

炎症因子和炎症性肠病：一项单变量和多变量孟德尔随机化研究



王小玲¹, 张惠玲¹, 张 坤²

1. 山东中医药大学第一临床医学院 (济南 250014)

2. 临沂市中医医院肛肠科 (山东临沂 276002)

【摘要】目的 利用孟德尔随机化 (MR) 探讨炎症因子和炎症性肠病 (IBD) [包括克罗恩病 (CD)、溃疡性结肠炎 (UC)] 之间的因果关系。**方法** 炎症因子数据来自 Bristol 大学数据库和 GWAS Catalog 数据库, IBD 数据来自 FinnGen 数据库。逆方差加权法作为主要分析方法, 加权中位数、加权模式和 MR-Egger 分析方法作为补充。异质性和多效性等敏感性分析验证结果的稳健性, 进行多变量孟德尔随机化 (MVMR) 分析, 进一步增强结果的可靠性。**结果** 正向 MR 分析发现共 24 种炎症因子与 IBD 存在因果关系, 反向 MR 分析未发现两者存在因果关系。MVMR 分析结果表明, AXIN1、CD6 与 IBD 呈正相关; IL-10、CXCL5、TRANCE 与 UC 呈负相关, IL-1 α 与 UC 呈正相关; b-FGF、AXIN1、CD6、IL-10R α 与 CD 呈正相关, TGF- β 1 与 CD 呈负相关。**结论** 部分炎症因子与 IBD 存在因果关系, 可能在其发病机制中发挥作用。

【关键词】 孟德尔随机化; 炎症性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 炎症因子

【中图分类号】 R 574.62 **【文献标识码】** A

Inflammatory factors and inflammatory bowel disease: a univariate and multivariate Mendelian randomized study

WANG Xiaoling¹, ZHANG Huiling¹, ZHANG Kun²

1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Department of Anorectal, Linyi Traditional Chinese Medicine Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China

Corresponding author: ZHANG Kun, Email: zhkun1982@163.com

【Abstract】Objective To investigate the causal relationship between inflammatory factors and inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), using Mendelian randomization (MR). **Methods** Inflammatory factors data were obtained from the University of Bristol database and the GWAS Catalog database, and IBD data were obtained from the FinnGen database. Inverse-variance weighted was used as the primary analysis method, supplemented by weighted median estimator, weighted mode, and MR-Egger analysis methods. Sensitivity analyses such as heterogeneity and pleiotropy further validated the robustness of the results, multivariate Mendelian randomization (MVMR) analysis was performed to enhance the reliability of the final results. **Results** Forward MR analysis found that a total of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202410098

基金项目: 山东省中医药科技发展计划 (2020M172)

通信作者: 张坤, 博士, 主任中医师, 硕士研究生导师, Email: zhkun1982@163.com

24 inflammatory factors were causally associated with IBD, while reverse MR analysis did not find a causal relationship between the two. MVMR analysis showed that AXIN1 and CD6 were positively correlated with IBD; IL10, CXCL5, and TRANCE were negatively correlated with UC, while IL-1 α was positively correlated with UC; b-FGF, AXIN1, CD6, and IL-10R α were positively correlated with CD, while TGF- β 1 was negatively correlated with CD. **Conclusion** Some inflammatory factors have a causal relationship with IBD and may play a role in its pathogenesis.

【Keywords】 Mendelian randomization; Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Inflammatory factors

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性免疫介导的胃肠道疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 临床表现为腹痛、腹泻、血便和体重减轻^[1]。近年来, IBD 总体发病率在全球呈增长趋势, 年均变化率为 2.86%^[2]。IBD 多伴有营养不良、体重减轻、肛瘘和结直肠癌等并发症, 严重影响患者的生活质量, 对社会经济和公共卫生造成了巨大负担。目前 IBD 的病因和发病机制尚不明确, 但遗传、环境和免疫系统等因素都可能导致 IBD 的发病^[3]。多项研究表明, 吸烟和阑尾切除术是 IBD 发展的重要环境因素, 吸烟与 CD 风险增加有关, 而戒烟与 UC 风险增加相关^[4-5]。

