

子宫内膜癌与乳腺癌的双向孟德尔随机化研究

梁伟, 贡欣, 张晓晓, 李树苗

北京中医药大学东方医院妇科, 北京 100078

摘要: **目的** 采用双向两样本孟德尔随机化 (MR) 研究方法分析子宫内膜癌与乳腺癌的因果关联。**方法** 子宫内膜癌的遗传关联数据来自一项 Meta 分析, 包括 54 884 人和 9 464 330 个 SNP; 乳腺癌的遗传关联数据来自乳腺癌协会联盟, 包括 228 951 人和 10 680 257 个 SNP。采用逆方差加权法 (IVW), 以子宫内膜癌相关的 8 个 SNP 为工具变量, 乳腺癌为研究结局进行正向 MR 分析; 以乳腺癌相关的 112 个 SNP 为工具变量, 子宫内膜癌为研究结局进行反向 MR 分析。采用 Cochran *Q* 检验评估异质性, 采用 MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 回归法检验水平多效性, 采用留一法检验结果的稳健性。**结果** 正向 MR 分析结果显示, 与未患子宫内膜癌者相比, 遗传学预测的子宫内膜癌患者的乳腺癌风险升高 ($OR=1.083$, $95\%CI$: $1.037\sim1.132$); 反向 MR 分析结果显示, 与未患乳腺癌者相比, 遗传学预测的乳腺癌患者的子宫内膜癌风险升高 ($OR=1.070$, $95\%CI$: $1.010\sim1.134$)。Cochran *Q* 检验显示不存在异质性 ($P>0.05$); MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 回归法均未发现工具变量的水平多效性 (均 $P>0.05$); 留一法显示逐一剔除 SNP 后, MR 分析结果稳健。**结论** 子宫内膜癌与乳腺癌之间存在双向因果关联。

关键词: 乳腺癌; 子宫内膜癌; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 04-0350-05

Association between endometrial cancer and breast cancer: a bidirectional Mendelian randomization study

LIANG Wei, GONG Xin, ZHANG Xiaoxiao, LI Shumiao

Department of Gynecology, Dong Fang Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine,
Beijing 100078, China

Abstract: Objective To examine the causal relationship between endometrial cancer and breast cancer using bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genetic association data of endometrial cancer were collected through a meta analysis, including 54 884 participants and 9 464 330 single nucleotide polymorphisms (SNPs), and genetic association data of breast cancer were collected through the Breast Cancer Society Consortium, with 228 951 participants and 10 680 257 SNPs. A forward MR analysis was performed using the inverse variance weighted (IVW) method with 8 endometrial cancer-associated SNPs as instrumental variables and breast cancer as the study outcome, and a reverse MR analysis was performed with 112 breast cancer-associated SNPs as instrumental variables and endometrial cancer as the study outcome. The heterogeneity was assessed using the Cochran's *Q* test, the horizontal pleiotropy was assessed using the MR-PRESSO test and MR-Egger regression, and the robustness of the results was verified with the leave-one-out. **Results** Forward MR analysis results showed that patients with genetically predicted endometrial cancer had an increased risk of breast cancer compared to those without endometrial cancer ($OR=1.083$, $95\%CI$: $1.037\sim1.132$). Reverse MR analysis showed that patients with genetically predicted breast cancer had an increased risk of endometrial cancer compared to those without breast cancer ($OR=1.070$, $95\%CI$: $1.010\sim1.134$). Cochran's *Q* test detected no heterogeneity ($P>0.05$), and neither the MR-PRESSO test nor the MR-Egger regression revealed horizontal

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.04.017

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (首发 2018-4-4204);

北京市中医药科技发展资金项目 (QN-2020-18)

作者简介: 梁伟, 硕士研究生在读, 中西医结合临床专业

通信作者: 贡欣, E-mail: zhongxiyigongxin@163.com

pleiotropy of instrumental variables (both $P>0.05$). Leave-one-out analysis showed robustness of the MR analysis results.

Conclusion There are bidirectional causal relationship between endometrial cancer and breast cancer.

