

# 反式蛋白数量性状位点评估透明质酸受体与乳腺癌的因果关系

杨 韵<sup>▲</sup>，周志升，陈金桃，许雪梅，朱 婧

1.佛山市妇幼保健院乳腺外科，广东佛山 528000

【中图分类号】R737.9

**[摘要]** 目的：采用反式蛋白数量性状位点（trans-protein quantitative trait loci, trans-pQTL）作为工具变量，从远端遗传调控角度评估透明质酸受体（layilin, LAYN）蛋白水平与乳腺癌发病及生存的因果关系。方法：采用两样本孟德尔随机化（two-sample Mendelian randomization, MR）设计，暴露数据来自 Sun 等（2018）血浆蛋白质组全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS, 样本量 3301 例），结局数据来自乳腺癌协会联盟（Breast Cancer Association Consortium, BCAC）。采用双阈值筛选方法：（1）严格阈值（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）纳入 2 个反式蛋白数量性状位点（trans-protein quantitative trait loci, trans-pQTL）；（2）宽松阈值（ $P < 5 \times 10^{-6}$ ）纳入 19 个 trans-pQTL。以逆方差加权法（inverse variance weighted, IVW）为主分析，联合 MR-Egger、加权中位数法、加权模式法及 MR-PRESSO 进行敏感性分析。采用邦费罗尼校正（Bonferroni,  $\alpha = 0.0083$ ）。结果：宽松阈值组分析显示，LAYN 与总体乳腺癌、雌激素受体阳性（estrogen receptor-positive, ER+）、雌激素受体阴性（estrogen receptor-negative, ER-）乳腺癌发病风险及生存均无因果关联（ $P > 0.0083$ ）。严格阈值验证结果一致。MR-PRESSO 仅在 ER+乳腺癌生存中检出 1 个离群单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP），剔除后 IVW 分析结果无明显变化。结论：当前数据未支持 LAYN 蛋白水平与乳腺癌发病及生存存在因果关联。本研究主要可排除中等及以上效应，较小效应仍需更大样本验证。

**[关键词]** 透明质酸受体，乳腺癌，孟德尔随机化，生存分析

## Trans-pQTL analysis for the causal association between layilin and breast cancer

YANG Yun, ZHOU Zhisheng, CHEN Jintao, XU Xuemei, ZHU Jing

Department of Breast Surgery, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China

**[Abstract] Objective:** To assess the causal association between genetically predicted layilin (LAYN) protein levels and breast cancer risk and survival using trans-protein quantitative trait loci (trans-pQTLs) as instrumental variables from the perspective of distal genetic regulation. **Methods:** A two-sample Mendelian randomization (MR) design was adopted. Exposure data were obtained from the plasma proteome genome-wide association study (GWAS) by Sun et al. (2018, n=3301), and outcome data were obtained from the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). A dual-threshold selection strategy was applied: (1) a strict threshold ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) identified 2 trans-pQTLs; (2) a lenient threshold ( $P < 5 \times 10^{-6}$ ) identified 19 trans-pQTLs. The inverse variance weighted (IVW) method was used as the primary analysis, supplemented by MR-Egger, weighted median, weighted mode, and MR-PRESSO for sensitivity analyses. Bonferroni correction ( $\alpha = 0.0083$ ) was applied. **Results:** Using the lenient threshold, no causal association was observed between LAYN and the risk or survival of overall breast cancer, estrogen receptor-positive (ER+), or estrogen receptor-negative (ER-) breast cancer (all  $P > 0.0083$ ). The strict threshold validation yielded consistent null results. MR-PRESSO identified one outlier single nucleotide

▲1. 作者简介：杨韵，电子信箱：13751772695@163.com 2. 【基金项目】佛山市卫生健康局医学科科研项目（20260173）

polymorphism (SNP) only in ER+ breast cancer survival; removing this SNP did not materially change the IVW results. **Conclusion:** Current evidence does not support a causal association between circulating LAYN protein levels and breast cancer risk or survival. Moderate-to-large effects can be largely excluded, whereas smaller effects require larger studies.

**[Keywords]** Layilin, Breast cancer, Mendelian randomization, Survival analysis

乳腺癌治疗已迈入精准靶向治疗时代，细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR）等靶向药物的临床应用，显著延长了晚期乳腺癌患者生存期<sup>[1]</sup>。但随着药物耐药与疾病进展，挖掘新型分子靶点具有重要研究意义<sup>[2]</sup>。透明质酸受体（Layilin, LAYN）可调控细胞黏附与迁移，重塑肿瘤免疫微环境<sup>[3-4]</sup>。既往观察性研究提示，LAYN 与乳腺癌发生相关，但受混杂因素限制，难以明确二者的因果关联<sup>[3]</sup>。2023 年 Mälärstig 等基于顺式蛋白数量性状位点（cis-protein quantitative trait loci, cis-pQTL）的分析提示 LAYN 与乳腺癌存在因果关联<sup>[5]</sup>。然而，血浆蛋白水平同时受局部（顺式）与远端网络（反式）调控。大规模基因蛋白质组学研究（Koprulu 等, Cell 2026）示，反式蛋白数量性状位点（trans-protein quantitative trait loci, trans-pQTL）是血浆蛋白调控的主要形式之一<sup>[6]</sup>。因此，仅关注顺式蛋白数量性状位点的调控可能遗漏重要的远端网络信号。在本研究采用的暴露数据集（prot-a-1703）中<sup>[7]</sup>，未检出符合孟德尔随机化（two-sample Mendelian randomization, MR）分析标准的 LAYN 顺式 pQTL。基于上述理论依据——即反式 pQTL 在血浆蛋白调控中占据主导地位，且目前缺乏针对 LAYN 的反式 pQTL 研究——本研究从反式调控维度切入，单独分析反式 pQTL 介导的 LAYN 与乳腺癌的因果关联，可补充 LAYN 的提供远端遗传调控层面的证据。

