·论著·一次研究·

免疫表型和血浆代谢物与良性前列腺增生之间的关联：一项中介孟德尔随机化研究

樊九铭[1,2,3#]，赵艺乔[3#]，贾海昌[2,3]，王天堃[2,3,4]，韩雨桐[1,2]，戚子昊[1,2,3]，陈　平[3]，曾宪涛[2,3]

1. 河南大学淮河医院泌尿外科（河南开封 475004）
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心（武汉 430071）
3. 武汉大学中南医院泌尿外科（武汉 430071）
4. 河南大学淮河医院普外科（河南开封 475004）

【摘要】目的 采用中介孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）的方法探讨免疫细胞—血浆代谢物—良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia，BPH）之间潜在的因果关系以及血浆代谢的中介作用。**方法** 采用双样本双向 MR 分析，预测可能影响 BPH 的免疫表型，同时排除受 BPH 反向影响的免疫细胞。其次，单向双样本 MR 分析筛选与 BPH 相关的血浆代谢物，并探讨其是否受免疫细胞的影响，以相同方法评估血浆代谢物与 BPH 之间的因果关系。最后，进一步估算血浆代谢物在免疫细胞与 BPH 之间的中介效应。**结果** 双向 MR 分析，显示 8 种免疫细胞表型与 BPH 之间存在显著关联。IVW 分析显示，其中 5 种免疫细胞表型对 BPH 具有保护作用，而另外 3 种表型显著增加了 BPH 的发病风险。在血液代谢物与 BPH 的 MR 分析中，IVW 结果表明 17 种血液代谢物指标与 BPH 存在因果关系，其中 8 种代谢物显著提高了 BPH 的发病风险，而另外 9 种代谢物显著降低了 BPH 的发病风险。中介 MR 分析结果显示 DP[CD4(+)CD8(+)]AC—5'- 甲基硫腺苷（MTA）磷酸盐比率—BPH[中介比例=-12.086%，95%CI（-22.430%，-1.742%）] 和 CD19 on IgD(-)CD24(-)—脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平—BPH[中介比例 =-11.230%，95%CI（-21.873%，-0.588%）] 两条免疫细胞表型—血浆代谢物—BPH 因果通路在 BPH 发生中的作用。两种代谢物在免疫细胞与 BPH 关联中的中介比例均超过 10%。**结论** 本研究通过中介 MR 揭示了两种免疫表型分别通过两种血浆代谢物与 BPH 之间的潜在关联，为 BPH 的诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

【关键词】良性前列腺增生；孟德尔随机化；免疫表型；血浆代谢物；暴露—中介物—结局路径；中介分析

【中图分类号】R 697.3　　**【文献标识码】**A

Associations among immunophenotype, plasma metabolites, and benign prostatic hyperplasia: a mediation Mendelian randomization study

FAN Jiuming[1,2,3#], ZHAO Yiqiao[3#], JIA Haichang[2,3], WANG Tiankun[2,3,4], HAN Yutong[1,2], QI Zihao[1,2,3], CHEN Ping[3], ZENG Xiantao[2,3]

1. Department of Urology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475004, Henan Province, China

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412097

为共同第一作者

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82100817）

通信作者：陈平，博士，副主任医师，硕士研究生导师，Email：chenping2008@whu.edu.cn
曾宪涛，博士，教授，主任医师，博士研究生导师，Email：zengxiantao1128@163.com

Wuhan 430071, China
3. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
4. Department of General Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475004, Henan Province, China
#Co-first authors: FAN Jiuming and ZHAO Yiqiao
Corresponding authors: CHEN Ping, Email: chenping2008@whu.edu.cn; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

【Abstract】Objective To explore the potential causal relationship between immune cells, plasma metabolites and benign prostatic hyperplasia (BPH) and the mediating role of plasma metabolism by using the mediated Mendelian randomization (MR) method. Methods Two-sample bidirectional MR analysis was used to predict the immune phenotype that may affect BPH, and immune cells that were adversely affected by BPH were excluded. Secondly, one-way two-sample MR analysis was used to screen plasma metabolites associated with BPH and whether they were affected by immune cells were explored. The causal relationship between plasma metabolites and BPH was evaluated by the same method. Finally, the mediating effect of plasma metabolites between immune cells and BPH was further estimated. Results Through bidirectional MR analysis, the study identified significant associations between eight immune cell phenotypes and BPH. IVW analysis revealed that five immune cell phenotypes were protective against BPH, while three phenotypes were significantly associated with increased BPH risk. In the MR analysis of blood metabolites and BPH, IVW results identified 17 blood metabolite markers with significant causal associations with BPH. Among these, eight metabolites were significantly linked to an increased risk of BPH, while nine metabolites were associated with a reduced risk. Mediation MR analysis identified two key causal pathways. The first pathway involves DP[CD4(+)CD8(+)]AC influencing BPH through the 5-methylthioadenosine (MTA) phosphate ratio [mediation proportion=-12.086%, 95%CI(-22.430%, -1.742%)]. The second pathway involves CD19 on IgD(-)CD24(-) affecting BPH via deoxycholic acid glucuronide levels [mediation proportion=-11.230%, 95%CI(-21.873%, -0.588%)]. Both metabolites showed mediation proportions exceeding 10%, suggesting a significant mediatory role in the relationship between immune cells and BPH. Conclusion This study highlights two distinct immune phenotypes associated with BPH, mediated by specific plasma metabolites through mediation MR analysis. These findings offer novel insights into the pathophysiology of BPH and identify potential biomarkers and therapeutic targets for its diagnosis and management.

