

基于“胆主决断”探讨胆石症和焦虑症的 关联性

——一项两样本孟德尔随机化研究

谭蕊¹, 李钊颖¹, 夏晓燕¹, 陈振薇¹, 任宁¹, 史敏², 杨东东^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘 要

目的: 基于“胆主决断”的中医理论, 采用两样本孟德尔随机化方法探讨胆石症与焦虑症间的因果关系。方法: 汇总数据来源于全基因组关联研究, 暴露因素为胆石症, 结局变量为焦虑症; 孟德尔随机化分析通过逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数法(weighted median, WM)、简单模型法(simple mode)和加权模型法(weighted mode)实现; 敏感性分析包括异质性检验、多效性检验和逐个剔除检验。结果: 共筛选47个单核苷酸多态性。逆方差加权法结果显示, 胆石症会增加焦虑症发生风险($OR = 1.0008$, $95\%CI: 1.0001 \sim 1.001$, $P < 0.05$)。多项敏感性分析提示孟德尔随机化分析结果不存在多效性和异质性, 验证了研究结果的稳定性。结论: 胆石症与焦虑症之间存在正向的因果关系, 从遗传角度丰富了“胆主决断”理论内涵, 亦为进一步深入研究奠定了基础。

关键词

胆主决断, 胆石症, 焦虑症, 关联性, 孟德尔随机化

Association between Cholelithiasis and Anxiety Disorder Based on the “Dan Zhu Jueduan”

—A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Rui Tan¹, Zhaoyin Li¹, Xiaoyan Xia¹, Zhenwei Chen¹, Ning Ren¹, Min Shi²,
Dongdong Yang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 谭蕊, 李钊颖, 夏晓燕, 陈振薇, 任宁, 史敏, 杨东东. 基于“胆主决断”探讨胆石症和焦虑症的关联性[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 348-355. DOI: 10.12677/acm.2025.1582240

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Objective: Based on the traditional Chinese medicine theory of “Dan Zhu Jueduan”, the causal relationship between cholelithiasis and anxiety disorder was investigated by using two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods:** Large-scale data were derived from genome-wide association studies (GWAS) with cholelithiasis as exposure factor and anxiety disorder as outcome variable. The inverse variance weighting (IVW), MR-Egger, weighted median (WME), simple mode (SM) and weighted mode (WM) were used to analyze the results, with the Inverse variance weighted method the main analysis method. And assess the reliability of the results for heterogeneity, pleiotropy, and sensitivity. **Results:** A total of 47 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected. The Inverse variance weighted method showed that cholelithiasis increased the risk of anxiety disorder (OR = 1.0008, 95%CI: 1.0001~1.001, $P < 0.05$). Multiple sensitivity analysis indicated that there was no pleiotropy and heterogeneity in the results of MR analysis, which verified the stability of the results. **Conclusion:** There is a positive causal relationship between cholelithiasis and anxiety disorder, which enriches the theoretical connotation of “Dan Zhu Jueduan” from the genetic perspective and lays a foundation for further research.

Keywords

Dan Zhu Jueduan, Cholelithiasis, Anxiety Disorder, Correlation, 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

《素问·灵兰秘典论》曰：“胆者中正之官，决断出焉”，古代医家认为胆能调节人的精神情志活动。胆石症是一种常见多发的胆道疾病，部分胆石症患者无临床症状，而部分可发展为有症状的临床阶段，并可并发胆囊炎、胆管炎、胰腺炎，甚至胆囊癌[1]。据报道，胆石症全球成人患病率约为 10%~15% [2]；在中国，胆石症发病率达 8%~10%，近年随着人口老龄化、饮食结构改变、肥胖人群增加，胆石症的发病率也随之增加[3]。焦虑症是最常见的精神疾病类型，以广泛、持续的焦虑不安与反复发作的惊恐状态为主要表现[4]。受 2019 冠状病毒大流行影响，2020 年全球每 100,000 人中有 4802.4 人患有焦虑症 [5]。《柳叶刀》杂志 2019 年在中国展开的流行病学调查显示，我国焦虑症终生患病率约为 7.6% [6]，位居我国成人精神疾病首位，如此高的发病率也给社会造成了巨大的财政和健康负担[7]。目前，临床上治疗焦虑症仍以药物治疗为主，包括选择性血清素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、苯二氮䓬类、5-羟色胺受体激动剂等[8]，然而长期服用此类药物易导致药物依赖和性功能障碍、嗜睡、体重增加等不良反应[9]，给患者正常生活和社会工作带来严重的负面影响。

