

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.02.019

引用格式:周安荔,覃朝玲. 身体质量指数与妊娠期高血压综合征的双向孟德尔随机化研究[J]. 巴楚医学, 2025, 8(2): 112-117.

身体质量指数与妊娠期高血压综合征的 双向孟德尔随机化研究

周安荔 覃朝玲

(西南大学 体育学院, 重庆 北碚 400700)

摘要: **目的:** 运用孟德尔随机化(MR)法, 选取单核苷酸多态性(SNPs)作为遗传工具变量, 探讨身体质量指数(BMI)与妊娠期高血压综合征(PIH)的因果关系。 **方法:** 从 FinnGen 数据库中选取与 BMI 和 PIH 相关的 SNPs 信息, 采用双向 MR 分析 BMI 与 PIH 的因果联系, 构建工具变量-暴露因素-结局变量 MR 分析模式。逆方差加权 (IVW) 为 MR 的主要分析方法, 从而探索 BMI 和 PIH 的因果关系。 **结果:** 正向 MR 分析, IVW ($OR = 1.711, 95\%CI: 1.508, 1.941$) 效应评估发现 BMI 对 PIH 存在影响。MR-Egger 法 ($OR = 1.631, 95\%CI: 1.184, 2.246$)、加权中位数法 ($OR = 1.604, 95\%CI: 1.351, 1.905$)、加权众数法 ($OR = 1.743, 95\%CI: 1.273, 2.387$) 均发现 BMI 对 PIH 有统计学意义; 敏感性分析运用留一法, 结果具有稳定性。多效性结果显示, 其截距与 0 极为接近, 未检测到水平多效性 ($P = 0.750$)。反向 MR 分析显示, PIH 与 BMI 之间不存在因果效应 ($P = 0.264$); 敏感性分析结果稳定; 多效性分析结果未检测到水平多效性存在 ($P = 0.232$)。 **结论:** BMI 与 PIH 之间存在因果关系, BMI 升高可增加患 PIH 的风险。

关键词: 身体质量指数; 妊娠期高血压综合征; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R714.24+6 文献标志码: A 文章编号: 2096-6113(2025)02-0112-06

A Bidirectional Mendelian Randomization Study on the Relationship between Body Mass Index and Hypertensive Disorders of Pregnancy

Zhou Anli Qin Chaoling

(School of Physical Education, Southwest University, Beibei 400700, China)

Abstract Objective: To explore the causal relationship between body mass index (BMI) and pregnancy-induced hypertension syndrome (PIH) using Mendelian randomization (MR) with single nucleotide polymorphisms (SNPs) as instrumental variables. **Methods:** SNPs associated with BMI and PIH were selected from the FinnGen database, and a bidirectional MR analysis was conducted to assess the causal connection between BMI and PIH, establishing an MR analysis model with instrumental variables-exposure-outcome. The main analysis method was inverse variance weighted (IVW), thereby exploring the causal relationship between BMI and PIH. **Results:** Forward MR analysis, IVW ($OR = 1.711, 95\%CI: 1.508, 1.941$) effect evaluation showed that BMI affects PIH. MR-Egger ($OR = 1.631, 95\%CI: 1.184, 2.246$), weighted median method ($OR = 1.604, 95\%CI: 1.351, 1.905$), and weighted mode method ($OR = 1.743, 95\%CI: 1.273, 2.387$) all showed statistical significance for BMI on PIH. Sensitivity analysis showed that

基金项目:西南大学人文社会科学研究重大项目(2019SWU1909026)

作者简介:周安荔, E-mail: 2295309849@qq.com

通信作者:覃朝玲, 教授, E-mail: 654886233@qq.com

after removing any single SNPs, the results were all >0 , indicating that the results are stable and reliable. Pleiotropy results showed that the intercept was very close to 0, and no horizontal pleiotropy was detected ($P=0.750$). Reverse MR analysis showed that there was no causal effect between PIH and BMI ($P=0.264$). Sensitivity analysis results were stable, and pleiotropy analysis did not detect the presence of horizontal pleiotropy ($P=0.232$). **Conclusion:** There is a causal relationship between BMI and PIH, and an increase in BMI can increase the risk of PIH.

