

# 双相情感障碍与乳腺癌的因果关系：两样本孟德尔随机化研究



马婷婷<sup>1</sup>, 赵晓莉<sup>1</sup>, 郭小龙<sup>1</sup>, 范春玲<sup>2</sup>, 张银芳<sup>3</sup>, 曹娟<sup>4</sup>, 宋鹏<sup>5</sup>, 樊景春<sup>1,6</sup>

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省肿瘤医院药学部 (兰州 730050)
3. 甘肃中医药大学附属医院检验科 (兰州 730000)
4. 甘肃中医药大学附属医院院内感染管理办公室 (兰州 730000)
5. 甘肃中医药大学附属医院实验与成果转化中心 (兰州 730000)
6. 甘肃中医药大学循证医学中心 (兰州 730000)

**【摘要】目的** 探究双相情感障碍与乳腺癌及其亚型 (雌激素受体阳性和阴性乳腺癌) 之间的因果关系。**方法** 使用双相情感障碍和乳腺癌的全基因组关联数据, 对数据进行两样本孟德尔随机化分析, 确定与双相情感障碍相关的单核苷酸多态性, 并探究其与乳腺癌的关联。逆方差加权法 (inverse-variance weighting, IVW) 作为主要研究方法, MR Egger、加权中位数及加权众数作为补充, 敏感性分析评估异质性和多效性。**结果** IVW 分析显示, 双相情感障碍与整体乳腺癌没有因果关系 [OR=1.04, 95%CI (0.98, 1.12)], 与两种亚型也没有因果关系 ( $P > 0.05$ ); 补充方法与 IVW 结果一致。敏感性分析显示结果可靠。**结论** 双相情感障碍与整体乳腺癌之间没有因果关系, 也不支持与某一亚型乳腺癌有因果关系。

**【关键词】** 双相情感障碍; 乳腺癌; 孟德尔随机化; 雌激素受体阳性乳腺癌; 雌激素受体阴性乳腺癌

**【中图分类号】** R 737.9; R 749.4; **【文献标识码】** A

## The relationship between bipolar disorder and breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study

MA Tingting<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoli<sup>1</sup>, GUO Xiaolong<sup>1</sup>, FAN Chunling<sup>2</sup>, ZHANG Yinfang<sup>3</sup>, CAO Juan<sup>4</sup>, SONG Peng<sup>5</sup>, FAN Jingchun<sup>1,6</sup>

1. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Department of Pharmacy, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China
3. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
4. Infection Management Office, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
5. Experimental and Achievement Transformation Center, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
6. Evidence-Based Medicine Center, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408082

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82260859); 甘肃省教育厅高校教师 - 创新基金项目 (2024A-084); 吴阶平医学基金 (320.6750.2022-20-21); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSKY2022-81)

通信作者: 樊景春, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: fan\_jc@126.com

Corresponding author: FAN Jingchun, Email: fan\_jc@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the causal relationship between bipolar disorder and breast cancer and its subtypes (estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer). **Methods** Using genome-wide association data of bipolar disorder and breast cancer, a two-sample Mendelian randomization analysis was performed to identify single nucleotide polymorphisms associated with bipolar disorder and explore their association with breast cancer. The inverse-variance weighting (IVW) method served as the primary research approach, while MR Egger, weighted median estimator, and weighted mode were employed as supplementary methods. Sensitivity analyses were performed to assess heterogeneity and pleiotropy. **Results** The IVW analysis revealed no causal relationship between bipolar disorder and overall breast cancer [OR=1.04, 95%CI(0.98, 1.12)], nor with its two subtypes ( $P>0.05$ ). The supplementary methods were consistent with the IVW findings. Sensitivity analyses indicated that the results were reliable. **Conclusion** There is no causal relationship between bipolar disorder and the risk of developing overall breast cancer, nor is there support for a causal relationship with a specific subtype of breast cancer.

