



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260231  
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260231>  
China Journal of General Surgery, 2026, 35(6):1206-1218.

· 临床研究 ·

# 基于孟德尔随机化的心理相关表型与胃癌风险因果关联及候选基因优先分析

刘娇艳<sup>1</sup>, 刘倩<sup>2</sup>, 丁丹<sup>1</sup>, 刘雍容<sup>3</sup>, 杨开焰<sup>4</sup>, 陈华<sup>5</sup>, 秦琴<sup>6</sup>

(中南大学湘雅三医院 1. 门诊综合护理单元 2. 护理部 3. 手术室 4. 胃肠外科, 湖南 长沙 410013; 湖南省湘西自治州人民医院 5. 护理部 6. 麻醉科, 湖南 吉首 416000)

## 摘要

**背景与目的:** 心理相关表型可能通过行为改变、神经内分泌失衡及免疫调节异常等途径影响肿瘤发生, 但其与胃癌风险之间的因果关系尚未明确。本研究采用孟德尔随机化 (MR) 方法评估焦虑、抑郁、神经质及情绪波动与胃癌风险的潜在因果关联, 并进一步筛选相关候选基因。

**方法:** 采用双样本 MR 设计, 以欧洲人群胃癌全基因组关联研究 (GWAS) 数据为主要结局, 对情绪波动、焦虑、抑郁和神经质四种心理相关表型分别进行单变量 MR 分析; 对阳性结果利用东亚人群胃癌 GWAS 数据进行外部验证, 并进一步开展多变量 MR 及贝叶斯模型平均 MR (MR-BMA) 分析。采用 PoPS 方法进行候选基因优先筛选, 并结合 GEPIA2 平台开展差异表达及预后分析。

**结果:** 单变量 MR 分析显示, 仅情绪波动与胃癌风险增加存在统计学关联, 逆方差加权法 (IVW) 分析结果为  $OR=1.708$  (95%  $CI=1.075\sim2.713$ ,  $P=0.023$ )。东亚人群验证结果方向一致, IVW 分析  $OR=1.747$  (95%  $CI=0.999\sim3.056$ ,  $P=0.050$ )。多变量 MR 分析显示, 在同时调整焦虑、抑郁及神经质后, 情绪波动仍与胃癌风险独立相关 ( $OR=3.296$ , 95%  $CI=1.089\sim9.982$ ,  $P=0.035$ )。MR-BMA 分析显示, 情绪波动具有最高边际纳入概率 (MIP) (MIP=0.935, 调整后  $P=0.012$ )。敏感度分析未发现明显异质性、水平多效性及反向因果证据。PoPS 分析共筛选出 32 个候选基因, 其中 ADAM12 和 KYNU 在胃癌组织中均呈差异表达, 且高表达与较差的总生存期相关。

**结论:** 遗传学证据提示, 情绪波动可能是与胃癌风险升高相关的重要心理相关表型, 在多种心理表型中表现出相对独立且稳定的关联。ADAM12 和 KYNU 可能是值得进一步关注的优先候选基因。上述发现为阐释心理相关因素与胃癌发生之间的关系提供了新的遗传学依据, 但其潜在生物学机制仍需进一步研究验证。

## 关键词

胃肿瘤; 心理相关表型; 情绪波动; 孟德尔随机化分析; 遗传关联研究

中图分类号: R735.2

收稿日期: 2026-04-22; 修订日期: 2026-06-21。

作者简介: 刘娇艳, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事心理护理方面的研究。

通信作者: 刘倩, Email: [lq215292672@126.com](mailto:lq215292672@126.com)

# Causal associations of psychological phenotypes with gastric cancer risk and candidate gene prioritization: a Mendelian randomization study

LIU Jiaoyan<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>2</sup>, DING Dan<sup>1</sup>, LIU Yongrong<sup>3</sup>, YANG Kaiyan<sup>4</sup>, CHEN Hua<sup>5</sup>, QIN Qin<sup>6</sup>

(1. Department of Outpatient Comprehensive Nursing Unit 2. Department of Nursing 3. Operating Room 4. Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 5. Department of Nursing 6. Department of Anesthesiology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou, Hunan 416000, China)

## Abstract

**Background and Aims:** Psychological phenotypes may influence tumorigenesis through behavioral changes, neuroendocrine dysregulation, and immune modulation. However, their causal relationships with gastric cancer remain unclear. This study aimed to investigate the potential causal associations of anxiety, depression, neuroticism, and mood swings with gastric cancer risk using Mendelian randomization (MR), and to prioritize candidate genes potentially involved in this process.

**Methods:** A two-sample MR framework was applied. European gastric cancer genome-wide association study (GWAS) data were used as the primary outcome dataset. Univariable MR analyses were performed for four psychological phenotypes, including mood swings, anxiety, depression, and neuroticism. Positive findings were further evaluated using an East Asian gastric cancer GWAS dataset and subsequently assessed by multivariable MR and Bayesian model averaging MR (MR-BMA). Candidate genes were prioritized using the Polygenic Priority Score (PoPS) method and further evaluated through differential expression and survival analyses using the GEPIA2 platform.

**Results:** Univariable MR analysis demonstrated that only mood swings were significantly associated with an increased risk of gastric cancer, with an IVW estimate of  $OR=1.708$  (95%  $CI=1.075-2.713$ ,  $P=0.023$ ). External validation in the East Asian dataset showed a consistent effect direction with borderline statistical significance ( $OR=1.747$ , 95%  $CI=0.999-3.056$ ,  $P=0.050$ ). MVMR analysis indicated that mood swings remained independently associated with gastric cancer risk after adjustment for anxiety, depression, and neuroticism ( $OR=3.296$ , 95%  $CI=1.089-9.982$ ,  $P=0.035$ ). MR-BMA analysis identified mood swings as the most important exposure ( $MIP=0.935$ , adjusted  $P=0.012$ ). Sensitivity analyses revealed no substantial evidence of heterogeneity, horizontal pleiotropy, or reverse causality. PoPS analysis prioritized 32 candidate genes, among which ADAM12 and KYNU exhibited differential expression in gastric cancer tissues and were significantly associated with overall survival.

**Conclusion:** Genetic evidence suggests that mood swings may represent an important psychological phenotype associated with increased gastric cancer risk and retain an independent association among multiple psychological traits. ADAM12 and KYNU may serve as prioritized candidate genes for future mechanistic studies. These findings provide novel genetic insights into the relationship between psychological factors and gastric carcinogenesis, although the underlying biological mechanisms require further validation.

## Key words

Stomach Neoplasms; Psychological Phenotypes; Mood Swings; Mendelian Randomization Analysis; Genetic Association Studies

**CLC number:** R735.2

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤之一，也是当前肿瘤防治领域仍面临较大挑战的重要疾病<sup>[1]</sup>。该病起病相对隐匿，早期症状缺乏特异性，患者就诊时往往已处于局部进展期甚至远处转移阶段，从而显著缩短了根治性治疗窗口，整体预后仍不理想<sup>[2-3]</sup>。尽管近年来幽门螺杆菌防控、内镜筛查、围手术期管理及系统治疗不断进步，胃癌总体疾病负担仍然较重，在全球及我国肿瘤防控中仍是不可忽视的重要问题<sup>[2,4]</sup>。因此，胃癌的防治不能仅依赖诊疗端改进，从病因学和一级预防层面进一步识别可干预危险因素，对于降低疾病负担、优化风险分层并推动早期防控具有重要意义<sup>[2,4]</sup>。

现有研究已经较清楚地表明，胃癌的发生是遗传易感性、感染因素、生活方式和环境暴露共同作用的结果，其中幽门螺杆菌感染仍被认为是最重要、证据最充分的致病因素之一<sup>[2,5]</sup>。Chen等<sup>[5]</sup>的全球研究显示，1980—2022年间全球成年人幽门螺杆菌感染率仍高达43.9%，儿童和青少年感染率也达到35.1%，提示这一暴露在全球范围内仍十分常见。此外，吸烟、高盐饮食、盐腌及加工食品摄入、超重或肥胖以及部分不良生活方式因素，均被认为与胃癌风险增加有关<sup>[2,6]</sup>。不过，从传统危险因素到肿瘤发生之间，并非仅存在单一的生物学链条，行为、心理及神经内分泌因素也可能参与其中。

