

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241033

孟德尔随机化在胰腺癌研究中的应用现状与展望

杜凯豪¹, 侯立朝^{2a}, 罗兰明慧¹, 东小鸽¹, 蒋 威¹, 王 展^{2b}

1 青海大学临床医学院, 西宁 810000

2 青海大学附属医院 a. 普通外科, b. 医工结合与转化应用部, 西宁 810000

通信作者: 王展, ufofu01@163.com (ORCID: 0000-0002-4225-8136)

摘要: 胰腺癌的发病隐匿性强, 治疗困难, 早期诊断和治疗存在诸多局限性。本文总结了孟德尔随机化(MR)在胰腺癌风险因素探索中的应用进展, 特别分析了肠道微生态、生活方式、代谢性疾病等因素的因果关系。通过大规模基因组关联研究(GWAS)数据, MR分析揭示了若干与胰腺癌风险相关的生物标志物。双样本MR是当前研究中的常用方法, 包括逆方差加权法、加权中位数、MR-Egger法等, 有助于从遗传角度解释疾病的因果网络。尽管MR策略可以为理解胰腺癌的病因学提供新视角, 但其在数据合成、工具变量选择及多效性评估方面仍需谨慎。新兴分析模型如贝叶斯加权MR(BWMR)、CAUSE和多变量MR(MVMR)等, 为综合评估多重风险因素及其相互关系带来新的可能。未来, 结合上述方法及累积增多的遗传流行病学资料, MR分析预期能够为发现胰腺癌的潜在治疗靶点和制订预防策略提供更为坚实的证据基础。

关键词: 胰腺肿瘤; 孟德尔随机化分析; 因果律**基金项目:** 国家自然科学基金(82160131); 青海省科技厅项目(2021-ZJ-963Q)

Current status and prospects of the application of Mendelian randomization in pancreatic cancer research

DU Kaihao¹, HOU Lizhao^{2a}, LUO Lanminghui¹, DONG Xiaoge¹, JIANG Wei¹, WANG Zhan^{2b}. (1. Clinical Medical College, Qinghai University, Xining 810000, China; 2. a. Department of General Surgery, b. Department of Medical Engineering Integration and Translational Application, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China)

Corresponding author: WANG Zhan, ufofu01@163.com (ORCID: 0000-0002-4225-8136)

Abstract: Pancreatic cancer often has an insidious onset and difficulties in treatment, with various limitations in early diagnosis and treatment. This article reviews the application of Mendelian randomization (MR) in exploring the risk factors for pancreatic cancer, with a special focus on the causal relationships of factors such as gut microbiota, lifestyle, and metabolic diseases. Leveraging data from large-scale genome-wide association studies (GWAS), MR analysis has revealed several biomarkers associated with the risk of pancreatic cancer. The two-sample MR approach is commonly used in current research, including the methods such as Inverse Variance Weighted, Weighted Median, and MR-Egger, which helps to explain the causal network of the disease from a genetic perspective. While MR strategy provides a new perspective for understanding the etiology of pancreatic cancer, caution is still needed in data synthesis, selection of instrumental variables, and pleiotropy assessment. The use of emerging analytical models such as BWMR, CAUSE, and MVMR offers new possibilities for the comprehensive evaluation of multiple risk factors and their interaction. In the future, with the combination of these methods and the ever-increasing genetic epidemiological data, MR analysis is expected to provide more solid evidence for identifying potential therapeutic targets for pancreatic cancer and formulating prevention strategies.

Key words: Pancreatic Neoplasms; Mendelian Randomization Analysis; Causality**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82160131); Qinghai Provincial Department of Science and Technology Project (2021-ZJ-963Q)

1 背景介绍

1.1 胰腺癌 胰腺癌是消化系统中常见的恶性肿瘤之一,全球致死率极高,在常见癌症发病率和死亡率中分别排名第12位和第7位。2018年数据^[1-2]显示,胰腺癌死亡人数与新发病例数近乎相当,且男性发病率稍高。研究^[3]预测,到2025年,胰腺癌将超过乳腺癌,成为癌症死亡的第三大原因。胰腺癌患者5年生存率不足5%。在我国,胰腺癌发病率、死亡率均位居前列^[4-6]。

由于胰腺深藏于腹腔并相邻多个器官,胰腺癌的早期症状往往不明显,易与其他消化道疾病混淆,导致误诊或漏诊。目前,胰腺癌的临床诊断主要依赖影像学、实验室检查和病理学检查等手段。尽管医疗技术已取得长足进步,但对于胰腺癌的早期筛查能力依旧有限。手术切除仍为最有效的治疗方法^[7-8]。胰腺癌的发生风险因素包括吸烟、肥胖、遗传和糖尿病等,但其成因机制尚未完全明确^[9-12]。因此,研究其与其他因素间的因果关系,对揭示胰腺癌的深层病理机制、制订临床干预手段和公共卫生政策具有重要意义。

1.2 孟德尔随机化 孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是利用与风险因素相关的遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV),以推断风险因素与疾病之间因果关系的方法。该方法基于孟德尔遗传定律,认为影响特定性状的等位基因随减数分裂遗传给子代时随机分配,从而避免了反向因果和混杂因素的影响,增强了研究结果的可靠性^[13-14]。此方法的建立基于3个核心假设(图1),同时也是IV选择的原则:(1)相关性假设(假设一)——IV[如基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)]必须与暴露因素(因果变量)强相关(利用SNP与暴露因素相关性的 P 值及弱IV的 F 值来保证IV与暴露因素的强相关性,以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、 $F > 10$ 为默认值);(2)独立性假设(假设二)——IV与混淆因素无关,这意味着IV不应该与可能影响结果的未观察到的因素相关联;(3)排他性假设(假设三)——IV与结果(即结局)无关,这确保了IV仅通过影响暴露因素来影响结果,没有直接影响结局^[15]。同时,在进行IV的筛选时也需要完成连锁不平衡以确保IV的可靠性(连锁不平衡是实际遗传过程中的一个现象,其中2个基因位点不是独立遗传的)^[16]。在IV的选择过程中,应尽量避免连锁不平衡,以确保IV的有效性。可以使用 r^2 值和窗口(kb)来评估连锁不平衡。随着 r^2 的减小和kb的增大,可以去除更多存在连锁不平衡的SNP。

