

临床研究

论著

饮食因素与慢性肾脏病的因果关系及通路预测

胡徐磊^{1,2}, 朱郑阳¹, 王乐¹, 王亿平², 吕勇², 金华^{2,3*}, 任克军^{2*}¹安徽中医药大学第一临床医学院, 安徽合肥 230031; ²安徽中医药大学第一附属医院肾病科, 安徽合肥 230031;³合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所, 安徽合肥 230031

[中图分类号] R692; R151 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0120

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 胡徐磊, 朱郑阳, 王乐, 等. 饮食因素与慢性肾脏病的因果关系及通路预测[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 542-552.

[收稿日期] 2025-09-28 [录用日期] 2025-11-11 [上线日期] 2026-01-20

[摘要] 目的 基于全基因组关联研究(GWAS)数据, 探讨多种饮食因素与慢性肾脏病(CKD)的潜在因果关系及相关分子机制。方法 采用孟德尔随机化(MR)方法。用逆方差加权法(IVW)为主的MR方法评估咖啡、茶、乙醇、水果、蔬菜、红肉及坚果7种饮食成分与CKD之间的因果效应。7种饮食成分的GWAS数据来自UK Biobank、IEU Open GWAS和NHGRI-EBI GWAS数据库, CKD的GWAS数据来自FinnGen数据库。通过异质性检验、水平多效性检验和敏感性分析验证MR结果的稳健性。利用基因功能映射与注释(FUMA)平台对显著的单核苷酸多态性(SNP)进行邻近基因注释和通路富集分析, 探究CKD相关的信号通路; 结合基因型和基因表达量关联数据库(GTEx)肾皮质组织的表达数量性状位点(eQTL)信息, 识别CKD相关的关键基因, 并利用人类蛋白质图谱数据库(HPA)验证其表达水平。结果 MR分析结果显示, 咖啡、茶和水果摄入量与CKD风险呈明显负相关($P < 0.05$, $OR < 1$ 且95%CI不跨越1), 为CKD的潜在保护因素; 而乙醇、蔬菜、红肉和坚果摄入与CKD未见明显因果关联。敏感性分析提示结果不存在水平多效性和异质性, “留一法”亦提示所得结果稳健。富集分析结果提示, 咖啡相关基因主要涉及CYP450介导的外源代谢、活性氧反应及色氨酸代谢; 茶相关基因富集于糖胺聚糖降解及溶酶体通路; 水果相关基因主要富集于肌醇磷酸代谢及磷脂酰肌醇信号系统。eQTL分析结果显示, 富脯氨酸的蛋白质HaeIII亚家族1(PRH1)、G蛋白偶联受体激酶4(GRK4)及Rho鸟苷酸交换因子35(ARHGEF35)为潜在关键基因。在肾的表达水平, ARHGEF35为中高等, GRK4为中等。结论 饮用咖啡、茶及食用水果的习惯可能降低CKD发生风险, 其保护作用或通过抗氧化、抗炎、代谢调节、自噬等信号通路机制调控实现。

[关键词] 饮食因素; 慢性肾脏病; 因果关系; 孟德尔随机化

Causal associations and biological pathway predictions of dietary factors with chronic kidney disease

Hu Xu-Lei^{1,2}, Zhu Zheng-Yang¹, Wang Le¹, Wang Yi-Ping², Lyu Yong², Jin Hua^{2,3*}, Ren Ke-Jun^{2*}¹First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China²Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China³Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Institute of Health and Medicine, Hefei Comprehensive National Science Center, Hefei, Anhui 230031, China

*Corresponding author. Ren Ke-Jun, E-mail: kjren2012@163.com; Jin Hua, E-mail: ya790312@sina.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82274307), the Research Funds of Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine of Institute of Health and Medicine (2023CXMMTCM018), the Key Projects for Scientific Research in Higher Education Institutions of Anhui Province (2023AH050749), the Project of Construction of National Famous Traditional Chinese Medicine Inheritance Workshop of Cao En-Ze (National Chinese Medicine Office Human Education Letter [2022] No. 245), and the National Preponderant TCM Specialty Construction Program (Guozhongyi Yizheng Han [2024] No. 90)

[基金项目] 国家自然科学基金(82274307); 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金(2023CXMMTCM018); 安徽省高等学校科学研究重点项目(2023AH050749); 曹恩泽全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022] 245号); 国家中医优势专科建设项目(国中医药医政函[2024] 90号)

[作者简介] 胡徐磊, 硕士研究生, 主要从事中医药防治肾脏病方面的研究**[通信作者]** 任克军, E-mail: kjren2012@163.com; 金华, E-mail: ya790312@sina.com

[Abstract] Objective To explore the potential causal relationships between multiple dietary factors and chronic kidney disease (CKD) using Mendelian randomization (MR) methods based on genome-wide association study (GWAS) data, as well as the underlying molecular mechanisms. **Methods** MR methods with inverse variance weighted (IVW) as the primary approach were employed to evaluate the causal effects of seven dietary composition (coffee, tea, alcohol, fruits, vegetables, red meat, and nuts) on CKD. GWAS data of seven dietary composition was selected from UK Biobank, IEU Open GWAS, and NHGRI-EBI GWAS database, while GWAS data of CKD from FinnGen database. Heterogeneity tests, horizontal pleiotropy tests, and sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the MR results. Functional Mapping and Annotation (FUMA) platform was used to perform nearby gene annotation and pathway enrichment analysis on significant single nucleotide polymorphisms (SNPs), so as to explore CKD-related biological pathways. In addition, expression quantitative trait loci (eQTL) data of kidney cortex tissues from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) database were integrated to identify key CKD-related genes, and their expression levels were validated using the Human Protein Atlas (HPA). **Results** MR analysis showed that coffee, tea, and fruit intake were significantly negatively associated with the risk of CKD ($P < 0.05$, $ORs < 1$, and 95% CIs not crossing 1), suggesting that they may be potential protective factors against CKD. In contrast, no significant causal associations were observed between the intake of alcohol, vegetables, red meat, or nuts and CKD. Sensitivity analyses indicated no evidence of horizontal pleiotropy or heterogeneity, and the leave-one-out analysis further confirmed the robustness of the results. Enrichment analysis indicated that coffee-related genes were mainly involved in CYP450-mediated xenobiotic metabolism, reactive oxygen species response, and tryptophan metabolism; tea-related genes were enriched in glycosaminoglycan degradation and lysosomal pathways; fruit-related genes were primarily enriched in inositol phosphate metabolism and phosphatidylinositol signaling system. eQTL analysis identified proline-rich protein Hae III subfamily 1 (*PRH1*), G protein-coupled receptor kinase 4 (*GRK4*), and Rho guanine nucleotide exchange factor 35 (*ARHGEF35*) as potential key genes. Expression level of *ARHGEF35* is intermediate or high, and *GRK4* is intermediate in kidney. **Conclusion** The consumption of coffee, tea, and fruits may reduce the risk of CKD, and their protective effects may be mediated through biological pathways involving antioxidative stress, anti-inflammation, metabolic regulation, and autophagy.