除感染、饮食及生活方式因素外，心理相关表型近年来也逐渐进入癌症流行病学研究视野。抑郁、焦虑及神经质等心理相关表型是最常被讨论的心理暴露。已有研究认为，心理应激和情绪障碍可能通过两条路径影响肿瘤发生。一条是行为学路径，即影响吸烟、饮酒、膳食结构、体质量管理、睡眠等健康行为<sup>[7]</sup>；另一条是生物学路径，即通过下丘脑-垂体-肾上腺轴激活、交感神经兴奋、炎症反应增强以及抗肿瘤免疫失衡等机制，可能影响肿瘤发生发展的宿主内环境及微环境状态<sup>[8]</sup>。因此，心理相关暴露是否会参与胃癌发生，并不只是精神卫生学问题，也涉及胃癌病因谱的进一步拓展。除抑郁、焦虑及神经质外，情绪波动（mood swings）近年来也逐渐进入相关研究视野。与神经质这类相对稳定的人格特质相比，心境不稳定更强调个体情绪状态在短时间内频繁、突然且难以预测的起伏变化，是一种具有跨诊断意义的情绪调节表型<sup>[9]</sup>。在UK Biobank大样本人群

研究<sup>[10-11]</sup>中，情绪波动通常通过个体对自身情绪是否经常出现明显波动的自我报告进行表征。既往研究<sup>[9-10]</sup>显示，情绪波动与抑郁、焦虑、双相障碍及精神分裂症等多种精神障碍存在密切联系。近期，2项双样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究<sup>[11-12]</sup>进一步提示，遗传预测的情绪波动与胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease, GERD）风险升高相关，并可能增加急性胃炎、胃十二指肠溃疡、功能性消化不良及胰腺癌等多种消化系统疾病的发生风险；不过，在覆盖24种胃肠道疾病结局的研究中，情绪波动与胃癌之间未见显著因果关联。这提示情绪波动可能是一个值得纳入分析、但在胃癌中仍缺乏专门验证的心理相关暴露。

不过，既往关于心理因素与癌症风险的研究结果并不一致。Wang等<sup>[13]</sup>对队列研究进行系统综述与Meta分析后发现，抑郁和焦虑与总体癌症发病风险升高相关，合并后的调整后相对危险度为1.13。随后van Tuijl等<sup>[14]</sup>基于多项前瞻性队列研究开展的个体参与者数据Meta分析提示，在进一步调整吸烟、饮酒和体质量指数等关键协变量后，抑郁和焦虑与多数癌症结局并无明确关联，仅在肺癌和吸烟相关癌症中仍可观察到一定信号。关于人格特征，特别是神经质，与癌症风险之间的关系，既往研究同样存在不一致结论，较早的个体数据Meta分析<sup>[15]</sup>未支持人格特质与总体癌症发生或癌症死亡存在稳定关联，有研究提示神经质可能与肺癌发生风险升高相关<sup>[16]</sup>。这些结果提示，心理相关暴露与肿瘤风险之间的联系可能具有癌种特异性，也容易受到行为混杂因素的影响。

将视角进一步收缩到胃癌，现有证据仍以观察性研究为主，且多聚焦于相关性而非因果性。Vahid等<sup>[17]</sup>开展的病例对照研究显示，在控制幽门螺杆菌感染、阿司匹林及其他非甾体抗炎药使用和饮酒等因素后，抑郁和压力与胃癌风险升高相关，而焦虑未见稳定关联。Collatuzzo等<sup>[18]</sup>基于StoP项目多中心病例对照资料的联合分析（pooled analysis）进一步指出，压力水平与胃癌风险呈线性关系，且这种关系在非贲门胃癌中更为突出。2025年，Liang等<sup>[19]</sup>在萎缩性胃炎人群中的横断面研究也观察到，心理困扰和抑郁倾向与早期胃癌发生存在潜在相关性。但与此同时，Kwon等<sup>[20]</sup>又发现，胃癌诊断本身会增加后续新发抑郁的风险。

这类双向关联现象提示,传统观察性研究很难完全厘清暴露与结局的时间顺序,也难以充分排除残余混杂和反向因果。

在这一背景下,MR为评估心理相关暴露与胃癌风险之间的潜在因果联系提供了新的方法学路径。MR以遗传变异作为工具变量,能够在一定程度上减轻传统观察性研究中常见的混杂偏倚和反向因果问题。已有研究开始尝试从重性抑郁障碍、惊恐障碍等精神障碍诊断层面,利用双样本MR评估消化道癌症风险<sup>[21]</sup>;但相较之下,围绕焦虑、抑郁、神经质和情绪波动这四种既相互关联又反映不同心理维度的暴露,开展递进式因果推断的研究仍然较少。基于此,本研究拟采用双样本MR设计,首先分别评估焦虑、抑郁、神经质和情绪波动与胃癌风险的总体因果关联,其后在独立胃癌数据集中进行外部验证,最后通过多变量MR及贝叶斯模型平均MR(MR-BMA)分析进一步判断主要心理相关暴露相互调整后的独立效应及相对重要性。该研究有望为心理相关表型与胃癌发生之间的潜在因果联系提供补充性遗传学证据,也为胃癌病因学研究提供新的观察视角。

1 资料与方法

1.1 研究设计与数据来源

本研究采用双样本MR设计,旨在从遗传学层面系统评估心理相关表型与胃癌风险之间的潜在因果关联。研究首先以情绪波动、焦虑、抑郁和神经质四种暴露为切入点,分别开展单变量双样本MR分析,以识别与胃癌风险相关的候选心理暴

露;在此基础上,进一步利用东亚人群胃癌全基因组关联研究(genome-wide association, GWAS)数据对阳性结果进行外部验证,以考察其在不同人群背景下的方向一致性及重复性趋势。考虑到上述心理相关暴露之间可能存在一定相关性,本研究随后构建多变量MR模型,对四种暴露进行联合分析,从而评估各暴露在相互调整条件下与胃癌风险之间的独立关联。对于经主分析及验证分析支持的阳性暴露,进一步结合多基因优先评分(polygenic priority score, PoPS)方法<sup>[22]</sup>开展候选基因优先筛选,以期从遗传关联进一步延伸至潜在功能基因层面,为后续生物学机制解释提供依据。

本研究纳入的四种暴露GWAS数据均来源于欧洲人群公开数据库,包括情绪波动、焦虑、抑郁和神经质。其中,情绪波动暴露主要基于受试者是否经常出现明显情绪起伏或心境不稳定的自我报告信息,反映群体层面的情绪波动倾向,而非严格临床诊断意义上的情感障碍;焦虑/神经过敏或广泛性焦虑障碍表型反映焦虑相关症状或诊断层面的遗传易感性;抑郁表型用于表征抑郁相关心理状态或抑郁障碍的风险;神经质则属于人格特质相关表型,主要反映个体对负性情绪、压力和情绪不稳定性的易感倾向。上述四种暴露分别代表情绪波动、焦虑、抑郁和神经质等不同但相互关联的心理维度。胃癌结局数据包括一个欧洲人群GWAS数据集和一个东亚人群GWAS数据集,其中欧洲数据用于主分析,东亚数据用于外部验证。所有纳入数据均为公开可获得的GWAS汇总统计数据,不涉及个体层面的隐私信息,因此无需额外伦理审批。具体数据来源见表1。

表1 心理相关暴露与胃癌结局GWAS数据来源

Table 1 GWAS datasets of psychological phenotypes and gastric cancer outcomes

| 变量类型 | 数据ID               | 特征              | 人群 | 总样本量    | SNP数       |
|------|--------------------|-----------------|----|---------|------------|
| 暴露   | ukb-b-14180        | 情绪波动            | 欧洲 | 451 619 | 9 851 867  |
|      | ukb-d-20544_15     | 焦虑/神经过敏或广泛性焦虑障碍 | 欧洲 | 117 751 | 13 571 547 |
|      | ebi-a-GCST90018833 | 抑郁              | 欧洲 | 449 414 | 24 184 163 |
|      | ebi-a-GCST90029028 | 神经质             | 欧洲 | 393 411 | 11 968 760 |
| 结局   | ebi-a-GCST90018849 | 胃癌              | 欧洲 | 476 116 | 24 188 662 |
|      | bbj-a-119          | 胃癌              | 东亚 | 202 308 | 8 885 324  |

