

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250327.0940.012\(2025-03-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250327.0940.012(2025-03-27))

基于孟德尔随机化的细胞因子对肺动脉高压的影响研究

何耿华,杨健康[△]

(大理大学基础医学院,云南大理 671000)

[摘要] **目的** 通过双向孟德尔随机化(MR)方法评估细胞因子对肺动脉高压的影响。**方法** 41 种细胞因子数据来自包含 8 293 例欧洲裔个体的基因组关联研究(GWAS)数据集,肺动脉高压的遗传数据来自包含 11 744 例欧洲裔个体的 GWAS 数据集,通过 MR 分析探讨细胞因子对肺动脉高压的潜在影响。**结果** 逆方差加权(IVW)分析结果显示,IL-9 与肺动脉高压之间可能存在因果关系($OR=0.63, 95\%CI:0.50\sim0.78, P<0.001$), β -神经生长因子(β -NGF)也与肺动脉高压可能存在因果关系($OR=1.34, 95\%CI:1.01\sim1.79, P=0.049$)。多变量 MR 分析结果显示,IL-9 与肺动脉高压存在关联($OR=0.57, 95\%CI:0.44\sim0.72, P<0.001$), β -NGF 与肺动脉高压也存在关联($OR=1.47, 95\%CI:1.10\sim1.97, P=0.009$)。**结论** IL-9 水平升高与肺动脉高压风险降低可能存在因果关系,而 β -NGF 水平升高可能会增加肺动脉高压发生风险。

[关键词] 肺动脉高压;白细胞介素-9; β -神经生长因子;全基因组关联研究;孟德尔随机化

[中图法分类号] R544.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)07-1637-05

Study on the effect of cytokines on pulmonary arterial hypertension based on Mendelian randomization

HE Genghua, YANG Jiankang[△]

(School of Basic Medical, Dali University, Dali,

Yunnan 671000, China)

[Abstract] **Objective** To assess the impact of cytokines on pulmonary arterial hypertension using a bi-directional Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** The data for 41 cytokines were derived from a genome-wide association study (GWAS) dataset consisting of 8,293 individuals of European descent, and the genetic data for pulmonary arterial hypertension were obtained from a GWAS dataset comprising 11,744 individuals of European descent; the potential impact of cytokines on pulmonary arterial hypertension was explored using MR analysis. **Results** The inverse variance weighted (IVW) analysis revealed a potential causal relationship between IL-9 and pulmonary arterial hypertension ($OR=0.63, 95\%CI:0.50$ to $0.78, P<0.001$), and a potential causal relationship between β -NGF and pulmonary arterial hypertension ($OR=1.34, 95\%CI:1.01$ to $1.79, P=0.049$). Multivariable MR analysis demonstrated an association between IL-9 and pulmonary arterial hypertension ($OR=0.57, 95\%CI:0.44$ to $0.72, P<0.001$), as well as between β -NGF and pulmonary arterial hypertension ($OR=1.47, 95\%CI:1.10$ to $1.97, P=0.009$). **Conclusion** Elevated IL-9 levels may be causally associated with a reduced risk of pulmonary arterial hypertension, while increased β -NGF levels may elevate the risk of pulmonary arterial hypertension.

[Key words] pulmonary arterial hypertension; interleukin-9; β -nerve growth factor; genome-wide association study; Mendelian randomization

肺动脉高压是一种罕见疾病,其发病率和患病率分别为每百万人 1.5~32.0 例和 12.4~268.0 例^[1],超过一半的心力衰竭患者可能受到影响^[2]。肺动脉高压会导致远端肺动脉循环的进行性闭塞,并可能引发右心室衰竭^[3],通常在晚期确诊,此时病理性变化

已变得严重且不可逆^[4]。为改善这种疾病的预后,早期识别疾病并转诊至专业中心进行进一步检查和明确诊断至关重要。然而,肺动脉高压的诊断可能会延迟数月甚至数年,往往在初始症状出现后很久才被确诊^[5]。虽然炎症反应和细胞因子已被证实与肺动脉

[△] 通信作者, E-mail: jkyang1984@126.com。

高压相关,但该疾病的确切发病机制尚不明确^[6]。

炎症反应被越来越多地认为是肺动脉高压的一个特征^[7-8]。在肺动脉高压患者和动物模型中,炎症细胞的浸润是其重要的病理特征之一。这些炎症细胞通过释放多种细胞因子(如 IL-6、肿瘤坏死因子-α 等)参与血管重塑和内皮功能障碍,进而推动肺动脉高压的发病^[9]。在传统分析中,由于难以识别、测量并调整与这种关联相关的所有混杂因素,确立细胞因子与肺动脉高压之间的因果关系通常具有挑战性^[10]。因此,目前尚无确凿证据表明某种炎症生物标志物与肺动脉高压具有因果关系。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种基于遗传变异的流行病学方法^[11],用于评估暴露因素与疾病结果之间的因果关系。它通过利用遗传变异的随机分配特性,减少混杂因素的影响,并提供更可靠的因果推断^[12-13]。基于此,本研究旨在探讨 41 种细胞因子与肺动脉高压发病风险之间的潜在因果关联,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

