

# 基于UKBB、FinnGen和相关大型队列联盟数据应用双向两样本孟德尔随机化分析评估41种炎症细胞因子对AS及血栓发生的因果影响

时元<sup>1a,1b</sup>, 翁震<sup>1a,1b</sup>, 许杰<sup>2a</sup>, 陈宗艺<sup>1a,1b</sup>, 何杨<sup>1a,2b</sup>, 沈霞红<sup>2c</sup>

(1. 苏州大学 a. 唐仲英医学研究院; b. 血液与血管疾病诊疗药物教育部工程中心, 江苏苏州 215123; 2. 苏州大学附属第一医院 a. 输血科; b. 江苏省血液学研究所, 卫生部血栓与止血重点实验室; c. 肾内科, 江苏苏州 215006)

**摘要:** **目的** 通过双向两样本孟德尔随机化(MR)分析探讨炎症细胞因子对动脉粥样硬化(AS)及血栓发生的因果影响。**方法** 基于英国生物银行(UKBB)数据库、芬兰生物样本库(FinnGen)及其他大型队列联盟的全基因组关联研究(GWAS)数据应用双向两样本MR分析评估41种炎症细胞因子与8种AS及8种血栓发生的因果关系, 并行异质性和多效性分析。同时对不同来源数据行meta组合分析及多变量MR分析。**结果** MR和Meta分析的结果均显示白细胞介素(IL)-10与深静脉血栓(DVT)、干细胞生长因子- $\beta$  (SCGF- $\beta$ )与肺栓塞(PE)、IL-10与冠状动脉粥样硬化、碱性成纤维细胞生长因子(FGF-Basic)与下肢血栓存在因果关联(均 $P<0.001$ )。基于UKBB数据的多变量MR结果显示, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )与PE和DVT、静脉炎与血栓性静脉炎和静脉血栓栓塞症存在因果关联(均 $P<0.05$ ); 而基于FinnGen数据的结果则显示嗜酸性粒细胞趋化因子(EOTAXIN)和静脉血栓栓塞症、白细胞介素-2受体 $\alpha$ 链(IL-2RA)与慢性肾脏病存在因果关联(均 $P<0.05$ )。**结论** 不同类型的炎症细胞因子在AS及动静脉相关血栓发生中的作用有差异, 提示不同种类细胞因子可能通过不同机制在AS及动静脉血栓发生中发挥作用。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 血栓; 炎症细胞因子; 双向两样本孟德尔随机化

中图分类号: R543; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2026)03-133-09

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.03.024

## Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Using UKBB, FinnGen, and Related Large Cohort Consortium Data to Assess the Causal Effects of 41 Inflammatory Cytokines on Atherosclerosis and Thrombosis

SHI Yuan<sup>1a,1b</sup>, WENG Zhen<sup>1a,1b</sup>, XU Jie<sup>2a</sup>, CHEN Zongyi<sup>1a,1b</sup>, HE Yang<sup>1a,2b</sup>, SHEN Xiaohong<sup>2c</sup>

(1a. Cyrus Tang Hematology Center; 1b. MOE Engineering Center of Hematological Disease, Soochow University, Suzhou 215123, China; 2a. Department of blood transfusion; 2b. MOH Key Lab of Thrombosis and Hemostasis, Jiangsu Institute of Hematology; 2c. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

**Abstract: Objective** To explore the causal effects of inflammatory cytokines on atherosclerotic (AS) and thrombotic outcomes via a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** A bidirectional two-sample MR analysis was performed for exploration of the causal relationships between 41 inflammatory cytokines and 8 AS and 8 thrombotic outcomes using genome-wide association study (GWAS) data from the UK Biobank (UKBB), FinnGen and large cohort consortium studies. The heterogeneity and pleiotropy analyses were performed concurrently. Meta-combination analysis and multivariate MR analysis were conducted across data sources. **Results** Both MR and Meta-analysis results showed causal associations between IL-10 and deep vein thrombosis (DVT) of lower extremities, and between stem cell growth factor- $\beta$  (SCGF- $\beta$ ) and pulmonary embolism (PE), between IL-10 and coronary atherosclerosis, and between fibroblast growth factor basic (FGF-Basic) and thrombosis of lower extremity (all  $P<0.001$ ). Multivariable MR analysis based on UKBB data revealed causal associations between tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and PE, DVT, phlebitis and thrombophlebitis, venous thromboembolism(VTE) (all  $P<0.05$ ). FinnGen data revealed causal associations between eosinophil chemotactic factor (EOTAXIN) and VTE,

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82070123), 苏州市科技计划(SKJY2021050), 国家级大学生创新创业训练计划项目(202210285071Z)。

**作者简介:** 时元(2000-), 女, 硕士, 研究方向: 血栓止血, E-mail: shiyuan02212022@163.com。

**通讯作者:** 沈霞红(1987-), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 血管及慢性肾病, E-mail: njsxh87@163.com。

何杨(1963-), 男, 本科, 主任技师, 研究方向: 血栓止血, E-mail: heyang1963@163.com, 同为通讯作者。

IL-2RA and chronic kidney disease (CKD) (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Different types of inflammatory cytokines play different roles in AS and arteriovenous thrombosis, suggesting that various cytokines may act through different mechanisms in AS and arteriovenous thrombosis.

