

瘦素作为遗传预测的银屑病与心肌梗死之间的 潜在中介因素:一项网络孟德尔随机化研究

李锦¹ 王钟海² 汪汉¹

(1. 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031; 2. 川北医学院附属医院老年科, 四川 南充 637100)

【摘要】目的 运用网络孟德尔随机化(MR)研究评估遗传预测的银屑病与心肌梗死(MI)之间的因果关系,以及瘦素作为潜在中介因素的作用。**方法** 这是一项利用全基因组关联分析进行网络MR的研究。网络MR被用于评估银屑病与MI之间的关联,采用中介分析估计瘦素作为遗传预测的银屑病与MI之间的潜在中介因素。**结果** 本研究表明,遗传预测的银屑病与MI有关联($OR=1.004$, 95% CI 1.001~1.008, $P=0.044$),在FinnGen验证数据集中也得到了确认($OR=1.006$, 95% CI 1.001~1.012, $P=0.025$),该结果也在汇总的荟萃分析中被证实($OR=1.005$, 95% CI 1.002~1.008, $P<0.001$)。进一步的中介分析表明,遗传预测的银屑病也与瘦素有关($\beta=0.003$, $SE=0.001$, $P=0.047$)。此外,瘦素水平每增加一个单位,MI的风险增加13.1% ($OR=1.131$, 95% CI 1.007~1.269, $P=0.037$)。**结论** 本研究提供的证据表明银屑病与MI密切相关,可能通过瘦素介导,干预瘦素可能有助于降低银屑病患者MI的发病率。

【关键词】 银屑病;心肌梗死;瘦素;孟德尔随机化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.018

Leptin as A Potential Mediator of Genetically Predicted Psoriasis with Myocardial Infarction: A Network Mendelian Randomization Study

LI Jin¹, WANG Zhonghai², WANG Han¹

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637100, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective The network Mendelian randomization(MR) study aimed to assess the causal relationship of genetically predicted psoriasis with myocardial infarction(MI), as well as the role of leptin as a potential mediator. **Methods** This was a network MR study that utilized genome-wide association study. Network MR was used to evaluate the association between psoriasis and MI, and mediation analysis was used to estimate leptin as a potential mediator for genetically predicted psoriasis with MI. **Results** This findings indicated that genetically predicted psoriasis was associated with MI ($OR=1.004$, 95% CI 1.001~1.008, $P=0.044$), which was confirmed in the FinnGen validation dataset($OR=1.006$, 95% CI 1.001~1.012, $P=0.025$), as well as in the pooled meta-analysis($OR=1.005$, 95% CI 1.002~1.008, $P<0.001$). Further mediation analysis suggested that genetically predicted psoriasis was also associated with leptin($\beta=0.003$, $SE=0.001$, $P=0.047$). Moreover, for every unit increased in leptin levels, the risk of MI increased by 13.1% ($OR=1.131$, 95% CI 1.007~1.269, $P=0.037$). **Conclusion** This study provided evidence that psoriasis was closely associated with MI, which may be mediated by leptin. Intervention with leptin may help to reduce the incidence of MI in patients with psoriasis.

【Keywords】 Psoriasis; Myocardial infarction; Leptin; Mendelian randomization

银屑病是一种常见的由免疫系统介导的慢性炎症性皮肤病,其主要临床特征是红斑、丘疹和脱屑^[1]。全球约有1.2亿银屑病患者,其患病率因居住地而有很大差异,美国为0.50%~3.15%,欧洲为0.75%~

2.90%^[2-3]。有研究^[4-5]指出,银屑病与多种疾病(如肥胖、代谢疾病和动脉粥样硬化性心血管疾病)有关。此外,有研究^[5-10]还揭示这些心血管疾病是银屑病患者死亡的主要原因之一。

基金项目:四川省科技厅面上项目(19YYJC0580)

