

# 胃食管反流病与抑郁发生风险的因果关系：一项欧洲人群的孟德尔 随机化研究

马笑盈, 毛孝周, 马 驰, 王鑫鑫, 罗江焰, 付新年, 郑 盛\*, 杨 涓

大理大学第二附属医院 (云南省第三人民医院) 云南昆明

**【摘要】目的** 采用一项欧洲人群的孟德尔随机化研究方法评估胃食管反流病与抑郁发生风险。**方法** 研究数据来自全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据集, 其中胃食管反流病数据包含 602604 例样本, 抑郁数据包含 357957 例样本, 选取 77 个与胃食管反流病密切相关的遗传位点作为工具变量。分别使用 MR Egger、Weighted median、Inverse variance weighted、Simple mode、Weighted mode 五种方法进行两样本孟德尔随机化分析, 以 OR 值评估胃食管反流病与抑郁发生风险的因果关系。同时采用异质性检验、多效性检验, leave-one-out 进行敏感性分析。**结果** MR Egger 方法分析结果显示胃食管反流病与抑郁发生风险之间呈显著正相关, 比值比 (odds ratio, OR) 为 1.257[95% 可信区间 (confidence interval, CI) : 1.067-1.479;  $P < 0.007$ ]; Weighted median 方法结果分析显示了相似的因果关系 (odds ratio, OR) 为 1.227[95% 可信区间 (confidence interval, CI) : 1.192-1.263;  $P < 0.007$ ]。此外, 漏斗图、散点图、森林图均没有观察到水平多效性和异质性。**结论** 研究表明, 胃食管反流病与抑郁发生风险之间存在正向因果关系。

**【关键词】** 胃食管反流病; 抑郁; 孟德尔随机化

**【基金项目】** 云南省地方高校 (部分) 基础研究联合专项面上项目 (编号: 202301BA070001-029, 202301BA070001-044); 云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目 (编号: 202405AC350067)

**【收稿日期】** 2024 年 5 月 17 日

**【出刊日期】** 2024 年 6 月 25 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20241217

## Causal relationship between gastroesophageal reflux disease and risk of depression: a Mendelian randomization study in a European population

Xiaoying Ma, Xiaozhou Mao, Chi Ma, Xinxin Wang, Jiangyan Luo, Xinnian Fu, Sheng Zheng\*, Juan Yang

The Second Affiliated Hospital of Dali University (The Third People's Hospital of Yunnan Province), Kunming, Yunnan

**【Abstract】Objective** To evaluate the risk of gastroesophageal reflux disease (GERD) and depression in a European population using Mendelian randomization. **Methods** Data were collected from the genome-wide association study (GWAS) pooled dataset, including 602,604 cases of GERD and 357,957 cases of depression. A total of 77 genetic loci closely related to gastroesophageal reflux disease were selected as instrumental variables. Five methods, namely MR Egger, Weighted median, Inverse variance weighted, Simple mode and Weighted mode, were used for the two-sample Mendelian randomization analysis. The OR value was used to evaluate the causal relationship between gastroesophageal reflux disease and the risk of depression. At the same time, heterogeneity test, pleiotropy test and leave-one-out were used for sensitivity analysis. **Results** The analysis results of MR Egger method showed that there was a significant positive correlation between the risk of GERD and depression, and the odds ratio (OR) was 1.257[95% confidence interval (CI): 1.067-1.479;  $P < 0.007$ ]. Weighted median analysis showed a similar causality ratio (OR) of 1.227[95% confidence interval (CI): 1.192-1.263;  $P < 0.007$ ]. In addition, horizontal pleiotropy and heterogeneity were not observed in funnel plot, scatter plot and forest plot.

\*通讯作者: 郑盛

**Conclusion** There is a positive causal relationship between gastroesophageal reflux disease and the risk of depression.

