

# 内脏脂肪组织与肺部疾病的孟德尔随机化研究

冯悦<sup>1,2</sup>, 俞一凡<sup>1,2</sup>, 吴思佳<sup>1,2</sup>, 李洪凯<sup>1,2</sup>, 薛付忠<sup>1,2</sup>

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院生物统计学系, 山东 济南 250012;

2.国家健康医疗大数据研究院, 山东 济南 250003)

**摘要:**目的 采用两样本孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)方法探究肥胖与肺部疾病的因果关系。方法 采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)和6种基于不同假设下的MR方法,利用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数据,评估内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)与肺部疾病(慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞、特发性肺纤维化、肺结核)之间的因果关系。采用留一法、Cochran's *Q* 检验,MR-Egger 回归截距项检验、MR-PRESSO 检验进行敏感性分析,评估工具变量的异质性、多效性和稳定性。结果 IVW 结果表明,遗传学预测的较高 VAT 与慢性阻塞性肺病( $OR=1.56$ , 95%  $CI$ : 1.33~1.84,  $P<0.001$ )、睡眠呼吸暂停( $OR=1.76$ , 95%  $CI$ : 1.53~2.03,  $P<0.001$ )、肺癌( $OR=1.39$ , 95%  $CI$ : 1.23~1.58,  $P<0.001$ )、肺炎( $OR=1.22$ , 95%  $CI$ : 1.15~1.30,  $P<0.001$ )的较高发生风险存在因果关联。除了MR-Egger,其他4种MR方法结果均与主要分析结果一致。此外,有提示性证据支持较高VAT会增加肺栓塞( $OR=1.18$ , 95%  $CI$ : 1.04~1.34,  $P=0.009$ )和特发性肺纤维化( $OR=1.00$ , 95%  $CI$ : 1.00~1.00,  $P=0.011$ )的发生风险。结论 VAT 累积可能增加慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞和特发性肺纤维化的发生风险。

**关键词:** 内脏脂肪组织; 肺部疾病; 孟德尔随机化; 因果推断; 肥胖

中图分类号:R574

文献标志码:A

## Mendelian randomization study of visceral adipose tissue and lung diseases

FENG Yue<sup>1,2</sup>, YU Yifan<sup>1,2</sup>, WU Sijia<sup>1,2</sup>, LI Hongkai<sup>1,2</sup>, XUE Fuzhong<sup>1,2</sup>

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. National Institute of Health Data Science of China, Jinan 250003, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the causal relationship between obesity and lung diseases using Mendelian randomization (MR) methodology. **Methods** Employing the inverse variance weighted (IVW) method in conjunction with six distinct MR methodologies, and utilizing summary data from genome-wide association studies (GWAS), the causal relationships between visceral adipose tissue (VAT) and lung diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, lung cancer, pneumonia, pulmonary embolism, idiopathic pulmonary fibrosis and tuberculosis, were assessed. Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method, Cochran's *Q* test, MR-Egger regression intercept term test, and MR-PRESSO test to evaluate the heterogeneity, pleiotropy, and stability of the instrumental variables. **Results** The results of the IVW method indicated that genetically predicted higher VAT was causally associated with higher occurrence risks of chronic obstructive pulmonary disease ( $OR=1.56$ , 95%  $CI$ : 1.33-1.84,  $P<0.001$ ), sleep apnea ( $OR=1.76$ , 95%  $CI$ : 1.53-2.03,  $P<0.001$ ), lung cancer ( $OR=1.39$ , 95%  $CI$ : 1.23-1.58,  $P<0.001$ ), and pneumonia ( $OR=1.22$ , 95%  $CI$ : 1.15-1.30,  $P<0.001$ ). Except for MR-Egger, the results of the other four MR methods were consistent with the main analysis results. In addition, there was evidence suggested that higher VAT would increase the occurrence risks of pulmonary embolism ( $OR=1.18$ , 95%  $CI$ : 1.04-1.34,  $P=0.009$ ) and idiopathic pulmonary fibrosis ( $OR=1.00$ , 95%  $CI$ : 1.00-1.00,  $P=0.011$ ). **Conclusion** VAT accumulation may increase the occurrence risks of chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, lung cancer, pneumonia, pulmonary embolism and idiopathic pulmonary fibrosis.