Keywords body mass index (BMI); pregnancy-induced hypertension syndrome (PIH); Mendelian randomization (MR); causal relationship

超重与肥胖问题在全球范围内正以前所未有的速度蔓延,已构成一个亟待解决的全球性公共卫生危机^[1]。最新发布的“中国肥胖地图”显示^[2],在参与调查的1508万例成年体检者中,34.8%属于超重范畴,而肥胖比例也达到了14.1%,这一数据依据的是身体质量指数(body mass index, BMI)的划分标准。肥胖是心血管疾病等一系列重大健康问题的潜在危险因素^[3]。肥胖患者体内脂肪堆积,脂肪微粒可能加剧血管阻塞,直接干扰血压调控机制^[4]。此外,血脂代谢异常也可能激发机体的应激反应,进一步损害血管内皮功能,为妊娠期高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)的发生埋下隐患^[5]。PIH作为一种复杂的综合征,使孕妇体内氧化应激反应加剧,导致过氧化物水平异常升高,进而影响血管的正常舒张功能,从而增加了高血压的发病风险^[6-7]。PIH患者收缩压在140/90 mmHg以上时,孕妇产后出血概率是正常孕妇的2.5倍左右,病死率为1.58%~2.13%^[8-10]。

高BMI与糖尿病、高血压等疾病密切相关^[11-12]。研究发现^[13-15],孕妇BMI指数与PIH发病率呈正相关。此外,高BMI与母婴不良结局有关^[16]。传统流行病学研究受限于混杂因素和反向因果关系,导致其因果推断能力有限。基于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)能够计算与环境混杂因素无关的暴露风险的因果估计,从而减少对混杂因素和反向因果关系的敏感性^[17-18]。鉴于上述情况,本文通过利用MR分析阐明BMI与PIH之间的相互作用关系,为妊娠期高血压疾病的临床干预策略提供科学理论支撑。

1 资料与方法

1.1 实验设计和资料来源

本研究基于全基因组关联分析框架,以SNPs为遗传工具变量,采用双向MR分析BMI与PIH的因

果关联。首先正向推导(设定BMI为暴露因素、PIH为结局指标),继而实施反向分析(PIH为暴露因素、BMI为结局变量)。

本研究数据均源自FinnGen数据库(<https://www.finnngen.fi/en>),研究对象限定为欧洲人群,暴露组与结局组人群种族背景具有同质性。FinnGen数据库收集2017—2023年500000例芬兰生物样本库参与者的基因信息和医疗健康数据。其中PIH数据和BMI数据均从芬兰数据库中获取。GWAS包含BMI样本量3216720例,SNPs为20167074个;PIH样本量202768例,SNPs为20161599个(PIH数据下载地址为:https://storage.googleapis.com/finngen-public-data-r9/summary_stats/finngen_R9_O15_HYPTENSPREG.gz。BMI数据库下载地址为:https://storage.googleapis.com/finngen-public-data-r9/summary_stats/finngen_R9_BMI_IRN.gz)。

1.2 工具变量选择

MR分析需满足三项假设:①工具变量与暴露因素存在强关联性;②工具变量与混杂变量无关联;③工具变量仅通过暴露因素作用路径影响结局变量。正向MR分析时,根据上述原则,设置 $P < 5 \times 10^{-8}$ 以保证假设①成立,并通过去除连锁不平衡($R^2 < 0.001$,遗传距离 >10000 kb)^[19]以满足假设②和③的条件。将上述去除连锁不平衡后获得SNPs。此外 $F > 10$,若 $F < 10$,则代表该工具变量为弱工具变量,予以剔除。 F 的计算方式如下:

$$F = \frac{N - k - 1}{k} \times \frac{R^2}{1 - R^2}$$

式中: N 为参与BMI的受试者总样本量; k 为SNPs的数量; R^2 为由这些SNPs解释的变异所占的比例。

R^2 的计算公式如下:

$$R^2 = 2 \times EAF \times (1 - EAF) \times \beta^2$$

式中: EAF 为效应等位基因频率; β 为等位基因的效应值^[20]。经过去除连锁不平衡之后,计算所有SNPs的 F 值均 >10 ,无弱工具变量存在。在R 4.3.1中加载MR包,查询SNPs的混淆因素,去除存在回文