【Keywords】Benign prostatic hyperplasia; Mendelian randomization; Immunophenotypes; Plasma metabolites; Exposure-mediator-outcome pathway; Mediation analysis

良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia，BPH）是老年男性中常见的疾病，其发病率在 60 岁和 85 岁时分别高达 50% 和 90%[1–2]。随着全球人口老龄化不可逆转的趋势，BPH 的发病率持续上升。然而，尽管手术治疗取得了显著进展，BPH 的病理生理机制仍未被完全阐明，现有一线药物的临床疗效仍不理想，手术虽能暂时缓解症状，但患者需承担侵入性操作及相关并发症的风险。因此，深入探讨 BPH 的发病机制显得尤为重要。

除基因突变与性激素比例失调等内在因素外，研究越来越强调炎症在 BPH 发生与发展中的关键作用[3–4]。BPH 组织受到多种免疫细胞浸润后可以分泌炎症相关因子，这些因子通过形成免疫细胞 – 前列腺细胞复合体，直接促进前列腺细胞的增殖与分化。此外，免疫细胞还可通过外泌体、血浆代谢物等，调控前列腺上皮细胞或成纤维细胞的凋亡与自噬[5]。脂肪酸、胆固醇、葡萄糖、维生素 D 及多种抗氧化物已被报道能够调控 BPH 的发生与发展[6–9]。例如，研究已证明脂肪酸水平与前列腺体积呈显著正相关[10]。免疫炎症与血浆代谢物的相互作用在其

他疾病（如动脉粥样硬化和糖尿病）中亦较为常见，且其作为免疫系统相关疾病的促进因子，与肿瘤等疾病的关系逐渐受到广泛关注[11]。因此，推测免疫炎症和血浆代谢物可能在 BPH 的发生发展中具有协同作用，相关机制的深入研究或能为 BPH 的临床治疗提供新的思路。本研究采用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法，基于全基因组关联研究（GWAS）数据，分析免疫细胞与 BPH 之间的关系，并进一步探讨血浆代谢物在免疫细胞与 BPH 间的中介作用，旨在为新治疗靶点的发现提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用 MR 分析方法，探讨免疫表型、血浆代谢物与 BPH 之间的相互作用。首先，采用双样本双向 MR 分析，预测可能影响 BPH 的免疫表型，同时排除受 BPH 反向影响的免疫细胞。其次，单向双样本 MR 分析筛选与 BPH 相关的血浆代谢物，并探讨其是否受免疫细胞的影响，以相同方法评估血浆代谢物与 BPH 之间的因果关系。最后，进一步估算血浆代谢物在免疫细胞与 BPH 之间的中介效应。本研究中，单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）被用作 MR 分析的工具变量（instrumental variables，IVs）[12]。本研究的整体设计框架如图1 所示。

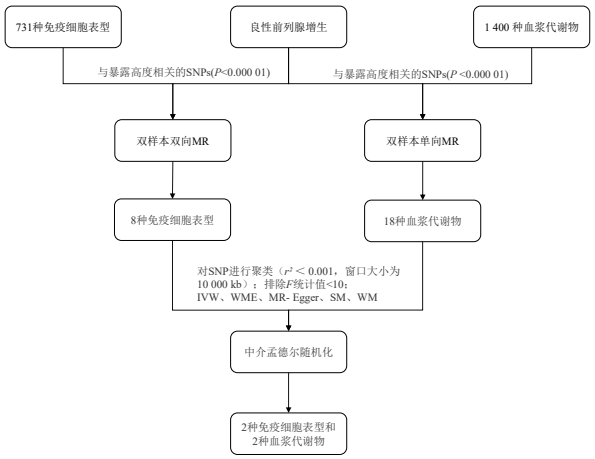


图1 研究工作流程图

Figure 1. Overall workflow of the study

1.2 数据来源

免疫细胞表型数据来自GWAS Catalog的公开数据集（编号：GCST90001391 至 GCST90002121）[13]。BPH 的SNP 数据源自 FinnGen 数据库（https://www.finngen.fi/en），该数据集包括 37 948 例 BPH 病例，涉及 207 946 名参与者，BPH 的病例定义基于国际疾病分类（ICD）编码。此外，血浆代谢物计数及其比率的遗传关联数据来自一个包含 8 299 人的队列，作为潜在的中介变量（https://www.ebi.ac.uk/gwas/）[14]。

1.3 工具变量选择

为优化 IVs 的效用[15]，针对每个免疫细胞、代谢物和 BPH 特征，筛选 P 值 $< 1\times10^{-5}$ 的 IVs[16–17]。为确保结果的可信度，采用强连锁不平衡（LD）效应的阈值（$r^2 < 0.001$）[18–19]。随后，计算每个 IVs 解释的表型变异比例（PVE）和 F 统计量，F 值＞ 10 的 IVs 被视为有效，以减少弱 IVs 引入的偏倚。

