

银屑病与前列腺癌的因果关系：一项双向孟德尔随机化分析

王保荣¹ 姜贺果² (通讯作者)

1. 江苏大学附属人民医院心血管科

2. 江苏大学附属医院呼吸与危重症医学科

DOI:10.12238/bmtr.v7i6.17061

[摘要] 目的：探讨银屑病 (Psoriasis, PS) 与前列腺癌 (Prostate cancer, PCa) 之间的因果关系。本研究通过双向孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析评估两者的因果方向。方法：本研究使用两项大规模欧洲人群全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 的汇总数据：PS (5,314 例病例和 457,619 例对照) 与 PCa (79,148 例病例和 61,106 例对照)。主要分析方法为反方差加权 (Inverse-variance weighted, IVW)，并采用 MR-Egger、加权中位数 (Weighted median)、加权模型 (Weighted mode) 和简单模型 (Simple mode) 进行敏感性分析。横向多效性通过 MR-PRESSO 全局检验和 MR-Egger 回归评估，异质性采用 Cochran's Q 统计量检验，并通过逐一剔除 (Leave-one-out) 分析验证结果稳定性。结果：正向 MR 分析显示，PS 与 PCa 风险降低之间存在统计学显著的遗传学关联 (OR=0.205, 95%CI: 0.067 - 0.628, P=0.005)。然而，反向 MR 分析未发现 PCa 对 PS 存在因果关系 (OR=1.000, 95%CI: 0.999 - 1.001, P=0.821)。结论：本研究未发现欧洲人群中 PS 与 PCa 之间存在双向因果关系。结果提示，PS 可能与 PCa 发病风险的遗传性降低相关，而 PCa 似乎对 PS 风险没有遗传因果效应。

[关键词] 孟德尔随机化；银屑病；前列腺癌；因果分析；全基因组关联研究 (GWAS)

中图分类号：R737.2 文献标识码：A

Causal Relationship between Psoriasis and Prostate Cancer: a Bidirectional Mendelian Randomization Analysis.

Baorong Wang¹, Heguo Jiang²(Corresponding Author)

1 Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University

2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University

[Abstract] Background: The potential causal link between psoriasis (PS) and prostate cancer (PCa) remains unclear. This study aimed to investigate the causal direction between PS and PCa by conducting a bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis. Methods: Summary-level data were obtained from two large-scale Genome-Wide Association Studies (GWAS) involving European individuals: PS (5,314 cases and 457,619 controls) and PCa (79,148 cases and 61,106 controls). The inverse-variance weighted (IVW) approach served as the primary analytical strategy, with additional sensitivity analyses using MR-Egger, weighted median, weighted mode, and simple mode methods to ensure robustness. Horizontal pleiotropy was evaluated via the MR-PRESSO global test and MR-Egger regression, and heterogeneity was examined using Cochran's Q statistic. A leave-one-out analysis was also performed to assess result stability. Results: Forward MR analysis revealed a statistically significant genetic association suggesting that PS may be linked to a reduced risk of PCa (IVW OR = 0.205; 95% CI: 0.067 - 0.628; p = 0.005). However, reverse MR analysis did not support a causal relationship from PCa to PS (IVW OR = 1.000; 95% CI: 0.999 - 1.001; p = 0.821). Conclusions: This study found no evidence of a bidirectional causal relationship between PS and PCa in individuals of European ancestry. The findings suggest that PS may be associated with a genetically reduced likelihood of developing PCa, whereas PCa appears to have no genetic causal effect on the risk of PS.

