

孟德尔随机化在探索炎症性肠病发病机制及精准治疗中的研究进展



沈隽吉¹, 许异川², 林江², 钱义明¹

1. 上海中医药大学附属岳阳医院急诊科 (上海 200437)

2. 上海中医药大学附属龙华医院消化科 (上海 200032)

【摘要】炎症性肠病 (IBD) 的发病机制复杂, 传统观察性研究难以规避混杂因素以确立可靠的因果关系。孟德尔随机化 (MR) 作为一种新兴的遗传学分析方法, 利用基因变异作为工具变量, 为 IBD 病因与发病机制研究提供了全新视角。本文系统综述 MR 在探索 IBD 发病机制及精准治疗中的研究进展, 并重点阐述该方法在鉴定 IBD 的环境风险因素、解析发病机制、阐明共病关联及探索治疗靶点方面的应用价值, 以期阐释疾病特征提供关键证据, 也为药物开发和精准治疗开辟新的研究路径。

【关键词】炎症性肠病; 全基因组关联研究; 孟德尔随机化; 风险因素

【中图分类号】 R574.6 **【文献标识码】** A

Research progress on Mendelian randomization for exploring the pathogenesis and precision therapy of inflammatory bowel disease

SHEN Junji¹, XU Yichuan², LIN Jiang², QIAN Yiming¹

1. Department of Emergency Medicine, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

2. Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: QIAN Yiming, Email: qianym2004@163.com

【Abstract】 The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is complex, and traditional observational studies cannot easily avoid confounding factors to establish robust causal relationships. As an emerging genetic analytical approach, Mendelian randomization (MR) uses genetic variations as instrumental variables, which provides a novel perspective for exploring the etiology and pathogenesis of IBD. This review systematically summarizes research progress on MR in exploring the pathogenesis and precision therapy of IBD, and focuses on the role of MR in identifying environmental risk factors for IBD, elucidating pathogenesis, clarifying comorbid associations, and exploring therapeutic targets, to provide crucial evidence for elucidating disease characteristics and open new research pathways for drug development and precision therapy.

【Keywords】 Inflammatory bowel disease; Genome-wide association study; Mendelian randomization; Risk factors

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601112

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82374200); 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目 (23ZR1464200)

通信作者: 钱义明, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: qianym2004@163.com

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 是一类以慢性、复发性胃肠道炎症为特征的复杂疾病。近年来, 其患病率在全球范围内持续攀升, 给医疗卫生体系带来沉重负担^[1]。IBD 的病因与发病机制迄今尚未明确, 主流的“多重打击”学说认为, 遗传易感个体受到特定环境因素刺激后, 可引发肠道免疫系统的持续异常应答及肠道微生物群的生态失调, 最终导致疾病发生^[2]。既往大量观察性研究试图揭示各种环境因素、循环生物标志物及肠道微生物组与 IBD 之间的关联^[3]。然而, 此类研究的结论常存在不一致甚至相互矛盾的情况, 根源在于观察性研究难以完全避免混杂因素和反向因果关系的干扰。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法为探索疾病病因与发病机制提供了新途径。基于等位基因随机分配的定律, 与特定暴露因素密切相关的遗传变异在人群中的分布可视为一种“自然的随机化”。MR 分析利用此类遗传变异构建工具变量开展研究, 能在较大程度上规避混杂偏倚与反向因果问题, 在推断暴露与结局的因果关联方面具有优势^[4]。本文系统综述 MR 在 IBD 发病机制研究中的最新进展, 总结各类致病因素的识别证据, 并探讨该方法在精准治疗分子靶点挖掘中的应用价值。

1 MR 与 IBD 中的全基因组关联研究

1.1 MR 概述

MR 是一种利用遗传变异来推断暴露与结局之间因果关系的方法, 该方法基于遗传变异在减数分裂过程中的随机分配特性, 将与可改变的暴露或生物中间产物相关的遗传变异作为工具变量。用于 MR 分析的工具变量必须满足以下三大基本假设: ①关联性假设, 即工具变量与暴露因素存在强关联; ②排他性假设, 即工具变量与结局的关联仅通过暴露因素介导, 不存在其他混杂因素; ③独立性假设, 即工具变量与潜在的混杂因素相互独立。在 MR 分析中, 逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法和 MR-Egger 法是常用的统计方法, 分别适用于不同环境下的统计分析^[5]。在 IBD 研究中, 除传统的两样本 MR 外, 还可采用多变量 MR、中介 MR、药物靶

点 MR 等进行研究。同时, 更多新型统计算法不断涌现, 例如共定位分析、基于汇总数据的 MR 方法^[6]、基于受约束最大似然和模型平均的 MR 方法^[7]等, 可进一步校正 MR 算法框架中可能存在的偏倚。

