



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260192
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260192
China Journal of General Surgery, 2026, 35(9):1-10.

· 临床研究 ·

循环炎症蛋白与胰腺癌风险的潜在因果关联的双样本孟德尔随机化研究

李颖佳¹, 张帆²

(中南大学湘雅三医院 1. 检验科 2. 麻醉科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 炎症反应可能参与胰腺癌发生、发展, 但传统观察性研究难以区分循环炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关系, 以及疾病导致的继发性改变。本研究基于遗传流行病学方法, 系统评估循环炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关联, 并进一步筛选获得相对稳定遗传学支持的候选蛋白。

方法: 基于公开全基因组关联研究 (GWAS) 汇总数据, 采用双样本孟德尔随机化 (MR) 方法评估 91 种循环炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关联, 以逆方差加权法 (IVW) 为主要分析方法, 并结合加权中位数、MR-Egger 回归及加权模式法进行稳健性分析。对符合预设筛选标准的候选蛋白进一步进行多变量孟德尔随机化 (MVMR) 和孟德尔随机化贝叶斯模型平均 (MR-BMA) 分析, 以评价其条件效应及相对模型支持程度。同时进行异质性、水平多效性、工具变量强度及统计功效分析。

结果: 单变量 MR 分析从 91 种循环炎症相关蛋白中筛选出 5 种具有名义关联且不同 MR 方法效应方向一致的候选蛋白, 其中遗传预测的 cystatin D、CXCL6 和 LIFR 水平升高与胰腺癌风险增加相关, 而 IL-2 和 IL-24 水平升高与较低的胰腺癌风险相关。进一步 MVMR 分析显示, 仅 CXCL6 在 MVMR-IVW、MVMR-Egger 及 MVMR-LASSO 分析中均保持一致的正向效应。MR-BMA 分析显示, CXCL6 具有最高的边际纳入概率 (MIP=0.569), 且经验 P 值经 Benjamini-Hochberg 校正后仍具有统计学意义 ($P=0.005$)。敏感性分析未发现明显的异质性或定向水平多效性。CXCL6 的最小单个单核苷酸多态性位点 (SNP) F 统计量为 22.67, MVMR 条件 F 统计量为 17.49, 估算统计功效为 70.7%, 提示其工具变量强度尚可, 但对中小效应的检出能力仍有限。

结论: 本研究从 91 种循环炎症相关蛋白中筛选出 5 种与胰腺癌风险存在潜在关联的候选蛋白, 其中 CXCL6 在 MVMR 和 MR-BMA 分析中获得了相对一致的遗传学支持, 可作为进一步研究炎症相关通路与胰腺癌易感性关系的优先候选分子。但现有证据尚不足以确立 CXCL6 与胰腺癌之间的确定性因果关系, 其具体生物学机制及潜在临床价值仍需通过独立人群和组织、功能实验进一步验证。

关键词

胰腺肿瘤; 循环炎症蛋白; 趋化因子 CXCL6; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.9

收稿日期: 2026-04-04; 修订日期: 2026-09-16。

作者简介: 李颖佳, 中南大学湘雅三医院副主任技师, 主要从事肿瘤免疫方面的研究。

通信作者: 张帆, Email: zhangfanchenjuan@163.com

Potential causal associations between circulating inflammatory proteins and pancreatic cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study

LI Yingjia¹, ZHANG Fan²

(1. Department of Laboratory Medicine 2. Department of Anesthesiology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Inflammation may contribute to the development and progression of pancreatic cancer; however, conventional observational studies have difficulty distinguishing the potential causal relationships between circulating inflammation-related proteins and pancreatic cancer risk from disease-related secondary changes. This study aimed to systematically investigate the potential causal associations between circulating inflammation-related proteins and pancreatic cancer risk using genetic epidemiological approaches and to prioritize candidate proteins with relatively consistent genetic evidence.

Methods: Publicly available genome-wide association study (GWAS) summary statistics were used to perform a two-sample Mendelian randomization (MR) analysis of 91 circulating inflammation-related proteins and pancreatic cancer risk. The inverse-variance weighted (IVW) method was used as the primary analytical approach, complemented by weighted median, MR-Egger regression, and weighted mode analyses for robustness assessment. Candidate proteins meeting the prespecified screening criteria were further evaluated using multivariable Mendelian randomization (MVMR) and Mendelian randomization Bayesian model averaging (MR-BMA) to assess their conditional effects and relative model support. Heterogeneity, horizontal pleiotropy, instrument strength, and statistical power were also evaluated.

Results: Univariable MR analysis identified five candidate proteins showing nominal associations with pancreatic cancer risk and consistent effect directions across MR methods. Genetically predicted higher levels of cystatin D, CXCL6, and LIFR were associated with increased pancreatic cancer risk, whereas higher levels of IL-2 and IL-24 were associated with lower risk. In subsequent MVMR analyses, CXCL6 was the only protein that consistently retained a positive association across MVMR-IVW, MVMR-Egger, and MVMR-LASSO models. MR-BMA further showed that CXCL6 had the highest marginal inclusion probability (MIP=0.569), with the empirical P value remaining significant after Benjamini-Hochberg correction ($P=0.005$). Sensitivity analyses revealed no substantial evidence of heterogeneity or directional horizontal pleiotropy. The minimum single-SNP F statistic and conditional F statistic for CXCL6 were 22.67 and 17.49, respectively, with an estimated statistical power of 70.7%, indicating adequate but limited power to detect modest effects.

