

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.010

引用格式: 马会改, 李琴华, 周全, 等. 两样本孟德尔随机化分析身体质量指数与子宫内膜癌的因果关系[J]. 巴楚医学, 2024, 7(1): 62-66.

# 两样本孟德尔随机化分析身体质量指数 与子宫内膜癌的因果关系

马会改<sup>1</sup> 李琴华<sup>1</sup> 周全<sup>1</sup> 陈爱华<sup>1</sup> 简文亭<sup>2</sup>

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]妇产科, 湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]麻醉科, 湖北宜昌 443003)

**摘要:** **目的:** 本研究旨在探讨身体质量指数(body mass index, BMI)与子宫内膜癌之间的因果关系。**方法:** 使用全基因组关联研究(GWAS)的公开汇总数据集进行孟德尔随机化(MR)分析。从 171 977 名欧洲血统参与者的汇总数据中, 总共提取 37 个单核苷酸多态性(SNP)作为暴露 BMI 的工具变量。子宫内膜癌的 GWAS 汇总数据来自子宫内膜癌协会联盟(12 906 例病例和 108 979 例对照)。采用逆方差加权(IVW)作为 MR 的主要分析方法, 并辅以加权中位数(WME)、MR-Egger 法、简单众数法(SM)和加权众数法(WM)。同时进行了多效性分析、异质性分析和留一敏感性分析, 以进一步评估 BMI 与子宫内膜癌之间的因果关系。**结果:** IVW 分析发现, BMI 与子宫内膜癌之间存在因果关系( $OR: 1.734, 95\%CI: 1.442, 2.084$ ), BMI 每增加一个标准差( $4.77 \text{ kg/m}^2$ )与子宫内膜癌总体风险增加相关。异质性分析显示纳入 SNP 之间无异质性( $P=0.055$ )。水平多效性分析显示 BMI 与子宫内膜癌之间的相关性无水平多效性(MR Egger 截距= $0.010, P=0.278$ )。**结论:** BMI 与子宫内膜癌之间存在因果关系, BMI 升高增加患子宫内膜癌的风险。

**关键词:** 孟德尔随机化; 子宫内膜癌; 因果关系; 身体质量指数; 风险因素

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0062-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Two-Sample Mendelian Randomization Analysis of the Causal Relationship between Body Mass Index and Endometrial Cancer

Ma Huigai<sup>1</sup> Li Qinhuai<sup>1</sup> Zhou Quan<sup>1</sup> Chen Aihua<sup>1</sup> Jian Wenting<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Anesthesiology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract Objective:** To investigate the causal relationship between body mass index (BMI) and endometrial cancer. **Methods:** Mendelian randomization (MR) analysis was performed using publicly available summary data sets from genome-wide association studies (GWAS). From the pooled data of 171 977 participants of European descent, a total of 37 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were extracted as instrumental variables for exposure to BMI. GWAS summary data for endometrial cancer was obtained from the Consortium of Endometrial Cancer Associations (12 906 cases and 108 979 controls). Inverse variance

基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 82104589)

作者简介: 马会改, 女, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科疾病诊疗和研究。E-mail: 672120454@qq.com

通信作者: 简文亭, 男, 硕士, 主治医师, 主要从事临床麻醉及麻醉对肿瘤影响的相关研究。E-mail: 328220968@qq.com

weighting (IVW) was used as the main analysis method of MR, supplemented by weighted median (WME), MR-Egger, simple mode method and weighted mode (WM) method. Pleiotropy analysis, heterogeneity analysis and leave-one-out sensitivity analysis were performed simultaneously to further evaluate the causal relationship between BMI and endometrial cancer. **Results:** IVW analysis showed a causal relationship between BMI and endometrial cancer ( $OR: 1.734, 95\%CI: 1.442, 2.084$ ), and higher BMI ( $4.77 \text{ kg/m}^2$  per standard deviation increase) was associated with an increased overall risk of endometrial cancer. Heterogeneity analysis showed no heterogeneity among the included SNPs ( $P = 0.055$ ). Horizontal pleiotropy analysis showed no horizontal pleiotropy between BMI and endometrial cancer (MR Egger intercept  $= 0.010, P = 0.278$ ). **Conclusion:** There is a causal relationship between BMI and endometrial cancer, and elevated BMI increases the risk of endometrial cancer.

