

# 基于孟德尔随机化方法探讨脂质和降脂药物与慢性阻塞性肺病的遗传关联

吴彤,杨晶玉,林盪,徐婉茹,曾宇鋆

(南京医科大学附属苏州医院呼吸与危重症医学科,江苏 苏州 215000)

**摘要:** **目的** 采用孟德尔随机化分析方法(Mendelian randomization, MR)从遗传学角度探讨脂质性状在慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)中的因果作用,并评估降脂药物靶点对COPD的潜在影响。**方法** 从全球脂质遗传学联盟(the Global Lipids Genetics Consortium, GLGC)和表达型数量性状位点基因组联盟(Expressed Quantitative Trait Loci Genome Consortium, eQTLGen Consortium)中提取了与脂质性状相关的遗传变异和降脂药物靶标的编码基因变异。其中脂质性状和降脂药物靶标作为暴露变量,分别来自GLGC和eQTLGen Consortium;COPD作为结局变量,来自芬兰数据库(<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05473-8>)。将与暴露变量强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)作为工具变量,采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主要分析方法探索脂质性状在COPD中的因果作用及降脂药物靶点对COPD的潜在影响,MR-Egger回归法和加权中位数法(weighted median, WME)作为IVW结果的补充证据,采用留一法敏感性分析探讨单个SNP对IVW分析结果的影响,同时采用MR-Egger法的截距和Cochran's Q检验进行水平多效性和异质性的检验保证结果的稳定性,采用漏斗图分析研究结果的潜在偏倚情况。对于达到COPD风险显著性的药物靶点CETP,共定位分析用于检验排除限制假设。**结果** IVW法分析结果显示,LDL-C( $OR = 1.077, 95\% CI: 1.001 \sim 1.159, P = 0.046$ )和TC( $OR = 1.088, 95\% CI: 1.002 \sim 1.181, P = 0.044$ )遗传水平的增加与COPD风险增加相关。CETP遗传水平的增加与COPD风险增加相关( $OR = 1.179, 95\% CI: 1.052 \sim 1.321, P = 0.004$ )。MR-Egger回归、Cochran's Q检验、留一法均提示研究结果具有可靠性和稳健性。**结论** 血脂异常是COPD的致病因素。LDL-C和TC水平的增加与COPD的发病有关,在3个降脂药物靶点中,CETP是COPD有前途的候选药物靶点。**关键词:** 孟德尔随机化;他汀类药物;总胆固醇;甘油三酯;低密度脂蛋白;高密度脂蛋白

中图分类号:R563

文献标志码:A

## Genetic association of lipids and lipid-lowering drugs with chronic obstructive pulmonary disease based on Mendelian randomization

WU Tong, YANG Jingyu, LIN Dang, XU Wanru, ZENG Yujun

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the causal role of lipid traits in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from a genetic perspective and to evaluate the potential impact of lipid-lowering medication targets on COPD by using Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Genetic variants associated with lipid traits and genetic variants coding for lipid-lowering drug targets were extracted from The Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) and the Expressed Quantitative Trait Loci Genome Consortium (eQTLGen Consortium). Lipid traits and lipid-lowering drug targets were extracted from GLGC and eQTLGen Consortium as exposure variables, and COPD was derived from the FinnGen data-

base (<https://www.finnngen.fi/en>) as the outcome variable. Single nucleotide polymorphism (SNP) strongly associated with the exposure variables were used as instrumental variables, and the inverse variance weighted (IVW) was used as the main method to explore the the causal role of lipid traits in COPD and the potential effects of lipid-lowering drug targets on COPD, MR-Egger regression and the weighted median was used as complementary evidence to the IVW results. A Leave-one-out sensitivity analysis was used to explore the effect of individual SNP on the results of IVW analysis, while the intercept of MR-Egger method and Cochran's  $Q$  test for horizontal multiplicity and heterogeneity were used to ensure the stability of the results, and funnel plots were used to analyze the potential biases of the study results. For the drug target *CETP* that reached COPD risk significance, co-localization analysis was used to test the exclusion restriction hypothesis. **Results** IVW analysis results indicated that increased genetic levels of LDL-C ( $OR = 1.077$ , 95%  $CI$ : 1.001-1.159,  $P = 0.046$ ) and TC ( $OR = 1.088$ , 95%  $CI$ : 1.002-1.181,  $P = 0.044$ ) were associated with an increased risk of COPD. Increased genetic levels of *CETP* were associated with an increased risk of COPD ( $OR = 1.179$ , 95%  $CI$ : 1.052-1.321,  $P = 0.004$ ). MR-Egger regression, Cochran's  $Q$  test, and leave-one-out analysis suggested that the findings were reliable and robust. **Conclusion** Dyslipidemia is a causative factor in COPD. Increased levels of LDL-C and TC are associated with the pathogenesis of COPD. Among the three lipid-lowering drug targets, *CETP* is a promising candidate drug target for COPD.

