

分泌型卷曲蛋白 5 与心房颤动之间因果关联的孟德尔随机化研究

刘 慧 张郁青 陶 琴 孔凡玲 史培青 蒋 昆

南京市江宁医院心血管内科, 江苏南京 211100

[摘要] 目的 通过孟德尔随机化(MR)分析方法探讨分泌型卷曲蛋白 5(SFRP5)与心房颤动(AF)的因果关系。方法 本研究采用 MR 方法,利用 GWAS 数据,暴露因素为 SFRP5,结局指标为 AF,筛选与 SFRP5 水平显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量。采用的主要统计方法是逆方差加权法(IVW),同时以简单中位数法、加权中位数法、简单模式法及加权模式法分析作为补充,采用 Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归法的截距项、MR-PRESSO 全局检验、留一法分析验证结果的稳健性,通过 Steiger 方向性检验,以判断方向是否正确。结果 IVW 分析结果显示,SFRP5 水平降低与 AF 风险升高存在因果关系($OR=0.902, 95\%CI:0.880 \sim 0.925, P=2.88E-16$),简单中位数法、加权中位数法、简单模式法及加权模式法支持以上结果。IVW 分析:Cochran's $Q=7.14, P=0.890$, MR-Egger 回归法:Cochran's $Q=3.85, P=0.990$, 两种方法提示无异质性 ($P>0.05$);MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 全局检验,提示无水平多效性($P>0.05$)。通过绘制漏斗图显示,纳入的 SNPs 的分布基本均匀,左右相对对称,提示偏倚程度较小,结果稳健;留一法显示单个 SNP 不会对结果造成明显影响;Steiger 方向性检验提示方向正确($R^2_{SFRP5} > R^2_{AF}, P < 0.05$),验证了此次结果的可靠性。结论 SFRP5 与 AF 呈负向因果关联,SFRP5 水平降低与 AF 风险增加相关,SFRP5 可能是 AF 防治的新靶点,但其具体机制仍需进一步研究。

[关键词] 心房颤动;分泌型卷曲蛋白 5;孟德尔随机化分析

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2025)11(c)-0080-05

DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2025.33.15

Mendelian randomization study on the causal association between secreted frizzled-related protein 5 and atrial fibrillation

LIU Hui ZHANG Yuqing TAO Qin KONG Fanling SHI Peiqing JIANG Kun

Department of Cardiovascular Medicine, Nanjing Jiangning Hospital, Jiangsu Province, Nanjing 211100, China

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) and atrial fibrillation (AF) using Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** An MR approach was employed to utilize GWAS data, with SFRP5 as the exposure factor and AF as the outcome indicator. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with SFRP5 levels were selected as instrumental variables. Inverse variance weighted (IVW) served as the primary analytical approach, supplemented with simple median, weighted median, simple mode, and weighted mode methods. The robustness of the findings was assessed using Cochran's Q test, the intercept of MR-Egger regression method, the MR-PRESSO global test, and the leave-one-out analysis. Steiger directionality test was applied to determine the correct causal direction. **Results** The IVW analysis results showed that there was a causal relationship between the decreased level of SFRP5 and the increased risk of AF ($OR=0.902, 95\%CI: 0.880-0.925, P=2.88E-16$). The simple median, weighted median, simple mode, and weighted mode methods supported the above results. IVW analysis: Cochran's $Q=7.14, P=0.890$; MR-Egger regression method: Cochran's $Q=3.85, P=0.990$. Both methods suggested no heterogeneity ($P>0.05$); the MR-Egger intercept method and the MR-PRESSO global test indicated no horizontal pleiotropy ($P>0.05$). The funnel plot was drawn to show that the distribution of the included SNPs was basically uniform and relatively symmetrical on both sides, suggesting a small degree of bias and a robust result. The leave-one-out analysis showed that a single SNP would not have a significant impact on the result. The Steiger directionality test indicated that the direction was correct ($R^2_{SFRP5} > R^2_{AF}, P < 0.05$), verifying the reliability of this result. **Conclusion** SFRP5 is negatively associated with AF in a causal manner, where decreased SFRP5 levels are linked to an increased risk of AF. SFRP5 may represent a novel target for

[基金项目] 南京市江宁区科技发展计划项目(2020SHSY 0114)。AF prevention and treatment, although its precise mechanisms require further investigation.