**Keywords** mendelian randomization; endometrial cancer; causality; body mass index(BMI); risk factors

子宫内膜癌是女性患者中第二常见肿瘤,也是发达国家中常见的妇科恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。子宫内膜癌的全球发病率呈逐年上升的趋势,2020 年全球新增子宫内膜癌确诊病例 417 367 例,死亡病例 97 370 例<sup>[2-3]</sup>。子宫内膜癌的主要病因尚不清楚,据研究报告,可能与患者年龄、生育史、糖尿病、初潮年龄、绝经年龄及使用雌激素相关<sup>[3-4]</sup>。

研究发现<sup>[5]</sup>, 身体质量指数(body mass index, BMI)升高是子宫内膜癌的风险因素,并且研究发现与其他类型肿瘤相比,BMI 对子宫内膜癌的致病风险更大。其中综合 30 项前瞻性研究的荟萃分析报告指出,BMI 每增加  $5 \text{ kg/m}^2$ , 子宫内膜癌风险增加 54%<sup>[6]</sup>。据统计,子宫内膜癌患者中过度肥胖占 34%,子宫内膜癌发病率的上升也与 BMI 的升高相关<sup>[7]</sup>。BMI 升高可能通过多种机制增加子宫内膜癌的风险,其中肥胖可能与慢性炎症状态有关,从而促进癌症的发展<sup>[8]</sup>。此外,肥胖还可导致内分泌变化,如雌激素水平升高,这可能增加未受孕女性的子宫内膜癌发病风险<sup>[9]</sup>。因此,鼓励维持健康体重的生活方式和饮食干预仍然是子宫内膜癌一级预防的基石。然而,传统的观察性研究很容易受到混杂因素、反向因果关系和其他形式偏倚的影响,从而破坏稳健的因果推理,这导致 BMI 与子宫内膜癌的因果关系仍不清楚。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种使用种系遗传变异作为危险因素的工具来评估暴露因素和疾病之间因果影响的方法<sup>[10]</sup>。由于种系遗传变异在减数分裂时随机分配,因此与传统观察研究相比,MR 分析不受生活方式和环境因素的干扰。此外,由于种系遗传变异在受孕时就已固定,因此 MR 分析不会受到反向因果偏差的影响。但是,迄今为止还没有 MR 研究分析 BMI 和子宫内膜癌之间的因果关系。在本研究中,我们通过两样本 MR 分析

来探讨 BMI 与子宫内膜癌之间的潜在因果关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 暴露数据来源

从 GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 中获取了 BMI 的数据集(ieu-a-974),共 171 977 名欧洲血统的样本,包含了 2 494 613 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)<sup>[11]</sup>。根据显著性阈值( $P < 5 \times 10^{-8}$ )且不存在连锁不平衡( $r^2 < 0.001, kb = 10\ 000$ )筛选 SNP 作为工具变量,在协调和去除具有中等等位基因频率的 SNP 后,我们选择了 37 个独立的 SNP 作为与 BMI 相关的工具变量。同时计算了  $F$  值来评估工具变量的强度。 $F < 10$  的工具变量视为弱工具并进行删除。

研究的子宫内膜癌结局数据来自一项全基因组关联研究(ebi-a-GCST006464),该研究共包含 121 885 例样本(包括 12 906 例子宫内膜癌样本和 108 979 例对照样本)和 9 470 555 个 SNPs。

