



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260213

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260213

China Journal of General Surgery, 2026, 35(9):1-14.

· 专题研究 ·

食物喜好表型与胰腺癌风险关联的孟德尔随机化研究

伍园园¹, 刘慧妮¹, 严安², 朱红伟², 徐龙¹

(中南大学湘雅三医院 1. 护理部 2. 肝胆胰外科二病区, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 饮食因素可能参与胰腺癌发生、发展, 但传统观察性研究易受混杂因素、测量误差及反向因果影响, 饮食与胰腺癌风险之间的关系尚缺乏稳健的因果证据。食物喜好是影响长期饮食行为的重要上游行为表型, 具有一定遗传基础, 但其与胰腺癌风险之间的关系尚未得到系统评价。本研究采用遗传流行病学方法, 探讨遗传预测的食物喜好表型与胰腺癌风险之间的潜在关联。

方法: 采用双样本孟德尔随机化 (MR) 研究设计。暴露数据来源于 May-Wilson 等基于 UK Biobank 欧洲祖源人群开展的食物喜好全基因组关联研究 (GWAS), 纳入 187 种食物喜好表型; 结局数据来源于 3 个欧洲祖源胰腺癌 GWAS 数据集, 以 FinnGen 数据集作为主要分析数据集, ukb-saige-157 和 ebi-a-GCST90018893 作为补充重复验证数据集。采用逆方差加权法 (IVW) 进行主要 MR 分析, 并结合 MR-Egger、加权中位数、加权众数及多种敏感性分析评价结果稳健性。对主分析中筛选出的候选关联进一步开展外部重复估计、随机效应 Meta 分析及潜在样本重叠校正。

结果: 在 FinnGen 主分析中, 11 种食物喜好表型与胰腺癌风险达到名义统计学关联。经外部重复估计及 Meta 分析后, 8 种食物喜好表型仍保持统计学关联, 其中 chilli pepper liking 和 grapefruit liking 与胰腺癌风险降低相关, 合并 OR (95% CI) 分别为 0.83 (0.74~0.93) 和 0.89 (0.81~0.99); milky sweets liking 与胰腺癌风险升高相关, 合并 OR (95% CI) 为 1.15 (1.04~1.26)。其余 5 种关联虽经 Meta 分析获得统计学支持, 但在单个外部数据集中的支持相对有限, 作为探索性结果解释。另有 3 种主分析达到名义统计学意义的表型在 Meta 分析后未获得进一步支持。敏感性分析未发现明显异质性、定向水平多效性或单个单核苷酸多态性驱动效应; MRlap 分析显示, 潜在样本重叠校正未对效应估计产生实质影响。

结论: 遗传流行病学分析提示, 部分食物喜好表型可能与胰腺癌风险存在遗传支持的关联。其中, chilli pepper liking、grapefruit liking 和 milky sweets liking 显示出相对稳定的关联信号。由于食物喜好并不等同于实际食物摄入量, 本研究结果尚不足以直接转化为针对具体食物摄入的饮食干预建议。上述关联仍需在更大样本、不同祖源人群及更精细的饮食行为表型中进一步验证。

关键词

胰腺肿瘤; 食物喜好表型; 饮食偏好; 孟德尔随机化分析; Meta 分析; 分子流行病学

中图分类号: R735.9

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2024JJ5533)。

收稿日期: 2026-04-14; **修订日期:** 2026-08-02。

作者简介: 伍园园, 中南大学湘雅三医院主管护师, 从事肝胆胰基础及临床方面的研究。

通信作者: 徐龙, Email: xl1213@csu.edu.cn

Association between food liking phenotypes and pancreatic cancer risk: a Mendelian randomization study

WU Yuanyuan¹, LIU Huini¹, YAN An², ZHU Hongwei², XU Long¹

(1. Nursing Department 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery II, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Dietary factors may contribute to the development of pancreatic cancer, but conventional observational studies are susceptible to confounding, measurement error, and reverse causation. Food liking is an upstream behavioral phenotype that influences long-term dietary behavior and has a genetic component, yet its association with pancreatic cancer risk has not been systematically evaluated. This study investigated the potential associations between genetically predicted food liking phenotypes and pancreatic cancer risk using a genetic epidemiological approach.

Methods: A two-sample Mendelian randomization (MR) design was employed. Exposure data were obtained from a genome-wide association study (GWAS) of food liking conducted by May-Wilson et al. in European-ancestry participants from the UK Biobank, covering 187 food liking phenotypes. Outcome data were derived from three European-ancestry pancreatic cancer GWAS datasets, with FinnGen serving as the primary dataset and ukb-saige-157 and ebi-a-GCST90018893 as supplementary replication datasets. The inverse-variance weighted (IVW) method was used for the primary MR analysis, complemented by MR-Egger regression, weighted median, weighted mode, and multiple sensitivity analyses. Candidate associations identified in the primary analysis were further evaluated by external replication, random-effects meta-analysis, and correction for potential sample overlap.

Results: In the primary FinnGen analysis, 11 food liking phenotypes showed nominally significant associations with pancreatic cancer risk. After external replication and meta-analysis, eight phenotypes remained statistically associated with pancreatic cancer risk. Genetically predicted liking for chilli pepper and grapefruit was associated with lower pancreatic cancer risk, with pooled *OR* (95% *CI*) of 0.83 (0.74–0.93) and 0.89 (0.81–0.99), respectively, whereas milky sweets liking was associated with higher risk, with a pooled *OR* of 1.15 (1.04–1.26). The other five meta-analysis-supported associations were considered exploratory because of limited support in individual external datasets. Three phenotypes that showed nominal associations in the primary analysis were not supported by meta-analysis. Sensitivity analyses revealed no substantial evidence of heterogeneity, directional horizontal pleiotropy, or single-SNP-driven effects. MRlap analysis indicated that correction for potential sample overlap did not materially alter the effect estimates.

Conclusion: Genetic epidemiological analyses suggest that several food liking phenotypes may be genetically associated with pancreatic cancer risk. Liking for chilli pepper, grapefruit, and milky sweets showed relatively consistent association signals. Because food liking does not directly represent actual food intake, these findings do not provide sufficient evidence to support dietary recommendations targeting specific foods. Further validation is warranted in larger samples, populations of diverse ancestries, and studies incorporating more refined dietary behavioral phenotypes.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Food Liking Phenotypes; Dietary Preferences; Mendelian Randomization Analysis; Meta-Analysis; Molecular Epidemiology

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种起病隐匿、进展迅速且恶性程度极高的消化系统肿瘤。由于早期缺乏特异性临床表现,多数患者在确诊时已处于局部晚期或远处转移阶段,从而失去根治性手术机会^[1-2]。尽管近年来影像诊断、围手术期管理及全身治疗策略不断进步,胰腺癌患者的总体预后改善仍较为有限,长期生存情况始终不容乐观^[1]。正因如此,胰腺癌的防治不能仅依赖治疗端突破,从病因学与一级预防层面识别潜在可干预因素,对于降低疾病负担、优化风险分层及推动早期防控具有重要意义。

在众多潜在可干预因素中,饮食被普遍认为是最具公共卫生干预价值的生活方式暴露之一。既往大量观察性研究提示,饮食相关因素可能参与胰腺癌的发生发展,较高质量的饮食模式或健康植物性饮食可能与较低的胰腺癌风险相关,而某些不良饮食特征则可能增加其发病风险。例如,较高的替代健康饮食指数评分^[3]、较高的地中海饮食依从性^[4]以及部分植物性膳食特征^[5]等,均被认为可能与胰腺癌风险下降有关;相反,超加工食品摄入增加^[6]及不健康植物性膳食模式^[5]则可能与胰腺癌风险升高相关。此外,红肉摄入、果糖摄入及若干特定膳食模式也被报道与胰腺癌风险存在一定关联。然而,现有研究结果并不稳定,不同研究之间常表现出效应方向和关联强度不一致,且多数证据仍停留在提示性层面,尚不足以支持明确而稳健的因果推断^[7]。

