

· 论 著 ·

# 溃疡性结肠炎与胰腺炎的孟德尔随机化研究

徐军<sup>1</sup>, 徐涯鑫<sup>1</sup>, 高亚南<sup>2</sup>, 姚亭<sup>2</sup>, 孙素亚<sup>3</sup>, 陈亚梅<sup>2</sup>

1. 同济大学医学院, 上海 200092; 2. 同济大学附属第十人民医院, 上海 200072; 3. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040

**摘要:** **目的** 探讨溃疡性结肠炎(UC)与胰腺炎的因果关系, 为UC患者胰腺炎早期筛查提供依据。**方法** UC的基因组资料来自国际炎症性肠病遗传学联盟汇总的47 745名欧洲人, 包括156 116个单核苷酸多态性(SNP); 胰腺炎的基因组资料来自芬兰数据库汇总的198 166名欧洲人, 包括16 380 428个SNP。采用逆方差加权法(IVW), 以UC相关的72个SNP为工具变量, 胰腺炎为研究结局进行孟德尔随机化(MR)分析; 采用Cochran Q检验评估异质性, 采用MR-Egger回归检验水平多效性, 采用MR-PRESSO检验并剔除离群值, 采用留一法检验单个SNP对结果的影响。**结果** MR分析结果显示, 遗传学预测的UC患者的胰腺炎风险升高( $OR=1.076$ ,  $95\%CI: 1.019\sim 1.136$ ,  $P<0.05$ ); Cochran Q检验显示不存在异质性( $P>0.05$ ), MR-Egger回归法未发现工具变量的水平多效性( $P>0.05$ )。逐个剔除SNP后, MR分析结果稳健。**结论** 遗传学预测的UC与胰腺炎发病风险有关, 应加强对UC患者胰腺炎风险的筛查。

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 胰腺炎; 孟德尔随机化; 因果关系

**中图分类号:** R574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 01-0026-05

## Association between ulcerative colitis and pancreatitis: a Mendelian randomization study

XU Jun<sup>1</sup>, XU Yaxin<sup>1</sup>, GAO Yanan<sup>2</sup>, YAO Ting<sup>2</sup>, SUN Suyu<sup>3</sup>, CHEN Yamei<sup>2</sup>

1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China; 3. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

**Abstract: Objective** To examine the causal relationship between ulcerative colitis (UC) and pancreatitis, to provide basis for early screening of pancreatitis among UC patients. **Methods** Genomic data of UC were obtained from 47 745 European individuals pooled by the International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, including 156 116 single nucleotide polymorphism (SNP), and genomic data of pancreatitis were obtained from 198 166 European individuals pooled from FinnGen, including 16 380 428 SNPs. Mendelian randomization (MR) analysis was performed using the inverse variance weighted (IVW) method with 72 UC-associated SNPs as instrumental variables and pancreatitis as the study outcome. The heterogeneity was assessed using Cochran Q test, the horizontal pleiotropy was assessed using MR-Egger regression, MR-PRESSO was performed with the exclusion of outliers, and effect of individual SNP on the results was tested with the leave-one-out method. **Results** MR analysis results showed that patients with genetically predicted UC had an increased risk of pancreatitis relative to those without UC ( $OR=1.076$ ,  $95\%CI: 1.019\sim 1.136$ ,  $P<0.05$ ). Cochran Q test showed no heterogeneity ( $P>0.05$ ), and MR-Egger regression did not reveal horizontal pleiotropy of instrumental variables ( $P>0.05$ ). The MR analysis results were robust after removing SNP one by one. **Conclusions** Genetically predicted UC is associated with an increased risk of pancreatitis. The screening for pancreatitis risk should be enhanced in patients with UC.

