

本文引文格式:韩梦琦,朱文鹏,邹云飞. 克罗恩病与化脓性汗腺炎发生风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 752-756.

【论著与临床报道】

克罗恩病与化脓性汗腺炎发生风险的两样本孟德尔随机化研究

韩梦琦, 朱文鹏, 邹云飞

(皖南医学院公共卫生学院, 安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 利用两样本孟德尔随机化研究克罗恩病与化脓性汗腺炎之间的因果关系。方法 从 IEU open GWAS 数据库获得克罗恩病和化脓性汗腺炎的汇总数据集, 样本量分别为 212 356 人和 211 548 人, 利用两样本 MR 研究, 将遗传因素作为工具变量, 运用 MR-Egger 法、加权中位数法、逆方差加权法、简单模型和加权模型这 5 种方法来探讨克罗恩病和化脓性汗腺炎之间的因果关系。结果 筛选出 6 个单核苷酸多态性作为工具变量, IVW、加权中位数和加权模式这 3 种方法得到的结果均支持克罗恩病与化脓性汗腺炎风险增加的因果关系。IVW 结果显示 $OR = 1.64, 95\% CI : 1.28 \sim 2.09, P < 0.001$; 加权中位数法显示 $OR = 1.71, 95\% CI : 1.24 \sim 2.35, P < 0.001$; 加权模式显示 $OR = 1.74, 95\% CI : 1.21 \sim 2.50, P = 0.032$ 。Cochran'Q 检验结果 IVW ($P = 0.412$) 和 MR-Egger ($P = 0.322$), 表明 SNP 之间不存在异质性。MR-Egger 回归结果 ($P = 0.607$) 表明研究结果不存在基因的水平多效性。结论 两样本孟德尔随机化分析结果支持克罗恩病和化脓性汗腺炎发生风险增加存在因果关系。

关键词: 克罗恩病; 化脓性汗腺炎; 孟德尔随机化

中图分类号: R758.746

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)05-0752-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.010

A two-sample Mendelian randomization study on Crohn's disease and risk of hidradenitis suppurativa

Han Mengqi, Zhu Wenpeng, Zou Yunfei

(School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To study the causal association between Crohn's disease and hidradenitis suppurativa by two-sample Mendelian randomization. **Methods** A summary dataset of Crohn's disease and hidradenitis suppurativa was obtained from the IEU Open GWAS database, with sample size of 212 356 and 211 548 participants, respectively. Genetic factors were used as instrumental variables with two-sample MR study, 5 methods, namely, MR-Egger method, weighted median method, inverse variance weighted method, simple model and weighted model were used to explore the causal association between Crohn's disease and hidradenitis suppurativa. **Results** Six single nucleotide polymorphisms were selected as instrumental variables, and the results from IVW, weighted median, and weighted model supported the causal association between Crohn's disease and increased risk of hidradenitis suppurativa. The IVW results showed $OR = 1.64, 95\% CI : 1.28 \sim 2.09, P < 0.001$; The weighted median method showed $OR = 1.71, 95\% CI : 1.24 \sim 2.35, P < 0.001$; The weighted mode showed $OR = 1.74, 95\% CI : 1.21 \sim 2.50, P = 0.032$. The results of Cochran's Q test showed IVW ($P = 0.412$) and MR-Egger ($P = 0.322$), which indicate that there was no heterogeneity between the

基金项目: 安徽高校协同创新项目(GXXT-2020-067)

第一作者简介: 韩梦琦(2000-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 流行病学与卫生统计学, E-mail: 2200822153@qq.com

通讯作者简介: 邹云飞(1976-), 男, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 儿少卫生与妇幼保健学, E-mail: yunfeizou@wnmc.edu.cn

SNP. The results of MR-Egger regression ($P=0.607$) showed that there was no horizontal polymorphism of genes in the study results. **Conclusion** The results of two-sample Mendelian randomization study support the causal association between Crohn's disease and increased risk of hidradenitis suppurativa.