注:SNP为单核苷酸多态性

Note: SNP refers to single nucleotide polymorphism

1.2 工具变量筛选

各暴露的工具变量筛选遵循MR分析的基本假

设,即所选遗传工具应与暴露显著相关、与潜在混杂因素独立,并且仅通过暴露影响结局。考虑



到部分心理相关表型可用于MR的强工具位点相对有限,本研究采用较宽松的筛选阈值,将与暴露相关且达到 $P < 1 \times 10^{-5}$ 的SNP位点作为候选工具变量。随后进行连锁不平衡剪枝,参数设定为 $r^2 < 0.001$ 、窗口范围10 000 kb,以保证所纳入SNP之间相互独立。

为避免弱工具变量偏倚,本研究进一步计算每个SNP的 $F$ 统计量,通常认为 $F > 10^{[23]}$ 的SNP可作为有效工具变量。之后对暴露和结局数据进行等位基因协调,剔除回文结构且无法明确链方向的SNP。为尽可能减少混杂偏倚,本研究还利用NHGRI-EBI GWAS Catalog数据库检索候选SNP与已知潜在混杂因素之间的关联,删除与吸烟、饮酒、体质量指数等可能同时影响心理暴露与胃癌风险的表型显著相关的位点<sup>[24]</sup>。最后,采用RadialMR<sup>[25]</sup>联合MR-PRESSO<sup>[26]</sup>对候选工具变量中的离群SNP进行识别与剔除,以提高后续因果估计的稳健性。最终纳入工具变量的 $F$ 统计量分布及Steiger方向性检验结果在结果部分报告。

### 1.3 单变量双样本MR分析

在主分析阶段,本研究以欧洲人群胃癌GWAS数据作为结局,对4个心理相关暴露分别开展单变量双样本MR分析。主要分析方法采用乘法随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)<sup>[27]</sup>,以获得遗传预测暴露增加与胃癌风险变化之间的总体因果效应估计。结果以优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

为增强结果解释的稳健性,同时采用加权中位数法<sup>[28]</sup>(weighted median)、MR-Egger回归<sup>[29]</sup>以及加权模式法<sup>[30]</sup>(weighted mode)作为补充分析方法。综合考虑主效应估计及不同方法间方向一致性,本研究将IVW方法达到统计学显著且其余方法效应方向总体一致的暴露视为阳性暴露,并进入后续验证分析。

### 1.4 外部数据重复验证

对于主分析中筛选出的阳性暴露,本研究进一步采用东亚人群胃癌GWAS数据开展外部验证,分析策略仍为单变量双样本MR。由于当前暴露GWAS数据主要来源于欧洲人群,因此外部验证阶段仍使用相同的暴露工具变量与东亚结局数据进行匹配,以评估主要结果在不同人群背景下的稳定性和可重复性。

### 1.5 多变量MR分析

考虑到焦虑、抑郁、神经质和情绪波动之间可能存在一定程度的相关性,仅依赖单变量MR结果尚不足以判断其是否具有独立效应。因此,本研究进一步开展多变量MR分析<sup>[31]</sup>。具体而言,将四种暴露相关SNP合并后去重,并重新进行连锁不平衡剪枝,构建多变量工具集;随后以胃癌为结局,同时纳入四种心理相关暴露,估计各暴露在相互调整条件下对胃癌风险的直接效应。

多变量分析主要采用多变量MR-IVW方法完成,以识别在其他心理相关暴露影响被控制后仍与胃癌风险独立相关的暴露因素。该分析有助于区分单变量MR中观察到的总体效应与不同心理表型之间相互重叠后的独立效应。同时,本研究进一步采用MR-BMA方法对多种心理相关暴露进行模型平均分析,以评估各暴露在多模型框架下的边际纳入概率(MIP)及相对重要性。考虑到心理相关表型之间可能存在遗传相关性,多变量MR及MR-BMA结果主要作为探索性证据,并结合单变量MR、外部验证及敏感性分析结果进行综合解释。

### 1.6 PoPS基因优先分析及表达与预后验证

对于在单变量MR主分析中呈阳性且在验证分析中效应方向一致的暴露,进一步开展PoPS分析,以从遗传层面优先筛选潜在候选基因。PoPS方法<sup>[22]</sup>通过整合GWAS汇总统计信息、基因表达特征、通路注释及蛋白互作网络等多维生物学特征,对基因进行综合评分,从而在复杂性状相关位点中优先识别更可能参与表型形成的候选基因。

具体而言,首先基于阳性暴露的GWAS汇总统计数据对PoPS计算,筛选标准设定为 $P \leq 0.05$ 且 $\beta \geq 0.1$ ,获得全基因组范围内各基因的优先评分。其次,以经筛选保留的独立lead SNP为中心,结合hg19基因注释文件,在其上下游各100 kb范围内映射邻近基因。最后,将位点邻近基因与具有较高PoPS评分的候选基因进行交叉比对,从而筛选出既具有位置支持,又具有较高生物学相关性的优先候选基因,为后续机制解释提供线索。

为进一步评估候选基因在胃癌中的潜在生物学意义,采用GEPIA2在线平台<sup>[32]</sup>,基于TCGA联合GTEx数据,对筛选得到的候选基因进行胃癌组织与正常胃组织之间的差异表达分析,并进一步开展生存分析,以评价候选基因表达水平与患者预后的关系。通过上述分析,进一步筛选出在胃

癌中同时具有遗传学支持、异常表达特征及预后相关性的关键候选基因,为后续机制研究提供依据。

1.7 敏感性分析与统计学处理

为评估结果的稳健性和潜在偏倚来源,本研究进行了多层次敏感性分析。首先,采用Cochran's *Q* 统计量评估各工具变量之间的异质性,并分别报告IVW与MR-Egger框架下的检验结果。其次,采用MR-Egger截距<sup>[29]</sup>检验水平方向多效性。再次,结合MR-PRESSO全局检验<sup>[26]</sup>及离群位点识别结果,进一步判断异常工具变量对总体因果估计的影响。同时,通过RadialMR<sup>[25]</sup>径向回归识别高影响力SNP,以增强结果的稳定性。

此外,为判断因果方向的合理性,本研究采用Steiger检验<sup>[33]</sup>评估工具变量对暴露与结局解释度的相对大小,从而验证遗传变异更可能首先作用于暴露而非结局。所有统计分析均在R软件中完成,主要使用TwoSampleMR、MR-PRESSO、RadialMR及相关R包进行数据处理与结果可视化。

2 结果

2.1 单变量双样本MR分析结果

以欧洲人群胃癌GWAS数据为结局,对情绪波动、焦虑、抑郁和神经质四种心理相关暴露分别开展单变量双样本MR分析。结果显示,在四种暴露中,仅情绪波动与胃癌风险增加存在统计学显著关联。IVW分析显示,遗传预测的情绪波动升高与胃癌风险增加相关( $OR=1.708$ , 95%  $CI=1.075\sim2.713$ ,  $P=0.023$ )。加权中位数法分析结果方向一致,且同样达到统计学意义( $OR=2.174$ , 95%  $CI=1.089\sim4.343$ ,  $P=0.028$ );MR-Egger和加权模式法的效应方向亦与IVW一致,但未达到统计学意义。相比之下,IVW分析结果显示,抑郁( $OR=0.924$ , 95%  $CI=0.836\sim1.021$ ,  $P=0.119$ )、焦虑( $OR=0.356$ , 95%  $CI=0.120\sim1.054$ ,  $P=0.062$ )和神经质( $OR=1.000$ , 95%  $CI=0.947\sim1.056$ ,  $P=0.999$ )均未观察到与胃癌风险的明确因果关联(图1)。上述结果提示,在本研究纳入的四种心理相关暴露中,情绪波动可能是与胃癌风险关系最为密切的候选暴露因素。

