

基于双样本孟德尔随机化探讨结直肠癌与常见精神类疾病的因果关系

姚源¹, 杨明泽¹, 李晨¹, 程海波^{1,2}

Causal Relationship Between Colorectal Cancer and Common Psychiatric Disorders: A Two-sample Mendelian Randomization Study

YAO Yuan¹, YANG Mingze¹, LI Chen¹, CHENG Haibo^{1,2}

1. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing 210023, China

Corresponding Author: CHENG Haibo, E-mail: haibocheng@njucm.edu.cn

Abstract: Objective To elucidate the causal relationships between colorectal cancer (CRC) and prevalent psychiatric disorders through a two-sample Mendelian randomization approach. **Methods** Utilizing publicly available genome-wide association study data, we explored the connections between CRC and various psychiatric disorders, including depression, anxiety, bipolar disorder, and schizophrenia. We applied three statistical analyses: inverse variance weighting, MR-Egger, and median weighting. Sensitivity analyses were conducted to ensure the reliability and validity of the results. **Results** Inverse variance weighting analysis showed no significant links between CRC and depression ($P=0.090$), anxiety ($P=0.099$), or schizophrenia ($P=0.899$). Conversely, a significant inverse relationship was found with bipolar disorder ($P=0.010$). **Conclusion** No causal connection exists between CRC and the psychiatric conditions of depression, anxiety, or schizophrenia. However, CRC may have a causal association with a reduced risk of bipolar disorder, further supporting the existence of the gut-brain axis.

Key words: Colorectal cancer; Depression; Anxiety; Bipolar disorder; Schizophrenia; Mendelian randomization; Gut-brain axis

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 基于双样本孟德尔随机化 (Two-Sample MR) 分析结直肠癌与常见精神类疾病的因果关系。**方法** 依托于公共数据库中结直肠癌与精神类疾病的GWAS数据, 通过逆方差加权、MR-Egger和中位数加权三种方法评估结直肠癌与抑郁症、焦虑症、双相情感障碍和精神分裂症之间的关系, 最后通过敏感性分析评估结论的可信度和稳健性。**结果** 逆方差加权显示结直肠癌与抑郁症 ($P=0.090$)、焦虑症 ($P=0.099$)、精神分裂症 ($P=0.899$) 之间没有因果关系; 但与双相情感障碍风险降低存在因果关系 ($P=0.010$)。**结论** 结直肠癌与抑郁症、焦虑症和精神分裂症无因果关系, 但结直肠癌与双相情感障碍风险降低可能存在因果关联, 同时印证了肠-脑轴的存在。

关键词: 结直肠癌; 抑郁症; 焦虑症; 双相情感障碍; 精神分裂症; 孟德尔随机化; 肠-脑轴

中图分类号: R735.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是威胁人类健康的重要疾病之一, 其发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均位居第三^[1]。据估计, 全世界已有超

过535万CRC患者, 给社会带来了愈发沉重的经济负担和日益严峻的公共卫生挑战^[2]。随着现代医学对恶性肿瘤疾病认识的深入, 肿瘤的治疗与预后较前已有显著的进步。与此同时, 肿瘤患者的生活质量、心理状况也愈发被重视。已有多项研究表明, 肿瘤诊断往往给患者带来巨大的心理压力和负性心理症状, 甚则并发焦虑、抑郁等精神类疾病; 而合并精神类疾病也影响肿瘤患者的治疗效果和治疗依从性, 进而影响疾病预后^[3-5]。在CRC的诊疗过程中, 对癌症复发的担忧、身体形象的改变、肠道功能的障碍等多种因素致使结直肠癌患者可能长期存

收稿日期: 2024-11-17; 修回日期: 2025-03-21

作者单位: 1. 210023 南京, 南京中医药大学第一临床医学院; 2. 210023 南京, 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心

通信作者: 程海波, 男, 博士, 教授, 主要从事中医药防治恶性肿瘤研究, E-mail: haibocheng@njucm.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3329-2225

作者简介: 姚源, 男, 硕士在读, 主要从事中医药防治恶性肿瘤研究, ORCID: 0009-0003-1162-5751

在精神健康障碍^[6-7]。一项Meta研究^[8]结果表明：CRC的诊断、经历与精神类疾病的发生存在正相关性，且类似的精神类疾病严重影响了患者的生活质量和疾病预后^[9]。近期的几项孟德尔遗传学研究均将抑郁症、精神分裂症等精神类疾病作为CRC的危险因素^[10-11]，而CRC是否会直接增加精神类疾病的风险仍未知。