**【Keywords】** Bipolar disorder; Breast cancer; Mendelian randomization; Estrogen receptor-positive breast cancer; Estrogen receptor-negative breast cancer

双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 是一种严重的精神疾病,特征是躁狂和抑郁反复发作,会损害认知、感知、情感和社交能力<sup>[1]</sup>。BD 在全球范围内平均发病率为 0.6%~5.84%<sup>[2]</sup>,是一个严重的公共卫生问题。有研究发现 BD 患者罹患癌症的风险增加,尤其是乳腺癌更为突出<sup>[3]</sup>。乳腺癌 (breast cancer, BC) 是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制尚不明确<sup>[4]</sup>,但可能与精神心理有关<sup>[5]</sup>。2023 年 BC 在女性新增癌症死亡病例中占 15%<sup>[6]</sup>,是女性患者癌症死亡的主要原因<sup>[7]</sup>。随着 BC 的疾病负担大幅加剧,给全球公共卫生带来了巨大的挑战和负担<sup>[8]</sup>。有研究发现 BD 患者罹患 BC 的风险高于一般人群<sup>[9]</sup>,但 BD 与 BC 之间是否存在因果关系的结论尚不一致<sup>[10-11]</sup>。在现有研究中,大多数是基于观察性数据的分析,但由于其固有的局限性,如混杂因素的干扰和反向因果关系的存在,使研究结果的可靠性备受质疑。因此,需要更加严谨和可靠的研究方法来探究 BD 与 BC 之间的关系。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 基于孟德尔第二定律,通过等位基因的随机分类来实现研究对象的随机暴露分配,是流行病学研究的新方法<sup>[12]</sup>。MR 利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs)<sup>[13]</sup>,评估暴

露对结局的因果效应。相比于观察性研究,MR 已成为识别独立于混杂因素并避免反向因果关系的有效工具<sup>[14]</sup>。目前少有研究评价 BD 与 BC 发病之间的因果关系。本研究旨在利用两样本 MR 方法,探究 BD 与 BC 及其雌激素受体阳性/阴性乳腺癌 (estrogen receptor-positive/negative breast cancer, ER+BC/ER-BC) 之间是否存在因果关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究采用两样本 MR 方法,以 BD 和 BC 分别作为暴露和结局因素,其遗传变异 SNP 为 IVs,分析 BD 与 BC 及其亚型 (ER+BC 与 ER-BC) 之间的因果关系。为确保 MR 研究的有效性,IVs 必须遵循三个关键假设:①遗传变异应与暴露密切相关;②遗传变异必须与潜在混杂变量无关;③选定的遗传变异应仅通过暴露而不通过其他方式影响<sup>[15]</sup>。

### 1.2 数据来源

本研究采用的数据源自全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 的汇总资料。BD (20 352 病例/31 358 对照) 和 BC (122 977 病例/105 974 对照) 及其亚型 (ER+BC: 69 501 例, ER-BC: 21 468 例,对照均 105 974 例) 的遗传数据均来自 GWAS Catalog 的汇总数据。

### 1.3 工具变量的筛选

本研究采用以下标准筛选 IVs: ①在基因位点范围内显著性阈值 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) 的 SNP 被选作潜在的 IVs; ②连锁不平衡阈值设置为  $r^2 < 0.001$ ; ③聚焦距离设置为 10 000 kb, 以确保纳入的 SNP 之间相互独立<sup>[16]</sup>。最后, 从结局变量中提取上述选定的 SNP 数据。为排除弱 IVs 偏差对关联效应估计的影响, 使用  $F$  值来检验 IVs 的强度,  $F > 10$  表明 IVs 是稳健的, 可用于 MR 分析<sup>[17]</sup>。

### 1.4 统计学分析

利用逆方差加权法 (inverse-variance weighting, IVW) 进行 MR 分析, 该方法假定所有的 SNP 都有效且不存在水平多效性、检验效能较高, 但当 SNP 存在水平多效性时, 结果存在较大偏倚<sup>[18]</sup>。针对 SNP 的异质性和多效性, 运用 MR Egger、加权中位数 (weighted median estimator, WME) 及加权众数 (weighted mode, WM) 分析辅助验证因果关联。MR Egger 主要用于存在潜在水平多效性时的 MR 因果推断<sup>[19]</sup>; WME 要求至少 50% 的权重来自有效的 IVs, 存在异质性但不存在水平多效性时其为最佳选择<sup>[20]</sup>; WM 能够控制基因型频率差异对分析结果的影响, 提高分析的稳健性和准确性。当 IVW 结果显著 ( $P < 0.05$ ), 且其余三种方法与 IVW 方向一致时, 可认为存在因果关系。

