

## • 专 论 •

## 良性前列腺增生和男性群体膀胱癌的因果效应：双样本孟德尔随机化研究

方 潇<sup>1</sup> 戴天增<sup>1</sup> 池哲子<sup>2</sup> 朱兰卉<sup>2</sup> 高 帅<sup>1</sup> 葛茹茹<sup>1</sup> 周智华<sup>1</sup>

**【摘 要】 目的** 利用两样本孟德尔随机化 (MR) 法探究良性前列腺增生 (BPH) 与男性群体膀胱癌 (BCa) 患病风险的因果效应。**方法** 分别获取来自 FinnGen R9 数据库的 BPH 暴露数据 ( $n=172\ 961$ ) 以及 UK Biobank 的 BCa 结果数据 ( $n=167\ 020$ ) 的全基因组关联研究数据, 经筛选使用其中显著的单核苷酸多态性位点作为工具变量, 利用 MR-PRESSO 检验、MR Egger 法和逆方差加权 (IVW) 法行异质性检验, 去除离群值。使用 MR Egger 法、加权中值估计法、IVW 法行 MR 分析, 判断两者的因果联系。使用 MR Egger 回归检验、留一法检测结果的敏感性与多效性, 确保分析结果可靠。**结果** 在 MR 分析中, MR Egger 法 [ $OR=0.999\ 9$ ,  $95\%CI=(0.995\ 5, 1.003\ 6)$ ,  $P=0.832$ ]、加权中值估计法 [ $OR=0.999\ 9$ ,  $95\%CI=(0.998\ 3, 1.001\ 5)$ ,  $P=0.941$ ]、IVW 法 [ $OR=1.000\ 1$ ,  $95\%CI=(0.999\ 0, 1.001\ 2)$ ,  $P=0.898$ ] 均未发现男性人群中 BPH 与 BCa 的风险之间存在因果关系。未发现显著的异质性或多效性, 敏感性分析也没有发现与该假设相悖的结果。**结论** 孟德尔随机化研究不支持良性前列腺增生与男性群体膀胱癌患病存在因果效应。

**【关键词】** 膀胱癌; 良性前列腺增生; 单核苷酸多态性; 孟德尔随机化

**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2024)06-0001-05

## Causal effects of benign prostatic hyperplasia and bladder cancer in male population: a two-sample Mendelian randomization study

FANG Xiao<sup>1</sup>, DAI Tianzeng<sup>1</sup>, CHI Zhezi<sup>2</sup>, ZHU Lanhui<sup>2</sup>, GAO Shuai<sup>1</sup>, GE Ruru<sup>1</sup>, ZHOU Zhihua<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, MengChao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China; <sup>2</sup> College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350116, China

Corresponding author: ZHOU Zhihua, Email: 6485801@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the causal effect of benign prostatic hyperplasia (BPH) on the risk of bladder cancer (BCa) in the male population using the two-sample Mendelian randomization (MR). **Methods** Genome-wide association study data for BPH exposure data ( $n=172\ 961$ ) from the FinnGen R9 database and BCa outcome data ( $n=167\ 020$ ) from the UK Biobank were obtained. Significant single nucleotide polymorphism loci were selected as instrumental variables after screening. Heterogeneity tests were conducted using the MR-PRESSO test, MR Egger method, and the inverse variance-weighted (IVW) method to remove outliers. MR analyses were performed using the MR Egger method, weighted median estimate, and IVW method to assess the causal relationship. The sensitivity and pleiotropy of the results were tested using MR Egger regression test and leave-one-out method to ensure reliability of the analysis. **Results** In this MR analysis, no causal relationship was found between BPH and the risk of BCa in the male population using the MR Egger method, weighted median estimate, and IVW method. No significant heterogeneity or pleiotropy was detected, and sensitivity analysis did not reveal any results contrary to the hypothesis. **Conclusion** Mendelian randomization study does not support a causal effect of benign prostatic hyperplasia on the incidence of bladder cancer in the male population.