**Keywords:** atherosclerosis; thrombosis; inflammatory cytokines; bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为一种慢性全身性炎症疾病,表现为血源性物质(如脂质、巨噬细胞和淋巴细胞)在大动脉内膜的累积<sup>[1]</sup>,是动脉和静脉血栓栓塞症(arterial and venous thromboembolism, AVTE)的病因所在。考虑到AS患者数量巨大<sup>[2-3]</sup>,有必要研究AS可能涉及的机制,为其预防和治疗提供思路。研究认为,炎症细胞因子在AS及随后的血栓发生中发挥着重要作用<sup>[4-6]</sup>,可分为促AS因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1和IL-6]和抗AS因子[转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-10和IL-35]。但传统的观察队列、实验室研究或临床试验均无法有效区分不同炎症细胞因子在AS和血栓发生中的作用。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析作为一种常见的遗传流行病学研究方法,可将遗传变异作为工具变量来明确暴露与结局之间的因果关联<sup>[7]</sup>,结合目前多个大型数据库[如英国生物银行(UK biobank, UKBB)数据库、芬兰生物样本库(FinnGen)<sup>[8]</sup>和其他大队列联盟研究]中的充足数据,为分析炎症细胞因子与AS及血栓的关系提供了可能。

本研究基于UKBB、FinnGen及其他大队列联盟的公开汇总级数据应用双向两样本MR来明确不同炎症细胞因子与AS及血栓发生之间的因果关联。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 基于UKBB、FinnGen及其他大队列联盟的公开汇总级数据评估41种炎症细胞因子与AS和血栓发生之间的因果关联,并对不同来源的数据行Meta组合分析。所引用的全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)均已获得相关审查委员会的批准,并获得全部参与者的知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 炎症细胞因子数据:** 采用KALAOJA等<sup>[9]</sup>的GWAS数据,该研究包含了2个由8 293例欧洲人组成的队列,共纳入41种炎症细胞因子的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数据。

**1.2.2 疾病数据:** 共采用三种来源的汇总级数据,包括UKBB(<http://www.nealelab.is/uk-biobank>)、FinnGen(R9版本)和相关大队列联盟,同时为了便于比对合并,缩写采用UKBB和FinnGen中相关疾病的命名规则写作,具体如下: AS结局包括冠状动脉疾病(coronary heart disease, CHD)、无血运重建冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、心绞痛(angina pectoris, ANGINA)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、冠状

动脉粥样硬化(coronary artery atherosclerosis, CORATHER)、冠状动脉血运重建(coronary artery revascularization, REVASC)、中风(stroke, STR)、缺血性中风(ischaemic stroke, IS)及其亚型短暂性脑缺血发作(transient cerebral ischemic attack, TIA)及主动脉瘤(aortic aneurysm, AORTANEUR)、颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)、外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)和慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)。血栓发生结局包括动脉栓塞血栓形成(arterial embolism and thrombosis, ARTEMBTHR)及其亚型下肢动脉栓塞血栓(arterial embolism and thrombosis of lower extremity artery, ARTEMBTHRLOW)、其他动脉栓塞和血栓(other arterial embolism and thrombosis, ARTEMBTHRNAS)、深静脉血栓及肺栓塞(deep vein thrombosis and pulmonary embolism, DVT and PULM)、蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)、静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)及其亚型肺栓塞(pulmonary embolism, PULMEMB)和下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis of lower extremities, PHLETHROMBDVTLOW)。见表1。

**1.2.3 双向MR分析:** 正向MR分析将上述细胞因子数据集作为暴露,疾病数据作为结局进行分析;反向MR分析则将细胞因子数据集作为结局,将疾病数据作为暴露进行分析。其中,工具变量(instrumental variables, IV)的筛选参考之前相关研究<sup>[10-11]</sup>的标准,将显著性阈值的 $P$ 值设为 $5 \times 10^{-6}$ 。回避连锁不平衡的clump标准如下:  $kb = 10\ 000$ ,  $r^2 = 0.001$ ; 并剔除不能判断方向的回文SNP。

**1.3 统计学分析** 包括效应值计算、 $F$ 值计算、因果关联检验及多效性和异质性评估。多个SNP效应值计算采用逆方差加权(inverse variance weighting, IVW)法或MR-Egger法进行计算,单个SNP采用Wald比率法计算;并根据前文描述行 $F$ 值计算<sup>[12]</sup>,公式如下:

$$\frac{N - k - 1}{k} \times \frac{r^2}{1 - r^2}$$

其中 $N$ 、 $k$ 和 $r^2$ 分别为样本量、工具变量数量及解释方差。采用严格多重检验和错误发现率(false discovery rates, FDR)法行因果关联检验,分别采用 $P$ 值为0.001 2 (0.05/41)和Benjamini-Hochberg(B-H)校正的 $P$ 值 $< 0.05$ 为显著性标准。多效性评估采用MR-Egger法。异质性评估则根据上述IVW和MR-Egger法获得效应值分别计算Cochran  $Q$ 和Rücker  $Q$ 值。并以 $P < 0.05$ 为显著性标准,进一步采用Meta组合分析验证上述因果关联并

基于多变量MR分析排除不同细胞因子互作效应。以上分析使用R中的TwoSample MR包(版本0.5.8)进行<sup>[13]</sup>。

不同来源相同结局数据的meta组合分析采用R软件中的“metan”包实现。

表 1 数据来源及样本数

| UKBB             | 样本数     | FinnGen R9       | 样本数    | 大队列联盟         | 样本数  |
|------------------|---------|------------------|--------|---------------|--|
| TIA              | 361 194 | ANGINA           | 34 456 | CAD_UKBIOBANK | 296 525  |
| PULMEMB          | 361 194 | AORTANEUR        | 7 395  | CKD           | 480 698(41 395 病例和 439 303 对照)                         |
| AORTANEUR        | 361 194 | ARTEMBTHR        | 1 735  | Megastroke    | 欧洲人: 40 585 病例; 406 111 对照; 跨种族: 67 162 病例; 454 450 对照 |
| CORATHER         | 361 194 | ARTEMBTHRLOW     | 985    |               |  |
| ARTEMBTHRLOW     | 361 194 | ARTEMBTHRNAS     | 3 861  | IA            | 欧洲和东亚人: 10 754 病例, 306 882 对照                          |
| CAD              | 361 194 | CHD              | 43 518 |               |  |
| CHD              | 361 194 | CORATHER         | 47 550 |               |  |
| CORATHER         | 361 194 | PHLETHROMBDVTLOW | 9 109  |               |  |
| DVTandPULM       | 361 194 | PULMEMB          | 9 243  |               |  |
| PAD              | 361 194 | REVASC           | 23 139 |               |  |
| PHLETHROMBDVTLOW | 361 194 | SAH              | 3 289  |               |  |
| STR              | 361 194 | TIA              | 18 398 |               |  |
| UAP              | 361 194 | VTE              | 19 372 |               |  |
| VTE              | 361 194 | CKD              | 9 073  |               |  |

