

DOI : 10.3760/cma.j.cn112338-20230217-00086

收稿日期 : 2023-02-17

本文编辑 : 万玉立

大型队列研究

饮茶与恶性肿瘤发病风险关联的孟德尔随机化研究

刘春语¹ 程思¹ 庞元捷¹ 余灿清^{1,2} 孙点剑^{1,2} 裴培² 陈君石³ 陈铮鸣⁴ 吕筠^{1,2} 李立明^{1,2}
代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

1 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系/重大疾病流行病学教育部重点实验室, 北京 100191 ;

2 北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191 ; 3 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022 ; 4 英国牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系, 牛津 OX3 7LF

通信作者 : 吕筠, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 采用孟德尔随机化方法探讨饮茶与恶性肿瘤发病之间的关联。**方法** 利用中国慢性病前瞻性研究中 100 639 名具有全基因组基因分型数据的研究对象, 剔除基线时患有恶性肿瘤的个体, 最终纳入分析 100 218 名。饮茶信息为基线自报, 按是否每日饮茶、每日饮茶杯数、每日饮茶克数分别进行分析。采用二阶段最小二乘法计算 3 个饮茶变量与随访期间新发的全部恶性肿瘤及多种类型恶性肿瘤(胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌以及女性乳腺癌)的关联。为控制饮酒行为的影响, 进一步采用多变量孟德尔随机化法或限制在不饮酒人群中进行分析。利用逆方差加权、加权中位数法、MR-Egger 法等进行敏感性分析。**结果** 分别使用 54、42、28 个 SNP 位点构建非加权遗传风险评估作为上述 3 个饮茶变量的工具变量。研究对象随访 (11.4 ± 3.0) 年, 期间确定新发的恶性肿瘤 6 886 名。模型中调整年龄、年龄²、性别、地区、芯片类型及 12 个遗传主成分后, 孟德尔随机化分析的结果显示, 饮茶与全部恶性肿瘤以及各种类型的恶性肿瘤的发病无统计学关联。相比于非每日饮茶者, 每日饮茶者的全部恶性肿瘤及部分亚型(胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌以及女性乳腺癌)的发病风险比 HR 值 (95%CI) 分别为 0.99 (0.78~1.26)、1.17 (0.58~2.36)、0.86 (0.40~1.84)、0.85 (0.42~1.73)、1.39 (0.85~2.26) 以及 0.63 (0.28~1.38)。控制饮酒的影响以及多种敏感性分析显示类似的结果。**结论** 在中国人群中, 本研究证据不支持饮茶与恶性肿瘤发病之间的因果关联。

【关键词】 饮茶 ; 恶性肿瘤 ; 孟德尔随机化

基金项目 : 国家自然科学基金 (82192901, 82192904, 82192900) ; 中国香港 Kadoorie Charitable 基金

Tea consumption and cancer: a Mendelian randomization study

Liu Chunyu¹, Cheng Si¹, Pang Yuanjie¹, Yu Canqing^{1,2}, Sun Dianjian^{1,2}, Pei Pei², Chen Junshi³, Chen Zhengming⁴, Lyu Jun^{1,2}, Li Liming^{1,2}, for the China Kadoorie Biobank Collaborative Group

¹Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases, Ministry of Education/Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; ³China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China ; ⁴Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom

Corresponding author: Lyu Jun, Email: lvjun@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective A Mendelian randomization (MR) analysis was performed to assess the relationship between tea consumption and cancer. **Methods** There were 100 639 participants with the information of gene sequencing of whole genome in the China Kadoorie Biobank. After excluding those with cancer at baseline survey, a total of 100 218 participants were included in this study. The baseline information about tea consumption were analyzed, including daily tea consumption or not, cups of daily tea consumption, and grams of daily tea consumption. We used the two-stage least square method to evaluate the associations between three tea consumption variables and incidence of cancer and some subtypes, including stomach cancer, liver

and intrahepatic bile ducts cancer, colorectal cancer, tracheobronchial and lung cancer, and female breast cancer. Multivariable MR analysis only among nondrinkers were used to control the impact of alcohol consumption. Sensitivity analyses were also performed, including inverse variance weighting, weighted median, and MR-Egger. **Results** We used 54, 42, and 28 SNPs to construct non-weighted genetic risk scores as instrumental variables for daily tea consumption or not, cups of daily tea consumption, and grams of daily tea consumption, respectively. During an average of (11.4 ± 3.0) years of follow-up, 6 886 cases of cancer were recorded. After adjusting for age, age², sex, region, array type, and the first 12 genetic principal components, there were no significant associations of three tea consumption variables with the incidence of cancer and cancer subtypes. Compared with non-daily tea drinkers, the *HR* of daily tea drinkers for cancer and some subtypes, including stomach cancer, liver and intrahepatic bile ducts cancer, colorectal cancer, tracheobronchial and lung cancer, and female breast cancer, are respectively 0.99 (0.78-1.26), 1.17 (0.58-2.36), 0.86 (0.40-1.84), 0.85 (0.42-1.73), 1.39 (0.85-2.26) and 0.63 (0.28-1.38). After controlling the impact of alcohol consumption and performing multiple sensitivity analyses, the results were similar. **Conclusion** There is no causal relationship between tea consumption and risk of cancer in population in China.

【Key words】 Tea consumption; Cancer; Mendelian randomization

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82192901, 82192904, 82192900); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong of China

中国的茶文化源远流长。2011年的中国健康和营养调查显示,我国国民饮茶率为38.6%,饮茶者数量达到4.28亿^[1]。在中国,对“饮茶可以防癌”的认识广为流传,部分参考了一些实验室研究的证据或基于人群的病例对照研究。然而,基于队列研究得到的饮茶与恶性肿瘤的关联结果并不一致。一些研究表明,饮茶对恶性肿瘤的发病风险有保护作用^[2-6]。少量队列研究表明饮茶可能增加乳腺癌^[7-8]和胃癌^[9]的发病风险。2020年发表的一项纳入11项实验性研究、46项队列研究和85项病例对照研究的系统综述和Meta分析结果显示,尚无充分证据证明饮绿茶可以预防恶性肿瘤^[10]。另外一项研究对已发表的饮茶和恶性肿瘤的观察性研究进行了伞形综述和Meta分析,结果显示,饮茶与口腔癌发病风险降低的关联证据明确,而现有证据只能提示饮茶与胆道癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌风险降低可能存在关联^[11]。

近年来,以遗传变异作为工具变量的孟德尔随机化(MR)分析被广泛用于检验疾病病因与辅助因果推断。MR分析假设遗传变异在人群中随机分配,可类比随机对照试验,一定程度地避免观察性流行病学研究中常见的反向因果和混杂偏倚,更真实地呈现暴露因素与研究结局的关系^[12]。来自中国的双生子研究结果显示,饮茶行为一定程度受到遗传因素的影响,遗传度为13.45%^[13]。这使得我们有可能利用相关的遗传变异构建工具变量,开展饮茶与恶性肿瘤的MR研究,辅助确定两者之间的真实关联。