## 1. 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究采用两样本孟德尔随机化设计，评估遗传预测的 LAYN 血浆蛋白水平与乳腺癌发病及生存结局的因果关联。MR 分析遵循三项核心假设：①工具变量与暴露因素 LAYN 蛋白水平显著相关；②工具变量与暴露-结局关系中的混杂因素无关；③工具变量仅通过 LAYN 蛋白水平影响乳腺癌结局，而不通过其他途径影响结局。本研究报告遵循 STROBE-MR 声明<sup>[8-9]</sup>。研究流程见图 1。

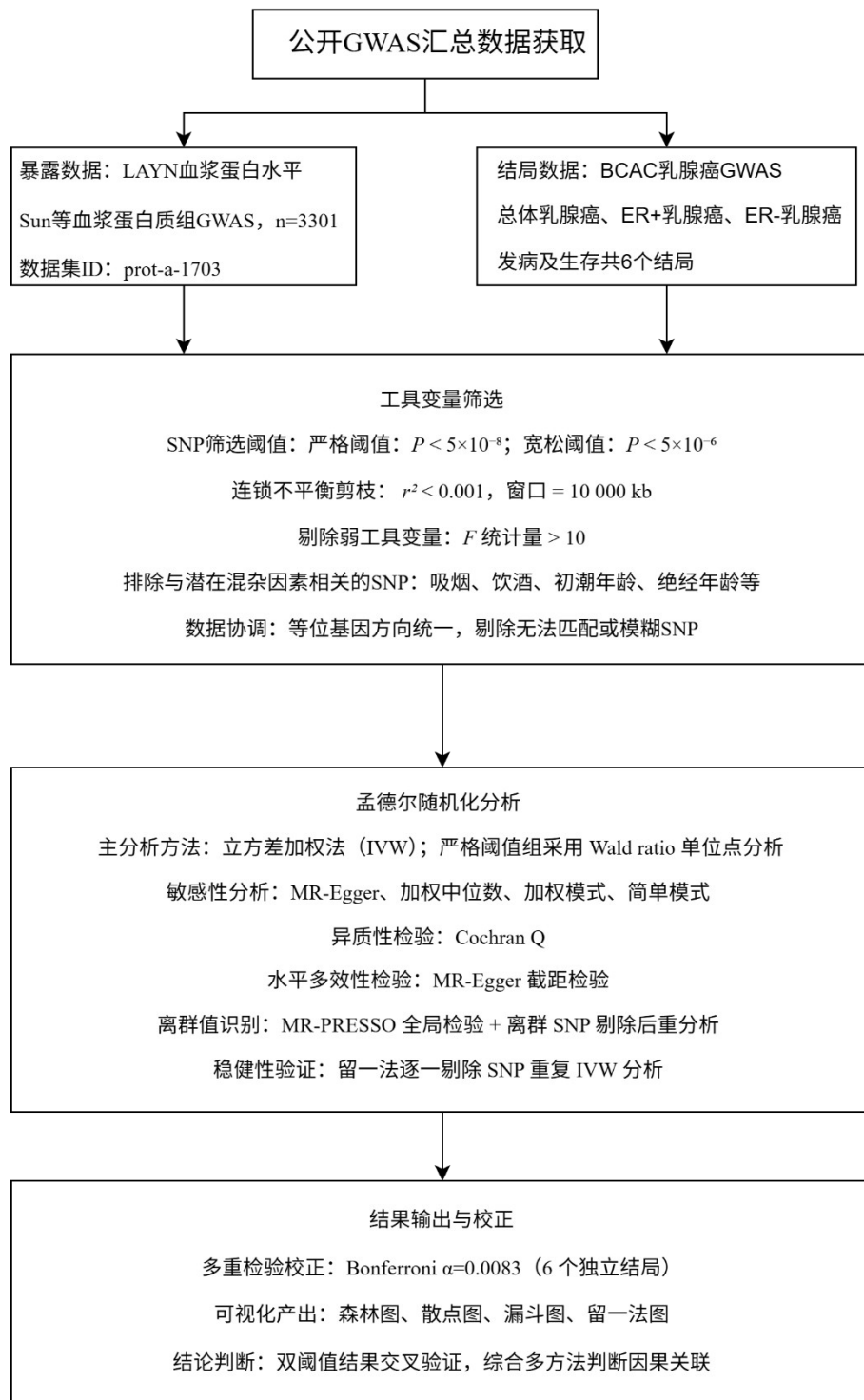


图 1 两样本孟德尔随机化研究流程图

图注: 宽松阈值组 ( $P < 5 \times 10^{-6}$ , 纳入 19 个反式蛋白数量性状位点); 严格阈值组 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ , 纳入 2 个反式蛋白数量性状位点)。LAYN: 透明质酸受体; GWAS: 全基因组关联研究; BCAC: 乳腺癌协会联盟; SNP: 单核苷酸多态性; IVW: 逆方差加权法; MR-PRESSO: 孟德尔随机化多效性残差和离群值检验; ER+: 雌激素受体阳性; ER-: 雌激素受体阴性

## 1.2 数据来源

暴露与结局汇总数据均来自英国布里斯托大学 MRC 综合流行病学部开放全基因组关联研究平台

（IEU OpenGWAS，Integrative Epidemiology Unit Open Genome-Wide Association Study）（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>），暴露数据集 ID 为 prot-a-1703<sup>[7]</sup>，结局数据来源于乳腺癌协会联盟（Breast Cancer Association Consortium，BCAC）公共数据库<sup>[10-11]</sup>。暴露全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）来自 3301 例欧洲人群的血浆蛋白，结局数据集包含总体、雌激素受体阳性、雌激素受体阴性乳腺癌的发病、生存等 6 个结局，两样本相互独立。所有研究对象均为欧洲人群，见附表 1。本研究基于公开汇总统计数据开展两样本孟德尔随机化分析，无个体临床信息获取，本院伦理委员会同意伦理豁免。

### 1.3 工具变量选择

使用 TwoSampleMR 包提取与 LAYN 蛋白水平相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）。为兼顾工具变量强度与统计效能，设置严格阈值（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）和宽松阈值（ $P < 5 \times 10^{-6}$ ）。随后进行连锁不平衡剪枝（ $r^2 < 0.001$ ，窗口 10 000 kb），计算  $F$  统计量并剔除  $F < 10$  的弱工具变量。利用 LDlink 及相关 GWAS 数据库排查与吸烟、饮酒、初潮年龄、绝经年龄等潜在混杂因素相关的 SNP，并进行等位基因协调。