**Key words:** Visceral adipose tissue; Lung diseases; Mendelian randomization; Causal inference; Obesity

肺部疾病是指肺脏本身的疾病或全身性疾病的肺部表现,主要包括慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎等<sup>[1]</sup>。肺部疾病的发病率和患病率逐年递增,慢性阻塞性肺病更是成为全球第三大死因,肺部疾病已成为全球严重的公共卫生问题之一<sup>[2]</sup>。因此,探索肺部疾病的发生、发展机制对其预防和治疗具有重要意义。

流行病学研究表明,肥胖是某些肺部疾病(如睡眠呼吸暂停、肺炎等)的重要危险因素<sup>[3-4]</sup>。然而,以往的大多数研究主要依赖于将体质量指数(body mass index, BMI)作为肥胖的指标,但是BMI是一个间接指标,即使BMI相同的个体,体脂分布和代谢特征也存在相当大的差异<sup>[5]</sup>。内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)是腹部内脏周围累积的脂肪,可以通过多种成像技术进行测量,包括磁共振成像、计算机断层扫描和双能X射线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)<sup>[6]</sup>。与储存在身体其他部位的脂肪相比,VAT对健康的危害更大<sup>[7]</sup>。因此研究VAT与肺部疾病的因果研究具有重要意义。最近几项观察性研究发现,VAT是肺功能障碍及某些类型肺部疾病的危险因素<sup>[4,8-9]</sup>,如van den Borst等<sup>[8]</sup>观察到VAT是独立于BMI的慢性阻塞性肺病的危险因素,而一项来自中国人群的研究发现内脏脂肪指数与肺功能障碍之间存在显著关联<sup>[9]</sup>。然而,目前的研究很大程度上受到样本量较小的限制。此外,观察性研究可能会受到残余混杂和反向因果关系的影响,因此VAT与肺部疾病的因果关系尚不明确,需要进一步的研究。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种统计遗传学方法,它使用与暴露密切相关的遗传变异作为工具变量,来推断两个性状之间的因果关系<sup>[10]</sup>。基于受孕时父母等位基因的随机分配这一事实,MR设计类似于随机对照试验,因此可以

解决观察性研究中的传统偏倚,例如混杂和反向因果关系。本研究利用全基因关联研究(genome wide association study, GWAS)汇总数据,采用两样本MR方法,探究了VAT与多种肺部疾病的因果关系,包括慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞、特发性肺纤维化和肺结核。需要注意的是,哮喘也属于重要的肺部疾病,但鉴于之前已有研究者使用孟德尔随机化方法研究了VAT与哮喘之间的关系<sup>[11]</sup>。因此,本研究的疾病结局未纳入哮喘。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究采用VAT为暴露变量。暴露因素的数据来自包含425 097名欧洲血统个体的英国生物银行(UK Biobank, UKBB)数据库,UKBB可测试变异的数量约9 600万<sup>[12]</sup>。数据具体来自于UKBB中的Karlsson等<sup>[7]</sup>的研究,这是迄今为止对VAT进行的最大的GWAS研究,其在UKBB中使用了两个子样本群进行VAT的预测。其中,训练数据集通过DXA进行测量,用于建立预测模型;而测试集则用于根据这些预测模型估算VAT值。具体来说,训练数据集包含了4 198名参与者,测试集则包含了325 153名参与者。采用肺部疾病(慢性阻塞性肺病、特发性肺纤维化、睡眠呼吸暂停、肺结核、肺栓塞、肺炎、肺癌)作为结局变量,为避免样本重叠,本研究选取了来自UKBB以外的汇总数据。其中,除肺癌数据来自肺癌跨学科研究(Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung, TRICL)<sup>[13]</sup>,其余结局变量均来自芬兰生物银行(FinnGen)数据(<https://www.finnngen.fi/en>)。上述GWAS数据均来自欧洲裔人群。见表1。

表1 本研究中所使用的GWAS信息  
Table 1 The GWAS data used in this study

表型	数据来源	样本量	病例组样本量/对照组样本量
VAT	UKBB	325 153	—
肺癌	TRICL	85 449	29 863/55 586
特发性肺纤维化	FinnGen	409 798	2 189/407 609
睡眠呼吸暂停	FinnGen	218 792	16 794/201 998
肺结核	FinnGen	194 453	2 613/409 568
肺炎	FinnGen	412 181	63 377/348 804
肺栓塞	FinnGen	411 174	10 046/401 128
慢性阻塞性肺病	FinnGen	218 792	6 500/212 292

### 1.2 方法

#### 1.2.1 研究设计

本研究使用VAT作为暴露,慢性阻塞性肺

病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞、特发性肺纤维化和肺结核作为结局,使用两样本MR探究VAT对肺部疾病的因果效应。为满足有效估计,

