

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.08.011

· 短篇论著 ·

基于全基因组关联研究的肥胖相关指标、HDL-C和LDL-C与淋巴瘤及其主要亚型的双向孟德尔随机化研究

Bidirectional Mendelian randomization study of obesity-related traits, HDL-C and LDL-C in relation to lymphoma and its major subtypes using genome-wide association study data

董丽丽¹, 雷琪¹, 吴婷婷¹, 陈平¹, 张冉², 李雅婧¹, 黄赛²(1. 中国人民解放军总医院第一医学中心, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 北京 100071)

[摘要] **目的:** 基于双向两样本孟德尔随机化(MR)设计, 系统评估遗传预测的肥胖相关指标[体重指数(BMI)和体重]及血脂指标[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]与淋巴瘤及其主要亚型发病风险的因果关联, 并探索潜在的反向因果关系。**方法:** 基于IEU OpenGWAS数据库中肥胖及血脂相关指标和FinnGen数据库中淋巴瘤及其主要亚型的全基因组关联研究汇总数据开展分析。筛选显著性水平为 $P < 1 \times 10^{-6}$ 的独立遗传变异作为工具变量, 经连锁不平衡剔除、等位基因对齐和回文序列排除后, 以逆方差加权(IVW)法为主要因果效应分析方法, 辅以加权中位数法和MR-Egger回归进行敏感性分析; 采用Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验及留一法评估结果的异质性、水平多效性和稳健性, 并评估反向MR分析的可行性。**结果:** IVW分析显示, 以比值比(OR)及95%置信区间(CI)表示效应量时, 遗传预测的体重升高与非霍奇金淋巴瘤(NHL)($OR = 1.32, 95\% CI: 1.14 \sim 1.52, P < 0.001$)、霍奇金淋巴瘤(HL)($OR = 1.55, 95\% CI: 1.16 \sim 2.06, P < 0.001$)、滤泡性淋巴瘤(FL)($OR = 1.37, 95\% CI: 1.06 \sim 1.76, P = 0.014$)和弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)($OR = 1.29, 95\% CI: 1.02 \sim 1.62, P = 0.033$)发病风险升高显著相关; 与T/NK细胞淋巴瘤发病风险无显著因果关联。遗传预测的BMI升高与NHL($OR = 1.20, 95\% CI: 1.05 \sim 1.36, P < 0.001$)和HL($OR = 1.32, 95\% CI: 1.01 \sim 1.74, P = 0.042$)发病风险呈显著正相关。HDL-C、LDL-C与淋巴瘤各亚型发病风险均无显著因果关联(均 $P > 0.05$)。敏感性分析结果与主分析方向一致, 整体结果较为稳健。反向MR分析因有效独立工具变量不足, 未能获得稳定的因果效应估计。**结论:** 本研究为体重升高与NHL、HL、FL及DLBCL风险升高, 以及BMI升高与NHL、HL风险升高的关联提供了遗传学证据; 未提示血脂指标与淋巴瘤发病存在显著因果关联。结果提示肥胖可能参与淋巴瘤的发生, 可为相关病因学研究和风险评估提供参考。

[关键词] 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 肥胖; 血脂水平; 淋巴瘤

[中图分类号] R733.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)08-0909-07

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的高度异质性恶性肿瘤, 主要分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两大类, 后者涵盖弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、T/NK细胞淋巴瘤等主要亚型。中国国家肿瘤中心估算, 2022年中国淋巴瘤新发病例约8.52万例; 男性淋巴瘤年龄标化发病率总体呈上升趋势, 已成为威胁居民健康的主要血液系统恶性肿瘤, 但其病因与发病机制尚未完全阐明^[1-2]。随着全球肥胖、血脂异常等代谢性疾病流行率的攀升, 代谢因素在淋巴瘤发生发展中的作用已成为肿瘤病因学研究的热点^[3]。既往多项观察性流行病学研究提示, 肥胖、血脂异常与淋巴瘤发病风险相关, 但研究结论存在显著异质性。多项分析结果显示, 体重指数(body mass index, BMI)升高与NHL发病风险增加相关^[4-6], 但不同淋巴瘤亚型的关联强度存在差异, 而血脂指标与淋巴瘤发病的关联在不

