



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260295

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260295

China Journal of General Surgery, 2026, 35(8):1643-1653.

· 临床研究 ·

基于多祖源孟德尔随机化分析的血液金属与胰腺癌风险因果关联研究

袁挺¹, 严安², 邓小娴³, 阳丽虹³

(中南大学湘雅三医院 1. 健康管理医学中心 2. 肝胆胰外II科 3. 手术中心, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 胰腺癌(PC)预后差, 针对其潜在可干预危险因素的病因学证据仍较有限。血液金属参与氧化应激、代谢调控和免疫反应等多种生物学过程, 但其与PC风险之间的因果关系尚不明确。本研究基于多祖源孟德尔随机化(MR)框架, 系统评估42种血液金属水平与PC风险之间的潜在因果关联。

方法: 以东亚人群42种血液金属水平的全基因组关联研究(GWAS)汇总数据作为暴露数据, 在3套PC GWAS数据中开展两样本MR分析, 包括2套东亚人群数据和1套欧洲人群数据。采用逆方差加权法(IVW)进行主要分析, 并以MR-Egger、weighted median和weighted mode作为补充分析。进一步对42种金属在3套PC GWAS数据中的IVW效应估计进行随机效应Meta分析, 并采用Bonferroni校正和Benjamini-Hochberg错误发现率(FDR)方法进行多重比较校正。通过异质性检验、水平多效性检验、离群值分析、留一法及Steiger方向性检验评价结果稳健性, 并采用MRlap评估东亚人群暴露与结局GWAS数据潜在样本重叠对MR估计的影响。

结果: 血浆铁在3套PC GWAS数据中均与PC风险呈方向一致的正向关联, 均达到名义统计学显著水平。随机效应Meta分析显示, 遗传预测的血浆铁水平升高与PC风险增加显著相关(合并 $OR=1.195$, $95\% CI=1.089\sim1.311$, $P=1.73\times10^{-4}$), 且经42项Bonferroni校正后仍具有统计学意义(校正 $P=0.007$; FDR校正 $P=0.007$), 队列间未见显著异质性($I^2=0\%$)。血浆铜的跨队列Meta分析达到名义统计学显著, 并通过FDR校正(FDR校正 $P=0.042$), 但未通过Bonferroni校正(Bonferroni校正 $P=0.085$)。血浆铁的敏感性分析未发现明显的定向水平多效性、工具变量异质性、离群值或单一单核苷酸多态性驱动总体效应的证据, Steiger检验支持血浆铁至PC风险的因果方向。

结论: 多祖源、多金属MR分析提示, 遗传预测的较高血浆铁水平与PC风险增加存在潜在因果关联, 且该关联在跨队列Meta分析及严格多重比较校正后仍保持稳健。结果提示铁稳态可能参与PC发生的病因学过程, 为进一步开展相关机制及风险干预研究提供了遗传学线索。

关键词

胰腺肿瘤; 血浆铁; 铁稳态; 跨祖源分析; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.9

收稿日期: 2026-05-27; 修订日期: 2026-08-21。

作者简介: 袁挺, 中南大学湘雅三医院主治医师, 主要从事胰腺癌基础及临床方面的研究。

通信作者: 阳丽虹, Email: 18507310218@163.com

A causal association study of blood metals and pancreatic cancer risk based on multi-ancestry Mendelian randomization analysis

YUAN Ting¹, YAN An², DENG Xiaoxian³, YANG Lihong³

(1. Health Management Medical Center 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery II 3. Surgical Center, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer (PC) has a poor prognosis, and etiological evidence regarding potentially modifiable risk factors remains limited. Blood metals are involved in oxidative stress, metabolic regulation, and immune responses, but their causal relationships with PC risk remain unclear. This study aimed to systematically evaluate the potential causal associations between 42 blood metal traits and PC risk using a multi-ancestry Mendelian randomization (MR) framework.

Methods: Genome-wide association study (GWAS) summary statistics for 42 blood metal traits in East Asian populations were used as exposure data. Two-sample MR analyses were conducted using three PC GWAS datasets, including two East Asian datasets and one European dataset. The inverse-variance weighted (IVW) method was used as the primary analysis, with MR-Egger, weighted median, and weighted mode as complementary approaches. IVW estimates for all 42 metals across the three PC GWAS datasets were subsequently combined using random-effects meta-analysis. Multiple testing was addressed using Bonferroni and Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) correction. Heterogeneity, horizontal pleiotropy, outliers, leave-one-out analyses, and Steiger directionality testing were performed to assess robustness. MRlap was further used to evaluate the potential impact of sample overlap between the East Asian exposure and outcome GWAS datasets.

Results: Plasma iron showed directionally consistent positive associations with PC risk across all three PC GWAS datasets and reached nominal statistical significance in each dataset. Random-effects meta-analysis demonstrated that higher genetically predicted plasma iron levels were significantly associated with increased PC risk (pooled $OR=1.195$, 95% $CI=1.089-1.311$, $P=1.73\times 10^{-4}$). This association remained significant after Bonferroni correction for 42 comparisons (adjusted $P=0.007$; FDR-adjusted $P=0.007$), with no significant between-dataset heterogeneity ($I^2=0\%$). Plasma copper showed a nominally significant meta-analytic association and remained significant after FDR correction (FDR-adjusted $P=0.042$), but not after Bonferroni correction (Bonferroni-adjusted $P=0.085$). Sensitivity analyses revealed no substantial evidence of directional horizontal pleiotropy, instrumental heterogeneity, outlier-driven effects, or single-variant-driven associations for plasma iron, and Steiger testing supported the direction from plasma iron to PC risk.