采用MR-Egger、MR多效性残差和离群值(MR-PRESSO)检验水平多效性与离群值^[17],应用MR-Egger鉴定水平多效性的存在, $P > 0.05$ 提示水平多效性不显著。与MR-Egger相比,MR-PRESSO在识别水平多效性和离群值方面具有较高的准确率。多效性的评估加强了IV的可靠性。

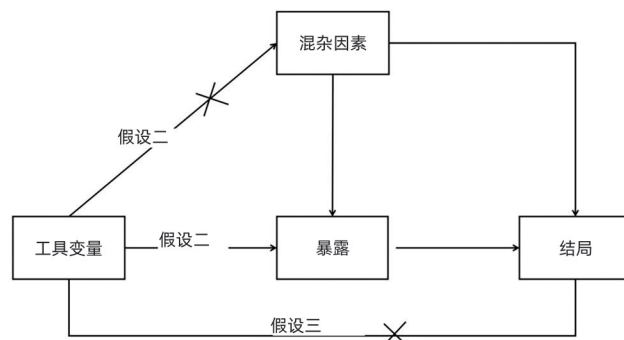


图1 两样本MR模型

Figure 1 Model of the two-samples MR analysis

目前多采用两样本MR,常用方法有逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median method, WM)和MR-Egger法等,通过IV与疾病结局之间的关系来推测暴露因素的因果效应^[18]。MR有效规避了观察性研究和随机对照试验中的限制,但仍存在一些不足,如IV的选择和生物多样性假设验证困难,以及结果转化应用上的难点。因此,尽管处理了一些偏倚,确定因果关系的完整性仍有待多方法验证和随机对照试验结果支持^[15, 19-20]。

IVW是MR汇总数据的标准方法^[21],可将每一个IV的Wald比率估计合并到元分析中,相当于实现了IV与结果之间关联的加权线性回归,其IV的截距被限制为0。IVW的优势在于可以无偏估计状态而没有水平多效性。然而,IVW方法也容易受到弱工具偏倚的影响,有模拟研究^[22]结果表明,IVW的弱工具偏倚大小可通过 F 统计量进行量化。此外,WM可以减少第一类错误的发生,并允许一些遗传变异无效。当大多数具有相似因果估计的IV有效时,即使有部分IV不满足MR方法的因果推断要求,WM仍然是可信的。WM方法对遗传变异与暴露因素之间的相关性进行加权,使得与暴露因素相关性较强的遗传变异在效应估计中占更大比重,从而降低弱IV(即与暴露因素相关性较弱的遗传变异)对结果的影响^[23],这可能导致弱IV对总体估计的贡献较小。虽然这有助于减少弱IV可能引入的偏差,但也可能导致总体估计的统计效能降低,尤其是在没有足够强IV的情况

下。MR-Egger方法依据inSIDE的假设,主要反映IV与结果之间的剂量关系,并考虑了一定程度的多效性^[18]。MR-Egger放宽多效性假设的代价是其违反NOME假设,带来的偏倚比IVW更大,且特别容易受到弱工具偏倚的影响^[24]。另外,只有在基因多效性具有方向性的时候(即多效性具有非零平均值),MR-Egger回归才能检测出多效性^[18]。当几种常用MR方法结果不一致时,仍以经典的IVW结果为主。

1.3 工具变量的获取与过滤 IV的数据可以通过多个公共数据库获取,这些数据库包括但不限于IEU Open GWAS(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)、FINNGEN(<https://www.finngen.fi/>)、UK Biobank(<https://www.ukbiobank.ac.uk/>)及GWAS Catalog(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。这些资源提供了丰富的遗传变异信息,涵盖SNP的基因型频率、物理位置和已知的生物学功能。选择与研究暴露因素相关的生物路径中的IV至关重要,因此,研究人员需要对相关文献和先前的遗传关联研究有深入的理解。

在选择IV时,研究人员可以遵循但不限于以下步骤^[25-28](TwoSampleMR、MRPRESSO包):(1)应优先选择那些暴露与结局人群一致、发表时间较新的研究数据集,因为这些数据集更可能反映当前的科研进展和最新的科学发现。(2)初始设定与暴露相关的SNP的全基因组显著性阈值 5×10^{-8} (默认)。如果符合此条件的IV数量有限,可以考虑采用更宽松的 P 值阈值,但这可能会减弱IV与暴露之间的相关性,即降低第一假设的强度。(3)利用1 000 Genomes Project的欧洲样本数据作为参考,计算SNP之间的连锁不平衡(LD),默认LD参数设为 $r^2 < 0.001$,遗传间距设为10 000 kb。 r^2 用于衡量2个SNP之间的独立性,其值越接近1,表示LD越强,即2个SNP之间的遗传相关性越强。遗传间距是指在计算LD时考虑的最大物理距离,在此范围内的所有SNP都会被纳入考虑,以确定哪些SNP违反了独立性标准。如果符合此条件的IV数量有限,也可以采用更宽松的阈值,但需谨慎行事,以免将遗传上相关的SNP错误地视为独立IV,影响MR分析的有效性。(4)为确保所选IV与暴露显著相关,使用 F 统计量评估IV的强度。 F 值的计算公式为 F 统计量, F 值计算公式为 $F = (R^2 / (1 - R^2)) \times ((N - K - 1) / K)$ ^[29](R^2 的计算公式为: $R^2 = \frac{2 \times EAF \times (1 - EAF) \times \beta^2}{2 \times \beta^2 \times EAF(1 - EAF) + 2 \times SE^2 \times N \times EAF \times (1 - EAF)}$),