Conclusion: This study identified five circulating inflammation-related proteins potentially associated with pancreatic cancer risk among 91 candidates. CXCL6 showed relatively consistent genetic evidence across MVMR and MR-BMA analyses and may represent a priority candidate for further investigation of inflammation-related pathways in pancreatic cancer susceptibility. However, the current evidence is insufficient to establish a definitive causal relationship between CXCL6 and pancreatic cancer, and further validation in independent populations and tissue-based and functional studies is warranted.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Circulating Inflammatory Proteins; Chemokine CXCL6; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌是当前临床最具挑战性的消化系统恶性肿瘤之一,其中胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)为最主要的病理类型,约占全部胰腺恶性肿瘤的85%~90%以上^[1]。该病起病隐匿、早期症状缺乏特异性,多数患者确诊时已处于局部晚期或转移阶段,根治性手术机会有限,总体长期生存率较低^[2-3]。尽管近年来围手术期治疗、系统治疗、分子分型及早期诊断不断取得进展^[4-5],胰腺癌总体预后改善仍然有限,因此,从病因学层面识别与胰腺癌发生相关的潜在危险因素及生物学靶点,对于深化疾病机制认识和探索新的防治策略仍具有重要意义。

慢性炎症和免疫微环境重塑是胰腺癌发生、发展的重要生物学特征。炎症相关蛋白是由免疫细胞、基质细胞及肿瘤细胞等多种细胞分泌,可通过调控免疫细胞的募集、活化和极化,以及成纤维细胞状态、细胞外基质沉积、血管生成和免疫抑制等过程参与肿瘤微环境塑造^[6-10]。已有研究提示,多种炎症相关蛋白与胰腺癌的恶性进展和临床结局密切相关。例如,IL-6可通过GP130/JAK/STAT3等信号通路参与肿瘤进展,并与免疫抑制和不良预后相关^[11-12];趋化因子(C-X-C)基序配体(CXCL)与中性粒细胞相关炎症反应、肿瘤分期及转移状态有关^[13];CC趋化因子配体2(CCL2)/CC趋化因子受体2(CCR2)轴则可影响单核细胞和巨噬细胞募集及极化,从而促进免疫抑制性微环境形成^[14]。此外,部分炎症相关蛋白具有明显的情境和阶段依赖性,例如TGF- β 在正常组织或肿瘤早期具有抑制细胞增殖的作用,而在肿瘤进展阶段则可促进纤维化、上皮-间充质转化及免疫逃逸^[15]。上述证据表明,炎症相关蛋白并非单纯反映肿瘤相关炎症状态,而可能参与胰腺癌发生、发展的多个关键环节。然而,既往研究多集中于单个或少数炎症相关蛋白,且观察性结果并不完全一致。例如,炎症相关蛋白水平与肿瘤负荷或预后之间的关联并不一定能够转化为其与胰腺癌发病风险之间的稳定联系,前瞻性队列研究亦未发现部分经典循环炎症标志物与后续胰腺癌发生风险存在明确关联^[16]。因此,目前仍难以区分循环炎症相关蛋白的改变究竟是胰腺癌发生的上游因素,还是肿瘤负荷、全身炎症反应及宿主代偿所导致的继发改变。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用与暴露相关的遗传变异作为工具变量,可在一定程度上降低传统观察性研究中的混杂偏倚与反向因果影响,为评估循环炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关系提供遗传流行病学依据^[17]。Zhao等^[18]基于14 824名欧洲血统个体构建了91种循环炎症相关蛋白的蛋白质数量性状位点(pQTL)图谱,为开展系统性因果筛选提供了数据基础。基于此,本研究采用双样本MR系统评估91种循环炎症蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关联,并进一步结合敏感性分析、多变量孟德尔随机化(multivariable Mendelian randomization, MVMR)及孟德尔随机化贝叶斯模型平均(Mendelian randomization Bayesian model averaging, MR-BMA)对候选因子进行稳健性评估和优先排序,以期胰腺癌炎症相关病因机制研究提供新的遗传流行病学线索。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为基于公开GWAS汇总统计数据的双样本MR研究。以91种炎症相关蛋白数据作为研究暴露因素,该数据来源于Zhao等^[18]发表的炎症相关循环蛋白pQTL研究,对11个队列共14 824名欧洲血统参与者的91种循环炎症蛋白进行了GWAS Meta分析,为炎症相关蛋白与复杂疾病之间的遗传因果研究提供了系统的数据基础。

胰腺癌结局数据来源于FinnGen数据库^[19]R12版本中的finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC表型。该结局GWAS共纳入381 888名欧洲血统参与者,其中胰腺恶性肿瘤病例3 233例、对照378 655例;EXALLC表示对照组排除癌症个体,该表型为胰腺恶性肿瘤总体表型,并非PDAC特异性表型。本研究系统评估遗传预测的炎症相关蛋白水平与胰腺癌发生风险之间的潜在因果关系,并进一步对单变量MR筛选出的候选炎症相关蛋白进行MVMR及MR-BMA分析,以评估候选炎症相关蛋白的条件效应及其在多因素模型中的优先级。为尽可能减少种群分层偏倚,本研究暴露与结局数据均限定为欧洲血统人群。本研究整体分析流程见图1。