Key words: Crohn's disease; hidradenitis suppurativa; Mendelian randomization

化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS),也被称为逆向性痤疮,是一种慢性、复发性、使人衰弱的皮肤炎症性疾病^[1]。通常发生在腋窝、臀肌、腹股沟和肛周等褶皱处的滤泡上皮组织,常常被误诊为复发性疖疮^[2]。由于剧烈的疼痛、恶臭分泌物、瘢痕和行动限制,HS 对患者的社会心理和生活质量的影响是毁灭性的^[3]。据调查,化脓性汗腺炎在澳洲和欧洲的发病率约为 0.67%~0.77%^[4-5],全球 HS 流行率约在 1%~4%之间^[6]。大多数学者认为化脓性汗腺炎的发病与基因易感性和环境暴露和生活方式因素有关。

克罗恩病(Crohn's disease)是一种复发性全身炎症性疾病,主要累及胃肠道,常表现为腹痛、发热,肠梗阻、腹泻伴血、黏液排出等^[7]。症状会随着时间的推移而波动,经常被误诊为肠易激综合征。高达 20%的患者会出现并发症,包括肠狭窄、肠脓肿或肠瘘^[8]。好发年龄为 15~25 岁,在北美,克罗恩的发病率约为 6.3~23.8/10 万人,患病率约为 96.3~318.5/10 万人。在亚洲,其发病率约为 6.3/10 万人^[9-10]。病因尚不清楚,但可能取决于遗传易感性、环境诱因和黏膜免疫之间的相互作用^[11]。

最近发表的一项观察性研究的 Meta 分析显示 HS 与克罗恩病以及溃疡性结肠炎有显著因果关系^[12],在肛周瘘患者中发现高 HS 患病率^[13]。一些回顾性病例研究中发现患者同时发生克罗恩病和 HS 的概率在 0.6%~38%之间^[14-15]。但是,克罗恩病和 HS 的因果作用仍存在争议。孟德尔随机化作为一种因果推断的分析方法,已广泛应用于流行病学病因学领域^[16]。通过引入工具变量作为遗传预测因子,不受环境、社会经济因素和个人行为等常见混杂因素的影响,推断暴露与疾病的因果关联^[17]。本研究运用两样本孟德尔随机化方法,探究克罗恩病与化脓性汗腺炎之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为工具变量,克罗恩病为暴露因素,化脓性汗腺炎为结局变量,在 IEU open GWAS 数据库,网站 <https://gwas.mrcieu.ac.uk> 提取对应的包和结局变量数据集。克罗恩病数据来源于上述数据库 2021 年的一项 GWAS 数据,此数据集的样本量为 212 356 例,包含 2 056 例克罗恩病患者、

210 300 例对照人群,SNP 数量为 16 380 455 个。化脓性汗腺炎数据来源于 2021 年的一项 GWAS 分析,该数据集的样本量为 211 548 例,包括 409 例化脓性汗腺炎患者和 211 139 例对照人群,SNP 数量为 1 638 045 个。

1.2 研究设计 两样本孟德尔随机化研究中,使用遗传变异作为工具变量必须满足 3 个假设:独立性假设:工具变量与混杂因素无关联;关联性假设:工具变量需要与暴露因素强关联;排除限定准则:工具变量与结局变量无关联,且只能通过暴露因素与结局变量发生关联^[18-19]。

1.3 工具变量的选择 为避免连锁不平衡偏倚(linkage disequilibrium, LD),设置 SNP 的筛选标准为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、连锁不平衡 $R^2 < 0.001$,遗传距离为 10 000 kb^[20]。最终选择了 6 个 SNP 作为工具变量。从这 6 个选定的 SNP 中,提取 SNP 对应的编码,效应等位基因(effect allele, EA)、其他等位基因(other allele, OA)、等位基因效应大小(β)、标准误(SE)和 P 值。