1.4 统计学分析

本研究使用 R 4.3.2 软件的 Two Sample MR 包开展因果关系分析。应用逆方差加权（inverse-variance weighting，IVW）、加权中位数（weighted median estimator，WME）、MR-Egger回归、简单众数（simple mode，SM）和加权众数（weighted mode，WM）五种方法评估因果关系[20]。其中，IVW 结果为主要依据，其他四种方法作为补充，若各方法估计的因果方向一致，可增强结果的可信度。结局变量为二分类，采用优势比（OR）和 95% 置信区间（95%CI）表示，检验水准设为 α=0.05。为保证结果稳健性，敏感性分析包括 Cochran's Q 检验评估 IVW 异质性（若 $P < 0.05$ 则表明存在异质性），MR-Egger 截距法检测 IVW 的水平多效性，以及 MR-PRESSO 方法识别离群值并评估基因多效性。此外，使用留一法（leave-one-out）逐一剔除 SNP，评估单个 SNP 对暴露与结局关系的影响，识别对整体效应有显著影响的 SNP。为明确血浆代谢物在 BPH 与免疫细胞表型间的中介作用，研究开展了中介式 MR 分析。通过描绘暴露—中介物—结局路径，系统展示潜在作用机制。本研究中，免疫细胞对 BPH 的总体效应分为间接效应（通过血浆代谢物）和直接效应（不经中介物）[21]。此外，计算间接效应占总效应的比率及其 95%CI，以量化其相对贡献[22]。

2 结果

2.1 工具变量

根据预设的筛选标准（$P < 1 \times 10^{-5}$、窗口大小 10 000 kb、$r^2 < 0.001$），对 731 种免疫细胞表型的 IVs 进行筛选，显著 IVs 的数量分布在 3~608。针对 1 400 种血浆代谢物，在相同的筛选条件（$P < 5 \times 10^{-5}$、窗口大小 10 000 kb、$r^2 < 0.001$）下，显著 IVs 的数量范围为 7~73。为进一步提升 IVs 的效能并排除弱 IVs 的干扰，将 F 统计值的筛选阈值设置为 10，同时确保分析结果的可靠性和稳健性。

2.2 免疫细胞表型与BPH的因果效应

采用五种常用的MR方法（IVW、WME、MR-Egger、SM、WM），确认了9种免疫细胞，其OR值结果具有一致性。随后，通过反向MR分析进一步筛选出8种相关的免疫表型（表1）。其中，免疫细胞表型与BPH的正向MR分析中，IVW方法结果显示，CD19 on IgD(–)CD24(–)[OR=1.042，95%CI（1.010，1.075），P=0.009]、CD24 on sw mem[OR=1.024，95%CI（1.008，1.040），P=0.003]和HVEM on T cell[OR=1.024，95%CI（1.006，1.043），P=0.008]3种免疫细胞表型和BPH发生风险呈正相关；DP[CD4(+)CD8(+)]AC[OR=0.955，95%CI（0.923，0.987），P=0.007]、HLA DR on CD14(–)CD16(+) monocyte[OR=0.960，95%CI（0.934，0.988），P=0.005]、HLA DR on CD33dim HLA DR+CD11b–[OR=0.968，95%CI（0.945，0.991），P=0.006]、HLA DR on B cell[OR=0.970，95%CI（0.951，0.990），P=0.004]和HLA DR on HLA DR(+)NK[OR=0.947，95%CI（0.925，0.969），$P < 0.001$]5种免疫细胞表型可降低BPH的发病风险。免疫细胞表型与BPH之间的因果效应分析不存在显著的异质性和多效性，见表2。

表1 免疫细胞表型与BPH双向孟德尔随机化结果

Table 1. Mendelian randomization results between immune cell phenotype and BPH

暴露	结局	方法	SNP	正向MR结果		反向MR结果	
				OR值（95%CI）	P值	OR值（95%CI）	P值
DP[CD4(+)CD8(+)]AC	BPH	IVW	17	0.955（0.923，0.987）	0.007	1.047（0.935，1.174）	0.425
		WM		0.950（0.906，0.996）	0.032	1.073（0.715，1.611）	0.735
		MR-Egger		0.987（0.928，1.049）	0.677	1.053（0.904，1.225）	0.507
		SM		0.943（0.875，1.016）	0.142	1.192（0.882，1.611）	0.261
		WME		0.939（0.873，1.010）	0.112	1.137（0.859，1.504）	0.375
CD19 on IgD(–)CD24(–)	BPH	IVW	22	1.042（1.010，1.075）	0.009	0.939（0.833，1.058）	0.303
		WM		1.034（0.990，1.080）	0.134	1.325（0.874，2.009）	0.194
		MR-Egger		1.060（1.002，1.122）	0.058	0.955（0.810，1.125）	0.578
		SM		1.021（0.954，1.094）	0.552	0.965（0.686，1.359）	0.841
		WME		1.032（0.971，1.096）	0.320	0.965（0.725，1.285）	0.810
CD24 on sw mem	BPH	IVW	30	1.024（1.008，1.040）	0.003	1.059（0.941，1.192）	0.341
		WM		1.039（1.014，1.065）	0.002	1.232（0.806，1.885）	0.342
		MR-Egger		1.019（0.998，1.041）	0.090	1.079（0.919，1.268）	0.352
		SM		1.014（0.969，1.061）	0.559	1.108（0.835，1.469）	0.482
		WME		1.029（1.001，1.057）	0.051	1.108（0.871，1.409）	0.410
HVEM on T cell	BPH	IVW	24	1.024（1.006，1.043）	0.008	1.050（0.870，1.267）	0.611
		WM		1.011（0.985，1.038）	0.404	1.586（0.809，3.112）	0.188
		MR-Egger		1.008（0.976，1.041）	0.628	1.059（0.813，1.379）	0.671
		SM		1.035（0.987，1.086）	0.173	1.059（0.631，1.777）	0.829
		WME		1.012（0.985，1.041）	0.400	1.186（0.752，1.873）	0.468
HLA DR on CD14(–)	BPH	IVW	13	0.960（0.934，0.988）	0.005	0.981（0.840，1.144）	0.803
CD16(+) monocyte		WM		0.955（0.916，0.996）	0.030	1.107（0.635，1.933）	0.722
		MR-Egger		0.946（0.895，1.000）	0.078	0.972（0.824，1.145）	0.731
		SM		0.960（0.902，1.022）	0.228	0.748（0.532，1.054）	0.106
		WME		0.958（0.918，1.000）	0.072	1.102（0.810，1.498）	0.540