这种不确定性在一定程度上反映了营养流行病学研究本身的局限。既往关于饮食与癌症关系的大量研究^[8]主要依赖食物频率问卷等工具,且常基于单次饮食测量推断长期暴露,容易受到回忆偏倚、测量误差、残余混杂及反向因果的影响。对于胰腺癌而言,吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病、慢性炎症状态以及社会行为因素等均可能同时影响饮食行为与发病风险^[7-8],从而使传统观察性研究难以准确识别真正的因果关系。因此,需要借助遗传流行病学方法,对饮食相关表型与胰腺癌风险之间的关系进行重新评估。

值得注意的是,既往大多数研究主要关注的是实际摄入量,而相对忽视了驱动饮食行为的上游表型,也就是食物喜好(food liking)。食物喜好反映个体对特定食物的愉悦评价和偏好倾向,是影响食物选择及长期饮食行为的重要行为学基础。

May-Wilson等^[9]基于UK Biobank样本库161 625名参与者,对187种具体食物喜好表型开展了大规模全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),并据此构建了层级化的食物喜好图谱,识别出高适口性(highly-palatable)食物偏好、后天习得性(acquired)食物偏好和低热量(low-caloric)食物偏好等^[9]主要维度。进一步的最新研究^[10]表明,食物喜好不仅与日常饮食摄入模式密切相关,而且与心代谢疾病风险及相关生物学过程存在联系,提示其并非单纯主观感受,而是具有遗传基础和潜在疾病相关性的可研究表型。从这一角度出发,基于食物喜好而非单纯摄入量开展因果推断研究,可能为理解饮食与胰腺癌之间的关系提供新的切入点。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用与暴露密切相关的遗传变异作为工具变量,可在一定程度上减少传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果偏倚,是近年来评估可修饰暴露与疾病因果关系的重要遗传流行病学方法^[11]。尤其对于饮食研究而言,MR的优势更为突出,因为个体在临床确诊前的亚临床疾病状态即可能已经影响其食物选择和摄入行为,从而使常规观察性研究更易受到反向因果的干扰。然而,仅依赖单一结局数据集所得结果,仍可能受到样本构成、统计效能及随机波动等因素的影响。因而,在MR分析基础上进一步引入独立结局数据进行重复验证并开展Meta分析,有助于提高研究结果的稳健性、可重复性和外部推广性。

基于此,本研究拟采用双样本MR分析框架,以FinnGen胰腺癌数据为主要结局数据集,系统评估遗传预测的食物喜好表型与胰腺癌风险之间的遗传支持关联;对于主分析中筛选出的阳性结果,再在其他独立胰腺癌结局数据中进行重复验证,并通过Meta分析综合效应估计,以期饮食相关行为与胰腺癌风险之间的关系提供更为可靠的遗传流行病学证据。同时,通过多重检验校正、工具变量强度评价、方向性检验、多效性和离群值分析以及潜在样本重叠校正,评价结果的稳健性。本研究旨在为饮食行为偏好与胰腺癌风险之间的潜在联系提供遗传流行病学线索,而非将食物喜好直接解释为具体食物摄入的保护作用或危险作用。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本 MR 设计，基于公开可获得的 GWAS 汇总统计数据，系统评价 187 种食物喜好表型与胰腺癌风险之间的遗传支持关联。MR 分析主要基于以下 3 项工具变量假设：第一，遗传工具变量与相应食物喜好表型相关；第二，遗传工具变量与可能同时影响食物喜好和胰腺癌风险的混杂因素相互独立；第三，遗传工具变量仅通过相应食物喜好表型影响胰腺癌风险，而不通过其他旁路途径直接影响结局。

研究首先以 FinnGen 胰腺癌 GWAS 作为主要结

局数据集，对 187 种食物喜好表型进行发现阶段 MR 分析，并采用 Benjamini-Hochberg 错误发现率 (false discovery rate, FDR) 方法进行多重检验校正。对于主分析筛选出的候选表型，进一步开展工具变量质量评价、Steiger 方向性检验、异质性和水平多效性检验、离群单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 识别及留一法分析。随后，在 ukb-saige-157 和 ebi-a-GCST90018893 胰腺癌 GWAS 中进行重复估计，并采用 Meta 分析综合不同结局数据集的效应量。鉴于食物喜好 GWAS 与 ukb-saig-157 均来源于 UK Biobank 样本库，进一步采用 MRlap 评估潜在样本重叠、弱工具变量及赢家诅咒对效应估计的影响。整体研究流程见图 1。

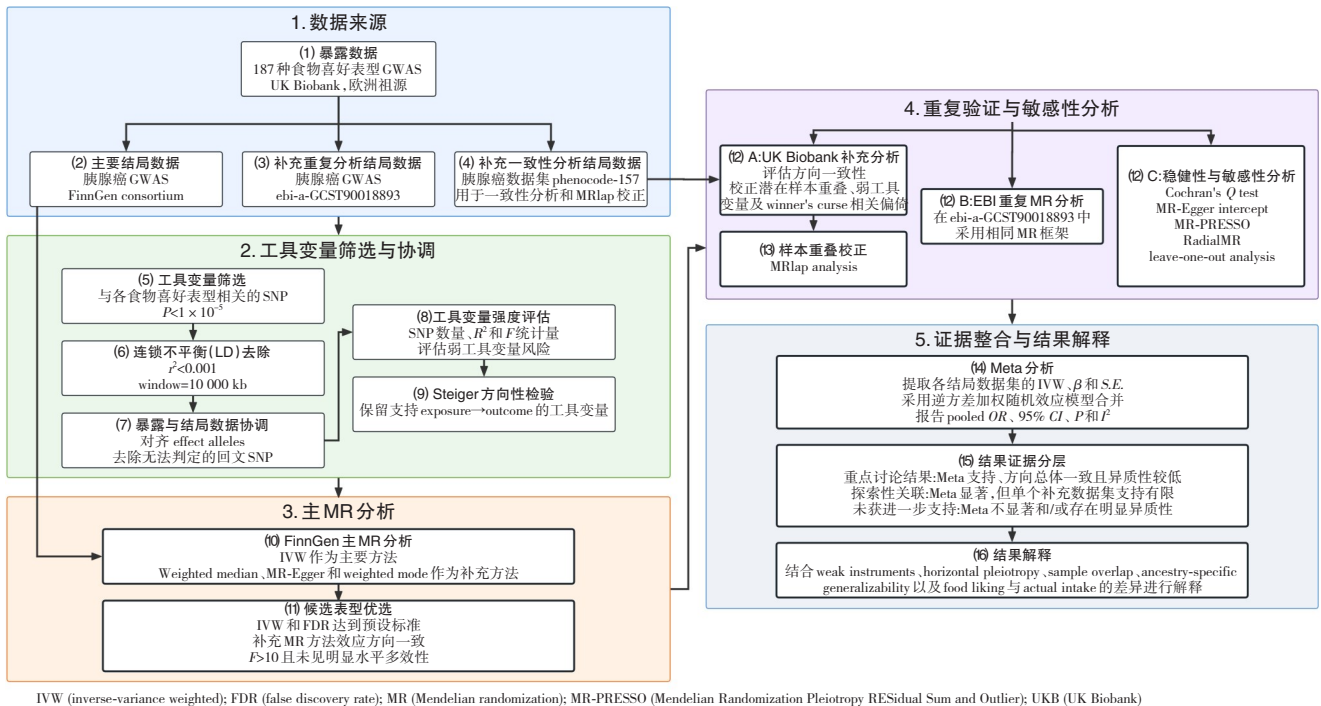


图 1 研究设计及分析流程图 (图示 187 种食物喜好表型的工具变量筛选、FinnGen 主分析、多重检验校正、敏感性分析、外部重复估计、Meta 分析及样本重叠校正流程)

Figure 1 Study design and analytical workflow (the workflow illustrates instrumental variable selection for 187 food liking phenotypes, primary MR analysis using the FinnGen dataset, multiple-testing correction, sensitivity analyses, external replication, meta-analysis, and correction for potential sample overlap)

1.2 研究数据来源

研究所用数据均来源于公开可获得的 GWAS 汇总统计数据。暴露数据为 May-Wilson 等^[9]基于 UK Biobank 欧洲祖源参与者开展的食物喜好 GWAS，样本量为 161 625 人；本研究提取 GCST90094687–GCST90094873 范围内的食物喜好相关数据集作为候选暴露。结局数据为 3 个欧洲祖源参与者胰腺癌 GWAS 数据集，其中 finnngen_R12_C3_

