

高血压与前列腺癌因果关系的孟德尔随机化研究

郭良敏¹ 罗强¹ 刘梅¹ 刘亚萍² 卢燕² 汪汉¹

(1. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031; 2. 川北医学院老年科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的 众多研究阐述了高血压与前列腺癌风险的关系,但由于观察性研究中二者的因果关系并不明确。本研究通过双向两样本孟德尔随机化(MR)探讨高血压与前列腺癌的因果关系。**方法** 利用全基因组关联研究汇总数据,其中高血压来自于UKB数据库,前列腺癌数据来自于大型的全基因组关联研究。利用逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger等方法进行MR分析,然后进行敏感性分析包括水平多效性分析、Cochran Q检验及“留一法”评估结果可靠性。**结果** 68个与高血压密切相关的单核苷酸多态性位点被筛选出来作为工具变量。基于逆方差加权法,发现高血压与前列腺癌之间存在密切的因果关系($OR=0.53$, 95% CI 0.286~0.966, $P=0.038$),这提示高血压与前列腺癌之间为负向因果关系。反向MR分析显示前列腺癌不是高血压发病风险的危险因素($P=0.208$)。MR-Egger截距和Cochran Q检验表明,本研究中不存在水平多效性和异质性的易感性($P>0.05$)。**结论** MR分析提示高血压与前列腺癌风险反向相关,而前列腺癌并不增加高血压风险。

【关键词】 高血压;前列腺癌;孟德尔随机化;单核苷酸多态性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.021

Mendelian Randomization Study on Causality of Hypertension and Prostate Cancer

GUO Liangmin¹, LUO Qiang¹, LIU Mei¹, LIU Yaping², LU Yan², WANG Han¹

(1. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Geriatrics, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective Numbers studies have elucidated the relationship between hypertension and prostate cancer risk, but the causal relationship between the two is unclear in observational studies. This study explored the causal relationship between hypertension and prostate cancer through two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR). **Methods** We summarize the data set using the genome-wide association study. Hypertension comes from the UKB database, and prostate cancer data comes from a large genome-wide association study. The inverse variance weighted method, weighted median method, and MR-Egger were used to conduct MR analysis, and then sensitivity analysis was conducted, including horizontal multiple validity analysis, Cochran Q test, and leave-one-out method to evaluate the reliability of these results. **Results** 68 single nucleotide polymorphisms loci closely related to hypertension were screened as instrumental variables. Based on the inverse variance weighted method, we found a close causal relationship between hypertension and prostate cancer risk ($OR=0.53$, 95% CI 0.286~0.966, $P=0.038$), indicating a negative causal relationship between hypertension and prostate cancer. Reverse MR analysis showed that prostate cancer was not a risk factor for hypertension ($P=0.208$). MR Egger intercept and Cochran Q test showed that there was no susceptibility to horizontal pleiotropy and heterogeneity in this study ($P>0.05$). **Conclusion** Mendelian randomization analysis suggested that hypertension was inversely associated with the risk of prostate cancer.

【Key words】 Hypertension; Prostate cancer; Mendelian randomization; Single nucleotide polymorphism

高血压是指以体循环动脉血压(收缩压和/或舒张压)升高为主要特征[收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),舒张压 ≥ 90 mm Hg],可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征^[1]。高血压患病率和发病率高。据估计,到2025年高血压将会

影响全世界大约5.6亿人,是全世界最常见的慢性病^[2]。高血压与心脑血管疾病密切相关,是这些疾病最主要的危险因素^[1-2]。

最近的一些研究^[3]表明高血压与癌症风险密切相关。此外,在癌症幸存者中,高血压也很普遍^[4]。

基金项目:四川省科技厅基金(2019YJ0634);成都市卫健委课题(2022454)

通信作者:汪汉, E-mail: wanghan@swjtu.edu.cn

然而,目前的研究结果在一定程度上互相矛盾。Navin 等^[5]认为前列腺癌和高血压具有共同的雄激素介导机制,建议进一步进行前瞻性研究证实高血压是前列腺癌的危险因素。一项共纳入了 21 项已发表研究的系统评价^[6]显示,在高血压患者中观察到前列腺癌风险明显增加($RR = 1.08, 95\% CI 1.02 \sim 1.15, P = 0.014$)。然而,部分研究否定了以上结果,如一项纳入 336 159 例男性患者的队列研究^[7]发现高血压与前列腺癌发病风险降低有关。目前这些研究多数是观察性研究,诸多研究中也存在一些未能矫正的混杂因素,因此,二者之间的因果关系目前尚不清楚。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种以遗传变异作为工具变量,从而推断观察性研究中暴露因素和研究结局因果关系的方法^[8]。MR 研究中,遗传变异被选择作为工具变量,利用 MR 统计学分析评估与危险因素相关的遗传变异是否也与疾病风险相关,以检测暴露因素与研究结局的因果关系。与观察性研究和随机对照研究相比,由于遗传变异已在受孕时就被确定,一般不容易受到后天因素及社会环境等混杂因素的影响,因此 MR 的研究结果更加准确^[9]。本研究通过双向两样本方式调查高血压和前列腺癌之间的双向关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为一项双向两样本 MR 研究。本研究使用的数据是从已发表的、得到相应伦理委员会审查的研究中获得的,因此不需要进一步的伦理批准。