[Key words] dietary habits; chronic kidney disease; causal inference; Mendelian randomization

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是以肾功能和结构进行性损害为特征的临床综合征,表现为代谢产物潴留、水电解质及酸碱平衡失调,且呈现多系统受累的特点^[1]。2023年全球CKD中位患病率为9.5%,中位病死率为2.4%,具有患病率、致残率和治疗成本高,而认知率低的特点^[2],已成为严重威胁公共健康的慢性疾病。CKD的发病机制仍未完全明晰,且晚期治疗效果有限,寻找新的防治思路仍是当前研究的热点^[3]。饮食习惯作为可调控的生活方式变量^[4],与多种健康相关结局密切相关,不当饮食(如长期高蛋白、高钠、高加工食品等)可导致肾小球高滤过、肾小管间质纤维化等多种病理变化,增加CKD风险^[5]。传统随机对照试验及观察性研究易受混杂因素和反向因果联系的影响,难以获得可靠的因果结论。当前控制CKD病情主要依赖药物干预及血液透析治疗^[6],这些治疗方案往往带来一定的不良反应,如低血压、电解质紊乱、感染风险及生活质量下降等。鉴于CKD防治的临床和公共卫生学意义,开发基于饮食调节的治疗策略,更易被患者长期接受,还可能减少相关的不良反应。本研究利用全基因组关联研究(GWAS)数据,采用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法,探究饮食因素与CKD的因果关系,旨在克服反向因果偏差和混杂因素影响,为CKD的防治提供新

的参考依据^[7]。

1 资料与方法

1.1 研究设计 采用MR分析方法探讨饮食因素与CKD之间的因果关系,筛选与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variable, IV)。本研究满足MR三项核心假设^[8]: (1)IV与暴露因素密切相关; (2)IV不得与混杂因素存在关联; (3)SNP仅通过暴露因素影响结局,不存在直接效应。采用Cochran's Q检验、MR-Egger评估异质性与水平多效性,“留一法”敏感性分析验证结果的稳定性。对筛选得到的SNP邻近基因进行注释分析,采用基因功能、通路富集分析识别关键通路。

1.2 GWAS数据来源 本研究纳入的汇总数据均来自欧洲人群。暴露因素包括咖啡、茶、乙醇、水果、蔬菜、红肉、坚果7种饮食成分, GWAS数据来自UK Biobank数据库(<https://www.ukbiobank.ac.uk>)^[9]、IEU Open GWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)^[10]、NHGRI-EBI GWAS数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas>)^[11],共计36个GWAS ID。详细信息见表1。本研究的结局CKD的GWAS数据(ID: finnngen-R12-N14_CHRONKIDNEYDIS)来自FinnGen数据库R12(<https://www.finnngen.fi/en>)的相关汇总数据,包含493 235个

样本以及 20 112 651 个 SNPs。

暴露和结局来源于不同数据库可避免样本重叠,原始数据均获得相应伦理委员会批准。本研究使用公开汇总数据,因此无须额外的伦理学审查。

1.3 IV的选择 严格筛选IV,设定阈值为 $P < 1 \times 10^{-8}$ [12];为避免连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)对SNP的影响,剔除存在回文结构的SNP,参数设置为 $kb=10\ 000$, $R^2=0.001$ [13],并记录相应的效应等位基因(effect allele, EA)、非效应等位基因(other allele, OA)、 β 值、标准误(standard error, SE)值及 P 值;计算 F 值($F = \frac{R^2 \times (N - 2)}{1 - R^2}$),评估IV与暴露因素的相关性,

N 代表暴露GWAS研究的样本量, R^2 是IV解释暴露的程度。 F 值是衡量工具变量与暴露因素关联强度的核心指标, $F < 10$ 的SNP被认为相关性较差,为弱工具变量,为保证因果推断的可靠性予以剔除[14]。同时检索LDlink (<https://ldlink.nih.gov>)排除混杂因素,如肥胖相关、吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常及与心血管疾病(包括冠心病、心力衰竭、心肌梗死、脑卒中)相关的SNP[15]。

1.4 MR分析 完成SNP筛选后,采用多种MR方法评估饮食因素与CKD的潜在因果联系。以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)为主要分析方法[16],另使用MR Egger回归法检测并校正多效性[17];加权中位数法可在半数以上的IVs无效的情况下,提供正确的因果关系[18];而简单模式法与加权众数法作为经典补充策略,可进一步校验推断结果的一致性。当IVW结果 $P < 0.05$ 且与其他4种方法的分析结果方向一致时,认为暴露因素与结局之间存在相对稳定的因果关系[19]。

1.5 敏感性分析 通过MR-Egger截距检验评估是否存在水平多效性,截距值 < 0.05 、 $P > 0.05$ 提示数据不存在水平多效性。使用Cochran's Q检验异质性, $P > 0.05$ 提示数据不存在异质性[20]。“留一法”用于判断单个SNP对总体效应的影响,漏斗图判断是否存在离群值,从而进一步验证MR结果的稳健性[21]。

1.6 邻近基因的功能富集分析 基于所筛选SNP(去重整合后)位点在染色体的序列和位点,利用基因功能映射与注释(FUMA)平台(<https://fuma.ctglab.nl>)识别其 $\pm 100\ kb$ 范围内的邻近基因[22]。使用DAVID数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov>)对所有注释基因进行基因本体论(gene ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析[23],筛选具有显著富集意义($P_{\text{adjust}} < 0.05$)的GO和KEGG条目。GO分析包含分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)3

类,用于注释基因功能;KEGG用于识别基因富集的信号通路。最终通过微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn>)对富集分析结果进行可视化展示[24]。

1.7 表达数量性状位点(eQTL)分析及核心基因识别 采用基因型和基因表达量关联数据库(Genotype-Tissue Expression, version 8, GTEx v8) (<https://gtexportal.org>)作为表达数量性状位点(expression quantitative trait loci, eQTL)的参考数据库,旨在识别与遗传变异相关的cis-eQTL(调控 $\pm 1\ Mb$ 范围内的基因表达位点)[25]。结合人类蛋白质图谱数据库(Human Protein Atlas, HPA) (<https://www.proteinatlas.org>)验证候选蛋白在肾皮质组织中的表达水平[26]。仅纳入在肾组织中具有中高表达水平的基因为核心调控因子。

1.8 统计学处理 采用R 4.2.3软件进行统计分析。使用TwoSampleMR、ieugwasr、gwasglue等R软件包进行MR分析,FUMA在线平台用于基因注释,GTEx与HPA数据库用于基因及蛋白表达水平的验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IV选择 采用7种不同的暴露因素,分析饮食因素与CKD的因果关系。暴露因素(SNP)来自3个数据库(UK Biobank、IEUOpen GWAS、NHGRI-EBI GWAS),共计36个GWAS,样本量34 317~526 940例,不同饮食摄入量暴露的SNP为5 733 789~11 887 865个。筛选出IVW分析结果为 $P < 0.05$,并与其他4种MR方法分析结果方向一致且 $F > 10$ 的SNP。纳入分析的SNP数量如下:咖啡摄入(ukb-b-9508)为3个;茶摄入(ukb-b-6066)为24个,茶摄入(ebi-a-GCST90096926)为17个;新鲜水果摄入(ieu-b-45)为7个,干燥水果摄入(ukb-b-16576)为28个。