Conclusion: This multi-ancestry, multi-metal MR study provides genetic evidence supporting a potential causal association between higher genetically predicted plasma iron levels and increased PC risk. The association remained robust across outcome datasets and after stringent multiple-testing correction, suggesting that iron homeostasis may contribute to the etiology of PC and warranting further mechanistic and risk-intervention studies.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Plasma Iron; Iron Homeostasis; Multi-Ancestry Analysis; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 的全球疾病负担持续加重, 其发病率和病死率呈同步上升趋势, 且5年生存率仍居于实体肿瘤中最低水平, 反映出目前在一级预防和早期病因识别方面仍存在显著不足^[1]。最新的全球癌症统计及循证医学综述^[2]进一步指出, 尽管系统治疗取得了一定进展, 但关于可干预暴露因素的病因学证据仍然匮乏, 用于早期预警的可靠体液生物标志物亦未达成共识。在临床实践层面, 欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 近年更新的指南^[3-4]中强调, 目前尚缺适用于人群筛查与早期诊断的有效生物标志物, 因此, 明确病因学线索对风险分层和早期干预策略具有关键意义。

血液中的金属及微量元素 (如铁、铜、锌、硒、镉等) 参与调控氧化还原稳态、DNA 修复、免疫应答及代谢网络等多个生理过程, 因此长期以来被视为癌症易感性及诊断/预后标志物的潜在来源^[5-7]。在PC研究中, 近期一项基于病例对照设计的分析^[6]显示, PC患者全血铬、铜水平及铜/锌比值显著高于对照组, 提示这些指标可能具备疾病鉴别能力; 在预后方面, 治疗期间的血清硒、锌水平下降与不良生存结局相关, 表明金属稳态变化可能具有疾病监测与预后评估价值^[8]。此外, 以趾 (指) 甲金属作为中长期体内暴露标志物的研究^[9-10]亦发现, 砷、镉、铅水平升高与PC风险增加相关, 而镍在某些研究^[11]中则显示出相反趋势。时间序列分析进一步提示, 趾甲金属浓度受疾病进展影响较小, 或可作为既往暴露的可靠替代指标。综上所述, 金属元素在PC中既可能作为生物标志物, 也与肿瘤发生发展的不同生物学过程相关。

但是, 现有的观察性研究在具体金属与PC关联的方向和效应大小方面仍存在不一致。这种矛盾尤其体现在以下几个方面: 一方面, 多项回顾性与环境流行病学研究与最新Meta分析^[12]显示, 镉暴露与PC风险升高显著相关[合并比值比 (OR) 呈正向, 且存在剂量反应关系]; 而硒则在多项综述和Meta分析^[13]中显示出保护效应 (较高摄入或水平与较低风险相关), 但不同人群和研究设计之间存在较大异质性; 关于铜与锌^[14], 自早期研究至今已在多个癌种中显示出诊断或预后意义, 然而其在PC中的因果作用仍未明确^[15-16]。此外, 最新的前瞻性嵌套病例对照研究^[17]提示, 在发病前

测量的全血镉、铜等金属水平与后续PC风险之间存在方向不一的关联, 凸显了研究结果对测量时间窗、样本来源及混杂因素校正的敏感性。而这些矛盾可能源于吸烟、饮酒或肥胖/代谢状态等残余混杂、暴露测量的不精确性以及生物样本与表型定义的异质性。因此, 为进一步厘清金属暴露与PC之间的因果关系, 亟须采用能够减少上述偏倚的因果推断框架。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 利用与暴露稳健相关的遗传变异作为工具变量, 能在满足核心假设的前提下同时减少未观测混杂与逆向因果的干扰, 已成为环境/营养暴露研究的重要因果推断工具。近年来, MR方法已逐步应用于PC危险因素、代谢特征及相关分子表型的因果推断研究^[18-19]。血液金属全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 为多种金属提供了可重复的遗传工具, 基于此, 研究设计了两样本MR分析框架, 以42种血液金属水平为暴露^[15], 分别在3套PC GWAS数据 (2套东亚数据、1套欧洲数据) 中开展因果效应评估, 并进一步对全部42种金属的逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 效应估计进行跨队列Meta分析, 通过Bonferroni校正及错误发现率 (false discovery rate, FDR) 多重比较校正控制假阳性风险, 从而系统评价血液金属水平与PC风险之间的潜在因果关联及其跨人群的一致性。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究采用公开可获取的GWAS汇总统计数据, 具体见表1。暴露变量为东亚人群的42种血液金属水平 (GCST90100517-GCST90100558), 样本量为1 798人。结局为PC风险, 其汇总数据来源于3套PC GWAS数据集: 2套东亚数据 (ebi-a-GCST90018673, $n=159\ 700$; bbj-a-140, $n=196\ 187$) 与1套欧洲数据 (ukb-saige-157, $n=393\ 961$)。

1.2 研究设计

本研究基于两样本MR框架, 旨在系统评估42种血液金属水平与PC风险之间的因果关系。分别在3套PC GWAS数据中逐一进行因果效应估计, 以IVW估计作为主要因果效应评价依据, MR-Egger、weighted median和weighted mode主要用

于评价不同模型假设下效应方向及结果的一致性。各单独结局 GWAS 数据中的 $P<0.05$ 判定为名义统计学显著，主要统计推断则基于后续跨队列 Meta 分析及多重比较校正结果。为避免仅根据单队列 P 值筛选阳性暴露所可能引入的选择偏倚，本研究对全部 42 种血液金属在 3 套 PC GWAS 数据中的 IVW 效应估计进行跨队列 Meta 分析，并以跨队列合并效应作为主要统计推断依据。考虑到不同结局 GWAS 数据在祖源构成及研究设计方面存在差异，

Meta 分析采用随机效应模型计算合并 OR 值及其 95% CI ，并通过 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量评价队列间异质性。鉴于本研究同时检验 42 种金属暴露，为控制多重比较导致的 I 类错误，对 42 个跨队列 Meta 分析 P 值采用 Bonferroni 方法进行校正，主要显著性阈值设定为 $P<0.05/42$ ，即 $P<1.19 \times 10^{-3}$ ；同时采用 Benjamini-Hochberg 方法计算 FDR 校正 P 值作为补充。各单独队列的效应方向及统计学结果主要用于评价跨人群一致性。

表 1 GWAS 数据来源
Table 1 Sources of GWAS data

数据编号	数据名称	样本量	人群	PMID
GCST90100517-GCST90100558	42 种血液金属水平	1 798	东亚	35501403
ebi-a-GCST90018673	PC	159 700	东亚	34594039
bbj-a-140	PC	196 187	东亚	32514122
ukb-saige-157	PC	393 961	欧洲	33568819