**Key words:** Mendelian randomization; Statin drugs; Total cholesterol; Triglycerides; Low-density lipoprotein; High-density lipoprotein

慢性阻塞性肺疾病是一种以持续性呼吸道症状和气流限制为特征的慢性肺部疾病,影响了约10%的40岁以上成年人口<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺病目前是全球第四大死亡原因,造成了重大的经济和社会负担。

一些观察性研究发现,血脂异常是 COPD 的危险因素,降脂药物可能会降低 COPD 风险。血清低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平可能与 COPD 有关。之前的一项研究表明,氧化低密度脂蛋白与 COPD 的氧化应激和炎症相关机制有关<sup>[2]</sup>。一项 Meta 分析显示,他汀类药物治疗对慢性阻塞性肺病患者有益,可提高患者的运动能力、一秒钟内最大呼气量/用力肺活量和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL)<sup>[3]</sup>。随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 被视为评估药物疗效的金标准。但是,当前进行大型 RCT 的临床研究并不多,且面临一系列挑战。因此,降脂药物在 COPD 治疗中的有效性仍未得到证实。

随着全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 的日益普及,孟德尔随机化

(Mendelian randomisation, MR) 可能是克服上述问题的有效方法<sup>[4]</sup>。MR 是一种采用与临床表型相关的遗传变异,主要以单核苷酸多态性为工具变量,来探究暴露与结局可能的因果关系的方法,可以有效降低混杂因素的偏倚、加强因果推断、减少观察性研究的局限性<sup>[5]</sup>。目前,MR 分析已被广泛用于预测药物靶点对心血管疾病、神经系统疾病和肿瘤的潜在影响<sup>[6-7]</sup>。本研究拟利用 MR 分析确定脂质性状对 COPD 的因果关联,并探索降脂药物靶点对治疗 COPD 的潜在影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本 MR 研究的数据来源于已公开发表的 GWAS 汇总数据集和 eQTLGen Consortium 数据集,可在 IEU OpenGWAS project 网站和 eQTLGen Consortium 网站获得。结局变量 COPD (finngen\_R10\_COPD\_EARLY) 的数据集来自芬兰数据库 (The FinnGen Biobank),所有受试者均为欧洲血统。纳入数据的基本特征详见表 1。

表 1 纳入数据的基本特征  
Table 1 Incorporate basic characteristics of the data

暴露与结局	作者	种族	性别	来源 (PubMed ID/URL)
脂质性状	Willer 等 <sup>[8]</sup>	高加索人种	不限	DOI: 10.1038/ng.2797
COPD	Kurki 等 <sup>[9]</sup>	高加索人种	不限	DOI: 10.1038/s41586-022-05473-8
降脂药物靶标	Vösa 等 <sup>[10]</sup>	高加索人种	不限	DOI: 10.1038/s41588-021-00913-z

## 1.2 方法

### 1.2.1 研究设计

在确定暴露变量(来源于 GWAS 和 eQTLGen Consortium 汇总数据)与结局变量(来源于 GWAS 汇总数据)相互独立的情况下,本研究以脂质性状和降脂药物靶标的编码基因变异作为暴露变量,

以 COPD 作为结局变量,以公布的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量进行两样本 MR 分析,以探究脂质性状在 COPD 中的因果作用,并评估降脂药物靶点对 COPD 的潜在影响。具体流程见图 1。

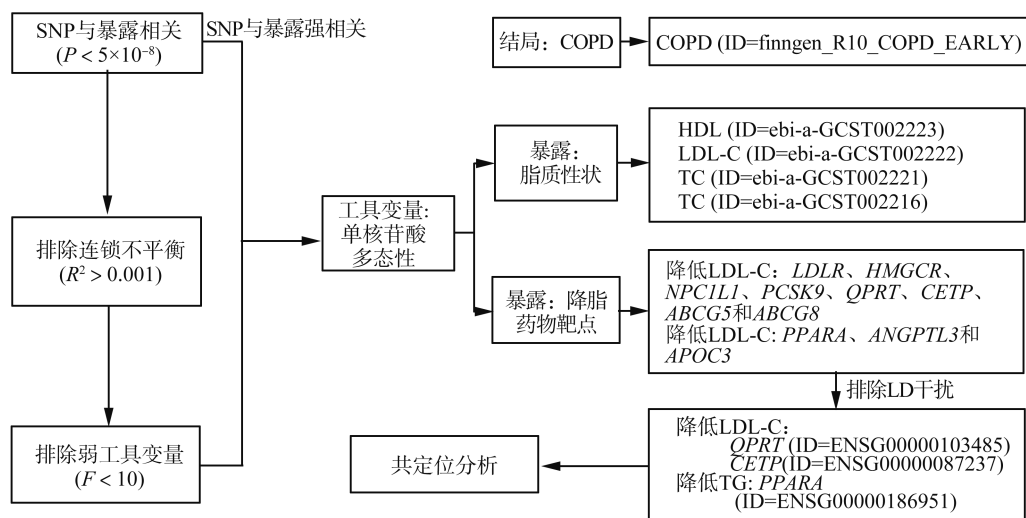


图 1 研究设计

Figure 1 Research design

### 1.2.2 工具变量的筛选

首先,通过筛选 GWAS 数据,此次纳入相关性 SNP 满足  $P < 5 \times 10^{-8}$ ,同时,为了避免 SNP 存在连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)对分析结果产生影响,设置参数  $R^2$  阈值为 0.001、距离为 10 000 kb 的 SNP 进行分析。其次,使用了 PhenoScanner 数据库,进一步验证上述纳入的 SNP 位点是否与其他混杂因素有关。MR 分析遵循以下三个假设<sup>[11]</sup>:①选定的工具变量 SNP 与暴露变量强相关;②单核苷酸多态性必须与暴露和结局之间的潜在混杂因素(吸烟/空气污染/职业暴露)无关;③工具变量仅通过暴露影响结局,单核苷酸多态性与结局(COPD)没有直接关系。再次,根据 MR 分析的假设,为了验证工具变量和暴露之间的可靠关联,本研究评估了所选择的单核苷酸多态性的强度,并计算了单个 SNP 的  $F$  统计量。当  $F > 10$  时,表示工具变量与暴露之间存在比较强的相关性。