通信作者:汪汉, E-mail:7972348@qq.com

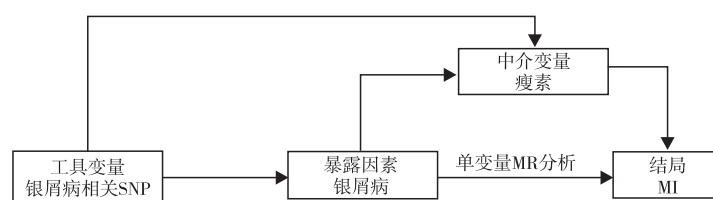
免疫细胞和细胞因子之间的动态关系是银屑病病理生理学的一个非常重要的元素。银屑病经常表现出几种关键细胞因子的显著异常,事实上,多种靶向抗炎药物已成功商业化地用于银屑病的治疗,结果令人鼓舞^[11-12]。然而,这些抗炎药物似乎并未降低银屑病患者的心血管疾病风险^[13-15]。因此,银屑病可能不是主要通过肿瘤坏死因子和白细胞介素,而是通过其他潜在的细胞因子影响心肌梗死(myocardial infarction, MI)的发生。除了炎症,有研究^[16]表明,脂肪因子水平的升高可能是银屑病与心血管疾病之间重要联系的驱动因素。瘦素是一种与胰岛素抵抗和肥胖密切相关的脂肪因子,也是 MI 风险的预测因子^[17-21]。因此,本研究提出了银屑病通过瘦素影响 MI 发生的假设。

随机对照试验和传统的观察性研究均存在一些缺陷。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量来量化因果关系的工具变量分析^[22]。近年来,由于其能克服潜在混杂因素和逆向因果关系的影响,MR 在临床研究中越来越受欢迎。现使用网络 MR 研究来评估银屑病是否通过瘦素增加 MI 风险。

1 研究对象与方法

1.1 研究设计

这是一项网络 MR 研究,主要探索遗传预测的银屑病与 MI 之间的因果关系,以及瘦素作为潜在中介因素的作用^[23]。流程图如图 1 所示。本文根据 STROBE-MR^[24]编写。



注:SNP,单核苷酸多态性。

图1 网络 MR 流程图

1.2 数据来源

银屑病:银屑病的汇总数据来自一个大型全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)研究,包含 10 588 例银屑病患者和 22 806 例欧洲血统的对照人群^[25]。个体必须表现出覆盖其总体表面积 1% 以上的慢性斑块或滴状病变,或至少有两个临床上诊断为银屑病的皮肤、头皮、指甲或关节病变,才能被诊断为银屑病^[25]。MI:MI 的汇总数据包括发现集和

验证集。发现集来自 CARDIoGRAMplusC4D Consortium,这是一个针对欧洲血统人群的 GWAS 研究,其中包括来自 48 项研究的 43 676 例 MI 患者和 128 199 例对照人群^[26]。验证集来自 Finn 数据库的汇总数据,包括 11 622 例 MI 患者和 187 840 例对照人群。瘦素:瘦素的汇总数据来自 23 项研究的 GWAS,共涉及 32 161 例欧洲血统的个体^[27](表 1)。

表1 数据来源汇总

疾病名称	特征集	样本量/例	人群分布	SNP 个数	PubID
银屑病	无	10 588 22 806 (对照)	欧洲	138 661	23 143 594
瘦素	无	32 161	欧洲	2 473 865	26 833 098
MI	CARDIoGRAMplusC4D	43 676 128 199 (对照)	欧洲	9 289 492	26 343 387
	无	11 622 187 840 (对照)	欧洲	16 380 431	NA

注:NA,数据不可提供;PubID,来自 PubMed 数据库的 ID。

1.3 工具变量选择

根据以下标准选择工具变量:(1)工具变量与暴露因素有显著关联;(2)工具变量与结果无关;(3)只有工具变量影响结果。本研究使用 Plink 软件提取单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)($P < 5 \times 10^{-8}$, $r^2 < 0.01$, 基因距离 = 10 000 kb)。为消除混杂,排除了等位基因频率接近 0.5 的回文 SNP。

此外,使用 Catalog 和 PhenoScanner 数据库确定与这些工具变量相关的混杂。为避免弱工具变量偏差,本研究还使用 F 统计量来评估暴露因素与工具变量之间的关系^[28]。

1.4 统计分析

在本研究中,逆方差加权法是主要分析方法^[22]。本研究还使用了 MR-Egger、最大似然法、加权中位数

和 MR-PRESSO 等方法^[22,29-30]。在主要分析中,本研究依次对发现集和验证集进行分析并将其结果进行了荟萃分析^[31-32],通过查阅参考文献,将瘦素作为中介变量。在这项研究中,中介分析分为 3 个步骤,即使用两样本 MR 方法依次评估银屑病与 MI、银屑病与瘦素以及瘦素与 MI 的因果效应^[33]。