1.3 工具变量筛选

工具变量的筛选严格遵循 MR 的三项核心假设，即工具变量与暴露的相关性、与混杂因素的独立性以及对结局影响的排他性。具体筛选流程如下：首先，从各血液金属的 GWAS 数据中选取单核苷酸多态性 (SNP) 作为候选工具变量，考虑到血液金属暴露 GWAS 样本量相对有限，严格采用传统全基因组显著性阈值 $P<5 \times 10^{-8}$ 时可获得的独立工具变量数量明显减少，为兼顾工具变量数量与统计效能，采用提示性显著性阈值 $P<1 \times 10^{-5}$ 。为消除连锁不平衡导致的冗余信号，所有工具变量均基于暴露来源人群的祖源背景进行连锁不平衡筛选（即东亚人群暴露统一使用 EAS 参考面板，筛选条件为 $r^2<0.001$ ，遗传窗口距离为 10 000 kb），以保留相互独立的代表性位点。在此基础上，计算每个工具变量的 F 统计量，排除 $F \leq 10$ 的弱工具，确保所选工具具有较强的解释力。 F 统计量根据 SNP 与暴露的效应估计值及标准误计算，用于评价工具变量强度。各金属暴露最终纳入的 SNP 数量及 F 统计量范围均进行系统汇总（表 2）。在协调暴露与结局数据时，对所有工具变量的效应等位基因进行统一校对和方向对齐。针对无法确定链方向的回文位点，若其中间等位基因频率处于模糊区间，则予以保守剔除。对于结局 GWAS 数据中缺失或无法可靠协调的工具位点予以剔除，因此不同结局数据中最终进入 MR 分析的 SNP 数量可能

略有差异。为降低潜在多效性偏倚，进一步通过公开表型数据库检索候选工具变量是否与已知混杂因素（如吸烟、肥胖、糖代谢异常等）存在全基因组显著关联，如有发现则予以剔除。在跨祖源分析中，SNP-暴露关联效应及 F 统计量均来源于东亚血液金属暴露 GWAS 数据；欧洲 PC GWAS 数据仅提供 SNP-结局关联效应，因此工具变量强度评价仍以东亚血液金属暴露 GWAS 数据为依据。

1.4 敏感性与稳健性评估

为评估因果关系的稳健性，本研究系统开展了多维度敏感性分析。工具变量的异质性通过 Cochran's Q 统计量在 IVW 与 MR-Egger 框架下进行检验，若 $P>0.05$ ，表明研究工具变量不存在异质性。水平多效性评估采用 MR-Egger 截距检验结合 MR-PRESSO 全局检验共同完成。MR-Egger 截距 $P<0.05$ 提示可能存在定向水平多效性；MR-PRESSO 用于识别潜在水平多效性及离群工具变量，并在检测到离群位点时评价其对因果效应估计的影响，同时采用离群检验 (RadialMR) 辅助识别可能对总体效应产生过度影响的离群工具变量。留一法分析通过逐一剔除各工具变量以验证 MR 效应估计的稳定性^[20]，同时通过 Steiger 方向性检验比较遗传工具对暴露和结局的解释程度，以评价从暴露到 PC 这一因果方向的合理性。此外，为评价潜在血液金属暴露-PC 结局样本重叠及相关偏倚对 MR 结果的影响，本研究进一步采用 MRlap 框架进行敏感性

分析。MRlap 基于跨性状连锁不平衡得分回归 (linkage disequilibrium score regression, LDSC) 截距评估暴露与结局 GWAS 数据之间潜在样本重叠所产生的相关性, 并综合考虑弱工具变量偏倚及 winner's curse 等因素, 对常规 MR 效应进行校正。

通过比较常规 MR 估计与 MRlap 校正后估计的差异, 评价潜在样本重叠是否对主要结果产生实质性影响。欧洲 PC GWAS 数据由于与血液金属暴露 GWAS 数据来自不同祖源人群, 未纳入该项 MRlap 样本重叠评估。

表2 42种血液金属暴露的工具变量特征
Table 2 Characteristics of instrumental variables for the 42 blood metal traits

血液金属暴露	GWAS数据编号	最终纳入 SNP 数	F 统计量范围	血液金属暴露	GWAS数据编号	最终纳入 SNP 数	F 统计量范围
血清铝	GCST90100517	6	19.53~26.93	血浆铝	GCST90100538	3	21.17~36.96
血清砷	GCST90100518	5	17.68~24.98	血浆砷	GCST90100539	4	20.71~31.41
血清钡	GCST90100519	8	19.19~24.45	血浆钡	GCST90100540	9	22.89~29.79
血清钙	GCST90100520	14	19.49~31.03	血浆钙	GCST90100541	6	20.38~31.59
血清镉	GCST90100521	7	17.29~22.13	血浆镉	GCST90100542	7	21.85~33.06
血清钴	GCST90100522	9	19.90~26.06	血浆钴	GCST90100543	6	18.64~27.16
血清铬	GCST90100523	11	20.15~30.31	血浆铬	GCST90100544	6	20.60~37.18
血清铜	GCST90100524	13	18.34~41.00	血浆铜	GCST90100545	11	16.69~23.55
血清铁	GCST90100525	10	19.41~28.63	血浆铁	GCST90100546	6	19.38~34.17
血清镁	GCST90100526	4	22.43~25.97	血浆镁	GCST90100547	2	22.11~31.16
血清锰	GCST90100527	7	21.51~24.76	血浆锰	GCST90100548	8	21.15~28.13
血清钼	GCST90100528	18	18.77~30.79	血浆钼	GCST90100549	3	21.55~28.66
血清镍	GCST90100529	14	19.41~25.69	血浆镍	GCST90100550	10	21.39~35.54
血清铅	GCST90100530	11	19.18~26.62	血浆铅	GCST90100551	7	16.96~25.90
血清铷	GCST90100531	10	19.89~25.88	血浆铷	GCST90100552	5	18.88~31.50
血清硒	GCST90100532	13	17.69~25.39	血浆硒	GCST90100553	10	21.05~32.15
血清锡	GCST90100533	8	14.42~17.29	血浆锡	GCST90100554	3	21.54~26.06
血清锶	GCST90100534	11	16.90~28.20	血浆锶	GCST90100555	5	21.74~30.04
血清钛	GCST90100535	8	19.51~26.91	血浆钛	GCST90100556	11	21.68~38.32
血清钒	GCST90100536	10	18.90~28.80	血浆钒	GCST90100557	4	22.48~40.20
血清锌	GCST90100537	10	18.78~24.14	血浆锌	GCST90100558	5	22.48~30.43

