

胃食管反流病和急性胰腺炎的因果关联： 孟德尔随机化研究

梁琦琛¹, 马慧敏², 张孔晨¹, 何宝玉³, 杨爱萍⁴, 张子腾^{2,5*}, 孟艳红^{6*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院胸外科, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

⁴青海红十字会医院妇产科, 青海 西宁

⁵青海红十字会医院胸外科, 青海 西宁

⁶济宁医学院附属医院超声科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月15日

摘要

目的: 本研究采用了两样本孟德尔随机化(MR)方法系统地探讨了GERD与AP之间的潜在因果关系。方法: 采用逆方差加权(IVW)方法, 我们得出了因果推断。为了提高结果的稳健性, 我们使用了一系列方法, 包括孟德尔随机化多效性残差和异常值(MR-PRESSO)、简单模式、加权模式、加权中位数估计器(WME)和MR-Egger回归。结果: 我们的分析确定了80个遗传变异, 这些变异能够强烈预测GERD的发病, 满足严格的标准(p 值 $< 5 \times 10^{-8}$)并显示出独立性($r^2 < 0.01$)。从IVW模型得出的因果效应估计表明, GERD与增加的AP风险之间存在统计学上显著的关联(95% CI = 1.402~2.029, OR = 1.6870, $p = 2.940 \times 10^{-8}$)。结论: 总之, 我们的MR探索提供了强有力的证据, 支持GERD与AP之间存在因果关系, 以及GERD和AP的多学科个体化治疗。

关键词

胃食管反流病, GERD, 急性胰腺炎, AP, 孟德尔随机化

Causal Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Acute Pancreatitis: A Mendelian Randomization Study

*通讯作者。

文章引用: 梁琦琛, 马慧敏, 张孔晨, 何宝玉, 杨爱萍, 张子腾, 孟艳红. 胃食管反流病和急性胰腺炎的因果关联: 孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 890-900. DOI: 10.12677/acm.2025.1572070

Qichen Liang¹, Huimin Ma², Kongchen Zhang¹, Baoyu He³, Aiping Yang⁴, Ziteng Zhang^{2,5*}, Yanhong Meng^{6*}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Departments of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

⁴Departments of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

⁵Departments of Thoracic Surgery, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

⁶Department of Ultrasonography, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jun. 15th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 15th, 2025

Abstract

Objective: This study systematically delves into the potential causal correlation between GERD and AP, employing the two-sample Mendelian randomization (MR) methodology. **Methods:** Employing the Inverse Variance Weighted (IVW) approach, we derived causal inferences. A suite of methodologies, including Mendelian Randomization Pleiotropy Residual Sum and Outlier (MR-PRESSO), Simple Mode, Weighted Mode, Weighted Median Estimator (WME), and MR-Egger regression, was utilized to increase the robustness of the results. **Results:** Our analysis identified 80 genetic variants robustly anticipating GERD onset, meeting stringent criteria ($p\text{-value} < 5 \times 10^{-8}$) and demonstrating independence ($r^2 < 0.01$). Causal-effect estimates derived from the IVW model indicate a statistically significant association, demonstrating GERD's marked link to an augmented AP risk (95% CI = 1.402~2.029, OR = 1.6870, $p = 2.940 \times 10^{-8}$). **Conclusion:** In summation, our MR exploration yields robust evidence supporting the presence of a causal relationship between GERD and AP, as well as for multidisciplinary individualized treatment of GERD and AP.

Keywords

Gastroesophageal Reflux Disease, GERD, Acute Pancreatitis, AP, Mendelian Randomization

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃食管反流病(GERD)是一种复杂的疾病,包括由胃内容物反流到食管中引起的各种综合征,可以通过症状、内窥镜检查或生理检查来检测,证实与反流相关的病理[1][2]。胃食管反流是最常见的疾病之一,影响着估计有 20% 的欧洲和美国成年人[3]。GERD 与多种疾病相关,典型症状包括烧心、食管胸痛和反流,其中胸痛和烧心可能由运动障碍(例如,胰腺失弛缓症)和肠-脑相互作用失调(DGBI)机制的疾病引起[4][5]。此外,GERD 常表现为食管外症状,如非心源性胸痛、牙齿萌出、鼻窦炎和睡眠呼吸暂停[6]-[8]。值得注意的是,GERD 与巴雷特食管(BE)有很强的关联,BE 是独特的食管腺癌前体,特别是在年轻患者中,表现为晚期发病、生存期有限的癌症[9]-[11]。GERD 及其食管外表现的高发病率常常导致显著的身体损伤,强调了因果识别相关表现或疾病的重要性,以改善预后和治疗。

急性胰腺炎(AP)是最常见的需要紧急干预的胰腺疾病,全球年发病率为 0.034%,且随时间呈现上升

趋势。大约 15%~20% 的严重 AP 成人患者会因此丧生[12]-[14]。AP 的发病机制涉及腺泡细胞的损害, 这些细胞是外分泌胰腺的基本组成部分, 导致胰蛋白酶原的不及时激活和释放, 引发一系列涉及补体级联反应、激肽系统和各种消化酶的事件。最终, 这一级联反应导致胰腺实质的自体消化[15]。AP 的管理和随访主要依赖于其病因, 需要多学科和个性化的处理方法。确定疾病的根源对于制定有效的治疗策略和预测预后具有关键意义[12] [16]。发达国家已知的 AP 原因包括酗酒、胆结石、高甘油三酯以及其他特发性病因。然而, 许多胰腺炎患者, 特别是在成人中, 表现出同时存在的胰腺外疾病和症状, 包括炎症性肠病和胃食管反流病[17] [18]。此外, 几项观察性研究提供了证据表明, GERD 可能增加 AP 的风险[19] [20]。尽管如此, 鉴于随机对照试验(RCTs)仅仅暗示 GERD 可能是 AP 的一个潜在易感因素, 确立 GERD 与 AP 之间因果关系的明确证据仍然难以捉摸。