续表1

暴露	结局	方法	SNP	正向MR结果		反向MR结果	
				OR值（95%CI）	*P*值	OR值（95%CI）	*P*值
HLA DR on CD33dim HLA DR(+) CD11b(–)	BPH	IVW	15	0.968（0.945，0.991）	0.006	1.102（0.899，1.351）	0.348
		WM		0.984（0.955，1.013）	0.276	1.173（0.561，2.452）	0.674
		MR–Egger		0.986（0.939，1.036）	0.592	1.116（0.887，1.405）	0.349
		SM		0.984（0.943，1.027）	0.474	1.056（0.688，1.621）	0.803
		WME		0.988（0.950，1.027）	0.545	1.096（0.686，1.751）	0.703
HLA DR on B cell	BPH	IVW	20	0.970（0.951，0.990）	0.004	0.952（0.829，1.094）	0.490
		WM		0.957（0.932，0.983）	0.001	1.299（0.797，2.117）	0.301
		MR–Egger		0.963（0.930，0.998）	0.055	0.997（0.827，1.201）	0.974
		SM		0.984（0.940，1.030）	0.494	0.990（0.696，1.407）	0.954
		WME		0.959（0.931，0.987）	0.010	0.930（0.695，1.245）	0.630
HLA DR on HLA DR(+) NK	BPH	IVW	22	0.947（0.925，0.969）	<0.001	1.110（0.944，1.306）	0.208
		WM		0.953（0.924，0.984）	0.003	1.385（0.772，2.482）	0.282
		MR–Egger		0.958（0.922，0.994）	0.036	1.040（0.869，1.245）	0.668
		SM		0.956（0.913，1.002）	0.075	0.822（0.563，1.200）	0.316
		WME		0.952（0.919，0.987）	0.015	1.047（0.774，1.416）	0.766

注：IVW.逆方差加权法（inverse–variance weighting）；WME.加权中位数法（weighted median estimator）；SM.简单众数法（simple mode）；WM.加权众数法（weighted mode）；MR–Egger.MR–Egger回归法。

表2 免疫细胞与BPH的异质性分析结果

Table 2. The results of heterogeneity analysis of immune cells and BPH

暴露	结局	方法	Cochran's *Q*统计量	*Q*_df	*P*值
DP[CD4(+)CD8(+)]AC	BPH	MR–Egger	13.751	15	0.544
		IVW	15.317	16	0.502
CD19 on IgD(–)CD24(–)	BPH	MR–Egger	16.334	20	0.696
		IVW	16.822	21	0.722
CD24 on sw mem	BPH	MR–Egger	27.781	28	0.476
		IVW	28.252	29	0.504
HVEM on T cell	BPH	MR–Egger	16.896	22	0.769
		IVW	18.289	23	0.742
HLA DR on CD14(–)CD16(+)monocyte	BPH	MR–Egger	11.629	11	0.392
		IVW	12.027	12	0.443
HLA DR on CD33dim HLA DR(+)CD11b(–)	BPH	MR–Egger	16.808	13	0.208
		IVW	17.797	14	0.216
HLA DR on B cell	BPH	MR–Egger	23.200	18	0.183
		IVW	23.504	19	0.216
HLA DR on HLA DR(+) NK	BPH	MR–Egger	25.461	20	0.184
		IVW	26.140	21	0.201

注：IVW.逆方差加权法（inverse–variance weighting）；MR–Egger.MR–Egger回归法。

2.3 代谢物对BPH的因果效应

通过IVW筛选出17种对BPH有显著因果关系的血浆代谢产物（表3）。其中，8种血浆代谢产物与BPH呈正相关，以X–13695水平[OR=1.142，95%CI（1.067，1.222），$P < 0.001$]和α–酮戊二酸–鸟氨酸比率[OR=1.112，95%CI（1.044，1.184），*P*=0.001]最为显著。另外，9种血浆代谢产物与BPH呈负相关，其中硬脂酰胆碱水平[OR=0.908，95%CI（0.848，0.972），*P*=0.006]和5'–甲基硫腺苷（5'–methylthioadenosine，MTA）磷酸盐比率[OR=0.914，95%CI（0.868，0.962），*P*=0.001]最为显著。

2.4 代谢物中介分析

为验证血浆代谢物的中介作用，利用双样本MR方法分析了8种免疫细胞与17种代谢物之间的关系，通过中介孟德尔随机化分析，识别出两个免疫细胞–血浆代谢物–BPH通路：DP[CD4(+)CD8(+)]AC—MTA磷酸盐比率—BPH通路、CD19 on IgD(–)CD24(–)—脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平—BPH通路（表4）。