2 结 果

2.1 血液金属水平与PC风险的MR分析

在3套结局 (东亚 ebi-a-GCST90018673、东亚 bbj-a-140、欧洲 ukb-saige-157) 中, 研究分别对42种血液金属水平进行了单变量两样本MR分析。结果的整体分布如图1所示。图1A以环状热图形式呈现了各金属在3套结局及4种MR分析方法下的P值, 图1B则以热图展示了相应的OR值。从全局视角观察, 大多数血液金属未显示出稳定一致的因果关联。部分在单个或多个结局GWAS数据中呈现名义统计学显著或效应方向一致的金属进一步列于图1C, 以展示其跨队列效应特征。值得关注的是, 血浆铁水平在3套数据中均呈现方向一致的正向关联 ($OR>1$), 且均达到名义统计学显

著水平 ($P<0.05$)。具体而言, 血浆铁在东亚数据集 ebi-a-GCST90018673 中的 IVW OR 为 1.240 (95% $CI=1.032\sim1.491$, $P=0.022$), 在东亚数据集 bbj-a-140 中为 1.252 (95% $CI=1.031\sim1.522$, $P=0.024$), 在欧洲数据集 ukb-saige-157 中亦呈现相似趋势 ($OR=1.149$, 95% $CI=1.010\sim1.307$, $P=0.035$)。此外, 血浆铜在 bbj-a-140 中显示出风险升高信号 ($OR=1.264$, 95% $CI=1.043\sim1.532$, $P=0.017$), 而血清镍仅在 ukb-saige-157 中表现出风险降低趋势 ($OR=0.793$, 95% $CI=0.654\sim0.962$, $P=0.019$)。鉴于单个队列中的名义显著性不足以控制42种暴露同时检验所带来的多重比较问题, 因此不再依据“共同阳性暴露”标准对金属进行预筛选, 而是将全部42种金属纳入后续跨队列Meta分析及多重比较校正。

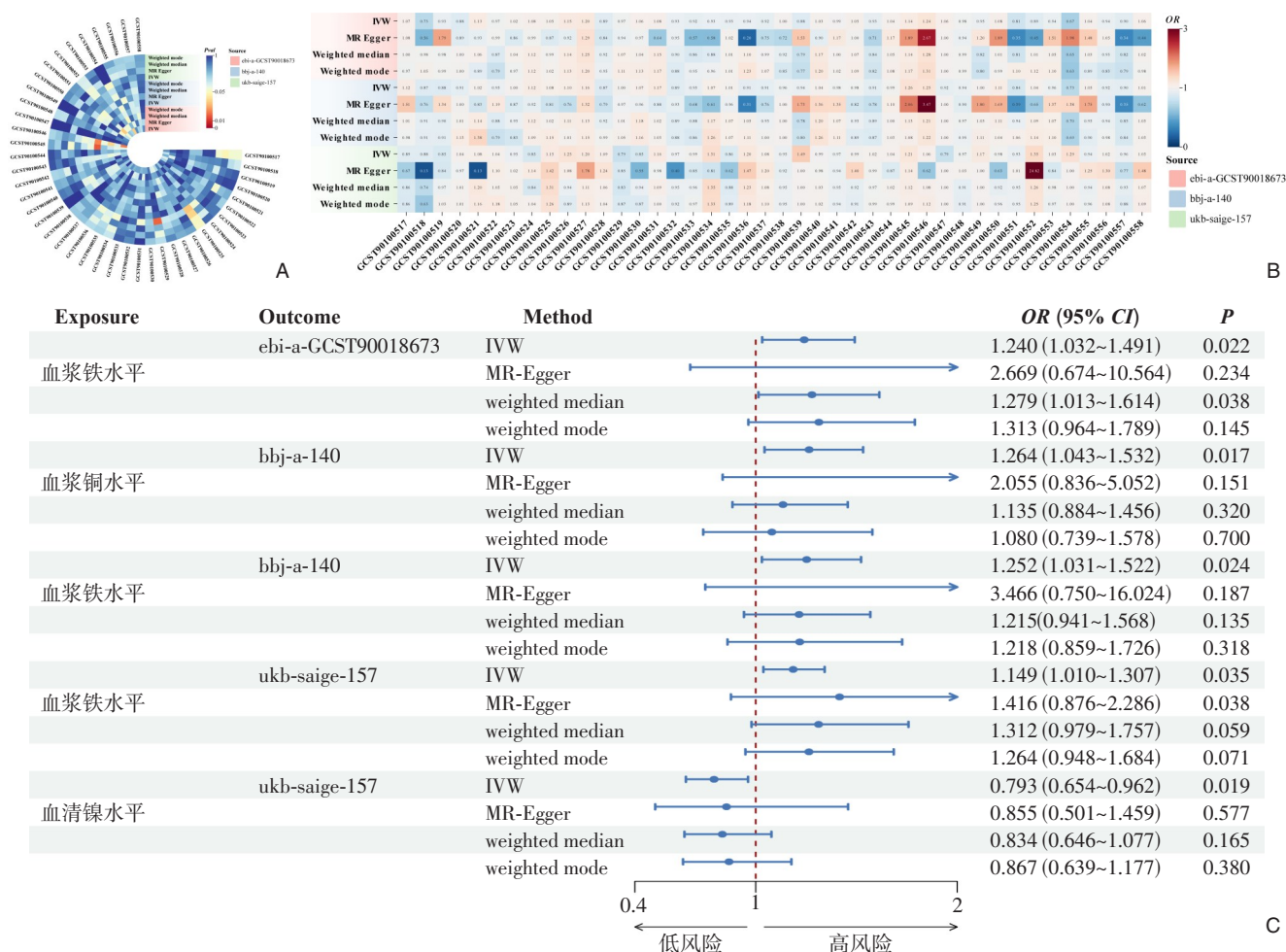


图1 血液金属与PC风险的两样本MR分析全景图 A: 环状热图展示42种金属在3套PC GWAS数据及4种MR分析方法下的P值, 红色表示结果显著 ($P<0.05$); B: 热图展示相应OR值, 红色表示风险增高 ($OR>1$), 蓝色表示风险降低 ($OR<1$); C: 森林图展示具有代表性的名义显著或跨队列效应方向一致的金属在不同PC GWAS数据中的IVW效应估计

