



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250646
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250646
China Journal of General Surgery, 2026, 35(3):488-499.

· 专题研究 ·

外周血白细胞计数与胰腺癌风险因果关联的孟德尔随机化研究

孙晶^{1,2}, 刘雍容², 张欣³, 常婧妤^{1,2}, 周女樱²

(中南大学湘雅三医院 1. 儿科 2. 护理部, 湖南 长沙 410013; 3. 湖南省湘潭市第二人民医院 消化内科, 湖南 湘潭 411100)

摘要

背景与目的: 胰腺癌预后极差, 普通人群缺乏有效筛查手段。循环白细胞作为可及的免疫炎症指标, 其与胰腺癌发病风险的因果关系尚不明确。本研究基于孟德尔随机化 (MR) 方法, 系统评估外周血白细胞绝对计数及其亚型与胰腺癌风险之间的潜在因果关联。

方法: 采用双样本 MR 设计。暴露数据来源于 Blood Cell Consortium 的白细胞总数及 5 种主要亚型 GWAS 汇总数据, 结局数据来源于 FinnGen 第 12 轮胰腺癌 GWAS (欧洲人群), 并在东亚人群 GWAS 数据中进行验证。以逆方差加权法 (IVW) 为主要分析方法, 并结合多变量 MR、反向 MR 及多种敏感性分析评估结果的稳健性。

结果: 单变量 MR 分析显示, 遗传预测的嗜酸性粒细胞计数升高与胰腺癌风险降低相关 (IVW: $OR=0.886$, $95\% CI=0.793\sim0.990$, $P=0.033$), 且在多种方法中方向一致。多变量 MR 分析表明, 在控制其他白细胞亚型后, 该保护效应仍然存在 ($OR=0.848$, $95\% CI=0.723\sim0.995$, $P=0.043$)。反向 MR 未发现胰腺癌对白细胞性状的因果作用。东亚人群验证结果与欧洲人群方向一致。其余白细胞性状未见稳定关联。

结论: 较高的遗传预测嗜酸性粒细胞水平可能与较低胰腺癌发病风险相关。该结果为胰腺癌免疫病因学提供支持, 但尚不足以直接用于临床筛查或干预决策。

关键词

胰腺肿瘤; 白细胞; 嗜酸细胞; 孟德尔随机化分析
中图分类号: R735.9

Peripheral white blood cell counts and pancreatic cancer risk: a Mendelian randomization study

SUN Jing^{1,2}, LIU Yongrong², ZHANG Xin³, CHANG Jingyu^{1,2}, ZHOU Nuying²

(1. Department of Pediatrics 2. Department of Nursing, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Xiangtan, Xiangtan, Hunan 411100, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer has an extremely poor prognosis, and effective screening strategies for the general population are lacking. Circulating white blood cells are accessible immunoinflammatory markers, but their causal relationship with pancreatic cancer risk remains unclear. This study aimed to systematically evaluate the potential causal associations between peripheral white

收稿日期: 2025-11-19; 修订日期: 2026-03-14。

作者简介: 孙晶, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事临床护理方面的研究。

通信作者: 周女樱, Email: 13974866480@163.com

blood cell counts and pancreatic cancer risk using Mendelian randomization (MR).

Methods: A two-sample MR design was applied. GWAS summary statistics for total white blood cell count and five major subtypes were obtained from the Blood Cell Consortium. Pancreatic cancer outcome data were derived from FinnGen release 12 (European population), with additional validation using East Asian GWAS datasets. The inverse-variance weighted (IVW) method was used as the primary analysis, complemented by multivariable MR, reverse MR, and multiple sensitivity analyses.

Results: Univariable MR analysis showed that genetically predicted higher eosinophil count was associated with a lower risk of pancreatic cancer (IVW: $OR=0.886$, 95% $CI=0.793-0.990$, $P=0.033$), with consistent direction across methods. Multivariable MR confirmed that this protective association persisted after adjusting for other leukocyte subtypes ($OR=0.848$, 95% $CI=0.723-0.995$, $P=0.043$). Reverse MR provided no evidence for a causal effect of pancreatic cancer on white blood cell traits. The East Asian validation analysis showed a consistent direction of effect. No robust associations were observed for other leukocyte traits.

Conclusion: Genetically predicted higher eosinophil levels may be associated with a reduced risk of pancreatic cancer. These findings provide supportive evidence for the immunoeiology of pancreatic cancer, but are not yet sufficient for direct clinical application.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Leukocytes; Eosinophils; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌是预后最差的消化系统恶性肿瘤之一,其中胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是最常见的亚型,约占全部胰腺恶性肿瘤的90%以上^[1]。尽管近年来诊疗水平有所进步,但其总体5年相对生存率仍仅约13%^[2];按分期分层,局限期患者5年生存率约为44%,远处转移期仅约3%^[3]。由于胰腺癌起病隐匿、早期特异性症状缺乏,绝大多数患者确诊时已失去根治性手术机会。尽管高危人群监测近年来取得进展,但普通风险、无症状人群仍缺乏公认且适用于大规模推广的筛查策略^[4]。而现有血清标志物如CA19-9,虽具有辅助诊断和动态监测价值,但因存在早期敏感性不足、特异性有限及在Lewis抗原阴性个体中不表达等局限^[5],尚不适合作为普通人群的独立筛查工具。因此,寻找更具生物学合理性、来源稳定且便于规模化检测的外周血指标^[6-7],仍是胰腺癌病因学研究与风险识别中的重要方向。

在肿瘤发生发展的免疫炎症机制背景下,循环白细胞作为反映机体先天性与适应性免疫状态的可行指标,与胰腺癌肿瘤免疫微环境具有多层次的关联。胰腺癌的典型特征之一是免疫抑制性微环境^[8-9],被认为是典型的免疫冷肿瘤,其表现为致密纤维化基质、髓源性抑制细胞(myeloid-

derived suppressor cells, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)富集,以及常伴效应淋巴细胞浸润和功能受限^[10-11]。

然而,局部肿瘤免疫微环境与外周循环免疫系统并非彼此孤立,而是处于持续的双向动态互动之中^[9, 12]。因此,外周血白细胞总数及其主要亚型(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)不仅是临床上易于获取的基础指标,也可能反映机体系统性免疫状态及其与肿瘤微环境的关联。同时考虑到绝对计数表型定义清晰、跨队列可比性较高,且已有成熟的大规模GWAS数据可供利用^[13],以白细胞绝对计数为切入点开展病因学研究,具有方法学上的可行性;但这并不等同于对白细胞功能状态、动态变化或肿瘤组织浸润特征的全面刻画。

