

本文引用: 阿如娜, 柴泽锟, 刘龔姣, 等. 咖啡消费与动脉粥样硬化风险的孟德尔随机化研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 883-889. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.009.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0883-07

· 流行病学研究 ·

## 咖啡消费与动脉粥样硬化风险的孟德尔随机化研究

阿如娜<sup>1,2</sup>, 柴泽锟<sup>3</sup>, 刘龔姣<sup>1,2</sup>, 庞清华<sup>1,2</sup>, 高铸烨<sup>2</sup>

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京市 100091;

3. 北京中医药大学东方医院, 北京市 100078

**[摘要]** **[目的]** 研究咖啡消费与动脉粥样硬化风险之间的因果关系。**[方法]** 利用公开基因组数据库 IEU Open GWAS project 网站获取相关数据, 筛选与暴露和结局密切相关的工具变量, 分别采用逆方差加权法、加权中位数和 MR Egger 法进行孟德尔随机化分析, 以评估咖啡消费与动脉粥样硬化(包括冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化和其他动脉粥样硬化)之间的因果关系, 同时采用 Egger intercept 检测水平多效性, 采用 Cochran Q 检验进行异质性评估, 采用留一法检验敏感性, 保证结果稳健性。**[结果]** 研究纳入工具变量  $F$  值均大于 10, 不存在弱工具变量偏倚。咖啡消费与冠状动脉粥样硬化风险( $OR=1.535\ 5$ , 95%  $CI:1.108\ 4\sim2.127\ 2$ ,  $P=0.009\ 9$ )、外周动脉粥样硬化( $OR=2.098\ 6$ , 95%  $CI:1.182\ 2\sim3.725\ 7$ ,  $P=0.011\ 4$ )、其他动脉粥样硬化( $OR=1.864\ 5$ , 95%  $CI:1.052\ 9\sim3.302\ 4$ ,  $P=0.032\ 6$ )呈显著正相关, 与脑动脉粥样硬化风险无显著相关性。异质性检验  $Q_{pval}>0.05$ , 水平多效性检验 Intercept  $P>0.05$ 。**[结论]** 研究筛选的单核苷酸多态性均为强工具变量, 未见异质性与水平多效性, 结果可靠。本研究在基因层面表明, 咖啡消费增加了冠状动脉、外周动脉以及其他动脉粥样硬化的风险, 与脑动脉粥样硬化风险无显著相关性。动脉粥样硬化患者的健康管理应降低咖啡消费。

**[关键词]** 咖啡消费; 动脉粥样硬化; 孟德尔随机化

**[中图分类号]** R18;R5

**[文献标识码]** A

### Mendelian randomization study on coffee consumption and atherosclerosis risk

A Runa<sup>1,2</sup>, CHAI Zekun<sup>3</sup>, LIU Yanjiao<sup>1,2</sup>, PANG Qinghua<sup>1,2</sup>, GAO Zhuye<sup>2</sup>

1. Graduate School, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To study the causal relationship between coffee consumption and atherosclerosis risk.

**Methods** Based on the public genome database IEU Open GWAS project website, relevant data were obtained, and instrumental variables closely related to exposure and outcome were screened. Mendelian randomization analysis was performed using the inverse variance weighted method, weighted median method, and MR Egger method to assess the causal relationship between coffee consumption and arteriosclerosis (including coronary atherosclerosis, peripheral atherosclerosis, cerebral atherosclerosis, and other atherosclerosis). In addition, the Egger intercept method was used to detect the level of pleiotropy, the Cochran Q test was used to assess the heterogeneity, and the leave one out method was used to perform sensitivity analysis, so as to ensure the robustness of the results. **Results** The study showed that the  $F$ -values of the instrumental variables included in the study were all greater than 10, and there was no weak instrumental variables bias.

Coffee consumption was positively correlated with the risk of coronary atherosclerosis ( $OR=1.535\ 5$ , 95%  $CI=1.108\ 4\sim2.127\ 2$ ,  $P=0.009\ 9$ ), peripheral atherosclerosis ( $OR=2.098\ 6$ , 95%  $CI=1.182\ 2\sim3.725\ 7$ ,  $P=0.011\ 4$ ), and other atherosclerosis ( $OR=1.864\ 7$ , 95%  $CI=1.052\ 9\sim3.302\ 4$ ,  $P=0.032\ 6$ ), but not with the risk of cerebral atherosclerosis.