Figure 1 Overview of two-sample Mendelian randomization analyses of blood metal traits and pancreatic cancer risk A: Circular heatmap showing P values for 42 blood metal traits across three pancreatic cancer GWAS datasets and four MR methods, and the red indicates nominal statistical significance ($P<0.05$); B: Heatmap showing the corresponding OR, and the red indicates increased risk ($OR>1$), whereas the blue indicates decreased risk ($OR<1$); C: Forest plot showing IVW effect estimates for representative metal traits with nominal statistical significance or consistent effect directions across outcome datasets

2.2 42种血液金属的跨队列Meta分析及多重比较校正

为获得各金属与PC风险的总体效应并控制多重比较所导致的假阳性风险, 本研究进一步对全部42种血液金属在3套PC GWAS数据中的IVW效应估计分别进行跨队列Meta分析。随后对42个Meta分析P值进行Bonferroni校正, 并采用Benjamini-Hochberg FDR校正作为补充。随机效应Meta分析显示, 血浆铁与PC风险的跨队列关联最为显著, 合并OR为1.195 (95% CI=1.089~1.311, $P=1.73 \times 10^{-4}$) (图2)。该P值低于预设的Bonferroni

显著性阈值 1.19×10^{-3} , 经42项检验校正后仍具有统计学意义 (Bonferroni校正 $P=0.007$; FDR校正 $P=0.007$)。因此, 血浆铁是42种金属中唯一通过严格Bonferroni多重比较校正的暴露。此外, 血浆铜的跨队列Meta分析达到名义统计学意义 ($P=0.002$), 并通过FDR校正 (FDR校正 $P=0.042$), 但未通过Bonferroni校正 (Bonferroni校正 $P=0.085$), 因此将其视为次要的提示性关联。血浆铅的Meta分析亦达到名义显著水平 ($P=0.038$), 但未通过Bonferroni或FDR校正。其余金属均未在多重比较校正后达到统计学意义 (表3)。血浆铁的队列间

异质性较低, Cochran's Q 检验未发现显著异质性 ($Q=0.74$, $P=0.69$), $I^2=0\%$, 提示 3 个结局 GWAS 数据中的效应估计具有较好的一致性。结合 3 套结局中均为正向的单队列效应以及 Bonferroni 校正后仍显著的跨队列总体效应, 进一步支持血浆铁与 PC 风险正向关联的稳健性。

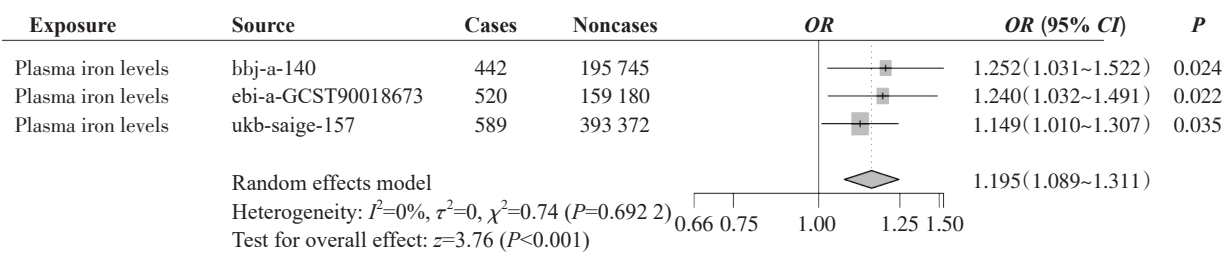


图2 血浆铁水平与PC风险的跨队列 Meta 分析
Figure 2 Meta-analysis of the association between plasma iron levels and PC risk

表3 42种血液金属跨队列 Meta 分析及多重比较校正结果
Table 3 Meta-analysis and multiple-testing correction of associations between 42 blood metal traits and PC risk

血液金属暴露	Meta 分析 P	Bonferroni 校正 P	FDR 校正 P	血液金属暴露	Meta 分析 P	Bonferroni 校正 P	FDR 校正 P
血浆铝	0.471	1	0.878	血清铝	0.413	1	0.878
血浆砷	0.498	1	0.878	血清砷	0.303	1	0.878
血浆钡	0.939	1	0.986	血清钡	0.137	1	0.828
血浆镉	0.848	1	0.962	血清镉	0.457	1	0.878
血浆钙	0.679	1	0.901	血清钙	0.384	1	0.878
血浆铬	0.599	1	0.898	血清铬	0.895	1	0.964
血浆钴	0.389	1	0.878	血清钴	0.887	1	0.964
血浆铜	0.002	0.085	0.042	血清铜	0.977	1	0.997
血浆铁	<0.001	0.007	0.007	血清铁	0.217	1	0.828
血浆铅	0.038	1	0.533	血清铅	0.697	1	0.901
血浆镁	0.541	1	0.878	血清镁	0.217	1	0.828
血浆锰	0.364	1	0.878	血清锰	0.065	1	0.550
血浆钼	0.740	1	0.914	血清钼	0.536	1	0.878
血浆镍	0.208	1	0.828	血清镍	0.204	1	0.828
血浆铷	0.640	1	0.901	血清铷	0.057	1	0.550
血浆硒	0.765	1	0.919	血清硒	0.290	1	0.878
血浆锶	0.997	1	0.997	血清锶	0.469	1	0.878
血浆锡	0.543	1	0.878	血清锡	0.591	1	0.898
血浆钛	0.355	1	0.878	血清钛	0.308	1	0.878
血浆钒	0.193	1	0.828	血清钒	0.680	1	0.901
血浆锌	0.708	1	0.901	血清锌	0.821	1	0.958