胆石症和焦虑症是中年人群常见的慢性疾病，一项针对中国中老年人群的横断面研究发现，胆囊炎或胆结石患者有较高比例精神健康状况不佳[10]。同样，在另一项西班牙裔人群临床研究中，发现在胆石

症患者中约有 63%伴有焦虑抑郁等不良情绪[11]。在一项前瞻性随访研究中,发现高特质焦虑使得胆囊切除术后持续出现胆道症状的风险增加[12]。因此,了解胆石症对焦虑症的因果影响,有助于进一步理解焦虑症的发病机制以及选择更优的个体化治疗方案。但由于混杂偏倚与反向因果关联的存在,这些观察性研究在确定胆石症对焦虑症的因果关联上存在限制。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种推断潜在因果关系的新流行病学方法,其基于遗传变异在受孕时的平等、随机分配,能够最大程度避免混杂因素和反向因果关系的影响[13]。本项研究旨在基于全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,应用双样本 MR 分析方法,探索胆石症和焦虑症的潜在因果关系。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计

为探讨胆石症与焦虑症之间的因果关系,本研究从 GWAS 汇总数据集中获取胆石症(暴露因素)和焦虑症(结局变量)SNP 数据,将筛选出的 SNP 作为工具变量,采用双样本 MR 方法分析,并对结果可靠性进行进一步检验。

2.2. 数据来源

本研究两组数据均源自 IEU Open GWAS 数据库,均为欧洲血统,性别不限。其中胆石症的 GWAS 数据来自 2021 年的一项对 487,553 名欧洲人群的研究[14],含有 26,122 例胆石症患者和 461,431 例对照,约 24,173,391 个 SNP 位点;焦虑症的 GWAS 数据来自 2021 年的一项对 484,598 名欧洲人群的研究[15],含有 6514 例焦虑症患者和 478,084 例对照,约 9,587,836 个 SNP 位点。

2.3. 工具变量的筛选

MR 分析选择 SNP 作为工具变量(Instrumental Variable, IV),其研究的有效性基于以下 3 个核心假设[16]:(1) 作为工具变量的遗传变异必须与胆石症这一暴露因素相关。为了筛选出与暴露因素相关的 SNPs,设置 $P < 5 \times 10^{-8}$, $r^2 < 0.001$, $kB = 1.0 \times 10^4$ 以减少由遗传变异残留的连锁不平衡引起的偏差。(2) 工具变量不可以跟结局变量焦虑症相关,它只能通过暴露因素对结局造成影响。(3) 工具变量不能跟其它混杂因素相关。通过 PhenoScanner [17]搜索所有符合条件的 SNPs,排除与焦虑症相关的混杂因素和与焦虑症相关的 SNPs,最后, F 统计量评估工具变量的强度,当 F 值 > 10 ,认为研究筛选的 SNPs 中不存在弱工具变量[18]。

2.4. MR 分析

本研究采用随机效应模型进行双样本 MR 分析,通过 MR 分析以评估胆石症与焦虑症之间的潜在因果联系。此项分析以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为核心[19],同时采用 MR-Egger、加权中位数法(weighted median, WME)、简单模型法(simple mode, SM)和加权模型法(weighted mode, WM)作为辅助工具[20]-[22],以保证 MR 结果的可靠性。当 $P < 0.05$ 时,认为结果具有统计学意义。

2.5. 敏感性分析

本研究通过 Cochran Q test 评估两样本数据是否存在差异,当 $P > 0.05$ 表明不存在异质性。使用 MR-Egger 截距判断各个 SNP 之间是否存在水平多效性,如果截距大于 0,说明存在水平多效性,即当没有暴露因素干扰时,结局仍然存在。逐个剔除(Leave-one-out)检验则将每一个 IV 进行逐个剔除,计算剩下的 IV 所产生的效应值并进行分析。无论删除哪个 SNP,如果对结果没有根本影响,表明结果是稳健的。通过以上一系列敏感性分析,以确保结果的准确性和稳健性[23]。

2.6. 统计软件版本及名称

所有 MR 分析通过使用 R 4.3.2 版及 TwoSampleMR 包实现。

3. 结果

3.1. 筛选出的 SNPs

本研究所用的暴露因素和结局变量的 GWAS 数据信息见表 1。从胆石症的 GWAS 数据库中提取 SNP，去除连锁不平衡后、排除与结局相关和与暴露因素相关的 SNP 后，将其与焦虑症 GWAS 数据整合，最后共得到 47 个 SNPs，所有 SNPs 的 F 统计量均>10，表明筛选的 SNPs 中不存在弱工具变量。