同研究中的结果相悖^[7-10]。观察性研究易受吸烟、饮酒、基础疾病、生活方式等混杂因素干扰, 且无法排除肿瘤早期代谢改变引发的反向因果偏倚^[11], 难以明确肥胖、血脂异常与淋巴瘤间是否存在真实的因果关联。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)设计与暴露因素强相关的遗传变异为工具变量, 利用配子形成时遗传变异的随机分配特性, 可在一定程度上降低传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果偏倚, 为暴露与结局间的因果推断提供遗传学证据。目前已有少量MR研究探索了肥胖与淋巴瘤的关联, 但多存在暴露指标单一、亚型分析不足及反向因果关系验证不充分等问题^[4,12]。基于此, 本研究采用双向两样本MR设计, 基于大样本全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数

[基金项目] 国家自然科学基金(82200169)
[作者简介] 董丽丽(1981—), 女, 主管护师
[通信作者] 黄赛(扫码获取作者通信方式)



据,系统评估遗传预测的肥胖相关指标(BMI与体重)、血脂指标[高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]与淋巴瘤及其主要亚型发病风险的双向因果关联。同时纳入两项肥胖指标,覆盖淋巴瘤主要亚型,并尝试开展反向MR分析(因工具变量不足未能进行稳定估计),以期为淋巴瘤病因学研究、高危人群筛查与一级预防提供遗传学依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究纳入的所有GWAS数据集研究人群均为欧洲血统,以降低人群分层偏倚。正向MR分析中,暴露因素为4项代谢表型,数据均来自IEU OpenGWAS数据库,具体包括: BMI(数据集ID: ieu-b-40, $n = 806\ 834$)、体重(数据集ID: ukb-b-11842, $n = 461\ 460$)、HDL-C(数据集ID: ieu-b-109, $n = 94\ 595$)、LDL-C(数据集ID: ieu-b-110, $n = 94\ 595$); 结局包括NHL、HL及NHL的3种主要亚型(DLBCL、FL和T/NK细胞淋巴瘤),数据来自FinnGen数据库R12版本,具体包括: NHL(数据集ID: C3_NONHODGKIN_EXALLC, $n_{\text{case}} = 5\ 225$, $n_{\text{control}} = 378\ 749$)、DLBCL(数据集ID: C3_DLBCL_EXALLC, $n_{\text{case}} = 1\ 505$, $n_{\text{control}} = 378\ 749$)、FL(数据集ID: CD2_FOLLICULAR_LYMPHOMA_EXALLC, $n_{\text{case}} = 1\ 435$, $n_{\text{control}} = 378\ 749$)、HL(数据集ID: CD2_HODGKIN_LYMPHOMA_EXALLC, $n_{\text{case}} = 1\ 033$, $n_{\text{control}} = 378\ 749$)、T/NK细胞淋巴瘤(数据集ID: CD2_TNK_LYMPHOMA_EXALLC, $n_{\text{case}} = 440$, $n_{\text{control}} = 378\ 749$)。病例定义均基于国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)编码,对照组排除所有恶性肿瘤患者以降低偏倚。反向MR分析互换暴露与结局,数据来源与正向分析完全一致,以提高分析的可比性。

1.2 工具变量的选择

工具变量筛选依据MR设计的核心假设,具体标准如下。(1)显著性筛选:正向分析筛选与暴露显著相关的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP),阈值设为 $P < 1 \times 10^{-6}$;反向分析为提高统计效能,放宽阈值至 $P < 5 \times 10^{-3}$,该阈值参考既往双向MR研究针对罕见病暴露的工具变量筛选策略^[13],在保证位点显著性的同时提升统计效能。(2)连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)剔除:基于1000 Genomes Project欧洲人群参考面板,以 $r^2 < 0.001$ 、物理距离窗口10 000 kb为阈值,保留相互

独立的遗传位点。(3)数据质控:剔除核心数据缺失、A/T或G/C型回文SNP、基于1000 Genomes Project欧洲人群参考数据计算的次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF) < 0.01 的SNP。(4)弱工具变量检验:仅保留F统计量 > 10 的SNP,降低弱工具变量偏倚风险。

1.3 MR分析

所有分析均采用R软件(v4.5.3)的TwoSampleMR包完成。首先对暴露与结局数据进行等位基因对齐,校正效应等位基因方向,剔除存在等位基因链方向歧义的SNP。以逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法为主要因果效应估计方法,计算各暴露对结局的比值比(odds ratio, OR)、95%置信区间(confidence interval, CI)及P值,采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。本研究未进行多重检验校正,各暴露与结局的组合基于独立的生物学假设,并通过多种敏感性分析评估结果稳健性。反向MR分析采用与正向分析完全一致的质控与分析流程,评估淋巴瘤遗传易感性对代谢指标的潜在反向因果效应。