**[收稿日期]** 2024-04-10

**[修回日期]** 2024-05-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82274508); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202007)

**[作者简介]** 阿如娜, 硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗心血管疾病的临床和基础研究, E-mail: aruna1998@163.com。通信作者高铸烨, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合治疗心血管疾病的临床和基础研究, E-mail: zhuyegao@126.com。

Heterogeneity test  $Q_{pval} > 0.05$ , level pleiotropy test interval  $P > 0.05$ . **Conclusions** The single nucleotide polymorphisms selected in the study are all strong instrumental variables, and there is no heterogeneity or horizontal pleiotropy, indicating reliable results. The research shows that coffee consumption increases the risk of coronary atherosclerosis, peripheral atherosclerosis and other atherosclerosis, and has no significant correlation with the risk of cerebral atherosclerosis. The health management of atherosclerosis patients should reduce coffee consumption.

[**KEY WORDS**] coffee consumption; atherosclerosis; Mendelian randomization

咖啡是世界上最受欢迎的饮料之一,据报道,2017年—2022年,全球咖啡消费量年均增长率为1.05%,2022年全球咖啡消费量为1 007.67万吨,其中我国总共消费近30万吨咖啡<sup>[1]</sup>。咖啡消费对公众健康存在巨大的潜在影响,现有研究认为咖啡摄入与心血管疾病、糖尿病、癌症、精神疾病、神经疾病均相关<sup>[2-3]</sup>。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是全球血管疾病的主要原因,其主要由炎症浸润和脂质沉积引起,主要临床表现包括缺血性心脏病、缺血性脑卒中和外周动脉疾病,降低As风险对血管疾病的管理具有重要意义<sup>[4]</sup>。饮食因素可以直接影响As的发展,或者通过影响其他危险因素,如升高血脂、血压和血糖等,间接增加As风险。研究发现,现有的咖啡消费与As发病风险的关联性研究无法完全阐明咖啡对机体产生的影响,相关的横断面研究结果也不一致。由于混杂因素的存在,如其他饮食摄入、身体代谢水平或者观察性设计研究中固有的其他偏倚,导致无法推断咖啡摄入与As的因果关系<sup>[5]</sup>。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)虽然证据等级高,但RCT需耗费巨大的人力与财力,并且受试者长期的饮食结构难以控制和评估,由于评估特定人群的饮食的RCT难度过高导致现有的关于饮食和As事件的RCT相对较少,而且结果不一致,所以通过临床试验制定As患者的饮食策略存在一定困难。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种能够推断暴露因素与结局之间是否存在因果关系的研究方法。该方法是利用与暴露因素具有强相关( $P < 5 \times 10^{-8}$ )的遗传变异作为工具变量,即单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),筛选出结局中相匹配的工具变量,再借用R语言及相应的R包等工具进行分析,判断这些工具变量与结局是否存在关联,借此判断暴露因素与研究结局之间是否有因果效应的一种研究方法<sup>[6]</sup>。由于遗传变异源自母代且保持不变,因此它既满足时间顺序的合理性,又不易受环境、行为等传统混

杂因素的影响,相对于传统的观察性实验,减少了混杂因素及反向因果关系的影响,相比RCT,有省时省力且可操作性强的优势。为了证实咖啡与As风险的相关性,本研究通过两样本孟德尔随机化(two sample Mendelian randomization, TSMR)方法,探究咖啡消费与As风险之间在基因层面是否具有因果关联<sup>[7-8]</sup>,为血管疾病患者的合理饮食提供证据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究设计

采用TSMR探究咖啡摄入与As之间的因果关系,TSMR方法具有避免反向因果关系和最小化混杂效应的优点。暴露因素为咖啡消费,与其显著相关的SNP作为工具变量,结局变量为As,包括冠状动脉As、外周动脉As、脑动脉As和其他动脉As。如图1所示,MR设计基于三个关键假设:假设1为工具变量与暴露因素密切相关,如图中的实线箭头所示;假设2为工具变量与混杂因素无关,如图中虚线箭头所示;假设3为选择的工具变量仅通过暴露影响结果,如图中的虚线箭头所示<sup>[9]</sup>。