注: UKBB、FinnGen数据库的总样本数, 包含病例和对照, 表中的疾病缩写采用UKBB和FinnGen中相关疾病的命名规则写作; 大队列联盟中的CAD\_UKBIOBANK数据集的样本数为总样本数, 包含病例和对照。

## 2 结果

2.1 正向MR分析结果 采用严格P值分析时, 见图1A。基于UKBB的数据有四种炎症因子与静脉血栓发生存在因果关联, 包括: IL-10与DVTandPULM; 白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RA)与DVTandPULM; 干细胞因子(stem cell factor, SCF)与PULMEMB、DVTandPULM和PHLETHROMBDVTLOW; 干细胞生长因子-β(stem cell growth factor β, SCGF-β)与PULMEMB。基于FinnGen数据分析时发现IL-10与CORATHER、碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor basic, FGF-Basic)与ARTEMBTHRLOW、血小板源性生长因子-BB(platelet derived growth factor BB, PDGF-BB)与PHLETHROMBDVTLOW和VTE存在因果关联。基于其他大队列联盟数据分析时, 仅有IL-1RA与I期IA(IA-S1-2020)结局存在因果关联。采用B-H校正P值分析时, 见图1B。基于UKBB的数据有三种炎症因子与静脉血栓发生存在因果关联, 包括: IL-10与DVTandPULM和VTE; 巨噬细胞集落刺激因

子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)与DVTandPULM和VTE; SCGF-β与PULMEMB、DVTandPULM和VTE。采用FinnGen数据分析时, IL-10与CORATHER; FGF-Basic、IL-1β及PDGF-BB与ARTEMBTHRLOW存在因果关联。采用其他大队列联盟分析时, 仅有IL-1RA与IA-S1-2020存在因果关联。

2.2 敏感度分析 MR分析散点图显示上述细胞因子和疾病因果关联结果可靠, 见图2。异质性分析的结果见表2、图3, 可见全部异质性P值均大于0.05, 表明所有IV均无异质性。多效性分析的结果见表2, 可知PDGF-BB作为暴露的多效性P值分别为0.004和0.022(均P<0.05), 提示该因子与PHLETHROMBDVTLOW和VTE存在多效性。以上结果说明除PDGF-BB外, MR分析获得的其余因果关联都有效。此外, 经留一法(leave-one-out analysis)确认PDGF-BB的SNP rs13412535为多效性相关SNP, 通过将其删除后重分析进一步确认PDGF-BB与ARTEMBTHR(P=0.53)、PHLETHROMBDVTLOW(P=0.55)及VTE(P=0.31)无因果关联。