1.2 IBD 相关的全基因组关联研究

MR 的广泛应用很大程度上依赖于大规模的人类基因组与表型数据。近年来, IBD 的遗传学研究取得了显著进展, 众多全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 揭示了多个基因位点与 IBD 发病风险的关联, 为深入理解其发病机制提供了重要线索^[8]。此外, UK Biobank、FinnGen 等大型生物样本库还提供了各种环境暴露、循环生物标志物及不同 IBD 亚型的 GWAS 数据^[9-10], 有助于进一步阐明 IBD 患者群体异质性的机制。此外, 专注于特定组学的数据库也发挥着关键作用。例如, MiBioGen 联盟完成的肠道微生物组宏基因组关联研究提供了人类基因组与肠道菌群相对丰度之间的遗传关联数据^[11]; eQTL 联盟完成了外周血表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL) 的鉴定^[12]。这些高质量的组学数据为探究 IBD 的发病机制和精准治疗开辟了全新路径。

2 MR 在 IBD 发病机制研究中的发现

MR 研究的创新性在于能将 GWAS 揭示的遗传关联转化为因果推断的工具。通过利用遗传工具变量能有效规避传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果关系, 从而在 IBD 复杂的病因网络中梳理出相对清晰的路径 (图 1)。MR 分析的核心发现在于识别 IBD 致病因素、阐明内在机制等方面具有重要贡献。

2.1 重新审视与评估风险因素

既往多项观察性研究发现, IBD 的发生发展可能和生活方式、饮食营养、环境等多方面风险因素相关, 但这些关联的因果关系并不明确。MR 研究可为这些风险因素提供遗传学层面的证据。在生活方式方面, 吸烟和饮酒是最常见的 IBD 发病风险因素。一项 Meta 分析发现, 吸烟对 CD 和 UC 存在相反的效应, 即吸烟是 CD 的发病风险因素, 但可能是 UC 的保护因素^[13]。另一项基于 UK Biobank 纵向队列数据的研究发现, 当前和既往吸烟行为均与 UC 和 CD 发病风险存在关