异质性是指不同研究或样本间由于各种非随机因素导致的差异。采用 Cochran's  $Q$  检验检测异

质性,  $P > 0.05$  则认为被纳入的 IVs 不存在异质性。水平多效性是指 MR 分析中 IVs 并非只通过暴露直接影响结局。采用 MR Egger 回归检验多效性,  $P > 0.05$  表明无水平多效性, 分析结果稳健。最后采用留一法评估结果的稳定性, 即在每次分析中排除一个 SNP 后重新估算剩余的 SNP 对因果效应的影响。

## 2 结果

### 2.1 工具变量筛选结果

按照 IVs 的筛选标准, 研究最终纳入 13 个 SNP (表 1)。

### 2.2 两样本 MR 分析结果

IVW 显示 BD 与 BC 及其亚型之间没有因果关系 [总体 BC: OR=1.04, 95%CI (0.98, 1.12); ER+BC: OR=1.03, 95%CI (0.97, 1.10); ER-BC: OR=0.99, 95%CI (0.88, 1.10)]。MR Egger、WME 和 WM 的结果也显示 BD 与 BC 及其亚型之间不存在因果关系 (表 2 和图 1)。

### 2.3 敏感性分析结果

Cochran's  $Q$  检验结果显示, 在两种亚型 BC 中, SNP 不存在异质性 ( $P > 0.05$ ), 在整体 BC 中, SNP 存在异质性 ( $P < 0.05$ )。MR Egger 截距分析显示 BD 与 BC 及其亚型之间无水平多效性 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。通过留一法分析发现, 主要统计量在逐一排除每个 SNP 后均保持相对稳定, 未出现显著变化 (表 3 和图 2)。

表 1 孟德尔随机化工具变量信息

Table 1. Information on instrumental variables for Mendelian randomization

SNP	EA	OA	EAF	$\beta$ 值	SE值
rs111444407	T	C	0.154 7	0.038 7	0.008 6
rs11724116	T	C	0.155 3	-0.016 8	0.008 7
rs2071044	T	C	0.467 9	-0.008 7	0.006 2
rs71395455	G	A	0.311 5	-0.007 0	0.006 8
rs2314398	G	C	0.319 6	-0.004 7	0.006 6
rs17150022	C	T	0.120 7	0.004 1	0.009 8
rs73496688	A	T	0.149 1	0.002 2	0.008 9
rs13231398	C	G	0.107 1	-0.001 2	0.010 2
rs329319	G	A	0.565 7	0.001 0	0.006 7
rs55648125	G	A	0.108 9	-0.004 0	0.010 1
rs884301	T	C	0.381 1	-0.006 0	0.006 6
rs174592	G	A	0.372 3	-0.008 4	0.006 6
rs9834970	C	T	0.501 2	-0.005 8	0.006 7

注: EA.效应等位基因 (effector allele); OA.非效应等位基因 (non-effector allele); EAF.效应等位基因频率 (effect allele frequency);  $\beta$ .等位基因效应值 (allelic effect value); SE.标准误 (standard error)。

表2 MR分析结果  
Table 2. Results of MR analysis

暴露	结局	方法	$\beta$ 值	SE值	P值	OR值 (95%CI)
BD	all BC	IVW	0.043 5	0.033 8	0.197 2	1.04 (0.98, 1.12)
		MR Egger	0.260 1	0.202 0	0.224 3	1.30 (0.87, 1.93)
		WME	0.017 4	0.032 5	0.591 9	1.02 (0.95, 1.08)
		WM	0.000 6	0.053 8	0.991 8	1.00 (0.90, 1.11)
BD	ER+BC	IVW	0.033 0	0.033 9	0.331 0	1.03 (0.97, 1.10)
		MR Egger	0.212 0	0.204 6	0.326 6	1.24 (0.83, 1.85)
		WME	0.024 6	0.036 8	0.472 7	1.02 (0.95, 1.10)
		WM	0.025 6	0.057 8	0.665 6	1.03 (0.92, 1.15)
BD	ER-BC	IVW	-0.013 9	0.056 1	0.804 5	0.99 (0.88, 1.10)
		MR Egger	0.437 0	0.324 8	0.205 6	1.55 (0.82, 2.93)
		WME	-0.032 6	0.058 0	0.574 3	0.97 (0.86, 1.08)
		WM	-0.070 3	0.090 8	0.453 7	0.93 (0.78, 1.11)