MR分析需服从以下三个假设<sup>[14]</sup>:①工具变量与暴露因素高度相关;②工具变量仅通过暴露影响结局而不通过其他途径影响结局,即排除-限制假设;③工具变量与“暴露-结局”关联的混杂因素无关。

### 1.2.2 工具变量筛选

工具变量筛选标准:①选择与VAT在全基因组意义( $P < 5 \times 10^{-8}$ )下显著相关的遗传变异。②基于 $r^2 < 0.001$ ,物理遗传距离 $> 10\ 000$  kb的标准筛选连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)独立的SNPs。③为保证工具变量与暴露之间的强相关性,计算了每个SNPs的 $F$ 统计量,根据SNP的 $F$ 值大小可以判断工具变量的强度,选择 $F$ 统计量大于10的工具变量以避免弱工具偏倚<sup>[15]</sup>;  $F$ 统计量的计算公式为:

$$F_j = \frac{\text{PVE}_j(N_j - 1 - k)}{k - k \times \text{PVE}_j}$$

其中, $\text{PVE}_j$ 表示工具变量 $j$ 的暴露表型变异解释百分比, $k$ 表示工具变量的数量。④排除有回文结构的SNPs。⑤为了满足MR的独立性假设,本研究通过PhenoScanner V2 ([www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk](http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk))剔除了与BMI、糖尿病、饮酒和体力活动等潜在混杂因素相关的SNPs<sup>[8]</sup>。⑥采用MR多效性残差及异质性检测法(mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)模型中的Outlier-corrected方法,以剔除工具变量中的离群值<sup>[16]</sup>。

## 1.3 统计学处理

### 1.3.1 MR因果推断

VAT对肺部疾病的因果效应是通过逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)获得的<sup>[17]</sup>,因为难以验证MR假设中的排除-限制假设,还采用了其他MR方法进一步评估效应的可靠性。其他方法包括加权中位数法(weighted median method, WME)<sup>[18]</sup>、MR-Egger回归<sup>[19]</sup>、MR稳健调整的轮廓得分法(mendelian randomization robust adjusted

profile score, MR-RAPS)<sup>[18]</sup>、稳健回归的MR-IVW法(MR-IVW method using robust regression, MR-Robust)<sup>[20]</sup>、MR-PRESSO和MR-Lasso方法<sup>[16,21]</sup>。此外,因为MR-Egger的统计能力较低,因此本研究仅关注效应方向的一致性,而不考虑估计的有效性<sup>[22]</sup>。

### 1.3.2 敏感性分析

本研究进行了MR-PRESSO分析以识别导致异质性的异常值,并在剔除离群值后重新进行因果效应分析<sup>[16]</sup>。对于MR中的排除限制假设,采用MR-Egger回归截距项检验是否存在水平多效性, $P < 0.05$ 表明存在水平多效性<sup>[19]</sup>。为了评估异质性对因果效应的影响,本研究使用Cochran's  $Q$ 统计量化工具变量的异质性, $P < 0.05$ 提示存在显著异质性<sup>[23]</sup>。此外,本研究使用留一法进行敏感性分析,通过依次删除各个SNPs来计算剩余SNPs的因果效应,以此来判断各个SNPs对效应的影响<sup>[24]</sup>。

### 1.3.3 分析软件

所有分析均使用R软件4.3.1<sup>[25]</sup>。涉及到的R包有TwoSampleMR、MendelianRandomization和MR-PRESSO。为了避免因多重检验出现假阳性结果,本研究采用Bonferroni校正,校正后 $P \leq 0.007$  ( $0.05/7$ )被认为有统计学意义,多重校正前显著但校正后不显著( $0.007 \leq P < 0.05$ )的结果被认为具有提示作用。

## 2 结果

### 2.1 工具变量信息

经筛选纳入了221个SNPs,对应的 $F$ 统计量范围为29.72至658.12。所有 $F$ 统计量均 $> 10$ ,说明弱工具变量偏倚基本不会对结果产生影响。使用PhenoScanner V2剔除了与BMI等潜在混杂因素相关的SNPs,最终保留了201个SNPs用于后续分析。见表2。

表2 MR分析使用的工具变量信息  
Table 2 Instrumental variable information used in MR analysis

SNPs	EA	OA	Beta	SE	P	EAF	F
rs10057588	G	A	-0.015	0.003	$3.84 \times 10^8$	0.692	30.23
rs10182458	G	A	0.026	0.002	$5.90 \times 10^{-26}$	0.441	111.00
rs10187101	T	C	-0.017	0.003	$2.69 \times 10^{-11}$	0.712	44.39
rs10423928	A	T	-0.033	0.003	$1.01 \times 10^{-25}$	0.828	109.93
rs10510025	T	C	0.016	0.003	$1.36 \times 10^{-8}$	0.634	32.25