1.4 敏感性分析

为检验结果的稳健性,采用加权中位数法、MR-Egger回归、Cochran's Q检验、简单众数法(simple mode)和留一法(leave-one-out)开展敏感性分析。加权中位数法用于在部分工具变量无效时估计效应;MR-Egger回归及其截距检验用于评估水平多效性;Cochran's Q检验用于评估工具变量间的异质性;简单众数法作为补充稳健性分析;留一法通过逐一剔除单个SNP并重复IVW分析,判断结果是否由个别位点驱动。

2 结果

2.1 暴露与结局的GWAS数据获取结果

本研究最终纳入4项肥胖及血脂相关表型的GWAS数据作为正向分析的暴露,5种淋巴瘤结局的GWAS数据作为正向分析的结局,所有数据集均成功获取完整的汇总级数据,无核心字段缺失,符合MR分析的数据质控要求。其中,暴露数据集的样本量范围为94 595~806 834例,结局数据集均来自FinnGen数据库R12版本,病例均依据ICD编码明确诊断。反向MR分析中暴露与结局角色互换,所用数据与正向分析完全同源,以提高分析的可比性。

2.2 工具变量筛选

2.2.1 正向分析工具变量

经预设显著性阈值筛选及LD剔除,初筛获得的BMI、体重、HDL-C和LDL-C相关SNP分别为597、578、404和213个。进一步对暴露与结局的GWAS汇总数据进

行协调与质量控制,剔除回文结构SNP、效应等位基因不匹配位点及核心数据缺失的变异后,最终纳入双向两样本MR分析的BMI和体重有效工具变量数分别为581个和559个。所有最终纳入的工具变量 F 统计量均 >10 ,均值为89.62,范围为11.23~198.76,提示弱工具变量偏倚风险较低,满足MR分析的工具变量关联性假设。

2.2.2 反向分析工具变量

反向分析中,以5种淋巴瘤结局为暴露,经 $P<5\times10^{-3}$ 的显著性筛选、连锁不平衡剔除及质控后,各淋巴瘤亚型均未获得3个及以上有效独立工具变量,不满足MR分析对工具变量数量的最低要求,无法开展稳定的因果效应估计。

