

引用:许异川,冯依伊,倪晶,林江,卢璐.从抑郁和功能性消化不良的遗传关联分析“心胃相关”内在机制[J].中医导报,2025,31(9):199-205.

从抑郁和功能性消化不良的遗传关联分析 “心胃相关”内在机制*

许异川¹,冯依伊²,倪晶¹,林江¹,卢璐¹

(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;

2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院,浙江 杭州 310003)

[摘要] 目的:基于“心胃相关”理论探讨情绪障碍和功能性消化不良(FD)在遗传水平上的因果关联以及潜在机制。方法:采用全基因组关联分析的汇总数据进行孟德尔随机化(MR)分析。使用逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger回归进行分析并进行敏感性分析以验证结果的稳健性;采用贝叶斯共定位分析确定抑郁和FD之间可能的共同遗传位点;对抑郁相关SNP的映射基因进行富集分析以阐明可能的致病机制;采用MR分析评估这些基因对FD的作用。结果:逆方差加权法的结果显示抑郁会增加FD的发病风险($OR=1.501, 95\%CI:1.104-2.040, P=0.009$);反向分析未发现任何的因果关联;富集分析提示抑郁的相关基因主要富集于突触功能和钙信号通路;进一步的MR分析提示RSRC1的表达升高与FD的发病风险升高相关($OR=1.13, 95\%CI:1.07-1.20, P<0.001$)。结论:抑郁增加了FD的发病风险,其机制可能与突触功能和钙信号通路相关,且RSRC1是其遗传关联中的关键基因。

[关键词] 功能性消化不良;焦虑;抑郁;中医理论;孟德尔随机化

[中图分类号] R277.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)09-0199-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.09.033

Analysis of the Intrinsic Mechanism of "Cardio-Gastric Correlation" from the Genetic Association Between Depression and Functional Dyspepsia

XU Yichuan¹, FENG Yiyi², NI Jing¹, LIN Jiang¹, LU Lu¹

(1.Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2.Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang 310003, China)

[Abstract] Objective: To investigate the causal relationships between mood disorders and functional dyspepsia (FD) at the genetic level and the underlying mechanism based on "cardio-gastric correlation". Methods: Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using summary data from genome-wide association studies. The inverse variance weighting, weighted median, and MR-Egger regression were used for analysis, and sensitivity analysis was performed to verify the robustness of the results. Bayesian colocalization analysis was used to identify potential common genetic loci between depression and FD. Enrichment analysis was performed on depression-related SNP-mapped genes to clarify possible pathogenic mechanisms, and MR analysis was used to evaluate the effect of these genes on FD. Results: The results from inverse variance weighted method showed that depression increased the risk of FD ($OR=1.501, 95\% CI:1.104-2.040, P=0.009$). The reverse analysis did not reveal any causal association. Enrichment analysis suggested that depression-related genes were mainly enriched in synaptic function and calcium signaling pathways. Further MR analysis indicated that increased expression of RSRC1 was associated with an increased risk of FD ($OR=1.13, 95\% CI:1.07-1.20, P<0.001$). Conclusion: This study found that depression increases the risk of FD, and the mechanism may be related to abnormalities in synaptic function and calcium signaling pathways, with RSRC1 being a key gene in the causal association.

*基金项目:国家自然科学基金项目(82374200);海派中医流派传承创新团队建设项目(2021LPTD-009)

通信作者:卢璐,女,副主任医师,研究方向为中西医结合诊治与研究消化系统疾病

[Keywords] functional dyspepsia; anxiety; depression; traditional Chinese medicine theory; Mendelian randomization

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)作为一种常见的功能性胃肠道疾病,主要呈现出反复出现的中上腹痛、腹胀等消化道不适症状^[1]。功能性消化不良的全球患病率为5%~10%^[2]。该病具有易反复发作的特性,不仅对患者的生活质量产生严重影响,还会消耗大量的医疗资源,给社会医疗体系造成一定的负担。中医学认为“心胃相关”,强调心理因素对脾胃功能有着至关重要的影响^[3]。《灵枢·口问》曰:“心动则神伤,故五脏六腑皆摇。”心主神明,为君主之官,统领各脏。心神不宁,则脾胃元气受损,失其健运之功。如《脾胃论》载:“喜怒忧恐,损耗元气,资助心火。火与元气不两立,火胜则乘其土位,此所以病也。”进一步说明不良情绪通过影响人体元气,致使心火过旺,侵犯脾胃土位,最终引发疾病。焦虑、抑郁等可能是FD的风险因素^[4-6]。但一项前瞻性研究指出抑郁并非上腹痛综合征的风险因素^[7]。另一项前瞻性研究表明,由于脑肠轴的双向作用,精神障碍也可能是慢性胃肠道症状所导致的结果^[8]。此外,尽管心理干预在部分FD患者身上取得了一定疗效^[9],但目前仍缺乏高质量的证据来有力支撑这一治疗方式的广泛应用。因此,明确情绪障碍与FD的因果关联及背后的相关机制,对于深入理解“心胃相关”的证候内涵具有重要意义,同时也为探索更为有效的中医药干预措施提供了研究方向,有助于推动中医药在FD治疗领域取得新的突破。

