

# 孟德尔随机化在常见眼病中的研究进展

张熙然<sup>1</sup>, 袁韦辰<sup>2</sup>, 李祥瑞<sup>2</sup>, 徐菲儿<sup>2</sup>, 赵芳坤<sup>2</sup>

引用:张熙然,袁韦辰,李祥瑞,等. 孟德尔随机化在常见眼病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(5):784-789.

基金项目:辽宁省教育厅 2021 年度科学研究经费项目(面上项目)(No.LJKZ0773)

作者单位:<sup>1</sup>(110122)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学;  
<sup>2</sup>(110005)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第四医院眼科

作者简介:张熙然,本科。

通讯作者:赵芳坤,博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,  
研究方向:青光眼、眼底病、近视。fkzhao@cmu.edu.cn

收稿日期:2023-12-02 修回日期:2024-03-22

## 摘要

病因学研究是正确认识疾病发生和流行规律的必要条件,也是临床疾病诊断预防治疗的前提。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为遗传学和流行病学结合的方法,可以在遗传学层面上探究暴露与疾病的因果关系,同时可以避免混杂因素、反向因果的干扰,因此被广泛用于疾病的病因学研究。本文对眼科疾病研究中孟德尔随机化的应用进行综述,并为相关眼病机制研究、干预方法的设计提供更多思路和方法。

关键词:孟德尔随机化;眼病;病因学研究;因果关系

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.23

## Research progress of Mendelian randomization in ocular diseases

Zhang Xiran<sup>1</sup>, Yuan Weichen<sup>2</sup>, Li Xiangrui<sup>2</sup>, Xu Feier<sup>2</sup>, Zhao Fangkun<sup>2</sup>

Foundation item: 2021 Scientific Research Project of Liaoning Provincial Department of Education (No.LJKZ0773)

<sup>1</sup>China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhao Fangkun. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China. fkzhao@cmu.edu.cn

Received: 2023-12-02 Accepted: 2024-03-22

## Abstract

• Etiological research is necessary for understanding the occurrence and epidemiological patterns of diseases, and is also a prerequisite for the diagnosis, prevention and treatment of clinical diseases. Mendelian randomization (MR), a method of research that combines genetics and epidemiology, has the advantage of exploring the causal relationship between exposure and disease genetically as

well as avoiding confounding factors and reverse causation. Thus, it has been extensively utilized in the etiological study of diseases. This paper reviews the implementation of MR in the research of ocular diseases and provides ideas and approaches for the investigation of related mechanisms as well as the development of intervention strategies.

• KEYWORDS: Mendelian randomization; ocular diseases; etiological study; causality

Citation: Zhang XR, Yuan WC, Li XR, et al. Research progress of Mendelian randomization in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(5):784-789.

## 0 引言

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种评价暴露与临床结果之间因果关系的方法,它以与特定性状具有强关联的基因作为工具变量(instrument variables, IVs)<sup>[1]</sup>,代替暴露因素代入回归模型进行分析,从而间接得出暴露与结局的因果关系。由于基因是配子形成之时随机分配的,出生后受外界环境影响很小,且基因与暴露之间只存在单向关系,因此MR可以避免混杂因素、反向因果、选择偏倚以及误差衰减的干扰<sup>[2]</sup>。在眼科学领域,MR分析主要用于病因学研究,包括但不限于环境、性状、微生物等对特定眼病发生、发展和转归的影响,为眼科疾病的治疗和预后提供新思路。本文就MR在常见眼病及其暴露因素研究中的应用做一系统综述,基本信息见表1。

## 1 过敏性结膜炎

过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)是结膜受到变应原刺激而产生变态反应的现象,脱离过敏原后可自行缓解,部分过敏体质的患者可同时有湿疹、过敏性鼻炎等一系列过敏症状。