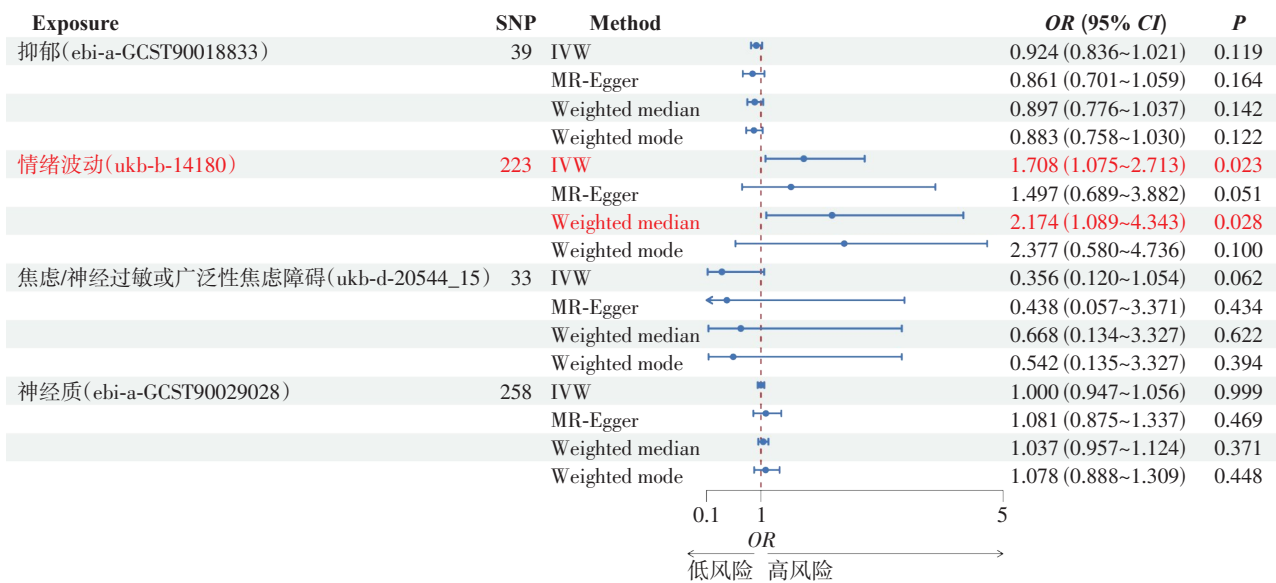


图1 单变量双样本MR分析四种心理相关暴露与胃癌风险的森林图

Figure 1 Forest plot of univariable MR analyses of four psychological phenotypes and gastric cancer risk

2.2 单变量双样本MR敏感性分析结果

为进一步评估工具变量强度及因果方向合理性,本研究对最终纳入MR分析的SNP计算*F*统计量,并开展Steiger方向性检验。结果显示,各暴露与结局组合中纳入SNP的*F*统计量均>10,平均*F*统

计量为20.87~29.50,中位*F*统计量为20.48~26.87,提示弱工具变量偏倚风险总体较低。Steiger方向性检验结果均支持遗传工具变量对暴露的解释度高于对结局的解释度(表2),提示因果方向更可能由心理相关表型指向胃癌风险,而非反向因果。

为评估单变量双样本 MR 分析结果的稳健性，对四种暴露进一步进行了异质性检验和水平多效性检验。结果显示，抑郁、神经质、情绪波动及焦虑相关表型在 IVW 框架下的 Cochran's *Q* 检验以及在 MR-Egger 框架下的异质性检验结果均未达到统计学意义（均  $P>0.05$ ），提示各工具变量之间未观察到明显异质性。进一步的 MR-Egger 截距检验结果亦均未提示明显水平多效性（均  $P>0.05$ ）（表 3）。综合来看，单变量双样本 MR 分析的主要结果未见明显异质性及水平多效性干扰，提示研究结果整

体具有较好的稳健性。为进一步验证主要阳性结果的稳定性，本研究对情绪波动与欧洲人群胃癌风险的关联开展 leave-one-out 分析（补充图 1A）、单 SNP 森林图（补充图 1B）、漏斗图（补充图 1C）及散点图（补充图 1D）。结果显示，不同 MR 方法的效应方向总体一致，漏斗图未提示明显不对称分布；leave-one-out 分析显示，逐一剔除单个 SNP 后总体效应方向未发生明显改变，提示情绪波动与胃癌风险之间的正向关联未由单一工具变量驱动。

表 2 心理相关表型最终纳入工具变量的强度评估及 Steiger 方向性检验结果  
Table 2 Instrument strength assessment and Steiger directionality test results for psychological phenotypes

| 暴露                              | 结局   | SNP 数 | <i>F</i> 统计量范围 | 平均 <i>F</i> | 中位 <i>F</i> | Steiger 方向性 |
|---------------------------------|------|-------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| 抑郁(ebi-a-GCST90018833)          | 东亚胃癌 | 23    | 19.49~26.67    | 21.64       | 21.13       | 支持          |
|                                 | 欧洲胃癌 | 39    | 19.49~26.67    | 21.35       | 21.13       | 支持          |
| 神经质(ebi-a-GCST90029028)         | 东亚胃癌 | 258   | 18.35~80.76    | 29.50       | 26.87       | 支持          |
|                                 | 欧洲胃癌 | 313   | 18.35~117.82   | 29.29       | 26.45       | 支持          |
| 情绪波动(ukb-b-14180)               | 东亚胃癌 | 180   | 19.53~63.74    | 27.82       | 24.74       | 支持          |
|                                 | 欧洲胃癌 | 223   | 19.53~88.31    | 27.83       | 24.44       | 支持          |
| 焦虑/神经过敏或广泛性焦虑障碍(ukb-d-20544_15) | 东亚胃癌 | 15    | 19.57~23.22    | 20.87       | 20.48       | 支持          |
|                                 | 欧洲胃癌 | 33    | 19.54~33.11    | 21.46       | 20.86       | 支持          |

表 3 单变量双样本 MR 的敏感性分析结果  
Table 3 Sensitivity analysis results of univariable two-sample MR

| 暴露                              | IVW 异质性  |          | MR-Egger 异质性 |          | Egger 截距 | <i>S.E.</i> | 截距检验     |
|---------------------------------|----------|----------|--------------|----------|----------|-------------|----------|
|                                 | <i>Q</i> | <i>P</i> | <i>Q</i>     | <i>P</i> |          |             | <i>P</i> |
| 抑郁(ebi-a-GCST90018833)          | 51.641   | 0.069    | 50.848       | 0.064    | 0.008    | 0.010       | 0.452    |
| 神经质(ebi-a-GCST90029028)         | 290.026  | 0.809    | 289.647      | 0.802    | -0.003   | 0.005       | 0.539    |
| 情绪波动(ukb-b-14180)               | 244.129  | 0.147    | 244.111      | 0.137    | 0.002    | 0.010       | 0.84     |
| 焦虑/神经过敏或广泛性焦虑障碍(ukb-d-20544_15) | 34.239   | 0.361    | 34.177       | 0.318    | -0.003   | 0.011       | 0.814    |

2.3 东亚人群胃癌数据的外部验证结果

鉴于在欧洲人群主分析中仅情绪波动与胃癌风险呈阳性关联，本研究进一步采用东亚人群胃癌 GWAS 数据对该结果进行外部验证。结果显示，情绪波动在东亚人群中的 IVW 效应方向与欧洲人群主分析保持一致，提示其可能同样与胃癌风险升高相关，但统计学证据相对有限（ $OR=1.747$ ，95%  $CI=0.999\sim3.056$ ， $P=0.050$ ）。加权中位数法得到的结果亦呈相同方向（ $OR=2.156$ ，95%  $CI=0.952\sim4.882$ ， $P=0.055$ ），但未达到统计学意义；MR-Egger 和加权模式法亦未见显著关联（图 2）。总体而言，外部验证结果虽未形成强统计学支持，但其效应方向与主分析一致，且 IVW 结果处于边界显著水平，提示情绪波动与胃癌风险升高之间的关联在