续表

SNPs	EA	OA	Beta	SE	P	EAF	F
rs10740991	G	C	0.026	0.003	$1.33 \times 10^{-20}$	0.854	86.60
rs10756714	G	A	-0.020	0.002	$3.35 \times 10^{-15}$	0.622	62.05
rs10773302	G	T	-0.017	0.003	$7.66 \times 10^{-10}$	0.803	37.85
rs10789334	A	G	-0.018	0.003	$4.24 \times 10^{-10}$	0.915	39.00
rs10938398	A	G	0.028	0.003	$1.00 \times 10^{-29}$	0.675	128.22
rs11030112	A	G	0.031	0.003	$2.65 \times 10^{-32}$	0.756	140.00
rs11126734	A	C	-0.015	0.002	$7.97 \times 10^{-10}$	0.654	37.77
rs111363146	C	T	0.020	0.004	$3.64 \times 10^{-8}$	0.933	30.33
rs11150745	G	A	-0.019	0.003	$3.11 \times 10^{-13}$	0.790	53.14
rs11161044	G	C	-0.017	0.003	$4.52 \times 10^{-8}$	0.659	29.91
rs111610668	G	A	-0.017	0.003	$2.99 \times 10^{-11}$	0.852	44.19
rs11173521	T	G	0.014	0.003	$1.93 \times 10^{-8}$	0.398	31.57
...	...	...	...	...	...	...	...
rs809955	A	G	-0.016	0.003	$7.45 \times 10^{-10}$	0.646	37.90
rs8103728	C	G	-0.015	0.003	$8.02 \times 10^{-9}$	0.618	33.27
rs879620	C	T	-0.021	0.003	$9.02 \times 10^{-16}$	0.344	64.63
rs916289	T	C	-0.014	0.002	$3.26 \times 10^{-8}$	0.714	30.55
rs9277979	T	C	0.023	0.003	$8.77 \times 10^{-13}$	0.882	51.10
rs9320823	T	C	-0.023	0.003	$4.92 \times 10^{-20}$	0.689	84.01
rs9358912	T	G	-0.025	0.003	$1.22 \times 10^{-18}$	0.634	77.67
rs9471333	C	T	0.024	0.002	$1.06 \times 10^{-22}$	0.548	96.16
rs9512696	A	G	-0.014	0.003	$3.97 \times 10^{-8}$	0.471	30.16
rs9522285	A	G	0.019	0.003	$9.61 \times 10^{-14}$	0.716	55.44
rs9569934	T	C	-0.019	0.003	$4.04 \times 10^{-9}$	0.773	34.61
rs9641499	A	C	-0.018	0.003	$1.20 \times 10^{-12}$	0.603	50.49
rs9832402	G	A	-0.017	0.003	$2.99 \times 10^{-9}$	0.685	35.19
rs9843340	C	T	-0.022	0.003	$1.74 \times 10^{-10}$	0.931	40.74
rs9925945	C	A	-0.017	0.003	$7.04 \times 10^{-10}$	0.782	38.01
rs9989141	C	T	-0.020	0.003	$6.77 \times 10^{-15}$	0.506	60.66

SNPs:单核苷酸多态性; EA:效应等位基因; OA:非效应等位基因; Beta:等位基因的效应值; SE:Beta 的标准误; EAF:效应等位基因频率; P:显著性水平; F:统计量。

## 2.2 MR 分析结果

IVW 结果显示,遗传预测的 VAT 质量增加与慢性阻塞性肺病 ( $OR = 1.56$ ,  $95\% CI: 1.33 \sim 1.84$ ,  $P < 0.001$ )、睡眠呼吸暂停 ( $OR = 1.76$ ,  $95\% CI: 1.53 \sim 2.03$ ,  $P < 0.001$ )、肺癌 ( $OR = 1.39$ ,  $95\% CI: 1.23 \sim 1.58$ ,  $P < 0.001$ )、肺炎 ( $OR = 1.22$ ,  $95\% CI: 1.15 \sim 1.30$ ,  $P < 0.001$ ) 疾病患病风险呈正相关。最大似然、MR-PRESSO 和 MR-RAPS 等分析结果与 IVW 方法一致 (MR-Egger 方法除外),校正后  $P$  值仍然显著。使用 MR-PRESSO 方法未发现异常值,表明结果是可靠的。除此之外,IVW 方法显示,遗传预测的 VAT 质量增加与肺栓塞 ( $OR = 1.18$ ,  $95\% CI: 1.04 \sim 1.34$ ,  $P = 0.009$ )、特发性肺纤维化 ( $OR = 1.00$ ,  $95\% CI: 1.00 \sim 1.00$ ,  $P = 0.011$ ) 发生呈正相关,经 Bonferroni 校正后不再显著。没有证据表明 VAT 与罹患肺结核有关。见图 1。