1.5 水平多效性和异质性

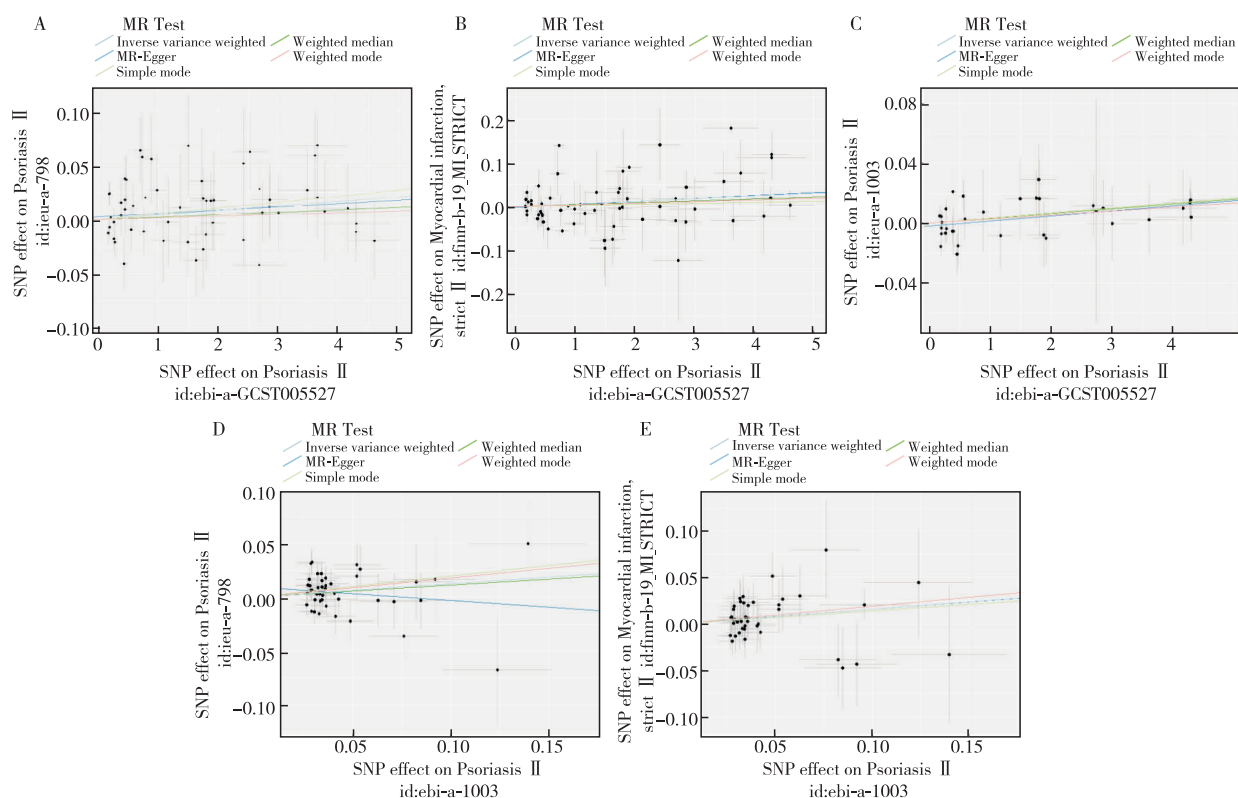
本研究还采用了一系列方法来测试研究的水平多效性和异质性,如 MR-PRESSO、留一法、MR-Egger 截距以及 Cochran's *Q* 检验。使用 R4.2 软件, $P < 0.05$ 被认为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 银屑病与 MI 的因果效应

在主要分析中,选择了与银屑病相关的 54 个(发

现集中)和 60 个 SNP(FinnGen 验证集中)作为工具变量。每个 SNP 作为工具变量都有一个相应的 *F* 统计量且大于 10,表明弱工具变量偏差的可能性较低。在发现集中,随机效应逆方差加权法的结果表明银屑病与 MI 风险呈正相关($OR = 1.004, 95\% CI 1.001 \sim 1.008, P = 0.044$),这也被加权中位数和 MR-PRESSO 证实。同样,在验证集中,随机效应逆方差加权法的结果也显示银屑病与 MI 风险呈正相关($OR = 1.006, 95\% CI 1.001 \sim 1.012, P = 0.025$)。在主要分析中,本研究发现无多效性(发现集: $P = 0.157$;验证集: $P = 0.437$)和异质性(发现集: $P = 0.648$;验证集: $P = 0.790$)。漏斗图显示了 SNP 的对称分布(图 2 和图 3)。最后,荟萃分析的结果也保持不变($OR = 1.005, 95\% CI 1.002 \sim 1.008, P < 0.000 1$)。