细胞因子主要由免疫细胞和非免疫细胞分泌的小肽蛋白 (< 40 kDa) 组成, 具有强大的免疫调节功能, 它的异常或稳态失调可能导致自身免疫性疾病^[6]。白细胞介素 (interleukin, IL) 是参与多种炎症通路的重要细胞因子, 研究表明 IL-35 和 IL-37 主要通过阻断核转录因子 κ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路来调节免疫系统^[7]。此外, 还可以通过抑制促炎细胞因子的分泌和调节辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞比值平衡来减轻炎症^[8]。一项观察性研究检测了 55 例 UC 患者的黏膜细胞因子, 检查了 10 种 ILs 复发后的表达水平, 证实 IL-8 是 UC 复发最有效的预测因子^[9]。多项临床研究表明, CD 和 UC 组织中炎症因子和特定趋化因子水平均高于正常组织^[10-11]。趋化因子和细胞因子通过促进白细胞迁移到炎症部位, 最终导致组织损伤和破坏, 在黏膜炎症的调节中起关键作用。一项临床研究报道, 与健康供体相比, IBD 患者的 CC 基序趋化因子 (C-C motif chemokines ligand, CCL) 和 CXC 基序趋化因子 (C-X-C motif chemokines ligand, CXCL)

显著增加, 例如 CCL25、CCL23、CXCL5、CXCL13、CXCL10 和 CXCL11 等^[11]。尽管上述研究表明部分炎症因子与 IBD 的关系, 但缺乏系统研究。此外, 相关研究还存在混杂因素影响和反向因果偏差等局限性, 需更可靠的方法来全面评估炎症因子和 IBD 之间的因果关系。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 通过使用遗传变异作为暴露的工具变量 (instrumental variable, IV) 来评估暴露与结局之间的因果关系, 可解决反向因果关系和混杂因素的影响^[12]。随着全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库的共享和扩大, MR 研究结果的可靠性和可解释性得到了大大增强。本研究旨在利用单变量和多变量孟德尔随机化 (multivariable Mendelian randomization, MVMR) 方法探究炎症因子与 IBD 的双向因果关系, 进一步探讨 IBD 的发病机制, 为 IBD 的防治提供理论依据和新思路。

1 资料与方法

1.1 研究设计

双向 MR 分析的总体设置如图 1 所示。MR 分析应满足三个关键性假设: ①相关性假设: 遗传变异应与暴露密切相关; ②独立性假设: 遗传变异不应与潜在的混杂因素相关; ③排他性假设: 遗传变异仅通过暴露对结果产生影响。在正向分析中, 使用来自两个数据库的 132 种炎症因子作为暴露, IBD、UC 和 CD 作为结局; 在反向分析中, IBD、UC 和 CD 作为暴露, 炎症因子作为结局, 评估暴露与结局之间的因果关系。最后, 对两个数据库的阳性或潜在阳性结果进行 MVMR 分析, 以增强最终结果的可靠性。

1.2 数据来源

本研究使用的炎症因子来自 Bristol 大学数

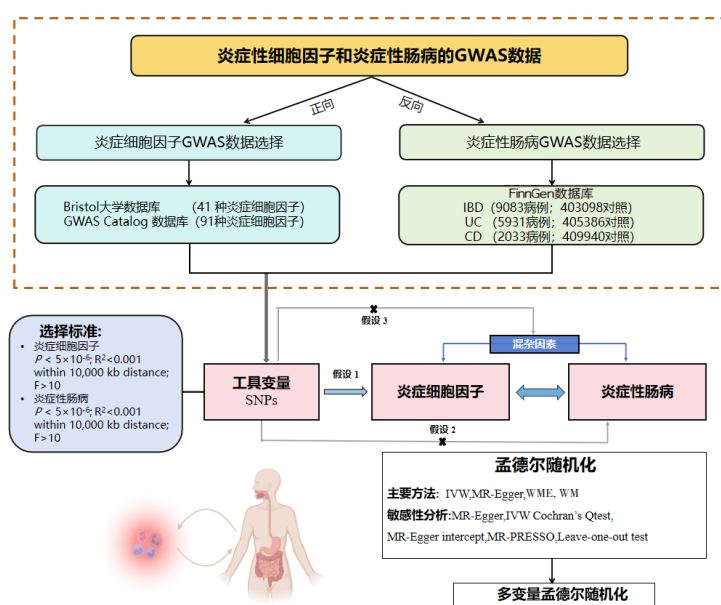


图1 双向孟德尔随机化研究设计
Figure 1. Study design of the bidirectional MR analysis

据库 (<https://data.bris.ac.uk/data/dataset>) (41 种炎症因子) 和 GWAS Catalog 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>, ID: GCST90274758–GCST90274848) (91 种炎症因子)。41 种炎症因子数据来自 8 293 名参与者, 涉及 3 个独立队列研究的信息: FINRISK 1997、FINRISK 2002、YFS^[13]。91 种炎症因子数据来源于 11 个队列, 共计 14 824 名欧洲血统参与者^[14]。IBD 数据来自 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/en>) 版本 10, 其中 IBD 数据包括 9 083 病例, 403 098 例对照; UC 包括 5 931 例病例, 405 386 例对照; CD 包括 2 033 例病例, 409 940 例对照, 纳入的人群均为欧洲人群^[15]。暴露和结局 GWAS 来自不同的联盟, 最大限度地减少了样本重叠的偏倚风险。