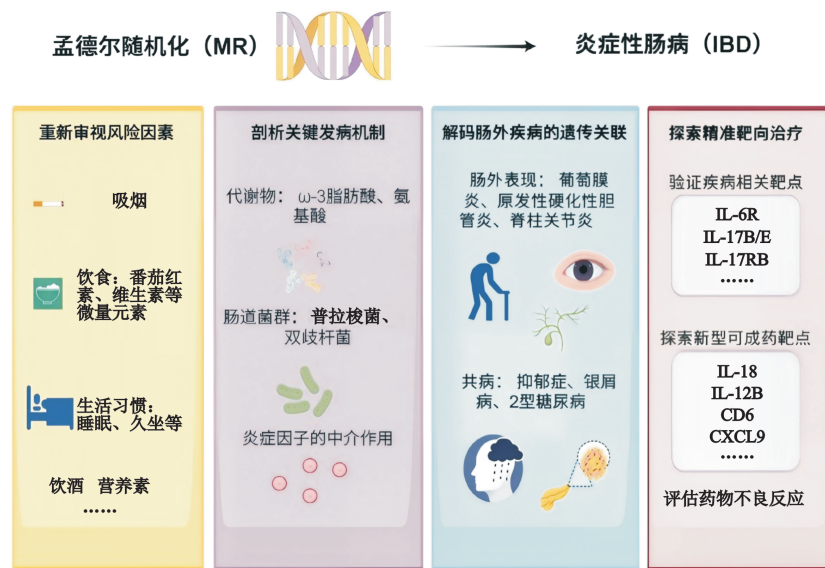


图 1 MR 在 IBD 中的研究总结

Figure 1. Summary of research progress on MR in IBD

注：图片通过 Figdraw 绘制；IL，白细胞介素；CXCL，趋化因子（C-X-C 基序）配体。

联，但在 60 岁以下人群中，当前吸烟行为与 UC 发病风险呈负相关；对与吸烟相关的甲基化位点和 IBD 发病风险的关系进一步评估发现，cg17742416 (*DNMT3A*) 的 DNA 甲基化改变与 CD 或 UC 发病风险均相关。cg03599224 (*LTA/TNF*) 与 CD 发病风险相关，cg14647125 (*AHRR*)、cg23916896 (*AHRR*) 与 UC 发病风险相关^[14]。上述遗传学证据可部分解释吸烟对 UC 和 CD 的差异化效应。在饮酒和 IBD 发病风险方面，既往研究结论并不一致。Magee 等^[15]研究发现，摄入葡萄酒和啤酒会显著加重 UC 患者的内镜下疾病活动度。另一项 Meta 分析则未发现酒精摄入与 UC 发病风险存在关联^[16]。MR 研究同样发现，酒精摄入与 IBD 发病风险之间无显著因果关联^[17]。而久坐行为与 IBD 发病风险存在潜在关联^[18]。在饮食营养因素方面，既往研究发现血清微量元素水平可能与 IBD 发病风险相关，MR 分析进一步验证了该结论^[19]。研究表明，外周血番茄红素、维生素 D 和 K₁ 水平与 CD 发病风险呈负相关，而镁水平与 CD 发病风险呈正相关；较高的番茄红素、磷、硒、锌、叶酸和维生素 E 水平与 UC 发病风险降低相关，而较高的钙和镁水平与 UC 发病风险增加相关^[19]。上述研究结果提示，饮食营养因素对 CD 和 UC 的影响存在差异，部分微量营养素的作用具有疾病亚型特异性。在环境因素中，空气污染是最常见的因素。研究发现，UC 发病风

险随着空气污染水平升高而呈线性增加，且 5 个 PM_{2.5} 相关 CpG 位点甲基化改变与 UC 发病风险显著相关^[20-21]。

2.2 剖析关键发病机制

在探索 IBD 发病机制方面，MR 方法可利用基于微生物、代谢物和细胞特征等类型的遗传工具，深入探究 IBD 发病的中间机制。在血液代谢物与脂质方面，整合代谢组学数据的 MR 研究发现，高密度脂蛋白胆固醇与 IBD 发病风险存在负相关^[22]，而部分氨基酸代谢产物与 IBD 发病风险则呈正相关^[23]，上述结果证实了 IBD 病理过程中的代谢-免疫耦联。值得注意的是，对特定暴露和 IBD 的 GWAS 数据进行共定位分析不仅可以进一步验证 MR 研究发现的因果关联，而且还能分析潜在的效应基因。一项 MR 研究观察到， ω -3 脂肪酸与 IBD 呈显著负相关，进一步发现 rs174564 是其与 IBD 的 GWAS 数据共定位的关键单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。该 SNP 定位于 *FADS2* 基因，其编码的代谢酶参与 α -亚麻酸去饱和的第一步，进而产生抗炎二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸^[24]。上述研究结果建立了代谢异常与肠道炎症发生之间的关联。

MR 在厘清 IBD 与其他复杂系统（如肠道微生物组）的关联中发挥着不可替代的作用。现有研究已识别出多个对 IBD 发病风险具有潜在因果

效应的肠道菌属,而中介MR研究进一步发现与肠道菌群相关的炎症机制,遗传预测的普拉梭菌[OR=0.325, 95%CI (0.118, 0.897)]、双歧杆菌[OR=0.806, 95%CI (0.689, 0.943)]丰度升高与IBD发病风险降低显著相关,其关联分别由T细胞表面糖蛋白CD6亚型和白细胞介素-17C(interleukin-17C, IL-17C)介导^[25]。普拉梭菌丰度升高可降低CD6水平,从而抑制T细胞过度活化、减轻肠道炎症。双歧杆菌丰度升高可提高IL-17C水平,减少其对肠上皮细胞的损伤作用,促进肠上皮修复和黏膜屏障完整^[25]。另一项研究表明,梭菌科细菌对IBD发病风险呈负相关[OR=0.839, 95%CI (0.713, 0.987)],其中介因素是基质金属蛋白酶10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)和IL-10R α ^[26]。梭菌科丰度升高可降低IL-10R α 水平,从而恢复免疫耐受平衡、抑制过度炎症反应,同时也可降低MMP-10水平,减少细胞外基质降解、维护肠上皮屏障完整性,最终降低IBD发病风险^[26]。上述研究结果有力地支持肠道菌群是IBD肠道炎症发生的重要参与因素,并指出可能的促炎途径。

2.3 解码肠外疾病的遗传关联

与IBD相关的肠外疾病大致可分为两类:一类是目前已明确为IBD肠外表现的疾病,如原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、葡萄膜炎、结节性红斑等;另一类是在既往的观察性研究中发现与IBD存在共病,但尚未被定义为IBD肠外表现的疾病,如精神疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病及其他自身免疫病。受限于潜在的混杂因素和反向因果关系,这类研究难以揭示其内在的因果路径。MR方法通过利用遗传变异作为工具变量,为厘清共病的因果方向和机制提供关键证据。