**【Key words】** bladder cancer; benign prostatic hyperplasia; single nucleotide polymorphism; Mendelian randomization

膀胱癌 (bladder cancer, BCa) 是泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤之一, 在全身肿瘤中发病率居

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目 (2020J011172)

作者单位: 1 福建医科大学孟超肝胆医院泌尿外科, 福州 350001; 2 福州大学生命科学与工程学院, 福州 350116

通信作者: 周智华, Email: 6485801@qq.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.06.001

第 10 位, 男性患癌是女性的 3~4 倍<sup>[1-2]</sup>。由于其高复发性和侵袭性, 全球每年约有 20 万人因 BCa 死亡<sup>[3]</sup>。多数 BCa 病患于 60 岁以上被诊断<sup>[3]</sup>, 与良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 发病人群高度重叠<sup>[4]</sup>。BCa 与 BPH 之间的关联在现有研究中仍存在争议, 大量研究对两者的关联持不同观点<sup>[5-10]</sup>。相比既往的观察性研究, 孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 法可利用大量的遗传数据, 有效弥补如混杂因素、反向因果关系干扰等问题<sup>[11]</sup>。本文基于大样本的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据, 利用两样本 MR 法探究 BPH 与男性群体 BCa 患病风险的因果效应, 以期为疾病评估和治疗策略提供潜在价值。

## 1 资料与方法

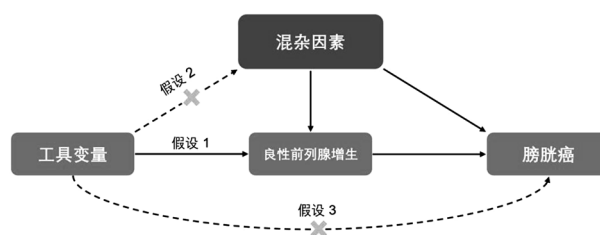
**1.1 研究设计及数据来源** 本研究采用两样本 MR 法探究 BPH 与男性群体 BCa 之间的潜在因果关联。所有分析数据基于公开的 GWAS 数据集, 原始来源均已获伦理批准。为避免种群分层造成的偏倚, 只选择来自欧洲人群的样本。而本研究暴露与结局 GWAS 数据分别来自芬兰及英国人群样本以避免样本重叠, 从而减少因果效应结果偏倚。

本研究的暴露数据基于 BPH 表型, 来自 FinnGen R9 数据库, 数据集标记为 N14\_PROST-HYPERPLA<sup>[12]</sup>。数据集纳入 172 961 名男性 GWAS 数据, 其中经过 ICD-10 标准诊断并筛选出 BPH 患者 30 066 名, 平均诊断年龄为 67.93 岁。该数据集分析单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 20 151 009 个。

结局数据来自 UK Biobank 数据库。UK Biobank 是一个基于人群的前瞻性队列, 收集了约 50 万名英国居民健康数据<sup>[13]</sup>。这项研究将参与者 BCa 的数据纳入其中。由于暴露表型 BPH 仅在男性中观察到, 本研究策略性地仅从男性参与者中获取结果数据, 以进行更准确的分析。其表型代码为 20001\_1035, 样本量为 167 020。结果数据集包含 13 791 467 个 SNP。

**1.2 工具变量选择** 在进行 MR 推断时做出了以下假设, 以确保因果效应的有效性和置信度: (1) 有效性假设: 所选取的工具变量必须与研究的暴露因素有足够强的关联性; (2) 独立性假设: 所选取的遗传变异与所有可能的混杂因素必须无关, 即仅通过影响暴露变量对结果造成影响; (3) 排除因果路径假设: 所选取的遗传变异应仅通过暴露变量间

接影响结果, 而对结果无直接影响, 且不存在混淆路径 (图 1)。



注: 图中有 3 个假设, (1) 工具变量与暴露因素有强关联性; (2) 所选工具变量必须独立于所有可能的混杂因素; (3) 工具变量仅通过暴露因素对结果变量起作用。

图 1 孟德尔随机化示意图

暴露相关 SNP 与暴露因素满足  $P < 1 \times 10^{-8}$  的强相关关系, 以  $r^2 < 0.001$ 、距离 10 000 kb 标准剔除连锁不平衡的 SNP。以统计量  $F > 10$  为标准剔除弱工具变量。该统计量使用公式  $F = (R^2 / [1 - R^2]) \times [(n - k - 1) / k]$  计算, 其中  $R^2$  是 SNP 解释暴露变量的变异比例,  $n$  代表样本大小,  $k$  表示模型中的预测因子数量<sup>[14]</sup>。此后, 剔除暴露与结局数据交集外的 SNP。使用 MR-PRESSO 法筛选并剔除离群值, 纳入筛选后的 SNP 进行 MR 分析。这种全面而细致的方法确保了本研究数据的完整性和准确性。