### 1.2 两样本孟德尔随机化分析

使用了 R 软件包“TwoSampleMR”进行 MR 分析,首先,对单个 SNP 的 Wald 比率进行随机效应逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)分析。Wald 比率是每个工具变量因果效应的估计,其计算方法为结果数据中 SNP 的 Beta 值除以暴露数据中相同 SNP 的 Beta 值。以 IVW 方法作为 MR 的主要分析方法探索 BMI 对子宫内膜癌的总体因果影响,并继续进行以下几种算法加以佐证。

加权中位数(weighted median, WME):该方法提供了对因果效应的另一种估计,它在所有 SNPs 的 Wald 比率中找到中位数,并将其作为因果效应的估计。这种方法的优势在于,即使一半的工具变量无效,只要有效工具变量的权重超过 50%,该方法仍能

提供正确的因果效应估计。

MR-Egger 法:这种方法允许检测并校正工具变量的非有效性(即工具变量可能影响结果的途径不仅限于暴露)。MR-Egger 回归的截距项可以用于检测工具变量与结果之间潜在的混杂关系,如果截距项显著不为零,则表明存在非有效性偏差。

简单众数法(simple mode, SM)和加权众数法(weighted mode, WM):这些方法分别计算所有 Wald 比率的简单众数和加权众数,并将其作为因果效应的估计。这些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,这有助于减少由于单个或少量异常工具变量导致的偏差。

### 1.3 质量控制

为了进一步检验结果的稳定性和可靠性,进行了多效性分析、异质性分析和留一敏感性分析,以评估多效性对因果关系的影响。MR-Egger 回归法用于评估工具变量的水平多效性,Cochran's Q 统计量来检测 IVW 方法中所有 SNP 的因果估计之间的异质性,留一敏感性分析通过删除每个 SNP 并重新估计因果效应,评估 IVW 方法得出的因果估计的可靠性。

### 1.4 统计分析

本研究采用 R 4.3.0 进行数据统计分析,其中 IVW、WME、MR-Egger 法、SM 和 WM 使用 Two Sample MR 包完成,结果以比值比(odds ratio, OR)和 95%置信区间(confidence interval, CI)展示。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SNP 筛选结果

共筛选出 37 个与 BMI 显著相关的 SNPs 作为工具变量。每个工具变量的  $F > 10$ ,这表明在研究中不存在弱工具变量。工具变量分别是:rs1016287、rs10182181、rs10513801、rs10733682、rs10767664、rs10938397、rs11165643、rs1121980、rs11646653、rs11663558、rs12401738、rs12446632、rs12529728、rs12575252、rs13098327、rs16851483、rs16912921、rs17024393、rs1928295、rs2060604、rs2112347、rs2303108、rs3101336、rs3127553、rs3817334、rs4981693、rs543874、rs6091540、rs6457796、rs6465468、rs6548237、rs663129、rs7138803、rs7141420、rs7239883、rs745213 和 rs8097783。

### 2.2 BMI 与子宫内膜癌的两样本 MR 分析结果

MR 分析中 IVW 结果显示,BMI 每增加 1 个标准差(4.77 kg/m<sup>2</sup>),子宫内膜癌风险增加 73.4%

(OR: 1.734, 95% CI: 1.442, 2.084; P < 0.001)。WME、SM 和 WM 同样显示出 BMI 与子宫内膜癌相关,同时森林图显示出一致的结果,具体结果见表 1 和图 1。散点图的结果显示这 5 种分析方法的斜率相近且方向一致,证明 BMI 增加是子宫内膜癌的危险因素,见图 2。

表 1 BMI 与子宫内膜癌 MR 分析结果

暴露	分析方法	$\beta$	SE	OR(95%CI)	P
BMI	MR Egger	0.288	0.256	1.333(0.808~2.201)	0.268
	WME	0.560	0.127	1.751(1.364~2.248)	<0.001
	IVW	0.550	0.094	1.734(1.442~2.084)	<0.001
	SM	0.443	0.216	1.557(1.019~2.378)	0.048
	WM	0.515	0.149	1.674(1.250~2.243)	0.001