Table 1. Source and detailed information of GWAS data
表 1. GWAS 数据来源及详细信息

暴露/结局	GWAS ID	病例组	对照组	SNPs
胆石症	ebi-a-GCST90018819	26122	461431	24173391
焦虑症	ebi-a-GCST90038651	6514	478084	9587836

3.2. 胆石症对焦虑症的因果效应

从 IVW、MR-Egger、WME、SM、WM 中获得的 MR 估计数总结见表 2。IVW 法结果显示，胆石症会增加焦虑症发生的风险(OR = 1.0008, 95%CI: 1.0001~1.001, P < 0.05)。IVW 法是 MR 分析的核心方法，具有重要意义。在 IVW 法分析具有统计学意义前提下，若 MR-Egger、WME、WMD、SMD 与 IVW 法所得效应值及区间范围趋于一致，则 P 值均有统计学意义。由表 2 可知，五种算法得到的因果效应方向一致，提示胆石症是焦虑症的危险因素。

Table 2. Two-sample Mendelian randomization analysis results
表 2. 两样本孟德尔随机化分析结果

分析方法	nSNP	OR	OR (95%CI)	P
inverse-variance weighted	47	1.0009	1.0001~1.0016	0.02
MR-Egger	47	1.0008	0.9996~1.0019	0.19
weighted median	47	1.0004	0.9992~1.0019	0.51
simple mode	47	1.001	0.9989~1.0032	0.33
weighted mode	47	1.0006	0.9996~1.0015	0.25

3.3. 敏感性分析

采用 IVW 法和 MR-Egger 法检测工具变量之间的异质性。MR-Egger 法结果显示：Cochran’s Q = 52.366, Q_df= 45, P=0.209(>0.05)；IVW 法分析结果显示：Cochran’s Q= 52.411, Q_df= 46, P=0.239(>0.05)。MR-Egger 截距多效性分析显示，Egger-intercept= 1.31952×10^{-5} , se= 6.734512×10^{-5} , P=0.845(>0.05)，说明未检测到水平多效性，表示暴露因素的 IV 并不显著通过暴露以外的途径影响结局。用逐个剔除检验验证每个 SNP 位点对总体因果关系的影响，每个点代表 1 个 SNP，均位于 0 的右侧，表明系统地去除单个 SNP 并重复 MR 分析时，都不会对因果关系产生显著影响，说明结果的稳健性。漏斗图是对称的，说明其受潜在偏倚影响可能性较小。

4. 讨论

基于“胆主决断”的中医理论,本研究使用 GWAS 数据库中胆石症与焦虑症的数据,采用两样本 MR 方法研究胆石症对焦虑症风险的潜在影响,并采用敏感性分析对结果进行验证。结果表明,胆石症与焦虑症之间存在显著正相关,即胆石症会增加患焦虑症的风险。

焦虑症属中医“郁证”“脏躁”“惊恐”等范畴,属情志疾病的一种,中医“胆主决断”理论表明胆能调节人的精神情志活动,而本研究在胆石症与焦虑症的 MR 分析中发现,胆石症对焦虑症的影响具有统计学意义,表明胆石症是导致焦虑症的危险因素。“胆主决断”出自《素问·灵兰秘典论》“胆者中正之官,决断出焉”,《类经》进一步论述为:“胆禀刚果之气,故为中正之官,而决断所出……肝胆相济,勇敢乃成。”《灵枢·论勇》也指出:“勇士者,目深以固,长冲直扬,三焦理横,其心端直,其肝大以坚,其胆满以傍。”以上皆提示胆的功能强弱和勇怯有直接联系。若胆虚则为《中藏经》所言:“虚则伤寒,寒则恐惧”[24],即胆气不足,胆失冲和,则勇怯失司,情志活动异常。而后代医家张介宾在《类经·藏象类》更是认为“情志各异,必资胆气,庶得各成其用”,明确了胆气在五脏情志成用中的重要地位,也意味着“胆主决断”包含“胆主司勇怯”和“胆调和五志”的具体内涵[25]。若胆之决断功能失司,易致调和五志功能失常,出现《灵枢·胀论》所言:“胆胀者,胁下痛胀,口中苦,善太息。”以及《灵枢·邪气藏府病形》所载:“胆病者,善太息,口苦,呕宿汁,心下澹澹,恐人将捕之,啞中訾訾然,数唾。”因此,胆出现病理改变可使机体抵御和清除不良情绪刺激的能力下降,表现为恐惧、怯懦、畏惧、太息等情绪。在现代心理学中,这些不良情绪是对真实或想象的未来威胁的不良预期,当这种预期与威胁不成比例、严重且持久或破坏正常功能时,就会发展成焦虑症[26]。因此,基于“胆主决断”的中医理论,胆在焦虑症等情志疾病的病因病机演变中扮演着重要角色。