目前,MR被用于研究常见过敏原花粉、尘螨外的其他环境抗原对过敏性结膜炎的影响。Zhou等<sup>[3]</sup>通过设计双向两样本MR分析得出特应性皮炎会导致结膜炎(过敏性结膜炎OR值为1.53,特应性结膜炎OR值为1.76,慢性结膜炎OR值为1.76),而结膜炎却不会导致特应性皮炎的发生,从而确定二者间的因果关系。Liu等<sup>[4]</sup>通过逆方差加权(IVW)估计等方法得出肠道菌群双形霍尔德曼氏菌(Holdemanella)等参与免疫调节,降低过敏性结膜炎发病率;而颤螺菌属(oscillospira)则会产生与炎症性疾病相关的物质,增加过敏性结膜炎的发病率。一项同时应用多变量与单变量的两样本MR分析显示,体内多不饱和脂肪酸的种类、数量对过敏性疾病的发生有一定影响<sup>[5]</sup>。在考虑年龄、经济水平、体质量指数及日常行为习惯的前提下,Omega-3脂肪酸对AC的发生有保护作用,而Omega-6:3脂肪酸则会增加AC的发病风险。Zhang等<sup>[6]</sup>通过IVW

表 1 孟德尔随机化在常见眼病中的应用

研究	危险因素	关联	MR 方法	OR/P/95%CI
3.PMID: 36924037	皮炎	皮炎会增加结膜炎风险, 但结膜炎不会增加皮炎风险	双向两样本 MR 分析	OR:过敏性结膜炎 1.53,特异性 结膜炎 1.76,慢性结膜炎 1.76
4.PMID: 37275551	Holdemanella Oscillospira	对过敏性结膜炎 Holdemanella 增加风险 Oscillospira 降低风险	IVW 等	OR:Holdemanella 0.78, Oscillospira 1.41
5.PMID: 36159460	Omega-3 脂肪酸 Omega-6:3 脂肪酸	Omega-3 脂肪酸降低风险 Omega-6:3 脂肪酸增加风险	两样本 MR 分析	OR:Omega-3 脂肪酸 0.86, Omega-6:3 脂肪酸 1.17
6.PMID: 37484661	ADHD	无关	IVW 等	OR:ADHD 0.99
9.PMID: 35013517	肥胖、2 型糖尿病、 高收缩压、吸烟	增加发病风险	MR 分析	OR:BMI 1.19,收缩压/10 mmHg 1.13,2 型糖尿病 1.06,吸烟 1.19
16.PMID: 33008364	3 种常见血清脂蛋白	无关	MR 分析	P:LDL-C:0.165,HDL-C:0.238, TG:0.206
17.PMID: 34838945	十种脂肪酸	无关	IVW 等	OR:ALA:1.64,EPA:0.815
21.PMID: 35537532	咖啡因摄入	正相关	MR 分析	P:0.0003
22.PMID: 33333105	咖啡因摄入	正相关	IVW 等	OR:1.155
26.PMID: 35900730	近视	正相关	两样本 MR 分析	P:近视:0.04,高度近视:0.01
27.PMID: 36493903	近视	因果关联	多种 MR 方法	P:1.37×10 <sup>-8</sup>
28.PMID: 36835817	UC、CD	正相关	双向 MR 分析	OR:CD:8.24,UC:3.29
29.PMID: 35974138	LA、AA	LA:保护因素 AA:危险因素	MR 分析	OR:LA 0.94,AA 1.053
30.PMID: 37396905	TIM-3	保护因素	IVW	OR:0.889
37.PMID: 29025108	HDL-C	因果联系	MR 分析	OR:1.53(亚洲)/1.17(欧洲)
38.PMID: 28456421	HDL-C	危险因素	两样本 MR 分析	OR:1.22
45.PMID: 30905725	屈光不正	微弱因果联系	两样本 MR 分析	OR:1.08
46.PMID: 34734970	吸烟、喝酒	因果联系	两样本 MR 分析	OR:吸烟:1.32,饮酒:2.70
47.IES	2 型糖尿病	因果联系	IVW 等	OR:渗出性 ARMD:1.14, 萎缩性 ARMD:0.96
48.PMID: 31900758	血清 C 反应蛋白	危险因素	两样本 MR 分析	OR:1.31
51.PMID: 36845092	SCGFb、IL-8	危险因素	两样本 MR 分析	95%CI:SCGFb 3.8%-41.9%, IL-8 0.6%-24.2%
52.PMID: 36159877	Christensenellaceae Peptococcaceae	危险因素	IVW 等	P:Christensenellaceae 1.36×10 <sup>-2</sup> , Peptococcaceae 3.13×10 <sup>-2</sup>
57.PMID: 29875094	受教育时间	正相关	双向两样本 MR 分析	P<2e <sup>-16</sup> ,P=4e <sup>-8</sup>
58.PMID: 34709397	远视	非线性	MR 分析	P:8.8e <sup>-0.5</sup>
59.PMID: 36867130	脂联素、HbA1c	脂联素:保护因素 HbA1c:危险因素	IVW 等	OR:脂联素:0.99,HbA1c:1.02