2.3 东亚血液金属暴露与 PC 结局 GWAS 数据潜在样本重叠评估

考虑到血液金属暴露 GWAS 数据与 2 套东亚 PC GWAS 数据均来源于东亚人群, 本研究进一步采用跨性状 LDSC 及 MRlap 评估潜在的暴露-结局样本重叠及其对 MR 效应估计的影响。结果显示, bbj-a-140 对应的跨性状 LDSC 截距范围为-0.001 1~0.008 4, ebi-a-GCST90018673 对应的范围为-0.002 9~0.008 4, 所有截距均未显著偏离 0 (均 $P>0.05$)。此外, MRlap 校正前后效应估计未发现明显的样本

重叠相关偏倚证据 (均 $P>0.05$), 提示在当前成功评估的东亚暴露-结局组合中未观察到明显的暴露-结局样本重叠相关偏倚 (表 4)。

2.4 血浆铁关联的稳健性评估

为评估血浆铁与 PC 风险关联的稳健性, 并评价工具变量异质性及水平多效性对结果的潜在影响, 笔者系统开展了多项敏感性分析 (表 5)。水平多效性检验显示, 三组结局数据的 MR-Egger 截距项均未呈现统计学显著性 (ebi-a-GCST90018673: 截距 =-0.261, $P=0.332$; bbj-a-140: 截距 =-0.345,

$P=0.259$; ukb-saige-157: 截距=0.170, $P=0.648$), 表明未发现显著的定向水平多效性证据, 即其与 PC 风险之间未发现明显独立于铁水平的因果路径。异质性分析中, 各数据集的 Cochran's Q 检验均未提示显著异质性。具体而言, IVW 方法下 ebi-a-GCST90018673 的 Q 值为 2.678 (自由度 =5, $P=0.749$), bbj-a-140 为 4.163 (自由度 =5, $P=0.526$), ukb-saige-157 为 9.477 (自由度 =7, $P=0.220$)。MR-Egger 框架下的 Q 检验同样未发现显著异质性

(均 $P>0.05$), 未观察到明显的工具变量间异质性证据。此外, 采用 MR-PRESSO 识别潜在水平多效性及离群工具变量, 并采用留一法分析评价单个工具变量对总体效应估计的影响; 同时采用 RadialMR 辅助识别可能对总体效应产生过度影响的离群工具变量。Steiger 方向性检验进一步支持从血浆铁水平到 PC 风险的因果方向, 未提示明显的反向因果方向证据。

表 4 基于跨性状 LDSC 的暴露与 PC 结局 GWAS 数据样本重叠评估

Table 4 Assessment of potential sample overlap between blood metal exposure and PC outcome GWAS datasets using cross-trait LDSC

PC结局GWAS数据	人群	跨性状LDSC截距	S.E.	截距P	MRlap校正前后效应差异P
bbj-a-140	东亚	-0.001 1~0.008 4	0.004 5~0.005 6	0.134~0.944	0.832~1.000
ebi-a-GCST90018673	东亚	-0.002 9~0.008 4	0.004 6~0.005 3	0.112~0.966	0.846~1.000

表 5 血浆铁水平与 PC 因果关联的敏感性分析

Table 5 Sensitivity analyses of the causal association between plasma iron levels and PC risk

结局	水平多效性检验			异质性检验					
	MR-Egger			IVW			MR-Egger		
	截距	S.E.	P	Q	自由度	P	Q	自由度	P
ebi-a-GCST90018673	-0.261	0.237	0.332	2.678	5	0.749	1.464	4	0.833
bbj-a-140	-0.345	0.263	0.259	4.163	5	0.526	2.436	4	0.656
ukb-saige-157	0.170	0.353	0.648	9.477	7	0.220	9.126	6	0.167

3 讨 论

本研究通过多金属、多结局的两样本 MR 分析, 并在跨祖源数据 (2 套东亚及 1 套欧洲人群数据) 中进行验证与合并, 识别出一个方向一致且统计稳健的共同信号: 遗传预测的血浆铁水平升高与 PC 发病风险呈正相关。该结果在多种敏感性分析中均保持一致, 经跨队列随机效应模型合并后仍保持显著性, 且在针对 42 种金属的 Bonferroni 多重比较校正后仍具有统计学意义 (Bonferroni 校正 $P=0.007$), 进一步支持该关联的稳健性。相比之下, 血浆铜在跨队列 Meta 分析中达到名义统计学显著并通过 FDR 校正, 但未通过更严格的 Bonferroni 校正, 因此其关联仍应视为提示性证据; 其余金属均未在严格多重比较校正后达到统计学显著。

铁代谢紊乱促进肿瘤发生发展的潜在机制已得到多层面证据支持^[21]。在系统调控层面, 肝源性激素 hepcidin 通过调控铁输出蛋白 ferroportin 的降

解^[22], 精确控制循环铁的生物可利用度。这一关键调控轴的紊乱与多种病理状态相关, 并在肿瘤微环境中被恶性细胞利用, 通过重塑铁代谢程序, 促进铁摄取与细胞内代谢重编程。在细胞分子层面, 铁通过多条通路参与肿瘤相关生物学过程。作为 Fenton 反应的关键催化剂, 铁可诱导活性氧大量生成, 导致 DNA 损伤与基因组不稳定性, 从而可能促进肿瘤发生相关的分子损伤。同时, 铁是核苷酸合成、线粒体呼吸及表观遗传修饰中多种关键酶的必需辅因子, 有助于支持肿瘤细胞的高增殖特性。值得注意的是, PC 组织中铁摄取受体 TFRC 常呈现高表达^[23], 且与不良临床预后显著相关, 进一步支持了铁代谢与肿瘤进展的密切联系。