孟德尔随机化（Mendelian randomisation, MR）利用与暴露因素具有强相关的遗传变异作为工具变量，来评估暴露因素与结局之间的因果关系。相较于观察性研究，它不易受传统固有偏倚和反向因果关系的影响，在揭示暴露与结局的关系方面具有明显优势^[12]。本研究中，我们应用双样本孟德尔随机化（Two-sample Mendelian randomization, Two-sample MR），以规模巨大的全基因组关联研究（Genome-wide association study, GWAS）中CRC、抑郁症、焦虑症、双相情感障碍和精神分裂症的汇总数据为基础，探讨CRC与这4种常见精神类疾病的因果关系。

1 资料与方法

由于本研究是对已收集和公布数据的重新分析，因此无需额外的伦理审批。

1.1 与结直肠癌相关的遗传变异

研究设计概要见图1。CRC的GWAS数据来自英国数据库MRC-IEU（<https://github.com/MRCIEU>）的数据集。该数据集的样本来自470 002例欧洲人：其中CRC患者6 581例和对照者463 421例，包含单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphisms, SNPs）24 182 361个。MR要求从暴露数据集中筛选作为工具变量（Instrumental variables, IV）的SNPs应满足以下三个基本假设^[13]：（1）IV与暴露因素密切相关；（2）IV与其他混杂因素无关；（3）IV除暴露方式外与结局无关。我们设定SNPs的筛

选标准为 $P < 5 \times 10^{-8}$ ，且等位基因频率大于0.01。为了识别独立变异，我们剔除了这些SNPs的连锁不平衡（ $R^2 < 0.01$ ，聚焦距离 $> 10\ 000\text{ kb}$ ），其中 R^2 表示SNPs在暴露数据中所解释的变异所占比例^[14]。经筛选，共有30个SNP与CRC显著相关，具体信息见表1。为了保证所筛选的SNPs对于CRC的风险有强相关性，我们定义 $F > 10$ 表明不存在弱工具偏倚^[14]。经计算，研究中涉及的SNPs符合要求，支持该工具对CRC有很强的预测能力。

1.2 抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、精神分裂症及危险因素的GWAS数据

为了避免样本重叠，我们选取的精神类疾病GWAS数据尽可能来自不同的机构，研究中涉及的GWAS数据见表2。我们将工具变量，即与CRC相关的30个SNPs从相应的精神类疾病GWAS中进行筛选，并提取它们的效应大小和标准误。为了解CRC是否通过其他危险因素对精神类疾病起到中介作用，搜索Phenosanner数据库（<http://www.phenosanner.medschl.cam.ac.uk/>）以排除潜在的多效性工具变量，如我们所熟知的吸烟、较差的睡眠质量、虚弱的体质等^[15-17]。

1.3 MR分析

运用逆方差加权（IVW）、MR-Egger和加权中位数（WME）方法进行MR分析，三种分析方法基于不同的基本假设，能够互相补充，使得出的结论更加可靠。

首先，IVW假设所有的IV均为有效，并在回归截距固定为0的约束下获得的结论，是MR中最常用的方法^[18]。尽管我们已经通过检索Phenosanner数据库尽可能排除与混杂相关的SNPs，但仍有未知的混杂因素可能对结果产生偏倚，所以我们加入MR-Egger和WME方法作为补充方法。MR-Egger假设100%的遗传变异都是无效IV，并且通过添加截距项解释IVW估计值中的异质性^[19]；而WME假设

