

本文引文格式:谭雪,聂多锐,曹建雄.偏头痛与乳腺癌:一项两样本孟德尔随机化研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(4):574-578.

【论著与临床报道】

## 偏头痛与乳腺癌:一项两样本孟德尔随机化研究

谭雪<sup>1</sup>,聂多锐<sup>1</sup>,曹建雄<sup>1,2</sup>

(1. 湖南中医药大学第一中医临床学院,湖南 长沙 410000;

2. 湖南中医药大学第一附属医院肿瘤科,湖南 长沙 410000)

**摘要:**目的 探究偏头痛与乳腺癌及其亚型之间的因果关系。方法 采用两样本孟德尔随机化分析方法,将偏头痛相关遗传变异数据作为工具变量,乳腺癌及其亚型的全基因组关联研究数据作为结局事件。主要采用逆方差加权法,辅以MR-Egger、加权中位数方法分析偏头痛对乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌和雌激素受体阴性乳腺癌发生风险的因果影响;使用异质性检验、水平基因多效性检验、留一法检验来验证结果的可靠性和稳定性。结果 逆方差加权法结果显示偏头痛与乳腺癌和雌激素受体阳性乳腺癌之间存在正相关因果关系,其效应指标优势比和置信区间分别为( $OR = 1.067, 95\% CI : 1.016 \sim 1.120, P = 0.009$ )、( $OR = 1.060, 95\% CI : 1.006 \sim 1.118, P = 0.029$ ),但与雌激素受体阴性乳腺癌不存在因果关联( $OR = 1.056, 95\% CI : 0.974 \sim 1.146, P = 0.189$ )。留一法分析显示结果稳定,无单独的SNP影响总体结果,无水平基因多效性。结论 偏头痛与乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌之间可能存在正向因果关系,与雌激素受体阴性乳腺癌不存在因果关系。

**关键词:**孟德尔随机化研究;偏头痛;乳腺癌

中图分类号:R747.2;R737.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)04-0574-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.020

## Migraine and breast cancer: a two-sample Mendelian randomization analysis

TAN Xue<sup>1</sup>, NIE Duorui<sup>1</sup>, CAO Jianxiong<sup>1,2</sup>

(1. *The First Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan, China*; 2. *Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan, China*)

**Abstract:** **Objective** To investigate the causal relationship between migraine and breast cancer and its subtypes. **Methods** A two-sample Mendelian randomization analysis was employed, using migraine-associated genetic variants as instrumental variables and data from genome-wide association studies of breast cancer and its subtypes as outcome events. The inverse variance weighted method was primarily used, supplemented by MR-Egger and weighted median methods, to analyze the causal effect of migraine on the risk of breast cancer, estrogen receptor-positive breast cancer, and estrogen receptor-negative breast cancer. Heterogeneity tests, horizontal pleiotropy tests, and leave-one-out analyses were used to verify the reliability and stability of the results. **Results** The inverse variance weighted method showed a positive causal association between migraine and breast cancer ( $OR = 1.067, 95\% CI : 1.016 \sim 1.120, P = 0.009$ ), as well as estrogen receptor-positive breast cancer ( $OR = 1.060, 95\% CI : 1.006 \sim 1.118, P = 0.029$ ). However, no causal association was found with estrogen receptor-negative breast cancer ( $OR = 1.056, 95\% CI : 0.974 \sim 1.146, P = 0.189$ ). Leave-one-out analysis demonstrated stable results, with no individual SNPs affecting the overall outcome and no evidence of horizontal pleiotropy. **Conclusion** There may be a positive causal relationship between migraine and breast

第一作者:谭雪,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤,E-mail:624944481@qq.com

通讯作者:曹建雄,博士,主任医师、博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤,E-mail:003998@hnuem.edu.cn

cancer, specifically estrogen receptor-positive breast cancer. However, no causal relationship was observed with estrogen receptor-negative breast cancer.