$F = [R^2 \times (N - K - 1)] / [K \times (1 - R^2)]$ ,  $N$  表示暴露的 GWAS 样本量,  $K$  为单核苷酸多态性的个数,  $R^2$  为暴露数据库中由单核苷酸多态性解释的变异占比,  $R^2 = 2 \times \beta^2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF})$ 。MAF 为次要等位基因频率,  $\beta$  为等位基因的效应值<sup>[12]</sup>。

根据最新治疗血脂异常的指南和文献<sup>[13-14]</sup>,选择常见的降脂药物和新型疗法,如他汀类药物、依折麦布、PCSK9 抑制剂、胆酸结合剂、纤维酸类药物、尼可酸、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)抑制剂等。使用 DrugBank 数据库(<https://go.drugbank.com/>)和相关综述鉴定了编码这些药物药理学靶点的基因。根据药理作用,这些靶基因进一步分为降低 LDL-C 的靶基因(即 *LDLR*、*HMGCR*、*NPC1L1*、*PCSK9*、*QPRT*、*CETP*、*ABCG5* 和 *ABCG8*)和降低 TG 的靶基因(即 *PPARA*、*ANGPTL3* 和 *APOC3*)。具体见表 2。在 eQTLGen Consortium 数据库对这些基因进行检索,之后对检索到的基因进行 MR 分析的预处理,仅有 4 个基因 SNP 数量 > 3,符合 MR 要求,在后续分析中 *HMGCR* 的分析结果存在水平多效性,MR 分析结果不可靠,故予以删除。最后,该研究纳入了 3 个药物靶点,降低 LDL-C 的靶基因:即喹啉磷酸核糖转移酶(quinolinate phosphoribosyltransferase, *QPRT*)、*CETP* 和降低 TG 的靶基因--过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, *PPARA*)。

表2 降脂药物类别、物质和靶基因  
Table 2 Lipid-lowering drug categories, substances and target genes

药理作用	药物类别	药物靶点	靶点基因	基因区域	nSNP (eQTLGen Consortium)	nSNP (LD 预处理后)
降低 LDL-C	-	低密度脂蛋白受体	<i>LDLR</i>	Chromosome 19: 11089418~11133820	735	2
	HMG-CoA 还原酶抑制剂	HMG-CoA 还原酶	<i>HMGCR</i>	Chromosome 5: 75336329~75364001	2 003	25
	胆固醇吸收抑制剂	Niemann-Pick C1 样蛋白 1	<i>NPC1L1</i>	Chromosome 7: 44512535~44541330	754	0
	PCSK9 抑制剂	CSK9 蛋白	<i>PCSK9</i>	Chromosome 1: 55039447~55064852	0	0
	尼可酸	APOA1 和 APOB	<i>QPRT</i>	Chromosome 16: 29663279~29698699	974	16
	CETP 抑制剂	胆固醇酯转移蛋白	<i>CETP</i>	Chromosome 16: 56961923~56983845	1 445	15
	胆汁酸螯合剂	TP 结合盒亚家族 G 成员 8	<i>ABCG8</i>	Chromosome 2: 43831942~43882988	0	0
降低 TG	PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体-a	<i>PPARA</i>	Chromosome 22: 46150521~46243755	998	6
	类血管生成素 3 抑制剂	血管生成素相关蛋白 3	<i>ANGPTL3</i>	Chromosome 1: 62597520~62606313	0	0
	靶向 ApoC-III mRNA 的反义寡核苷酸	载脂蛋白 C-III	<i>APOC3</i>	Chromosome 11: 116829706~116833072	0	0

### 1.2.3 结局

本研究的结局是 COPD,从已公开发表的芬兰数据库中选择结局变量 (ID = finngen\_R10\_COPD\_EARLY) 并提取了相关的遗传关联数据,该结局变量代表了人群中年龄小于 65 岁时被诊断为 COPD 的患者,所有受试者均为高加索人种,包括了 7 658 例病例和 393 004 例健康对照。

## 1.3 统计学处理

### 1.3.1 MR 分析

本研究运用了五种不同的方法来评估脂质性状的基因表达水平与 COPD 之间的因果效应<sup>[15]</sup>,这些方法包括逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数法 (weighted median, WME)、简易模式法 (simple mode, SM) 和加权模式法 (weighted mode, WM)。在所有选定的 SNP 都被确认为有效工具变量时,IVW 提供了最为准确的结果,将其作为主要指标来评价结果<sup>[16]</sup>。其他方法被用于辅助评估 MR 效应值,以确保结果的可靠性和稳健性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。所有 MR 分析在 R 4.3.2 软件中使用“Two-Sample MR”包(0.5.8)完成。

### 1.3.2 敏感性分析

使用 MR-Egger、留一法和 MR-PRESSO 进行敏感度分析。MR-Egger 截距测试用于评估水平多效性的影响程度<sup>[17]</sup>。留一法用来评估因果效应是否受到任何单个单核苷酸多态性的显著影响。MR-PRESSO 的全局检验可用于检测工具变量是否具有水平多效性,检测潜在的离群 SNPs,在排除异常值后提供调整结果。使用 Cochran's  $Q$  检验评估脂质性状的基因表达水平和编码降脂药物靶标的基因变异的相关性,以及单核苷酸多态性对 COPD 结果的影响是否存在异质性, $P < 0.05$  表示存在异质性。