结构的 SNPs。为验证 PIH 对 BMI 的潜在因果影响,反向分析将 PIH 设定为暴露因素,BMI 设定为结局指标,并沿用正向分析的遗传工具变量及统计模型参数配置。

1.3 数据分析

1.3.1 效应分析

使用 R 软件包“Two Sample MR”进行 MR 分析。首先以随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为 MR 的主要分析方法^[21-22],探索 BMI 对 PIH 的总体因果影响,通过 P 值大小判断暴露与结局之间的因果关联是否显著, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[23]。该方法是在所有 SNPs 有效的前提下,根据研究样本大小和效应估计的方差进行加权平均,可提供准确的分析结果。其次,通过以下几种算法加以佐证^[24-25]。MR-Egger 法,此方法可有效解决内生性问题,从而得到更准确的因果效应估计值。MR-Egger 回归的截距项可用于检测工具变量与结果之间潜在的混杂关系。加权中位数法(weighted median, WME)^[26],该法通过取中位数的方式,减少极值对效应结果的影响,从而提高稳健性。简单众数法(simple mode, SM)和加权众数法(weighted mode, WM)^[27],这两种方法在估计因果效应时,对那些常见且一致的效应给予更多的权重,有助于减少由于少数异常工具变量导致的偏差。

1.3.2 敏感性、异质性、多效性分析

研究实施了敏感性分析、异质性检验及多效性评估:敏感性分析采用留一法,逐步剔除单个 SNPs 后重新计算合并效应量,以验证结果的稳健性;异质性检验通过 Cochran's Q 统计量结合 IVW 法与

MR-Egger 法实施双重检验,计算异质性 P 值;多效性评估则通过 MR-Egger 回归截距项检验。多效性分析采用 MR-pleiotropy 函数,分别计算截距和 P 值,截距越接近 0 表示多效性水平越低, $P > 0.05$ 提示不存在基因多效性^[28]。

1.4 统计学分析

采用 R 4.3.1 进行数据统计分析,其中 IVW、WME、MR-Egger 法、SM 及 WM 均通过 Two Sample MR 程序包执行,效应量以比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)呈现, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正向 MR 分析

2.1.1 SNPs 的筛选

BMI 数据集涵盖了 3 216 720 例个体共 20 167 074 个 SNPs,最终筛选出 260 个独立 SNPs 作为 BMI 的工具变量。PIH 数据集包含 20 161 599 个 SNPs,经与暴露因素 SNPs 交集匹配后,共 260 个 SNPs 被纳入本研究。

2.1.2 效应因果分析

由表 1 可知,IVW 法的效应评估结果发现,BMI 对 PIH 存在影响($OR = 1.711, 95\% CI: 1.508, 1.941; P < 0.001$)。其他 4 种方法中,MR-Egger 法($OR = 1.631, 95\% CI: 1.184, 2.246; P = 0.003$)、WME($OR = 1.604, 95\% CI: 1.351, 1.905; P < 0.001$)、WM($OR = 1.743, 95\% CI: 1.273, 2.387; P = 0.001$)均发现 BMI 对 PIH 影响有统计学意义。因此判断 BMI 对 PIH 存在因果效应。

表 1 5 种方法检验 BMI 对 PIH 的影响

暴露因素	结局因素	MR 分析方法	β	SE	OR(95%CI)	P
BMI	PIH	MR Egger	0.489	0.163	1.631(1.184,2.246)	0.003
		WME	0.473	0.088	1.604(1.351,1.905)	<0.001
		IVW	0.537	0.064	1.711(1.508,1.941)	<0.001
		SM	0.389	0.267	1.476(0.875,2.489)	0.146
		WM	0.556	0.160	1.743(1.273,2.387)	0.001

注:MR:孟德尔随机化;BMI:身体质量指数;PIH:妊娠高血压;WME:加权中位数;IVW:逆方差加权;SM:简单众数法;WM:加权众数法。

2.1.3 敏感性、异质性、多效性分析

敏感性分析采用留一法,将所有 SNPs 进行逐个剔除,计算剩余 SNPs 所产生的效应值并进行分析,若某一 SNPs 去除后对最终结果的影响较大,则说明存在敏感性^[29]。由留一法结果可知,剔除任一 SNPs 后,其余 SNPs 的 OR 值均稳定分布于 0 值右侧,表