1.2 数据来源

高血压数据来源:英国生物样本库源于一项队列研究(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),包括 50 多万例英国男性和女性患者。通过 MR-Base 平台访问了英国生物样本库中的数据(ukb-b-12493),该数据包括 54 358 例原发性高血压患者和 408 652 例对照组。选择了满足阈值(连锁不平衡 $r^2 < 0.01, P < 5 \times 10^{-8}, F > 10$)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量。在本文中, F 统计值依据公式 $[F = (\beta/SE)^2]$ 计算。

前列腺癌数据来源:Schumacher 等^[10]在 2018 年发表的一项大型全基因组关联分析(genome wide association study, GWAS)公开数据,该研究总样本量 140 254 例,共纳入了前列腺癌患者 79 148 例,对照组 61 106 例,共计有 19 733 911 个 SNP 位点。

1.3 统计分析

本研究使用 R 软件的 Two-Sample MR 软件包进行分析。主要采用传统的逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)评估高血压和前列腺癌之间的双向关联,但由于 IVW 估计可能会受到无效的仪器偏差或多效性的影响,因此进行一系列的敏感性分析来检验 IVW 结果的有效性和稳健性^[8-9]。

为了减少由水平多效性引起的偏差,使用 MR-PRESSO(多效性残差和离群值)检测所有结果中的水平多效性,并采用了加权中位数和 MR-Egger 回归方法对高血压与前列腺癌之间的关联进行检验^[8-9]。为了评估结果的稳健性,对有统计学意义的结果进行了异质性检验,包括 MR-Egger 截距检验、敏感性分析和修正的 Cochran Q 统计量等^[8-9]。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。由于结果变量是二分类变量,还将效应估计值进一步转换为优势比(odds ratio, OR),更直观地评估了高血压与前列腺癌之间的关系。

2 结果

2.1 遗传工具变量

经过初筛及 Plink 处理数据,共有 68 个与高血压密切相关的 SNP 位点被筛选出来作为工具变量。所有工具变量的 F 统计值均 > 10 ,有效地消除了本研究中弱工具变量的影响。逆向 MR 分析得到了 130 个与前列腺癌密切相关的 SNP 位点,所有的 SNP 位点均 ≥ 10 ,提示存在弱工具变量的可能性较小。

2.2 MR 分析

基于 IVW,发现高血压与前列腺癌之间存在密切的因果关系($OR = 0.53, 95\% CI 0.286 \sim 0.966, P = 0.038$),这提示高血压与前列腺癌之间为负向因果关系。然而,其他的 MR 分析,包括 MR-Egger ($OR = 0.47, 95\% CI 0.048 \sim 4.933, P = 0.544$),加权中位数(weighted median) ($OR = 0.70, 95\% CI 0.333 \sim 1.473, P = 0.348$),简单模式(simple mode) ($OR = 1.98, 95\% CI 0.226 \sim 17.321, P = 0.540$)以及加权模式(weighted mode) ($OR = 0.74, 95\% CI 0.145 \sim 3.775, P = 0.719$)等方法均未得到阳性结果,见表 1。

2.3 水平多效性和异质性分析

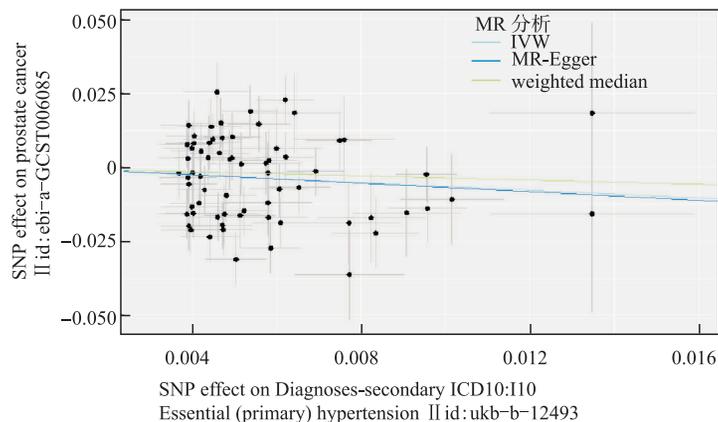
在 MR 分析中,较多的工具变量会导致更准确的结果,并为 MR 提供更好的效能,但也会导致水平多效性和异质性。因此,使用一系列方法来评估研究中是否存在显著的水平多效性和异质性。MR-Egger 截距和 Cochran 的 Q 检验表明,本研究中不存在水平多效