1.4 统计学方法 本研究的统计分析及作图利用 R 语言 4.2.2 版本完成。采用 MR-Egger、加权中位数法(weight median estimator, WME)、逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、简单模型(simple mode)和加权模型(weighted mode)进行两样本孟德尔随机化分析,以推断暴露和结局的因果关系。当方向性多效性不存在时,IVW 法可以通过元分析方法结合每个 IV 的 Wald 估计值,对暴露对结局的因果效应提供相对稳定和准确的因果评估。当有至少 50% 的 SNP 是无效的 IV 时,WME 法可以稳健地估计整体因果关系^[21-22]。此外,采用 MR-Egger 法、留一法进行研究稳健性评价。MR-Egger 回归的截距代表暴露对结局的因果效应估计值,当 MR-Egger 结果的截距项与 0 相差较大时,说明研究结果存在水平多效性。采用留一法(Leave-one-out)进行敏感性分析来确定总体估计值是否受到某些特定 SNP 的影响。

2 结果

2.1 工具变量信息 在排除连锁不平衡后,确定了 6 个 SNP 作为工具变量,SNP 的具体基本信息,见表 1。MR-Egger 回归的截距为 -0.0449 ($P=0.607$),提示筛选出的 SNP 与化脓性汗腺炎不存在基因多效性。

表 1 最终纳入的 SNP 的基本信息

SNP	CHR	EA	OA	克罗恩病			化脓性汗腺炎		
				β	SE	P	β	SE	P
rs10807943	7	C	T	-0.485	0.069	3.16E-12	-0.1989	0.146	0.173
rs181316459	7	C	G	0.839	0.085	4.59E-23	0.4871	0.169	0.003
rs2517912	6	T	C	0.181	0.033	2.86E-08	0.1704	0.071	0.016
rs6584283	10	C	T	-0.179	0.032	3.38E-08	0.0408	0.070	0.560
rs6865331	5	G	A	0.259	0.041	2.67E-10	0.1244	0.088	0.157
rs7800598	7	A	G	0.359	0.066	4.77E-08	0.2153	0.140	0.125

注:效应等位基因(effect allele,EA)、其他等位基因(other allele,OA)、等位基因效应大小(β)、标准误(SE)。

2.2 MR 结果 3 种方法得到的结果均支持克罗恩病与化脓性汗腺炎风险增加的因果关系。IVW 结果显示 $OR = 1.64, 95\% CI : 1.28 \sim 2.09, P < 0.001$; 加权中位数法显示 $OR = 1.71, 95\% CI : 1.24 \sim 2.35, P < 0.001$; 加权模式显示 $OR = 1.74, 95\% CI : 1.21 \sim 2.50, P = 0.032$ 。见表 2、图 1A、图 1B。

表 2 克罗恩病与化脓性汗腺炎发生风险的两样本孟德尔随机化研究

方法	β	SE	OR (95% CI)	P
MR-Egger 法	0.62	0.26	1.86(1.11~3.09)	0.076
加权中位数法	0.54	0.15	1.71(1.24~2.35)	<0.001
IVW 法	0.49	0.12	1.64(1.28~2.09)	<0.001
简单模式	0.53	0.22	1.71(1.11~2.62)	0.060
加权模式	0.55	0.19	1.74(1.21~2.50)	0.032