[Key words] Mendelian randomization; Psoriasis; Prostate cancer; Causal analysis; GWAS

引言

近年来,我国前列腺癌(Prostate cancer, PCa)的发病率有上升趋势^[1]。2022年,我国前列腺癌在男性中发病率居第6位,同时也是癌症相关死亡的第十大原因^[2]。目前,前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)筛查的临床价值仍存在争议,最佳治疗策略尚未统一,且缺乏非侵入性的预测性生物标志物^[3],因此迫切需要明确PCa的危险因素与保护因素,以改善患者预后。

银屑病(Psoriasis, PS)是一种慢性免疫介导性炎症性疾病^[4]。该病常累及皮肤、关节及其他系统。近年来,PS的患病率呈上升趋势。炎症细胞因子在PS发病机制中起核心作用,同时也被认为参与了肿瘤的发生发展^[5]。然而,PS是否与肿瘤,尤其是PCa,存在因果关系尚不明确。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量(Instrumental variables, IVs)来探索暴露与结局之间因果关系的研究方法,可有效减少观察性研究中常见的混杂因素和反向因果关系^[6]。由于传统MR仅能验证单向因果关系,若要评估可能存在的双向因果性,则需采用双向MR分析。因此,本研究基于欧洲人群的两项独立全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)数据,应用双向MR方法探讨银屑病与前列腺癌之间是否存在因果关系。

1 方法

1.1 研究设计与伦理声明

本研究的整体流程见图1,并展示了MR的核心假设:

(1)所选工具变量(Instrumental variables, IVs)需与暴露因素显著相关;(2)工具变量应独立于混杂因素;(3)工具变量仅通过研究的暴露因素影响结局^[7]。在整个研究过程中,我们严格遵循STROBE-MR报告规范^[8],详细的核对清单见补充材料。由于本研究所用数据均来自于既有研究或公开可获取的数据集,因此无需额外伦理审批。

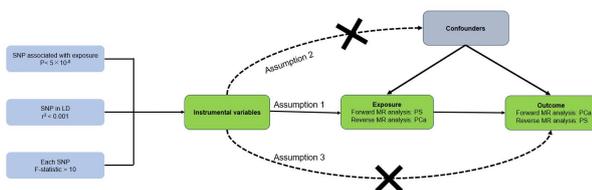


图1 双向孟德尔随机化分析的整体设计(AD:银屑病;PCa:前列腺癌)

1.2 数据来源

在正向MR分析中,将银屑病作为暴露因素,前列腺癌作为结局;反向MR分析则相反。两者的遗传学关联数据均来自IEU OpenGWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。为减少样本重叠偏倚,我们从OpenGWAS数据库中选择了

不同来源的GWAS汇总数据。银屑病相关数据(ukb-b-10537)来自MRC-IEU联盟,包括5,314例病例和457,619例对照。前列腺癌数据来源于PRACTICAL联盟的综合Meta分析,纳入79,148例病例和61,106例欧洲血统的对照^[9]。由于两项数据均为欧洲人群,确保了人群的同质性。具体数据集特征见表1。

表1 银屑病与前列腺癌GWAS队列的特征

暴露 / 结局	IEU GWAS 编号	病例数	对照数	样本量	SNP 数量	第一作者	人群
银屑病	ukb-b-10537	5,314	457,619	462,933	9,851,867	Ben Elsworth	欧洲人群
前列腺癌	ieu-b-85	79,148	61,106	140,254	20,346,368	Schumacher	欧洲人群

1.3 工具变量的选择

所有用于IVs的单核苷酸多态性(SNPs)均需满足MR的三大核心假设。首先,选取与暴露因素显著相关的SNPs($p < 5 \times 10^{-8}$)。其次,为确保位点独立性,去除表现出连锁不平衡的SNPs($r^2 > 0.001$,窗口为10,000 kb)。再次,利用F统计量评估工具变量强度,剔除F值 < 10 的SNPs,以避免弱工具偏倚^[10]。在确定有效SNPs后,提取其与结局相关的数据,并进行效应等位基因的协调。对称性位点或不兼容的SNPs在此过程中被剔除。此外,我们使用Phenoscan数据库(<http://www.phenoscan.medschl.cam.ac.uk/>)进一步去除与已知混杂因素相关的变异。最终保留的SNPs用于后续MR分析。