性和异质性的易感性($P > 0.05$) (图 1)。漏斗图显示不对称分布的 SNP, 这表明因果关系不太可能受到潜在偏差的影响(图 2)。“留一法”敏感性分析显示, 纳入的

SNP 对结果没有显著影响, 表明结果具有显著的可靠性。MR-PRESSO 分析的结果表明, 纳入的 SNP 位点没有任何异常值, 与 IVW 的结果保持一致($P = 0.722$)。

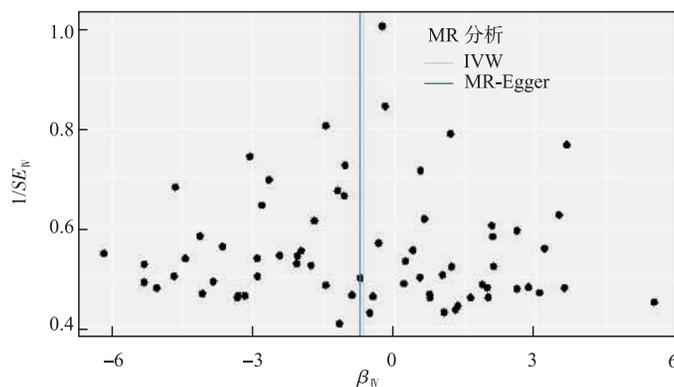
表 1 双向 MR 分析结果

双向 MR 分析	OR	95% CI	P
高血压与前列腺癌间 MR 分析			
IVW	0.53	0.286 ~ 0.966	0.038
MR-Egger	0.47	0.048 ~ 4.933	0.544
weighted median	0.70	0.333 ~ 1.473	0.348
simple mode	1.98	0.226 ~ 17.321	0.540
weighted mode	0.74	0.145 ~ 3.775	0.719
前列腺癌与高血压间 MR 分析			
IVW	1.00	0.999 ~ 1.004	0.208
MR-Egger	1.00	0.997 ~ 1.005	0.622
weighted median	1.00	0.998 ~ 1.003	0.600
simple mode	1.00	0.999 ~ 1.008	0.108
weighted mode	1.00	0.998 ~ 1.003	0.483



注: Essential (primary) hypertension, 原发性高血压; prostate cancer, 前列腺癌。

图 1 高血压与前列腺癌风险的 MR 分析散点图



注: β , 回归系数; SE, 标准误。

图 2 高血压与前列腺癌风险的漏斗图

2.4 反向 MR 分析

反向 MR 分析显示, 前列腺癌不是高血压发病风险的危险因素。基于 IVW 不存在统计学意义($OR = 1.00, 95\% CI 0.999 \sim 1.004, P = 0.208$), 提示就基因而言, 前列腺癌不是高血压发病的原因。其他的 MR

分析, 包括 MR-Egger($OR = 1.00, 95\% CI 0.997 \sim 1.005, P = 0.622$), weighted median($OR = 1.00, 95\% CI 0.998 \sim 1.003, P = 0.600$), simple mode($OR = 1.00, 95\% CI 0.999 \sim 1.008, P = 0.108$) 以及 weighted mode($OR = 1.00, 95\% CI 0.998 \sim 1.003, P = 0.483$) 也证实了这个

结果,见表 1。

3 讨论

本研究利用大规模的全基因组关联汇总数据,采用双向、两样本 MR 分析方法探讨了高血压与前列腺癌之间的关系。研究从遗传学角度发现高血压是前列腺癌的保护因素,而前列腺癌与高血压的发病风险无关。这些结果提示了高血压和前列腺癌之间的关联密切,对前列腺癌的筛查有一定的作用。