表3 血浆代谢物与BPH孟德尔随机化结果

Table 3. Results of Mendelian randomization of plasma metabolites and BPH

暴露	结局	方法	SNP	OR值（95%CI）	*P*值
丙酰肉碱 (C3) 水平	BPH	IVW	22	1.074（1.025，1.125）	0.003
N-乙酰丝氨酸水平	BPH	IVW	23	1.097（1.034，1.164）	0.002
5α-雄烯-3β,17α-二醇二硫酸盐水平	BPH	IVW	21	1.079（1.021，1.140）	0.007
3-甲氧基酪胺硫酸盐水平	BPH	IVW	18	0.933（0.886，0.983）	0.009
牛磺胆酸-3-硫酸盐水平	BPH	IVW	20	0.960（0.931，0.990）	0.010
1,2-二亚油酰-甘油磷酸胆碱 (18:2/18:2) 水平	BPH	IVW	15	0.917（0.867，0.970）	0.003
硬脂酰胆碱水平	BPH	IVW	14	0.908（0.848，0.972）	0.006
神经酰胺 (d18:1/17:0, d17:1/18:0) 水平	BPH	IVW	18	1.085（1.036，1.137）	0.001
十六烯二酸 (C16:1-DC) 水平	BPH	IVW	22	0.953（0.920，0.987）	0.006
4-乙基儿茶酚硫酸盐水平	BPH	IVW	21	1.091（1.023，1.163）	0.008
1-棕榈酰-2-亚油酰-甘油磷脂酰肌醇 (16:0/18:2) 水平	BPH	IVW	20	0.936（0.895，0.979）	0.004
X-13695 水平	BPH	IVW	15	1.142（1.067，1.222）	＜0.001
X-17328 水平	BPH	IVW	18	1.080（1.026，1.137）	0.003
X-17653 水平	BPH	IVW	18	0.931（0.891，0.974）	0.002
脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平	BPH	IVW	23	0.929（0.884，0.976）	0.004
MTA磷酸盐比率	BPH	IVW	22	0.914（0.868，0.962）	0.001
α-酮戊二酸-鸟氨酸比率	BPH	IVW	17	1.112（1.044，1.184）	0.001

注：IVW.逆方差加权法（inverse-variance weighting）。

表4 暴露—中介—结局之间潜在因果效应

Table 4. Potential causal effects between exposure, mediator, and outcome

暴露	结局	SNP	方法	OR值（95%CI）	*P*值
DP[CD4(+)CD8(+)]AC（暴露）	MTA磷酸盐比率（中介）	19	IVW	0.940（0.899，0.982）	0.005
			MR-Egger	0.896（0.830，0.967）	0.012
			WME	0.950（0.886，1.019）	0.150
			SM	0.959（0.848，1.085）	0.519
			WM	0.954（0.862，1.054）	0.366
MTA磷酸盐比率（中介）	BPH（结局）	22	IVW	0.914（0.868，0.962）	＜0.001
			MR-Egger	0.939（0.835，1.057）	0.311
			WME	0.896（0.828，0.968）	0.006
			SM	0.870（0.748，1.012）	0.086
			WME	0.873（0.744，1.025）	0.112
DP[CD4(+)CD8(+)]AC（暴露）	BPH（结局）	17	IVW	0.955（0.923，0.987）	0.007
			MR-Egger	0.987（0.928，1.049）	0.677
			WME	0.950（0.904，0.998）	0.040
			SM	0.943（0.879，1.012）	0.121
			WM	0.939（0.870，1.013）	0.124
CD19 on IgD(-)CD24(-)（暴露）	脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平（中介）	23	IVW	1.065（1.018，1.114）	0.006
			MR-Egger	1.063（0.981，1.152）	0.148
			WME	1.072（1.006，1.143）	0.031
			SM	1.096（0.981，1.224）	0.118
			WM	1.105（0.995，1.228）	0.077
脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平（中介）	BPH（结局）	23	IVW	0.929（0.884，0.976）	0.004
			MR-Egger	0.910（0.830，0.997）	0.056
			WME	0.894（0.845，0.946）	＜0.001
			SM	0.917（0.809，1.039）	0.189
			WM	0.901（0.849，0.957）	0.002
CD19 on IgD(-)CD24(-)（暴露）	BPH（结局）	22	IVW	1.042（1.010，1.075）	0.009
			MR-Egger	1.060（1.002，1.122）	0.058
			WME	1.034（0.989，1.080）	0.137
			SM	1.021（0.953，1.094）	0.555
			WM	1.032（0.969，1.098）	0.336

注：IVW.逆方差加权法（inverse-variance weighting）；WME.加权中位数法（weighted median estimator）；SM.简单众数法（simple mode）；WM.加权众数法（weighted mode）；MR-Egger.MR-Egger回归法。

综合五种 MR 方法的结果显示，DP[CD4(+)CD8(+)]AC 对 BPH 具有保护作用 [OR=0.955，95%CI（0.923，0.987）]，而 CD19 on IgD(–)CD24(–) 与 BPH 发生风险呈正相关[OR=1.042，95%CI（1.010，1.075）]（表 4）。此外，MR 分析结果未显示基因预测的 DP[CD4(+)CD8(+)]AC 和 CD19 on IgD(–)CD24(–) 对 BPH 的逆向因果关联。使用 IVW 方法进行逆向因果效应检验时，*P* 值分别为 0.425 和 0.303（表 1）。采用与上述相同的程序，筛选出血浆代谢物与 BPH 相关的基因工具变量。如表4 所示，MTA 磷酸盐比率 [OR=0.914，95%CI（0.868，0.962）] 和脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平 [OR=0.929，95%CI（0.884，0.976）] 与 BPH 风险呈负相关。

