

阿司匹林与细菌性肺炎风险的因果关系： 来自欧洲人群的全基因组关联研究大数据分析



李泽荣¹, 樊 斌¹, 邱 放¹, 杨 明¹, 乔文梅²

1. 深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院药学部 (广东深圳 518035)

2. 深圳市第三人民医院/南方科技大学第二附属医院药学部 (广东深圳 518112)

【摘要】目的 通过两样本孟德尔随机化 (MR) 方法来探索阿司匹林治疗与细菌性肺炎发病风险之间的遗传因果关系。**方法** 从公开可用的欧洲人群全基因组关联研究数据库中分别获取与阿司匹林治疗及细菌性肺炎密切相关的遗传数据集, 通过 8 种方法 (IVW、MR egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode、MR-RAPS、cML-MA、ConMix) 进行 MR 分析。MR 分析结果的异质性、敏感性和多效性分别通过 Cochran's Q 检验、MR-Egger 截距检验、MR-PRESSO 法和留一法进行评估。C 反应蛋白、缺血性心脏病、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇、血压/高血压病和糖尿病作为混杂因素被纳入分析。**结果** MR 分析的 IVW 结果表明, 遗传预测的阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险之间存在负向因果关系 [$OR=0.073$, 95%CI (0.021, 0.251), $P=3.35 \times 10^{-5}$]。在阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险的 MR 分析中, Cochran's Q 检验提示该分析结果无异质性; MR-PRESSO 分析和 MR-Egger 截距检验提示结果无水平多效性; leave-one-out 法提示结果稳健性良好。剔除混杂因素后再次分析得出的因果关联仍然支持该结果。**结论** 该 MR 研究支持阿司匹林治疗对细菌性肺炎风险的保护作用的结论, 然而, 未来将需要更多的基础和临床研究来进一步验证。

【关键词】 阿司匹林; 细菌性肺炎; 孟德尔随机化; 因果推断

【中图分类号】 R979.9

【文献标识码】 A

Causal relationship between aspirin and the risk of bacterial pneumonia: big data analysis of the genome-wide association study from European populations

LI Zerong¹, FAN Bin¹, QIU Fang¹, YANG Ming¹, QIAO Wenmei²

1. Department of Pharmacy, Shenzhen University First Affiliated Hospital, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong Province, China

Corresponding author: QIAO Wenmei, Email: wwenmeiqiao@163.com

【Abstract】Objective To explore the genetic causal relationship between aspirin treatment and the risk of bacterial pneumonia through two sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods** Genetic datasets closely related to aspirin treatment and bacterial pneumonia were obtained from publicly available European genome-wide association study databases, and MR analysis was

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412075

基金项目: 国家自然科学基金 (82200300); 广东省医院药学研究基金 (复星基金) (2024A02018); 广东省医院药学科呼吸用药专项研究基金 (2024EKHX07); 广东省药学会科学研究基金-ERAS 患者管理体系构建专项 (2024ERAS16); 广东省临床用药研究基金 (临床治疗精准用药专项) (2023JZ12)

通信作者: 乔文梅, 硕士, 主管药师, Email: wwenmeiqiao@163.com

<https://yxqy.whznhmedj.com>

conducted using eight MR analysis methods (IVW, MR egger, Weighted median, Simple mode, Weighted mode, MR-RAPS, cML-MA, ConMix). The heterogeneity, sensitivity, and pleiotropy of MR analysis results were evaluated using Cochran's Q test, MR Egger intercept test, MR-PRESSO method and leave-one-out method, respectively. C-reactive protein, ischemic heart disease, body mass index, low density lipoprotein cholesterol, blood pressure/hypertension, and diabetes mellitus were included in the analysis as confounders. **Results** The IVW results of MR analysis showed that there was a negative causal relationship between genetically predicted aspirin treatment and bacterial pneumonia [OR=0.073, 95%CI(0.021, 0.251), $P=3.35\times 10^{-5}$]. After analyzing the relationship between aspirin treatment and the risk of bacterial pneumonia using MR methods, Cochran's Q test showed no heterogeneity in the analysis results, the MR-PRESSO analysis and MR-Egger intercept test indicated no horizontal pleiotropy in the results, the leave-one-out method indicated good robustness of the results. The causal associations derived from the reanalysis after excluding the confounders still support this result. **Conclusion** This MR analysis supports that aspirin has protective effects against bacterial pneumonia. However, more basic and clinical research will be needed to support the findings in the future.

