

情绪波动与胰腺癌发生风险的关系——两样本孟德尔随机化研究与中介分析

杨光¹, 蒋新卫²

1.南京医科大学姑苏学院,江苏 苏州 215000;2.苏州市立医院肝胆外科,江苏 苏州 215000

摘要:目的 运用两样本孟德尔随机化(TSMR)评估情绪波动(mood swings)与胰腺癌(pancreatic cancer)之间的关联并且通过多变量孟德尔随机化(MVMR)确定情绪波动与胰腺癌之间的潜在中介。方法 情绪波动的汇总统计数据来自全基因组关联研究 GWAS。使用了来自 220 种人类表型遗传关联的跨群体图谱作为胰腺癌的汇总数据。身体质量指数(BMI)与几种常见的胰腺癌危险因素包括吸烟、饮酒、甘油三酯、总胆固醇相关的单核苷酸多态性(SNP)数据分别来自英国生物银行及 IEU 数据库。采用逆方差加权法、MR-Egger、加权中位数、简单众数法、加权众数法来研究情绪波动与胰腺癌之间的因果关系。通过一系列敏感性分析来评估结果的稳定性。结果 基因预测的情绪波动对胰腺癌存在正向因果关系,以逆方差加权(IVW)为例,遗传决定的情绪波动患者发生胰腺癌风险增加($OR=2.05, 95\%CI: 1.21 \sim 3.48$)。在用 MVMR 校正 BMI 后,情绪波动与胰腺癌的关联被削弱($OR=1.45, 95\%CI: 0.94 \sim 2.23$)。中介分析估计 BMI 在情绪波动与胰腺癌风险的因果关系中起到部分中介作用,中介比例为 48.2%。结论 本研究结果表明,情绪波动与胰腺癌的发生风险正相关,可能通过影响 BMI 介导。

关键词:情绪波动;体重指数;胰腺癌;孟德尔随机化;遗传学

中图分类号:R735.9 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)21-3973-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202404529

The relationship between mood swings and the risk of pancreatic cancer: a two-sample Mendelian randomization study and mediation analysis

YANG Guang*, JIANG Xin-wei

*Department of Hepatobiliary Surgery, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu, Suzhou 215000, China

Abstract: Objective To assess the association between mood swings and pancreatic cancer using two-sample Mendelian randomization (TSMR) and to identify potential mediators between mood swings and pancreatic cancer through multivariable Mendelian randomization (MVMR). **Methods** Summary statistics for mood swings were obtained from genome-wide association studies (GWAS). Summary data for pancreatic cancer were derived from a cross-population atlas of 220 human phenotypic genetic associations. Single nucleotide polymorphism (SNP) associated with body mass index (BMI) and several common risk factors for pancreatic cancer, including smoking, alcohol consumption, triglycerides, and total cholesterol, were sourced from the UK Biobank and the IEU database. Causal relationships between mood swings and pancreatic cancer were explored using inverse variance weighting (IVW), MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode methods. A series of sensitivity analyses were conducted to evaluate the stability of the results. **Results** Genetically predicted mood swings were positively associated with pancreatic cancer risk, with the IVW method indicating that individuals with genetically determined mood swings had an increased risk of developing pancreatic cancer ($OR=2.05, 95\%CI: 1.21-3.48$). After adjusting for BMI using MVMR, the association between mood swings and pancreatic cancer was attenuated ($OR=1.45, 95\%CI: 0.94-2.23$). Mediation analysis estimated that BMI partially mediated the causal relationship between mood swings and pancreatic cancer risk, with a mediation proportion of 48.2%. **Conclusion** The findings of this study indicate a positive correlation between mood swings and the risk of pancreatic cancer, potentially mediated by effects on BMI.

Keywords: Mood swings; Body mass index; Pancreatic cancer; Mendelian randomization; Genetics

胰腺癌是全球和中国癌症死亡的主要原因之一^[1]。胰十二指肠切除术被认为是治疗胰腺癌的基

石,虽然其技术发展迅速,但总体预后和患者生存率并不乐观^[2-3]。由于缺乏准确的筛查生物标志物,基于人群的胰腺癌筛查目前尚不可行^[4]。因此,诊断和治疗的关键是尽早发现胰腺癌高危人群^[5-6]。历史上,已有研究探索情绪波动作为情绪障碍的一种与癌症之

基金项目:苏州市肝胆外科临床医学中心项目(Szlcyxzxj202107)