在分析了 BPH 与免疫细胞及血浆代谢物之间的关系后，进一步评估了免疫细胞与代谢物之间的关联性。结果显示，DP[CD4(+)CD8(+)]AC 与 5–MTA 磷酸盐比率水平呈显著负相关 [IVW 方法：OR=0.940；95%CI（0.899，0.982）]；而基因预测的 CD19 on IgD(–)CD24(–) 与脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平呈显著正相关 [IVW 方法：OR=1.065，95%CI（1.018，1.114）]。

最后，计算了血浆代谢物的中介比例，结果显示，MTA 磷酸盐比率在 DP[CD4(+)CD8(+)]AC 与 BPH 风险关联中负向介导了 –12.086%[95%CI（–22.430%，–1.742%）]；脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平在 CD19 on IgD(–)CD24(–) 与 BPH 风险增加的关联中负向介导了 –11.230%[95%CI（–21.873%，–0.588%）]（图 2）。

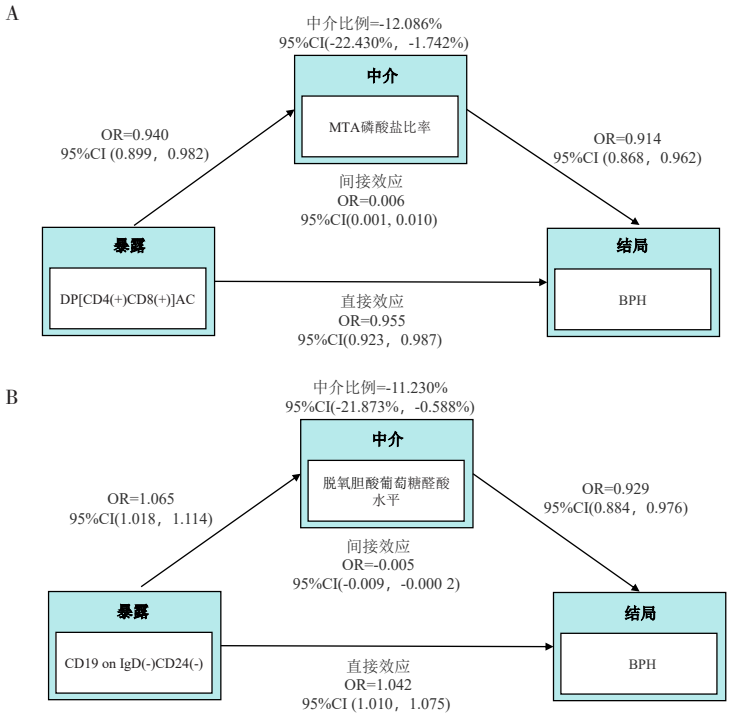


图2 两种暴露—中介—结局通路的中介效应分析结果

Figure 2. The results of mediating effect analysis of two exposure–mediation–outcome pathways

注：A.为5–甲基硫腺苷（MTA）磷酸盐比率对DP [CD4(+)CD8(+)] AC与BPH潜在因果关系的中介效应；B.为脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平对CD19 on IgD（–）CD24（–）与BPH潜在因果关系的中介效应；直接效应指在排除血浆代谢物或其他中介因素的影响后，免疫细胞对BPH风险的直接因果作用；间接效应指免疫表型通过血浆代谢物等中介因素对BPH风险产生的间接因果作用。

3 讨论

本研究深入探讨了 BPH 相关的免疫细胞和血浆代谢物之间的复杂关系，揭示了潜在的机制及其在 BPH 发生和发展的作用。研究结果显示，DP[CD4(+)CD8(+)]AC 对 BPH 具有显著的保护作用，而 CD19 on IgD(–)CD24(–) 与 BPH 发病风险呈正相关。此外，MTA 磷酸盐比率和脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平均与 BPH 风险呈负相关。

研究发现，DP[CD4(+)CD8(+)]AC（双阳性 T 细胞，DPT）是一类标志性未成熟 T 细胞 [23]，其数量与 BPH 风险显著负相关。表明 DPT 细胞在 BPH 病理过程中可能发挥保护性作用。DPT 细胞可能通过分泌抗炎因子（如 IL–10）[24–28] 来减轻

前列腺局部的炎症反应，同时与树突状细胞和巨噬细胞相互作用，降低促炎性 M1 型巨噬细胞的比例并增强抗炎性 M2 型巨噬细胞的功能[29-30]。此外，DPT 细胞还可能通过维持免疫稳态，在 BPH 免疫微环境中起到重要作用[31]。本研究进一步表明，较高的 MTA 磷酸盐比率负向介导了 DPT 细胞与 BPH 风险的 12.1% 关联效应。MTA 作为代谢调节因子，能够通过抑制 NF-κB 信号通路和减少促炎性细胞因子的释放，改善局部炎症状态[32-33]。同时，MTA 还可能通过调节腺苷代谢途径[34]，满足 T 细胞能量代谢需求[35]，从而增强其功能稳定性。这些机制为理解 MTA 在 BPH 中的保护作用提供了新思路。