PANCREAS_EXALLC^[12]作为主分析结局数据集，ukb-saige-157^[13–14]和 ebi-a-GCST90018893^[15]作为补充重复估计数据集。考虑到暴露数据主要来源于 UK Biobank，为尽量降低潜在样本重叠对结果的影响，本研究以 FinnGen 数据作为主要因果推断依据，其余数据集用于补充验证。各数据集的基本特征见表 1。

表 1 研究纳入 GWAS 数据集基本特征

Table 1 Characteristics of the GWAS datasets included in the study

数据集编号	人群	总样本量	病例数	对照数
饮食组 GWAS(GCST90094687–GCST90094873)	欧洲	161 625	—	—
finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	欧洲	381 888	3 139	378 749
ukb-saige-157	欧洲	393 961	589	393 372
ebi-a-GCST90018893	欧洲	476 245	1 196	475 049

1.3 工具变量的筛选与构建

1.3.1 SNP 提取与显著性筛选 以各食物喜好性状为单位, 从对应暴露 GWAS 中提取与暴露显著相关的 SNP 作为候选工具变量。食物喜好属于典型的复杂多基因行为表型, 在传统全基因组显著性阈值 ($P<5\times 10^{-8}$) 下, 部分表型可获得的独立工具变量数量较少, 可能降低多工具变量 MR 分析的统计效能并扩大效应估计的不确定性。为兼顾工具变量覆盖度与统计效能, 本研究采用 $P<1\times 10^{-5}$ 作为主要 SNP 筛选阈值。考虑到放宽显著性阈值可能增加弱工具变量及无效工具变量风险, 后续进一步结合严格的 LD 去除、 F 统计量和 R^2 评价、Steiger 方向性检验、MR-PRESSO、RadialMR 及潜在混杂关联筛查, 对工具变量有效性进行系统评价。

1.3.2 LD 去除 为保证纳入分析的工具变量彼此独立, 避免由于 LD 导致信息重复及估计偏倚^[16], 对初筛获得的 SNP 进一步进行 LD 聚类处理。具体标准设定为 $r^2<0.001$, 窗口大小为 10 000 kb, 仅保留每个 LD 区域中与暴露关联最显著的 SNP。经过上述处理后, 最终得到相互独立的遗传工具变量用于后续 MR 分析。

1.3.3 弱工具变量评估 为评价工具变量强度, 本研究依据暴露 GWAS 中的效应值和标准误 (S.E.) 计算每个 SNP 的 F 统计量: $F=(\beta/\text{S.E.})^2$, 通常认为 $F>10$ 提示工具变量具有足够强度^[16]; $F\leq 10$ 的 SNP 不纳入后续分析。进一步根据 F 统计量及暴露 GWAS 样本量估计单个 SNP 对暴露变异的解释度 R^2 , 并对相互独立工具变量的 R^2 进行累加, 获得相应食物喜好表型的累计解释度。

1.3.4 暴露与结局数据协调 在完成工具变量筛选后, 对暴露与结局数据进行等位基因一致化处理, 以确保暴露效应值与结局效应值均基于同一效应等位基因进行估计。对于方向无法明确判定的回文 SNP 予以剔除, 以避免方向不一致造成估计偏倚。经协调后的 SNP 方可纳入最终的双样本 MR 分析。

1.4 双样本 MR 分析

以协调后的遗传工具变量为基础, 采用双样本 MR 分析评估食物喜好性状与胰腺癌风险之间的遗传支持关联。具体采用 4 种方法进行效应估计, 包括逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median) 和加权众数法 (weighted mode), 其中 IVW 作为主要分析方法^[11]。结果以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。

为保证结果稳健性, 本研究仅将 4 种方法 β 值方向一致的关联纳入最终结果; 若 4 种方法效应方向不一致, 则即使个别方法具有统计学意义, 亦不作为最终阳性结果。OR>1 表示相应食物喜好与胰腺癌风险升高相关, OR<1 表示其可能与胰腺癌风险降低相关。上述效应方向仅反映食物喜好表型的遗传关联, 不能直接解释为增加或减少某种食物摄入会导致胰腺癌风险发生相应改变。

1.5 敏感性分析

为进一步评估因果估计结果的稳健性, 本研究从方法一致性、异质性及水平多效性等多个层面开展敏感性分析。首先, 仅当 4 种 MR 分析方法所得 β 值方向一致时, 方认为该关联具有较好的稳定性, 并纳入最终结果; 若效应方向不一致, 则不作为最终阳性关联。其次, 采用 Cochran's Q 检验评估工具变量间的异质性; 若存在显著异质性, 提示不同 SNP 的因果效应估计可能不完全一致, 需谨慎解释结果。再次, 利用 MR-Egger 截距检验评估整体水平多效性; 当截距项显著偏离 0 时, 提示工具变量可能通过暴露以外的途径影响结局, 从而引入偏倚^[17]。此外, 采用 MR-PRESSO 方法识别并校正潜在离群 SNP^[18-19], 并结合 RadialMR 方法进一步识别可能对总体效应产生过度影响的异常工具变量。对于检出的潜在离群 SNP, 在剔除后重新进行 MR 分析, 并比较处理前后的效应方向和效

应量。进一步结合 SNP-trait 关联信息, 筛查工具变量是否与已知胰腺癌相关混杂因素存在显著关联。最后, 采用留一法逐个剔除单个 SNP 并重复 IVW 分析, 以判断总体结果是否受某一工具变量异常驱动。Steiger 方向性检验用于评价遗传变异对暴露的解释度是否高于其对结局的解释度; Steiger 方向为 TRUE 表示结果支持由食物喜好表型指向胰腺癌结局。若不同方法估计方向一致, 且未观察到明显异质性、多效性或单个 SNP 的异常影响, 则认为结果具有较好的稳健性。

1.6 外部数据重复验证、Meta 分析及样本重叠评价

为提高主分析结果的稳健性和外部可重复性, 本研究对 FinnGen 主分析中提示存在潜在因果关联的食物喜好性状, 进一步在其他独立胰腺癌结局数据集中进行重复估计, 并在此基础上开展 Meta 分析。

随后提取各结局数据集中 IVW 分析所得的对数优势比 β 值及其 *S.E.*, 在 $\log OR$ 尺度上采用 IVW 合并效应量, 并将合并 β 值指数转换为 *OR* 及 95% *CI*。考虑到不同 GWAS 数据集在样本来源、病例定义及分析流程方面可能存在差异, 本研究统一采用随机效应模型进行合并。采用 Cochran's *Q* 检验、*I*² 统计量及 τ^2 评价研究间异质性, 最终报告合并 *OR* 值、95% *CI* 及双侧 *P* 值。

外部重复分析不以单个补充结局数据集是否达到 $P < 0.05$ 作为唯一判定标准, 而综合考察各数据集效应方向、合并效应及研究间异质性。对于各数据集效应方向总体一致且 Meta 分析 $P < 0.05$ 的关联, 认为其获得了补充合并证据; 若单个补充数据集统计学支持有限, 但总体方向一致且合并分析达到统计学显著, 则作为探索性结果进行解释; 若 Meta 分析未达到统计学显著或存在明显方向不一致和较高异质性, 则认为该关联未获得进一步支持。

鉴于食物喜好暴露 GWAS 与 ukb-saige-157 结局 GWAS 均来源于 UK Biobank 样本库, 二者可能存在参与者重叠。本研究进一步采用 MRlap 方法, 对 FinnGen 主分析筛选出的 11 种候选食物喜好表型进行偏倚校正, 以评价潜在样本重叠、弱工具变量和赢家诅咒对效应估计的影响。MRlap 同时报告校正前效应、校正后效应及二者差异检验 *P* 值 ($P_{\text{difference}}$); $P_{\text{difference}} < 0.05$ 表示校正前后效应估计存在显著差异。完整结果见补充表。