在既往临床与流行病学研究中,基于外周血白细胞构建的系统性炎症指标,如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)及系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII),已被多项研究证实提示与胰腺癌预后相关^[14-17]。相比之下,关于外周血白细

胞本身与胰腺癌发病风险之间关系的证据仍然有限且结论不一。例如瑞典AMORIS大型队列研究^[18]发现,基线白细胞计数升高(如 $\geq 10 \times 10^9/L$)与未来胰腺癌风险增加相关,提示慢性炎症可能参与胰腺癌病因过程。而Katzke等^[19]基于前瞻性队列的研究,则未发现循环免疫细胞与远期胰腺癌风险之间存在稳定一致的关联,仅在采血后较短时间窗内发现部分免疫细胞变化,其研究者更倾向于将此解释为潜伏期肿瘤所致的反向因果,而非真正的病因学效应。造成差异的原因可能是多方面的:吸烟、肥胖、糖代谢异常及慢性炎症状态等,它们既是胰腺癌的明确危险因素,同时也能引起循环白细胞水平的生理性波动^[1,18];其次在于研究方法学本身存在局限,单次基线测量本身就难以准确代表长期暴露,例如急性感染或用药对细胞计数的瞬时干扰;而绝对计数、相对比例及复合炎症评分之间并不能简单等同,因为不同研究对白细胞表型的定义并不一致^[16-18]。因此,仅凭传统观察性研究往往难以区分真正的因果关联与混杂偏倚、测量误差及反向因果。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)则是利用与暴露因素稳健相关的遗传变异作为工具变量,能够在一定假设条件下减轻混杂偏倚和反向因果的影响,因而适用于评估可干预表型与疾病结局之间的潜在因果关系^[20]。当前,跨种群的大规模血细胞性状全基因组关联研究已为白细胞总数及主要亚型提供了强有力的遗传工具,使得从遗传流行病学层面系统评估循环白细胞与胰腺癌风险之间的关系成为可能^[13]。基于此,本研究采用双样本MR框架,在欧洲人群中系统评估外周血白细胞总数及其5个主要亚型与胰腺癌发病风险的关系,并通过多变量MR、反向MR及多种稳健性分析进一步检验结果的可靠性;同时,笔者在东亚人群中进行了跨祖源验证。本文的目标是为外周血免疫细胞与胰腺癌风险之间的关系提供遗传流行病学证据,而非直接外推为临床筛查、围手术期风险分层或免疫干预决策依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

循环白细胞性状来源于血细胞联盟(Blood Cell Consortium)发布的多种族/祖源特异血细胞性

状GWAS^[13],该研究整合了563 946例个体的数据。选取六项外周血白细胞性状作为暴露变量,包括嗜碱性粒细胞计数、白细胞总数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数和中性粒细胞计数,在IEU的数据库编号与对应表型如表1所示。

主分析结局数据来源于FinnGen联盟第12轮公开发布的胰腺癌GWAS数据集(finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC),共纳入381 888例欧洲个体。为保证主分析中人群来源的一致性与工具变量外推的可比性,本研究以欧洲人群数据开展双样本MR分析。

此外,为评估主要结果在不同祖源人群中的可重复性,本研究进一步纳入东亚人群公开GWAS数据开展验证分析。验证分析暴露数据来源于Biobank Japan(BBJ)公开可得白细胞计数性状GWAS,验证分析结局数据来源于东亚人群胰腺癌GWAS数据集(ebi-eas-GCST90018673)。各数据集的编号、表型及样本量见表1。

1.2 研究设计

本研究基于双样本MR框架,首先在欧洲人群中采用单变量MR分别评估六项外周血白细胞性状与胰腺癌风险的因果关联,效应值表示为暴露每升高1个标准差所对应的风险变化。随后,为评估主要结果在不同祖源人群中的可重复性,进一步采用东亚人群公开GWAS数据对相应白细胞计数性状与胰腺癌风险的关联进行验证分析,并以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)结果作为主要比较依据。其次,为在高度相关的白细胞亚型中识别其独立效应,研究进一步实施了多变量MR分析^[21],将五个亚型(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)同时纳入模型;值得注意的是,白细胞总数因其近似为各亚型之和,若与组分一并分析将引发严重的多重共线性问题并导致弱工具变量偏倚,故未纳入本模型。最后,为检验因果方向并排除胰腺癌发病导致血常规改变的反向因果关系,本研究进行了反向MR分析,即以胰腺癌作为暴露,以各白细胞性状作为结局。

1.3 工具变量筛选

在双样本MR框架下,依据相关性、独立性与排他性三项核心前提,提取六项白细胞性状中达到全基因组显著的变异($P < 5 \times 10^{-8}$)^[22],同时为

确保工具变量的独立性, 设置 $r^2 < 0.001$ 和 SNP 之间的距离 $> 10\ 000$ kb 的筛选条件进行连锁不平衡筛选。随后完成暴露与结局数据的等位基因统一与方向校准; 对中等频率的回文位点按保守原则剔除。计算每个工具的 F 统计量, 去除 $F \leq 10$ 的弱工具^[23]; 用 Radial MR^[24] 结合 MR-PRESSO^[25] 的方式对 SNP 离群值进行识别与删除, 并运用 NHGRI-EBI

Catalog 数据库去除混杂因素; 在结局侧缺失时, 如存在 $r^2 \geq 0.80$ 的代理变异则予以替换。考虑白细胞分型间相关性, 在后续多变量 MR 中使用去重后的联合工具集评估各分型的独立效应。各暴露最终纳入工具变量的数量、累计解释方差及 F 统计量等特征在结果部分汇总展示。

表1 数据来源
Table 1 Data sources

数据集	编号	表型	样本量
主分析数据集(欧洲人群)	ieu-b-29	嗜碱性粒细胞计数(basophil cell count)	563 946
	ieu-b-30	白细胞总数(white blood cell count)	563 946
	ieu-b-31	单核细胞计数(monocyte cell count)	563 946
	ieu-b-32	淋巴细胞计数(lymphocyte cell count)	563 946
	ieu-b-33	嗜酸性粒细胞计数(eosinophil cell count)	563 946
	ieu-b-34	中性粒细胞计数(neutrophil cell count)	563 946
	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	胰腺恶性肿瘤(malignant neoplasm of pancreas)	381 888
验证分析数据集(东亚人群)	bbj-a-12	嗜碱性粒细胞计数(basophil count)	62 076
	bbj-a-20	嗜酸性粒细胞计数(eosinophil count)	62 076
	bbj-a-36	淋巴细胞计数(lymphocyte count)	62 076
	bbj-a-41	单核细胞计数(monocyte count)	62 076
	bbj-a-44	中性粒细胞计数(neutrophil count)	62 076
	bbj-a-58	白细胞总数(white blood count)	62 076
	ebi-eas-GCST90018673	胰腺癌(pancreatic cancer)	159 700