注:MR Test,孟德尔随机化测试;Inverse variance weighted,逆方差加权法;Simple mode,简单模型法;Weighted median,加权中位数法;Weighted mode,加权模型法。

图2 MR分析的主效应图

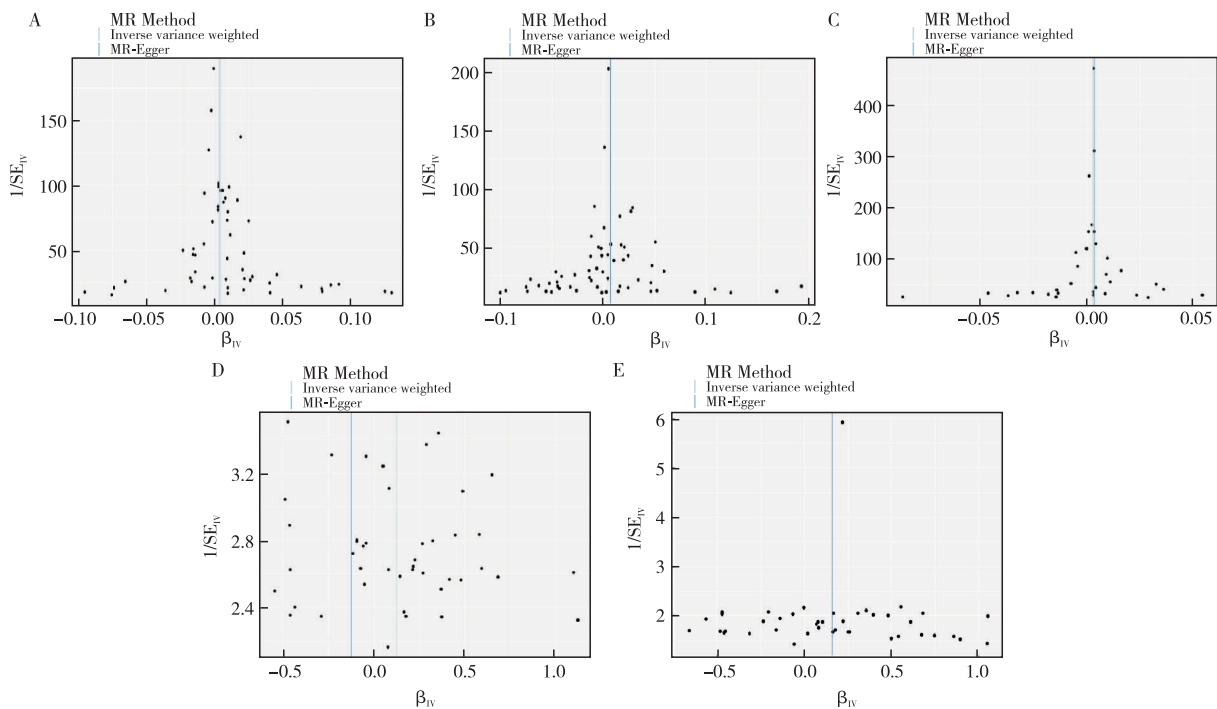
2.2 瘦素作为银屑病和 MI 的中介

逆方差加权法的随机效应模型结果显示,遗传预测的银屑病与瘦素水平有关($\beta = 0.003, SE = 0.001, P = 0.047$),这也得到了 MR-Egger、最大似然以及 MR-PRESSO 法的支持。进一步的结果表明,瘦素水平每增加一个单位,MI 风险增加 13.1% ($OR = 1.131, 95\% CI 1.007 \sim 1.269, P = 0.037$),这也被其他方法确认。此外,在验证集中,遗传预测结果表明,瘦素水平每增加一个单位,MI 风险增加 13% ($OR = 1.173,$

$95\% CI 1.010 \sim 1.362, P = 0.037$)。此外,荟萃分析的结果类似($OR = 1.146, 95\% CI 1.041 \sim 1.251, P < 0.000 1$)。中介分析也无多效性和异质性。漏斗图显示了 SNP 的对称分布(图 2 和图 3)。