尽管研究表明 GERD 患者中急性胰腺炎 AP 的发病率较高, 但其致病因素尚不确定, 提出了几种可能的解释: (1) 一种疾病对另一种疾病的直接影响, 即 GERD 在 AP 中的作用; (2) GERD 和 AP 之间共享的病因和混杂变量; (3) 药物副作用; 或(4) 观察性研究中的偏差, 包括研究遗漏[21]。在咨询过程中, 临床医生可能会无意中忽视因果相互作用, 导致 AP 的最佳治疗延迟, 并忽视 GERD 的诊断和治疗, 可能会加剧病情。孟德尔随机化(MR)作为一种研究方法, 模拟随机对照试验(RCTs)进行因果推断, 利用遗传变异作为工具变量(IVs) [22]。其优势在于克服了 RCTs 的一个基本限制: 无法估计混杂因素[23]。通过一项两样本 MR 研究, 我们的目标是建立反流症状与 AP 之间的牢固相关性, 从而为临床决策提供有价值的见解。

2. 数据来源与研究设计

2.1. 数据来源

本研究中的结果数据(AP)和暴露数据(GERD)是从两个不同的全基因组关联研究(GWAS)中获取的。这两个数据集均源自 IEU 研究, 可以通过 IEU 开放 GWAS 计划方便地在 <https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/> 上检索。具体来说, GERD 数据来源于一个全面的 GWAS, 该 GWAS 具有全面的 GERD 定义, 如 Ong 等人[24]所规定, 包括一个庞大的样本量, 共 602,604 个样本, 包括 473,524 个对照和 129,080 个病例。AP 数据是从 Sakaue 等的汇总统计数据中提取的[25], 样本量为 479,902 人, 包括 3798 病例和 476,104 对照。鉴于公共数据库中数据的开放性, 研究人员无需额外的伦理批准, 确保了信息可以迅速且无障碍地用于科学研究。

2.2. 研究设计

使用孟德尔随机化(MR)方法评估了胃食管反流病(GERD)对急性胰腺炎(AP)的因果影响。为了确保遗传变异作为最可信的工具变量, MR 明确了有效工具变量的三个基本假设(图 1):

- (1) 工具变量必须与 GERD 有强相关性。
- (2) 工具变量与混杂因素无关。
- (3) 工具变量不得直接影响结果, 仅通过 GERD 影响 AP。

使用 R 包 TwoSample MR 进行的两样本孟德尔随机化分析被用来评估 GERD 和 AP 之间的因果相关性。最初, 对于每个暴露特征, 选取了达到全基因组显著性水平($p < 5 \times 10^{-8}$)的单核苷酸多态性(SNPs)。然后进行聚合, 以识别具有独立性($r^2 < 0.001$, 10,000 kb 范围内)的有关遗传变异作为工具变量(IVs)。总共识别出与 GERD 显著相关的 80 个 SNPs。使用 R^2 和 F 统计量评估遗传工具的有效性。为每个 SNP 以及累积的 SNPs 计算了 F 统计量和 R^2 。当 F 值低于 10 时, 排除遗传变异以减轻效应估计中的偏差, 表明它们在阐明暴露方面的有限能力[26]。用于确定 F 统计量和 R^2 的方程式如下:

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

$$F = \left(\frac{R^2}{1 - R^2} \right) \left(\frac{N - k - 1}{k} \right)$$

暴露的 SNP 与结果 SNP 进行了协调, 以确保效应等位基因的一致性。此外, 中等等位基因频率的 SNP 以及被识别为回文的 SNP (rs2145318, rs2358016, rs9517313, rs957345) 被排除在外, 以保持方法学的严谨性。