1.4 敏感性分析

主分析采用乘法随机效应 IVW 估计暴露每升高 1 个标准差所对应的胰腺癌风险, 当四种 MR 分析方法方向一致且 IVW 显著时视为较强证据。为检验稳健性, 同时报告 MR-Egger、加权中位数法(weighted median)、加权众数法(weighted mode) 结果; 异质性的 Cochran's Q (IVW 与 Egger 两版本) 评估; 水平多效性通过 Egger 截距, 并结合 MR-PRESSO 全局检验与离群定位、Radial MR 径向回归识别高影响力工具。因果方向通过 Steiger 检验判定, 并以反向 MR 作为补充验证。

1.5 统计学处理

为评估本研究对各外周血白细胞性状与胰腺癌风险因果效应的检测能力, 采用在线 MR 统计功效计算工具^[26] (<https://sb452.shinyapps.io/power>), 对二分类结局模型进行功效估计。计算时以 FinnGen R12 胰腺癌结局数据的总样本量 381 888 例(病例 3 139 例, 对照 378 749 例)为基础, 显著性水平设为 0.05; 各暴露工具变量对暴露表型的累计解释方

差 (R^2) 取自主分析最终纳入工具变量的汇总结果, 效应大小采用单变量 MR 分析中 IVW 方法的 OR 估计值。统计功效结果在结果部分汇总展示。

2 结果

2.1 遗传工具变量的特征与强度

经全基因组显著性筛选、连锁不平衡剪枝、等位基因统一及离群值处理后, 6 项外周血白细胞性状最终纳入的工具变量数量为 191~487 个(表 2)。这些工具变量对相应暴露表型的累计解释方差约为 3.76%~15.39%。所有保留 SNP 的 F 统计量均 > 10 , 平均 F 统计量范围为 92.11~153.98, 最低 F 统计量范围为 11.20~29.75, 提示本研究主要分析受弱工具偏倚影响的可能性较低。Steiger 方向性检验进一步支持白细胞性状到胰腺癌的因果方向。

2.2 欧洲人群中的单变量 MR 分析

研究分别以六项外周血白细胞性状作为暴露, 评估其每升高 1 个标准差与胰腺癌风险的因果关联(图 1)。总体上, 除嗜酸性粒细胞计数外, 其余性

状的 IVW 估计均未见显著关联。嗜酸性粒细胞计数在 IVW 下呈保护效应 ($OR=0.886$, $95\% CI=0.793\sim 0.990$, $P=0.033$), 方向在 MR-Egger、加权中位数法中得到支持, MR-Egger ($OR=0.793$, $95\% CI=0.640\sim 0.982$, $P=0.034$) 与加权中位数 ($OR=0.831$, $95\% CI=0.692\sim 0.999$, $P=0.048$) 同向。淋巴细胞计

数在加权中位数法中提示保护趋势 ($OR=0.737$, $P=0.038$), 但 IVW 与 MR-Egger 均不显著, 按预设证据标准归为提示性而非稳健关联。其余白细胞性状在各主要方法下均未观察到统计学显著的因果效应。

表 2 各外周血白细胞性状最终纳入工具变量的特征及强度评估

Table 2 Characteristics and strength of instrumental variables for peripheral white blood cell traits

暴露	最终纳入 SNP 数	累计解释方差 $R^2(\%)$	平均 F 统计量	F 统计量范围	Steiger 方向性
嗜碱性粒细胞计数(ieu-b-29)	191	3.76	92.11	29.75~1 207.13	支持
总白细胞计数(ieu-b-30)	466	9.21	105.78	28.22~1 612.01	支持
单核细胞计数(ieu-b-31)	487	15.39	153.98	27.13~4 181.29	支持
淋巴细胞计数(ieu-b-32)	468	9.91	103.89	14.91~2 024.66	支持
嗜酸性粒细胞计数(ieu-b-33)	418	11.19	119.36	27.80~1 601.80	支持
中性粒细胞计数(ieu-b-34)	399	7.72	96.64	11.20~1 488.86	支持

