values and 95% confidence intervals were calculated by MR-Egger regression, weighted median, inverse variance

**[收稿日期]** 2024-05-28

**[基金项目]** 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助项目(CAFYBB20ZI001-04)

**[作者简介]** 张苏(1988~), 男, 安徽天长人, 医学学士, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病研究工作。

**[通信作者]** 陶怡婷, E-mail: 441788274@qq.com

weighting method, Simple mode, and Weighted mode, respectively [0.91, 95%CI (0.82 ~ 1.01),  $P = 0.084$ ], [0.92, 95%CI (0.89 ~ 0.95),  $P = 0.001$ ], [0.94, 95%CI (0.92 ~ 0.96),  $P = 0.001$ ], [0.91, 95%CI (0.85 ~ 0.95),  $P = 0.001$ ], [0.91, 95%CI (0.86 ~ 0.96),  $P = 0.001$ ]. All b values were less than 0. Due to the heterogeneity ( $Q = 67.36$ ,  $P = 0.012$ ), the random effect IVW model was concerned. The mr\_pleiotropy\_test showed that the MR-Egger intercept was  $3.50E-04$ , the intercept was close to 0,  $P = 0.591$ , and the selected instrumental variables did not have horizontal pleiotropy. Leave-one-out sensitivity analysis did not find SNP loci that had a significant effect on the results, suggesting that the results were stable and reliable. **Conclusion** The two-sample Mendelian randomization analysis shows a negative causal relationship between nut intake and the risk of chronic obstructive pulmonary disease, but larger sample size and data of people with different ethnic backgrounds are needed for further verification.

[ **Key words** ] Nuts; Chronic obstructive pulmonary disease; Mendel randomization; Causal inference

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是 1 种慢性炎症性肺部疾病, 主要特征是气流受限和呼吸困难, 通常表现为气短、喘息、咳嗽等症状, 具有慢性和进行性的特点<sup>[1]</sup>。坚果是指一类植物果实的种子, 作为植物的精髓部分通常富含蛋白质、油脂、矿物质、维生素, 目前已被纳入 2022 年中国居民膳食指南<sup>[2]</sup>, 其对预防心血管疾病<sup>[3]</sup>、2 型糖尿病<sup>[4]</sup>、阿尔兹海默病<sup>[5]</sup>, 及延缓衰老<sup>[6]</sup> 有一定的功效<sup>[7]</sup>。在两项基于人群的大型研究中, 坚果的消费量与原发性肺癌罹患风险呈负相关关系<sup>[8]</sup>。因原发性肺癌与慢性阻塞性肺疾病有共同的危险因素及发病机理, 如早衰、氧化应激和炎症、遗传易感性和表观遗传学改变<sup>[9]</sup>, 故摄入坚果能否降低 COPD 的罹患风险值得探讨。因此, 本研究采用两样本 MR 法计算坚果摄入量与慢性阻塞性肺疾病的因果效应值大小, 评价两者是否存在因果关系, 为 COPD 的防治提供理论参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

通过 IEU openGWAS 数据库 (<http://www.mrbase.org>)<sup>[10]</sup> 获取近年来样本量较大的 COPD 及坚果摄入量的 GWAS 数据, 2 组数据均为欧洲人群, 其中坚果摄入量数据集 ukb-b-16576 样本数为 421 764, 共 9 851 867 个 SNP 位点。COPD 样本数据集 ukb-d-COPD\_EXCL 的总样本量为 361 194, 包含 26 710 例患者及 334 484 例对照人群, 13 586 589 个 SNP 位点。