其中 EAF 为效应等位基因频率, β 为等位基因效应值, SE 为标准误差, N 为样本量, K 为自由度(等于1),如果计算得到 $F < 10$,表明IV与暴露之间的联系较弱,应从分析中排除这类IV。(5)为确保所选IV与结局的风险因素无关,需要查阅相关文献,并使用PhenoScanner数据库或LDlink数据库对这些IV进行详细分析,排除可能与这些风险因素存在潜在关联的SNP。(6)在完成上述筛选步骤后,进入数据提取与合并阶段。从结局数据中提取与筛选出的IV相对应的SNP信息,确保分析聚焦于那些与暴露有显著关联且独立的IV。(7)在处理遗传数据时,需特别注意回文SNP的影响。回文SNP在DNA序列中正反两个方向的读取序列相同,可能导致分析混淆。为确保分析的准确性,设置去除回文SNP的参数 $action=2$,代表中度强度的处理。具体而言, $action=1$ 处理低强度回文SNP, $action=3$ 处理高强度回文SNP,这些SNP应立即排除。通过这些参数设置和处理步骤,可以有效地识别和去除回文SNP,提高研究的准确性和可靠性。(8)在初步数据清洗和筛选后,使用MR-PRESSO工具进一步识别和排除潜在的异常SNP。MR-PRESSO能够检测并处理MR分析中的异常值或偏离预期的SNP,这些异常SNP可能由于基因型测量误差、样本分层、基因多效性等原因表现出异常。通过MR-PRESSO的细致分析,可以精确地识别并排除这些SNP,提高数据集的纯净度和统计分析的可靠性。

通过以上步骤,研究人员可以确保所选IV的质量和关联性,为后续的MR分析提供坚实的数据基础。

2 MR在胰腺癌研究中的应用现状

目前,MR已在一定范围内应用于胰腺癌研究,研究范围包括肠道菌群、饮食来源的循环抗氧化剂、生物钟类型、2型糖尿病、BMI、C反应蛋白(CRP)、血液代谢物、炎症性肠病及IL-1 β 与胰腺癌的因果关系。

2.1 肠道菌群与胰腺癌 人体肠道内存在着丰富的微生物群,广泛参与人体健康与疾病的多种生理与病理过程^[30],如肥胖、2型糖尿病、脂肪肝变性等^[31]。当前研究^[32-33]已揭示胰腺癌的发生和发展与遗传突变、饮食习惯及环境因素有关。随着宏基因组学和16S核糖体RNA基因测序技术的进步,肠道微生物组(GM)与包括胰腺癌在内的胰腺疾病之间的相关性已被发现^[34]。GM失调不仅直接影响肠道疾病^[35-36],还影响肠外器官,如胰脏和肝脏^[37]。研究^[38]表明,与健康个体相比,胰腺癌

患者的口腔、胃肠道和胰腺中的微生物群发生多重变化,凸显了GM在胰腺癌中的作用。GM的这种改变通过多种机制对胰腺癌产生影响。具体而言,GM可以与胰腺癌的各种风险因素相互作用,如肥胖和糖尿病、炎症反应等。这种炎症反应的激活可以通过不同途径促进GM及其分泌物进入胰脏,包括血液传播、淋巴转移和胰腺逆流等^[39]。此外,GM通过调节炎症反应、免疫细胞浸润等机制,影响胰腺癌的发展和进展^[40-42]。但具体的因果效应尚未被完全明了。有研究^[25]利用GM和胰腺癌的GWAS汇总数据行双样本MR,以评估GM和胰腺癌之间的因果效应,共分析119个属水平GM,包含1198个SNP,其中IVW被选为MR分析的主要方法,鉴定出Senegalimassilia是胰腺癌的保护因素,Odoribacter、Ruminiclostridium 9、Ruminococcaceae(UCG011)、Streptococcus是胰腺癌的易感因素(表1)。另一项MR研究^[26]的IVW分析表明,Lentisphaerae、Lentisphaeria、Victivallales和Lachnospiraceae UCG004与胰腺癌风险呈负相关。此外,Erysipelotrichia、Erysipelotrichales、Erysipelotrichaceae、Flavonifractor和Terrisporobacter与胰腺癌的风险呈正相关(表1)。上述2项研究均提到其研究局限在于IV的阈值非常低($P<1\times10^{-5}$),其生物学作用尚不明确,这可能导致多效性现象,即单个IV影响多个途径或属性,从而扭曲了研究结果。这可能是造成两项研究结果不同的原因。上述研究填补了GM与胰腺癌之间的因果关系研究领域的空白,并为未来胰腺癌的靶向治疗相关研究提

供了重要方向。

2.2 饮食、营养因素与胰腺癌 氧化应激在许多肿瘤的发生和发展中起着关键作用,而膳食抗氧化剂可能在其中扮演重要角色^[43-46]。既往诸多研究探讨了维生素(如维生素A、E、C)、类胡萝卜素与消化系统肿瘤之间的关系,但由于研究方法限制和混杂因素,研究结果并不一致。MR研究^[47]证实,饮食来源的循环抗氧化剂不能降低胰腺癌的风险。因此,对于不缺乏相关抗氧化剂的人群,不建议额外服用维生素补充剂来预防胰腺癌的发生。另一项MR研究^[27]证实,饮食来源的抗氧化剂与胰腺癌无显著相关性。研究还发现,基因预测的饮食来源的更高抗坏血酸和视黄醇绝对浓度与胰腺癌的风险略有降低有关。上述研究的IV较少,结果可靠性不高,因此仍需其他研究方法加以验证。

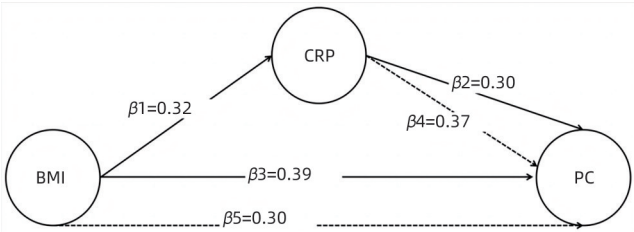
2.3 生物节律与胰腺癌 生物钟类型(或称晨昏节律类型),反映的是生物体在一天中自然倾向于活动与休息的时间,其2种极端表现为偏好早晨(早起型)与偏好晚上(晚起型)^[48-49]。研究^[50]表明,晚起型个体可能因与不良生活方式相关联,从而增加癌症发生风险。一项使用宏基因组测序分析的研究^[51]发现,早晨型生物钟与艾氏菌属的减少和棘杆菌属的增加有关。这两个肠道微生物属可能在胃肠道癌症的发展中发挥作用^[52-53]。尽管有少数研究将生物钟类型与消化道癌症联系起来,但尚无研究进一步探索这一关联。MR研究^[54]结果证实了早起型与胰腺癌无关。