### 1.2 数据来源:GWAS汇总数据

本研究从IEU Open GWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)收集暴露和结局数据,该数据库包含来自50 043个完整GWAS汇总数据集的3 477亿个遗传关联位点,代表了不同人群的正常表型和疾病表型。该数据库为公共数据库,本研究中使用的数据均在数据库网站上公开获得。其中,暴露因素咖啡消费来源于英国生物银行(UK Biobank, UKB)数据库,作者Ben Elsworth从428 860名UKB参与者的GWAS中提取了与咖啡摄入量相关的SNP。结局变量As数据来源于芬兰第九轮基因数据库<sup>[10]</sup>,包括冠状动脉As、外周动脉As、脑动脉As和其他动脉As,以上数据人源均来自欧洲,为减少潜在的偏倚,研究纳入人种均为欧洲人,性别不限,并且暴露与结局样本无重叠人群,表1显示了本研究暴露与结局的数据来源及基本信息。

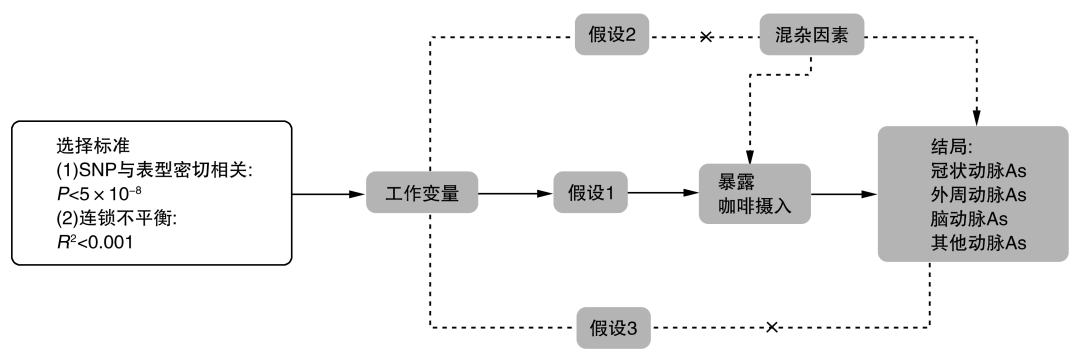


图 1. 咖啡消费与 As 风险的 MR 分析流程图

Figure 1. MR analysis flowchart of coffee consumption and As risk

表 1. 暴露与结局的数据来源

Table 1. Data sources for exposure and outcomes

年份	暴露/结局	人种	性别	SNP 数量/个	数据集编码
2018	咖啡消费	欧洲人	男性/女性	9 851 867	ukb-b-5237
2021	冠状动脉 As	欧洲人	男性/女性	16 380 447	finn-b-I9_CORATHER
2021	外周动脉 As	欧洲人	男性/女性	16 380 247	finn-b-DM_PERIPHATHERO
2021	脑动脉 As	欧洲人	男性/女性	16 380 402	finn-b-I9_CERATHER
2021	其他动脉 As	欧洲人	男性/女性	16 380 428	finn-b-I9_ATHSCLE

### 1.3 统计学分析

**1.3.1 工具变量的选择** 使用 R studio 对暴露因素的 GWAS 数据进行提取并筛选,有效的工具变量必须满足以下三个假设:(1)工具变量与暴露因素高度相关;(2)工具变量仅通过暴露因素影响结局,不与结局直接相关;(3)工具变量与“暴露-结局”关联的混杂因素无关。筛选出的 SNP 与暴露之间必须有强相关性( $P < 5 \times 10^{-8}$ ),得出的结论才有意义,反之,则最终结果可信度下降,并且去除了连锁不平衡( $R^2 < 0.001$ ,遗传距离 $>10\,000$  kb),确保 SNP 之间相互独立。并在 MR 的分析中,去除 MR-PRESSO 检测到异质性较高的 SNP,最终的数据集为本研究需要的工具变量<sup>[9]</sup>。