### 1.2 工具变量筛选

通过 R 语言 TwoSampleMR 包<sup>[11]</sup> extract\_instruments 函数获取工具变量, 设置 p1 参数为

$5 \times 10^{-8}$ , clump 参数为 TRUE 去掉连锁不平衡 LDA 的工具变量, 设置 KB 和 r2 参数分别为 1000 和 0.001, 去掉在 1Mb 范围内与最显著 SNP 的 r2 大于 0.001 的 SNP, 并删除与 COPD 发病混杂因素如支气管哮喘<sup>[12]</sup>、体重指数<sup>[13]</sup> 相关的 SNP 和反向因果关系位点, 然后与结局变量 COPD 的 SNP 汇总取交集, 构建 SNPs-暴露因素-结局因素关系。采用弱工具变量可能引起相应偏倚, 因此通过计算 F 值评估工具变量与暴露因素的关联强度计算公式为:  $F = [R^2 \times (N - 1 - K)] / [K \times (1 - R^2)]$ ,  $R^2 = \beta^2 \times 2 \times MAF \times (1 - MAF)$  式中 N 为暴露的样本量; K 为纳入的 SNP 个数;  $R^2$  为筛选 SNP 所解释的变异比例;  $\beta$  为肺结核相关 SNP 的效应值; MAF 为最小等位基因频率。 $F < 10$  提示可能存在弱工具变量偏倚, 值越大表示工具变量是弱工具变量的可能性越小。

### 1.3 因果效应估计

MR-Egger 回归、加权中位数及逆方差加权法、Simple mode、Weighted mode 检验坚果摄入量与 COPD 之间的因果关联。由于两样本随机化的暴露和结局分别来自于不同的样本, 可能存在人群不同等异质性, 因此需要通过 Cochran's Q 异质性检验说明, 若  $P < 0.05$  说明存在异质性。

### 1.4 可靠性评价

水平多效性是指当暴露因素为 0 时, 工具变量对结局仍有效应, 即通过混杂因素起作用, 如果水平多效性检验显著, 说明工具变量不仅与暴露相关, 同时还与其他混杂因素相关。采用 MR-Egger 回归的截距项是否接近于 0 时检验水平多效性, 在截距项接近于零时则表示工具变量并不具有水平多效性, 因此可以认为水平排他性假设成立; 反之, 则说明存在基因多效性。可以使用 Leave-one-out 方法进行敏感性分析, 依次逐个切

除每个 SNP, 以对残余的 SNPs 和 IVs 作两样本的 MR 分析, 以确定某个 SNP 的有无对结果产生显著的变化。

## 2 结果

### 2.1 工具变量信息

经过首次筛选, ukb-b-16576 数据集共得到 49 个 SNP 位点, 删除支气管哮喘、体重指数混杂因素相关的 rs2071627、rs9273453、rs17175518、rs4800488 等位点及反向因果关系位点, 经过与 COPD 数据集匹配后最终纳入 41 个工具变量, SNP 位点  $F$  值分布范围之间 29.74 ~ 81.23, 中位数 40.52, 表明不存在弱工具变量, 见表 1。

### 2.2 两样本孟德尔随机化结果

本次研究的结果显示, MR-Egger 回归、加权中位数、逆方差加权法、Simple mode、Weighted mode 计算的坚果摄入量与 COPD 之间的 OR 值和 95%CI 分别为 [0.91, 95%CI (0.82 ~ 1.01),  $P =$

0.084], [0.92, 95%CI (0.89 ~ 0.95),  $P = 0.001$ ], [0.94, 95%CI (0.92 ~ 0.96),  $P = 0.001$ ], [0.91, 95%CI (0.85 ~ 0.95),  $P = 0.001$ ], [0.91, 95%CI (0.86 ~ 0.96),  $P = 0.001$ ], 见表 2 及图 1, Cochran-Q 检验结果均显示  $P < 0.05$ , 表明工具变量间存在异质性, 故主要采用随机效应模型 IVW 法计算结果。IVW 法计算的结果显示  $P < 0.05$ , 其它 4 种方法的效应  $b$  值方向与 IVW 的  $b$  值方向相同均为负数, 随机效应 IVW 模型结果表明坚果摄入量是罹患 COPD 的保护因素, 结果存在统计学意义, 见图 2。

### 2.3 可靠性分析结果

MR-Egger 回归的截距 *intercep* 为 3.504E-04, 截距接近于 0, 标准误为 6.26E-04,  $P = 0.581$ , 见图 2。利用留一法对 IVW 法结果进行敏感性分析, 黑点连线流畅, 无明显偏倚位点, 说明逐步删除每个 SNP 后, 剩余的 40 个 SNP 与 IVW 法合并的效应 OR 值相近, 未发现 IV 中存在对结果有强烈影响的 SNP, 表明之前 IVW 法得出的效应