【Keywords】 Aspirin; Bacterial pneumonia; Mendelian randomization; Causal inference

肺炎通常是由病原微生物（如细菌、病毒或真菌等）引起的，多发于终末气道、肺泡或间质等部位的炎症^[1]。据研究报道，肺炎大约影响全球 7% 的人口，每年约 400 万人因患肺炎而死亡^[2]。其中较为常见的肺炎类型是由细菌（通常是肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌）引起的细菌性肺炎。尽管对于细菌性肺炎在病因和预防方面已有较为明确的认知，但其在世界范围内仍然威胁着人类的健康，是重大的全球卫生问题^[3]。

在细菌性肺炎中，感染的肺组织会释放趋化因子，吸引中性粒细胞到达感染部位，中性粒细胞通过吞噬和消化吸附在细胞表面的细菌清除病原体，同时还会通过呼吸爆发作用产生氧自由基，释放多种炎症介质，如白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-8等介质，可以吸引炎性细胞浸润，促进炎症反应^[4]。阿司匹林作为环氧合酶（cyclooxygenase, COX）抑制剂，可对 COX 进行乙酰化修饰，抑制前列腺素和血栓素的产生，发挥抗炎作用。最新研究证明，阿司匹林通过多种机制限制炎症性肠癌的发展，如降低原癌基因表达，增加特异性促炎症消退介质（包括脂氧素 A4 和消退素 D1 等的水平）的表达，或直接调节巨噬细胞的表型和功能，将其重编程为保护性表型，减少巨噬细胞和结肠粘膜 CD8⁺ T 细胞免疫抑制受体程序性死亡受体 1 的表达^[5]。这些均提示阿司匹林可能对细菌性肺炎有潜在作用。有回顾性预后研究表明，阿司匹林的早期应用可降低细

菌性肺炎患者 1 年内的死亡率^[6]，由于缺乏大规模的前瞻性研究和随机对照研究，难以进行二者之间因果关联推断，阿司匹林在细菌性肺炎方面的作用尚未完全阐明。然而，大规模研究的开展需要耗费大量资源，也需要更多其他研究证据的支撑。

孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）作为近年来一种较为可靠的病因推断手段，较好地弥补了传统研究方法的不足，广泛应用于流行病学领域^[7]。传统观察性研究中可能存在混杂因素影响和反向的因果关联，而 MR 选择遗传变异作为工具变量则可以克服这些情况。原因在于 MR 分配定律适用于等位基因在形成配子阶段，而此时基因与结局的关联关系不会受到常见混杂因素（如后天环境因素、行为生活方式等）的影响，其符合因果推断的时序性要求，可视为天然的随机对照试验，具有证据强度高、适用性强、成本低和数据利用率高的优点。因此，本研究通过基因组关联研究（genome-wide association study, GW-AS）数据库的两样本 MR 方法，研究阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险之间可能的因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究的目的在于探究阿司匹林与细菌性肺炎风险之间的因果关系，通过使用公开发表的 GWAS 数据进行 MR 分析，并评估分析结果

以及验证结果的可靠性和稳定性。本研究的数据提取、数据处理及数据分析均在 R studio（版本 4.4.2）中完成^[8]。本研究的 MR 分析在于揭示暴露因素（阿司匹林）是否对结局变量（细菌性肺炎风险）有影响，故选用单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）作为工具变量时，须满足以下 3 项基本假设^[9]：工具变量与阿司匹林治疗密切相关（假设 I）；工具变量与已知的潜在混杂因素无关联（假设 II）；工具变量与细菌性肺炎风险不能直接相关（假设 III）。研究设计见图 1。

1.2 数据来源

本研究所应用的阿司匹林的 GWAS 数据来源于综合流行病研究中心公开全基因组关联研究（IEU open GWAS）数据库（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-8755/>，访问日期：2025 年 2 月 9 日），该 GWAS 数据集包含样本个数 462 933

个，包含 SNP 个数为 9 851 867 个。细菌性肺炎的数据来源于 FinnGen 数据库（https://storage.googleapis.com/finngen-public-data-r12/summary_stats/release/finngen_R12_J10_PNEUMOBACT.gz，访问日期：2025 年 2 月 9 日），该 GWAS 数据集包含样本个数 437 120，其中包括 21 582 例患者和 415 538 例对照人群，包含 SNP 个数为 21 184 269 个（表 1）。