2 结果

2.1 食物喜好性状与胰腺癌风险的主分析结果

研究首先以 FinnGen 胰腺癌数据集为主要结局, 对食物喜好相关表型与胰腺癌风险之间的潜在遗传支持关联进行双样本 MR 分析。在纳入分析的 187 个食物喜好性状中, 按照预设筛选标准, 共有 11 个性状在主分析中达到名义统计学意义。其中, baked/steamed fish liking (烘烤/蒸鱼喜好)、coffee without sugar liking (无糖咖啡喜好)、F-fish liking [鱼类喜好因子 (F 为衍生食物喜好因子命名体系)]、milky sweets liking (乳制甜食喜好)、F-small fish liking (小型鱼类喜好因子) 和 tea max liking (茶饮最高喜好评分) 与胰腺癌风险升高相关, *OR* (95% *CI*) 分别为 1.22 (1.03~1.44, $P=0.018$)、1.16 (1.01~1.33, $P=0.032$)、1.11 (1.02~1.20, $P=0.012$)、1.12 (1.01~1.24, $P=0.032$)、1.11 (1.01~1.21, $P=0.028$) 和 1.24 (1.00~1.53, $P=0.047$); 而 chilli pepper liking (辣椒喜好)、gherkins liking (酸黄瓜喜好)、grapefruit liking (葡萄柚喜好)、F-sauces liking (酱料喜好因子) 及 whole milk liking (全脂牛奶喜好) 则与胰腺癌风险降低相关, *OR* (95% *CI*) 分别为 0.84 (0.73~0.97, $P=0.018$)、0.90 (0.81~0.99, $P=0.023$)、0.87 (0.76~0.99, $P=0.035$)、0.89 (0.81~0.98, $P=0.016$) 和 0.83 (0.72~0.96, $P=0.011$) (图 2)。总体而言, 主分析结果提示, 食物喜好相关表型与胰腺癌风险之间可能存在方向不一的潜在因果关联, 不同饮食偏好所对应的风险效应并不一致。其中, tea max liking 在主分析中显示出相对较大的风险效应, 而 whole milk liking 则表现出相对较强的保护性效应, 但这些结果反映的是遗传预测的食物喜好倾向, 而非相应食物实际摄入量的直接效应, 仍需结合重复估计、Meta 分析及敏感性分析评价其一致性。

2.2 工具变量筛选与质量评价

对上述 11 种候选食物喜好表型的工具变量筛选过程及质量进行进一步评价。各表型初步筛选、LD 去除、暴露与结局数据协调、Steiger 方向性筛选及离群 SNP 处理后的工具变量数量见表 2。经全部筛选步骤后, 每种食物喜好表型最终纳入 33~137 个相互独立的 SNP。所有最终纳入工具变量的 *F* 统计量均 > 10 , 各表型最小 *F* 值为 19.52~19.62, 平均 *F* 值为 22.45~28.34, 提示未见明显的弱工具变量

风险。各工具变量组合对相应食物喜好表型的累计解释度 R^2 为 0.004 7~0.024 7, 即合计解释约 0.47%~2.47% 的暴露表型变异。Steiger 方向性检验结果均为 TRUE (表示 Steiger 方向性检验支持由食物喜好表型指向胰腺癌结局), 支持遗传工具变量

所解释的暴露变异高于结局变异, 即方向性结果支持由食物喜好表型指向胰腺癌结局。经 MR-PRESSO、RadialMR 及潜在混杂关联筛查后, 未发现对总体效应估计产生实质影响的异常工具变量。

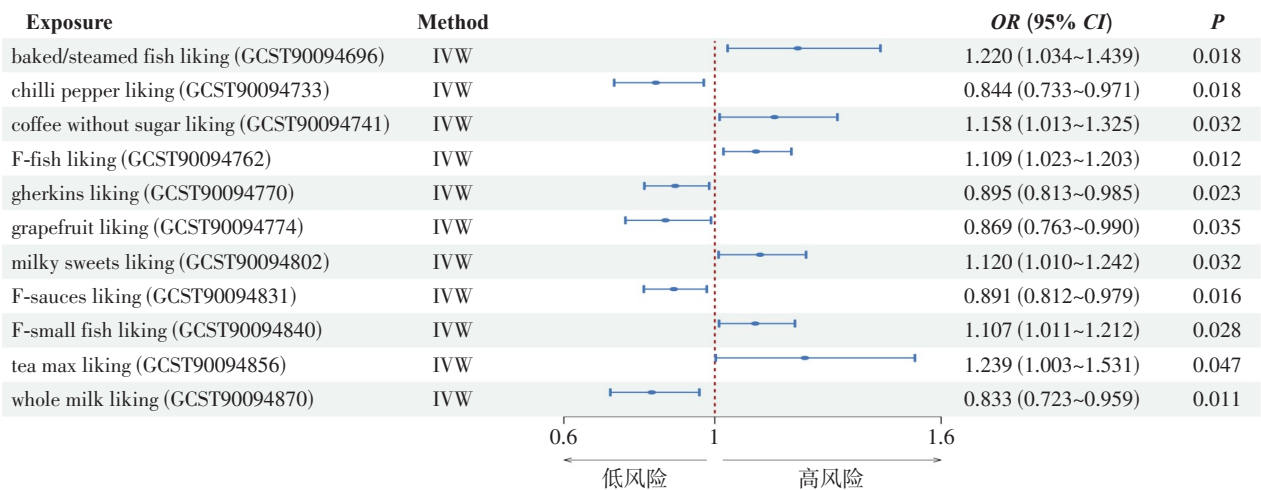


图2 食物喜好性状与胰腺癌风险主分析结果 (图示 FinnGen 数据集中, 11 个达到名义统计学意义的食物喜好性状与胰腺癌风险的 IVW 分析结果; 点和横线分别表示 OR 值及 95% CI, 虚线表示 OR=1)

Figure 2 Primary MR analysis of the associations between food liking phenotypes and pancreatic cancer risk (the figure shows the IVW estimates for 11 food liking phenotypes that reached nominal statistical significance in the FinnGen dataset; points and horizontal lines represent OR and 95% CI, respectively; the dashed line indicates OR=1)

表 2 11 种候选食物喜好表型的工具变量质量评价

Table 2 Quality assessment of instrumental variables for the 11 candidate food liking phenotypes

暴露因素	最终纳入 SNP 数	Steiger 方向	最小 F 值	平均 F 值
baked/steamed fish liking	55	TRUE	19.53	25.46
chilli pepper liking	72	TRUE	19.52	26.93
coffee without sugar liking	58	TRUE	19.52	25.66
F-fish liking	137	TRUE	19.54	27.98
gherkins liking	115	TRUE	19.52	26.28
grapefruit liking	61	TRUE	19.53	28.04
milky sweets liking	71	TRUE	19.62	25.51
F-sauces liking	70	TRUE	19.52	24.29
F-small fish liking	123	TRUE	19.54	28.34
tea max liking	33	TRUE	19.58	22.45
whole milk liking	50	TRUE	19.55	23.49

2.3 敏感性分析结果

为评估主分析结果的稳健性, 本研究进一步进行了异质性、水平多效性、离群工具变量、方向性及单个 SNP 影响分析, 结果见表 3。总体来看, 11 个进入后续分析的食物喜好性状均未观察到明显的系统性偏倚信号。在异质性分析方面, MR-Egger 和 IVW 方法下的 Cochran's Q 检验结果均未达到统计学显著性 (均 $P>0.05$), 提示各工具变量

之间整体未见明显异质性。尽管 milky sweets liking 在 IVW 模型下的异质性检验结果相对接近统计学界值 ($Q=88.437$, $P=0.068$), 在 MR-Egger 模型下亦呈相似趋势 ($Q=85.722$, $P=0.084$), 但总体仍未达到显著水平。在水平多效性分析方面, 11 个性状的 MR-Egger 截距检验 P 值均 >0.05 , 未提示存在显著的定向水平多效性。其中, Egger 截距 P 值范围为 0.144~0.994, 未发现工具变量整体通过暴露以外

途径影响胰腺癌风险的统计学证据。

MR-PRESSO 和 RadialMR 分析未识别出对总体效应估计产生实质影响的异常工具变量；离群值处理前后的效应方向及效应量总体一致。留一法分析亦显示，逐一剔除单个 SNP 后，各候选关联的总体效应方向未发生明显改变，提示结果并非由某一单独工具变量驱动。Steiger 方向性检验均为 TRUE，进一步支持由遗传预测的食物喜好表型指向胰腺癌结局的分析方向。此外，考虑到食物喜好暴露 GWAS 与 ukb-saige-157 胰腺癌 GWAS 均来源于 UK Biobank 样本库，本研究采用 MRlap 对潜在样本重叠、弱工具变量及赢家诅咒所致偏倚进行校