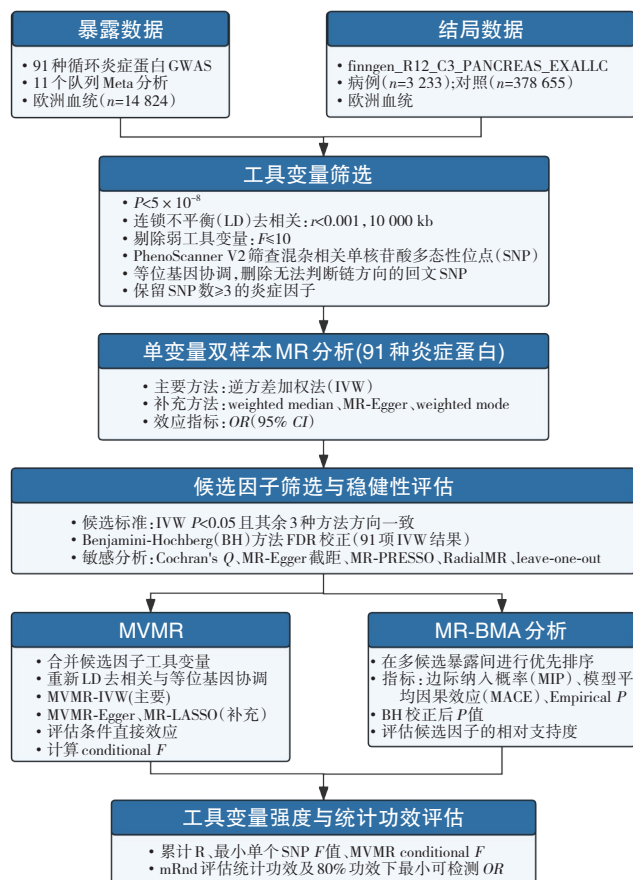


图1 研究流程图

Figure 1 Flowchart of the study

1.2 工具变量的筛选

以每一种炎症相关蛋白为暴露时,首先筛选与其显著相关的SNP作为候选工具变量,显著性阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 。随后采用连锁不平衡聚类方法去除相关性较强的SNP,参数设定为 $r^2 < 0.001$,窗口宽度为10 000 kb,以保证工具变量之间相互独立。对每个候选SNP计算 F 统计量, $F \leq 10$ 者视为弱工具变量并予以剔除。为进一步减少潜在混杂偏倚,采用PhenoScanner V2检索候选SNP与胰腺癌已知危险因素,如吸烟、饮酒、体质指数、2型糖尿病及慢性胰腺炎等的关联;若发现SNP与上述混杂因素存在明确关联,则予以剔除。随后对暴露和结局数据进行等位基因协调,删除回文且无法判断链方向的SNP。最终,仅保留至少包含3个独立SNP的炎症相关蛋白进入后续MR分析。具体剔除SNP列表见补充表。

1.3 单变量双样本MR分析

本研究采用双样本MR方法评估91种炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的因果关系。IVW作为

主要分析方法;同时采用加权中位数法(weighted median)、MR-Egger回归法和加权模式法(weighted mode)作为补充分析方法,以提高结果解释的稳健性。因果效应以比值比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

考虑到本研究旨在从91种炎症相关蛋白中进行探索性候选筛选,首先以IVW结果作为主要依据。当IVW分析未经校正的 $P < 0.05$,且加权中位数法、MR-Egger回归法和加权模式法所得效应方向均与IVW一致时,将该炎症相关蛋白定义为具有名义关联的候选因子,并纳入后续敏感性分析及多变量分析。该筛选标准用于候选因子的探索性优选,而不同于正式的多重比较统计学显著性。

1.4 敏感性分析

为检验MR结果的稳健性,本研究进行了异质性检验、水平多效性检验及逐一剔除分析。采用Cochran's Q 检验评估工具变量之间的异质性;当 $P > 0.05$ 时,认为不存在明显异质性,采用固定效应IVW模型;当 $P \leq 0.05$ 时,提示存在异质性,采用随机效应IVW模型。采用MR-Egger截距项检验评估定向水平多效性,若截距项 $P > 0.05$,则认为未发现明显定向水平多效性。进一步应用MR-PRESSO和RadialMR方法识别潜在离群SNP并校正水平多效性,对于识别出的潜在离群SNP,在剔除后重新进行MR分析,以评价结果是否受到单个异常工具变量影响。具体剔除SNP列表见补充表。最后,通过留一法(leave-one-out)逐个剔除工具变量,评价单个SNP对整体因果估计的影响。

1.5 MVMR

对于单变量MR分析中达到名义关联筛选标准的候选炎症相关蛋白,进一步纳入MVMR分析^[20],以评估各炎症相关蛋白在相互调整后的条件效应。合并各候选炎症相关蛋白的工具变量后,重新进行连锁不平衡聚类和等位基因协调,并采用多变量逆方差加权法(MVMR-IVW)作为主要分析方法,MVMR-Egger回归作为补充分析方法。同时计算条件 F 统计量(conditional F -statistic)评价多变量模型中的工具变量强度,并以 $F > 10$ 作为参考标准。此外,采用MVMR-LASSO方法降低潜在无效工具变量和水平多效性对效应估计的影响。MVMR结果以OR及95% CI表示,并结合MVMR-IVW、MVMR-Egger和MVMR-LASSO结果综合评价候选炎症相关蛋白条件效应的稳定性。

1.6 MR-BMA分析

在MVMR分析基础上,进一步采用MR-BMA分析^[20],在考虑候选暴露组合及模型不确定性的基础上,对候选炎症相关蛋白进行优先级排序。报告各候选因子的MIP、MACE及经验*P*值,并采用BH方法对经验*P*值进行多重比较校正。综合MIP、MACE及校正后*P*值评价各候选炎症相关蛋白的相对模型支持程度,并结合MVMR结果对候选因子的条件效应及优先级进行综合判断。

1.7 统计功效分析

为评价工具变量解释暴露变异的程度及统计效能,本研究计算各候选炎症相关蛋白的累积*R*²、单个SNP *F*统计量及MVMR条件*F*统计量,并采用mRnd估算观察效应下的统计功效及达到80%统计功效所对应的最小可检测OR。