表1 肠道菌群MR
Table 1 Gut microbiota MR

GM	OR	95%CI	P值
研究1 ^[25]			
Senegalimassilia	0.635	0.406 ~ 0.998	0.049
Odoribacter	1.899	1.157 ~ 3.116	0.011
Ruminiclostridium 9	1.976	1.128 ~ 3.461	0.017
Ruminococcaceae(UCG011)	1.433	1.072 ~ 1.916	0.015
Streptococcus	1.712	1.071 ~ 1.736	0.025
研究2 ^[26]			
Lentisphaerae	0.726	0.553 ~ 0.953	0.021
Lentisphaeria	0.697	0.521 ~ 0.932	0.015
Victivallales	0.697	0.521 ~ 0.932	0.015
Lachnospiraceae UCG004	0.655	0.434 ~ 0.988	0.043
Erysipelotrichia	1.616	1.025 ~ 2.547	0.039
Erysipelotrichales	1.616	1.025 ~ 2.547	0.039
Erysipelotrichaceae	1.616	1.025 ~ 2.547	0.039
Flavonifractor	1.857	1.120 ~ 3.079	0.016
Terrisporobacter	1.671	1.061 ~ 2.632	0.027

2.4 代谢与胰腺癌 随着全球糖尿病患者数量的飙升,2型糖尿病与多种恶性肿瘤之间的相关性逐渐受到关注^[55]。流行病学研究^[56]揭示了2型糖尿病与胰腺癌风险增加之间的相关性,考虑到胰腺癌不容乐观的5年生存率,深入探究这一关联至关重要。相关MR结果显示,2型糖尿病与胰腺癌风险增加之间存在密切关联^[57]。在东亚人群中,2型糖尿病与胰腺癌风险增加24%有关^[58](表2)。因此,针对2型糖尿病患者,特别是年轻发病人群,实施早期和密集的随访,及时控制血糖,可能是减少胰腺癌发生的有效预防策略。

当前研究^[59]强调了肥胖与胰腺癌风险增加之间的联系,肥胖通常与慢性炎症状态有关,可能通过促炎因子的分泌促进肿瘤生长。研究^[60-64]表明,全身性的轻度炎症,特别是CRP水平提高,是肥胖与胰腺癌之间关系的潜在中介。MR研究^[65]显示,BMI、CRP与胰腺癌之间存在正向的因果关系(β_3 、 β_2),BMI和CRP之间也存在正向的因果关系(β_1);控制CRP之后,BMI和胰腺癌之间的因果关系不再显著(β_5);控制BMI之后,CRP和胰腺癌之间仍然存在正向的因果关系(β_4)(表2),利用因果效应 β_1 和 β_4 计算CRP的中介效应 $\beta_5=30\%$ (图2),提示BMI对胰腺癌的总效应中有30%是通过CRP实现的。这项研究利用中介MR的方法,在一定程度上证实了BMI、CRP和胰腺癌之间的因果关系,以及CRP介导的BMI对胰腺癌的重要性,对于指导临床工作以及人群的饮食和生活方式的决策具有重要意义。



注:β5为中介效应值,计算公式:β1×β4;中介效应百分比:(β1×β4)/β3。

图2 因果路径图

Figure 2 Causal path diagram

2.5 血液代谢物与胰腺癌 代谢重编程被认为是癌症发展中不可或缺的一环,特定代谢物甚至可能成为新型疾病标志物,有助于癌症风险评估和早期诊断^[66-67]。既往研究^[68-69]揭示,多种血清代谢物的变化与胰腺病变紧密相关,且这些变化同时受肠道菌群的影响。在控制混杂因素的情况下,一项双样本MR研究^[70]分析血浆中代谢物对胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)风险的潜在因果效应,通过表型全基因组MR(Phe-MR)分析进一步评估以确定的代谢物为靶向的PDAC干预的潜在副作用,识别出44种独特的代谢物与PDAC风险显著相关,这些代谢物可能有助于解释PDAC的机制。

2.6 炎症、免疫因素与胰腺癌 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一种慢性胃肠道炎症性疾病,在患者长期随访研究^[71-72]中显示可能增加多种癌症的发生风险。值得关注的是,一些研究^[73-75]评估了IBD与胰腺癌之间的潜在联系,但结果不尽一致。一项MR研究^[28]利用IWM、WM、MR-Egger等方法分析IBD与胰腺癌之间的因果关系,结果显示,溃疡性结肠炎与胰腺癌不存在因果关系,克罗恩病与胰腺癌的发生存在正相关(表3)。

实验研究^[76]发现,调节IL-1β活性对缓解急性胰腺炎的严重程度及降低病死率发挥着关键作用。IL-1β过量表达可能导致慢性胰腺炎的发展^[77],并在胰腺炎向胰腺癌进展过程中发挥促进作用,其中一个途径是通过增加免疫抑制性B淋巴细胞数量,促进肿瘤的生成^[78]。IL-1β在肥胖与胰腺癌的关联中也发挥作用^[59],并与肿瘤增长^[79]和癌细胞迁移^[80]有关。尽管有研究^[81]观察到IL-1β与某些胰腺肿瘤类型存在相关性,但是人群中IL-1与胰腺疾病风险之间的因果关系尚有待进一步明确。这些关系的准确评估不仅有助于加强对胰腺疾病的病理基础的理解,还能够为开发治疗药物(如抑制核糖体IL-1药物阿那曲拉等)提供科学支撑。MR研究^[82]证实,IL-1RA与急、慢性胰腺炎及胰腺癌风险较低有关,IL-

表2 代谢MR

Table 2 Metabolic MR

参考文献	暴露	结局	OR	95%CI	P值	β值
Shen等 ^[58]	2型糖尿病	胰腺癌	1.240	1.090 ~ 1.140	0.001	
Li等 ^[65]	CRP		1.348	1.004 ~ 1.809	<0.05	β2=0.3
	控制BMI后CRP		1.441	1.064 ~ 1.950	<0.05	β4=0.37
	控制CRP后BMI		1.341	0.884 ~ 2.037	>0.05	β5=0.29
	BMI		1.484	1.021 ~ 2.157	<0.05	β3=0.39
		CRP	1.393	1.320 ~ 1.469	<0.05	β1=0.32