作者简介:杨光(1995—),男,硕士在读,研究方向:肝胆外科

通信作者:蒋新卫, E-mail: jxw19681022@163.com

间的关系,并将情绪波动视为癌症或癌症进展的危险因素^[7]。此外,有研究表明情绪波动会加剧炎症因子例如白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白(c reaction protein, CRP)的释放,导致肿瘤微环境发生改变,从而促进肿瘤的生长^[8]。然而炎症过程已被证实与胰腺癌的进展密切相关^[9]。情绪波动患者,可能在不健康生活方式,例如吸烟、饮酒、暴饮暴食造成的肥胖、血脂及血胆固醇升高等,从而加剧胰腺癌的进展。另外,由于摄入富含碳水化合物和脂肪的食物促进大脑血清素合成,可以缓解烦躁不安,情绪波动患者通过上述途径容易导致肥胖^[10]。一项关于胰腺癌的最新流行病学证据认为,全球范围内日益增长的肥胖人群与包括胰腺癌在内的常见癌症的发生风险增加有关^[11]。总之,这些研究表明,肥胖可能是情绪波动和胰腺癌之间关系的潜在中介,而肥胖的常见标志包括 BMI。然而,由于传统研究方法的限制,如潜在的混杂因素和反向因果关系,这种相关的机制及因果关系尚不清楚。因此,本研究旨在探究情绪波动是否通过影响肥胖的发生,从而对胰腺癌风险产生影响。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种采用遗传变异为工具变量的研究方法,可以有效降低因果关系的估计值偏移,加强因果推断^[12]。基于此,本研究采用两样本孟德尔随机化 (two-sample Mendelian randomization, TSMR)模型分析,探讨情绪波动是否会导致胰腺癌的发生风险增加。采用多变量孟德尔随机化 (multivariate Mendelian randomization, MVMR)模型分析,探讨肥胖是否介导情绪波动与胰腺癌的发生风险,并计算肥胖在这一机制中的比例。

1 资料与方法

1.1 数据来源与研究设计 本研究基于大规模全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据集。情绪波动数据来源于全基因组关联研究 GWAS:情绪波动的量化,例如情绪波动的发生频率和严重程度,其中包含 407 726 个样本^[13]。胰腺癌的 GWAS 数据来自 220 种人类表型遗传关联的跨群体图谱^[14],其中共 476 245 个样本 (nCase=1 196, nControl=475 049)。BMI 数据来自 GWAS 汇总数据获得的 UK Biobank 表型,其中共 461 460 个样本。吸烟、饮酒、甘油三酯、总胆固醇数据均来自 IEU 数据库,样本量分别为 249 752、335 394、441 016、115 082。见表 1。

本研究总共分为三个步骤,见图 1。I:进行 TSMR,将暴露变量确定为情绪波动,将结果变量确定为胰腺癌。II:采用 TSMR 确定暴露变量为情绪波动,结果变量为体重指数。III:TSMR 确定暴露变量为

BMI,结果变量为胰腺癌。以上三个步骤确定了 BMI 可能是情绪波动与胰腺癌之间的中介因子。IV、V: MVMR 研究旨在计算 BMI 的中介比例以及对几种常见的胰腺癌危险因素进行校正。

1.2 工具变量(instrumental variables, IVs)的选择 选择与暴露具有全基因组显著性($P < 5 \times 10^{-8}$)的遗传变异 SNPs 位点进行汇集,并且设置连锁不平衡参数 $r^2=0.001$, kb=10 000 以选择 SNPs。从 GWAS 提取结局的信息,合并暴露和结局数据集,该合并数据集包含以上工具变量同时与暴露、结局的关系,并删除回文 SNPs 以及不兼容的等位基因。通过人类基因型-表型关联数据库^[15]检索剩余的 SNPs 相关的表型,排除其对应的表型与结局以及吸烟、饮酒、甘油三酯、总胆固醇等相关混杂因素具有相关意义的 SNPs,最终剩余 SNPs 即为暴露的最终工具变量。在情绪波动与胰腺癌的反向因果关系中,为了确保足够的工具变量,选择 $P < 5 \times 10^{-6}$ 的 SNPs 位点进行分析,其余值保持不变。最后,为了确保工具变量与暴露之间的稳定联系,排除弱工具变量的干扰,利用计算公式: $F=R^2/(R^2-1) \times [(N-K-1)/K]$, 其中, N 为暴露的总样本量, K 为 SNP 个数, $R^2=2 \times (1-MAF)(MAF) \times (\beta/SD)^2$ 代表工具变量指代了暴露的百分之几。当 $F > 10$ 时,即为强工具变量, $F < 10$ 为弱工具变量。