续表1 孟德尔随机化在常见眼病中的应用

研究	危险因素	关联	MR方法	OR/P/95%CI
60.PMID: 28586461	25(OH)D	无关	MR分析	95%CI:-0.17-0.19
61.PMID: 31097437	低出生体质量	微小关联	单样本MR分析	95%CI:0.05,0.52

等方法得出注意缺陷多动障碍与过敏性结膜炎无关的结论。以上这些相关因素的发现为过敏性结膜炎病因学研究提供了新方向,也为其预测性治疗、靶向防治等提供了新思路。

## 2 白内障

白内障(cataract)是全球首位致盲性眼病,约占全部致盲原因的51%<sup>[7]</sup>。长期以来,人们一直认为生活方式及其导致的代谢性疾病对白内障的发病有重要影响。一项为期11a的跟踪观察研究表明,吸烟和饮酒等不良生活习惯会导致白内障的发病率年轻化,进而推断这些不良生活方式促使白内障的发生<sup>[8]</sup>。Yuan等<sup>[9]</sup>通过MR研究得出肥胖、2型糖尿病、高收缩压、吸烟可增加年龄相关性白内障风险的结论。然而,一项双样本MR研究表明,体质指数、2型糖尿病和高血压与白内障的发生并无关联,也没有足够的证据表明吸烟或饮酒与白内障有关<sup>[10]</sup>。此外,对于这些因素与不同部位白内障的关系,观察性研究和孟德尔随机化得出了不同的结论。约翰霍普金斯大学进行的一项观察性研究显示<sup>[8]</sup>,糖尿病和高收缩压是导致后囊下白内障的危险因素(RR分别为2.2和6.6)。随后,Lim等<sup>[11]</sup>利用MR分析,证实肥胖与皮质和后囊下白内障有关,但与核性白内障无关。以上偏差可能由于检测方法不同、样本量不够大、样本有重叠、受试人群不具普遍性等造成,提示我们尚需更合理的实验设计进行进一步分析研究,减小误差。

## 3 青光眼

青光眼(glaucoma)是仅次于白内障的第二大致盲眼病,也是不可逆性致盲的最主要病因<sup>[12]</sup>。目前,学者多对脂类代谢、咖啡因摄入以及近视等暴露因素与原发开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)的因果联系进行MR分析。

关于脂类代谢异常对青光眼的影响,观察性研究得出结论尚存争议<sup>[13-15]</sup>。Xu等<sup>[16]</sup>通过MR分析得出低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯与POAG无因果关系,即血脂水平与POAG无关的结论。Bao等<sup>[17]</sup>通过两样本MR分析216 257名欧洲参与者的基因序列得出结论,二十二碳六烯酸(DHA)等十项脂肪酸与POAG均无因果联系。Nusinovi等<sup>[18]</sup>通过两样本MR分析同样得出常规检查的血脂(HDL-C、LDL-C等)与POAG无关,除此之外,他们还发现小型高密度脂蛋白胆固醇HDL<sub>3</sub>-C与POAG有显著关联,HDL<sub>3</sub>-C水平越高,POAG发病率越低。

病理性眼压增高是青光眼的主要危险因素,而咖啡因对于眼压有重要影响。一项安慰剂对照、双盲试验<sup>[19]</sup>指出不常摄入咖啡因的人群在摄入咖啡因后可能造成眼压急剧升高。而一项随机对照试验<sup>[20]</sup>表明一杯咖啡(大约182mg咖啡因)的摄入对于健康人或是有青光眼家族史