注:MR:孟德尔随机化;BMI:身体质量指数;WME:加权中位数;IVW:逆方差加权;SM:简单众数法;WM:加权众数法;SE:标准误,OR:比值比;CI:置信区间

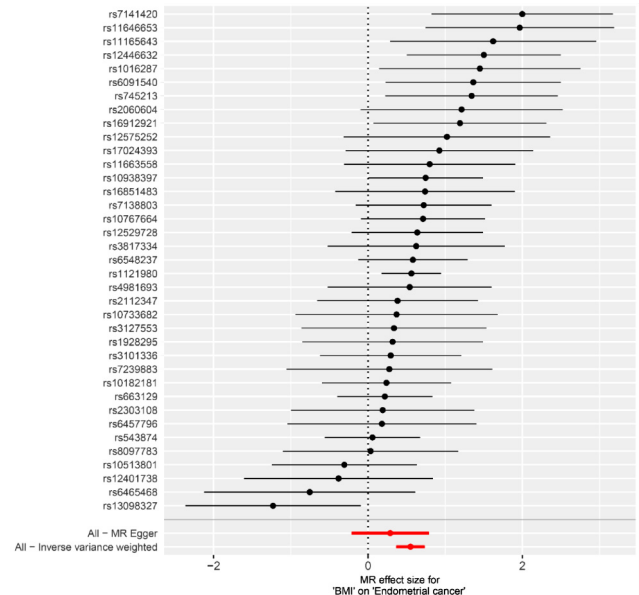


图 1 SNP 与 BMI 及子宫内膜癌风险的森林图

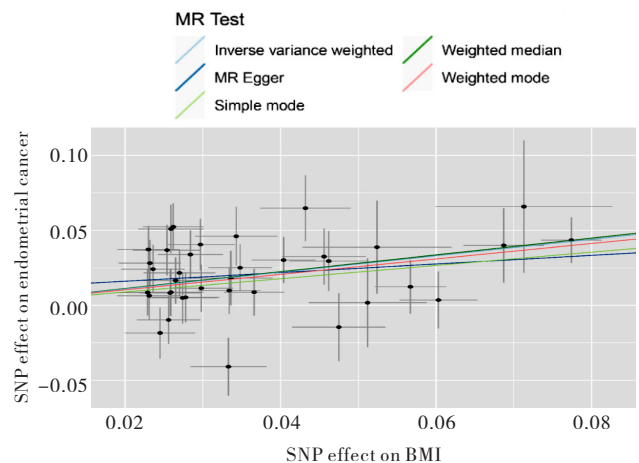


图 2 BMI 对子宫内膜癌因果影响的 MR 分析散点图

### 2.3 敏感性分析

所选 37 个 SNP 的漏斗图显示出总体对称性, IVW 方法的 Cochrane's Q 统计量为 51.554 ( $P = 0.055$ ), 这表明我们的因果估计中不存在异质性证据, 见图 3, 因此可为研究结果的因果效应提供可靠的依据。在多效性分析中, MR-Egger 回归分析的截距为 0.010 ( $P = 0.268$ ), 这表明我们因果结果中的工具变量无水平多效性。留一敏感性分析表明, 逐个删除 SNP 后未发现对因果效应产生影响的异常 SNP, 见图 4, 这表明因果关系具有很好的稳定性。