Keywords: breast cancer; endometrial cancer; Mendelian randomization; causal relationship

子宫内膜癌和乳腺癌均属于激素依赖性肿瘤，其发病与激素水平密切相关，如初潮早、绝经晚和肥胖等^[1]。有研究表明，子宫内膜癌患者发生乳腺癌的风险增加 1.4~1.8 倍，可能与子宫内膜癌患者需长期服用雌激素受体调节剂有关^[2]。一项观察性研究发现乳腺癌女性在接受治疗期间发生子宫内膜癌的风险增加 3.77 倍^[3]。既往观察性研究表明子宫内膜癌和乳腺癌可能存在相关性，但观察性研究结果易受混杂因素、样本量小和反向因果关系的影响，可能存在偏倚^[4]。本研究采用双向两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）方法，探究子宫内膜癌和乳腺癌的因果关联，为子宫内膜癌和乳腺癌的预防和干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

子宫内膜癌的全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）数据来自子宫内膜癌协会联合会的一项 Meta 分析^[5]，删除英国生物样本库数据以避免样本重复，最终得到 8 758 例女性子宫内膜癌病例和 46 126 名对照资料，共涉及欧洲样本 54 884 人，包含 9 464 330 个 SNP。乳腺癌的 GWAS 数据来自乳腺癌协会联盟，包括 122 977 例乳腺癌病例（雌激素受体阳性 69 501 例、雌激素受体阴性 21 468 例和其他类型 32 008 例）和 105 974 名对照资料，共涉及欧洲样本 228 951 人，包含 10 680 257 个 SNP^[6]。

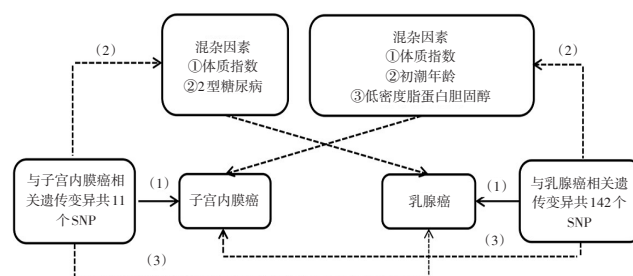
1.2 方法

1.2.1 研究设计

采用 MR 方法分析子宫内膜癌与乳腺癌的因果关系，同时满足 MR 分析的 3 个假设：（1）关联性假设，即选取的工具变量与暴露强相关；（2）独立性假设，即工具变量与结局相关的混杂因素无关联；（3）排他性假设，即工具变量是暴露对结局产生影响的唯一途径。以子宫内膜癌为暴露，乳腺癌为研究结局进行正向 MR 分析；以乳腺癌为暴露，子宫内膜癌为研究结局进行反向 MR 分析。见图 1。

1.2.2 工具变量的筛选

纳入与暴露因素显著相关的 SNP（设置参数： $P<5\times 10^{-8}$ ， $r^2<0.001$ ，遗传距离=10 000 kb）。为了满足独立性假设，本研究使用 PhenoScannerV2 数据库



注：（1）为关联性假设，（2）为独立性假设，（3）为排他性假设。

图 1 双向 MR 设计

Figure 1 Design of the bidirectional MR

搜索每个 SNP 的特征，在 $r^2>0.80$ 的阈值上去除与混杂因素相关的 SNP。采用 Steiger 检验以确保 SNP 间无反向因果干扰，加强 MR 分析中的排他性假设。计算 F 统计量，公式为： $F = [(N-k-1)/k] / [R^2/(1-R^2)]$ ， $R^2 = 2 \times (1-MAF) \times MAF \times \beta^2 / (SE^2 \times N)$ ； $F>10$ 说明存在弱工具变量偏倚的可能性较小^[7]，进一步验证关联性假设。

在正向 MR 分析中，排除了 2 个 SNP 以确保不存在连锁不平衡，得到与子宫内膜癌显著相关的 11 个 SNP。搜索 PhenoScannerV2 数据库，以体质指数和 2 型糖尿病作为混杂因素^[8-9]。在排除混杂因素后，共有 8 个独立的 SNP 纳入正向 MR 分析。在反向 MR 分析中，排除了 6 个 SNP 以确保不存在连锁不平衡，得到与乳腺癌显著相关的 142 个 SNP。Steiger 检验后排除了 4 个 SNP。以体质指数、初潮年龄和低密度脂蛋白胆固醇作为混杂因素^[10-12]。在排除混杂因素后，最终选取了 112 个独立的 SNP 纳入反向 MR 分析。