明结果稳健。MR-pleiotropy 分析显示截距趋近于零($P = 0.750$),未检出水平多效性偏倚(图 1)。MR-Egger 法($P < 0.001, Q = 393.521$)和 IVW 法($P < 0.001, Q = 393.681$)表明 SNPs 之间存在异质性,见图 2。

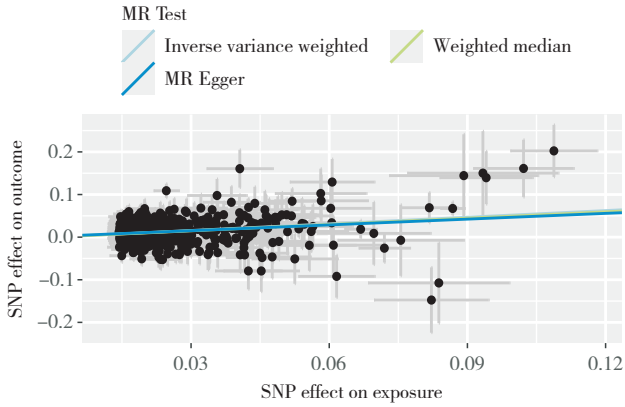


图 1 SNPs 对 BMI 和 PIH 效应的散点图

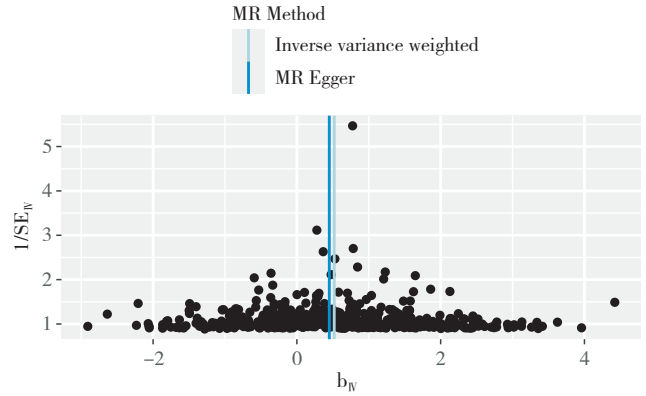


图 2 BMI 对 PIH 效应的漏斗图

2.2 反向 MR 分析

2.2.1 SNPs 的筛选

PIH 数据集共包含了 202 768 例个体的 20 161 599 个 SNP, 最终 9 个独立的 SNPs 被用作 BMI 的工具变量。BMI 数据集包含了 20 167 074 个 SNPs, 与暴露因素 SNPs 取交集后, 共 9 个 SNPs 纳入此项研究。

2.2.2 效应因果分析

IVW 法的效应评估结果发现, PIH 对 BMI 不存在影响 ($P=0.264$)。其他 4 种方法中, MR-Egger 法 ($P=0.383$)、WME ($P=0.239$)、SM ($P=0.595$)、WM ($P=0.480$) 均显示 PIH 对 BMI 影响无统计学意义。因此判断 PIH 对 BMI 不存在因果效应, 见表 2。

表 2 5 种方法检验 PIH 对 BMI 的影响

暴露因素	结局因素	MR 分析方法	β	SE	OR (95%CI)	P
PIH	BMI	MR Egger	-0.090	0.096	0.914(0.757, 1.103)	0.383
		WME	0.016	0.013	1.016(0.990, 1.043)	0.239
		IVW	0.032	0.029	1.033(0.976, 1.093)	0.264
		SM	0.010	0.019	1.011(0.971, 1.051)	0.595
		WM	0.014	0.018	1.014(0.978, 1.050)	0.480

注: MR: 孟德尔随机化; BMI: 身体质量指数; PIH: 妊娠高血压; WME: 加权中位数; IVW: 逆方差加权; SM: 简单众数法; WM: 加权众数法。