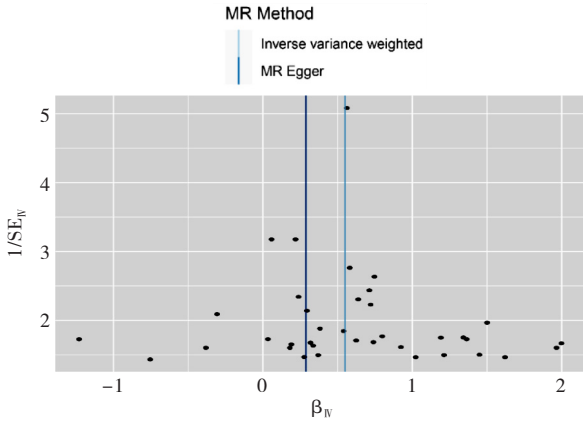


图 3 BMI 与子宫内膜癌 MR 分析漏斗图

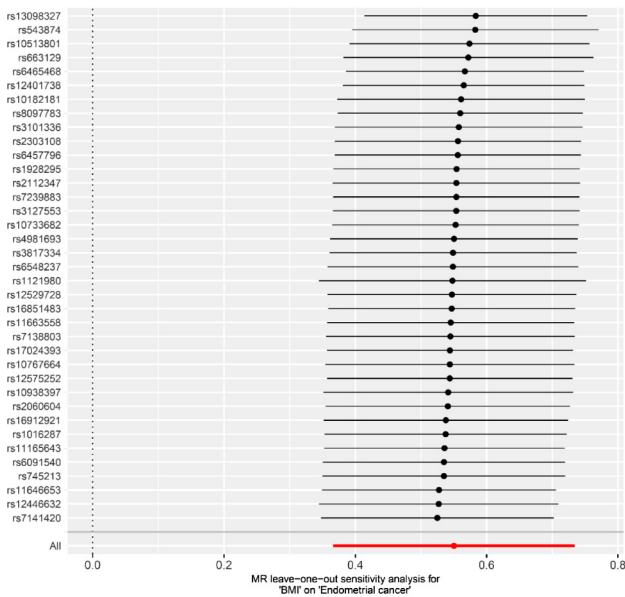


图 4 BMI 与子宫内膜癌 MR 关联的留一法敏感性分析结果

## 3 讨论

本研究采用两样本 MR 方法, 旨在探索 BMI 与子宫内膜癌风险之间的假定因果关系。通过 MR 分析, 我们发现 BMI 与子宫内膜癌之间存在强有力的因果关系。此外, 通过 IVW 法、MR-Egger 法、WME

法、SM 和 WM 的分析, 我们进一步确认了 BMI 与子宫内膜癌风险之间的因果关系。留一法敏感性分析的结果显示, 这些发现不是由单个 SNP 的异常影响所致, 从而增强了结论的可靠性。

BMI 升高可能通过多种机制增加子宫内膜癌的患病风险。肥胖可导致内分泌变化, 如雌激素水平升高, 从而增加子宫内膜癌的患病风险<sup>[9]</sup>。此外, 高 BMI 还可能与胰岛素抵抗相关, 这可能通过影响胰岛素样生长因子水平从而促进肿瘤生长<sup>[12]</sup>。研究表明<sup>[13]</sup>, BMI 升高与子宫内膜癌风险的增加显著相关, 这与本研究结果一致。BMI 与子宫内膜癌之间存在剂量反应关系<sup>[14]</sup>, 这种剂量反应关系是暴露与结果之间存在因果关系的强有力证据。我们的研究结果同样支持 BMI 对子宫内膜癌风险的因果影响 ( $OR = 1.734$ ), 其效应大于传统观察分析的汇总分析, 并且在 MR 分析中的 4 种方法均得到证实。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现, 超重 ( $RR = 1.32; 95\% CI: 1.16, 1.50$ ) 和肥胖 ( $RR = 2.54; 95\% CI: 2.11, 3.06$ ) 与子宫内膜癌风险增加相关。一项观察性研究纳入了 458 例子官内膜癌病例和 782 例对照样本, 研究发现超重和肥胖状态与子宫内膜癌风险增加显著相关<sup>[16]</sup>。由于传统的观察性研究容易受到潜在的混杂因素和反向因果关系的影响, 包括 BMI 单一时间点测量偏差和肿瘤引起的体重减轻的反向因果关系。而 MR 分析反映了整个生命过程中累积的暴露, 并且不易受到反向因果关系的影响<sup>[17]</sup>。其次, 既往研究中纳入的子宫内膜癌病例数量相当少, 最大样本量仅为 458, 这可能缺乏实质性的统计性能来评估 BMI 增加对子宫内膜癌的因果影响, 而在我们研究中的样本量达到 12 906 例。并且目前随着全球超重和肥胖发生率的增加, 以及减肥面临的挑战, 明确肥胖与子宫内膜癌之间的因果关系, 更有助于了解子宫内膜癌的发生机制, 完善子宫内膜癌的预防政策。因此在研究中发现 BMI 是子宫内膜癌的危险因素具有重要的临床意义。