**【Keywords】** Gastroesophageal reflux disease; Depression; Mendelian randomization

## 引言

胃食管反流病 (GERD) 的患病率 (从 11% 到 24%) 在西方世界发病率很高, 正在成为一个普遍而严重的全球性问题<sup>[1]</sup>。GERD 的高发病率加上高昂的医疗费用已经造成了重大的经济负担。胃食管反流病的症状范围很广, 可细分为典型 (胃灼热、反酸) 和非典型 (体重减轻、胃肠道出血、恶心、呕吐等) 还有食道外症状 (慢性咳嗽、哮喘、喉炎和牙齿腐蚀), 尽管 GERD 症状轻微且不危及生命, 但对患者的生活质量影响很大, 抑酸治疗后持续出现反流症状使患者的身心健康状况下降。此外, 心理健康相关生活质量在基线时的下降也会损害对抑酸治疗的反应<sup>[2]</sup>。

一项大型横断面观察性研究显示, 与健康对照组相比, 胃食管反流患者抑郁水平显著升高<sup>[3]</sup>。一项针对日本接受质子泵抑制剂 (PPI) 治疗的 GERD 患者的研究显示, 与 PPI 反应组相比, PPI 部分反应组的抑郁量表得分明显更高<sup>[4]</sup>。此外, 在台湾进行的一项基于人群的队列研究显示, GERD 队列出现抑郁的风险高于对照组<sup>[5]</sup>。尽管潜在的机制尚未完全了解, 但目前的一些研究证据可能支持反流引起的抑郁。GERD 引发的整体炎症水平升高可能导致抑郁的发展。此外, 超过一半的慢性 GERD 患者有夜间胃酸反流, 严重干扰休息, 增加抑郁发生的风险。尽管有证据表明 GERD 与抑郁之间可能存在关联, 但这些观察性研究无法解释因果关系, 目前尚不清楚胃食管反流与抑郁之间的因果关系。

孟德尔随机化是工具变量分析的一种应用, 看似简单但功能强大的框架。它的目的是利用遗传变异作为自然实验来改进从观察数据中得出的因果推断。通过类比随机对照试验中治疗的随机分配, 当 DNA 在配子形成时从父母传递给后代时, 遗传等位基因的随机分离有望减少遗传关联中的混淆。该方法可以有效的避免观察性研究中的混杂因素、反向因果关系和随机对照实验中的代表性、可行性等问题<sup>[6]</sup>。本研究以此方法为基础, 来探讨胃食管反流病与抑郁发生风险的因果关系, 为胃食管反流病与抑郁发生风险关系提供相关理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究通过应用全基因组关联研究 (GWAS) 的大

量汇总统计数据, 进行单样本孟德尔随机化分析, 评估胃食管反流病与抑郁发生风险之间的因果关系, 并通过敏感性分析, 检验结果可靠性, 详见图 1。

### 1.2 数据来源

我们检索了 MR 数据库 MR 数据库 (<http://www.mrbase.org/>), 该数据库包含数百个全基因组关联研究 (GWASs) 的大量汇总统计数据, 以胃食管反流病和抑郁为关键词搜索后提取该疾病的 ID 号、样本量、SNP 数量等 (详见表 1)。

### 1.3 工具变量

为了满足孟德尔随机化假设, 在运行过程中 SNPs 必须与胃食管反流病强相关, 需要满足该条件即 ( $p_2 = 5e-08$ ,  $r_2 = 0.001$ ,  $kb = 10000$ ), 最终得到与胃食管反流病显著相关的 SNPs 作为工具变量。计算 F 值评估选择的工具变量是否偏倚, P 值为  $5.00E-08$  对应于每一个变异的 F 统计量  $> 30$ 。F  $< 10$  的阈值被用来定义“弱 IV”, 因此本研究中工具变量 F  $> 10$  说明不存在弱工具变量偏倚, 从而进一步检验关联性假设。

