

51 种炎症生物标志物与结直肠癌发病风险： 孟德尔随机化的证据图谱

党洁¹, 樊景春², 贺志云³

1. 兰州大学第二医院消供中心, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000;

3. 兰州大学第一医院普外科, 甘肃 兰州 730013

【摘要】 目的 基于已发表的孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究, 总结炎症生物标志物与结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)发病风险之间的因果关系。**方法** 通过计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 Web of Science, 检索时间为建库至 2025 年 2 月 1 日。纳入运用 MR 方法探讨炎症生物标志物与 CRC 潜在因果关系的研究。通过评估 MR 的三个基本假设进行质量评价。采用图表和文字相结合的方式展示综合分析结果。**结果** 最终纳入了 10 篇文献, 共 68 项研究探讨炎症生物标志物与 CRC 发病风险之间的关系。其中, 50 项研究符合 MR 研究的三大基本假设。CX3C 基序趋化因子配体 1、白细胞介素(Interleukin, IL)2 受体亚基 β 、IL-6 受体亚基 α 、IL-17F、IL-31、巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子与 CRC 发病风险呈负相关; IL-10 和 IL-12p70 与 CRC 发病风险呈正相关; C 反应蛋白、IL-2、IL-7、IL-9、IL-13 在不同研究中的结果不一致。**结论** 炎症生物标志物与 CRC 发病风险之间存在潜在因果关系。

【关键词】 结直肠癌; 炎症生物标志物; 风险因素; 孟德尔随机化分析; 证据图谱

【中图分类号】 R735.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)04-0030-08

51 inflammatory biomarkers and the risk of colorectal cancer: an atlas of evidence from Mendelian randomization DANG Jie¹, FAN Jing-chun², HE Zhi-yun³ 1. Central Sterile Supply Department, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Department of General Surgery, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730013, China

【Corresponding author】 HE Zhi-yun

【Abstract】 Objective To summarize the causal relationship between inflammatory biomarkers and risk of colorectal cancer (CRC) based on published Mendelian randomization (MR) studies. **Methods** A computer-based search in databases was conducted on CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database, PubMed, Embase, and Web of Science. The search dates were from database establishment to February 1, 2025. Studies that employed MR methods to explore the potential causal relationship between inflammatory biomarkers and CRC risk were included. The quality of the studies was evaluated based on the three core assumptions of MR. The results of the comprehensive analysis were presented using both charts and text. **Results** A total of 10 studies were included. There were 68 research items that investigated the relationship between inflammatory biomarkers and CRC risk. Among these, 50 studies met the three core assumptions of MR. CX3C motif chemokine ligand 1, interleukin (IL) -2 receptor subunit β , IL-6 receptor subunit α , IL-17F, IL-31, macrophage colony-stimulating factor, and tumor necrosis factor were negatively associated with CRC risk. IL-10 and IL-12p70 were positively associated with CRC risk. The results of C-reactive protein, IL-2, IL-7, IL-9, and IL-13 varied across different studies. **Conclusions** There is a potential causal relationship between inflammatory biomarkers and CRC risk.

【Key words】 Colorectal cancer; Inflammatory biomarkers; Risk factors; Mendelian randomization; Evidence mapping

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球发病

率排名第三的恶性肿瘤, 同时也是癌症相关死亡的第二大主要原因。2022 年, 全球新增 CRC 病例超过 190 万例, 约 90.4 万人因该病死亡^[1]。近期研究表明^[2], 全球范围内早发性 CRC 的发病率正逐步上升, 识别其潜在致病因素对于疾病预防至关重要。

尽管年龄、性别和体重指数等多种风险因素已被证实与 CRC 发病风险相关, 但炎症在 CRC 发生过程中的因果作用更值得关注^[3, 4]。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种用于评估因果关系的研究设计, 利用与暴露因素相关的基因变异作为工具变量, 推断暴露因素对疾病的影响, 从而克服观察性研究和随机对照试验的局限性^[5, 6]。目前, 已有多项研究采用 MR 方法探讨炎症生物标志

【基金项目】 甘肃省自然科学基金资助项目(编号: 22JR5RA932)

【通讯作者简介】 贺志云, 男, 主任医师, 副教授, 研究生导师。留美博士后。甘肃省领军人才(第二层次), 中俄医科大学联盟兰州大学理事, 中华医学会结直肠外科学院全国委员, 中国医师协会结直肠肿瘤 TaTME 学组全国委员, 中国研究型医院学会结直肠肛门外科专委会常务委员, 中国老年保健协会消化系统疾病诊疗分会常务委员, 中国医促会胰腺外科分会青年委员, 中国医促会加速康复外科分会委员, 甘肃省医学会外科分会委员, 甘肃省医师协会外科学分会结直肠外科学组副主委, 甘肃省医师协会外科学分会 ERAS 外科学组副主任委员。主要研究方向: 结直肠肿瘤的综合治疗, 慢传输型便秘的中西医结合治疗, 结直肠癌肝转移的分子机制研究。

物与 CRC 风险的关系^[4, 7~9]。然而,这些研究的方法学质量尚存不确定性,其研究结论的一致性也未得到充分验证,系统总结相关研究进展并评估其研究质量具有重要意义。