孟德尔随机化(mendelianrandomization,MR)作为一种独特且强大的研究方法,在因果关系推断领域发挥着重要作用,能有效排除混杂因素的干扰,为获取纯净、可靠的因果关系证据提供坚实支撑。在MR研究体系中,遗传变异被用作评估暴露与结局之间因果关系的工具变量。设计的基本原理为:等位基因在子代中分配遵循随机原则,且这些遗传信息在个体整个病程中保持高度保守性,不易受到外界因素影响,弥补了观察性研究的局限性^[10]。基于此,我们开展了一项针对性的孟德尔随机化研究,旨在探究情绪障碍与功能性消化不良之间的因果关联,并运用共定位分析、富集分析等研究手段以进一步剖析潜在的机制,以期为基于“心胃相关”理论治疗FD提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本次研究中抑郁的汇总数据来自当前规模最大的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)^[11]。研究中抑郁的诊断方式采取了多样化的手段,包括自评问卷、电子病历、住院记录和结构化诊断访谈等。为确保研究结果的可靠性和普适性,本次研究对23andMe数据集、UKBiobank数据集和PGC数据集3个外部队列进行了Meta分析。由于访问权限限制,本研究排除了来自23andMe的数据,经筛选和整合,最终研究共纳入抑郁患者170 756例及对照329 443例。

本次研究中,焦虑的汇总数据来源于OTOWA T等^[12]的研究。该研究对7个平行队列进行了GWAS分析,并对结果进行了Meta分析,纳入了广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交焦

虑、广场恐怖障碍及特定恐怖症的患者,涵盖多种常见的焦虑障碍类型,使研究结果更具全面性和代表性。本团队采用了该研究提供的病例-对照的二分类变量数据,包括7 016例患者和14 745例对照者。

FD的汇总数据来自最新版本(R9)的FinnGenn数据(<https://www.finnngen.fi/en>),具有较高的权威性和可靠性。该项GWAS中总共包括了8 875例患者和320 387例对照者,患者主要是出院诊断中以功能性消化不良为国际疾病分类第十版(ICD-10)诊断的住院患者。上述GWAS均已通过了当地医疗机构伦理审查,且所有研究对象都在研究注册地签署了知情同意书。

1.2 工具变量筛选 单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNP)作为用于MR分析的工具变量,须满足3个关键假设:(1)与暴露显著相关。这一假设要求SNP与所研究的暴露因素之间存在明显的关联。(2)不与混杂因素相关。混杂因素指那些既与暴露因素有关,又与结局变量有关的因素,如SNP与混杂因素相关,研究结果则易出现偏差,无法准确地评估暴露与结局之间的真实因果关系。(3)不与结局直接相关^[7]。这一假设是为了保证SNP对结局的影响完全是通过暴露因素来介导的。(见图1)

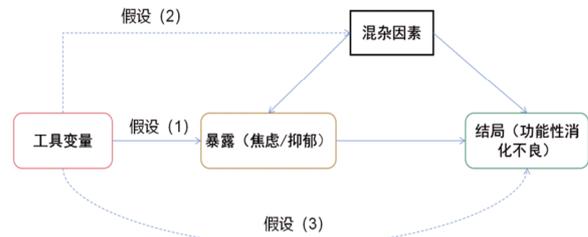


图1 MR三大假设示意图

在对GWAS数据进行处理时,严格遵守标准筛选用于分析的SNP。首先,确定与暴露显著相关的SNP($P < 5 \times 10^{-8}$),为确保所选的SNP相互独立,避免因连锁不平衡现象对研究结果造成干扰,设置连锁不平衡系数 $r^2 = 0.001$,同时划定区域宽度为10 000 kb,对所有SNP进行了修剪操作。然而,在以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 阈值范围进行筛选时,发现焦虑和FD相关的SNP数量过少,难以满足后续分析的需求。鉴于此,我们适当放宽了筛选阈值,调整为 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。为避免潜在的多效性工具问题,即防止所选SNP除了通过影响暴露因素进而作用于结局外,还存在其他对结局产生直接影响的途径,我们排除了具有第二表型或与结局直接相关的SNP。此外,为有效排除弱工具变量偏倚,计算每个SNP的F值。本研究中,F值计算公式为 $F = (\beta/se)^2$ 。一般而言, $F > 10$ 的SNP被认为是有效的工具变量,反之则为弱工具变量,将在进一步的分析中予以剔除。

1.3 孟德尔随机化分析 在开展主要分析前,我们首先对暴露与结局效应等位基因进行对齐处理,剔除具有回文结构的SNP。根据相关指南推荐^[13],MR分析主要采用逆方差加权法(inverse-variance weighted,IVW)。该方法通过计算Wald比值

