

## 孟德尔随机化在肿瘤研究中的应用现状与展望

孙颖<sup>1</sup> 常腾腾<sup>1</sup> 李磊<sup>1</sup> 胡照洋<sup>2</sup> 满敏<sup>1</sup>

1. 泰安市中医医院, 山东 泰安 271000

2. 泰安市中心医院, 山东 泰安 271000

**[摘要]** 孟德尔随机化作为一种基因流行病学分析方法, 近年来在肿瘤治疗领域得到了广泛应用。它利用基因变异作为工具变量, 评估暴露因素与疾病结果之间的因果关系。文章综述了孟德尔随机化在肿瘤治疗中的应用, 包括其基本原理、优势及在不同肿瘤类型中的研究进展。通过孟德尔随机化方法, 研究人员能够减少传统观察性研究中的偏倚, 更好地识别潜在的治疗靶点, 从而为肿瘤治疗提供新的视角和可能的干预策略。

**[关键词]** 孟德尔随机化; 肿瘤治疗; 因果推断; 基因流行病学; 工具变量

DOI: 10.33142/cm.n.v2i2.14034

中图分类号: R735

文献标识码: A

### The Current Status and Prospects of Mendelian Randomization in Tumor Research

SUN Ying<sup>1</sup>, CHANG Tengting<sup>1</sup>, LI Lei<sup>1</sup>, HU Zhaoyang<sup>2</sup>, MAN Min<sup>1</sup>

1. Tai'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Tai'an, Shandong, 271000, China

2. Tai'an Central Hospital, Tai'an, Shandong, 271000, China

**Abstract:** Mendelian randomization, as a genetic epidemiological analysis method, has been widely used in the field of cancer treatment in recent years. It uses genetic variations as instrumental variables to evaluate the causal relationship between exposure factors and disease outcomes. The article reviews the application of Mendelian randomization in tumor treatment, including its basic principles, advantages, and research progress in different types of tumors. Through Mendelian randomization methods, researchers can reduce biases in traditional observational studies, better identify potential therapeutic targets, and provide new perspectives and possible intervention strategies for cancer treatment.

**Keywords:** Mendelian randomization; tumor treatment; causal inference; genetic epidemiology; instrumental variable

#### 引言

尽管近年来肿瘤治疗取得了显著进展, 如手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等方法不断发展, 肿瘤的发病率和死亡率仍然居高不下。肿瘤的发生是一个复杂的过程, 涉及遗传、环境、生活方式等多种因素的相互作用。为了有效应对这一复杂疾病, 研究人员一直致力于寻找肿瘤发生、发展与多种外部因素之间的因果关系, 以便识别新的治疗靶点和预防策略。然而, 传统的观察性研究往往受到混杂因素、选择偏倚和反向因果关系等问题的影响, 难以准确判断暴露因素与疾病之间的因果关联。

孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 方法为因果关系研究提供了一种新的解决途径。它以遗传变异为工具, 模拟随机对照试验的随机分组特性, 能够在一定程度上克服传统观察性研究中的偏倚和局限。通过利用基因与暴露因素的关联, 孟德尔随机化可以帮助研究人员评估环境暴露、代谢因素、行为习惯等与肿瘤风险或治疗效果的因果关系。这种方法被广泛应用于基因流行病学研究, 特别是在寻找潜在的治疗靶点和理解疾病机制方面, 孟德尔随机化提供了强有力的工具。

MR 的核心思想源自孟德尔遗传定律, 即个体的基因

变异在父母与子代之间是随机分配的。因此, 基因变异可以被视为某些暴露因素的自然实验工具。由于基因变异通常在个体出生时已经确定, 因此它们不受外部环境的影响, 能够避免反向因果的干扰。此外, 基因变异的随机性意味着它不太可能与传统观察性研究中常见的混杂因素相关联, 从而为暴露与疾病之间的因果推断提供了更为清晰的证据。

在肿瘤研究领域, 孟德尔随机化已被用于评估多种潜在的危险因素和保护性因素。例如, 研究人员利用这一方法探讨了激素水平、体质指数、代谢紊乱、维生素 D 水平、血脂等与乳腺癌、前列腺癌、肺癌等多种肿瘤类型之间的关系。这些研究不仅有助于理解肿瘤的病因学, 还为制定个体化预防和治疗策略提供了科学依据。

然而, 尽管孟德尔随机化方法具有诸多优势, 其在肿瘤治疗中的应用也面临一些挑战。例如, 并非所有的暴露因素都有适合的遗传变异作为工具变量, 同时多基因效应、遗传多样性以及样本量的要求也对研究结果的准确性构成了挑战。因此, 在实际应用中, 研究人员需要严格选择合适的工具变量, 并结合多种方法验证研究结果的稳健性。