### 1.4 孟德尔随机化的统计分析

MR 分析要求基因变异与暴露有关, 但不要求潜在的混杂因素。首先, 我们评估了 SNP 与胃食管反流病的独立关联。其次, 我们评估了 SNP 与抑郁风险之间的关系。第三, 我们将这些发现结合起来, 使用 MR 分析来估计胃食管反流病与抑郁风险之间的非复合因果关系。

我们进行了双样本 MR, 这是一种用于估计暴露 (胃食管反流病) 对结果 (抑郁) 的因果效应的方法, 通过使用 5 种孟德尔分析方法汇总的统计数据, 来评估胃食管反流病与抑郁风险之间的因果关系, (详见表 2)。为确保结果的可靠性, 本研究通过敏感性检验如 (异质性检验、多效性检验) 来检验结果的有效性。

## 2 结果

2.1 本研究从 GWAS 研究中提取 77 个与胃食管反流病相关的 SNPs 作为 IVs ( $p_2 = 5e-08$ ,  $r_2 = 0.001$ ,  $kb = 10000$ ), 研究中所纳入的 SNPs 的 F 统计量均  $> 10$ , 表明该结果不存在微弱的偏倚, 证实结果可靠。通过 MR 得出各 SNPs 位点对抑郁的影响, (详见图 2)。

### 2.2 胃食管反流病对抑郁发生风险的影响

基因预测结果表明, 胃食管反流病与抑郁发生风险密切相关, 详见图 (3)。

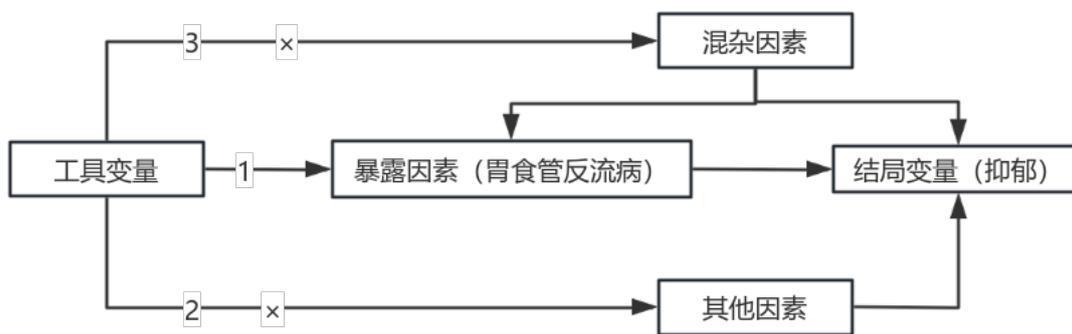


图 1 两样本孟德尔随机化模型

表 1 本研究中 GWAS 数据库研究数据简要信息

变量	ID	样本量 (人)	SNP 数量 (个)	人种	性别	年份
胃食管反流病	ebi-a-GCST90000514	602, 604	2, 320, 781	欧洲人	男性、女性	2021
抑郁	ebi-a-GCST006475	357, 957	10, 828, 862	欧洲人	男性、女性	2018

表 2 MR 通过 5 种方法评估胃食管反流病与抑郁发生风险的因果关系

孟德尔随机化方法	SNPs 数量	Beta 系数	标准误差	p	Or 值	95%置信区间
MR Egger	77	0.23	0.08	0.007	1.26	1.07-1.48
Weighted median	77	0.21	0.01	0.000	1.23	1.19-1.26
Inverse variance weighted	77	0.22	0.01	0.000	1.25	1.21-1.28
Simple mode	77	0.23	0.04	0.000	1.25	1.16-1.35
Weighted mode	77	0.23	0.03	0.000	1.25	1.17-1.34