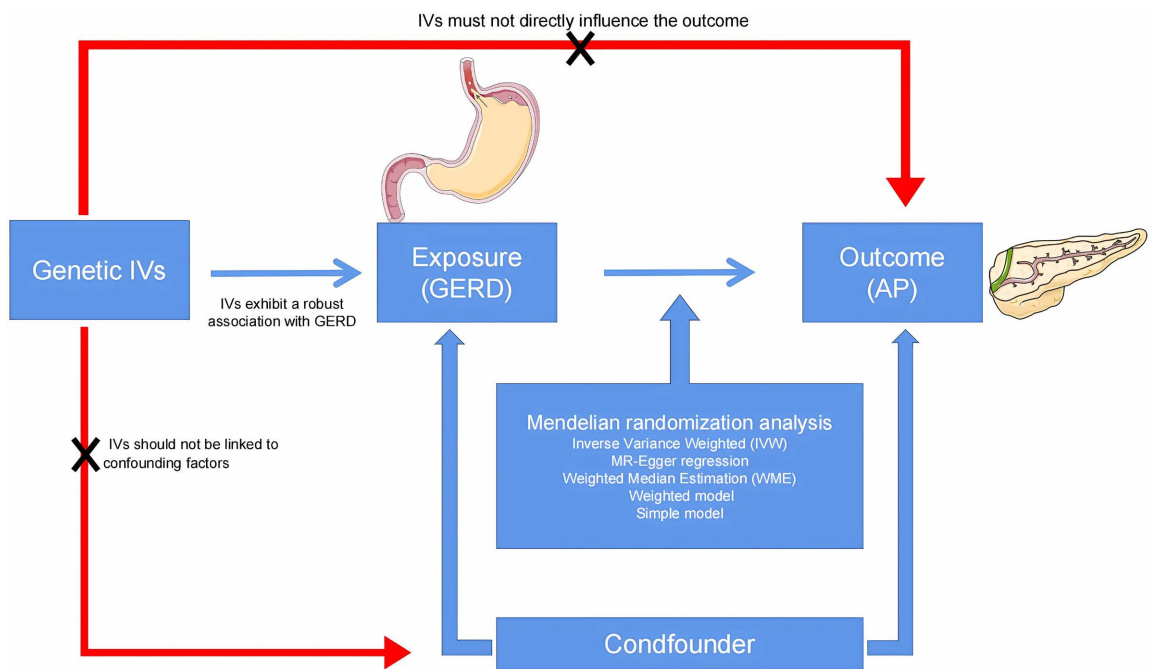


Figure 1. Study design overview
图 1. 研究设计概述

2.3. MR 分析

评估 GERD 对 AP 发展的因果影响, 采用了七种广泛认可的方法: 逆方差加权(IVW)、孟德尔随机化多效性残差和异常值(MR-PRESSO)、加权模型、简单模型、加权中位数估计(WME)、MR-Egger 回归和留一法分析。主要应用是使用 IVW 方法估计 GERD 和 AP 之间的因果关系。IVW 广泛用于两样本变异特异性因果估计[27]。为了增强结果的可信度和稳定性, 进行了补充分析。除非特别指定, 所有“IVW”的实例均意味着使用随机效应 IVW, 这是一种通过计算每个 SNP 的 Wald 比率(WR)进行总体因果估计的方法, 假设所有 SNP 作为 IVs 的有效性。当所有 IVs 均显示有效性时, IVW 方法会产生可靠的结果, 并且不存在异质性。两样本 MR 涉及选择两组样本, SNP-暴露变量和 SNP-结果变量, 由于固定 SNP 位点和人群或测序方法的潜在变化, 可能表现出异质性。因此, 异质性的评估涉及应用 Rücker 的 Q 检验和 Cochran 的 Q 检验, 分别使用 MR-Egger 和 IVW 方法, 当 $p < 0.05$ 时, 表明可能存在异质性[23]。依赖 IVW 方法, MR-Egger 方法将所有遗传变异视为无效 IVs, 计算每个 SNP 与 GERD 和 AP 的相关性, 并拟合线性函数[28]。简单模型涉及中位数比率估计, 但当个别 SNP 的估计效应表现出高变异性时, 其有效性降低。WME 方法在至少一半的权重来自有效 SNPs 的条件下, 为因果效应提供等效的加权中位数估计[28]。WME 作为一种抗多效性方法执行[29]。MR-PRESSO 和 MR-Egger 用于检测异常值和识别潜在的水平多

效性。加权模式方法遵循类似的程序，其中权重分配给个别 SNPs。这些方法相互验证，为因果关系提供了稳健的证据。最后，通过迭代移除 SNPs 来实施留一法分析，以确保结果的稳定性和可靠性，确定它们对总体结果的有限影响。

MR 分析的执行涉及使用 TwoSampleMR (版本 0.5.7)和 MRPRESSO 包(版本 1.0)，这些包集成在 R 包 (版本 4.3.1)中。

3. 结果

3.1. 遗传工具强度评估

进行了统计分析以得出单个 SNP 的 F 统计量，为与相应暴露相关的 SNP 总体计算了一个总体 F 统计量。得出的 R^2 为 3.60%。F 统计量的分布范围从 207.50 到 669.24，对于单个 SNP 来说，这表明了一个因果关联不太容易受到弱工具变量偏差影响的范围。这一观察增强了对得出的 F 统计量在评估遗传变异对研究暴露的潜在影响方面的稳健性的信心。

3.2. GERD 对 AP 因果效应的 MR 分析

在图 2 中，森林图展示了在 GERD 背景下，单个 SNP 对 AP 的影响。MR 估计分析揭示了 GERD 对 AP 的明显因果影响。从 IVW 模型得出的因果效应估计显示了统计学上的显著关联，表明 GERD 与增加的 AP 风险之间有明显的联系($OR = 1.6870$, 95% CI = 1.402~2.029, $p = 2.940 \times 10^{-8}$)。此外，从包括加权模式($OR = 1.7310$, 95% CI 1.006~2.976, $p = 0.050$)、简单模式($OR = 1.7694$, 95% CI 0.887~3.528, $p = 0.109$)、WME ($OR = 1.7143$, 95% CI 1.339~2.194, $p = 1.870 \times 10^{-5}$)和 MR-Egger ($OR = 2.7409$, 95% CI 0.937~8.009, $p = 0.069$)在内的 GERD 对 AP MR 分析中获得了并行的因果估计(表 1)。这些不同的模型共同为 IVW 方法的稳健性和可靠性做出了贡献，从而加强了 GERD 与 AP 之间因果联系的整体可信度，如从多种分析方法获得的结果所示(图 3)。