3 讨论

本研究中的网络 MR 表明银屑病与 MI 密切相关,且可能通过瘦素介导。因此,强烈建议监测瘦素水平以识别银屑病患者中 MI 的风险。此外,建议开发针对瘦素的药物,以降低 MI 的发病率。



注: MR Method, 孟德尔随机化方法; Inverse variance weighted, 逆方差加权法。

图3 MR分析的漏斗图

既往大量研究肯定了银屑病和 MI 之间的联系^[4-6,8-9,32]。本研究发现,在纳入超过 50 万人的大型队列研究中,对照患者、轻度银屑病患者和接受系统治疗的重度银屑病患者每 1 000 人年的 MI 发病率分别为 3.58、4.04 和 5.13^[34]。这些结果也得到了大量后续研究的确认,所有这些都说明银屑病和 MI 之间关系密切^[5,8-9],这与本研究的 MR 结果一致。事实上,最近发表的两项 MR 研究已证明银屑病与 MI 之间的因果关系^[35-36],特别是提出了银屑病和冠状动脉粥样硬化性心脏病之间的共享遗传结构^[37]。

在中介分析中,本研究还发现了银屑病和瘦素之间的强关联,类似于先前的报告^[16-17]。银屑病是一种慢性炎症性疾病,银屑病患者瘦素水平显著增加。几项观察性调查^[17]将升高的瘦素水平与银屑病的严重程度联系起来。然而,已知的治疗方法似乎并未降低银屑病患者瘦素水平^[15],这表明瘦素可能是银屑病中一个特定的炎症成分。此外,本研究中的 MR 研究还表明,瘦素水平与 MI 强烈相关,这与大多数当前研究的发现一致^[18,20-21]。如在美国第三次国家健康和营养调查中,瘦素浓度增加与美国人 MI 显著相关,独立于传统的心血管疾病危险因素和肥胖状态^[38]。

银屑病增加 MI 风险的原因目前尚不清楚。研究人员发现,与一般人群相比,银屑病患者中传统心血管疾病危险因素的患病率显著更高。在最近的荟萃分析中,Miller 等^[39]报告显示,与无银屑病的个体相比,银屑病患者在心血管代谢疾病方面的比率显著更高。然而,生物拮抗剂如肿瘤坏死因子抑制剂、白细胞介素拮抗剂

等,似乎并未降低银屑病患者 MI 发病率^[13-14]。在一项队列研究^[14]中,接受肿瘤坏死因子抑制剂治疗的银屑病患者与对照组相比,在随访期间 MI 发病率呈下降趋势。然而,考虑到选择偏倚的存在,本研究并不推荐使用生物制剂预防 MI。因此,全身抗炎药物在降低银屑病患者 MI 风险方面的有效性仍存在争议。

瘦素作为一种众所周知的调节体重的脂肪因子,与肥胖相关并发症,特别是心血管疾病有关。升高的瘦素水平同时与银屑病的严重程度和 MI 密切相关^[5,18]。然而,瘦素的具体调节机制目前尚不清楚。人们普遍认为,瘦素主要通过与其受体结合传递信号,也在巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞中表达,因此,瘦素与炎症和内皮细胞功能障碍密切相关,这是动脉粥样硬化的核心^[4]。再次,通过使用包括他汀类药物、二甲双胍、匹格列酮和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在内的药物,降低体重和瘦素水平,也可降低一般人群的 MI 风险,表明瘦素与 MI 之间存在进一步的关系。因此,总体而言,瘦素可能作为遗传预测的银屑病与 MI 之间的潜在中介因素,然而,其他在本网络 MR 中未得到阳性结果的变量,并不一定不是中介因素,需更多的 GWAS 研究证实。

本研究具有以下优势:(1)使用了网络 MR,即使研究中存在相当大异质性,也不会导致估计偏差;(2)本研究中银屑病和 MI 的数据均来自具有最大样本量的 GWAS 研究;(3)使用 Finn 数据库和联合荟萃分析验证了结果,结果的一致确保了本研究的可靠性。然而,本研究也存在局限性:(1)本研究采用的数据是汇总数据,

无法进行银屑病类型的分层分析;(2)由于研究对象为欧洲人群,结果不能推广到其他人群;(3)MI 的发病是一个多因素参与的复杂过程,尽管本研究在中介分析中否认了其他传统心血管危险因素和炎症介质作为中介因素的可能,但仍存在其他未被探讨的中介因素。