得出单个SNP对结局的效应,随后运用逆方差加权Meta分析合并所有SNP的结果。如未违背MR三大假设且SNP未呈现出多效性,那么该方法能够提供最为精准的因果估计^[14]。为进一步验证结果的可靠性,研究团队额外采用了多种方法作为对IVW结果的补充。加权中位数方法在有效工具变量匮乏情况下能够给出更为可靠的结果^[15]。即使有一半的信息源自无效的工具变量,它仍然可以获得相对可信的因果估计。MR-Egger回归虽然统计学效率相对较低,但其提供的截距检验,可用于多效性的评估^[16]。MR-PRESSO则能够确定SNP是否存在可能干扰结果的离群值^[17]。一旦检测出可能存在的离群值,则会在去除离群值后再次进行MR分析。MR的结果以比值比(odds ratios, OR)和95%可信区间(confidence intervals, CI)形式呈现。为控制误差,本研究采用Bonferroni方法对每个方向的多重检验进行校正。MR分析借助R软件中的“TwoSampleMR”包来完成。同时,利用在线web工具mRnd(<https://cns.genomics.shinyapps.io/mRnd/>)开展统计学功效分析,其中alpha水平设置为0.05。本研究严格遵循STROBE-MR的指南进行报告^[18],确保研究过程的规范性与结果的科学性。

1.4 敏感性分析 鉴于IVW法的分析结果易受潜在的弱工具变量及多效性偏倚的干扰,为切实评估研究结果的稳健程度,我们开展了敏感性分析。在敏感性分析过程中,我们首先运用Cochran's Q检验,以确定各个SNP的分析结果之间是否存在异质性^[19]。其次,采用MR-Egger截距检验来评估多效性^[14],该方法能有效检测这种多效性的存在,为准确解读研究结果提供重要依据。此外,运用Leave-one-out法来评估MR结果是否受单个SNP的显著影响^[20],即依次剔除单个SNP后重复进行MR分析。若在剔除单个SNP后,其余SNP所得出的置信区间均位于参考线的同侧,则表明该MR分析结果对于单个SNP的变化具有较强的耐受性,结果是稳健可靠的;反之,则提示单个SNP可能对结果产生了显著影响,需进一步深入分析和考虑。

1.5 共定位分析 由于上述研究已发现抑郁与FD之间存在因果关联,为进一步明确该遗传关联是否由多效性遗传位点所驱动,本文开展了贝叶斯共定位分析。共定位分析作为一种建立在GWAS数据基础之上的统计方法,主要用于评估2个具有遗传相关性的性状是否拥有共同的遗传位点^[21]。贝叶斯方法评估了给定区域内的SNP符合下列5个排他性假设之一的后验概率(post probability, PP),这5个排他性假设分别为:PP.H0,即该SNP与任何性状都不存在关联;PP.H1,表明该SNP仅与抑郁这一性状相关;PP.H2,意味着该SNP仅与FD相关;PP.H3,指该SNP与两种性状均有关联,然而因果关联是由不同的SNP所驱动;PP.H4,则表示该SNP与两种性状均有关联,并且因果关联是由同一个SNP所驱动。为确保分析结果的可靠性与显著性,共定位的显著性阈值设定为PP.H4>0.80。在具体的统计分析过程中,借助R语言中的“coloc”包来实施操作。

1.6 抑郁相关基因的富集分析 为深入探索抑郁影响FD发生风险产生影响的生物学机制,我们根据SNP的染色体位置,对与抑郁相关的基因进行精准定位。在此基础上,开展基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,以找

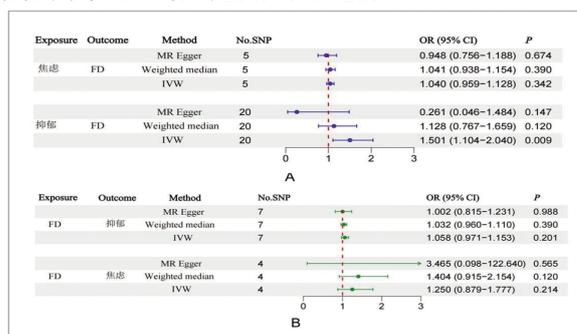
出那些与抑郁和FD发病机制密切相关的关键信号通路。在进行富集分析时,本文运用R包“clusterProfiler”,设定调整后的 $P<0.05$ 作为显著阈值以确保分析结果的可靠性和显著性。

1.7 抑郁相关基因的MR分析 为了更深入地明确在抑郁影响FD过程中起关键作用的靶点基因,我们在先定位抑郁相关基因的基础上,进一步对这些基因对FD的因果作用展开了评估。首先,这些基因的顺式表达数量性状位点(cis-expression quantitative trait loci, Cis-eQTLs)是关键的一步,我们从eQTLGen联盟中获取相关数据。该联盟的汇总数据涵盖丰富的样本信息,主要纳入了以欧洲血统参与者为主的31 684份血液样本,并且包含了16 987个基因的Cis-eQTLs^[22]。在对Cis-eQTLs数据进行处理时,我们以FDR<0.05为阈值进行筛选,共获得了33个基因的Cis-eQTLs,这些基因被认为在抑郁与FD的关联中具有潜在的重要作用。随后,运用与MR分析相同的统计方法,对这33个基因的Cis-eQTLs进行分析,以评估它们对FD的因果作用。同时,为了控制多次检验带来的误差,采用Bonferroni方法对多次检验进行校正,确保分析结果的准确性和可靠性。