综上所述, 孟德尔随机化方法为肿瘤治疗领域的因果

推断提供了一种强有力的工具。随着基因组学研究的不断深入,越来越多的大规模遗传数据将为孟德尔随机化的应用提供支持。未来,孟德尔随机化有望在肿瘤的病因学研究、药物靶点发现、个性化治疗方案制定等方面发挥更大作用,推动肿瘤治疗向精准医学的方向发展

## 1 孟德尔随机化的基本原理及优势

### 1.1 基本原理

MR 是基因流行病学中用于推断暴露因素与疾病结果之间因果关系的统计方法。其核心原理依赖于孟德尔遗传定律,即在无选择性生育和其他遗传偏倚的情况下,父母的等位基因在后代中以近似随机的方式传递。因此,遗传变异可被视为一种自然发生的“随机化”工具,用以评估特定暴露与疾病结果之间的因果联系。

MR 的实施依赖于“工具变量”的概念。遗传变异作为工具变量应满足以下三个基本假设<sup>[1]</sup>:

**相关性假设 (Relevance Assumption):** 工具变量与研究中的暴露因素密切相关。即,所选择的基因变异必须能够显著影响研究对象的暴露水平。

**独立性假设 (Independence Assumption):** 工具变量与混杂因素无关。遗传变异的分布应是随机的,与混杂变量(如年龄、性别、社会经济地位等)无关,从而避免这些混杂因素对暴露和疾病的影响。

**排除限制假设 (Exclusion Restriction Assumption):** 工具变量只能通过影响暴露因素间接作用于疾病结果,而不应有直接路径影响疾病。这一假设要求基因变异不能通过其他途径影响疾病,否则将导致偏倚。

基于这三个假设,孟德尔随机化通过构建基因变异-暴露-疾病之间的因果链路,能够从基因层面推断暴露与疾病的因果关系。这一方法通常采用双阶段最小二乘法 (Two-Stage Least Squares, 2SLS) 进行估计:首先,利用工具变量预测暴露因素水平;其次,将预测的暴露水平与疾病结局进行回归分析,从而得到暴露因素对疾病风险的因果效应估计。

### 1.2 孟德尔随机化的优势

与传统的观察性研究和随机对照试验 (Randomized Controlled Trials, RCTs) 相比,孟德尔随机化在因果推断方面具有多重优势:

**减少混杂偏倚:** 由于遗传变异在群体中近似随机分配,基因与大多数混杂因素无关。因此,孟德尔随机化方法能够有效减少常见的混杂偏倚,例如社会经济状况、环境因素和生活方式等,提供更为可靠的因果推断。

**克服反向因果问题:** 传统观察性研究中的一个重要问题是反向因果,即疾病可能会反过来影响暴露因素,而非暴露因素导致疾病。孟德尔随机化利用基因变异作为暴露的代理,由于基因在个体出生时已确定,不会受到疾病状态的影响,从而能够有效避免反向因果的干扰。

**节省时间和成本:** 随机对照试验尽管是因果推断的“金标准”,但其实施通常昂贵且耗时。而孟德尔随机化可以基于现有的遗传数据进行分析,尤其是在已有的基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 数据集上进行二次分析时,不需要额外的数据收集,从而显著节约时间和资源。

**适用于多种暴露因素的因果推断:** 孟德尔随机化不仅可以应用于评估单一暴露因素与疾病的因果关系,还能扩展到复杂暴露的因果效应推断。例如,代谢因素、生活方式、环境暴露等均可以通过相应的遗传变异来代理。

**广泛适用的研究背景:** 随着基因组学研究的快速发展,大规模遗传数据和公共数据库的普及使得孟德尔随机化在多个领域得以广泛应用,包括心血管疾病、代谢疾病、神经退行性疾病以及肿瘤研究等,为各类复杂疾病的病因学研究提供了强有力的工具。

尽管孟德尔随机化具有诸多优势,其应用仍面临一定的挑战,如工具变量的选择限制、遗传多效性(即一个基因变异可能同时影响多个表型)引起的混杂等问题。因此,研究人员在应用孟德尔随机化时需谨慎选择合适的工具变量,并结合多种分析方法验证研究结果的稳健性,以确保因果推断的可靠性。

## 2 孟德尔随机化方法在肿瘤治疗中的应用

由于能够克服传统观察性研究中的偏倚和反向因果问题,孟德尔随机化在识别肿瘤发生的潜在因果因素、发现新的治疗靶点以及优化个性化治疗策略等方面显示出重要潜力。以下将介绍孟德尔随机化在几种典型肿瘤类型中的应用。