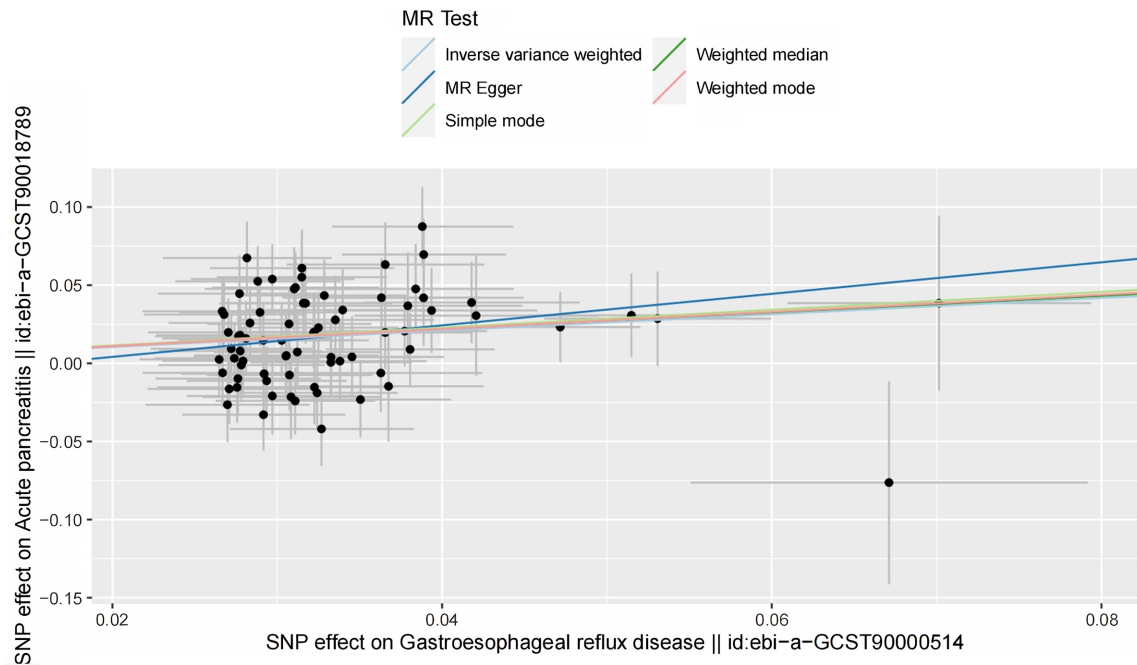


Figure 2. MR analysis for individual SNPs associated with GERD in relation to AP risk
图 2. 与 GERD 相关的单个 SNP 与 AP 风险的 MR 分析

Table 1. Results of correlation between GERD estimated by MR and AP
表 1. MR 估计的 GERD 与 AP 相关的结果

Exposure	Outcome	Method	p value	OR	95%CI	Cochran's Q-tests P	MR Egger intercept test P	Egger intercept
GERD	AP	IVW	2.940E-08	1.687	1.402	0.069	0.371	-0.016
		Weighted median	1.870E-05	1.714	1.339	0.068		
		MR Egger	0.069	2.741	0.938			
		Simple mode	0.109	1.769	0.887			
		Weighted mode	0.051	1.731	1.007			