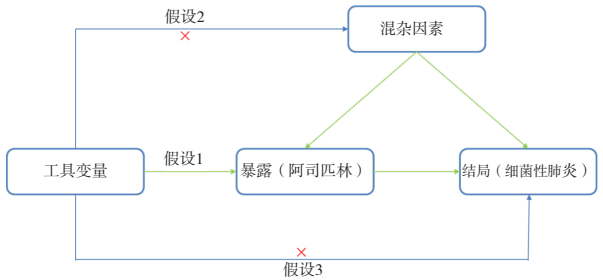


图1 MR基本假设

Figure 1. Basic assumptions of MR

表1 GWAS数据来源
Table 1. GWAS data sources

数据集	数据集编号	样本量（例）	SNP数量	人群	性别	年份
阿司匹林	ukb-b-8755	462 933	9 851 867	欧洲	男/女	2018
细菌性肺炎	finngen_R12_J10_PNEUMOBACT	415 538	21 184 269	欧洲	男/女	2024

1.3 数据处理

从阿司匹林治疗的 GWAS 数据中提取 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNP，考虑到全基因组的独立检验数量，选择较严格的显著性水平可以合理地控制第一类错误（假阳性）的发生率。连锁不平衡是指两个或多个 SNP 在种群中非随机联合传递的现象，可能导致 SNP 间的假相关，本研究使用 PLINK 软件去除连锁不平衡。较低的 r^2 值表明这两个 SNP 之间的关联很弱，减少由于连锁不平衡引起的偏倚，适合进行独立性分析。而选择较大的窗口可以确保在选择 SNP 时，既能捕捉到潜在的遗传关联又不遗漏与目标性状相关的重要 SNP，同时又能有效去除连锁不平衡影响。设置连锁不平衡（linkage disequilibrium, LD）标准的参数为： $r^2 < 0.001$ ，窗口大小为 10 000 KB，从而保证各个 SNP 相互独立^[10]。为了进一步增强工具变量的强度、避免弱工具变量偏倚，本研究采用 F 值阈值为 10^[10]。因为 F 值大于 10 通常被认为是较强的工具变量，能够有效减少因果推断中的偏倚。此外，为了避免反向因果关系的混杂，本研究使用 Steiger 过滤剔除存在反向因果效

应的 SNP，并使用 Steiger 检验检测剔除效果，Steiger $P < 0.05$ 说明不存在反向因果效应的影响^[10]。GWAS Catlog 数据库（<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>）被用于查询每个工具变量 SNP 与其他混杂因素的关联程度，以排除混杂因素的干扰。

从细菌性肺炎的 GWAS 数据中提取出阿司匹林治疗效果工具变量的 SNP 信息。最后，将阿司匹林治疗效果相关的工具变量 SNP 在阿司匹林治疗的 GWAS 数据和细菌性肺炎的 GWAS 数据中的信息进行合并。由于同一 SNP 所对应的效应等位基因可能不同，因此本研究在合并过程中进行了调整，使不同 GWAS 数据中同一 SNP 的等位基因保持一致、SNP 的效应值方向和 SNP 的等位基因方向相匹配、删除存在回文结构的 SNP。对于不同方向的 SNP，本研究通过调整效应值的符号（若结局数据中某个 SNP 的效应方向与暴露数据中的相反，则将其效应值取负）来确保所有 SNP 的效应方向一致。

1.4 统计学分析

采用 8 种统计学方法分别对阿司匹林治疗和细菌性肺炎风险的因果关联进行 MR 分析，包

括 Inverse variance weighted (IVW)、MR egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode、MR-RAPS、cML-MA、ConMix，其中 IVW 在所有工具变量均满足 3 个假设时，使用工具变量的倒方差进行拟合，为无偏倚估计。本研究以 IVW 结果作为主要结果，其他方法作为辅助和验证。异质性通过 Egger 及 IVW 的 Q 及 P 统计量表示， $P<0.05$ 则存在异质性。采用 MR-egger 回归和 MR-PRESSO 分析检验基因多效性，通过 MR egger intercept、MR egger P 和 MR-PRESSO 分析中的 Global P 表示， $P<0.05$ 则存在多效性^[11]。敏感性分析采用留一法和漏斗图来评估解析。使用 MRlap 法矫正样本重叠的潜在影响，以得出样本重叠矫正前后的因果效应值。

本研究所有方法均使用 R 4.4.2 软件和 “TwoSampleMR” “ieugwasr” “MRcML” “mr.raps” “Mendelian Randomization” “MRlap” 等 R 包完成^[12]。

2 结果

2.1 MR分析工具变量的筛选

根据工具变量筛选标准，在剔除与混杂因素相关的 SNP 后，从阿司匹林治疗的暴露数据集中共筛选出 14 个密切相关且无连锁不平衡的 SNP，Steiger 过滤并未发现存在反向因果效应的 SNP (Steiger $P=1.12 \times 10^{-42}$)。通过 GWAS 提取结局的数据，将阿司匹林治疗暴露数据集与细菌性肺炎风险结局数据集进行合并，且删除 1 个存在回文结构的 SNP。本研究 MR 分析最终共纳入了 13 个 SNP 作为工具变量。本次纳入 SNP 的 F 值范围在 30.14~101.80 之间，F 值均大于 10，提示基本不存在弱工具偏倚。