的参与者均无显著影响。Li等<sup>[21]</sup>通过两样本MR分析得出结论,咖啡因摄入在基因层面上与POAG有关联,咖啡因摄入量越高,患POAG的风险越大。而Kim等<sup>[22]</sup>对英国生物样本库(UK Biobank)的数据进行MR分析后得出结论,习惯性咖啡因摄入不会增加患青光眼的风险,但会升高有易感基因者的眼压,增加有家族遗传病史者患青光眼的风险。综上所述,有青光眼,特别是POAG家族史的人群应注意咖啡因的摄入,注意监测眼压。

目前全球近视人口数量庞大,高度近视在年轻人群中发病率逐渐增高<sup>[23]</sup>。相关研究表明,近视是青光眼发病的重要影响因素。一项Meta分析<sup>[24]</sup>得出结论,近视者患POAG的概率约为非近视者的2倍。另有分析<sup>[25]</sup>得出近视程度与POAG的关联度为1.88(OR值),即近视每增加1.00D,患POAG的风险增加20%。Choquet等<sup>[26]</sup>通过设计两样本MR分析得出结论,近视患者患POAG风险更大,二者存在因果联系;与对照组相比,POAG患者中有高度近视的人更多;且在病因学上近视与POAG有共同遗传密码。Chong等<sup>[27]</sup>通过多种MR模型得出近视与IOP、POAG的双向因果联系,并提出对青光眼患者进行降眼压治疗可以对近视的治疗有一定益处。

## 4 葡萄膜疾病

前葡萄膜炎(anterior uveitis)包括虹膜炎、虹膜睫状体炎和前部睫状体炎三种类型,是葡萄膜炎的最常见类型。在病因学上,遗传因素对前葡萄膜炎的发病起到重要作用。有证据表明,急性前葡萄膜炎与人类白细胞抗原HLA-B27密切相关<sup>[28]</sup>。Meng等<sup>[29]</sup>通过双向MR设计、IVW等方法校正偏倚后得出克罗恩病、溃疡性结肠炎都会增加虹膜睫状体炎的发病风险,且发病机制上克罗恩病与虹膜睫状体炎关联更强;反之虹膜睫状体炎不会导致克罗恩病、溃疡性结肠炎发病风险升高,提示炎症性肠病患者应定期进行眼部检查,早期发现病情。Shu等<sup>[30]</sup>通过MR分析得出亚油酸可以预防幼年特发性关节炎相关虹膜睫状体炎,而花生四烯酸则会促使其发生。Lin等<sup>[31]</sup>通过两样本MR设计得出,低T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)表达水平或会对前葡萄膜炎起到保护作用。这些研究为前葡萄膜炎的发病机制提供更多可能,也为其病因学治疗指明新方向。

## 5 视网膜病变

**5.1 年龄相关性黄斑变性** 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是造成不可逆性视力永久性损害甚至致盲的最常见原因之一。依据临床表现和黄斑区病理改变可分为干性和湿性两种类型。研究表明,血脂代谢、屈光不正等对ARMD的发病影响较大。

自20世纪60年代被列为重要致病因素以来,脂类代谢对ARMD的影响一直是研究的热点。玻璃膜疣是干性ARMD的特征性表现,而脂类则是玻璃膜疣的重要组成成分

分<sup>[32]</sup>。观察性研究已证实 HDL-C 与 ARMD 的发病呈正相关<sup>[33-34]</sup>,但由于样本数量、干扰因子等原因,其他脂类成分如 LDL、甘油三酯等对 ARMD 的作用尚存在争议<sup>[35-36]</sup>。Fan 等<sup>[37]</sup>对 41 452 例参与者(欧洲 33 976 例,亚洲 7 476 例)的基因数据进行分析并得出结论,HDL-C 与 ARMD 有直接因果联系,*OR* 值为欧洲人 1.17,亚洲人 1.58。而 LDL-C 和甘油三酯与 ARMD 无直接关联。Burgess 等<sup>[38]</sup>通过两样本 MR 分析得出 HDL-C 是 ARMD 的危险因素,*OR* 值为 1.22,发病原因主要与血浆胆固醇酯转移蛋白(CETP)基因表达的抑制和变异有关,而脂肪酶(LIPC)基因变异可能起反作用。