**Key words:** Mendelian randomization analysis; migraine; breast cancer

2020 年世界统计数据显示,乳腺癌(breast cancer, BC)已超过肺癌成为全世界最常见的肿瘤,是绝大多数国家女性癌症死亡的首要原因<sup>[1]</sup>。随着社会的发展,乳腺癌的发病率和死亡率将持续上升<sup>[2]</sup>。目前已知的乳腺癌的危险因素包括月经初潮年龄早、绝经年龄晚<sup>[3]</sup>、绝经期激素替代疗法、口服避孕药、饮酒和肥胖等<sup>[2]</sup>。面对日益增加的乳腺癌负担,需要探究更多相关的高危因素,积极采取预防措施。根据 2011 年 GOLDHIRSCH A 等<sup>[4]</sup>共识,乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、Basal-like 型,雌激素受体表达是分型的标准之一。不同的分型采取不同的治疗方式。

偏头痛(migraine)是一种常见的神经系统疾病,其女性发病率远高于男性<sup>[5]</sup>,而性激素可能是其潜在的机制<sup>[6-7]</sup>。目前已证实乳腺癌的发生与性激素相关<sup>[8]</sup>。乳腺癌和偏头痛的发病都与性激素有关,因此推测偏头痛与乳腺癌之间可能存在因果关系。在目前的研究中,一部分研究显示偏头痛会降低乳腺癌发生风险<sup>[9]</sup>,一部分研究显示二者之间不存在相关性<sup>[10-11]</sup>,二者之间的关系尚无定论。以上研究结果主要来自于观察性研究,而观察性研究存在一定的缺陷,包括偏差、混杂和反向因果关系等等<sup>[12-14]</sup>。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)分析方法是利用遗传变异作为工具变量(Instrument Variables, IVs)来研究暴露与结果之间的因果关系<sup>[15]</sup>,类似于随机对照试验,可有效避免观察性研究的局限性<sup>[16-18]</sup>。随着全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)规模和范围的不断扩大,孟德尔随机化分析已被广泛应用于多种疾病的研究中。

因此,基于大规模 GWAS 汇总统计数据,应用两样本孟德尔随机化分析来探究偏头痛与乳腺癌及其亚型之间的因果关系。本课题组主要采用的方法为逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、以 MR-Egger、加权中位数方法(weighted median, WM)作为补充,使用异质性检验、水平基因多效性检验、留一法检验进行敏感性分析。

## 1 资料与方法

1.1 数据来源 偏头痛的 GWAS 数据从国际头痛遗传学联合会(<http://www.headachegenetics.org/>)获得。此数据来自于了一项偏头痛 GWAS 荟萃分析,共汇集了来自 24 个欧洲血统队列的 102 084 例偏头痛患

者和 771 257 例对照患者<sup>[19]</sup>。乳腺癌及其亚型雌激素受体阳性乳腺癌(estrogen receptor-positive breast cancer, ER+BC)、雌激素受体阴性乳腺癌(estrogen receptor-negative breast cancer, ER-BC)的 GWAS 数据来自英国生物样本库 IEU Open GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)<sup>[20]</sup>,具体数据见表 1。所使用的数据均来自公开数据库,因此不需要额外的伦理批准。

表 1 乳腺癌及其亚型数据

Disease	cases	controls	Sample size	Year	GWAS ID	population
BC	122977	105974	228951	2017	ieu-a-1126	European
ER+BC	65501	105974	175475	2017	ieu-a-1127	European
ER-BC	21468	105974	127442	2017	ieu-a-1128	European

1.2 研究设计 本研究在 RStudio 4.2.2 中使用 TwoSampleMR 包实现。在两样本 MR 分析中,作为 IVs 的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)应满足 3 个关键假设(见图 1):① IVs 与暴露密切相关;② IVs 独立于任何混杂因素;③ IVs 仅通过暴露影响结果。