正。11 种候选食物喜好表型在校正前后的效应方向均保持一致，效应估计基本未发生变化，且校正前后效应差异检验均未达到统计学显著性 ($P_{\text{difference}}$ 为 0.999~1.000)。上述结果提示，MRlap 校正未对 UK Biobank 补充分析中的效应估计产生实质影响，完整结果见补充表。

综上，本研究主分析中筛选出的候选关联总体未见明显异质性和水平多效性干扰，提示其效应方向具有一定统计一致性；但上述敏感性分析不能完全排除未测量水平多效性及无效工具变量所致偏倚。

表 3 敏感性分析结果
Table 3 Sensitivity analysis results

暴露因素	<i>Q</i> (MR-Egger)	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>Q</i> (IVW)	<i>df</i>	<i>P</i>	Egger 截距	<i>S.E.</i>	<i>P</i>
baked/steamed fish liking	38.516	53.000	0.932	38.666	54.000	0.943	-0.004	0.010	0.700
chilli pepper liking	84.202	70.000	0.118	84.288	71.000	0.134	0.004	0.015	0.790
coffee without sugar liking	63.488	56.000	0.229	64.007	57.000	0.244	0.008	0.012	0.501
F-fish liking	135.558	135.000	0.470	135.610	136.000	0.493	0.002	0.009	0.821
gherkins liking	103.073	113.000	0.738	103.216	114.000	0.756	0.004	0.011	0.705
grapefruit liking	55.652	59.000	0.600	55.701	60.000	0.633	0.003	0.011	0.824
milky sweets liking	85.722	69.000	0.084	88.437	70.000	0.068	-0.022	0.015	0.144
F-sauces liking	61.230	68.000	0.707	61.230	69.000	0.736	0.000	0.014	0.994
F-small fish liking	132.660	121.000	0.221	132.913	122.000	0.235	0.005	0.010	0.632
tea max liking	24.297	31.000	0.798	24.508	32.000	0.825	-0.007	0.015	0.649
whole milk liking	49.862	48.000	0.399	51.222	49.000	0.387	0.010	0.009	0.258

注：*Q* 检验用于评价工具变量间异质性；MR-Egger 截距用于评价定向水平多效性； $P>0.05$ 表示未观察到相应异质性或定向水平多效性的统计学证据；Steiger 方向性检验及 MR-PRESSO、RadialMR 分析结果见正文及补充表

Note: The *Q* test was used to assess heterogeneity among the instrumental variables; the MR-Egger intercept was used to assess directional horizontal pleiotropy; a *P* value >0.05 indicates no statistically significant evidence of the corresponding heterogeneity or directional horizontal pleiotropy. The results of the Steiger directionality test, MR-PRESSO, and RadialMR analyses are presented in the main text and Supplementary Table

2.4 外部重复分析与 Meta 分析结果

为进一步提高主分析结果的可靠性，本研究对 FinnGen 主分析中获得的 11 个候选食物喜好性状，进一步在其他胰腺癌结局 GWAS 数据集中进行补充重复估计，并在此基础上开展 Meta 分析。合并分析显示，在 11 个候选性状中，共有 8 个性状在 Meta 分析后仍保持统计学显著关联。在这 8 项关联中，结合效应方向、研究间异质性、表型可解释性及既往研究基础，本文重点呈现 3 项具有代表

除上述 3 个重点结果外，另有 5 个食物喜好性状在 Meta 分析中亦达到统计学显著，表现为

性的结果，chilli pepper liking 与胰腺癌风险降低相关，合并 *OR* (95% *CI*) 为 0.83 (0.74~0.93)；grapefruit liking 与胰腺癌风险降低相关，合并 *OR* (95% *CI*) 为 0.89 (0.81~0.99)；milky sweets liking 与胰腺癌风险升高相关，合并 *OR* (95% *CI*) 为 1.15 (1.04~1.26)；对应 *P* 值均 <0.05 (图 3)。上述结果在不同结局数据集间总体方向一致，且研究间异质性较低 ($I^2=0\%$)，提示其在预设 Meta 分析框架下具有相对一致的合并效应。

gherkins liking、F-sauces liking 与胰腺癌风险降低相关，baked/steamed fish liking、coffee without sugar

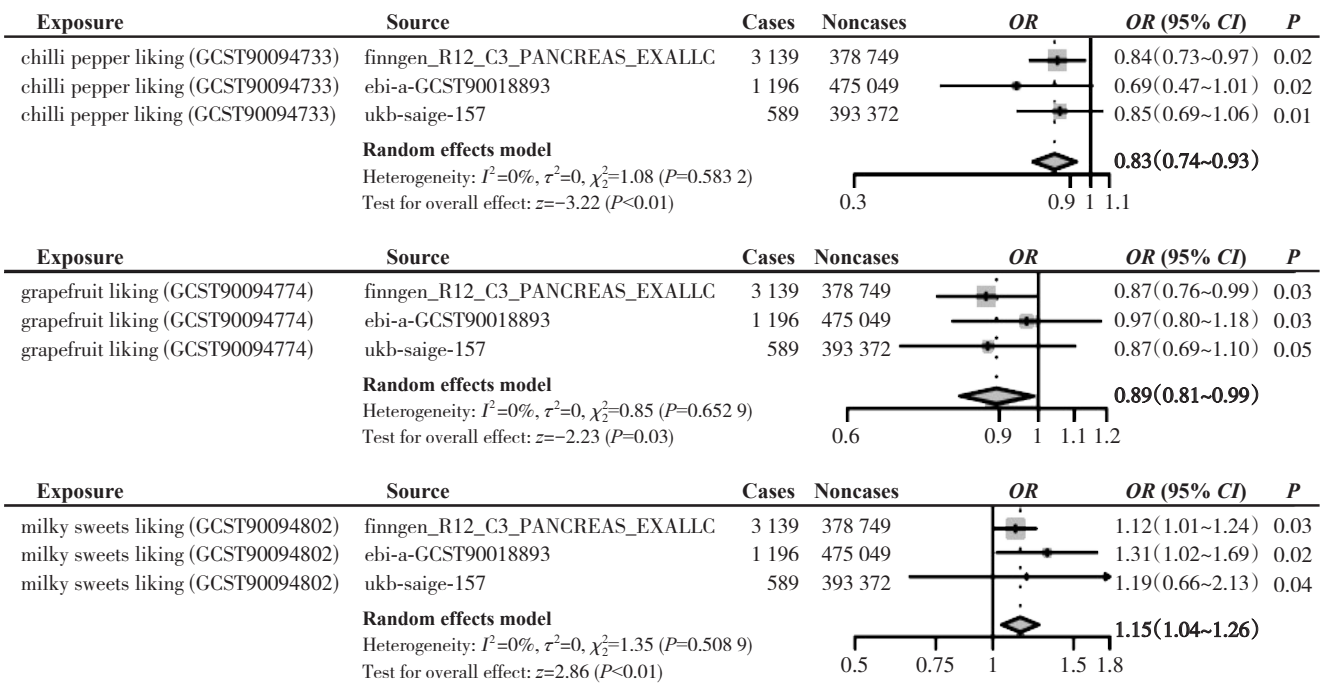


图3 重点食物喜好性状与胰腺癌风险的Meta分析结果（方块表示各数据集的效应值，横线表示95% CI，菱形表示随机效应模型的合并效应值；上述结果反映遗传预测的食物喜好表型与胰腺癌风险之间的关联，不代表相应食物实际摄入量的直接效应）