另一方面，CD19 on IgD(-)CD24(-) 是一种 B 细胞亚群，其与 BPH 风险呈正相关，表明其可能在 BPH 病理过程中具有促炎特性。这类 B 细胞可能通过分泌促炎性因子（如 IL-6、TNF-α）或与 T 细胞相互作用，激活炎症级联反应，进而促进前列腺纤维化和组织增生[36-37]。此外，它们还可能与局部巨噬细胞和树突状细胞协同作用，增强局部促炎信号，从而加速 BPH 的进展。本研究发现 CD19 on IgD(-)CD24(-) 与脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平显著正相关，而脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平与 BPH 风险呈负相关。已有研究表明，脱氧胆酸及其衍生物能够减少 Th1 和 Th17 细胞比例[38-40]，抑制炎症因子分泌，并通过激活胆汁酸受体（如 TGR5）和 PXR 核受体信号通路[41]，抑制炎症信号的过度激活。这些机制可能在 BPH 免疫微环境中缓解炎症反应，减缓疾病进展。

本研究也存在一些局限性。首先，研究主要基于欧洲人群的 GWAS 数据，这可能限制了结果在其他种族中的普适性。其次，本研究聚焦于血浆代谢物和外周免疫细胞的检测，未能全面反映前列腺局部微环境中的免疫和代谢状态，这可能导致对局部免疫与代谢作用的低估。最后，部分代谢物与 BPH 风险之间的具体分子机制尚未完全解析，这需要结合体内外实验进一步探讨。

综上所述，免疫细胞与血浆代谢物之间的协同作用可能通过调节局部和系统性炎症状态影响 BPH 的发生和进展。DPT 细胞的抗炎作用与 MTA 代谢途径的相互作用可能形成一种保护性免疫调节机制；而 CD19 on IgD(-)CD24(-) 与脱氧胆酸葡萄糖醛酸水平的关联则提示了代谢物在炎症调控中的潜在抑制作用。这些发现不仅深化了对 BPH 发病机制的理解，还为开发针对 BPH 的免疫和代谢干预策略提供了潜在靶点。未来研究应进一步探索不同种族背景下的作用机制，并结合前列腺局部环境中的免疫和代谢特征，提供更全面的理论依据和治疗方向。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计与论文撰写：樊九铭、赵艺乔、贾海昌；数据采集与分析：王天堃、韩雨桐、戚子昊；研究指导与经费支持：陈平、曾宪涛

数据来源：本研究中使用和（或）分析的数据可在https://www.ebi.ac.uk/gwas/和https://www.finngen.fi/en网站获取

利益冲突说明：无

致谢：不适用

参考文献

1 Langan RC. Benign prostatic hyperplasia[J]. Prim Care, 2019, 46(2): 223-232. DOI: 10.1016/j.pop.2019.02.003.

2 Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of benign prostatic hyperplasia[J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 137-151. DOI: 10.1146/annurev-med-063014-123902.

3 Jin S, Xiang P, Liu J, et al. Activation of cGMP/PKG/p65 signaling associated with PDE5-Is downregulates CCL5 secretion by CD8 (+) T cells in benign prostatic hyperplasia[J]. Prostate, 2019, 79(8): 909-919. DOI: 10.1002/pros.23801.

4 Yang M, Xu Z, Zhuang Z. Macrophages affect immune inflammation and proliferation in benign prostatic hyperplasia via androgen receptor and CD40/CD40L signaling pathway[J]. Tissue Cell, 2020, 64: 101343. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101343.

5 Ratajczak W, Laszczyńska M, Rył A, et al. Tissue immunoexpression of IL-6 and IL-18 in aging men with BPH and MetS and their relationship with lipid parameters and gut microbiota-derived short chain fatty acids[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(20): 10875-10896. DOI: 10.18632/aging.205091.

6 Li LY, Han J, Wu L, et al. Alterations of gut microbiota diversity, composition and metabonomics in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rats[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 12. DOI: 10.1186/s40779-022-00373-4.

7 Zhu C, Wu J, Wu Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and risk of benign prostatic hyperplasia in Chinese male subjects[J]. Front Nutr, 2022, 9: 999995. DOI: 10.3389/fnut.2022.999995.

8 Fu X, Liu J, Liu D, et al. Glucose-regulated protein 78 modulates cell growth, epithelial-mesenchymal transition, and oxidative

stress in the hyperplastic prostate[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 78. DOI: 10.1038/s41419-022-04522-4.

9 Zendehdel A, Ansari M, Khatami F, et al. The effect of vitamin D supplementation on the progression of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5): 3325-3331. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.11.005.

10 Ghadian A, Rezaei M. Combination therapy with omega-3 fatty acids plus tamsulocin and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH)[J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(4): 451-458. DOI: 10.1007/s10787-017-0343-2.

11 Zhang S, Zhang X, Yang H, et al. Hurdle or thruster: glucose metabolism of T cells in anti-tumour immunity[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(1): 189022. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189022.

12 Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-98. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.

13 Orrù V, Steri M, Sidore C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. Nat Genet, 2020, 52(10): 1036-1045. DOI: 10.1038/s41588-020-0684-4.

14 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. DOI: 10.1038/s41588-022-01270-1.

15 Song Z, Li W, Han Y, et al. Association of immune cell traits with Parkinson's disease: a Mendelian randomization study[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1340110. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1340110.

16 Du J, Fang L, Dong K, et al. Exploring the complex relationship between attention deficit hyperactivity disorder and the immune system: a bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. J Affect Disord, 2025, 369: 854-860. DOI: 10.1016/j.jad.2024.10.050.

17 Hou S, Jin C, Shi B, et al. Causal inference between immune cells and glioblastoma: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. J Cancer, 2025, 16(1): 171-181. DOI: 10.7150/jca. 100519.