1.2.3 MR 分析

逆方差加权法（inverse variance weighted, IVW）作为主要因果效应的估计方法，其假设条件是全部 SNP 为有效工具变量，计算效应大小的加权平均值，获得暴露与结局的关联度。此外，MR-Egger 回归法能够提供相对稳定的效果估计；加权中位数法（weighted median, WME）能够将多个遗传变异的数据组合成单个因果估计；加权模型法（weighted mode, WM）、简单模型法（simple mode, SM）也具有一定的因果效应检测能力；这些方法作为 MR 分析的补充，检验结局的可靠性和稳定性^[13]。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估异质性， $P<0.05$ 表明

存在异质性,采用 IVW 随机效应模型;反之,则采用 IVW 固定效应模型。采用 MR-Egger 回归和 MR-PRESSO 检验水平多效性,截距值估计了遗传变异是否通过暴露以外的途径影响结局, $P>0.05$ 表示不存在水平多效性^[14]。采用 MR-PRESSO 检测异常值,若存在异常值,则剔除后重新分析。观察漏斗图是否对称判断结果的稳定性。留一法图呈现单个 SNP 对结果的影响,若识别出可能有影响的 SNP,考虑将其排除以确保因果效应的稳定性。

1.3 统计分析

采用 R Studio 4.1.5 软件的 TwoSampleMR 0.5.6 和 MR-PRESSO 1.0.0 程序包统计分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 子宫内膜癌与乳腺癌因果关联的正向 MR 分析结果

F 值范围为 290.113~583.042,均 >10 ,表明存在弱工具效应的可能性小。IVW 结果显示,子宫内膜癌的遗传易感性与乳腺癌风险增加有关($OR=1.083$, $95\%CI: 1.037\sim1.132$, $P<0.001$)。见表 1。MR-Egger 回归法未显示存在水平多效性(截距值 $=-0.011$, $P=0.490$)。MR-PRESSO 未检测到异常值($P=0.236$)。Cochran Q 检验未观察到明显异质性($Q=9.620$, $P=0.211$)。漏斗图显示 SNP 分布基本对称。留一法显示子宫内膜癌与乳腺癌的正向因果关联受单个 SNP 的影响较小,提示结果稳定。见图 2 和图 3。

表 1 多种 MR 方法比较子宫内膜癌与乳腺癌的正向因果关联

Table 1 Comparison of causal effects of endometrial cancer on breast cancer by multiple MR methods						
暴露	结局	SNP/ 个	方法	P 值	OR 值	95%CI
子宫内膜癌	乳腺癌	8	IVW	<0.001	1.083	1.037~1.132
			MR-Egger	0.195	1.171	0.947~1.448
			WHE	0.084	1.049	0.994~1.108
			WM	0.573	1.032	0.930~1.144
			SM	0.490	1.036	0.942~1.138