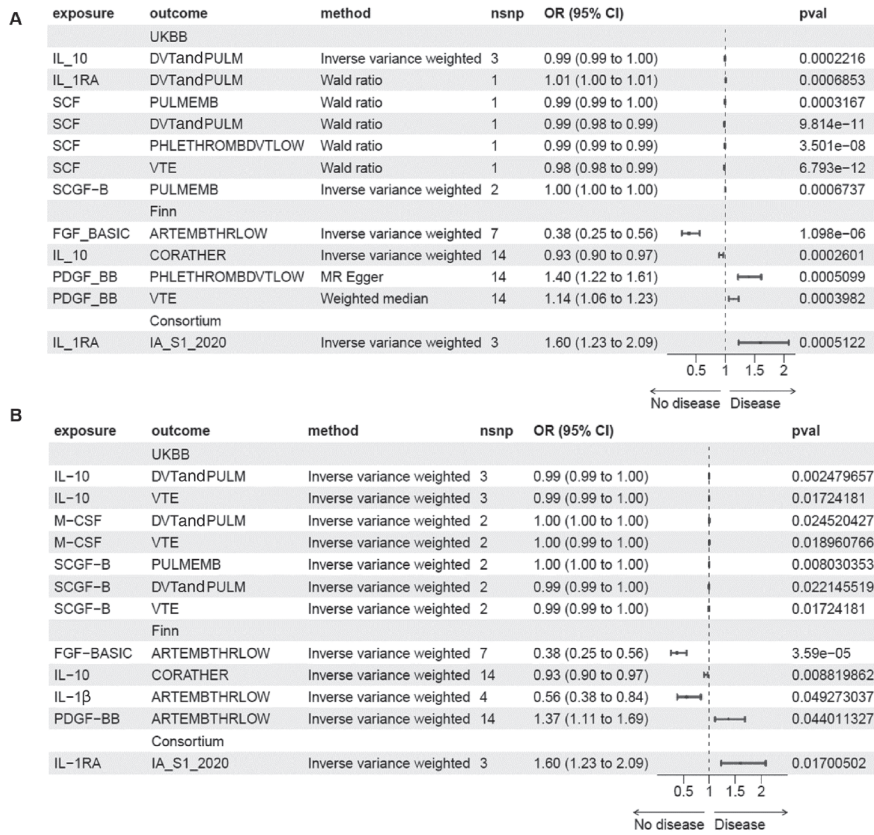
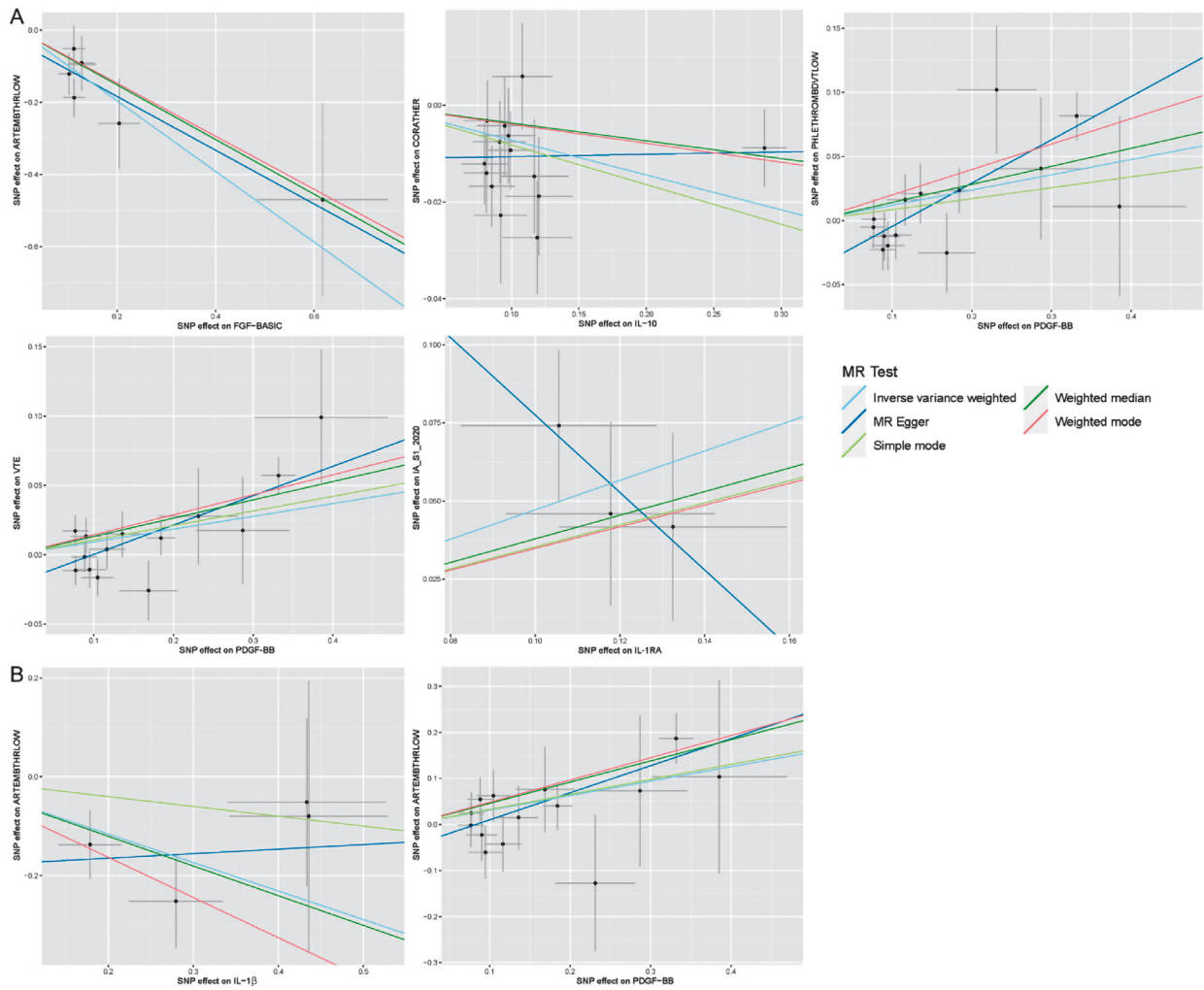


图 1 炎症因子与 AS 和血栓发生的因果效应森林图

表 2 细胞因子与动脉粥样硬化和血栓形成结局 MR 分析的异质性和多效性检验结果

| 阈值界定方法             | 暴露      | 结局               | MR 分析方法   | 异质性 P 值      | 多效性 P 值  |
|--------------------|---------|------------------|-----------|--------------|----------|
| 根据严格 P 值显著性筛选      | IL-10   | DVTandPULM       | MR Egger  | 0.758        | 0.895    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.940        |          |
|                    | SCGF-B  | PULMEMB          | IVW       | 0.544        | NA       |
|                    |         |                  | FGF_BASIC | ARTEMBTHRLOW | MR Egger |
|                    | IVW     | 0.696            |           |              |          |
|                    | IL_10   | CORATHER         | MR Egger  | 0.788        | 0.066    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.522        |          |
|                    | PDGF_BB | PHLETHROMBDVTLOW | MR Egger  | 0.733        | 0.004    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.071        |          |
|                    |         | VTE              | MR Egger  | 0.345        | 0.022    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.075        |          |
|                    | IL_1RA  | IA_S1_2020       | MR Egger  | 0.952        | 0.328    |
| IVW                |         |                  | 0.209     |              |          |
| 根据 FDR 检验 P 值显著性筛选 | IL-10   | VTE              | MR Egger  | ND           | 0.732    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.671        |          |
|                    | M-CSF   | DVTandPULM       | MR Egger  | ND           | NA       |
|                    |         |                  | IVW       | 0.544        |          |
|                    | M-CSF   | VTE              | MR Egger  | ND           | NA       |
|                    |         |                  | IVW       | 0.681        |          |
|                    | IL-1β   | ARTEMBTHRLOW     | MR Egger  | ND           | 0.359    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.409        |          |
|                    | PDGF-BB | ARTEMBTHRLOW     | MR Egger  | ND           | 0.157    |
|                    |         |                  | IVW       | 0.657        |          |

注：FDR 结果中省略了严格 P 值中相同暴露和结局的重复结果。ND: not determined (未确定)；NA: not available (不可用)。



A. 基于严格多重检验; B. 基于错误发现率法。

图2 MR分析散点图

2.3 反向MR结果 基于UKBB数据发现PULMEMB与IL-1 $\beta$ 存在因果关联;基于FinnGen数据分析未见疾病暴露和炎症因子结局之间任何因果关联;基于大队列联盟数据发现:SAH与 $\gamma$ -干扰素(interferon gamma, IFN- $\gamma$ )、IL-10、IL-12p70、IL-17、IL-4及巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ (macrophage inflammation protein-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ )存在因果关联(均 $P < 0.001$ );IA-S1-2020与FGF-BASIC、IFN- $\gamma$ 、IL-10、IL-12p70、IL-1RA、IL-2、IL-4、IL-6、MIP-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 及VEGF存在因果关联(均 $P < 0.001$ );II期IA(IA-S2)与IFN- $\gamma$ 、IL-4及IL-6存在因果关联。由于IL-1RA同时作为因果果与IA-S1-2020关联,导致无法确认两者因果方向。因此将其在正向MR中相关结果去除。