Figure 3 Meta-analysis of the associations between selected food liking phenotypes and pancreatic cancer risk (squares represent the effect estimates from individual datasets, horizontal lines represent 95% CIs, and diamonds represent the pooled effect estimates from the random-effects model; the results reflect associations between genetically predicted food liking phenotypes and pancreatic cancer risk and do not represent direct effects of actual food intake)

liking 和 F-fish liking 与胰腺癌风险升高相关。这些结果的合并效应方向与 FinnGen 主分析基本一致，且异质性总体较低。然而，需要指出的是，这部分关联在外部验证数据集中单独分析时支持力度相对有限，统计学显著性主要来自多数据集整合后的总体效应，因此更适合作为探索性发现，尚需在更大样本和更多独立人群中进一步验证。相比之下，F-small fish liking、tea max liking 和 whole milk liking 在 FinnGen 主分析中虽获得统计学关联信号，但在 Meta 分析后未能维持显著性，对应 P 值分别为 0.76、0.96 和 0.62。与此同时，这 3 个性状均存在不同程度的研究间异质性， I^2 分别为 66%、64% 和 54%，提示其在不同数据集中的效应方向和效应量一致性相对较差，关联结果的稳健性不足（图 4）。

综上，外部验证与 Meta 分析表明，在 FinnGen 主分析筛选出的 11 个候选食物喜好性状中，共有 8 个性状在合并分析后仍显示统计学关联。其中，chilli pepper liking、grapefruit liking 和 milky sweets liking 为本研究优先关注的结果；其余 5 个显著关联作为探索性发现进行报告；而 F-small fish liking、tea max liking 和 whole milk liking 的初始关联则未获得进一步支持。上述结果均应被理解为遗传预测的行为偏好表型与疾病风险之间的统计学关联，而不能直接转换为有关具体食物摄入的保护或危险结论。

3 讨论

本研究基于公开可获得的欧洲祖源人群 GWAS

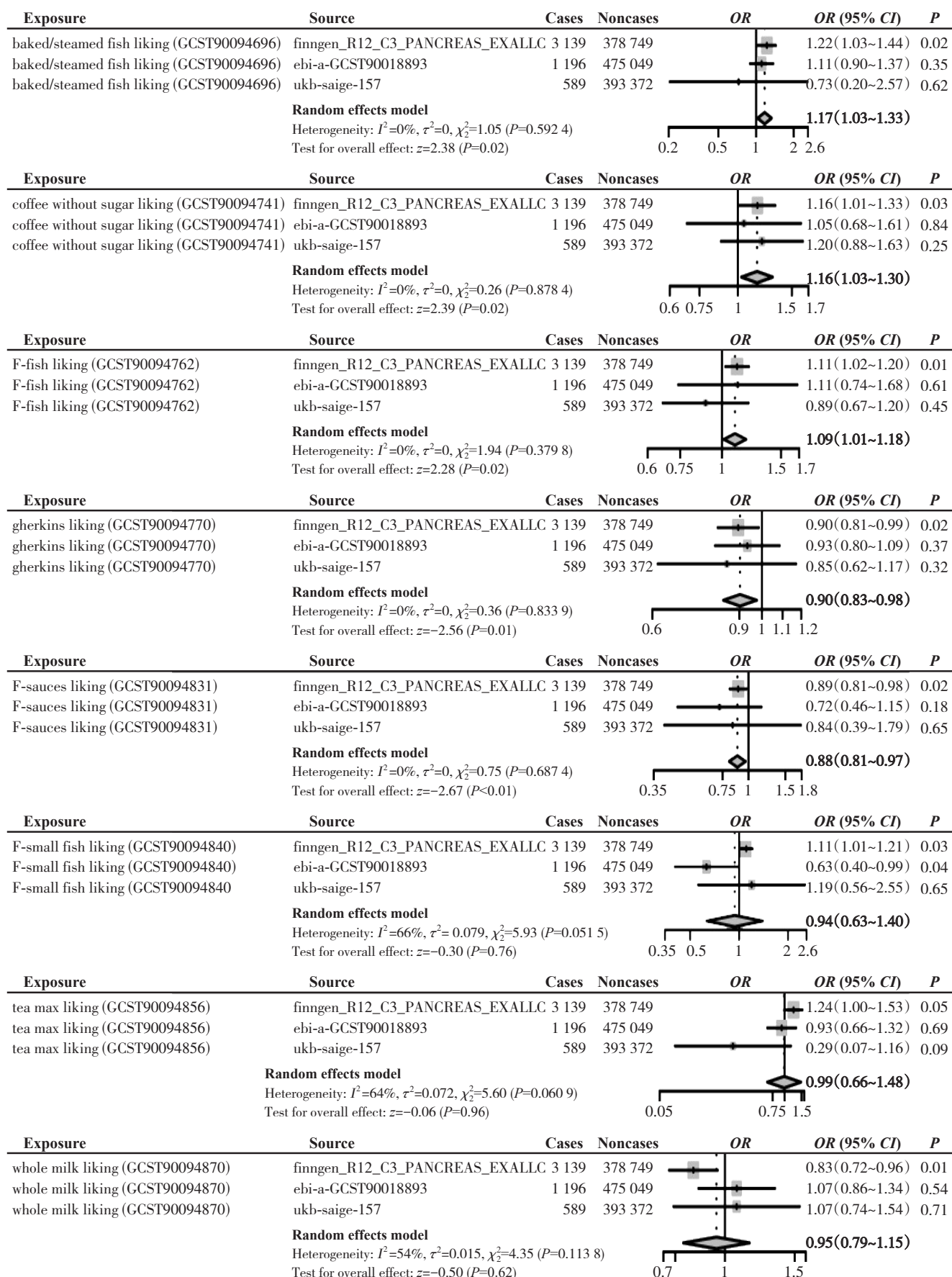


图 4 其他候选食物喜好性状与胰腺癌风险的 Meta 分析结果 (方块表示各研究效应值, 菱形表示合并效应值)

Figure 4 Meta-analysis of the associations between other candidate food liking phenotypes and pancreatic cancer risk (squares represent effect estimates from individual studies, and diamonds represent pooled effect estimates)

汇总统计数据,采用双样本MR分析框架,并结合外部重复估计与Meta分析,系统评估了食物喜好表型与胰腺癌风险之间潜在关联。结果显示,在FinnGen主分析中,共有11个食物喜好性状达到名义统计学显著;经外部数据整合后,8个性状在Meta分析中仍保持统计学关联。其中, chilli pepper liking、grapefruit liking 和 milky sweets liking 的合并效应更为稳定、异质性更低,且在整体证据结构中代表性更强,因此可视为本研究中相对稳定的关联信号。其余5个显著关联则更适合作为探索性发现谨慎解释,而 F-small fish liking、tea max liking 和 whole milk liking 在后续整合分析中未获得进一步支持。这一结果提示,食物喜好作为一种上游行为表型,可能与胰腺癌风险存在值得进一步验证的遗传流行病学联系。

工具变量质量评价显示,11种候选表型最终纳入的SNP数量为33~137个,所有工具变量 F 统计量均 >10 ,Steiger方向性检验均支持暴露指向结局,未见明显异质性、定向水平多效性或单个SNP驱动现象。针对UK Biobank样本库暴露与结局数据之间潜在样本重叠开展的MRlap分析,亦未发现校正前后效应估计存在实质差异。总体而言,这些结果提示食物喜好作为一种上游行为表型,可能与胰腺癌风险存在值得进一步验证的遗传流行病学联系,但尚不足以确立实际食物摄入与胰腺癌之间的直接因果关系。

将本研究置于既往证据背景下看,其价值主要体现在两个层面。首先,关于饮食与胰腺癌的传统观察性研究长期存在结论分散、证据等级偏弱的问题。2023年的一项伞状综述(umbrella review)^[7]纳入了41项前瞻性研究Meta分析、共59个饮食因素与胰腺癌的关联,结果显示大多数饮食关联均缺乏稳定支持,没有任何关联达到“convincing”或“highly suggestive”级别。其次,近年来胰腺癌MR研究虽然持续增加,但更多仍集中于肥胖、糖脂代谢、炎症、微生物群及血液生物标志物等暴露^[20-22],真正从大规模食物喜好GWAS出发、系统评价饮食偏好与胰腺癌关系的研究仍较少。因此,本研究并非对传统饮食流行病学的简单重复,而是在摄入量之外,从偏好倾向这一更上游的行为层面补充了与胰腺癌风险相关的候选线索。这些线索未来可作为风险分层、饮食行为研究及高危人群生活方式研究的候选变量,