## 2.3 敏感性分析

MR-Egger 回归截距项检验发现,VAT 与慢

性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞、特发性肺纤维化、肺结核的  $P$  值都不显著 ( $P > 0.05$ ),表明不存在水平多效性。此外,本研究使用 MR-PRESSO 异质性检测去除潜在多效性离群值,针对本研究的结局:慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞、特发性肺纤维化、肺结核,分别剔除了 1 (rs12001634)、6 (rs10423928、rs1446585、rs17770336、rs59066241、rs264932、rs10938398)、7 (rs329124、rs329124、rs71658797、rs71658797、rs7724430、rs9358912、rs9358912)、0、0、0、0 个 SNPs,最终 Cochran's  $Q$  检验仅发现 VAT 与慢性阻塞性肺病、肺癌、肺炎之间的关联存在异质性,其余各组未发现异质性 ( $P > 0.05$ ),但是不同 MR 方法的分析结果基本一致,表明异质性不会对结果造成偏倚。留一法分析显示不存在离群值,进一步验证了结果的稳健性。见表 3、表 4。

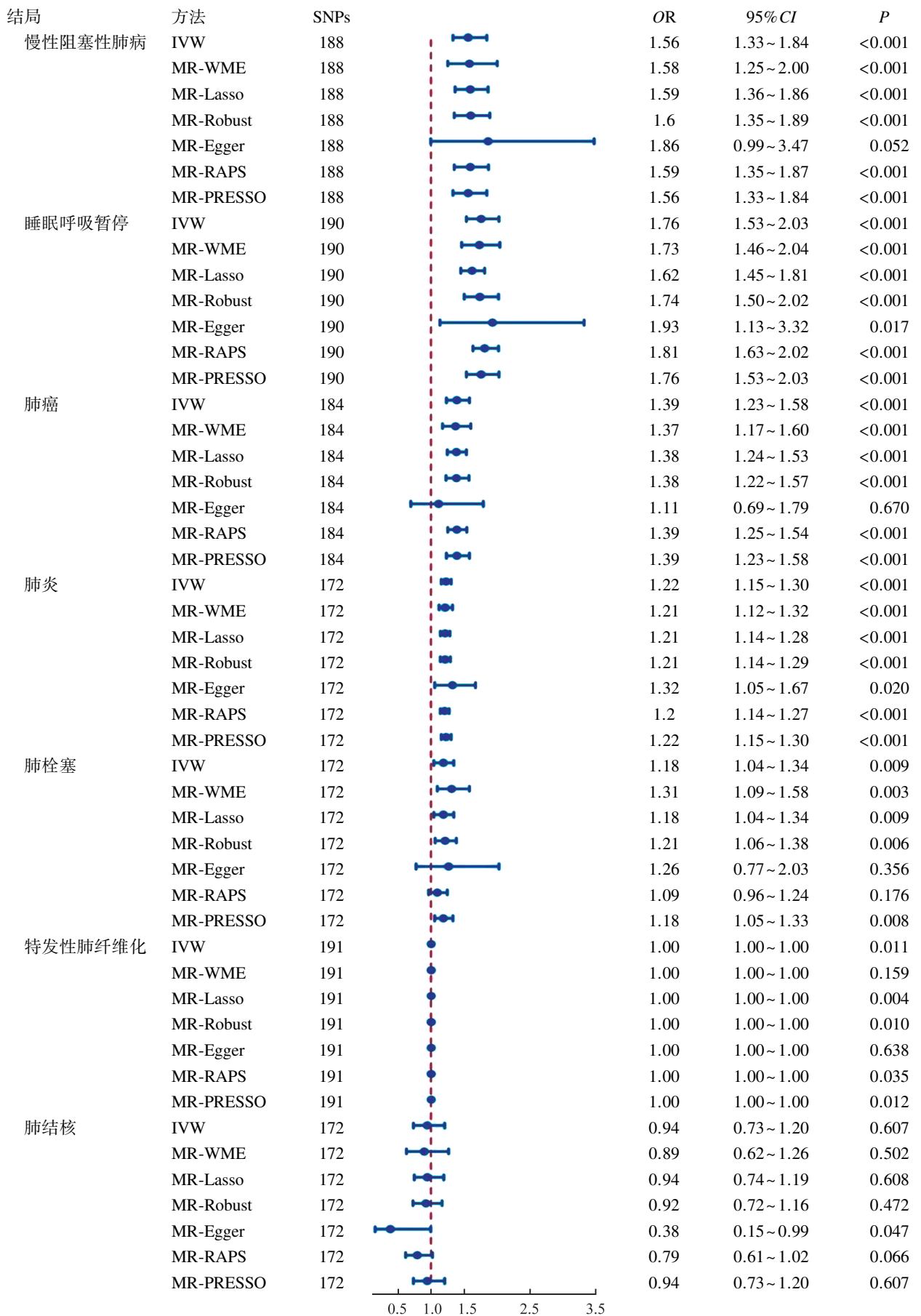


图1 VAT对肺部疾病影响的因果效应估计

Figure 1 Causal effect estimates of the impact of VAT on lung diseases

表3 敏感性分析  
Table 3 Sensitivity analysis

暴露-结局	MR-Egger 回归		异质性检验		
	截距(95% CI)	P	Q	df	P
VAT-慢性阻塞性肺病	0.996(0.984~1.009)	0.576	345.56	187	<0.05
VAT-睡眠呼吸暂停	0.998(0.987~1.009)	0.725	212.15	189	0.119
VAT-肺癌	1.006(0.999~1.014)	0.086	291.91	183	<0.05
VAT-肺炎	0.998(0.994~1.003)	0.492	213.23	171	<0.05
VAT-肺栓塞	0.999(0.989~1.008)	0.794	161.65	171	0.684
VAT-特发性肺纤维化	1.000(1.000~1.000)	0.231	177.82	190	0.727