2.2 MR分析

使用 IVW、MR egger、Weighted median、

Simple mode、Weighted mode、MR-RAPS、cML-MA、ConMix 法综合评估阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险之间是否存在因果关系。8 种方法得出的结果一致表明阿司匹林治疗与细菌性肺炎之间存在因果关系。IVW 模型表明，遗传预测的阿司匹林治疗与细菌性肺炎 [OR=0.073, 95%CI (0.021, 0.251), $P=3.35 \times 10^{-5}$] 的风险降低相关。同时，其他 7 种方法的结果也支持阿司匹林治疗与细菌性肺炎之间存在因果关系，且 IVW 和其他 7 种方法的结果方向一致 (OR<1)，森林图结果见表 2。每个工具变量的因果效应值森林图见图 2，因果效应值散点图见图 3。图 2 可见 11 个 SNP 的因果效应值<0，2 个 SNP 的因果效应值>0，而所有 SNP 在 IVW 模型和 MR Egger 模型中的综合效应均显著<0，表明 MR 分析结果是稳健的。图 3 可见 8 种 MR 分析方法所拟合的直线斜率方向一致且直线位置基本吻合，进一步表明阿司匹林治疗与细菌性肺炎之间因果关系的稳健性。

2.3 MR分析的异质性、多效性、样本重叠矫正

IVW 结果 Cochran's $Q=12.281$, $P=0.423$; MR Egger 结果 Cochran's $Q=9.006$, $P=0.510$ ，阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险的因果关系不存在异质性。MR-PRESSO 分析未检测出异常 SNP，MR-PRESSO 多效性检验表明不存在多效性 (MR-PRESSO global $P=0.456$)。MR egger 截距检验结果同样提示不存在多效性 (MR egger intercept $P=0.180$)。留一法可以通过逐个排除某个 SNP 来观察其对整体因果效应估计的影响，图 4 左图可见，排除不同 SNP 时，因果效应的大小和方向保持一致且效应值置信区间未跨过 0，表明 MR 分析结果未受到异常值影响，表明结果可靠。此外，图 4 右图呈现因果效应分布的漏斗图具有基本的对称性，表明结果不存在显著偏倚。

表2 8种MR分析方法评估阿司匹林治疗与细菌性肺炎风险关系

Table 2. Association between aspirin treatment and risk of bacterial pneumonia assessed by 8 MR analysis methods					
方法	nsnp	β	SE	P	OR
IVW	13	-2.624	0.632	3.35×10^{-5}	0.073 (0.021, 0.251)
MR Egger	13	-4.924	1.724	0.016	0.007 (0.0002, 0.213)
Weighted median	13	-2.576	0.866	2.94×10^{-3}	0.076 (0.014, 0.416)
Simple mode	13	-3.586	1.623	0.047	0.028 (0.001, 0.667)
Weighted mode	13	-3.919	1.348	0.013	0.020 (0.001, 0.279)
MR-RAPS	13	-2.680	0.649	3.66×10^{-5}	0.069 (0.019, 0.245)
cML-MA	13	-2.658	0.674	7.98×10^{-5}	0.070 (0.019, 0.263)
ConMix	13	-3.853	-1.354	0.004	0.021 (0.301, 0.001)

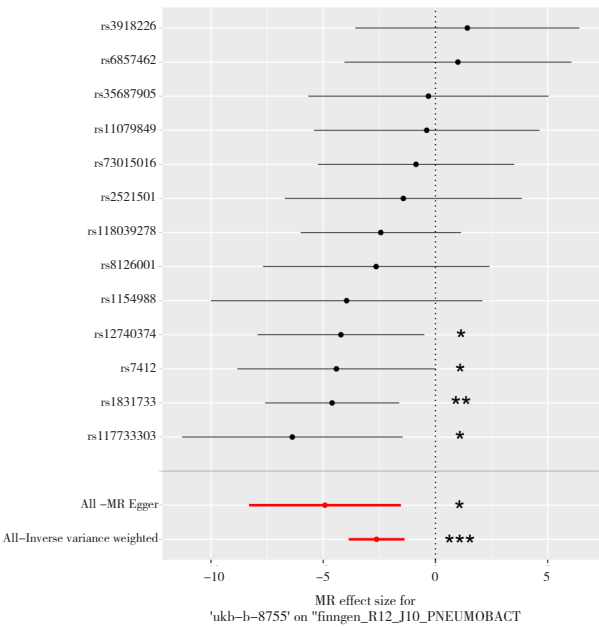


图2 阿司匹林治疗的工具变量对细菌性肺炎的MR因果效应森林图

Figure 2. Forest plot of MR causal effect of instrumental variables for aspirin treatment on bacterial pneumonia