### 1.3.3 共定位分析

共定位分析旨在评估两个表型是否由相同的遗传变异所影响。它评估了第一种设想  $H_0$ : 表型 1 (COPD) 和 表型 2 (药物靶点) 与某个基因组区域的所有 SNP 位点无显著相关;第二种设想  $H_1/H_2$ : 表型 1 (COPD) 或表型 2 (药物靶点) 与某个基因组区域的 SNP 位点显著相关;第三种设想  $H_3$ : 表型 1 (COPD) 和 表型 2 (药物靶点) 与某个基因组区域的 SNP 位点显著相关,但由不同的因果变异位点驱

动;第四种设想 H4:表型 1(COPD)和表型 2(药物靶点)与某个基因组区域的 SNP 位点显著相关,且由同一个因果变异位点驱动<sup>[18]</sup>。最终根据 PP 值来判断药物靶点与 COPD 风险之间是否存在共定位信号,进一步推断这两个性状是否可能共享相同的遗传基础。一般文献认为 PP.H4>0.8 的位点是共定位位点<sup>[19]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 脂质性状与 COPD 风险

在本研究中,85 个与 HDL 相关的独立 SNP、74 个与 LDL-C 相关的独立 SNP、78 个与 TC 相关的独立 SNP 和 53 个与 TG 相关的独立 SNP 被确定为脂质性状的工具变量。IVW 法分析结果显示,LDL-C( $OR = 1.077, 95\% CI: 1.001 \sim 1.159, P = 0.046$ )和 TC( $OR = 1.088, 95\% CI: 1.002 \sim 1.181, P = 0.044$ )遗传水平的增加与 COPD 风险增加相

关,而 HDL( $OR = 0.982, 95\% CI: 0.890 \sim 1.084, P = 0.719$ )和 TG( $OR = 0.943, 95\% CI: 0.837 \sim 1.062, P = 0.286$ )与 COPD 之间无关联。MR-Egger、WM、WME 和 SM 分析结果与 IVW 法一致( $OR$  均>1),表明结果的稳健性。散点图同样显示了 LDL-C 和 TC 遗传水平的增加与 COPD 风险增加的回归线基本一致。以上表明 MR 分析的结果是可靠的。见图 2、图 3。

敏感性分析显示,结果稳健。MR-Egger-intercept 分析未发现潜在的水平多效性,说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。在 Cochran's  $Q$  异质性检验中,COPD 的单核苷酸多态性中没有观察到显著的异质性。留一法检验的结果表明,移除任何一个 SNP 对总体因果估计的影响均不显著。漏斗图显示因果效应的分布基本对称,没有受潜在因素的影响而发生偏倚,进一步验证以上结果的稳健性。见表 3,图 4~5。