2 结 果

2.1 初步MR分析揭示了抑郁与FD的因果关联 基于IVW的MR分析结果提示抑郁是FD的风险因素之一。从遗传学角度来看,由遗传因素决定的抑郁状况,会使FD的发病率提升约50%,具体表现为 $OR=1.501$, $95\%CI:1.104\sim2.040$, $P=0.009$ 。加权中位数(weighted median)方法所得出的结果与IVW类似($OR=1.128$, $95\%CI:0.767\sim1.659$, $P=0.541$),且方向一致。同时,统计功效分析显示,抑郁与FD的因果关联的统计功效达到了0.86,意味着该研究对于检测到抑郁与FD之间真实存在的因果关系具有较高的把握度,结果具有较强的可靠性。然而,IVW的分析结果并未发现焦虑与FD的发病风险之间存在关联($OR=1.040$, $95\%CI:0.959\sim1.128$, $P=0.342$)。(见图2A)

反向MR分析的结果表明,遗传决定的FD并非抑郁或焦虑的风险因素。IVW分析结果显示,FD不会增加抑郁的发病风险($OR=1.058$, $95\%CI:0.971\sim1.154$, $P=0.201$)。与此同时,其他的MR方法,如Weighted median($OR=1.032$, $95\%CI:0.960\sim1.110$, $P=0.201$)、MR-Egger($OR=1.002$, $95\%CI:0.815\sim1.231$, $P=0.988$)均得出了与IVW法类似的结果,进一步证实了FD与抑郁之间不存在由FD导致抑郁的因果关系。此外,IVW法的分析结果也未发现两者之间存在反向因果关联($OR=1.250$, $95\%CI:0.879\sim1.777$, $P=0.214$)。(见图2B)



注:A,正向MR结果;B,反向MR分析结果。

图2 情绪障碍与功能性消化不良的MR结果

Cochran's Q检验和MR-Egger截距分析结果显示,抑郁与FD的因果关联不存在异质性和多效性($P>0.05$)。这表明在该研究中,各个SNP对结果的影响较为一致,且不存在工具变量通过其他途径对结局产生影响的情况,为两者之间因果关系的可靠性提供了有力支持。Leave-one-out法结果也显示,这一显著性关联不受单个SNP的影响,进一步增强了结论的稳健性。在其余的结果分析中,我们发现除了FD与抑郁的MR结果存在一定的异质性外($P<0.001$),其余结果均不受异质性和多效性影响($P>0.05$)。为更准确地分析这种异质性,我们采用了MR-PRESSO的Global检验,进一步证实了FD与抑郁的分析结果中存在异质性,并发现导致这种异质性的SNP主要是异常值rs17822102。我们在剔除了该SNP后,再次重复进行了MR分析,结果显示,运用IVW法得出的结果仍然拒绝反向因果关联($OR=1.025, 95\% CI:0.957\sim 1.098, P=0.480$),这说明即使排除了可能导致结果偏差的异常值,FD与抑郁之间由抑郁导致FD的因果关系依然成立,而反向因果关系不成立。(见表1~2、图3)

表1 敏感性分析结果

暴露	结局	异质性检验		多效性检验	
		Cochran's Q值	P	Egger截距	P
焦虑	FD	3.329	0.504	0.019	0.451
抑郁	FD	27.535	0.093	0.054	0.061
FD	焦虑	1.831	0.608	-0.088	0.630
FD	抑郁	27.490	<0.001	0.007	0.587

表2 MR-PRESSO 分析结果

暴露	结局	Global检验		Distortion检验	
		P	离群值	P	
焦虑	FD	0.550	-	-	-
抑郁	FD	0.096	-	-	-
FD	焦虑	0.644	-	-	-
FD	抑郁	<0.001	rs17822102	0.102	

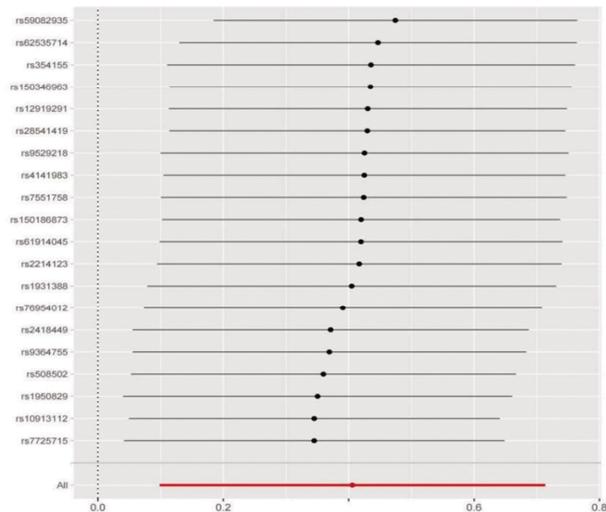


图3 抑郁与功能性消化不良的 Leave-one-out 分析结果

2.2 共定位分析未发现抑郁与FD中存在多效性遗传位点 我们在全基因组显著性阈值下($P<5\times 10^{-8}$)鉴定了50个独立的抑郁相关的SNP,并在每个SNP的上下游500 kb的位置进行了抑