证据图谱是一种系统收集和综合分析相关领域研究证据的方法,能够直观呈现研究现状及证据空白^[10~12]。因此,本研究以证据图谱为方法学框架,概述并分析现有炎症生物标志物与 CRC 发病风险的 MR 研究,旨在为未来研究提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库,检索时间范围为数据库建库至 2025 年 2 月 1 日。中文检索词包括“结直肠癌”、“结肠癌”、“直肠癌”、“大肠癌”、“结直肠癌”、“结肠癌”、“直肠癌”、“直肠癌”、“孟德尔随机化”等。英文检索词包括“Colorectal Neoplasm *”、“Colorectal Tumor *”、“Colorectal Cancer *”、“Colorectal Carcinoma *”、“Colonic Neoplasm *”、“Mendelian Randomization”、“Mendelian Randomisation”和“Genetic Instrument”等。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,并根据不同数据库适当调整检索式。纳入标准:①暴露因素为炎症生物标志物;②研究结局为 CRC 发病风险;③文献类型为 MR 研究。排除标准:①重复发表的文献;②研究数据不完整的文献;③无法获得全文的文献;④仅为会议摘要、书信或评论。

1.2 文献筛选与数据提取 将检索到的文献导入 EndNote X9 文献管理软件进行去重,由两名研究者独立筛选文献标题和摘要。若其中一名研究者认为文献符合纳入标准,则进一步审阅全文。如筛选过程中存在分歧,先由两名研究者讨论解决,若仍无法达成一致,则由第 3 名研究者裁定。

按照预先设计的 Excel 数据提取表提取数据,必要时联系原文作者获取详细信息。两名研究者独立完成数据提取与整理,并相互核对。如存在分歧,由第 3 名研究者裁定。数据提取内容包括:第一作者姓名、发表年份、研究设计、暴露特征(暴露因素、研究人群的种族、数据来源、单核苷酸多态性数量及样本量)、结局特征(研究人群的种族、数据来源及样本量)、MR 统计方法及估计值等。若一篇文献包含两种或以上的暴露因素,将每种暴露-结局关联视为一项独立研究。

1.3 方法学质量评估 目前尚缺乏标准化工具用于评估 MR 研究的方法学质量,本研究通过评估 MR 研究是否违反三个核心假设来进行质量评估。

MR 研究需满足三个核心假设:① 工具变量与暴露因素相关;② 工具变量与混杂因素无关;③ 工具变量仅通过暴露因素对结局产生影响。若使用强工具变量(统计量 $F > 10$),则满足第一个假设。当不存在水平多效性(即工具变量通过除感兴趣的暴露因素外的其他因素影响结局)时,第二和第三个假设可部分成立。在 MR 研究中,若 MR-Egger 截距与零无显著差异($P > 0.05$),则表明不存在水平多效性。

1.4 统计学方法 通过图表结合的方式展示证据图谱。采用气泡图展示炎症生物标志物与 CRC 发病风险的证据图谱,其中气泡图的横轴和纵轴分别表示因果效应估计值与不同暴露因素。每个气泡代表一种暴露因素,气泡的大小表示单核苷酸多态性(SNP)数量,气泡的颜色表示不同的因果关系估计方向(灰色代表无因果关系,红色代表正向因果关系,绿色代表负向因果关系)。

2 结果

2.1 文献筛选结果 系统检索数据库共获取文献 2787 篇,去除重复文献 871 篇(31.3%)。通过阅读标题和摘要排除 1883 篇(67.6%)明显不相关文献,对初筛纳入的 33 篇文献(1.1%)进行全文阅读,排除 23 篇(0.8%),最终纳入 10 篇文献(0.3%)。文献筛选流程见图 1。

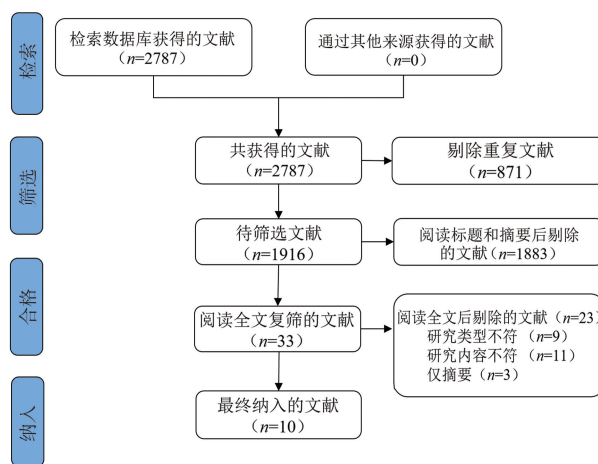


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 10 篇文献中,68 项研究探讨了炎症生物标志物与 CRC 发病风险之间的关系^[4, 7~9, 13~18]。其中,67 项研究(98.5%)采用了两样本 MR 设计,1 项研究(1.5%)采用了单样本 MR 设计,表明大多数研究利用独立的暴露和结局样本进行分析。所有暴露因素和结局样本均来自欧洲人群。暴露因素样本来源于全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)、芬兰危险因素研究(FINRISK)、年轻芬兰人心血管风险