VAT-肺结核	1.019(1.000~1.038)	0.055	178.89	171	0.324

表4 VAT与肺部疾病因果关系的留一法分析结果  
Table 4 Leave-one-out analysis results of the causal relationship between VAT and lung diseases

暴露-结局	IVW 估计[最小值,最大值] <sup>a</sup>	暴露-结局	IVW 估计[最小值,最大值] <sup>a</sup>
VAT-慢性阻塞性肺病	[1.52,1.60]	VAT-肺栓塞	[1.16,1.20]
VAT-睡眠呼吸暂停	[1.73,1.79]	VAT-特发性肺纤维化	[1.00,1.00]
VAT-肺癌	[1.37,1.41]	VAT-肺结核	[0.92,0.96]
VAT-肺炎	[1.21,1.23]		

### 3 讨论

本研究使用MR系统地探讨了VAT与肺部疾病患病风险之间的潜在因果关系。研究结果表明,VAT与慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎的高患病风险相关,有提示性证据支持VAT对肺栓塞、特发性肺纤维化有因果影响,未观察到VAT与罹患肺结核之间的因果关系。此外,所有阳性结果均通过敏感性分析进行了验证,结果显示稳健可靠。

多项研究表明,内脏脂肪的累积是阻塞性睡眠呼吸暂停的关键因素,这一点与本研究结果一致<sup>[26-29]</sup>。研究显示,内脏肥胖会导致限制性呼吸障碍,并与动脉氧分压降低和动脉-肺泡氧分压差升高有关,这也经常引起白天低氧血症,即使在患有内脏肥胖的正常碳酸血症患者中也是如此<sup>[30]</sup>。对于肺炎,由于近几年COVID-19的流行,近期研究主要集中在探究VAT与COVID-19的因果关系。多数研究结论与本研究结果一致,一项回顾性研究发现较高的VAT/总脂肪组织(total adipose tissue, TAT)比率是COVID-19患者病情进展的独立危险因素,VAT/TAT在预测COVID-19发病率方面优于BMI<sup>[31]</sup>。一项欧洲人群的单中心回顾性研究表明,相较BMI,VAT累积与ICU入院需求及插管需求的关联性更强<sup>[32]</sup>。相关研究均显示,脂肪的内脏堆积与SARS-CoV-2感染后较差的临床结果相关<sup>[32-34]</sup>。

在慢性阻塞性肺病方面,已有研究指出阻塞性肺病患者有更多的内脏脂肪累积<sup>[8,35-36]</sup>,其中一项来自ECLIPSE(ClinicalTrials.gov, NCT0292552)队