LAYN 基因位于 chr11:111,540,280-111,561,745，以其上下游 $\pm 1$  Mb 为顺式区域。经筛选未发现符合质控标准的顺式 pQTL，最终纳入工具变量均为反式 pQTL。宽松阈值组和严格阈值组分别纳入 19 个和 2 个反式 pQTL。

### 1.4 MR 分析

采用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）作为主要分析方法，辅以联合孟德尔随机化-埃格回归法（Mendelian randomization-Egger regression，MR-Egger）、加权中位数法、加权模式法及简单模式法进行敏感性验证。对严格阈值组的 2 个反式 pQTL，采用瓦尔德比值估计法（Wald ratio estimator，Wald ratio）计算单个位点效应，并以 IVW 法合并。对存在异质性的结局采用径向逆方差加权法（radial inverse variance weighted，radial IVW）进行校正。所有分析采用 R 4.3.2 软件完成<sup>[12]</sup>。

### 1.5 敏感性分析

采用科克伦 Q 检验（Cochran's Q test，Cochran's Q）评估工具变量间异质性。MR-Egger 截距检验评估水平多效性，MR-PRESSO 识别离群 SNP，并采用留一法分析判断结果是否受单个 SNP 驱动。若存在异质性，则进一步采用随机效应 IVW 或径向 IVW 校正。通过森林图、漏斗图、散点图和留一法图进行可视化评估<sup>[13-14]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 工具变量特征

宽松阈值组纳入 19 个反式 pQTL， $F$  统计量为 20.97~38.11。因部分 SNP 在结局数据中无法匹配，各结局最终纳入 16~17 个有效工具变量。严格阈值组纳入 2 个反式 pQTL， $F$  统计量均  $> 30$ 。工具变量可解释 LAYN 蛋白 4%~6% 的表达变异，理论上可检测  $OR/HR \geq 1.07$  的效应，但对更小效应效能不足。（附表 2）。

### 2.2 乳腺癌发病、生存的 MR 分析

#### 2.2.1 宽松阈值组 MR 分析结果

IVW 结果显示，遗传预测的 LAYN 水平与总体乳腺癌、雌激素受体阳性（estrogen receptor-positive, ER+）乳腺癌及雌激素受体阴性（estrogen receptor-negative, ER-）乳腺癌发病风险均无统计学意义（均  $P>0.0083$ ）；总体乳腺癌生存、ER+乳腺癌生存及 ER-乳腺癌生存亦均无统计学意义（均  $P>0.0083$ ）。其他敏感性分析方法结果与 IVW 一致（表 1）。

表 1 透明质酸受体与乳腺癌各结局的孟德尔随机化分析结果（宽松阈值组）

结局	方法	SNP 数	OR/HR	95%CI	P 值
总乳腺癌发病	IVW	17	1.007	0.975~1.040	0.663
	MR-Egger	17	1.013	0.941~1.088	0.743
	加权中位数	17	1.017	0.978~1.058	0.398
	加权模式	17	1.018	0.940~1.102	0.667
	简单模式	17	1.033	0.951~1.123	0.452
	IVW (固定效应)	17	1.003	0.962~1.046	0.879
ER+乳腺癌发病	IVW (随机效应)	17	1.003	0.944~1.066	0.920
	IVW radial	17	1.003	0.962~1.046	0.879
	MR-Egger	17	1.038	0.947~1.138	0.433
	加权中位数	17	1.036	0.991~1.084	0.121
	加权模式	17	1.040	0.959~1.128	0.356
	简单模式	17	1.042	0.958~1.134	0.347
ER-乳腺癌发病	简单模式	17	1.044	0.992~1.099	0.101
	IVW	17	1.044	0.992~1.099	0.101
	MR-Egger	17	0.973	0.871~1.086	0.633
	加权中位数	17	1.052	0.988~1.121	0.112
	加权模式	17	1.053	0.958~1.157	0.302
	简单模式	17	1.067	0.963~1.183	0.233
总乳腺癌生存	简单模式	17	1.067	0.963~1.183	0.233
	IVW	16	1.142	0.996~1.310	0.058
	MR-Egger	16	1.117	0.811~1.538	0.509
	加权中位数	16	1.132	0.949~1.351	0.169
	加权模式	16	1.203	0.903~1.605	0.226
	简单模式	16	1.290	0.931~1.787	0.147
ER+乳腺癌生存	简单模式	16	1.290	0.931~1.787	0.147
	IVW	16	1.088	0.879~1.347	0.436
	MR-Egger	16	0.902	0.555~1.468	0.686
	加权中位数	16	1.093	0.835~1.431	0.515
	加权模式	16	1.143	0.781~1.673	0.501
	简单模式	16	1.179	0.775~1.795	0.453
ER-乳腺癌生存	简单模式	16	1.179	0.775~1.795	0.453
	IVW	17	1.137	0.909~1.424	0.260
	MR-Egger	17	0.982	0.580~1.664	0.947
	加权中位数	17	1.091	0.809~1.472	0.570
	加权模式	17	1.045	0.692~1.576	0.838
	简单模式	17	1.038	0.647~1.665	0.880

注：IVW：逆方差加权法；MR-Egger：埃格回归；IVW radial：径向逆方差加权法；CI：置信区间；ER+：雌激素受体阳性；ER-：雌激素受体阴性。表中 P 值为原始值，邦费罗尼校正方法校正后显著性水准  $\alpha=0.0083$ ，所有 P 值均大于 0.0083。

### 2.2.2 异质性检验、水平多效性及因果效应检验

异质性检验显示，仅 ER+ 乳腺癌发病结局存在统计学异质性，IVW Cochran's Q 检验  $P=0.017$ ，MR-Egger Q 检验  $P=0.016$ 。采用随机效应 IVW 和径向 IVW 校正后，结果仍无显著改变，OR 均为 1.003，提示异质性未影响主要结论。其余结局未见显著异质性。