研究(young finns study,YFS)、基因组流行病学中心脏与衰老研究队列联盟(Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology,CHARGE)和欧洲癌症与营养前瞻性调查(European prospective investigation into cancer and nutrition,EPIC),SNP 数量介于 1~57 个,样本量 1475~200000 人。结局样本来源于 GWAS、芬兰数据库(FinnGen)、英国生物银行(UK Biobank,UKB)、结直肠癌遗传学与流行病学联盟(genetics and epidemiology of colorectal cancer consortium,GECCO)、结直肠癌跨学科研究(colorectal

transdisciplinary study,CORECT)、结肠癌家族登记处(colon cancer family registry,CCFR)和 EPIC,样本量 1475~367643 人。68 项研究的暴露因素涵盖了 51 种炎症生物标志物,包括 CX3C 基序趋化因子配体 1、C 反应蛋白、白细胞介素(IL)、干扰素 γ 及其诱导因子、肿瘤坏死因子等。研究采用逆方差加权法、逻辑回归法或加权回归法作为主要统计分析方法,并辅以 MR-Egger 法、加权中位数法、简单模型法、加权模型法、加权平均法等方法进行辅助分析(表 1)。

表 1 炎症生物标志物与结直肠癌发病风险研究的基本特征

第一作者(年份)	暴露				结局		统计方法			
	暴露因素	来源	SNP 数量	样本量	来源	样本量 (病例数/对照数)	主要方法	OR(95% CI)	P	其他方法
Dong(2024) ^[4]	IL-1 α	GWAS	2	3301	FinnGen	293646(6509/287137)	IVW	1.07(0.77~1.51)	0.679	A
Dong(2024) ^[4]	IL-2	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215771)	IVW	0.76(0.63~0.92)	0.004	A
Dong(2024) ^[4]	IL-3	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215772)	IVW	0.99(0.79~1.25)	0.952	A
Dong(2024) ^[4]	IL-4	GWAS	5	3301	FinnGen	218792(3022/215773)	IVW	0.98(0.79~1.21)	0.816	A
Dong(2024) ^[4]	IL-5	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215774)	IVW	1.16(1.00~1.36)	0.055	A
Dong(2024) ^[4]	IL-6	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215775)	IVW	1.10(0.90~1.34)	0.349	A
Dong(2024) ^[4]	IL-7	GWAS	5	3301	FinnGen	218792(3022/215776)	IVW	1.02(0.89~1.16)	0.799	A
Dong(2024) ^[4]	IL-8	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215777)	IVW	0.88(0.71~1.08)	0.229	A
Dong(2024) ^[4]	IL-9	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215778)	IVW	0.96(0.70~1.32)	0.803	A
Dong(2024) ^[4]	IL-10	YFS,FINRISK	3	7681	FinnGen	218792(3022/215779)	IVW	1.40(1.18~1.65)	<0.001	A
Dong(2024) ^[4]	IL-11	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215780)	IVW	0.82(0.66~1.02)	0.08	A
Dong(2024) ^[4]	IL-13	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215781)	IVW	0.88(0.72~1.09)	0.247	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17A	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215782)	IVW	1.13(0.80~1.60)	0.477	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17F	GWAS	5	3301	FinnGen	218792(3022/215783)	IVW	0.78(0.64~0.95)	0.015	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17 受体 A	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215784)	IVW	1.13(0.97~1.31)	0.111	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17 受体 B	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215785)	IVW	0.94(0.84~1.06)	0.322	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17 受体 C	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215786)	IVW	1.20(0.83~1.51)	0.46	A
Dong(2024) ^[4]	IL-17 受体 D	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215787)	IVW	1.03(0.91~1.15)	0.681	A
Dong(2024) ^[4]	IL-18	YFS,FINRISK	8	3636	FinnGen	218792(3022/215788)	IVW	0.96(0.86~1.07)	0.478	A
Dong(2024) ^[4]	IL-21	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215789)	IVW	0.90(0.77~1.06)	0.191	A
Dong(2024) ^[4]	IL-23	GWAS	5	3301	FinnGen	218792(3022/215790)	IVW	1.12(0.98~1.28)	0.097	A
Dong(2024) ^[4]	IL-24	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215791)	IVW	0.96(0.74~1.23)	0.721	A
Dong(2024) ^[4]	IL-27	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215792)	IVW	1.11(0.89~1.39)	0.339	A
Dong(2024) ^[4]	IL-31	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215793)	IVW	0.88(0.79~0.98)	0.023	A
Dong(2024) ^[4]	IL-32	GWAS	2	3301	FinnGen	218792(3022/215794)	IVW	1.09(0.78~1.52)	0.611	A
Dong(2024) ^[4]	IL-34	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215795)	IVW	0.94(0.82~1.08)	0.373	A
Dong(2024) ^[4]	IL-36 α	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215796)	IVW	0.89(0.80~1.00)	0.057	A
Dong(2024) ^[4]	IL-36 γ	GWAS	4	3301	FinnGen	218792(3022/215797)	IVW	1.13(0.88~1.44)	0.35	A
Dong(2024) ^[4]	IL-37	GWAS	3	3301	FinnGen	218792(3022/215798)	IVW	0.93(0.79~1.09)	0.37	A