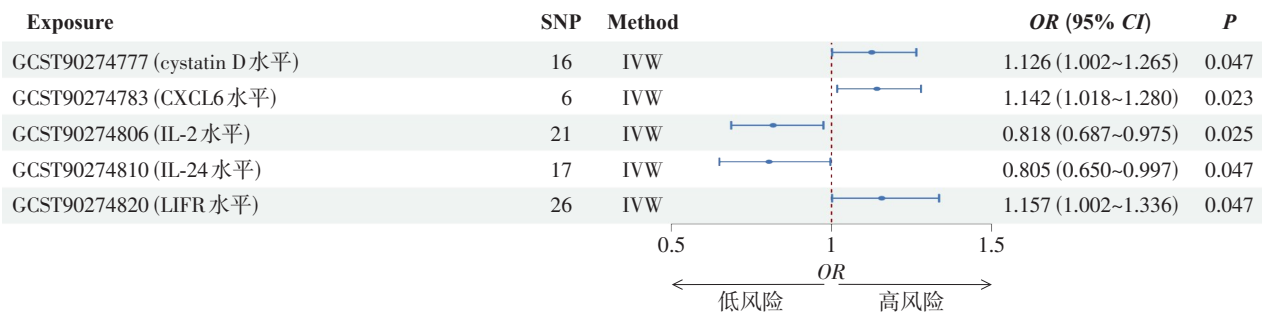


图2 5种候选炎症相关蛋白与胰腺癌风险的单变量MR分析结果
Figure 2 Univariable MR analysis of five candidate inflammatory proteins and pancreatic cancer risk

2.2 敏感性分析结果

为评估上述单变量MR结果的稳健性,研究进一步进行了异质性检验和水平多效性检验。Cochran's *Q*检验结果显示,无论在MR-Egger模型还是IVW模型中,5种炎症相关蛋白对应的异质性检验*P*值均>0.05,提示工具变量之间未观察到明显异质性。MR-Egger截距检验结果显示,5种炎症相关蛋白的截距项值均未发现显著的方向性水平多效性(均*P*>0.05)。具体而言,cystatin D、CXCL6、IL-2、IL-24及LIFR的MR-Egger截距*P*值分别为0.848、0.140、0.332、0.715和0.310,均未达到统计学意义(表1),说明上述单变量MR结果总体未受到明显水平多效性的干扰。总体来看,敏感性分析支持单变量MR结果具有较好的稳健性。

2.3 工具变量强度及统计功效分析

进一步对5种候选炎症相关蛋白的工具变量强

2 结果

2.1 单变量双样本MR分析结果

对91种循环炎症蛋白进行单变量双样本MR分析后,共筛选出5种具有名义关联且不同MR方法效应方向一致的候选炎症相关蛋白。以IVW结果为主要依据,遗传预测的cystatin D水平升高与胰腺癌风险增加相关(*OR*=1.126, 95% *CI*=1.002~1.265, *P*=0.047); CXCL6水平升高与胰腺癌风险增加相关(*OR*=1.142, 95% *CI*=1.018~1.280, *P*=0.023); 白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)升高也与胰腺癌风险增加相关(*OR*=1.157, 95% *CI*=1.002~1.336, *P*=0.047)。相反,IL-2(*OR*=0.818, 95% *CI*=0.687~0.975, *P*=0.025)和IL-24(*OR*=0.805, 95% *CI*=0.650~0.997, *P*=0.047)水平升高与较低的胰腺癌风险相关(图2)。

度及统计功效进行评价。5种炎症相关蛋白的最小单个SNP *F*统计量均>10 (19.55~22.75),提示单变量MR分析中未发现明显的弱工具变量问题;累积*R*²为3.39%~11.38%。其中,CXCL6虽仅由6个独立SNP作为工具变量,但累积*R*²为9.73%,最小单个SNP *F*值为22.67, MVMR条件*F*统计量为17.49,提示其工具变量强度总体尚可。MVMR条件*F*统计量显示,cystatin D和CXCL6分别为26.99和17.49,均>10;而IL-2、IL-24和LIFR分别为3.29、2.75和7.51,提示后三者在多变量模型中可能存在条件弱工具变量问题。基于当前样本量、工具变量解释度及观察效应估算,CXCL6的统计功效约为70.7%,达到80%统计功效所需的最小可检测OR约为1.159;其余候选因子的统计功效约为52.9%~67.2%(表2)。因此,现有分析对中小效应的检出能力仍存在一定限制。

表 1 5 种炎症相关蛋白与胰腺癌风险的敏感性分析

Table 1 Sensitivity analyses of the associations between five inflammatory proteins and pancreatic cancer risk

暴露	结局	异质性分析				水平多效性	
		MR-Egger		MR-IVW		截距	P
		Q	P	Q	P		
GCST90274777(cystatin D 水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	18.609	0.180	18.660	0.230	0.003	0.848
GCST90274783(CXCL6 水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	1.843	0.765	5.218	0.390	0.038	0.140
GCST90274806(IL-2 水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	17.343	0.567	18.336	0.565	0.022	0.332
GCST90274810(IL-24 水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	12.402	0.648	12.541	0.706	0.010	0.715
GCST90274820(LIFR 水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	21.722	0.596	22.799	0.589	-0.016	0.310

表 2 5 种候选炎症相关蛋白的工具变量强度及统计功效

Table 2 Instrument strength and statistical power of the five candidate inflammatory proteins

炎症相关蛋白	SNP 数	累积R ²	最小单个 SNP F 值	MVMR 条件 F	mRnd	80% 功效最小可检测 OR
GCST90274777(cystatin D 水平)	16	11.38%	22.75	26.99	67.20%	1.147
GCST90274783(CXCL6 水平)	6	9.73%	22.67	17.49	70.70%	1.159
GCST90274806(IL-2 水平)	21	4.09%	19.75	3.29	55.00%	0.756
GCST90274810(IL-24 水平)	17	3.39%	19.79	2.75	53.00%	0.732
GCST90274820(LIFR 水平)	26	5.24%	19.55	7.51	52.90%	1.217

