

体质指数与冠心病的因果关系：孟德尔随机化研究



扫描二维码
查看更多

崔扬扬, 杜林芹, 周阳, 刘延旭, 罗豪, 文聪, Ofe Eugene Kwaku, 郑健康, 沈秀峰, 岳荣川

【摘要】 **目的** 采用孟德尔随机化 (MR) 方法分析体质指数 (BMI) 与冠心病的因果关系。**方法** 本研究中 BMI 为暴露因素, 冠心病为结局。通过 IEU OpenGWAS product 获取样本, 纳入样本均来源于欧洲人群, 其中 BMI 数据集样本量为 461 460 例, 单核苷酸多态性 (SNP) 数量为 9 851 867 个; 冠心病数据集样本量为 361 194 例, SNP 数量为 13 295 130 个。从 BMI 数据集中选取与 BMI 高度相关的 SNP、从冠心病数据集中选取与 BMI 有关的 SNP, 取其交集作为工具变量。采用 MR-Egger 回归、加权中位数法 (WME)、逆方差加权法 (IVW)、简单模型、加权模型共 5 种回归模型分析 BMI 与冠心病的因果关系。**结果** 本研究筛选出与 BMI 高度相关的 SNP 458 个, 从冠心病数据集中筛选与 BMI 高度相关的 SNP 460 个, 然后删除 17 个具有中间等位基因的回文 SNP 和 2 个重复命名的 SNP, 最终纳入 441 个 SNP。MR-Egger 回归、WME、IVW 结果显示, BMI 升高是冠心病的危险因素 ($P < 0.01$); 而单纯模型和加权模型结果未显示 BMI 升高是冠心病的危险因素 ($P > 0.05$), 但其 β 值与 MR-Egger 回归、WME、IVW 的 β 值方向一致。Cochran Q 检验结果显示, SNP 间存在统计学异质性 ($Q = 598.844, P < 0.001$), 故主要关注 IVW 结果; MR-Egger 截距法结果显示, MR-Egger 截距项 < 0.001 ($P = 0.083$), 提示该研究不存在水平多效性; 留一法分析结果显示, 逐一剔除 SNP 后, 剩余 SNP 仍位于无效线右边, 且其 OR 值及其 95% CI 未发生明显改变, 提示本研究 MR 结果较稳健。漏斗图分析结果显示, 所有 SNP 分布基本对称, 提示 SNP 作为工具变量时, 推断出的因果关系受潜在因素的影响相对较小。**结论** BMI 升高是冠心病的危险因素, 故建议通过控制 BMI 而预防冠心病。

【关键词】 冠心病; 体质指数; 孟德尔随机化分析; 因果关系

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.323

Causal Relationship between Body Mass Index and Coronary Heart Disease: a Mendelian Randomization Study CUI Yangyang, DU Linqin, ZHOU Yang, LIU Yanxu, LUO Hao, WEN Cong, Ofe Eugene Kwaku, ZHENG Jiankang, SHEN Xiufeng, YUE Rongchuan

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: YUE Rongchuan, E-mail: yyc@nsmc.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the causal relationship between body mass index (BMI) and coronary heart disease by Mendelian randomization (MR) methods. **Methods** In this study, BMI was the exposure factor and coronary heart disease was the outcome. The samples were obtained by IEU OpenGWAS product, and the included samples were all from the European population. The sample size of BMI data set was 461 460 cases, the number of single nucleotide polymorphism (SNP) was 9 851 867; the sample size of coronary heart disease data set was 361 194 cases, the number of SNP was 13 295 130. SNP highly related to BMI were selected from the BMI data set, and SNP related to BMI were selected from the coronary heart disease data set, and their intersections were taken as instrumental variables. Five regression models including MR-Egger regression, weighted median method (WME), inverse variance weighting (IVW), simple model and weighted model were used to analyze the causal relationship between BMI and coronary heart disease. **Results** In this study, 458 SNP highly related to BMI and 460 SNP highly correlated with BMI were screened from the coronary heart disease dataset, and then 17 palindromic SNP with intermediate alleles and 2 repetitively named SNP were deleted, and 441 SNP were finally included. The results of MR-Egger regression, WME and IVW showed that elevated BMI was a risk factor for coronary heart disease ($P < 0.01$). While the results of the simple model and the weighted model showed that the elevated BMI was not a risk factor for coronary heart disease ($P > 0.05$), but the results of the simple and weighted models showed that the beta values were in the same direction as those of the MR-Egger