IVW: 逆方差加权; OR: 优势比; GERD: 胃食管反流病; AP: 急性胰腺炎。

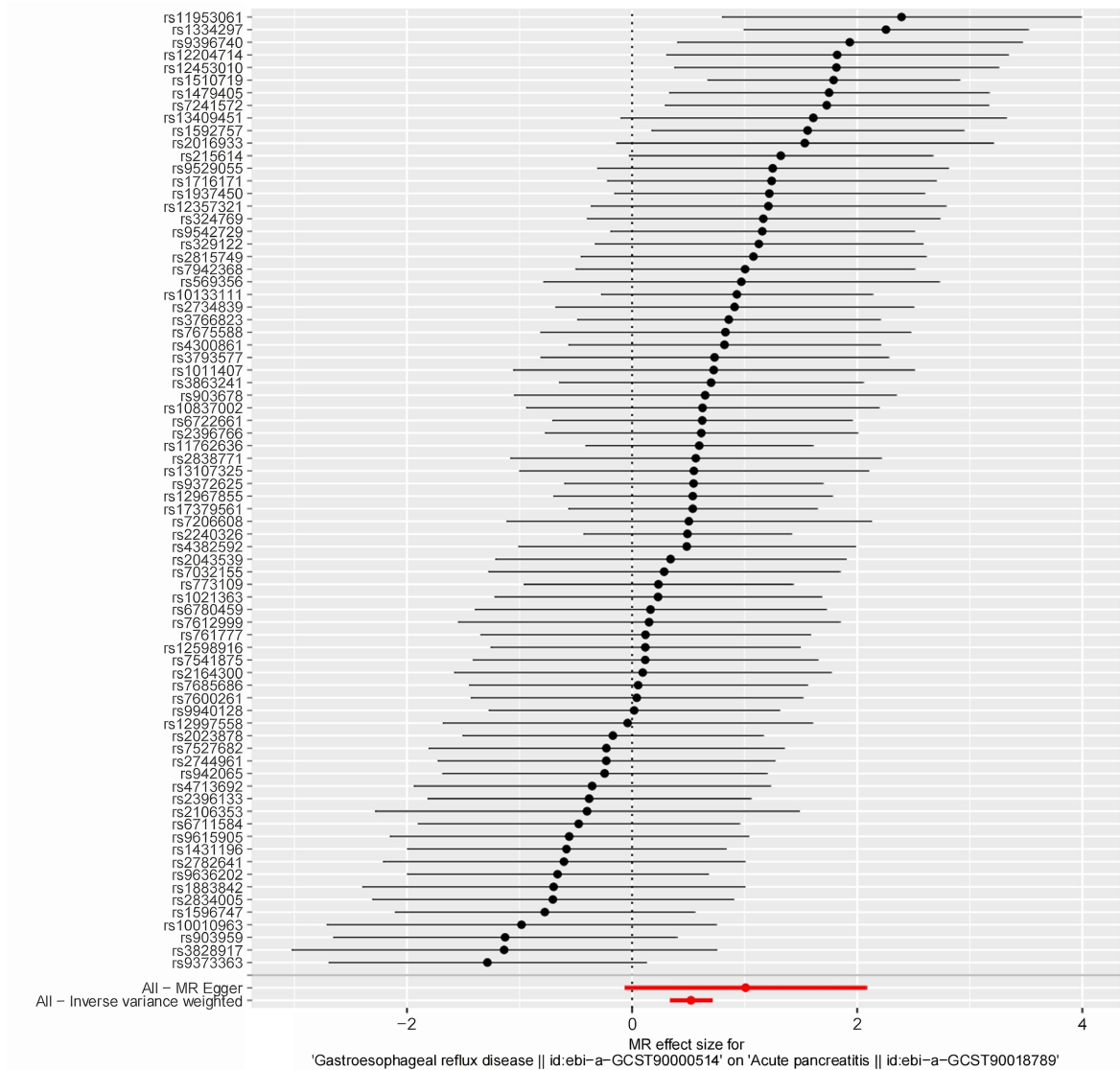


Figure 3. Each point in the scatterplot represents a SNP, which shows us the association of each SNP with exposure and outcome. Solid lines represent line segments fitted using different models

图 3. 散点图中的每个点代表一个 SNP，向我们展示了每个 SNP 与暴露和结果的关联。实线表示使用不同模型拟合的线段

3.3. 敏感性分析

在使用 IVW 和 MR-Egger 回归的背景下, Rücker 的 Q 检验和 Cochran 的 Q 检验对于 SNP 异质性产生了非显著性结果(分别为 $p = 0.067$ 和 $p = 0.068$)。值得注意的是, MR Egger 截距检验结果为 $p = 0.370$, 非统计学上显著, 支持了 SNP 之间不存在水平多向性(horizontal pleiotropy)的推断。这一发现增强了我们对所使用遗传工具可靠性的信心。此外, 通过在留一法分析中详细迭代排除个别 SNP, 对结果的稳健性进行了验证(图 4)。这种系统性地移除个别 SNP 并没有引起结果的显著波动, 强调了我们发现的稳健性和一致性。同时, 图 5 作为漏斗图显示, SNP 基本上是对称分布的, 不存在方向性多向性。