本课题组前期基于中国慢性病前瞻性研究(CKB),充分考虑到中国男性饮茶人群中吸烟率和饮酒率较不饮茶人群更高,为了更为有效地控制吸烟和饮酒可能导致的混杂作用,Li等^[9]在不吸烟且不过量饮酒者中评价饮茶与恶性肿瘤发病风险之间的关联,发现每日饮茶与全部恶性肿瘤、结肠直肠癌、肝和肝内胆管癌、气管、支气管和肺癌、女性乳腺癌和宫颈癌的发病风险不存在统计学显著的关联;不论是否有饮茶习惯,恶性肿瘤发生风险均随吸烟量或饮酒量增加而增加。本研究拟基于CKB项目中有基因数据的约10万名研究对象进一步开展饮茶与恶性肿瘤发病风险关联的MR研究。

对象与方法

1. 研究对象:CKB项目于2004-2008年在全国5个城市和5个农村地区募集研究对象,共有512 725名年龄在30~79岁的研究对象签署知情同意书并完成了基线调查,包括问卷调查、体格测量和血标本采集,项目具体信息见文献^[14-15]。
2. 饮茶及其他协变量的评价:基线调查时由统一培训的调查员根据问卷询问研究对象的饮茶习惯。过去一年里的饮茶频率:①从不或几乎从不饮茶,②特殊场合偶尔饮茶,③只在特定几个月饮茶,④不分季节每个月都饮茶,但频率不到每周一次,⑤每周饮茶。对于选择①~④的个体,询问以前是否有过每周都饮茶且至少持续一年的经历。对于选择⑤的个体,询问过去一年里的饮茶频率:1~、3~、6~7 d/周。进一步询问饮茶日每天喝茶杯数(按标准杯300 ml换算)、添换新茶叶次数

(当天不更换或不添加则为0)、每次投放的茶叶量(g,调查时展示2、4和6g茶叶量,估计时精准到0.5g)。根据上述问题,构建“过去一年里是否每日饮茶”变量:是(自报6~7d/周饮茶)、否(其他)。“每日饮茶杯数”变量为对应问题的自报。构建“每日饮茶克数”变量:(饮茶日每日添换新茶叶次数+1)×每次投放的茶叶量。

研究中涉及的其他基本人口社会学特征、生活方式特征等也通过问卷询问获得。包括年龄、性别、文化程度(小学及以下、初中/高中、大专及以上)、家庭年收入(<10 000、10 000~、≥20 000元)、吸烟状况(从不吸或偶尔吸、已戒烟、每日吸)、每日吸烟根数、饮酒状况(非每周饮、每周非每日饮、每日饮)、每周纯酒精摄入量(g)、总体力活动水平、每周红肉及制品、新鲜蔬菜、新鲜水果进食频率(非每周吃、每周非每日吃、每日吃)。生活方式特征变量的评价和转换方法详见已发表文献^[16-21]。体重、身高等信息由调查员现场测量获得,进一步计算BMI。

3. 结局评价:对所有研究对象的结局随访自基线调查完成后开始。本研究使用的随访数据是到研究对象出现观察结局、失访、死亡或到2018年12月31日为止,失访人数不足1%。死亡原因和死亡时间通过链接死因登记系统确定;主要慢性病的发病通过常规疾病监测系统获取;住院事件通过全民医疗保险数据库获取;长期随访还辅以主动的定向监测。疾病编码采用国际疾病分类第十版。本研究的主要终点为随访期间新发生的恶性肿瘤:全部恶性肿瘤(C00~C97)、胃癌(C16)、肝和肝内胆管癌(C22)、结肠直肠癌(C18~C20)、气管、支气管和肺癌(C33~C34)以及女性乳腺癌(C50)。

4. 基因分型数据:CKB项目使用针对中国汉族人群定制设计的芯片(Affymetrix Axiom® CKB array)进行基因分型。经过位点质控(剔除不符合哈-温遗传平衡的位点、基因频率与千人基因计划东亚人群相差>0.2的位点)和样本质控【剔除单核苷酸多态性(SNP)主成分异常值个体】后,参照千人基因计划东亚人群数据进行基因填补。最后可用研究对象100 639名,可用单核苷酸多态性(SNP)位点2 400万个^[22]。

5. 工具变量的构建:饮茶工具变量从基于以下3个数据开展的饮茶全基因组关联研究(GWAS)获得:日本生物银行(BBJ)^[23]、日本雅虎数据库^[24]、英国生物银行(UKB)^[25]。首先提取全基因组显著相关的位点($P=5\times 10^{-8}$),如果提取有效位点较少,进一步提取与饮茶提示性相关的位点($P=1\times 10^{-5}$)。3个数据库提取的位点数分别为525、12、3 119个。

考虑饮茶行为的稳定性,从CKB具有基因分型数据的100 639名研究对象中,排除基线自报过去有超过一年每周饮茶习惯但现在不饮者($n=2 247$)或有超过一年每周饮酒习惯但现在不饮者($n=4 636$),排除基线自报冠心病($n=3 084$)、脑卒中($n=1 400$)、恶性肿瘤($n=421$)3种疾病任意一种者,剩余90 145名用于工具变量构建。

按照以下策略筛选位点:①去除重复的位点,保留二等位多态性的SNP位点;②对位点进行二次质控,排除填补质量差及最小等位基因频率小的位点;③在CKB的90 145名研究对象中检验位点与“是否每日饮茶”“每日饮茶杯数”“每日饮茶克数”的关联,分别保留与3个饮茶变量存在关联的位点($P<0.01$);④仅保留独立位点($r^2<0.10$)。最终筛选出与上述3个变量相关的独立位点数依次为54、42、28个。

针对3个饮茶变量分别构建遗传风险评分(GRS)作为工具变量。因位点来自不同人群研究,按照非加权的方式构建GRS^[26]:
$$GRS = \sum_i^N (\beta_i \cdot dosage_i)$$
式中, i 表示SNP的序号, N 表示该GRS中所包含的SNP总数, β_i 表示第 i 个SNP在CKB的90 145名研究对象中效应等位基因与对应饮茶变量的效应方向, $dosage_i$ 表示第 i 个SNP的效应等位基因的数量(0、1、2个)。

6. 统计学分析:首先描述不同基线特征人群中的饮茶行为。MR分析使用二阶段最小二乘回归模型(2SLS)。第一阶段,在90 145名研究对象中建立GRS工具(自变量)与自报饮茶行为(因变量)的线性回归或logistic回归模型。模型中调整年龄、年龄²(年龄与饮茶的非线性关系)、性别、芯片类型、10个地区、12个遗传主成分。12个遗传主成分用于解决样本的群体分层问题,是在100 639名有基因型数据的CKB个体中利用协方差矩阵主成分分析法分获得。第二阶段,从具有