**1.3.2 统计方法** 本研究使用了 R 软件 4.3.1 版本和 0.5.7 版本的 TwoSampleMR 软件包进行 MR 分析。主要采用逆方差加权法(inverse variance weighted,IVW)、MR Egger 法和加权中位数法三种方法以推断咖啡消费与 As 的因果关系。以 IVW 的结果为主,其余方法作为补充。IVW 方法取遗传变异 SNP 因果效应的平均值,利用其方差的倒数作为权重,当 IVW  $P < 0.05$  时,说明具有统计学意义,可认为本研究暴露与结局之间存在因果关系;

当  $\beta$  值为正数( $OR > 1$ )时,可认为暴露与结局呈正相关<sup>[11-12]</sup>。

**1.3.3 敏感性检验** 本研究的敏感性分析分为异质性检验与水平多效性检验。首先,使用 MR-PRESSO 检验分析多效性残差和离群值,剔除异质性较高的 SNP,减少偏倚。采用 Cochran Q 检验进行异质性评估,当  $Q_{pval} > 0.05$ ,可认为研究不存在异质性,MR 结果可靠。通过 Egger intercept 检测水平多效性,Intercept  $P > 0.05$ ,即研究采用的工具变量不存在水平多效性。采用留一法进行敏感性分析,评价单个 SNP 是否对暴露与结局的关系产生影响,判断结果稳健性<sup>[13-14]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 工具变量

采用 MR-PRESSO 方法排除有影响的异常值(表 2),咖啡消费与 As 的因果关联分析中共纳入有效的 SNP:与冠状动脉 As 相关 SNP 35 个,与外周动脉 As 相关 SNP 34 个,与脑动脉 As 相关 SNP 38 个,与其他动脉 As 相关 SNP 36 个。经计算,其  $F$  值均大于 10,所有 SNP 均为强工具变量,所有 SNP 均符

合独立性假设和排他性假设。

*F* 值计算公式:*n* 为所纳入患者的样本量,*k* 为 SNP 的个数,*R*<sup>2</sup> 为暴露数据库中由 SNP 解释的变异所占的比例。

$$F = (n - k - 1) / k \times R^2 / (1 - R^2)$$

*R*<sup>2</sup> 的计算公式:EAF 效应等位基因频率,β 为等位基因效应值。

$$R^2 = 2 \times EAF \times (1 - EAF) \times \beta^2$$

2.2 MR 分析结果

使用 TwoSampleMR 软件包进行分析,将最终筛选出的 SNP 进行进一步分析。对于咖啡消费,IVW 方法显示与冠状动脉 As 风险(OR=1.535 5,95% CI=1.108 4~2.127 2,*P*=0.009 9)、外周动脉 As 风险(OR=2.098 6,95% CI=1.182 2~3.725 7,*P*=0.011 4)和其他动脉 As 风险(OR=1.864 7,95% CI=1.052 9~3.302 4,*P*=0.032 6)呈显著正相关,与脑动脉 As 风

险无显著相关性。其余模型方向性与 IVW 方法一致,但没有统计学意义。MR 分析以 IVW 的结果为主,根据分析结果可认为咖啡消费与 As 风险呈正相关(图 2)。绘制散点图(图 3)可见拟合直线的斜率为正,表明基因可以预测咖啡的摄入量将增加冠状动脉、外周动脉和其他动脉 As 的风险。

表 2. MR-PRESSO 检验剔除的 SNP  
Table 2. SNP excluded by MR-PRESSO test

暴露	结局	SNP
咖啡消费	冠状动脉 As	rs476828、rs6062682、rs62064918
	外周动脉 As	rs4410790、rs476828、rs57918684、rs6062682
	脑动脉 As	NA
	其他动脉 As	rs4410790、rs476828