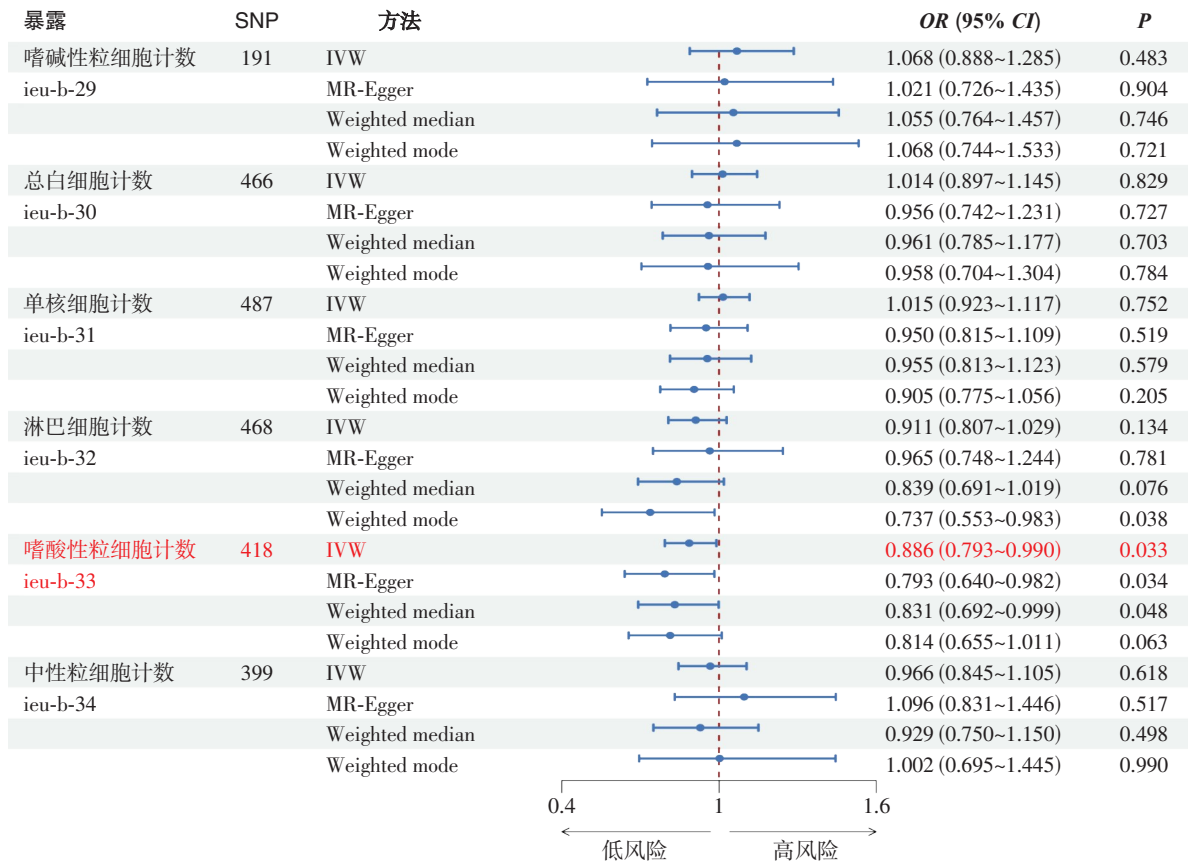


图 1 欧洲人群中 6 项外周血白细胞性状与胰腺癌风险关联的单变量 MR 分析

Figure 1 Univariable MR analysis of six peripheral white blood cell traits and pancreatic cancer risk in Europeans

2.3 东亚人群验证分析

为评估主分析结果在不同祖源人群中的可重复性, 进一步采用东亚人群公开 GWAS 数据开展验证分析, 并以 IVW 结果作为主要比较依据。结果

显示, 6 项白细胞计数性状中, 嗜酸性粒细胞计数在东亚人群中仍呈明显保护效应 ($OR=0.872$, $95\% CI=0.557\sim 0.967$, $P=0.041$), 方向与欧洲人群主分析一致, 其余白细胞性状在东亚人群中的

IVW结果均未观察到统计学显著关联(均 $P>0.05$),各方法的完整验证结果见图2。上述结果提示,嗜

酸性粒细胞计数与胰腺癌风险之间的保护性关联在不同祖源人群中具有一定一致性。

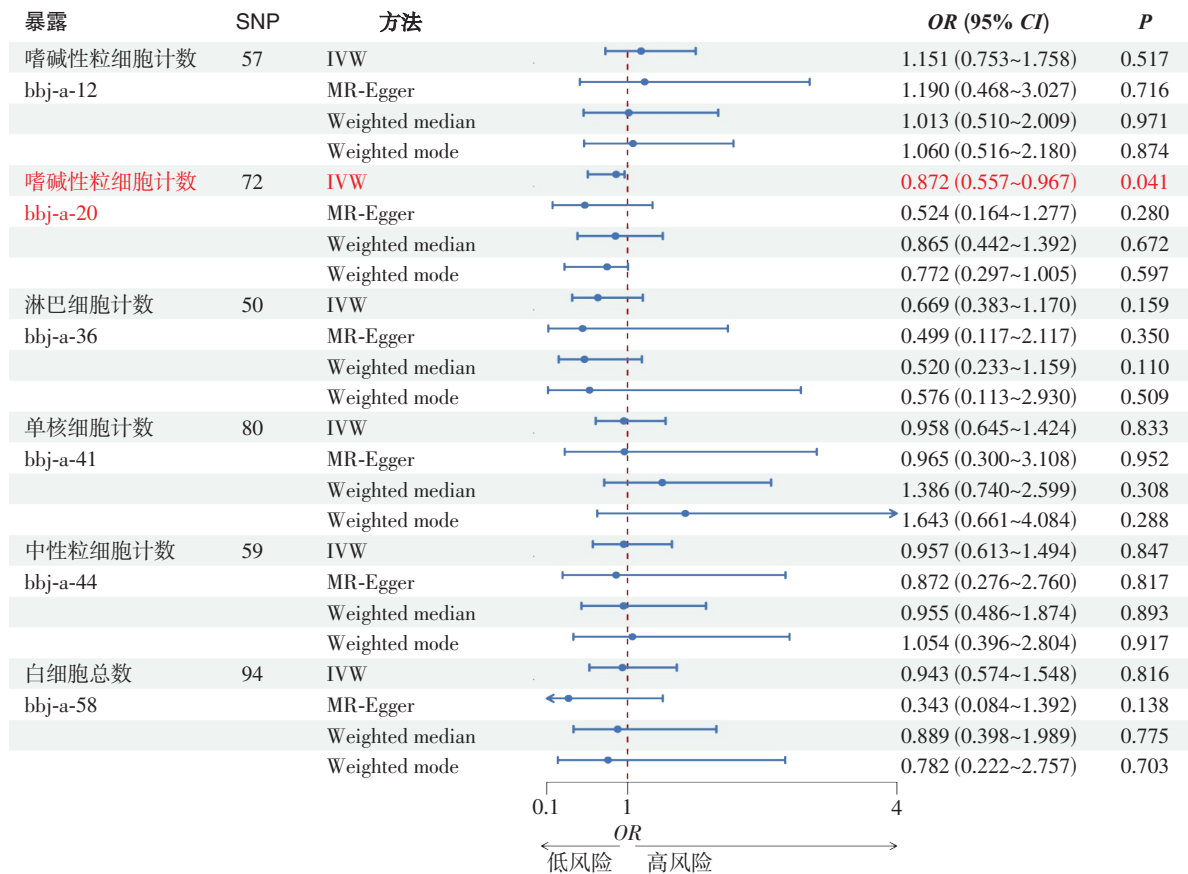


图2 东亚人群中外周血白细胞计数与胰腺癌风险关联的验证分析

Figure 2 Validation analysis of associations between peripheral white blood cell counts and pancreatic cancer risk in East Asians

2.4 反向MR分析

为检验因果方向并排除潜伏期肿瘤导致血常规改变的反向因果,进一步以胰腺癌遗传易感性为暴露、六项白细胞性状为结局开展反向分析。反向IVW结果均未达显著(均 $P>0.05$),未观察到胰腺癌对各白细胞计数的因果效应,支持本研究从白细胞指向胰腺癌的因果方向。

2.5 多变量MR分析

考虑到白细胞各分型间的相关性,为识别亚型对胰腺癌风险的直接效应,在多变量模型中同时纳入五个亚型(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞),未纳入总白细胞计数,以避免共线与条件弱工具(图3A)。结果显示,嗜酸性粒细胞计数的保护效应在多变量条件下仍成立(多变量MR-IVW: $OR=0.848$, $95\% CI=0.723\sim0.995$, $P=0.043$),MR-Egger同向支持