表 3 炎症、免疫因素 MR
Table 3 Inflammatory and immune factors MR

暴露	结局	方法	OR	95%CI	P 值
溃疡性结肠炎	胰腺癌	IVW	0.946	0.830 ~ 1.079	0.409
		WM	0.910	0.753 ~ 1.101	0.332
		MR-Egger	0.951	0.648 ~ 1.397	0.799
克罗恩病	胰腺癌	IVW	1.111	1.015 ~ 1.213	0.022
		WM	1.120	0.970 ~ 1.292	0.119
		MR-Egger	1.338	1.064 ~ 1.683	0.015
IL-1RA	急性胰腺炎	IVW	0.87	0.77 ~ 0.97	0.003
	慢性胰腺炎		0.73	0.65 ~ 0.82	2.93×10 ⁻⁸
	胰腺癌		0.86	0.77 ~ 0.96	0.009

1RA 水平越高,疾病风险越低(表 3)。上述结果揭示了 IL-1RA 在胰腺疾病发展中的作用,为 IL-1 抑制剂(如阿那白滞素)用于治疗急、慢性胰腺炎及胰腺癌提供了一定依据,未来还需更多临床数据进一步证实。

3 MR 在胰腺癌研究中的应用潜力

在胰腺癌的研究中,MR 分析作为探讨潜在因果关系的强有力工具,已经取得了一定的前沿成果。目前,主流的策略依赖于经典的两样本 MR 分析,该分析框架通过多种方法(例如 IVW、WM、MR-Egger、Simple mode、Weighted mode)探索暴露因素与临床结局之间的相互作用。特别是 IVW,通过将每个 IV 的 Wald 比率整合为一次加权线性回归,提供了一种无偏的状态估计,且在水平多效性的情况下尤为有效^[18]。WM 则即使在高达 50% 的 IV 失效的情况下,依旧能够提供可靠的因果关系估算。MR-Egger 进一步考虑了 IV 可能存在的多效性。与简单模式方法不同,Weighted mode 方法在减少偏差及无效遗传变异对结果的影响方面,提供了每个 IV 不同的权重。MR 分析的敏感性检验主要包括:MR-Egger 方法评估方向性、多效性,留一法分析来评价单个 IV 的影响强度,MR-PRESSO 评估水平多效性^[17]。同时,Cochran's Q 统计量被用于检验 SNP 间的异质性^[83]。

然而,尽管经过细致的方法分析和敏感性检验,MR 结果的可靠性仍受制于一些局限性因素,包括:多基因性带来的多个弱 SNP-暴露效应的不确定性,观察到的 SNP 同时影响多个特征(即多效性或水平多效性),以及在运用数据进行 MR 分析时可能遇到的连锁不平衡等风险^[19]。为了应对这些挑战,Zhao 等^[19]提出了一种贝叶斯加权孟德尔随机化方法(BWMR)。这种方法明确考虑了由于多基因性而产生的弱效应相关的不确定性,并通过使用贝叶斯加权的异常值检测来解决由于多效性

导致的 IV 假设违反问题^[19]。相较于传统 MR 方法,BWMR 通过考虑多基因性和多效性的影响,能够提供更准确和稳健的因果推断,尤其是在处理复杂疾病遗传学研究中常见的弱效应和异常值时。有研究^[84]在分析免疫细胞与乳腺癌关系时使用 BWMR 检验 MR 研究的结果,同样的,在胰腺癌研究利用上述手段亦可以加强结果的可靠性。

随着全基因组关联研究数量的激增,MR 分析的机遇与挑战并存。现有的 MR 方法并非没有弱点,其中严格的假设常被现实打破,致使假阳性频发。特别是水平多效性问题,当一个遗传变异同时影响多个特征时,该问题即尤为复杂。为了解决这一问题,Morrison 等^[85]学者提出了一种新的 MR 策略——CAUSE 分析,其能够有效避免由水平多效性带来的假阳性结论。Baranova 等^[86]在研究阿尔茨海默病与新型冠状病毒感染因果影响时,利用 CAUSE 评估 MR 估计中潜在的相关水平多效性,结果显示,重症新型冠状病毒感染与阿尔茨海默病之间的因果模型优于非因果模型。Michaelsson 等^[87]同样在研究加入了 CAUSE-MR 以加强结果的可靠性。相较于传统 MR 方法,CAUSE-MR 允许在评估因果关系时存在一定程度的多效性,即允许遗传 IV 同时影响多个暴露因素。这与传统的 MR 方法(如 IVW)不同,后者假设 IV 仅通过影响单一暴露因素来影响结局,在存在多效性时可能会导致偏差^[85]。因此,CAUSE-MR 如果应用于胰腺癌研究,可辅助评估传统 MR 结果,加强结果的可靠性。

考虑到传统 MR 方法的局限性,研究不能仅停留在单一遗传变异与单一结果的关联分析。多变量 MR(MVMR)通过包含模型中的其他暴露条件分析,能够同时估算多个相关暴露的独立效应,更准确地揭示复杂的因果关系网络^[88]。在某些情况下,遗传变异会多效性地与多个相关表型相关联。例如,与脂蛋白代谢相关的遗

传变异很少只与某一特定脂质分数相关联^[89-90]。传统MR方法很可能会因为存在这种水平多效性而导致关于因果关系的误导性结论。多变量MR能够通过使用与多个暴露因素相关的IV来共同估计每个风险因素对结果的独立因果效应,从而克服这个问题^[91-93]。在胰腺癌研究中,可能需要分析胰腺癌与血糖水平、胰岛素抵抗、肥胖和脂质代谢等多个因素的关系,而多变量MR可适用于同时评估这些代谢因素对胰腺癌风险的独立影响。