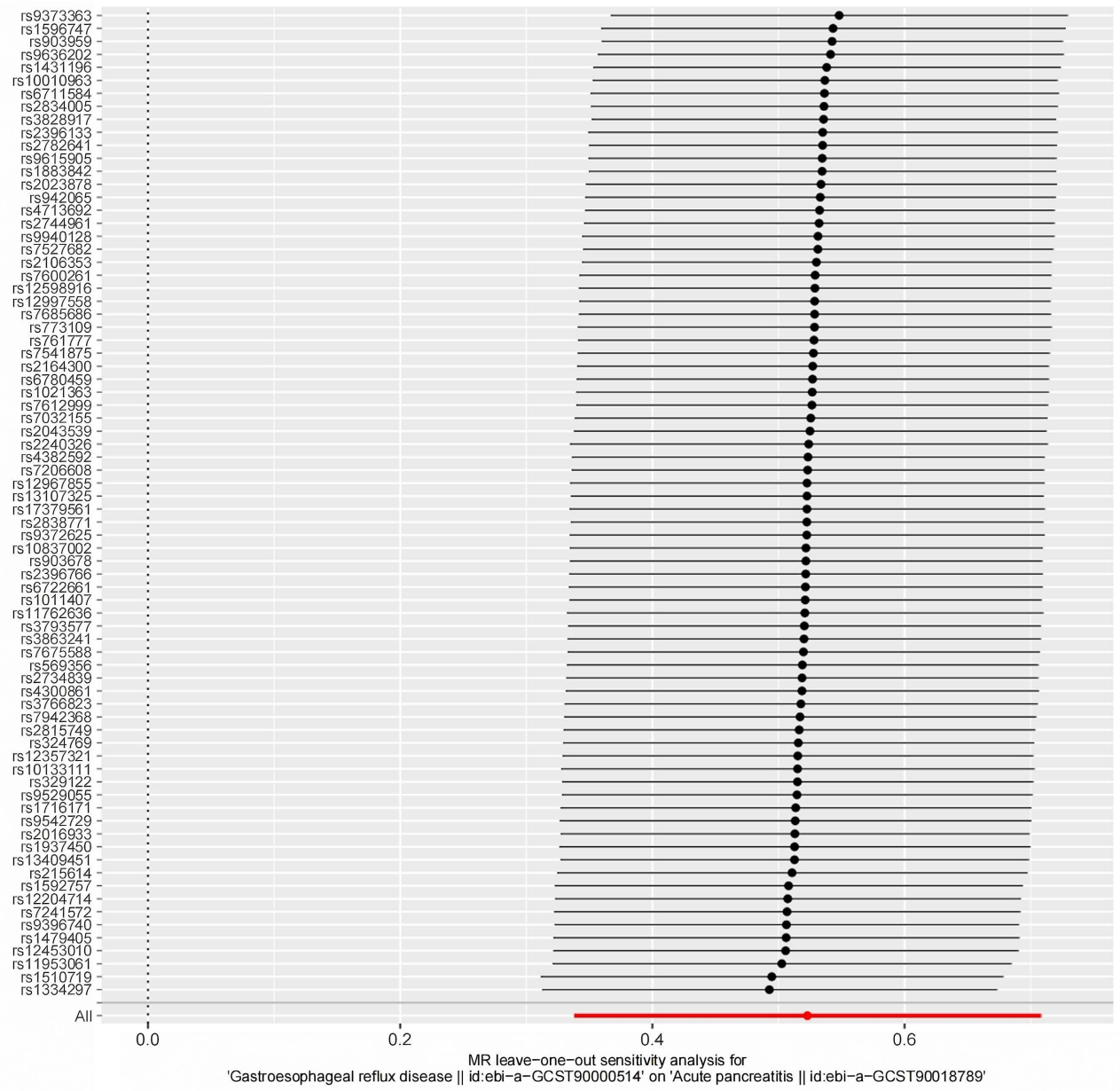


Figure 4. Estimating the MR between GERD and AP by excluding one SNP at a time

图 4. 通过一次排除一个 SNP 来估计 GERD 和 AP 之间的 MR

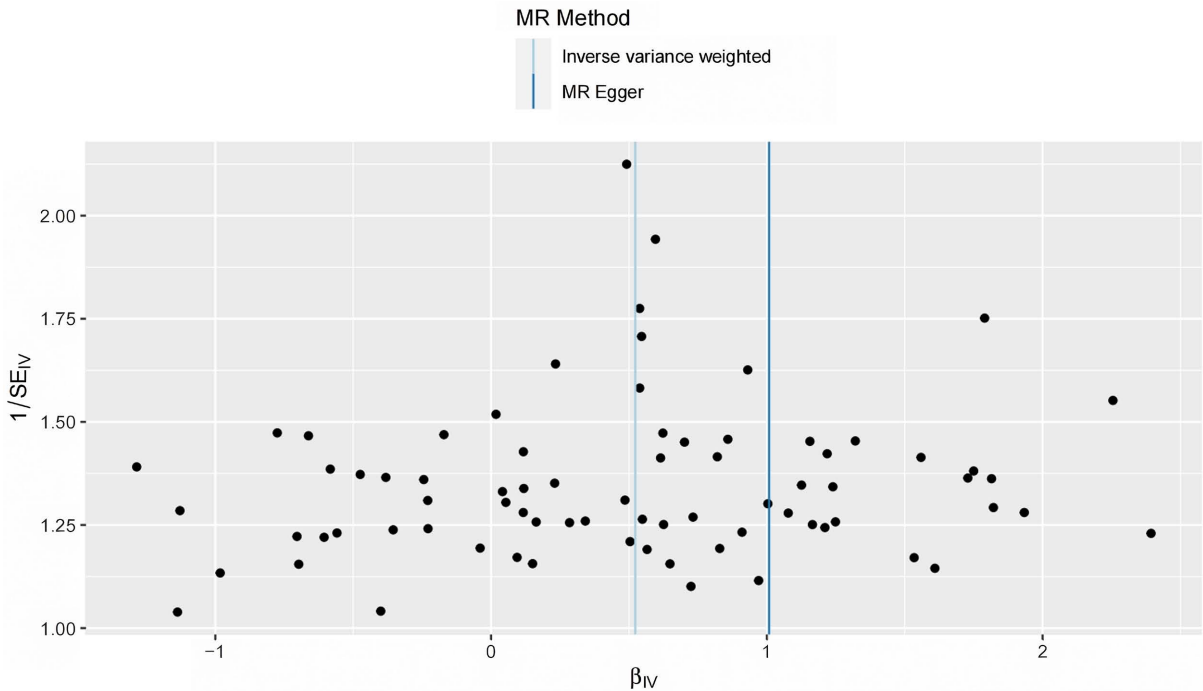


Figure 5. The funnel plot is used to check for the presence of heterogeneity in individual SNPs, and when there is no heterogeneity, the funnel plot takes on a symmetrical shape
图 5. 漏斗图用于检查单个 SNP 中是否存在异质性，当没有异质性时，漏斗图呈现对称形状

4. 讨论

在这项研究中，我们利用最新且最大的全基因组关联研究(GWAS)数据，对 GERD 与 AP 之间的因果关系进行了研究。我们的揭示了 GERD 和 AP 之间显著的相关性，表明对 GERD 的遗传倾向与增加的 AP 风险相关。尽管之前的观察性分析和病例报告已经显示 GERD 和 AP 经常共同发生，但其确切的病因仍然不明确，通常归因于腹腔内病理[18] [30]。分析结果提供了支持 AP 与 GERD 之间存在因果关系的有力证据。此外，反流症状与随后的并发症之间可以建立更显著的关联[31]。有研究表明，GERD 引起的气体和肠系膜上动脉综合征(SMAS)导致从胃到十二指肠第三部分形成一个闭合环路，导致十二指肠和胰管腔内压力增加，这可能导致 AP [31]，并且由 SMAS 引起的继发性后阻塞乳头综合征(POMS)可能导致胆汁反向流入胰管，从而激活导致胰腺炎的炎症现象。有许多临床病例显示 SAMS 是 AP 的原因，我们的研究发现 GERD 更可能是 AP 的原因[32] [33]。