表 1 工具变量 SNP 信息表

Tab. 1 Instrumental variable SNP information table

SNPs	CHR	EA	OA	EAF	$\beta$	SE	$P$	$F$
rs1413952	1	T	C	0.48	9.83E-03	1.67E-03	4.30E-09	34.46
rs75641275	1	C	A	0.14	-1.42E-02	2.39E-03	2.90E-09	35.25
rs261809	1	G	A	0.54	-9.63E-03	1.68E-03	9.80E-09	32.88
rs11586016	1	C	G	0.37	9.88E-03	1.73E-03	1.10E-08	32.59
rs72720396	1	G	A	0.22	1.14E-02	1.99E-03	8.70E-09	33.12
rs11811826	1	A	T	0.22	1.32E-02	2.01E-03	4.40E-11	43.42
rs7599488	2	T	C	0.42	-1.04E-02	1.69E-03	6.70E-10	38.12
rs7582086	2	T	G	0.46	-9.63E-03	1.67E-03	8.80E-09	33.08
rs4149513	2	A	G	0.49	1.17E-02	1.67E-03	2.20E-12	49.25
.....								
rs1622515	11	G	A	0.48	9.92E-03	1.67E-03	2.90E-09	35.23
rs3764002	12	T	C	0.26	1.31E-02	1.90E-03	5.10E-12	47.65
rs61937394	12	G	T	0.19	-1.30E-02	2.20E-03	3.20E-09	35.04
rs12890531	14	G	A	0.21	1.12E-02	2.04E-03	4.50E-08	29.91
rs4140799	14	A	G	0.53	9.46E-03	1.68E-03	1.80E-08	31.74
rs10129747	14	G	A	0.53	9.36E-03	1.68E-03	2.60E-08	30.98
rs34162196	14	T	C	0.1	-2.24E-02	2.77E-03	7.10E-16	65.09
rs270816	15	T	A	0.12	-1.40E-02	2.51E-03	2.80E-08	30.83
rs1797235	15	C	G	0.37	-1.00E-02	1.74E-03	8.90E-09	33.07
rs1582322	16	G	A	0.6	9.94E-03	1.72E-03	6.80E-09	33.58
rs862227	16	G	A	0.45	-9.16E-03	1.67E-03	4.30E-08	30.03

表 2 5 种 MR 分析方法 OR 估计值及 95%CI

Tab. 2 OR estimates and 95% CI of five MR analysis methods

方法	$\beta$	SE	P	OR(95%CI)	Q	Q_pval
MR Egger	-0.09	0.05	0.084	0.91(0.82, 1.01)	66.81	0
加权中位数法	-0.08	0.01	0.001	0.92(0.89, 0.95)	67.36	0
逆方差加权	-0.06	0.01	0.001	0.94(0.92, 0.95)		
简单众数法	-0.1	0.03	0.001	0.90(0.85, 0.95)		
加权众数法	-0.09	0.03	0.001	0.91(0.86, 0.95)		