郁与FD的GWAS共定位分析。共定位分析在给定的区间内并未发现显著的多效性位点,PP.H4的范围在0.007至0.401之间,而我们设定的共定位显著性阈值为PP.H4>0.80,进一步说明在当前研究条件下,没有足够的证据支持在这些区间内存在由同一个SNP驱动抑郁与FD因果关联的情况。(见图4)

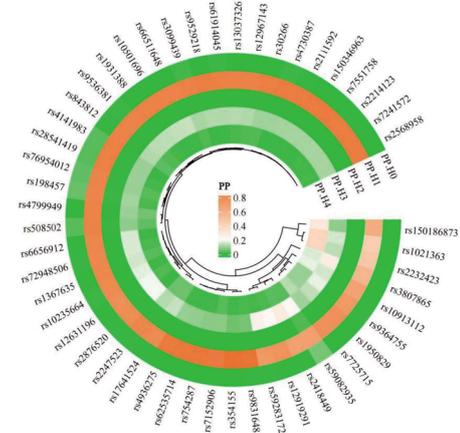
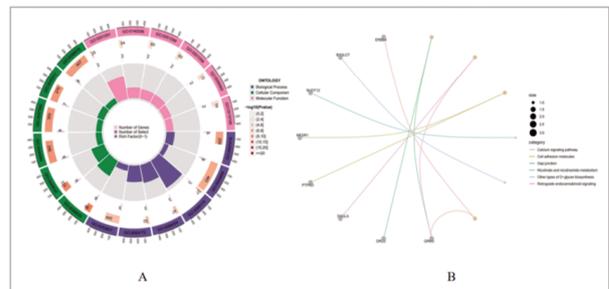


图4 共定位分析的结果

2.3 富集分析提示抑郁相关基因主要涉及突触功能和钙信号通路 从KEGG通路分析结果来看,所鉴定出的抑郁相关基因主要富集于钙信号通路、细胞黏附分子、间隙连接等通路。其中,钙信号通路表现出最为显著的富集。GO分析从生物过程、细胞成分、分子功能3个维度对抑郁相关基因进行了注释,结果显示这些基因与神经元突触活动调节密切相关。(1)生物过程方面。抑郁相关基因主要富集于突触组织、突触组件、突触结构或活动的调节,表明这些基因可能参与调控神经元之间的信息传递和突触的可塑性,而突触功能的异常已被广泛认为与抑郁等精神疾病的发生发展密切相关。(2)细胞成分方面。这些基因主要富集突触膜、谷氨酸能突触、突触后密度等GO项,提示抑郁相关基因可能在突触的结构和功能维持中发挥重要作用,进一步支持了其于神经元突触活动的紧密联系。(3)分子功能方面。这些基因主要富集转录活动的调节,包括RNA聚合酶与转录起始因子的结合等。转录活动的调节是基因表达调控的关键环节,这些基因通过参与转录调节,可能影响其他与抑郁和FD相关基因的表达,从而在疾病的发生发展过程中发挥重要的调控作用。(见图5)



注:A.抑郁相关基因的GO富集分析结果;B.抑郁相关基因的KEGG富集分析结果。

图5 抑郁相关基因的富集分析结果

2.4 进一步的MR分析表明RSRC1可能是抑郁影响FD风险的关键基因 在完成对抑郁相关基因与FD进行MR分析后,我

们发现FHIT、DNAJB9、CTTNBP2、TCF4和RSRC1这几个基因的表达与FD之间呈现出提示性显著的关联($P<0.05$),这一初步结果提示这些基因的表达变化可能在FD的发生发展过程中扮演着某种角色。然而,在经过Bonferroni校正后,只有RSRC1基因的表达增高被证实会显著增加FD的发病风险($OR=1.13, 95\%CI:1.07-1.20, P<0.001$)。此外,3种MR方法对该结果的估计值类似,表明不同的MR分析方法在评估RSRC1基因表达与FD风险关联时,得出的结论较为一致。同时,根据截距检验和Cochrane'Q检验的结果,所有涉及的SNP之间不存在水平多效性或异质性。(见表3、图6)

表3 RSRC1的MR分析结果

基因	方法	OR(95%CI)	P	异质性检验		多效性检验	
				Cochran's Q值	P	Egger截距	P
RSRC1	MR Egger	1.11(0.99,-1.26)	0.092	/	/	/	/
RSRC1	Weighted median	1.14(1.05,-1.23)	0.001	/	/	0.003	0.780
RSRC1	IVW	1.13(1.07,-1.20)	<0.001	45.138	0.168	/	/