研究表明,屈光不正与早、中期 ARMD 有关,且 *OR* 值较低(*OR* < 1);与晚期 ARMD 无显著联系<sup>[39-40]</sup>。另有研究<sup>[41-44]</sup>表明屈光不正中远视与 ARMD 患病呈正相关,而近视则为保护因素,即 ARMD 发病风险为远视 > 正视 > 近视。其发病率可能与眼轴长度、内皮细胞生长因子浓度、巩膜硬度有关。一项两样本 MR 分析显示,近视、远视与 ARMD 的因果关联很小,该研究对 126 个多态基因片段进行 IVW 分析,结果显示远视每增长 1.00 D,ARMD 患病率增加约 8%,*OR* 值为 1.08<sup>[45]</sup>。这些结论提示屈光不正特别是远视患者更要注意 ARMD 的发生,定期检查。

与此同时,Kuan 等<sup>[46]</sup>通过设计两样本 MR 分析得出抽烟、喝酒会增加患 ARMD 风险,而戒烟则会降低患病风险。刘钊等<sup>[47]</sup>以 IVW 为主要研究方法得出 2 型糖尿病与渗出性 ARMD 存在因果联系,是其危险因素,而与萎缩性 ARMD 无明显联系。Han 等<sup>[48]</sup>通过全基因组分析(GWAS)得出血清 C 反应蛋白升高,各亚型 ARMD 患病率都升高的结论。这些结论揭示了更多易感因素,为 ARMD 的预防做出贡献。

**5.2 糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,分为非增生型(NPDR)和增生型(PDR)两种,高血压、高血糖、血脂异常等均为其危险因素<sup>[49]</sup>。有研究<sup>[50]</sup>进行 5 a 随访后得出结论,雷珠单抗治疗的患者黄斑水肿性视力下降和视野缺损的发生率更低。Shi 等<sup>[51]</sup>通过双向双样本 MR 分析得出 2 种上游调控因子:白介素-8(IL-8)和重组人干细胞生长因子 β(SCGFβ),以及 6 种下游影响因子会增加患 PDR 风险。Skol 等<sup>[52]</sup>利用 MR 分析确定血糖反应基因座与 DR 有关联,肿瘤抑制基因滤泡蛋白(FLCN)基因座为 DR 易感基因。Liu 等<sup>[53]</sup>则从肠道微生物入手,通过 GWAS 和 MR 研究得出克里斯藤森菌(christensenellaceae)、消化球菌科(peptococcaceae)等菌群与 DR 发病有因果联系。这些致病因素或可成为 DR 的生物标志物,并为其治疗方法的设计提出更多可能。

## 6 近视

近视(myopia)的患病人数在全球范围内激增。东亚和东南亚地区,青年人群的近视率高达 80%–90%,且有 10%–20%为高度近视<sup>[54]</sup>。到本世纪末,近视患者可达全球人口的三分之一<sup>[55]</sup>。

教育一直被认为是近视的重要致病因素。Morgan 等<sup>[56]</sup>指出 MR 可用于研究受教育年限与近视患病率升高间的因果关系,而随机临床试验已证实一定的户外活动时间是其重要的保护因素。此外,电子产品的大规模使用、父母患近视等都是个体发生近视的危险因素。Mountjoy

等<sup>[57]</sup>通过设计双向 MR 分析探究教育时间与屈光不正之间的因果关系,并得出结论,受教育时间延长是近视的风险因素,具体表现为每多受 1 a 教育,近视程度增加 -0.27 D。Plotnikov 等<sup>[58]</sup>则通过 MR 分析得出,远视与受教育的关系是非线性的,且轻度远视并不会影响主要的受教育程度。