1.3 MR 分析 本研究主要采用逆方差加权(IVW)作为此次分析的主要方法^[16]。IVW 法具有较强的因果检测能力,提高了分析精度和测试能力。其他方法包括 MR-Egger 法、加权中位数(weighted median, WME)、简单众数法 (simple mode, SM)、加权众数法(weighted mode, WM)。MR-Egger 可以识别存在的多效性,而 WME 可以在多达 50%的分析权重来自无效工具变量时提供一致的因果估计^[17-18]。此外,可视化以上五种方法的 OR 值和 95%CI。

1.4 敏感性分析 采用 Cochran Q 检验评估个体遗传变异之间的异质性。若 Cochran Q 检验的 $P < 0.05$ ^[19], 结果存在异质性,则采用随机效应模型,否则采用固定效应模型。使用 MR-Egger 截距法和 MRPRESSO 检验检查是否存在水平多效性而违反 MR 假设,其中 Egger-intercept 法的截距值估计了遗传变异是否显著通过暴露以外的途径影响结局。最后,使用 Radio 包来识别离群值。如果存在离群值,则采用 MRPRESSO 方法评估异常值对结果的影响^[20]。

1.5 中介效应的计算 采用 TSMR 法获得从情绪波动到胰腺癌的 β_1 值。使用 MVMR 法来确定在调整 BMI 后,情绪波动与胰腺癌之间的关系。BMI 调整后情绪波动对胰腺癌的 β 值为 β_2 。采用“中介比例 = $\beta_1 - \beta_2/\beta_1$ ”计算 BMI 的中介比例^[21],其中 $\beta_1 - \beta_2$ 代表

在机制中的中介效应, β_2 代表在机制中的直接效应, β_1 表示在机制中的总效应。以上方法及可视化图形

均采用 R version 4.3.2 和 GraphPad Prism 9.0 软件获得。

表 1 本研究中 GWAS 数据汇总信息

Table 1 Summary of GWAS included in this study

GWAS 数据名称	来源	样本量	人群	SNPs	数据下载地址
情绪波动 (mood swings)	GWAS 荟萃分析 PMID:34017140	407 746	欧洲人	11 039 206	http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics/GCST90013001-GCST90014000/GCST90013873/
身体质量指数 (BMI)	英国生物银行 (UKBiobank)	461 460	欧洲人	9 851 867	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-19953/
胰腺癌 (pancreatic cancer)	GWAS 荟萃分析 PMID:34594039	476 245	欧洲人	24 195 229	http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics/GCST90018001-GCST90019000/GCST90018893/
每日吸烟 (cigarettes smoked per day)	IEU 数据库 (IEU database)	249 752	欧洲人	12 003 613	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-b-142/
每周饮酒 (alcoholic drinks per week)	IEU 数据库 (IEU database)	335 394	欧洲人	11 887 865	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-b-73/
甘油三酯 (triglycerides)	IEU 数据库 (IEU database)	441 016	欧洲人	12 321 875	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-b-111/
总胆固醇 (total cholesterol levels)	IEU 数据库 (IEU database)	115 082	欧洲人	11 590 399	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90092985/

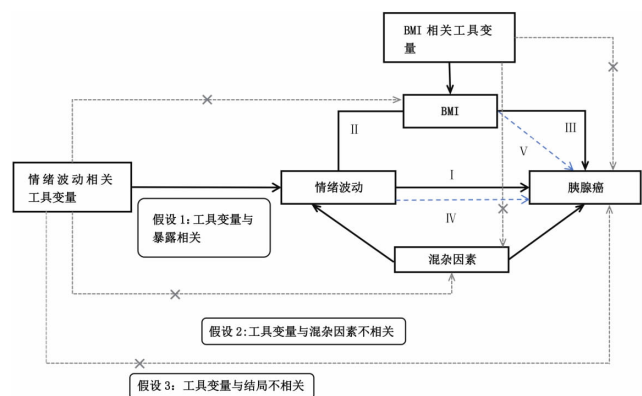


图 1 研究目的和假设

Figure 1 Study aims and assumptions

2 结果

2.1 参与 TSMR 的最终工具变量 利用 R 软件从 GAWS 中筛选出 46 个与情绪波动相关的遗传变异 SNPs, 将其与胰腺癌数据集合并, 并删除回文 SNPs (rs10818399、rs113976587、rs2868996、rs4772079、rs539711)。从人类基因型 - 表型关联数据库中检索同时符合假设 1、2、3 的情绪波动相关遗传变异 SNPs, 删除与 BMI (rs10120798、rs13204162、rs34290943、rs56116032、rs613872、rs7202252、rs7818437)、吸烟 (rs10210512、rs11596214、rs11665070、rs1687999、rs297343、rs6889822)、饮酒 (rs2678897、rs4309187) 相关的 SNPs。26 个 SNPs 被认为是情绪波动的最终工具变量。同样, 通过情绪波动和 BMI 数据集合并, 删除回文 SNPs (rs10818399、