基因分型数据的 100 639 名研究对象中，剔除基线自报患有恶性肿瘤者 ($n=421$)，剩余 100 218 名研究对象纳入分析。人年计算从基线调查日期到死亡、失访或 2018 年 12 月 31 日为止。利用第一阶段模型得到的系数预测 100 218 名研究对象的饮茶行为。构建预测的饮茶行为（自变量）与随访新发结局（因变量）的 Cox 比例风险回归模型。模型中调整与第一阶段相同的协变量，报告风险比 (HR) 及其 95% CI 。

对 MR 研究的 3 个基本假设进行检验^[27]：①GRS 与自报饮茶行为强相关：绘制 GRS 频数直方图，以及 GRS 五分位数对应的调整年龄、性别、地区后的自报饮茶率或饮茶量及其置信区间。并使用 2SLS 第一阶段的回归模型进行检验。 F 统计量反映工具变量与饮茶行为之间的关联强度，根据假设， $F>10$ 表明遗传工具变量有效^[27]。同时报告 R^2 ，即工具变量所解释的饮茶行为的方差。②GRS 与观察性研究中可能的混杂因素无关：在基线自报几乎或从不饮茶或偶尔饮茶者中 ($n=53\ 392$)，首先对 GRS 进行标准化处理，然后使用线性回归检验每个标准差变化的 GRS 与文化程度、家庭年收入、总体体力活动水平、BMI、吸烟状况、饮酒状况、每周红肉及制品、新鲜蔬菜、新鲜水果进食频率的关联。③GRS 对疾病结局不存在水平多效性作用：使用 MR-Egger 方法计算饮茶与恶性肿瘤 MR 分析的截距及 P 值。如果截距不偏离 0，则提示不存在水平多效性。

为检验结果的稳健性，进行敏感性分析。①由于 GRS 与饮酒行为存在关联，采用以下两种策略减少饮酒的影响。第一，采用多变量 MR 方法：将东亚人中与酒精代谢相关的遗传位点 rs671 和 rs1229984 并入筛选出的与 3 个饮茶变量相关的独立位点，重新保留独立位点。rs671 因与饮茶位点存在连锁不平衡而删除，最终在原有饮茶相关位点基础上增加 rs1229984，即独立位点数依次为 55、43、29 个。用这些位点对饮茶和饮酒行为分别构建 GRS，然后分别预测饮茶和饮酒的行为，并将预测的饮茶和饮酒行为同时放入 2SLS 第二阶段的回归模型中，检验控制饮酒后饮茶与恶性肿瘤发病的关联。第二在从不或几乎从不饮酒者 ($n=46\ 602$) 中进行分析。②利用筛选出的与 3 个饮茶行为相关的独立 SNP 位点作为工具变量，使用逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger 法分别检验饮茶行为与随访新发结局的关联。

本研究所有分析利用 R 4.1.2 软件进行，MR 分析使用的应用包为 TwoSampleMR。所有分析使用双侧检验。涉及多重检验时，使用 Bonferroni 校正后的 α 值作为统计显著性阈值。

结 果

1. 基本特征：MR 分析纳入 CKB 中的 100 218 名研究对象，年龄 (53.7 ± 11.0) 岁，女性占 57.2%。男性每日饮茶率为 41.2%，男性每日饮茶者中每日饮茶杯数和茶叶克数的 $M (Q_R)$ 分别为 4.0 (3.0) 杯和 4.0 (4.0) g；女性每日饮茶率为 16.4% (表 1)。每日吸烟者和每日饮酒者的每日饮茶率和饮茶量高于非每日吸烟或非每日饮酒者。研究对象随访 (11.4 ± 3.0) 年，累计随访 1 139 127 人年。随访期间，共确定新诊断的恶性肿瘤 6 886 名。

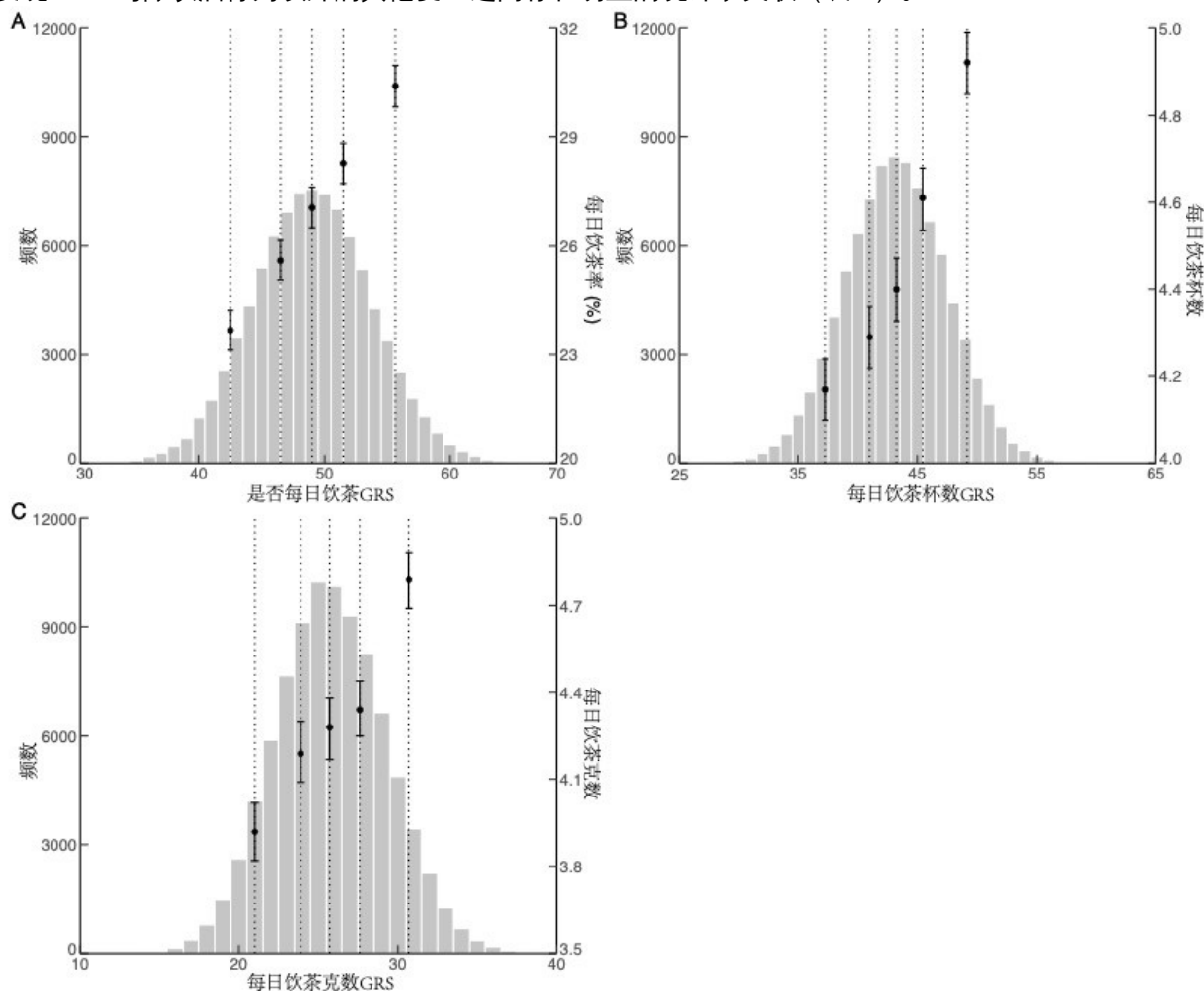
表 1 不同基线特征人群的饮茶行为描述 ($n=100\ 218$)