[作者简介] 刘慧(1990.8-),女,硕士;研究方向:脂质代谢与心血管疾病。

[Key words] Atrial fibrillation; Secreted frizzled-related protein 5; Mendelian random analysis

心房颤动(atrial fibrillation, AF)和心房扑动(atrial flutter, AFL)是常见的快速性心律失常,可导致严重的并发症,包括心力衰竭和中风,严重影响患者的身心健康和生活质量^[1-2]。1990—2019年,全球 AF 患病率翻了一番,2019 年达到 5 970 万例^[3]。Cheng 等^[4]的研究结果显示,AF/AFL 的患病率在 31 年内增加了 1.37 倍,发病率增加了 1.24 倍。在美国,由于人口老龄化,预计到 2050 年 AF/AFL 将增加到 800 多万人^[5]。在欧洲,预计到 2060 年,患病人数将从 880 万激增到 1 800 万,这给患者和社会带来沉重的负担^[6]。基于 AF 对全球公共卫生产生渐进和重大影响,未来仍需要做出更多努力来改善 AF 的预防和医疗保健。

近年来研究发现,肥胖,特别是中心性肥胖,通过增加心包脂肪和心外膜脂肪组织厚度,产生慢性炎症状态,分泌多种脂肪因子,导致促炎性与抗炎性脂肪因子血清浓度失调并间接促进 AF 的发生^[7]。分泌型卷曲相关蛋白 5(secreted frizzled-related protein 5, SFRP5)是 Ouchi 等^[8]于 2010 年发现的一种新型抗炎脂肪细胞因子,主要由白色脂肪组织分泌。SFRP5 是 Wnt 信号通路中的关键调节因子,通过抑制 WNT/JNK 信号通路,发挥抗炎、抗氧化和抗纤维化的作用,这在心血管疾病的发生和发展中发挥重要作用^[9]。但是 SFRP5 与 AF 的关系尚未明确,故本研究旨在通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析,阐明 SFRP5 与 AF 之间潜在因果关系。MR 是一种基于遗传变异的因果推断方法,利用遗传变异筛选出与结局显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)来评估暴露因素与结局之间的因果关系^[10]。与传统的随机对照试验比较,MR 可以帮助减轻混杂因素并降低反向因果偏差的风险,从而提供更有力的因果关系证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过 IEU OpenGWAS 数据库(<http://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets>),获取暴露因素 SFRP5 和结局指标 AF 的 GWAS 数据。SFRP5 对应的 ENSEMBLID 为 eqtla-ENSG00000120057,纳入样本数量 14 263 个,SNPs 数量为 17 416 个,纳入人群为欧洲人群。AF 对应的 traitID 为 ebi-a-GCST006414,纳入样本数量 1 030 836 个,其中 AF 组 60 620 例,健康对照组 970 216 例,SNPs 数量为 33 519 037 个,纳入人群同样为欧洲人群。本研究数据均来源于 2018 年公开发表的 GAWS 数据,因此不需要额外的知情同意和伦理审批。

1.2 IVs 筛选

通过 R 包 TwoSampleMR 中的 extract_instruments 进行暴露因素的读取和工具变量的筛选。筛选条件:

设置 $P < 5 \times 10^{-8}$ 初步筛选出与 SFRP5 显著相关的 SNP;使用 clump=TRUE, $r^2=0.001$, kb=10, 去掉存在连锁不平衡的 SNP;为避免弱工具变量的偏倚,计算每个 SNP 的 F 统计量, $F=R^2(N-2)/(1-R^2)$, 其中, R^2 表示 IVs 解释的暴露方差, N 为样本量, $R^2=\beta^2/(\beta^2+N \times S.E.^2)$, β 为与表型关联的等位基因效应值, $S.E.$ 为 β 的标准误差, $F < 10$ 的弱 IVs 将被剔除, 为了避免等位基因方向模糊性导致的效应方向误判, 剔除其中不能判断方向的回文 SNP^[11]。

1.3 MR 分析

本研究使用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、简单中位数法、加权中位数法、简单模型法和加权模型法 5 种方法来进行 MR 分析, 以探索 SFRP5 对 AF 患病风险的因果关联。其中结果主要参考 IVW 分析结果, $P < 0.05$ 认为存在因果关联, 根据异质性检验的 Cochran's Q 的评估结果, 存在异质性则使用随机效应 IVW, 不存在异质性则使用固定效应 IVW^[12]。