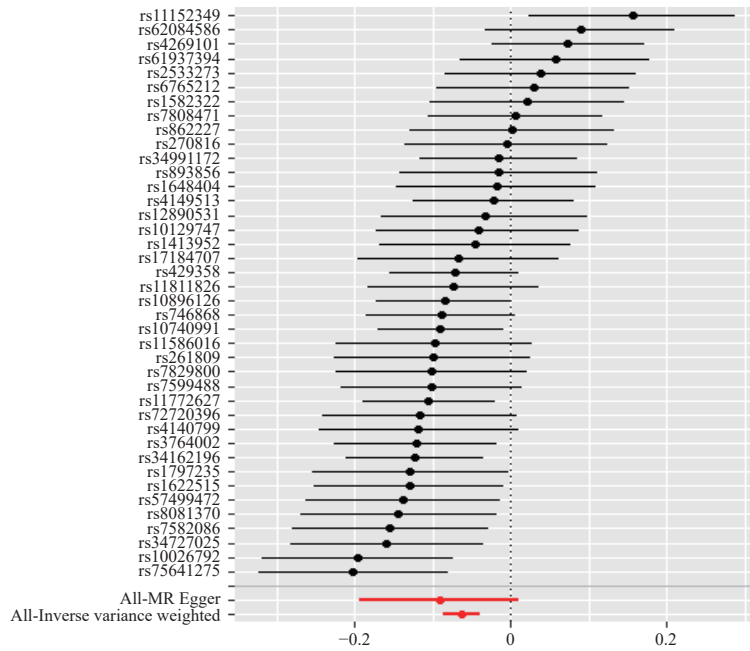


图 1 单个 SNP 的孟德尔随机化效应森林图

Fig. 1 Mendelian randomization effect forest

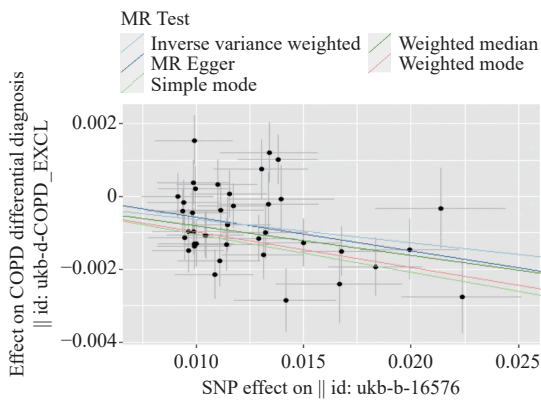


图 2 工具变量的孟德尔随机化效应散点图

Fig. 2 Scatter plot of Mendel 's randomization effect

OR 值较稳定, 见图 3。

### 3 讨论

COPD 患者因需要长期治疗会导致劳动力的丧失, 从而导致医疗费用和社会经济成本的增加,

寻求其预防措施对于减少其经济负担具有重要意义。本研究采用大规模的 GWAS 总数据, 应用 2 样本 MR 探究坚果摄入量与 COPD 风险之间的因果关系, 结果表明坚果摄入量与 COPD 罹患风险之间存在显著负向因果关系, 随着坚果摄入量每增加 1 个标准差, COPD 的发病风险下降 6%。

目前研究认为, COPD 的发病机制主要包括炎性机制、免疫学机理、氧化应激反应、胰蛋白酶-抗胰蛋白酶假说学等几个方面, 其中细胞因子反应介导的慢性炎症是 COPD 的主要致病机制, 其可导致肺组织结构变化, 气道狭窄<sup>[14]</sup>。空气中的颗粒物暴露仍然是 COPD 的主要环境风险因素之一<sup>[15]</sup>, PM 特别是柴油机尾气颗粒 (diesel exhaust particles, DEP) 可诱导促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)及血管收缩剂内皮素-1(ET-1)的释放, 体外试验表明  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 ( $\omega$ -3 PUFA), 二十二碳六烯酸 (DHA) 和二十碳五烯酸 (EPA) 的油剂均在体外缓