类别	人数 (构成比, %)	每日饮茶率 (%)	每日杯数 [M (Q _R)]	每日茶叶克数 [M (Q _R)]
年龄组 (岁)				
30~	39 191 (39.1)	23.9	4.0 (3.0)	3.0 (4.0)
50~	30 644 (30.6)	27.0	4.0 (3.0)	3.0 (3.0)
≥60	30 383 (30.3)	31.1	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
性别				
男	42 861 (42.8)	41.2	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
女	57 357 (57.2)	16.4	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
文化程度				
小学及以下	53 228 (53.1)	27.7	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
初中/高中	41 040 (41.0)	26.7	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)

类别	人数 (构成比, %)	每日饮茶率 (%)	每日杯数 [M (Q _R)]	每日茶叶克数 [M (Q _R)]
大专及以上	5 950 (5.9)	23.6	5.0 (3.0)	4.0 (4.0)
家庭年收入 (元)				
<10 000	31 116 (31.1)	22.6	3.0 (2.0)	3.0 (2.0)
10 000~	30 100 (30.0)	26.4	4.0 (3.0)	3.0 (2.0)
≥20 000	39 002 (38.9)	31.0	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
吸烟状况				
从不吸或偶尔吸	65 736 (65.6)	18.1	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
已戒烟	6 852 (6.8)	36.1	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
每日吸	27 630 (27.6)	45.9	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
饮茶状况				
非每周饮	65 901 (65.8)	0.0	-	-
每周非每日饮	7 233 (7.2)	0.0	-	-
每日饮	27 084 (27.0)	100.0	4.0 (3.0)	3.0 (3.0)
饮酒状况				
非每周饮	84 760 (84.6)	23.6	3.0 (4.0)	3.0 (2.0)
每周非每日饮	5 866 (5.8)	35.3	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
每日饮	9 592 (9.6)	52.2	5.0 (4.0)	4.0 (4.0)
总体力活动水平 (MET-h/d) ^a				
<9.2	25 020 (25.0)	28.9	4.0 (3.0)	3.0 (2.0)
9.2~	25 410 (25.4)	27.1	4.0 (3.0)	3.0 (2.0)
16.2~	24 886 (24.8)	26.5	4.0 (4.0)	3.0 (4.0)
≥28.4	24 902 (24.8)	25.5	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
BMI (kg/m ²) ^b				
<18.5	5 598 (5.6)	33.0	3.0 (2.0)	3.0 (2.0)
18.5~	51 628 (51.5)	27.8	3.0 (3.0)	3.0 (3.0)
24.0~	32 279 (32.2)	25.5	4.0 (3.0)	4.0 (4.0)
≥28.0	10 712 (10.7)	24.9	5.0 (3.0)	4.0 (4.0)
每周进食频率				
红肉及制品				
非每周吃	17 182 (17.1)	17.2	3.0 (2.0)	3.0 (2.0)
每周非每日吃	53 081 (53.0)	28.6	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
每日吃	29 955 (29.9)	29.8	5.0 (3.0)	4.0 (4.0)
新鲜蔬菜				
非每周吃	298 (0.3)	15.4	2.0 (2.0)	3.0 (3.0)
每周非每日吃	5 142 (5.1)	23.0	3.0 (3.0)	4.0 (4.0)
每日吃	94 778 (94.6)	27.3	4.0 (3.0)	3.0 (3.0)
新鲜水果				
非每周吃	40 847 (40.7)	27.2	3.0 (3.0)	3.0 (2.0)
每周非每日吃	40 258 (40.2)	27.5	4.0 (3.0)	3.0 (3.0)
每日吃	19 113 (19.1)	25.7	6.0 (3.0)	4.0 (4.0)

注：MET-h/d：代谢当量-小时/天；BMI：体质指数；^a体力活动按照 100 218 名研究对象的体力活动四分位数划分；^b研究对象中 1 人 BMI 缺失，在涉及该变量的分析中剔除

2. GRS 与饮茶及潜在混杂因素的关联检验：构建的 GRS 与自报饮茶行为的相关性见图 1。随 GRS 升高，研究对象调整性别、年龄、地区后自报的每日饮茶率、每日饮茶杯数、每日饮茶克数也呈现增高趋势（均 $P < 0.001$ ），提示构建的 GRS 与个体的饮茶行为存在较好的相关性。GRS 与是否每日饮茶、每日饮茶杯数、每日饮茶克数有强关联， F 值分别为 421.5、325.5 和 129.7， R^2 分别为 0.37%、0.98% 和 0.72%。检验 GRS 与多种基线社会学特征和生活方式因素之间的关联，未发现 GRS 与除饮酒行为以外的其他变量之间存在明显的统计学关联（表 2）。



注：图中虚线为 GRS 五分位数，点和 95%CI 为五分位数所对应的调整年龄、性别、地区后的自报每日饮茶率、每日饮茶杯数、每日饮茶克数及其 95%CI

图 1 饮茶遗传风险评分 (GRS) 与自报饮茶行为的相关性

表 2 饮茶相关遗传风险评分 (GRS) 与基线社会学特征和生活方式因素的关联分析 ($n=53\ 392$)