注: IVW.逆方差加权法 (inverse-variance weighting); WME.加权中位数 (weighted median estimator); WM.加权众数 (weighted mode); All BC.整体乳腺癌; ER+BC.雌激素受体阳性乳腺癌; ER-BC.雌激素受体阴性乳腺癌。

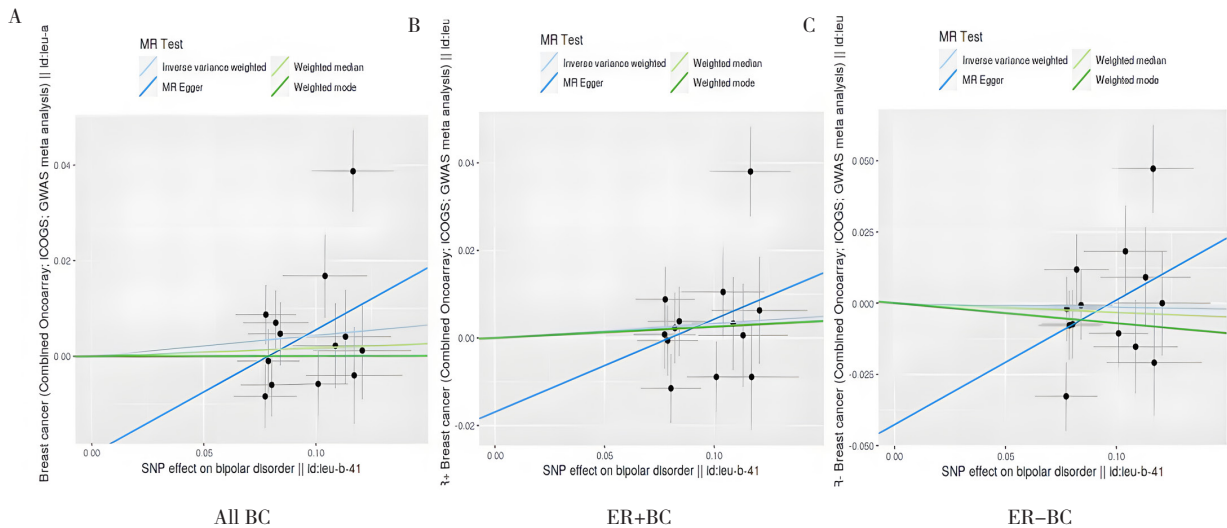


图1 两样本MR分析结果散点图

Figure 1. Scatter plot of MR analysis results of two samples

注: A.All BC. 整体乳腺癌; B.ER+BC. 雌激素受体阳性乳腺癌; C.ER-BC. 雌激素受体阴性乳腺癌。

表3 敏感性分析结果  
Table 3. Sensitivity analysis results

结局	异质性检验		水平多效性检验		
	Q	P值	截距	SE值	P值
All BC	24.70	0.01	-0.02	0.02	0.30
ER+BC	18.11	0.08	-0.02	0.02	0.40
ER-BC	19.29	0.06	-0.04	0.03	0.19

注: Q.Cochran's Q异质性检验; SE.标准差 (standard error); All BC.整体乳腺癌; ER+BC.雌激素受体阳性乳腺癌; ER-BC.雌激素受体阴性乳腺癌。

### 3 讨论

本研究通过MR分析发现BD与BC及其亚型(ER+BC和ER-BC)之间无因果关联。与多项MR研究结果一致<sup>[11, 21]</sup>。此外一项病例对照研究表明,接受精神药物治疗的BD患者与BC风险

增加无关<sup>[22]</sup>。一项基于人群的队列研究同样表明BD与BC之间没有关联<sup>[23]</sup>。

有研究显示重度精神病患者(包括BD患者)罹患BC风险升高的现象,并指出受到吸烟<sup>[24]</sup>、肥胖<sup>[25]</sup>、长期使用抗精神病药物<sup>[26]</sup>、糖尿病<sup>[27]</sup>、体力活动不足<sup>[28]</sup>和饮酒<sup>[29]</sup>等多种混杂因素影响。