**1.3 统计学方法** 本研究所有分析过程使用 R 4.1.3 软件进行, MR 分析及作图使用 “TwoSampleMR” 软件包完成。本研究在开始分析之前, 对数据进行了仔细的预处理和质控。如前所述, 使用 MR-PRESSO 方法检测和排除了异常值, 以最小化其对分析的影响。之后, 使用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法和 MR Egger 法判断工具变量的异质性, 并绘制散点图。筛选后的 SNP 使用 MR Egger 法、加权中值估计法、IVW 法行 MR 分析, 确定两者的因果效应。此外, 使用 MR Egger 回归检验、留一法检测结果的敏感性与多效性, 确保分析结果可靠。上述结果  $P$  值  $< 0.05$  视为有统计学意义。

## 2 结果

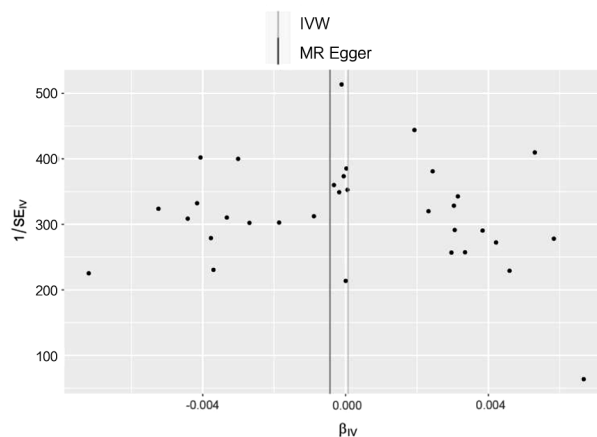
**2.1 工具变量筛选** 在本研究中, 参照  $P < 1 \times 10^{-8}$ , 连锁不平衡  $r^2 < 0.001$ 、距离 10 000 kb 标准, 筛选出 41 个 SNP 与 BPH 显著相关: rs35988463、rs10788928、rs4655986、rs12024485、rs12710685、rs2556378、rs149251158、rs7650602、rs78680862、rs6828650、rs27071、rs4869246、rs10068678、

rs10478061、rs35375078、rs75782365、rs77485342、rs11871115、rs9655205、rs6951104、rs11135765、rs73686991、rs2510202、rs10107982、rs10505477、rs7100772、rs10763622、rs11591710、rs73329737、rs76352137、rs11551933、rs140311146、rs3118904、rs2386887、rs8063890、rs11263761、rs8097576、rs11084596、rs111362352、rs67611724、rs2836750。其中，在与 BCa 的 GWAS 数据集取交集时，由于缺少 SNP rs140311146 的对应数据，因此将其舍弃。在数据清洗及协同化过程中，舍弃以下 SNP：rs10788928、rs12710685、rs149251158、rs35375078。尽管 SNP rs10763622 与 BCa 表型之间存在轻微的相关性 ( $P=0.009$ )，但根据 PhenoScanner V2 数据库 (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>) 的查询结果，该 SNP 并未展现出与 BCa 相关的任何功能。因此，为了确保 MR 分析的稳健性，将其从工具变量中排除。

**2.2 异质性检验** 为了评估 MR 分析结果的稳健性并检测可能的异常 SNP，本研究使用 MR-PRESSO 检验。在过程中生成了 10 000 个异质性分布，以提供对可能的异质性的精确推断。经检验，剔除 2 个存在显著异质性的离群值：rs27071、rs78680862 ( $P$  值均  $<0.0036$ )。经上述筛选，最终纳入了 33 个 SNP 进行 MR 分析，所纳入 SNP 的  $F$  值范围在 29.74 到 112.83 之间。值得注意的是，所有选定的 SNP 都满足了方法的假设 1，即与暴露因素之间存在强关联 ( $P<1\times 10^{-8}$ )；且因与结果无显著关联 ( $P>0.05$ )，从而满足了假设 3。