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81600232); 四川省中央引导地方科技发展专项项目 (2022ZYD0056); 四川省科技计划项目 (2021YJ0210); 川北医学院2023年度校级科研发展计划项目 (CBY23-TD01)

作者单位: 637000四川省南充市, 川北医学院附属医院心血管内科

通信作者: 岳荣川, E-mail: yyc@nsmc.edu.cn

regression, WME, and IVW. The results of Cochran Q test showed that there was statistical heterogeneity among SNP ($Q=598.844$, $P < 0.001$), so the IVW results were mainly concerned. The results of MR-Egger intercept method showed that the MR-Egger intercept term was < 0.001 ($P=0.083$), suggesting that there was no horizontal pleiotropy in this study. The results of the leave-one-out analysis showed that after the SNP were removed one by one, the remaining SNP were still on the right side of the invalid line, and their OR value and 95% CI did not change significantly, suggesting that the MR results of this study were more robust. The results of funnel plot analysis showed that the distribution of all SNP was basically symmetrical, suggesting that when SNP was used as an instrumental variable, the causal relationship inferred was less affected by potential factors. **Conclusion** Elevated BMI is a risk factor for coronary heart disease, therefore, it is recommended to prevent coronary heart disease by controlling BMI.

【Key words】 Coronary disease; Body mass index; Mendelian randomization analysis; Causation

在我国, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发病率和病死率不断升高。据《中国心血管健康与疾病报告2022》估算, 目前我国CVD患者约有3.3亿, 其中冠心病患者1 139万^[1]。全球疾病负担研究项目显示, 2019年, 中国归因于高体质指数 (body mass index, BMI) 的CVD死亡患者为54.95万, 归因于高BMI的CVD年龄标化死亡率为38.64/10万^[2]。观察性研究结果显示, BMI与冠心病发生风险呈正相关^[3-7], 但因可能存在混杂因素及反向因果关系而不能明确BMI与冠心病的因果关系^[8]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是通过选择与暴露因素相关的基因变异作为工具变量, 以消除系统误差, 并由等位基因在受孕时根据孟德尔第二定律随机分配, 类似于随机对照试验^[9]。MR常用于验证暴露因素对疾病风险的影响。基于此, 本研究采用MR方法分析BMI与冠心病的因果关系, 以期对冠心病的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究中BMI为暴露因素, 冠心病为结局。通过IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取样本, 收集截至2023-06-15样本量最大的BMI (GWAS ID: ukb-b-19953) 及冠心病 (GWAS ID: ukb-d-I9_CHD) 的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 数据。纳入样本均来源于欧洲人群, 其中BMI数据集样本量为461 460例, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 数量为9 851 867个; 冠心病数据集样本量为361 194例, SNP数量为13 295 130个。

1.2 筛选工具变量 (1) 在BMI数据集中, 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为阈值, 筛选与BMI显著相关的SNP。为了确保SNP之间相互独立, 设置连锁不平衡系数 ($r^2 < 0.001$)。为了限制分析范围, 设置区域宽度为10 000 kb, 以减少基因多效性对结果的影响并获得与BMI相关的工具变量^[10-11]。(2) 在冠心病数据集中筛选与BMI高度相关的SNP。为了确保SNP与BMI之间有高度连锁性, 设置最小连锁不平衡系数 ($r^2 > 0.8$), 仅选择与目标SNP高度相关的其他SNP。为了提高结果的