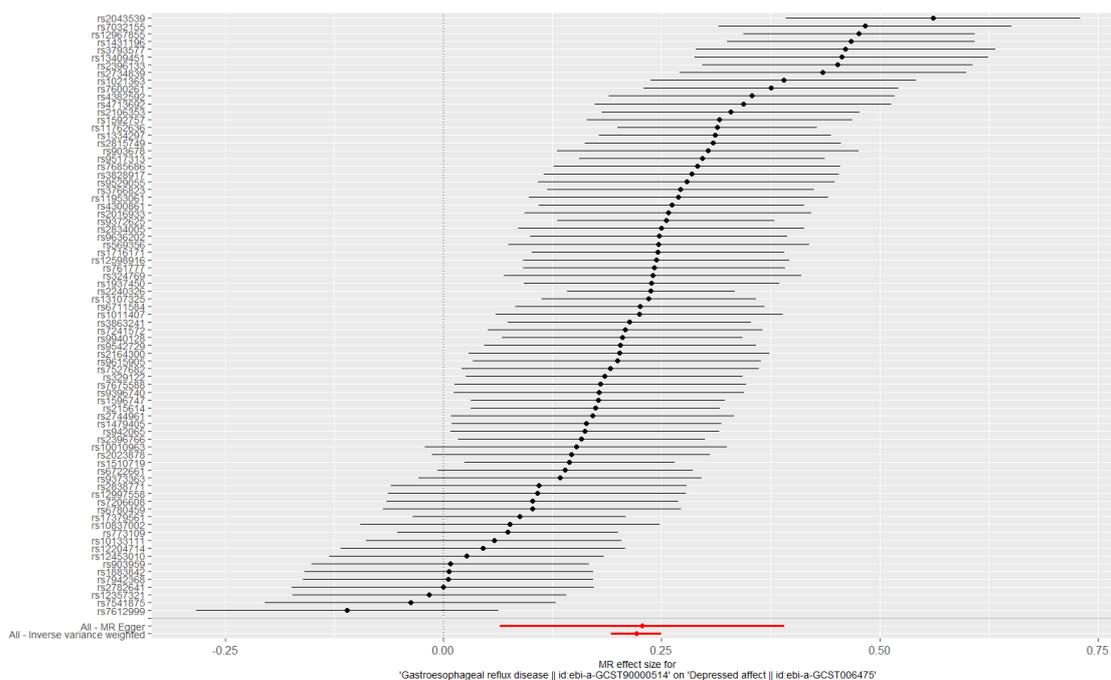


图 2 两样本孟德尔随机化结果森林图



MR Egger 分析显示胃食管反流病与抑郁风险的发生存在因果关系 ( $\beta=0.23$ ,  $SE=0.08$ ,  $P=0.007$ )、Weighted median (加权中位数) 分析显示胃食管反流病与抑郁风险的发生存在因果关系 ( $\beta=0.21$ ,  $SE=0.01$ ,  $P=0.000$ )、Inverse variance weighted 分析显示胃食管反流病与抑郁风险的发生存在因果关系 ( $\beta=0.22$ ,  $SE=0.01$ ,  $P=0.000$ )、Simple mode 分析显示胃食管反流病与抑郁风险的发生存在因果关系 ( $\beta=0.23$ ,  $SE=0.04$ ,  $P=0.000$ )、Weighted mode 分析显示胃食管反流病与抑郁风险的发生存在因果关系 ( $\beta=0.23$ ,  $SE=0.03$ ,  $P=0.000$ )。异质性是每个 SNP 获得的因果估计的变异性 (即所有 SNP 的因果估计的一致性程度)。低异质性表明 MR 估计的可靠性增加。为了确保结果的可靠性,对纳入的 SNPs 进行异质性和多效性检验,结果显示:MR Egger 分析法进行异质性检验提示 p-value 为  $5.534458e-15$ , IVW 分析法进行异质性检验提示 p-value 为  $9.334823e-15$ ;多效性检验 p-value 为  $0.93 > 0.05$ 。结果提示低异质性证明 MR 估计的可靠性增加。且漏斗图同样显示本研究不存在偏倚,详见图 (4)。