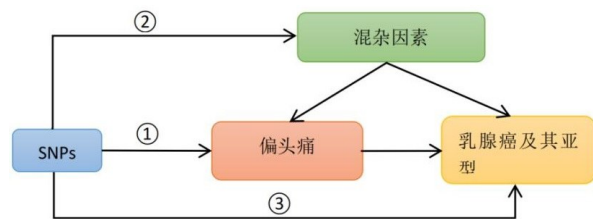


图 1 孟德尔随机化分析 3 个假设

1.3 工具变量筛选 首先,以  $P < 5 \times 10^{-8}$  筛选与偏头痛密切相关的工具变量。其次,为了避免连锁不平衡导致的结果偏差,设置参数  $r^2$  为 0.001, distance 为 10000 Kb 去除连锁不平衡。同时,为了避免弱工具变量可能产生的偏倚,计算每个 SNP 的  $F$  值<sup>[21]</sup>,  $F = R^2 / (n - k - 1) / k(1 - R^2)$ ,去除  $F$  值  $< 10$  的 SNP。最后,通过 PhenoScanner 数据库去除与乳腺癌风险相关的 SNP,包括体重、肥胖、基础代谢率、吸烟、饮酒、月经初潮年龄等。

1.4 统计学方法 主要采用逆方差加权法、加权中位数法和 MR-Egger 法<sup>[22]</sup>来评估偏头痛与乳腺癌及其亚型之间是否存在因果关系,将 IVW 方法结果作为

主要结果,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。IVW 是最常用的 MR 方法, 通过拟合每个工具变量的逆方差来计算总估计值, 其检验效率更高, 若存在异质性是则采用随机效应模型; MR-Egger 和加权中位数法作为补充, 可在更广泛的情况下提供更可靠的估计值, 但效率相对较低<sup>[23]</sup>。

1.5 敏感性分析 在 MR 分析中, 敏感性分析对确保结局的可靠和稳定至关重要。使用 Cochran's Q 检验来评估异质性,  $P > 0.05$  表明不存在异质性, 采用固定效应模型 IVW,  $P < 0.05$  表明存在异质性, 则采用随机效应模型 IVW<sup>[23]</sup>。MR-Egger 回归分析方法评估水平多效性, 其回归截距值可以评估多效性的大小,  $P < 0.05$  则说明存在水平多效性。留一法检验主要是通过依次去除每个 SNP, 计算所剩的 SNP 的合并效应。

## 2 结果

2.1 工具变量 本课题组获得了 8 117 个 SNP 与偏头痛密切相关 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )<sup>[19]</sup>, 去除连锁不平衡后保留了 110 个 SNP, 计算了每个 SNP 的  $F$  值, 范围约为 343~4 859。

2.2 孟德尔随机化分析结果 在乳腺癌结局数据中获得了 105 个 SNP, 调整等位基因后获得了 99 个 SNP, 剔除了一个与结局密切相关的 SNP(rs1082824,  $pval.outcome = 5.53 \times 10^{-18}$ ), 经过 PhenoScanner 数据库剔除了 21 个与乳腺癌相关因素有关的 SNP, 最终采用了 77 个 SNP。MR 分析结果详见表 2、图 2A。IVW 结果提示偏头痛会增加乳腺癌风险, 两者之间存在因果关系 ( $OR = 1.067, 95\% CI : 1.016 \sim 1.120, P = 0.009$ )。加权中位数法、MR-Egger 结果与 IVW 结果方向一致, 但  $P > 0.05$ , 表明本研究结果较不稳定。