1.3 工具变量的选择

本研究筛选了与暴露显著相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为筛选标准, 为了去除连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD), 筛选的 SNP 应同时满足 $r^2 < 0.001$ 和 $Kb > 10\ 000$, 并且去除等位基因中的回文 SNP。使用 LDtrait 工具 (<https://ldlink.nih.gov/?tab=ldtrait>) 检测所使用的 IV 是否与 IBD 或已知混杂因素 (IBD: 吸烟、阑尾切除术; CD: 吸烟; UC: 戒烟) 相关, 以消除潜在混杂因素的影响^[16]。此外, 以 $F > 10$ 作为筛选条件来排除弱 IV^[17]。

1.4 统计学分析

1.4.1 单变量 MR 分析

本研究采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要方法, 加权中位数 (weighted median estimator, WME)、加权模式 (weighted mode, WM) 和 MR-Egger 作为 IVW 的补充方法。本研究使用 Bonferroni 校正, 当 $P < 0.000\ 38$ (0.05/132) 时, 表明结果显著, 当 $0.000\ 38 < P < 0.05$ 时, 表明可能存在潜在的阳性结果。在 Bonferroni 校正之前显著 ($P < 0.05$) 但在校正后不显著 ($P > 0.000\ 38$) 的结果也被列入分析中。

1.4.2 敏感性分析

使用 Cochran's Q 检验检测结果异质性, 当 $P > 0.05$ 时, 表示不存在异质性。MR-Egger 回归截距是定向多效性的指标 ($P < 0.05$ 被认为存在定向多效性)^[18]。MR-PRESSO 用于评估和校正水平多效性^[19], 其包括三个组成部分: ①水平多效性的检测; ②通过去除异常值来校正水平多效性; ③检验异常值校正前后因果估计值的差异。此外, 本研究还进行了“留一法”分析, 以探讨单个 SNP 对因果关联的潜在影响^[20]。

1.4.3 MVMR 分析

MVMR 分析允许联合检测多个危险因素的因素影响^[21], 以多变量 IVW 作为主要分析方法, 并辅以多变量 MR-Egger、Lasso 算法。

2 结果

根据 IV 选择标准, 本研究用于 MR 分析的 SNPs 均为强 IV, *F* 值在 11~1 477 之间。在反向 MR 分析中, 所使用的 IVs 均满足上述筛选条件。

2.1 正向MR分析

IVW 分析发现 24 种炎症因子与 IBD 存在因果关系。其中 VEGF、IL-12p70、IL-5、FLT3、LIF、NRTN、TRANCE 与 IBD 呈负相关关

系, AXIN1、CD5、CD6、CXCL10、IL-10Rα、IL-1α、TNFSF12 与 IBD 呈正相关关系; IL-10、CXCL5、IL-17C、LIF、TRANCE 与 UC 呈负相关; IL-16、IL-10Rα、IL-1α 与 UC 呈正相关; CCL28、CX3CL1、TGF-β1 与 CD 呈负相关, SDF-1α、MIG/CXCL9、b-FGF、AXIN1、CD5、CD6、IL-10Rα 与 CD 呈正相关, 见表 1。其余 MR-Egger、WME、WM 方法与 IVW 均具有相同的趋势, 见附件表 1。敏感性分析结果显示,