第一作者(年份)	暴露				结局		统计方法			
	暴露因素	来源	SNP 数量	样本量	来源	样本量 (病例数/对照数)	主要方法	OR(95% CI)	P	其他方法
Fan(2025) ^[7]	IL-2 受体亚基 β	GWAS	11	14824	GWAS	185616	IVW	0.90(0.82~0.99)	0.038	B
Fan(2025) ^[7]	CX3C 基序趋化因子配体 1	GWAS	17	14824	GWAS	185616	IVW	0.92(0.86~0.99)	0.022	B
Ren(2024) ^[8]	IL-7	GWAS	12	8293	FinnGen	218722(3022/215700)	IVW	1.06(0.88~1.27)	0.524	B
Ren(2024) ^[8]	巨噬细胞集落刺激因子	GWAS	12	8293	FinnGen	218722(3022/215700)	IVW	0.88(0.80~0.98)	0.017	B
Chen(2024) ^[9]	IL-7	#	11	3409	FinnGen	293646(6509/287137)	IVW	1.10(1.02~1.19)	0.015	C
Chen(2024) ^[9]	IL-9	#	6	3634	FinnGen	293646(6509/287137)	IVW	1.16(1.01~1.32)	0.032	C
Chen(2024) ^[9]	IL-13	#	12	3557	FinnGen	293646(6509/287137)	IVW	1.09(1.03~1.16)	0.005	C
Cornish(2020) ^[13]	C 反应蛋白	GWAS	14	\	\	67878(26397/41481)	IVW	0.95(0.83~1.10)	0.53	D
Cornish(2020) ^[13]	IL-6 受体亚基 α	GWAS	1	\	\	67878(26397/41481)	WR	0.98(0.96~1.00)	0.035	\
Kong(2023) ^[14]	干扰素 γ	#	10	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.03(0.82~1.29)	0.787	E
Kong(2023) ^[14]	干扰素 γ 诱导蛋白 10	#	10	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.00(0.84~1.19)	0.966	E
Kong(2023) ^[14]	干扰素 γ 诱导的单核因子	#	16	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.01(0.85~1.20)	0.878	E
Kong(2023) ^[14]	IL-1β	#	4	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.93(0.63~1.36)	0.703	E
Kong(2023) ^[14]	IL-2	#	11	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.04(0.91~1.19)	0.599	E
Kong(2023) ^[14]	IL-4	#	12	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.94(0.75~1.16)	0.542	E
Kong(2023) ^[14]	IL-5	#	6	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.14(0.80~1.62)	0.466	E
Kong(2023) ^[14]	IL-6	#	8	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.20(0.91~1.57)	0.199	E
Kong(2023) ^[14]	IL-7	#	12	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.19(1.02~1.39)	0.024	E
Kong(2023) ^[14]	IL-8	#	4	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.95(0.76~1.19)	0.682	E
Kong(2023) ^[14]	IL-9	#	8	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.94(0.78~1.13)	0.483	E
Kong(2023) ^[14]	IL-10	#	11	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.23(1.01~1.49)	0.037	E
Kong(2023) ^[14]	IL-12p70	#	14	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.27(1.13~1.43)	<0.001	E
Kong(2023) ^[14]	IL-13	#	12	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.15(1.02~1.30)	0.028	E
Kong(2023) ^[14]	IL-16	#	11	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.09(0.95~1.25)	0.226	E
Kong(2023) ^[14]	IL-17	#	11	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.89(0.74~1.07)	0.209	E
Kong(2023) ^[14]	IL-18	#	18	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.99(0.88~1.11)	0.817	E
Kong(2023) ^[14]	单核细胞趋化蛋白 1	#	14	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.00(0.87~1.16)	0.963	E
Kong(2023) ^[14]	单核细胞趋化蛋白 3	#	4	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.12(0.96~1.30)	0.159	E
Kong(2023) ^[14]	巨噬细胞炎性蛋白 1α	#	6	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.09(0.91~1.31)	0.349	E
Kong(2023) ^[14]	巨噬细胞炎性蛋白 1β	#	20	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.99(0.92~1.07)	0.796	E
Kong(2023) ^[14]	粒细胞集落刺激因子	#	11	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.98(0.74~1.29)	0.868	E
Kong(2023) ^[14]	生长调节蛋白 α	#	8	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.99(0.90~1.08)	0.736	E
Kong(2023) ^[14]	嗜酸性粒细胞趋化因子	#	16	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.03(0.90~1.17)	0.653	E
Kong(2023) ^[14]	肿瘤坏死因子 α	#	5	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	0.92(0.76~1.11)	0.391	E
Kong(2023) ^[14]	肿瘤坏死因子 β	#	5	\	FinnGen	218792(3022/215770)	IVW	1.00(0.88~1.14)	0.987	E
Wang(2019) ^[15]	C 反应蛋白	\	19	53325	GECCO, CORRECT, CCFR	53324(30480/22844)	IVW	1.04(0.97~1.12)	0.256	B
Si(2021) ^[16]	C 反应蛋白	CHARGE	57	200000	UKB	\	IVW	0.85(0.76~0.97)	<0.05	D
Yuan(2020) ^[17]	肿瘤坏死因子	GWAS	3	30912	UKB	367643(5486/362157)	IVW	0.20(0.09~0.45)	<0.001	\
Nimptsch(2015) ^{*[18]}	C 反应蛋白	EPIC	5	1475	EPIC	1475(721/754)	LR	1.74(1.06~2.85)	<0.05	\

* 为单样本孟德尔随机化,其余为两样本孟德尔随机化;#为暴露因素来源于 1997 年 FINRISK、YFS、2002 年 FINRISK;IVW 为逆方差加权法;LR 为逻辑回归法;WR 为加权回归法;A 为 MR Egger 法、最大似然法、加权中位数法;B 为 MR-Egger 法、加权中位数法;C 为 MR-Egger 法、加权中位数法、残差法和简单模型法、加权模型法;D 为 MR-Egger 法、加权中位数法、加权平均法;E 为 MR-Egger 法、简单模型法、加权模型法、加权中位数法。