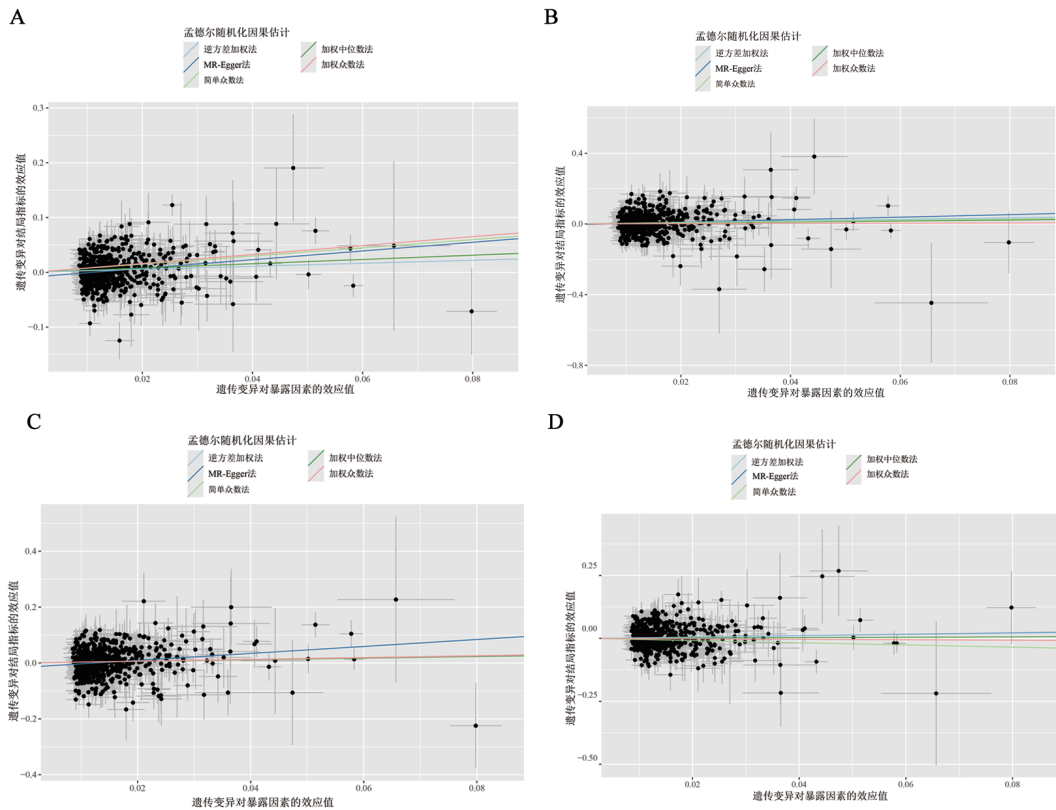
2.3 MR效应分析

2.3.1 肥胖指标与淋巴瘤的正向因果关联

IVW主分析结果显示,遗传预测的肥胖指标升高与多个淋巴瘤结局风险升高呈显著正向关联(表1、图1A~D、图2A~B)。其中,体重每升高1个标准差,NHL发病风险升高32%($OR=1.32,95\%CI:1.14\sim1.52,P<0.001$),HL发病风险升高55%($OR=1.55,95\%CI:1.16\sim2.06,P<0.001$),FL发病风险升高37%($OR=1.37,95\%CI:1.06\sim1.76,P=0.014$),DLBCL发病风险升高29%($OR=1.29,95\%CI:1.02\sim1.62,P=0.033$);BMI每升高1个标准差,NHL发病风险升高20%($OR=1.20,95\%CI:1.05\sim1.36,P<0.001$),HL发病风险升高32%($OR=1.32,95\%CI:1.01\sim1.74,P=0.042$)。BMI和体重与T/NK细胞淋巴瘤发病风险均未提示存在显著因果关联(均 $P>0.05$)。

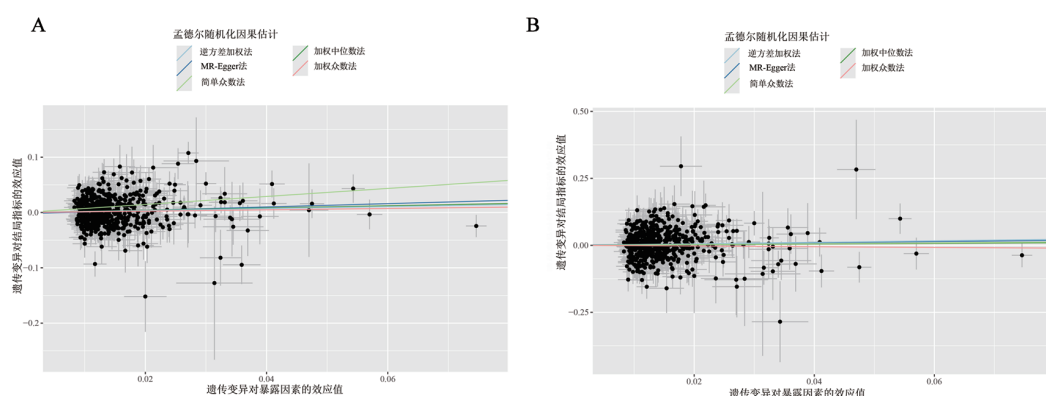
表1 肥胖指标与淋巴瘤亚型风险因果关联的IVW主分析结果

暴露	结局	nSNP	b 值	标准误差	OR值	95% CI	P值
BMI	NHL	581	0.178	0.064	1.20	1.05~1.36	<0.001
BMI	HL	581	0.281	0.138	1.32	1.01~1.74	0.042
体重	NHL	559	0.275	0.072	1.32	1.14~1.52	<0.001
体重	DLBCL	559	0.252	0.118	1.29	1.02~1.62	0.033
体重	FL	559	0.314	0.128	1.37	1.06~1.76	0.014
体重	HL	559	0.435	0.145	1.55	1.16~2.06	<0.001



A: 体重与NHL的关联分析;B: 体重与HL的关联分析;C: 体重与FL的关联分析;D: 体重与DLBCL的关联分析。

图1 体重与不同亚型淋巴瘤因果关联的MR散点图



A: BMI与NHL的关联分析; B: BMI与HL的关联分析。

图2 BMI与不同亚型淋巴瘤因果关联的MR散点图

2.3.2 血脂指标与淋巴瘤的正向因果关联

IVW 主分析结果显示,遗传预测的 HDL-C、LDL-C 水平与 NHL(含其主要亚型)及 HL 的发病风险均未提示显著因果关联(均 $P > 0.05$)。

2.3.3 反向MR分析结果

因淋巴瘤亚型作为暴露时无法筛选出足够数量的有效工具变量,反向MR分析未能开展稳定的因果效应估计,故无法据此判断淋巴瘤遗传易感性对 BMI、体重、HDL-C、LDL-C 水平的反向因果效应。