2.2 饮食因素与CKD的MR分析结果 以不同饮食因素作为暴露,CKD作为结局,IVW分析结果为:咖啡(ukb-b-9508), $OR=0.295$, 95%CI 0.119~0.735, $P=0.009$;茶(ukb-b-6066), $OR=0.655$, 95%CI 0.475~0.735, $P=0.010$;茶(ebi-a-GCST90096926), $OR=0.449$, 95%CI 0.220~0.915, $P=0.028$;水果(ieu-b-45), $OR=0.572$, 95%CI 0.428~0.763, $P=0.0001$;水果(ukb-b-16576), $OR=0.492$, 95%CI 0.297~0.816, $P=0.006$;乙醇、蔬菜、红肉、坚果4种饮食因素与CKD未发现因果关联($P > 0.05$,图1、附图1)。

2.3 敏感性分析 MR-Egger回归法与Cochran's Q异质性检验结果显示,MR分析结果不存在水平多效性和异质性(截距值 < 0.05 , $Q > 0.05$, $P > 0.05$,附表1)。“留一法”逐一剔除单个SNP后,整体结果未发生明

表1 本研究采用的全基因组关联研究(GWAS)数据特征
Tab.1 Characteristics of the GWAS data in this research

饮食	表型	GWAS ID	数据来源	样本量	SNP(个)
咖啡	咖啡	ukb-b-9508	ukb	64 949	9 851 867
	过滤咖啡	ukb-b-748	ukb	64 949	9 851 867
	速溶咖啡	ukb-b-930	ukb	64 949	9 851 867
	研磨咖啡	ebi-a-GCST90096913	ebi	72 276	5 733 788
	脱因咖啡	ebi-a-GCST90096908	ebi	62 072	5 733 786
茶	茶	ukb-b-6066	ukb	447 485	9 851 867
	草药茶	ukb-b-13344	ukb	64 949	9 851 867
	绿茶	ukb-b-4078	ukb	64 949	9 851 867
	茶	ebi-a-GCST90096926	ebi	434 171	5 733 790
乙醇	每月摄入其他乙醇饮料	ukb-b-13978	ukb	34 317	9 851 867
	每周摄入乙醇饮料	ieu-b-73	ieu	526 940	11887865
	红酒	ukb-b-13556	ukb	64 949	9 851 867
	烈酒	ukb-b-3751	ukb	64 949	9 851 867
	玫瑰酒	ukb-b-16124	ukb	64 949	9 851 867
	啤酒	ukb-b-4961	ukb	64 949	9 851 867
水果	干燥水果	ukb-b-16576	ukb	421 764	9 851 867
	新鲜水果	ieu-b-45	ieu	222 722	—
	炖水果	ukb-b-8676	ukb	64 942	9 851 867
	梨	ukb-b-10793	ukb	64 949	9 851 867
	橘	ukb-b-13520	ukb	64 949	9 851 867
蔬菜	沙拉/生蔬菜	ukb-b-1996	ukb	435 435	9 851 867
	蔬菜块	ukb-b-12566	ukb	64 949	9 851 867
	熟蔬菜	ukb-b-8089	ukb	448 651	9 851 867
	混合蔬菜	ukb-b-13155	ukb	64 949	9 851 867
	菠菜	ukb-b-812	ukb	64 949	9 851 867
	芹菜	ukb-b-14145	ukb	64 949	9 851 867
红肉	牛肉	ukb-b-2862	ukb	461 053	9 851 867
	加工肉	ukb-b-6324	ukb	461 981	9 851 867
	猪肉	ukb-b-5640	ukb	460 162	9 851 867
	肉	ukb-b-12276	ukb	64 949	9 851 867
	牛肉	ebi-a-GCST90096901	ebi	241 092	5 733 790
	加工肉	ebi-a-GCST90096921	ebi	312 220	5 733 790
坚果	盐渍坚果	ukb-b-15960	ukb	64 949	9 851 867
	未加盐花生	ukb-b-15555	ukb	64 949	9 851 867
	盐渍花生	ukb-b-1099	ukb	64 949	9 851 867
	未加盐坚果	ukb-b-12217	ukb	64 949	9 851 867

“—”表示无数据。GWAS ID. 全基因组关联研究编号；SNP. 单核苷酸多态性；ukb. 英国生物样本库(UK Biobank)；ieu. 英国综合流行病学单位开放 GWAS 项目(IEU Open GWAS Project)；ebi. 欧洲生物信息学研究所(European Bioinformatics Institute)

显变化，提示分析结果的稳健性较好(附图 2)。漏斗图呈近似对称，进一步支持工具变量选择的合理性(附图 3)。

2.4 邻近基因的 GO 功能及 KEGG 通路富集分析
根据筛选后的 SNP 编号即所处的染色体序列与位点，咖啡 3 个 SNP 匹配到 12 个邻近基因，茶 34 个 SNP 匹配到 163 个邻近基因，水果 34 个 SNP 匹配到 79 个邻

近基因，分别对其进行功能和通路富集分析。
GO 功能富集结果显示：(1)咖啡，BP 主要涉及外源性物质代谢过程、P450 相关代谢途径、活性氧生物合成过程；CC 无显著富集($P>0.05$)；MF 主要涉及去甲基酶活性、过氧化花生四烯酸脱水酶活性等。(2)茶，BP 主要涉及苦味感知相关化学刺激的检测过程、G 蛋白偶联受体信号通路、细胞对白细胞介素-1

的应答;CC主要涉及核质、核内芳香烃受体复合物、溶酶体腔;MF主要涉及苦味/味觉受体活性、G蛋白偶联受体活性及透明质酸糖胺酶/葡萄糖醛酸酶活性等。(3)水果,BP主要涉及嗅觉相关化学刺激的感知过程、G蛋白偶联受体信号通路、通过剪接体的mRNA剪接;CC主要涉及核斑、质膜、转录调控复合物;MF主要涉及嗅觉受体活性、G蛋白偶联受体活性和乳过氧化物酶活性等。

KEGG通路富集分析结果显示:(1)咖啡,主要富集通路包括化学致癌物的受体激活通路、化学致癌物引起的活性氧(reactive oxygen species, ROS)应激反应及色氨酸代谢;(2)茶,主要富集通路包括味觉信号转导、糖胺聚糖降解通路、溶酶体通路;(3)水果,主要富集通路包括嗅觉信号转导通路、肌醇磷酸代谢及磷脂酰肌醇信号系统(图2—3)。

2.5 eQTL分析与核心基因验证结果 对与饮食因素和CKD相关的eQTLdd系统分析结果显示,与茶叶摄入相关的基因位点与富脯氨酸的蛋白质HaeIII亚家族1(PRHI, ENSG00000231887)基因的表达水平呈明显负相关[$P=6.845\ 12\times 10^{-7}$, 假发现率(FDR)= $6.402\ 13\times 10^{-5}$, 标准分数(Z-score)=-1.040 54];与水果摄入相关的基因位点则与G蛋白偶联受体激酶4(GRK4, ENSG00000125388)和Rho鸟苷酸交换因子35(ARHGEF35, ENSG00000213214)基因的表达水平呈明显负相关(GRK4, $P=2.741\ 95\times 10^{-8}\pm 4.759\ 06\times 10^{-9}$, FDR=0.001 036, Z-score=-0.806 26 $\pm$ 0.002 64; ARHGEF35, $P=5.395\ 86\times 10^{-6}\pm 1.401\times 10^{-7}$, FDR=0.003 265, Z-score=-0.711 21 $\pm$ 0.003 83)。