**Keywords:** ulcerative colitis; pancreatitis; Mendelian randomization; causality

胰腺炎是一种由多种因素诱发胰腺自我消化而引起的高发病率的炎症性疾病<sup>[1]</sup>。溃疡性结肠炎(ul-

cerative colitis, UC)是一种慢性特异性结肠黏膜炎症性肠病, 能不同程度地影响直肠和结肠, 其发病机制与遗传易感性、微生物群和免疫失调密切相关<sup>[2]</sup>。研究表明, UC患者在治疗期间易并发胰腺炎<sup>[3-4]</sup>。然而, 观察性研究在实施过程中容易受疾病活动度等诸多混杂因素的影响, 无法确定UC与胰腺炎之间的

**DOI:** 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.01.007

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(72274135)

**作者简介:** 徐军, 硕士研究生在读, 护理专业

**通信作者:** 陈亚梅, E-mail: yezi807@163.com

因果关系。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 基于全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 的汇总数据, 筛选强相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为工具变量进行遗传预测分析, 可有效减少后天混杂因素和反向因果的影响<sup>[5]</sup>。本研究采用 MR 方法分析 UC 与胰腺炎之间的因果关系, 为 UC 患者的胰腺炎早期筛查提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

UC 的基因组资料来源于国际炎症性肠病遗传学联盟的汇总资料, 包括 47 745 名欧洲人 (其中病例 13 768 例, 对照 33 977 人) 和 156 116 个 SNP<sup>[6]</sup>。胰腺炎的基因组资料来源于芬兰数据库, 包括 198 166 名欧洲人 (其中病例 3 022 例, 对照 195 144 人) 和 16 380 428 个 SNP<sup>[7]</sup>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 设计原理

研究设计原理如图 1 所示, 满足 MR 分析的核心假设: (1) 相关性假设, 工具变量与 UC 之间具有强相关性; (2) 排他性假设, 工具变量与胰腺炎之间无关联, 仅能通过 UC 对胰腺炎产生作用; (3) 独立性假设, 工具变量独立于 UC 与胰腺炎关联的混杂因素。筛选与 UC 存在强相关的 SNP 作为工具变量以满足假设 (1)。MR 研究遵循“在减数分裂时亲代等位基因随机分配给子代”的遗传规律, 遗传变异的效

应较少受到后天混杂因素的影响, 满足假设 (2)。工具变量仅通过“遗传变异-暴露因素-结局”路径对结局产生影响, 认为该遗传变异不存在多效性, 以满足假设 (3)。

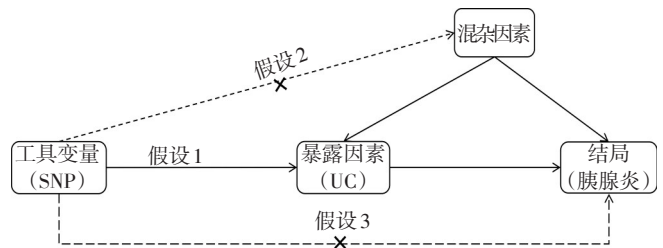


图 1 MR 研究设计图

Figure 1 Diagram of the MR analysis design

#### 1.2.2 工具变量的选择

首先, 从 GWAS 汇总数据提取与 UC、胰腺炎密切相关且具有全基因组意义的 SNP ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )。其次, 为确保 SNP 的独立性, 即 SNP 与暴露因素独立相关, 以  $r^2 = 0.001$ , kb = 10 000 进行连锁不平衡处理。然后, 将与 UC 具有强相关的 SNP 作为工具变量与胰腺炎数据进行整合, 并使用效应等位基因频率协调两者数据, 同时去除具有中间等位基因频率的回文 SNP 和混杂因素相关的 SNP。最后, 通过计算  $F$  值评估工具变量的强度, 以  $F > 10$  表示不存在弱工具变量。计算公式:  $F = \beta^2 / SE^2$ , 式中  $\beta$  为 SNP 对暴露的效应量,  $SE$  为  $\beta$  的标准误。最终确定 72 个 SNP 纳入 MR 研究, 筛选流程见图 2。