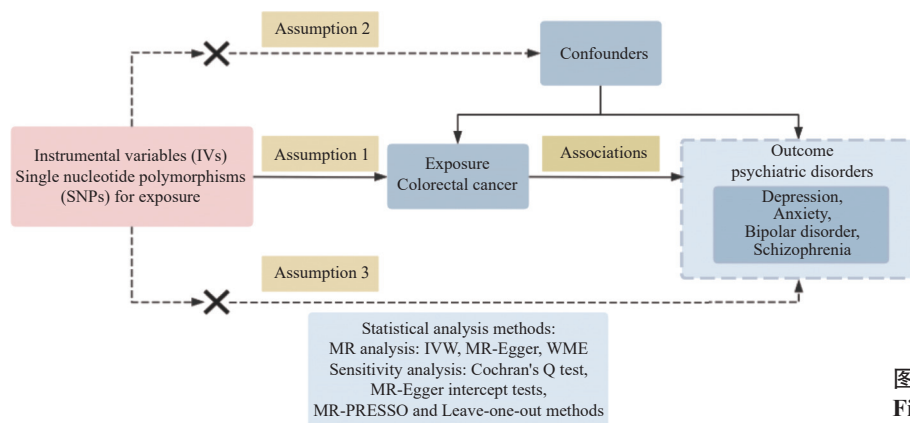


图1 研究设计概要
Figure 1 Outline of the study design

表 1 与结直肠癌相关的30个SNPs
Table 1 Thirty SNPs associated with colorectal cancer (CRC)

SNP	EA	beta	SE	P
rs4546885	G	0.072 8	0.012 3	3.24E-09
rs12025420	G	-0.106 9	0.014 1	3.41E-14
rs57064586	A	0.096 5	0.015 3	2.84E-10
rs2853672	C	-0.086 5	0.012 5	4.52E-12
rs1445011	T	-0.111 0	0.017 8	4.49E-10
rs7722513	C	0.110 6	0.013 1	3.10E-17
rs3735491	C	0.084 9	0.015 6	5.26E-08
rs2511653	C	0.091 2	0.013 6	2.00E-11
rs6983267	G	0.155 2	0.012 5	2.14E-35
rs10811654	A	0.073 6	0.012 2	1.61E-09
rs10971921	G	-0.085 6	0.014 5	3.56E-09
rs72777082	G	0.125 7	0.012 8	9.21E-23
rs704017	A	-0.088 7	0.012 6	1.93E-12
rs12241008	T	-0.118 3	0.0160	1.43E-13
rs10832544	A	-0.068 1	0.012 4	3.98E-08
rs7130173	A	0.093 1	0.013 1	1.19E-12
rs12822620	C	-0.113 7	0.016 3	3.05E-12
rs11108173	T	0.074 1	0.013 5	4.04E-08
rs8001158	T	-0.127 4	0.020 2	2.85E-10
rs8022952	C	-0.079 8	0.013 2	1.49E-09
rs79207432	G	-0.168 6	0.022 5	6.71E-14
rs2439411	G	-0.103 6	0.017 9	7.14E-09
rs1078643	G	-0.089 0	0.014 6	1.09E-09
rs76409885	C	-0.086 7	0.013 5	1.34E-10
rs11874392	A	0.157 3	0.012 6	9.11E-36
rs28570619	G	0.162 6	0.027 9	5.61E-09
rs2423154	G	0.088 4	0.015 3	7.57E-09
rs6086194	T	-0.103 5	0.013 8	6.38E-14
rs6066825	A	0.094 3	0.012 9	2.67E-13
rs2427313	G	0.100 3	0.016 5	1.21E-09

Notes: EA: effect allele; Beta: effect size; SE: standard error of beta.

50%的权重来自有效的IV，能够在更广泛的条件下得出更可靠的估计^[20]。若上述3种方法在暴露与结局的因果关系推断中得出相同结论，我们认为该结果是可靠的。若IVW分析结果与其他方法结论不一致，则设置更为严格的工具变量P的阈值^[21]，近期其他MR研究有类似的做法^[22]。若结果仍不一致但三种MR方法所得出的beta值方向一致，我们同样认为该结果可靠。

所有统计分析由R软件包中的“TwoSample MR”执行。

1.4 敏感性分析

本研究中涉及的敏感性分析方法如下：（1）

表 2 本研究中涉及的GWAS数据细节
Table 2 Details of GWAS data included in the study

Phenotype	Consortium	Participation	Web source
Colorectal cancer	MRC-IEU	470 002	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90018808/
Depression	MRC-IEU	462 933	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-12064/
Anxiety	Neale Lab Consortium	361 194	http://www.nealelab.is/
Bipolar disorder	PGC	413 466	https://pgc.unc.edu/
Schizophrenia	PGC	320 404	https://pgc.unc.edu/