4 MR的解读

在进行MR敏感性分析时,多效性检测和评估是至关重要的一环。多效性是指一个SNP同时影响多个表型(如暴露因素和疾病结果)。这可能导致对因果关系的误判,因为多效性可能使得IV与结果之间存在非因果的关联。因此,在MR分析中,剔除具有多效性的离群值对于确保研究结果的准确性和可靠性至关重要。MR-Egger、MR多效性残差和离群值(MR-PRESSO)检验是常用方法,用于检测和评估多效性及其对结果的影响。MR-Egger回归可通过引入一个截距项来检测水平多效性的存在,如果截距显著不为0,则表明存在多效性^[18]。MR-PRESSO方法则可以通过迭代地识别并剔除具有较大效应估计的离群值,评估多效性对结果的影响^[17]。剔除离群值的目的是减少多效性对因果估计的干扰,从而提高研究结果的准确性。在剔除离群值时,需要权衡剔除带来的潜在偏差和提高结果准确性之间的利弊。过度剔除可能导致结果的过度校正,从而忽视一些真实的因果关系。然而,不剔除离群值可能会使研究结果受到多效性的影响,从而导致错误的因果推断。因此,在进行MR分析时,应综合考虑多效性检测结果、生物学机制及现有研究证据,以决定是否剔除离群值以及如何解释剔除后的结果。

在MR的应用中也会出现结果不一致的情况,可能是由于多种因素造成的。首先,IV的选择和强度可能影响结果的可靠性,弱IV或与多个途径相关的多效性IV可能导致结果的偏倚。其次,遗传数据的来源、样本量大小及潜在的混杂因素也可能影响MR分析的准确性。此外,不同的分析方法(如IVW、WM)可能对多效性的敏感性不同,从而产生不同的结论。作为临床工作者,在解读MR结果时,应综合考虑这些潜在的偏差来源。首先,评估所选IV的相关性和有效性,即是否满足独立性、排他性和相关性假设。其次,考虑使用多种MR方法并

进行敏感性分析,以检验结果的稳健性。最后,结合生物学机制和现有的临床知识来解释MR结果,不应仅仅依赖单一的统计分析。在临床实践中,MR分析提供的证据应被视为补充传统临床研究的额外信息,而非替代性证据。通过这种方式,临床工作者可以更全面地理解疾病机制,并为患者提供基于证据的医疗服务。

5 小结与展望

总而言之,MR作为一种解析潜在病因关系的工具,在胰腺癌研究中的应用展现了其独特的价值,特别是在解决传统观察性研究中的因果推断难题方面,取得了令人瞩目的成果。MR利用遗传变异作为IV,这些变异在生命早期随机分配,因此可以作为一种自然实验,减少传统研究中常见的混杂因素和反向因果关系的影响。在胰腺癌的研究中,MR方法能够帮助研究者探索多种潜在的风险因素,如遗传变异、生活方式因素(如饮食习惯)、代谢性疾病(如2型糖尿病)及炎症标志物等与胰腺癌之间的因果关系。MR分析同时揭示了肠道菌群失调、循环抗氧化剂水平、炎症性肠病及IL-1 β 等与胰腺癌风险之间的关系,这些发现对于理解胰腺癌的复杂病理机制至关重要。此外,MR分析还提供了一种评估这些风险因素在预防和治疗胰腺癌中潜在作用的方法,有助于指导临床决策和公共卫生政策的制订。面对越来越多的GWAS数据,MR分析策略的优化和创新正在不断发展。新的算法和策略,如BWMR、CAUSE和MVMR,为克服传统MR方法的限制开辟了道路,并进一步挖掘出潜在风险因素之间的复杂因果链条。目前,BWMR、CAUSE、MVMR等方法尚未有运用到胰腺癌研究的报道出现,上述方法的合理运用,将在传统MR分析的基础上,为胰腺癌与风险因子之间的因果关系提供更强有力的证据,从而促进潜在治疗靶点的研究,丰富对肿瘤生物学的认识。此外,需要认识到的是,尽管先进的统计模型为研究提供了强有力的工具,真实的生物学机制和多样化的病因构成了更复杂的挑战。期待未来通过多学科协作研究,整合临床、基因组学和流行病学数据,为胰腺癌的早期预防、精准诊疗和个性化医疗提供新的策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 杜凯豪负责课题设计,论文的撰写与修改;罗兰明慧、东小鸽、蒋威参与文献搜集,修改论文;王展、侯立朝负责拟定写作思路,指导撰写文章,并最后定稿。

参考文献:

- [1] ARNOLD M, ABNET CC, NEALE RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335-349. e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
- [2] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44): 9694-9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [4] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [5] HIDALGO M, CASCINU S, KLEEFF J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(1): 8-18. DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.001.
- [6] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(5): 1006-1015. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.007.
国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1015. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.007.
- [7] MILLIKAN KW, DEZIEL DJ, SILVERSTEIN JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas[J]. *Am Surg*, 1999, 65(7): 618-623; discussion 623-624.
- [8] KOLBEINSSON HM, CHANDANA S, WRIGHT GP, et al. Pancreatic cancer: A review of current treatment and novel therapies[J]. *J Invest Surg*, 2023, 36(1): 2129884. DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884.
- [9] PARKIN DM, BOYD L, WALKER LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(Suppl 2): S77-S81. DOI: 10.1038/bjc.2011.489.
- [10] WILLETT WC. Diet and cancer[J]. *Oncol*, 2000, 5(5): 393-404. DOI: 10.1634/theoncologist.5-5-393.
- [11] BOSETTI C, BERTUCCIO P, NEGRI E, et al. Pancreatic cancer: Overview of descriptive epidemiology[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(1): 3-13. DOI: 10.1002/mc.20785.
- [12] ANAND P, KUNNUMAKKARA AB, SUNDARAM C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(9): 2097-2116. DOI: 10.1007/s11095-008-9661-9.
- [13] WANG LN, ZHANG ZF. Mendelian randomization approach, used for causal inferences[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(4): 547-552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.027.
王莉娜, ZHANG ZuoFeng. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(4): 547-552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.027.
- [14] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-R98. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.
- [15] ZHENG J, BAIRD D, BORGES MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345. DOI: 10.1007/s40471-017-0128-6.
- [16] LAWLOR DA, HARBORD RM, STERNE JA, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. *Stat Med*, 2008, 27(8): 1133-1163. DOI: 10.1002/sim.3034.
- [17] 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. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.
- [18] 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. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- [19] ZHAO J, MING JS, HU XH, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(5): 1501-1508. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz749.
- [20] LAWLOR DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: Opportunities and challenges[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(3): 908-915. DOI: 10.1093/ije/dyw127.
- [21] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665. DOI: 10.1002/gepi.21758.
- [22] YU TQ, XU WT, SU YN, et al. Basic principles, methods and limitations of Mendelian randomization studies[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21(10): 1227-1234. DOI: 10.7507/1672-2531.202107008.
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. DOI: 10.7507/1672-2531.202107008.
- [23] 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. DOI: 10.1002/gepi.21965.
- [24] BOWDEN J, DEL GRECO MF, MINELLI C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: The role of the I^2 statistic[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1961-1974. DOI: 10.1093/ije/dyw220.
- [25] JIANG ZC, MOU YP, WANG HJ, et al. Causal effect between gut microbiota and pancreatic cancer: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1091. DOI: 10.1186/s12885-023-11493-y.
- [26] ZHU SJ, DING Z. Association between gut microbiota and seven gastrointestinal diseases: A Mendelian randomized study[J]. *J Gene Med*, 2024, 26(1): e3623. DOI: 10.1002/jgm.3623.
- [27] ZHANG XN, ZHAO H, MAN JY, et al. Investigating causal associations of diet-derived circulating antioxidants with the risk of digestive system cancers: A Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3237. DOI: 10.3390/nu14153237.
- [28] MIN Y, LIU ZR, LI RD, et al. Association between inflammatory bowel disease and pancreatic cancer: Results from the two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1155123. DOI: 10.3389/fonc.2023.1155123.
- [29] 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. DOI: 10.1093/ije/dyq151.
- [30] ADAK A, KHAN MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- [31] de VOS WM, TILG H, van HUL M, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
- [32] LIU MY. Arid1a: A gatekeeper in the development of pancreatic cancer from a rare precursor lesion[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(2): 371-373. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.046.
- [33] CAI J, CHEN HD, LU M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 1-11. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.027.
- [34] TONG Y, GAO HR, QI QC, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5889-5910. DOI: 10.7150/thno.56157.
- [35] COHEN LJ, CHO JH, GEVERS D, et al. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies

- for inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2174-2189. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.017.
- [36] WONG SH, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8.
- [37] MA C, HAN MJ, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931. DOI: 10.1126/science.aan5931.
- [38] ERTZ-ARCHAMBAULT N, KEIM P, von HOFF D. Microbiome and pancreatic cancer: A comprehensive topic review of literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1899-1908. DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1899.
- [39] YANG QY, ZHANG JH, ZHU Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 872019. DOI: 10.3389/fcimb.2022.872019.
- [40] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
- [41] SETHI V, KURTOM S, TARIQUE M, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 33-37. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.001.
- [42] YU Q, NEWSOME RC, BEVERIDGE M, et al. Intestinal microbiota modulates pancreatic carcinogenesis through intratumoral natural killer cells[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2112881. DOI: 10.1080/19490976.2022.2112881.
- [43] CARINI F, MAZZOLA M, RAPPA F, et al. Colorectal carcinogenesis: Role of oxidative stress and antioxidants[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 4759-4766. DOI: 10.21873/anticancer.11882.
- [44] SHIMIZU Y, TAMURA T, KEMMOCHI A, et al. Oxidative stress and Liver X Receptor agonist induce hepatocellular carcinoma in Non-alcoholic steatohepatitis model[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3): 800-810. DOI: 10.1111/jgh.15239.
- [45] AKBARI A, MAJD HM, RAHNAMA R, et al. Cross-talk between oxidative stress signaling and microRNA regulatory systems in carcinogenesis: Focused on gastrointestinal cancers[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 131: 110729. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110729.
- [46] KLAUNIG JE. Oxidative stress and cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(40): 4771-4778. DOI: 10.2174/1381612825666190215121712.
- [47] YIN LL, YAN HH, CHEN KD, et al. Diet-derived circulating antioxidants and risk of digestive system tumors: A Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3274. DOI: 10.3390/nu14163274.
- [48] SEMPERE-RUBIO N, AGUAS M, FAUBEL R. Association between chronotype, physical activity and sedentary behaviour: A systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(15): 9646. DOI: 10.3390/ijerph19159646.
- [49] MAZRI FH, MANAF ZA, SHAHAR S, et al. The association between chronotype and dietary pattern among adults: A scoping review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 17(1): 68. DOI: 10.3390/ijerph17010068.
- [50] SROUR B, PLANCOULAIN S, ANDREEVA VA, et al. Circadian nutritional behaviours and cancer risk: New insights from the NutriNet-santé prospective cohort study: Disclaimers[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2369-2379. DOI: 10.1002/ijc.31584.
- [51] CARASSO S, FISHMAN B, LASK LS, et al. Metagenomic analysis reveals the signature of gut microbiota associated with human chronotypes[J]. *FASEB J*, 2021, 35(11): e22011. DOI: 10.1096/fj.202100857RR.
- [52] MENG CT, BAI CM, BROWN TD, et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(1): 33-49. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
- [53] FENG Q, LIANG SS, JIA HJ, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6528. DOI: 10.1038/ncomms7528.
- [54] YUAN S, MASON AM, TITOVA OE, et al. Morning chronotype and digestive tract cancers: Mendelian randomization study[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(4): 697-704. DOI: 10.1002/ijc.34284.
- [55] RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC) NCD. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1513-1530. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- [56] TSILIDIS KK, KASIMIS JC, LOPEZ DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: Umbrella review of meta-analyses of observational studies[J]. *BMJ*, 2015, 350: g7607. DOI: 10.1136/bmj.g7607.
- [57] PEARSON-STUTTARD J, PAPADIMITRIOU N, MARKOZANNES G, et al. Type 2 diabetes and cancer: An umbrella review of observational and Mendelian randomization studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1218-1228. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245.
- [58] SHEN BY, LI YY, SHENG CS, et al. Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: Results from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 30: 100596. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100596.
- [59] INCIO J, LIU H, SUBOJ P, et al. Obesity-induced inflammation and desmoplasia promote pancreatic cancer progression and resistance to chemotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(8): 852-869. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1177.
- [60] PARK JH, AMERI AH, DEMPSEY KE, et al. Nuclear IL-33/SMAD signaling axis promotes cancer development in chronic inflammation[J]. *EMBO J*, 2021, 40(7): e106151. DOI: 10.15252/embj.2020106151.
- [61] YUDKIN JS, STEHOUEWER CD, EMEIS JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue?[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(4): 972-978. DOI: 10.1161/01.atv.19.4.972.
- [62] XU HY, BARNES GT, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821-1830. DOI: 10.1172/JCI19451.
- [63] SINGH A, MAYENGBAM SS, YADUVANSHI H, et al. Obesity programs macrophages to support cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(23): 4303-4312. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1257.
- [64] XIA B, HE QS, PAN YH, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3384-3393. DOI: 10.1002/ijc.33172.
- [65] LI ZQ, JIN LQ, XIA L, et al. Body mass index, C-reactive protein, and pancreatic cancer: A Mendelian randomization analysis to investigate causal pathways[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1042567. DOI: 10.3389/fonc.2023.1042567.
- [66] SON J, LYSSOTIS CA, YING HQ, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway[J]. *Nature*, 2013, 496(7443): 101-105. DOI: 10.1038/nature12040.
- [67] CHEUNG PK, MA MH, TSE HF, et al. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(9): 785-793. DOI: 10.1080/14737159.2019.1656530.
- [68] XIE GX, LU LG, QIU YP, et al. Plasma metabolite biomarkers for the detection of pancreatic cancer[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(2): 1195-1202. DOI: 10.1021/pr501135f.
- [69] LI QX, JIN M, LIU YH, et al. Gut microbiota: Its potential roles in pancreatic cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 572492. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572492.
- [70] ZHONG H, LIU S, ZHU JJ, et al. Elucidating the role of blood metabolites on pancreatic cancer risk using two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(5): 852-862. DOI: 10.1002/ijc.34771.
- [71] NADEEM MS, KUMAR V, AL-ABBASI FA, et al. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 51-60. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.001.