不同人群背景下可能存在方向一致的重复性趋势，但仍需更大样本量及人群匹配的 GWAS 数据进一步验证。

2.4 多变量 MR 分析结果

考虑到情绪波动、焦虑、抑郁和神经质之间可能存在一定相关性，本研究进一步开展多变量 MR 分析，以评估各暴露在相互调整条件下与胃癌风险之间的独立关联。结果显示，在同时纳入四种心理相关暴露后，情绪波动仍然是唯一与胃癌风险独立相关的因素。多变量 MR-IVW 分析显示，情绪波动与胃癌风险增加显著相关 [ $\beta=1.193$ ，标准误 (*S.E.*) =0.565， $OR=3.296$ ，95%  $CI=1.089\sim9.982$ ， $P=0.035$ ]；多变量 MR-Egger 分析结果与之高度一致（ $\beta=1.191$ ，*S.E.* =0.566， $OR=3.291$ ，95%  $CI=1.085\sim$



9.982,  $P=0.035$ )。相较之下,抑郁、神经质和焦虑相关表型在多变量模型中均未观察到显著独立效应(均  $P>0.05$ )。上述结果提示,在多种心理相关表型相互调整后,情绪波动仍然保留与胃癌风险升高的独立关联,而其他暴露未表现出稳定的直接效应。此外,基于MR-BMA结果进一步支持了这一发现。四种暴露中,情绪波动的MIP最高,为

0.935,且经Benjamini-Hochberg校正(BH)后差异仍具有统计学意义(调整后 $P=0.012$ );其余三种暴露的MIP均较低,且校正后差异均无统计学意义(表4)。该结果提示,从多模型平均的角度看,情绪波动是最可能与胃癌风险相关的主要心理相关暴露。

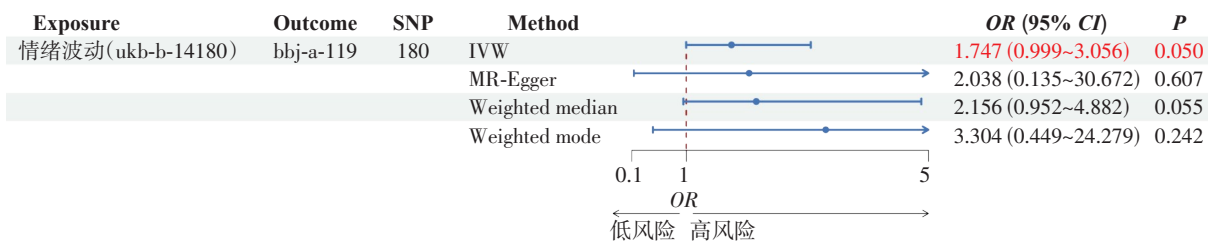


图2 情绪波动与东亚人群胃癌风险关系的外部验证森林图

Figure 2 Forest plot of external validation analysis for the association between mood swings and gastric cancer risk in the East Asian population

表4 多变量MR及MR-BMA分析结果

Table 4 Results of multivariable MR and MR-BMA analyses

| 暴露                              | SNP数 | 多变量MR-IVW $\beta$ |                    |       | 多变量MR-Egger $\beta$ |                    |       | MIP   | $P_{\text{adjust}}$<br>(BH) |
|---------------------------------|------|-------------------|--------------------|-------|---------------------|--------------------|-------|-------|-----------------------------|
|                                 |      | S.E.              | OR(95% CI)         | P     | S.E.                | OR(95% CI)         | P     |       |                             |
| 抑郁(ebi-a-GCST90018833)          | 355  | -0.067(0.049)     | 0.935(0.850~1.029) | 0.171 | -0.061(0.063)       | 0.941(0.832~1.064) | 0.334 | 0.114 | 0.998                       |
| 神经质(ebi-a-GCST90029028)         | 355  | -0.109(0.067)     | 0.897(0.787~1.022) | 0.103 | -0.108(0.067)       | 0.898(0.787~1.024) | 0.107 | 0.178 | 0.998                       |
| 情绪波动(ukb-b-14180)               | 355  | 1.193(0.565)      | 3.296(1.089~9.982) | 0.035 | 1.191(0.566)        | 3.291(1.085~9.982) | 0.035 | 0.935 | 0.012                       |
| 焦虑/神经过敏或广泛性焦虑障碍(ukb-d-20544_15) | 355  | 0.837(0.600)      | 2.309(0.712~7.483) | 0.163 | 0.840(0.601)        | 2.317(0.713~7.526) | 0.162 | 0.113 | 0.998                       |

2.5 多变量MR敏感性分析结果

为进一步评估多变量MR结果的稳健性,本研究对多变量模型进行了异质性及水平多效性检验。结果显示,IVW框架下Cochran's  $Q$ 统计量为366.968 ( $P=0.268$ ),多变量MR-Egger框架下Cochran's  $Q$ 统计量为366.941 ( $P=0.256$ ),均未见显著异质性。与此同时,多变量MR-Egger截距接近于0 (intercept<0.001,  $S.E.=0.002$ ,  $P=0.873$ ),未提示明显水平多效性(表5)。因此,多变量MR分析中观察到的情绪波动与胃癌风险的独立正向关联,不太可能由显著异质性或水平多效性所驱动,进一步增强了结果的可信度。但考虑到情绪波动、抑郁、焦虑和神经质均属于心理相关复杂表型,彼此之间可能存在一定遗传相关性,因此多变量MR及MR-BMA结果仍应结合单变量MR、外部验证和敏感性分析结果综合解释。

表5 多变量MR敏感性分析结果

Table 5 Sensitivity analysis results of multivariable MR

| 检验项目                             | 统计量     | S.E.  | P     |
|----------------------------------|---------|-------|-------|
| IVW异质性检验(Cochran's $Q$ )         | 366.968 | —     | 0.268 |
| 多变量MR-Egger异质性检验(Cochran's $Q$ ) | 366.941 | —     | 0.256 |
| 多变量MR-Egger截距检验                  | 0.000   | 0.002 | 0.873 |

2.6 PoPS优先基因筛选及GEPIA2验证结果

基于情绪波动为唯一在单变量分析、外部验证及多变量分析中均获得支持的阳性暴露,本研究进一步对其相关位点开展PoPS分析。结果共筛选出32个代表性候选基因,包括CD5、TLR4、SPI1、MAPK3、EPHB1、SLC7A11、ADAM12、CDH6、KYN、MYLK、FOXN3和KMT2E等(表6)。其中,部分位点的最近邻基因与PoPS优先基因一致,如TLR4、EPHB1、LONRF1、PRKD1、ADAM12、CDH6、CNTN5、KYN、SHISA9、MYLK、FOXN3和KCNA4,提示这些基因可能与情绪波动相关遗传位点具有一定功能关联,并可作



为后续机制研究的候选基因线索。进一步基于 GEPIA2 平台开展 TCGA 联合 GTEx 数据分析后发现，在上述候选基因中，仅 ADAM12 和 KYNU 同时表现出胃癌组织与正常组织之间的显著差异表达及预后相关性。其中，ADAM12 在胃癌组织中表达显著升高，且高表达组总生存期（overall survival, OS）明显较差[Log-rank  $P=0.011$ ,  $HR=1.5$ ,  $P(HR)=0.027$ ]（图 3A）。同样，KYNU 在胃癌组织中亦呈高表达状态，高表达组患者 OS 亦显著缩短[Log-rank  $P=0.027$ ,  $HR=1.4$ ,  $P(HR)=0.027$ ]（图 3B）。这些结果提示，ADAM12 和 KYNU 可能是情绪波动相关遗传信号中值得进一步关注的优先候选基因，但其是否介导情绪波动与胃癌风险之间的关联仍需后续功能实验进一步验证。