2.4 MVMR 分析结果

考虑到炎症相关蛋白之间可能存在相关性，进一步将 5 种候选炎症相关蛋白同时纳入 MVMR 分析。结果显示，在同时纳入 5 种炎症相关蛋白并相互调整后，仅 CXCL6 仍在不同多变量分析方法中保持较为一致的正向效应。CXCL6 在 MVMR-IVW 分析中的 OR 值为 1.111（95% CI=1.010~1.222，P=0.030），在 MVMR-Egger 分析中的 OR 值为 1.122（95% CI=1.018~1.236，P=0.020），在 MVMR-LASSO 分析中的 OR 值为 1.112（95% CI=1.018~1.214，P=0.018）。相比之下，其余 4 种炎症相关蛋白的效应在多变量分析中均不同程度减弱。cystatin D 在 MVMR-IVW 分析中仅呈边缘性正相关（OR=1.084，95% CI=0.994~1.182，P=0.067），但 MVMR-Egger 和 MVMR-LASSO 分析中均未达到统计学意义。IL-2 和 IL-24 单变量 MR 中均表现为负向效应，在 MVMR 中效应方向总体保持一致，但效应量减弱且均未达到统计学意义。LIFR 则表现出明显的方法间差异：MVMR-IVW 和 MVMR-Egger 效应方向转为负向，OR 分别为 0.925 和 0.923，而 MVMR-LASSO 仍呈正向效应趋势（OR=1.153，95% CI=0.994~1.336，P=0.059）（图 3）。综合不同 MVMR 方法，CXCL6 是 5 种候选炎症相关蛋白中条件效应方向和统计证据最为一致的候选因子；其余炎症相关蛋白的多变量效应则表现为减弱或方

法依赖性变化。

2.5 MR-BMA 分析结果

为进一步考虑不同候选暴露组合所带来的模型不确定性，采用 MR-BMA 对 5 种候选炎症相关蛋白进行优先级排序。CXCL6 具有最高的 MIP（0.569），其 MACE 为 0.015，经验 P 值为 0.001，经 BH 校正后 P 值为 0.005，提示 CXCL6 在不同候选模型中获得了最强的相对支持。LIFR 的 MIP 为 0.284，位居第二，提示其亦获得一定程度的模型支持，但其经验 P 值为 0.086，BH 校正后 P 值为 0.215，未达到统计学意义。IL-2 和 IL-24 的 MACE 分别为 -0.010 和 -0.003，与其单变量 MR 中的负向效应方向一致，但 MIP 较低且校正后 P 值均未达到统计学意义。cystatin D 的 MACE 为 -0.042，与其单变量 MR 中的正向效应方向不同，且 MIP 仅为 0.146、BH 校正后 P 值为 1.000（表 3），提示其效应在考虑不同候选模型后存在明显不稳定性。综合 MVMR 和 MR-BMA 分析结果，CXCL6 在多变量模型中保持一致的正向效应方向，并在 MR-BMA 分析中获得最高的模型纳入概率及显著的统计支持，因此被确定为 5 种候选炎症相关蛋白中优先级最高的候选因子。需要指出的是，MR-BMA 主要用于评价不同候选暴露组合下的相对模型支持程度，其结果应与 MVMR 条件效应结合解释，而不能单独作为独立因果作用的判定依据。

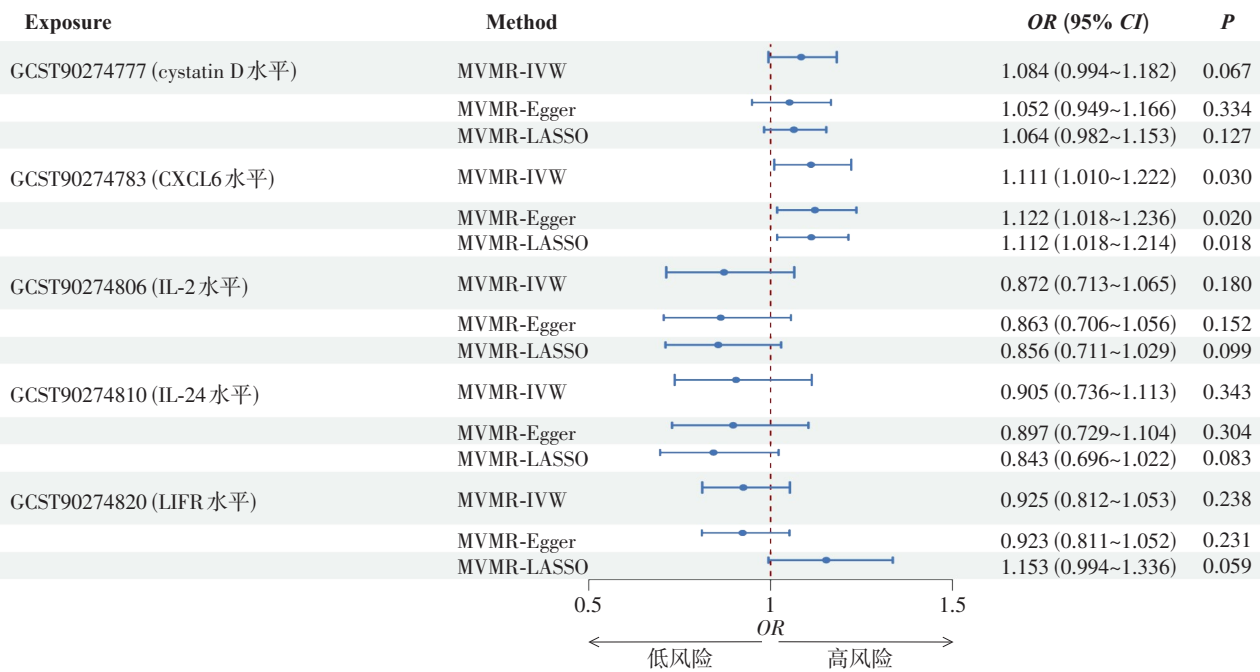


图3 5种候选炎症相关蛋白与胰腺癌风险的MVMR分析结果

Figure 3 MVMR analysis of five candidate inflammatory proteins and pancreatic cancer risk