MR-Egger 截距检验显示，所有结局截距项 P 值均  $>0.05$ ，未发现显著水平多效性。MR-PRESSO 分析仅在 ER+ 乳腺癌生存结局中检出 1 个离群 SNP，即 rs2513552。剔除该 SNP 后，IVW 效应估计由  $HR=1.088$  变为  $HR=1.089$ ，MR-PRESSO 失真检验  $P=0.287$ ，提示该离群 SNP 未对总体结论产生实质影响。留一法分析显示，逐一剔除任一 SNP 后，合并效应量均未发生方向性改变，提示结果稳定。（表 2）。

表 2 水平多效性及异质性检验结果

结局	MR-Egger 截距	SE	$P_1$ 值	IVW Q	$P_2$ 值	MR-Egger Q	$P_3$ 值	MR-PRESSO ( $P_4$ )
----	-------------	----	---------	-------	---------	------------	---------	---------------------

总乳腺癌发病	-0.001	0.00	0.87	25.364	0.06	25.321	0.04	0.432
		7	5		4		6	
ER+乳腺癌发病	-0.007	0.00	0.42	30.292	0.01	28.962	0.01	0.218
		9	0		7		6	
ER-乳腺癌发病	0.015	0.01	0.17	19.519	0.24	17.237	0.30	0.156
		0	9		3		5	
总乳腺癌生存	0.005	0.03	0.88	18.578	0.23	18.549	0.18	0.089
		2	3		3		3	
ER+乳腺癌生存	0.042	0.05	0.41	20.362	0.15	19.383	0.15	0.042
		0	4		8		1	
ER-乳腺癌生存	0.031	0.05	0.55	18.657	0.28	18.211	0.25	0.067
		2	4		7		2	

注：P<sub>1</sub>: 孟德尔随机化-埃格回归法截距检验 P 值；P<sub>2</sub>: 逆方差加权法的科克伦 Q 统计量检验 P 值；P<sub>3</sub>: 孟德尔随机化-埃格回归法的科克伦 Q 统计量检验 P 值；P<sub>4</sub>: 孟德尔随机化多效性检验与离群值检测法检验 P 值；ER+: 雌激素受体阳性；ER-: 雌激素受体阴性。

### 2.3 严格阈值组 MR 分析结果

严格阈值组纳入 2 个反式 pQTL。单个 SNP 的 Wald ratio 分析及合并 IVW 分析均未显示 LAYN 与乳腺癌发病或生存结局存在显著因果关联，所有 P>0.05（表 3）。该结果与宽松阈值组一致，提示工具变量筛选阈值变化未明显影响研究结论。但由于严格阈值组仅包含 2 个 SNP，统计效能有限，因此结果主要作为补充验证。

表 3 透明质酸受体与乳腺癌各结局的孟德尔随机化分析结果（严格阈值组）

结局	工具变量	方法	OR/HR	95% CI	P 值
总体乳腺癌发病	rs74480769	Wald ratio	1.017	0.938 - 1.102	0.687
	rs7539005	Wald ratio	0.937	0.858 - 1.023	0.146
	合并	IVW	0.979	0.923 - 1.040	0.494
ER+乳腺癌发病	rs74480769	Wald ratio	1.032	0.938 - 1.135	0.516
	rs7539005	Wald ratio	0.927	0.834 - 1.030	0.157
	合并	IVW	0.983	0.916 - 1.056	0.642
ER-乳腺癌发病	rs74480769	Wald ratio	1.006	0.869 - 1.163	0.941
	rs7539005	Wald ratio	1.028	0.875 - 1.209	0.735
	合并	IVW	1.016	0.912 - 1.132	0.778
总体乳腺癌生存	rs74480769	Wald ratio	1.328	0.939 - 1.878	0.109
	rs7539005	Wald ratio	1.054	0.714 - 1.555	0.793
	合并	IVW	1.199	0.925 - 1.553	0.170
ER-乳腺癌生存	rs74480769	Wald ratio	1.080	0.604 - 1.933	0.795
	rs7539005	Wald ratio	1.538	0.766 - 3.090	0.227
	合并	IVW	1.249	0.799 - 1.952	0.330
ER+乳腺癌生存	rs74480769	Wald ratio	1.401	0.853 - 2.302	0.183
	rs7539005	Wald ratio	0.889	0.501 - 1.576	0.686
	合并	IVW	1.153	0.792 - 1.677	0.457

注：IVW: 逆方差加权法；发病结局效应量为 OR（比值比），生存结局效应量为 HR（风险比）；CI: 置信区间；ER+: 雌激素受体阳性；ER-: 雌激素受体阴性。

### 2.4 MR 分析的可视化结果(宽松阈值组)

森林图、留一法图、漏斗图及散点图显示，各结局效应估计总体围绕无效线分布，未见单个 SNP 驱动效应或明显方向性偏倚，IVW 与 MR-Egger 趋势基本一致，支持主分析结果的稳健性（图 2-5）。