### 2.1 乳腺癌

乳腺癌是全球范围内发病率最高的女性恶性肿瘤,其发生与多种激素、代谢因子及生活方式因素有关。传统的观察性研究已表明,雌激素水平、体质指数 (BMI)、代谢综合征、饮酒习惯等与乳腺癌的发生密切相关。然而,这些研究结果易受到混杂因素的影响,难以明确因果关系。孟德尔随机化方法通过利用与这些因素相关的遗传变异,能够更好地评估它们与乳腺癌风险之间的因果关联。

**激素水平与乳腺癌:** 研究利用与雌激素代谢相关的遗传变异(如与雌激素代谢途径相关的 SNPs) 作为工具变量,探索内源性雌激素水平与乳腺癌的因果关系。结果表明,较高的雌激素水平可能是绝经后女性乳腺癌风险增加的因果因素,从而为靶向雌激素途径的药物干预提供了理论支持<sup>[2]</sup>。

**BMI 与乳腺癌:** 大量研究通过孟德尔随机化分析发现,较高的 BMI 与绝经后乳腺癌的风险增加存在因果关联,尤其是在肥胖个体中, BMI 与激素受体阳性乳腺癌之间的联系更为显著。这些发现为通过减重或生活方式干预来降低乳腺癌风险提供了实证支持<sup>[3]</sup>。

## 2.2 前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制与遗传易感性、激素水平及代谢因素密切相关。孟德尔随机化方法被广泛用于探讨这些潜在危险因素与前列腺癌的因果关系。

长期以来,维生素D不足被认为可能与前列腺癌风险增加相关。然而,传统观察性研究的结果存在不一致性。通过孟德尔随机化,研究人员使用与维生素D水平相关的基因变异(如GC基因的变异)作为工具变量,评估其与前列腺癌风险的因果关系。结果显示,尽管维生素D水平与前列腺癌的直接关联可能较弱,但对维生素D不足个体进行补充可能仍然具有潜在的预防价值。

前列腺癌的发生与代谢综合征密切相关。通过孟德尔随机化,研究表明,较高的LDL胆固醇水平可能与前列腺癌风险增加存在因果关系。这一发现为探索降脂药物(如他汀类药物)在前列腺癌预防中的潜在作用提供了新方向<sup>[4]</sup>。

## 2.3 肺癌

肺癌是全球范围内导致癌症死亡的主要原因之一,其主要致病因素包括吸烟、环境污染及遗传易感性。虽然吸烟被明确认为是肺癌的主要危险因素,但孟德尔随机化可以进一步评估吸烟相关因素以及其他代谢和行为因素对肺癌的因果作用。

吸烟与肺癌:尽管吸烟作为肺癌的主要风险因素已经得到确立,孟德尔随机化进一步利用与吸烟行为相关的基因变异(如CHRNA3/5基因簇的SNPs)来评估吸烟习惯和尼古丁依赖性对肺癌风险的因果效应。这一方法不仅确认了吸烟的致癌作用,还揭示了某些遗传易感性个体更易受到吸烟影响,从而为针对高危个体的戒烟干预提供了参考<sup>[5]</sup>。

代谢因素与肺癌:近年来,一些研究通过孟德尔随机化评估了代谢因素,如BMI、血糖水平和胰岛素抵抗,与肺癌发生的关系。结果表明,代谢紊乱可能通过慢性炎症等机制增加肺癌风险,这为将代谢干预作为肺癌预防策略之一提供了证据<sup>[6]</sup>。

## 2.4 结直肠癌

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其风险因素包括饮食习惯、体重、炎症性肠病等。孟德尔随机化在评估结直肠癌风险因素中的应用主要集中在代谢因素和饮食成分的因果推断上。

通过孟德尔随机化分析,研究发现较高的BMI与结直肠癌风险存在正向因果关联,尤其是在中年及老年人人群中。这一发现表明,减重和改善代谢健康可能是降低结直肠癌风险的重要干预措施<sup>[7]</sup>。

## 3 孟德尔随机化的挑战与局限

尽管孟德尔随机化方法在肿瘤治疗中的应用前景广阔,但其仍面临一些挑战。孟德尔随机化的有效性高度依赖于工具变量(通常是遗传变异)的选择。然而,找到合

适的工具变量往往面临以下几方面的挑战:(1)工具变量与暴露的弱相关性(Weak Instrument Bias):孟德尔随机化的第一个假设是工具变量与暴露因素之间应存在显著关联。如果工具变量与暴露之间的关联较弱,则估计结果可能会产生偏倚,称为“弱工具变量偏倚”(Weak Instrument Bias)。当工具变量较弱时,效应估计值会趋向于观察性分析结果,这可能会掩盖真实的因果效应。此外,弱工具变量会降低估计结果的统计功效,增加不确定性。(2)多效性(Pleiotropy):多效性是指一个遗传变异可能同时影响多个表型。如果工具变量不仅通过暴露因素影响结果,还通过其他途径直接影响结果,则违反了孟德尔随机化的“排除限制假设”(Exclusion Restriction Assumption),从而导致多效性偏倚。多效性是孟德尔随机化中一个常见且难以完全克服的问题。例如,一个与血糖水平相关的基因变异可能同时影响胰岛素敏感性或其他代谢过程,这会混淆血糖对某种疾病的真实因果作用。