表3 5种炎症相关蛋白与胰腺癌风险的MR-BMA结果

Table 3 MR-BMA analysis of the associations between five inflammatory proteins and pancreatic cancer risk

暴露	结局	MIP	MACE	经验P值	BH校正后P值
GCST90274777(cystatin D水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	0.146	-0.042	1.000	1.000
GCST90274783(CXCL6水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	0.569	0.015	0.001	0.005
GCST90274806(IL-2水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	0.229	-0.010	0.815	1.000
GCST90274810(IL-24水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	0.163	-0.003	0.999	1.000
GCST90274820(LIFR水平)	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC	0.284	0.002	0.086	0.215

3 讨论

在本研究中，综合单变量MR、敏感性分析、MVMR及MR-BMA分析结果，本研究系统评估了91种炎症相关循环蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关联。单变量MR分析筛选出5种候选炎症相关蛋白，其中cystatin D、CXCL6和LIFR与胰腺癌风险增加相关，而IL-2和IL-24表现为保护方向。进一步的MVMR和MR-BMA分析显示，CXCL6在不同多变量模型中均保持一致的正向效应，并获得最高的模型支持度，提示CXCL6是5种候选炎症相关蛋白中获得最一致遗传学支持的优先候选因子。需要指出的是，上述5种信号来源于探索性筛选，在同时评价91种炎症蛋白的多重比较背景下，其统计学证据仍应谨慎解释，因此本研究更侧重于候选因子的优先排序，而非确证性因果判断。本研究基于遗传工具变量推断的是循环CXCL6水平

与胰腺癌风险之间的潜在因果关系，而非直接证明CXCL6已参与胰腺癌发生发展的确定性机制。

此外，本研究观察到的效应量整体较小，提示炎症相关蛋白可能更倾向于作为胰腺癌发生风险中的调节因素，而非单一决定因素。因此，CXCL6的研究价值更多体现在揭示潜在炎症生物学通路和提供机制研究线索，现阶段尚不足以支持其作为独立临床预测标志物或直接治疗靶点。其临床价值仍需结合独立人群验证、绝对风险评估及功能研究进一步确定。

既往研究提示炎症相关蛋白与胰腺癌发生发展密切相关，但不同研究之间存在明显异质性。传统观察性研究主要关注炎症相关蛋白与疾病进展、肿瘤负荷及预后的关系，IL-6^[11]和IL-8^[12-13]水平升高被报道与晚期胰腺癌的疾病进展、肿瘤负荷及不良预后相关，但前瞻性研究对循环炎症标志物与胰腺癌发病风险的关联并未获得完全一致

的证据^[21]。然而,炎症相关蛋白水平也可能受到肿瘤负荷、系统性炎症反应及治疗状态影响,因此观察性研究难以区分其究竟是致病因素还是疾病过程中的伴随改变。

近年来MR研究进一步尝试从遗传层面评价炎症相关蛋白与胰腺癌风险之间的潜在因果关系,但不同研究尚未形成完全一致的结论。例如,既往研究报道IL-23R、SCF、IP-10及MIP-1 α 等^[22-24]可能与胰腺癌风险相关,而本研究并未重复发现上述信号。这种差异可能来源于多个方面,包括暴露数据来源不同(pQTL平台、蛋白检测技术及样本规模差异)、结局表型定义不同(总体胰腺恶性肿瘤与具体病理亚型差异)、工具变量筛选标准不同以及统计模型策略不同。因此,不同MR研究识别出的候选信号并不一定相互矛盾,而可能反映了不同研究设计下炎症网络中不同层面的遗传关联。本研究基于较大规模炎症蛋白pQTL数据,并进一步结合MVMR和MR-BMA进行优先级筛选,从条件效应和模型不确定性两个角度对单变量MR获得的候选信号进行进一步评价。

CXCL6作为本研究获得最一致支持的候选因子,其潜在生物学作用具有一定研究基础。CXCL6属于ELR+CXC趋化因子家族,是CXCR1/CXCR2的重要配体之一,主要参与中性粒细胞及其他髓系细胞募集^[25-26]。既往研究显示,CXCL6及其他CXCR2相关配体在胰腺癌组织中呈上调或活跃状态^[25],并与免疫抑制性微环境形成相关^[27]。例如,CXCR2配体可促进中性粒细胞募集、髓源性抑制细胞浸润以及NET形成,从而影响胰腺癌免疫逃逸过程^[26,28]。

结合本研究结果,遗传预测的较高循环CXCL6水平与胰腺癌风险增加相关,提示CXCL6可能不仅反映肿瘤形成后的炎症反应,也可能在长期遗传决定的炎症状态背景下影响胰腺癌发生风险。然而,需要注意的是,循环CXCL6水平与肿瘤组织局部CXCL6表达并不完全等同,本研究亦未直接检验循环CXCL6升高是否会导致胰腺局部CXCL6增加,也未验证其是否通过CXCR1/CXCR2轴介导髓系细胞募集和免疫抑制微环境形成。因此,从遗传预测的循环CXCL6水平到局部组织表达,再到免疫微环境重塑及最终胰腺癌发生之间仍存在多个尚未验证的中间环节。因此,目前CXCL6更适合作为连接炎症遗传背景与胰腺