利用HPA数据库的GTEx RNA-seq数据分析这些核心基因在肾脏中的表达情况,结果显示,PRHI在肾皮质、髓质中均有表达,但表达水平相对较低,中位标准化每百万转录本数(normalized transcripts per million, nTPM)分别为1.0和0.8,提示其作用需谨慎解读,其生物学功能尚待进一步实验验证;GRK4在肾皮质、髓质的中位nTPM值分别为2.1和1.8,表达水平为中等;ARHGEF35在肾皮质、髓质的中位nTPM值分别为6.7和11.2,表达水平为中高等(附图3)。

3 讨 论

3.1 饮食因素与CKD的潜在因果关系 CKD是多种原因引起的肾脏结构损伤和肾功能下降的综合征,临床表现多样,可伴发贫血、骨代谢异常和心血管并发症等,严重威胁患者的生存质量^[27]。研究发现,改变饮食因素可延缓CKD的发生与进展^[28]。本研究利用大规模的GWAS汇总数据,通过两样本MR方法,评估饮食的遗传易感性与CKD的因果关系,并

对相关邻近基因进行功能及通路富集分析,采用公共数据库评估核心基因、蛋白及其在肾组织中的表达情况;结果显示,摄入咖啡、茶和水果三种饮食习惯是CKD的保护因素,未发现摄入乙醇、蔬菜、红肉、坚果4种饮食因素与CKD具有因果关系。本研究结果与既往观察性研究^[28-30]和MR研究在总体趋势上较为一致,这些保护性作用可能源于其所含有的多种生物活性成分。欧洲多国人群的资料显示,适量咖啡摄入与较低的CKD或肾功能恶化风险,以及CKD人群更低的全因死亡相关^[29]。此外,咖啡因还可能通过改善胰岛素敏感性,间接对糖尿病肾病等类型CKD提供保护^[30]。有研究发现,每日额外一杯茶与CKD风险较低、估算肾小球滤过率(eGFR)更高及尿蛋白减少相关^[31]。咖啡和茶中的多酚(如绿茶儿茶素、咖啡绿原酸)及相关代谢物可能通过抗氧化、抗炎与减轻肾间质纤维化等途径改善肾脏结局^[32-33]。水果的保护作用亦与现有证据一致,健康膳食模式(富含水果、蔬菜与膳食纤维)与CKD新发风险下降相关^[34];且膳食纤维可能通过改善肠道微生态、降低尿毒素生成、减缓代谢性酸中毒及慢性炎症,从而发挥间接的肾脏保护作用^[35]。因此,通过调整饮食种类和摄入量对预防CKD的发生有重要意义。

与此相对,本研究的MR分析结果未支持乙醇、蔬菜、红肉及坚果与CKD风险存在显著的因果关联。然而,“未观察到因果效应”并不意味着这些因素对肾脏健康完全无影响。首先,饮食对肾脏的作用机制较为复杂,遗传工具所解释的表型方差有限,可能导致真实效应被低估;其次,饮食暴露的表型定义较为宽泛,不同食物亚型、摄入量及烹调方式未能充分区分,可能引入测量误差和异质性,从而削弱因果信号;第三,部分饮食因素可能通过血压、血糖或脂质代谢等中间途径间接影响CKD,而非直接作用于肾脏。尽管本研究通过 $F>10$ 降低弱工具风险,并采用MR-Egger截距检验、留一法等多种敏感性分析验证结果稳健性,但仍难以排除残余多效性或反向因果的影响。随着GWAS数据的更新,未来可进一步探讨不同食物亚型及摄入强度对CKD风险的潜在影响。

3.2 饮食因素介导CKD发生的潜在机制 本研究显示,咖啡摄入可明显降低CKD风险。有研究提示,咖啡因个体代谢差异和基因表达不同可能影响其对肾脏的效应^[36];有荟萃分析结果显示,适量饮用咖啡对肾功能具有保护作用^[37]。咖啡富含绿原酸、咖啡碱等多种生物活性物质,有抗氧化、抗炎和抗纤维化作用^[38]。咖啡因可竞争性拮抗腺苷A1受体,增加肾血流量并减少肾小管钠重吸收,从而降低肾脏