Li 等<sup>[59]</sup>通过设计两样本 MR 分析得出脂联素水平下降及糖化血红蛋白(HbA1c)水平的升高会使近视发病率升高,提示严格的血糖控制可以控制近视的发展。Cuellar-Partida 等<sup>[60]</sup>通过 MR 分析,将与 25(OH)D 水平有关的 SNP 作为工具变量,排除了以往研究中户外运动的影响,探究维生素 D 缺乏本身是否影响近视的发生,得出在不受户外运动干扰的前提下,维生素 D 缺乏与近视程度无关的结论。此外,一项单样本 MR 分析表明,正常偏低的出生体质量与近视有因果关联,但关联很小<sup>[61]</sup>。

## 7 小结和展望

病因学研究是医学科研的重要部分,风险因素的确定是采取有效措施对因治疗、预防、提高患者生存质量的关键。随机对照试验具有较强的证据级别,被比作建立因果关系的“金标准”,却因其高成本、可能存在伦理道德问题等因素受到限制。观察性研究中得出环境因素与疾病之间的相关性很容易,但判断他们之间具有因果性却颇为困难。主要在于:(1)外界环境存在潜在干扰因素未被控制;(2)本不具有因果关联的两个事物因表现出相关性而使结论的得出受到干扰,即无法排除体系中具有“假因果”的混杂因素;(3)因果关联不仅包含由因到果还包括由果溯因,即不能排除反向因果的存在。尽管混杂因素可以通过回归模型消除,倘其未被观测到,或数量太大时,回归分析也难以得到完全不受偏倚影响的结论。同时,由于反向因果会使因变量与自变量同时变化,常规的回归分析无法得出结果。MR 分析一方面可以较好地规避上述实际操作中的问题,仅通过受试者的基因数据即可开展研究,数据采集不受限;另一方面可以避免反向因果、外界混杂因素的干扰,较为准确地判断暴露因素与结局间的因果联系,因此被广泛用于眼科学及其他医学领域。同时,眼部疾病种类繁多,MR 分析还可用于识别眼科疾病中不明确危险因素。

MR 的应用为眼科发病机制的研究提供了新的思路,其在眼科学研究中有着无可替代的地位。但是由于受试者的种族、基因种类数目的局限性,现阶段 MR 在眼病中的应用范围有限且仅停留于病因研究,缺少对于复杂疾病的病理生理学及相关转化性研究,如药物靶标筛选的转化,难以为临床实际所用。但 MR 用于指导病因学研究方兴未艾,将全基因组关联分析与蛋白组学、代谢组学为代表的多组学分析相结合,以确定致病基因及潜在干预靶点,或可成为 MR 在眼病学应用的新思路。

## 参考文献

- [1] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*, 2008, 27(8):1133–1163.
- [2] Davey Smith G, Ebrahim S. What can Mendelian randomisation tell us about modifiable behavioural and environmental exposures? *BMJ*, 2005, 330(7499):1076–1079.
- [3] Zhou W, Cai J, Li Z, et al. Association of atopic dermatitis with conjunctivitis and other ocular surface diseases: A bidirectional two-

sample Mendelian randomization study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024,38(4):769.

[4] Liu KC, Cai YJ, Song K, et al. Clarifying the effect of gut microbiota on allergic conjunctivitis risk is instrumental for predictive, preventive, and personalized medicine: a Mendelian randomization analysis. *EPMA J*, 2023,14(2):235-248.

[5] Li YJ, Li QX, Cao ZQ, et al. The causal association of polyunsaturated fatty acids with allergic disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr*, 2022,9:962787.

[6] Zhang XY, Zhang RL, Zhang YF, et al. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and allergic diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Psychiatry*, 2023,14:1185088.

[7] Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*, 2012,96(5):614-618.

[8] Hiller R, Sperduto RD, Ederer F. Epidemiologic associations with nuclear, cortical, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol*, 1986,124(6):916-925.

[9] Yuan S, Wolk A, Larsson SC. Metabolic and lifestyle factors in relation to senile cataract: a Mendelian randomization study. *Sci Rep*, 2022,12(1):409.

[10] Jiang C, Melles RB, Sangani P, et al. Association of behavioral and clinical risk factors with cataract: a two-sample Mendelian randomization study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(10):19.