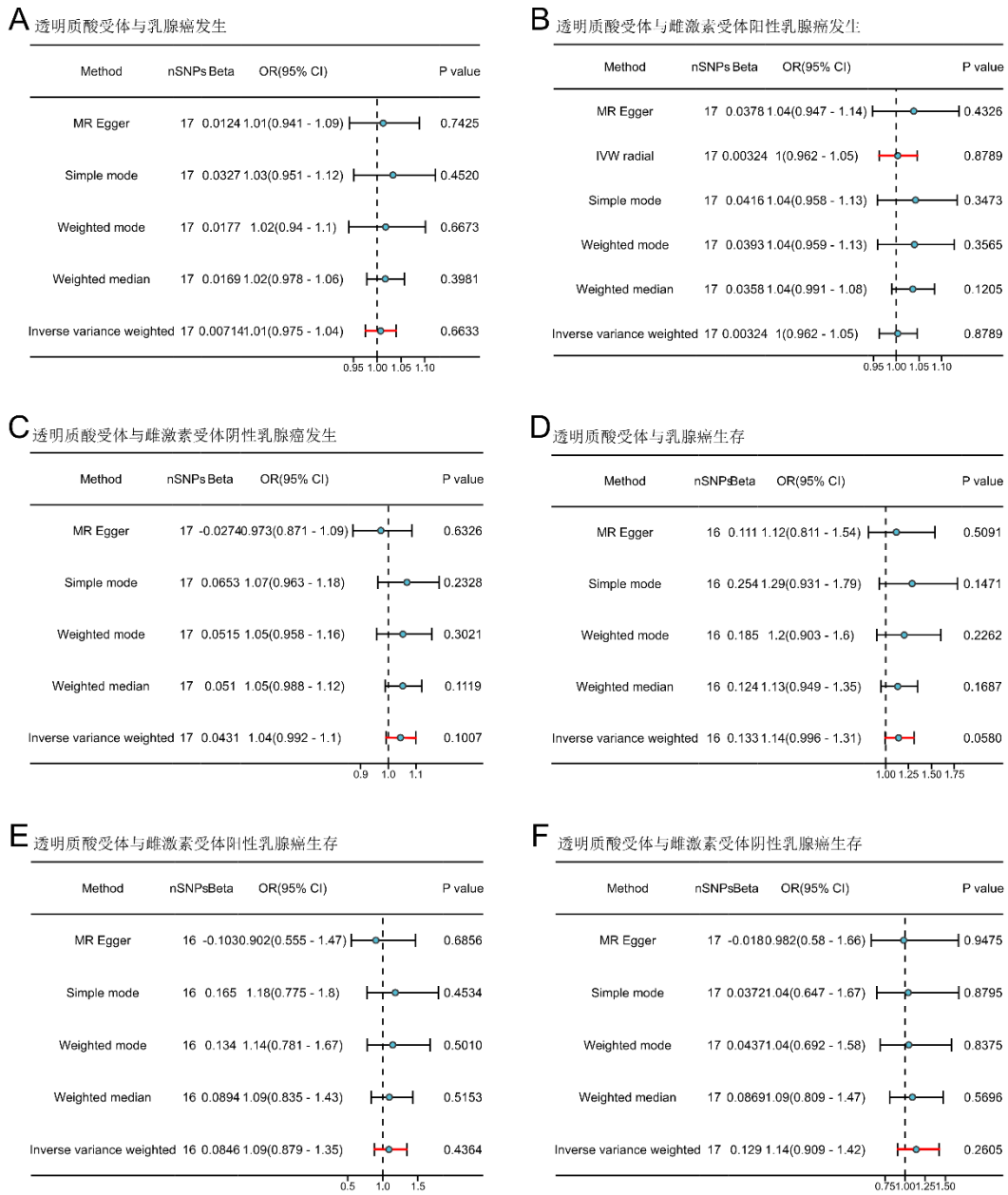


图 2 透明质酸受体与乳腺癌、亚型的发病风险及生存的森林图

图注：图 2~5 中 (A) 总体乳腺癌发病；(B) 雌激素受体阳性乳腺癌发病；(C) 雌激素受体阴性乳腺癌发病；(D) 总体乳腺癌生存；(E) 雌激素受体阳性乳腺癌生存；(F) 雌激素受体阴性乳腺癌生存