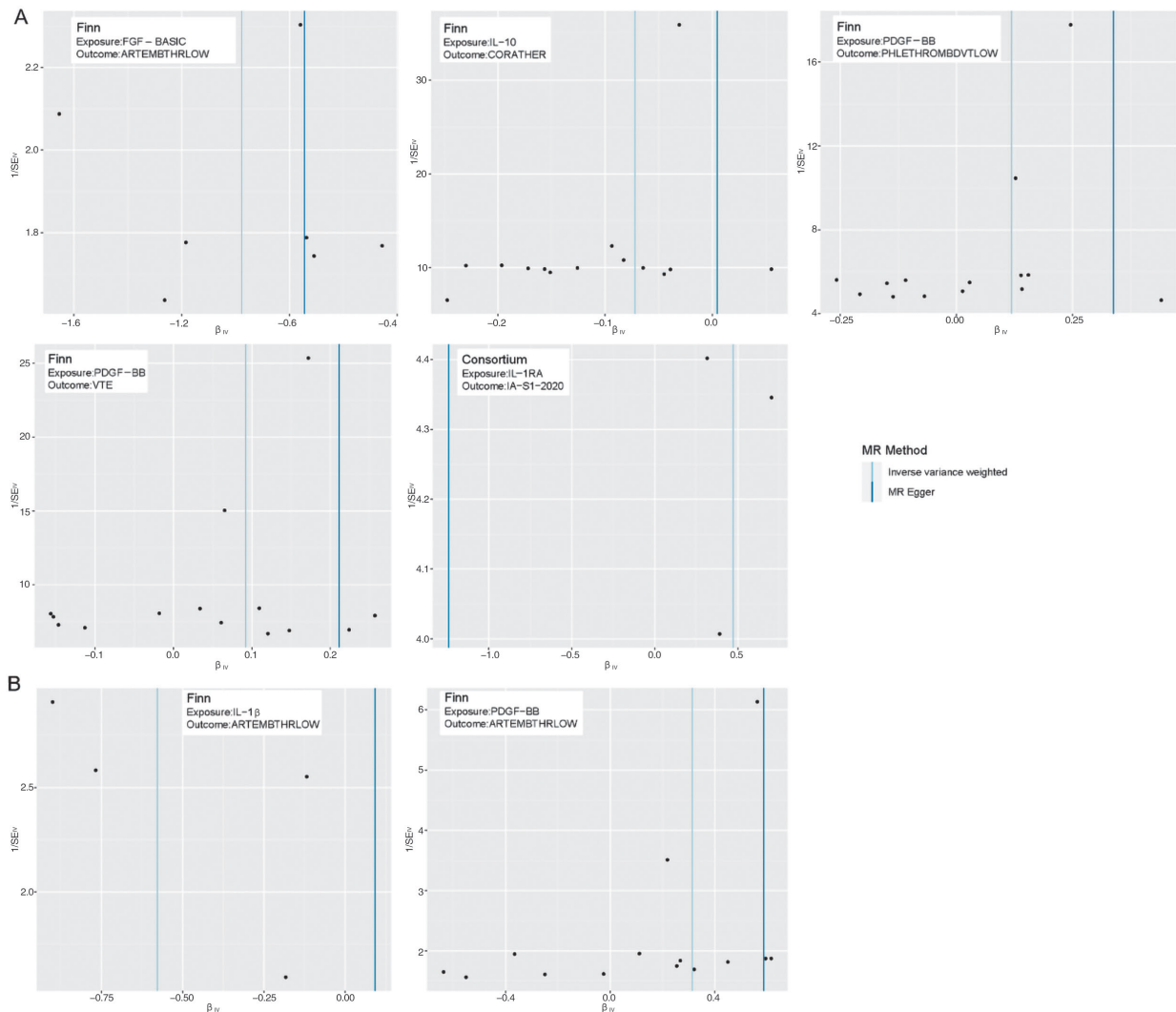
2.4 不同来源MR结果的Meta分析 将UKBB和FinnGen数据合并时,嗜酸性粒细胞趋化因子(EOTAXIN)与CHD, IL-10与PULMEMB、PHLETHROMBDVTLOW和VTE, IL-4与ARTEMBTHRLOW, IL-6与AORTANEUR, M-CSF与ARTEMBTHRLOW和VTE,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant

protein-1, MCP-1)与CHD, SCGF- $\beta$ 与PULMEMB、ARTEMBTHRLOW、PHLETHROMBDVTLOW和VTE, TNF- $\beta$ 与ARTEMBTHR和PHLETHROMBDVTLOW存在因果关系。将UKBB和大队列数据合并时, MCP-1与STR、IL-8与STR之间存在因果关联。将FinnGen和大队列数据合并时,生长调节致癌基因 $\alpha$ (Growth-regulated oncogene alpha, GRO $\alpha$ )与CKD, SCGF- $\beta$ 与CKD, IP-10、调节活化正常T细胞表达和分泌的趋化因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES)及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, RAIL)与SAH之间存在因果关联,见图4。

2.5 多变量MR分析 基于UKBB数据发现, TNF- $\alpha$ 与PULMEMB(OR: 0.994, 95%CI: 0.990 ~ 0.998,  $P = 0.039$ )、DVTandPULM(OR: 0.988, 95%CI: 0.983 ~ 0.994,  $P < 0.001$ )、PHLETHROMBDVTLOW(OR: 0.994, 95%CI: 0.990 ~ 0.998,  $P = 0.047$ )和VTE(OR: 0.988, 95%CI: 0.983 ~ 0.993,  $P < 0.001$ )存在因果关联。基于FinnGen数据发现嗜EOTAXIN与VTE