准确性, 本研究对于缺失的SNP采用与其具有高度连锁性的SNP替代。同时, 排除没有替代位点的SNP^[12]。

(3) 将BMI和冠心病相关的SNP数据集进行合并, 为了控制混杂因素, 设定 $P < 5 \times 10^{-8}$, 以剔除与冠心病直接相关的SNP。(4) 将最终得到的工具变量用于MR分析^[13]。

1.3 MR分析方法 本研究拟通过MR-Egger回归、加权中位数法 (weighted median method, WME)、逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW)、单纯模型和加权模型共5个回归模型进行MR分析, 将SNP作为工具变量, 验证BMI与冠心病的因果关系。在MR分析过程中, 常使用MR-Egger回归和WME处理因果推断中的反向因果问题, 其中MR-Egger回归是一种因果推断方法, WME是一种非参数方法; 常使用IVW、单纯模型、加权模型处理遗传相关问题, 其中IVW是一种常用的元分析方法, 简单模型和加权模型是线性回归方法。

1.4 异质性检验 采用Cochran Q 检验评估SNP间的统计学异质性^[14], 以 $P < 0.05$ 为SNP间存在统计学异质性, 提示研究人员应主要关注IVW结果。

1.5 敏感性分析 采用MR-Egger截距法检测水平多效性 (即水平方向上的不一致性), 若该截距项与0差异很大, 说明研究存在水平多效性^[15]。采用留一法进行敏感性分析, 以评估MR分析结果的稳健性^[16-17]。

1.6 统计学方法 本研究应用R 4.2.3软件中的“TwoSampleMR”包导入数据、筛选工具变量, 并进行MR分析、异质性检验和敏感性分析, 双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。绘制漏斗图以分析单个SNP对结果的影响。

2 结果

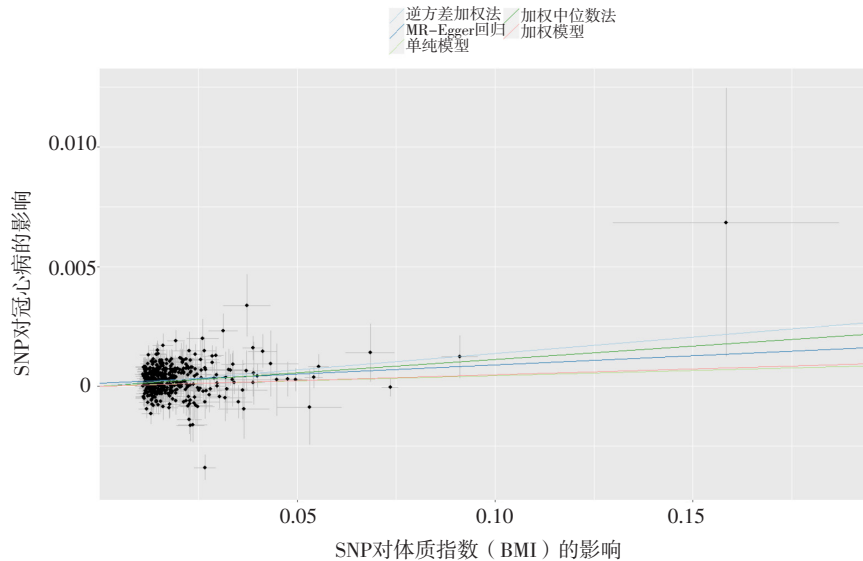
2.1 工具变量 本研究筛选出与BMI高度相关的SNP 458个, 从冠心病数据集中筛选与BMI高度相关的SNP 460个, 然后删除17个具有中间等位基因的回文SNP和2个重复命名的SNP, 最终纳入441个SNP。

2.2 MR分析结果 MR-Egger回归、WME、IVW结果显示, BMI升高是冠心病的危险因素 ($P < 0.01$); 单纯模型和加权模型结果未显示BMI升高是冠心病的危险因素 ($P > 0.05$), 但其 β 值与MR-Egger回归、WME、