类别	是否每日饮茶 GRS	每日饮茶杯数 GRS	每日饮茶克数 GRS	
文化程度	0.00 (-0.01~0.01)	0.00 (-0.01~0.001)	0.00 (-0.01~0.01)	
家庭年收入	0.01 (0.00~0.01)	0.00 (-0.01~0.01)	0.00 (0.00~0.01)	
是否曾吸烟 ^a	1.00 (0.97~1.03)	0.99 (0.96~1.02)	0.99 (0.96~1.02)	
是否每日吸烟 ^a	1.00 (0.97~1.03)	1.01 (0.98~1.04)	0.99 (0.96~1.02)	
每日吸烟根数 ^b	-0.05 (-0.24~0.15)	0.01 (-0.18~0.21)	0.02 (-0.18~0.22)	注：
是否曾饮酒 ^a	0.91 (0.89~0.93) ^d	0.85 (0.84~0.87) ^d	0.83 (0.81~0.85) ^d	在基线
是否每周饮酒 ^a	0.83 (0.81~0.86) ^d	0.80 (0.78~0.83) ^d	0.73 (0.70~0.75) ^d	自报几
每周纯酒精摄入量 ^c	-7.83 (-13.84~-1.82) ^d	-5.44 (-11.56~0.68)	-7.64 (-13.97~-1.31) ^d	乎或从
总体力活动水平	0.06 (-0.04~0.16)	-0.02 (-0.12~0.08)	0.00 (-0.10~0.10)	不饮茶
BMI	0.01 (-0.02~0.03)	0.00 (-0.03~0.03)	-0.02 (-0.05~0.01)	或偶尔
每周红肉及制品进食频率	-0.01 (-0.02~0.01)	0.00 (-0.02~0.02)	0.01 (-0.01~0.03)	饮茶者
每周新鲜蔬菜进食频率	0.00 (0.00~0.01)	0.00 (0.00~0.01)	0.01 (0.00~0.01)	中进行
每周新鲜水果进食频率	0.03 (0.01~0.05)	0.01 (-0.01~0.03)	0.02 (0.00~0.04)	工具变
				量与混
				杂因素

的关联检验；^a按二分变量纳入 logistic 回归模型，报告 OR 值 (95%CI)；其他未标注^a的按连续变量纳入线性回归模型，报告 β (95%CI)；^b限于每日吸烟者中进行分析 ($n=8\ 771$)；^c限于每周饮酒者中进行分析 ($n=4\ 959$)；^d $P<0.001$ ；BMI：体质指数

3. 饮茶与恶性肿瘤发病风险的 MR 分析：分析结果显示，是否每日饮茶、每日饮茶杯数、每日饮茶克数与全部恶性肿瘤以及多种类型的恶性肿瘤，包括胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌以及女性乳腺癌的发病无统计学关联（表 3）。相比于非每日饮茶者，每日饮茶者的全部恶性肿瘤及部分亚型（胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌以及女性乳腺癌）的发病风险比 HR 值 (95%CI) 分别为 0.99 (0.78~1.26)、1.17 (0.58~2.36)、0.86 (0.40~1.84)、0.85 (0.42~1.73)、1.39 (0.85~2.26) 以及 0.63 (0.28~1.38)。控制饮酒行为的影响后，包括多变量 MR，以及在不饮酒的人群中的分析结果表明，饮茶与全部恶性肿瘤以及各类恶性肿瘤发病无统计学关联（表 3）。多种敏感性分析，包括逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger 法的分析得到类似的结果（表 4）。MR-Egger 截距检验提示，本研究不存在水平多效性。

表3 饮茶与恶性肿瘤发病的孟德尔随机化 (MR) 分析

类别	是否每日饮茶											
	非每日饮茶			每日饮茶				每日饮茶杯数		每日饮茶克数		
	病例数	粗发病密度 (/1000人年) ^a	HR值	病例数	粗发病密度 (/1000人年) ^a	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值	
主要分析 (n=100 218)												
全部恶性肿瘤	4 740	5.66	1.00	2 146	7.11	0.99(0.78~1.26)	0.914	0.98(0.90~1.07)	0.673	1.02(0.95~1.11)	0.572	
胃癌	566	0.67	1.00	249	0.81	1.17(0.58~2.36)	0.668	1.02(0.79~1.32)	0.852	1.16(0.92~1.46)	0.203	
肝和肝内胆管癌	471	0.55	1.00	233	0.76	0.86(0.40~1.84)	0.701	0.91(0.70~1.20)	0.512	1.03(0.80~1.32)	0.816	
结肠直肠癌	565	0.67	1.00	245	0.80	0.85(0.42~1.73)	0.662	1.02(0.79~1.31)	0.908	1.21(0.96~1.51)	0.109	
气管、支气管和肺癌	1 067	1.26	1.00	628	2.05	1.39(0.85~2.26)	0.184	0.98(0.82~1.16)	0.784	1.06(0.91~1.24)	0.468	
女性乳腺癌 ^a	440	0.78	1.00	85	0.77	0.63(0.28~1.38)	0.247	0.94(0.61~1.46)	0.786	1.07(0.67~1.71)	0.771	
敏感性分析 1 (n=100 218)												
全部恶性肿瘤	4 740	5.66	1.00	2 146	7.11	0.98(0.77~1.25)	0.863	0.98(0.86~1.12)	0.737	1.04(0.92~1.17)	0.521	
胃癌	566	0.67	1.00	249	0.81	1.01(0.49~2.07)	0.976	1.08(0.73~1.58)	0.703	1.20(0.86~1.69)	0.285	
肝和肝内胆管癌	471	0.55	1.00	233	0.76	0.98(0.46~2.12)	0.967	0.92(0.61~1.39)	0.704	1.37(0.95~1.98)	0.093	
结肠直肠癌	565	0.67	1.00	245	0.80	0.82(0.40~1.67)	0.580	1.02(0.70~1.50)	0.919	1.27(0.90~1.79)	0.167	
气管、支气管和肺癌	1 067	1.26	1.00	628	2.05	1.34(0.82~2.19)	0.249	0.98(0.75~1.28)	0.902	1.12(0.89~1.42)	0.338	
女性乳腺癌 ^b	440	0.78	1.00	85	0.77	0.65(0.29~1.44)	0.285	0.93(0.54~1.62)	0.808	0.87(0.54~1.39)	0.554	
敏感性分析 2 (n=46 602)												
全部恶性肿瘤	2 247	5.50	1.00	760	6.39	1.00(0.75~1.33)	0.992	1.00(0.85~1.18)	0.953	1.08(0.95~1.22)	0.247	
胃癌	239	0.58	1.00	76	0.63	0.91(0.37~2.22)	0.834	0.80(0.48~1.33)	0.390	1.17(0.80~1.71)	0.429	
肝和肝内胆管癌	190	0.46	1.00	80	0.66	1.42(0.54~3.72)	0.474	0.88(0.51~1.52)	0.644	0.99(0.65~1.49)	0.944	