表 6 情绪波动相关代表性候选基因的 PoPS 分析结果  
Table 6 PoPS analysis results of representative candidate genes associated with mood swing

| rsid        | 最近邻基因       | PoPS 基因 | PoPS 评分 | rsid       | 最近邻基因        | PoPS 基因 | PoPS 评分 |
|-------------|-------------|---------|---------|------------|--------------|---------|---------|
| rs1037448   | TMEM138     | CD5     | 0.833   | rs2012505  | ST6GAL2      | RGPD3   | -0.176  |
| rs10462485  | CETN3       | POLR3G  | 0.219   | rs2066928  | CDH6         | CDH6    | -0.937  |
| rs10983775  | TLR4        | TLR4    | 0.729   | rs2435554  | CNTN5        | CNTN5   | -0.008  |
| rs11039154  | ACP2        | SPI1    | 1.223   | rs2483509  | MIR6133      | EXOC4   | 0.180   |
| rs11589577  | MTR         | EDARADD | 0.350   | rs28694084 | INSIG1       | RBM33   | 0.269   |
| rs11599236  | SORCS3-AS1  | SORCS3  | 0.128   | rs35789697 | KYNU         | KYNU    | 0.268   |
| rs11645581  | SMG1P5      | MAPK3   | 0.837   | rs4527008  | SHISA9       | SHISA9  | 0.416   |
| rs11720128  | EPHB1       | EPHB1   | 0.084   | rs4585149  | C3orf55      | VEPH1   | -0.066  |
| rs11728841  | SLC7A11-AS1 | SLC7A11 | -0.739  | rs6786268  | MYLK         | MYLK    | 0.471   |
| rs11780194  | LONRF1      | LONRF1  | 0.104   | rs6811019  | FNIP2        | C4orf46 | 0.188   |
| rs12231451  | PPP1CC      | HVCN1   | 0.488   | rs68126243 | FOXN3        | FOXN3   | 0.130   |
| rs12761166  | EMX2OS      | PDZD8   | 0.014   | rs6963979  | LHFPL3-AS2   | KMT2E   | 0.750   |
| rs138315672 | C3orf38     | ZNF654  | 0.091   | rs697311   | KCNA4        | KCNA4   | -0.179  |
| rs138788751 | PRKD1       | PRKD1   | -0.518  | rs73030391 | ZNF507       | ANKRD27 | 0.016   |
| rs1466356   | ADAM12      | ADAM12  | 0.131   | rs736699   | KCNK3        | MAPRE3  | 0.188   |
| rs1612698   | LOC284661   | AJAP1   | 0.016   | rs77436242 | LOC101928937 | ANKS1B  | 0.432   |

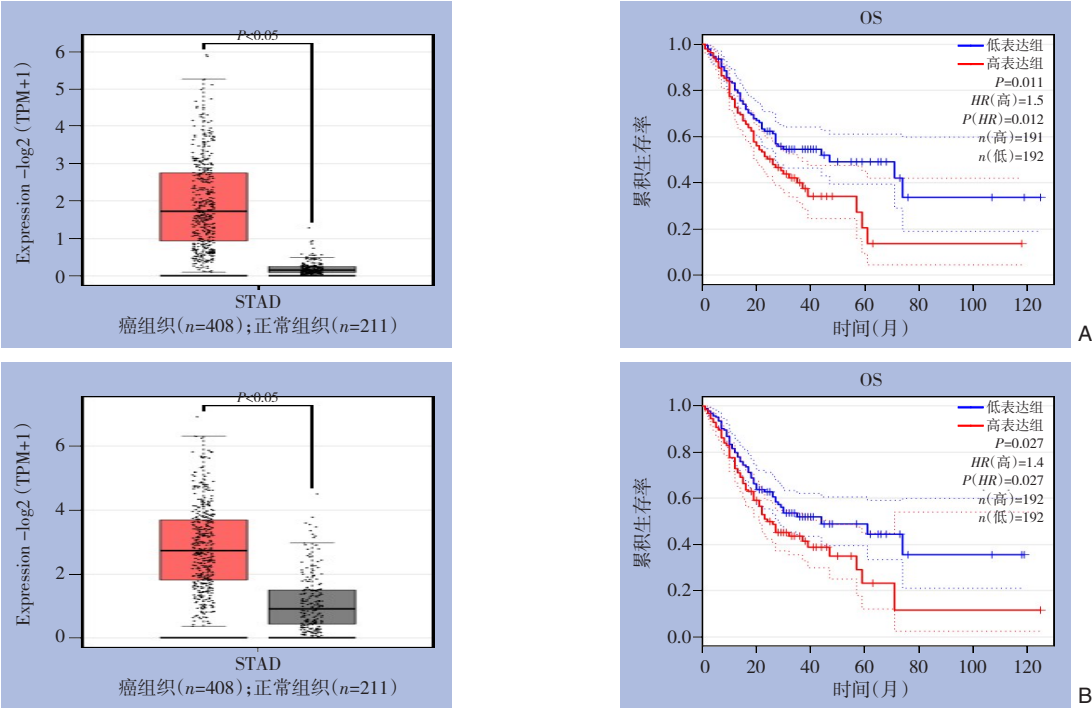


图 3 ADAM12 和 KYNU 在胃癌中的表达差异及 OS 分析 A: ADAM12; B: KYNU  
Figure 3 Differential expression and OS analyses of ADAM12 and KYNU in gastric cancer A: ADAM12; B: KYNU

### 3 讨 论

本研究基于双样本MR框架,系统评估了情绪波动、焦虑、抑郁和神经质四种心理相关暴露与胃癌风险之间的潜在因果关联。结果显示,在单变量分析中,仅情绪波动与胃癌风险增加存在较为稳定的正向关联;在东亚人群胃癌数据中,该关联虽仅达到边界显著水平,但效应方向与欧洲人群主分析保持一致,效应方向与欧洲人群分析结果一致,但统计学证据有限,尚需更大样本研究进一步验证。进一步纳入多变量MR模型后,情绪波动仍是唯一保留统计学意义的暴露,而MR-BMA结果亦提示其具有最高的MIP。需要指出的是,由于东亚验证数据的统计证据有限,且暴露GWAS与验证结局数据存在人群来源差异,因此该结果仍应被理解和支持性证据,而非充分的跨人群稳定性证明。

在这四种心理相关暴露中,最终保留稳定信号的并不是抑郁、焦虑或神经质,而是情绪波动。这样的结果提示,与其将胃癌风险的心理来源简单理解为某一类精神障碍诊断本身,不如说其更可能与个体对情绪刺激的波动性反应及调节失衡有关。已有MR研究显示,抑郁与多种非肿瘤性胃肠道疾病之间存在因果联系,但这种关联更多集中于胃食管反流、消化性溃疡、肠易激综合征等功能或炎症相关结局,而并未自然外推至消化道肿瘤<sup>[11]</sup>。与之相比,2024年的2项MR研究<sup>[11-12]</sup>进一步提示,遗传预测的情绪波动不仅与GERD相关,而且与急性胃炎、胃十二指肠溃疡、功能性消化不良及胰腺癌等多种消化系统疾病风险升高有关,说明情绪波动这一表型在胃肠系统中可能具有比传统精神障碍诊断更广泛的生物学映射能力。基于此,本研究认为,与传统精神障碍诊断标签相比,情绪波动这一更具动态特征的心理表型,可能更接近影响胃癌风险的关键情绪维度。进一步的PoPS分析及GEPIA2验证提示,ADAM12和KYNK可能是情绪波动相关遗传信号中值得进一步关注的优先候选基因线索,但二者是否参与或介导情绪波动与胃癌风险之间的联系仍需后续研究验证。

情绪波动或心境不稳定本身就是一个具有跨诊断意义的心理维度,其核心并不在于持续性的低落情绪或焦虑体验,而在于情绪状态在较短时间内频繁起伏、反应幅度增大以及恢复能力下

降<sup>[9]</sup>。也正因为如此,它与抑郁、焦虑和神经质既有关联,又不能被这些表型完全替代。近年来的研究进一步强调,情绪波动并非单纯的主观感受不稳定,这提示情绪波动并不只是情绪起伏本身,背后可能反映了个体在应对压力、识别威胁和调节情绪过程中的整体偏差<sup>[34]</sup>。在遗传层面,UK Biobank的大样本研究<sup>[10]</sup>已鉴定出多个与心境不稳定相关的位点,并观察到其与抑郁、焦虑及精神分裂症等存在显著遗传相关;后续跨性状分析也提示<sup>[35]</sup>,情绪波动与多种精神障碍之间存在明显但并非完全重叠的多基因共享结构。因此,本研究中抑郁、焦虑和神经质在多变量模型中未能保留独立信号,而情绪波动却持续表现为阳性暴露,并不意味着前者与胃癌完全无关,更可能说明情绪波动这一表型在统计和生物学上都更集中地承载了与胃癌风险相关的核心心理维度。不过,情绪波动、抑郁、焦虑和神经质均属于心理相关复杂表型,彼此之间存在遗传相关和表型重叠的可能。尽管本研究采用多变量MR和MR-BMA尝试区分不同心理表型的相对贡献,但仍不能完全排除暴露间相关性或潜在共线性对效应估计稳定性的影响。因此,多变量MR结果应结合单变量MR、外部验证及敏感性分析结果综合解释。