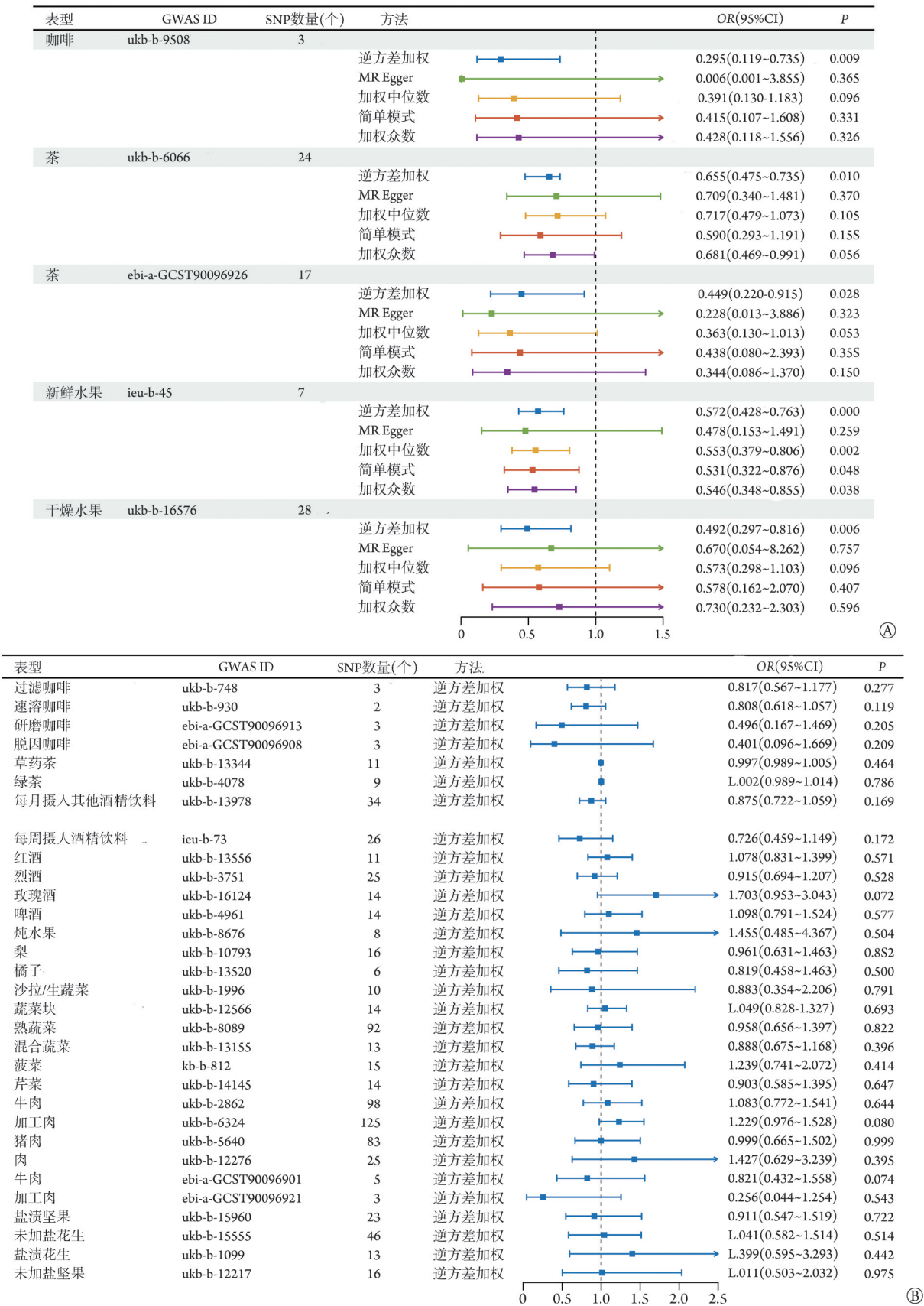


图1 饮食因素与慢性肾脏病(CKD)孟德尔随机化分析(MR)结果

Fig.1 Results of the MR analysis for the dietary factors and the chronic kidney disease (CKD)

A. 符合筛选条件的MR分析结果; B. 不符合筛选条件的MR分析结果。GWAS ID. 全基因组关联研究编号; SNP. 单核苷酸多态性; OR. 比值比; CI. 置信区间; MR Egger. 孟德尔随机化Egger回归分析

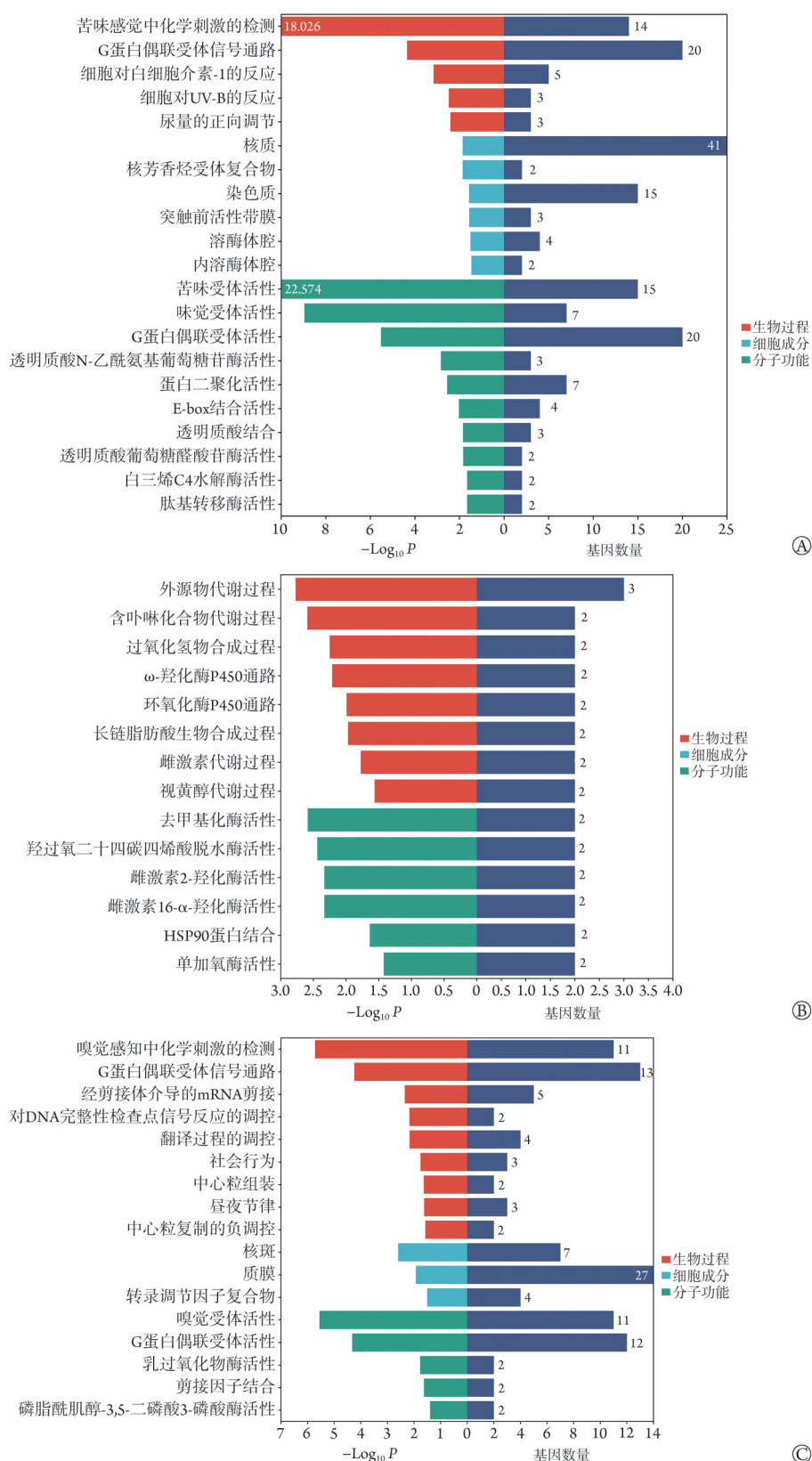


图2 饮食因素茶(A)、咖啡(B)、水果(C)与慢性肾脏病的基因本体论(GO)功能富集分析结果
Fig.2 GO enrichment analysis of the intakes of coffee (A), tea (B), and fresh fruit (C) with chronic kidney disease