2.4 敏感性分析

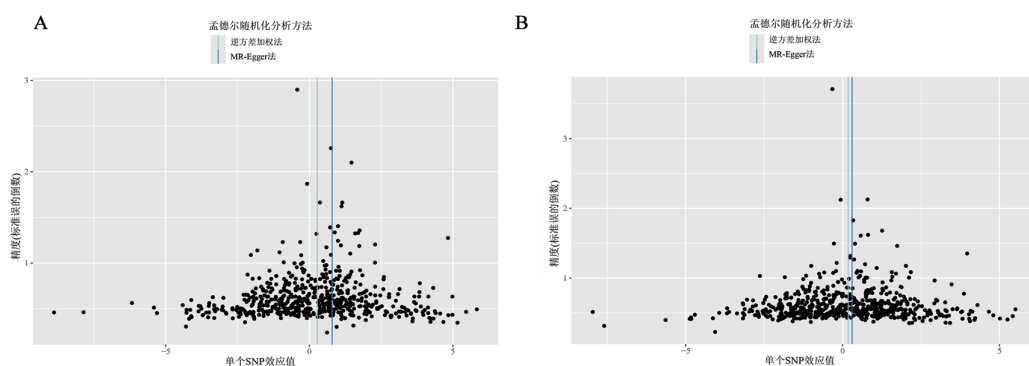
2.4.1 异质性检验

Cochran's Q 检验结果显示,体重与 NHL ($Q = 719.39, P = 4.28 \times 10^{-6}$)、体重与 FL ($Q = 650.41, P = 4.07 \times 10^{-3}$)、BMI 与 NHL ($Q = 639.56, P = 0.043$) 的分析存在显著异质性,异质性可能与工具变量潜在的水平多效性及轻微人群分层有关,其余分析未提示显著异质性。针对存在异质性的分析,进一步采

用加权中位数法、留一法验证结果的稳健性。

2.4.2 水平多效性检验

MR-Egger 回归截距检验结果显示,仅体重与 NHL(截距 $P = 0.002$)、体重与 FL(截距 $P = 0.002$) 的分析提示存在潜在水平多效性,其余分析的截距项 $P > 0.05$,未提示显著水平多效性;针对存在潜在多效性的分析,采用 MR-Egger 回归分析后,结果仍呈显著正向关联:体重每升高 1 个标准差, NHL 发病风险升高 121% ($OR = 2.21, 95\% CI: 1.54 \sim 3.17, P = 1.83 \times 10^{-5}$), FL 发病风险升高 247% ($OR = 3.47, 95\% CI: 1.82 \sim 6.63, P = 1.76 \times 10^{-4}$), MR-Egger 回归估计的效应方向与主分析一致,但该方法检验效能较低、置信区间更宽,因此其 OR 值 (2.21、3.47) 明显高于 IVW 主分析结果 (1.32、1.37);该结果仅作为敏感性分析参考,本研究的主要结论以 IVW 主分析为准。敏感性分析的效应方向与主分析一致,但相关结果仍需结合潜在水平多效性谨慎解释(图 3A~B)。



A: 体重与 NHL 关联的漏斗图; B: BMI 与 NHL 关联的漏斗图。

图3 体重、BMI与NHL关联的漏斗图

2.4.3 留一法分析检验

留一法分析显示,逐一剔除单个 SNP 后重新进行 IVW 分析,效应值未发生显著波动,未提示主分析

结果由单个 SNP 驱动,提示本研究的正向关联结果整体较为稳健。

2.4.4 效应值稳健性验证

加权中位数法、MR-Egger回归、简单众数法的敏感性分析结果显示,多个分析与IVW主分析结论一致,且呈显著正向关联(表2)。其中,MR-Egger回归和加权中位数法分析均提示体重与NHL发病风险存在显著正向因果关联[MR-Egger回归: $OR = 2.21$, $95\% CI: 1.54 \sim 3.17$, $P = 1.83 \times 10^{-5}$;加权中位数法: $OR = 1.48$, $95\% CI: 1.20 \sim 1.82$, $P = 2.46 \times 10^{-4}$];MR-

Egger回归分析提示体重与FL发病风险亦存在显著正向因果关联($OR = 3.47$, $95\% CI: 1.82 \sim 6.63$, $P = 1.76 \times 10^{-4}$);加权中位数法和简单众数法分析均提示BMI与NHL发病风险存在显著正向因果关联(加权中位数法: $OR = 1.23$, $95\% CI: 1.00 \sim 1.50$, $P = 0.049$;简单众数法: $OR = 2.06$, $95\% CI: 1.03 \sim 4.14$, $P = 0.041$),且与IVW主分析的效应方向一致。