($OR=0.845$, $95\% CI=0.720\sim0.992$, $P=0.039$);其他四个亚型均未见显著直接效应。图3B对单变量与多变量在不同方法下的OR进行汇总,进一步显示嗜酸性粒细胞在两类模型中的方向一致且总体 <1 ,结果提示在控制其他白细胞谱系的共同变异后,嗜酸性粒细胞计数对胰腺癌风险的独立保护作用仍然存在。

2.6 稳健性与敏感性分析

为检验主要结论的可靠性,对显著与提示性关联开展了系统的敏感性评估。异质性检验与水平多效性检验结果见表3。各性状的IVW与MR-Egger Q检验均未提示显著异质性($P>0.05$),Egger截距亦未见定向水平多效性($P>0.05$)。Radial MR与MR-PRESSO全局检验未检出显著离群点,校正后结果与主分析方向一致。Steiger检验支持白细胞性状到胰腺癌的因果方向,反向MR未发现从胰腺

癌指向白细胞计数的效应。综上，嗜酸性粒细胞计数降低胰腺癌风险的结论在多种方法、不同工具集以及双向与多变量框架下均表现出一致性与稳健性，而其余白细胞性状的关联整体不显著或缺乏方法间一致支持。此外，本研究进一步对各暴露与胰腺癌风险关联开展了统计功效评估（表4）。基于 FinnGen R12 胰腺癌结局数据的总样本量 381 888 例（病例 3 139 例，对照 378 749 例），并结

合各暴露工具变量对暴露表型的累计解释方差及单变量 MR 中 IVW 方法的效应估计值进行计算，结果显示，除总白细胞计数外，其余暴露的统计功效均较高，其中嗜酸性粒细胞计数与胰腺癌风险关联的检测功效超过 99.9%。总白细胞计数的统计功效为 65.3%，提示对于更接近于零效应的小效应量，其检测能力相对有限。

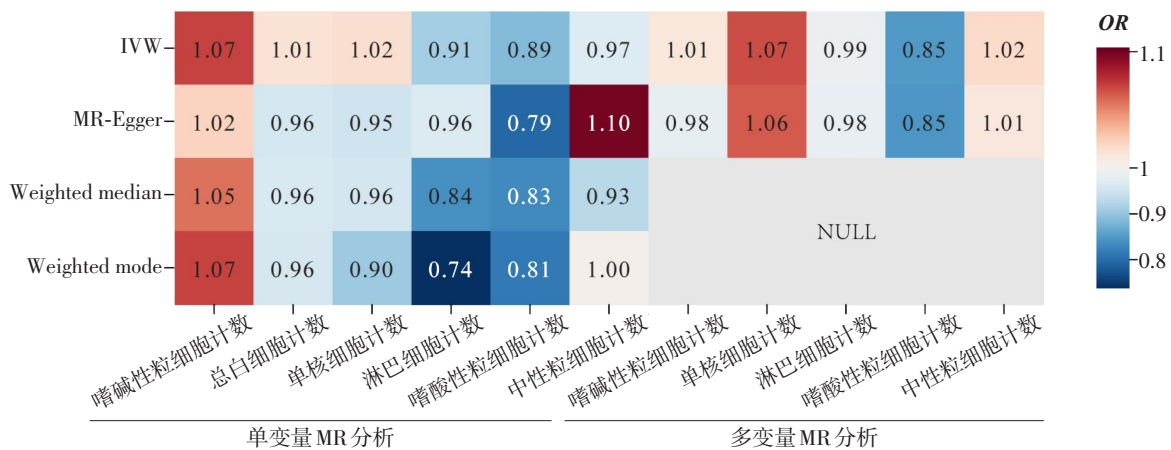
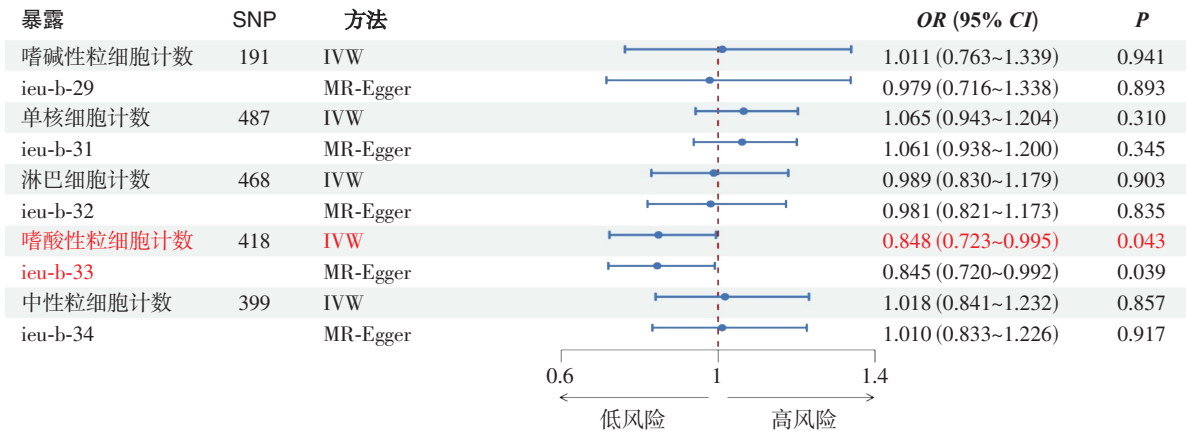


图3 多变量MR与结果汇总 A: 多变量MR分析结果（将嗜碱性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数和中性粒细胞计数同时纳入模型，评估各白细胞亚型与胰腺癌风险的独立关联；总白细胞计数因与各亚型高度相关，未纳入多变量模型）；B: 单变量与多变量MR结果的OR汇总热图（颜色由蓝到红分别表示OR由低到高，灰色区域表示不适用；结果显示，嗜酸性粒细胞计数在单变量与多变量分析中均维持保护方向，提示其与胰腺癌风险之间的负向关联具有一定独立性）

Figure 3 Multivariable MR analysis and summary of results A: Results of the multivariable MR analysis (basophil, monocyte, lymphocyte, eosinophil, and neutrophil counts were simultaneously included in the model to estimate the independent associations of each leukocyte subtype with pancreatic cancer risk; total white blood cell count was excluded due to its high correlation with the subtypes); B: Heatmap summarizing OR from univariable and multivariable MR analyses (colors range from blue to red, representing lower to higher OR values, respectively; gray indicates not applicable; the results show that eosinophil count consistently exhibits a protective direction in both univariable and multivariable analyses, suggesting a partially independent inverse association with pancreatic cancer risk)