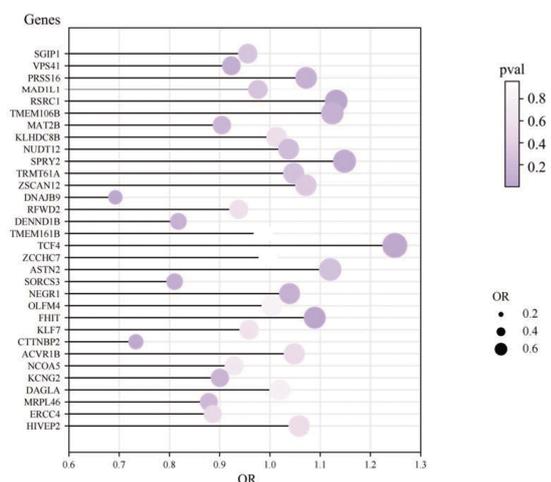


图6 抑郁相关基因对功能性消化不良的作用

3 讨 论

本研究首次使用MR和共定位分析方法,探索了情绪障碍与FD在遗传层面的关联,为“心胃相关”理论提供了遗传学依据。中医学认为FD与心理因素密切相关,常以宁心安神或疏肝解郁论治^[23]。心和胃在经络上相互关联,在功能方面相互依存。心神不宁不仅会引发情绪障碍,还会进一步影响中焦脾胃的传导运化功能。《灵枢·经别》指出,足阳明胃经“属胃散之脾,上通于心”。《灵枢·经脉》言足太阳“其支者复从胃别上膈,注心中”。《仁斋直指方》亦载:“心之包络与胃口相应。”从脏腑功能而言,胃属土而心属火,在五行中二者为母子关系。胃的腐熟受纳功能,依赖心阳的温煦与推动。若情志失常、君火不宁,则阴火内生,脾胃升降失常,引发胀满、疼痛、纳差等诸多不适症状。正如《外科发挥》所言:“火既受病,不能荣养其子,故不嗜食。”赵献可在《医贯》中亦阐明:“阳明胃土随少阴心火而生,故补胃土者补心火。”故李东垣强调调理脾胃必先调心。《脾胃论·安养心神调治脾胃论》云:“使心无凝滞,或生欢欣,或逢喜事……则慧然如无病矣,盖胃中元气得舒伸故也。”部分临床研究显示,基于“心胃相关”理论采用安神法治疗FD,取得了显著的临床疗效^[24-25],然而,目前针

对“心胃相关”证候生物学基础的研究较为匮乏,相关机制尚不明确,这在一定程度上制约了探索针对证候关键生物学机制的中医药治疗策略。本研究结果证实,由遗传因素决定的抑郁会增加FD的发病风险。进一步的分析发现,抑郁患者中RSRC1基因异常表达,可能是推动FD发病的关键机制之一。

本研究关于抑郁与FD关系的结论,得到了既往多项相关研究的有力支持。诸多横断面研究和病例-对照研究均表明,抑郁可能是FD发病的一个独立风险因素^[26-28]。一项针对20 197例抑郁患者、随访时长11年的纵向队列研究成果尤为突出,研究人员经分析发现,相比于正常人群,抑郁患者的FD发病率呈现出显著升高的态势($HR=2.16, 95\%CI:1.93-2.41, P<0.001$),即便在对年龄、性别、基础疾病以及药物使用等因素进行校正后,这种关联的显著性依然存在^[29]。抑郁与FD关联的潜在机制与中枢神经系统的功能密切相关^[30]。已有研究表明,杏仁核、前额叶皮层和前扣带皮层出现异常的认知和情感信号,或是反馈调节过度敏感,都会对疼痛传递信号的调制系统产生影响,引发内脏感觉过敏、胃容受性舒张及胃排空的障碍^[31-32]。本研究中GO富集分析结果表明,抑郁相关基因主要在突触功能调节方面呈现富集状态。这进一步证实了异常的神经信号传导参与到了FD的发病机制当中。KEGG分析提示,钙信号通路是最显著富集的通路。 Ca^{2+} 作为关键的第二信使,能刺激细胞迁移和增殖,从而调节胃肠道上皮细胞的各种功能。有研究指出,钙信号通路是调控胃肠动力的重要靶点^[33-34]。另一项研究表明,调控钙活化的门控通道可以调节胃肠道平滑肌的功能,具有治疗FD的转化潜力^[35]。在针对抑郁相关基因的MR分析中,本研究发现RSRC1的表达与FD存在显著相关性,它极有可能是抑郁引发FD的关键基因。相关研究表明,RSRC1在整个大脑中均有广泛表达,且在抑郁症患者体内表达显著上调。此外,RSRC1还是抑郁症相关基因PPI网络中的关键基因,在抑郁症的病理过程中发挥着至关重要的作用^[36]。因此,RSRC1表达上调可能激活了情感中枢和感觉相关的皮质环路,同时损害了调节疼痛传递的下行调节系统,从而触发或放大胃部不适的感觉。