2.2 子宫内膜癌与乳腺癌因果关联的反向 MR 分析结果

F 值范围为 144.195~1 419.204,均 >10 ,表明存在弱工具效应的可能性较小。IVW 结果显示,乳

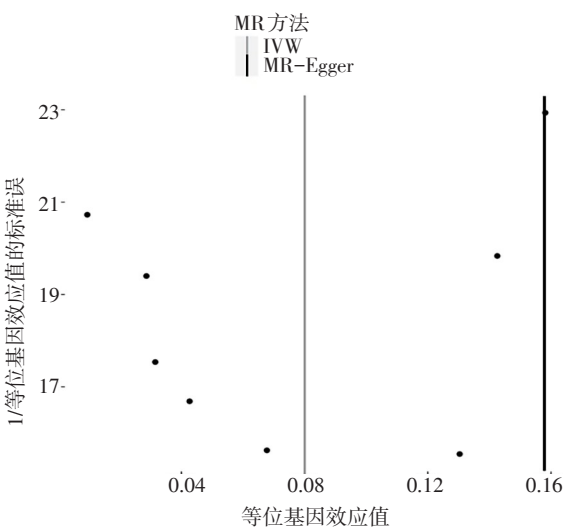


图 2 子宫内膜癌与乳腺癌正向因果关联的漏斗图

Figure 2 Funnel plot of causal effect of endometrial cancer on breast cancer

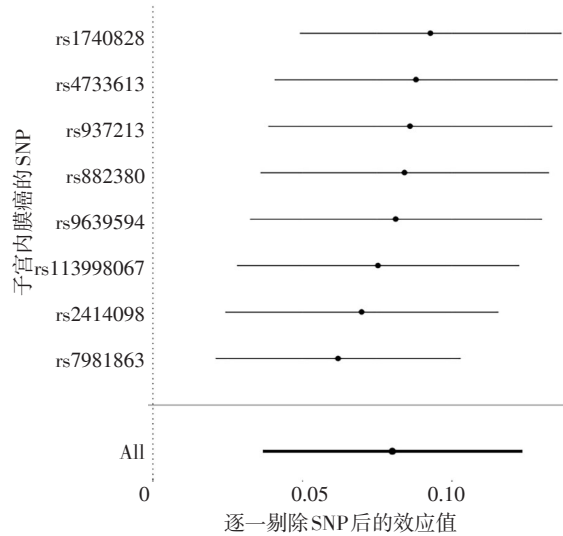


图 3 子宫内膜癌与乳腺癌正向因果关联的留一法敏感性分析

Figure 3 Leave-one-out sensitivity analysis of causal effect of endometrial cancer on breast cancer

腺癌的遗传易感性与子宫内膜癌风险增加有关($OR=1.070$, $95\%CI: 1.010\sim1.134$, $P=0.022$)。见表 2。MR-Egger 回归分析未显示存在潜在水平多效性(截距值 $=0.001$, $P=0.891$)。MR-PRESSO 未检测到异常值($P=0.076$)。Cochran Q 检验未观察到明显异质性($Q=133.032$, $P=0.076$)。漏斗图显示 SNP 分布基本对称。留一法显示子宫内膜癌与乳腺癌的反向因果关联受单个 SNP 的影响较小,提示结果稳定。见图 4 和图 5。

3 讨论

本研究结果发现,子宫内膜癌与乳腺癌存在双向

表 2 多种 MR 方法比较子宫内膜癌与乳腺癌的反向因果关联

Table 2 Comparison of causal effects of breast cancer on endometrial cancer by multiple MR methods

暴露	结局	SNP/个	方法	P 值	OR 值	95%CI
乳腺癌	子宫内膜癌	112	IVW	0.022	1.070	1.010~1.134
			MR-Egger	0.326	1.062	0.942~1.198
			WHE	0.157	1.064	0.976~1.161
			WM	0.344	1.048	0.952~1.153
			SM	0.996	1.000	0.845~1.185

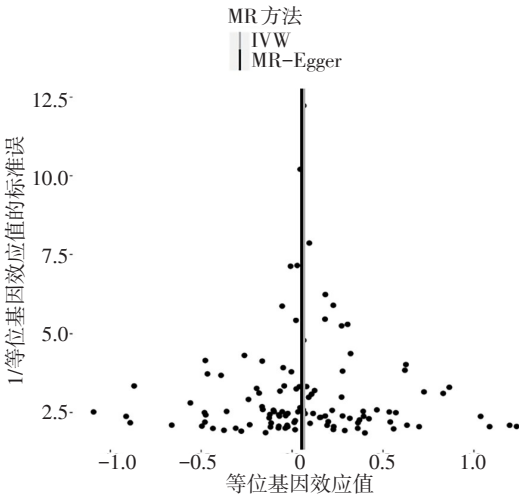


图 4 子宫内膜癌与乳腺癌反向因果关联的漏斗图
Figure 4 Funnel plot of causal effect of breast cancer on endometrial cancer

关联。有研究指出乳腺癌 1 号和 2 号基因、人体抑癌基因及人类表皮生长因子受体-2 等乳腺癌的易感基因同样对子宫内膜癌具有易感性^[15]。一项回顾性研究发现与未患子宫内膜癌的女性相比，患子宫内膜癌的女性发生乳腺癌的风险较高，这种关联在频繁夜间工作的女性中更为明显，可能与雌激素水平升高相关^[16]。雌激素具有组织特异性，其受体广泛分布于乳腺组织及子宫内膜组织。子宫内膜癌患者由于服用孕激素或抗雌激素药物，会增加乳腺组织雌激素失调的风险，从而增加乳腺癌发生风险^[17]。研究发现，近 80% 的子宫内膜癌患者在诊断乳腺癌时年龄在 60 岁以上，故高龄的子宫内膜癌患者继发乳腺癌的风险可能更高^[18]，这对今后制定临床预防策略具有一定的指导意义。