我们的研究具有重要的优势。首先, 通过 121 885 例的汇总数据, 得出了 BMI 与子宫内膜癌之间强有力的因果关系, 这个大样本量为因果评估提供了无偏的视角。其次, 我们利用先进的 MR 方法探索了多效性的可能性, 多效性分析结果一致证明不存在多效性, 这进一步增强了我们的结论。最后, 通过留一敏感性分析, 我们确认不存在异常的工具变量, 从而验证了因果评估的可靠性和稳健性。

然而, 我们的研究也存在局限性, 例如研究中的 SNPs 主要来自欧洲血统人群, 因此我们的因果估计可能无法完全推广到其他人群。另外, 身体特定部位

的脂肪量与子宫内膜癌的关系未进行验证。综上所述,本研究通过全面的 MR 分析,深入探讨了肥胖与子宫内膜癌风险之间的潜在因果关系。我们的发现强有力地支持 BMI 升高增加子宫内膜癌风险的观点,推测控制体重可能是预防子宫内膜癌的有效策略。

参考文献:

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, 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.

[3] Sheikh M A, Althouse A D, Freese K E, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned?[J]. Future Oncol, 2014, 10(16): 2561-2568.

[4] 沈晓瑜, 贾岳, 杨志芹, 等. 子宫内膜癌流行病学趋势及危险因素的研究进展[J]. 华南预防医学, 2022, 48(9): 1079-1081.

[5] Lega I C, Lipscombe L L. Review: diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications[J]. Endocr Rev, 2020, 41(1): bnz014.

[6] Aune D, Navarro Rosenblatt D A, Chan D S M, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1635-1648.

[7] 陈钰, 李建英. 体重指数、胰岛素抵抗在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国性科学, 2020, 29(9): 26-29.

[8] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 肥胖促进恶性肿瘤发生的机制探讨及研究进展[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(10): 996-998.

[9] 李婵玉, 邓洁. 肥胖与妇科肿瘤关系的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(10): 1441-1444.

[10] Yarmolinsky J, Wade K H, Richmond R C, et al. Causal inference in cancer epidemiology: what is the role of Mendelian randomization? [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(9): 995-1010.

[11] Locke A E, Kahali B, Berndt S I, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology [J]. Nature, 2015, 518(7538): 197-206.

[12] 薄琳琳, 王益勤, 刘媛媛, 等. 肥胖指标与子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜癌保留生育功能治疗效果的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(10): 767-774.

[13] 代伟娜, 王朋飞, 彭芸花, 等. BMI对早期子宫内膜癌围手术期并发症及远期预后的影响[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(5): 335-338.

[14] Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis[J]. Public Health, 2015, 129(7): 872-880.

[15] Zhang Y Y, Liu H Z, Yang S J, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(1): e21-e29.

[16] Dalmartello M, Vermunt J, Negri E, et al. Adult lifetime body mass index trajectories and endometrial cancer risk[J]. BJOG, 2022, 129(9): 1521-1529.

[17] Morris T T, Heron J, Sanderson E C M, et al. Interpretation of Mendelian randomization using a single measure of an exposure that varies over time[J]. Int J Epidemiol, 2022, 51(6): 1899-1909.

[收稿日期 2023-12-26]