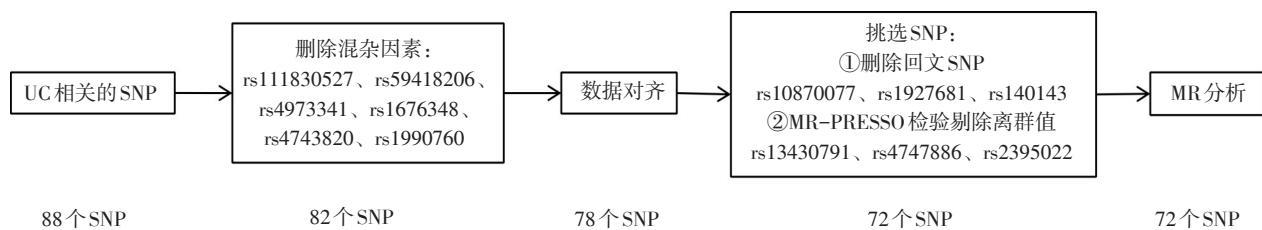


图 2 SNP 筛选流程图

Figure 2 Flow diagram of SNP screening

#### 1.2.3 MR 分析

采用 5 种 MR 分析方法预测 UC 与胰腺炎的因果关系, 即逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数法 (weighted median, WME)、简单众数法 (simple mode, SM) 和加权众数法 (weighted mode, WM)。IVW 是 MR 的主要分析模型, 以各工具变量方差倒数为权重进行拟

合, 对 SNP 用比值法逐一测算并加权回归, 得到总体估计值<sup>[8]</sup>。MR-Egger 回归法与 IVW 的主要区别是回归法考虑截距项的存在, 同时也使用结局方差的倒数作为权重进行拟合<sup>[9]</sup>。WME 进行加权权重计算要求有效工具变量超过 50%<sup>[10]</sup>, 按权重大小排列 SNP 后, 取中位数为结果, 该方法得到的因果估计值一致性较好。SM 和 WM 是基于众数的估计模型,

使具有相似因果效应的 SNP 聚集，并返回大多数聚类 SNP 的因果效应估计。其中，WM 将每个 SNP 对聚类的影响按其结果效应的逆方差进行加权<sup>[11]</sup>。

### 1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran *Q* 检验、MR-Egger 回归、MR-PRESSO 检验和留一法检验结果稳健性<sup>[12]</sup>。采用 Cochran *Q* 检验 SNP 间的差异， $P < 0.05$  表示 SNP 间存在异质性。MR-Egger 回归截距项  $P < 0.05$  表示工具变量间可能存在水平多效性。MR-PRESSO 检验是否存在离群值，并通过剔除离群值进行校正。采用留一法逐个剔除 SNP，并评估剩余 SNP 的合并效应，以

检验单个 SNP 对结果的影响。

### 1.3 统计分析

采用 R 4.3.0 软件 TwoSampleMR 0.5.7 和 MR-PRESSO 1.0 程序包统计分析，检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 MR 分析结果

各 SNP 对应的 *F* 范围为 29.758~425.834，均值为 83.499，表明不存在弱工具变量。结果显示，UC 与胰腺炎之间存在正向因果关系 (IVW,  $OR=1.076$ ,  $95\%CI: 1.019\sim1.136$ ,  $P=0.008$ )，见表 1。

表 1 UC 与胰腺炎关联的 MR 分析结果

Table 1 MR analysis results of association between UC and pancreatitis

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值	95%CI	P 值	异质性检验 P 值	多效性检验 P 值
UC	胰腺炎	72	IVW	1.076	1.019~1.136	0.008	0.995	0.669
			MR-Egger	1.048	0.919~1.196	0.486		
			WME	1.056	0.977~1.141	0.170		
			SM	1.047	0.900~1.218	0.551		
			WM	1.050	0.932~1.183	0.419		

### 2.2 敏感性分析结果

Cochran *Q* 检验未发现 SNP 间存在异质性 ( $Q=44.008$ ,  $P=0.995$ )；且 MR-Egger 回归 ( $P=0.669$ ) 和 MR-PRESSO 检验 ( $P=0.992$ ) 显示不存在水平多效