(OR: 1.399, 95%CI: 1.199 ~ 1.599,  $P=0.041$ ) 以及白细胞介素-2受体  $\alpha$  链(IL-2RA) 与CKD(OR: 0.755,

95%CI: 0.595 ~ 0.915,  $P=0.024$ ) 存在因果关联。



A. 基于严格多重检验; B. 基于错误发现率法。

图3 MR分析漏斗图

### 3 讨论

为了明确炎症细胞因子与AS和血栓发生之间的因果关系,本研究基于UKBB、FinnGen及其他大型队列联盟的GWAS数据应用双向两样本MR分析评估41种炎症细胞因子对8种AS和8种血栓类疾病发生的影响,结果显示IL-10与DVTandPULM、SCGF- $\beta$ 与PULMEMB、IL-10与CORATHER、FGF-Basic与ARTEMBTHERLOW之间存在因果关联。多变量MR分析显示, TNF- $\alpha$ 与PULMEMB、DVTandPULM、PHLETHROMBDVTLOW及VTE存在因果关联(UKBB数据); EOTAXIN与VTE、IL-2RA与CKD存在因果关联(FinnGen数据)。

在一项有关循环细胞因子与心血管疾病因果关联的MR研究中, WEI等<sup>[10]</sup>以37蛋白表达量相关的SNP为IV,经FDR筛选后发现4种细胞因子(IL-1RA、M-CSF、Selectin和SCF)与CAD风险有关, 2种细

胞因子(IL-2RA和IP-10)与心力衰竭(HF)有关, 2种细胞因子(MCP-3和Selectin)与房颤(AF)有关。此外,他们还以21种基因表达量相关的SNP为IVs,经FDR筛选,确定了IL-1 $\alpha$ 、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与CAD, IL-6、MIF与HF和FGF-Basic与AF之间的因果关系。但未发现与中风关联的细胞因子。LI等<sup>[11]</sup>的MR研究以AHOLA-OLLI等<sup>[14]</sup>细胞因子GWAS数据为IV,以MALIK等<sup>[15]</sup>大规模GWAS Meta数据为结局,探讨了30种不同炎症细胞因子与缺血性中风发生之间的因果关联,经严格P值筛选,确定IL-4与缺血性中风风险存在因果关联。相较而言,本文纳入的细胞因子数量更多,且Meta组合分析还显示MCP-1、IL-8与中风也存在因果关联。GUO等<sup>[16]</sup>也基于AHOLA-OLLI等<sup>[14]</sup>的数据研究了炎症细胞因子和中风的关系,并将结局扩展到中风的亚型。除了IL-4,他们还发现IL-1 $\beta$ 、IL-12p70与

中风之间也存在因果关联,并确定了缺血性中风正相关因子IL-1 $\beta$ 、IL-12p70及VEGF和负相关因子IL-4和TRAIL,及颅内出血负相关因子IL-17。该研究细胞因子数量虽然也达41种,但由于未考虑身体质量指数(BMI)对结局多效性的影响,可能导致结果偏倚,而本文采用经BMI校正细胞因子数据作为暴露,避免了可能的偏倚。最近,ZHAO等<sup>[17]</sup>对14 824例受试

者的91种血浆蛋白进行了蛋白表达量相关SNP的定量研究,显然该研究的数据包含了更多炎症细胞因子的类型。本团队基于该数据集进行了初步研究,当采用本文的标准( $P=5 \times 10^{-6}$ ,  $r^2=0.001$ 和10 000kb)进行IV筛选时,相同细胞因子所获得的SNP数量低于本文。可见,同样需要对该细胞因子数据集进行BMI校正,从而避免结果偏倚。

