

循环炎症蛋白及血浆代谢性状与卵巢过度刺激综合征风险的孟德尔随机化研究

蒋 艳¹ 姚 波^{1,2} (通讯作者)

1.贵州省兴仁市鲁础营回族乡卫生院（兴仁市鲁础营回族乡妇幼保健计划生育服务站） 贵州 兴仁 562309

2.遵义医科大学附属医院全科医学科 贵州 遵义 563000

【摘 要】：目的：采用两样本孟德尔随机化（MR）评价循环炎症蛋白、血浆代谢性状与卵巢过度刺激综合征（OHSS）风险的遗传关联，并探索候选炎症-代谢路径。方法：纳入 91 种循环炎症蛋白、1400 项血浆代谢性状及 OHSS GWAS（695 例病例、290 351 例对照）。以逆方差加权法（IVW）为主；炎症蛋白以 IVW $P < 0.05$ 探索性筛选，代谢性状行 Benjamini-Hochberg 错误发现率（FDR）校正；对候选蛋白开展反向 MR 及两步 MR。结果：筛出 8 种 IVW 名义显著的探索性候选炎症蛋白，S100-A12、CXCL9 和 MIP-1 α 呈风险方向，ST1A1、CST5、LIF-R、MMP-1 和 AXIN1 呈保护方向。FDR 校正后 46 项代谢性状与 OHSS 风险存在遗传关联，其中 29 项呈风险方向、17 项呈保护方向。反向 IVW 结果均 $P > 0.05$ 。16 条候选炎症-代谢路径的间接效应 95%CI 均跨 0；S100-A12-alpha-ketoglutarate/aspartate ratio-OHSS 链路间接效应为 0.0380（95%CI：-0.0557~0.132）。结论：部分炎症蛋白与 OHSS 呈探索性关联，46 项代谢性状获得 FDR 校正后的关联证据，尚无显著中介证据。

【关键词】：卵巢过度刺激综合征；循环炎症蛋白；血浆代谢性状；孟德尔随机化；中介分析

DOI:10.12417/2705-098X.26.19.025

OHSS 是控制性卵巢刺激后可能发生的严重医源性并发症，重症可出现腹水、血液浓缩及血栓栓塞等^[1]。炎症反应和代谢调控可能参与其个体易感性。2025 年女性生殖健康遗传图谱提供了较大规模 OHSS GWAS 资源^[2]；Zhao 等建立 91 种循环炎症蛋白 pQTL 数据^[3]，Chen 等构建覆盖 1091 种单一代谢物和 309 种代谢物比值的血浆代谢组遗传图谱^[4]。本研究整合上述数据开展两样本 MR，并探索候选炎症-代谢路径。

1 资料与方法

1.1 数据来源与工具变量

循环炎症蛋白 GWAS 来源于 Zhao 等研究，共 14 824 名欧洲祖源参与者^[3]；血浆代谢性状 GWAS 来源于 Chen 等研究，共 8 299 人、1400 项性状^[4]；OHSS 采用 GCST90454226，含 695 例病例和 290 351 例对照^[2]。以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 筛选 SNP，经 $r^2 < 0.001$ 、窗口 10 000 kb 去相关，F 统计量均 > 10 。

1.2 MR 及中介分析

IVW 为主要方法，辅以 MR-Egger、加权中位数和模式法；Cochran Q 及 MR-Egger 截距检验评价异质性和水平多效性。91 种炎症蛋白以 IVW $P < 0.05$ 作为探索性候选标准，不视为多重校正后的确认性发现；1400 项代谢性状主分析行 BH-FDR 校正，以 $P_{FDR} < 0.05$ 为显著。对 8 种候选蛋白行反向 MR。两步 MR 以乘积法估计间接效应及 95%CI，95%CI 不跨 0 时认为存在中介证据；中介比例仅用于描述。

2 结果

2.1 循环炎症蛋白与 OHSS

IVW 筛出 8 种名义显著的探索性候选蛋白（图 1）。S100-A12（OR=1.4621， $P=0.0293$ ）、CXCL9（OR=1.3947， $P=0.0412$ ）和 MIP-1 α （OR=1.3446， $P=0.0338$ ）呈风险方向；ST1A1、CST5、LIF-R、MMP-1 和 AXIN1 呈保护方向，其中 AXIN1 OR=0.5233（ $P=0.0166$ ）。