性。留一法显示 UC 对胰腺炎的效应不受单个 SNP 影响，见图 3。漏斗图显示各 SNP 基本对称分布在 IVW 线两侧，见图 4。

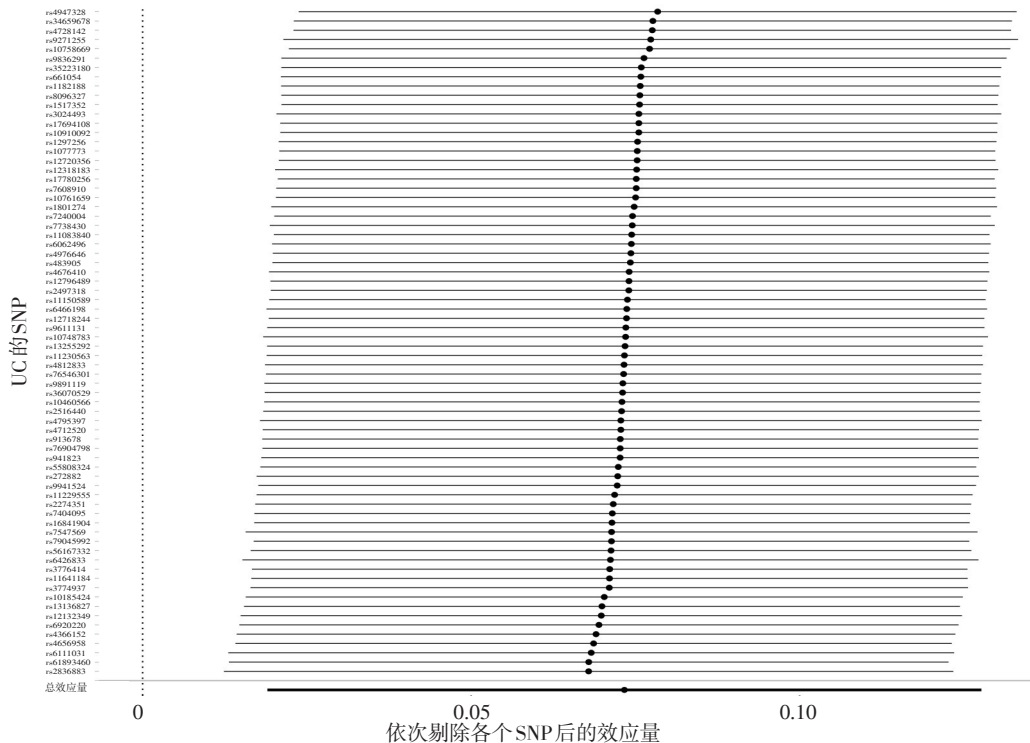


图 3 UC 与胰腺炎关联的 MR 分析留一法敏感性分析

Figure 3 Leave-one-out sensitivity analysis for MR analysis of association between UC and pancreatitis

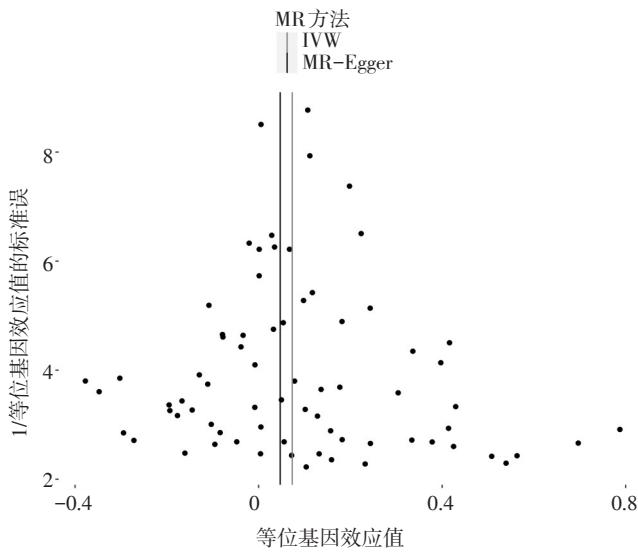


图4 UC与胰腺炎的MR分析漏斗图

Figure 4 Funnel plot for MR analysis of association between UC and pancreatitis

### 3 讨论

本研究通过MR分析从遗传学角度证明UC和胰腺炎之间存在因果关系。一项前瞻性队列研究显示，UC患者和非UC患者的胰腺炎发生率分别为50%和17%<sup>[13]</sup>。另外一项来自西班牙的多中心队列研究表明，UC患者更易并发胰腺炎，且复发率较高(28%)<sup>[14]</sup>。