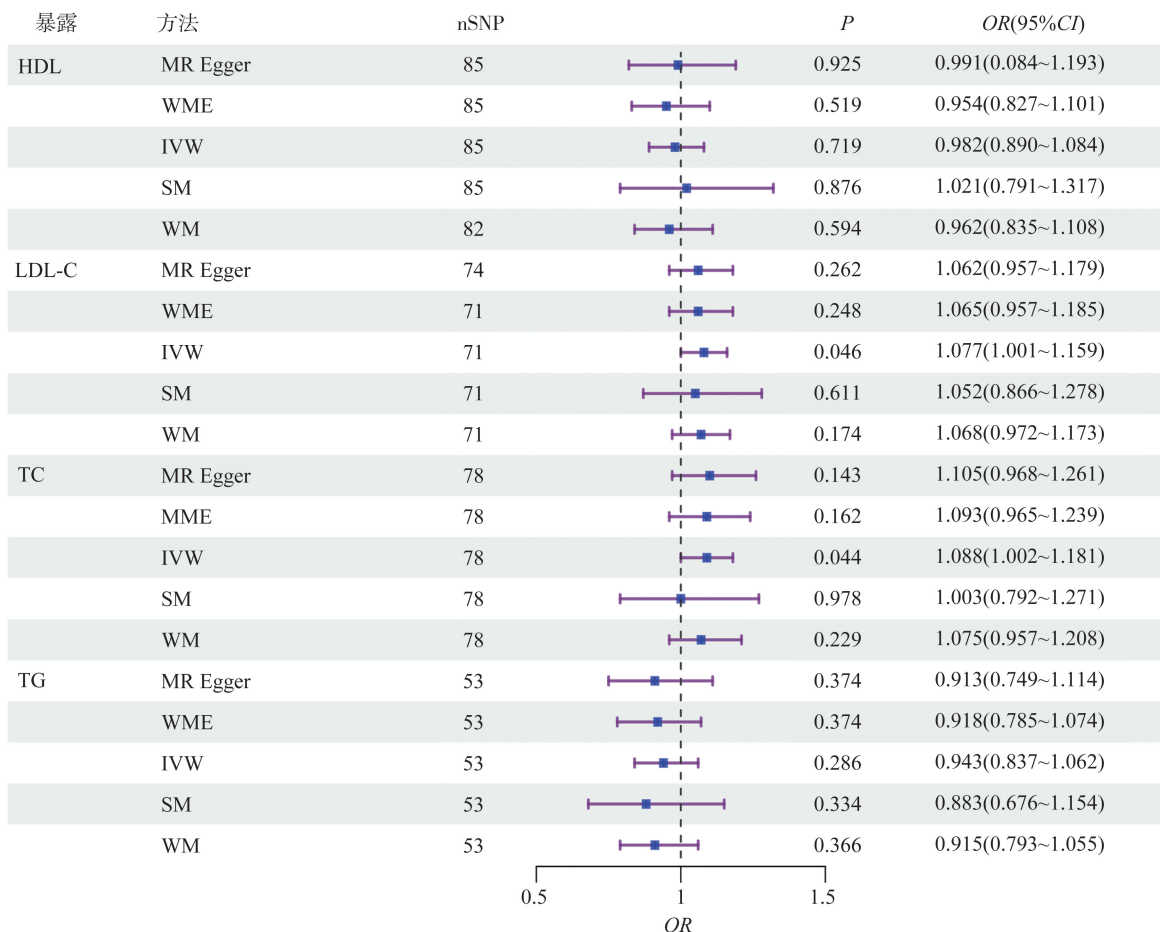


图 2 孟德尔随机化森林图

Figure 2 Mendelian randomization analysis forest plot

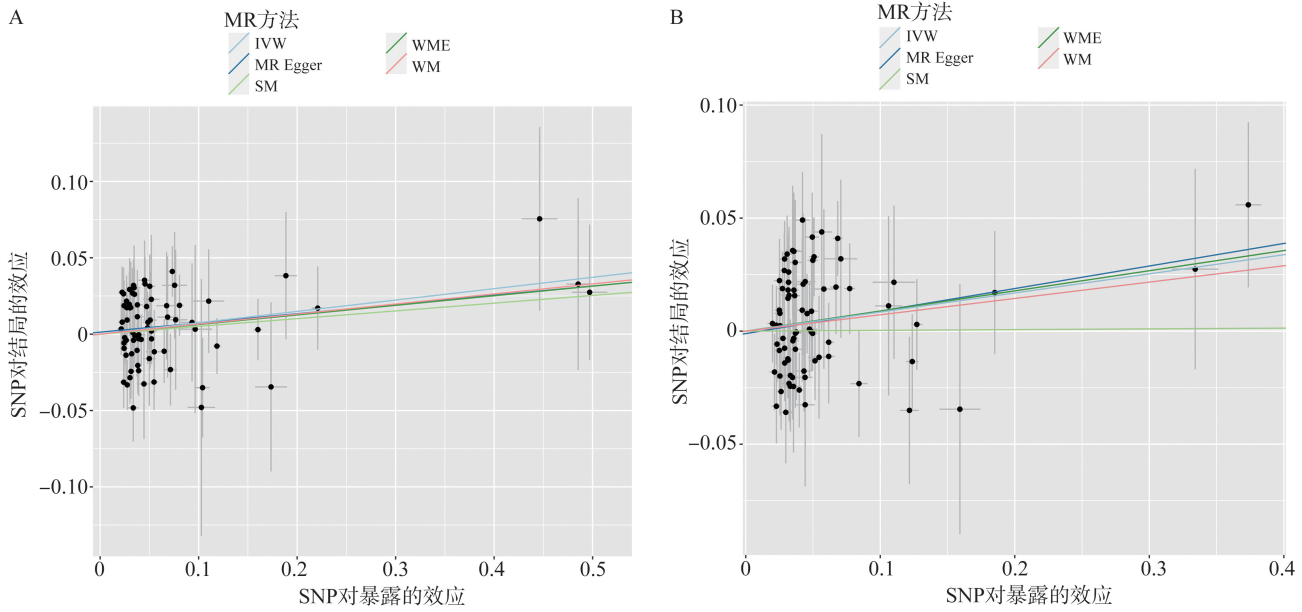


图3 脂质性状对 COPD 的散点图分析结果  
A:LDL-C;B:TC。

Figure 3 Analysis results of scatter plot of lipid traits in COPD  
A: LDL-C; B: TC.

表3 脂质性状对 COPD 的多效性和异质性检验  
Table 3 Examination of pleiotropy and heterogeneity of lipid traits in COPD

脂质性状	水平多效性检验 P 值		异质性检验 P 值	
	MR Egger 截距	MR PRESSO	MR Egger Q	IVW Q
LDL-C	0.711	0.447	0.373	0.401
TC	0.773	0.323	0.280	0.305