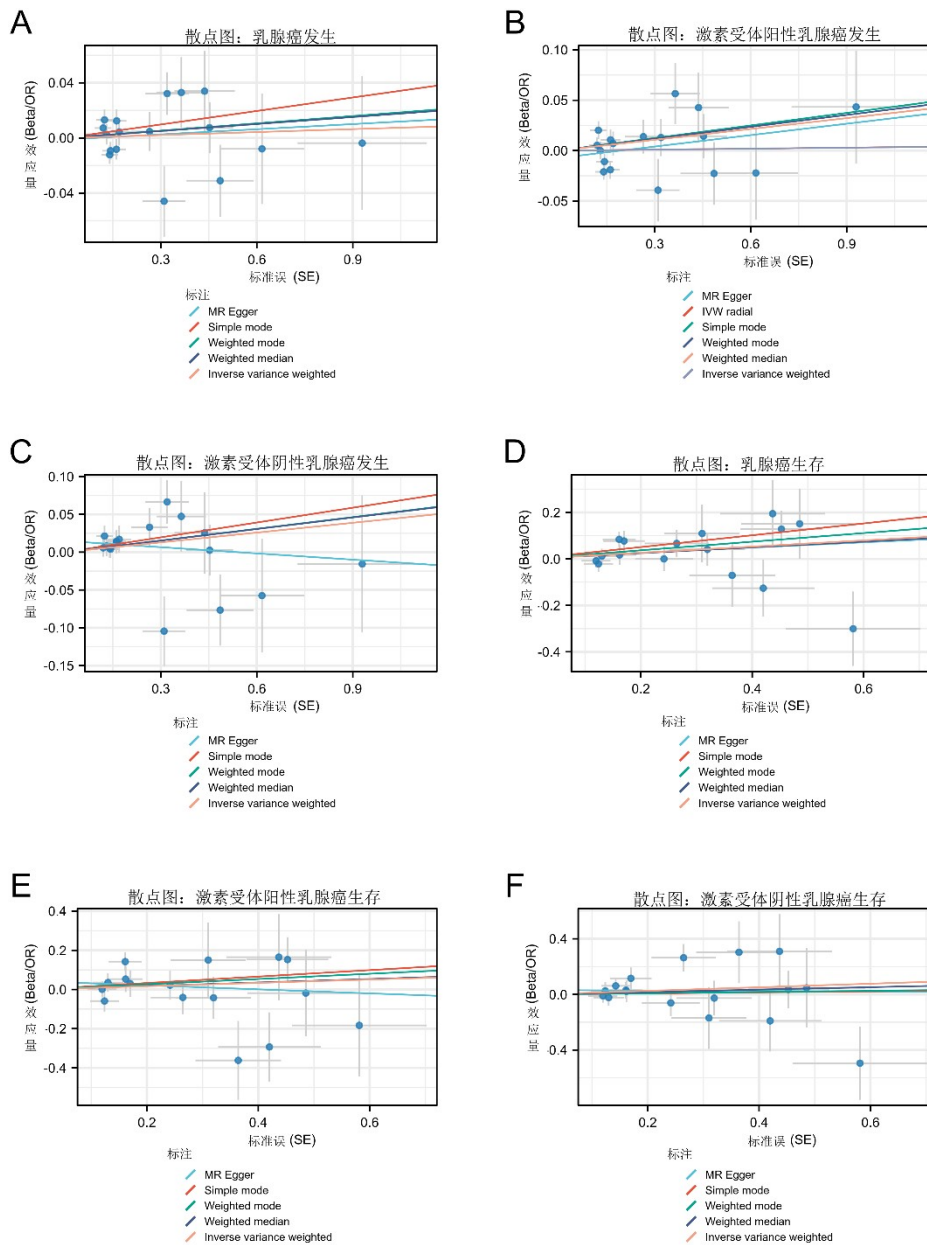


图3透明质酸受体与乳腺癌、亚型与各结局关联的留一法敏感性分析

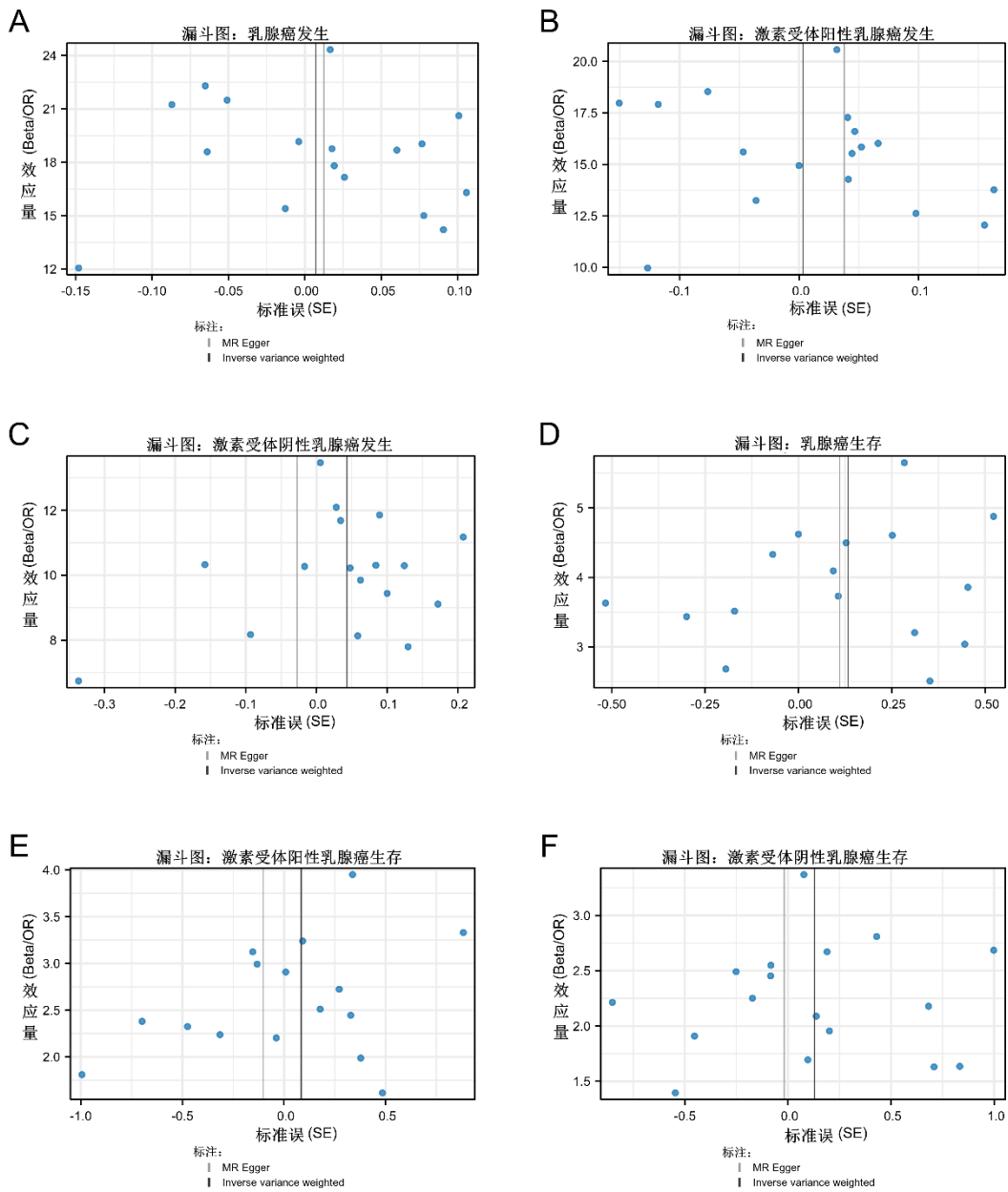


图 4 透明质酸受体与乳腺癌、亚型与各结局关联的漏斗图

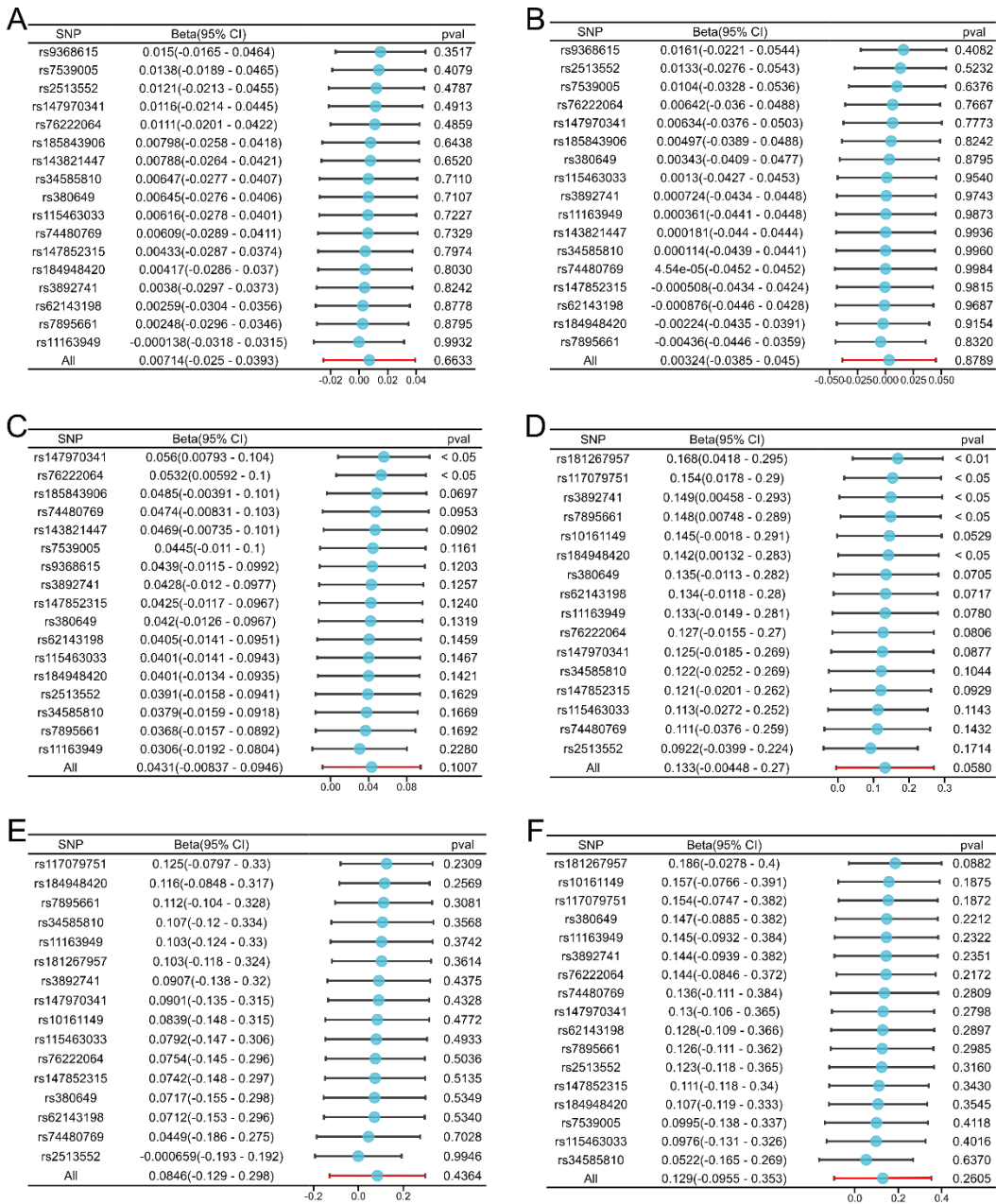


图 5 透明质酸受体与乳腺癌、亚型与各结局关联的散点图

### 3 讨论

#### 3.1 本研究的主要特点

Koprulu 等<sup>[6]</sup>的大规模蛋白质基因组学研究显示，反式 pQTL 占血浆蛋白遗传调控位点的 79.6%，94.1%的血浆蛋白至少存在 1 个反式调控位点，提示反式 pQTL 是血浆蛋白遗传调控的重要形式。鉴于 Sun 等数据集中缺乏可用的 LAYN 顺式 pQTL<sup>[7]</sup>，本研究采用反式 pQTL 构建工具变量，从远端调控维度进行探索。通过双阈值筛选及多重敏感性分析，未发现显著偏倚，结果较稳定。

#### 3.2 阴性结果解读

本研究未检测到 LAYN 与乳腺癌发病及生存存在统计学的因果关联。与 Mälarstig 等<sup>[5]</sup>基于顺式 pQTL 的阳性结论存在差异。对此，我们认为产生差异的原因包括：（1）统计效能有限。本研究的暴露数据样本量为 3301 例，工具变量仅能解释 LAYN 蛋白 4%~6%的表达变异，统计效能仅能检测 OR/HR≥1.07 的中

等及以上效应。若真实效应小于此阈值，本研究可能无法检出。（2）反式 pQTL 的固有局限性。反式 pQTL 位于靶基因远端，易受水平多效性影响。尽管 MR-Egger 和 MR-PRESSO 未检测到显著多效性，但仍不能完全排除隐蔽多效性对效应估计的稀释作用，可能导致因果估计偏向零值。（3）调控维度的差异。顺式 pQTL 反映局部调控，反式 pQTL 反映全身网络化调控。本研究与 Målarstig 等的研究观察维度不同，结论不可直接比较。