表3 敏感性分析结果
Table 3 Results of sensitivity analyses

暴露	异质性检验			水平多效性检验	
	方法	<i>Q</i>	<i>P</i>	截距	<i>P</i>
嗜碱性粒细胞计数(ieu-b-29)	IVW	210.767	0.144	0.001	0.757
	MR-Egger	210.659	0.134		
总白细胞计数(ieu-b-30)	IVW	487.124	0.231	0.002	0.604
	MR-Egger	486.842	0.224		
单核细胞计数(ieu-b-31)	IVW	506.972	0.247	0.003	0.288
	MR-Egger	505.791	0.248		
淋巴细胞计数(ieu-b-32)	IVW	501.800	0.129	-0.002	0.616
	MR-Egger	501.529	0.124		
嗜酸性粒细胞计数(ieu-b-33)	IVW	418.163	0.475	0.004	0.235
	MR-Egger	416.746	0.480		
中性粒细胞计数(ieu-b-34)	IVW	421.602	0.199	-0.003	0.309
	MR-Egger	420.505	0.200		

表4 各外周血白细胞性状与胰腺癌风险MR分析的统计功效

Table 4 Statistical power of MR analyses for associations between white blood cell traits and pancreatic cancer risk

暴露	累计解释方差 R^2 (%)	OR	统计功效(%)
嗜碱性粒细胞计数(ieu-b-29)	3.76	1.068	100.0
总白细胞计数(ieu-b-30)	9.21	1.014	65.3
单核细胞计数(ieu-b-31)	15.39	1.015	90.3
淋巴细胞计数(ieu-b-32)	9.91	0.911	100.0
嗜酸性粒细胞计数(ieu-b-33)	11.19	0.886	100.0
中性粒细胞计数(ieu-b-34)	7.72	0.966	100.0

3 讨论

本研究基于双样本MR、多变量MR及反向MR分析,系统评估了外周血白细胞绝对计数与胰腺癌风险之间的潜在因果关系。结果显示,在6项白细胞性状中,嗜酸性粒细胞计数与胰腺癌风险呈稳定的负向关联,且在控制其他白细胞亚型后方向仍保持一致;反向MR亦未支持由胰腺癌遗传易感性导致白细胞计数变化的反向路径。与此同时,东亚人群验证分析中嗜酸性粒细胞相关效应方向与欧洲人群一致,提示这一关联具有一定跨祖源稳定性。需要强调的是,本研究的贡献主要在于为既有观察关联补充遗传流行病学层面的因果证据,而非提出全新的机制模型或直接建立临床应用场景。

从既往研究基础来看,本研究观察到的嗜酸性粒细胞保护方向具有一定的生物学合理性。现有研究表明,嗜酸性粒细胞并非仅是参与过敏反应的终末效应细胞,还可通过释放颗粒毒性蛋白、

脂质介质及多种趋化因子和细胞因子,并与CD8⁺T细胞、树突状细胞及巨噬细胞发生相互作用,从而参与肿瘤免疫微环境的调控^[27]。在临床层面,部分研究亦提示较高的外周血嗜酸性粒细胞水平或相关指标与胰腺癌患者较好的生存结局相关^[28]。Ohkuma等^[29]在II期可切除胰腺癌患者中发现,较低的嗜酸细胞与淋巴细胞比值与较差预后相关;Ciesielski等^[28]在接受手术治疗的胰腺癌患者中同样观察到,基线外周血嗜酸性粒细胞较高者总体生存更佳。尽管上述研究主要聚焦于预后而非发病风险,但其方向与本研究“较高遗传预测嗜酸性粒细胞水平对应较低胰腺癌风险”的结果基本一致,提示嗜酸性粒细胞相关免疫状态可能并非单纯的伴随性改变,而可能参与胰腺癌发生发展的相关过程。

若将该结果置于胰腺癌特有的免疫生态中理解,则可能更具解释力。胰腺癌最突出的生物学特征之一,是其高度免疫抑制的肿瘤微环境,肿

瘤局部常伴致密纤维化基质，以及免疫抑制性髓系细胞、TAM和Treg富集，而CD8⁺T细胞、树突状细胞及NK细胞等效应性抗肿瘤细胞则浸润不足或功能受限^[30-31]。在这一背景下，嗜酸性粒细胞可能并不只是一个数量信号，而更可能是影响局部免疫平衡的调节者。与胰腺癌中效应淋巴细胞受抑不同，嗜酸性粒细胞在肿瘤微环境中的作用具有双向性，但越来越多的研究认为，其在多种实体瘤中可通过释放颗粒蛋白、分泌趋化因子与细胞因子、促进效应T细胞进入肿瘤组织以及参与血管重塑等方式增强抗肿瘤免疫^[32]。Gandini等^[33]在经典实验研究中指出，活化的嗜酸性粒细胞能够促进肿瘤血管正常化并增强CD8⁺T细胞浸润，从而参与肿瘤排斥反应。尽管这些发现并非全部来源于胰腺癌特异模型，但其所提示的嗜酸性粒细胞参与效应T细胞浸润及肿瘤微环境调控这一生物学过程，与胰腺癌中效应淋巴细胞受抑、髓系细胞占优的免疫格局具有较好的理论契合度。本研究评估的是遗传预测的外周血细胞数量倾向，而非其功能状态或肿瘤组织浸润特征，因此相关机制解释仍需谨慎。

更重要的是，近年来已有胰腺癌特异性研究为嗜酸性粒细胞的潜在抑瘤作用提供了更直接的机制线索。Bhattacharyya等^[34]在胰腺癌模型中证实，肿瘤来源的自毒素（autotoxin, ATX）-溶血磷脂酸信号可抑制CCL11介导的嗜酸性粒细胞募集；在用遗传或药物方式抑制ATX后，肿瘤内嗜酸性粒细胞数量增加，局部肿瘤细胞凋亡增强，肿瘤进展受到抑制。该研究还在人体胰腺癌标本中观察到嗜酸性粒细胞的存在，并提示较高的肿瘤内嗜酸性粒细胞丰度与更长生存相关。这一结果说明，在胰腺癌这一典型免疫抑制性肿瘤中，嗜酸性粒细胞并非完全边缘化的旁观者，而可能参与调节肿瘤局部免疫生态和肿瘤细胞生物学行为。由此看，本研究在人群遗传学层面观察到的负向关联，至少在方向上与胰腺癌的已有组织学和机制研究是相容的。