表1 24种炎症因子与IBD之间的因果关系

Table 1. Causal relationship between 24 inflammatory cytokines and IBD

暴露	SNP数	方法	OR值 (95%CI)	<i>P</i> 值	结局
VEGF	10	IVW	0.941 (0.893, 0.991)	0.022	IBD
SDF-1α	8	IVW	1.448 (1.071, 1.958)	0.016	CD
IL-16	10	IVW	1.082 (1.003, 1.167)	0.041	UC
MIG/CXCL9	13	IVW	1.198 (1.042, 1.377)	0.011	CD
IL-12p70	9	IVW	0.931 (0.871, 0.996)	0.039	IBD
IL-10	9	IVW	0.898 (0.813, 0.991)	0.033	UC
IL-5	5	IVW	0.884 (0.797, 0.981)	0.020	IBD
b-FGF	5	IVW	1.742 (1.157, 2.621)	0.008	CD
AXIN1	6	IVW	1.238 (1.033, 1.483)	0.021	IBD
CD5	19	IVW	1.209 (1.090, 1.342)	<0.001	IBD
CD6	7	IVW	1.108 (1.009, 1.218)	0.033	IBD
CXCL10	22	IVW	1.231 (1.098, 1.381)	<0.001	IBD
FLT3	26	IVW	0.908 (0.827, 0.997)	0.044	IBD
IL-10Rα	10	IVW	1.330 (1.146, 1.543)	<0.001	IBD
IL-1α	11	IVW	1.153 (1.019, 1.305)	0.024	IBD
LIF	10	IVW	0.858 (0.741, 0.994)	0.041	IBD
NRTN	14	IVW	0.899 (0.811, 0.996)	0.042	IBD
TRANCE	26	IVW	0.880 (0.807, 0.960)	0.004	IBD
TNFSF12	26	IVW	1.137 (1.048, 1.234)	0.002	IBD
CXCL5	13	IVW	0.838 (0.749, 0.939)	0.002	UC
IL-10Rα	10	IVW	1.303 (1.086, 1.564)	0.004	UC
IL-17C	17	IVW	0.809 (0.707, 0.926)	0.002	UC
IL-1α	12	IVW	1.221 (1.016, 1.467)	0.033	UC
LIF	11	IVW	0.812 (0.684, 0.965)	0.018	UC
TRANCE	26	IVW	0.847 (0.775, 0.927)	<0.001	UC
AXIN1	6	IVW	1.538 (1.055, 2.244)	0.025	CD
CCL28	15	IVW	0.684 (0.479, 0.977)	0.037	CD
CD5	19	IVW	1.436 (1.092, 1.888)	0.010	CD
CD6	7	IVW	1.175 (1.015, 1.360)	0.030	CD
CX3CL1	21	IVW	0.794 (0.634, 0.995)	0.045	CD
IL-10Rα	10	IVW	1.332 (1.053, 1.684)	0.017	CD
TGF-β1	19	IVW	0.797 (0.653, 0.972)	0.025	CD

注: OR < 1 表示暴露与结局呈负相关, OR > 1 表示暴露与结局呈正相关; OR. 优势比; CI. 置信区间; IVW. 逆方差加权法 (inverse-variance weighted); WME. 加权中位数法 (weighted median estimator); WM. 加权模式法 (weighted mode); MR-Egger. MR-Egger 回归法; VEGF. 血管内皮生长因子; SDF-1α/CXCL12. 基质细胞衍生因子 1α; IL-16. 白细胞介素 16; MIG/CXCL9. 干扰素 γ 诱导的单核因子; IL-12p70. 白细胞介素 12 p70; IL-10. 白细胞介素 10; IL-5. 白细胞介素 5; b-FGF. 碱性成纤维细胞生长因子; AXIN1. 体轴发育抑制因子 1; CD5. 细胞表面糖蛋白 CD5; CD6. 细胞表面糖蛋白 CD6; CXCL10. 基序趋化因子 10; FLT3. FMS 样酪氨酸激酶 3 配体; IL-10Rα. 白细胞介素 10 受体亚基 α; IL-1α. 白细胞介素 1α; LIF. 白血病抑制因子; NRTN. 血浆中神经转蛋白水平; TRANCE. 肿瘤坏死因子相关活化诱导细胞因子; TNFSF12. 肿瘤坏死因子配体超家族成员 12; CXCL5. 基序趋化因子 5; IL-17C. 白细胞介素 17C; CCL28. C-C 基序趋化因子 28; CX3CL1. C-X3-C 基序趋化因子配体 1; TGF-β1. 转化生长因子 β1。

CXCL10、FLT3、TRANCE 与 IBD 之间结果存在异质性, CD5 与 CD 之间存在异质性, 因此将它们排除; 在炎症因子与 IBD 的水平多效性分析中, 发现 IL-10R α 与 IBD 和 UC 之间存在水平多效性, 因此将其排除。最后对数据进行了留一法分析, 结果表明没有单个 SNP 显著影响总体结果, 见表 2。