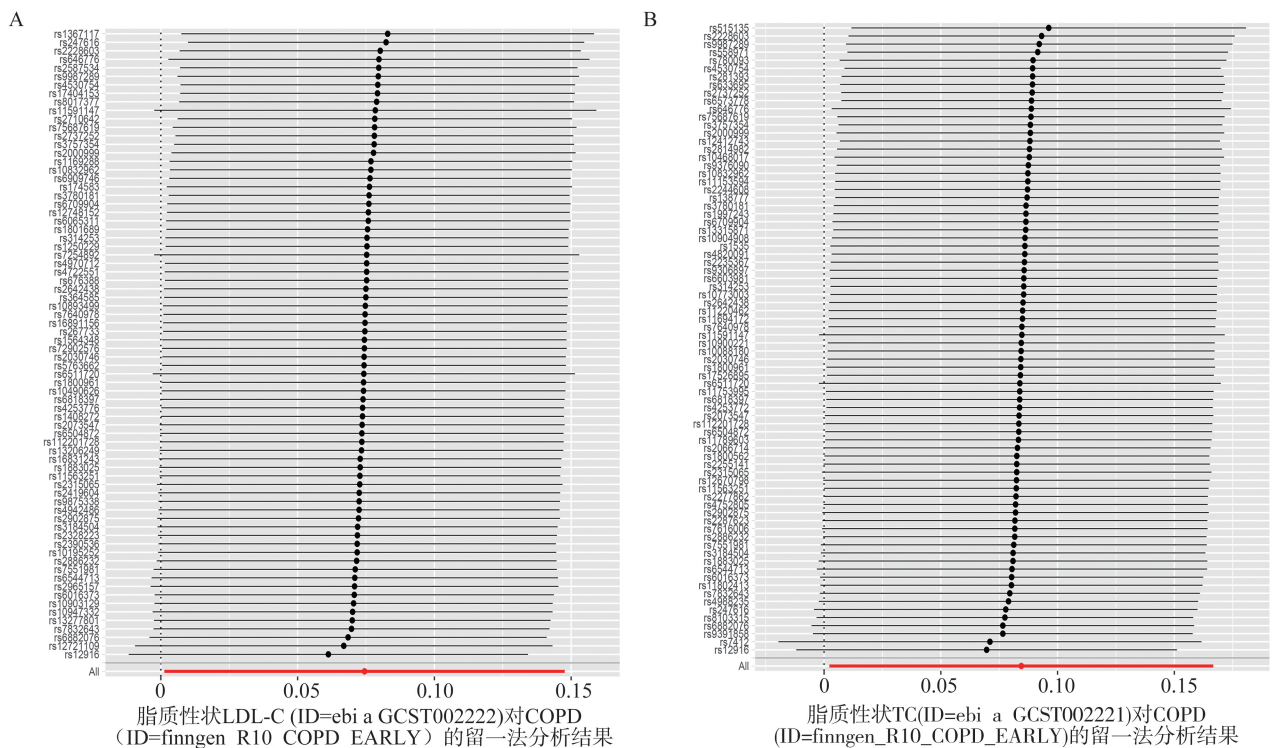


图4 脂质性状对 COPD 的留一法敏感性分析结果  
A:LDL-C;B:TC。

Figure 4 Sensitivity analysis results of leave-one-out method of lipid traits in COPD  
A: LDL-C; B: TC.

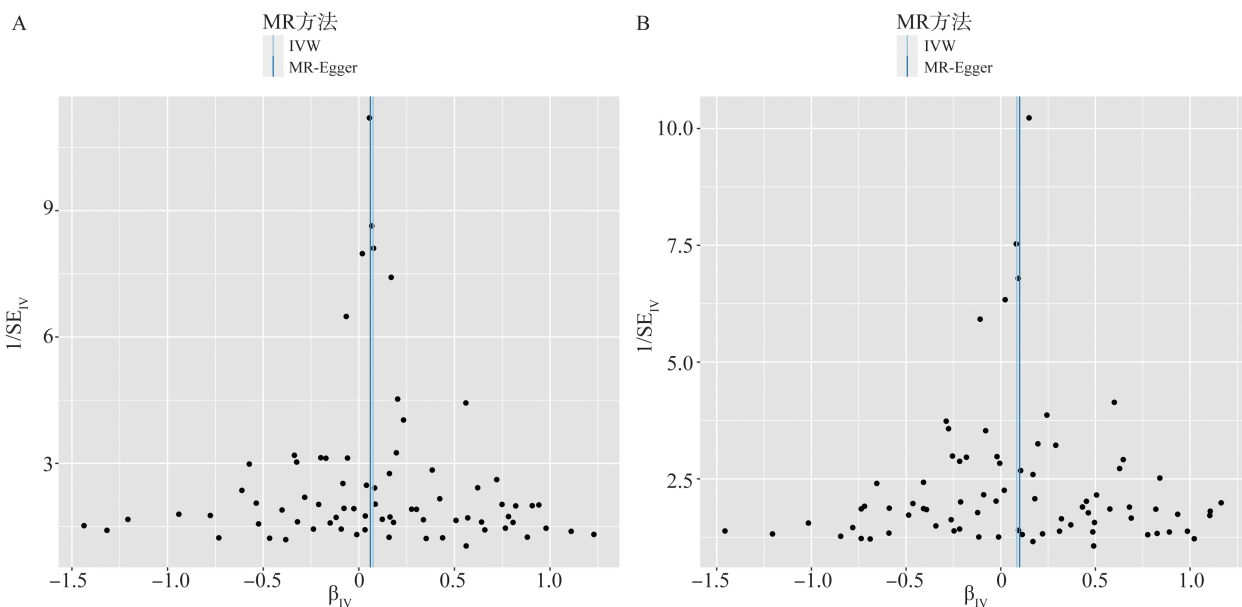


图5 脂质性状对 COPD 的漏斗图分析结果

A: LDL-C; B: TC。

Figure 5 Analysis results of funnel chart of lipid traits in COPD

A: LDL-C; B: TC.

## 2.2 降脂药物靶点和 COPD 风险

本研究在 *PPARA* 中筛选了 6 个工具变量,在 *QPRT* 中筛选了 16 个工具变量,在 *CETP* 中筛选了 15 个工具变量。IVW 法分析结果显示,*CETP* 遗传水平的增加与 COPD 风险增加相关 ( $OR = 1.179, 95\%CI: 1.052 \sim 1.321, P = 0.004$ ),而 *PPARA* 和 *QPRT* 与 COPD 之间无关联。MR-Egger、WM、

WME 和 SM 法分析结果与 VW 法分析结果一致,表明了结果的稳健性。MR-Egger 截距未发现多效性的证据;此结论在留一法的敏感性分析中也是稳健的。散点图同样显示了 *CETP* 遗传水平的增加与 COPD 风险增加的回归线基本一致。以上表明 MR 分析的结果可靠。见表 4。

表4 降脂药物靶点与 COPD 风险的关联

Table 4 Association of lipid-lowering drug targets with COPD risk

降脂药物靶点	SNP	OR	95%CI	P
<i>PPARA</i>	6	1.072	0.837~1.372	0.583
<i>QPRT</i>	16	0.920	0.843~1.004	0.062
<i>CETP</i>	15	1.179	1.052~1.321	0.004