2.3.1 IBD的肠外表现

IBD肠外表现常累及皮肤、关节、眼、肝胆系统,其可能与肠道炎症活动相关,也可能独立存在,临床发生率约为20%~40%^[27]。一项探究IBD与结节性红斑、葡萄膜炎、PSC和脊柱关节炎等肠外表现因果关系的MR研究显示,亚组分析中UC和CD表现出一致的显著关联;反向分析结果显示,遗传预测PSC会增加UC和CD发病风险,而脊柱关节炎仅与UC发病风险升高有关;

研究还发现,遗传导致的UC和CD均与巩膜炎发病风险无关^[28],提示IBD与巩膜炎的关联可能由另外的途径介导。另一项双向MR分析证实,IBD与PSC之间存在双向因果关系,并识别出共同的显著基因位点;进一步MR分析发现,特定肠道微生物种属可影响PSC发病风险;中介分析表明,*FUT2*和*HLA-DMA*基因通过某些肠道微生物(如梭菌属、丁酸弧菌等)影响PSC发病风险,认为IBD和PSC的关联由整合宿主遗传易感性和肠道菌群失调的“双重”机制导致^[29]。上述研究结果为理解IBD的肠外表现提供了新视角。

2.3.2 分析IBD与肠外疾病的共病机制

临床发现IBD与精神疾病存在显著的共病现象。然而,该关联究竟源于共享的生物学通路、双向的因果影响,还是由疾病负担等混杂因素所致,目前尚无明确结论。MR研究表明,遗传预测的抑郁症对IBD发病风险具有显著正向因果效应,而反向分析则不支持IBD对抑郁的影响,提示抑郁症可能是IBD的危险因素^[30]。Zeng等^[31]评估IBD与神经退行性疾病的因果关系,发现IBD对肌萎缩侧索硬化具有潜在保护作用,但并未证实阿尔茨海默病、帕金森病与IBD的关联。Li等^[32]探讨脑成像衍生表型和IBD的关联,发现UC、CD均与多处大脑皮质结构改变存在遗传关联;上述脑区参与调控多种精神障碍,同时介导记忆、情绪、语言等生理功能,为阐释IBD相关精神并发症的发生机制提供了线索;同时还发现,左额叶眶部皮层灰质体积改变可影响CD发病风险,右半球上额叶体积改变则与UC发病风险相关。此类大脑皮质结构的改变可能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴调控紊乱、神经递质代谢异常等途径加重全身炎症反应,该发现也从机制层面部分解释了抑郁等精神障碍与IBD的关联。

在代谢研究领域,MR分析揭示了IBD与2型糖尿病之间复杂的相互关系。观察性研究显示IBD人群2型糖尿病患病率较高^[33],但MR分析显示遗传预测的IBD发病风险并不会显著增加2型糖尿病发病风险,二者不存在较强的共享遗传基础,双向因果关系的证据也尚不充分^[34]。提示观察性研究中二者的关联可能由药物治疗、饮食致病或环境因素等混杂因素介导。

探究IBD与其他自身免疫病的共病机制一直

是该领域的研究难点。基于 GWAS 数据的 MR、共定位、精细映射等分析方法可从遗传层面上剖析两类疾病的发病机制。有研究基于 MR 分析证实, IBD 与银屑病、银屑病关节炎之间存在双向因果关系; 亚组分析显示, 该关联主要由 CD 介导, 而非 UC; 共定位分析筛选出 8 个候选遗传变异, 以及 *IL10*、*IL23R* 和 *RGS14* 等风险基因, 证明 IBD 与银屑病具有共同的遗传基础^[35]。另有研究观察到 IBD 与强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 呈遗传正相关; 多性状 GWAS 和交叉表型关联分析发现, 3 对性状中识别出 24 个多效性遗传变异, 其中 6p21 位点人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 区域是二者共享的关键风险区域。此外, 非 HLA 区域 (如 *IL23R*、*IL6R* 等基因) 也在共病机制中发挥重要作用; 研究进一步鉴定得到 *MAPK14*、*POLR1A*、*IL6R* 等 8 个 IBD-AS 共享关键功能基因, 上述基因在 T 细胞、B 细胞中呈现显著的共同富集特征^[36]。Yang 等^[37] 通过 MR 分析发现, 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 对 IBD 存在显著的因果效应, 但 IBD 对 MS 的因果效应证据较微弱且不一致, 且 MS 与 UC 之间的遗传相关性显著高于 CD; MS、UC 和 CD 的组织特异性遗传富集模式高度相似, 但交叉性状 Meta 分析显示, MS 与 UC、CD 共享的遗传变异并不相同。由此可见, 虽然 MS 与 IBD 密切相关, 但 MS 与 UC、CD 的关联机制仍存在异质性。上述基于 GWAS 数据的多维分析不仅证实 IBD 与其他自身免疫病存在共同的遗传基础, 还进一步阐明了共病背后的分子机制, 为理解自身免疫疾病的共同发病规律提供了新视角。