UC与胰腺炎之间的生物学关联机制尚未完全阐明，但可能与UC治疗相关因素有关。其中，胆结石和药物是胰腺炎最常见的病因。韩国一项研究发现，并发胰腺炎的UC患者中，45%由UC治疗药物诱发(其中55%为硫嘌呤)，12%为胆结石诱发<sup>[15]</sup>。一方面，UC患者由于全结肠炎症化引起反复刺激，高发胆管炎，导致胆结石发生率增加<sup>[5]</sup>；另一方面，药物性胰腺炎主要是药物毒性继发于遗传因素导致，相关研究显示，编码硫嘌呤甲基转移酶和谷胱甘肽-S转移酶的基因与胰腺炎存在关联<sup>[16]</sup>。

同时，胰腺炎风险增加也可能与UC的遗传易感性有关。研究发现，炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与胰腺炎具有相同的遗传位点，例如已被证明与急性胰腺炎和IBD相关的肌球蛋白IXB基因，该基因产生的蛋白质能够紧密连接参与肠道屏障功能<sup>[17-18]</sup>。除了遗传因素外，UC与胰腺炎还具有相似的免疫应答机制，特别是自身免疫性胰腺炎。例如，结肠和胰腺的共同抗原分子在2个器官中均能触发免疫应答反应<sup>[19]</sup>。肠-胰腺轴的证实也进一步解释了UC与胰腺炎的关联机制<sup>[20]</sup>。肠道屏障

被结肠炎症破坏时，肠道内的菌群易位风险增加，特别是大肠杆菌和肠球菌，易位至胰腺组织并侵袭上皮细胞，诱导炎症因子释放，加剧肠道炎症和胰腺炎症，从而诱发急性胰腺炎，加重胰腺损害<sup>[21]</sup>。

本研究存在一定不足。首先，本研究使用的GWAS数据均来自欧洲人群，限制了研究结果在其他群体的普适性。其次，GWAS数据是相对有限的遗传工具，无法评估UC与胰腺炎之间的非线性关系。最后，本研究仅从遗传学角度推断了UC与胰腺炎间的因果关系，但其潜在的生物学机制仍不完全清楚，未来需要更多的研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] AKHMEDOV V A, GAUS O V. Pancreatic diseases and inflammatory bowel diseases: a random or regular combination? [J]. *Ter Arkh*, 2020, 92 (1): 76-81.
- [2] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (9): 796-813.
- [3] TEL B, STUBNYA B, GEDE N, et al. Inflammatory bowel diseases elevate the risk of developing acute pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (9): 1174-1181.
- [4] CHEN Y T, SU J S, TSENG C W, et al. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: a population-based cohort study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31 (4): 782-787.
- [5] LUO J, XU Z, NOORDAM R, et al. Depression and inflammatory bowel disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16 (4): 633-642.
- [6] LIU J Z, SOMMEREN S, HUANG H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (9): 979-986.
- [7] MAO X, MAO S, SUN H, et al. Causal associations between modifiable risk factors and pancreatitis: a comprehensive Mendelian randomization study [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14 [2023-12-11]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1091780>.
- [8] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods [J]. *Stat Med*, 2016, 35 (11): 1880-1906.
- [9] YAVORSKA O O, BURGESS S. Mendelian randomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46 (6): 1734-1739.
- [10] BOWDEN J, SMITH G D, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40 (4): 304-314.
- [11] HARTWIG F P, SMITH G D, BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46 (6): 1985-1998.