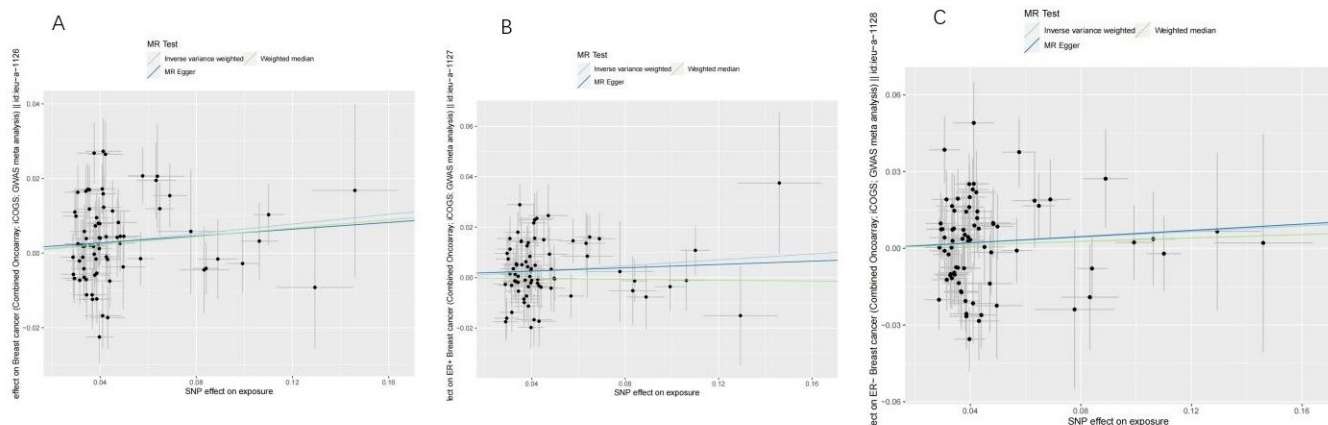
表 2 MR 分析结果

MR 方法	SNP	OR	95% CI	P
BC				
IVW	77	1.067	1.016~1.120	0.009
WM	77	1.057	0.998~1.119	0.058
MR-Egger	77	1.047	0.914~1.198	0.511
ER+BC				
IVW	75	1.060	1.006~1.118	0.029
WM	75	0.992	0.927~1.060	0.805
MR-Egger	75	1.033	0.894~1.194	0.659
ER-BC				
IVW	75	1.056	0.974~1.146	0.189
WM	75	1.034	0.930~1.150	0.537
ME-Egger	75	1.063	0.849~1.331	0.597

注: BC 为乳腺癌, ER+BC 为雌激素受体阳性乳腺癌, ER-BC 为雌激素受体阴性乳腺癌, IVW 为逆方差加权法, WM 为加权中位数法。

在雌激素受体阳性乳腺癌数据库中获得了 105 个 SNP, 调整等位基因后获得了 99 个 SNP, 剔除了一个与结局密切相关的 SNP(rs1082824,  $pval.outcome = 2.62 \times 10^{-20}$ ), 经过 PhenoScanner 数据库剔除了 23 个与乳腺癌相关因素有关的 SNP, 最终获得了 75 个 SNP。MR 分析结果详见图 2B。IVW 结果提示偏头痛能增加雌激素受体阳性乳腺癌风险, 两者之间存在因果关系 ( $OR = 1.060, 95\% CI : 1.006 \sim 1.118, P = 0.029$ ), 而加权中位数法和 MR-Egger 结果不显著。

在雌激素受体阴性数据库中获得了 105 个 SNP, 调整等位基因后获得了 99 个 SNP, 经过 PhenoScanner 数据库剔除了 24 个与乳腺癌相关因素有关的 SNP, 最终获得 75 个 SNP。MR 分析结果详见图 2C。IVW、加权中位数法、MR-Egger 3 种方法结果均提示偏头痛与雌激素受体阴性乳腺癌无因果关系。