但在进入早筛模型或干预实践前,仍需经过独立队列、跨祖源人群和实际摄入数据的进一步验证。

本研究的另一个意义,在于强调了食物喜好并不等同于实际摄入量。May-Wilson等^[9]基于UK Biobank样本库构建的大规模食物喜好GWAS显示,这类表型具有明确的遗传基础,并可被归纳为不同层级维度;而2025年的一项研究^[10]进一步表明,食物喜好与日常摄入模式、心代谢蛋白谱以及多种生物学过程存在联系。这意味着,食物喜好更像是一种长期饮食行为倾向的遗传代理指标:它可能并不精确对应某一种食物的摄入量,却能够在一定程度上捕捉个体持续的口味偏向和相关代谢背景。因此,本研究发现更适合被理解为:某类饮食偏好谱系与胰腺癌风险相关,而不宜被简单理解为“增加或减少某一种具体食物的摄入即可改变风险”的结论。

在重点结果中, chilli pepper liking 与胰腺癌风险降低相关,是本研究较为稳健的关联信号之一。对于这一结果,应当保持有生物学启发,但不过度机制化的解释态度。一方面,辣椒中的主要活性成分辣椒素在多种肿瘤模型中被证实,可影响增殖、凋亡、氧化应激和炎症相关通路。2024年的一项研究^[23]指出,现有前临床研究总体支持辣椒素具有一定抗肿瘤潜力,其中也包括对胰腺癌细胞凋亡和线粒体损伤通路的影响。另一方面,辣椒及辣椒素在不同剂量、不同组织和不同暴露背景下也可能呈现双向效应,因此现阶段尚不能将辣味偏好直接等同为辣椒摄入具有防癌作用。更合理的理解是:偏好辛辣食物的人群,可能具有某种更复杂的饮食行为和代谢特征,而这种特征在遗传层面与较低的胰腺癌风险相关联。换言之,本研究提示的是一种行为偏好信号,而非对某一具体营养干预效果的直接证明。

Grapefruit liking 与胰腺癌风险降低相关,是本研究另一项较为稳定的风险降低相关信号。既往关于水果尤其是柑橘类水果与胰腺癌的关系,虽然并非始终一致,但已有证据提示其可能存在一定保护作用。较早的一项定量系统评价^[24]显示,柑橘类水果摄入与胰腺癌风险降低相关;而针对胰腺癌危险因素的综合总结也指出,水果,尤其是柑橘类水果,在既往Meta分析中^[25]多被视为潜在保护性因素之一。从营养学角度看,葡萄柚等柑橘类水果富含维生素C、类黄酮及其他植物化

学成分,理论上可能通过抗氧化、抗炎及改善代谢稳态等机制影响肿瘤发生过程。但同样需要强调的是,本研究所捕捉的是对葡萄柚的偏好,而不是葡萄柚的精确摄入量,因此这一结果更可能反映一种偏向水果、低加工度食物或较高饮食质量的总体偏好结构,而不宜被狭义地解释为某一种单一水果的独立效应。

与上述两个保护性结果相比, milky sweets liking 与胰腺癌风险升高相关,则提示高甜、高适口性的食物偏好可能与不利风险背景相关。关于糖、甜食或含糖食品与胰腺癌的流行病学证据,既往研究也同样不完全一致:一方面, Larsson 等^[26]在瑞典人群研究中曾报道添加糖、软饮及甜化水果制品摄入与胰腺癌风险升高有关, Chan 等^[27]的病例对照研究也提示某些甜食相关暴露可能与风险增加相关;另一方面, Bao 等^[28]在 NIH-AARP 队列中的研究未观察到总添加糖或含糖食品/饮料与胰腺癌风险的总体正相关。此外,针对亚洲大样本人群的研究^[29]提示,较频繁摄入含糖饮料可能与胰腺癌风险增加相关。这种不一致本身恰恰说明,单纯以摄入量研究甜食与胰腺癌的关系,容易受到测量误差、生活方式混杂及代谢共线性的影响。本研究从甜食偏好这一行为倾向层面切入,得到的风险信号在方向上与高糖/高适口性的饮食不利于胰腺代谢环境的理论框架相吻合。更重要的是,既往 MR 研究^[30]已提示 BMI 和空腹胰岛素水平与胰腺癌风险存在因果关联;而食物喜好的后续遗传研究^[10]也显示,一些高适口性食物偏好与 BMI、脂肪分布及代谢相关表型共享遗传基础。因此, milky sweets liking 可能不仅反映对甜食的单一偏好,还可能与高适口性食物偏好及相关代谢表型存在共同的遗传基础。上述解释目前仍属于间接推测,尚需通过中介分析及多组学研究进一步验证。

除3个重点结果外,本研究另有5个食物喜好性状在 Meta 分析后仍达到统计学显著,但笔者更倾向于将其定义为探索性发现。其原因并不在于这些结果无效,而在于其证据层级相对较弱:一方面,这些关联在外部验证数据集中单独分析时支持力度有限,统计学显著性更多来自多数据集整合后的总体效应;另一方面,其中部分结果与既往文献并不完全一致。例如,关于鱼类摄入与胰腺癌风险,2019年一项基于13项前瞻性研究、约

180万人群的 Meta 分析^[31]并未发现明确关联,因此本研究中 baked/steamed fish liking 和 F-fish liking 的风险信号更适合被视为对鱼类偏好这一行为表型的提示,而非对鱼类摄入本身的直接修正。再如,近年来的咖啡 MR 研究总体^[19]未发现遗传预测的咖啡摄入与胰腺癌风险存在明确因果关系,这也提示 coffee without sugar liking 并不等同于咖啡摄入量本身,其结果可能反映了更复杂的饮食结构、口味偏好或伴随生活方式因素。对于 gherkins liking 和 F-sauces liking 这类缺乏直接前证据支撑的结果,现阶段更应将其看作数据驱动的假设生成线索,而不宜做过强的生物学推断。

本研究结果中还存在一个需要专门说明的现象,即部分外部验证数据集单独分析未达到统计学显著,而 Meta 分析后总体效应仍显著。对此,我们认为应从统计效能而非简单显著与否来理解。与 FinnGen 相比,其余两个外部结局数据集病例数相对较少,单独分析时置信区间明显更宽,因而更容易出现方向一致但未达显著的情形。在研究间异质性较低、效应方向总体一致的前提下,Meta 分析通过整合不同数据集的信息,可提高效应估计精度并减少随机误差。因此,这类结果并不应被解读为外部验证失败,而更准确地说,是单一外部数据集支持有限,但总体整合后仍保留信号。也正因如此,笔者对这类结果采取了分层解读策略:将证据更充分的3个结果作为主要发现,而将其余显著结果降格为探索性发现,以避免对统计信号作过度延伸。

从方法学角度看,本研究具有若干值得强调的优势。首先,本研究并未局限于传统饮食摄入量,而是引入食物喜好这一更具行为遗传学意义的表型,使研究能够更接近长期饮食选择的上游驱动因素。其次,采用双样本 MR 设计,有助于在一定程度上降低传统营养流行病学中常见的残余混杂和反向因果偏倚。再次,本研究以 FinnGen 作为主要结局数据集,并进一步结合独立结局数据和 Meta 分析进行外部整合,增强了研究结果的稳健性和可重复性。最后,本研究对异质性和水平多效性进行了系统评估,未见明显系统性偏倚信号,这也从统计层面增强了主要结果的可信度。