随后，使用 MR Egger 法和 IVW 法对暴露变量和结果变量之间的关联进行了异质性检验，并将其可视化 (图 2)。MR Egger 法下，Cochran Q 值为 41.90，对应的  $P$  值为 0.113。在 IVW 法下，Cochran Q 值为 41.91，对应的  $P$  值为 0.138。 $P$  值均大于 0.05，表明本研究纳入的 SNP 效应中没有发现显著的异质性。

**2.3 孟德尔随机化分析** 将 BPH 作为暴露变量，男性 BCa 作为结局变量，将纳入 SNP 对应  $\beta$  值、 $P$  值等变量进行 MR 分析 (表 1)，并绘制散点图以直观地表示这些关联 (图 3)。结果显示，MR Egger 法、加权中值估计法、IVW 法 ( $P$  值均  $>0.05$ ) 结果均不支持 BPH 的存在与男性 BCa 的患病风险的因果效应。



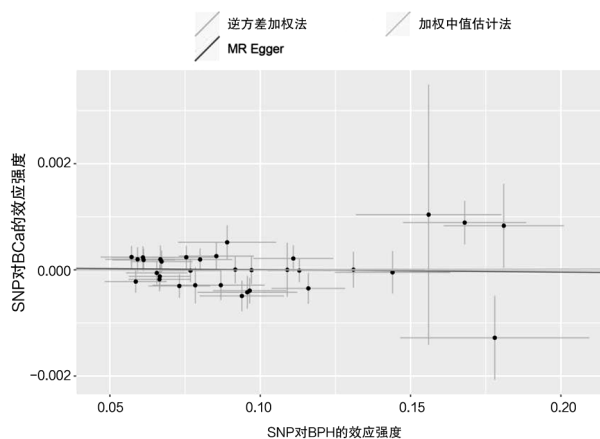
注：SE，标准误；IVW，逆方差加权法；MR，孟德尔随机化。

图 2 MR Egger 及 IVW 法异质性检验漏斗图

表 1 男性 BCa 与 BPH 孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	方法	OR (95%CI)	P 值
BPH	BCa	MR Egger 法	0.999 9 (0.995 5, 1.003 6)	0.832
		加权中值估计法	0.999 9 (0.998 3, 1.001 5)	0.942
		IVW 法	1.000 1 (0.999 0, 1.001 2)	0.898

注：BPH，良性前列腺增生；BCa，膀胱癌；OR，比值比；CI，置信区间。



注：BPH，良性前列腺增生；BCa，膀胱癌；SNP，单核苷酸多态性。

图 3 男性 BCa 与 BPH 孟德尔随机化分析散点图

**2.4 多效性及敏感性分析** 本研究对暴露变量和结果变量之间可能存在的多效性进行 MR Egger 回归检验。MR Egger 回归的截距项为  $4.503\times 10^{-5}$ ，标准误为  $1.743\times 10^{-4}$ ，对应的  $P$  值为 0.797 (远大于 0.05)，表示没有发现显著的多效性，分析结果无明显多效性的影响。