列人群的纵向研究指出,COPD与异位脂肪累积(尤其是VAT)相关,且这种积累与某些COPD相关的临床结局和共病有显著关联<sup>[35]</sup>,这与本研究结果一致。然而一项基于BioXM(Biomax Informatics AG, Munich, Germany)数据的横断面研究显示,调整BMI后,VAT与COPD严重程度之间没有关系<sup>[37]</sup>,上述观察性研究结果不一致可能与各个研究样本人群的特征不同有关,或者与校正的混杂因素不同有关,其相关性还需要进一步探究。对于肺癌,本研究使用了来自TRICL的肺癌数据进行了MR分析,而之前已有MR研究使用国际肺癌联盟的肺癌数据(样本量27 209)探讨了VAT与肺癌的因果关联<sup>[38]</sup>。但是本研究使用的来自TRICL的肺癌数据样本量更大(样本量85 449)且使用了更多的稳健方法(MR-RAPS、MR-Lasso和MR-Robust)进行了分析,因此本研究分析的结果更加可靠。尽管两项研究存在诸多不同,但是得到的结论是一致的,即较高质量的VAT可能会增加患肺癌的风险,这也佐证了本研究对于VAT与肺癌之间的因果结论。

Cheng等<sup>[39]</sup>对VAT与特发性肺纤维化的相互作用的研究进行了总结,指出脂肪沉积加重特发性肺纤维化患者的肺功能丧失,其机制可能是内脏脂肪组织堆积增加了体循环中炎症标志物及纤维化标志物的水平,而肺外异位脂肪组织的促炎细胞因子和脂肪因子可进入肺循环并导致肺损伤。对于肺栓塞,既往多个研究表明肥胖会显著增加肺栓塞的患病风险<sup>[40-42]</sup>,但研究VAT与肺栓塞之间关联的研究很少。一项基于中国男性的回顾性研究调查了1 974例患者,发现对于住院的胃肠道癌症患者来

说,VAT 是比 BMI 更强的风险因素<sup>[43]</sup>,与本研究结果一致。此外有研究显示,VAT 堆积是内脏脂肪系统性氧化应激的表现形式,会导致内脏细胞抗血栓特性丧失、血小板活化增加、纤溶功能降低<sup>[44]</sup>。这也支持了 VAT 会增加肺栓塞风险的观点。

本研究的优势:①首次采用 MR 方法系统评估 VAT 对多种肺部疾病风险的因果关系;②本研究纳入的 GWAS 数据均较多且较新;③应用了一系列敏感性分析来检验 MR 的假设,并最大限度地减少潜在混杂因素和水平多效性的影响。

本研究的不足:①本研究是基于来自欧洲人群的大型 GWAS 汇总数据进行的,尚不清楚结果是否可以推广到其他人群;②不同性别在脂肪分布方面存在差异,分性别进行 VAT 与肺部疾病之间的因果效应仍需更多研究。③不能排除 VAT 与肺部疾病风险之间的关联可能是非线性的。目前基于汇总级数据的 MR 方法假设在估计因果效应时,暴露-结局关系是线性的。因此,在未来的研究中,应使用个体水平的数据来研究这种可能的非线性关系。

综上所述,本研究采用多种方法进行了全面的 MR 分析,揭示了 VAT 质量与肺部疾病之间的因果关系。结果表明,VAT 与慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停、肺癌、肺炎、肺栓塞和特发性肺纤维化的高患病风险相关。应进一步针对不同性别、不同种族的人群进行验证。