若IVW和MR-Egger的Cochran’s Q的P<0.05表示存在潜在的异质性^[23]；（2）MR-Egger回归中的截距<0.05表示存在多效性^[24]；（3）利用“留一法”评估是否存在单个SNPs对结果有较大影响；（4）MR-PRESSO评估是否存在某个纳入的SNPs存在显著的异常值^[25]。

2 结果

2.1 MR分析

IVW显示CRC与抑郁症、焦虑症、精神分裂症之间没有因果关系。MR-Egger分析方法显示没有证据表明IVW与抑郁症、焦虑症、精神分裂症之间存在因果关系。WME对于CRC与抑郁症、焦虑症、精神分裂症的因果关系推断与IVW、MR-Egger结论一致，见表3、图2A~F。因此，MR分析没有观察到CRC与抑郁症、焦虑症、精神分裂症之间存在因果关联。

值得注意的是，IVW显示CRC与双相情感障碍风险降低存在显著的因果关联，然而MR-Egger和WME不支持这一结论，见表3。基于这一结果，我们将工具变量P的筛选标准减小至 1×10^{-8} ^[21]，共纳入18个SNPs，重新分析后的IVW和其他分析方法的beta值方向一致，见表4、图2G、2H，结果表明CRC与双相情感障碍风险降低之间存在因果关系。

2.2 敏感性分析

CRC与4种精神类疾病的敏感性分析中，IVW和MR-Egger的Cochran’s QP值均大于0.05，未发现明显异质性；MR-Egger回归中的截距接近于0，不支持多效性的存在。MR-PRESSO显示纳入的SNPs无显著的异常值。“留一法”表明剔除任一SNP后，剩余SNPs的分析结果与纳入全部SNPs的分析结果相似。根据图2显示，剔除任一SNP后对整体结果不存在较大影响和偏倚，提示稳健性评估和一致性检查良好，不支持潜在水平多效性的存在，增强了推断的可信度。

3 讨论

有研究报告了CRC与精神类疾病之间的关系，

表 3 结直肠癌与抑郁症、焦虑症、双相情感障碍和精神分裂症之间的因果关系

Table 3 Causal relationships between CRC and depression, anxiety, bipolar disorder, and schizophrenia

Exposure/Outcome	Method	P	OR	95%CI
CRC/Depression	IVW	0.090	0.995	0.995-1.000
	MR-Egger	0.542	0.991	0.991-1.018
	WME	0.959	0.996	0.996-1.004
CRC/Anxiety	IVW	0.099	1.001	1.000-1.001
	MR-Egger	0.591	1.001	0.998-1.004
	WME	0.361	1.000	1.000-1.001
CRC/Bipolar disorder	IVW	0.008	0.937	0.894-0.983
	MR-Egger	0.119	0.834	0.672-1.036
	WME	0.158	0.951	0.887-1.020
CRC/Schizophrenia	IVW	0.899	1.003	0.960-1.047
	MR-Egger	0.758	1.033	0.844-1.265
	WME	0.274	0.972	0.924-1.023

脑-肠轴在其中发挥重要作用。通过文献检索，其可能的机制有以下几点：（1）肠道微生物群的作用：肠道微生物群是栖息在人类消化道中的复杂微生物群落，与宿主共生，被认为是肠-脑轴重要的信号调节器，其产生的代谢物可直接或间接作用于

中枢神经系统（central nervous system, CNS）。其中，微生物群发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸自肠道吸收进入全身循环并穿过血脑屏障，可以调节神经递质和神经营养因子的管腔浓度，从而在CNS中调节神经元的兴奋性，对大脑结构和功能产生急慢性影响^[26]。另有研究表明，CRC中短链脂肪酸和产生短链脂肪酸的细菌丰度明显降低^[27]，提示肠道菌群失调可能与多种神经精神类疾病的发生发展相关^[28-29]。（2）免疫系统和炎症反应的介导：肠道黏膜免疫系统的防御病原体和促进组织修复作用对于维持肠道稳态具有重要作用，先天性免疫中的巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等和适应性免疫中的T淋巴细胞和B淋巴细胞均在其中扮演着重要角色^[30]。CRC肿瘤微环境中免疫细胞及其产生的细胞因子，可以对CNS的免疫调节和炎症反应产生影响。已有证据显示CRC所产生的全身性炎症反应，可能通过促炎因子和炎症反应导致精神类疾病的发生，神经生长因子的水平降低、多巴胺的下游形成减少可能是引起精神类症状的机制^[31]，且更强的炎症反应（CRP>3 mg/L）与更严重的精神类症状相