当然,本研究仍存在若干局限。第一,食物喜好本质上并非实际摄入量指标,因此本研究结果不能直接外推为具体的饮食建议,尤其不能简

单理解为多吃某种食物有益或少吃某种食物有害。第二,本研究纳入的暴露和结局数据主要来自欧洲人群,其结论在其他祖源人群中的适用性仍需进一步验证。第三,为保证复杂多基因行为表型具有足够的工具变量覆盖度,本研究采用 $P < 1 \times 10^{-5}$ 作为主要SNP筛选阈值。尽管最终纳入工具变量的 F 统计量均 >10 ,并结合严格LD去除、 R^2 评价、Steiger方向性检验、MR-PRESSO、RadialMR及混杂关联筛查评价了工具变量有效性,但采用相对宽松阈值仍可能增加弱工具变量或无效工具变量的风险。在传统 $P < 5 \times 10^{-8}$ 阈值下,多数候选表型可用独立SNP数量明显减少,可能导致统计效能和估计精度进一步下降,因此本研究未将其作为主要分析框架。相关结果仍需在更大规模食物喜好GWAS中进一步验证。第四,食物喜好GWAS与ukb-saige-157均来源于UK Biobank样本库,存在潜在参与者重叠。尽管MRlap分析显示校正前后效应方向和效应量基本一致,且差异检验均未达到统计学显著性,但该结果不能证明样本之间不存在重叠,也不能完全排除样本重叠、弱工具变量的综合影响。因此,本研究将FinnGen作为主要遗传推断依据,并将UK Biobank结局结果定位为补充一致性证据。然后本研究未进一步开展共定位分析。食物喜好属于高度多基因行为表型,部分候选关联缺乏单一明确的主效位点,同时胰腺癌GWAS病例数相对有限,可能限制局部区域共定位分析的统计效能。因此,本研究尚不能完全排除暴露与结局的关联信号由同一区域内不同因果变异分别驱动的可能性,未来仍需结合更大规模GWAS、精细定位和共定位分析进一步验证。最后,本研究虽然通过外部估计和Meta分析增强了稳定性,但部分阳性结果主要依赖总体整合效应而非多数据集单独重复支持,因此其证据强度仍低于高度重复验证的结果。

总体而言,本研究从遗传流行病学角度提示,若干食物喜好性状与胰腺癌风险之间可能存在潜在关联。其中, chilli pepper liking 和 grapefruit liking 可能与较低的胰腺癌风险相关,而 milky sweets liking 可能与较高风险相关,这3个结果构成了本研究中相对稳定的关联信号。与此同时,其余显著信号更适合作为探索性线索,为后续前瞻性队列研究、行为遗传学研究以及机制研究提供方向。未来仍需在更大样本、更多祖源人群以及更精细

的饮食行为表型中进行重复验证,并结合代谢组学和中介分析进一步阐明其中的生物学通路。

作者贡献声明:伍园园负责数据分析与论文撰写;刘慧妮负责数据收集与整理;严安负责统计分析;朱红伟负责研究设计、论文指导;徐龙负责研究设计、数据解释及文章指导与修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

补充材料: <http://www.zpwz.net/zgptwkzz/article/abstract/pw260213>

参考文献

- [1] Stoop TF, Javed AA, Oba A, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10485): 1182–1202. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
- [3] Afshar N, Hodge AM, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index, Alternative Healthy Eating Index-2010, Mediterranean Diet Score and the risk of pancreatic cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2023, 82: 102295. doi: 10.1016/j.canep.2022.102295.
- [4] Nucci D, Nardi M, Cinnirella A, et al. Adherence to Mediterranean Diet and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 2403. doi: 10.3390/ijerph20032403.
- [5] Zheng J, Guinter MA, Merchant AT, et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review[J]. J Hum Nutr Diet, 2018, 31(1): 17–29. doi: 10.1093/nutrit/nux038.
- [6] Zhong GC, Zhu Q, Cai D, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial[J]. Int J Cancer, 2023, 152(5): 835–844. doi: 10.1002/ijc.34290.
- [7] Qin X, Chen J, Jia G, et al. Dietary factors and pancreatic cancer risk: an umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies[J]. Adv Nutr, 2023, 14(3): 451–464. doi: 10.1016/j.advnut.2023.02.004.
- [8] Key TJ, Bradbury KE, Perez-Cornago A, et al. Diet, nutrition, and cancer risk: what do we know and what is the way forward? [J]. BMJ, 2020, 368: m511. doi: 10.1136/bmj.m511.
- [9] May-Wilson S, Matoba N, Wade KH, et al. Large-scale GWAS of food liking reveals genetic determinants and genetic correlations

- with distinct neurophysiological traits[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2743. doi: [10.1038/s41467-022-30187-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30187-w).
- [10] Jiang WB, Wang H, Geng YD, et al. The health impacts and genetic architecture of food liking in cardio-metabolic diseases[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4810. doi: [10.1038/s41467-025-59945-2](https://doi.org/10.1038/s41467-025-59945-2).
- [11] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Method Prim*, 2022, 2(1): 6. doi: [10.1038/s43586-021-00092-5](https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5).
- [12] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508–518. doi: [10.1038/s41586-022-05473-8](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05473-8).
- [13] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 203–209. doi: [10.1038/s41586-018-0579-z](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z).
- [14] Zhou W, Nielsen JB, Fritsche LG, et al. Efficiently controlling for case-control imbalance and sample relatedness in large-scale genetic association studies[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(9): 1335–1341. doi: [10.1038/s41588-018-0184-y](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0184-y).
- [15] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415–1424. doi: [10.1038/s41588-021-00931-x](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x).
- [16] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *eLife*, 2018, 7: e34408. doi: [10.7554/eLife.34408](https://doi.org/10.7554/eLife.34408).
- [17] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512–525. doi: [10.1093/ije/dyv080](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- [18] 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]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. doi: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- [19] Lu Y, Wang P, Liu HY, et al. Coffee and risk of pancreatic cancer: insights from two-sample and multivariable Mendelian randomization analyses[J]. *Nutrients*, 2024, 16(21): 3723. doi: [10.3390/nu16213723](https://doi.org/10.3390/nu16213723).
- [20] Luo FD, Mou WC, Zeng Y, et al. Genetically proxied risk and protective factors for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2025, 16(3): 1233–1247. doi: [10.21037/jgo-2025-305](https://doi.org/10.21037/jgo-2025-305).
- [21] Huang YX, Wu JH, Zhao YQ, et al. An atlas on risk factors for gastrointestinal cancers: a systematic review of Mendelian randomization studies[J]. *Prev Med*, 2024, 189: 108147. doi: [10.1016/j.ypmed.2024.108147](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.108147).
- [22] Mohamadkhani A, Ghanbari R, Shakeri R, et al. Causal exposures in pancreatic cancer incidence: insights from Mendelian randomization studies[J]. *JGH Open*, 2025, 9(2): e70105. doi: [10.1002/jgh3.70105](https://doi.org/10.1002/jgh3.70105).
- [23] Radhakrishna GK, Ammunje DN, Kunjiappan S, et al. A comprehensive review of capsaicin and its role in cancer prevention and treatment[J]. *Drug Res*, 2024, 74(5): 195–207. doi: [10.1055/a-2309-5581](https://doi.org/10.1055/a-2309-5581).
- [24] Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review[J]. *Pancreas*, 2009, 38(2): 168–174. doi: [10.1097/MPA.0b013e318188c497](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318188c497).
- [25] Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(1): 186–198. doi: [10.1093/ije/dyu240](https://doi.org/10.1093/ije/dyu240).
- [26] Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study 2[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(5): 1171–1176. doi: [10.1093/ajcn/84.5.1171](https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1171).
- [27] Chan JM, Wang FR, Holly EA. Sweets, sweetened beverages, and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(6): 835–846. doi: [10.1007/s10552-009-9323-1](https://doi.org/10.1007/s10552-009-9323-1).
- [28] Bao Y, Stolzenberg-Solomon R, Jiao L, et al. Added sugar and sugar-sweetened foods and beverages and the risk of pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 431–440. doi: [10.1093/ajcn/88.2.431](https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.431).
- [29] Chen CH, Tsai MK, Lee JH, et al. "Sugar-sweetened beverages" is an independent risk from pancreatic cancer: based on half a million Asian cohort followed for 25 years[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 835901. doi: [10.3389/fonc.2022.835901](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.835901).
- [30] Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(9): dx012. doi: [10.1093/jnci/djx012](https://doi.org/10.1093/jnci/djx012).
- [31] Jiang W, Wang M, Jiang HZ, et al. Meta-analysis of fish consumption and risk of pancreatic cancer in 13 prospective studies with 1.8 million participants[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222139. doi: [10.1371/journal.pone.0222139](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222139).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 伍园园, 刘慧妮, 严安, 等. 食物喜好表型与胰腺癌风险关联的孟德尔随机化研究[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(9): 1–14. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260213](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260213)

Cite this article as: Wu YY, Liu HN, Yan A, et al. Association between food liking phenotypes and pancreatic cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(9): 1–14. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260213](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260213)