[11] Lim LS, Tai ES, Aung T, et al. Relation of age-related cataract with obesity and obesity genes in an Asian population. *Am J Epidemiol*, 2009,169(10):1267-1274.

[12] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006,90(3):262-267.

[13] Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2011,118(7):1318-1326.

[14] Yokomichi H, Kashiwagi K, Kitamura K, et al. Evaluation of the associations between changes in intraocular pressure and metabolic syndrome parameters: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Open*, 2016,6(3):e010360.

[15] Lin HC, Chien CW, Hu CC, et al. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology*, 2010,117(11):2088-2095.

[16] Xu MQ, Li SG, Zhu JD, et al. Plasma lipid levels and risk of primary open angle glaucoma: a genetic study using Mendelian randomization. *BMC Ophthalmol*, 2020,20(1):390.

[17] Bao J, Yang Z, Zheng SF, et al. Circulating fatty acids and risk of primary open-angle glaucoma: a Mendelian randomization study. *Gene*, 2022,811:146078.

[18] Nusinovi S, Li HT, Thakur S, et al. High-density lipoprotein 3 cholesterol and primary open-angle glaucoma: metabolomics and Mendelian randomization analyses. *Ophthalmology*, 2022,129(3):285-294.

[19] Vera J, Redondo B, Molina R, et al. Effects of caffeine on intraocular pressure are subject to tolerance: a comparative study between low and high caffeine consumers. *Psychopharmacology*, 2019,236(2):811-819.

[20] Jiwani AZ, Rhee DJ, Brauner SC, et al. Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial. *Eye*, 2012,26(8):1122-1130.

[21] Li X, Cheng SM, Cheng JD, et al. Habitual coffee consumption increases risk of primary open-angle glaucoma: a Mendelian randomization study. *Ophthalmology*, 2022,129(9):1014-1021.

[22] Kim J, Aschard H, Kang JH, et al. Intraocular pressure, glaucoma, and dietary caffeine consumption: a gene-diet interaction study from the UK biobank. *Ophthalmology*, 2021,128(6):866-876.

[23] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*, 2018,62:134-149.

[24] Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, et al. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2011,118(10):1989-1994.e2.

[25] Ha A, Kim CY, Shim SR, et al. Degree of myopia and glaucoma risk: a dose-response meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2022,236:107-119.

[26] Choquet H, Khawaja AP, Jiang C, et al. Association between myopic refractive error and primary open-angle glaucoma: a 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Ophthalmol*, 2022,140(9):864-871.

[27] Chong RS, Li HT, Cheong AJY, et al. Mendelian randomization implicates bidirectional association between myopia and primary open-angle glaucoma or intraocular pressure. *Ophthalmology*, 2023,130(4):394-403.

[28] Huang XF, Brown MA. Progress in the genetics of uveitis. *Genes Immun*, 2022,23:57-65.

[29] Meng Y, Tan ZB, Liu C, et al. Association between inflammatory bowel disease and iridocyclitis: a Mendelian randomization study. *J Clin Med*, 2023,12(4):1282.

[30] Shu QX, Zhao CY, Yu J, et al. Causal analysis of serum polyunsaturated fatty acids with juvenile idiopathic arthritis and ocular comorbidity. *Eur J Clin Nutr*, 2023,77(1):75-81.

[31] Lin D, Zhu RC, Tang C, et al. Association of TIM-3 with anterior uveitis and associated systemic immune diseases: a Mendelian randomization analysis. *Front Med*, 2023,10:1183326.

[32] Lin JB, Halawa OA, Husain D, et al. Dyslipidemia in age-related macular degeneration. *Eye*, 2022,36:312-318.

[33] Wang YF, Wang MX, Zhang XQ, et al. The association between the lipids levels in blood and risk of age-related macular degeneration. *Nutrients*, 2016,8(10):663.

[34] Colijn JM, den Hollander AI, Demirkan A, et al. Increased high-density lipoprotein levels associated with age-related macular degeneration: evidence from the EYE-RISK and European eye epidemiology consortia. *Ophthalmology*, 2019,126(3):393-406.