癌免疫微环境研究的候选分子,而非已经确定的治疗靶点。

与CXCL6相比,其余4种候选炎症相关蛋白虽然在单变量MR中表现出一定关联,但在多变量分析和MR-BMA中未获得同等程度支持。这种结果并不意味着这些因子完全不存在与胰腺癌相关的生物学作用,而可能反映其效应受到其他相关炎症相关蛋白的影响。具体而言,IL-2和IL-24在MR-BMA中的MACE仍保持与单变量MR一致的负向方向,说明其保护方向并未发生根本改变,但在MVMR和MR-BMA中统计学支持明显减弱。值得注意的是,IL-2和IL-24的MVMR条件F统计量分别仅为3.29和2.75,提示条件弱工具变量也可能影响其多变量效应估计的稳定性,因此不能简单将其解释为“保护作用消失”。相比之下,cystatin D在MR-BMA中的MACE方向与单变量MR相反,提示其效应对候选模型设定较为敏感。由于MR-BMA中的MACE是在不同候选模型间进行加权平均得到的效应估计,其与固定多暴露模型中MVMR所得效应并非完全相同的统计量,因此该方向反转更应理解为模型依赖性和效应不稳定,而不能据此认为cystatin D具有明确的反向因果效应。

LIFR的情况则有所不同。其在单变量MR中表现为正向风险关联,但在MVMR-IVW和MVMR-Egger中效应方向转为负向,而MVMR-LASSO仍保持正向趋势,提示其结果存在明显的方法依赖性。LIFR的条件F统计量为7.51,低于10的常用参考值。上述方向变化可能与相关暴露之间的共线性、互相调整后的条件效应变化以及条件弱工具变量有关。因此,目前证据不足以将LIFR视为具有稳定独立效应的候选因子。由于LIFR未表现出稳定的独立效应,而CXCL6在不同MVMR模型中均保持一致方向,因此LIFR的方向变化并不会影响CXCL6作为优先候选因子的判断。

需要强调的是,MVMR与MR-BMA在本研究中的作用并不相同。MVMR是在预先设定的多暴露联合模型中估计某一炎症相关蛋白在调整其他候选因子后的条件效应,而MR-BMA则进一步考虑不同暴露组合所带来的模型不确定性,并通过MIP等指标对候选因子进行相对优先排序^[20]。因此,MR-BMA中较高的MIP不能等同于较大的因果效应,MACE也不宜与MVMR中的OR进行直接数值比较。本研究对CXCL6的优先判断并非仅基于其

MIP最高,而是由于其在多种MVMR方法中均保持方向一致的正向效应,同时在MR-BMA中获得最高的模型支持度。两类方法提供的是互补而非重复的证据。

本研究还具有一定的方法学优势。首先,本研究基于91种炎症相关循环蛋白的大规模pQTL数据,实现了对炎症网络的系统筛选,而非局限于少数经典炎症相关蛋白。其次,本研究采用从单变量MR到敏感性分析、MVMR及MR-BMA的递进式分析策略,在降低混杂和反向因果影响的同时,进一步评价候选因子的条件效应及相对优先级。最后,本研究补充了工具变量强度和统计功效分析,使对弱工具变量及有限检出能力的判断更加充分。

当然,本研究仍存在一些局限性。第一,本研究同时评估了91种炎症蛋白,存在多重比较带来的假阳性风险,因此单变量MR中获得的候选信号应主要视为探索性发现,其可靠性仍需在独立数据集中重复验证。第二,暴露和结局数据均主要来源于欧洲血统人群,结果向其他种族或地区人群外推时仍需谨慎^[18,19]。第三,MR虽然能够在一定程度上降低混杂偏倚和反向因果影响^[17],但其有效性仍依赖于工具变量假设,不能完全替代前瞻性队列和功能实验。第四,本研究采用FinnGen中的胰腺恶性肿瘤总体表型,并非PDAC特异性结局,且现有汇总数据无法进一步明确PDAC所占比例,因此不同组织学类型所造成的结局异质性可能影响效应估计。第五,CXCL6仅纳入6个独立工具变量,较少的SNP数量可能限制加权中位数法和MR-Egger回归的稳定性。第六,IL-2、IL-24及LIFR的MVMR条件F统计量低于10,提示其多变量效应可能受到条件弱工具变量影响,相关结果应谨慎解释。第七,本研究评估的是遗传预测的循环炎症蛋白水平,而局部胰腺组织中的细胞因子表达具有组织特异性和时序动态性,因此循环水平不能简单等同于肿瘤微环境中的局部生物学效应。

总体而言,本研究从91种炎症相关蛋白中筛选出5种与胰腺癌风险存在潜在关联的候选因子,并进一步通过MVMR和MR-BMA将CXCL6优先排序为跨方法证据相对最一致的候选炎症相关蛋白。这一结果为进一步研究CXCL6相关炎症通路与胰腺癌发生风险之间的关系提供了遗传流行病学线索,但尚不足以支持其作为临床风险标志物或治

疗靶点。未来仍需在独立人群中进一步重复验证,并结合组织水平、单细胞或功能实验研究,深入阐明CXCL6在胰腺癌发生发展中的具体作用机制,并进一步评估其是否具有潜在的临床转化价值。

作者贡献声明:李颖佳负责研究构思与设计、数据采集与分析、论文撰写;张帆负责研究构思、论文修改与项目监督。所有作者均审阅并批准了最终稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