2.3 方法学质量评价 在 68 项炎症生物标志物与 CRC 发病风险的 MR 研究中,50 项研究(73.5%)满足了 MR 研究的三大假设。62 项研究^[7, 8, 13-15, 17, 18]验证了工具变量与暴露因素显著相关的假设(统计量 $F>10$)。54 项研究^[8, 9, 15, 16]未发现水平多效性,且未违背工具变量与结局独立相关以及与混杂因素不相关的假设。2 项研究^[15, 16]

通过额外检验(如针对体重指数调整的多变量 MR 分析、评估 SNP 与潜在混杂因素之间的关联)增强了结果的可信度。然而,部分研究存在一定不足,需综合考量其结果的可靠性。6 项 C 反应蛋白和 IL 的研究^[4, 9, 16]未明确提供 F 值,3 项研究^[13, 17, 18]未进行 MR-Egger 检验来验证水平多效性假设(表 2)。

表 2 炎症生物标志物与结直肠癌发病风险研究的方法学质量

作者(年份)	暴露因素	假设 1		假设 2 和 3			任何假设的违背情况
		统计量 F	是否违背	水平多效性	其他检验	是否违背	
Dong(2024) ^[4]	IL-1 α 、IL-5、IL-9、IL-11、IL-17 受体 C、IL-24、IL-32	>20	否	是	\	是	是
Dong(2024) ^[4]	IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-17 受体 A、IL-17 受体 B、IL-17 受体 D、IL-21、IL-23、IL-27、IL-31、IL-34、IL-36 α 、IL-36 γ 、IL-37	>20	否	否	\	否	否
Dong(2024) ^[4]	IL-10、IL-18	\	是	否	\	否	是
Fan(2025) ^[7]	CX3C 基序趋化因子配体 1、IL-2 受体亚基 β	>10	否、否	否、是	\	否、是	否、是
Ren(2024) ^[8]	IL-7、巨噬细胞集落刺激因子	>10	否	否	\	否	否
Chen(2024) ^[9]	IL-7、IL-9、IL-13	\	是	否	\	否	是
Comish(2020) ^[13]	C 反应蛋白、IL-6 受体亚基 α	>200	否、否	否、A	\	否、是	否、是
Kong(2023) ^[14]	干扰素 γ 、干扰素 γ 诱导蛋白 10、干扰素 γ 诱导的单核因子、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-12p70、IL-13、IL-16、IL-17、IL-18、单核细胞趋化蛋白 1、单核细胞趋化蛋白 3、巨噬细胞炎性蛋白 1 α 、巨噬细胞炎性蛋白 1 β 、粒细胞集落刺激因子、生长调节蛋白 α 、嗜酸性粒细胞趋化因子、肿瘤坏死因子 α 、肿瘤坏死因子 β	>10	否	否	\	否	否
Kong(2023) ^[14]	IL-10	>10	否	是	\	是	是
Wang(2019) ^[15]	C 反应蛋白	>100	否	否	B	否	否
Si(2021) ^[16]	C 反应蛋白	\	是	否	C	否	是
Yuan(2020) ^[17]	肿瘤坏死因子	>30	否	A	\	是	是
Nimptsch(2015) ^[18]	C 反应蛋白	>35	否	A	\	是	是

A 为未进行 MR-Egger 检验。B 为在对照组中评估了 SNP 与潜在混杂因素之间的关联,未观察到违反独立性假设的证据;C 为进行了针对体重指数调整的多变量 MR 分析,结果一致。

2.4 研究结论的证据图 68 项研究报告了 51 种炎症生物标志物与 CRC 发病风险之间的关联(图 2)。CX3C 基序趋化因子配体 1 与 CRC 呈负相关。C 反应蛋白在一项研究与 CRC 呈正相关,在另一项研究中呈负相关,在另外两项研究中未发现关

联。IL-2 与 CRC 呈负相关,但在另一项研究中未发现关联。IL-2 受体亚基 β 与 CRC 呈负相关。IL-6 受体亚基 α 与 CRC 呈负相关。两项研究报告了 IL-7 与 CRC 呈正相关,在另外两项研究中未发现关联。IL-9 与 CRC 呈正相关,在另外两项研究中未发

现关联。两项研究报告了 IL-10 与 CRC 呈正相关。IL-12p70 与 CRC 呈正相关。两项研究报告了 IL-13 与 CRC 呈正相关,在另一项研究中未发现关联。IL-17F 与 CRC 呈负相关。IL-31 与 CRC 呈负相关。巨噬细胞集落刺激因子与 CRC 呈负相关。肿瘤坏死因子与 CRC 呈负相关。

干扰素 γ 及其诱导因子、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-11、IL-16、IL-17、IL-17A、IL-17

受体 A、IL-17 受体 B、IL-17 受体 C、IL-17 受体 D、IL-18、IL-21、IL-23、IL-24、IL-27、IL-32、IL-34、IL-36 α 、IL-36 γ 、IL-37、单核细胞趋化蛋白 1、单核细胞趋化蛋白 3、巨噬细胞炎性蛋白 1 α 、巨噬细胞炎性蛋白 1 β 、粒细胞集落刺激因子、生长调节蛋白 α 、嗜酸性粒细胞趋化因子、肿瘤坏死因子 α 与肿瘤坏死因子 β 与 CRC 均未发现关联。