值得注意的是,尽管之前有研究表明焦虑可能是FD的风险因素^[37],但本研究并未发现与之对应的因果关联。考虑可能存在如下原因:其一,本研究中与焦虑相关的SNP数量有限,所揭示的遗传信息较为匮乏,有可能导致存在一些尚未被发现的、与FD相关的基因位点。其二,既往研究或许存在未充分考量的混杂因素,那些呈现出的阳性关联可能由焦虑相关的中介因素所推动,如与焦虑相关的不良生活方式、失眠或异常的饮食等习惯。未来需要开展更多相关研究,以进一步探究焦虑与FD之间的因果关联。

综上,本研究借助MR方法深入探讨情绪障碍与FD的因果关联,证实了抑郁与FD在遗传层面存在因果关联。通过进一步分析,发现其因果关联的机制与突触功能和钙信号通路密切相关,其中RSRC1基因成为关键靶点。这些研究成果为基于“心胃相关”理论治疗FD奠定了坚实的理论基础,有望为临床实践中FD的防治策略提供新的思路与方向,推动相关领域研究的进一步发展。

参考文献

- [1] LACY B E, CHASE R C, CANGEMI D J. The treatment of functional dyspepsia: Present and future[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2023,17(1):9–20.
- [2] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*,2021,160(1):99–114.
- [3] 李昊霖,郭慕瑶,刘冬梅,等.基于“心胃相关”理论探讨胃癌前病变伴焦虑抑郁状态的论治思路[J].*时珍国医国药*,2024,35(5):1204–1206.
- [4] OVERS J, MORGAN S, APPUTHURAI P, et al. Comparing the prevalence and association between anxiety, depression and gastrointestinal symptoms in gastroparesis versus functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychosom Res*,2024,183:111834.
- [5] HUANG Q, YUAN H X, LI Q Q, et al. Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: A bibliometric-analysis[J]. *Front Neurosci*,2023,17:1218001.
- [6] ESTERITA T, DEWI S, SURYATENGGARA F G, et al. Association of functional dyspepsia with depression and anxiety: A systematic review[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2021,30(2):259–266.
- [7] FANG Y J, LIOU J M, CHEN C C, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria[J]. *Gut*,2015,64(10):1517–1528.
- [8] RUPP S K, STENGEL A. Bi-directionality of the microbiota-gut-brain axis in patients with functional dyspepsia: Relevance of psychotherapy and probiotics[J]. *Front Neurosci*,2022,16:844564.
- [9] LAW M, PICKERING I, BARTLETT E, et al. Cognitive behavioural therapy-based interventions for gastroduodenal disorders of gut-brain interaction: A systematic review[J]. *J Psychosom Res*,2023,175:111516.
- [10] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: Principles and applications[J]. *Eur Heart J*,2023,44(47):4913–4924.
- [11] HOWARD D M, ADAMS M J, CLARKE T K, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions[J]. *Nat Neurosci*,2019,22(3):343–352.
- [12] OTOWA T, HEK K, LEE M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders[J]. *Mol Psychiatry*,2016,21(10):1391–1399.
- [13] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing mendelian randomization investigations: Update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*,2023,4:186.
- [14] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*,2013,37(7):658–665.
- [15] 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.
- [16] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*,2017,32(5):377–389.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] HEMANI G, TILLING K, DAVEY SMITH G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLoS Genet*,2017,13(11):e1007081.
- [20] LUO J, XU Z W, NOORDAM R, et al. Depression and inflammatory bowel disease: A bidirectional two-sample mendelian randomization study[J]. *J Crohns Colitis*,2022,16(4):633–642.
- [21] GIAMBARTOLOMEI C, VUKCEVIC D, SCHADT E E, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics[J]. *PLoS Genet*,2014,10(5):e1004383.
- [22] VŔSA U, CLARINGBOULD A, WESTRA H J, et al. Large-scale Cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression[J]. *Nat Genet*,2021,53(9):1300–1310.
- [23] 卢小芳,张声生.中医药治疗功能性消化不良研究进展[J].*中国中西医结合消化杂志*,2023,31(6):405–410.
- [24] 查丽丽,陈久红,唐伟,等.疏肝消痞安神方联合常规西药治疗肝郁脾虚型功能性消化不良伴焦虑的临床效果[J].*临床合理用药*,2024,17(9):23–27.
- [25] 杨海江,黄浩文.和胃安神针刺法对功能性消化不良伴睡眠障碍患者胃肠道功能及生活质量的影响[J].*中医导报*,2017,23(12):95–97.
- [26] VELDHUYZEN ZANTEN S. Editorial: Will clusters for anxiety, depression, sleep disturbance and fatigue