rs113976587、rs4772079、rs539711) 及与 BMI 相关的 SNPs (rs10120798、rs13204162、rs34290942、rs56116032、rs613872、rs7202252、rs7818437), 33 个 SNPs 确定为最终工具变量。最后, 从 GAWS 中筛选出 458 个与 BMI 相关的 SNPs, 将 BMI 和胰腺癌数据集合并, 并删除回文 SNPs (rs10887578、rs11250094、rs11634851、rs12507026、rs1454687、rs1860750、rs2396625、rs347551、rs355777、rs396755、rs4419475、rs4737188、rs79086897、rs6597975、rs6713781、rs67739903、rs7568228、rs765874、rs7704382、rs9388446、rs961498) 和不兼容的等位基因 (rs7928320、rs9674487)。同时, 删除与吸烟 (rs10182416、rs13107325、rs6265、rs6567160、rs6744646、rs75499503、rs9876664)、饮酒 (rs1078141、rs12089815、rs1229984、rs1788808、rs7124681、rs7498665、rs9843653)、甘油三酯 (rs11122450、rs12273545)、总胆固醇 (rs12921986、rs2307111、rs429358、rs7707394) 相关的 SNPs。最后剩下的 359 个 SNPs 为 BMI 的最终工具变量, 见表 2。最后, 利用 *F* 值的计算公式, 我们计算出从情绪波动到胰腺癌的 *F* 值、情绪波动到 BMI 的 *F* 值、BMI 到胰腺癌的 *F* 值均大于 10, 证明本次研究所选择的工具变量为强工具变量。

2.2 MR 结果分析 情绪波动与胰腺癌之间存在正向因果关系, IVW 作为统计效能最高的方法, 见图 2。相反, 在我们的反向 MR 分析中, 胰腺癌不会导致情绪波动的发生 ($n=15$ SNPs, $OR=1.01$, $95\% CI: 0.99 \sim$

1.02, $P>0.05$)。此外,IVW 法结果显示情绪波动和 BMI 之间也存在正向因果关系。如前所述,IVW 是用作 BMI 和胰腺癌的最主要分析方法,代表 BMI 与胰腺癌之间存在正向因果关系。尽管以上三个途径的 MR-Egger、WME、SM、WM 结果并不显著,但 5 种方法的结果方向一致(OR 值均 >1),证实该因果具有一定的稳定性。在调整了 BMI 后,情绪波动和胰腺癌之间无因果关系 ($n=374$ SNPs, $OR=1.45, 95\%CI:0.94 \sim 2.23, P>0.05$),见图 3。然而在调整情绪波动后,BMI 与胰腺癌之间仍存在正向因果关系 ($n=374$ SNPs,

$OR=1.28, 95\%CI:1.01 \sim 1.63, P<0.05$)。值得注意的是,在调整了吸烟、饮酒、甘油三酯和总胆固醇几种常见的胰腺癌危险因素后,情绪波动对胰腺癌仍存在正向因果关系。上述结果说明 BMI 在情绪波动与胰腺癌正向因果中起重要作用,因此我们进行了 MVMR 以估计情绪波动对通过 BMI 介导的胰腺癌的影响比例。BMI 在情绪波动与胰腺癌正向因果通路中的中介效应为 0.346 ($95\%CI:0.133 \sim 0.559, P=0.044$),占总效应的 48.2% ($95\%CI:15.2\% \sim 94.0\%$),见表 3。

表 2 最终工具变量的筛选

Table 2 Screening of final instrumental variables

工具变量	GWAS	回文 SNPs	不兼容等位基因 SNPs	混杂相关 SNPs	最终 SNPs
情绪波动-胰腺癌	46	5	—	15	26
情绪波动-BMI	44	4	—	7	33
BMI-胰腺癌	458	21	2	20	359