表1 MR分析结果
Table 1 Results of MR analysis

MR分析方法	SNP数量 (个)	β	SE	OR (95%CI)	P值
MR-Egger回归	441	0.008	0.004	1.008 (1.000, 1.015)	0.040
WME	441	0.011	0.002	1.011 (1.007, 1.015)	<0.01
IVW	441	0.014	0.001	1.014 (1.011, 1.016)	<0.01
单纯模型	441	0.004	0.007	1.004 (0.991, 1.018)	0.545
加权模型	441	0.005	0.004	1.005 (0.998, 1.010)	0.221

注: MR=孟德尔随机化, SNP=单核苷酸多态性, WME=加权中位数法, IVW=逆方差加权法



注: SNP=单核苷酸多态性, MR=孟德尔随机化

图1 BMI与冠心病关系的散点图

Figure 1 Scatter plot of the relationship between BMI and coronary heart disease

IVW的 β 值方向一致, 见表1、图1。

2.3 异质性检验结果 Cochran Q检验结果显示, SNP间存在统计学异质性 ($Q=598.844, P<0.001$)。

2.4 敏感性分析 MR-Egger截距法结果显示, MR-Egger截距项 $<0.001 (P=0.083)$, 提示该研究不存在水平多效性。留一法分析结果显示, 逐一剔除SNP后, 剩余SNP仍位于无效线右边, 且OR及其95%CI未发生明显改变。

2.5 漏斗图 漏斗图分析结果显示, 所有SNP分布基本对称, 提示SNP作为工具变量时, 推断出的因果关系受潜在因素的影响相对较小, 见图2。

3 讨论

本研究采用MR方法对收集到的全基因组关联研究数据进行深入分析, 以明确BMI与冠心病之间的因果关系, 结果显示, BMI升高是冠心病的危险因素, 且MR-Egger截距法和留一法分析结果显示, 本研究的MR结果较稳健, 故这一结论对深入研究冠心病的发病机制及制定防治策略具有重要意义。

既往流行病学研究表明, 肥胖与冠状动脉钙化及冠心病、CVD、全因死亡风险较高有关^[3]。一项亚太

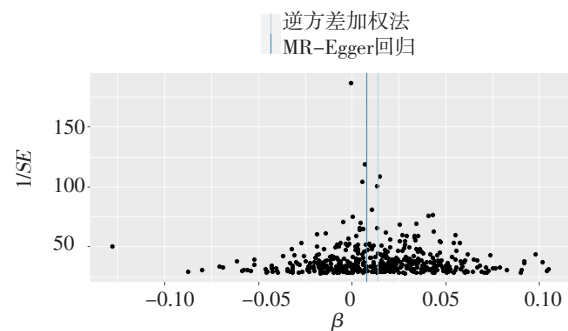


图2 漏斗图

Figure 2 Funnel plot

地区BMI与CVD的研究设置了33个队列, 包括31万例患者, 结果显示, BMI每降低2 kg/m², 冠心病发生风险降低14%^[18]。但上述研究均为观察性研究, 不能排除混杂因素的影响。而随机对照试验的成本相对较高, 在临床中的应用受限。MR可有效避免基因在受孕时随机分配的混杂偏倚, 与观察性研究相比可避免反向因果效应^[19]。因此, 本研究采用MR分析BMI与冠心病的因果关系, 结果显示, BMI升高与冠心病有一定的因果关系, 虽然BMI并不能直接反映身体脂肪含量或心脏是否健康, 但BMI升高常提示体脂肪百分比比较高, 这与冠心

病的发生有一定关联。提示临床上可以通过控制饮食和增强运动而降低BMI,进而预防冠心病的发生,提高人们的生活质量;此外,除中老年人群外,年轻人也应该重视心血管健康,养成良好的生活习惯、积极参加体育锻炼、控制饮食并定期体检,以降低冠心病的发病风险。

综上所述,BMI升高是冠心病的危险因素。但本研究GWAS数据均来源于欧洲人群,而亚洲人群与欧洲人群的生活习惯及饮食文化均存在很大差异,故在临床实践中,需要收集更多亚洲人群的相关数据,以验证本研究结论。