类别	是否每日饮茶							每日饮茶杯数		每日饮茶克数	
	非每日饮茶			每日饮茶				HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
	病例数	粗发病密度 (/1 000 人年) ^a	HR 值	病例数	粗发病密度 (/1 000 人年) ^a	HR 值(95%CI)	P 值				
管癌											
结肠直肠癌	283	0.68	1.00	74	0.61	1.04(0.45~2.40)	0.929	0.67(0.42~1.09)	0.106	1.34(0.94~1.92)	0.109
气管、支气管和肺癌	492	1.19	1.00	215	1.79	1.70(0.93~3.08)	0.082	1.18(0.84~1.65)	0.351	1.29(1.00~1.67)	0.050
女性乳腺癌 ^c	245	0.68	1.00	47	0.61	0.58(0.22~1.53)	0.270	0.92(0.49~1.74)	0.797	0.77(0.43~1.37)	0.373

注：模型调整年龄、年龄²、性别、地区、芯片类型、10 个地区、12 个遗传主成分； $P < 0.05 / (3 \text{ 个饮茶变量} \times 8 \text{ 结局变量}) = 0.002$ ，视为有统计学意义；^a粗发病密度 (/1 000 人年) = (发病人数/随访人年) $\times 1 000$ ；^b分析仅在女性中进行，纳入 57 624 名研究对象；^c分析仅在女性中进行，纳入 37 316 名研究对象；敏感性分析 1 控制饮酒的双变量 MR；敏感性分析 2 局限在不饮酒的人群中分析

表4 饮茶与恶性肿瘤发病的孟德尔随机化 (MR) 敏感性分析

类别	逆方差加权	加权中位数法	MR-Egger	MR-Egger 截距检验
是否每日饮茶				
全部恶性肿瘤		1.02		
	1.00 (0.87~1.14)	(0.84~1.24)	1.12 (0.69~1.83)	0.00 (-0.02~0.01)
胃癌	1.12 (0.72~1.74)	1.17 (0.65~2.11)	1.08 (0.22~5.28)	0.00 (-0.06~0.06)
肝和肝内胆管癌	0.95 (0.58~1.56)	1.11 (0.59~2.07)	1.13 (0.19~6.85)	-0.01 (-0.07~0.06)
结肠直肠癌		0.94		
	1.05 (0.70~1.56)	(0.52~1.71)	3.47 (0.82~14.73)	-0.05 (-0.10~0.01)
气管、支气管和肺癌	1.15 (0.87~1.51)	1.11 (0.75~1.65)	0.86 (0.32~2.30)	0.01 (-0.03~0.05)
女性乳腺癌	0.76 (0.47~1.25)	1.04 (0.51~2.11)	1.13 (0.20~6.38)	-0.02 (-0.08~0.05)
每日饮茶杯数				
全部恶性肿瘤	0.97 (0.90~1.05)	0.99 (0.89~1.12)	0.85 (0.63~1.16)	0.01 (-0.01~0.03)
胃癌	1.02 (0.79~1.31)	1.13 (0.82~1.55)	0.72 (0.27~1.93)	0.03 (-0.05~0.10)
肝和肝内胆管癌	0.90 (0.70~1.19)	1.03 (0.71~1.48)	0.74 (0.26~2.05)	0.02 (-0.06~0.09)
结肠直肠癌	1.00 (0.79~1.26)	0.90 (0.64~1.27)	0.50 (0.21~1.21)	0.05 (-0.01~0.12)
气管、支气管和肺癌	0.94 (0.80~1.11)	0.87 (0.68~1.09)	0.79 (0.43~1.48)	0.01 (-0.03~0.06)
女性乳腺癌	0.95 (0.71~1.26)	1.05 (0.70~1.58)	0.79 (0.26~2.44)	0.01 (-0.07~0.10)
每日饮茶克数				
全部恶性肿瘤	1.01 (0.94~1.08)	1.01 (0.91~1.12)	0.87 (0.71~1.07)	0.02 (-0.01~0.04)
胃癌	1.15 (0.94~1.39)	1.28 (0.96~1.70)	0.78 (0.42~1.46)	0.05 (-0.03~0.12)
肝和肝内胆管癌	0.97 (0.78~1.21)	1.04 (0.76~1.42)	0.51 (0.26~0.99)	0.08 (0.00~0.16)
结肠直肠癌	1.23 (1.02~1.49)	1.32 (1.01~1.75)	1.02 (0.57~1.84)	0.02 (-0.05~0.09)
气管、支气管和肺癌	1.01 (0.89~1.15)	1.06 (0.87~1.28)	0.78 (0.51~1.19)	0.03 (-0.02~0.08)
女性乳腺癌	1.11 (0.87~1.40)	1.26 (0.91~1.75)	1.60 (0.79~3.25)	-0.05 (-0.13~0.04)

注：使用单独 SNP 位点作为工具变量进行敏感性分析，是否每日饮茶、每日饮茶杯数、每日饮茶克数的工具变量数量分别为 54、42、28 个；模型调整年龄、年龄²、性别、地区、芯片类型、10 个地区、12 个遗传主成分； $P < 0.05 / (3 \text{ 个饮茶变量} \times 8 \text{ 结局变量}) = 0.002$ ，视为差异有统计学意义

讨 论

本研究基于 CKB 队列中有基因数据的 10 万人进行 MR 分析，结果提示，是否每日饮茶、每日饮茶杯数和每日饮茶克数与全部恶性肿瘤及部分亚型（胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌、女性乳腺癌）的发病风险不具有因果关联。

既往基于观察性研究设计分析饮茶与恶性肿瘤发病风险的关联可能受到一些偏倚的影响。除了自报饮茶行为引入的信息偏倚，以及在常见病例对照研究中病例组多为生存者所引入的选择偏倚和因果倒置问题，混杂偏倚也是不容忽视的问题。饮茶者的社会经济状况和更多的生活方式可能不同于非饮茶者。本课题组前期在 CKB 人群中的观察性研究显示，饮茶者中吸烟率和饮酒率都高于非饮茶者，且吸烟量和饮酒量也随着消耗茶叶量的增加而增加^[9]。在饮茶与恶性肿瘤的关联分析中，模型中调整吸

烟、饮酒以及其他可能的混杂因素后，相比于不饮茶者，每日饮茶者的恶性肿瘤发病风险随茶叶消耗量增加而增加。当分析进一步限制在从不吸烟且不过量饮酒者中时，上述关联消失。这组分析提示，对于吸烟、饮酒引入的混杂偏倚，即使作为协变量纳入模型中调整，仍然可能存在残余混杂。本研究采用 MR 分析，相比于观察性研究，在一定程度上可能更好地避免因果倒置和混杂偏倚，研究结果提示，尚没有证据支持饮茶与恶性肿瘤发生风险之间存在因果关联。