注:—代表不存在不兼容等位基因。

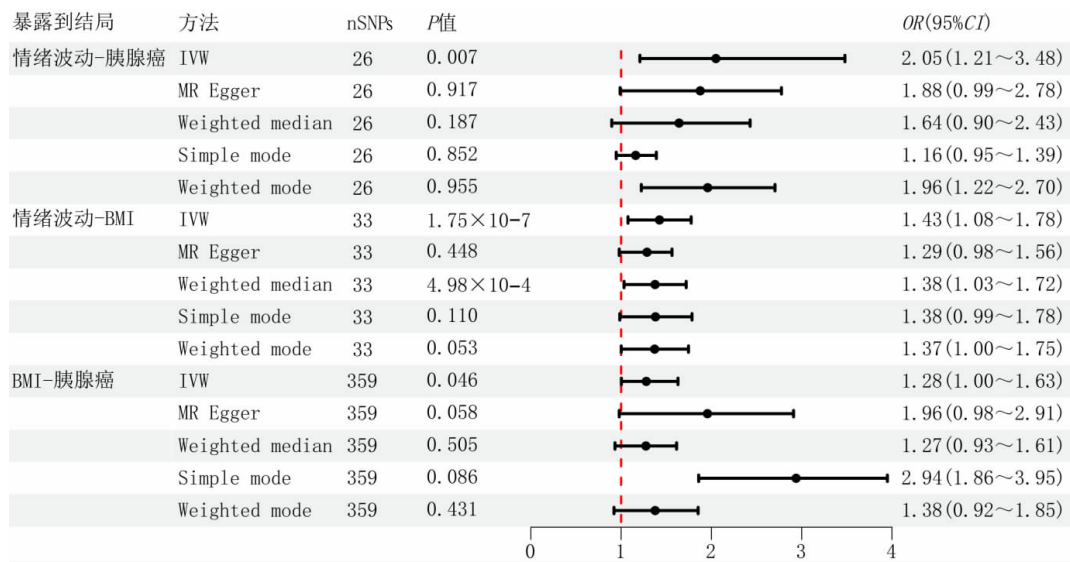


图 2 采用逆方加权法、MR-Egger 法、加权中位数、简单众数法、加权众数法的 TSMR 结果

Figure 2 Two-sample Mendelian randomization results using Inverse variance weighted, MR-Egger, weighted median, simple mode method, and weighted mode method

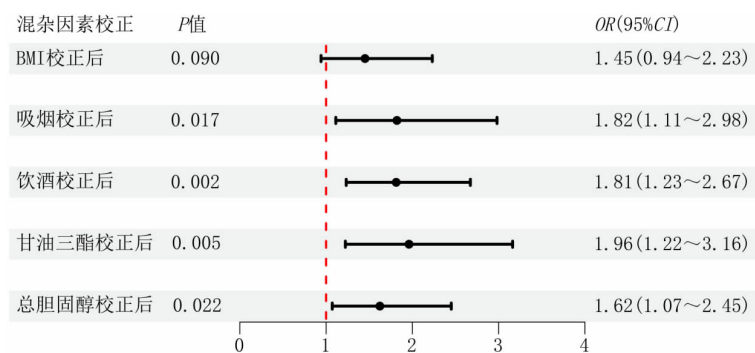


图 3 MVMR 分析显示在调整胰腺癌的常见风险因素后情绪波动与胰腺癌发生风险的因果关系

Figure 3 Multivariable MR analyses showing the associations between mood swings and the risk of pancreatic cancer after adjusting for common risk factors of pancreatic cancer

表 3 情绪波动通过 BMI 对胰腺癌的中介效应

Table 3 Mediation effect of mood swings on pancreatic cancer via BMI

暴露	中介	结局	总效应	直接效应	中介效应		中介比例
			β 值(95%CI)	β 值(95%CI)	β 值(95%CI)	P 值	(%) (95%CI)
情绪波动	BMI	胰腺癌	0.718(0.189 ~ 1.247)	0.372(0.060 ~ 0.684)	0.346(0.133 ~ 0.559)	0.044	48.2 (15.2 ~ 94.0)

注:总效应为暴露对结局的影响;直接效应为调整中介后,暴露对结局的影响;中介效应为暴露对结局的间接影响。

2.3 质量控制分析 以 IVW 方法计算了情绪波动与 BMI 之间 MR 结果的异质性($P=7.71 \times 10^{-11}$), 显示出明显的异质性, 由于使用 IVW 随机效应模型, 异质性可以接受。同理, 以 IVW 方法计算了情绪波动与胰腺癌以及 BMI 与胰腺癌之间 MR 结果的异质性, P 值均大于 0.05, 表明未显出明显的异质性。经过 MR Egger 的截距项和 Egger-intercept 与 0 进行统计检