2.2.3 敏感性、异质性、多效性分析

由留一法结果可知, 在剔除任何单个 SNPs 后, 结果均大于 0, 说明本研究结果稳定, 见图 3。

$Q=73.577$) 与 MR-Egger 回归 ($P<0.001, Q=56.823$) 实施验证, SNPs 之间存在异质性 (均 $P<0.05$)。

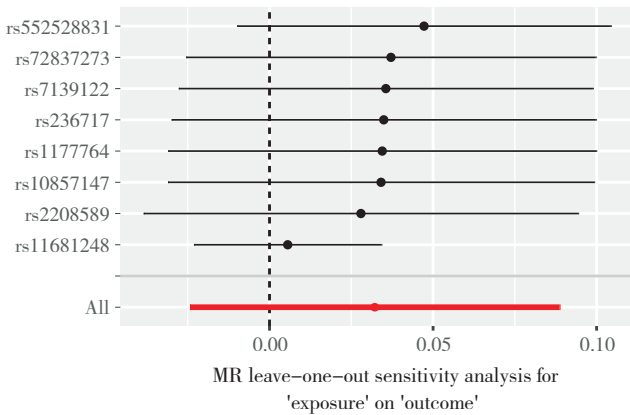


图 3 PIH 对 BMI 效应的敏感性分析

多效性分析通过 MR-pleiotropy 检验, 其截距趋近于零值 (截距 = 0.01), 未观察到显著水平多效性 ($P=0.232$)。异质性检验采用 IVW 法 ($P<0.001$,

3 讨论

本研究运用双向 MR 分析探究 BMI 与 PIH 的潜在因果关联。基于主成分分析法, 证实两者间存在显著因果效应。WME、SM、WM 及 MR-Egger 等分析结果均支持 BMI 对 PIH 的因果作用。此外, WME、SM、WM 和 MR-Egger 法等分析结果进一步验证了 BMI 与 PIH 的因果关系。MR-Egger 曲线的正向斜率表明, 随着 BMI 的增加, PIH 的发病率也呈现出上升趋势, 二者之间存在正相关关系, BMI 升高可能通过多种机制增加 PIH 的患病风险。

一项研究^[30]深入探讨了 BMI 与 PIH 及其他妊娠并发症之间的关联, 结果显示, 相较于 BMI 处于正

常范围的孕妇,超重孕妇罹患 PIH 的风险显著提高了 9 倍。BMI 的升高不仅干扰了孕妇的代谢稳态,具体表现为慢性炎症反应的加剧和氧化应激水平的上升,这些变化可能与高血压疾病的发生发展密切相关^[31-32]。此外,BMI 的升高还伴随着一系列不良生理变化,包括过氧化物酶活性的增强、内分泌系统的功能紊乱、前列环素分泌的减少以及血脂水平的上升等。除了上述提及的代谢状态改变外,BMI 的升高还直接影响了孕妇的血液循环系统,减缓血流速度,降低心脏向全身组织供血的效率,这是诱发血压异常的重要因素之一^[33]。同时,血脂紊乱还可能通过抑制一氧化氮的产生与释放,以及促进血栓素的形成,对血管内皮细胞造成损害,从而加剧血管痉挛,最终引发血压急剧上升^[34]。但在 PIH 与 BMI 反向 MR 分析中并未发现 PIH 对 BMI 的因果效应,表明 PIH 不是 BMI 的遗传决定因素。

本研究存在局限性,SNPs 数据主要源自欧洲群体,导致因果推断的外推性可能受限。此外,孕妇作为高度个性化的群体,其生理状态、遗传因素、生活方式以及并发症情况均存在个体差异。总之,本研究通过 MR 分析,揭示了 BMI 与 PIH 之间的潜在因果关联。研究结果明确支持 BMI 升高会加剧 PIH 发生风险,提示严格管理 BMI 或可预防 PIH。

参考文献:

[1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC)[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1281-1357.

[2] Chen K, Shen Z W, Gu W J, et al. Prevalence of obesity and associated complications in China: a cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3390-3399.

[3] Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(4): 478-490.

[4] 李娟,程丹玲,蔡瑞祥,等. 妊娠期高血压患者孕期 BMI 及血脂指标对妊娠结局的影响[J]. *中国病案*, 2022, 23(3): 110-112.