共定位分析结果表明,PP.H4(*CETP*) = 0.008 4, PP.H4(*PPARA*) = 0.011 5, PP.H4(*QPRT*) = 0.027 5, COPD 与该 3 个药物靶点基因共享同一遗传变异的证据较弱。

## 3 讨论

脂质代谢是一种常见的代谢过程,对能量产生、生物合成、氧化还原稳态和细胞间通讯的调节具有重要意义<sup>[20]</sup>。大量研究表明,脂质代谢紊乱推动了疾病的发展,包括癌症,自身免疫性疾病和慢性炎症<sup>[21]</sup>。脂质代谢在肺部(特别是肺泡中)活跃。在肺中,表面活性剂是典型的脂质复合物,可调节每个呼吸周期的稳态<sup>[22]</sup>。脂质不仅是肺部重要的表面

活性剂和能量储存化合物,而且还通过在各种生理和病理生理过程中充当信号分子,促进肺纤维化和慢性阻塞性肺病等疾病的发展<sup>[23-24]</sup>。慢性阻塞性肺病作为一种常见的慢性炎症性气道疾病,已被发现与脂质代谢紊乱有关<sup>[25]</sup>。但其之间的具体因果关系尚未完全确定。

本 MR 研究发现,LDL-C 和 TC 遗传水平的增加与 COPD 风险增加相关,且 *CETP* 是唯一显著降低 COPD 风险的药物靶点,表明 *CETP* 可能通过其降脂作用影响 COPD 的发生和发展。

既往研究表明,COPD 患者与对照组的血清 TG、TC 和 LDL 水平没有差异<sup>[26]</sup>。另有研究发现,与健康受试者相比,慢性阻塞性肺病患者的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C)值明显偏高<sup>[27-28]</sup>。而Huang等<sup>[29]</sup>研究表明,与对照组相比,COPD组急性加重缓解期的LDL水平升高,与本文研究结果一致。

本研究发现,COPD风险增加与LDL和TC的增加有关,表明高水平的血脂可能是COPD发生的一个驱动因素。这种关联可能是由以下机制产生的:①高血脂状态可以引起全身性的系统性炎症反应,使炎症标志物显著升高<sup>[12]</sup>,而慢性炎症是COPD发病机制中的一个关键因素<sup>[30]</sup>;②高水平的LDL尤其是氧化LDL,被认为是氧化应激的重要来源<sup>[12]</sup>。氧化应激会损伤肺部细胞,影响肺功能,从而可能增加COPD的风险;③LDL和TC的增加还可能通过影响血管病变间接促进COPD的发展<sup>[31]</sup>。高血脂可导致动脉粥样硬化,影响肺部微循环,降低肺组织的血液供应,从而影响肺功能。这一发现强调了维持健康血脂水平对于预防COPD的重要性。可以通过调节血脂水平来降低COPD风险,如改善饮食习惯、增加体力活动,或在必要时使用降脂药物。

*CETP*基因主要与调节血液中的HDL和LDL水平有关<sup>[32]</sup>。*CETP*蛋白的功能是在不同类型的脂蛋白之间转移胆固醇酯和甘油三酯,特别是从HDL到LDL和极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的转移。因此,*CETP*活化后可以导致HDL水平降低和LDL、VLDL的升高。此外,*CETP*还可以通过增加炎症反应、促进氧化应激,从而影响免疫细胞的功能和调节免疫反应,最终增加COPD的风险。本随机化研究揭示*CETP*基因变异与COPD风险增加的关联,为理解COPD病理机制提供新视角,并可能指向新的治疗靶点。这一发现强调了在COPD的预防和治疗策略中考虑脂质代谢的重要性,同时也提示了进一步研究*CETP*在COPD中作用的重要性。

本文共定位分析的结果不支持暴露与结局因素共享相同的遗传变异,但有研究表明,阴性的共定位结果并不一定意味着孟德尔分析结论无效<sup>[19]</sup>,考虑可能与以下原因有关:①共定位的解释有两种,一部分学者认为 $PP.H4 > 0.8$ 的位点是共定位位点,即两个表型由相同的因果变异所影响;还有一小部分学者认为 $PP.H4 > 0.8$ 反而说明两者间存在水平多效性,即两个表型并不在遗传学上共享因果变异才能更有力地证明两个表型之间的因果关系<sup>[33]</sup>。②由于共定位分析使用的是eQTL数据,只有当因果变异通过改变产生的mRNA数量影响表型、而非通过改变产生的蛋白质类型影响表型时,分析结果才可靠<sup>[18]</sup>。③共定位分析本身具有一定的缺陷,其使用

的是贝叶斯检验,假设只存在一个共享因果变异位点,如果一个关联区间内存在多个共享因果变异位点,那么分析结果可能会受到影响<sup>[18]</sup>。④在Li等<sup>[34]</sup>对非酒精性代谢性肝病的研究中,使用了全血来源和脂肪组织来源的eQTL进行共定位分析,分析结果不一致(只有脂肪来源是阳性),表明不同组织来源的eQTL可能会影响共定位分析结果。本研究中的eQTL仅来自于全血样本。综合以上原因,本研究共定位分析的阴性结果不能否认MR分析的结果,共定位分析只作为MR分析的补充和辅助。

本研究的局限性:①尽管分析揭示了脂质水平变化与COPD风险之间的关联,但这种遗传变异的影响可能与降脂药物的即时效果不同<sup>[35]</sup>。MR分析主要用于确认因果关系的存在而非确切的关联强度。②由于原始GWAS数据没有按GOLD、mMRC评分等对患者进行分级分层,本研究无法进行分层分析。③环境因素对遗传易感性的影响可能导致效应估计的偏差。④分析集中于预测特定药物靶点的效应,未涉及可能的非特异性脱靶作用。⑤从芬兰数据库中提取的结局变量COPD人群,其病例与对照组的样本量差异太大,可能会对研究结果有一定影响。⑥本研究对象仅限于高加索人种的个体,所获得结果不一定适用于其他族群。