3 MR 在探索 IBD 精准治疗中的潜力

MR 正逐步成为连通基础遗传学与临床药物研发的重要工具。药物靶点 MR 方法通过筛选可调控药物靶点表达或蛋白功能的遗传变异模拟药物干预效应^[38], 经 MR 联合共定位分析验证的分子靶点, 可显著增加后续转化为有效治疗手段的成功率。因此, 药物靶点 MR 分析具有良好的应用前景, 可为 IBD 精准治疗提供关键的理论支持 (图 1)。

3.1 验证疾病相关靶点的因果作用

在 IBD 研究中, 明确疾病相关靶点的因果效

应对开发有效治疗方法至关重要。例如, 针对部分细胞因子靶点的研究发现, 特定细胞因子对应的遗传工具变量与 IBD 发病存在关联, 提示针对该细胞因子的干预策略可能具有潜在治疗价值^[39-42]。有研究通过 MR 分析验证白细胞介素 6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R) 在 IBD 发病中的因果效应, 发现 *IL6R* 基因特定变异可影响 IBD 发病风险^[39]。托珠单抗 (人源化抗 IL-6R 单抗) 获批用于类风湿关节炎等自身免疫病, 一项临床试验已证实其对常规治疗应答不佳的 UC、CD 有效^[40], 为靶向 IL-6R 的药物研发提供了有力支持。目前, Th17 细胞被认为在 UC 发病机制中发挥关键作用, 但靶向 IL-17A 的疗法临床获益甚微, 多项研究报道接受 IL-17A 抑制剂治疗的 IBD 患者可出现较多病情急性加重事件^[41]。而一项 MR 研究发现, IL-17B、IL-17E 和 IL-17RB 与 UC 发病风险增加显著相关^[42]。IL-17 及其受体家族包括多种亚型, MR 研究结果提示 IL-17 各亚型在 UC 发病中的风险效应存在异质性, 后续仍需进一步明确各亚型的作用, 以开发更精准的分子靶向治疗方案。

3.2 探索新的可成药靶点

探索全新可成药靶点对推动 IBD 治疗意义重大, 而 MR 为此提供了高效研究手段。部分研究将 MR 与多组学分析相结合, 筛选出参与 IBD 发病过程的新型蛋白分子; 此类分子在调节肠道炎症、介导组织修复中发挥关键作用, 有潜力作为创新药物开发的靶点。有研究采用 MR 方法探讨 IL-18、IL-1 受体拮抗剂与 IBD 及其亚型发病风险的因果关联, 结果显示, 遗传预测的 IL-18 水平对 IBD 的 2 种亚型存在一致的正向因果效应, 而 IL-1 受体拮抗剂水平与 2 种亚型发病风险均呈负相关^[43]。既往研究表明, IL-18 与靶细胞表面受体结合后可激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 等下游通路, 既能促进 Th1、Th17 等促炎 T 细胞及自然杀伤细胞 (NK 细胞) 分泌干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-17 等炎症介质, 放大肠道炎症反应, 也可诱导肠道上皮细胞凋亡、破坏黏膜屏障的结构完整性^[44]。IL-18 抑制剂 GSK-1070806 目前正在进行 IBD 治疗相关的临床试验 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07747467>), 表明 MR 在探索新药靶点方面的

前瞻性应用价值。Zhang 等^[45]利用 UK Biobank 蛋白质组学数据,使用队列研究、MR 和共定位分析,筛选出 IL-12B、C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、IL-18 等具备潜在成药价值的靶点;靶向 IL-12 亚基的乌司奴单抗已广泛用于 IBD 的临床治疗,而 CXCL9 可在 UC 发病前期即出现血浆浓度升高,提示其可能参与 IBD 发病的始动环节^[46]。另一项蛋白质组学的 MR 研究评估了 4 907 个循环蛋白水平与 IBD 的关联,经过 MR 和共定位双重验证,证实信号转导和转录激活因子 3、CXCL5 和肌醇三磷酸 3-激酶 A 与 UC 发病风险存在关联^[47]。