早期Meta分析^[33]显示，过敏史总体上与胰腺癌风险下降相关，尤其是与特异性相关的过敏表现更为明显；此后PanC4联盟的pooled analysis亦提示，某些过敏史与较低胰腺癌风险相关^[35]。当然，过敏、II型免疫与嗜酸性粒细胞之间并不能简单画等号，且其生物学通路较为复杂，但这些既往观

察结果至少提示，与嗜酸性粒细胞相关的免疫背景，并非只在肿瘤治疗阶段才具有意义，也可能在更早的病因学层面参与风险塑造。换言之，本研究的意义并不在于证明嗜酸性粒细胞必然抑癌，而在于进一步支持某些与嗜酸性粒细胞相关的宿主免疫设定，可能与胰腺癌发生风险有关这一更为克制，也更符合现有证据强度的表述。

本研究同时也提示不同白细胞表型所携带的信息并不等价，这有助于解释为何本研究结果与部分传统观察性研究并不完全一致。既往关于总白细胞计数或NLR、LMR、SII等炎症指标与胰腺癌风险或预后的研究，往往反映的是多种免疫细胞、全身炎症状态及潜伏期肿瘤效应叠加后的混合信号；而MR所评估的则是遗传背景决定的长期平均暴露效应，更接近个体固有的免疫设定^[20]。这也意味着，观察性研究中总白细胞升高提示高风险与本研究中嗜酸性粒细胞较高对应较低风险并不矛盾，因为不同白细胞亚型可能在胰腺癌的病因过程中承担方向相反的作用。值得注意的是，本研究中淋巴细胞计数仅在加权中位数法中达到名义统计学显著，而IVW与MR-Egger结果均未见一致支持，因此更适合被视为提示性信号，而非稳健结论。这一点也提示，对于不同方法得出的差异结果，应予以全面报告和谨慎解释。

需要特别指出的是，本研究虽然在统计学上支持嗜酸性粒细胞与较低胰腺癌风险相关，但其效应量总体较小。单变量IVW的OR为0.886（95%CI=0.793~0.990），多变量MR后效应亦未出现明显放大。这意味着，本研究结果更适合作为病因学线索，而不能被直接解读为具有明确临床决策价值的强效保护因素。换言之，笔者的结果尚不足以支持将嗜酸性粒细胞作为独立的术前筛查指标、围手术期风险分层工具或术后复发预测因子，更不能据此直接推导提高嗜酸性粒细胞即可降低胰腺癌风险之类的干预结论。与其将其夸大为可立即转化的临床指标，不如更审慎地理解为嗜酸性粒细胞相关免疫通路可能值得在未来的多维风险模型与机制研究中进一步考察，但现阶段仍远未达到临床应用门槛。

本研究的主要优势在于：其一，基于大规模GWAS汇总统计数据，采用MR框架，从遗传流行病学层面降低了传统观察性研究中混杂偏倚和反向因果的影响；其二，在单变量分析基础上进一

步纳入多变量MR及反向MR,有助于从相关白细胞亚型中识别嗜酸性粒细胞的相对独立效应,并从不同角度检验因果方向的稳定性;其三,在欧洲人群主分析之外补充了东亚人群验证,使结果不再局限于单一祖源背景,从而在一定程度上增强了结论的外部可参考性。

但本研究的解释边界亦需充分认识。首先,本研究评估的是外周血白细胞绝对计数,而非临床上更常使用的相对比例、复合炎症指标或动态变化趋势,因此其结果更多反映宿主长期免疫设定,而不能替代围手术期血常规评估。其次,遗传工具变量所代理的是数量倾向,而非嗜酸性粒细胞的活化状态、功能亚型、脱颗粒能力、组织归巢或肿瘤内浸润水平,故本研究难以直接回答其具体生物学作用机制。再者,本研究用结局为公开GWAS汇总统计数据,无法进一步按组织学亚型、临床分期、可切除性或复发结局进行分层分析,因此尚不能明确嗜酸性粒细胞相关信号主要作用于胰腺癌发生发展的哪一阶段。最后,尽管本研究已采用多变量MR、MR-Egger、MR-PRESSO、Radial MR、Steiger检验及反向MR等多种策略,对潜在多效性、离群值及因果方向进行了较为系统的控制,且未见明显异常信号,但考虑到吸烟、肥胖及糖代谢异常等已知危险因素可能与白细胞性状共享部分遗传背景,残余多效性仍难完全排除。此外,MR主要估计线性平均效应,无法识别潜在的非线性或阈值关系,这也是基于汇总统计数据的MR研究在因果推断中需要面对的固有局限之一^[36-37]。因此,本研究更适宜被理解为对胰腺癌免疫病因学的补充证据,而非直接的临床应用依据。

综上,本研究支持较高遗传预测嗜酸性粒细胞水平与较低胰腺癌发病风险之间存在方向一致、效应温和的关联,并提示这一信号在控制其他白细胞亚型后仍具有一定独立性,同时在东亚人群中获得了方向一致的外部验证。更稳妥的结论是嗜酸性粒细胞可能是值得进一步研究的胰腺癌免疫病因学线索,而不是现阶段即可直接用于术前风险分层、术后复发预测或围手术期免疫干预的成熟生物标志物。下一步更有价值的工作,应是将遗传学证据与SNP功能注释/共定位分析、数量性状位点证据、单细胞与空间转录组、组织中嗜酸性粒细胞浸润评估以及前瞻性临床队列相结合,

以明确嗜酸性粒细胞相关信号究竟对应何种免疫生物学过程,并判断其是否具有真正的临床转化潜力。

作者贡献声明:孙晶负责研究设计、论文撰写与修改;刘雍容、常婧妤负责数据收集和整理;张欣负责数据分析和论文修改;周女樱负责研究设计、论文指导。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(9):851. doi:10.1001/jama.2021.13027.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.
- [3] Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 322(5):438-444. doi:10.1001/jama.2019.10232.
- [4] Brancato L, Osok D, Van den Bossche L, et al. CA19-9 as a dynamic biomarker for continuous monitoring of therapeutic efficacy in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(24):3902. doi:10.3390/cancers17243902.
- [5] Blackford AL, Canto MI, Dbouk M, et al. Pancreatic cancer surveillance and survival of high-risk individuals[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(8):1087-1096. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1930.
- [6] Singh S, Tang SJ, Sreenarasimhaiah J, et al. The clinical utility and limitations of serum carbohydrate antigen (CA19-9) as a diagnostic tool for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(8):2491-2496. doi:10.1007/s10620-011-1709-8.
- [7] Shen MJ, Jamali A, Katona BW. Challenges of early detection of pancreatic cancer[J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(20):e191942. doi:10.1172/JCI191942.
- [8] Huber M, Brehm CU, Gress TM, et al. The immune microenvironment in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7307. doi:10.3390/ijms21197307.
- [9] Bräutigam K, Skok K, Szymonski K, et al. Tumor immune microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma revisited-Exploring the "Space" [J]. *Cancer Lett*, 2025, 622:217699. doi:10.1016/j.canlet.2025.217699.
- [10] Gong R, Chen Y, Li C, et al. Targeting myeloid cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: from primary tumors to liver metastasis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1555036. doi: 10.3389/fimmu.2025.1555036.