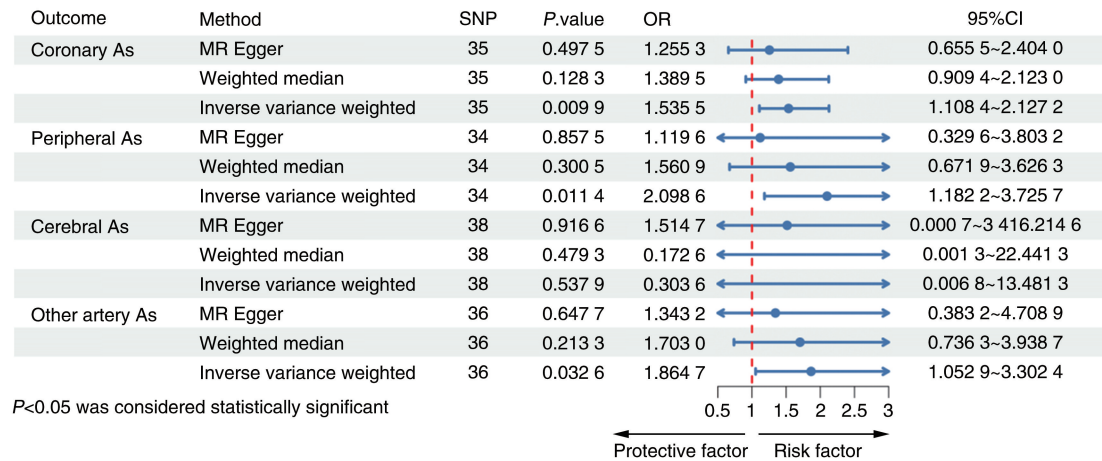


图 2. 咖啡消费与 As 的 MR 分析森林图  
Figure 2. Forest plot of MR analysis of coffee consumption and As



图 3. 咖啡消费与 As 的 MR 分析散点图  
A 为咖啡消费与冠状动脉 As 的 MR 分析散点图,B 为咖啡消费与外周动脉 As 的 MR 分析散点图,  
C 为咖啡消费与其他动脉 As 的 MR 分析散点图。  
Figure 3. Scatter diagram of MR analysis of coffee consumption and As



2.3 敏感性分析

在异质性分析中,咖啡消费与冠状动脉 As 风险的 IVW 结果 Cochran  $Q=40.7425$ ,  $P=0.1980$ , MR Egger 结果 Cochran  $Q=40.1391$ ,  $P=0.1832$ ; 与外周动脉 As 风险的 IVW 结果 Cochran  $Q=36.9455$ ,  $P=0.2915$ ; MR Egger 结果 Cochran  $Q=35.5059$ ,  $P=0.3065$ ; 与其他动脉 As 风险的 IVW 结果 Cochran  $Q=45.5697$ ,  $P=0.1088$ ; MR Egger 结果 Cochran  $Q=45.1274$ ,  $P=0.0961$ 。MR 分析有统计学意义的三种 As 的 IVW 与 MR Egger 两种方法的 Cochran  $Q$  统计量评估异质性均为  $P>0.05$ , 说明存在本研究结果不存在异质性(表 3)。

在水平多效性分析中,咖啡消费与冠状动脉 As

风险的 Intercept  $P=0.4862$ , 与外周动脉 As 风险的 Intercept  $P=0.2631$ , 与其他动脉 As 风险的 Intercept  $P=0.5676$ , MR Egger 回归的截距项均大于 0.05, 本研究不存在水平多效性(表 3)。

在敏感性分析中,留一法依次剔除各个 SNP 后,对剩余 SNP 进行 MR 分析,黑点表示剔除此 SNP 后咖啡消费对 As 的因果效应估计,黑实线表示相应的 95% CI;红点为使用筛选过的 SNP 估计咖啡消费对 As 风险的整体因果效应,红线表示合并估计相应的 95% CI。结果显示较稳定,未检测到对结果影响大的 SNP(图 4)。故可以认为结果稳健,咖啡消费与 As 具有相关性。

表 3. 咖啡消费与 As 的敏感性分析结果

Table 3. Sensitivity analysis results of coffee consumption and As

结局	MR 方法	多效性分析			异质性检验		
		Egger intercept	Intercept SE	Intercept $P$	$Q$	$Q_{df}$	$Q_{pval}$
冠状动脉 As	IVW				40.7425	34.0000	0.1980
	MR Egger	0.0039	0.0055	0.4862	40.1391	33.0000	0.1832
外周动脉 As	IVW				36.9455	33.0000	0.2915
	MR Egger	0.0108	0.0094	0.2631	35.5059	32.0000	0.3065
脑动脉 As	IVW				51.0262	37.0000	0.0623
	MR Egger	-0.0303	0.0644	0.6411	50.7149	36.0000	0.0528
其他动脉 As	IVW				45.5697	35.0000	0.1088
	MR Egger	0.0055	0.0096	0.5676	45.1274	34.0000	0.0961