作者贡献:崔扬扬、杜林芹进行文章的构思与设计;周阳、刘延旭进行研究的实施与可行性分析;罗豪、文聪进行数据收集、整理、分析;Ofe Eugene Kwaku、郑健康进行结果分析与解释;崔扬扬、沈秀峰负责撰写、修订论文;岳荣川负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告2022》概述[J].中国心血管病研究,2023,21(7):577-600.
- [2] Global Burden Disease 2019.Global health data exchange [EB/OL]. (2022-8-27) [2023-05-21].<http://ghdx.healthdata.org/gbd-resultstool>.
- [3] KATTA N, LOETHEN T, LAVIE C J, et al.Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging [J].Curr Probl Cardiol, 2021, 46(3): 100655.DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100655.
- [4] JENSEN J C, DARDARI Z A, BLAHA M J, et al.Association of body mass index with coronary artery calcium and subsequent cardiovascular mortality: the coronary artery calcium consortium [J].Circ Cardiovasc Imaging, 2020, 13(7): e009495.DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009495.
- [5] ADES P A, SAVAGE P D.Potential benefits of weight loss in coronary heart disease [J].Prog Cardiovasc Dis, 2014, 56(4): 448-456.DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.009.
- [6] DE SCHUTTER A, LAVIE C J, MILANI R V.The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease—the obesity paradox [J].Prog Cardiovasc Dis, 2014, 56(4): 401-408.DOI: 10.1016/j.pcad.2013.08.003.
- [7] CHO E, MANSON J E, STAMPFER M J, et al.A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women [J].Diabetes Care, 2002, 25(7): 1142-1148.DOI: 10.2337/diacare.25.7.1142.
- [8] CARRERAS-TORRES R, JOHANSSON M, HAYCOCK P C, et al. Role of obesity in smoking behaviour: Mendelian randomisation study in UK Biobank [J].BMJ, 2018, 361: k1767.DOI: 10.1136/bmj.k1767.
- [9] 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.DOI: 10.1093/ije/dyg070.
- [10] DAVEY SMITH G, HEMANI G.Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J].Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-98.DOI: 10.1093/hmg/ddd328.
- [11] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al.The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J].eLife, 2018, 7: e34408.DOI: 10.7554/eLife.34408.
- [12] 杨璇,李岩志,马伟,等.基于两样本孟德尔随机化的肺功能与新型冠状病毒肺炎病死风险的因果关系[J].山东大学学报(医学版),2021,59(7):104-111.DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2021.0241.
- [13] HARTWIG F P, DAVIES N M, HEMANI G, et al.Two-sample Mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique [J].Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1717-1726.DOI: 10.1093/ije/dyx028.
- [14] 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].Int J Epidemiol, 2018, 47(4): 1264-1278. DOI: 10.1093/ije/dyy101.
- [15] 郭浩阳,汪伟,常鑫,等.类风湿关节炎与2型糖尿病风险的两样本孟德尔随机化研究[J].山东省医学科学院学报,2022,43(9):703-706.
- [16] GRONAU Q F, WAGENMAKERS E J.Limitations of Bayesian leave-one-out cross-validation for model selection [J].Comput Brain Behav, 2019, 2(1): 1-11.DOI: 10.1007/s42113-018-0011-7.
- [17] 王浩桦,丁子琛,包绮晗,等.基于孟德尔随机化的血脂六项与冠心病因果关系研究[J].现代预防医学,2023,50(10):1736-1742,1753.DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202212052.
- [18] MHURCHU C N, RODGERS A, PAN W H, et al.Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants [J].Int J Epidemiol, 2004, 33(4): 751-758.DOI: 10.1093/ije/dyh163.
- [19] CHEN X, KONG J Q, DIAO X Y, et al.Depression and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study [J].Cancer Med, 2020, 9(23): 9160-9167.DOI: 10.1002/cam4.3493.

(收稿日期:2023-08-22;修回日期:2023-11-15)

(本文编辑:谢武英)