补充材料: <http://www.zpwz.net/zgptwkzz/article/abstract/pw260192>

参考文献

- [1] 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00261-2).
- [2] Dallavalle S, Campagnoli G, Pastena P, et al. New frontiers in pancreatic cancer management: current treatment options and the emerging role of neoadjuvant therapy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(7):1070. doi:[10.3390/medicina60071070](https://doi.org/10.3390/medicina60071070).
- [3] Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. Updates in the diagnosis and management of ductal adenocarcinoma of the pancreas[J]. *World J Clin Oncol*, 2025, 16(6):105601. doi:[10.5306/wjco.v16.i6.105601](https://doi.org/10.5306/wjco.v16.i6.105601).
- [4] Mannucci A, Goel A. Advances in pancreatic cancer early diagnosis, prevention, and treatment: The past, the present, and the future[J]. *CA Cancer J Clin*, 2026, 76(1): e70035. doi: [10.3322/caac.70035](https://doi.org/10.3322/caac.70035).
- [5] Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8):1729-1754. doi:[10.1016/j.cell.2023.02.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014).
- [6] Falcomatà C, Bärthel S, Schneider G, et al. Context-specific determinants of the immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2):278-297. doi: [10.1158/2159-8290.CD-22-0876](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0876).
- [7] Pan D, Li XY, Qiao X, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1582305. doi: [10.3389/fimmu.2025.1582305](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1582305).
- [8] Li H, Liu D, Li K, et al. Pancreatic stellate cells and the interleukin family: Linking fibrosis and immunity to pancreatic ductal adenocarcinoma (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(3):159. doi: [10.3892/mmr.2024.13283](https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13283).
- [9] Yuan Y, Zhang H, Wang Z, et al. The role of inflammatory factors

- in the tumor microenvironment of pancreatic cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1625114. doi:10.3389/fimmu.2025.1625114.
- [10] Hansen N, Peña-Martínez P, Skoog P, et al. Blocking IL1RAP on cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma suppresses IL-1-induced neutrophil recruitment[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(12):e009523. doi:10.1136/jitc-2024-009523.
- [11] Park SJ, Park JY, Shin K, et al. The role of pretreatment serum interleukin 6 in predicting short-term mortality in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4):903. doi:10.3390/biomedicines12040903.
- [12] Gutierrez-Sainz L, Heredia-Soto V, Rodríguez-García AM, et al. Cytokines and pancreatic ductal adenocarcinoma: exploring their relationship with molecular subtypes and prognosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17):9368. doi:10.3390/ijms25179368.
- [13] Bukys T, Kurlinkus B, Sileikis A, et al. The prospect of improving pancreatic cancer diagnostic capabilities by implementing blood biomarkers: a study of evaluating properties of a single IL-8 and in conjunction with CA19-9, CEA, and CEACAM6[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10):2344. doi:10.3390/biomedicines12102344.
- [14] Kimura G, Ijichi H, Sano M, et al. Blockade of CC chemokine receptor 2 suppresses pancreatic cancer progression through the interaction with macrophages in the tumor microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):45078. doi:10.1038/s41598-025-32222-4.
- [15] Johansen AM, Forsythe SD, McGrath CT, et al. TGFβ in pancreas and colorectal cancer: opportunities to overcome therapeutic resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17): 3676–3687. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-0468.
- [16] Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, et al. Inflammatory plasma markers and pancreatic cancer risk: a prospective study of five U.S. cohorts[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(5): 855–861. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1458.
- [17] Richmond RC, Davey Smith G. Mendelian randomization: concepts and scope[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(1):a040501. doi:10.1101/cshperspect.a040501.
- [18] Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(9): 1540–1551. doi:10.1038/s41590-023-01588-w.
- [19] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944):508–518. doi:10.1038/s41586-022-05473-8.
- [20] Zuber V, Colijn JM, Klaver C, et al. Selecting likely causal risk factors from high-throughput experiments using multivariable Mendelian randomization[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 29. doi:10.1038/s41467-019-13870-3.
- [21] Ma EB, Shimazu T, Song M, et al. Circulating inflammation markers and pancreatic cancer risk: a prospective case-cohort study in Japan[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(1):236–241. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0808.
- [22] Yarmolinsky J, Robinson JW, Mariosa D, et al. Association between circulating inflammatory markers and adult cancer risk: a Mendelian randomization analysis[J]. *medRxiv*, 2023, 2023:e23289196. doi:10.1101/2023.05.04.23289196.
- [23] Chen SL, Zhang B, Wang S, et al. Correlation between inflammatory cytokines and the likelihood of developing multiple types of digestive system cancers: a Mendelian randomization study[J]. *Cytokine*, 2024, 183: 156735. doi:10.1016/j.cyto.2024.156735.
- [24] Li Y, Duan R, Hu M, et al. Mendelian randomization analysis for identifying circulating inflammatory cytokines and risk of pancreatic cancers[J]. *Postgrad Med J*, 2025, 101(1202): 1253–1260. doi:10.1093/postmj/qgaf056.
- [25] Saxena S, Molczyk C, Purohit A, et al. Differential expression profile of CXCR2-receptor-2 ligands as potential biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(1):68–90.
- [26] Christopher BN, Golick L, Basar A, et al. Modulating the CXCR2 signaling axis using engineered chemokine fusion proteins to disrupt myeloid cell infiltration in pancreatic cancer[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(5):645. doi:10.3390/biom15050645.
- [27] Yoon JH, Yoon HN, Kang HJ, et al. Empowering pancreatic tumor homing with augmented anti-tumor potency of CXCR2-tethered CAR-NK cells[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(1): 200777. doi:10.1016/j.omton.2024.200777.
- [28] Sturgeon R, Goel P, Molczyk C, et al. Neutrophil dynamics contribute to disease progression and poor survival in pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(21): 3541. doi:10.3390/cancers17213541.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:李颖佳, 张帆. 循环炎症蛋白与胰腺癌风险的潜在因果关联的双样本孟德尔随机化研究[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(9):1–10. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260192

Cite this article as: Li YJ, Zhang F. Potential causal associations between circulating inflammatory proteins and pancreatic cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(9):1–10. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260192