同时，在林向飞 2005 年的研究中发现，在急性胰腺炎患者中存在有显著的食管动力学异常，同时食管糜烂发生率达到 70.8% [34]，如果长期的胃食管反流病没有进行任何治疗的患者，发展为急性胰腺炎的风险会增加。其中的原因也包括 Oddi 括约肌的张力下降，增加了十二指肠液的反流，继而导致急性胰腺炎的发生[35]。

显著的是，这项研究代表了首次使用 MR 方法探索 GERD 遗传易感性与 AP 之间因果联系的探索。我们严格遵守工具变量条件和模型假设，加上缺乏支持异质性的显著证据，增强了我们发现的可信度。我们的研究在传统观察性研究上有几个优势，主要归功于更优越的研究设计和数据来源。首先，MR 分析能够最小化反向因果关系和混杂因素的干扰，评估因果关系，从而减少传统观察性调查中固有的偏见。其次，应用来自最新和最大规模研究的 GWAS 汇总数据显著增强了因果推断的统计能力。最后，实施严格的 SNP 筛选协议和应用多种 MR 分析方法，共同产生有意义的结果，降低假阳性率并确保结果的准确

性。

尽管有这些优势, 我们的 MR 分析并非没有局限性。首先, 源自欧洲人种的 GWAS 数据限制了我们发现的广泛人群外推性, 需要更全面的人群基础 GWAS 研究。其次, 我们的研究未能阐明 GERD-AP 关系的机制基础, 需要进一步的实验室调查来解决机制复杂性。

总之, 这项研究对患有 GERD 和 AP 的个体具有重要的健康意义, 为制定精确治疗和预防这两种状况的策略奠定了基础。例如, 在 Nissen 胃底折叠术后, Roux-En-Y 胃空肠吻合术和 Roux-En-Y 喂养空肠吻合术应始终关注患者 AP 状态的进展, 并将治疗重点转移到 GERD, 并治疗 AP 的病因。同时, 由于 AP 和 GERD 在临床患者的表现中有一定的相似性, 均体现在上腹部疼痛伴或不伴后背部放射痛, 如果在两种疾病同时发生时, 极易导致 GERD 的漏诊, 而 GERD 的进一步加重也会刺激 AP 的进一步加重, 此项研究也在提示临床医生在对 AP 患者诊疗时也应关注 GERD 的发生进展。

基金项目

国家自然科学基金(No. 82472959, 82273069); 山东省医药卫生科技项目(No. 202404020093); 济宁市重点研发项目(No. 2024YXNS104); 济宁医学院附属医院临床研究基金项目(LCYJ-016)。

参考文献

- [1] Katzka, D.A. and Kahrilas, P.J. (2020) Advances in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *BMJ*, **371**, m3786. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3786>
- [2] Gyawali, C.P., Yadlapati, R., Fass, R., Katzka, D., Pandolfino, J., Savarino, E., *et al.* (2023) Updates to the Modern Diagnosis of GERD: Lyon Consensus 2.0. *Gut*, **73**, 361-371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>
- [3] Maret-Ouda, J., Markar, S.R. and Lagergren, J. (2020) Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*, **324**, 2536-2547. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21360>
- [4] Fass, R. and Achem, S.R. (2011) Noncardiac Chest Pain: Diagnostic Evaluation. *Diseases of the Esophagus*, **25**, 89-101. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01225.x>
- [5] Fass, R. (2002) Functional Heartburn: The Stimulus, the Pain, and the Brain. *Gut*, **51**, 885-892. <https://doi.org/10.1136/gut.51.6.885>
- [6] Richter, J. (2000) Extraesophageal Presentations of Gastroesophageal Reflux Disease: An Overview. *The American Journal of Gastroenterology*, **95**, S1-S3. [https://doi.org/10.1016/s0002-9270\(00\)01071-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9270(00)01071-6)
- [7] Watanabe, M., Nakatani, E., Yoshikawa, H., Kanno, T., Nariai, Y., Yoshino, A., *et al.* (2017) Oral Soft Tissue Disorders Are Associated with Gastroesophageal Reflux Disease: Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0650-5>
- [8] Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P., Dent, J. and Jones, R. (2006) The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, **101**, 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- [9] Shaheen, N.J., Falk, G.W., Iyer, P.G., Souza, R.F., Yadlapati, R.H., Sauer, B.G., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
- [10] Eusebi, L.H., Telese, A., Cirota, G.G., Haidry, R., Zagari, R.M., Bazzoli, F., *et al.* (2022) Effect of Gastro-Esophageal Reflux Symptoms on the Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **37**, 1507-1516. <https://doi.org/10.1111/jgh.15902>
- [11] Sawas, T., Manrique, G.C., Iyer, P.G., Wang, K.K. and Katzka, D.A. (2019) Young Adults with Esophageal Adenocarcinoma Present with More Advanced Stage Tumors and Have Shorter Survival Times. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 1756-1762. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.031>
- [12] Xiao, A.Y., Tan, M.L.Y., Wu, L.M., Asrani, V.M., Windsor, J.A., Yadav, D., *et al.* (2016) Global Incidence and Mortality of Pancreatic Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Population-Based Cohort Studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 45-55. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30004-8)
- [13] Samarasekera, E., Mahammed, S., Carlisle, S. and Charnley, R. (2018) Pancreatitis: Summary of NICE Guidance. *BMJ*, **362**, k3443. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3443>