2.2 反向MR分析

反向 MR 分析未发现 IBD 与炎症因子之间存在显著的因果关系。

2.3 MVMR分析

MVMR 进一步分析其因果效应, 在调整 BMI、饮酒变量后, AXIN1、CD6 与 IBD 呈正相关关系。IL-10、CXCL5、TRANCE 与 UC 呈负相关, IL-1 α 与 UC 呈正相关。b-FGF、AXIN1、CD6、IL-10R α 与 CD 呈正相关, TGF- β 1 与 CD 呈负相关。对于上述结果, 均未检测到多效性。MVMR 分析主要展示 IVW 结果, 见表 3。

表2 炎症因子对IBD的敏感性分析结果

Table 2. Results of the sensitivity analysis of inflammatory cytokines on IBD

细胞因子	异质性分析				水平多效性		结局
	IVW		MR Egger		Egger intercept	P值	
	Cochran's <i>Q</i>	<i>P</i> 值	Cochran's <i>Q</i>	<i>P</i> 值			
VEGF	2.664	0.976	2.625	0.956	-0.002	0.848	IBD
SDF-1α	5.459	0.604	4.635	0.591	0.030	0.399	CD
IL-16	6.779	0.660	6.682	0.571	-0.005	0.763	UC
MIG/CXCL9	9.602	0.651	9.484	0.577	0.013	0.738	CD
IL-12p70	6.683	0.571	6.510	0.482	-0.004	0.690	IBD
IL-10	8.058	0.428	7.599	0.369	-0.010	0.536	UC
IL-5	1.787	0.775	1.777	0.620	0.002	0.926	IBD
b-FGF	5.798	0.215	5.713	0.126	-0.019	0.846	CD
AXIN1	3.517	0.621	3.471	0.482	0.005	0.841	IBD
CD5	22.440	0.213	20.700	0.240	-0.018	0.248	IBD
CD6	10.993	0.089	10.879	0.054	-0.003	0.828	IBD
CXCL10	32.928	0.047	31.126	0.054	0.011	0.295	IBD
FLT3	42.328	0.017	39.926	0.022	-0.010	0.241	IBD
IL-10Rα	15.722	0.073	8.200	0.414	0.034	0.027	IBD
IL-1α	5.441	0.860	5.396	0.799	0.004	0.838	IBD
LIF	3.733	0.928	3.520	0.898	-0.008	0.657	IBD
NRTN	8.805	0.788	8.781	0.722	-0.002	0.879	IBD
TRANCE	37.710	0.049	36.180	0.053	0.010	0.324	IBD
TNFSF12	20.485	0.721	20.214	0.685	0.005	0.608	IBD
CXCL5	18.619	0.098	18.607	0.069	0.001	0.934	UC
IL-10Rα	15.663	0.074	8.985	0.344	0.040	0.041	UC
IL-17C	6.717	0.978	6.521	0.970	-0.009	0.664	UC
IL-1α	16.542	0.122	11.733	0.303	-0.039	0.070	UC
LIF	5.665	0.843	5.362	0.802	-0.011	0.595	UC
TRANCE	26.611	0.376	26.421	0.332	0.005	0.682	UC
AXIN1	3.532	0.619	3.320	0.506	-0.022	0.670	CD
CCL28	21.089	0.099	20.551	0.082	-0.019	0.570	CD
CD5	30.786	0.031	25.210	0.090	-0.071	0.069	CD
CD6	1.692	0.946	1.490	0.914	-0.009	0.672	CD
CX3CL1	19.681	0.478	19.594	0.419	0.008	0.774	CD
IL-10Rα	3.694	0.930	3.645	0.888	0.006	0.830	CD
TGF-β1	17.397	0.496	15.713	0.544	0.026	0.212	CD

注: VEGF.血管内皮生长因子; SDF-1 α /CXCL12.基质细胞衍生因子1 α ; IL-16.白细胞介素16; MIG/CXCL9.干扰素 γ 诱导的单核因子; IL-12p70.白细胞介素12 p70; IL-10.白细胞介素10; IL-5.白细胞介素5; b-FGF.碱性成纤维细胞生长因子; AXIN1.体轴发育抑制因子1; CD5.细胞表面糖蛋白CD5; CD6.细胞表面糖蛋白CD6; CXCL10.基序趋化因子10; FLT3.FMS样酪氨酸激酶3配体; IL-10R α .白细胞介素10受体亚基 α ; IL-1 α .白细胞介素1 α ; LIF.白血病抑制因子; NRTN.血浆中神经turin水平; TRANCE.肿瘤坏死因子相关活化诱导细胞因子; TNFSF12.肿瘤坏死因子配体超家族成员12; CXCL5.基序趋化因子5; IL-17C.白细胞介素17C; CCL28.C-C基序趋化因子28; CX3CL1.C-X3-C基序趋化因子配体1; TGF- β 1.转化生长因子 β 1。