18 Au Yeung SL, Schooling CM. Impact of glycemic traits, type 2 diabetes and metformin use on breast and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000872. DOI: 10.1136/bmjdrc-2019-000872.

19 Bochud M, Rousson V. Usefulness of Mendelian randomization in observational epidemiology[J]. Int J Environ Res Public Health, 2010, 7(3): 711-728. DOI: 10.3390/ijerph7030711.

20 Xu M, Zheng J, Hou T, et al. SGLT2 inhibition, choline metabolites, and cardiometabolic diseases: a mediation Mendelian randomization study[J]. Diabetes Care, 2022, 45(11): 2718-2728. DOI: 10.2337/dc22-0323.

21 Shao X, Yu R, Zhao H, et al. Causal relationship between genetically determined plasma metabolites and skin cancer: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Arch Dermatol Res, 2024, 316(6): 214. DOI: 10.1007/s00403-024-03011-2.

22 Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(5): 465-478. DOI: 10.1007/s10654-021-00757-1.

23 Petrie HT, Zúñiga-Pflücker JC. Zoned out: functional mapping of stromal signaling microenvironments in the thymus[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 649-679. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115715.

24 Overgaard NH, Jung JW, Steptoe RJ, et al. CD4+/CD8+ double-positive T cells: more than just a developmental stage?[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(1): 31-38. DOI: 10.1189/jlb.1RU0814-382.

25 Wang S, Shen H, Bai B, et al. Increased CD4(+)CD8(+) double-positive T cell in patients with primary Sjögren's syndrome correlated with disease activity[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6658324. DOI: 10.1155/2021/6658324.

26 Parel Y, Chizzolini C. CD4+ CD8+ double positive (DP) T cells in health and disease[J]. Autoimmun Rev, 2004, 3(3): 215-220. DOI: 10.1016/j.autrev.2003.09.001.

27 Hirao J, Sugita K. Circulating CD4+CD8+ T lymphocytes in patients with Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 1998, 111(2): 397-401. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00480.x.

28 Mizutani H, Katagiri S, Uejima K, et al. T-cell abnormalities in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: the presence of OKT4+8+ cells[J]. Scand J Haematol, 1985, 35(2): 233-239. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1985.tb01580.x.

29 Parel Y, Aurrand-Lions M, Scheja A, et al. Presence of CD4+CD8+ double-positive T cells with very high interleukin-4 production potential in lesional skin of patients with systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(10): 3459-3467. DOI: 10.1002/art.22927.

30 Das G, Augustine MM, Das J, et al. An important regulatory role for CD4+CD8 alpha alpha T cells in the intestinal epithelial layer in the prevention of inflammatory bowel disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(9): 5324-5329. DOI: 10.1073/pnas.0831037100.

31 Vickman RE, Aaron-Brooks L, Zhang R, et al. TNF is a potential therapeutic target to suppress prostatic inflammation and hyperplasia in autoimmune disease[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2133. DOI: 10.1038/s41467-022-29719-1.

32 Avila MA, García-Trevijano ER, Lu SC, et al. Methylthioadenosine[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(11): 2125-2130. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.11.016.

33 Rattajak P, Aroonkesorn A, Smythe C, et al. 5'-Methylthioadenosine strongly suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation and function via inhibition of RANK-NFATc1 signalling pathways[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e22365. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22365.

34 Mary C, Duek P, Salleron L, et al. Functional identification of APIP as human mtnB, a key enzyme in the methionine salvage pathway[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52877. DOI: 10.1371/journal.pone.0052877.

35 Hung MH, Lee JS, Ma C, et al. Tumor methionine metabolism drives T-cell exhaustion in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1455. DOI: 10.1038/s41467-021-21804-1.

36 Roberts ME, Kaminski D, Jenks SA, et al. Primary Sjögren's syndrome is characterized by distinct phenotypic and transcriptional profiles of IgD+ unswitched memory B cells[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2558-2569. DOI: 10.1002/art.38734.

37 Warnatz K, Denz A, Dräger R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease[J]. Blood, 2002, 99(5): 1544-1551. DOI: 10.1182/blood.v99.5.1544.

38 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 41-50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.

39 Kiriyama Y, Nochi H. The role of gut microbiota-derived lithocholic acid, deoxycholic acid and their derivatives on the function and differentiation of immune cells[J]. Microorganisms, 2023, 11(11): 2730. DOI: 10.3390/microorganisms11112730.

40 Wang L, Gong Z, Zhang X, et al. Gut microbial bile acid metabolite skews macrophage polarization and contributes to high-fat diet-induced colonic inflammation[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1-20. DOI: 10.1080/19490976.2020.1819155.

41 Hu J, Wang C, Huang X, et al. Gut microbiota-mediated secondary bile acids regulate dendritic cells to attenuate autoimmune uveitis through TGR5 signaling[J]. Cell Rep, 2021, 36(12): 109726. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109726.

收稿日期：2024 年 10 月 09 日 修回日期：2024 年 12 月 03 日
本文编辑：桂裕亮 曹 越

引用本文：樊九铭, 赵艺乔, 贾海昌, 等. 免疫表型和血浆代谢物与良性前列腺增生之间的关联：一项中介孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(1): 73-82. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412097.
Fan JM, Zhao YQ, Jia HC, et al. Associations among immunophenotype, plasma metabolites, and benign prostatic hyperplasia: a mediation Mendelian randomization study[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(1): 73-82. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412097.