1.4 异质性与敏感性分析

采用 Cochran's Q 检验和漏斗图来评估 SNP 间的异质性, 其中异质性检验分为 IVW 和 MR-Egger 回归法两种, 当 $P > 0.05$ 则认为结果不存在显著异质性, 反之则认为结果存在异质性^[13]。MR-Egger 回归法用于评估多效性, 回归时需要考虑截距项的存在, 若该截距项和 0 非常接近, 提示不存在水平多效性^[14]。MR-PRESSO 全局检验用于检验水平多效性, 采用留一法进行敏感性分析, 将 IVs 逐个剔除后, 判断剩下的 IVs 对结局的稳定性, 通过 Steiger 方向性检验, 来判断研究方向是否正确^[15-16]。

1.5 统计学方法

使用 R 软件 4.3.1 版和“TwoSampleMR”的 R 包进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IVs 筛选

从 IEU OpenGWAS 数据库获取 SFRP5 的 GWAS 数据, 按照筛选标准, 去掉存在连锁不平衡的 IVs 及回文变量, 最终纳入 14 个 SFRP5 的 SNPs 作为 IVs, 用于 MR 分析。对所有 IVs 进行 F 统计量计算, 全部 F 统计量 > 10 , 不存在弱 IVs。

2.2 SFRP5 和 AF 的 MR 分析

使用 R 包 TwoSampleMR 的 MR 函数结合 5 种方法来进行 MR 分析, 结果显示 IVW(OR=0.902, 95%CI: 0.880 ~ 0.925, $P=2.88E-16$)、加权中位数法(OR=0.915, 95%CI: 0.876 ~ 0.957, $P=8.55E-05$)、简单中位数法(OR=0.905, 95%CI: 0.865 ~ 0.947, $P=1.50E-05$)、加权模型法(OR=0.922, 95%CI: 0.866 ~ 0.982, $P=0.026$)、简单模

型法(OR=0.913,95%CI:0.848 ~ 0.983, $P=0.031$)差异有统计学意义($P<0.05$)。基于固定效应 IVW 分析显示 SFRP5 与 AF 结局存在显著的负向因果关联,AF 患病风险随着 SFRP5 水平的降低而增加,见表 1、图 1。

通过绘制森林图,对各暴露因素的 SNP 位点对结局的诊断效能进行分析判断, >0 则提示该 SNP 位点与结局是正向的关系, <0 提示该 SNP 位点与结局是负向的关系。使用 IVW 的方法对 SNP 的整体诊断效能

表 1 不同方法分析 SFRP5 与 AF 的关系

方法	数量 SNPs(个)	B	S.E.	OR 值(95%CI)	P 值
简单中位数法	14	-0.10	0.023	0.905(0.865 ~ 0.947)	1.50E-05
加权中位数法	14	-0.09	0.022	0.915(0.876 ~ 0.957)	8.55E-05
IVW	14	-0.10	0.012	0.902(0.880 ~ 0.925)	2.88E-16
简单模型法	14	-0.09	0.037	0.913(0.848 ~ 0.983)	0.031
加权模型法	14	-0.08	0.032	0.922(0.866 ~ 0.982)	0.026