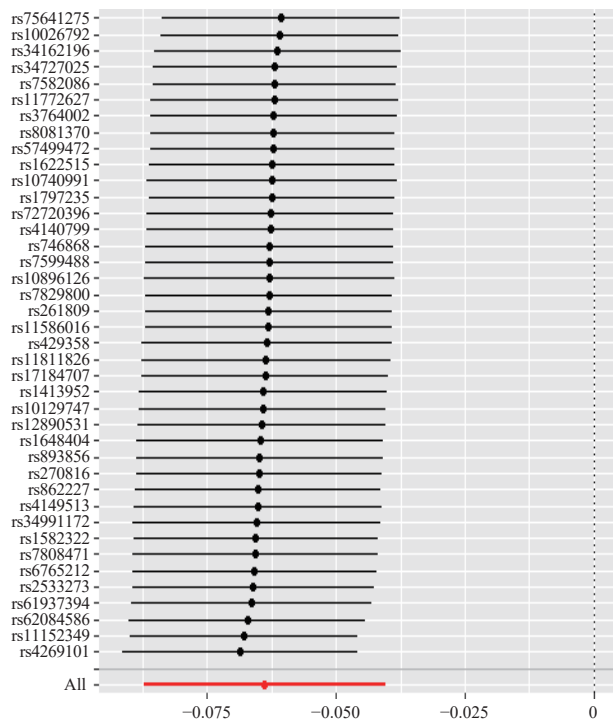


图 3 留一法敏感性分析

Fig. 3 Sensitivity analysis of leave-one-out method

解DEP诱导人脐静脉内皮细胞中的IL-6, IL-8和ET-1释放,表明 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸可以减弱炎症反应的程度<sup>[16]</sup>,而油性坚果如核桃恰好富含此类不饱和脂肪酸,佐证本文观点,另外近期研究表明不饱和脂肪酸可以增加细胞内脂质滴和过氧化物酶体的数量,过氧化物酶体可以利用脂质滴内大量的单不饱和脂肪酸激活一系列抗氧化应激响应机制,保护细胞免受损伤和老化的影响<sup>[17]</sup>。国外1项临床研究表明定期服用推荐量的 $\omega-3$ 脂肪酸,可减少支气管舒张剂的消耗量,减轻病情恶化可能,延长6 min步行距离,提示多不饱和脂肪酸的摄入量可能与改善COPD患者的生活质量<sup>[18]</sup>,此结论同样与本文观点吻合。杏仁中微量元素锌含量最高,其作为金属酶和金属蛋白的辅助因子参与广泛的生物学过程,涉及抗炎、抗氧化、免疫和代谢调节,以及免疫球蛋白和细胞因子的产生,血清锌水平与总IgE呈负相关,与FEV1呈正相关<sup>[19]</sup>。有关血清铜/锌比与COPD的队列研究<sup>[20]</sup>表明在调整年龄、体重指数、吸烟、饮酒、2型糖尿病史、哮喘病史、慢性支气管炎病史、社会经济地位等混杂因素后,COPD的HR风险与血锌呈现负相关关系。部分坚果富含黄酮类化合物,当小气道受到刺激时,中性粒细胞被激活后释放弹性蛋白酶从而降解外源蛋白,破坏弹性纤维蛋白、纤连蛋白等细胞外间质,引

起肺气肿改变,黄酮类化合物被证明可用于中性粒细胞相关炎症疾病的治疗<sup>[21]</sup>,是最有效的弹性蛋白酶释放抑制剂。1项针对55413名无COPD者随访研究表明类黄酮可减轻慢性阻塞性肺疾病风险,目前吸烟和既往吸烟者食用富含类黄酮饮食患COPD的获益更大<sup>[22]</sup>。总之,坚果中的多种营养成分可能对COPD具有预防作用。

孟德尔随机化研究利用等位基因在减数分裂时独立分配,且在配子形成和受精过程中不发生重组这一原理使得遗传变异在个体间随机分配,从而模拟天然的随机对照试验来探究暴露因素与疾病之间的因果关系,能够有效减少偏倚,因此本研究结论相对可靠<sup>[23]</sup>,但本研究存在相对不足之处,首先因openGWAS数据库主要争对欧洲人群,缺乏其他人种数据,结论外推性可能欠佳;其次两样本MR分析方法本质上仍属于线性模型,无法拟合非线性关系,而真实世界中营养摄入量与疾病发生风险往往为非线性关系,另外因无个体特征数据,MR分析只能得到平均因果效应(average treatment effect, ATE),无法进行亚组分析,更难以推断个体因果效应(individual treatment effect, ITE)<sup>[24]</sup>。

本研究为接下来的研究供了流行病学调查基础,坚果摄入量与COPD的因果关联有待于大样本随机对照试验及不同种族背景人群数据来进一步证实。此外,未来的研究还需继续探究坚果预防COPD的作用机制,需要强调的是,坚果最佳用量尚不明确,也是未来研究的重要着眼点。简而言之,本研究采用两样本孟德尔随机化方法对坚果摄入量和COPD之间的因果关系进行初步探究,结果表明增加坚果摄入量可能降低COPD的罹患率,而我国居民平均年度坚果摄入量仅为3.6 g/d,不足推荐摄入量的一半,且远低于发达国家的摄入水平<sup>[25]</sup>,故而值得宣传推广。