需氧量并减轻缺氧应激,发挥保护作用;同时长期摄入咖啡者体内氧化应激和炎症水平较低,内皮功能损伤较小,有助于减缓肾脏损伤^[39]。本研究的基

因GO富集分析结果提示,咖啡的保护作用可能通过CYP450家族介导的外源代谢与氧化应激调控机制实现。CYP450家族的酶在清除ROS、减少肾脏氧化

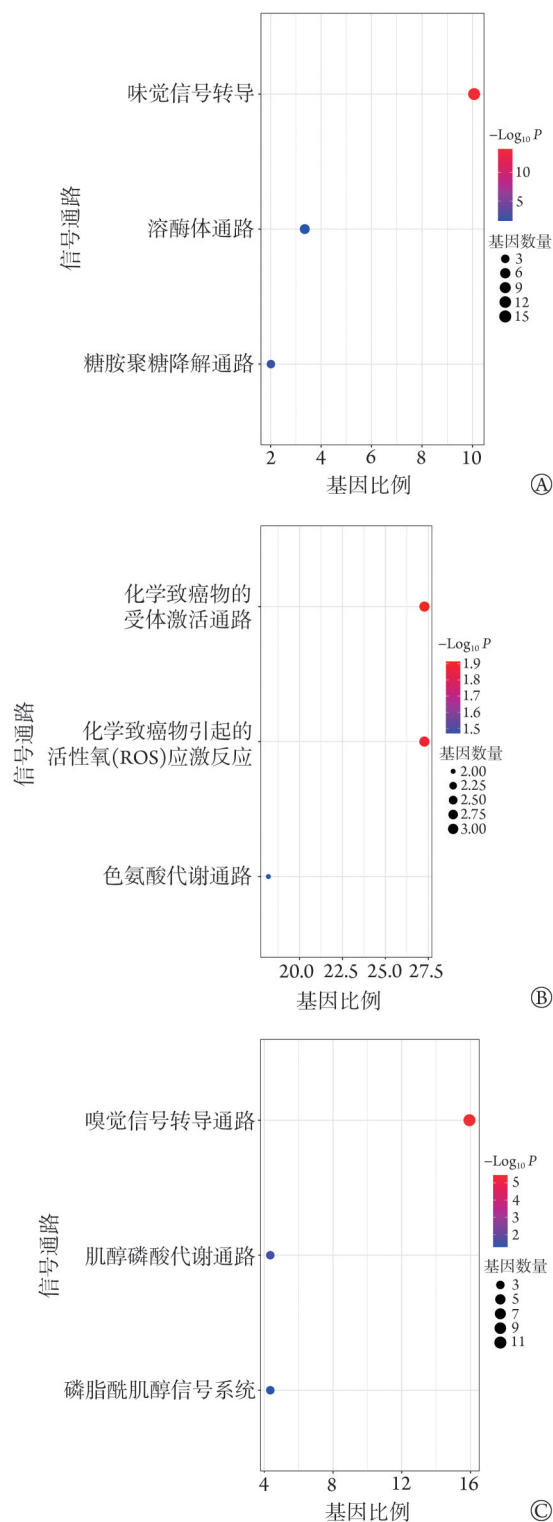


图3 饮食因素茶(A)、咖啡(B)、水果(C)与慢性肾脏病的KEGG富集分析

Fig.3 KEGG enrichment analysis of the intakes of coffee (A), tea (B), and fresh fruit (C) with chronic kidney disease

图中展示了基因在KEGG信号通路中的富集情况，横轴为基因比例(输入基因中映射到该通路的比例)，点的大小表示映射到该通路的基因数量，点的颜色表示显著性($-\log_{10} P$ ，红色越深表示差异越显著)。KEGG.京都基因与基因组百科全书

损伤和肾小管间质纤维化等方面作用显著；KEGG富集分析结果提示，咖啡可能通过调控芳香烃受体(AHR)(化学致癌物-受体激活最重要的分子，可感知外源性化学物质，激活CYP450家族解毒酶的表达，同时也是色氨酸代谢途径的中间产物)信号轴，参与外源物质代谢与抗氧化反应。由此推测，咖啡摄入可能通过激活AHR-CYP450-ROS轴及AHR-色氨酸代谢通路，协同调节肾脏氧化应激及炎症反应，发挥肾脏保护作用。

茶叶中的多酚、儿茶素等成分具有良好的抗氧化和抗炎作用，可延缓肾脏慢性损伤的进展^[40]。本研究结果显示，茶摄入量与CKD呈负相关，提示茶对CKD具有潜在保护作用，与Zhang等^[31]的结果一致。值得注意的是，本研究利用FUMA在线平台的富集分析结果显示，与茶叶相关的SNP邻近基因富集于糖胺聚糖降解和溶酶体通路及味觉传导通路。糖胺聚糖是肾小球基底膜和间质的重要组成成分，其代谢异常可导致基底膜改变和纤维化^[41]。赵为陈等^[42]发现，人参皂苷Rh2可通过激活溶酶体途径抑制细胞焦亡，缓解糖尿病肾病。结合本研究结果推测，茶叶可能通过促进体内糖胺聚糖代谢清除或调节溶酶体功能，抑制肾脏细胞凋亡和纤维化过程。与茶叶摄入相关的基因位点与PRH1基因表达水平呈明显负相关。有研究发现，PRH1参与调控局部炎症反应与细胞信号转导^[43]。因此，PRH1表达下调可能降低炎症信号活性、改善上皮细胞稳态，间接参与对CKD的保护作用。总之，茶叶的保护作用可能通过活性成分(茶多酚、儿茶素)介导糖胺聚糖代谢、溶酶体功能等参与炎症、凋亡调控而实现，但相关分子靶点及信号网络仍需进一步验证。

本研究的eQTL分析结果显示，与水果摄入相关的G蛋白偶联受体激酶4(GRK4)和ARHGEF35基因表达下调，可能是水果对CKD保护作用的关键分子途径。HPA数据显示GRK4和ARHGEF35在肾组织中稳定表达，为该机制假说提供了生物学依据。水果富含维生素、矿物质和多种抗氧化物质，对维持肾脏健康具有潜在益处。MR结果提示水果也是CKD的潜在保护因素，这与果蔬摄入改善肾脏酸碱平衡、降低心脑血管风险的观点一致^[44]。本研究的基因富集分析中，与水果摄入相关的基因邻近区域富集于嗅觉信号转导、肌醇磷酸代谢和磷脂酰肌醇信号系统等通路。考虑到嗅觉信号通路可能反映水果作为感官刺激源的属性，其直接关联性有限。更具生理意义的是肌醇磷酸代谢和磷脂酰肌醇信号系统，这些通路参与细胞内 Ca^{2+} 信号、磷酸肌醇三磷酸(IP3)等信号分子的产生。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等信号通路在肾脏细胞增殖、凋亡和代

谢调控中发挥重要作用;PI3K/Akt的激活可增强肾脏抗氧化能力并减轻肾损伤^[45]。此外,肌醇代谢中间产物(如D-肌醇磷酸)是细胞膜磷脂的重要组成,可参与信号转导和自噬调节^[46]。本研究的通路富集结果提示,水果可能通过调节磷脂酰肌醇相关信号通路和肌醇代谢,影响肾脏细胞的存活、凋亡及炎症反应;但目前对水果中具体成分与这两条通路的关系报道尚少,未来可考察水果摄入对PI3K/Akt/Nrf2等通路及肌醇代谢的影响。本研究还发现,与水果摄入相关的遗传位点与GRK4和ARHGEF35基因表达水平呈负相关。GRK4可参与肾小管多巴胺受体信号调节,影响钠排泄和血压稳态,其功能紊乱与高血压性肾损伤密切相关^[47];而ARHGEF35作为Rho家族GTP酶调节因子,可能介导细胞骨架重构和肾小球滤过屏障完整性的维持^[48]。这一结果提示,水果摄入可能通过影响GRK4介导的G蛋白偶联受体(GPCR)信号通路及ARHGEF35相关的细胞骨架动态平衡,从而间接改善肾功能。总之,水果摄入与CKD风险降低的因果关联可能部分通过调控肌醇磷酸代谢、PI3K/Akt/Nrf2信号轴及GRK4介导的GPCR调控机制实现。这些结果为理解水果对肾脏的保护作用提供了新的分子线索,但仍需细胞与动物实验进一步验证其在肾脏氧化应激、自噬及能量代谢中的具体作用。