验, 所有 P 值均大于 0.05, 这代表没有发现水平多效性的存在。使用 Radio 识别异常值, 情绪波动作为暴露变量, BMI 作为结局变量, 那么在筛选的 33 个工具变量中有两个异常值(rs10210512、rs201296523)。初始 P 值为 4.178×10^{-7} 用 MRPRESSO 方法校正后, P 值为 1.206×10^{-8} , 表明异常值对结果的影响很小, 见表 4。

表 4 异质性和水平多效性的结果

Table 4 The results of the heterogeneity and horizontal pleiotropy

因果途径	SNPs	Cochran Q 异质性检验 P 值(IVW)	MR Egger 水平多效性 P 值	离群值(是 / 否)	校正前 P 值	校正后 P 值
情绪波动 - 胰腺癌	26	0.678	0.492	否	—	—
情绪波动 - BMI	33	7.71×10^{-11}	0.745	是	4.178×10^{-7}	1.206×10^{-8}
BMI - 胰腺癌	359	0.642	0.199	否	—	—

注:—代表无离群值需校正。

3 讨论

本研究首次通过 MR 分析方法, 全面探究了情绪波动与胰腺癌风险之间的因果关系, 并揭示了肥胖在其中的潜在中介作用。结果显示, 情绪波动导致患胰腺癌的风险显著增加。进一步的中介分析表明, 在情绪波动与胰腺癌风险的因果关联中肥胖起到了部分中介作用。回顾大量文献后, 发现抑郁等情绪障碍是癌症的重要危险因素^[22]。然而, 很少有研究人员关注情绪波动作为情绪障碍等精神疾病的重要特征对胰腺癌的影响。最近的一项研究表明, 炎症易诱发包括胰腺癌在内癌症的发展, 并促进肿瘤发生的所有阶段^[23]。癌细胞以及周围的基质细胞和炎性细胞相互作用, 形成炎性肿瘤微环境, 炎性肿瘤微环境内的细胞具有高度可塑性, 不断改变其表型和功能特征, 驱动肿瘤的发生、生长、进展和转移^[23]。情绪波动患者反复观察到炎症通路活化, 表现为促炎细胞因子增加、急性期蛋白增加以及趋化因子和粘附分子表达增加^[8]。最常观察到 IL-6 以及 CRP 的浓度升高, 其中 IL-6 可促进胰脏上皮内瘤变^[9], CRP 也可介导胰腺癌的发生^[24]。因此, 理论上情绪波动导致的炎症反应, 可能对胰腺癌的发展起到促进作用。此外, 肥胖对人类疾病谱系产生重大影响, 血脂、肥胖和癌症之间的联系受到了相当大的关注。有趣的是, 有学者通过 MR 分析证实了肥胖与胰腺癌之间的正向因果关系, 这与本研

究结果一致^[24]。并且, 情绪波动和情绪化进食可能导致食物选择的改变和食物摄入量的增加, 从而导致暴饮暴食和肥胖^[25]。基于以上信息, 本研究旨在验证情绪波动与胰腺癌关系中的中介作用, 建立更详细的机制。从孤立和片面的角度来看, 情绪波动、肥胖和胰腺癌之间的联系似乎得到了证实。遗传变量被用来避免混淆和反向因果关系, 敏感性分析证明任何因果路径的水平多效性检验都不显著, 这使本研究能够为这一机制的展示提供足够的可信度。

本研究证实了情绪波动通过肥胖中介促进胰腺癌发生的联动机制。采用情绪波动及 BMI 同时作为暴露对胰腺癌作为结局的 MVMR 分析方法, 相当于排除 BMI 的干扰探究情绪波动与胰腺癌之间的因果关系。结果显示, 在调整了 BMI 后, 情绪波动对胰腺癌的影响没有统计学意义, 即肥胖在情绪波动与胰腺癌因果关系中起重要作用。然而, 在调整了吸烟、饮酒、甘油三酯、总胆固醇后, 情绪波动仍与胰腺癌发生风险显著相关。以上研究结果表明, 肥胖可能是情绪波动导致胰腺癌的正向因果通路中的主要中介。此外, 由于有研究表明癌症的诊断和治疗过程可导致情绪波动的发生^[7], 本研究也进行了情绪波动与胰腺癌之间的反向因果关系, 结果表明胰腺癌并不会导致情绪波动的发生, 这归因于情绪波动可能作为胰腺癌的并发症, 但不一定是由胰腺癌引起的。