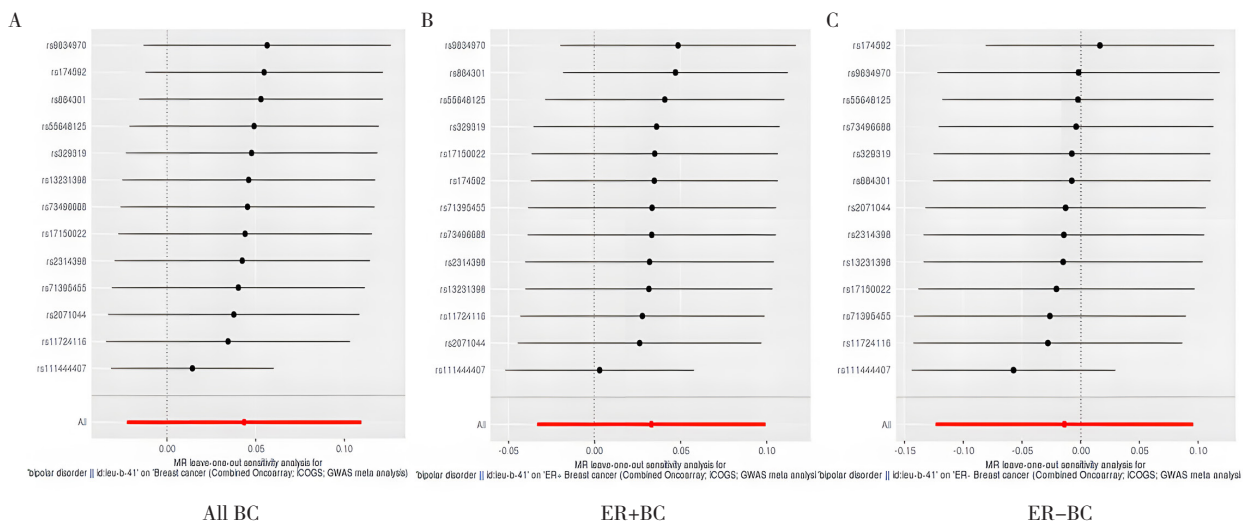


图2 留一法敏感性分析结果

Figure 2. Results of leave-one-out sensitivity analysis

注：A.All BC.整体乳腺癌；B.ER+BC.雌激素受体阳性乳腺癌；C.ER-BC.雌激素受体阴性乳腺癌。

与本研究结果存在差异，可能是因为这些研究多为观察性研究，其结论受到混杂因素和因果推断的限制。相比之下，本研究采用 MR 方法，能够在一定程度上克服这些限制，为 BD 与 BC 之间的因果关系推断提供更可靠的证据。Peng 等<sup>[10]</sup>使用 MR 方法研究了遗传预测的 BD 与总体 BC 之间的关系，结果表明，遗传预测的 BD 与总体 BC 风险增加之间存在因果关系，这一发现也与本研究的结论存在差异，这种差异可能与遗传层面的特定因素有关，如催乳素。它是一种由垂体前叶催乳细胞分泌的多肽激素，其水平的调节受到中枢神经系统与外周机制的共同影响，在 BD 患者 BC 风险增高中发挥作用<sup>[30]</sup>。基因变异能够影响催乳素的分泌过程及其信号传导机制，所以催乳素基因的遗传变异可能是造成 BD 与 BC 风险关联差异的一个要素。与催乳素相关的常见病症是雌激素紊乱、情绪异常和心理应激反应等，它们会通过多种机制影响 BC 的发生和转移<sup>[31-33]</sup>，从而导致在验证 BD 与 BC 两者关系时引入偏倚。

尽管精神疾病与 BC 之间存在复杂的相互作用，但到目前为止，尚无大规模的前瞻性队列研究来明确这一关系。因此，关于 BD 与 BC 之间的因果关系，现有研究尚不足以得出明确结论。未来的研究需要深入探究其他潜在的风险因素或中介机制，以便更好地理解 BD 患者罹患 BC 的风险。