铁与脂质过氧化共同触发的铁死亡机制, 为理解代谢重编程与肿瘤发生发展的关系提供了新的视角; 近年来国内研究^[24]亦持续关注脂质代谢异常及铁死亡相关机制在 PC 中的潜在作用。过量游离铁通过催化脂质过氧化反应, 可能参与塑造肿瘤微环境, 动态影响免疫细胞与肿瘤细胞在氧

化应激耐受性上的平衡^[25]。在PC模型中,肿瘤细胞可通过NCOA4介导的铁蛋白自噬途径增强铁摄取与利用,形成铁依赖性适应^[26];干预该通路可显著抑制肿瘤生长。此外,胰腺外分泌细胞中铁转运系统的失调可能引发腺泡细胞功能障碍与局部炎症反应,而慢性胰腺炎与纤维化微环境正是PC的重要癌前背景^[27]。上述机制共同为“高铁状态”增加PC风险的流行病学与遗传学发现提供了合理的生物学解释。

以往观察性研究^[8-11]多聚焦于铜/锌比值、镉、砷等多金属指标与PC风险或预后的关联,但关于铁与PC关系的方向与效应量存在不一致,且对样本来源、测量时间窗及混杂因素校正策略较为敏感。MR方法的优势在于利用遗传工具变量减弱残余混杂与反向因果的干扰,从而为暴露因素与疾病之间的潜在因果关系提供相对独立于传统观察性研究的遗传学证据。本研究采用的金属工具变量主要来源于东亚人群的血液金属暴露GWAS数据,尽管其样本量与金属覆盖范围仍有限,但本研究通过2套东亚及1套欧洲PC结局数据评价了效应方向的跨人群一致性,并进一步通过跨队列Meta分析提高总体统计证据的稳定性。

当前国际指南与循证医学证据^[28-29]普遍指出,尚缺乏适用于人群筛查与早期诊断的高效体液标志物,权威机构亦不推荐对无症状普通人群进行PC筛查。在此背景下,本研究揭示的铁与PC风险之间的遗传学关联为进一步探索铁稳态在PC病因学中的作用提供了新的线索,但并不改变当前关于人群筛查的整体共识与适用范围界定。因此,应明确区分遗传学因果线索与临床筛查或诊断工具之间的证据层级。未来可在前瞻性人群中进一步评价铁蛋白、转铁蛋白饱和度、可溶性TFR1及hepcidin等铁稳态指标与现有风险因素或肿瘤标志物联合应用的潜在价值,但其临床效能仍需专门的预测模型和独立队列验证。此外,铁稳态通路作为潜在治疗靶点正在被深入探索:从hepcidin类似物/拮抗剂^[30]到ferroportin调节剂^[22],再到干预肿瘤铁获取策略,均为后续机制和干预研究提供了潜在方向,但这些策略能否转化为PC预防或治疗手段仍有待进一步验证。

同时,本研究存在若干值得关注的局限性。首先,血液金属暴露GWAS数据的样本量与金属谱覆盖度相对有限。尽管本研究采用 $P<1\times 10^{-5}$ 作为

提示性显著性阈值,并通过F统计量筛选排除明显弱工具变量,且所有候选工具变量F值均 >10 ,但较宽松的工具变量筛选阈值仍可能增加无效工具变量或水平多效性的潜在风险。严格采用 $P<5\times 10^{-8}$ 时,部分关键暴露可获得的独立SNP数量不足,限制了相应多工具变量敏感性分析的实施。尽管本研究已对42种暴露的跨队列Meta分析结果实施Bonferroni及FDR多重比较校正,未来仍需在更大规模、祖源匹配的血液金属暴露GWAS数据中进一步验证。

其次,金属暴露工具变量来源于东亚人群,而其中1套PC结局GWAS数据来源于欧洲人群。不同祖源间等位基因频率、连锁不平衡结构及遗传效应的差异可能影响工具变量的跨祖源可迁移性,因此欧洲队列结果应主要视为跨祖源一致性验证。针对2套东亚结局开展的MRlap分析未发现明显的暴露-结局样本重叠相关偏倚,但该方法亦不能完全排除所有潜在样本重叠或相关性。此外,MR提供的是遗传预测暴露差异所对应的效应估计,与围手术期或治疗期间铁代谢的动态变化并不等价,临床外推需保持审慎。

基于上述分析,本研究提供了遗传预测的较高血浆铁水平与PC风险升高之间存在潜在因果关联的证据。这一发现不仅为理解PC的病因学提供了新的视角,也进一步提示铁稳态可能参与PC发生相关的生物学过程。从系统生物学角度而言,铁代谢网络与氧化应激、免疫微环境及细胞死亡调控的交互作用,展现了其在肿瘤发生发展中的潜在重要作用。随着多组学数据的不断积累与整合,对铁稳态在PC中的作用机制的解析将日趋完善,并可能为后续机制研究及风险干预研究提供新的方向。

作者贡献声明:袁挺负责研究实施、数据收集与分析及论文撰写;严安负责数据分析与结果整理;邓小娴负责数据收集与整理;阳丽虹负责研究设计、论文指导及文章修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