表3 炎症因子和 IBD 的多变量孟德尔随机化
Table 3. Multivariate Mendelian randomization of some inflammatory cytokines and IBD

暴露	变量	SNP数	方法	OR值 (95%CI)	P值	结局
AXIN1	BMI	78	IVW	1.195 (1.002, 1.426)	0.048	IBD
CD6	饮酒	78	IVW	1.101 (1.024, 1.183)	0.009	
IL-10	BMI	70	IVW	0.898 (0.811, 0.994)	0.039	
CXCL5	饮酒	70	IVW	0.824 (0.743, 0.914)	<0.001	UC
IL-1α		70	IVW	1.232 (1.048, 1.448)	0.011	
TRANCE		70	IVW	0.850 (0.771, 0.936)	0.001	
b-FGF	BMI	81	IVW	1.393 (1.006, 1.929)	0.046	CD
AXIN1	饮酒	81	IVW	1.588 (1.051, 2.398)	0.028	
CD6		81	IVW	1.257 (1.078, 1.464)	0.003	
IL-10Rα		81	IVW	1.473 (1.128, 1.923)	0.004	
TGF-β1		81	IVW	0.674 (0.497, 0.914)	0.011	

注：OR.优势比；CI.置信区间；IVW.逆方差加权法；AXIN1.体轴发育抑制因子1；CD6.细胞表面糖蛋白CD6；IL-10.白细胞介素10；CXCL5.基序趋化因子5；IL-1α.白细胞介素1α；TRANCE.肿瘤坏死因子相关活化诱导细胞因子；b-FGF.碱性成纤维细胞生长因子；IL-10Rα.白细胞介素10受体亚基α；TGF-β1.转化生长因子β-1。

3 讨论

本研究结果表明 CD5 与 IBD、CD6 与 IBD 和 CD 的疾病风险增加有关。研究显示 CD5 与回肠型 CD、UC 预后不良相关，CD6 与回肠型 CD 和左侧或广泛性 UC 相关^[22]。CD5 和 CD6 是旁系同源物，在组织表达模式、结构和功能方面具有同源性。目前已经鉴定出的 CD5 和 CD6 功能相关的 SNPs，在自身免疫和肿瘤过程中充当易感标志物或疾病修饰物的作用。CD5 的 SNPs (rs2241002、rs2229177) 等位基因组合会导致 T 细胞受体复合体刺激的高反应性，与更严重的系统性红斑狼疮形式相关^[22]。有研究指出 CD6 相关 SNP 可作为银屑病、多发性硬化症和白塞病等免疫性疾病的易感标志物和疾病修饰物^[23-24]，与本研究结果一致。

本研究表明 TRANCE 是 UC 的保护因素。TRANCE 是 TNF 家族成员，可调节免疫反应和骨重塑^[25]，主要在成骨细胞和基质上表达，诱导破骨细胞前体的成熟和活化，这些前体能够在全功能破骨细胞中降解骨基质^[26]。在活化的 T 细胞上表达的 TRANCE 还可以调节辅助性 T 细胞对病毒感染的反应。TRANCE 可促进破骨细胞形成、融合、分化和激活，从而增强骨吸收和骨质流失，调节骨稳态^[27]。炎症免疫性疾病与骨骼破坏有关，IBD 不仅表现为胃肠道症状，还表现为肠外骨关节病，例如骨关节炎、骨质减少和骨质疏松症。

趋化因子在调节免疫系统和炎症反应中起着重要作用，它主要分为四个亚家族：CXC、

CC、CX3C 和 C。SDF-1α (也称为 CXCL12) 是 SDF-1 的主要亚型，SDF-1α 在炎症、血管生成、造血和胚胎发生中发挥重要作用^[28]。有研究发现 SDF-1 在 IBD 的肠上皮细胞中表达增加，可能与 IBD 的发病机制有关^[29]。CXCL12/CXCR4 趋化因子轴参与多种炎症性疾病，在结肠炎小鼠模型中，阻断 SDF-1 受体可减轻结肠炎症，并减少其他促炎介质的释放^[30]。MIG/CXCL9 是一种 Th1 细胞的化学引诱剂，可刺激干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 的表达，并介导炎症和组织损伤^[31]。MIG 募集单核细胞和粒细胞，可能与 CD 的风险增加有关^[32]。CCL28 主要由胃肠道中的柱状上皮细胞表达，并在黏膜的炎症细胞运输中起关键作用^[33]。CX3CL1 是 CX3C 家族的唯一成员，并与特异性受体 CX3CR1 结合。CX3CL1-CX3CR1 轴参与调节巨噬细胞和肠道免疫功能，CX3CL1 和 CX3CR1 的缺失会导致肠道微生物组易位并增加 IBD 的严重程度^[34]。b-FGF 是一种多功能肽生长因子，通过与酪氨酸激酶成纤维细胞生长因子受体结合来激活细胞内信号级联反应^[35]，参与胚胎发育、血管生成、伤口修复以及癌症的发生和发展。此前尚无研究发现 b-FGF 在 CD 中的作用，需要进一步验证。