注 SFRP5:分泌型卷曲相关蛋白 5;AF:心房颤动;IVW:逆方差加权法;SNP:单核苷酸多态性。

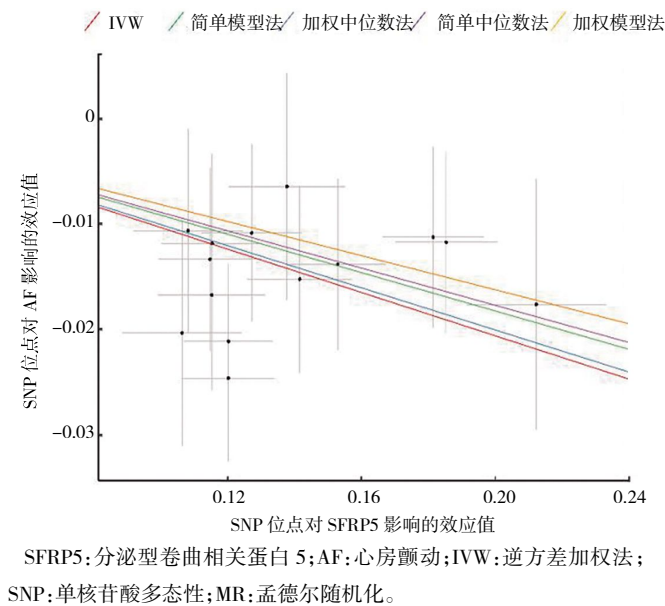


图 1 SFRP5 与 AF 的 MR 分析散点图

进行评价(红点和红线),从结果看,SFRP5 对 AF 结局有负向效能(红点位置 <0)。见图 2。

2.3 异质性与敏感性分析

IVW 分析显示,Cochran's $Q=7.14,P=0.890$;MR-Egger 回归法分析显示,Cochran's $Q=3.85,P=0.990$,两种方法 P 均 >0.05 ,表面纳入的 SNPs 间不存在异质性。使用 MR-Egger 截距法进行多效性分析,结果显示 Egger-intercept= $-0.0021,P=0.095$,提示不存在水平多效性。使用 MR-PRESSO 全局检验,结果显示 $RSS_{obs}=8.401,P=0.890$,进一步确认无显著的全局水平多效性。通过绘制漏斗图显示,纳入的 SNP 的分布基本均匀,左右相对对称,提示偏倚程度较小,结果稳健,见图 3。留一法检验发现,将 SNP 逐个剔除后,结果显示暴露因素的检验结果在 0 的一侧,未出现某 1 个结局过于敏感的 SNP 位点,提示结果稳定,见图 4。此外,Steiger 方向性检验表明方向正确($R^2_{SFRP5} > R^2_{AF}, P < 0.05$),提示了此次结果的可靠性,验证了 SFRP5 对心房颤动的因果影响。

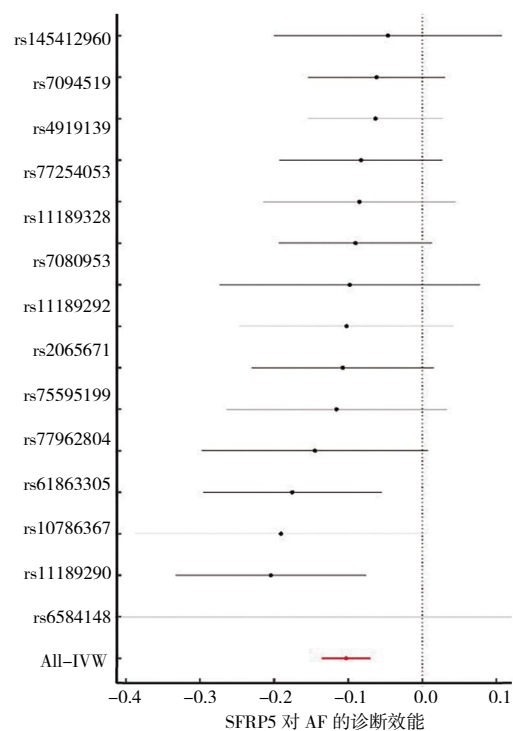


图 2 SFRP5 对 AF 的诊断效能森林图(IVW)