### [参考文献]

- [1] 王凤燕,张冬莹,梁振宇,等.面向全科医生的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》解读[J].中国全科医学,2021,24(29):3660-3663.
- [2] 曹清明,王蔚婕,张琳,等.中国居民平衡膳食模式的践行——《中国居民膳食指南(2022)》解读[J].食品与机械,2022,38(6):22-29.
- [3] Olas Beata. The cardioprotective properties of selected

- nuts: Their functional ingredients and molecular mechanisms[J]. *Foods*, 2024, 13(2): 1–19
- [4] Macan T P, Magenis M L, Damiani A P, et al. Brazil nut consumption reduces DNA damage in overweight type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2024, 895(4): 503739.
- [5] 满福通·阿不都色麦提. 某干果坚果组合改善阿尔兹海默病的作用及机制实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [6] Tucker L A. Consumption of nuts and seeds and telomere length in 5, 582 men and women of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21(3): 233–240.
- [7] 开比努尔·再比布力, 姑丽切克然·艾斯克, 韩加. 坚果营养成分及保健功效的研究 [J]. *粮食与食品工业*, 2022, 29(3): 32–36.
- [8] Lee J T, Lai G Y, Liao L M, et al. Nut consumption and lung cancer risk: Results from two large observational studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(6): 826–836.
- [9] Li T, He X, Chen Y. Mechanism of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 42(10): 1212–1216.
- [10] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *Elife*, 2018, 11(1): 1–14
- [11] Rasooly D, Patel C J. Conducting a reproducible mendelian randomization analysis using the R analytic statistical environment.[J]. *Current Protocols in Human Genetics*, 2019, 101(1): e82.
- [12] Gaffney A, Himmelstein D U, Woolhandler S. Population-level trends in Asthma and COPD emergency department visits and hospitalizations before and during the COVID-19 pandemic in the US[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 131(6): 737–744.
- [13] Hye S S , Ok S K , Victor K , et al. Association of body mass index and COPD exacerbation among patients with chronic bronchitis[J]. *Respiratory Research*, 2022, 23(1): 52–52.
- [14] Guo P, Li R, Piao T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17(37): 1565–1575.
- [15] Xie W, You J, Zhi C, et al. The toxicity of ambient fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) to vascular endothelial cells[J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(5): 713–723.
- [16] Sriram J, Aдетona O, Orchard T, et al. Mitigation of particulate matter-induced inflammation and vasoactivity in human vascular endothelial cells by omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 2293.
- [17] Papsdorf K, Miklas J W, Hosseini A, et al. Lipid droplets and peroxisomes are co-regulated to drive lifespan extension in response to mono-unsaturated fatty acids[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(5): 672–684.
- [18] Fekete M, Szollosi G, Nemeth A N, et al. Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Orv Hetil*, 2021, 162(1): 23–30.
- [19] Liu X, Ali M K, Dua K, et al. The role of zinc in the pathogenesis of lung disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14( 10) : 2115.
- [20] Kunutsor S K, Voutilainen A, Laukkanen J A. Serum copper-to-zinc ratio and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A cohort study[J]. *Lung*, 2023, 201(1): 79–84.
- [21] 俞文英, 张欢欢, 吴月国, 等. 黄酮类化合物的构效关系及其在肺部炎症疾病中的应用 [J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4912–4918.
- [22] Bondonno N P, Parmenter B H, Dalgaard F, et al. Flavonoid intakes inversely associate with COPD in smokers[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(2): 2102604
- [23] Baer Benjamin R, Strawderman Robert L, Ertefaie Ashkan, et al. Discussion on instrumental variable estimation of the causal hazard ratio[J]. *Biometrics*, 2023, 79( 2) : 554–558.
- [24] Wan F, Small D, Bekelman J E, et al. Bias in estimating the causal hazard ratio when using two-stage instrumental variable methods[J]. *Stat Med*, 2015, 34( 14) : 2235–2265.
- [25] 欧阳一非, 王惠君, 王志宏, 等. 2015 年中国十五省(自治区、直辖市)老年居民坚果摄入状况 [J]. *卫生研究*, 2019, 48(4): 526–530.