本研究结果未显示乙醇、红肉、蔬菜及坚果与CKD风险之间的显著因果关联。究其原因:(1)乙醇和红肉对肾脏的不良影响可能依赖剂量、摄入频率或饮食模式,而现有GWAS定义的表型通常以总摄入量衡量,难以区分摄入剂量、种类或烹调方式的差异,导致潜在效应被稀释;(2)饮食因素可能通过中间代谢表型间接作用于肾脏,如通过升高血压、血糖、尿酸或诱导氧化应激反应而促进肾损伤,若此类中介效应在遗传层面未被充分捕捉,则整体因果信号可能被削弱;(3)肾功能受多因素交互影响,包括肠道菌群、脂质代谢与酸碱负荷等复杂机制,而这些网络效应难以在单一MR模型中完全反映。该结果提示,饮食与CKD之间的联系可能较为复杂。

关于乙醇与CKD的风险,既往观察性研究的结论尚存在分歧。有研究认为轻度饮酒与较低的CKD风险相关^[49],但更多证据提示大量饮酒会促进肾功能恶化。例如,在 $P<5\times 10^{-8}$ 条件下发现,饮酒与终末期肾病(ESKD)及其并发症风险呈显著的因果关系,且这一关系不受饮酒量是否处于“推荐范围”的影响^[50];提示不存在“安全饮酒量”。机制上,乙醇可通过代谢产物引起氧化应激及肾小球损伤^[51];并可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致高血压

与肾小球硬化^[52]。有观察性队列研究显示,适量饮酒者CKD风险更低,可能反映了“因病戒酒者”的反向因果偏倚或健康行为混杂^[53]。尽管MR研究基于遗传变异,能在一定程度上减少此类偏倚,但仍受工具变量效能和样本量限制。

关于红肉摄入,多项前瞻性队列研究报道其与CKD风险增加相关^[54];但亦有研究(如中国广州地区的横断面研究)未发现红肉摄入与eGFR或CKD患病风险明显相关^[55]。其解释可能与不同人群(东亚人群)的饮食结构及红肉类型差异有关。

综上所述,现有观察性研究多提示大量饮酒或红肉摄入与肾功能下降风险增加相关,但此类研究难以排除混杂因素及反向因果的影响。本研究基于MR方法,未观察到饮酒或红肉摄入与CKD之间的稳健因果关系,提示乙醇与红肉摄入的潜在作用可能较弱或受复杂的代谢网络调控。未来结合多组学数据及分层MR分析,有望更准确地探究不同饮食暴露对肾功能的真实效应。

3.3 核心基因与蛋白 本研究的eQTL分析鉴定出与茶相关的PRH1基因及与水果相关的GRK4和ARHGEF35基因为可能的调控因子。PRH1在肾组织中表达水平较低,其功能尚不明确,其表达下降可能与茶叶的保护作用相关。GRK4是一种已知在肾脏表达的GPCR激酶,参与肾脏血流和离子转运的调控^[56];ARHGEF35是Rho型鸟嘌呤核苷酸交换因子(RhoGEF)家族成员,与细胞骨架和迁移有关^[57]。本研究结果提示,茶叶相关位点可能通过下调PRH1表达降低PRH1蛋白的活性;而水果摄入相关位点通过下调GRK4和ARHGEF35表达,降低这两种蛋白的水平。然而,由于这几种基因在肾脏中的功能和表达尚未充分研究,其作用机制仍需通过细胞或动物实验验证。HPA数据库数据显示GRK4和ARHGEF35在肾脏中表达水平较高,支持它们作为关键靶点的潜力;而PRH1在肾脏的低表达则提示其生物学意义可能有限。

3.4 研究局限性 尽管采用了严格的MR和生物信息学分析,本研究仍存在局限性:(1)MR分析主要揭示遗传变异与CKD风险之间的推测性因果关系,具体的分子与细胞机制仍需进一步实验验证;(2)采用的GWAS数据主要来自欧洲人群,可在一定程度上减少人群分层的偏倚,但限制了研究结果在其他族群中的普适性;(3)邻近基因注释与通路富集分析仅能提供潜在信号,尚待功能实验确认;(4)未考虑饮食摄入量、持续时间等因素对CKD风险的可能影响,这些均是未来值得进一步探索的方向。

3.5 创新性 以往相关MR研究多停留在基因层面的推断,本研究进一步开展了基因功能和通路验证;

通过 SNP 邻近基因注释及 eQTL 分析, 将遗传变异与蛋白质水平相联系, 并结合 GTEx、HPA 数据库进行多层验证, 使宏观的因果推断在分子层面获得支撑。此外, 本研究提出的“遗传变异-基因表达-信号通路-肾功能”分析框架, 为复杂疾病因果机制研究提供了可迁移的技术路径, 具有一定的方法学创新; 研究结论为理解“饮食-CKD”因果关系提供了新的遗传学证据, 也可为未来基于饮食干预的 CKD 防治策略提供参考。

综上所述, 本研究基于两样本 MR 方法的评估结果显示, 咖啡、茶及水果摄入与 CKD 风险呈明显负相关, 提示其可能具有一定的保护作用; 而乙醇、蔬菜、红肉及坚果的摄入与 CKD 风险未见显著因果关系。咖啡相关基因主要富集于 CYP450 介导的外源代谢及色氨酸代谢通路, 提示其可能通过抗氧化、抗炎及代谢调节机制影响肾脏功能; 茶相关基因富集于糖胺聚糖降解及溶酶体通路, 提示茶叶可能通过调节细胞外基质代谢及自噬清除过程延缓 CKD 进展; 水果相关基因主要参与磷脂酰肌醇信号系统及肌醇磷酸代谢通路, 提示其可能通过影响信号转导与基因调控发挥保护作用。PRH1、GRK4 及 ARHGEF35 等可能为关键调控基因。

【附加材料】

附图 1—4 及附表 1 见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2050.2026.0121FJ>。