- 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Stoop TF, Javed AA, Oba A, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2025, 405(10485): 1182–1202. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00261-2.
- [3] Springfield C, Bailey P, Büchler MW, et al. ESMO 2023 pancreatic cancer guidelines signal stepwise progress[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13(2): 362–365. doi: 10.21037/hbsn-24-37.
- [4] 李剑昂, 刘亮, 楼文晖. 从ESMO指南更新分析胰腺癌诊疗进展与发展趋势[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(1): 79–84. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.01.13.
- Li JA, Liu L, Lou WH. Advances and trends in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer based on the updated ESMO guideline[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2024, 44(1):79–84. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.01.13.
- [5] Yao YJ, Zhuang J, Song YF, et al. Trace elements in pancreatic cancer[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(14): e7454. doi: 10.1002/cam4.7454.
- [6] Forte G, Pisano A, Bocca B, et al. Toxic metal and essential element concentrations in the blood and tissues of pancreatic ductal adenocarcinoma patients[J]. *Toxics*, 2024, 12(1): 32. doi: 10.3390/toxics12010032.
- [7] Iseki M, Mizuma M, Aoki S, et al. What is the impact of zinc deficiency for pancreatectomies in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? [J]. *Pancreatolgy*, 2022, 22(2): 270–276. doi: 10.1016/j.pan.2021.12.006.
- [8] Kim JA, Lee JK, Lee SY. Serum trace elements during treatment in pancreatic cancer patients and their associations with cancer prognosis[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(6): 1459–1472. doi: 10.1016/j.clnu.2024.04.012.
- [9] Lee FJ, Inchai H, Lin JT, et al. Dose-response relationship of cadmium and pancreatic cancer risk: a meta-analysis[J]. *Occup Environ Med*, 2025, 82(8): 407–414. doi: 10.1136/oemed-2025-110163.
- [10] Stolzenberg-Solomon R, Jin D, Huang WY, et al. Prediagnostic whole-blood cadmium and molybdenum associated with pancreatic cancer in an American cohort[J]. *Am J Epidemiol*, 2025, 194(5): 1275–1284. doi:10.1093/aje/kwae165.
- [11] Pumarega J, Camargo J, Gasull M, et al. Timing of toenail collection and concentrations of metals in pancreatic cancer. evidence against disease progression bias[J]. *Expo Health*, 2022, 14(3):581–593. doi:10.1007/s12403-021-00436-2.
- [12] Amaral AF, Porta M, Silverman DT, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements[J]. *Gut*, 2012, 61(11):1583–1588. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301086.
- [13] Wang PZ, Chen B, Huang Y, et al. Selenium intake and multiple health-related outcomes: an umbrella review of meta-analyses[J]. *Front Nutr*, 2023, 10:1263853. doi:10.3389/fnut.2023.1263853.
- [14] Wang Z, Jin DK, Zhou SS, et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1123420. doi:10.3389/fonc.2023.1123420.
- [15] Yang WJ, Li LM, Feng XM, et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of blood copper levels and 213 deep phenotypes in humans[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1):405. doi: 10.1038/s42003-022-03351-7.
- [16] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10):1415–1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x.
- [17] Sato G, Shirai Y, Namba S, et al. Pan-cancer and cross-population genome-wide association studies dissect shared genetic backgrounds underlying carcinogenesis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3671. doi:10.1038/s41467-023-39136-7.
- [18] 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.
- 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.
- [19] 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. doi:10.12449/JCH241033.
- Du KH, Hou LC, Luo LMH, et al. Current status and prospects of the application of Mendelian randomization in pancreatic cancer research[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(10): 2127–2136. doi:10.12449/JCH241033.
- [20] Pang Y, Wang YT, Lai XN, et al. Enhanced Kriging leave-one-out cross-validation in improving model estimation and optimization[J]. *Comput Meth Appl Mech Eng*, 2023, 414: 116194. doi:10.1016/j.cma.2023.116194.
- [21] 周女樱, 孙晶, 杨开焰, 等. 基于孟德尔随机化的基因-代谢物-胰腺癌风险因果链解析[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(9):1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449.
- Zhou NY, Sun J, Yang KY, et al. Causal chain linking genes, metabolites, and pancreatic cancer risk based on Mendelian randomization[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(9): 1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449.
- [22] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. *Haematologica*, 2020, 105(2):260–272. doi:10.3324/haematol.2019.232124.
- [23] Li ZQ, Uddin S, Zhou WC. Elevated expression of transferrin

receptor-1 in pancreatic cancer: clinical implications and prognostic significance[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1): 307. doi: 10.1007/s10238-025-01847-0.

[24] 王云峰, 夏俊伟, 徐白莹. 脂代谢异常在胰腺癌发生发展中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3):416-423. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013.

Wang YF, Xia JW, Xu BY. Role of lipid metabolism disorders in the occurrence and development of pancreatic cancer: a review of research progress[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(3): 416-423. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013.

[25] Pfeifhofer-Obermair C, Tymoszek P, Petzer V, et al. Iron in the tumor microenvironment-connecting the dots[J]. Front Oncol, 2018, 8:549. doi:10.3389/fonc.2018.00549.

[26] Santana-Codina N, Del Rey MQ, Kapner KS, et al. NCOA4-mediated ferritinophagy is a pancreatic cancer dependency via maintenance of iron bioavailability for iron-sulfur cluster proteins[J]. Cancer Discov, 2022, 12(9): 2180-2197. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0043.

[27] Antypuk A, Vance SZ, Sharma R, et al. Genetic iron overload aggravates, and pharmacological iron restriction improves, MDS pathophysiology in a preclinical study[J]. Blood, 2025, 145(2):155-169. doi:10.1182/blood.2024026135.

[28] Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(11): 987-1002. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.009.

[29] US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, 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.

[30] Lin F, Tuffour A, Hao GJ, et al. Distinctive modulation of hepcidin in cancer and its therapeutic relevance[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1141603. doi: 10.3389/fonc.2023.1141603.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:袁挺,严安,邓小娟,等.基于多祖源孟德尔随机化分析的血液金属与胰腺癌风险因果关联研究[J].中国普通外科杂志,2026,35(8):1643-1653. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260295

Cite this article as: Yuan T, Yan A, Deng XX, et al. A causal association study of blood metals and pancreatic cancer risk based on multi-ancestry Mendelian randomization analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(8):1643-1653. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260295

本刊2027年各期重点内容安排

本刊2027年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-------|--------------------|--------|---------------|
| 第 1 期 | 肝脏外科临床与基础研究 | 第 7 期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 |
| 第 2 期 | 胆道外科临床与基础研究 | 第 8 期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 |
| 第 3 期 | 胰腺外科临床与基础研究 | 第 9 期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第 4 期 | 胃肠肿瘤与减重代谢外科基础与临床研究 | 第 10 期 | 疝与腹壁外科临床与基础研究 |
| 第 5 期 | 乳腺与甲状腺外科临床与基础研究 | 第 11 期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第 6 期 | 血管外科临床与基础研究 | 第 12 期 | 血管外科基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部