本研究也存在一定的局限性。首先，MR 分

析基于 BD 与 BC 线性关联假设，若是非线性关系则当前模型无法准确反映。其次，样本取自欧洲人群，遗传、生活和环境差异限制结果普适性和外推性。最后，尽管控制了水平多效性，但基因多效性复杂，潜在偏倚影响难以完全消除。

综上所述，本研究利用两样本 MR 方法，未发现 BD 与整体 BC 风险增加之间存在因果关系，也不支持 BD 与任一特定分子亚型 BC 之间存在因果联系。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计：樊景春；论文撰写：马婷婷；数据采集与分析：赵晓莉、郭小龙；论文修改：张银芳、曹娟；研究指导、资金支持：樊景春、宋鹏、范春玲

数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可在 <https://www.ebi.ac.uk/gwas/> 获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

### 参考文献

- 1 Lu L, Zeng H, Wan B, et al. Leukocyte telomere length and bipolar disorder risk: evidence from Mendelian randomization analysis[J]. PeerJ, 2023, 11: e15129. DOI: 10.7717/peerj.15129.
- 2 Osipova NN, Bardenshteyn LM, Beglyankin NI, et al. Early screening for risks of bipolar disorder at the preclinical stage[J]. Psychiatr Danub, 2021, 33(Suppl 4): 541-545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718278/>
- 3 Anmella G, Fico G, Lotfaliany M, et al. Risk of cancer in

- bipolar disorder and the potential role of lithium: international collaborative systematic review and Meta-analyses[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 126: 529–541. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.03.034](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.034).
- 4 徐文斌, 龚乘丙, 李尧, 等. p53 codon 72 基因多态性与中国女性乳腺癌发生风险关系的系统评价与 Meta 分析 [J]. *医学新知*, 2022, 32(1): 23–32. [Xu WB, Gong CB, Li Y, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk in Chinese women: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(1): 23–32.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202110001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202110001).
- 5 Carreira H, Williams R, Funston G, et al. Associations between breast cancer survivorship and adverse mental health outcomes: a matched population-based cohort study in the United Kingdom[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(1): e1003504. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003504](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003504).
- 6 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17–48. DOI: [10.3322/caac.21763](https://doi.org/10.3322/caac.21763).
- 7 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 8 徐婷婷, 杨若愚, 李净净, 等. 全球女性乳腺癌疾病负担社会经济影响因素分析 [J]. *中国公共卫生*, 2024, 40(11): 1375–1379. [Xu TT, Yang RY, Li JJ, et al. Socioeconomic indicators related to the global burden of breast cancer in women in 2020: an analysis of WHO data[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2024, 40(11): 1375–1379.] DOI: [10.11847/lzggws1144500](https://doi.org/10.11847/lzggws1144500).
- 9 Anmella G, Fico G, Lotfaliany M, et al. Risk of cancer in bipolar disorder and the potential role of lithium: international collaborative systematic review and Meta-analyses[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 126: 529–541. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.03.034](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.034).
- 10 Peng H, Wu X, Ge F, et al. Genetically predicted bipolar disorder is causally associated with an increased risk of breast cancer: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 401. DOI: [10.21037/atm-20-5372](https://doi.org/10.21037/atm-20-5372).
- 11 Han X, Lin X, Li G, et al. Association of cancer and schizophrenia, major depression and bipolar disorder: a Mendelian randomization study[J]. *J Psychosom Res*, 2024, 183: 111806. DOI: [10.1016/j.jpsychores.2024.111806](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111806).
- 12 Birney E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302. DOI: [10.1101/eshperspect.a041302](https://doi.org/10.1101/eshperspect.a041302).
- 13 Kintu C, Soremekun O, Kamiza AB, et al. The causal effects of lipid traits on kidney function in Africans: bidirectional and multivariable Mendelian randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104537. DOI: [10.1016/j.ebiom.2023.104537](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104537).
- 14 Gala H, Tomlinson I. The use of Mendelian randomisation to identify causal cancer risk factors: promise and limitations[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 541–554. DOI: [10.1002/path.5421](https://doi.org/10.1002/path.5421).
- 15 Qiu R, Lin H, Jiang H, et al. Association of major depression, schizophrenia and bipolar disorder with thyroid cancer: a bidirectional two-sample Mendelian randomized study[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 261. DOI: [10.1186/s12888-024-05682-7](https://doi.org/10.1186/s12888-024-05682-7).
- 16 Shu X, Zhou Q, Sun X, et al. Associations between circulating proteins and risk of breast cancer by intrinsic subtypes: a Mendelian randomisation analysis[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(8): 1507–1514. DOI: [10.1038/s41416-022-01923-2](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01923-2).
- 17 Ren F, Shang Q, Zhao S, et al. An exploration of the correlations between seven psychiatric disorders and the risks of breast cancer, breast benign tumors and breast inflammatory diseases: Mendelian randomization analyses[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1179562. DOI: [10.3389/fpsyt.2023.1179562](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1179562).
- 18 Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *Elife*, 2018, 7: e34408. DOI: [10.7554/eLife.34408](https://doi.org/10.7554/eLife.34408).
- 19 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](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- 20 Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40): 3913–3920. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa070](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa070).
- 21 Cui Y, Lu W, Shao T, et al. Severe mental illness and the risk of breast cancer: a two-sample, two-step multivariable Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0291006. DOI: [10.1371/journal.pone.0291006](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291006).
- 22 Li DJ, Tsai SJ, Chen TJ, et al. Exposure to psychotropic drugs and breast cancer risk in patients with bipolar disorder and major depressive disorder: a nested case-control study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024. DOI: [10.1007/s00406-024-01798-9](https://doi.org/10.1007/s00406-024-01798-9).
- 23 Lin GM, Chen YJ, Kuo DJ, et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide population-based study in Taiwan, 1997–2009[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 407–416. DOI: [10.1093/schbul/sbr162](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr162).
- 24 Han B, Aung TW, Volkow ND, et al. Tobacco use, nicotine dependence, and cessation methods in US adults with psychosis[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e234995. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.4995](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4995).
- 25 Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 769309. DOI: [10.3389/fendo.2021.769309](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769309).
- 26 Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, et al. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(10): 883–891. DOI: [10.1016/S2215-0366\(21\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00241-8).
- 27 Lindekilde N, Scheuer SH, Rutters F, et al. Prevalence of type 2 diabetes in psychiatric disorders: an umbrella review with Meta-analysis of 245 observational studies from 32 systematic reviews[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(3): 440–456. DOI: [10.1007/s00125-021-05609-x](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05609-x).