从机制上看,情绪波动与胃癌风险之间的联系,可能涉及行为因素、长期应激反应以及神经内分泌和免疫调节等多层面过程。持续的情绪波动通常伴随更高频率的应激激活和更差的情绪恢复能力,这种状态容易使机体长期暴露于异常的糖皮质激素和儿茶酚胺环境中,进而影响炎症反应、免疫监视及肿瘤微环境稳态<sup>[8]</sup>。近年来有研究<sup>[36]</sup>甚至提出,慢性应激不应仅被视为肿瘤进展的伴随因素,而可能构成推动肿瘤发生发展的“第四类病因背景”,其作用基础正在于神经递质、内分泌信号与免疫调节之间的持续失衡。在胃癌领域,这种联系已有更直接的实验依据。Lu等<sup>[37]</sup>发现,慢性应激可通过肾上腺素- $\beta_2$ 肾上腺素能受体-PlexinA1轴促进胃癌细胞增殖、上皮-间充质转化及肿瘤进展,提示情绪相关暴露并非只是与胃癌伴随出现,而可能通过可识别的分子通路参与其恶性演进。2025年的综述<sup>[38]</sup>也进一步总结了慢性应激在胃癌转移中的作用,指出神经递质释放、免疫抑制微环境形成、基质重塑及血管生成异常可能共同参与这一过程。此外,胃癌的发生

本就与幽门螺杆菌感染密切相关,而既往动物研究提示<sup>[39-40]</sup>,心理应激可增强胃内幽门螺杆菌定植,并削弱黏膜免疫反应。据此推测,情绪波动所代表的长期应激易感状态,可能一方面通过神经内分泌和免疫抑制促进肿瘤微环境形成,另一方面又通过影响胃黏膜防御与感染宿主反应,为胃癌发生提供更有利的背景条件。不过,上述机制解释主要基于既往实验研究和流行病学证据,本研究本身并未直接验证神经-内分泌-免疫通路。因此,该部分更适合作为对MR结果的生物学解释假设,而非已经被本研究证实的机制结论。

本研究另一个值得发现的发现,是从PoPS优先排序及GEPIA2验证中进一步筛选出ADAM12和KYNU两个候选基因。ADAM12属于ADAM家族成员,具有细胞外基质重塑、黏附和信号调控等功能。既往研究<sup>[41]</sup>显示,ADAM12在胃癌组织中高表达,并与更强的侵袭转移能力及较差预后相关;功能实验进一步提示,其上调可促进胃癌细胞迁移、侵袭及免疫浸润,并与M2型巨噬细胞极化有关。这意味着,ADAM12不仅可能参与肿瘤细胞本身的恶性表型维持,也可能参与免疫抑制性微环境的塑造。KYNU则是犬尿氨酸通路中的关键代谢酶,参与色氨酸代谢重编程。Shen等<sup>[42]</sup>报道,KYNU在胃癌中高表达,并与肿瘤相关巨噬细胞浸润、免疫抑制性微环境及不良生存结局密切相关。更近期的研究<sup>[43]</sup>进一步提出,KYNU可通过下调LIAS并增强细胞对铜死亡(cuproptosis)的耐受,促进胃癌进展和不良预后。值得注意的是,色氨酸-犬尿氨酸代谢本身既与肿瘤免疫逃逸相关,也与情绪调节和精神症状发生密切相关,因此KYNU的出现使本研究在情绪波动、代谢/免疫重编程和胃癌进展之间提供了一条值得进一步探索的候选分子线索。当然,需要指出的是,PoPS与GEPIA2分析仍属于基于公共数据库的候选优先与表达验证,其结果更适合作为后续功能研究的方向提示,而不能直接视为已完成机制证实。尤其是,本研究尚不能证明ADAM12或KYNU在情绪波动影响胃癌风险的因果链条中发挥介导作用,后续仍需结合SMR、TWAS、共定位分析以及细胞或动物实验进一步验证。

本研究具有若干值得强调的优势。首先,与既往多数观察性研究不同,本研究采用MR框架,在一定程度上降低了混杂偏倚和反向因果的影响,

有助于从因果推断角度重新审视心理相关暴露与胃癌风险之间的关系<sup>[44]</sup>。其次,本研究并未局限于单一暴露,而是同时纳入抑郁、焦虑、神经质和情绪波动,并通过单变量MR、外部验证分析、多变量MR和MR-BMA逐层推进,使结果具有较好的内部一致性。再次,本研究并未停留在统计关联层面,而是进一步结合PoPS与GEPIA2,从遗传位点向候选功能基因延伸,为后续机制研究提供了候选分子线索。

本研究也存在一些局限。其一,暴露GWAS主要来源于欧洲人群,而外部验证结局数据来自东亚人群,尽管这有助于考察结果在不同人群中的可重复性,但也可能受到种群遗传结构差异以及样本量大小的影响。由于目前缺乏与本研究暴露完全匹配的东亚人群心理相关表型GWAS数据,本研究尚无法开展严格意义上的跨种族遗传相关性分析。因此,东亚人群结果只能作为方向一致性的外部支持证据,而不能被视为充分的跨人群稳定性证明。其二,本研究为获得更多可用工具变量,采用了相对宽松的SNP筛选阈值( $P < 1 \times 10^{-5}$ );虽然进一步结合F统计量、RadialMR、MR-PRESSO及多种敏感性分析降低了偏倚风险,但仍不能完全排除弱工具变量或残余多效性的潜在影响<sup>[45]</sup>。其三,情绪波动表型本身来源于大样本人群中的自我报告问题<sup>[9-10]</sup>,其定义更接近群体层面的情绪波动倾向,而非严格意义上的临床诊断,这在提升样本量的同时,也可能带来一定表型异质性。其四,PoPS及GEPIA2结果主要基于数据库挖掘,尚缺乏细胞和动物实验支持,因此ADAM12和KYNU与情绪波动-胃癌通路之间的具体因果位置及作用方式,仍需在后续研究中进一步验证。同时,本研究尚未开展SMR、TWAS或共定位分析,无法进一步确认候选基因与胃癌风险是否共享同一遗传因果信号。因此,ADAM12和KYNU目前应被理解为优先候选基因,而非已经证实的介导分子。

综上,本研究从遗传学层面提示,情绪波动可能是与胃癌风险升高相关的关键心理相关暴露因素,而传统的抑郁、焦虑和神经质在相互调整后未显示稳定的独立效应。进一步的基因优先分析及表达与预后验证提示,ADAM12和KYNU可能是值得重点关注的优先候选基因。上述结果不仅为心理相关表型与胃癌发生之间的关系提供了新的遗传学证据,也提示在未来的胃癌病因学研究



中,应更加重视动态情绪表型、应激反应及其下游免疫代谢通路的潜在作用。不过,情绪波动与胃癌风险之间的具体生物学机制,以及ADAM12和KYNU是否参与其中,仍需更大样本量、多祖源数据及功能实验进一步验证。