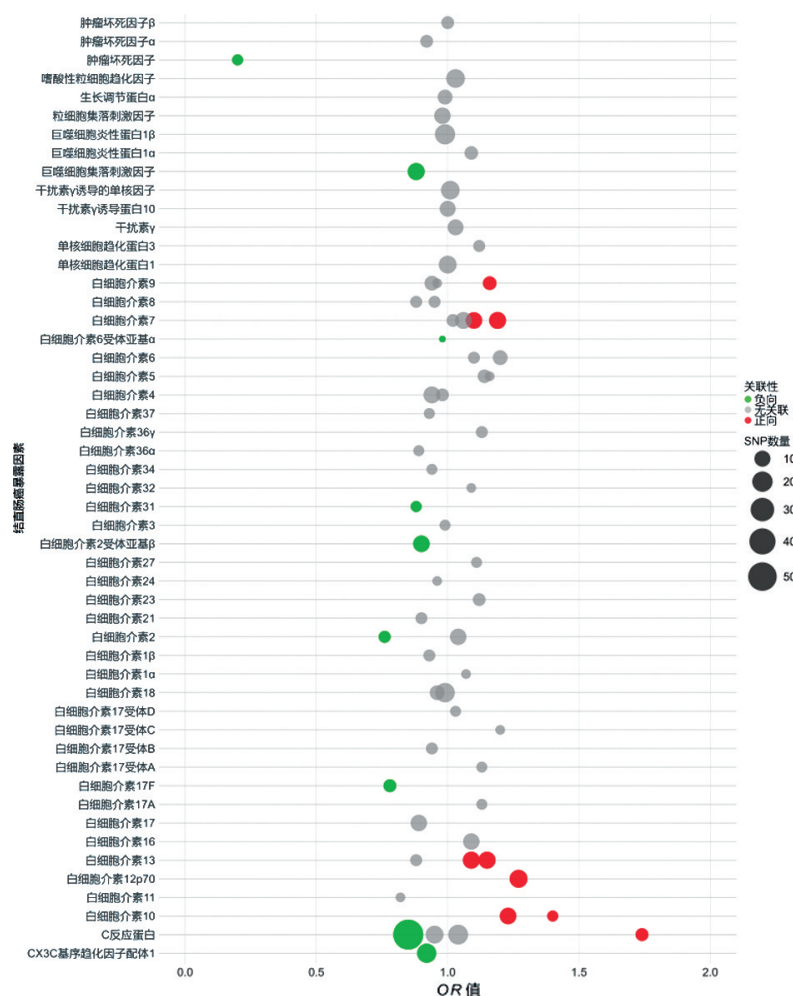


图2 炎症生物标志物与结直肠癌发病风险的证据图

3 讨论

本研究系统回顾了 68 项炎症生物标志物与 CRC 发病风险的 MR 研究,涉及 51 种炎症生物标志物。结果显示,大多数研究采用了两样本 MR 设计,样本主要来自欧洲人群。方法学方面,部分研究未明确 F 统计量或未进行 MR-Egger 检验。研究结果显示,CX3C 基序趋化因子配体 1、IL-2 受体亚基 β 、IL-6 受体亚基 α 、IL-17F、IL-31、巨噬细胞集落刺激因子及肿瘤坏死因子与 CRC 发病呈负相关;IL-10 和 IL-12p70 与 CRC 发病风险呈正相关;C 反应蛋白、IL-2、IL-7、IL-9、IL-13 在不同研究中的结果存在不一致。

C 反应蛋白是经典的急性炎症反应蛋白,通常在炎症反应和组织损伤时会显著升高^[19]。在 C 反应蛋白与 CRC 发病风险之间的 MR 研究中,结果存在不一致性。Wang 等的研究显示^[15],CRP 与结直肠癌发病风险增加并无显著关联。尽管该研究使用了较旧版本的工具变量,但该研究符合 MR 研究的三个基本假设,因此结果具有一定可靠性。Cornish 等的研究^[13]同样表明,CRP 与结直肠癌发病风险增加无关。该研究纳入了 26397 例 CRC 患者和 41481 例对照,样本量大。此外,该研究也符合 MR 研究的三个假设,因此其结果可能更加可信。Nimptsch 等的研究^[18]由于样本量较小,难以涵盖足

够多的变异情况,可能导致假阳性结果。Si 等的研究^[16]未报告统计量 F ,可能选用的遗传相关性较弱的变量增加了假阳性结果的可能性。为了提高研究结果的可靠性,未来的研究可从优化工具变量的选择、扩大样本规模、加强敏感性分析和质量控制、整合多组学数据和证据等方面进行改进。

IL-2 参与机体的免疫应答,并在炎症反应中发挥重要作用^[20]。研究结果表明^[4, 21, 22],IL-2 可能通过调节免疫微环境、调节细胞毒性 T 淋巴细胞和调节性 T 细胞的功能,进而降低 CRC 的发病风险。尽管 IL-2 已被批准用于治疗肾细胞癌,但其在 CRC 中的作用仍需进一步研究。