线粒体功能障碍也在 IBD 发生发展中发挥重要作用。有研究通过整合 mQTL-eQTL-pQTL 多组学数据,探讨线粒体相关基因在甲基化、表达和蛋白质丰度水平与 IBD 之间的关联,采用 MR 和共定位分析,最终鉴定出 *PARK7*、*ACADM* 2 个线粒体基因与 IBD 具有最显著的关联,表明其潜在的成药性^[48]。*PARK7* 编码的 DJ-1 蛋白参与氧化应激保护与线粒体自噬调控,研究发现 *PARK7* 特异性结合化合物 Comp23 可降低硫酸葡聚糖钠 (DSS) 诱导后小鼠结肠炎活动指数,并下调 IL-1 β 、IL-6 和 TGF- β 等促炎因子水平^[49],为 *PARK7* 靶向干预提供了临床前概念验证。目前尚无与中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (*ACADM*) 直接对应的在研药物,但 *ACADM* 在细胞内的核心功能主要体现在线粒体脂肪酸 β -氧化的催化、能量生成及线粒体稳态的维持方面^[48]。一项口服线粒体酶以维持线粒体稳态的 2B 期临床随机对照试验 (MARVEL, NCT04276740) 已获批^[50]。上述研究进展表明,尽管 *PARK7* 和 *ACADM* 暂未成为获批药物的直接作用靶点,但二者所代表的线粒体功能障碍通路作为 IBD 治疗方向,具有明确的临床转化前景。未来仍需开展更多临床试验,进一步确认其安全性及成药价值。

3.3 评估药物不良反应

MR 还可用于评估药物的长期疗效和安全性,预测潜在的不良反应。全表型组关联研究 (phenome-wide association study, PheWAS) 是一种新兴的研究方法,用于探索遗传变异与多种表型之间的关联。因此,借助 PheWAS 探索给定药物靶点的遗传变异是否可影响 IBD 之外的表型,可评估药物可能引发的不良反应风险,为临床试

验的长期随访设计提供参考^[51]。一项纳入 589 例 IBD 患者的 PheWAS 分析显示,rs34767465 不仅与抗肿瘤坏死因子- α 原发性无应答相关,还与 IBD 患者常见的共病表型关节紊乱 ($P=3.7 \times 10^{-4}$) 和虹膜色素变性 ($P=5.9 \times 10^{-4}$) 相关^[52]。综上,通过分析影响药物靶基因的遗传变异与靶点、疾病及其他表型之间的关联,能更全面地了解靶点的生物学功能和临床可成药性,为靶点的进一步开发提供更准确的信息。其可推动 IBD 治疗药物的创新研发,为患者提供更多有效的治疗选择。

4 IBD 研究中 MR 方法的局限性和前景

4.1 MR 研究局限性

尽管 MR 在 IBD 研究中具有重要价值,但该方法存在一定局限性。MR 分析依赖大规模 GWAS 数据,数据质量和研究人群代表性会影响结果的可靠性。目前多数 GWAS 数据来自欧洲血统人群,限制了研究结论向其他人群的外推能力。此外,MR 用于评估群体遗传背景下的平均因果效应,难以充分体现个体遗传异质性和基因-环境交互作用。在涉及 IBD 的 MR 研究中还需考虑以下局限性:首先,此类研究存在疾病亚型异质性,CD 和 UC 的遗传背景差异显著,若 MR 分析将 2 类疾病合并,可能掩盖亚型特异性关联。其次,IBD 属于肠道局部病变,目前多数 eQTL 数据来自外周血检测,血 eQTL 可能无法准确反映肠道黏膜的基因表达调控特征。最后,由于肠道微环境的复杂性,肠道菌群与宿主基因的交互作用在 MR 分析框架中难以充分捕捉。

4.2 未来的研究前景

多组学整合,尤其是蛋白质组学与转录组学的联合分析,是未来 MR 研究的重要发展方向之一。随着单细胞测序技术的发展,单细胞分辨率水平的 eQTL 数据集不断涌现^[53]。未来 MR 研究有望在更高分辨率层面解析细胞类型特异性、肠道组织区域特异性的因果机制。从中长期研究视角出发,纵向 MR 和生命历程分析方法的完善将有助于阐明各类风险因素在不同生命阶段对 IBD 发病的动态影响。最后,随着 GWAS 数据持续积累,结合多变量 MR 和网络 MR 方法的发展,能对高度相关的暴露因素进行解耦,并构建更完整的因果网络。同时,随着药物靶点 MR 方法不断成熟并推进临床转化,该技术将在药物研发早期决

策环节发挥更重要的作用,提高新药研发的成功率。综上,虽然MR研究现阶段仍面临诸多挑战,但随着统计方法迭代和遗传大数据的持续更新,该方法在IBD研究领域将展现出更大应用潜力。

5 结语

MR研究通过利用遗传变异作为工具变量,为阐释IBD的发病机制和精准治疗提供了全新视角。基于大规模遗传数据的分析不仅证实了环境风险因素在IBD发生发展中的因果效应,更重要的是通过整合多组学数据揭示了IBD发病中的分子机制。这些发现为疾病预防、靶点发现和精准治疗提供了重要科学依据。随着方法不断完善和多组学数据持续积累,MR研究有望在IBD研究领域发挥更重要的作用。