总之,本研究表明瘦素可能作为遗传预测的银屑病与 MI 之间的潜在中介因素。因此,应考虑开发针对瘦素信号通路的靶向药物,以降低 MI 风险。

参考文献

- [1] Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281):1301-1315.
- [2] Li DP, Han YX, He YS, et al. A global assessment of incidence trends of autoimmune diseases from 1990 to 2019 and predicted changes to 2040 [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(10):103407.
- [3] Cao F, He YS, Wang Y, et al. Global burden and cross-country inequalities in autoimmune diseases from 1990 to 2019 [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(6):103326.
- [4] Kaleta K, Krupa J, Suchy W, et al. Endothelial dysfunction and risk factors for atherosclerosis in psoriatic arthritis: overview and comparison with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2024 Mar 24. DOI: 10.1007/s00296-024-05556-x.
- [5] Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(6):1345-1350.
- [6] Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U. K [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(3):586-592.
- [7] Reed WB, Becker SW, Rohde R, et al. Psoriasis and arthritis. Clinicopathologic study [J]. *Arch Dermatol*, 1961, 83:541-548.
- [8] Leisner MZ, Lindorff Riis J, Gniadecki R, et al. Psoriasis and risk of myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a population-based follow-up study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(12):2185-2190.
- [9] Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(8):1000-1006.
- [10] Wakkee M, Herings RMC, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(4):962-967.
- [11] Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2):199-204.
- [12] Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10275):754-766.
- [13] González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(10):2402-2411.
- [14] Joel MG. Does biologic treatment of psoriasis lower the risk of cardiovascular events and mortality? A critical question that we are only just beginning to answer [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(1):69-70.
- [15] Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, et al. Effects of treatment for psoriasis on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(2):273-281.
- [16] Kaur S, Zilmer K, Leping V, et al. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(11):1328-1333.
- [17] Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, et al. Serum leptin, resistin, and adiponectin concentrations in psoriasis: a meta-analysis of observational studies [J]. *Dermatology*, 2017, 233(5):378-389.
- [18] Söderberg S, Åhrén B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction [J]. *J Intern Med*, 1999, 246(4):409-418.
- [19] Robati RM, Partovi-Kia M, Haghighatkah HR, et al. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(4):642-648.
- [20] Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F, et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(7):418-425.
- [21] Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(9):1819-1824.
- [22] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19):1925-1926.
- [23] Burgess S, Daniel RM, Butterworth AS, et al. Network Mendelian randomization: using genetic variants as instrumental variables to investigate mediation in causal pathways [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2):484-495.
- [24] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR Statement [J]. *JAMA*, 2021, 326(16):1614-1621.
- [25] Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(12):1341-1348.
- [26] Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10):1121-1130.
- [27] Kilpeläinen TO, Carli JF, Skowronski AA, et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10494.
- [28] Choi J, Shen S. Two-sample instrumental-variables regression with potentially weak instruments [J]. *Stata J*, 2019, 19(3):581-597.
- [29] Xue H, Shen X, Pan W. Causal inference in transcriptome-wide association studies with invalid instruments and GWAS summary data [J]. *J Am Stat Assoc*, 2023, 118(543):1525-1537.
- [30] Liu Z, Ye T, Sun B, et al. Mendelian randomization mixed-scale treatment effect robust identification and estimation for causal inference [J]. *Biometrics*, 2022, 79(3):2208-2219.
- [31] Chen L, Yang H, Li H, et al. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: a Mendelian randomization study [J]. *Hepatology*, 2022, 75(4):785-796.
- [32] Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, et al. Cardiovascular risk in patients with psoriasis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(13):1670-1680.
- [33] Liu X, Li C, Sun X, et al. Genetically predicted insomnia in relation to 14 cardiovascular conditions and 17 cardiometabolic risk factors: a Mendelian randomization study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15):e020187.
- [34] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis [J]. *JAMA*, 2006, 296(14):1735-1741.
- [35] Zhang L, Wang Y, Qiu L, et al. Psoriasis and cardiovascular disease risk in European and East Asian populations: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization analysis [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):421.
- [36] Gao N, Kong M, Li X, et al. The association between psoriasis and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:918224.
- [37] Patrick MT, Li Q, Wasikowski R, et al. Shared genetic risk factors and causal association between psoriasis and coronary artery disease [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6565.
- [38] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(2):234-239.
- [39] Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69(6):1014-1024.