IL-7 的不一致研究结果提示其在肿瘤发展中可能具有双重作用。IL-7 由骨髓和胸腺基质细胞分泌,通过激活下游信号通路(JAK/STAT、PI3K/Akt/mTOR、SOS/Ras/ERK 通路),促进细胞增殖、抑制凋亡并增强迁移能力^[23, 24]。在 CRC 中,IL-7 或其受体的表达增加,可能通过上调这些下游分子促进肿瘤的发展^[8]。然而,也有研究表明 IL-7 具有抗肿瘤作用,能够诱导促炎细胞因子的分泌,增强单核细胞和 T 细胞的抗肿瘤能力^[25]。未来的研究需要深入探索 IL-7 的双重作用机制,优化其在肿瘤免疫治疗中的应用,并评估其作为生物标志物的潜力。

IL-9 是一种 T 淋巴细胞生长因子,在多种肿瘤发生和发展中可能具有双向作用^[26]。IL-9 与其受体结合后,激活 JAK/STAT 信号通路。这一信号通路在细胞增殖、存活和免疫调节中起重要作用,其激活可能有助于肿瘤的发生和进展^[9]。然而,也有研究表明 IL-9 具有抗肿瘤作用。Kalbasi 等的研究发现^[27],一种合成的 IL-9 受体在小鼠实体瘤(包括黑色素瘤和胰腺癌)的过继性 T 细胞治疗中具有抗肿瘤作用。该治疗方法通过增强 T 细胞功能,抑制肿瘤的生长和转移。IL-9 与 CRC 之间的关系存在不一致的研究结果,可能源于 IL-9 在肿瘤微环境中的复杂作用机制、工具变量的选择以及样本差异。未来的研究需要进一步探讨 IL-9 的具体作用机制,并探索其在 CRC 治疗中的应用前景。

IL-13 在调节炎症-癌变转化信号通路平衡方面可能起着重要作用^[28]。一项回顾性研究表明^[29],CRC 患者的 IL-13 水平升高。Endo 等的研究^[30]首次证明 IL-13 能够诱导人类结肠细胞中活化诱导胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)异常表达,这种异常表达会优先诱导 TP53 基因发生遗传突变,增加 CRC 的发病风险。Cao 等的研究表明^[31],IL-13 可能通过 STAT6 通路诱导上皮-间质转化表型,增强 CRC 细胞的侵袭性。未来的研

究可以利用基因编辑小鼠模型,敲除或过表达 IL-13 相关基因,观察其对 CRC 发生发展的影响,明确因果关系。还可以结合单细胞测序技术,分析不同细胞亚群中 IL-13 及 STAT6 通路相关基因的表达变化,深入了解其在肿瘤微环境中的作用机制。

在 68 项炎症生物标志物与 CRC 发病风险的 MR 研究中,26.5% 的研究未明确统计量 F 或未进行 MR-Egger 检验。因此,建议未来的研究从以下几个方面改进:① 研究者应结合生物学机制和统计学显著性选择工具变量,避免使用遗传相关性较弱的变量。② 综合运用 MR-Egger 回归、留一法等多种方法,评估水平多效性和工具变量强度,从而增强结果的可靠性。③ 将 MR 结果与随机对照试验、队列研究等其他研究方法的结果进行交叉验证;谨慎解释 MR 研究结果,明确 MR 提供的是“基因预测的关联”,而非绝对的因果关系;研究者还应讨论潜在的机制,并将遗传效应与环境因素(如药物使用或生活方式改变)进行比较。④ 研究者应遵循孟德尔随机化研究(STROBE-MR)报告规范^[5, 32, 33],确保研究的透明性和可重复性;同时,编辑和审稿人应严格把关,对于未明确统计量 F 或未进行 MR-Egger 检验的研究,要求作者补充相关内容或进行进一步分析。⑤ 鉴于高质量的 MR 研究需要多学科的知识,未来炎症生物标志物与 CRC 发病风险的研究应鼓励遗传学、生物学、临床医学等多个学科领域的专家合作,深入探讨研究发现的实际应用价值。

本研究纳入了 51 种炎症生物标志物,较为全面地探讨了其与 CRC 发病风险的关联。样本来源涵盖多个数据库和研究项目,增强了样本的多样性。然而,本研究存在一定局限性。由于检验多个炎症生物标志物,可能增加 I 类错误的风险;然而,考虑到证据图谱的探索性性质,这种风险通常是可接受的。研究样本主要来自欧洲人群,不同种族的遗传背景、生活方式和环境因素差异较大,可能导致炎症生物标志物与 CRC 发病风险的关系存在差异。

综上,本研究综合分析了 51 种炎症生物标志物与 CRC 发病风险之间的关联。研究表明,C 反应蛋白、IL-2、IL-7、IL-9、IL-13 在不同研究中的结果存在不一致性,为今后探讨 CRC 病因提供了思路。未来研究应扩大种族和地域范围,开展多中心研究,以提高结果的普适性;严格遵循 MR 假设,加强方法学的质量控制;对于存在差异的因素,应使用更有效的基因变异开展进一步研究;采用多组学技术,综合分析多种因素对 CRC 发病风险的影响,构建更全面的风险预测模型。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263.
- [2] Sung H, Siegel RL, Laversanne M, et al. Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data[J]. Lancet Oncol, 2025, 26 (1): 51-63.
- [3] Yarmolinsky J, Robinson JW, Mariosa D, et al. Association between circulating inflammatory markers and adult cancer risk: a Mendelian randomization analysis[J]. EBio Medicine, 2024, 100: 104991.
- [4] Dong J, Jiang W, Zhang W, et al. Genetic association of circulating interleukins and risk of colorectal cancer: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. Environ Toxicol, 2024, 39 (5): 2706-2716.
- [5] 刘明, 高亚, 杨珂璐, 等. 孟德尔随机化研究的报告规范 (STROBE-MR) 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22 (8): 978-987.
- [6] 黄丹琪, 白杨, 王慧琳, 等. 孟德尔随机化方法在癌症防治研究中的应用现状与展望[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24 (11): 1352-1359.
- [7] Fan Q, Wang J, Tian M, et al. Circulating inflammatory cytokines and colorectal cancer: New insights from Mendelian randomization[J]. Medicine (United States), 2025, 104 (4): e41331.
- [8] Ren X, Hu R, Zhang H. A Mendelian analysis of the causality between inflammatory cytokines and digestive tract cancers[J]. Postgrad Med J, Published online October 4, 2024.
- [9] Chen SL, Zhang B, Wang S, et al. Correlation between inflammatory cytokines and the likelihood of developing multiple types of digestive system cancers: A Mendelian randomization study[J]. Cytokine, 2024, 183.
- [10] 张丽霞, 杜思博, 李琳, 等. 白介素-6 及其受体与多种健康结局: 孟德尔随机化的证据图[J]. 兰州大学学报 (医学版), 2024, 50 (10): 62-72.
- [11] 李艳飞. 证据图谱方法及其在公共卫生领域的应用研究 [D], 兰州: 兰州大学, 2021.
- [12] 李艳飞, 李秀霞, 李睿, 等. 证据图谱的制作与报告[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20 (9): 1098-1103.
- [13] Cornish AJ, Law PJ, Timofeeva M, et al. Modifiable pathways for colorectal cancer: a mendelian randomisation analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5 (1): 55-62.
- [14] Kong Y, Wang X, Xu H, et al. A Mendelian randomization study on the causal association of circulating cytokines with colorectal cancer[J]. PLoS One, 2023, 18 (12): e0296017.
- [15] Wang X, Dai JY, Albanes D, et al. Mendelian randomization analysis of C-reactive protein on colorectal cancer risk[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48 (3): 767-780.
- [16] Si S, Li J, Tewara MA, et al. Genetically determined chronic low-grade inflammation and hundreds of health outcomes in the uk biobank and the finngen population: a phenome-wide mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2021, 12: 720876.
- [17] Yuan S, Carter P, Bruzelius M, et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study[J]. EBioMedicine, 2020, 59: 102956.
- [18] Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk[J]. Int J Cancer, 2015, 136 (5): 1181-1192.
- [19] 桑温昌, 何绪国, 莫龙腾, 等. C 反应蛋白与白蛋白比值在结直肠癌中的应用研究[J]. 中国肛肠病杂志, 2024, 44 (7): 75-77.
- [20] 叶施雨, 陈秋丹, 赵梦丹, 等. 白细胞介素-2、白细胞介素-4、癌胚抗原、糖类抗原 19-9 联合检测对结直肠癌的诊断价值及对疗效的预测价值[J]. 癌症进展, 2024, 22 (12): 1301-1304.
- [21] Shi L, Sheng J, Chen G, et al. Combining IL-2-based immunotherapy with commensal probiotics produces enhanced antitumor immune response and tumor clearance[J]. Journal for immunotherapy of cancer, 2020, 8 (2): e000973.
- [22] Gao L, Yang L, Zhang S, et al. Engineering NK-92 cell by upregulating CXCR2 and IL-2 via CRISPR-Cas9 improves its antitumor effects as cellular immunotherapy for human colon cancer[J]. J Interferon Cytokine Res, 2021, 41 (12): 450-460.
- [23] González-García S, García-Peydró M, Alcaín J, et al. Notch1 and IL-7 receptor signalling in early T-cell development and leukaemia[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2012, 360: 47-73.
- [24] Oliveira ML, Akkapeddi P, Ribeiro D, et al. IL-7R-mediated signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia: An update[J]. Advances in biological regulation, 2019, 71: 88-96.
- [25] Fernandes MB, Barata JT. IL-7 and IL-7R in health and disease: An update through COVID times[J]. Advances in biological regulation, 2023, 87: 100940.
- [26] 万杰. ILC2s 源性 IL-9 激活 CD8⁺T 细胞对结直肠癌发生发展的影响 [D]. 镇江: 江苏大学, 2021.
- [27] Kalbasi A, Siurala M, Su LL, et al. Potentiating adoptive cell therapy using synthetic IL-9 receptors[J]. Nature, 2022, 607 (7918): 360-365.
- [28] 鲍文扬, 陈可, 范梦磊, 等. 白细胞介素-13 在炎症性肠病中作用的研究进展[J]. 胃肠病学, 2024, 29 (6): 376-381.
- [29] Formentini A, Braun P, Fricke H, et al. Expression of interleukin-4 and interleukin-13 and their receptors in colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27 (10): 1369-1376.
- [30] Endo Y, Marusawa H, Kou T, et al. Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation and the development of colitis-associated colorectal cancers[J]. Gastroenterology, 2008, 135 (3): 889-898.
- [31] Cao H, Zhang J, Liu H, et al. IL-13/STAT6 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7 (38): 61183-61198.
- [32] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BaR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. BMJ, 2021, 375: n2233.
- [33] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BaR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326 (16): 1614-1621.

(收稿日期:2025-05-31;修回日期:2025-06-10)

(本文编辑:侯晓林)