- symptoms predict treatment outcomes in functional dyspepsia?[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2021,53(5):650-651.
- [27] SIMON M H, HEENAN P E, FRAMPTON C, et al. Economic living standard and abdominal pain mediate the association between functional gastrointestinal disorders and depression or anxiety[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023,35(1):e14465.
- [28] SHI X, LUO H, WANG X P, et al. Functional dyspepsia symptom diary is correlated with other questionnaires and associated with severity in patients with functional dyspepsia: A multicenter, prospective observational study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2022,37(7):1298-1306.
- [29] KAO K L, SUNG F C, HUANG H C, et al. Functional dyspepsia in depression: A population-based cohort study[J]. *Eur J Clin Invest*,2021,51(6):e13506.
- [30] XU Z W, NING F L, ZHANG X C, et al. Deciphering the brain-gut axis: Elucidating the link between cerebral cortex structures and functional gastrointestinal disorders via integrated mendelianrandomization[J]. *Front Neurosci*,2024,18:1398412.
- [31] VANUYTSEL T, BERCIK P, BOECKXSTAENS G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: From functional to immune-mediated disorders[J]. *Gut*,2023,72(4):787-798.
- [32] MAO Y K, ZHANG P, SUN R R, et al. Altered resting-state brain activity in functional dyspepsia patients: A coordinate-based meta-analysis[J]. *Front Neurosci*, 2023,17:1174287.
- [33] ZHAO M Q, CHEN Y Y, WANG C, et al. Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action of Huo-Xiang-Zheng-qi formula for the treatment of gastrointestinal diseases[J]. *Front Pharmacol*,2019,9:1448.
- [34] CHOI W G, CHOI N R, PARK E J, et al. A study of the therapeutic mechanism of Jakyakgamcho-Tang about functional dyspepsia through network pharmacology research[J]. *Int J Med Sci*,2022,19(13):1824-1834.
- [35] MODZELEWSKA B, DRYGALSKI K, HADY H R, et al. Resveratrol relaxes human gastric smooth muscles through high conductance calcium-activated potassium channel in a nitric oxide-independent manner[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:823887.
- [36] PEREZ Y, MENASCU S, COHEN I, et al. RSRC1 mutation affects intellect and behaviour through aberrant splicing and transcription, downregulatingIGFBP3 [J]. *Brain*,2018,141(4):961-970.
- [37] FAIRLIE T, SHAH A, TALLEY N J, et al. Overlap of disorders of gut-brain interaction: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023,8(7):646-659.

(收稿日期:2024-12-06 编辑:时格格)

(上接第192页)

- [19] 司徒红林,刘晓雁,关若丹.多元施养,道法自然:林毅教授养生观与养生实践[C]//第十二次全国中医、中西医结合乳房病学术会议论文集,2011:274-277.
- [20] 唐祖宣.国医大师唐祖宣谈养生之道[M]北京:中国医药科技出版社,2016:345-367.
- [21] 王丹,何清湖,张冀东,等.国医大师孙光荣论“一日六漱是良方”[J].*湖南中医药大学学报*,2018,38(9):978-980.
- [22] 卢传坚,林熾钊,丁邦晗,等.当代名老中医养生八法浅析[J].*中医杂志*,2013,54(21):1882-1884.
- [23] 曹森,袁群,何清湖.睡好原比药食强-国医大师孙光荣论睡眠养生[J].*中医导报*,2017,23(22):24-26.
- [24] 顾锡冬,徐光星,何若苹.国医大师何任教授养生思想与实践[J].*中华中医药杂志*,2015,30(6):1981-1982.
- [25] 刘朝圣,彭丽丽.国医大师养生心悟[M].太原:山西科学技术出版社,2016:161-210.
- [26] 李晓强.张学文衣食住行皆养生[J].*中医健康养生*,2017,3(6):43-44.
- [27] 刘尚昕,王淑君.中老年养生保健之道:专访国医大师王庆国[J].*保健医苑*,2023(4):5-8.
- [28] 何若苹.国医大师何任教授三因学说养生与生育关系的探讨[J].*中华中医药杂志*,2014,29(11):3371-3373.
- [29] 邹旭,吴焕林主编.活到百岁的智慧:国医大师邓铁涛的养生之道[M].北京:人民卫生出版社,2017.
- [30] 马丽,戴铭,张璐砾.国医大师班秀文的养生观[J].*中华中医药杂志*,2014,29(11):3519-3521.
- [31] 邓沂.《内经》学家周信有教授养生思想探析[J].*甘肃中医学院学报*,2002,19(2):9-11.
- [32] 顾锡冬,徐光星,何若苹.国医大师何任教授去“五难”养生实践[J].*中华中医药杂志*,2016,31(6):2164-2165.
- [33] 苏凤哲,路洁.路氏四季养生经国医大师养生家用说明书[M].北京:石油工业出版社,2011:79-83.
- [34] 女国医大师们的养生经[J].*湖南中医杂志*,2019,35(9):13,38,44,49,59.
- [35] 章泽钊,钟程,张子圣,等.国医大师禩国维从“心”论养生[J].*广州中医药大学学报*,2018,35(5):904-906.
- [36] 叶明花,蒋力生.当代名老中医养生的共同特点[J].*中华中医药杂志*,2018,33(12):5660-5662.

(收稿日期:2024-11-12 编辑:刘国华)