基于“胆主决断”理论,阐述胆石症和焦虑症的因果关系,主要涉及三点[27]。其一,《灵枢·经别》道:“少阳经别贯心。”即《医学入门》中提到的“心与胆相通”。胆为清静之府,心为神明之府,若邪气扰乱清静,导致胆气不降,则上冲扰乱心神,心神不宁,可发为焦虑症[28]。其二,《医学正传》言:“相火固无定体,在上则寄于肝胆包络之间;在下则寄于两肾之内。”《血证论》云:“胆为相火,木生火也。”以上皆说明胆藏相火。肾为封藏之本,藏精生髓,髓聚成脑,故称脑为髓海,为精明之府。肾髓滋养脑体,胆腑相火催动精明之用,胆肾协同发挥脑主情志思维的作用,若胆腑受病,情志内伤则显于恐[29]。其三,李东垣在《脾胃论》中载:“胆者,少阳春生之气,春气生则万化安。”认为胆之春生令使脾升清。脾为后天之本、气血方生化之源。且脾藏意,在志为思,脾胆生发不利则水谷精微运化失司,更是思虑不遂,神失所养,脑窍不利[30]。

在此理论基础上,MR 研究显示胆石症增加了焦虑症的风险,这或许与众多因素有关:(1) 胆石症与焦虑症都受相同的载脂蛋白 E (ApoE) 等位基因影响。ApoE 是一种对脂质储存、运输和代谢至关重要的蛋白质,它通过脑脊液和血浆运输包括胆固醇在内的脂质[31]。Chun Xu 等人研究揭示了 ApoE 等位基因与西班牙裔人群焦虑风险升高有关[32]。Ramos 等人也研究发现小鼠蓝斑核中 ApoE 转录的增加以性别依赖的方式影响小鼠的焦虑样行为[33]。Martinez-Lopez 等人研究表明,与健康受试者相比,胆石症患者高度表达 ApoE E3/E4 基因型和 ApoE E4 等位基因,ApoE E4 等位基因赋予胆石症发展的遗传易感性[11]。(2) 胆汁酸代谢紊乱可能是胆石症与焦虑症因果关联的桥梁。胆汁酸代谢紊乱在胆石症的发生发展中起重要作用,其在促进胆石症发生后,可通过肝肠循环、肠道菌群等因素进一步加重胆汁酸代谢紊乱[34]。随着对胆汁酸作用的深入认识,发现其不仅参与脂代谢,还属于信号分子,参与消化以外多种生理、病理功能的调节[35],例如糖尿病、心脑血管疾病、阿尔茨海默病等[36]。而一项整合基因组学和代谢组学研究表明初级胆汁酸合成通路驱动焦虑症的发生[37],但具体机制有待进一步探究。初级胆汁酸的合成是胆汁

酸代谢的重要一环,因此,胆汁酸代谢紊乱可能是胆石症与焦虑症因果关联的桥梁。(3) 肠道菌群是肠-脑轴的关键调节器,其可通过免疫通路、神经元通路和内分泌系统通路对中枢神经系统的结构和功能产生持久影响。目前已有大量研究发现肠道菌群参与多种精神疾病的发病,且在生命早期补充益生菌,可降低患精神疾病的风险[38]。而 Wang 等人[39]在观察胆结石患者和健康人群的粪便菌群差异时,发现胆石症患者肠道细菌多样性明显减低。这可能提示胆石症可通过肠道菌群介导焦虑症的发病。