对情绪障碍神经生物学基础的认识不断进步,揭示了共同的生物行为机制可能会导致癌症进展,包括以下途径:(1)炎症和氧化/亚硝基应激;(2)免疫监视功能下降;(3)自主神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)的功能失调^[26],其中炎症反应释放的炎性因子通过血脑屏障进入大脑,将细胞因子信号传递到特定的脑核团,然后作为中继站传递到其他脑核团,进而对神经递质和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH)功能以及行为产生深远影响^[26]。动物研究提供了令人信服的证据,即情绪波动通过上述途径诱导疾病行为综合征,包括快感缺乏、饱食症和运动活动减少^[8]。除了对神经递质代谢的影响外,炎性细胞因子对下丘脑的HPA轴激素以及CRH具有深刻的刺激作用^[26]。这些作用在很大程度上由HPA轴组织内丰富的细胞因子及其受体网络介导,促进下游细胞因子信号转导途径,包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)。其中MAPK信号通路与胰腺癌的关系密切^[27],NF- κ B的异常激活有助于胰腺癌细胞的显著增殖和迁移^[9]。由于这一因果途径及中介机制的阐述,可以通过干预其中任何一个环节,降低胰腺癌的发病率。例如,越来越多的研究表明,碳水化合物密集、加工肉类、高脂肪饮食等肥胖饮食与胰腺癌呈正相关^[28]。根据本研究的MR结果,证明了肥胖在胰腺癌发生中的重要性,并证明肥胖饮食可能对胰腺癌的发生有重要的促进作用。长期肥胖饮食的人群存在慢性炎症,如慢性胰腺炎,是胰腺癌的危险因素^[29-31]。本研究为通过抗肥胖饮食预防胰腺癌提供了依据,也为通过体育活动、情绪稳定的生活方式,甚至减肥手术来预防胰腺癌的研究提供了依据^[32-34]。肥胖的人应该致力于改善他们的饮食习惯,在日常生活中包括减肥和体育锻炼。在临床上,医生应该更加关注肥胖个体的情绪状态。

然而,本研究仍有一些局限性。首先,由于可用的SNPs数量有限,对这些性状的分析能力相对较低。其次,由于GWAS数据主要基于欧洲人群,因此结论的普遍性受到限制,有必要在其他人群中验证这些结论。再次,使用遗传工具变量表明,暴露对结局的影响是终生的,这可能与实际情况有所不同。最后,研究发现情绪波动和胰腺癌之间的联系部分是通过BMI介导的。然而,需要进一步研究的其他潜在介质。尽管如此,本研究在一定程度上证明了情绪波动、BMI和胰腺癌之间的因果关系,并证明了BMI在介导的情绪波动和胰腺癌正向因果关系中的重要性,对指导临床工作决策及人群的饮食和生活方式具有重要意

义。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(11): 1039-1049.
- [2] Kim H, Park SY, Park Y, et al. Assessment of learning curve and oncologic feasibility of robotic pancreaticoduodenectomy: A propensity score-based comparison with open approach[J]. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*, 2022, 29(6): 649-658.
- [3] Naffouje SA, Pointer DTJ, Satyadi MA, et al. Surgical approach to pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: uncomplicated ends justify the means [J]. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 2022, 36(7): 4912-4922.
- [4] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International cancer of the pancreas screening (CAPS) consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2013, 62(3): 339-347.
- [5] 蒋一逍,曹利平,张国强. 胰腺癌早期筛查的研究进展[J]. *浙江医学*, 2024, 46(5): 553-560.
Jiang YX, Cao LP, Zhang GQ. Research progress in early screening for pancreatic cancer [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2024, 46(5): 553-560.(In Chinese)
- [6] Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2024-2040.
- [7] Croyle RT, Rowland JH. Mood disorders and cancer: a National Cancer Institute perspective [J]. *Biological Psychiatry*, 2003, 54(3): 191-194.
- [8] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression [J]. *Trends in Immunology*, 2006, 27(1): 24-31.
- [9] Shadhu K, Xi CH. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review [J]. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2019, 25(1): 3-13.
- [10] Wurtman J, Wurtman R. The trajectory from mood to obesity[J]. *Current Obesity Reports*, 2018, 7(1): 1-5.
- [11] Zhou B, Wu D, Liu H, et al. Obesity and pancreatic cancer: An update of epidemiological evidence and molecular mechanisms [J]. *Pancreatology*, 2019, 19(7): 941-950.
- [12] Davey smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [13] Mbatchou J, Barnard L, Backman J, et al. Computationally efficient whole-genome regression for quantitative and binary traits[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(7): 1097-1103.
- [14] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population Atlas of genetic associations for 220 human phenotypes [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [15] Staley JR, Blackshaw J, Kamat MA, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(20): 3207-3209.
- [16] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J].