孕激素可拮抗雌激素并驱动子宫内膜生长，孕激素不足可导致子宫内膜异常增殖，增加患癌风险。他莫昔芬是临床治疗乳腺癌常用的选择性雌激素受体调节剂。一项回顾性队列研究发现女性乳腺癌患者在接

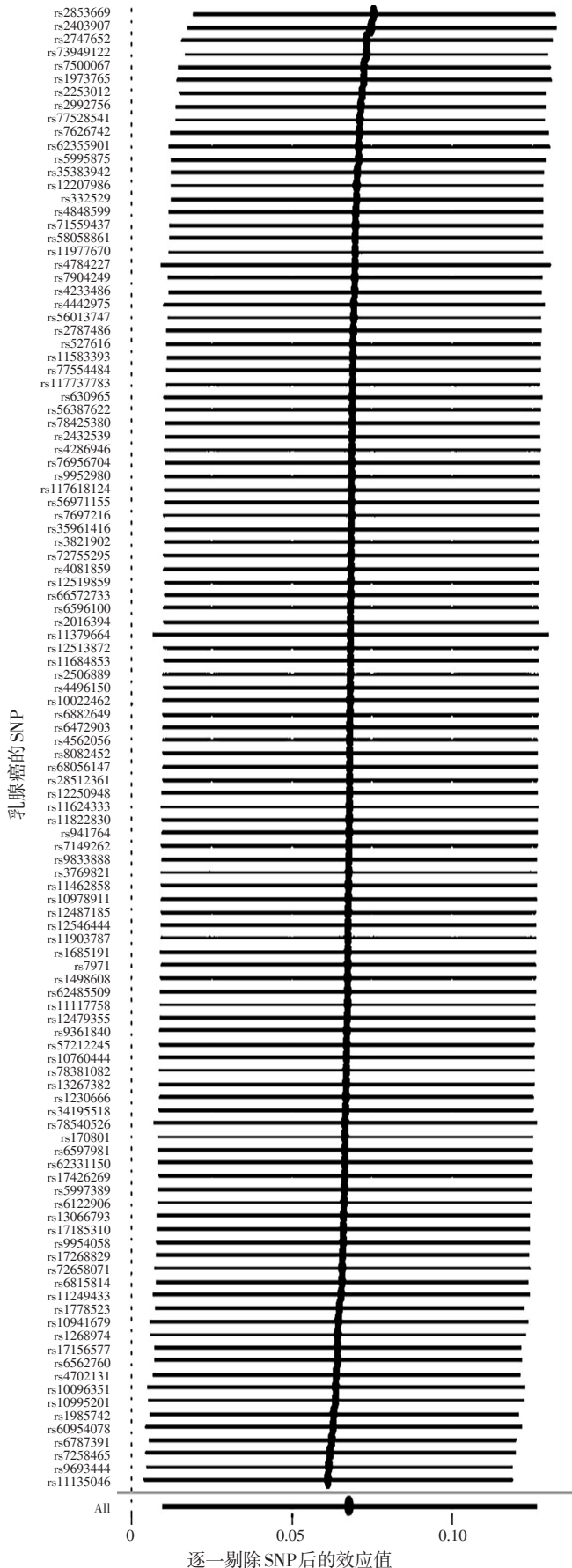


图 5 子宫内膜癌与乳腺癌反向因果关联的留一法敏感性分析
Figure 5 Leave-one-out sensitivity analysis of causal effect of breast cancer on endometrial cancer

受他莫昔芬内分泌药物治疗后,罹患子宫内膜癌的风险增加,且60岁以上人群的风险更高,这也提示绝经后的乳腺癌患者罹患子宫内膜癌的风险较高^[19]。选择性雌激素受体调节剂对子宫内膜具有弱雌激素效应,长期使用可导致女性出现子宫内膜息肉、内膜增生和内膜浸润性癌等疾病^[20]。他莫昔芬可与子宫内膜 β -雌激素受体结合,产生弱雌激素样作用,这可能是乳腺癌患者子宫内膜病理增生或恶性肿瘤发生率增加的原因^[21]。