5. 总结

综上,本研究筛选 47 个 SNPs 展开 MR 分析,从遗传基因层面提供胆石症可能增加焦虑症发病风险的证据,立足胆石症与焦虑症正向因果关系这一角度丰富中医“胆主决断”的理论内涵。尽管本研究未涉及详细机制,却增强了两项疾病发生风险的深度思考。此外,本研究也存在一定的局限性:首先,所用 GWAS 汇总数据均是欧洲血统人群,得出的因果推断未必适合其他人群,仍需更多研究验证此结果在其他血统人群的普适性;其次,对 GWAS 汇总数据中的参与者未能进行年龄分层,因而对于不同年龄段患胆石症与焦虑症的关联性不得而知;再者,两样本 MR 分析无法解释男性与女性的致病差异,故需进一步探索胆石症对焦虑症的致病机理。展望未来,仍需通过大规模的遗传数据和生物学实验进一步验证胆石症与焦虑症之间的因果关系,深入探讨胆石症影响焦虑症可能的分子机制,此外,也需进一步预测潜在的干预中药,为临床中医药治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Fujita, N., Yasuda, I., Endo, I., Isayama, H., Iwashita, T., Ueki, T., *et al.* (2023) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Cholelithiasis 2021. *Journal of Gastroenterology*, **58**, 801-833. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02014-6>
- [2] 范妙言, 崔梦妍, 赵梦琦, 等. 肠道菌群在胆石症及其防治中作用的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(4): 432-435.
- [3] 丁平, 王峥涛. 中药治疗胆结石的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(5): 1125-1128.
- [4] Penninx, B.W., Pine, D.S., Holmes, E.A. and Reif, A. (2021) Anxiety Disorders. *The Lancet*, **397**, 914-927. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00359-7)
- [5] COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021) Global Prevalence and Burden of Depressive and Anxiety Disorders in 204 Countries and Territories in 2020 Due to the COVID-19 Pandemic. *The Lancet*, **398**, 1700-1712. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02143-7)
- [6] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30511-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30511-x)
- [7] Xia, X.Q., Zhao, Y., Hao, M.X., *et al.* (2023) Disease Burden of Anxiety Disorders in China in 1990 and 2019: A Comparative Analysis among Global Regions with Different Sociodemographic Index. *Chinese Journal of Public Health*, **39**, 57-61.
- [8] Baldwin, D., Woods, R., Lawson, R. and Taylor, D. (2011) Efficacy of Drug Treatments for Generalised Anxiety Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **342**, d1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
- [9] Baldwin, D.S., Hou, R., Gordon, R., Huneke, N.T.M. and Garner, M. (2017) Pharmacotherapy in Generalized Anxiety Disorder: Novel Experimental Medicine Models and Emerging Drug Targets. *CNS Drugs*, **31**, 307-317. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0423-2>
- [10] Stokes, C.S., Krawczyk, M. and Lammert, F. (2011) Gallstones: Environment, Lifestyle and Genes. *Digestive Diseases*, **29**, 191-201. <https://doi.org/10.1159/000323885>
- [11] Martinez-Lopez, E., Curiel-Lopez, F., Hernandez-Nazara, A., Moreno-Luna, L.E., Ramos-Marquez, M.E., Roman, S., *et al.* (2015) Influence of *ApoE* and *FABP2* Polymorphisms and Environmental Factors in the Susceptibility to Gallstone Disease. *Annals of Hepatology*, **14**, 515-523. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31173-1](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31173-1)
- [12] Mertens, M.C., Roukema, J.A., Scholtes, V.P.W. and De Vries, J. (2010) Trait Anxiety Predicts Unsuccessful Surgery in Gallstone Disease. *Psychosomatic Medicine*, **72**, 198-205. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e3181cb65b4>
- [13] Wang, Y.Z. and Shen, H.B. (2020) Challenges and Factors that Influencing Causal Inference and Interpretation, Based