- [11] Li KY, Yuan JL, Trafton D, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma immune microenvironment and immunotherapy prospects[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2020, 6(1): 6–17. doi: [10.1016/j.cdtm.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.01.002).
- [12] Luo W, Wen T, Qu X. Tumor immune microenvironment-based therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: time to update the concept[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 8. doi: [10.1186/s13046-023-02935-3](https://doi.org/10.1186/s13046-023-02935-3).
- [13] Chen MH, Raffield LM, Mousas A, et al. Trans-ethnic and ancestry-specific blood-cell genetics in 746, 667 individuals from 5 global populations[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1198–1213. doi: [10.1016/j.cell.2020.06.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045).
- [14] Markus M, Abendroth A, Nouredine R, et al. Combined systemic inflammation score (SIS) correlates with prognosis in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(2): 579–591. doi: [10.1007/s00432-020-03361-0](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03361-0).
- [15] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):360. doi:[10.1186/s12916-020-01817-1](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1).
- [16] Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:142–146. doi:[10.1016/j.cca.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.008).
- [17] Li M, Li Z, Wang Z, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2022, 22(4): 637–646. doi: [10.1007/s10238-021-00785-x](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00785-x).
- [18] Sollie S, Michaud DS, Sarker D, et al. Chronic inflammation markers are associated with risk of pancreatic cancer in the Swedish AMORIS cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):858. doi:[10.1186/s12885-019-6082-6](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6082-6).
- [19] Katzke VA, Le Cornet C, Mahfouz R, et al. Are circulating immune cells a determinant of pancreatic cancer risk? a prospective study using epigenetic cell count measures[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(12): 2179–2187. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-21-0169](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0169).
- [20] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1):R89–R98. doi:[10.1093/hmg/ddu328](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328).
- [21] Sanderson E, Davey Smith G, Windmeijer F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 713–727. doi:[10.1093/ije/dyy262](https://doi.org/10.1093/ije/dyy262).
- [22] 孙晶, 刘娇艳, 刘雍容, 等. 核磁共振脂质代谢物与胰腺癌风险因果关系的双样本孟德尔随机化分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(7):1440–1450. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.250294](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250294).
- [23] Sun J, Liu JY, Liu YR, et al. A two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between NMR-based lipid metabolites and pancreatic cancer risk[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(7): 1440–1450. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250294](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250294).
- [24] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10):e1003288. doi:[10.1371/journal.pmed.1003288](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003288).
- [25] 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(6):2100. doi: [10.1093/ije/dyy265](https://doi.org/10.1093/ije/dyy265).
- [26] 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]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1196. doi: [10.1038/s41588-018-0164-2](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0164-2).
- [27] Burgess S. Sample size and power calculations in Mendelian randomization with a single instrumental variable and a binary outcome[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(3):922–929. doi:[10.1093/ije/dyu005](https://doi.org/10.1093/ije/dyu005).
- [28] Ghaffari S, Rezaei N. Eosinophils in the tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):551. doi:[10.1186/s12967-023-04418-7](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04418-7).
- [29] Ciesielski W, Kupryś -Lipińska I, Kumor-Kisielewska A, et al. Peripheral eosinophil count may be the prognostic factor for overall survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing surgical treatment[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(11):2596. doi:[10.3390/biomedicines12112596](https://doi.org/10.3390/biomedicines12112596).
- [30] Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, et al. The prognostic impact of eosinophils and the eosinophil-to-lymphocyte ratio on survival outcomes in stage II resectable pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2021, 50(2):167–175. doi:[10.1097/mpa.0000000000001731](https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000001731).
- [31] Ju Y, Xu D, Liao M, et al. Barriers and opportunities in pancreatic cancer immunotherapy[J]. *NPJ Precis. Oncol.*, 2024, 8: 199. doi: [10.1038/s41698-024-00681-z](https://doi.org/10.1038/s41698-024-00681-z).
- [32] Joseph AM, Al Aiyan A, Al-Ramadi B, et al. Innate and adaptive immune-directed tumour microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1323198. doi: [10.3389/fimmu.2024.1323198](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1323198).
- [33] Grisaru-Tal S, Itan M, Klion AD, et al. A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(10): 594–607. doi:[10.1038/s41568-020-0283-9](https://doi.org/10.1038/s41568-020-0283-9).
- [34] Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, et al. Allergies and the risk

- of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(8):1908–1916. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0119.
- [34] Bhattacharyya S, Oon C, Diaz L, et al. Autotaxin-lysolipid signaling suppresses a CCL11-eosinophil axis to promote pancreatic cancer progression[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(2):283–298. doi:10.1038/s43018-023-00703-y.
- [35] Olson SH, Hsu M, Satagopan JM, et al. Allergies and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium[J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(5): 691–700. doi:10.1093/aje/kwt052.
- [36] Cupido AJ, Zhou MQ, Lusi AJ, et al. Specific approaches and limitations in (multi)-omic Mendelian randomization[J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(10):100619. doi:10.1016/j.jlr.2024.100619.
- [37] Lovegrove CE, Howles SA, Furniss D, et al. Causal inference in health and disease: a review of the principles and applications of Mendelian randomization[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(11): 1539–1552. doi:10.1093/jbmr/zjae136.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:孙晶,刘雍容,张欣,等.外周血白细胞计数与胰腺癌风险因果关联的孟德尔随机化研究[J].中国普通外科杂志,2026,35(3):488–499. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250646

Cite this article as: Sun J, Liu YR, Zhang X, et al. Peripheral white blood cell counts and pancreatic cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(3):488–499. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250646

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕四个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件, 以分析为目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等) 应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部