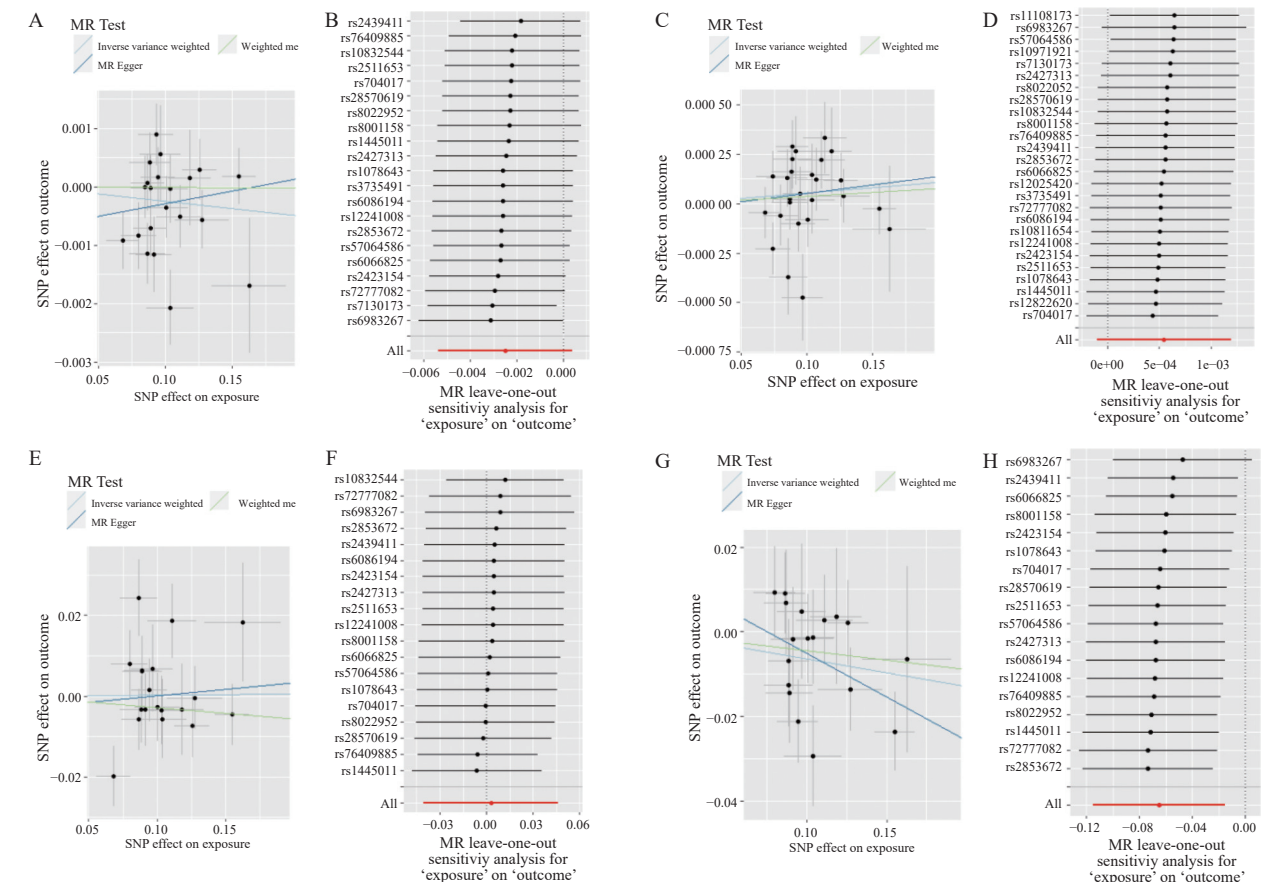


图 2 CRC与抑郁症(A、B)、焦虑症(C、D)、双相情感障碍(E、F)及精神分裂症(G、H)两样本MR分析结果散点图和留一法分析结果

Figure 2 Scatter plot of two-sample MR results and leave-one-out method analysis of CRC with depression (A, B), anxiety (C, D), bipolar disorder (E, F), and schizophrenia (G, H)