注: *** $P<0.001$, ** $P<0.01$, * $P<0.05$ 。

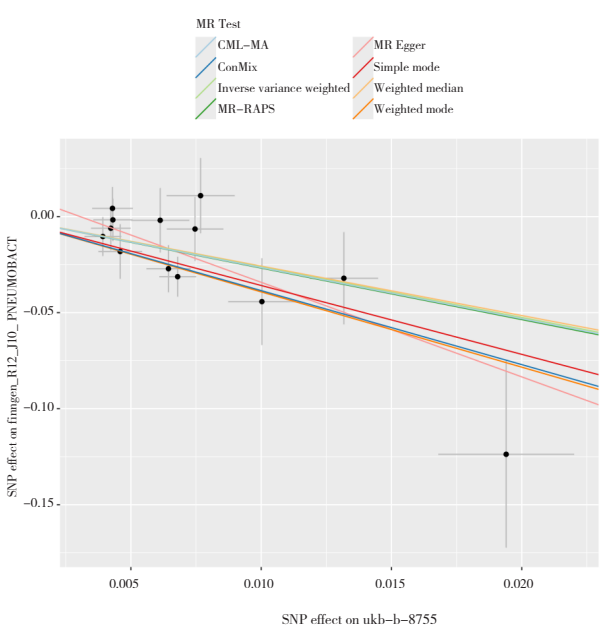


图3 阿司匹林治疗的工具变量对细菌性肺炎的MR因果效应散点图

Figure 3. Scatterplot of MR causal effect of instrumental variables for aspirin treatment on bacterial pneumonia

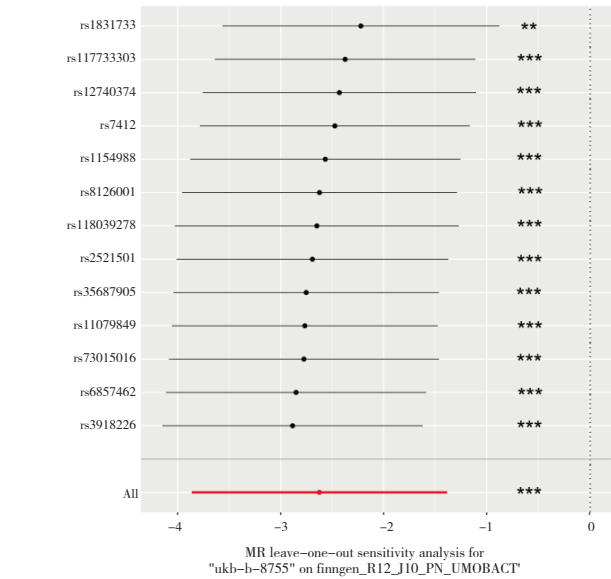
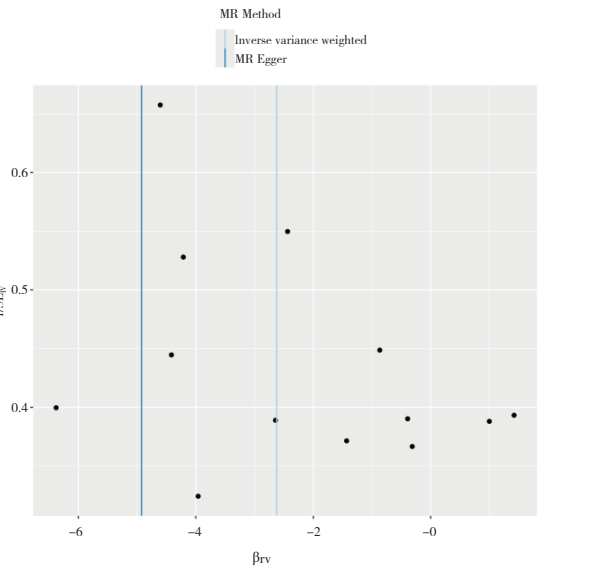


图4 敏感性分析和偏倚分析图

Figure 4. Sensitivity analysis and bias analysis plot

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。



为了排除其他混杂因素的影响,使用 GWAS Catalog 数据库查询了每个工具变量与潜在混杂因素的关联,随后将包括缺血性心脏病、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇、C 反应蛋白、血压/高血压病、糖尿病的混杂因素逐个剔除或全部剔除,并使用 IVW 模型重新评估二者的因果效应,称为迭代 MR 分析。如表 3 所示,结果发现无论是