[35] Sim RZH, Tham YC, Betzler BK, et al. Relationships between lipid-related metabolites and age-related macular degeneration vary with complement genotype. *Ophthalmol Sci*, 2022,2(4):100211.

[36] Klein R, Myers CE, Buitendijk GH, et al. Lipids, lipid genes, and incident age-related macular degeneration: the three continent age-related macular degeneration consortium. *Am J Ophthalmol*, 2014,158(3):513-524.e3.

[37] Fan Q, Maranville JC, Fritsche L, et al. HDL-cholesterol levels and risk of age-related macular degeneration: a multiethnic genetic study using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol*, 2017,46(6):1891-1902.

[38] Burgess S, Davey Smith G. Mendelian randomization implicates high-density lipoprotein cholesterol-associated mechanisms in etiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2017,124(8):1165-1174.

[39] Lin SC, Singh K, Chao DL, et al. Refractive error and the risk of age-related macular degeneration in the South Korean population. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2016,5(2):115-121.

- [40] Lee K, Kwon JW, Jahng WJ, et al. Age – and sex – based evaluation of the association between refractive error and age – related macular degeneration in the Korean population. *PLoS One*, 2020, 15 (1):e0228468.
- [41] Pan CW, Cheung CY, Aung T, et al. Differential associations of myopia with major age – related eye diseases: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology*, 2013, 120(2):284–291.
- [42] Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, et al. Refractive errors and age – related macular degeneration: a systematic review and meta – analysis. *Ophthalmology*, 2013, 120(10):2058–2065.
- [43] Lavanya R, Kawasaki R, Tay WT, et al. Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age – related macular degeneration; the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(12):6247–6252.
- [44] Quigley MG, Powell I, Wittich W. Increased axial length corresponds to decreased retinal light dose: a parsimonious explanation for decreasing AMD risk in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (10):3852–3857.
- [45] Wood A, Guggenheim JA. Refractive error has minimal influence on the risk of age – related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *Am J Ophthalmol*, 2019, 206:87–93.
- [46] Kuan V, Warwick A, Hingorani A, et al. Association of smoking, alcohol consumption, blood pressure, body mass index, and glycemic risk factors with age – related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(12):1299–1306.
- [47] 刘钊, 王秋元, 谢任, 等. 2 型糖尿病与年龄相关性黄斑变性之间的因果关系: 一项孟德尔随机化研究. *国际眼科杂志*, 2023, 23 (9):1573–1577.
- [48] Han XK, Ong JS, An JY, et al. Using Mendelian randomization to evaluate the causal relationship between serum C – reactive protein levels and age – related macular degeneration. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(2):139–146.
- [49] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet Lond Engl*, 2010, 376:124–136.
- [50] Gross JG, Glassman AR, Liu DN, et al. Five – year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(10):1138–1148.
- [51] Shi QQ, Wang QS, Wang ZQ, et al. Systemic inflammatory regulators and proliferative diabetic retinopathy: abidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol*, 2023, 14:1088778.
- [52] Skol AD, Jung SC, Sokovic AM, et al. Integration of genomics and transcriptomics predicts diabetic retinopathy susceptibility genes. *Elife*, 2020, 9:e59980.
- [53] Liu KC, Zou J, Fan HM, et al. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*, 2022, 13:930318.
- [54] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62:134–149.
- [55] Dolgin E. The myopia boom. *Nature*, 2015, 519:276–278.
- [56] Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, et al. IMI risk factors for myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(5):3.
- [57] Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by Mendelian randomisation. *BMJ*, 2018, 361:k2022.
- [58] Plotnikov D, Sheehan NA, Williams C, et al. Hyperopia is not causally associated with a major deficit in educational attainment. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(12):34.
- [59] Li FF, Zhu MC, Shao YL, et al. Causal relationships between glycemic traits and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(3):7.
- [60] Cuellar – Partida G, Williams KM, Yazar S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and myopic refractive error: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6):1882–1890.
- [61] Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association between birth weight and refractive error in adulthood: a Mendelian randomisation study. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(2):214–219.