表 4 IVs调整后结直肠癌与双相情感障碍之间的因果关系
Table 4 Causal relationship between CRC and bipolar disorder after adjusting for IVs

Exposure/ Outcome	Method	β	P	OR	95%CI
CRC/ Bipolar Disorder	IVW	-0.065	0.010	0.937	0.892-0.985
	MR-Egger	-0.205	0.118	0.815	0.639-1.039
	WME	-0.045	0.228	0.956	0.889-1.028

关^[32]。(3)肿瘤细胞相关代谢产物的影响：肿瘤不是单纯由同质恶性细胞形成的，而是一组异质细胞群，并产生复杂的肿瘤相关代谢产物。其中缺氧肿瘤微环境所生成的乳酸可作用于神经元并影响其功能、促使其凋亡，可能对精神类疾病的发生有所关联。

虽然已有报道提出CRC可能影响精神类疾病的相关机制，但其因果关系尚未明确。本研究聚焦于CRC患者心理健康问题，是首个探讨CRC与4种常见精神类疾病之间因果关系的研究。借助于公开数据库中的GWAS数据，我们确定了30个与CRC相关的SNPs，使用3种MR分析方法得出结论并相互补充，同时凭借多种敏感性分析确保结果的可信度和稳健性。最终，我们的数据不支持CRC与抑郁症、焦虑症和精神分裂症之间存在直接的因果关系，先前的观察性研究可能受到反向因果等固有偏倚的影响。

本研究结果提示结直肠癌与双相情感障碍风险降低存在因果关系，这印证了肠-脑轴的存在，但尚未有比较权威的文献对二者进行观察性或相关的机制研究。过去的研究报道了双相情感障碍与患癌风险增加相关。双相情感障碍的生物学机制尚不清楚，该疾病可能引起DNA的甲基化、神经营养因子的改变、线粒体功能障碍、免疫炎症失衡、昼夜节律异常等多种反应^[33-38]。结直肠癌的发生和发展可能通过肠-脑轴与中枢神经系统发挥神经免疫相互作用，从而表现为双相情感障碍风险降低，数量庞大的肠道微生物或许在其中扮演了重要角色^[39-40]。未来需要通过大规模的前瞻性队列研究阐释其可能的机制。

我们希望通过此研究，能够引起相关部门对CRC患者心理健康问题的重视，形成更完善的癌症患者生物-心理-社会诊疗模式。很大一部分的CRC患者在疾病发展过程中出现了具有临床意义的痛苦，疾病的诊治经历对个人形象、家庭经济、社会层面等多方面的影响，使患者长期处于情绪压抑的状态，对心理健康造成负面影响，容易诱发各种

精神类疾病^[41]。根据CRC疾病轨迹中不同的截点，对患者进行相关心理、精神类疾病筛查，施以不同的标准化心理健康干预可能是公共卫生政策改革的方向。

本研究存在一定的局限性：第一，所有GWAS数据均来自于欧洲人口，其结论是否在其他地区适用需要进一步的研究；第二，CRC不同的疾病阶段、病理分期以及是否存在造口等个体差异都对患者的心理健康有不同影响，某阶段的CRC对精神类疾病或有直接的因果关联；第三，未关注更多的精神类疾病，如神经性厌食、物质使用障碍等。

总之，我们的研究显示CRC不会直接影响抑郁症、焦虑症和精神分裂症的发病率，但CRC与双相情感障碍风险降低可能存在因果关联，同时印证了肠-脑轴的存在。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.

[2] Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(10): 101174.

[3] Wang YH, Li JQ, Shi JF, *et al*. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487-1499.

[4] Oberoi S, Garland A, Yan AP, *et al*. Mental Disorders Among Adolescents and Young Adults With Cancer: A Canadian Population-Based and Sibling Cohort Study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(13): 1509-1519.

[5] Herweijer E, Wang J, Hu K, *et al*. Overall and Cervical Cancer Survival in Patients With and Without Mental Disorders[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(9): e2336213.

[6] Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(8): 883-893; quiz 894.

[7] Marventano S, Forjaz M, Grosso G, *et al*. Health related quality of life in colorectal cancer patients: state of the art[J]. *BMC Surg*, 2013, 13(Suppl 2): S15.