逐个剔除混杂因素或剔除全部混杂因素,阿司匹林与细菌性肺炎之间的负向因果关系均显著。如表 4 所示,对上述分析结果进行了异质性、多效性和方向性检验,异质性和多效性检验的 P 值均不显著 ($P>0.05$),而方向性检验的 P 值均显著 ($P<0.05$),表明不存在异质性和多效性偏倚且因果效应的方向性正确。

表3 排除混杂因素的迭代MR分析
Table 3. Iterative MR analysis with confounders excluded

混杂因素	方法	snp	β	SE	P	OR
C反应蛋白	IVW	11	-2.462	0.724	6.75×10^{-4}	0.085 (0.021, 0.353)
缺血性心脏病	IVW	10	-2.535	0.720	4.33×10^{-4}	0.079 (0.019, 0.325)
体重指数	IVW	10	-2.616	0.767	6.49×10^{-4}	0.073 (0.016, 0.329)
低密度脂蛋白胆固醇	IVW	9	-1.797	0.786	0.022	0.166 (0.036, 0.773)
血压/高血压	IVW	6	-3.300	0.958	5.70×10^{-4}	0.037 (0.006, 0.241)
糖尿病	IVW	10	-2.570	0.780	9.80×10^{-4}	0.077 (0.017, 0.353)
上述全部因素	IVW	4	-3.308	1.539	0.032	0.037 (0.002, 0.747)

表4 排除混杂因素的迭代MR分析
Table 4. Iterative MR analysis with confounders excluded

混杂因素	snp	异质性检验 Q统计量 (P)	多效性检验		方向性检验 Steiger P
			Egger intercept (P)	MR-PRESSO P	
C反应蛋白	11	11.589 (0.313)	0.017 (0.200)	0.344	4.76×10^{-37}
缺血性心脏病	10	8.400 (0.494)	0.016 (0.188)	0.496	1.32×10^{-33}
体重指数	10	10.888 (0.283)	0.016 (0.305)	0.309	2.59×10^{-34}
低密度脂蛋白胆固醇	9	7.575 (0.476)	0.006 (0.740)	0.397	1.01×10^{-26}
血压/原发性高血压	6	6.687 (0.245)	0.023 (0.261)	0.329	1.59×10^{-23}
糖尿病	10	10.813 (0.289)	0.018 (0.208)	0.320	4.60×10^{-13}
上述全部因素	4	6.230 (0.101)	0.042 (0.166)	0.221	6.67×10^{-35}

为了排除潜在的样本重叠偏倚，使用 MRlap 上所述的敏感性分析显示，阿司匹林治疗与细菌性肺炎之间因果关联是稳定可靠的。

表5 MRlap分析矫正样本重叠的潜在影响

Table 5. Correction of the potential impact for sample overlap by MRlap analysis

方法	β	SE	P	OR
MRlap-未矫正	-0.169	0.068	0.013	0.844 (0.739, 0.965)
MRlap-矫正后	-0.123	0.050	0.014	0.884 (0.802, 0.975)

3 讨论

近年来，阿司匹林与细菌性肺炎风险的关系备受关注，但本研究首次利用公开的 GWAS 数据，通过 MR 分析方法探究阿司匹林与细菌性肺炎风险之间的潜在因果关系。MR 分析揭示了阿司匹林与肺炎风险之间的显著关联，提示阿司匹林的使用可能在细菌性肺炎的发展中起关键作用。多种敏感性分析结果均显示出良好的稳健性，支持阿司匹林的使用与细菌性肺炎风险之间存在因果关系的假设。

细菌性肺炎引起的免疫反应是一个复杂的过程，大多数情况下一个高效的免疫反应会涉及到先天免疫细胞的招募和感染的最终清除。在这个与细菌相互作用的免疫反应过程中，巨噬细胞和中性粒细胞作为主要的吞噬细胞发挥着关键的作用。吞噬细胞可以定位、限制和破坏细菌对机体的入侵，其中巨噬细胞不仅可以响应先天免疫的

募集还能作为抗原呈递细胞去激活获得性免疫。而阿司匹林已被证明在炎症性肠癌中可直接调节巨噬细胞的表型和功能，但在细菌性肺炎中的作用尚未有基础研究报道。阿司匹林通过抑制 COX 的活性，减少前列腺素的合成，从而发挥抗炎作用。前列腺素是一种免疫调节物质，本研究猜测阿司匹林的使用可能促进了某些免疫细胞的功能，增强机体对感染的抵抗力。这种抗炎机制和免疫调节机制可能在细菌性肺炎的治疗中发挥作用，通过减轻炎症反应来改善患者的症状和预后。此外，阿司匹林的抗血小板作用可能对细菌性肺炎患者有益。肺炎患者常常面临血栓形成的风险，而阿司匹林可以减少血小板聚集，改善微循环。这种作用可能有助于缓解肺炎引起的并发症。结合阿司匹林的药理机制，其对细菌性肺炎的保护作用可能由 COX 介导。为此本研究在 DECODE、Finland 等多个 pQTL 数据库中寻找了 COX 的编码基因前列腺素内过氧化物合酶 1 和前