- 28 Peckham E, Lorimer B, Spanakis P, et al. Health-risk behaviours among people with severe mental ill health: understanding modifiable risk in the Closing the Gap Health Study[J]. Br J Psychiatry, 2023, 222(4): 160–166. DOI: [10.1192/bjp.2022.143](https://doi.org/10.1192/bjp.2022.143).
- 29 Ryan JE, Veliz P, McCabe SE, et al. Association of early onset of cannabis, cigarette, other drug use and schizophrenia or psychosis[J]. Schizophr Res, 2020, 215: 482–484. DOI: [10.1016/j.schres.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.002).
- 30 Adams JB. Human breast cancer: concerted role of diet, prolactin and adrenal C19–delta 5–steroids in tumorigenesis[J]. Int J Cancer, 1992, 50(6): 854–858. DOI: [10.1002/ijc.2910500603](https://doi.org/10.1002/ijc.2910500603).
- 31 Starek–Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens–breast cancer and chemoprevention[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(6): 1497–1512. DOI: [10.1007/s43440-021-00317-0](https://doi.org/10.1007/s43440-021-00317-0).
- 32 Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(7): 1487–1499. DOI: [10.1038/s41380-019-0595-x](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x).
- 33 Liu HM, Ma LL, Li C, et al. The molecular mechanism of chronic stress affecting the occurrence and development of breast cancer and potential drug therapy[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 101281. DOI: [10.1016/j.tranon.2021.101281](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101281).

收稿日期: 2024 年 08 月 28 日 修回日期: 2024 年 10 月 29 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 马婷婷, 赵晓莉, 郭小龙, 等. 双相情感障碍与乳腺癌的因果关系: 两样本孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(2): 161–167. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408082](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408082).

Ma TT, Zhao XL, Guo XL, et al. The relationship between bipolar disorder and breast cancer: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(2): 161–167. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408082](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408082).