请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] 寇少杰, 李欣, 李粉萍, 等. 慢性肾脏病炎症状态及靶向菌群干预策略的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(5): 619-631.
- [2] 王凤梅, 刘必成. 慢性肾脏病防治的新纪元[J]. 中国实用内科杂志, 2025, 45(3): 177-182.
- [3] 孙莉静, 蒋更如. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗慢性肾脏病的进展与展望[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(9): 783-788.
- [4] Dalile B, Kim C, Challinor A, et al. The EAT-Lancet reference diet and cognitive function across the life course[J]. Lancet Planet Health, 2022, 6(9): e749-e759.
- [5] Ataei Kachouei A, Kamrani F, Akhavan NS, et al. Association between dietary inflammatory index and risk of chronic kidney disease and low glomerular filtration rate; a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Health Popul Nutr, 2025, 44(1): 120.
- [6] 卢小凡, 张艳宁. 标准起始剂量罗沙司他治疗不同慢性肾脏病分期非透析肾性贫血患者的疗效及铁代谢变化研究[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(2): 148-152.
- [7] Park S, Lee S, Kim Y, et al. Causal effects of relative fat, protein, and carbohydrate intake on chronic kidney disease: a Mendelian randomization study[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 113(4): 1023-1031.
- [8] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7: e34408.
- [9] Petersen SE, Matthews PM, Bamberg F, et al. Imaging in population science: cardiovascular magnetic resonance in 100,000 participants of UK Biobank—rationale, challenges and approaches[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15(1): 46.
- [10] Elsworth B, Lyon M, Alexander T, et al. The MRC IEU openGWAS data infrastructure[EB/OL]. [2020-08-10]. <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.244293>.
- [11] Lopera-Maya EA, Kurilshikov A, van der Graaf A, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7,738 participants of the Dutch Microbiome Project[J]. Nat Genet, 2022, 54(2): 143-151.
- [12] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 600-605.
- [13] Myers TA, Chanock SJ, Machiela MJ. LDlinkR: an R package for rapidly calculating linkage disequilibrium statistics in diverse populations[J]. Front Genet, 2020, 11: 157.
- [14] Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. Stat Methods Med Res, 2017, 26(5): 2333-2355.
- [15] Huang L, Rosen JD, Sun Q, et al. TOP-LD: a tool to explore linkage disequilibrium with TOPMed whole-genome sequence data[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(6): 1175-1181.
- [16] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. Wellcome Open Res, 2023, 4: 186.
- [17] 徐艺耘, 刘振球, 樊虹, 等. MR-Egger 回归在孟德尔随机化分析中的应用[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(6): 804-809.
- [18] 王晶, 张国燕, 程杉. 孟德尔随机化的良好实践——孟德尔随机化分析的常见设计、关键挑战及优化[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(6): 1087-1094.
- [19] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
- [20] Greco MF, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Stat Med, 2015, 34(21): 2926-2940.
- [21] 任清林, 何文博, 岳佳瑞, 等. 两样本孟德尔随机化分析肠道菌群与肺癌的因果关系[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(11): 1618-1627.
- [22] Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, et al. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA[J]. Nat Commun, 2017, 8: 1826.
- [23] Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update) [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [24] Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294236.
- [25] GTEx Consortium. The GTEx consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues[J]. Science, 2020, 369(6509): 1318-1330.
- [26] Thul PJ, Lindskog C. The human protein atlas: a spatial map of the human proteome[J]. Protein Sci, 2018, 27(1): 233-244.

- [27] Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, *et al.* A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1048-1050.
- [28] Dang Z, He Y, Xie R, *et al.* Plant-based diet and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ren Nutr*, 2025, 35(4): 517-530.
- [29] Tang L, Yang L, Chen W, *et al.* Sex-specific association between coffee consumption and incident chronic kidney disease: a population-based analysis of 359,906 participants from the UK Biobank[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(12): 1414-1424.
- [30] Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(4): 728-33.
- [31] Zhang Y, Xiong Y, Shen S, *et al.* Causal association between tea consumption and kidney function: a Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 801591.
- [32] Xie X, Yi W, Zhang P, *et al.* Green tea polyphenols, mimicking the effects of dietary restriction, ameliorate high-fat diet-induced kidney injury *via* regulating autophagy flux[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 497.
- [33] Jiao H, Zhang M, Xu W, *et al.* Chlorogenic acid alleviate kidney fibrosis through regulating TLR4/NF- κ B mediated oxidative stress and inflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118693.
- [34] He LQ, Wu XH, Huang YQ, *et al.* Dietary patterns and chronic kidney disease risk: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies[J]. *Nutr J*, 2021, 20(1): 4.
- [35] Ranganathan N, Anteyi E. The role of dietary fiber and gut microbiome modulation in progression of chronic kidney disease [J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(3): 183.
- [36] Mahdavi S, Palatini P, El-Sohemy A. CYP1A2 genetic variation, coffee intake, and kidney dysfunction[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1): e2247868.
- [37] Kanbay M, Siritopol D, Copur S, *et al.* Effect of coffee consumption on renal outcome: a systematic review and meta-analysis of clinical studies[J]. *J Ren Nutr*, 2021, 31(1): 5-20.
- [38] Xu H, Gan C, Gao Z, *et al.* Caffeine targets SIRT3 to enhance SOD2 activity in mitochondria[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 822.
- [39] Tommerdahl KL, Hu EA, Selvin E, *et al.* Coffee consumption may mitigate the risk for acute kidney injury: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(7): 1665-1672.
- [40] Bao H, Peng A. The Green Tea Polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate and its beneficial roles in chronic kidney disease[J]. *J Transl Int Med*, 2016, 4(3): 99-103.
- [41] Lubec G. Glycosaminoglycan-glomerular basement membrane interactions revealed by affinity chromatography[J]. *Pediatr Padol*, 1982, 17(3): 591-596.
- [42] 赵为陈, 何春远, 王法财. 以 caspase-1 介导细胞焦亡筛选治疗糖尿病肾病潜在的中药及单体成分[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(9): 1280-1287.
- [43] Bennick A. Salivary proline-rich proteins[J]. *Mol Cell Biochem*, 1982, 45(2): 83-99.
- [44] G ng r S, Saka M. Evaluation of the relationship between dietary acid load and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a case-control study[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1445933.
- [45] Wang H, Gao L, Zhao C, *et al.* The role of PI3K/Akt signaling pathway in chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(8): 2623-2633.
- [46] Baba T, Balla T. Emerging roles of phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as regulators of multiple steps in autophagy[J]. *J Biochem*, 2020, 168(4): 329-336.
- [47] Rayner B, Ramesar R. The importance of G protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) in pathogenesis of salt sensitivity, salt sensitive hypertension and response to antihypertensive treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5741-5749.
- [48] Matsuda J, Maier M, Aoudjit L, *et al.* ARHGEF7 (β -PIX) is required for the maintenance of podocyte architecture and glomerular function[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(5): 996-1008.
- [49] Yuan HC, Yu QT, Bai H, *et al.* Alcohol intake and the risk of chronic kidney disease: results from a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75(11): 1555-1567.
- [50] Park S, Lee S, Kim Y, *et al.* Causal effect of alcohol use on the risk of end-stage kidney disease and related comorbidities: a Mendelian randomization study[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2021, 40(2): 282-293.
- [51] Latchoumycandane C, Nagy LE, McIntyre TM. Myeloperoxidase formation of PAF receptor ligands induces PAF receptor-dependent kidney injury during ethanol consumption[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 86: 179-190.
- [52] Leal S, Ricardo Jorge DO, Joana B, *et al.* Heavy alcohol consumption effects on blood pressure and on kidney structure persist after long-term withdrawal[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42: 664-675.
- [53] Hu EA, Lazo M, Rosenberg SD, *et al.* Alcohol consumption and incident kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *J Ren Nutr*, 2020, 30(1): 22-30.
- [54] Sadeghi S, Imani H, Talebi S, *et al.* Association between consumption of different food groups and risk of chronic kidney disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Br J Nutr*, 2025, 13: 1-11.
- [55] Lu TY, Zhang WS, Zhu T, *et al.* Associations of meat, fish and seafood consumption with kidney function in middle-aged to older Chinese: a cross-sectional study based on the Guangzhou Biobank Cohort Study[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(10): e073738.
- [56] Yang Y, Li M, Zou X, *et al.* Role of GRK4 in the regulation of the renal ETB receptor in hypertension[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 11594-11604.
- [57] Juan-Guadarrama DG, Beltrán-Navarro YM, Reyes-Cruz G, *et al.* Ephexin3/ARHGEF5 together with cell migration signaling partners within the tumor microenvironment define prognostic transcriptional signatures in multiple cancer types[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16427.

(责任编辑: 蒋铭敏)