1.4 孟德尔随机化分析

为评估暴露与结局间的因果关系,本研究采用五种MR估计方法:反方差加权(Inverse-variance weighted, IVW)^[11]、MR-Egger、加权中位数(Weighted median)、简单模型(Simple mode)及加权模型(Weighted mode),其中IVW为主要分析方法。Wald比值估计通过IVW进行Meta分析,在无方向性多效性时可提供较为稳健的结果。若无异质性($p \geq 0.05$),则采用固定效应模型;若存在异质性($p < 0.05$),则采用随机效应模型^[12]。MR-Egger回归基于InSIDE假设(Instrument Strength Independent of Direct Effect),在存在多效性时仍具稳健性。加权中位数方法在超过50%的权重来自有效IVs时依然有效。若存在多效性而无异质性,则优先使用MR-Egger;若存在异质性但无多效性,则使用加权中位数。结果以比值比(Odds ratios, ORs)及其95%置信区间(Confidence intervals, CIs)表示,统计学显著性定义为 $p < 0.05$ 。所有分析均在R软件(版本4.3.1)中完成,使用“MRPRESSO”和“TwoSampleMR”软件包。

表2 银屑病对前列腺癌因果关系的正向孟德尔随机化分析

暴露因素	结局变量	MR方法	SNP数量	β	SE	OR(95%CI)	P值
银屑病	前列腺癌	MR-Egger回归	21	-1.135	0.745	0.322 (0.075 - 1.384)	0.144
银屑病	前列腺癌	加权中位数	21	-0.988	0.645	0.372 (0.105 - 1.317)	0.125
银屑病	前列腺癌	反方差加权	21	-1.582	0.570	0.205 (0.067 - 0.628)	0.005
银屑病	前列腺癌	简单模型	21	-2.462	2.026	0.085 (0.002 - 4.522)	0.238
银屑病	前列腺癌	加权模型	21	-1.410	0.610	0.244 (0.074 - 0.806)	0.031

注：SNPs, 单核苷酸多态性; SE, 标准误; OR, 比值比; CI, 置信区间。

1.5 敏感性分析

使用 Cochran's Q 统计量在 IVW 和 MR-Egger 模型下检验工具变量间的异质性, $p > 0.05$ 提示无显著异质性。通过 MR-Egger 截距检验横向多效性, 截距接近零提示不存在多效性。同时, 采用 MR-PRESSO 全局检验识别横向多效性并去除潜在异常 SNPs ($p < 0.05$)。此外, 为进一步验证结果的稳健性, 进行了逐一剔除分析 (Leave-one-out analysis), 即每次剔除一个 SNP 并重新计算 IVW 估计, 以评估其对整体结果的影响。

2 结果

2.1 工具变量的筛选

根据严格的 MR 假设过滤标准, 我们确定了一组稳健的工具变量。最终筛选出 21 个与银屑病显著相关的 SNPs, 以及 101 个与前列腺癌显著相关的 SNPs。所有纳入的 SNPs 的 F 统计量均大于 10, 提示弱工具偏倚风险极低。具体的 SNP 水平信息见补充表 1 和表 2。

2.2 银屑病对前列腺癌的因果效应

正向 MR 分析结果见表 2。主要分析方法反方差加权 (Inverse-variance weighted, IVW) 显示, PS 与 PCa 风险之间存在统计学显著的负相关 ($OR = 0.205, 95\%CI: 0.067 - 0.628, p = 0.005$)。加权模型 (Weighted mode) 方法同样支持这一结果, 得到相似估计值 ($OR = 0.244, 95\%CI: 0.074 - 0.806, p = 0.031$)。结果通过森林图 (图 2) 展示了各 SNP 的效应量及置信区间, 通过散点图 (图 3) 展示了 PS 遗传工具变量与 PCa 结局之间的方向性关系。这些结果提示 PS 可能对 PCa 具有遗传学上的保护作用。