饮茶与恶性肿瘤结局的 MR 研究较少。一项使用 UKB 349 376 名研究对象饮茶数据以及乳腺癌协会联盟 122 977 名乳腺癌病例和 105 974 名对照数据的两样本 MR 研究结果表明，饮茶与乳腺癌患病无关^[28]。一项使用 BBJ 的 152 653 名研究对象饮茶数据、1 866 名肝细胞癌病例和 195 745 名非病例数据的两样本 MR 研究显示，饮茶与肝细胞癌的风险降低有关^[29]；但该项研究中忽略了工具变量与饮酒存在相关性的问题，没有控制饮酒行为的影响，且暴露和结局的人群相同，可能产生偏离无效假说的结果。

多项 GWAS 显示，在东亚人群中与饮茶相关的位点也与饮酒行为存在相关性^[23-24]。一项在 BBJ 中进行的 GWAS 发现，12q24 与饮茶、鱼肉摄入及甜味偏好都存在关联，而该位点同时也与饮酒呈现强关联。然而在调整了饮酒之后，12q24 与饮茶的关联仅略微减弱，*P* 值由 1.2×10^{-7} 变为 3.8×10^{-5} ；而 12q24 与鱼肉摄入和甜味偏好的关联消失。这提示 12q24 与饮茶还是存在独立关联的。遗传变异的多效性很常见。例如，基于 UKB 的研究发现，饮酒与教育年限、HDL-C、吸烟、超重等存在遗传相关性^[30]。本研究中构建的饮茶 GRS 与饮酒行为存在相关性。删除多效性位点会损失工具变量的预测效能。因此，本研究参照一些研究的做法^[31-32]，采取控制饮酒的多变量 MR 作为敏感性分析，也有助于理解饮茶与结局的独立关联^[33]。

实验室研究显示，茶叶中的营养物如茶多酚是抗氧化剂，可以通过减少细胞中氧化应激和 DNA 的损伤来降低发生恶性肿瘤的风险^[34-35]。儿茶素没食子酸酯可以与靶蛋白结合，抑制酶活性或信号传导途径，从而抑制癌细胞增殖^[35]。而另一方面，茶叶在种植、加工和储存过程中受到重金属或黄曲霉毒素污染时，饮茶可能会增加恶性肿瘤的风险^[36-37]。尽管存在这些可能性，目前的人群研究证据仍不支持饮茶与恶性肿瘤发生风险间存在因果关联，可能与生物活性成分在机体内的生物利用度等因素有关^[38-39]。

本研究在中国人群中利用 MR 分析探讨了饮茶与恶性肿瘤发病的关联。研究基于前瞻性队列，样本量相对较大，基线调查时对饮茶行为的评价较为全面。研究在 MR 的第一步，通过排除基线患有重大疾病者以及近期有饮茶和饮酒行为改变的研究对象，进一步避免因果倒置，这是两阶段最小二乘法的优势；使用多种 MR 方法增强结果的稳健性。本研究存在局限性。第一，由于缺少中国人群的饮茶 GWAS，本研究基于日本和英国人群中饮茶的 GWAS 选取位点，并在 CKB 人群中进行验证。位点存在种族差异，虽然在中国人群中得到验证，但并不能完全代表中国人群的饮茶遗传信息。不过，本研究构建的 GRS 与饮茶行为强相关 ($F > 100$)，一定程度上避免了这个问题。未来需要在中国人群中进行饮茶行为的 GWAS。第二，构建的工具变量与饮酒存在关联，违反了 MR 的基本假设之一。本研究通过多种敏感性分析来排除饮酒可能带来的多效性影响，根据 MR-Egger 截距检验未发现存在水平多效性，但仍有可能存在其他混杂因素和多效性问题。第三，由于 CKB 中具有基因分型数据的研究对象仅占 1/5，只能纳入常见的几种类型的恶性肿瘤进行分析，分癌种分析的统计功效也受到一定的限制。第四，本研究仅分析了饮茶量与癌症的关联，由于缺乏更多饮茶特征的 GWAS 和相应的工具变量，难以开展更深入的 MR 研究。

综上所述，本研究基于中国最大规模的前瞻性队列人群的遗传数据开展 MR 分析，关于饮茶与全部恶性肿瘤及部分亚型（胃癌、肝和肝内胆管癌、结肠直肠癌、气管、支气管和肺癌、女性乳腺癌）的发病风险，当前结果尚不支持它们之间的因果关联。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员。感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员。

作者贡献声明 刘春语：撰写文章、分析数据；程思：分析数据；庞元捷：构思研究、解释数据、修改文章；余灿清、孙点剑一：采集数据、解释数据、修改文章；裴培：采集数据；陈君石、陈铮鸣、李立明：项目管理、经费支持；吕筠：构思研究、采集数据、解释数据、修改文章、项目管理、经费支持。

参考文献

- [1] 管曦, 杨江帆. 中国城乡居民茶叶消费对比研究[J]. 茶叶科学, 2015, 35(4): 397-403. DOI: 10.3969/j.issn.1000-369X.2015.04.019.
Guan X, Yang JF. Comparative study of tea consumption between urban and rural residents in China[J]. J Tea Sci, 2015, 35(4): 397-403. DOI: 10.3969/j.issn.1000-369X.2015.04.019.
- [2] Li ZY, Tan YT, Liu DK, et al. Cumulative consumption of tea is associated with lower risk of liver cancer: updated results from the Shanghai women's health study[J]. Int J Cancer, 2023, 152(6): 1115-1123. DOI: 10.1002/ijc.34310.
- [3] Yang G, Shu XO, Li HL, et al. Prospective cohort study of green tea consumption and colorectal cancer risk in women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(6): 1219-1223. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-07-0097.
- [4] Yang G, Zheng W, Xiang YB, et al. Green tea consumption and colorectal cancer risk: a report from the Shanghai men's health study[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(11): 1684-1688. DOI: 10.1093/carcin/bgr186.
- [5] Nechuta S, Shu XO, Li HL, et al. Prospective cohort study of tea consumption and risk of digestive system cancers: results from the Shanghai women's health study[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 96(5): 1056-1063. DOI: 10.3945/ajcn.111.031419.
- [6] Bao PP, Zhao GM, Shu XO, et al. Modifiable lifestyle factors and triple-negative breast cancer survival: a population-based prospective study[J]. Epidemiology, 2015, 26(6): 909-916. DOI: 10.1097/ede.0000000000000373.
- [7] Oh JK, Sandin S, Ström P, et al. Prospective study of breast cancer in relation to coffee, tea and caffeine in Sweden[J]. Int J Cancer, 2015, 137(8): 1979-1989. DOI: 10.1002/ijc.29569.
- [8] Dai Q, Shu XO, Li HL, et al. Is green tea drinking associated with a later onset of breast cancer?[J]. Ann Epidemiol, 2010, 20(1): 74-81. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.09.005.
- [9] Li XY, Yu CQ, Guo Y, et al. Association between tea consumption and risk of cancer: a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults[J]. Eur J Epidemiol, 2019, 34(8): 753-763. DOI: 10.1007/s10654-019-00530-5.
- [10] Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 3(3): CD005004. DOI: 10.1002/14651858.CD005004.pub3.
- [11] Kim TL, Jeong GH, Yang JW, et al. Tea consumption and risk of cancer: an umbrella review and Meta-analysis of observational studies[J]. Adv Nutr, 2020, 11(6): 1437-1452. DOI: 10.1093/advances/nmaa077.
- [12] 秦雪英, 陈大方, 胡永华. 孟德尔随机化方法在流行病学病因推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(7): 630-633. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2006.07.020.
Qin XY, Chen DF, Hu YH. Application of Mendelian randomization in the etiological study[J]. Chin J Epidemiol, 2006, 27(7): 630-633. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2006.07.020.
- [13] 毋之钰, 高文静, 曹卫华, 等. 中国成年双生子饮茶行为分布特征[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(8): 1241-1248. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211210-00964.
Wu ZY, Gao WJ, Cao WH, et al. A descriptive analysis of tea consumption in adult twins in China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(8): 1241-1248. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211210-00964.
- [14] Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.
- [15] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

- Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.
- [16] 吕筠, 郭彧, 卞铮, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区人群饮酒行为特征差异的分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(8): 875-881. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.001.
Lv J, Guo Y, Bian Z, et al. Regional differences in patterns of alcohol consumption: findings from the China Kadoorie Biobank study on half a million people from 10 regions[J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(8): 875-881. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.001.
- [17] 樊萌语, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成人体力活动和休闲静坐时间特征差异的分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(8): 779-785. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.002.
Fan MY, Lv J, Guo Y, et al. Regional differences on patterns of physical activity and leisure sedentary time: findings from the China Kadoorie Biobank study, including a million people from 10 regions[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(8): 779-785. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.002.
- [18] 秦晨曦, 余灿清, 杜怀东, 等. 中国10个地区成年人食物摄入频率特征差异的分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(9): 911-916. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.001.
Qin CX, Yu CQ, Du HD, et al. Differences in diet intake frequency of adults: findings from half a million people in 10 areas in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(9): 911-916. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.001.
- [19] 王昕, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成年人群吸烟行为特征差异分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(11): 1200-1204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.004.
Wang X, Lv J, Guo Y, et al. Regional differences in adults' smoking pattern: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(11): 1200-1204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.004.
- [20] 王醴湘, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成年人超重/肥胖现状分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(11): 1190-1194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.002.
Wang LX, Lv J, Guo Y, et al. Regional specific differences in prevalence of overweight/obesity in China: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(11): 1190-1194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.002.
- [21] 谭云龙, 申泽薇, 余灿清, 等. 中国成年人文化程度与体格指标的长期变化关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(1): 26-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.007.
Tan YL, Shen ZW, Yu CQ, et al. Relationship between educational level and long-term changes of body weight and waist circumference in adults in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(1): 26-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.007.
- [22] 王文秀, 黄涛, 李立明. 基于“中国慢性病前瞻性研究”的遗传资源建设与应用[J]. *遗传*, 2021, 43(10): 972-979. DOI: 10.16288/j.ycz.21-257.
Wang WX, Huang T, Li LM. Construction and application of human genetic resources in the China Kadoorie Biobank[J]. *Hereditas (Beijing)*, 2021, 43(10): 972-979. DOI: 10.16288/j.ycz.21-257.
- [23] Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, et al. GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits[J]. *Nat Hum Behav*, 2020, 4(3): 308-316. DOI: 10.1038/s41562-019-0805-1.
- [24] Furukawa K, Igarashi M, Jia HJ, et al. A genome-wide association study identifies the association between the 12q24 locus and black tea consumption in Japanese populations[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3182. DOI: 10.3390/nu12103182.
- [25] Tanigawa Y, Qian JY, Venkataraman G, et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank[J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(3): e1010105. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010105.
- [26] Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(3): 335-344. DOI: 10.1007/s10654-021-00721-z.

- [27] Burgess S, Thompson SG, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764. DOI: 10.1093/ije/dyr036.
- [28] Deng YQ, Ge WX, Xu HL, et al. A Mendelian randomization study of the effect of tea intake on breast cancer[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 956969. DOI: 10.3389/fnut.2022.956969.
- [29] Deng YY, Huang JJ, Wong MCS. Associations between six dietary habits and risk of hepatocellular carcinoma: a Mendelian randomization study[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(8): 2147-2154. DOI: 10.1002/hep4.1960.
- [30] Clarke TK, Adams MJ, Davies G, et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank ($N=112\ 117$)[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1376-1384. DOI: 10.1038/mp.2017.153.
- [31] Carter P, Yuan S, Kar S, et al. Coffee consumption and cancer risk: a Mendelian randomisation study[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(10): 2113-2123. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.08.019.
- [32] Hao Y, Xiao JY, Liang Y, et al. Reassessing the causal role of obesity in breast cancer susceptibility: a comprehensive multivariable Mendelian randomization investigating the distribution and timing of exposure[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(1): 58-70. DOI: 10.1093/ije/dyac143.
- [33] Sanderson E, Davey Smith G, Windmeijer F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 713-727. DOI: 10.1093/ije/dyy262.
- [34] 林智, 吕海鹏, 张盛. 茶叶活性成分的化学和药理作用[J]. *中国茶叶*, 2018, 40(11): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3150.2018.11.001.
Lin Z, Lv HP, Zhang S. Chemical and pharmacological actions of active components in tea[J]. *China Tea*, 2018, 40(11): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3150.2018.11.001.
- [35] Xu XY, Zhao CN, Cao SY, et al. Effects and mechanisms of tea for the prevention and management of cancers: an updated review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(10): 1693-1705. DOI: 10.1080/10408398.2019.1588223.
- [36] Zhang J, Yang RD, Chen R, et al. Accumulation of heavy Metals in tea leaves and potential health risk assessment: a case study from Puan County, Guizhou province, China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(1): 133. DOI: 10.3390/ijerph15010133.
- [37] Li LH, Fu QL, Achal V, et al. A comparison of the potential health risk of aluminum and heavy Metals in tea leaves and tea infusion of commercially available green tea in Jiangxi, China[J]. *Environ Monit Assess*, 2015, 187(5): 228. DOI: 10.1007/s10661-015-4445-2.
- [38] Del Rio D, Calani L, Scazzina F, et al. Bioavailability of catechins from ready-to-drink tea[J]. *Nutrition*, 2010, 26(5): 528-533. DOI: 10.1016/j.nut.2009.06.013.
- [39] Zhu M, Chen Y, Li RC. Oral absorption and bioavailability of tea catechins[J]. *Planta Med*, 2000, 66(5): 444-447. DOI: 10.1055/s-2000-8599.