列腺素内过氧化物合酶 2 的 GWAS 数据,然而由于样本量不足,本研究并未筛选到足够稳健的工具变量,因此未能进行进一步的药物靶点 MR 和中介 MR 研究,也期待随着基因组学和蛋白组学的发展,未来会有更加完善的数据以支持相关的研究。

既往回顾性研究已经开始探索阿司匹林与细菌性肺炎之间的联系,有研究评估了使用阿司匹林与细菌性肺炎球菌肺炎后生存率的相关性,在 7 d、90 d 和 1 年观察到生存率显著改善,但在 7~30 d 内未观察到显著性差异^[6]。在感染早期,阿司匹林可能通过抑制 COX 减少前列腺素合成,降低早期炎症风暴(如细胞因子释放)和微血栓形成(如血小板活化),从而改善急性期器官灌注和氧合,促进中性粒细胞胞外陷阱的清除或调节巨噬细胞极化,在感染早期减轻组织损伤。90 d 和 1 年时,阿司匹林可能通过其长期的免疫调节作用抑制慢性炎症(如白细胞介素-6、分解代谢物阻遏蛋白水平)和预防感染后心血管事件(如心肌梗死),间接改善生存率。而 7~30 d 属于感染后的恢复期,患者预后更多受继发感染、免疫抑制或器官纤维化等影响,阿司匹林对这些过程的作用有限。此外,阿司匹林的短期药代动力学特性(半衰期 3~4 h)可能导致其在缺乏持续给药时效果减弱,部分患者可能由于出血风险而调整治疗方案,在 7~30 d 停用阿司匹林。从统计效能的角度,7~30 d 时该研究可能由于样本量和死亡事件的发生数量不足导致统计功效不足以得出确切结论。鉴于现有文献均为回顾性的预后研究,且目前尚无前瞻性研究探索阿司匹林与细菌性肺炎易感性的关联,无法确立二者之间的因果关系,而本研究采用 MR 分析探索了阿司匹林与细菌性肺炎的潜在因果联系。本研究结果表明阿司匹林可降低细菌性肺炎的发病率,具有显著的临床意义。从预防的角度,阿司匹林较易获取且较为廉价,若能通过进一步临床研究确认其对预防细菌性肺炎的作用,可以在资源有限的条件下更好、更广泛地进行细菌性肺炎防控工作。阿司匹林作为一款治疗心血管疾病的常见长期服用药物,可对老年心血管慢性疾病患者起到额外的预防肺部感染作用,也可对细菌性肺炎患者起到降低心血管事件风险的额外效果,从而改善预后。此外,阿司匹林对细菌性肺炎的保护作用的发现

还可以丰富临床上治疗肺部感染和重症肺炎的用药方案。然而未来研究应谨慎探讨这一关系,包括阿司匹林在用于治疗细菌性肺炎患者时的用量和时间、阿司匹林在用于预防细菌性肺炎时的适用人群、如何权衡阿司匹林在细菌性肺炎治疗和预防中使用的获益和风险等。有必要进行随机对照研究比较阿司匹林与安慰剂在肺炎发病率、住院时长和重症转化率上的差异,还可以探索反应或预测阿司匹林用药效果的生物标志物和临床因素,构建多维度的临床用药评分系统来指导个体化的精准用药,应考虑到阿司匹林的出血风险,用多元化的评分系统平衡获益与风险。