在过去的几十年中,众多学者提出高血压可能与癌症的发生密切相关。有研究^[11]对 577 799 例成年人进行随访发现,在男性患者中,血压每增加 10 mm Hg,整体癌症的发生风险增加 7% ($HR = 1.07, 95\% CI 1.04 \sim 1.09$)。在一些观察性研究中,高血压是癌症最常见的并发症。一项包含 952 例乳腺癌、324 例前列腺癌、1 276 例结直肠癌患者的横断面研究^[5]发现高血压患病率较高。笔者的研究结果与以前的观察性研究结果部分一致。实际上,高血压与前列腺癌之间的关系一直存在争议。一项纳入 336 159 例男性患者的队列研究^[7]发现高血压与前列腺癌发病风险降低有关。Fitzpatrick 等^[12]在一项纳入了 2 442 例老年男性的前瞻性队列研究中,探讨了高血压、抗高血压药的使用与前列腺癌发病风险之间的关联,结果表明高血压与前列腺癌发病不相关。此外,最近的一项荟萃分析^[6]指出在高血压患者中观察到前列腺癌风险明显增加($RR = 1.08, 95\% CI 1.02 \sim 1.15, P = 0.014$)。但该荟萃分析异质性显著,且未考虑到抗高血压药可能会升高前列腺癌的发病风险。在本研究中,由于所有的遗传变异均为先天性的,可以避免非差异测量误差和混杂偏倚如潜在药物影响。因此,本研究结果在一定程度上揭示了高血压与前列腺癌之间的因果关系。

高血压与前列腺癌之间确切的发病机制并不清楚。本研究发现 rs3184504 可能参与其中。rs3184504 位于 Ch12q24,主要导致 SH2B 衔接蛋白 3(一种参与 T 细胞受体激活和信号转导的蛋白)的氨基酸替代,该蛋白与许多心血管疾病有关,包括高血压^[13]。此外,rs3184504 也与多种癌症密切相关,如肺癌 ($OR = 0.93, 95\% CI 0.90 \sim 0.96, P = 2.01 \times 10^{-6}$)、结直肠癌 ($OR = 0.91, 95\% CI 0.88 \sim 0.95, P = 6.72 \times 10^{-6}$)和乳腺癌 ($OR = 0.95, 95\% CI 0.92 \sim 0.99, P = 0.01$)^[14]。在本研究中,高血压与前列腺癌存在反向关联 ($OR = 0.53, 95\% CI 0.286 \sim 0.966, P = 0.038$),因此,可以推测 rs3184504 可能对前列腺癌的发生存在抑制作用,但仍需大量的研究去证实二者间的关系。

值得注意的是,这项 MR 研究的结果与以前的观察性研究并不完全相同。本研究从遗传学的角度讨

论了高血压与前列腺癌之间的关系。尽管发现了二者之间潜在的因果关系,但确切的因果关系仍需进一步商讨。

本研究还有一定的局限性。首先,研究仅局限于欧洲血统的人群。尽管减少了人口分层造成的偏倚,但由于无法获得最原始的数据,因此并不能有效排除重复的 SNP 位点。其次,研究证实了高血压和前列腺癌之间潜在的因果关系,但未来可能还需更多的研究来证实。

本研究显示高血压可能是前列腺癌的保护性因素,反向 MR 提示前列腺癌与高血压的发生无关。这些对于临床实践具有一定的意义,应加强对这些患者的管理,加强筛查,尽可能减少前列腺癌风险。

参考文献

- [1] Zhang M, Shi Y, Zhou B, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China, 2004—18: findings from six rounds of a national survey [J]. *BMJ*, 2023, 380: e071952.
- [2] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project) [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10112): 2549-2558.
- [3] Sahni G. Onco-Hypertension: changing paradigm of treating hypertension in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (5): 958-963.
- [4] Connaughton M, Dabagh M. Association of hypertension and organ-specific cancer: a meta-analysis [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10 (6): 1074.
- [5] Navin S, Ioffe V. The association between hypertension and prostate cancer [J]. *Rev Urol*, 2017, 19 (2): 113-118.
- [6] Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31358.
- [7] Stocks T, Hergens MP, Englund A, et al. Blood pressure, body size and prostate cancer risk in the Swedish Construction Workers cohort [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127 (7): 1660-1668.
- [8] Luo Q, Chen J, Qin L, et al. Psoriasis may increase the risk of lung cancer: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (11): 2113-2119.
- [9] Luo Q, Yan W, Nie Q, et al. Vitamin D and heart failure: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (11): 2612-2620.
- [10] Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (7): 928-936.
- [11] Stocks T, van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (4): 802-810.
- [12] Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, et al. Hypertension, heart rate, use of antihypertensives, and incident prostate cancer [J]. *Ann Epidemiol*, 2001, 11 (8): 534-542.
- [13] Alexander MR, Hank S, Dale BL, et al. A single nucleotide polymorphism in SH2B3/LNK promotes hypertension development and renal damage [J]. *Circ Res*, 2022, 131 (9): 731-747.
- [14] Hung RJ, Ulrich CM, Goode EL. Cross cancer genomic investigation of inflammation pathway for five common cancers: lung, ovary, prostate, breast, and colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (11): djv246.

收稿日期: 2023-04-03