综上所述,本研究结果表明,脂质性状(即LDL-C和TC)是COPD的致病危险因素,且发现1类降脂药物(*CETP*抑制剂)对COPD有有益作用。但仍需要通过基础的动物实验、临床试验和观察性研究进一步验证这一发现,并探索具体的生物机制。此外,本研究表明*CETP*是COPD的一个有前途的候选药物靶点,*CETP*抑制剂在基础甚至临床试验中对COPD中的作用也值得进一步评估。

## 参考文献:

- [1] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10342): 2227-2242.
- [2] Shen YC, Yang T, Guo SJ, et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 972347. doi:10.1155/2013/972347.
- [3] Xue XM, Cai HY, Chai Z, et al. Efficacy of statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis from 2008-2019 [J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(3): 376-384.

- [4] Walker VM, Davey Smith G, Davies NM, et al. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 2078-2089.
- [5] Schmidt AF, Finan C, Gordillo-Marañón M, et al. Genetic drug target validation using Mendelian randomisation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3255. doi:10.1038/s41467-020-16969-0.
- [6] Williams DM, Finan C, Schmidt AF, et al. Lipid lowering and Alzheimer disease risk: a Mendelian randomization study[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(1): 30-39.
- [7] Yarmolinsky J, Bull CJ, Vincent EE, et al. Association between genetically proxied inhibition of HMG-CoA reductase and epithelial ovarian cancer[J]. *JAMA*, 2020, 323(7): 646-655.
- [8] 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.
- [9] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508-518.
- [10] Vösa U, Claringbould A, Westra HJ, et al. Large-scale cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(9): 1300-1310.
- [11] 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.
- [12] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [13] Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(4): 611-653.
- [14] Arvanitis M, Lowenstein CJ. Dyslipidemia[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(6): ITC81-ITC96.
- [15] 王晶, 张国燕, 程杉. 孟德尔随机化的良好实践—孟德尔随机化分析的常见设计、关键挑战及优化[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(6): 1087-1094.  
WANG Jing, ZHANG Guoyan, CHENG Shan. Good practices in Mendelian randomization: common designs, key challenges, and optimization in Mendelian randomization analysis [J]. *Journal of Capital Medical University*, 2023, 44(6): 1087-1094.
- [16] Yin KJ, Huang JX, Wang P, et al. No genetic causal association between periodontitis and arthritis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 808832. doi:10.3389/fimmu.2022.808832.
- [17] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [18] Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(5): e1004383. doi:10.1371/journal.pgen.1004383.
- [19] Zuber V, Grinberg NF, Gill D, et al. Combining evidence from Mendelian randomization and colocalization: review and comparison of approaches [J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(5): 767-782.
- [20] Butler LM, Perone Y, Dehairs J, et al. Lipids and cancer: emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 245-293. doi:10.1016/j.addr.2020.07.013.
- [21] Li HC, Feng ZY, He ML. Lipid metabolism alteration contributes to and maintains the properties of cancer stem cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7053-7069.
- [22] Agudelo CW, Samaha G, Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 122. doi:10.1186/s12944-020-01278-8.
- [23] Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp DW, et al. Lipid mediators regulate pulmonary fibrosis: potential mechanisms and signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4257. doi:10.3390/ijms21124257.
- [24] Kotlyarov S, Kotlyarova A. Anti-inflammatory function of fatty acids and involvement of their metabolites in the resolution of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12803. doi:10.3390/ijms222312803.
- [25] Wang YX, Xia SY. Relationship between ACSL4-mediated ferroptosis and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 99-111. doi:10.2147/COPD.S391129.
- [26] Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(12): 702-708.
- [27] Reed RM, Iacono A, DeFilippis A, et al. Advanced chronic obstructive pulmonary disease is associated with high levels of high-density lipoprotein cholesterol [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(6): 674-678.
- [28] Markelić I, Hlapčić I, Rogić D, et al. Lipid profile and

- atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 153-161.
- [29] Huang YB, Ding KK, Dai ZC, et al. The relationship of low-density-lipoprotein to lymphocyte ratio with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2175-2185. doi:10.2147/COPD.S369161.
- [30] McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(17): 1567-1575.
- [31] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会,中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化血栓疾病防治分会,中国老年学和老年医学学会心血管病分会,等.中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(1): 18-22.
- China Cholesterol Education Program (CCEP) Working Committee, Atherosclerosis Thrombosis Prevention and Control Subcommittee of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Cardiovascular Disease Subcommittee of China Association of Gerontology and Geriatrics, et al. China cholesterol education program (CCEP) expert advice for the management of dyslipidaemias to reduce cardiovascular risk (2019)[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(1): 18-22.
- [32] Liu DJ, Peloso GM, Yu HJ, et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300, 000 individuals[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(12): 1758-1766.
- [33] Hukku A, Pividori M, Luca F, et al. Probabilistic colocalization of genetic variants from complex and molecular traits: promise and limitations[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(1): 25-35.
- [34] Li ZA, Zhang B, Liu QR, et al. Genetic association of lipids and lipid-lowering drug target genes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104543. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104543.
- [35] Holmes MV, Richardson TG, Ference BA, et al. Integrating genomics with biomarkers and therapeutic targets to invigorate cardiovascular drug development[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6): 435-453.

(编辑:相峰)