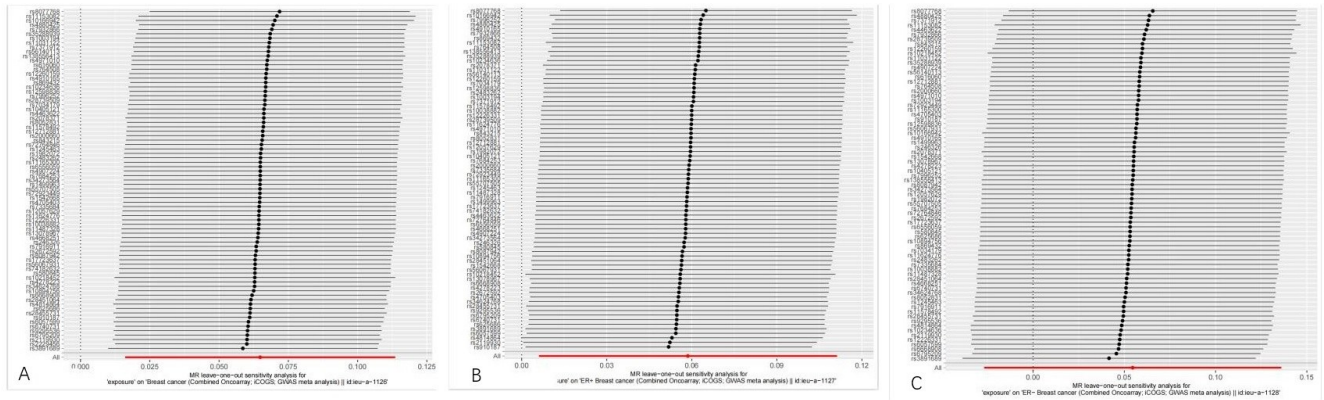


注: A. 偏头痛与乳腺癌 MR 分析结果; B. 偏头痛与雌激素受体阳性乳腺癌 MR 分析结果; C. 偏头痛与雌激素受体阴性乳腺癌 MR 分析结果。

图 2 MR 分析结果

2.3 敏感性分析结果 Cochran's Q 检验结果乳腺癌 IVW ( $P = 2.09 \times 10^{-5}$ )、MR-Egger ( $P = 1.58 \times 10^{-5}$ )，雌激素受体阳性乳腺癌 IVW ( $P = 0.007$ )、MR-Egger ( $P = 0.006$ )，雌激素受体阴性乳腺癌 IVW ( $P = 0.003$ )、MR-Egger ( $P = 0.002$ )，结果显示三者均存在异质性，因此均采用随机效应模型 IVW；多效

性检验 MR-Egger 回归分析结果乳腺癌截距为 0.001 ( $P = 0.764$ )，雌激素受体阳性乳腺癌截距为 0.001 ( $P = 0.708$ )，雌激素受体阴性乳腺癌截距为  $-0.0003$  ( $P = 0.952$ )，三者均无水平多效性。留一法检验分析结果显示没有单个 SNP 影响总体分析结果，MR 结果稳定，见图 3。



注：A. 偏头痛与乳腺癌留一法检验结果；B. 偏头痛与雌激素受体阳性乳腺癌留一法检验结果；C. 偏头痛与雌激素受体阴性乳腺癌留一法检验结果。

图 3 留一法检验结果

### 3 讨论

这是第一项利用 GWAS 汇总数据探究偏头痛与乳腺癌及其亚型雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌之间因果关系的孟德尔随机化研究。分析发现，偏头痛与乳腺癌 ( $OR = 1.067, 95\% CI : 1.016 \sim 1.120, P = 0.009$ )、雌激素受体阳性乳腺癌 ( $OR = 1.060, 95\% CI : 1.006 \sim 1.118, P = 0.029$ ) 之间存在正向因果关系，即偏头痛会增加乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌的患病风险，但与雌激素受体阴性乳腺癌 ( $OR = 1.056, 95\% CI : 0.974 \sim 1.146, P = 0.189$ ) 无关。

近年来，关于偏头痛与乳腺癌关系的研究尚无定论。一项关于偏头痛与乳腺癌关系的荟萃分析纳入了 10 项研究<sup>[24]</sup>，其中病例对照研究显示偏头痛与乳腺癌之间存在统计学意义上的显著负相关，而队列研究未发现两者之间存在相关关系。WINTER A C 等<sup>[11]</sup>对台湾人群做了一项针对偏头痛与乳腺癌的队列研究，结果表明，在台湾女性中，偏头痛与乳腺癌风险降低无关。KHUDER S A 等<sup>[25]</sup>对偏头痛与乳腺癌风险之间的关系进行了荟萃分析，得出结论为偏头痛患者患乳腺癌的风险更低，尤其是激素受体阳性的乳腺癌。与上述研究不同的是，本研究发现偏头痛与乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌存在正向因果关系，激素水平可能是潜在的原因。乳腺癌与非甾体类抗炎药的荟萃分析结果<sup>[25-26]</sup>显示非甾体抗炎药的使用尤其是阿司匹林会

降低乳腺癌风险。阿司匹林可能会降低乳腺癌的发病率，尤其是激素受体阳性肿瘤<sup>[27]</sup>。非甾体类抗炎药是偏头痛急性发作时的治疗药物之一。这为进一步研究提供了思路。