作者贡献声明:刘娇艳负责研究设计、数据分析与论文撰写;丁丹指导研究与统筹定稿;刘倩、刘雍容、杨开焰、陈华、秦琴分别参与数据处理、临床支持、分析绘图及校对工作。

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/pw260231>

## 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] Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 338–349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0.
- [3] Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452–2468. doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452.
- [4] Wang Y, Liu Z, Li W, et al. Gastric cancer in China: Epidemiology, risk factors, and screening[J]. *Chin J Cancer Res*, 2025, 37(6):937–948. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2025.06.06.
- [5] Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(4): 605–619. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.022.
- [6] Ko KP. Risk factors of gastric cancer and lifestyle modification for prevention[J]. *J Gastric Cancer*, 2024, 24(1):99–107. doi: 10.5230/jgc.2024.24.e10.
- [7] Cooper K, Campbell F, Harnan S, et al. Association between stress, depression or anxiety and cancer: Rapid review of reviews[J]. *Compr Psychoneuroendocrinol*, 2023, 16: 100215. doi: 10.1016/j.cpnec.2023.100215.
- [8] Liu Y, Tian S, Ning B, et al. Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1032294. doi:10.3389/fimmu.2022.1032294.
- [9] Broome MR, Saunders KE, Harrison PJ, et al. Mood instability: Significance, definition and measurement[J]. *Br J Psychiatry*, 2015, 207(4):283–285. doi:10.1192/bjp.bp.114.158543.
- [10] Ward J, Tunbridge EM, Sandor C, et al. The genomic basis of mood instability: identification of 46 loci in 363, 705 UK Biobank participants, genetic correlation with psychiatric disorders, and association with gene expression and function[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(11):3091–3099. doi:10.1038/s41380-019-0439-8.
- [11] Wang K, Wang S, Chen X. The Causal Effects between Mood Swings and Gastrointestinal Diseases: A Mendelian Randomization Study[J]. *Alpha Psychiatry*, 2024, 25(4): 533–540. doi: 10.5152/alphapsychiatry.2024.241688.
- [12] Wang J, Song M, Cao M. The causal role of multiple psycho-emotional disorders in gastroesophageal reflux disease: a two-sample Mendelian randomized study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0302469. doi:10.1371/journal.pone.0302469.
- [13] Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487–1499. doi:10.1038/s41380-019-0595-x.
- [14] van Tuijl LA, Basten M, Pan KY, et al. Depression, anxiety, and the risk of cancer: an individual participant data meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(20):3287–3299. doi:10.1002/ncr.34853.
- [15] Jokela M, Batty GD, Hintsala T, et al. Is personality associated with cancer incidence and mortality? An individual-participant meta-analysis of 2156 incident cancer cases among 42 843 men and women[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7): 1820–1824. doi: 10.1038/bjc.2014.58.
- [16] Wei X, Jiang X, Zhang X, et al. Association between neuroticism and risk of lung cancer: results from observational and Mendelian randomization analyses[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836159. doi: 10.3389/fonc.2022.836159.
- [17] Vahid F, Rahmani W, Davoodi SH, et al. Mental health conditions, including depression and stress, are associated with increased odds of gastric cancer: insights into the role of diet: a case-control study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(23):4981. doi:10.3390/nu15234981.
- [18] Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, et al. Sleep duration and stress level in the risk of gastric cancer: a pooled analysis of case-control studies in the stomach cancer pooling (StoP) project[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(17):4319. doi:10.3390/cancers15174319.
- [19] Liang M, Wang J, Li R, et al. The association between psychological status and the development of early gastric cancer from atrophic gastritis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(45): e45653. doi:10.1097/MD.00000000000045653.
- [20] Kwon S, Kim J, Kim T, et al. Association between gastric cancer and the risk of depression among South Korean adults[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1):207. doi:10.1186/s12888-022-03847-w.
- [21] Fu Q, Li L, Zhuoma N, et al. Causality between six psychiatric disorders and digestive tract cancers risk: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 16689. doi: 10.1038/s41598-024-66535-7.
- [22] Weeks EM, Ulirsch JC, Cheng NY, et al. Leveraging polygenic enrichments of gene features to predict genes underlying complex

- traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(8): 1267–1276. doi: [10.1038/s41588-023-01443-6](https://doi.org/10.1038/s41588-023-01443-6).
- [23] Yang W, Ou Y, Luo H, et al. Causal relationship between circulating immune cells and gastric cancer: a bidirectional Mendelian randomization analysis using UK Biobank and FinnGen datasets[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(9): 4702–4713. doi: [10.21037/tcr-24-480](https://doi.org/10.21037/tcr-24-480).
- [24] Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D1005–D1012. doi: [10.1093/nar/gky1120](https://doi.org/10.1093/nar/gky1120).
- [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. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. doi: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- [27] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658–665. doi: [10.1002/gepi.21758](https://doi.org/10.1002/gepi.21758).
- [28] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4):304–314. doi: [10.1002/gepi.21965](https://doi.org/10.1002/gepi.21965).
- [29] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2):512–525. doi: [10.1093/ije/dyv080](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- [30] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6):1985–1998. doi: [10.1093/ije/dyx102](https://doi.org/10.1093/ije/dyx102).
- [31] 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).
- [32] Tang Z, Kang B, Li C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1):W556–W560. doi: [10.1093/nar/gkz430](https://doi.org/10.1093/nar/gkz430).
- [33] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081. doi: [10.1371/journal.pgen.1007081](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007081).
- [34] Gregorová K, Eldar E, Deserno L, et al. A cognitive-computational account of mood swings in adolescence[J]. *Trends Cogn Sci*, 2024, 28(4):290–303. doi: [10.1016/j.tics.2024.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tics.2024.02.006).
- [35] Hindley G, O'Connell KS, Rahman Z, et al. The shared genetic basis of mood instability and psychiatric disorders: a cross-trait genome-wide association analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2022, 189(6): 207–218. doi: [10.1002/ajmg.b.32907](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32907).
- [36] Khan A, Song M, Dong Z. Chronic stress: a fourth etiology in tumorigenesis? [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 196. doi: [10.1186/s12943-025-02402-x](https://doi.org/10.1186/s12943-025-02402-x).
- [37] Lu YJ, Cheng D, Pang J, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression via the adrenoceptor beta 2/PlexinA1 pathway [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(1):201–215. doi: [10.1016/j.cstres.2024.02.001](https://doi.org/10.1016/j.cstres.2024.02.001).
- [38] Chen J, Zhang Y, Zhang T, et al. Research progress on chronic stress stimulation and gastric cancer metastasis[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):2160. doi: [10.1007/s12672-025-03950-w](https://doi.org/10.1007/s12672-025-03950-w).
- [39] Jia K, An L, Wang F, et al. Aggravation of Helicobacter pylori stomach infections in stressed military recruits[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(2):367–376. doi: [10.1177/0300060515593768](https://doi.org/10.1177/0300060515593768).
- [40] Guo G, Jia KR, Shi Y, et al. Psychological stress enhances the colonization of the stomach by Helicobacter pylori in the BALB/c mouse[J]. *Stress*, 2009, 12(6): 478–485. doi: [10.3109/10253890802642188](https://doi.org/10.3109/10253890802642188).
- [41] Zhu H, Jiang W, Zhu H, et al. Elevation of ADAM12 facilitates tumor progression by enhancing metastasis and immune infiltration in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(5): 51. doi: [10.3892/ijo.2022.5341](https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5341).
- [42] Shen K, Chen B, Yang L, et al. KYN as a biomarker of tumor-associated macrophages and correlates with immunosuppressive microenvironment and poor prognosis in gastric cancer[J]. *Int J Genomics*, 2023, 2023:4662480. doi: [10.1155/2023/4662480](https://doi.org/10.1155/2023/4662480).
- [43] Liu Y, Li C, Cui X, et al. Kynureninase induce cuproptosis resistance in gastric cancer progression through downregulating lipotic acid synthetase mediated non-canonical mechanism[J]. *Cell Signal*, 2025, 127:111565. doi: [10.1016/j.cellsig.2024.111565](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111565).
- [44] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362:k601. doi: [10.1136/bmj.k601](https://doi.org/10.1136/bmj.k601).
- [45] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4:186. doi: [10.12688/wellcomeopenres.15555.3](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.3).

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 刘娇艳, 刘倩, 丁丹, 等. 基于孟德尔随机化的心理相关表型与胃癌风险因果关联及候选基因优先分析[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(6):1206–1218. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260231](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260231)

Cite this article as: Liu JY, Liu Q, Ding D, et al. Causal associations of psychological phenotypes with gastric cancer risk and candidate gene prioritization: a Mendelian randomization study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(6):1206–1218. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.260231](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260231)