(3)横向多效性(Horizontal Pleiotropy)与纵向多效性(Vertical Pleiotropy):在孟德尔随机化中,需要区分横向多效性和纵向多效性。纵向多效性指的是工具变量影响暴露因素,进而影响结果;而横向多效性则是工具变量通过其他独立路径直接影响结果。横向多效性会对因果推断带来混淆。尽管有一些统计方法(如Egger回归、加权中位数估计等)可以部分调整横向多效性的影响,但這些方法仍然可能在某些情况下失效。

## 4 展望与结论

随着基因组学技术的进步和大规模数据的积累,孟德尔随机化将在肿瘤研究中发挥越来越重要的作用。未来,孟德尔随机化有望用于识别新的肿瘤治疗靶点,优化个体化治疗方案。然而,为了进一步提高其应用价值,仍需在工具变量选择、模型构建等方面不断完善。

### [参考文献]

- [1]杜凯豪,侯立朝,罗兰明慧,等.孟德尔随机化在胰腺癌研究中的应用现状与展望[J].临床肝胆病杂志,2024,40(10):2127-2136.
- [2]李增俊,林奕蝶,陈海畅,等.女性雌激素与乳腺癌发病和死亡风险因果关联的孟德尔随机化研究[J].现代预防医学,2024,51(6):1012-1016.
- [3]邢智轩,周洋洋,张家坤,等.双样本孟德尔随机化法探究出生体重与乳腺癌的关系[J].江苏预防医学,2022,33(2):119-123.
- [4]Lawler T, Warren Andersen S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies[J].Nutrients,2023,15(2):422.
- [5]Zhou W, Liu G, Hung RJ, Haycock PC, Aldrich MC, Andrew AS, Arnold SM, Bickeboller H, Bojesen SE, Brennan P, Brunström H, Melander O, Caporaso NE,

Landi MT, Chen C, Goodman GE, Christiani DC, Cox A, Field JK, Johansson M, Kiemeny LA, Lam S, Lazarus P, Le Marchand L, Rennert G, Risch A, Schabath MB, Shete SS, Tardón A, Zienolddiny S, Shen H, Amos CI. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5):1077-1086.

[6] Zhou W, Liu G, Hung RJ, Haycock PC, Aldrich MC, Andrew AS, Arnold SM, Bickeböller H, Bojesen SE, Brennan P, Brunström H, Melander O, Caporaso NE, Landi MT, Chen C, Goodman GE, Christiani DC, Cox A, Field JK, Johansson M, Kiemeny LA, Lam S, Lazarus P, Le Marchand L, Rennert G, Risch A, Schabath MB, Shete SS, Tardón A, Zienolddiny S, Shen H, Amos CI. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5):1077-1086.

[7] Bull CJ, Bell JA, Murphy N, Sanderson E, Davey Smith G, Timpson NJ, Banbury BL, Albanes D, Berndt

SI, Bézieau S, Bishop DT, Brenner H, Buchanan DD, Burnett-Hartman A, Casey G, Castellví-Bel S, Chan AT, Chang-Claude J, Cross AJ, de la Chapelle A, Figueiredo JC, Gallinger SJ, Gapstur SM, Giles GG, Gruber SB, Gsur A, Hampe J, Hampel H, Harrison TA, Hoffmeister M, Hsu L, Huang WY, Huyghe JR, Jenkins MA, Joshi CE, Keku TO, Kühn T, Kweon SS, Le Marchand L, Li CI, Li L, Lindblom A, Martín V, May AM, Milne RL, Moreno V, Newcomb PA, Offit K, Ogino S, Phipps AI, Platz EA, Potter JD, Qu C, Quirós JR, Rennert G, Riboli E, Sakoda LC, Schafmayer C, Schoen RE, Slattery ML, Tangen CM, Tsilidis KK, Ulrich CM, van Duijnhoven FJB, van Gulpen B, Visvanathan K, Vodicka P, Vodickova L, Wang H, White E, Wolk A, Woods MO, Wu AH, Campbell PT, Zheng W, Peters U, Vincent EE, Gunter MJ. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):396.

作者简介: 孙颖 (1987.7—), 女, 毕业院校: 南京中医药大学, 所学专业: 中医学, 当前就职单位: 泰安市中医医院, 职称级别: 副主任医师。