表2 显著正向结果汇总

暴露	结局	分析方法	nSNP	b值	标准误	OR值	95% CI	P值	异质性 Q值	异质性 P值	多效性 P值
体重	NHL	MR-Egger回归	559	0.794	0.184	2.21	1.54~3.17	<0.001	719.39	<0.001	0.002
体重	NHL	IVW	559	0.275	0.072	1.32	1.14~1.52	<0.001	719.39	<0.001	0.002
体重	FL	MR-Egger回归	559	1.245	0.329	3.47	1.82~6.63	<0.001	650.41	0.004	0.002
体重	NHL	加权中位数法	559	0.391	0.107	1.48	1.20~1.82	<0.001	719.39	0.001	0.002
体重	HL	IVW	559	0.435	0.145	1.55	1.16~2.06	<0.001	605.19	0.082	0.414
BMI	NHL	IVW	581	0.178	0.064	1.20	1.05~1.36	<0.001	639.56	0.043	0.419
体重	FL	IVW	559	0.314	0.129	1.37	1.06~1.76	0.014	650.41	0.004	0.002
体重	DLBCL	IVW	559	0.252	0.118	1.29	1.02~1.62	0.033	576.46	0.285	0.932
BMI	NHL	简单众数法	581	0.725	0.353	2.06	1.03~4.14	0.041	639.56	0.043	0.419
BMI	HL	IVW	581	0.281	0.138	1.32	1.01~1.74	0.042	600.94	0.265	0.834
BMI	NHL	加权中位数法	581	0.203	0.103	1.23	1.00~1.50	0.049	639.56	0.043	0.419

3 讨 论

淋巴瘤是中国发病率增长最快的血液系统恶性肿瘤之一,其病因与发病机制尚未完全阐明,明确可干预的危险因素对淋巴瘤的一级预防具有重要临床价值。既往观察性流行病学研究提示肥胖、血脂异常与淋巴瘤发病风险相关,但受混杂偏倚、反向因果及研究设计的限制,二者间是否存在真实因果关联始终存在争议。本研究采用双向两样本MR设计,基于大样本GWAS汇总数据,系统评估了肥胖、血脂相关指标与淋巴瘤及其主要亚型的正向关联,并评估反向分析的可行性。结果显示,遗传预测的体重升高与NHL、HL、DLBCL、FL发病风险升高存在显著关联,遗传预测的BMI升高与NHL、HL发病风险升高存在显著关联;HDL-C、LDL-C水平与淋巴瘤发病未提示显著因果关联。因反向MR分析有效独立工具变量不足,未能开展稳定估计,不能据此判断淋巴瘤遗传易感性对肥胖、血脂指标的反向因果效应。本研究发现,遗传预测的BMI和体重升高均与NHL和HL发病风险升高显著相关,这与既往多项研究结论基本一致,Larsson等^[14]和Hidayat等^[15]的Meta分析纳入20余项前瞻队列研究,结果显示BMI每升高5 kg/m²,NHL发病风险增加6%~7%,BMI与NHL和

HL的发病风险及NHL死亡风险呈正相关。2024及2025年多项大样本GWAS研究^[4,16]亦提示肥胖与B细胞淋巴瘤风险存在潜在因果关联,与本研究结论一致。本研究不仅同时纳入BMI与体重两项核心肥胖指标,从不同肥胖指标角度支持了肥胖与淋巴瘤存在关联,还对5种淋巴瘤结局开展分层分析,发现遗传预测的体重升高与B细胞来源淋巴瘤亚型(DLBCL、FL)关联显著,而与T/NK细胞淋巴瘤未提示显著因果关联,提示肥胖相关遗传倾向与不同病理亚型的关联可能存在异质性,这与Moore等^[12]的MR研究、Teras等^[17]的队列研究结果相符。

关于血脂指标与淋巴瘤的关联,既往观察性研究结论存在显著分歧。部分队列研究发现低HDL-C水平与NHL发病风险升高相关,但也有研究未发现血脂指标与淋巴瘤发病的独立关联^[10,18-20]。本研究MR分析结果显示,遗传预测的HDL-C、LDL-C水平与淋巴瘤及其各亚型发病均未提示显著因果关联,提示既往观察性研究中发现的血脂与淋巴瘤的关联,可能受到肥胖、慢性炎症等混杂因素及反向因果的影响,尚不足以支持直接因果关系。肿瘤发生早期的慢性炎症反应可导致HDL-C水平降低,这种反向因果偏倚在观察性研究中难以规避,而MR设计以受精时近似随机分配的遗传变异为工具变量,可在