“留一法图”分析的结果表明,没有单一的 SNP 驱动 IVW 点估计,详见图 (5)。

### 3 讨论

本研究通过孟德尔随机化研究方法,全面的评估胃食管反流病与抑郁发生风险的因果关系。基因预测结果显示胃食管反流病与发生抑郁风险增加有关,通过敏感性分析进一步证实了这两者之间的正相关关系。

GERD 具有复杂的发病机制,包括解剖学因素或短暂性食管下括约肌松弛增加的易感性,肥胖和吸烟等生活方式因素加重了易感性<sup>[7]</sup>。心理困扰也被认为与 GERD 症状有关。有相关研究报告了 GERD 患者患抑郁症状的不同患病率<sup>[8]</sup>,这可能与 GERD 患者的食管黏膜产生更多的细胞因子和趋化因子,包括白介素-6、白介素-8、白介素- $1\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、血小板活化因子和活性氧有关,它们激活了免疫细胞的募集和迁移<sup>[9]</sup>。这种慢性外周炎症可能导致中枢神经系统炎症反应上调,在随后的抑郁症进展中发挥关键的病理生理作用<sup>[10]</sup>。一些研究还表明,抑郁症患者出现 GERD 的风险增加<sup>[11]</sup>。抑郁可通过降低食管括约肌压力和增加胃酸分泌而增加 GERD 的风险<sup>[12]</sup>,此外,还可以降低感觉阈值,增加对食管刺激的敏感性<sup>[12]</sup>,因此,抗抑郁药的使用可能是加剧反流的另一个因素<sup>[13]</sup>。

本研究与先前的观察性研究的结果相一致,即胃

食管反流病患者患抑郁症的风险升高。这个问题在临床上具有重要意义,一些研究表明抑郁症在 GERD 患者中比在健康对照组中更普遍<sup>[14]</sup>,据报道,抑郁症会使胃食管反流病患者的生活质量恶化,甚至比其他常见慢性疾病 (如糖尿病、关节炎和心力衰竭) 患者的生活质量更差<sup>[15]</sup>。此外,抑郁症还与对质子泵抑制剂 (目前治疗 GERD 的最佳药物) 的不良反应有关<sup>[16]</sup>。从生理角度来看,GERD 患者行抗反流手术是很好的选择,手术可以使生理数据正常化。然而,那些伴有重度抑郁症的患者既不能改善症状,也不能改善生活质量,因此,在治疗 GERD 患者时,认识到抑郁症及其危险因素是至关重要的。

关于 GERD 患者抑郁的危险因素,研究发现性别、反流症状的持续时间、睡眠障碍是多变量分析中的独立危险因素。女性 GERD 患者出现抑郁症状的几率几乎是男性的两倍这与先前的证据一致,女性心理疾病的患病率有所上升<sup>[17]</sup>,这可能与雌激素和孕激素的水平波动及环境和社会因素都相关<sup>[18]</sup>。在台湾的一项研究中,反流症状的持续时间也被报道为胃食管反流患者抑郁的危险因素<sup>[19]</sup>,研究表明与抑郁症相关的不一定是反流的严重程度,而是反流症状的持续时间,长期经历反流的患者,抑郁评分也明显升高。这可能是与肠-脑双向交流障碍在复杂的潜在发病机制中起着重要作用,这需要在人类中进一步研究<sup>[20]</sup>。睡眠障碍可能介导 GERD 患者发生抑郁,这主要因为 GERD 患者夜间反流发作时通常会频繁醒来,从而激活神经内分泌系统,增加交感神经激活,激发睡眠障碍。此外,酸反流刺激迷走神经,使支气管收缩,导致气管痉挛,加重睡眠障碍。