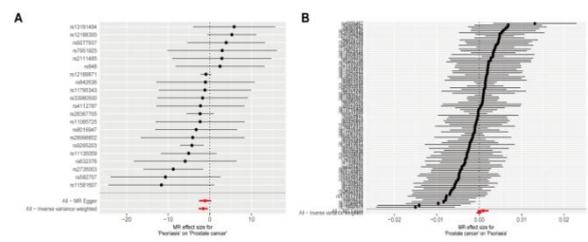


图2 森林图

注：(A) 正向 MR 分析中各 SNP 对银屑病风险的因果效应; (B) 反向 MR 分析中各 SNP 对前列腺癌风险的因果效应。

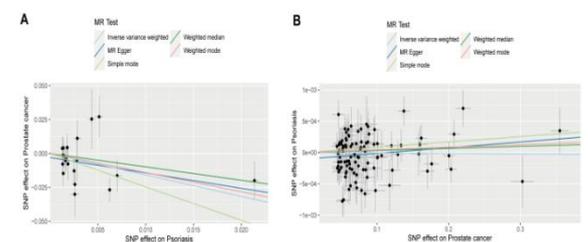


图3 散点图

(A) 正向 MR 分析中银屑病对前列腺癌风险的因果效应; (B) 反向 MR 分析中前列腺癌对银屑病风险的因果效应。回归线的斜率表示因果效应的大小。

2.3 前列腺癌对银屑病的因果效应

反向 MR 分析结果见表 3。IVW 分析显示, PCa 的遗传易感性对 PS 风险无因果效应证据 ($OR = 1.000, 95\%CI: 0.999 - 1.001, p = 0.821$)。其他方法 (包括 MR-Egger 等) 均得出相似的结果。相关结果同样在图 2 (森林图) 和图 3 (散点图) 中展示, 进一步支持 PCa 对 PS 无因果影响的结论。

表3 前列腺癌对银屑病因果关系的反向孟德尔随机化分析

暴露因素	结局变量	MR方法	SNP数量	β	SE	OR (95% CI)	P值
前列腺癌	银屑病	MR-Egger回归	101	9.11E-04	6.45E-04	1.001 (1.000 - 1.002)	0.161
前列腺癌	银屑病	加权中位数	101	3.26E-04	4.31E-04	1.000 (0.999 - 1.001)	0.449
前列腺癌	银屑病	反方差加权	101	-7.24E-05	3.20E-04	1.000 (0.999 - 1.001)	0.821
前列腺癌	银屑病	简单模型	101	8.47E-04	9.06E-04	1.001 (0.999 - 1.003)	0.353
前列腺癌	银屑病	加权模型	101	4.17E-04	5.83E-04	1.000 (0.999 - 1.002)	0.476

注：SNPs, 单核苷酸多态性；SE, 标准误；OR, 比值比；CI, 置信区间。

2.4 敏感性分析

为评估潜在的多效性与异质性，我们开展了多项敏感性检验。在正向分析中，MR-Egger 回归未提示横向多效性 ($p = 0.360$)，MR-PRESSO 全局检验结果亦支持该结论 ($p = 0.296$ ；见表 4)。Cochran's Q 检验显示工具变量间无显著异质性 (MR-Egger: $p = 0.204$ ；IVW: $p = 0.205$)，漏斗图 (补充图 1) 呈对称分布，提示估计结果稳定。相比之下，反向 MR 分析提示可能存在多效性。虽然 MR-Egger 回归未提示显著多效性 ($p = 0.083$)，但 MR-PRESSO 检测到显著多效性 ($p = 0.003$)，并识别出一个异常 SNP (rs12665339)。即使剔除此异常 SNP 后，残余异质性依然存在 (MR-Egger: $p = 0.008$ ；IVW: $p = 0.005$ ；见表 4)。该分析的漏斗图见补充图 1。为进一步评估单个 SNP 对整体结果的影响，我们进行了逐一剔除分析 (Leave-one-out analysis)。补充图 2 显示，在正向 MR 中移除任意一个 SNP 均未实质性改变结果，提示 PS 与 PCa 之间的因果关联并非由单一变异驱动，因此结果具有稳健性。

3 讨论

银屑病与前列腺癌之间的关联尚不明确。本研究采用双向两样本孟德尔随机化方法，探讨银屑病 (PS) 与前列腺癌 (PCa) 之间的潜在因果关系。结果提示：银屑病患者 PCa 风险可能降低，而 PCa 对 PS 的因果影响并未得到支持。这一发现为两者之间可能存在的因果联系提供了新的见解。既往多项欧洲大型临床研究均显示银屑病患者 PCa 风险并未高于普通人群^[13-15]。