## 参考文献:

- [1] Jadhav SP, Singh H, Hussain S, et al. Introduction to lung diseases[J]. *Target Cell Signal Pathw Lung*, 2021; 1-25.
- [2] Al Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 297. doi:10.1186/s12889-024-17686-9.
- [3] McDonald VM. Let's talk about obesity in respiratory disease[J]. *Respirology*, 2024, 29(5): 363-365.
- [4] Peters U, Suratt BT, Bates JHT, et al. Beyond BMI: obesity and lung disease[J]. *Chest*, 2018, 153(3): 702-709.
- [5] Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 513-537. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.
- [6] Ross R, Soni S, Houle SA. Negative energy balance induced by exercise or diet: effects on visceral adipose tissue and liver fat[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): E891. doi:10.3390/nu12040891.
- [7] Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G, et al. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease [J]. *Nat Med*, 2019, 25: 1390-1395. doi:10.1038/s41591-019-0563-7.
- [8] van den Borst B, Gosker HR, Koster A, et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(3): 516-526.
- [9] He S, Yang J, Li X, et al. Visceral adiposity index is associated with lung function impairment: a population-based study [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 2. doi:10.1186/s12931-020-01599-3.
- [10] Chauquet S, Zhu Z, O'Donovan MC, et al. Association of antihypertensive drug target genes with psychiatric disorders: a Mendelian randomization study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(6): 623-631.
- [11] Yin P, Tao SR, Xing ZX, et al. Association between visceral adipose tissue and asthma based on the NHANES and Mendelian randomization study [J]. *Postgrad Med J*, 2024; qgae031. doi:10.1093/postmj/qgae031.
- [12] Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank [J]. *Nat Genet*, 2021, 53: 185-194. doi:10.1038/s41588-020-00757-z.
- [13] Li Y, Wang K, Zhang Y, et al. Revealing a causal relationship between gut microbiota and lung cancer: a Mendelian randomization study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1200299. doi: 10.3389/fcimb.2023.1200299.
- [14] Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4): 330-345.
- [15] Brion MJ, Shakhbazov K, Visscher PM. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(5): 1497-1501.
- [16] 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: 693-698. doi:10.1038/s41588-018-0099-7.
- [17] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [18] 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.
- [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] Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data [J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44(4): 313-329.
- [21] Hartwig FP, Davies NM. Why internal weights should be avoided (not only) in MR-Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(5): 1676-1678.
- [22] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [23] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [24] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30-42.
- [25] Yavorska OO, Burgess S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734-1739.
- [26] Ryan S, Arnaud C, Fitzpatrick SF, et al. Adipose tissue as a key player in obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(152): 190006. doi:10.1183/16000617.0006-2019.
- [27] Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects [J]. *J Intern Med*, 1997, 241(1): 11-18.
- [28] Ma B, Li Y, Wang X, et al. Association between abdominal adipose tissue distribution and obstructive sleep apnea in Chinese obese patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 847324. doi:10.3389/fendo.2022.847324.
- [29] Zheng C, Zheng X, Lin X, et al. Visceral adipose tissue indices independently correlated with obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 4950528. doi:10.1155/2022/4950528.
- [30] Harada Y, Oga T, Chihara Y, et al. Differences in associations between visceral fat accumulation and obstructive sleep apnea by sex [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(3): 383-391.
- [31] Ogata H, Mori M, Jingushi Y, et al. Impact of visceral fat on the prognosis of coronavirus disease 2019: an observational cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 1240. doi:10.1186/s12879-021-06958-z.
- [32] Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19 [J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154319. doi:10.1016/j.metabol.2020.154319.
- [33] Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Visceral adiposity, subcutaneous adiposity, and severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 43: 163-168. doi:10.1016/j.clnesp.2021.04.001.
- [34] Chandarana H, Dane BR, Mikheev A, et al. Visceral adipose tissue in patients with COVID-19: risk stratification for severity [J]. *Abdom Radiol*, 2021, 46(2): 818-825.
- [35] Furutate R, Ishii T, Wakabayashi R, et al. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 423-430. doi:10.2147/copd.s22885.
- [36] Martin M, Almeras N, Després JP, et al. Ectopic fat accumulation in patients with COPD: an ECLIPSE sub-study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 451-460. doi:10.2147/copd.s124750.
- [37] De Blasio F, Rutten EPA, Wouters EFM, et al. Preliminary study on the assessment of visceral adipose tissue using dual-energy X-ray absorptiometry in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Multidiscip Resp Med*, 2016, 11: 33. doi:10.1186/s40248-016-0070-3.
- [38] Lu Y, Tang HB, Huang PY, et al. Assessment of causal effects of visceral adipose tissue on risk of cancers: a Mendelian randomization study [J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 51(4): 1204-1218.
- [39] Cheng XY, Jiang SH, Pan BY, et al. Ectopic and visceral fat deposition in aging, obesity, and idiopathic pulmonary fibrosis: an interconnected role [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 201. doi:10.1186/s12944-023-01964-3.
- [40] Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1046-1054.
- [41] Mazzocchi G, Copetti M, Dagostino MP, et al. Epicardial adipose tissue and idiopathic deep venous thrombosis: an association study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 378-383. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.033.
- [42] Ogren M, Eriksson H, Bergqvist D, et al. Subcutaneous fat accumulation and BMI associated with risk for pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies [J]. *J Intern Med*, 2005, 258(2): 166-171.
- [43] Xiao XJ, Wang Y, Gao Y, et al. Abdominal visceral adipose tissue is associated with unsuspected pulmonary embolism on routine CT scans in patients with gastrointestinal cancer [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1104): 20190526. doi:10.1259/bjr.20190526.
- [44] Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(6): 440-449.