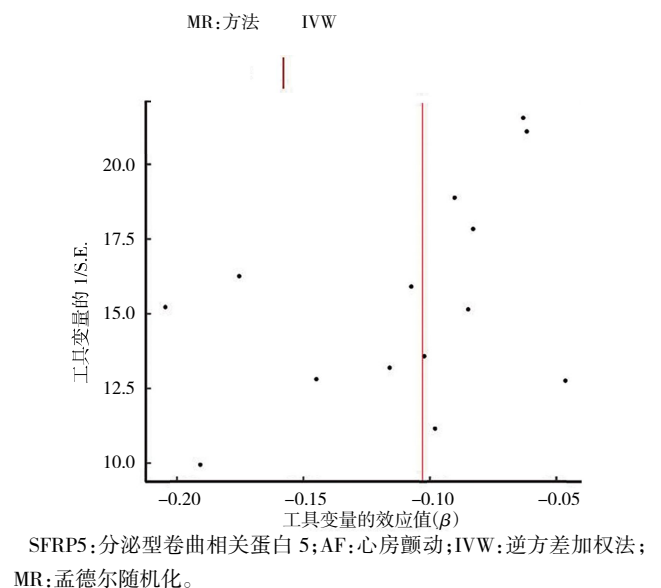


图 3 SFRP5 与 AF 的 MR 分析漏斗图

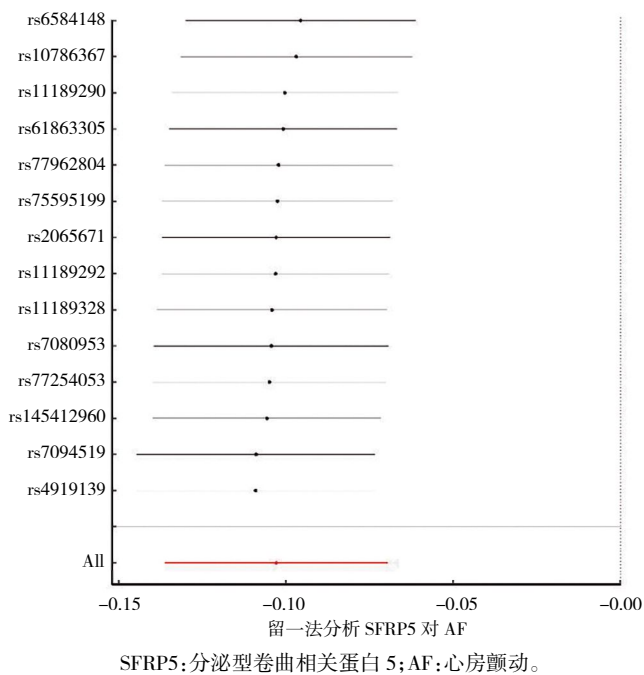


图 4 留一法分析

3 讨论

本研究通过 MR 分析发现了 SFRP5 对 AF 存在显著的因果效应，且存在负向关联。同时 IVW 与 MR-Egger 回归法均证实了 SNP 间不存在异质性，MR-Egger 截距法及 MR-PRESSO 全局检验发现不存在水平多效性。通过绘制漏斗图发现纳入的 SNP 的分布基本均匀，左右相对对称，提示该研究符合孟德尔第二定律，留一法检验未发现某一个结局过于敏感的 SNP 位点，研究结果稳定，Steiger 方向性检验提示研究方向正确，研究结果可靠。

AF 是临床中常见的心律失常，其发病率随年龄的增长而增高，而超重和肥胖与 AF 风险增加相关^[17]。然而研究数据表明，这种联系可能是因为功能异常的脂肪组织分泌的脂肪因子造成的，比如抵抗素、脂联素、网膜素^[18-20]。其中血清抵抗素水平升高与较高的 AF 发生率显著相关，且与导管消融后 AF 复发之间存在独立且有统计学意义的相关性^[19,21]。脂联素是一种抗炎、抗动脉粥样硬化与胰岛素增敏的脂肪因子，其水平的降低与 AF 的发展有关^[22]。Tao 等^[20]研究发现，AF 患者的血清网膜素 -1 浓度明显降低，且血清网膜素 -1 浓度与 AF 患者左心房直径呈负相关。

有研究发现 SFRP5 是一种新型的抗炎性脂肪因子，与糖脂代谢和肥胖密切相关，与瘦者比较，肥胖患者或超重者循环 SFRP5 水平明显降低，减重后 SFRP5 水平会升高^[8,23]。近年来越来越多的研究表明 SFRP5 与心血管疾病密切相关，有研究指出血清 SFRP5 水平随冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的冠

脉病变严重程度和复杂程度的增加而显著降低，在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的急性期测得的高血清 SFRP5 水平与促进初次经皮冠脉介入术后早期心肌恢复显著相关，SFRP5 过表达可抑制缺血性损伤，降低心脏破裂风险，改善心肌梗死后心脏重构，这与 SFRP5 可减轻缺氧诱导的线粒体功能障碍密切相关^[24-26]。此外，SFRP5 重组蛋白可以显著改善心力衰竭小鼠左心室收缩功能和舒张功能，使心肌组织病理结构得到改善，其作用机制可能与抑制 Wnt5a/JNK 信号通路的激活，减少氧化应激和炎症反应有关^[27]。但关于 SFRP5 是否与 AF 相关目前尚不确定。

本研究通过 MR 分析，揭示了 SFRP5 与 AF 之间的反向因果关系，提示低 SFRP5 水平可能增加 AF 发病的风险。这可能与机体代谢紊乱，SFRP5 水平降低，导致抗炎、抗氧化应激等保护作用减弱有关，但具体机制仍需进一步研究。本研究的创新点基于 SNPs 为 IVs 进行了 MR 分析，传统的随机对照试验相比消除了混杂因素的影响，研究中不存在水平多效性和反向因果，并采用 5 种方法进行分析，结果方向一致，具有一定的可靠性。不足之处在于此次 MR 分析的 GWAS 数据均来自同一时期的欧洲人群，多种 MR 敏感性分析验证了结果的稳健性，但是其他种族（如非洲裔）的普适性尚不明确，未来仍需要前瞻性队列研究来进一步验证。