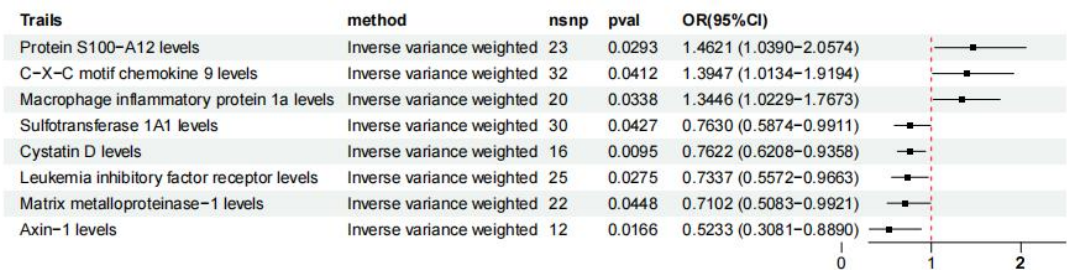


图 1 循环炎症蛋白与 OHSS 风险的 IVW 结果

2.2 血浆代谢性状与 OHSS

FDR 校正后 46 项代谢性状与 OHSS 风险存在遗传关联，其中 29 项呈风险方向、17 项呈保护方向（图 2）。X-22776（OR=1.6830）、N-lactoyl phenylalanine（OR=1.6717）和

spermidine/ornithine ratio（OR=1.5791）风险方向较突出；margarate（17:0）（OR=0.6621）、AMP/glutamate ratio（OR=0.6791）及 alpha-ketoglutarate/aspartate ratio（OR=0.6974）呈保护方向。另有多个胆红素及胆红素降解相关性状呈方向一致的风险关联。