- on Mendelian Randomization Studies. *Chinese Journal of Epidemiology*, **41**, 1231-1236.
- [14] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., Karjalainen, J., Kurki, M., Koshiba, 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>
 - [15] Dönertaş, H.M., Fabian, D.K., Fuentealba, M., Partridge, L. and Thornton, J.M. (2021) Common Genetic Associations between Age-Related Diseases. *Nature Aging*, **1**, 400-412. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00051-5>
 - [16] Kamat, M.A., Blackshaw, J.A., Young, R., Surendran, P., Burgess, S., Danesh, J., *et al.* (2019) Phenoscanner V2: An Expanded Tool for Searching Human Genotype-Phenotype Associations. *Bioinformatics*, **35**, 4851-4853. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469>
 - [17] Brion, M.A., Shakhbazov, K. and Visscher, P.M. (2012) Calculating Statistical Power in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **42**, 1497-1501. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt179>
 - [18] Su, Y., Xu, S., Ma, Y., Yin, P., Hao, X., Zhou, J., *et al.* (2024) A Modified Debiased Inverse-Variance Weighted Estimator in Two-Sample Summary-Data Mendelian Randomization. *Statistics in Medicine*, **43**, 5484-5496. <https://doi.org/10.1002/sim.10245>
 - [19] Rees, J.M.B., Wood, A.M. and Burgess, S. (2017) Extending the MR-Egger Method for Multivariable Mendelian Randomization to Correct for Both Measured and Unmeasured Pleiotropy. *Statistics in Medicine*, **36**, 4705-4718. <https://doi.org/10.1002/sim.7492>
 - [20] 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>
 - [21] Yang, X., Yue, R., Zhao, L. and Wang, Q. (2025) Integration of Transcriptome and Mendelian Randomization Analyses in Exploring the Extracellular Vesicle-Related Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. *Renal Failure*, **47**, Article 2458767. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2458767>
 - [22] Guan, M., Yan, L., Li, R., Xu, Y., Chen, D., Li, S., *et al.* (2022) Integration of Leave-One-Out Method and Real-Time Live Cell Reporter Array System to Assess the Toxicity of Mixtures. *Environmental Research*, **214**, Article 114110. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114110>
 - [23] Yavorska, O.O. and Burgess, S. (2017) Mendelianrandomization: An R Package for Performing Mendelian Randomization Analyses Using Summarized Data. *International Journal of Epidemiology*, **46**, 1734-1739. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx034>
 - [24] 华佗. 中藏经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 19.
 - [25] 张靓, 刘佳, 张宁, 等. 广泛性焦虑从胆论治理论探析[J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 70-73.
 - [26] 华丽博, 方长荣, 陈俊良, 等. 焦虑症与抑制性神经元功能: 小清蛋白神经元的作用[J/OL]. 广州医药, 1-22. <https://link.cnki.net/doi/10.20223/j.cnki.1000-8535.2025.06.001>, 2025-02-20.
 - [27] 李梦琴, 蔡昭莲, 刘光辉. 从“胆”探讨脑小血管病病机[J]. 中医康复, 2024, 1(5): 43-46.
 - [28] 罗树雄, 邓鉴灵, 谭小青, 等. “疏肝调神、心胆论治”针法对中风后失眠的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2024, 45(12): 77-81.
 - [29] 王翠, 孙劲晖. 论胆肾相关[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(2): 135-138.
 - [30] 吴千言, 徐小港, 张清源, 等. 基于“胃不和则卧不安”探讨胃食管反流病和失眠的关联性: 一项两样本孟德尔随机化研究[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化, 1-9. <https://link.cnki.net/urlid/11.5699.R.20250310.0846.002>, 2025-03-19.
 - [31] Yin, Y. and Wang, Z. (2018) ApoE and Neurodegenerative Diseases in Aging. In: Wang, Z., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 77-92. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_5
 - [32] Xu, C., Padilla, V., Lozano, S., Gamez, D., Su, B.B., Wang, X., *et al.* (2023) ApoE Gene Associated with Dementia-Related Traits, Depression, and Anxiety in the Hispanic Population. *Genes*, **14**, Article 1405. <https://doi.org/10.3390/genes14071405>
 - [33] Ramos, L., Harr, A.E., Zakas, F.L., Essig, S.R., Kempes, G.J., *et al.* (2024) Overexpression of the ApoE Gene in the Frontal Cortex of Mice Causes Sex-Dependent Changes in Learning, Attention, and Anxiety-Like Behavior. Preprint.
 - [34] 付倍蓓, 范莹. 肝脏、胆囊及肠道在胆石形成中的作用[J]. 辽宁医学杂志, 2004(1): 36-38.
 - [35] Perino, A., Demagny, H., Velazquez-Villegas, L. and Schoonjans, K. (2021) Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiological Reviews*, **101**, 683-731. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
 - [36] Mahmoudian Dehkordi, S., *et al.* (2019) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Alzheimer Disease

-
- Metabolomics Consortium. Altered Bile Acid Profile Associates with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease—An Emerging Role for Gut Microbiome. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 76-92.
- [37] Xiao, G., He, Q., Liu, L., Zhang, T., Zhou, M., Li, X., *et al.* (2022) Causality of Genetically Determined Metabolites on Anxiety Disorders: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 475. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03691-2>
- [38] 张月美, 贾含香, 郭蒙, 等. 微生物-肠-脑轴在精神疾病中的研究进展[J]. 工业微生物, 2025, 55(1): 116-124.
- [39] Wang, Q., Hao, C., Yao, W., Zhu, D., Lu, H., Li, L., *et al.* (2020) Intestinal Flora Imbalance Affects Bile Acid Metabolism and Is Associated with Gallstone Formation. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01195-1>