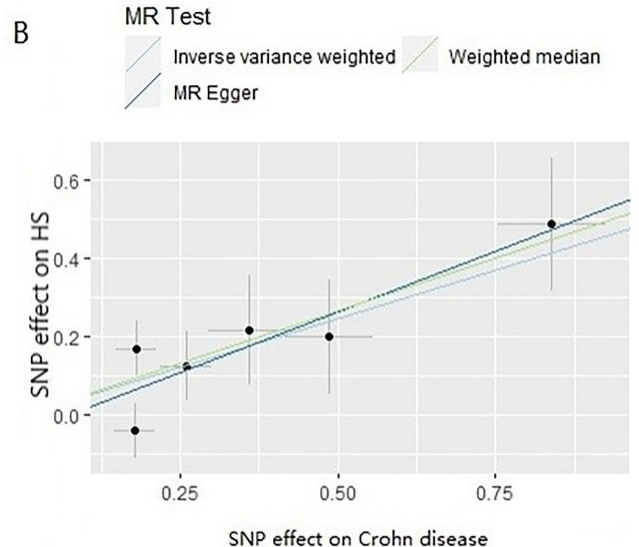
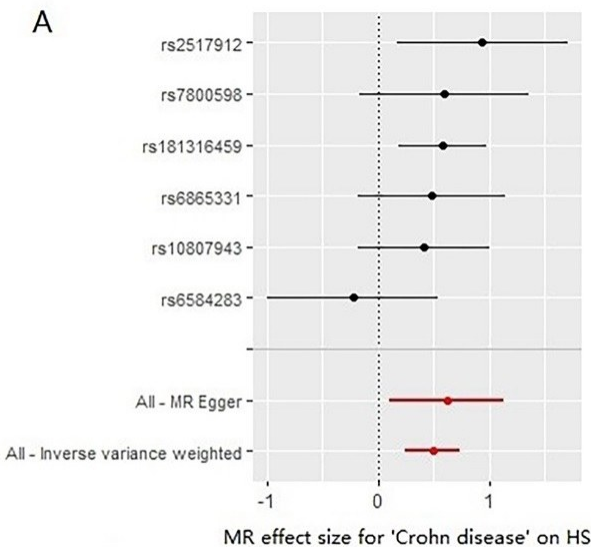
2.3 异质性检验和敏感性分析 Cochran'Q 检验结果 IVW ($P = 0.412$) 和 MR-Egger ($P = 0.322$), 表明 SNPs 之间不存在异质性。漏斗图显示所纳入的 SNP 基本呈对称分布, 提示工具变量之间不太可能存在异

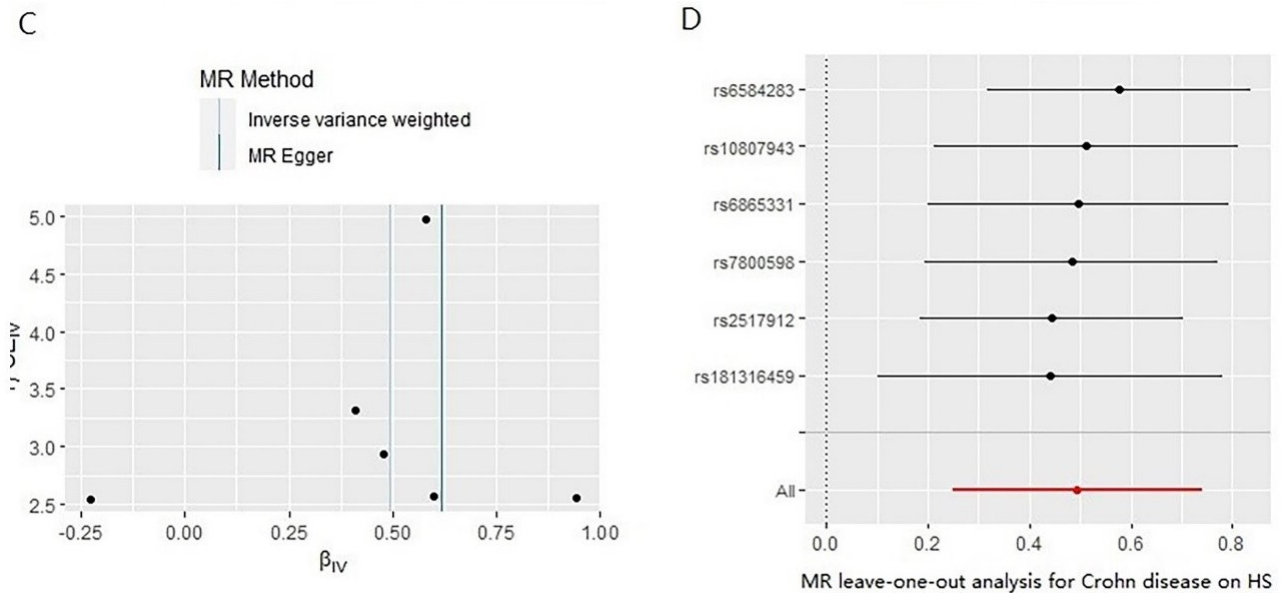
质性, 见图 1C。敏感性分析采用“留一法”。每排除一个 SNP, 将剩下的 SNP 作为工具变量再次进行 IVW 效应分析, 进而判断单一的 SNP 对结果的影响。结果并没发现某个单一 SNP 对结果产生影响, IVW 方法结果较稳健, 见图 1D。