本研究采用 MR 法,有效规避了观察性研究所固有的混杂因素和反向因果关系等偏倚,从而评估暴露与结局间的因果关联。研究基于大规模样本,增强了结果的可靠性。然而,本研究也存在一定的局限:提取数据的 GWAS 数据库均为欧洲人群,不同种族的人群之间可能存在人群基因组中部分 SNP 出现频率的差异,不同人群中与阿司匹林和细菌性肺炎具有显著关联的 SNP 也可能不同,不同种族生活习惯、生活环境和医疗条件的差异也可能引入新的混杂因素。这些原因均可能对 MR 分析结果产生潜在的影响,从而对结论在其他族裔人群中的应用产生限制,因此未来仍需基于其他种族和地区人群的研究,以进一步验证阿司匹林对细菌性肺炎的保护作用。此外,本研究中应用 MR-egger 回归法进行基因多效性检验具有一定的局限性,MR-egger 法仅能检测出具有方向性的基因多效性,若存在平衡多效性,即所有 SNP 都出现不同方向的多效性,且其恰好相互抵消时,此方法便无法检出,从而因基因多效性而引起偏倚^[13]。另外,在两样本 MR 分析中暴露与结局的选择不同于传统的单样本 MR,往往来源于两个不同的数据库,然而两个数据库难以保证完全不同,即一些人群数据存在同时出现于两个 GWAS 数据库中的可能性,从而造成样本重叠,导致类似单样本 MR 分析时的弱工具变量偏倚,而本文使用较为新颖的 MRlap 法矫正了人群重叠因素的影响,从控制样本重叠的角度确保了分析结果的可靠性^[14]。此外,虽然本研究表明阿司匹林的使用与细菌性肺炎风险之间存在潜在因果关系,但确切的发病机

制尚不明确, 需要通过大量的临床试验, 在伦理支持和充分知情同意下进行分析评估。

近年来 MR 分析大多基于公开大型 GWAS 研究数据库选择遗传变异作为工具变量, 而受到基因组学研究进展的限制, GWAS 研究发现的遗传变异数量亦会限制 MR 分析的应用。相信随着基因组学与流行病学研究的不断进展, 将会发现更多遗传变异, 从而对细菌性肺炎的研究也能更加深入, 为深入研究细菌性肺炎的潜在生物学机制提供了有价值的参考。综上, 本研究采用双样本 MR 的分析方法, 证实阿司匹林的使用与细菌性肺炎风险的发生风险呈负相关。故今后研究可聚焦于阿司匹林的使用是否可给细菌性肺炎患者带来益处。

参考文献

- 1 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 Suppl 2(Suppl 2): S27–S72. DOI: [10.1086/511159](https://doi.org/10.1086/511159).
- 2 Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767–1772. DOI: [10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5).
- 3 Jean SS, Chang YC, Lin WC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 275. DOI: [10.3390/jcm9010275](https://doi.org/10.3390/jcm9010275).
- 4 Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, et al. Neutrophil-dependent immunity during pulmonary infections and inflammations[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689866. DOI: [10.3389/fimmu.2021.689866](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689866).
- 5 De Matteis R, Flak MB, Gonzalez-Nunez M, et al. Aspirin activates resolution pathways to reprogram T cell and macrophage responses in colitis-associated colorectal cancer[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(5): eabl5420. DOI: [10.1126/sciadv.abl5420](https://doi.org/10.1126/sciadv.abl5420).
- 6 Rögnvaldsson KG, Bjarnason A, Kristinsson K, et al. Acetylsalicylic acid use is associated with improved survival in bacteremic pneumococcal pneumonia: a long-term nationwide study[J]. *J Intern Med*, 2022, 292(2): 321–332. DOI: [10.1111/joim.13485](https://doi.org/10.1111/joim.13485).
- 7 Hu X, Zhao J, Lin Z, et al. Mendelian randomization for causal inference accounting for pleiotropy and sample structure using genome-wide summary statistics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(28): e2106858119. DOI: [10.1073/pnas.2106858119](https://doi.org/10.1073/pnas.2106858119).
- 8 Saunders CN, Kinnersley B, Culliford R, et al. Relationship between genetically determined telomere length and glioma risk[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(2): 171–181. DOI: [10.1093/neuonc/noab208](https://doi.org/10.1093/neuonc/noab208).
- 9 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](https://doi.org/10.1002/gepi.21965).
- 10 Walsh KM, Wiencke JK, Lachance DH, et al. Telomere maintenance and the etiology of adult glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(11): 1445–1452. DOI: [10.1093/neuonc/nov082](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov082).
- 11 Slob EAW, Groenen PJF, Thurik AR, et al. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 2094–2097. DOI: [10.1093/ije/dyx191](https://doi.org/10.1093/ije/dyx191).
- 12 Yavorska OO, Burgess S. Mendelian randomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734–1739. DOI: [10.1093/ije/dyx034](https://doi.org/10.1093/ije/dyx034).
- 13 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10): 1227–1234. [Yu TQ, Xu WT, Su YN, et al. Mendelian randomization: the basic principles, methods and limitations[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(10): 1227–1234.] DOI: [10.7507/1672-2531.202107008](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202107008).
- 14 Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(7): 597–608. DOI: [10.1002/gepi.21998](https://doi.org/10.1002/gepi.21998).

收稿日期: 2024 年 12 月 18 日 修回日期: 2025 年 02 月 11 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