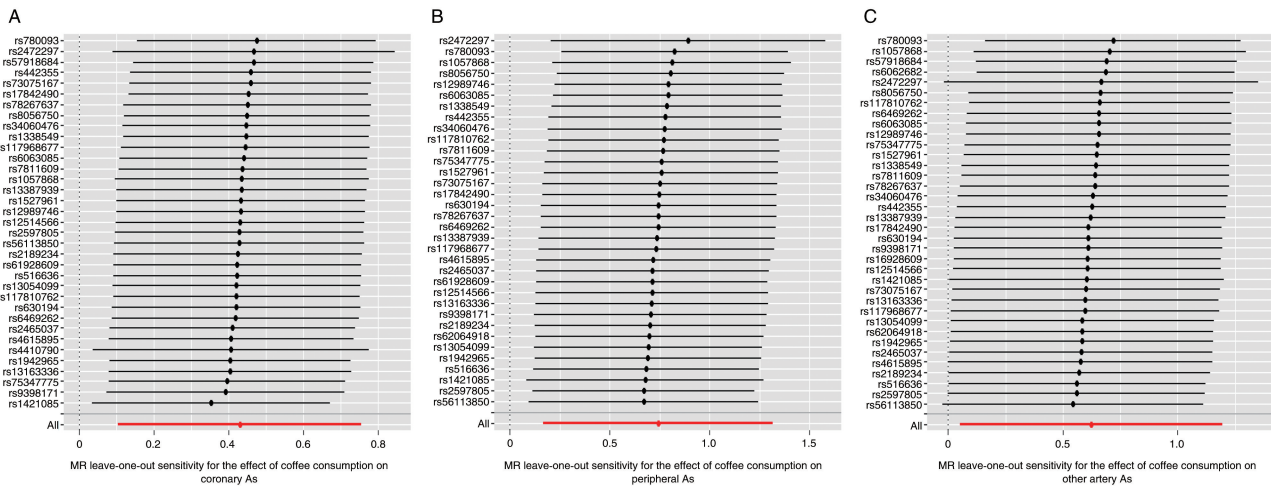


图 4. 咖啡消费与 As 的敏感性分析图

A 为咖啡消费与冠状动脉 As 的敏感性分析图, B 为咖啡消费与外周动脉 As 的敏感性分析图, C 为咖啡消费与其他动脉 As 的敏感性分析图。

Figure 4. Sensitivity analysis diagram of coffee consumption and As

### 3 讨 论

咖啡是一种复杂的化学混合物,含有许多活性化合物,包括酚类化合物,如绿原酸、咖啡因、矿物质(钾、镁等)、烟酸及其前体葫芦巴碱,以及木脂素等<sup>[5,15]</sup>。咖啡因作为其主要成分,可兴奋神经系统中枢、升高血压、增快心率和增加动脉僵硬度,酚类化合物、葫芦巴碱、奎宁类和木脂素具有降低血压、脂肪酸和胆固醇以及增强抗氧化活性的作用<sup>[16-17]</sup>。