伦理声明:不适用

作者贡献:选题设计、文献检索:沈隽吉;论文撰写:沈隽吉、许异川;论文审阅与修订:林江、钱义明;基金支持:林江

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Bruner LP, White AM, Prokxell S. Inflammatory bowel disease[J]. *Prim Care*, 2023, 50(3): 411–427.
- 2 Dunleavy KA, Raffals LE, Camilleri M. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease: underpinning pathogenesis and therapeutics[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(12): 4306–4320.
- 3 Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(10): 1047–1053.
- 4 Xv Y, Chen J, Lin J. Gut microbiota and functional dyspepsia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1377392.
- 5 Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913–4924.
- 6 Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2(1): 6.
- 7 Xue H, Shen X, Pan W. Constrained maximum likelihood-based Mendelian randomization robust to both correlated and uncorrelated pleiotropic effects[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(7): 1251–1269.
- 8 Liu Z, Liu R, Gao H, et al. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(5): 796–806.
- 9 Garg M, Karpinski M, Matelska D, et al. Disease prediction with multi-omics and biomarkers empowers case-control genetic discoveries in the UK Biobank[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(9): 1821–1831.
- 10 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.
- 11 Wang J, Kurilshikov A, Radjabzadeh D, et al. Meta-analysis of human genome-microbiome association studies: the MiBioGen consortium initiative[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 101.
- 12 Vösa U, Claringbould A, Westra HJ, et al. Large-scale cis- and trans-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(9): 1300–1310.
- 13 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.
- 14 Zhang H, Kalla R, Chen J, et al. Altered DNA methylation within DNMT3A, AHRH, LTA/TNF loci mediates the effect of smoking on inflammatory bowel disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 595.
- 15 Magee EA, Edmond LM, Tasker SM, et al. Associations between diet and disease activity in ulcerative colitis patients using a novel method of data analysis[J]. *Nutr J*, 2005, 4: 7.
- 16 Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: systematic review and Meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9070.
- 17 Georgiou AN, Ntritsos G, Papadimitriou N, et al. Cigarette smoking, coffee consumption, alcohol intake, and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a Mendelian randomization study[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 19(2): 162–168.
- 18 Chen J, Ruan X, Fu T, et al. Sedentary lifestyle, physical activity, and gastrointestinal diseases: evidence from Mendelian randomization analysis[J]. *EBioMedicine*, 2024, 103: 105110.
- 19 Chen J, Ruan X, Yuan S, et al. Antioxidants, minerals and vitamins in relation to Crohn's disease and ulcerative colitis: a Mendelian randomization study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(4): 399–408.
- 20 Lin Z, Luo W, Zhang K, et al. Environmental and microbial factors in inflammatory bowel disease model establishment: a review partly through Mendelian randomization[J]. *Gut Liver*, 2024, 15(3): 370–390.
- 21 Chen J, Zhang H, Fu T, et al. Exposure to air pollution increases susceptibility to ulcerative colitis through epigenetic alterations in CXCR2 and MHC class III region[J]. *EBioMedicine*, 2024, 110: 105443.
- 22 Tao H, Yu Z, Dong Y, et al. Lipids, lipid-lowering agents, and inflammatory bowel disease: a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1160312.
- 23 Yu F, Du Y, Li C, et al. Association between metabolites in tryptophan-kynurenine pathway and inflammatory bowel disease: a two-sample Mendelian randomization[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 201.
- 24 Astore C, Nagpal S, Gibson G. Mendelian randomization indicates a causal role for omega-3 fatty acids in inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14380.
- 25 Li Z, Jia L, Huai S. Circulating inflammatory proteins mediate the causal effect of gut microbiota on inflammatory bowel disease: Bayesian and mediated Mendelian randomization[J]. *FASEB Bioadv*, 2025, 7(7): e70039.
- 26 Zhao W, Li S, Li Q, et al. Mendelian randomization reveals predictive, preventive, and personalized insights into inflammatory bowel disease: the role of gut microbiome and circulating inflammatory proteins[J]. *EPMA J*, 2024, 15(4): 693–709.
- 27 Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 796–802.
- 28 Fan X, He A, Li K, et al. The causal impact of genetically predicted inflammatory bowel disease on extraintestinal manifestations: a Mendelian randomization study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 135.