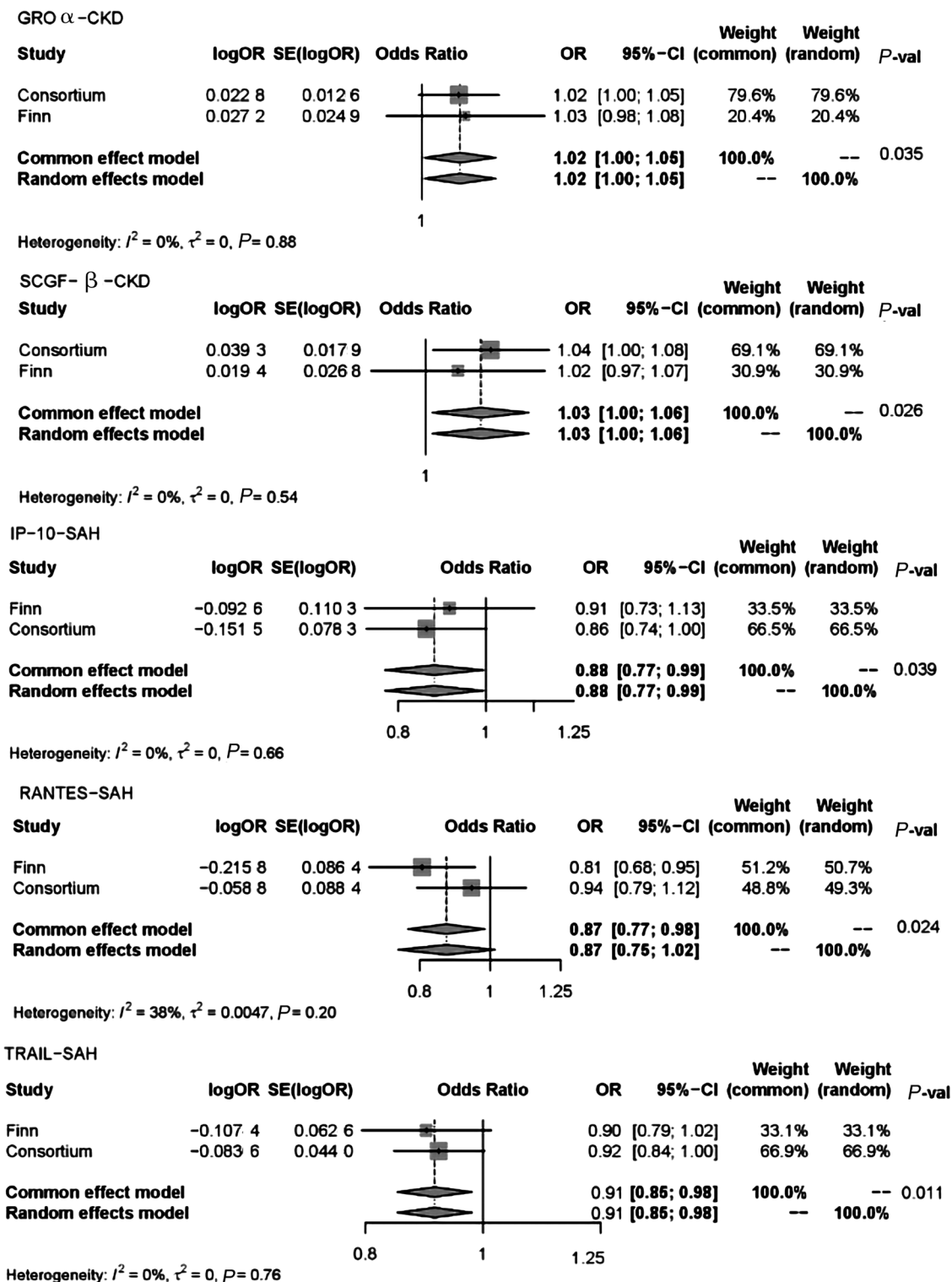


图4 FinnGen 和大队列联盟数据的 Meta 组合分析

炎性细胞因子(包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和MCP-1等)作为炎症与AS疾病风险之间的主要介质,它们介导疾病发生的机制已有一定水平的研究。在本文发现的细胞因子中,IL-10作为促炎细胞因子,能通过IL-10受体结合影响Janus激酶1(JAK1)和酪氨酸激酶2(TYK2)的磷酸化,并进一步激活信号转导与转录激活因子3(STAT3)活化,调节细胞的生长和凋亡<sup>[18]</sup>。SCGF- $\beta$ 作为一种低氧诱导的可溶性细胞因子,能够通过影响NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)炎症小体来维持细胞的自我更新<sup>[19]</sup>。FGF-BASIC可与FGF受体结合后影响酪氨酸磷酸化并激活下游多种信号通路,包括丝裂原激活蛋白激酶(RAS-MAPK)、磷酸酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)、磷脂酶C $\gamma$ (PLC $\gamma$ )和STAT3。TNF- $\alpha$ 能与肿瘤坏死因子受体(TNFR)1和TNFR2结合后激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号影响细胞的存活<sup>[20]</sup>。IL-2RA则能通过影响下游JAK1和JAK3的磷酸化来介导IL-2信号,调节机体的免疫耐受<sup>[21]</sup>。EOTAXIN可与嗜酸性粒细胞表面的趋化因子C-C基元受体3(CCR3)结合,通过调控活性氧信号来介导超敏反应<sup>[22]</sup>。可见,不同细胞因子的作用机制不尽相同,对于相关疾病的诊疗来说,需综合考虑这些不同的机制。

本研究的优势如下:首先,也是最主要的,MR的设计可通过残差混杂和反向因果关系减弱来增强因果推断。考虑MR关联偏倚可能存在反向因果关系<sup>[23]</sup>,本文还进行了反向MR,进一步明确了细胞因子和疾病的因果关联。其次,因果关联中涉及的潜在机制已得到明确阐明。通过使用不同的独立数据集来检查细胞因子与结局间的因果关系。某些重叠结果表明特定细胞因子在特定疾病中发挥着一致的作用。再次,将不同来源的数据集与相同的结果进行Meta组合分析增加了弱相关检验的可能性,尽管由于病例数较少,某些因果关联仍可能被忽略。此外,尽管先前的实验或MR研究已经部分提供了有关细胞因子与AS和血栓发生相关的证据,但细胞因子与AS因果关联的多效性导致难以区分因果<sup>[24]</sup>,本研究通过双向MR分析进一步增加了特定细胞因子与不同AS和血栓发生表型之间因果关联的认识。

本研究也存在一些局限性。首先,应该考虑多效性可能与其他相关代谢因素相关,如BMI等。由于本文采用BMI校正的细胞因子的数据,预计所纳入IV受BMI的影响相对较小。但是其他因素带来的影响还尚未可知。其次,不同来源的数据某些重叠样本可能导致因果关联的估计偏差,但由于所有F统计量均 $>10$ ,可推断这种影响相对偏小的。再次,虽然通过合并不同来源的数据来增加效应值,但仍可能因某些细胞因子的SNP数量较少而导致假阴性的增加。其他的问题还包括由

UKBB和FinnGen数据疾病定义差异导致的异质性,无法判断基于汇总级别数据得到的因果关联是否为非线性,多变量MR分析存在预设的假设<sup>[25]</sup>等,这些问题都需要在将来的研究中进一步证实。

综上所述,本研究区分了炎症细胞因子在AS和动静脉相关血栓发生中的作用,提示不同种类细胞因子可能通过不同的机制在AS及动静脉血栓发生中发挥作用,可能对临床的AS及动静脉血栓的精准治疗提供了理论依据。