- [14] Iannuzzi, J.P., King, J.A., Leong, J.H., Quan, J., Windsor, J.W., Tanyingoh, D., *et al.* (2022) Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **162**, 122-134. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>
- [15] Mederos, M.A., Reber, H.A. and Girgis, M.D. (2021) Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*, **325**, 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
- [16] Boxhoorn, L., Voermans, R.P., Bouwense, S.A., Bruno, M.J., Verdonk, R.C., Boermeester, M.A., *et al.* (2020) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **396**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31310-6)
- [17] Dike, C.R., Sun, Q., Rahib, L., Golden, M. and Abu-El-Haija, M. (2023) Extra-Pancreatic Manifestations Reported in Association with Pancreatitis; An International Survey Report. *PLOS ONE*, **18**, e0288337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288337>
- [18] Mao, X., Mao, S., Sun, H., Huang, F., Wang, Y., Zhang, D., *et al.* (2023) Causal Associations between Modifiable Risk Factors and Pancreatitis: A Comprehensive Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1091780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1091780>
- [19] Sundström, A., Blomgren, K., Alfredsson, L. and Wiholm, B. (2005) Acid-Suppressing Drugs and Gastroesophageal Reflux Disease as Risk Factors for Acute Pancreatitis—Results from a Swedish Case-Control Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **15**, 141-149. <https://doi.org/10.1002/pds.1137>
- [20] Borkhuu, B., Nagaraju, D., Miller, F., Moamed Ali, M.H., Pressel, D., Adelizzi-DeLany, J., *et al.* (2009) Prevalence and Risk Factors in Postoperative Pancreatitis after Spine Fusion in Patients with Cerebral Palsy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, **29**, 256-262. <https://doi.org/10.1097/bpo.0b013e31819bcbf0a>
- [21] Yang, F., Wu, Y., Hockey, R., Doust, J., Mishra, G.D., Montgomery, G.W., *et al.* (2023) Evidence of Shared Genetic Factors in the Etiology of Gastrointestinal Disorders and Endometriosis and Clinical Implications for Disease Management. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article 101250. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101250>
- [22] Hemani, G., Zheng, J., Elsworth, B., Wade, K.H., Haberland, V., Baird, D., *et al.* (2018) The MR-Base Platform Supports Systematic Causal Inference across the Human Phenome. *eLife*, **7**, e34408. <https://doi.org/10.7554/elife.34408>
- [23] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2017) Interpreting Findings from Mendelian Randomization Using the MR-Egger Method. *European Journal of Epidemiology*, **32**, 377-389. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
- [24] Ong, J., An, J., Han, X., Law, M.H., Nandakumar, P., Schumacher, J., *et al.* (2021) Multitrait Genetic Association Analysis Identifies 50 New Risk Loci for Gastro-Oesophageal Reflux, Seven New Loci for Barrett's Oesophagus and Provides Insights into Clinical Heterogeneity in Reflux Diagnosis. *Gut*, **71**, 1053-1061. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323906>
- [25] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., Karjalainen, J., Kurki, M., Koshihara, S., *et al.* (2021) A Cross-Population Atlas of Genetic Associations for 220 Human Phenotypes. *Nature Genetics*, **53**, 1415-1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
- [26] Pierce, B.L., Ahsan, H. and VanderWeele, T.J. (2010) Power and Instrument Strength Requirements for Mendelian Randomization Studies Using Multiple Genetic Variants. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 740-752. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq151>
- [27] The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies (2011) Genetic Variants in Novel Pathways Influence Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk. *Nature*, **478**, 103-109. <https://doi.org/10.1038/nature10405>
- [28] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
- [29] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [30] Belle, T. and Jayaprakash, N. (2020) 500: DIAG-“NA”-STIC Hiccups of Pancreatitis. *Critical Care Medicine*, **48**, 231-231. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000620344.62136.27>
- [31] Fennerty, M.B. (2003) The Continuum of GERD Complications. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **70**, S33-S33. https://doi.org/10.3949/ccjm.70.suppl_5.s33
- [32] Merrett, N.D., Wilson, R.B., Cosman, P., *et al.* (2009) Superior Mesenteric Artery Syndrome: Diagnosis and Treatment Strategies. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **13**, 287-292. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0695-4>
- [33] Sihuay-Diburga, D.J., Accarino-Garaventa, A., Vilaseca-Montplet, J. and Azpiroz-Vidaur, F. (2013) Acute Pancreatitis and Superior Mesenteric Artery Syndrome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, **105**, 626-628. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082013001000009>

- [34] 林向飞, 吴康为, 黄庆科, 吴建胜, 吴金明, 朱启槐, 陈民新, 韩清锡. 急性重症胰腺炎患者食管内镜下表现和动力学研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(4): 242-243.
- [35] 徐西壮, 芮建锐, 韩玮. 急性胰腺炎与胃食管反流病[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2015, 2(3): 178-179.