- 29 Chen Y, Zhang HH, Lu YX, et al. Genetic architecture of primary sclerosing cholangitis: shared pathways with inflammatory bowel disease and gut–liver axis mediation[J]. *Int J Surg*, 2025, 112(1): 629–642.
- 30 Zhou S, Zi J, Hu Y, et al. Genetic correlation, pleiotropic loci and shared risk genes between major depressive disorder and gastrointestinal tract disorders[J]. *J Affect Disord*, 2025, 374: 84–90.
- 31 Zeng R, Wang J, Jiang R, et al. Investigating causality and shared genetic architecture between neurodegenerative disorders and inflammatory bowel disease[J]. *Aging Dis*, 2023, 14(4): 1349–1359.
- 32 Li F, Zhao Q, Tang T, et al. Brain imaging derived phenotypes: a biomarker for the onset of inflammatory bowel disease and a potential mediator of mental complications[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1359540.
- 33 Jess T, Jensen BW, Andersson M, et al. Inflammatory bowel diseases increase risk of type 2 diabetes in a nationwide cohort study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(4): 881–888.e1.
- 34 Xiao X, Wu X, Yi L, et al. Causal linkage between type 2 diabetes mellitus and inflammatory bowel disease: an integrated Mendelian randomization study and bioinformatics analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1275699.
- 35 Cai Y, Xie S, Jia X, et al. Integrated analysis of Mendelian randomization and Bayesian colocalization reveals bidirectional causal association between inflammatory bowel disease and psoriasis[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2281658.
- 36 Li H, Tang D, Liu Y, et al. A multitrait analysis of genome-wide association study reveals the shared genetic architecture between inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025: 4012195.
- 37 Yang Y, Musco H, Simpson-Yap S, et al. Investigating the shared genetic architecture between multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5641.
- 38 Gagnon E, Arsenault BJ. Leveraging drug–target Mendelian randomization for tailored lipoprotein–lipid lowering[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2025, 36(2): 71–77.
- 39 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, et al. Variation in interleukin 6 receptor gene associates with risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 303–306.e2.
- 40 Holmstroem RB, Nielsen OH, Jacobsen S, et al. COLAR: open-label clinical study of IL-6 blockade with tocilizumab for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced colitis and arthritis[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005111.
- 41 Petitpain N, D’Amico F, Yelehe-Okouma M, et al. IL-17 inhibitors and inflammatory bowel diseases: a postmarketing study in Vigibase[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(1): 159–168.
- 42 Cai Y, Jia X, Xu L, et al. Interleukin-17 and inflammatory bowel disease: a 2-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238457.
- 43 Mi J, Liu Z, Pei S, et al. Mendelian randomization study for the roles of IL-18 and IL-1 receptor antagonist in the development of inflammatory bowel disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109020.
- 44 Williams MA, O’Callaghan A, Corr SC. IL-33 and IL-18 in inflammatory bowel disease etiology and microbial interactions[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1091.
- 45 Zhang X, Zhao H, Wan M, et al. Associations of 2923 plasma proteins with incident inflammatory bowel disease in a prospective cohort study and genetic analysis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2813.
- 46 Bergemalm D, Andersson E, Hultdin J, et al. Systemic inflammation in preclinical ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1526–1539.e9.
- 47 Chen J, Xu F, Ruan X, et al. Therapeutic targets for inflammatory bowel disease: proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analyses[J]. *EBioMedicine*, 2023, 89: 104494.
- 48 Chen J, Ruan X, Sun Y, et al. Multi-omic insight into the molecular networks of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *EBioMedicine*, 2024, 99: 104934.
- 49 Pap D, Veres-Székely A, Szebeni B, et al. PARK7/DJ-1 as a therapeutic target in gut–brain axis diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 14(23): 6626.
- 50 Gwyer Findlay E, Sutton G, Ho GT. The MARVEL trial: a phase 2b randomised placebo-controlled trial of oral MitoQ in moderate ulcerative colitis[J]. *Immunother Adv*, 2020, 12(1): ltaa002.
- 51 Yang J, Huang Y, Wang Z, et al. A PheWAS approach to identify associations of GBA1 variants with comprehensive phenotypes beyond neurological diseases[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 48.
- 52 De T, Zhang H, Alarcon C, et al. Genetic association of primary nonresponse to anti-TNF α therapy in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2022, 32(1): 1–9.
- 53 Yazar S, Alquicira-Hernandez J, Wing K, et al. Single-cell eQTL mapping identifies cell type-specific genetic control of autoimmune disease[J]. *Science*, 2022, 376(6589): eabf3041.

收稿日期: 2026 年 01 月 20 日 修回日期: 2026 年 09 月 17 日
本文编辑: 杨 燕 曹 越

引用本文: 沈隽吉, 许昇川, 林江, 等. 孟德尔随机化在探索炎症性肠病发病机制及精准治疗中的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(10): 1175–1182. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601112.

Shen JJ, Xu YC, Lin J, et al. Research progress on Mendelian randomization for exploring the pathogenesis and precision therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(10): 1175–1182. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202601112.