#### 参考文献:

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] MA L Y, CHEN W W, GAO R L, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. Journal of Geriatric Cardiology, 2020, 17(1): 1-8.
- [3] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [4] DORAN A C. Inflammation resolution: implications for atherosclerosis[J]. Circulation Research, 2022, 130(1): 130-148.
- [5] MOSSER D M, HAMIDZADEH K, GONCALVES R. Macrophages and the maintenance of homeostasis[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2021, 18(3): 579-587.
- [6] GRETEN F R, GRIVENNIKOV S I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41.
- [7] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. BMJ, 2018, 362: k601.
- [8] KURKI M I, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613(7944): 508-518.
- [9] KALAOJA M, CORBIN L J, TAN V Y, et al. The role of inflammatory cytokines as intermediates in the pathway from increased adiposity to disease[J]. Obesity, 2021, 29(2): 428-437.
- [10] WEI T, ZHU Z F, LIU L, et al. Circulating levels of cytokines and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1175421.
- [11] LI Y L, LU J, WANG J, et al. Inflammatory cytokines and risk of ischemic stroke: a Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 779899.
- [12] 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.
- [13] BURGESS S, THOMPSON S G, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(3): 755-764.
- [14] AHOLA-OLLI A V, WÜRTZ P, HAVULINNA A S, et al. Genome-wide association study identifies 27 loci influencing concentrations of circulating cytokines and growth factors[J]. American Journal of Human Genetics, 2017, 100(1): 40-50.
- [15] MALIK R, CHAUHAN G, TRAYLOR M, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects

- identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(4): 524-537.
- [16] GUO Y, SUN H Y, HOU S, et al. Inflammatory cytokines and stroke and its subtypes: a genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1294450.
- [17] ZHAO J H, STACEY D, ERIKSSON N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(9): 1540-1551.
- [18] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 131.
- [19] POPA-FOTEA N M, FERDOSCHI C E, MICHEU M M. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023, 10: 1200341.
- [20] COLLING M E, TOURDOT B E, KANTHI Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism[J]. *Circulation Research*, 2021, 128(12): 2017-2036.
- [21] PUCHENKOVA O A, SOLDATOV V O, BELYKH A E, et al. Cytokines in abdominal aortic aneurysm: master regulators with clinical application [J]. *Biomarker Insights*, 2022, 17: 11772719221095676.
- [22] STARK K, MASSBERG S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18(9): 666-682.
- [23] BURGESS S, SWANSON S A, LABRECQUE J A. Are mendelian randomization investigations immune from bias due to reverse causation?[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(3): 253-257.
- [24] YUAN Shuai, BRUZELIUS M, XIONG Ying, et al. Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, 19(2): 460-469.
- [25] LABRECQUE J A, SWANSON S A. Commentary: mendelian randomization with multiple exposures: the importance of thinking about time[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2020, 49(4): 1158-1162.
- 收稿日期: 2024-12-11  
修回日期: 2025-02-17
- (上接第 107)
- value of UCH-L1 and NSE expression levels in peripheral blood on brain injury and prognosis in children with convulsions[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 19(2): 162-164.
- [6] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Seminars in Neurology*, 2020, 40(6): 617-623.
- [7] CROSS J H, COCK H. A perspective on cannabinoids for treating epilepsy: do they really change the landscape? [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 107861.
- [8] DJULBEGOVIC M B, UVERSKY V N. Expanding the understanding of the heterogeneous nature of melanoma with bioinformatics and disorder-based proteomics[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 150: 1281-1293.
- [9] ZHU Z A, LI Y Y, XU J, et al. CDKL5 deficiency in adult glutamatergic neurons alters synaptic activity and causes spontaneous seizures via TrkB signaling[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(10): 113202.
- [10] PERUCCA E, PERUCCA P, WHITE H S, et al. Drug resistance in epilepsy[J]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(8): 723-734.
- [11] LIMÓN I D, ANGULO-CRUZ I, SÁNCHEZ-ABDON L, et al. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 578922.
- [12] MEDEIROS A T, GRATZ S J, DELGADO A, et al. Ca<sup>2+</sup> channel and active zone protein abundance intersects with input-specific synapse organization to shape functional synaptic diversity[J]. *eLife*, 2024, 12: RP88412.
- [13] BAVELIER S. Synaptic transmission: a comprehensive review[J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2024, 7(1): 192.
- [14] CHEN C P, LU X. Gonadotropin-releasing hormone receptor inhibits triple-negative breast cancer proliferation and metastasis[J]. *Journal of International Medical Research*, 2022, 50(3): 3000605221082895.
- [15] VALLESE F, MASO L, GIAMOGANTE F, et al. The ataxia-linked E1081Q mutation affects the sub-plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-microdomains by tuning PMCA3 activity[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(10): 855.
- [16] ZANNI G, CALÌ T, KALSCHUEUR V M, et al. Mutation of plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase isoform 3 in a family with X-linked congenital cerebellar ataxia impairs Ca<sup>2+</sup> homeostasis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(36): 14514-14519.
- [17] TAUBER P, AICHINGER B, CHRIST C, et al. Cellular pathophysiology of an adrenal adenoma-associated mutant of the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase ATP2B3[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(6): 2489-2499.
- [18] LAVEDAN C, LEROY E, TORRES R, et al. Genomic organization and expression of the human beta-synuclein gene (SNCB)[J]. *Genomics*, 1998, 54(1): 173-175.
- [19] No Authors Listed. NDEL length and haplotypes in the  $\beta$ -synuclein gene: a key to differentiate dementia with lewy bodies? [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 81(2): 853.
- [20] LEREBOURS F, OLSCHWANG S, THUILLE B, et al. Deletion mapping of the tumor suppressor locus involved in colorectal cancer on chromosome band 8p21[J]. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 1999, 25(2): 147-153.
- [21] HADDAD L A, SMITH N, BOWSER M, et al. The TSC1 tumor suppressor hamartin interacts with neurofilament-L and possibly functions as a novel integrator of the neuronal cytoskeleton[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(46): 44180-44186.
- [22] CHEN R, MASUO K J, YOGO A, et al. SNAIL regulates gastric carcinogenesis through CCN3 and NEFL[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 190-201.
- [23] LI X Q, LI L, XIAO C H, et al. NEFL mRNA expression level is a prognostic factor for early-stage breast cancer patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31146.
- 收稿日期: 2025-05-01  
修回日期: 2025-06-09