[5] 任静华,季景环,孙志敏,等. 妊娠期高血压患者凝血功能、炎性因子及血脂水平变化及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(1): 90-93.

[6] Chung M K, Eckhardt L L, Chen L Y, et al. Lifestyle

and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(16): e750-e772.

[7] 郭正红,李合云,陈启斌,等. 血清维生素 A、E 水平及细胞免疫指标与儿童反复呼吸道感染相关性研究[J]. *河北医药*, 2021, 43(24): 3762-3765.

[8] 郭超. 健康教育护理干预在妊娠期高血压孕产妇中的应用效果观察[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(12): 2120-2122.

[9] 唐雅娟. 508 例妊娠期高血压疾病的临床分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2013, 4(6): 65.

[10] 陈敦金,黄琳,陈兢思. 缺血性胎盘起源母体远期疾病——综述与思考: 妊娠期高血压疾病与母体远期疾病研究结果[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1): 33-36.

[11] Lin X H, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 706978.

[12] Lee H, Choi Y, Park S. Obesity, diabetes, Plasmodium infection, and severe malaria in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2024: jiae377.

[13] 徐秀英. 早孕期血压高值对妊娠期高血压疾病的影响及相关危险因素分析[J]. *黑龙江医药*, 2024, 37(3): 547-550.

[14] 王霞. 妊娠期高血压疾病与分娩时孕妇体重指数相关性研究[J]. *医药论坛杂志*, 2024, 45(6): 587-591.

[15] 刘志惠,蔡芳,刘平. 妊娠期高血压发病的影响因素及对妊娠结局的影响[J]. *中国民康医学*, 2023, 35(22): 8-10.

[16] 袁仙仙,李静,王佳,等. 妊娠期血脂异常患病率及妊娠早期血脂水平预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(6): 670-678.

[17] Smith G D, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1-22.

[18] Howell A E, Zheng J, Haycock P C, et al. Use of Mendelian randomization for identifying risk factors for brain tumors[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 525.

[19] Cui Z Y, Feng H, He B C, et al. Relationship between serum amino acid levels and bone mineral density: a Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 763538.

[20] Levin M G, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003288.

[21] Han Y D, Zhang Y, Zeng X J. Assessment of causal

- associations between uric acid and 25-hydroxyvitamin D levels[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1024675.
- [22] 尹 恺, 刘达瑾. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(4): 662-666.
- [23] 蔚文锴, 史长河, 史晶晶, 等. 慢性阻塞性肺疾病与脑小血管病的孟德尔随机化研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(3): 316-319.
- [24] Li W H, Lu Q W, Qian J H, et al. Assessing the causal relationship between genetically determined inflammatory biomarkers and low back pain risk: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1174656.
- [25] Yuan S, Miao Y Y, Ruan X X, et al. Therapeutic role of interleukin-1 receptor antagonist in pancreatic diseases: Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1240754.
- [26] Cai Y, Juszczak H M, Cope E K, et al. The microbiome in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2021, 44(8): zsab061.
- [27] Kario K, Hettrick D A, Prejbisz A, et al. Obstructive sleep apnea-induced neurogenic nocturnal hypertension: a potential role of renal denervation? [J]. *Hypertension*, 2021, 77(4): 1047-1060.
- [28] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2017, 36(11): 1783-1802.
- [29] 徐铭培. 阿司匹林使用与乳腺癌及皮肤癌之间的关系: 一项孟德尔随机化研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [30] 张 芸, 江 滢, 李良军, 等. 孕前肥胖及孕期体重指数增幅对妊娠期高血压疾病影响的临床分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2015, 6(4): 46-48.
- [31] Roberts J M, Bodnar L M, Patrick T E, et al. The role of obesity in preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2011, 1(1): 6-16.
- [32] Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6): 488-499.
- [33] 郭晓蒙, 张 焯, 王 娟, 等. BMI联合血脂对妊娠期高血压及子痫前期的预测价值[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(3): 199-201.
- [34] 刘清玲, 刘长娣, 杨 舒. 孕期体重指数及血脂指标与妊娠期高血压及子痫前期的相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(10): 1221-1223.

[收稿日期 2024-07-09]