

血压与糖尿病视网膜病变的关联: 双样本孟德尔随机化研究

丁紫薇 詹甜 张子祎 徐汝梅 刘燕*

南昌市第一医院 江西南昌 330008

摘要: 背景 本研究的目的是使用双样本孟德尔随机化分析评估原发性高血压、收缩压和舒张压与 DR、增殖性 DR 和单纯性 DR 的因果关系。方法 进行单变量和多变量孟德尔随机化分析。逆方差加权是用于分析因果关系的主要方法, 并伴有几种敏感性 MR 分析。结果 遗传预测的原发性高血压、更高的收缩压与 DR 风险增加相关。原发性高血压, MR 分析仅支持原发性高血压和单纯性 DR 高风险有关。结论 研究表明, 原发性高血压、过高的收缩压和舒张压可能会增加 DR 的风险。
关键词: 血压; 糖尿病视网膜病变; 孟德尔随机化

前言

糖尿病视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR) 是一种微血管糖尿病并发症, 仍然是全球视力障碍和失明的主要可预防原因之一。临床上, 糖尿病视网膜病变表现为非增殖性/单纯性 DR 和增殖性 DR^[1]。几乎所有 1 型糖尿病患者和 60% 的 2 型糖尿病患者在 20 年内发生视网膜病变^[2]。据估计, DR 病例数将达到 191.56 亿, 如果不及时干预和治疗, 将发展为威胁视力的 DR^[3]。因此, 确定 DR 其他可改变危险因素的研究对于指导临床实践以防止 DR 发生和进展至关重要。

研究发现, 高血压会增强血糖诱导的氧化应激, 从而诱发更严重的分子病变^[4]。一项针对糖尿病患者的随机对照研究的 meta 分析显示, 当 SBP<140mmHg 开始治疗动脉高血压时, 脑卒中、视网膜病变和白蛋白尿的风险降低, 并在 SBP<130mmHg 时停止治疗^[5]。比较血压 180/100mmHg 患者和血压 150/85mmHg 患者, 发现后者的 DR 进展和激光应用需求减少 33%, 视力丧失减少 50%^[6]。与血糖控制相反, 血压控制没有记忆效应。当血压失代偿时, 无论既往控制如何, 疾病进展的风险都会增加。因此, 血压是否对 DR 造成保护作用或有害作用需要进一步明确。此外, 确定血压是否是 DR 的独立危险因素至关重要, 因为它可能是可改变的。

与传统的回顾性研究相比, 孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 研究通过使用遗传变异而不是暴露来评估与结果的因果关系, 从而防止混杂因素 (例如饮食) 和反向因果关系的可能影响。这种方法将遗传变异视为“自然”随机对照试验, 其中个体在其一生中随机分配到不同的暴露水平, 这在发现许多疾病的危险因素方面取得了巨大成

功。然而, 据我们所知, 没有 MR 研究用于评估血压对 DR 风险的影响。本研究采用双样本 MR 方法探讨血压与 DR 之间的因果关系, 可为 DR 的预防和治疗提供指导。

1 方法

1.1 MR 的假设和研究设计

采用双样本 MR 分析评估转基因分类群与 DR 之间的因果关系, 从全基因组关系研究 (GWASs) 中获得转基因和 DR 的摘要级数据。图 1 显示了转基因分类群和 DR 之间的 MR 研究流程图。此外, 为了获得可靠的结果, MR 分析满足以下 3 个假设 (图 1): (1) 最终纳入使用的仪器变量 (IVs) 必须与转基因分类群密切相关; (2) 纳入的 IV 和混杂因素 (影响转基因分类群和 DR) 相互独立; (3) 无水平多效性: IVs 仅通过转基因分类群影响 DR。同时, 我们的研究结果报告符合 MR-STROBE 指南。

1.2 伦理原则

本研究中所使用的数据均是去识别化的公共数据, 可供下载。参与本项研究的每个 GWAS 均得到各自机构的伦理批准。

1.3 数据来源

暴露:

与原发性高血压 (GWAS ID: ukb-b-12493) 相关的遗传变异在全基因组的意义上 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 水平使用英国生物银行 (UKB) 的 GWAS 汇总统计数据得出 (54 358 病例和 408 652 例对照)。从血压联合会 (International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, ICBP-GWAS) 获得了收缩压 (GWAS ID: ieu-b-38) 和舒张压 (GWAS

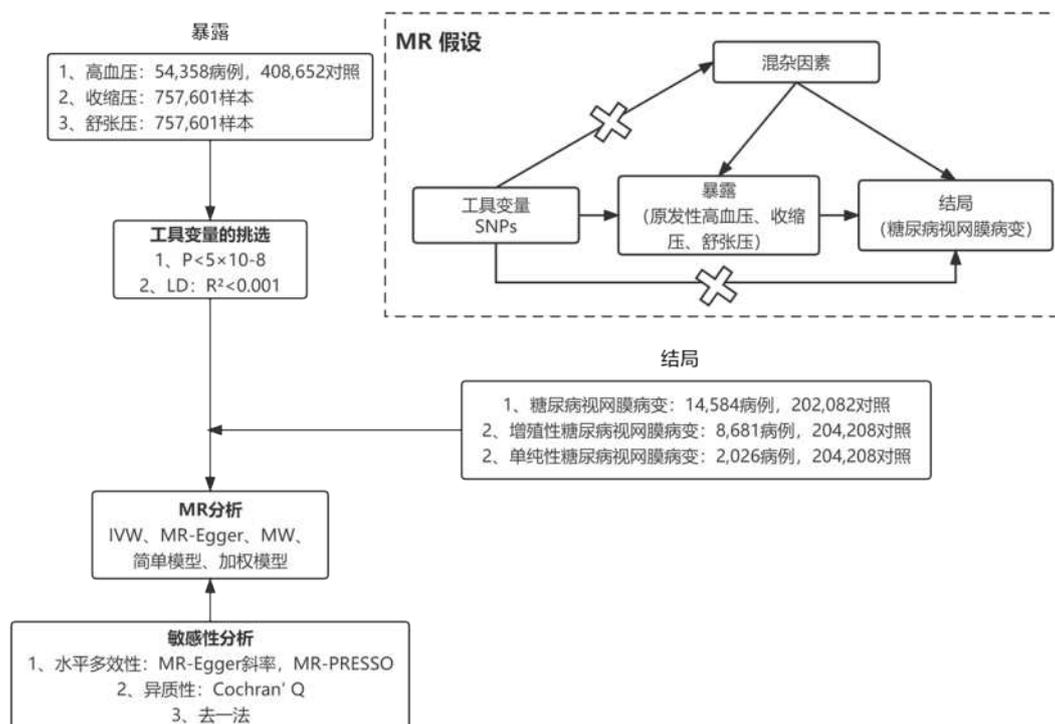


图 1 MR 的假设与研究设计图

ID: ieu-b-39) 的遗传预测因子, 样本量均为 757 601。

结局:

DR 的 GWAS 汇总统计数据摘自 FinnGen (<https://r117.finnngen.fi/>)。DR (GWASID: finn-B-DM_RETINOPATHY) 分析的参与者包括 14,584 例病例和 202,082 例对照; 单纯性 DR (GWAS ID: FINN-B-DM_BCKGRND_RETINA) 分析的参与者包括 2,026 例病例和 204,208 例对照; 增殖性 DR (GWAS 编号: finn-B-DM_RETINA_PROLIF) 分析的参与者包括 8,681 例病例和 204,208 例对照。

1.4 统计分析

研究涉及所有统计分析均通过 R 软件(版本: 4.2.3)完成。采用 R 包“TwoSampleMR”对高血压、收缩压、舒张压与 DR 之间的因果关系进行 MR 分析。P<0.05 被认为潜在因果效应具有统计学意义。

1.4.1 MR 分析

在没有水平多效性的情况下,采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为计算因果效应值以获得无偏估计值的主要方法。OR 值(odds Ratio)和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)显示了效应大小。加权中位数

法(weight median, WM)、加权模型(Weight model)、简单模型(Simple model)和 MR-Egger 检验是 MR 分析的附加方法。如果具有异质性的 SNP 数量超过 50%, 则 WM 结果作为显著的因果效应值。

1.4.2 敏感性分析

采用 Cochrane 的 Q 检验进行异质性检验。P<0.05 的 IV 被认为是异质的。MR Egger 回归的截距评估了 IV 中潜在多效性的存在。如果 P>0.05, 则认为水平多效性不存在。为了确保与 DR 有因果关系结果的准确性(基于 IVW 结果), 使用 MR-Pleiotropy RESidual Sum and Outlier and Outlier (MR-PRESSO) 检验进一步分析了多能性, 并删除了可能的异常值。此外, 还使用留一法进一步验证数据稳定性。

1.4.3 事后功率

通过使用 R² 和 F 统计量量化工具变量的强度。R² 表示暴露的变异性比例, 其由基因型解释, 并使用以下公式计算每个 SNP:

$$R_{SNP}^2 = \frac{2 \times MAF \times (1-MAF) \times \beta^2}{2 \times MAF \times (1-MAF) \times \beta^2 + 2 \times n \times MAF \times (1-MAF) \times se^2}$$

β 表示暴露 GWAS 中遗传变体的效应量。MAF 表示

变体的等位基因频率, se 表示遗传变体的标准误差, 并且 n 表示样本大小。

为了获得每次暴露的总 R^2 , 我们取所有 R_{SNP}^2 的总和, 因为 SNP 是聚集的, 因此它们可以被视为独立的。

为了评估工具变量的强度, 使用以下公式计算 F 统计量:

$$F = \frac{R^2 / k}{(1 - R^2) / (n - k - 1)}$$

其中 k 是工具变量的数量, 并且 R^2 是求和的 R_{SNP}^2 。

2 结果

我们的结果表明, DR 中的 65、414 和 421 个 SNP 分别与原发性高血压、收缩压和舒张压相关。增殖性 DR 中共有 65、414 和 421 个 SNP 分别与原发性高血压、收缩压和舒张压相关, 而单纯性 DR 中 65、414 和 421 个 SNP 分别与原发性高血压、收缩压和舒张压相关 (表 1)。不同类型 DR、解释方差范围为 0.71% 至 4.62%。

2.1 血压对 DR 的因果影响

首先, 我们探讨了血压与 DR 之间的因果关系, 如表 1 所示。遗传预测的高血压 [OR=5.678; 95%CI=(2.205, 14.621); $p=0.0003$] 及更高的收缩压 [OR=1.007, 95%CI=(1.002, 1.012); $p=0.0046$] 和舒张压 [OR=1.009, 95%CI=(1.001, 1.018); $p=0.0257$] 通过 IVW 方法显示与较高的 DR 风险显著相关。Cochrane's Q 检验结果显示原发性高血压的显著异质性 ($P=2.440e-06$), MR-PRESSO 监测出一个显著的异常值 (SNP: rs1077394), 但未检测出水平多效性 ($intercept=0.014$, $P=0.145$)。Cochrane's Q 异质性检验未发现收缩压和舒张压的一致性, MR-PRESSO 未监测出显著的异常值, 均不存在水平多效性。

2.2 血压对增殖性 DR 的因果影响

接下来, 我们评估了血压与增殖性 DR 风险之间的关系, 如表 1。遗传预测的原发性高血压 [OR=7.534; 95%CI=(1.856, 30.574); $p=0.0047$], 更高的收缩压 [OR=1.010; 95%CI=(1.004, 1.017); $p=0.0022$], 更高的舒张压 [OR=1.017; 95%CI=(1.006, 1.028); $p=0.0020$] 通过 IVW 结果显示与增殖性 DR 风险增加有关。

敏感性分析未发现原发性高血压、收缩压和舒张压的显著多效性。Cochrane's Q 异质性检验发现原发性高血压 ($p=3.52e-12$)、收缩压 ($p=0.009$) 和舒张压 ($p=0.032$) 均存在异质性。MR-PRESSO 发现原发性高血压存在一个异常值 (SNP: rs1077394)、收缩压存在一个异常值 (SNP: rs12136922)、舒张压存在两个异常值 (SNP: rs34413141, rs4074812), 删除异常值后, 因果关系仍存在。

2.3 血压对单纯性 DR 的因果影响

最后, 我们利用 MR 分析进一步研究了血压与单纯性 DR 风险之间的关系。如表 1 所示, IVW 结果表明, 遗传预测的原发性高血压 [OR=2.40e+01; 95%CI=(1.69e+00, 431.071); $p=0.0190$] 与单纯性 DR 风险增加有关。未发现收缩压 [OR=1.010; 95%CI=(0.998, 1.023); $p=0.1153$] 和舒张压 [OR=1.020; 95%CI=(0.997, 1.042); $p=0.0859$] 与单纯性 DR 之间的因果关联。MR 敏感性分析显示原发性高血压与单纯性 DR 存在水平多效性, 而收缩压与舒张压与单纯性 DR 未监测出水平多效性。Cochrane's Q 异质性检验发现原发性高血压 ($p=0.039$) 与舒张压 ($p=0.004$) 存在异质性, 未发现收缩压的异质性 ($p=0.126$)。MR-PRESSO 发现原发性高血压两个显著异常值 (SNP: rs1077394, rs2759315) 以及舒张压的两个显著异常值 (SNP: rs4074812, rs682681), 未发现收缩压的异常值。

表 1: MR 分析结果

暴露	结局	SNPs 数量	P	OR	95%CI	F	R2 (%)	I2 (%)
原发性高血压	DR	65	0.0003	5.678	(2.205, 14.621)	49.02	0.71	72.29
收缩压		414	0.0046	1.007	(1.002, 1.012)	79.65	4.35	91.85
舒张压		421	0.0257	1.009	(1.001, 1.018)	83.98	4.62	92.76
原发性高血压	增殖性 DR	65	0.0047	7.534	(1.856, 30.574)	49.02	0.71	72.29
收缩压		414	0.0022	1.010	(1.004, 1.017)	79.65	4.35	91.85
舒张压		421	0.0020	1.017	(1.006, 1.028)	83.98	4.62	92.76
原发性高血压	单纯性 DR	65	0.0190	2.40e+01	(1.69e+00, 431.071)	49.02	0.71	72.29
收缩压		414	0.1153	1.010	(0.998, 1.023)	79.65	4.35	91.85
舒张压		421	0.0859	1.020	(0.997, 1.042)	83.98	4.62	92.76

表 2 MR 敏感性分析

暴露	结局	Cochrane' s Q		MR Egger		MR-PRESSO Outlier SNPs
		Q	P	intercept	P	
原发性高血压	DR	129.48	2.440e-06	0.014	0.145	rs1077394
收缩压		442.47	0.153	0.002	0.419	NA
舒张压		456.67	0.105	-0.001	0.678	NA
原发性高血压	增殖性 DR	174.47	3.52e-12	0.027	0.053	rs1077394
收缩压		483.70	0.009	0.002	0.363	rs12136922
舒张压		475.41	0.032	9.48e-05	0.969	rs34413141, rs4074812
原发性高血压	单纯性 DR	156.90	0.039	0.063	0.018	rs1077394, rs2759315
收缩压		446.09	0.126	0.005	0.282	NA
舒张压		500.40	0.004	-0.004	0.472	rs4074812, rs682681

3 讨论

高血压和糖尿病被认为是世界范围内的主要公共卫生问题。国际糖尿病联合会指出，2019 年全世界糖尿病患者率为 9.3% (4.63 亿人)，到 2030 年患病率将增至 10.2% (5.78 亿人)^[7]。我国糖尿病患者率较高，2017 年已达到 11.2%。超过 50% 的糖尿病患者，无论是 1 型还是 2 型，最终都会合并高血压^[9]。与单独使用任何一种疾病相比，糖尿病和高血压的共存显著增加了冠心病、左心室肥厚、充血性心力衰竭和卒中的风险，并加速了糖尿病肾病的发展^[10]。许多研究人员研究了高血糖症促进其他糖尿病微血管疾病（如视网膜病变和神经病变）进展的机制。然而，很少有人研究高血压加重这些微血管疾病的机制。糖尿病患者高血压的主要原因是高血糖引起的体内可交换钠的体积大于非糖尿病患者。一项针对 1 型糖尿病患者的研究发现，他们的可交换钠体积为 2800~3000 mEq 每 1.73 m²，比非糖尿病患者高约 10%，显性白蛋白尿患者的尿量显著高于正常白蛋白尿或微量白蛋白尿患者^[11]。基于人群的亚洲成人糖尿病和高血压研究显示，经过治疗但控制不佳以及未经治疗的高血压与任何 DR 显著相关。高血压显然是发展为视网膜病变的危险因素。本研究采用 MR 分析，调查了遗传预测的原发性高血压、收缩压和舒张压与不同 DR 阶段之间的因果关系。这项研究证实了原发性高血压、收缩压和舒张压是 DR 的危险因素的结论。UKPDS 报告称^[6]，低血压治疗可抑制视网膜病变的发作和进展。使用坎地沙坦（一种 ARB）的 DIRECT 研究也众所周知。它检查了坎地沙坦在 1 型糖尿病患者中降低视网膜病变发病率和抑制其进展的作用^[12]。坎地沙坦抑制视网膜病变的发生（HR 0.82, P = 0.0508），但没有减缓其进展。相反，坎地沙坦不能抑制 2 型糖尿病患者视网膜病变的发生，

但可显著改善视网膜病变（HR 1.34, P = 0.0091）^[12]。

据我们所知，这是第一项应用 MR 分析来调查血压与 DR 风险之间潜在在因果关系的研究。MR 设计，减轻了反向因果关系和混杂的偏差。其次，MR 研究严格利用了欧洲受试者，从而最大限度地减少了由于人口分层引起的偏倚。这项研究也有几个局限性。MR 研究中最大的问题是水平多效性，当遗传变异影响多个途径的结果时，就会发生这种情况。我们设计了一系列 MR 分析方法来最小化这种偏差。然而，不可能完全排除残余多效性。此外，MR 分析仅假设血压与 DR 之间存在线性关系^[13]；因此，需要更多的研究来确定潜在的机制。

4 结论

总之，这些发现证明了血压与 DR 之间存在因果关系。本项 MR 分析表明，高血压可能是 DR 不同阶段的独立危险因素，这表明控制血压可能对 DR 的发展有效。

参考文献：

- [1]BRYL A, MRUGACZ M, FALKOWSKI M, et al. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature[J]. NUTRIENTS, 2022,14(6).
- [2]FONG D S, AIELLO L P, FERRIS F L, et al. Diabetic retinopathy[J]. DIABETES CARE, 2004,27(10): 2540–2553.
- [3]JAMPOL L M, GLASSMAN A R, SUN J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy[J]. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2020,382(17): 1629–1637.
- [4]PINTO C C, SILVA K C, BISWAS S K, et al. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy[J]. FREE RADICAL RESEARCH, 2007,41(10):

1151-1158.

[5]EMDIN C A, RAHIMI K, NEAL B, et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2015,313(6): 603-615.

[6]ANONYMOUS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.[J]. BMJ (Clinical research ed.), 1998,317(7160): 703-713.

[7]SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, 2019,157.

[8]鲜圆圆,高静,柏丁兮,等.中国老年人糖尿病前期患病率的Meta分析[J].军事护理,2022,39(12):62-65,100.

[9]北京高血压防治协会,中国老年学和老年医学学会,北京市社区卫生协会,等.成人高血压合并2型糖尿病和血脂异常基层防治中国专家共识(2024年版)[J].中国全科医

学,2024,27(28):3453-3475,3482.

[10]KLAG M J, WHELTON P K, RANDALL B L, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men.[J]. The New England journal of medicine, 1996,334(1): 13-18.

[11]田蓉,傅桂芬,李丽蓉,等.老年T2DM合并高血压患者发生糖尿病肾病的影响因素[J].心血管康复医学杂志,2023,32(1):4-8.

[12]CHATURVEDI N, PORTA M, KLEIN R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials[J]. LANCET, 2008,372(9647): 1394-1402.

[13]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]. STATISTICS IN MEDICINE, 2008,27(8): 1133-1163.

作者简介:

丁紫微(1999—),女,硕士,研究方向:眼科护理,临床护理,护理教育。