本研究的阴性结果不否定 LAYN 在局部组织（如肿瘤微环境）中的潜在作用。LAYN 在肿瘤微环境中的作用仍值得关注<sup>[15-17]</sup>，但本研究基于循环蛋白水平的遗传分析未提供支持性证据。ER+ 乳腺癌免疫微环境异质性及治疗相关免疫调节<sup>[18-20]</sup>，也可能削弱外周血 LAYN 水平与肿瘤局部表达的一致性。

### 3.3 多效性检验与工具变量质量

多效性检验显示，所有结局 MR-Egger 截距检验均未提示显著水平多效性，加权中位数法、加权模式法等稳健方法结果与 IVW 一致。MR-PRESSO 在 ER+ 乳腺癌生存中检出离群 SNP rs2513552，但剔除后 HR 几乎不变，失真检验无统计学意义，提示其未实质影响结论。双阈值结果一致，也说明工具变量筛选标准对结论影响有限。但受工具变量数量限制，多效性检验效能仍有限。

### 3.4 研究局限性

本研究存在以下局限性：第一，统计效能有限。适度放宽 SNP 筛选阈值可能引入假阳性风险；工具变量仅能解释 LAYN 蛋白 4%~6% 的表达变异，存在回归稀释偏倚；乳腺癌生存结局事件数不足，难以检出微弱效应（OR/HR<1.07）。第二，人群外推性受限。研究数据均来自欧洲血统人群，结论外推至东亚人群需谨慎<sup>[21-22]</sup>。目前缺乏公开的中国人人群 LAYN 蛋白 pQTL 数据，本研究结果对中国临床实践的参考价值有限，未来需在中国人人群中开展独立验证。第三，工具变量全部为反式 pQTL。受公共数据限制，未纳入顺式 pQTL，结论仅涉及反式调控层面。高置信度位点组仅含 2 个 SNP，结果仅作参考。第四，未开展共定位分析。MR-Egger 及 MR-PRESSO 仅能检测水平多效性，无法验证反式 pQTL 是否确实通过 LAYN 影响结局，这是本研究的另一重要局限。第五，缺少独立队列验证和机制实验。受资源限制，本研究未能在独立临床队列中验证，也未开展基础机制实验。这些是本研究的探索性质所决定的，未来需通过独立队列和功能实验进一步证实。