通过采用留一法对 BPH 与 BCa 之间的因果关联结果进行敏感性分析 (图 4)，本研究发现依次剔

除各个 SNP 后的结果与纳入全部 SNP 的结果相似。表明不存在对评估结果产生较大影响的 SNP, BPH 与 BCa 患病风险间的因果关联结果较为稳健。

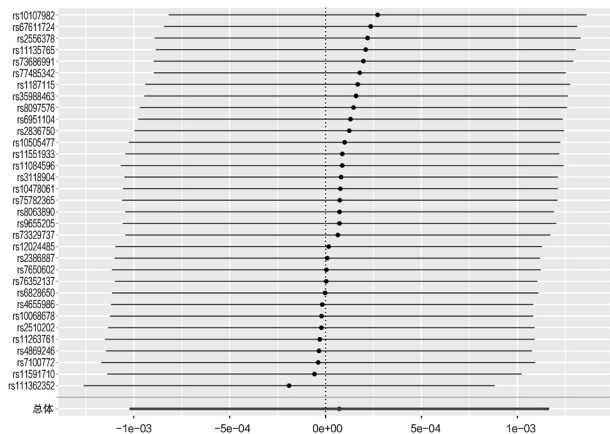


图 4 男性群体 BCa 与 BPH 患病因果关联的  
一法敏感性分析

### 3 讨论

本 MR 研究使用了来自 FinnGen R9 数据库的 BPH 暴露数据以及来自 UK Biobank 的男性 BCa 结局数据进行分析。本研究对纳入的数据实施了严格的质量控制, 并按照当前公认的严格标准选择工具变量并执行分析<sup>[15]</sup>。此大样本分析结果表明, 在男性群体中 BPH 与 BCa 患病之间没有显著的因果关系。MR 方法从遗传学层面分析因果关系, 有效避免了传统观察性研究中的偏差。基于大样本量, 本研究结果更加可靠。此外, 相较于观察性研究的关联性结果, 本研究结果更具有因果关系这一逻辑层面的优势。鉴于 BPH 和 BCa 发病年龄存在相当大的重叠, 在临床实践中确定两者之间的任何潜在联系具有重大的实际意义。

在以往的观察性研究中, 关于 BPH 和 BCa 之间的关联存在众多不同的学术观点<sup>[9-10]</sup>。一项研究对接受根治性膀胱切除术的患者进行了荟萃分析, 研究中并未发现 BPH 明显增加膀胱癌的风险<sup>[16]</sup>。然而, 另一项荟萃分析显示, 有 BPH 病史的男性患 BCa 的风险比无 BPH 病史的男性高 1.5~2.5 倍<sup>[5]</sup>。一些回顾性研究也发现男性样本中有 BPH 病史者患 BCa 的风险显著高于无 BPH 者<sup>[17]</sup>。可能的解释是, BCa 和 BPH 具有一些共同的风险因素, 如吸烟和年龄<sup>[1, 18]</sup>, 这可能在观察性研究中作为混杂变量引入偏倚, 从而成为观察性临床研究与基因水平研究之间差异的潜在原因。

截至投稿前, 仅一项类似话题的 MR 研究发表, 该研究中的 MR 分析在关键的 IVW 法 ( $P < 0.05$ ) 下得出了阳性结果, 其余结果与本研究同样得到了阴性结果。该研究主张 BPH 的存在可能与 BCa 的发生存在因果关系<sup>[8]</sup>。与该文相比, 本研究具有以下优势: (1) SNP 及工具变量的数据量更大; (2) 本研究剔除了女性样本的数据, 减少了结果偏倚。值得注意的是, 该研究及本文的结果均基于特定的数据, 随着更新的数据或更全面的前瞻性研究的出现, 结论仍可能有所变化。

尽管本研究具有一些优势, 但也必须承认其局限性。首先, 研究样本主要来自特定的地理区域, 可能导致选择偏差, 限制了本研究结果在更广泛人群中的适用性。其次, 本研究结果可能受到测量误差的影响, 以及选择 SNP 以捕捉完整表型遗传易感性的潜在局限性。此外, 由于 GWAS 数据的限制, 所考察的表型只是一种二元变量。因此, 我们无法估计疾病的严重程度, 例如 BCa 的分级和分期, 这限制了进一步的研究。这些局限性强调了在未来进行更多样化人群、更大样本量、采用更全面遗传标记以及考虑潜在混杂因素的研究的必要性, 以进一步阐明 BPH 与 BCa 相关结果之间的关系。

综上所述, 本研究证明男性人群中 BPH 与 BCa 之间不存在因果关系。但这并不排除这两种疾病之间存在共同的危险因素的可能性。其共同的因素可能作为混杂变量发挥作用, 解释临床观察性研究中观察到的关联。鉴于这两种疾病在临床上经常在同一患者中共存的情况并不罕见, 这一结果提示医生需要对这两种疾病采用独立的诊断和治疗策略。此外, 这为未来关于疾病预防和管理、生物学机制、遗传学研究等多方面的研究提供了新的视角。

**作者贡献声明:** 方潇、戴天增、池哲子 3 位作者对这项工作的贡献均等。

### 参考文献

- [1] BABJUK M, BURGER M, CAPOUN O, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ) [J]. European Urology, 2022, 81 (1): 75-94.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (1): 7-33.
- [3] RICHTERS A, ABEN K K H, KIEMENEY L A L M. The global burden of urinary bladder cancer: an update [J]. World Journal of Urology, 2019, 38 (8): 1895-1904.