[8] Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, *et al*. Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(11): 8751-8766.

[9] Lloyd S, Baraghoshi D, Tao R, *et al*. Mental Health Disorders are More Common in Colorectal Cancer Survivors and Associated With Decreased Overall Survival[J]. *Am J Clin Oncol*, 2019, 42(4): 355-362.

[10] Kim S, Nam S. The causal relationship of colorectal cancer on schizophrenia: A Mendelian randomization study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(40): e35517.

[11] Wu E, Ni JT, Xie T, *et al*. Noncausal effects of genetic predicted

- depression and colorectal cancer risk: A Mendelian randomization study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(34): e30177.
- [12] Taylor AE, Davies NM, Ware JJ, *et al.* Mendelian randomization in health research: using appropriate genetic variants and avoiding biased estimates[J]. *Econ Hum Biol*, 2014, 13(100): 99-106.
- [13] Zheng J, Baird D, Borges MC, *et al.* Recent Developments in Mendelian Randomization Studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345.
- [14] Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740-752.
- [15] Mendelsohn CP, Kirby DP, Castle DJ. Smoking and mental illness. An update for psychiatrists[J]. *Australas Psychiatry*, 2015, 23(1): 37-43.
- [16] Hertenstein E, Benz F, Schneider CL, *et al.* Insomnia-A risk factor for mental disorders[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13930.
- [17] Pearson E, Siskind D, Hubbard RE, *et al.* Frailty and severe mental illness: A systematic review and narrative synthesis[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 147: 166-175.
- [18] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [19] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [20] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, *et al.* Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [21] Ong JS, MacGregor S. Implementing MR-PRESSO and GCTA-GSMR for pleiotropy assessment in Mendelian randomization studies from a practitioner's perspective[J]. *Genet Epidemiol*, 2019, 43(6): 609-616.
- [22] Chen X, Kong J, Diao X, *et al.* Depression and prostate cancer risk: A Mendelian randomization study[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(23): 9160-9167.
- [23] Cohen JF, Chalumeau M, Cohen R, *et al.* Cochran's Q test was useful to assess heterogeneity in likelihood ratios in studies of diagnostic accuracy[J]. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(3): 299-306.
- [24] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [25] Verbanck M, Chen CY, Neale B, *et al.* Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [26] O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, *et al.* Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signaling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 546: 111572.
- [27] Hou H, Chen D, Zhang K, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation?[J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 225-235.
- [28] Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2021, 83: 101943.
- [29] Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, *et al.* Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4053-4060.
- [30] Wang J, He M, Yang M, *et al.* Gut microbiota as a key regulator of intestinal mucosal immunity[J]. *Life Sci*, 2024, 345: 122612.
- [31] Felger JC, Li L, Marvar PJ, *et al.* Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: association with fatigue and CSF dopamine concentrations[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 153-160.
- [32] Renna ME, Shrout MR, Madison AA, *et al.* Depression and anxiety in colorectal cancer patients: Ties to pain, fatigue, and inflammation[J]. *Psychooncology*, 2022, 31(9): 1536-1544.
- [33] Guzel T, Mech K, Iwanowska M, *et al.* Brain derived neurotrophic factor declines after complete curative resection in gastrointestinal cancer[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11718.
- [34] Fries GR, Li Q, McAlpin B, *et al.* The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 474-488.
- [35] Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, *et al.* Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68: 694-713.
- [36] Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, *et al.* Revisiting inflammation in bipolar disorder[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 177: 12-19.
- [37] Steinan MK, Scott J, Lagerberg TV, *et al.* Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 133(5): 368-377.
- [38] Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11245.
- [39] Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 615056.
- [40] Lai J, Jiang J, Zhang P, *et al.* Gut microbial clues to bipolar disorder: State-of-the-art review of current findings and future directions[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(4): e146.
- [41] Mosher CE, Winger JG, Given BA, *et al.* Mental health outcomes during colorectal cancer survivorship: a review of the literature[J]. *Psychooncology*, 2016, 25(11): 1261-1270.

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

姚 源: 研究构思和设计、数据获取、论文撰写

杨明泽: 数据分析

李 晨: 大纲起草、文献检索和梳理、资料敏感性分析、图表设计

程海波: 文章整体的完善和修订