### 3.5 对中国人群的参考意义及未来方向

本研究数据均来自欧洲人群，遗传背景与中国人人群存在差异，结果不能直接推广至中国乳腺癌患者。未来应优先开展中国人人群 LAYN 遗传变异与乳腺癌关联研究，包括检测 LAYN 顺式/反式 pQTL、开展蛋白质组 MR 分析、结合临床队列验证其生物标志物潜力，并通过基础实验阐明 LAYN 在乳腺癌中的分子机制。

## 4 小结

本研究基于 LAYN 反式 pQTL，采用双阈值 MR 方法评估血浆 LAYN 与乳腺癌发病及生存的因果关联，未发现显著因果效应。该结果从远端遗传调控角度补充了现有证据，提示在反式调控层面，循环 LAYN 水平与乳腺癌无明确因果关联。未来需在更大样本、组织特异性 pQTL 及东亚人群中进一步验证。

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] LUX MP, HARTKOPF AD, FEHM TN, et al. Update breast cancer 2023 part 2 - advanced-stage breast cancer[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2023, 83(6): 664-672.

- [2] YAO T, LIN YL, WU YQ, et al. Identifying therapeutic targets for breast cancer: insights from systematic Mendelian randomization analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1407795.
- [3] JIN C, ZONG Y. Layilin: a multifunctional hyaluronan receptor in physiology and pathology[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1721065.
- [4] CARVALHO AM, REIS RL, PASHKULEVA I. Hyaluronan receptors as mediators and modulators of the tumor microenvironment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(5): e2202118.
- [5] MÅLARSTIG A, GRASSMANN F, DAHL L, et al. Evaluation of circulating plasma proteins in breast cancer using Mendelian randomisation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7680.
- [6] KOPRULU M, SMITH-BYRNE K, FEROLITO BR, et al. Multi-cohort proteogenomic analyses reveal genetic effects across the proteome and diseasesome[J]. *Cell*, 2026, 189(11): 3339-3357.e11.
- [7] SUN BB, MARANVILLE JC, PETERS JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73-79.
- [8] DE RUITER SC, TSCHIDERER L, GROBBEE DE, et al. Mendelian randomisation: concepts, opportunities, challenges, and future directions[J]. *Glob Heart*, 2025, 20(1): 54.
- [9] SKRIVANKOVA VW, RICHMOND RC, WOOLF BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [10] MICHAILIDOU K, LINDSTRÖM S, DENNIS J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci[J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 92-94.
- [11] SONG J, YANG H. Identifying new biomarkers and potential therapeutic targets for breast cancer through the integration of human plasma proteomics: a Mendelian randomization study and colocalization analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1449668.
- [12] HU X, CAI M, XIAO J, et al. Benchmarking Mendelian randomization methods for causal inference using genome-wide association study summary statistics[J]. *Am J Hum Genet*, 2024, 111(8): 1717-1735.
- [13] LEE S, LEE W. A review of Mendelian randomization: assumptions, methods, and application to obesity-related diseases[J]. *J Obes Metab Syndr*, 2025, 34(1): 14-26.
- [14] BURGESS S, THOMPSON SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764.
- [15] XIAO S, LU L, LIN Z, et al. LAYN serves as a prognostic biomarker and downregulates tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cell function in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2024, 11: 1031-1048.
- [16] MASTROGIOVANNI M, DONNADIEU E, PATHAK R, et al. Subverting attachment to prevent attacking: alteration of effector immune cell migration and adhesion as a key mechanism of tumor immune evasion[J]. *Biology*, 2024, 13(11): 860.
- [17] MELLEMA RA, PETREY AC. Layilin at the crossroads of immunity and motility: a C-type lectin receptor in hyaluronan signaling[J]. *Glycobiology*, 2025, 35(11): cwaf071.
- [18] JAIN D, LIAO L, TALEBIAN V, et al. Heterogeneity and immune microenvironment of early invasive estrogen receptor-positive breast cancer reveal an immune-rich subset[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2026, 12(1): 56.
- [19] SEQUEIRA GR, SAHORES A, DALOTTO-MORENO T, et al. Enhanced antitumor immunity via endocrine therapy prevents mammary tumor relapse and increases immune checkpoint blockade sensitivity[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1375-1387.
- [20] BUQUÉ A, BLOY N, PETRONI G, et al. Impact of radiation therapy dose, fractionation, and immunotherapeutic partner in a mouse model of hormone receptor-positive mammary carcinogenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2025, 117(5): 934-947.
- [21] CHERUIYOT EK, YANG T, MCRAE AF. GWAS significance thresholds in large cohorts of European ancestry[J]. *Genetics*, 2025, 230(1): iyaf056.
- [22] YIANGOU K, MAVADDAT N, DENNIS J, et al. Polygenic score distribution differences across European ancestry populations: implications for breast cancer risk prediction[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 189.
- [23] ZHENG J, HABERLAND V, BAIRD D, et al. Phenome-wide Mendelian randomization mapping the influence of the plasma proteome on complex diseases[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10): 1122-1131.
- [24] YANG C, FAGAN AM, PERRIN RJ, et al. Mendelian randomization and genetic colocalization infer the effects of the multi-tissue proteome on 211 complex disease-related phenotypes[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 140.

[第一作者及通讯作者简介]杨韵（1992年9月），女，硕士，主治医师，主要研究方向：乳腺肿瘤基础与临床研究。通讯地址：佛山市禅城区人民西路11号，佛山市妇幼保健院乳腺外科，邮编：528000。E-mail: 13751772695@163.com; 电话: 13751772695