咖啡消费与心血管疾病死亡率可能存在相关性。Crippa 等<sup>[18]</sup>进行的荟萃分析显示,咖啡消费与心血管疾病死亡率呈负相关,两者为非线性 U 型关系,咖啡消费量为 4 杯/天时,死亡风险降低幅度最大,每日摄入超量时,则咖啡对心血管的保护作用降低,甚至损害心脏与血管。咖啡摄入量与心血管疾病风险之间的非线性 U 型关系可以用一些生物学机制来解释:①脂质代谢:摄入适量咖啡可改善脂质代谢,减少体内脂肪或内脏脂肪,减轻胰岛素抵抗,降低 2 型糖尿病发病风险,但长期服用咖啡因,可使总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇显著升高,造成血脂异常<sup>[19-20]</sup>。②血压波动:咖啡消费与血压也存在相关性,咖啡因可以通过拮抗腺苷受体来增加和降低血压,从而改变外周阻力和心率。咖啡中绿原酸类黑素和葫芦巴碱可降低血管紧张素转换酶活性、保护血管免受氧化应激、增加一氧化氮的生物利用度等途径,具有降压作用<sup>[21]</sup>。临床研究认为,每日消费 1~3 杯咖啡与血压波动无显著相关性,当咖啡消费量 $\geq 3$  杯时,会同时升高收缩压与舒张压<sup>[20-21]</sup>。③抗炎因子:咖啡的抗炎作用的现有研究未得出一致结论,咖啡可能通过降低炎症标志物 C 反应蛋白的水平,或增加血清中脂联素、白细胞介素 4 和 10 等抗炎因子的水平发挥抗炎作用,但也有研究表明,咖啡与抗炎因素不存在相关性<sup>[22]</sup>。

总之,咖啡消费与心血管疾病风险之间的 U 型关系取决于有益因素和有害影响之间的平衡。适量咖啡摄入,如每天 3 杯以内,有益因素居多,超量则有害影响居多。咖啡消费与心血管风险之间潜在的有益关系背后的机制尚不清楚,需进一步进行相关基础实验与大型临床研究验证。

既往观察性研究对于咖啡消费与 As 风险的相关性并未得出一致结论。Patel 等<sup>[23]</sup>对 1 929 名参与者(排除冠心病)展开了一项横断面研究,结果表明成年人的咖啡摄入量与冠状动脉钙化的患病率之间没有关联。另一项横断面研究的结果与之相似,该研究纳入 6 508 名不同种族的美国人,调整年

龄、体质指数等相关混杂因素后,仍未发现从不喝咖啡的人与经常喝咖啡(每天 $\geq 1$  杯)的冠状动脉钙化进展或心血管事件的差异<sup>[24]</sup>。Reis 等<sup>[25]</sup>研究观察了 5 115 名白种人与黑种人组成的队列,定期复查受试者的颈动脉内膜中膜厚度,结果表明青年时期摄入咖啡(包括咖啡、不含咖啡因的咖啡、咖啡因)与老年时患冠状动脉和颈动脉 As 之间没有实质性关联。日本的一项队列研究通过测定臂踝脉搏波传导速度,以探究咖啡与动脉僵硬度的关系,结果表明两者呈负相关,并推测其机制与减少循环甘油三酯相关<sup>[26]</sup>。咖啡消费与 As 之间的关系仍然存在争议,临床观察研究表明,适量饮用咖啡可能是心血管疾病的保护因素,咖啡消费对心血管的保护作用可以通过不同的生理机制产生,比如减少导致心血管疾病的风险因素,而不是通过减少 As 风险。

近年来,As 发生机制的研究广泛展开,其与血管内皮细胞受损、血管炎症反应、脂质代谢紊乱、斑块破裂、泡沫细胞形成、血栓形成相关,尤其以 As 与细胞铁死亡、肠道微生物菌群、外泌体、氧化应激反应的关系为研究热点<sup>[27]</sup>,新的研究视角可为探索咖啡消费增加 As 风险的病变过程提供新思路。

本研究基于 GWAS 数据,应用两样本 MR 方法,从基因角度揭示了咖啡消费对 As 风险的影响。本研究以基因变异为工具变量,极大限度地排除了混杂因素的干扰,是咖啡消费与 As 风险因果关系的证据。统计方法中将 IVW 作为主要的 MR 分析方法,MR Egger 法和加权中位数法作为补充方法进行因果推断。当不存在水平多效性时,则 IVW 的结果不存在偏倚,因而其分析结果相较于其他方法更具有可靠性。研究结果表明咖啡消费与冠状动脉 As、外周动脉 As 和其他动脉 As 的发病风险呈正相关,与脑动脉 As 风险不存在显著相关性。

本研究存在一定局限性:首先,GWAS 数据库录入的样本以欧洲人为主,亚洲样本有限,所以本研究人群为欧洲人,可能限制了研究结果对本国人群的适用性。其次,受限于原始数据,现有的数据库中未涉及消费不同剂量咖啡的人群的相关基因序列,无法分析摄入不同剂量咖啡对 As 造成的影响。另外,不同种类的咖啡可能对结局产生不同影响,如速溶咖啡和过滤咖啡成分有差别。未来需要更完整的基因数据对本研究结果进行验证。