一定程度上降低反向因果偏倚,为二者关联提供了补充的遗传学证据。

肥胖增加淋巴瘤发病风险的潜在生物学机制尚未完全阐明,目前认为可能与以下通路相关。(1)肥胖可诱导慢性低度炎症状态,过度增生的脂肪组织可大量分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6等促炎因子,持续的炎症微环境可导致淋巴细胞基因组不稳定性增加、机体免疫监视功能紊乱,进而促进淋巴细胞的恶性转化^[21-22]。(2)肥胖可导致脂肪因子分泌失衡,表现为瘦素水平升高、脂联素水平降低,瘦素可通过激活Janus激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等信号通路促进淋巴细胞增殖、抑制凋亡,而脂联素的抗肿瘤免疫调节作用减弱,可能共同促进淋巴瘤的发生发展^[23-24]。(3)肥胖诱导的胰岛素抵抗与高胰岛素血症,可激活胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路^[25-26],促进淋巴细胞恶性增殖并抑制其凋亡。(4)肥胖可导致肠道菌群失调,菌群代谢产生的短链脂肪酸水平下降,破坏肠道黏膜屏障完整性,诱发全身慢性炎症,进而扰乱全身免疫微环境,降低淋巴细胞正常凋亡与免疫监视能力^[26],间接增加淋巴瘤发病风险。本研究发现遗传预测的体重升高与B细胞来源淋巴瘤的关联更为显著,可能与B细胞的分化、活化与功能维持高度依赖代谢微环境相关,肥胖导致的代谢紊乱可能影响B细胞稳态,并增加其恶性转化风险^[17];而T/NK细胞淋巴瘤的发病更多与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、原发免疫缺陷等因素相关^[27-28],因此其与肥胖的关联可能相对较弱。

本研究采用双向两样本MR设计,可在一定程度上降低传统观察性研究中的混杂和反向因果偏倚,为因果推断提供遗传学证据。本研究纳入欧洲血统大样本GWAS数据,提高了人群同质性并降低了人群分层偏倚,但统计效能仍受部分结局病例数和工具变量数量限制。此外,研究纳入多项肥胖与血脂指标,针对5种淋巴瘤结局开展分层分析,弥补了既往研究亚型分析不足的局限;通过多种敏感性分析评估结果稳健性,尽管部分分析存在异质性与潜在水平多效性,敏感性分析与主分析结论一致,总体支持结果的稳健性。本研究也存在以下局限性:研究数据均来自欧洲血统人群,结论外推至其他种族需谨慎,目前东亚人群肥胖与淋巴瘤的MR研究仍较缺乏,仍需中国人群大样本数据验证;基于汇总级GWAS数据开展分析,无法进行年龄、性别、合并症等

亚组分层,难以探究关联的人群差异,若使用个体水平数据,可进一步开展年龄、性别分层及代谢合并症交互分析;反向MR分析中,由于部分淋巴瘤结局病例数有限,现有GWAS数据集中有效遗传位点较少,工具变量不足、统计效能受限,未能开展稳定估计,因此无法判断反向因果效应,也不能排除其存在的可能性;部分分析存在显著异质性,其来源尚未完全阐明,可能与工具变量潜在多效性相关。

本研究通过双向两样本MR设计,提示遗传预测的体重升高与NHL、HL、DLBCL、FL发病风险升高存在显著关联,遗传预测的BMI升高与NHL、HL发病风险升高存在显著关联;而HDL-C、LDL-C水平与淋巴瘤发病未提示显著遗传学因果关联。上述结果为肥胖可能参与淋巴瘤发生提供了遗传学证据,可为进一步开展肥胖干预与淋巴瘤风险研究提供参考。

[参考文献]