3 讨论

本文基于两样本孟德尔随机化方法分析 GWAS 数据集, 结果支持克罗恩病是化脓性汗腺炎发病风险的危险因素。这提示克罗恩病患者要警惕化脓性汗腺炎发病风险的增加。

本研究与现有的观察性研究结果相符合。在一项对 102 例克罗恩病患者的连续性研究中, 调查了患者的腋窝或腹股沟疼痛疔的患病状况, 其中 17 例表示他们曾经或仍然在经历腋窝或腹股沟疼痛疔子^[23]。在另一项回顾性病例研究中, 2 926 例克罗恩病患者中有 18 例患有化脓性汗腺炎^[12]。最近发表的一项观察性研究的 Meta 分析也表明克罗恩病与化脓性汗腺炎有显著因果关系, 在肛周瘻患者中发现高 HS 患病率^[15]。





注:A.森林图;B.散点图;C.漏斗图;D.敏感性分析。

图1 孟德尔随机化结果图

克罗恩病导致化脓性汗腺炎发生的确切机制尚不清楚。克罗恩病是报道最多的与 HS 相关的疾病之一^[24]。克罗恩病引起的肛周瘻与晚期 HS 的外观相似。克罗恩病瘻管和 HS 都主要发生在富含细菌的部位,都易在会阴、腹股沟和肛周等处有瘻管形成。TNF- α 在克罗恩病和化脓性汗腺炎的发生发展中起了重要作用。二者具有完全不同的病理组织学,都有遗传易感性,但具有共同的治疗方法——抗 TNF- α 治疗^[25-26]。克罗恩病与编码细胞内细菌传感器 NOD2/CARD15 和自噬调节因子 ATG16L1 这两个多态性基因有关,细菌传感器 NOD2 在微生物感染部位招募 ATG16L1,在免疫防御和自噬过程发挥重要作用。CARD15 不仅是克罗恩病的易感基因,也是克罗恩病的疾病修饰基因^[27-29]。这些基因参与了机体对细菌产物的免疫反应。虽然化脓性汗腺炎不存在 CARD15 基因突变,但大多数研究认为该疾病与免疫系统对共生细菌反应过度有关^[30]。而这一过程在病理上也导致了克罗恩病的发生发展。因此,这可能是两种疾病之间可能存在的一种潜在机制。

本研究还存在一些局限性:研究只纳入了欧洲人群,对于其他国家和地区是否存在基因差异还需后续进一步验证;研究结果无法探讨克罗恩病和化脓性汗腺炎之间的生物学机制;GWAS 数据缺乏按年龄、性别分组的亚组数据,无法比较亚组间的因果效应差异。

综上所述,本文利用两样本孟德尔随机化方法,发现克罗恩病和化脓性汗腺炎的因果关系,克罗恩病会增加化脓性汗腺炎发生风险,加强克罗恩病患者的化脓性汗腺炎早期筛查,对化脓性汗腺炎的早预防早治

疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] SABAT R, JEMEC G B E, MATUSIAK Ł, et al. Hidradenitis suppurativa[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 18.
- [2] HEATH C R, USATINE R P. Hidradenitis suppurativa [J]. J Fam Pract, 2022, 71(7): E17-E18.
- [3] SCALA E, CACCIAPUOTI S, GARZORZ-STARK N, et al. Hidradenitis suppurativa: where we are and where we are going[J]. Cells, 2021, 10(8): 2094.
- [4] CALAO M, WILSON J L, SPELMAN L, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: a population-based cross-sectional study[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200683.
- [5] INGRAM J R, JENKINS-JONES S, KNIPE D W, et al. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(4): 917-924.
- [6] INGRAM J R. The epidemiology of hidradenitis suppurativa[J]. Br J Dermatol, 2020, 183(6): 990-998.
- [7] RODA G, CHIEN N G S, KOTZE P G, et al. Crohn's disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 22.
- [8] CUSHING K, HIGGINS PDR. Management of Crohn disease: a review[J]. JAMA, 2021, 325(1): 69-80.
- [9] NG SC, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. Lancet, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [10] FORD M M. Crohn's disease obstructions[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2021, 34(4): 227-232.

- [11] MITCHEL E B, ROSH J R. Pediatric management of Crohn's disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2022, 51(2):401-424.
- [12] CHEN W T, CHI C C. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(9):1022-1027.
- [13] ARDON C B, MOLENAAR C, VAN STRAALLEN K R, et al. High prevalence of hidradenitis suppurativa in patients with perianal fistula[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(7):1337-1339.
- [14] BURROWS N P, JONES R R. Crohn's disease in association with hidradenitis suppurativa[J]. *Br J Dermatol*, 1992, 126(5):523-529.
- [15] VAN DER ZEE H H, VAN DER WOUDE C J, FLORENCIA E F, et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1):195-197.
- [16] BENNETT D A, DU H D. An overview of methods and exemplars of the use of mendelian randomisation in nutritional research[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16):3408.
- [17] MUKAMAL K J, STAMPFER M J, RIMM E B. Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. The example of alcohol and cardiovascular disease[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(2):93-97.
- [18] BURGESS S, DAVEY SMITH G, DAVIES N M, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4:186.
- [19] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF BARR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16):1614-1621.
- [20] LIN L, LUO P, YANG M R, et al. Causal relationship between osteoporosis and osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomized study[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13:1011246.
- [21] CHENG L L, WANG S Y, TANG H L. Type 2 diabetes mellitus plays a protective role against osteoporosis: Mendelian randomization analysis[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2023, 24(1):444.
- [22] BIRNEY E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4):a041302.
- [23] BURROWS N P, JONES R R. Crohn's disease in association with hidradenitis suppurativa[J]. *Br J Dermatol*, 1992, 126(5):523-529.
- [24] ZHANG M, CHEN Q D, XU H X, et al. Association of hidradenitis suppurativa with Crohn's disease[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(15):3506-3516.
- [25] SCHEINFELD N S, TEPLITZ E, MCCLAIN S A. Crohn's disease and lichen nitidus: a case report and comparison of common histopathologic features [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2001, 7(4):314-318.
- [26] JØRGENSEN A R, THOMSEN S F, KARMISHOLT K E, et al. Clinical, microbiological, immunological and imaging characteristics of tunnels and fistulas in hidradenitis suppurativa and Crohn's disease [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(2):118-123.
- [27] SCHEINFELD N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis[J]. *Dermatol Online J*, 2013, 19(6):18558.
- [28] HRUZ P, ECKMANN L. Innate immune defence: NOD2 and autophagy in the pathogenesis of Crohn's disease [J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140:w13135.
- [29] BILLMANN-BORN S, LIPINSKI S, BÖCK J, et al. The complex interplay of NOD-like receptors and the autophagy machinery in the pathophysiology of Crohn disease [J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(6-7):593-602.
- [30] NASSAR D, HUGOT J P, WOLKENSTEIN P, et al. Lack of association between *CARD15* gene polymorphisms and hidradenitis suppurativa: a pilot study[J]. *Dermatology*, 2007, 215(4):359.

收稿日期:2023-04-19;修回日期:2023-06-05