本研究采用 MR 设计模拟了随机对照试验，有效减少了潜在的偏差，如混杂因素和反向因果关系，从而增强了因果推理。其次，IV 的 F 值 > 10，表明结果不太可能受到弱 IV 偏倚的影响。此外，去除离群值和严格控制混杂因素，加强了结果的稳健性。GWAS 汇总数据主要基于欧

洲血统人群，暴露和结局来自不同的数据库，有效减少了差异和样本重叠。但研究也存在一定局限性。首先，GWAS 数据来自欧洲人群，此项研究发现是否适用于其他人群仍有待调查。其次，水平多效性是 MR 研究中的一个自然缺陷，虽然已经使用了几种统计方法减少偏差，但仍无法消除水平多效性的影响。在异质性分析中，发现 CXCL10、FLT3、TRANCE 与 IBD 之间，CD5 与 CD 之间存在异质性。异质性可能是由于不同的数据源造成的。此外，该研究结果是统计分析的产物，仍需更多的基础研究和临床研究来支持本项研究的发现。

本研究通过 MR 系统评估了 132 种细胞因子与 IBD 及其亚型之间的因果关系，并对阳性结果进行了 MVMR 分析，以提高统计功效。研究结果支持部分炎症因子在 IBD 及其亚型中发挥重要作用，为后续 IBD 患者靶向免疫治疗的研究提供思路。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202410098.pdf>)

伦理声明：不适用

作者贡献：研究设计：王小玲、张坤；数据分析、论文撰写：王小玲；查阅文献、图像处理：张惠玲；研究指导、论文审定：张坤

数据获取：本研究中分析的数据可在Bristol大学数据库 (<https://data.bris.ac.uk/data/dataset>)、GWAS Catalog数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 和 FinnGen数据库 (<https://www.finnngen.fi/en>) 中获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 1 Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory bowel disease[J]. Prim Care, 2023, 50(3): 411–427. DOI: [10.1016/j.pop.2023.03.009](https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.009).
- 2 Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 56–66. DOI: [10.1038/s41575-020-00360-x](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x).
- 3 Chauhan G, Rieder F. The pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. Surg Clin North Am, 2025, 105(2): 201–215. DOI:

[10.1016/j.suc.2024.10.008](https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.10.008).

- 4 Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease[J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10(10): 1047–1053. DOI: [10.1002/ueg2.12319](https://doi.org/10.1002/ueg2.12319).
- 5 Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of Meta-analyses[J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 647–659. e4. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.04.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016).
- 6 Chen X, Zhang S, Wu X, et al. Inflammatory cytokines and oral lichen planus: a Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1332317. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1332317](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1332317).
- 7 Reza Lahimchi M, Eslami M, Yousefi B. Interleukin-35 and interleukin-37 anti-inflammatory effect on inflammatory bowel disease: application of non-coding RNAs in IBD therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109932. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.109932](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109932).
- 8 Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease[J]. Cytokine, 2015, 75(2): 389–402. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.009).
- 9 Fang G, Kong F, Zhang H, et al. Association between inflammatory bowel disease and interleukins, chemokines: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1168188. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1168188](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1168188).
- 10 Nemeth ZH, Bogdanovski DA, Barratt-Stopper P, et al. Crohn's disease and ulcerative colitis show unique cytokine profiles[J]. Cureus, 2017, 9(4): e1177. DOI: [10.7759/cureus.1177](https://doi.org/10.7759/cureus.1177).
- 11 Singh UP, Singh NP, Murphy EA, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients[J]. Cytokine, 2016, 77: 44–49. DOI: [10.1016/j.cyto.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.008).
- 12 Qin C, Yu Q, Deng Z, et al. Causal relationship between the immune cells and ankylosing spondylitis: univariable, bidirectional, and multivariable Mendelian randomization[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1345416. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1345416](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1345416).
- 13 Ahola-Olli AV, Würtz P, Havulinna AS, et al. Genome-wide association study identifies 27 loci influencing concentrations of circulating cytokines and growth factors[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(1): 40–50. DOI: [10.1016/j.ajhg.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.007).
- 14 Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9): 1540–1551. DOI: [10.1038/s41590-023-01588-w](https://doi.org/10.1038/s41590-023-01588-w).
- 15 Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613(7944): 508–518. DOI: [10.1038/s41586-022-05473-8](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05473-8).
- 16 Lin SH, Brown DW, Machiela MJ. LDtrait: an online tool for identifying published phenotype associations in linkage disequilibrium[J]. Cancer Res, 2020, 80(16): 3443–3446. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-20-0985](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0985).
- 17 Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument

- strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740–752. DOI: [10.1093/ije/dyq151](#).
- 18 Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377–389. DOI: [10.1007/s10654-017-0255-x](#).
- 19 Ong JS, MacGregor S. Implementing MR-PRESSO and GCTA-GSMR for pleiotropy assessment in Mendelian randomization studies from a practitioner's perspective[J]. *Genet Epidemiol*, 2019, 43(6): 609–616. DOI: [10.1002/gepi.22207](#).
- 20 Luo S, Li W, Li Q, et al. Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1160993. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1160993](#).
- 21 Sanderson E. Multivariable Mendelian randomization and mediation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a038984. DOI: [10.1101/cshperspect.a038984](#).
- 22 Casadó-Llombart S, Velasco-de Andrés M, Català C, et al. Experimental and genetic evidence for the impact of CD5 and CD6 expression and variation in inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 966184. DOI: [10.3389/fimmu.2022.966184](#).
- 23 Zheng M, Zhang L, Yu H, et al. Genetic polymorphisms of cell adhesion molecules in Behcet's disease in a Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24974. DOI: [10.1038/srep24974](#).
- 24 Consuegra-Fernández M, Julià M, Martínez-Florensa M, et al. Genetic and experimental evidence for the involvement of the CD6 lymphocyte receptor in psoriasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(10): 898–906. DOI: [10.1038/emi.2017.119](#).
- 25 Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor[J]. *J Exp Med*, 1997, 186(12): 2075–2080. DOI: [10.1084/jem.186.12.2075](#).
- 26 Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. *Cell*, 1998, 93(2): 165–176. DOI: [10.1016/s0092-8674\(00\)81569-x](#).
- 27 Hanada R, Hanada T, Sigl V, et al. RANKL/RANK-beyond bones[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(7): 647–656. DOI: [10.1007/s00109-011-0749-z](#).
- 28 Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4): 299–311. DOI: [10.1038/emi.2017.107](#).
- 29 Werner L, Guzner-Gur H, Dotan I. Involvement of CXCR4/CXCR7/CXCL12 interactions in inflammatory bowel disease[J]. *Theranostics*, 2013, 3(1): 40–46. DOI: [10.7150/thno.5135](#).
- 30 Xia XM, Wang FY, Zhou J, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 modulates claudin expression and intestinal barrier function in experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27282. DOI: [10.1371/journal.pone.0027282](#).
- 31 Liu B, Qian Y, Li Y, et al. Circulating levels of cytokines and risk of inflammatory bowel disease: evidence from genetic data[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1310086. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1310086](#).
- 32 Caruso C. MIG in Crohn's disease[J]. *Clin Ter*, 2019, 170(3): e206–e210. DOI: [10.7417/et.2019.2134](#).
- 33 Chen Z, Kim SJ, Essani AB, et al. Characterising the expression and function of CCL28 and its corresponding receptor, CCR10, in RA pathogenesis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1898–1906. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204530](#).
- 34 Medina-Contreras O, Geem D, Laur O, et al. CX3CR1 regulates intestinal macrophage homeostasis, bacterial translocation, and colitogenic Th17 responses in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12): 4787–4795. DOI: [10.1172/jci59150](#).
- 35 Xue H, Luo Q, Chen J, et al. Assessing the causal relationship between genetically determined inflammatory cytokines and Parkinson's disease risk: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *J Immunol Res*, 2024, 2024: 9069870. DOI: [10.1155/2024/9069870](#).
- 收稿日期: 2024 年 10 月 22 日 修回日期: 2025 年 01 月 19 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 王小玲, 张惠玲, 张坤. 炎症因子和炎症性肠病: 一项单变量和多变量孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(9): 1066–1073. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410098](#).
Wang XL, Zhang HL, Zhang K. Inflammatory factors and inflammatory bowel disease: a univariate and multivariate Mendelian randomized study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(9): 1066–1073. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202410098](#).