本研究存在一些局限。纳入MR分析的为欧洲人群,研究结果是否能代表其他人群有待验证。由于只有汇总数据公开,无法获得更详细的分层数据。本研究通过双向两样本MR方法初步评估了子宫内膜癌与乳腺癌之间的双向因果关系,但其潜在的生物学机制尚需深入探究。

参考文献

- [1] TRABERT B, WENTZENSEN N, FELIX A S, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-medicare linked database [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24: 261-267.
- [2] HOOVER R, GLASS A, FINKLE W D, et al. Conjugated estrogens and breast cancer risk in women [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1981, 67 (4): 815-820.
- [3] RYU K J, KIM M S, LEE J Y, et al. Risk of endometrial polyps, hyperplasia, carcinoma, and uterine cancer after tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (11) [2024-03-12]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
- [4] 徐军, 徐涯鑫, 高亚南, 等. 溃疡性结肠炎与胰腺炎的孟德尔随机化研究 [J]. *预防医学*, 2024, 36 (1): 26-29, 33.
- [5] O'MARA T A, GLUBB D M, AMANT F, et al. Identification of nine new susceptibility loci for endometrial cancer [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) [2024-03-12]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05427-7>.
- [6] MICHAILIDOU K, LINDSTROM S, DENNIS J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci [J]. *Nature*, 2017, 551 (7678): 92-94.
- [7] BURGESS S, DAVIES N M, THOMPSON S G. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40 (7): 597-608.
- [8] ZHOU M, HENRICKS M, LOCH V, et al. Mendelian randomization analysis revealed potential metabolic causal factors for breast cancer [J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1) [2024-03-12]. <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-023-41130-4>.
- [9] XIONG F, WANG J, NIERENBERG J L, et al. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a large-scale, prospective, population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2023, 129 (4): 648-655.
- [10] HAZELWOOD E, SANDERSON E, TAN V Y, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis [J/OL]. *BMC Med*, 2022, 20 (1) [2024-03-12]. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02322-3>.
- [11] KATAGIRI R, IWASAKI M, ABE S K, et al. Reproductive factors and endometrial cancer risk among women [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (9) [2024-03-12]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen>.
- [12] QAHREMANI R, RABIZADSH S, MIRMIRANPOOR H, et al. Lipid profile, ox-LDL, and LCAT activity in patients with endometrial carcinoma and type 2 diabetes: the effect of concurrent disease based on a case-control study [J/OL]. *Health Sci Rep*, 2023, 6 (9) [2024-03-12]. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1537>.
- [13] 高亚南, 徐涯鑫, 朱宇倩, 等. 克罗恩病与衰弱的双向孟德尔随机化研究 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (11): 943-947.
- [14] VERBANCK M, CHEN C Y, 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 (5): 693-698.
- [15] JEFFY B D, HOCKINGS J K, KEMP M Q, et al. An estrogen receptor α /p300 complex activates the BRCA-1 promoter at an AP-1 site that binds Jun/Fos transcription factors: repressive effects of p53 on BRCA-1 transcription [J]. *Neoplasia*, 2005, 7 (9): 873-882.
- [16] VON BEHREN J, HURLEY S, GODBERG D, et al. Chronotype and risk of post-menopausal endometrial cancer in the California Teachers Study [J]. *Chronobiol Int*, 2021, 38 (8): 1151-1161.
- [17] SAMAVAT H, KURZER M S. Estrogen metabolism and breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356 (2): 231-243.
- [18] NGEOW J, SESOCK K, ENG C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165 (1): 1-8.
- [19] CHOI S, LEE Y J, JEONG J H, et al. Risk of endometrial cancer and frequencies of invasive endometrial procedures in young breast cancer survivors treated with tamoxifen: a nationwide study [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11 [2024-03-12]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.636378>.
- [20] FLEMING C A, HENEGHAN H M, O'BRIEN D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy [J]. *Br J Surg*, 2018, 105 (9): 1098-1106.
- [21] 查中青, 元敏, 吴巧胜, 等. 雌激素受体 β 表达对于乳腺癌细胞生长特性及内分泌治疗的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23 (31): 18-22.

收稿日期: 2023-12-20 修回日期: 2024-03-12 本文编辑: 刘婧出