- 新生结核菌素皮肤试验反应特征分析 [J/OL]. 中国防痨杂志 [2023-11-27]. <http://ffffg30fd8c346ef34d67903a5b6d8ea5d318sfv-xxvkoqu5k066fx.fgyf.www.gxstd.com/10.19982/j.issn.1000-6621.20230215>.
- [22] 中华人民共和国卫生部. 2000 全国结核病流行病学抽样调查资料汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [23] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [S]. Geneva: WHO, 2018.
- [24] 中华人民共和国教育部. 国家卫生健康委办公厅 教育部办公厅 关于印发中国学校结核病防控指南的通知 [EB/OL]. [2023-11-27]. [http://www.moe.gov.cn/jyb\\_xxgk/moe\\_1777/moe\\_1779/202102/20210218\\_513576.html](http://www.moe.gov.cn/jyb_xxgk/moe_1777/moe_1779/202102/20210218_513576.html).
- [25] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment [S]. Geneva: WHO, 2020.
- [26] 王泽明, 申阿东. 《儿童结核分枝杆菌潜伏感染检测和预防性治疗》标准解读 [J]. 中国防痨杂志, 2023, 45 (1): 13-17.
- [27] 杨震, 雷囡, 赵飞, 等. 北京市昌平区高等院校新生结核分枝杆菌潜伏感染状况调查及潜伏感染者预防性治疗效果分析 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3 (4): 274-280.
- [28] 卢鹏, 成君, 路希维, 等. 科学开展预防性治疗加速遏制结核病进程 [J]. 中国防痨杂志, 2020, 42 (4): 316-321.
- [29] 刘春玲, 严晓峰. 母牛分枝杆菌疫苗在结核病中的临床应用和  
研究进展 [J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5 (4): 274-276.
- [30] 徐彩红. 中国结核病预防性治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [31] 刘敏, 边焕庆, 郑珊红, 等. 母牛分枝杆菌预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病的效果评价 [J]. 预防医学论坛, 2023, 29 (6): 465-469.
- [32] 王坤鹏, 何晶晶, 赵永年, 等. 2020 年新疆生产建设兵团第三师中小学结核分枝杆菌感染筛查情况分析 [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3 (2): 148-152.
- [33] 范君, 苏倩, 陈健, 等. 重庆市一起学校结核聚集性疫情调查分析 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44 (8): 792-796.
- [34] 王倪, 张慧, 黄飞, 等. 在中学开展结核菌潜伏感染者预防性治疗的可行性研究 [J]. 疾病监测, 2017, 32 (1): 43-47.
- [35] YUAN Y M, JIN J, BI X L, et al. Gender-specific association between perceived stigma toward tuberculosis and acceptance of preventive treatment among college students with latent tuberculosis infection: cross-sectional analysis [J]. JMIR Public Health Surveill, 2023, 9: 1-9.
- [36] FA L F, XU C H, CHENG J, et al. Acceptability of tuberculosis preventive treatment strategies among healthcare workers using an online survey—China, 2021 [J]. China CDC Wkly, 2022, 4 (11): 211-215.
- 收稿日期: 2023-08-07 修回日期: 2023-11-27 本文编辑: 徐文璐

(上接第 29 页)

- [12] VERBANCK M, CHEN C, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J/OL]. Nat Genet, 2018, 50 (8) [2023-12-11]. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>.
- [13] BARTHET M, LESAVRE N, DESPLATS S, et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease [J]. Pancreatology, 2006, 6 (5): 464-471.
- [14] GARCIA G D P A, RODRIGUEZ D S E, RODRIGUEZ-ESCAJA C, et al. Idiopathic acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter cohort study [J]. Pancreatology, 2020, 20 (3): 331-337.
- [15] KIM J W, HWANG S W, PARK S H, et al. Clinical course of ulcerative colitis patients who develop acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (19): 3505-3512.
- [16] STOCCO G, MARTELOSSI S, BARABINO A, et al. Glutathione-S-transferase genotypes and the adverse effects of azathioprine in young patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13 (1): 57-64.
- [17] NIJMEIJER R M, SANTVOORT H C, ZHERNAKOVA A, et al. Association analysis of genetic variants in the myosin *IXB* gene in acute pancreatitis [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (12) [2023-12-11]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085870>.
- [18] BODEGRAVEN A A, CURLEY C R, HUNT K A, et al. Genetic variation in myosin *IXB* is associated with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2006, 131 (6): 1768-1774.
- [19] UEKI T, KAWAMOTO K, OTSUKA Y, et al. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. Pancreas, 2015, 44 (3): 434-440.
- [20] LI P, CHEN K, MAO Z, et al. Association between inflammatory bowel disease and pancreatitis: a PRISMA-compliant systematic review [J/OL]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 8 [2023-12-11]. <https://doi.org/10.1155/2020/7305241>.
- [21] ZHANG Z, TANAKA I, PAN Z, et al. Intestinal homeostasis and inflammation: gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis [J]. Eur J Immunol, 2022, 52 (7): 1035-1046.
- 收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2023-12-11 本文编辑: 刘婧出