- Genetic Epidemiology, 2013, 37(7): 658–665.
- [17] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(4): 304–314.
- [18] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR–Egger method [J]. European Journal of Epidemiology, 2017, 32(5): 377–389.
- [19] Bowden J, Spiller W, Del Greco M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two–sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression [J]. International Journal of Epidemiology, 2018, 47(6): 2100.
- [20] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Publisher correction: detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nature Genetics, 2018, 50(8): 1196.
- [21] Gill D, Karhunen V, Malik R, et al. Cardiometabolic traits mediating the effect of education on osteoarthritis risk: a Mendelian randomization study [J]. Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 2021, 29(3): 365–371.
- [22] Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1998, 90(24): 1888–1893.
- [23] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences[J]. Immunity, 2019, 51(1): 27–41.
- [24] Li Z, Jin L, Xia L, et al. Body mass index, C–reactive protein, and pancreatic cancer: a Mendelian randomization analysis to investigate causal pathways[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1042567.
- [25] Singh MM. Food, and obesity [J]. Frontiers in Psychology, 2014, 5: 925.
- [26] Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression [J]. Cancer Treatment Reviews, 2017, 52: 58–70.
- [27] Lin R, Bao XX, Wang H, et al. TRPM2 promotes pancreatic cancer by PKC/MAPK pathway[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(6): 585.
- [28] Casari I, Falasca M. Diet and pancreatic cancer prevention[J]. Cancers, 2015, 7(4): 2309–2317.
- [29] Incio J, Liu H, Suboj P, et al. Obesity–Induced inflammation and desmoplasia promote pancreatic cancer progression and resistance to chemotherapy[J]. Cancer Discovery, 2016, 6(8): 852–869.
- [30] Zhan HX, Zhou B, Cheng YG, et al. Crosstalk between stromal cells and cancer cells in pancreatic cancer: New insights into stromal biology[J]. Cancer Letters, 2017, 392: 83–93.
- [31] Park JH, Ameri AH, Dempsey KE, et al. Nuclear IL–33/SMAD signaling axis promotes cancer development in chronic inflammation [J]. EMBO Journal, 2021, 40(7): e106151.
- [32] Hsueh HY, Pita–Grisanti V, Gumpfer–Fedus K, et al. A review of physical activity in pancreatic ductal adenocarcinoma: Epidemiology, intervention, animal models, and clinical trials [J]. Pancreatology, 2022, 22(1): 98–111.
- [33] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, et al. Adherence to Mediterranean Diet and risk of cancer: an updated systematic review and Meta–Analysis[J]. Nutrients, 2017, 9(10): 1063.
- [34] Rustgi VK, Li Y, Gupta K, et al. Bariatric surgery reduces cancer risk in adults with nonalcoholic fatty liver disease and severe obesity [J]. Gastroenterology, 2021, 161(1): 171–184.e10.

收稿日期:2024–04–29

(上接第 3972 页)

- Wei XP. The relationships and affecting factors between social participation and health among Chinese elderly [D]. Shanghai: East China Normal University, 2015.(In Chinese)
- [15] 程鹏. 空巢老人社会参与对其健康的影响研究[D]. 济南:山东财经大学, 2023.
- Cheng P. The impact of social participation of empty–nesters on their health [D]. Jinan: Shandong University of Finance and Economics, 2023.(In Chinese)
- [16] Fan ZL, Lv XZ, Tu LH, et al. Reduced social activities and networks, but not social support, are associated with cognitive decline among older Chinese adults: A prospective study [J]. Social Science & Medicine, 2021, 289: 114423.
- [17] 谢立黎. 中国城市老年人社区志愿服务参与现状与影响因素研究[J]. 人口与发展, 2017, 23: 55–65, 73.
- Xie LL. Research on the current situation and influence factors of older people's participation in the community volunteer service in urban China [J]. Population and Development, 2017, 23: 55–65, 73. (In Chinese)
- [18] 孙雅, 周金阳, 李婷. 退休再就业对老年人健康的影响——基于 CHARLS 数据的实证分析[J]. 华中科技大学学报: 社会科学版, 2023, 37(5): 55–68.
- Sun Y, Zhou JY, Li T. The effect of re–employment on the health of retired elderly: empirical analysis based on CHARLS [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Social Science Edition), 2023, 37(5): 55–68.(In Chinese)

收稿日期:2024–06–11