通过孟德尔研究方法及上述观察和研究表明,GERD 会增加抑郁症的风险。反过来,抑郁症也会增加 GERD 的风险。其中一种疾病的治疗和预防可能有助于治疗和预防另一种疾病。然而,这一结果的临床意义仍取需要通过涉及大量样本的临床试验进行验证。当然本研究还存在一些局限性,我们研究的人群是欧洲血统,因此该结果可能需要亚洲血统的样本数据研究进一步证实。

### 4 总结

本研究通过孟德尔随机化研究方法发现胃食管反流病与抑郁发生风险之间存在因果关系,因此加强对胃食管反流病患者的管理,尤其是加强 GERD 患者夜间抑酸护胃的治疗对降低抑郁发生风险来说是至关重要的。

## 参考文献

- [1] Hashem,B,El-Serag,et al.Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J].Gut, 2014.
- [2] Becher A , El-Serag H .Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease.[J].Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2011, 34(6):618-627.
- [3] Kang S J , Choi J M , Yang J I ,et al.Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease in the general population[J].Neurogastroenterology and motility :, 2018(S1):30.
- [4] Kimura Y , Kamiya T , Senoo K ,et al.Persistent reflux symptoms cause anxiety, depression, and mental health and sleep disorders in gastroesophageal reflux disease patients[J].Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition, 2016, 59(1):71-77.
- [5] You, Zi-HongPerng, Chin-LinHu, Li-YuLu, TiChen, Pan-MingYang, Albert C.Tsai, Shih-JenHuang, Yi-ShinChen, Hon-Jhe.Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based cohort study[J].European journal of internal medicine, 2015, 26(7).
- [6] Gibran H , Jie Z , Benjamin E ,et al.The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J].eLife, 2018, 7:e34408-.
- [7] Fass R , Boeckstaens G E , El-Serag H ,et al.Gastro-oesophageal reflux disease[J].Nature Reviews Disease Primers, 2021, 7(1):55.
- [8] Bai P , Bano S , Kumar S ,et al.Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression[J].Cureus, 2021.
- [9] Altomare,Guarino, M. P L ,et al.Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception[J].World journal of gastroenterology: WJG, 2013, 19(39):6523-6528.
- [10] Bakunina N , Pariante C M , Zunszain P A .Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression[J].Free Radical Biology & Medicine, 2015, 144(3):365-373.
- [11] Miao Y, Yuan S, Li Y, et al. Bidirectional Association between Major Depressive Disorder and Gastroesophageal Reflux Disease: Mendelian Randomization Study. Genes (Basel). 2022;13(11):2010. Published 2022 Nov 2.
- [12] Kamolz T , Velanovich V .Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease[J].Diseases of the Esophagus, 2002.
- [13] Brahm N C , Kelly-Rehm M C .Antidepressant-Mediated Gastroesophageal Reflux Disease[J].Consultant Pharmacist the Journal of the American Society of Consultant Pharmacists, 2011, 26(4):274.
- [14] Kang S J , Choi J M , Yang J I ,et al.Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease in the general population[J].Neurogastroenterology and motility :, 2018(S1):30.
- [15] Yang X J , Jiang H M , Hou X H ,et al.Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life[J].World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(14):4302-4309.
- [16] Matsuhashi N, Kudo M, Yoshida N, et al. Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter prospective observational study. J Gastroenterol. 2015;50(12):1173-1183.
- [17] Asher M, Aderka IM. Gender differences in social anxiety disorder. J Clin Psychol. 2018;74(10):1730-1741.
- [18] Zamani M ,Shaghayegh Alizadeh - Tabari, Zamani V .Systematic review with meta - analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome[J].Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2019, 50(2).
- [19] You, Zi-HongPerng, Chin-LinHu, Li-YuLu, TiChen, Pan-MingYang, Albert C.Tsai, Shih-JenHuang, Yi-ShinChen, Hon-Jhe.Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based cohort study[J].European journal of internal medicine, 2015, 26(7).
- [20] Kashif,Mukhtar,Hasham,et al.Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold?[J].World Journal of Gastroenterology, 2019.

版权声明：©2024 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS