



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1287-1299.

· 临床研究 ·

## 肥胖与胰腺癌因果关系的双样本孟德尔随机化研究

严安<sup>1</sup>, 周剑宇<sup>2</sup>, 向伟<sup>1</sup>, 朱卫东<sup>3</sup>, 肖体君<sup>4</sup>, 高文哲<sup>1</sup>, 朱红伟<sup>1</sup>, 伍美容<sup>5</sup>

(中南大学湘雅三医院 1. 肝胆胰外科II 2. 胃肠外科I 5. 护理部, 湖南长沙 410013; 3. 湖南师范大学附属岳阳医院 普外二科, 湖南岳阳 414000; 4. 邵阳学院附属第二医院 普通外科, 湖南邵阳 422000)

### 摘要

**背景与目的:** 胰腺癌是一种预后极差的恶性肿瘤, 而肥胖作为广泛存在的健康问题, 被认为与多种癌症相关。本研究利用孟德尔随机化方法 (MR) 分析肥胖与胰腺癌之间因果关系, 为胰腺癌的预防和干预提供科学依据。

**方法:** 从IEU数据库下载了8项与人体肥胖相关测量指标的单核苷酸多态性 (SNP) 数据作为工具变量, 并从芬兰R10数据库下载了一项胰腺癌的全基因组关联研究 (GWAS) 数据。研究采用逆方差加权法 (IVW)、孟德尔随机化 Egger 法 (MR Egger) 和 Cochran Q 检验来评估数据的异质性。同时通过 IVW、MR Egger、加权中值法、加权模式法、贝叶斯加权孟德尔随机化以及约束最大似然法来评估数据的潜在因果关系。此外, 还使用 MR PRESSO 和留一法来识别并排除异常的 SNP, 以确保结果的准确性。

**结果:** 采用6种MR分析方法对潜在因果联系进行评估, 发现胰腺癌与体质量指数 (BMI)、基础代谢率、臀围、躯干脂肪量、躯干去脂质量、躯干预测质量和全身去脂体质量存在潜在因果关系 (均  $P < 0.05$ ), 且均未发现水平多效性和异质性证据。6种不同MR分析方法中  $\beta$  值的一致方向, 进一步证实了 BMI、臀围和躯干脂肪量的增加与胰腺癌风险增加呈正相关关系, 为结果提供稳健性支持。

**结论:** 肥胖与胰腺癌存在因果关系, 提示通过改善肥胖状态可以降低胰腺癌的风险。

### 关键词

胰腺肿瘤; 肥胖症; 多态性, 单核苷酸; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.9

## Two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between obesity and pancreatic cancer

YAN An<sup>1</sup>, ZHOU Jianyu<sup>2</sup>, XIANG Wei<sup>1</sup>, ZHU Weidong<sup>3</sup>, XIAO Tijun<sup>4</sup>, GAO Wenzhe<sup>1</sup>, ZHU Hongwei<sup>1</sup>, WU Meirong<sup>5</sup>

(1. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery II 2. Department of Gastrointestinal Surgery I 5. Department of Nursing, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Second Department of General Surgery, Yueyang Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Yueyang, Hunan 414000, China; 4. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Shaoyang University, Shaoyang, Hunan 422000, China)

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (82203494); 湖南省自然青年基金资助项目 (2022JJ40741); 湖南省自然科学基金资助项目 (2021JJ70051); 湖南省卫生健康委科研计划基金资助项目 (202204015341); 湖南省教育厅科学研究基金资助项目 (22A0534); 湖南省中医药科研计划基金资助项目 (B2024117); 中南大学湘雅三医院汇智育才计划基金资助项目 (YX202203)。

**收稿日期:** 2024-05-13; **修订日期:** 2024-06-20。

**作者简介:** 严安, 中南大学湘雅三医院硕士研究生, 主要从事胰腺癌方面的研究。

**通信作者:** 伍美容, Email: 15074862922m@sina.cn

**Abstract**

**Background and Aims:** Pancreatic cancer is a malignant tumor with a very poor prognosis, and obesity, as a widespread health issue, is thought to be associated with various cancers. This study uses Mendelian randomization (MR) to analyze the causal relationship between obesity and pancreatic cancer to provide scientific evidence for preventing and intervening in pancreatic cancer.

**Methods:** Single nucleotide polymorphism (SNP) data for eight obesity-related anthropometric measures were downloaded from the IEU database as instrumental variables. Genome-wide association study (GWAS) data for pancreatic cancer were also obtained from the Finnish R10 database. The study employed inverse variance weighting (IVW), Mendelian randomization-Egger (MR-Egger), and Cochran's  $Q$  test to assess data heterogeneity. Potential causal relationships were further evaluated using IVW, MR-Egger, weighted median, weighted mode, Bayesian weighted Mendelian randomization, and constrained maximum likelihood Meta-analysis. MR-PRESSO and leave-one-out analyses were also used to identify and exclude outlier SNPs, ensuring result accuracy.

**Results:** Using 6 MR analysis methods to assess potential causal relationships, the study found that pancreatic cancer has a possible causal relationship with body mass index (BMI), basal metabolic rate, hip circumference, trunk fat mass, trunk fat-free mass, trunk predicted mass, and whole body fat-free mass (all  $P < 0.05$ ). No evidence of horizontal pleiotropy or heterogeneity was found. The consistent direction of  $\beta$  values across the 6 different MR analysis methods further confirmed that BMI, hip circumference, and trunk fat mass were positively correlated with an increased risk of pancreatic cancer, providing robustness to the results.

**Conclusion:** There is a causal relationship between obesity and pancreatic cancer, suggesting that improving obesity status may reduce the risk of pancreatic cancer.

**Key words**

Pancreatic Neoplasms; Obesity; Polymorphism, Single Nucleotide; Mendelian Randomization Analysis

**CLC number:** R735.9

胰腺癌是全球最致命的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 以其难以早期诊断和治疗效果差而闻名, 5年生存率仅为13%<sup>[2]</sup>。这种低生存率部分是因为胰腺癌通常在晚期被发现, 此时治疗选择非常有限, 仅20%的患者可接受手术切除<sup>[3]</sup>, 而在接受手术切除的患者中, 5年生存率也仅有15%~20%<sup>[3-4]</sup>。

肥胖是一个全球性健康问题, 世界卫生组织将肥胖描述为脂肪过量沉积的一种慢性复杂疾病, 易造成多种代谢功能疾病、心血管疾病, 并增加至少13种癌症的风险<sup>[5-6]</sup>, 包含胰腺肿瘤。肥胖可以引起系统性代谢变化<sup>[7-9]</sup>, 改变脂肪组织的代谢特征<sup>[10]</sup>, 导致多种激素、炎性细胞因子、生长因子等物质分泌增加, 驱动细胞进行代谢重编程<sup>[11-13]</sup>, 促进多种类型癌症发生和发展。

但胰腺癌存在一些可控风险因素<sup>[3]</sup>, 如吸烟、肥胖、糖尿病和饮酒等。同时, 大量研究证明肥胖与胰腺癌存在相关性, 如美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的一项大型队列研究<sup>[14]</sup>表明, 超重或肥胖患者[体质量指数(BMI)

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ]与BMI正常患者相比, 患癌风险可能性增加。在欧洲癌症和营养前瞻性调查研究<sup>[15]</sup>也得出同样结果, 健康生活方式指数(通过吸烟、饮酒、肥胖评估BMI和腰臀比)得分高的患者, 患胰腺癌风险降低。以上研究说明, 肥胖是胰腺癌发病的风险因素。

但是, 肥胖能否成为胰腺癌的病因这一问题迄今仍未得到充分解答。为了进一步探索肥胖与胰腺癌之间的潜在因果关系, 本研究采用孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)方法。MR方法利用遗传变异作为工具变量, 来评估肥胖相关人体测量指标(暴露)对胰腺癌发病(结果)的影响, 这种方法可以有效避免传统观察性研究中常见的混杂因素和反向因果问题的影响, 更加严谨地评估这两者之间的潜在因果关系。本研究将采取MR方法充分探索肥胖是否作为胰腺癌可能的发病原因, 为未来针对胰腺癌早期筛查和预防和干预策略提供新的理论基础。

# 1 资料与方法

## 1.1 研究设计

本研究采用双样本MR分析,以评估肥胖指标与胰腺癌之间潜在的因果关系。MR分析基于以下

三个关键假设:(1)相关性假设(工具变量必须与暴露有强关联性);(2)独立性假设(工具变量与混杂因素无关,需要去除混杂因素相关的工具变量);(3)排他性假设:工具变量只通过暴露影响结果,不能与结果直接相关。研究总设计见图1。

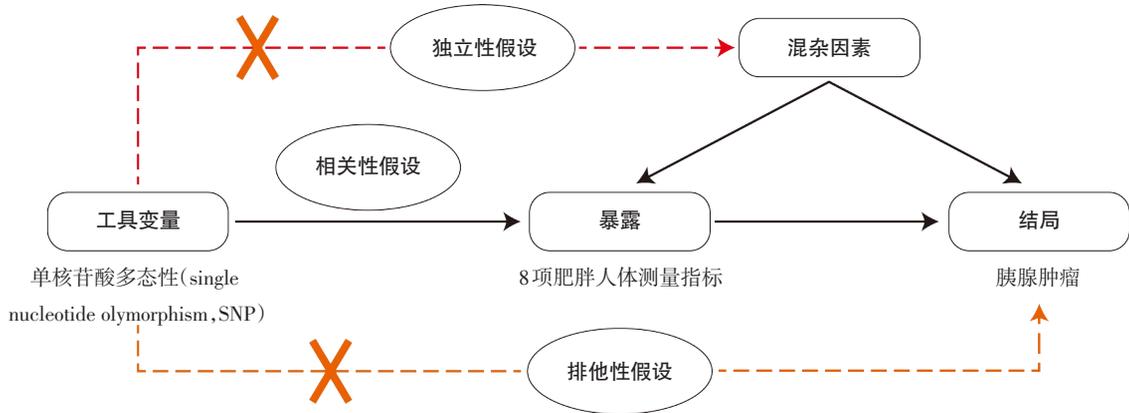


图1 MR的核心假设示意图  
Figure 1 Diagram of the core assumptions of MR

通过IEU数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)及R10芬兰数据库(<https://r10.finnngen.fi>)获得数据,并将研究限定在欧洲血统的个体上,以减少可能的人口分层偏倚<sup>[16]</sup>。选择与肥胖密切相关且满足严格筛选标准的多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量: BMI、基础代谢率(basal metabolic rate)、臀围(hip circumference)、躯干脂肪量(trunk fat mass)、躯干去脂质量(trunk fat-free mass)、躯干预测质量(trunk predicted mass)、全身去脂体质量(whole body fat-free mass)、全身水质量(whole body water mass)。

为确保工具变量强度,采用F统计量对每个SNP进行评估,并通过PhenoScanner V2网站(<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk>)对SNP进行混杂因素的核查。此外,为了满足排他性假设和独立性假设,还对SNP与胰腺癌和肥胖的直接相关性进行仔细检验,确保所选SNP独立于任何已知的潜在混杂因素。

## 1.2 工具变量的选择

本研究综合了不同的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据汇总数据集的信息,以选择合适的工具变量。SNP广泛应用于MR研究,成为此项研究选择的主要工具变

量。研究首先通过设定 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的阈值来筛选显著性的SNP,并使用 $R^2 < 0.001$ 以及10 000 kb的聚集距离来减少连锁不平衡的影响<sup>[17]</sup>。此外,研究通过计算每个SNP的F统计量,确保所选工具变量与暴露因素之间具有强关联性,计算公式为: $F = [R^2 \times (N-1-K)] / [K \times (1-R^2)]$ <sup>[18]</sup>,其中 $R^2$ 代表解释暴露程度的比例, $N$ 是暴露GWAS的样本数量, $K$ 表示SNP的数量。只有当 $F > 10$ 才认为其关联性满足要求<sup>[19-21]</sup>。其次,排除与结局变量在全基因组显著水平( $P < 5 \times 10^{-8}$ )相关的SNP,并对缺失的SNP寻找代理,以协调和排除不兼容和回文SNP。

最后,通过PhenoScanner V2网站对选定SNP详细核查,排除与研究结局可能存在混杂关系的SNP,降低混杂因素影响,确保所选SNP与特定暴露因素有充分的关联,有助于减少非特异性遗传关联对推断的潜在影响,强化MR分析的有效性和准确性。

通过以上严格的筛选步骤,最终确定用于MR分析的工具变量,确保了分析结果的全面性和可信度。

## 1.3 数据来源

胰腺癌GWAS数据来源于FinnGen生物库(FinnGen biobank)第10轮(<https://r10.finnngen.fi>),其GWAS-ID为finngen\_R10\_C3\_PANCREAS\_EXALLC,

包括1 626例欧洲参与者的数据。从IEU数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>) 中提取了8项与肥胖相关的人体测量特征GWAS数据<sup>[22-23]</sup>。为防止出现跨

谱系病例中的多效性偏差<sup>[16]</sup>，纳入研究的所有个体均为欧洲血统。具体数据信息来源见表1。

表1 胰腺癌与肥胖GWAS数据信息表

Table 1 GWAS data information on pancreatic cancer and obesity

GWAS数据名称	样本量	SNP数量	数据来源	数据编号
暴露变量				
BMI	454 884	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-19953)
基础代谢率	454 874	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-16446)
臀围	462 117	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWASproject(ukb-b-15590)
躯干脂肪量	454 588	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWASproject(ukb-b-20044)
躯干去脂质量	454 508	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-17409)
躯干预测质量	454 463	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-9685)
全身去脂体质量	454 850	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-13354)
全身水质量	454 888	9 851 867	MRC-IEU	IEU OpenGWAS project(ukb-b-14540)
结局变量				
胰腺癌	病例:1 626;对照:314 193	20 815 941	Finngen-R10	finngen_R10_C3_PANCREAS_EXALLC

## 1.4 统计学处理

本研究使用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)<sup>[24-25]</sup>作为主要的MR分析方法,估计肥胖指标与胰腺癌症之间的潜在因果关系。IVW因其在双样本MR分析中能检测因果关系而被选用为主方法<sup>[26]</sup>。此外,为了验证结果的准确性和稳健性,还采用孟德尔随机化 Egger法 (MR Egger)<sup>[27]</sup>、加权中值法 (weighted median)<sup>[28]</sup>、加权模式法 (weighted mode)<sup>[29]</sup>、贝叶斯加权孟德尔随机化 (Bayesian weighted mendelian randomization, BWMR)<sup>[30]</sup>以及约束最大似然法 (cML-MA)<sup>[31]</sup>等多种MR分析方法,并在分析中结合 Cochran Q检验<sup>[25]</sup>来评估结果的异质性。针对潜在的水平多效性问题,选用MR Egger法进行检测。同时,通过留一法和MR PRESSO<sup>[32]</sup>方法来识别并排除潜在多效性SNP,以进一步保障分析结果的稳定性和可靠性。此外,本研究还引入Steiger检验<sup>[33]</sup>过滤反向因果的SNP的数据,来验证所选SNP作为工具变量的合理性,确保SNP不与结果变量存在反向因果关系,加强MR分析的排他性假设,提高因果推断的有效性。所有统计分析均在R (4.2.2)软件环境中完成,主要使用TwoSample MR和MR PRESSO等R包进行双样本MR分析,并使用ChiPlot (<https://www.chiplot.online>)绘制相关热图。

## 2 结果

### 2.1 肥胖相关SNP遗传工具的敏感度分析结果

首先初步识别SNP遗传工具,以探索8项肥胖相关人体测量指标与胰腺癌之间的因果关系。暴露数据经过严格的P值筛选 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ )和连锁不平衡 (LD)处理。结局数据则经过了宽松P值筛选 ( $P < 5 \times 10^{-5}$ )和harmonization处理。这些数据通过六种分析方法 (IVW、MR Egger、加权中值法、加权模式法、BWMR和cML-MA)处理,分析结果呈现在图2环形热图中。敏感度分析结果显示,所有结果均不存在异质性与水平多效性 (表2)。此外,MR-PRESSO也未检测到离群值,Steiger检验结果显示不存在反向因果关系。

### 2.2 MR分析人体肥胖相关测量指标与胰腺癌因果关系

经过6种MR方法分析的结果显示,除全身水质量与胰腺癌风险增加之间无明显因果关系外,BMI、躯干脂肪量、臀围、全身去脂体质量、基础代谢率、躯干去脂质量、躯干预测质量均与胰腺癌风险增加之间存在因果关系 (均 $P < 0.05$ ),BMI、躯干脂肪量和臀围,这三者的 $\beta$ 值同向,是稳健结果 (图3)。留一法逐一剔除SNP后,结果并没有发生改变。散点图和漏斗图的对称性进一步证实了结果的稳健性和一致性 (图4-5)。

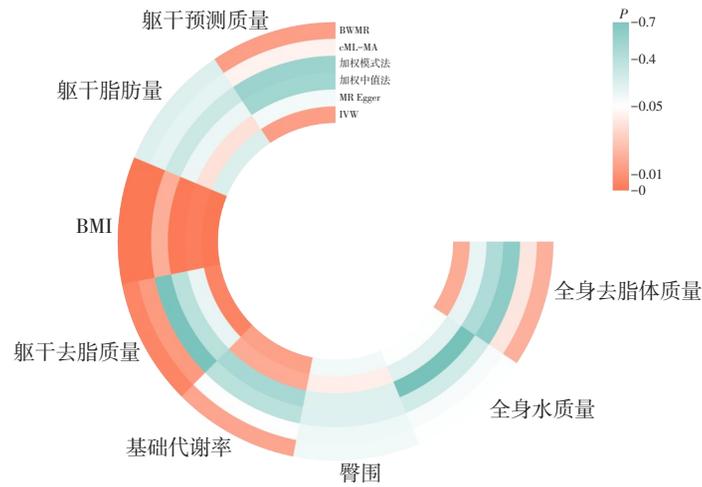


图 2 肥胖相关指标与胰腺癌风险 MR 分析环形热图

Figure 2 Circular heatmap of MR analysis for obesity-related metrics and pancreatic cancer risk

表 2 肥胖相关指标与胰腺癌敏感度分析结果

Table 2 Sensitivity analysis results of obesity-related metrics and pancreatic cancer

暴露	方法	异质性检验			水平多效性检验		
		Q	df	P	Egger 截距	SE	P
全身去脂体质量	MR Egger	528.498 101	525	0.448 964 023	-0.001 908 538	0.004 368 677	0.662 386 258
	IVW	528.690 227	526	0.458 842 749			
全身水质量	MR Egger	552.238 336	539	0.337 164 515	-0.002 203 995	0.004 343 276	0.612 046 742
	IVW	552.502 166	540	0.345 395 858			
臀围	MR Egger	428.403 025	397	0.133 529 18	-0.008 993 401	0.005 779 014	0.120 453 216
	IVW	431.016 405	398	0.122 449 217			
基础代谢率	MR Egger	517.364 181	511	0.413 290 447	-0.006 623 322	0.004 473 93	0.139 375 862
	IVW	519.583 138	512	0.398 734 97			
躯干去脂质量	MR Egger	548.915 987	535	0.329 197 884	-0.000 760 857	0.004 320 423	0.860 276 467
	IVW	548.947 807	536	0.339 935 489			
BMI	MR Egger	430.400 826	424	0.404 554 285	-0.009 171 812	0.005 498 991	0.096 072 242
	IVW	433.224 741	425	0.380 891 902			
躯干脂肪量	MR Egger	422.616 891	385	0.090 503 114	-0.010 796 354	0.006 109 646	0.078 003 721
	IVW	426.044 634	386	0.078 094 07			
躯干预测质量	MR Egger	558.422 663	531	0.198 276 096	-0.002 565 063	0.004 360 76	0.556 638 329
	IVW	558.786 528	532	0.203 790 584			



图3 肥胖相关指标与胰腺癌风险关系的MR分析森林图

Figure 3 Forest plot of MR analysis on the relationship between obesity-related metrics and pancreatic cancer risk

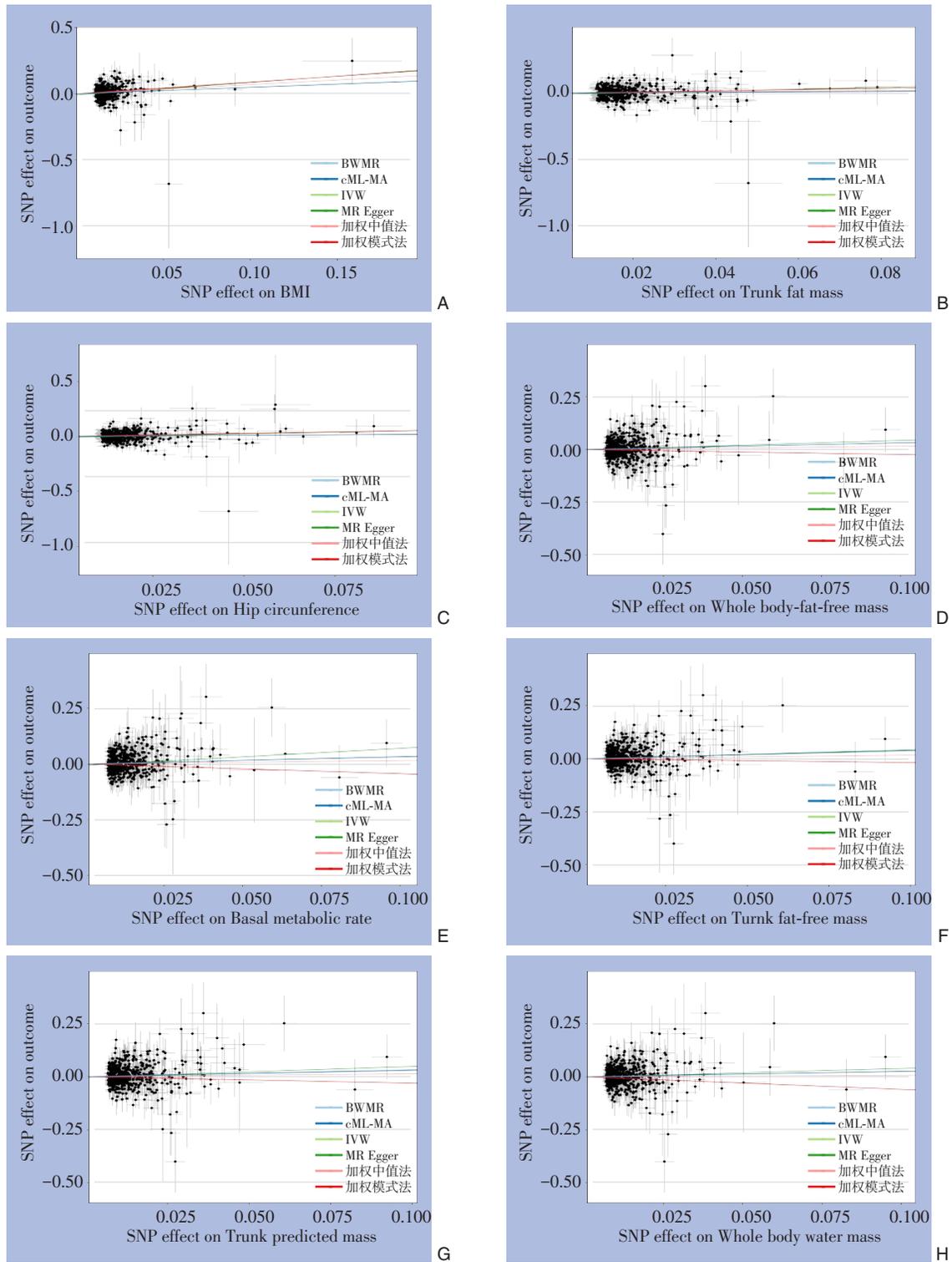


图 4 胰腺癌与 8 种肥胖相关人体测量特征之间因果关系评估的散点图 A: BMI; B: 躯干脂肪量; C: 臀围; D: 全身去脂体质量; E: 基础代谢率; F: 躯干去脂质量; G: 躯干预测质量; H: 全身水质量

Figure 4 Scatter Plots for causal relationship assessment between pancreatic cancer and eight obesity-related anthropometric traits A: BMI; B: Trunk fat mass; C: Hip circumference; D: Whole body fat-free mass; E: Basal metabolic rate; F: Trunk fat-free mass; G: Trunk predicted mass; H: Whole body water mass

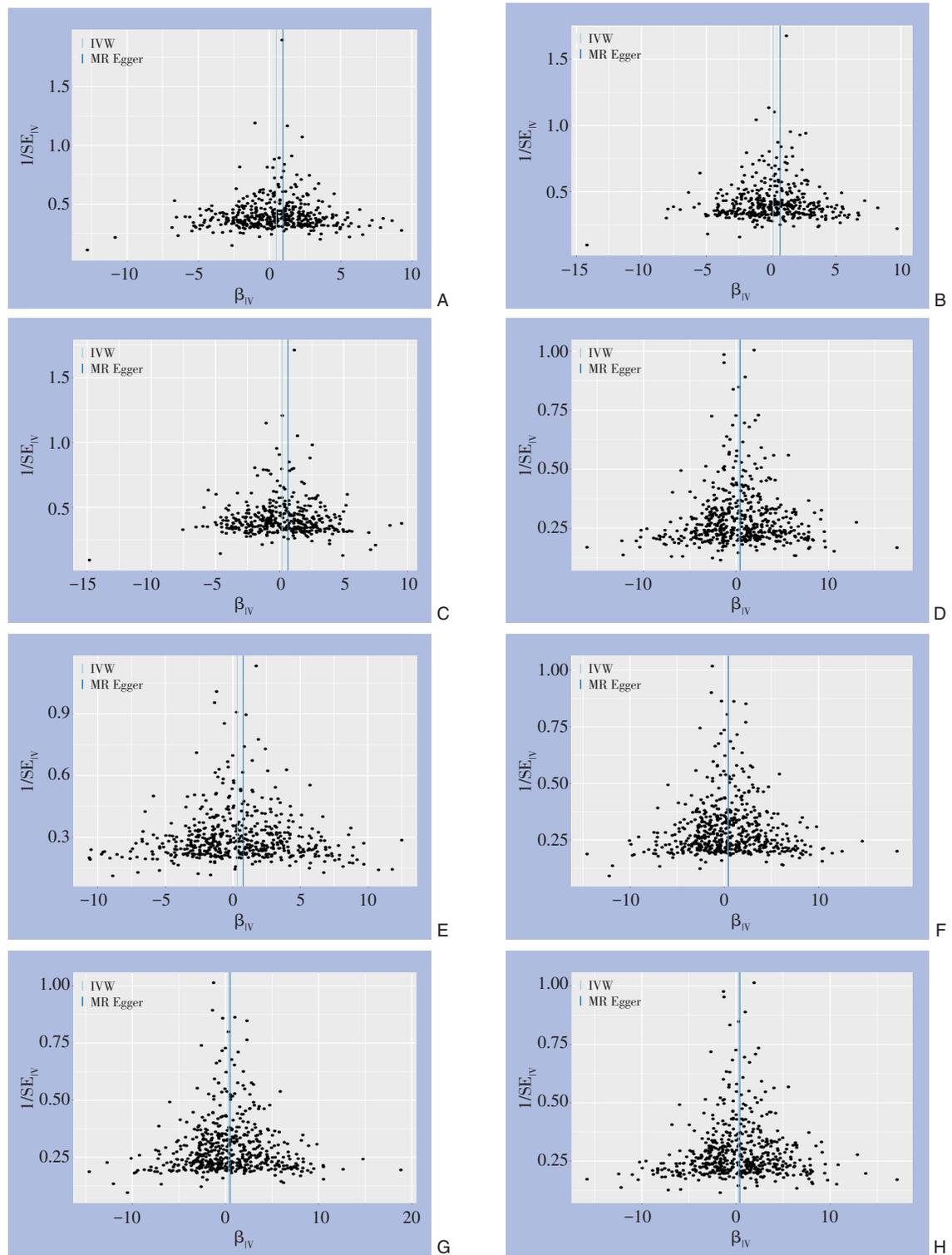


图5 胰腺癌与8种肥胖相关人体测量特征之间因果关系多向性评估的漏斗图 A: BMI; B: 躯干脂肪量; C: 臀围; D: 全身去脂体质量; E: 基础代谢率; F: 躯干去脂质量; G: 躯干预测质量; H: 全身水质量

Figure 5 Funnel plot for pleiotropy assessment of the causal relationship between pancreatic cancer and eight obesity-related anthropometric traits A: BMI; B: Trunk fat mass; C: Hip circumference; D: Whole body fat-free mass; E: Basal metabolic rate; F: Trunk fat-free mass; G: Trunk predicted mass; H: Whole body water mass

### 3 讨论

本研究综合分析了8项与肥胖密切相关的体型指标(包括BMI、躯干脂肪量、臀围、全身去脂体质量、基础代谢率、躯干去脂质量、躯干预测质量和全身水质量)与胰腺癌风险之间的潜在因果关系。这些指标的选择基于它们在以往研究中显示出的与多种癌症的关联。例如,根据Renahan等<sup>[34]</sup>的研究,BMI的增加与胰腺癌、食管腺癌、结肠癌等多种癌症的风险显著相关,这些数据强调了体质量管理在癌症预防中的重要性,并支持了体型指标作为癌症风险预测工具的有效性。此外,与体脂肪分布相关的指标,如全身脂肪量<sup>[35]</sup>、躯干脂肪量<sup>[36]</sup>、全身去脂体质量<sup>[37]</sup>和臀围<sup>[36]</sup>等,同样也与肝癌、乳腺癌等癌症发病风险存在相关性。

其次,这些指标之间的相互关系及其独立性也是选择的重要考虑因素。尽管一些指标如BMI、数种体脂肪分布相关等指标,在生物学上存在相关性,但它们在统计模型中表现出足够的独立性<sup>[38]</sup>,使得可以单独评估每一指标与胰腺癌风险的关联<sup>[39]</sup>。BMI通常被用来评估总体肥胖<sup>[40]</sup>,但不足以区分脂肪和非脂肪质量的比例,也不能准确反映脂肪分布,往往被人诟病。而体脂肪分布相关的指标,如躯干脂肪量,则是专门衡量躯干部位的脂肪量,与BMI不同,前者能更精确地指示中心性肥胖,目前已被研究<sup>[41]</sup>证实与多种癌症风险(包括胰腺癌)有较强关联,即便在BMI正常的情况下,高躯干脂肪量仍可能指示较高的癌症风险<sup>[41]</sup>。全身去脂体质量<sup>[42]</sup>和躯干去脂质量<sup>[43-44]</sup>指标评估的是身体中非脂肪组成部分的质量,有助于理解肌肉消耗与癌症进展之间的关系。基础代谢率是全身新陈代谢的指标,与个体代谢健康密切相关,同样有众多研究表明,代谢率的变化与癌症风险相关<sup>[45]</sup>,并且肥胖相关的代谢特征可能比肥胖本身更直接地与某些类型的癌症风险相关<sup>[46]</sup>,这种关系提示,肥胖的代谢影响可能是独立于体脂分布的癌症风险的重要预测因子<sup>[45]</sup>。本研究选取八种肥胖相关指标,对各指标的相互作用和协同效应进行探讨,也为理解它们如何共同影响胰腺癌风险提供了基础。

上述研究强调了体质量管理在癌症预防中的重要性,并支持了肥胖相关指标作为癌症风险预测工具的有效性。至此,本研究通过MR方法分析

八项肥胖相关指标与胰腺癌风险之间的潜在关系、寻找肥胖可能会增加胰腺癌发病风险的证据,而且这些结果均在无水平多效性、异质性和离群值的情况下获得的。除去全身水质量指标,其余7项指标的增加均与胰腺癌风险的增加呈正相关,其中,BMI、躯干脂肪量和臀围,这三者的 $\beta$ 值同向,是稳健结果。这些发现与现有文献一致,多项研究已经表明肥胖是胰腺肿瘤的重要风险因素<sup>[1]</sup>,与前人观察性研究不同的是,本研究则是从因果关系上对二者关系进行探讨。

早在2001年,Michaud等<sup>[47]</sup>报道称BMI $>30$  kg/m<sup>2</sup>的个体与BMI $<23$  kg/m<sup>2</sup>的个体相比,患胰腺癌的相对风险为1.72(95% CI=1.19~2.4)。Carreras-Torres等<sup>[48]</sup>指出,肥胖可通过多种机制增加癌症风险,包括激素失调、胰岛素抵抗和慢性炎症等。举例而言,在肥胖个体中,胰岛素抵抗和高胰岛素血症的出现,可通过激活胰岛素样生长因子1(IGF-1)信号通路,促进癌细胞的生长和繁殖。其次,肥胖通常伴随着慢性炎症,这种炎症状态通过促进促炎细胞因子的释放,为癌症的发展提供合适生长环境,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及抗凋亡能力增强。

此外,众多动物实验<sup>[49-50]</sup>表明高脂饮食通过促进肥胖或糖尿病的发生来影响胰腺癌发生<sup>[51]</sup>,具体而言,高脂饮食可以增加炎症、纤维化和上皮内瘤变(PanIN病变),同时通过增强环氧合酶2(COX2)激活的KRas信号传导<sup>[52]</sup>、有氧糖酵解<sup>[53-54]</sup>、Ras活性以及降低成纤维细胞生长因子的表达<sup>[55]</sup>,促进癌前病变向更具侵袭性的胰腺癌转变。Klein<sup>[1]</sup>进一步指出,BMI的增加与胰腺癌风险的增加有直接的因果关系,这无疑强调了控制肥胖对于预防胰腺癌的重要性。

这些研究机制结论为MR结果提供了生物学上的合理性。而在方法学层面,本研究也为相关领域提供了更有力的证据支持及全新见解。首先,此项MR研究涵盖了多种与肥胖相关指标,不仅局限于BMI,还包括了臀围、基础代谢率等八个方面,这为理解肥胖与胰腺癌风险的关系提供了更全面的视角。其次,研究采用了6种不同的MR方法来验证结果,增强了研究的稳健性和可信度。因为MR分析使用遗传变异作为工具变量,有效减少了混杂因素和反向因果问题的影响,相较于前人的观察性研究,MR分析的因果关系更具可信

度。此外，研究还强调了留一法和其他敏感度分析的重要性，并通过 $\beta$ 值一致性的筛选，得出3种肥胖相关指标作为稳健性结果。这些方法能够进一步确认结果的稳健性，确保研究结论不是由个别异常数据点所驱动。

在临床实践中，BMI、躯干脂肪量和臀围的测量简易程度、效用和成本各不相同，这对于将研究成果转化为实际的健康干预措施尤为重要。BMI作为最常用的肥胖评估工具<sup>[56]</sup>，其测量方法简单且成本低，非常适合在大规模健康筛查中使用，虽无法精确反映体脂分布和肌肉量，但在评估肥胖和相关健康风险方面仍具有重要价值。与BMI相比，虽然测量躯干脂肪量需要使用CT或MRI方式检测<sup>[57]</sup>，成本和操作复杂性较高，但它能为风险评估提供更详细的数据，可以更准确地指示中心性肥胖，并且与代谢综合征和多种癌症风险关联密切<sup>[57]</sup>。此外，臀围作为衡量下半身脂肪分布的指标<sup>[58-59]</sup>，其测量简单且成本低廉，为BMI和躯干脂肪量提供了补充信息，尤其有助于研究肥胖与性别差异<sup>[60]</sup>在癌症风险中的作用。通过定期测量这些指标，医生可能更早地识别处于高风险状态的个体，并采取预防措施。

尽管本研究使用了多种MR方法，增加了结果的稳健性，但仍存在一些局限性。首先，样本主要来自欧洲血统的个体，限制了结果在其他种族或地区的外推性。其次，使用的工具变量可能存在选择偏差，尽管本研究通过MR Egger和MR PRESSO等方法进行了多效性检验，仍有可能存在未被识别的多效性问题，影响因果关系的推断。尽管MR分析能够有效减少混杂因素的影响，但遗传工具变量的选择可能受到未知或未测量的混杂因素的干扰。例如，生活方式、环境因素及其他遗传变异可能与肥胖和胰腺癌的发生相关，而这些因素未必能完全排除。

为解决这些局限性，未来的研究应在增加样本量和种族多样性的基础上，进一步探索肥胖如何通过分子机制和生理通路影响胰腺癌的发病。此外，开展更长时间的随访研究，并结合更详细的生活方式和环境数据。将有助于理解肥胖与胰腺癌发病的时间动态。这些研究方式将有助于全面理解肥胖与胰腺癌之间的复杂关系，提供更具普遍性的科学依据。

综上所述，此项MR研究不仅在验证已知的生

物标记与胰腺癌风险之间的关系上做出了贡献——肥胖患胰腺癌的可能性更大，还在方法学上提出了创新，为未来的研究和临床应用提供了新的视角。这些结果不仅加深了对肥胖与胰腺癌关系的理解，也为进一步探索肥胖与其他相关疾病之间的联系提供了指导。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：严安负责撰写论文初稿，并进行数据分析；周剑宇、向伟和朱卫东负责收集并整理研究所需的数据资料；肖体君、高文哲和朱红伟负责核对数据分析结果与文中结论的一致性；伍美容负责论文撰写的指导和最终审校。

#### 参考文献

- [1] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7):493-502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.
- [3] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30974-0.
- [4] He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades [J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1):83-90. doi:10.1111/hpb.12078.
- [5] Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(3):790-800. doi:10.1002/1878-0261.12772.
- [6] Karra P, Winn M, Pauleck S, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: beyond obesity and metabolic syndrome[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2022, 30(7): 1323-1334. doi: 10.1002/oby.23444.
- [7] 毕馨文, 崔远捷, 陆秋娴, 等. 肠道菌群对高脂饮食诱导肥胖小鼠糖脂代谢紊乱的免疫调节作用[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(11): 1505-1512. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.11.007.
- [8] Bi XW, Cui YJ, Lu QX, et al. Immunomodulatory effects of intestinal flora on glucose and lipid metabolism disorders in high-fat diet induced obese mice[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2024, 40(11): 1505-1512. doi: 10.3969/j. issn. 1006-5725.2024.11.007.
- [8] Ruze R, Song JL, Yin XP, et al. Mechanisms of obesity- and

- diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):139. doi:10.1038/s41392-023-01376-w.
- [9] Kahn CR, Wang GX, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):3990-4000. doi:10.1172/JCI129187.
- [10] Kim DS, Scherer PE. Obesity, diabetes, and increased cancer progression[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(6): 799-812. doi:10.4093/dmj.2021.0077.
- [11] Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, et al. Cancer as a matter of fat: the crosstalk between adipose tissue and tumors[J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(5):374-384. doi:10.1016/j.trecan.2018.03.004.
- [12] 张皓翔, 张赛. PTPN1 调控肿瘤细胞脂质代谢与铁死亡的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):131-137. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015.
- Zhang HX, Zhang S. Research progress of PTPN1 in regulating Lipid metabolism and ferroptosis in cancer cells[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1):131-137. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.015.
- [13] Balaban S, Shearer RF, Lee LS, et al. Adipocyte lipolysis links obesity to breast cancer growth: adipocyte-derived fatty acids drive breast cancer cell proliferation and migration[J]. *Cancer Metab*, 2017, 5:1. doi:10.1186/s40170-016-0163-7.
- [14] Stolzenberg-Solomon RZ, Schairer C, Moore S, et al. Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(4): 1057-1065. doi:10.3945/ajcn.113.058123.
- [15] Naudin S, Viallon V, Hashim D, et al. Healthy lifestyle and the risk of pancreatic cancer in the EPIC study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(10):975-986. doi:10.1007/s10654-019-00559-6.
- [16] Wang SC, Liao JY. Epidemiologic Implication of the Association between Herpes Simplex Virus Infection and the Risk of Type 1 Diabetes Mellitus: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(13):7832. doi:10.3390/ijerph19137832.
- [17] Xiang K, Wang P, Xu ZW, et al. Causal effects of gut microbiome on systemic lupus erythematosus: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667097. doi:10.3389/fimmu.2021.667097.
- [18] Yang MY, Wan XJ, Zheng HS, et al. No evidence of a genetic causal relationship between ankylosing spondylitis and gut microbiota: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4):1057. doi:10.3390/nu15041057.
- [19] Burgess S, Thompson SG, Genetics Collaboration CRPCHD. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):755-764. doi:10.1093/ije/dyr036.
- [20] 吴楚文, 彭梦玲, 傅玉, 等. 老年人群癌症与心血管疾病因果关联的孟德尔随机化研究[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(23):5639-5643. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.23.003.
- Wu CW, Peng ML, Fu Y, et al. Mendel randomized study on the causal relationship between cancer and cardiovascular disease in the elderly[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(23):5639-5643. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.23.003.
- [21] Burgess S, Thompson SG. Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments[J]. *Stat Med*, 2011, 30(11):1312-1323. doi:10.1002/sim.4197.
- [22] Marini S, Merino J, Montgomery BE, et al. Mendelian randomization study of obesity and cerebrovascular disease[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(4):516-524. doi:10.1002/ana.25686.
- [23] Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3388-3403. doi:10.1093/eurheartj/ehab454.
- [24] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7):543-552. doi:10.1007/s10654-015-0011-z.
- [25] Khankari NK, Shu XO, Wen WQ, et al. Association between adult height and risk of colorectal, lung, and prostate cancer: results from meta-analyses of prospective studies and Mendelian randomization analyses[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(9):e1002118. doi:10.1371/journal.pmed.1002118.
- [26] Shi H, Zhao H, Zhang W, et al. COVID-19 is not a causal risk for miscarriage: evidence from a Mendelian randomization study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(2):333-341. doi:10.1007/s10815-022-02675-x.
- [27] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2):512-525. doi:10.1093/ije/dyv080.
- [28] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4):304-314. doi:10.1002/gepi.21965.
- [29] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6):1985-1998. doi:10.1093/ije/dyx102.
- [30] Zhao J, Ming JS, Hu XH, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics[J].

- Bioinformatics, 2020, 36(5): 1501–1508. doi: [10.1093/bioinformatics/btz749](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz749).
- [31] Yin Q, Zhu L. Does co-localization analysis reinforce the results of Mendelian randomization? [J]. *Brain*, 2024, 147(1): e7–e8. doi: [10.1093/brain/awad295](https://doi.org/10.1093/brain/awad295).
- [32] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. doi: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- [33] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081. doi: [10.1371/journal.pgen.1007081](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007081).
- [34] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612):569–578. doi:[10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X).
- [35] Pi S, Liu A, Zhu B, et al. Body composition and risk of liver cancer: a population-based prospective cohort study on gender difference[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1102722. doi: [10.3389/fnut.2023.1102722](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1102722).
- [36] Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZT, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *BMJ*, 2022, 376:e067516. doi:[10.1136/bmj-2021-067516](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067516).
- [37] Mili N, Paschou SA, Goulis DG, et al. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations[J]. *Endocrine*, 2021, 74(3): 478–497. doi: [10.1007/s12020-021-02884-x](https://doi.org/10.1007/s12020-021-02884-x).
- [38] Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, et al. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(6): 498–513. doi:[10.1093/nutrit/nuz078](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz078).
- [39] Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):10. doi:[10.1186/s12916-020-01877-3](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01877-3).
- [40] Kuang M, Sheng G, Hu C, et al. The value of combining the simple anthropometric obesity parameters, Body Mass Index (BMI) and a Body Shape Index (ABSI), to assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):104. doi: [10.1186/s12944-022-01717-8](https://doi.org/10.1186/s12944-022-01717-8).
- [41] Chen H, Yuan M, Quan X, et al. The relationship between central obesity and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of 7, 989, 315 women[J]. *Front Nutr*, 2023, 10:1236393. doi:[10.3389/fnut.2023.1236393](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1236393).
- [42] Harris BHL, Di Giovannantonio M, Zhang P, et al. New role of fat-free mass in cancer risk linked with genetic predisposition[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):7270. doi:[10.1038/s41598-024-54291-7](https://doi.org/10.1038/s41598-024-54291-7).
- [43] Arthur RS, Dannenberg AJ, Kim M, et al. The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(9): 1592–1605. doi: [10.1038/s41416-020-01210-y](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01210-y).
- [44] Kazemi M, Pierson RA, Parry SA, et al. Obesity, but not hyperandrogenism or insulin resistance, predicts skeletal muscle mass in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 45 observational studies[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(8):e13255. doi:[10.1111/obr.13255](https://doi.org/10.1111/obr.13255).
- [45] Kliemann N, Murphy N, Viallon V, et al. Predicted basal metabolic rate and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(3):648–661. doi: [10.1002/ijc.32753](https://doi.org/10.1002/ijc.32753).
- [46] Zhang H, Qiu J, Meng F, et al. Insight into the causality between basal metabolic rate and endometrial and ovarian cancers: analysis utilizing systematic Mendelian randomization and genetic association data from over 331, 000 UK biobank participants[J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(6):e13971. doi:[10.1111/eci.13971](https://doi.org/10.1111/eci.13971).
- [47] Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer[J]. *JAMA*, 2001, 286(8):921–929. doi:[10.1001/jama.286.8.921](https://doi.org/10.1001/jama.286.8.921).
- [48] Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(9):dix012. doi:[10.1093/jnci/dix012](https://doi.org/10.1093/jnci/dix012).
- [49] Hori M, Kitahashi T, Imai T, et al. Enhancement of carcinogenesis and fatty infiltration in the pancreas in N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine-treated hamsters by high-fat diet[J]. *Pancreas*, 2011, 40(8): 1234–1240. doi:[10.1097/MPA.0b013e318220e742](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318220e742).
- [50] Guo X, Li J, Tang R, et al. High Fat Diet Alters Gut Microbiota and the Expression of Paneth Cell-Antimicrobial Peptides Preceding Changes of Circulating Inflammatory Cytokines[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:9474896. doi:[10.1155/2017/9474896](https://doi.org/10.1155/2017/9474896).
- [51] 杨金收, 许瑞源, 王程程, 等. 胰腺癌的早期筛查与诊断策略[J]. *癌症*, 2023, 42(9): 453–472. doi: [10.20124/j.cnki.1000-467X.2023.09.001](https://doi.org/10.20124/j.cnki.1000-467X.2023.09.001).  
Yang JS, Xu RY, Wang CC, et al. Early screening and diagnosis strategy of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2023, 42(9):453–472. doi:[10.20124/j.cnki.1000-467X.2023.09.001](https://doi.org/10.20124/j.cnki.1000-467X.2023.09.001).
- [52] Philip B, Roland CL, Daniluk J, et al. A high-fat diet activates oncogenic Kras and COX2 to induce development of pancreatic

- ductal adenocarcinoma in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1449–1458. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.018.
- [53] Wang D, Bi Y, Hu L, et al. Obesogenic high-fat diet heightens aerobic glycolysis through hyperactivation of oncogenic KRAS[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 19. doi:10.1186/s12964-019-0333-7.
- [54] 宋慧芯. 高脂饮食对胰腺癌肿瘤微环境的影响及分子调控机制初探[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021. doi:10.27648/d.cnki.gzxhu.2021.000494.
- Song HX. Effect of high-fat diet on tumor microenvironment of pancreatic cancer and its molecular regulation mechanism[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021. doi:10.27648/d.cnki.gzxhu.2021.000494.
- [55] Luo YD, Yang YY, Liu MY, et al. Oncogenic KRAS reduces expression of FGF21 in acinar cells to promote pancreatic tumorigenesis in mice on a high-fat diet[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5):1413–1428. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.030.
- [56] 马小杰. 基于贝塔回归分析全身性肥胖和中心性肥胖对体脂率的影响[D]. 兰州: 兰州大学, doi:10.27204/d.cnki.glzhu.2023.004020.
- Ma XJ. The Effects of General Obesity and Central Obesity on Body Fat Rate Were Studied Based on Beta Regression[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2023. doi:10.27204/d.cnki.glzhu.2023.004020.
- [57] 周梦洁. 人体成分与代谢综合征的相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021. doi:10.27433/d.cnki.gxyku.2021.000752.
- Zhou MJ. Study on the correlation between human body composition and metabolic syndrome [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2021. doi:10.27433/d.cnki.gxyku.2021.000752.
- [58] 许姗姗, 仇丽霞, 柳雅立, 等. 中心性肥胖和肝癌的关系: 两样本孟德尔随机化分析[J]. *肝脏*, 2024, 29(4):387–390. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2024.04.012.
- Xu SS, Qiu LX, Liu YL, et al. The relationship between central obesity and hepatocellular carcinoma: a Mendelian randomization study[J]. *Chinese Hepatology*, 2024, 29(4):387–390. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2024.04.012.
- [59] Krakauer NY, Krakauer JC. Untangling waist circumference and hip circumference from body mass index with a body shape index, hip index, and anthropometric risk indicator[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(4):160–165. doi:10.1089/met.2017.0166.
- [60] Leslie WD. Estimating waist and hip circumference from routine clinical DXA[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(4): 582–587. doi:10.1016/j.jocd.2019.08.001.

( 本文编辑 熊杨)

**本文引用格式:**严安,周剑宇,向伟,等.肥胖与胰腺癌因果关系的双样本孟德尔随机化研究[J].*中国普通外科杂志*, 2024, 33(8):1287–1299. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010

**Cite this article as:** Yan A, Zhou JY, Xiang W, et al. Two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between obesity and pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(8):1287–1299. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010

## 本刊2025年各期重点内容安排

本刊2025年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- |     |                 |      |              |
|-----|-----------------|------|--------------|
| 第1期 | 肝脏外科临床与实验研究     | 第7期  | 肝脏肿瘤基础与临床研究  |
| 第2期 | 胆道外科临床与实验研究     | 第8期  | 胆道肿瘤基础与临床研究  |
| 第3期 | 胰腺外科临床与实验研究     | 第9期  | 胰腺肿瘤基础与临床研究  |
| 第4期 | 疝和腹壁外科临床与实验研究   | 第10期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究  |
| 第5期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 | 第11期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第6期 | 血管外科临床与实验研究     | 第12期 | 主动脉疾病基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部