- [1] Campo E, Jaffe E S, Cook J R, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1229-1253. DOI:10.1182/blood.2022015851.
- [2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] 徐亚梅,王玥,许彭鹏,等. 脂质代谢在淋巴瘤中的研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2025, 34(10): 637-640.
- [4] Liu J, Wang J, Zhang Y Y. May obesity increase the risk of lymphoma? Insights from genetic evidence[J]. *Expert Rev Hematol*, 2026, 19(1): 97-106. DOI:10.1080/17474086.2025.2570329.
- [5] Aune D, Nordsletten M, Myklebust T Å, et al. Body mass index and risk of Hodgkin's lymphoma: insights from a Norwegian cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2025, 221: 115400. DOI: 10.1016/j.ejca.2025.115400.
- [6] Bilgihan M T, Ciftciler R. The effect of obesity and body mass index on hematologic malignancies[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2023, 21(7): 353-361. DOI:10.1089/met.2023.0048.
- [7] Hermosa S, Benavente Y, Cabezudo E, et al. Serum lipid levels and risk of lymphoid malignancies in the UK Biobank study[J]. *Br J Cancer*, 2025, 133(11): 1686-1694. DOI: 10.1038/s41416-025-03196-x.
- [8] Jeong S M, Choi T, Kim D, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol level and risk of hematologic malignancy[J]. *Leukemia*, 2021, 35(5): 1356-1364. DOI: 10.1038/s41375-020-01081-5.
- [9] Neshat S, Rezaei A, Farid A, et al. The tangled web of dyslipidemia and cancer: is there any association?[J]. *J Res Med Sci*, 2022, 27(1): 93. DOI:10.4103/jrms.jrms_267_22.
- [10] Kleinstern G, Camp N J, Berndt S I, et al. Lipid trait variants and the risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a Mendelian randomization study[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2020, 29

- (5): 1074-1078. DOI:10.1158/1055-9965.epi-19-0803.
- [11] Cegolon L, Salata C, Weiderpass E, et al. Human endogenous retroviruses and cancer prevention: evidence and prospects[J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 4. DOI:10.1186/1471-2407-13-4.
- [12] Moore A, Kane E, Teras L R, et al. Genetically determined body mass index is associated with diffuse large B-cell lymphoma in polygenic and Mendelian randomization analyses[J]. Int J Cancer, 2026, 158(1): 45-59. DOI:10.1002/ijc.70039.
- [13] Hartwig F P, Davies N M, Hemani G, et al. Two-sample Mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1717-1726. DOI:10.1093/ije/dyx028.
- [14] Larsson S C, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(16): 2422-2430. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.029.
- [15] Hidayat K, Li H J, Shi B M. Anthropometric factors and non-Hodgkin's lymphoma risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Crit Rev Oncol, 2018, 129: 113-123. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.018.
- [16] Cong P L, Li Y X. Reevaluating the obesity paradox across diverse disease outcomes: a Mendelian randomization study[J]. Medicine, 2025, 104(50): e46497. DOI:10.1097/md.00000000000046497.
- [17] Teras L R, Bertrand K A, Deubler E L, et al. Body size and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype: a pooled analysis from six prospective cohorts in the United States[J]. Br J Haematol, 2022, 197(6): 714-727. DOI:10.1111/bjh.18150.
- [18] Lim U, Gayles T, Katki H A, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(11): 5569-5574. DOI:10.1158/0008-5472.can-07-0212.
- [19] Alford S H, Divine G, Chao C, et al. Serum cholesterol trajectories in the 10 years prior to lymphoma diagnosis[J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(1): 143-156. DOI:10.1007/s10552-017-0987-7.
- [20] Nam S Y, Jo J, Lee W K. Discrepant effect of high-density lipoprotein cholesterol on the hematologic malignancy risk: a nationwide cohort study[J]. J Lipid Atheroscler, 2025, 14(1): 94-105. DOI:10.12997/jla.2025.14.1.94.
- [21] Grivnenkov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [22] Ouchi N, Parker J L, Lugus J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 85-97. DOI:10.1038/nri2921.
- [23] Song L, Li Y J, Xing X M, et al. Expression and significance of leptin receptor, p-STAT3 and p-AKT in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Acta Histochem, 2014, 116(1): 126-130. DOI: 10.1016/j.acthis.2013.06.003.
- [24] Han T J, Wang X. Leptin and its receptor in hematologic malignancies [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 19840-19849.
- [25] Zhong W T, Wang X Q, Wang Y F, et al. Obesity and endocrine-related cancer: the important role of IGF-1[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1093257. DOI:10.3389/fendo.2023.1093257.
- [26] Vishwamitra D, George S K, Shi P, et al. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in hematological malignancies[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1814-1844. DOI:10.18632/oncotarget.12123.
- [27] Iqbal J, Inghirami G, Chan W C. New insights into the biology of T-cell lymphomas[J]. Blood, 2024, 144(18): 1873-1886. DOI:10.1182/blood.2023021787.
- [28] Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 293-320. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043821.

[收稿日期] 2026-05-11

[修回日期] 2026-07-06

[本文编辑] 黄静怡