在亚洲也有三项大型队列研究关注了银屑病患者癌症风险。台湾研究^[16]和韩国国的队列研究^[17]均未发现银屑病与 PCa 风险增加之间的关联。但另一项来自韩国的大型队列研究观察到银屑病患者 PCa 风险具有统计学显著升高 (HR=1.109; 95%CI=1.057 - 1.165)^[18]。

本研究优势：首先，本研究采用了孟德尔随机化分析，这是一种遗传流行病学方法，传统观察性研究常因混杂因素控制不足等问题而难以确证因果关系，而 MR 方法能够在一定程度上避免混杂因素导致的偏倚，并减少反向因果关系的影响。其次，本研究使用已发表的全基因组关联研究数据，使我们能够利用大规模人群数据，并获取丰富的遗传变异信息。此外，研究人群均来自欧洲背景，从而降低了因人群分层带来的潜在偏倚。

本研究局限：首先，GWAS 数据主要来源于欧洲血统人群，因此研究结果在其他种族和人群中的适用性仍存疑。其次，本研究无法完全排除潜在的未知多效性或异质性，这可

能与部分遗传标记复杂且不明晰的生物学功能有关。最后，MR 分析的研究范围仅限于识别因果关系，而未能深入探讨其潜在机制。

4 结论

综上所述，本研究基于欧洲人群的双向两样本 MR 分析显示，PS 与 PCa 之间不存在双向因果关系。研究结果提示，PS 患者在遗传学层面可能存在 PCa 风险降低，而 PCa 对 PS 风险则未表现出显著的遗传因果效应。本研究为 PS 与 PCa 之间潜在的关联提供了新的见解，但进一步研究仍需着重阐明其潜在机制。

[参考文献]

- [1] 受梦媛, 郑楠, 刘一笑, 等. 1990~2019 年中国男性泌尿与生殖系统肿瘤疾病负担变化及预测分析[J]. 中华男科学杂志, 2024, 30(5): 397-403.
- [2] 张美慧, 程华, 宁浩勇. 前列腺癌早期筛查方法研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2025, 31(8): 737-741.
- [3] Ferro M, Lucarelli G, de Cobelli O, et al. The emerging landscape of tumor marker panels for the identification of aggressive prostate cancer: the perspective through bibliometric analysis of an Italian translational working group in uro-oncology. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(4):442-51.
- [4] 田喆喆, 陈彦汝, 陈婷, 等. 银屑病的免疫靶向药物治疗及研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2025, 39(10): 1169-1175.
- [5] Wang A, Zhang J. Causal role of immune cells in psoriasis: a Mendelian randomization analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1326717.
- [6] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian Randomization. *JAMA.* 2017;318(19):1925-6.
- [7] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med.* 2008;27(8):1133-63.
- [8] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, Yarmolinsky J, Davies NM, Swanson SA, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA.* 2021;326(16):1614-21.
- [9] Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet.* 2018;50(7):928-36.
- [10] Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, et

al. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):59–74.

[11]Burgess S, Dudbridge F, Thompson SG. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods. *Stat Med*. 2016;35(11):1880–906.

[12]Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genet Epidemiol*. 2013;37(7):658–65.

[13]Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1531–7.

[14]Ji J, Shu X, Sundquist K, Sundquist J, et al. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br J Cancer*. 2009;100(9):1499–502.

[15]Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand

JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol*. 2016;152(3):282–90.

[16]Chen YJ, Wu CY, Chen TJ, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):84–91.

[17]Lee JW, Jung KJ, Kim TG, et al. Risk of malignancy in patients with psoriasis: a 15-year nationwide population-based prospective cohort study in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2296–304.

[18]Lee JH, Kim HJ, Han KD, et al. Cancer risk in 892 089 patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol*. 2019;46(2):95–102.

作者简介：

王保荣（1988-），女，汉族，安徽省亳州市人，研究生，江苏大学附属人民医院。

姜贺果（1987-），男，汉族，安徽省阜阳市人，研究生，江苏大学附属医院。