本研究还存在一定的局限性：第一，该研究纳入的数据均来自欧洲人群，人群单一，还需要纳入更多人种的数据进行研究；第二，虽然采用了一系列步骤来识别离群变异以避免多效性，但仍无法完全消除多效性的影响；第三，偏头痛与乳腺癌的具体发病机制尚不清楚，还需要进一步对研究结果进行验证。

综上，本研究采用两样本孟德尔随机化研究对偏头痛和乳腺癌及其亚型之间的因果关系进行探究，结果显示偏头痛可能会增加乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌风险。通过生信分析，探讨偏头痛与乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌之间的生物学机制是未来进一步研究的方向。

#### 参考文献：

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ARNOLD M, MORGAN E, RUMGAY H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040[J]. Breast, 2022, 66:15-23.
- [3] COUABORATIVE GROUP ON HORMONAL FAC-

- TORS IN BREAST CANCER. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (11):1141-1151.
- [4] GOLDBIRSH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8):1736-1747.
- [5] VICTOR T W, HU X, CAMPBELL J C, et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(9):1065-1072.
- [6] AHMAD S R, ROSENDALE N. Sex and gender considerations in episodic migraine [J]. *Current Pain and Headache Rep*, 2022, 26(7):505-516.
- [7] MATHES R W, MALONE K E, DALING J R, et al. Migraine in post-menopausal women and the risk of invasive breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(11):3116-3122.
- [8] NOUNU A, KAR S P, RELTON C L, et al. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24 (1):66.
- [9] WU X J, WANG M H, LI S F, et al. Migraine and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies based on MOOSE compliant [J]. *Medicine*, 2016, 95(30):e4031.
- [10] WINTER A C, RICE M S, FORTNER R T, et al. Migraine and breast cancer risk: a prospective cohort study and meta-analysis [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2015, 107(1):381.
- [11] WINTER A C, REXRODE K M, LEE I M, et al. Migraine and subsequent risk of breast cancer: a prospective cohort study [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24 (1):81-89.
- [12] KESMODEL U S. Information bias in epidemiological studies with a special focus on obstetrics and gynecology [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(4):417-423.
- [13] ANANTH C V, SCHISTERMAN E F. Confounding, causality, and confusion: the role of intermediate variables in interpreting observational studies in obstetrics [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(2):167-175.
- [14] FEWELL Z, DAVEY SMITH G, STERNE J A C. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(6):646-655.
- [15] SEKULA P, DEL GRECO M F, PATTARO C, et al. Mendelian Randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11):3253-3265.
- [16] GUPTA V, WALIA G K, SACHDEVA M P. 'Mendelian randomization': an approach for exploring causal relations in epidemiology [J]. *Public Health*, 2017, 145:113-119.
- [17] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. *Stat Med*, 2008, 27(8):1133-1163.
- [18] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1):R89-R98.
- [19] HAUTAKANGAS H, WINSVOLD B S, RUOTSALAINEN S E, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(2):152-160.
- [20] MICHAILIDOU K, LINDSTRÖM S, DENNIS J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci [J]. *Nature*, 2017, 551(7678):92-94.
- [21] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5):377-389.
- [22] HEMANI G, BOWDEN J, DAVEY SMITH G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies [J]. *Human Molecular Genetics*, 2018, 27(R2):R195-R208.
- [23] YUAN S, KIM J H, XU P, et al. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1057253.
- [24] ONG J S, MACGREGOR S. Implementing MR-PRESSO and GCTA-GSMR for pleiotropy assessment in Mendelian randomization studies from a practitioner's perspective [J]. *Genetic Epidemiol*, 2019, 43(6):609-616.
- [25] KHUDER S A, MUTGI A B. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(9):1188-1192.
- [26] TAKKOUICHE B, REGUEIRA-MÉNDEZ C, ETMINAN M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2008, 100(20):1439-1447.
- [27] CAO Y Q, TAN A H. Aspirin might reduce the incidence of breast cancer: an updated meta-analysis of 38 observational studies [J]. *Medicine*, 2020, 99(38):e21917.

收稿日期:2024-01-27;修回日期:2024-02-22