- [4] LEE Y J, LEE J W, PARK J, et al. Nationwide incidence and treatment pattern of benign prostatic hyperplasia in Korea [J]. Investigative and Clinical Urology, 2016, 57 (6): 424-430.
- [5] DAI X, FANG X M, MA Y, et al. Benign prostatic hyperplasia and the risk of prostate cancer and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies [J]. Medicine, 2016, 95 (18): e3493.
- [6] HUNG S C, LAI S W, TSAI P Y, et al. Synergistic interaction of benign prostatic hyperplasia and prostatitis on prostate cancer risk [J]. Br J Cancer, 2013, 108 (9): 1778-1783.
- [7] FANG C W, LIAO C H, WU S C, et al. Association of benign prostatic hyperplasia and subsequent risk of bladder cancer: an Asian population cohort study [J]. World J Urol, 2018, 36 (6): 931-938.
- [8] DU W, WANG T, ZHANG W, et al. Genetically supported causality between benign prostate hyperplasia and urinary bladder neoplasms: a mendelian randomization study [J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: e1016696
- [9] GREENWALD P, KIRMSS V, POLAN A K, et al. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1974, 53 (2): 335-340.
- [10] KANG D, CHOKKALINGAM A P, GRIDLEY G, et al. Benign prostatic hyperplasia and subsequent risk of bladder cancer [J]. British Journal of Cancer, 2007, 96 (9): 1475-1479.
- [11] FU Y, LI J, ZHU Y, et al. Causal effects of gut microbiome on autoimmune liver disease: a two-sample Mendelian randomization study [J]. BMC Med Genomics, 2023, 16 (1): 232.
- [12] 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.
- [13] SUDLOW C, GALLACHER J, ALLEN N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age [J]. PLoS Medicine, 2015, 12 (3): e1001779.
- [14] BURGESS S, THOMPSON S G. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40 (3): 755-764.
- [15] SEKULA P, DEL GRECO M, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27 (11): 3253-3265.
- [16] YUH B, WILSON T, BOCHNER B, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy [J]. European Urology, 2015, 67 (3): 402-422.
- [17] LIN Y H, HOU C, JUANG H, et al. Association between bladder outlet obstruction and bladder cancer in patients with aging male [J]. J Clin Med, 2019, 8 (10): 1550.
- [18] GRATZKE C, BACHMANN A, DESCAZEAUD A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction [J]. European Urology, 2015, 67 (6): 1099-1109.

## 《福建医药杂志》征订启事

《福建医药杂志》是福建省卫生健康委员会主管、福建省医学会主办、福建省医学科学研究院承办的综合性医药学术期刊，着重报道本省医药卫生科研成果及防治疾病经验，反映其进展与水平，并为各级医药卫生技术人员提供学术交流园地；立足本省、面向全国，深受广大医务人员欢迎。从 1996 年以来相继荣获全国优秀科技期刊三等奖、福建省优秀期刊一等奖及华东地区优秀期刊奖；并成为美国《化学文摘》(CA) 收录期刊，中国学术期刊综合评价数据库来源期刊，中国期刊网、中国学术期刊光盘版入编期刊，万方数据资源系统数字化期刊群入网期刊，中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊。2001 年被国家新闻出版总署、国家科技部评为中国期刊方阵双效期刊。本刊主要栏目有临床研究、基础研究、综述、调查报告、卫生管理、护理园地、基层医生园地等，是各级医药卫生技术人员的良师益友。

本刊为月刊，国内外公开发行 (CN 35-1071/R, ISSN 1002-2600)，邮发代号 34-6。大 16 开本，每册定价 16 元，全年定价 192 元。欢迎广大读者到邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部订阅。

通信地址：福建省福州市鼓楼区五四路 7 号《福建医药杂志》编辑部，邮编：350001

电话：0591-87516804；电子邮箱：fjyyzz@aliyun.com

投稿采编平台(官网)网址：www.fjyyzz.cn

微信公众号：福建医药杂志 微信二维码：



《福建医药杂志》编辑部