综上所述，SFRP5 与 AF 呈负向因果关联，可能是预防和治疗 AF 的一个新靶点，SFRP5 水平的检测有望识别早期的高危人群，并通过合理控制饮食、积极管理体重来降低 AF 的患病风险，改善患者的整体健康状况和生存质量。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] CHOI S E, SAGRIS D, HILL A, *et al.* Atrial fibrillation and stroke [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2023, 21(1): 35-56.
- [2] SHALABY A A. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: A Wicked Alliance About to Unravel [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2022, 8(11): 1367-1368.
- [3] DONG X J, WANG B B, HOU F F, *et al.* Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019 [J]. *Europace*, 2023, 25(3): 793-803.
- [4] CHENG S H J, HAN Y, HAN S, *et al.* Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021 [J]. *Europace*, 2024, 26(7): 195.
- [5] NACCARELLI G V, VARKER H, LIN J, *et al.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(11): 1534-1539.

- [6] KRIJTHE B P, KUNST A, BENJAMIN E J, *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35):2746–2751.
- [7] DELA CHESNAYE E, REVILLA-MONSALVE C, RODRIGUEZ-DIEZ G. The association between adipokines dysregulation and the occurrence of atrial fibrillation and obese patients, is it relevant? [J]. *Arch Cardiol Mex*, 2024, 95(1):49–54.
- [8] OUCHI N, HIGUCHI A, OHASHI K, *et al.* Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity [J]. *Science*, 2010, 329(5990):454–457.
- [9] SONG Y, MA Y, ZHANG K, *et al.* Secreted frizzled-related protein 5: A promising therapeutic target for metabolic diseases *via* regulation of Wnt signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 677:70–76.
- [10] BURGESS S, THOMPSON S G. CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):755–764.
- [11] BURGESS S, THOMPSON S G. Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments [J]. *Stat Med*, 2011, 30(11):1312–1323.
- [12] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7):658–665.
- [13] GRECO M F, MINELLI C, SHEEHAN N A, *et al.* Detecting Pleiotropy in Mendelian Randomisation Studies With Summary Data and a Continuous Outcome [J]. *Stat Med*, 2015, 34(21):2926–2940.
- [14] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5):377–389.
- [15] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [16] LUO J, XU Z, NOORDAM R, *et al.* Depression and Inflammatory Bowel Disease: A Bidirectional Two-sample Mendelian Randomization Study [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(4):633–642.
- [17] SAGRIS M, VARDAS E P, THEOFILIS P, *et al.* Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):6.
- [18] GUO Y, LIU L, WANG J. Adiponectin and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6):BSR20182284
- [19] CHANG T Y, HSIAO Y W, GUO S M, *et al.* Resistin as a Biomarker for the Prediction of Left Atrial Substrate and Recurrence in Patients with Drug-Refractory Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation [J]. *Int Heart J*, 2020, 61(3):517–523.
- [20] TAO S, HUANG Y Q, CAI A P, *et al.* Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:4749–4754.
- [21] ERMAKOV S, AZARBAL F, STEFANICK M L, *et al.* The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women [J]. *Heart*, 2016, 102(17):1354–1362.
- [22] RAFAQAT S, SHARIF S, MAJEED M, *et al.* Association of adiponectin gene expression with atrial fibrillation in a Pakistani populace [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22589.
- [23] KOUTAKI D, MICHOS A, BACOPOULOU F, *et al.* The Emerging Role of Sfrp5 and Wnt5a in the Pathogenesis of Obesity: Implications for a Healthy Diet and Lifestyle [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7):2459.
- [24] JIA L, SHANG S, YANG Y, *et al.* The synergy of serum SFRP5 levels and the TyG index in predicting coronary artery disease and prognosing major adverse cardiovascular events [J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1):194.
- [25] DU Y, ZHAO Y, ZHU Y, *et al.* High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(10):868–878.
- [26] HUANG X, YAN Y, ZHENG W, *et al.* Secreted Frizzled-Related Protein 5 Protects Against Cardiac Rupture and Improves Cardiac Function Through Inhibiting Mitochondrial Dysfunction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:682409.
- [27] HONG P, WANG L, WANG H, *et al.* Effect of Secreted Frizzled-Related Protein 5 in Mice with Heart Failure [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1606212.

(收稿日期:2025-07-14)

(修回日期:2025-09-09)