研究表明,在基因层面,咖啡消费是冠状动脉 As、外周动脉 As 及其他动脉 As 的风险因素。提示临床诊治 As 风险较高的患者时,应给与患者相应

的饮食指导,以期减少不适当饮食习惯对健康造成的负担。

#### [参考文献]

- [1] United States Department of Agriculture. Coffee; world markets and trade[R/OL]. [2024-04-01]. <https://apps.fas.usda.gov>.
- [2] BARREA L, PUGLIESE G, FRIAS-TORAL E, et al. Coffee consumption, health benefits and side effects; a narrative review and update for dietitians and nutritionists[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(9): 1238-1261.
- [3] O'KEEFE J H, BHATTI S K, PATIL H R, et al. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1043-1051.
- [4] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [5] RICCARDI G, GIOSUÈ A, CALABRESE I, et al. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1188-1204.
- [6] BIRNEY E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302.
- [7] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [8] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M C, et al. Recent developments in mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345.
- [9] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [10] FinnGen. Introduction[EB/OL]. [2024-02-10]. <https://finngen.gitbook.io/documentation/>.
- [11] CHEN B, YAN Y, WANG H, et al. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: a systematic review and Meta-analysis of Mendelian randomization studies[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(7): e13874.
- [12] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [13] BOWDEN J, SPILLER W, DEL GRECO M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the radial plot and radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(4): 1264-1278.
- [14] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [15] DE MELO PEREIRA G V, DE CARVALHO NETO D P, MAGALHÃES JÚNIOR A I, et al. Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2020, 91: 65-96.
- [16] RODRÍGUEZ-ARTALEJO F, LÓPEZ-GARCÍA E. Coffee consumption and cardiovascular disease: a condensed review of epidemiological evidence and mechanisms[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(21): 5257-5263.
- [17] ZULLI A, SMITH R M, KUBATKA P, et al. Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(4): 1331-1343.
- [18] CRIPPA A, DISCACCIATI A, LARSSON S C, et al. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response Meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(8): 763-775.
- [19] KOLB H, MARTIN S, KEMPF K. Coffee and lower risk of type 2 diabetes: arguments for a causal relationship[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1144.
- [20] EL AGATY S M, SEIF A A. Cardiovascular effects of long-term caffeine administration in aged rats[J]. *Ir J Med Sci*, 2015, 184(2): 265-272.
- [21] LOPEZ-GARCIA E, OROZCO-ARBELÁEZ E, LEON-MUÑOZ L M, et al. Habitual coffee consumption and 24-h blood pressure control in older adults with hypertension[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(6): 1457-1463.
- [22] PAIVA C, BESERRA B, REIS C, et al. Consumption of coffee or caffeine and serum concentration of inflammatory markers: a systematic review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(4): 652-663.
- [23] PATEL Y R, GADIRAJU T V, ELLISON R C, et al. Coffee consumption and calcified atherosclerotic plaques in the coronary arteries: the NHLBI family heart study[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 17: 18-21.
- [24] MILLER P E, ZHAO D, FRAZIER-WOOD A C, et al. Associations of coffee, tea, and caffeine intake with coronary artery calcification and cardiovascular events[J]. *Am J Med*, 2017, 130(2): 188-197.
- [25] REIS J P, LORIA C M, STEFFEN L M, et al. Coffee, decaffeinated coffee, caffeine, and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: the CARDIA study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10): 2059-2066.
- [26] UEMURA H, KATSUURA-KAMANO S, YAMAGUCHI M, et al. Consumption of coffee, not green tea, is inversely associated with arterial stiffness in Japanese men[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(10): 1109-1114.
- [27] 支晨曦, 谢忠成, 李 靓, 等. 中国动脉粥样硬化近三年基础研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 744-752.
- ZHI C X, XIE Z C, LI L, et al. The progress of the national pre-clinical research of atherosclerosis in the recent three years[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 744-752.

(此文编辑 文玉珊)