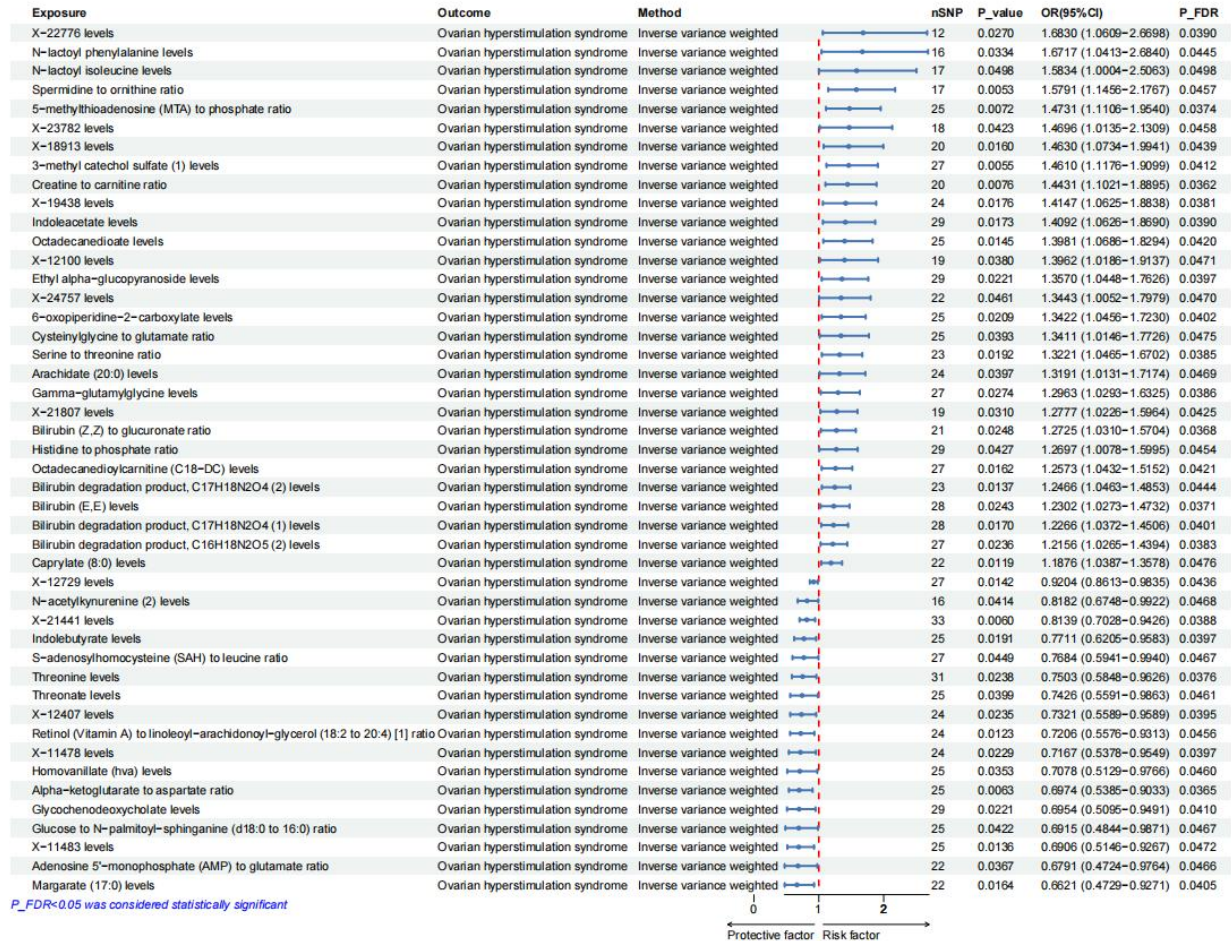


图 2 FDR 校正后显著血浆代谢性状与 OHSS 风险的 IVW 结果

2.3 反向 MR 及两步 MR

OHSS 对 8 种候选炎症蛋白的反向 IVW 结果均 $P>0.05$ 。两步 MR 筛得 16 条名义显著候选路径，间接效应 95%CI 均跨 0。S100-A12 升高与 alpha-ketoglutarate/aspartate ratio 降低相关（OR=0.9000， $P=0.0173$ ），而该比值与 OHSS 风险呈保护关联；其间接效应为 0.0380（95%CI: -0.0557~0.132），描述性中介比例 10.4%，未达到统计学显著。

3 讨论

本研究从炎症蛋白和血浆代谢性状两个层面评价 OHSS 遗传易感性。8 种炎症蛋白仅达到探索性名义显著，而 46 项代谢性状经 FDR 校正后仍有证据支持；所有候选炎症-代谢路径均未获得显著中介证据。

S100-A12 又称 EN-RAGE，可与 RAGE 相互作用并参与炎

症反应^[8]，但目前缺乏 OHSS 直接临床证据。LIF-R 呈保护方向，LIF/LIF-R 系统参与卵泡发育和类固醇生成^[9]。代谢结果涉及氨基酸、能量和脂质代谢，并出现多个胆红素相关方向一致信号。既往 OHSS 卵泡液代谢组及脂质组亦观察到代谢谱改变^[5-7]，但局部代谢变化不能直接等同于遗传预测的血浆效应，相关信号仍需验证。

S100-A12 与 alpha-ketoglutarate/aspartate ratio 构成方向一致的候选链路。 α -酮戊二酸参与三羧酸循环和免疫代谢调控^[10]，但该指标为两种代谢物的比值，不能解释为 α -酮戊二酸绝对水平变化；且间接效应 95%CI 跨 0，因此不能认定存在中介作用。

本研究利用公开 GWAS 和 MR 降低混杂及反向因果影响，并对 1400 项代谢性状进行 FDR 控制。局限性包括 OHSS 病例仅 695 例；人群主要为欧洲祖源；炎症蛋白仅以名义 P 值探索

性筛选；部分 X 代谢物结构未明，代谢物比值不能直接拆解为单一代谢物变化；血浆代谢不能完全反映卵巢局部微环境；中介结果均未达显著。

综上所述，部分循环炎症蛋白与 OHSS 存在探索性遗传关联，46 项血浆代谢性状获得 FDR 校正后的关联证据。S100-A12- α -ketoglutarate/aspartate ratio-OHSS 可作为候选路径，但尚无显著中介证据。

参考文献：

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline[J]. Fertil Steril, 2024, 121(2): 230-245.
- [2] Pujol Gualdo N, Džigurski J, Rukins V, et al. Atlas of genetic and phenotypic associations across 42 female reproductive health diagnoses[J]. Nat Med, 2025, 31: 1626-1634.
- [3] Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9): 1540-1551.
- [4] Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. Nat Genet, 2023, 55(1): 44-53.
- [5] Sun Y, Hao L, Han W, et al. Intrafollicular fluid metabolic abnormalities in relation to ovarian hyperstimulation syndrome: follicular fluid metabolomics via gas chromatography-mass spectrometry[J]. Clin Chim Acta, 2023, 538: 189-202.
- [6] Wu Z, Fang L, Liu B, et al. Biomarkers identification in follicular fluid of women with OHSS by using UPLC-MS method[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1131771.
- [7] Gao Y, Li J, Fan S, et al. Lipid analysis of follicular fluids by UHPLC-ESI-HRMS discovers potential biomarkers for ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 895116.
- [8] Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation?[J]. Amino Acids, 2009, 36(3): 381-389.
- [9] Peña S, Rubio M, Vargas C, et al. Participation of leukaemia inhibitory factor in follicular development and steroidogenesis in rat ovaries[J]. J Endocrinol, 2023, 258(1): e220255.
- [10] Liu PS, Wang H, Li X, et al. α -Ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. Nat Immunol, 2017, 18(9): 985-994.