- [72] ZHANG HM, ZHANG MM, CHEN XF, et al. Risk of malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study from China[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(11): 1770-1778. DOI: 10.1002/ijc.33932.
- [73] JUNG YS, HAN M, PARK S, et al. Cancer risk in the early stages of inflammatory bowel disease in Korean patients: A nationwide population-based study[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(8): 954-962. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx040.
- [74] EVERHOV ÅH, ERICHSEN R, SACHS MC, et al. Inflammatory bowel disease and pancreatic cancer: A Scandinavian register-based cohort study 1969-2017[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(1): 143-154. DOI: 10.1111/apt.15785.
- [75] LO B, ZHAO M, VIND I, et al. The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(6): 1117-1138. e19. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.015.
- [76] DENHAM W, YANG J, FINK G, et al. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor during pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(5): 1741-1746. DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9352880.
- [77] MARRACHE F, TU SP, BHAGAT G, et al. Overexpression of interleukin-1 β in the murine pancreas results in chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1277-1287. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.078.
- [78] TAKAHASHI R, MACCHINI M, SUNAGAWA M, et al. Interleukin-1 β -induced pancreatitis promotes pancreatic ductal adenocarcinoma via B lymphocyte-mediated immune suppression[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 330-341. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319912.
- [79] ZHANG Y, CHEN XY, WANG HM, et al. Innate immune mediator, Interleukin-1 receptor accessory protein (IL1RAP), is expressed and pro-tumorigenic in pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 70. DOI: 10.1186/s13045-022-01286-4.
- [80] TJOMSLAND V, SANDNES D, POMIANOWSKA E, et al. The TGF β -SMAD3 pathway inhibits IL-1 α induced interactions between human pancreatic stellate cells and pancreatic carcinoma cells and restricts cancer cell migration[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 122. DOI: 10.1186/s13046-016-0400-5.
- [81] MAKER AV, KATABI N, QIN LX, et al. Cyst fluid interleukin-1 β (IL1 β) levels predict the risk of carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1502-1508. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1561.
- [82] YUAN S, MIAO YY, RUAN XX, et al. Therapeutic role of interleukin-1 receptor antagonist in pancreatic diseases: Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1240754. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1240754.
- [83] GRECO M FD, 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. DOI: 10.1002/sim.6522.
- [84] WANG X, GAO HY, ZENG YY, et al. A Mendelian analysis of the relationships between immune cells and breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1341292. DOI: 10.3389/fonc.2024.1341292.
- [85] MORRISON J, KNOBLAUCH N, MARCUS JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7): 740-747. DOI: 10.1038/s41588-020-0631-4.
- [86] BARANOVA A, CAO HB, ZHANG FQ. Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28107. DOI: 10.1002/jmv.28107.
- [87] MICHAËLSSON M, YUAN S, MELHUS H, et al. The impact and causal directions for the associations between diagnosis of ADHD, socioeconomic status, and intelligence by use of a bi-directional two-sample Mendelian randomization design[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 106. DOI: 10.1186/s12916-022-02314-3.
- [88] SANDERSON E. Multivariable Mendelian randomization and mediation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a038984. DOI: 10.1101/cshperspect.a038984.
- [89] WILLER CJ, SCHMIDT EM, SENGUPTA S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(11): 1274-1283. DOI: 10.1038/ng.2797.
- [90] WÜRTZ P, KANGAS AJ, SOININEN P, et al. Lipoprotein subclass profiling reveals pleiotropy in the genetic variants of lipid risk factors for coronary heart disease: A note on Mendelian randomization studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20): 1906-1908. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.085.
- [91] BURGESS S, THOMPSON SG. Multivariable Mendelian randomization: The use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(4): 251-260. DOI: 10.1093/aje/kwu283.
- [92] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON SG. Re: "Multivariable Mendelian randomization: The use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects" [J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(4): 290-291. DOI: 10.1093/aje/kwv017.
- [93] KEMP JP, SAYERS A, SMITH GD, et al. Using Mendelian randomization to investigate a possible causal relationship between adiposity and increased bone mineral density at different skeletal sites in children[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(5): 1560-1572. DOI: 10.1093/ije/dyw079.

收稿日期: 2024-01-21; 录用日期: 2024-04-19

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: DU KH, HOU LZ, LUO LMH, et al. Current status and prospects of the application of Mendelian randomization in pancreatic cancer research[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2127-2136.

杜凯豪, 侯立朝, 罗兰明慧, 等. 孟德尔随机化在胰腺癌研究中的应用现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 2127-2136.