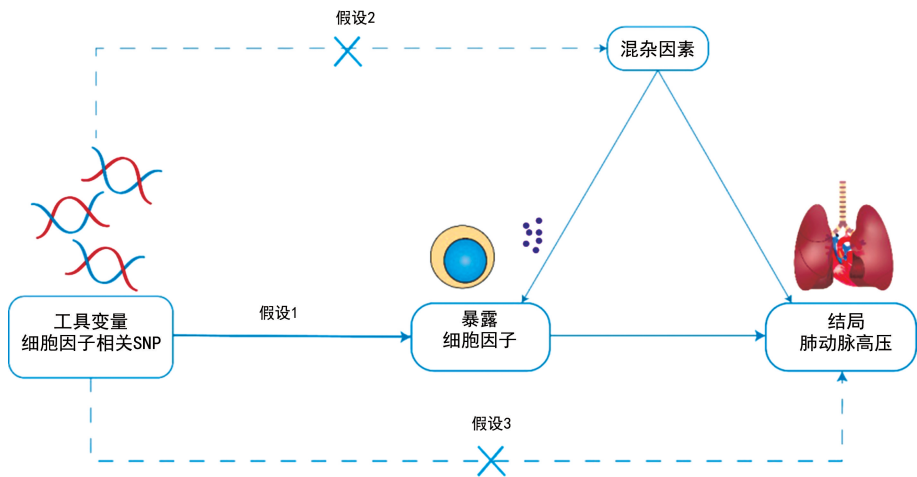
41 种细胞因子数据来自包含 8 293 例欧洲裔个体的基因组关联研究(genome-wide association stud-

ies, GWAS)数据集,原始研究的细胞因子水平通过使用 Bio-Rad 的 Bio-Plex Pro Human Cytokines 27-plex Assay 和 21-plex Assay 进行评估,同时使用 Bio-Plex 200 读数仪和 Bio-Plex6.0 软件进行分析^[14]。肺动脉高压的遗传数据来自 2 项不同的 GWAS 数据集和 1 项荟萃分析,包括 11 744 例欧洲裔个体,其中 2 085 例患者和 9 659 例对照者。肺动脉高压的定义遵循基于血流动力学标准的国际指南^[15],包括与特发性、遗传性或食欲抑制药相关的肺动脉高压个体,同时排除了其他已知病因引起的肺动脉高压患者。因此,研究中没有已知与临床可诊断的自身免疫性疾病相关的肺动脉高压患者。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

MR 分析基于 3 个核心假设,必须满足这些假设。假设 1:遗传变异应与研究的暴露有较强的关联。假设 2:遗传变异不应与任何可能混淆暴露与结果之间关系的因素相关联。假设 3:遗传变异不应通过任何途径影响结果,除非它通过对暴露的影响来作用于结果^[16-18]。本研究利用双向 MR 分析推断细胞因子与肺动脉高压之间的因果关系,见图 1。



假设 1:工具变量与细胞因子明显相关;假设 2:工具变量与其他混杂因素无关;假设 3:自变量不通过其他途径影响结果;SNP:单核苷酸多态性。

图 1 MR 假设流程

1.2.2 工具变量选择

在全基因组显著性水平($P<5\times 10^{-6}$)下筛选出与暴露相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。此外,这些 SNP 与结果变量无关。通过以 $r^2<0.01$ 和 1 000 kb 的距离为阈值去除连锁的 SNP,最终识别出了 542 个与 41 种细胞因子相关的 SNP。为了减轻弱工具偏倚,遗传工具的选择通常基于考虑每个变异的效应大小^[19]。 F 值作为预测特定暴露的工具强度的指标^[20],为了确保工具变量

的强度,排除了 F 值 <10 的工具变量,以减少弱工具变量偏差的可能性^[21]。

1.3 统计学处理

筛选工具变量后进行正向、反向和多变量 MR 分析^[22],采用逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)分析^[23],同时进行敏感性分析评估结果的稳健性,通过 MR-PRESSO 方法识别可能的工具变量异常值,并通过排除检测到的异常值提供可靠的因果估计^[24]。留一法识别工具变量中的潜在异常值^[25]。异

质性检验主要检查 Cochran’s Q 检验的 P 值,以 $P < 0.05$ 为存在异质性。

2 结 果

2.1 正向 MR 分析

IVW 分析结果显示,仅 IL-9 水平和 β -神经生长因子(β -nerve growth factor, β -NGF)与肺动脉高压可能存在因果关系,其他 39 种细胞因子无因果关系,见表 1。Cochran’s Q 检验、MR-PRESSO 全局检验、MR-Egger 检验结果表明,IL-9、 β -NGF 无偏倚证据,MR 结果保持稳健,不受任何潜在水平多效性影响。为了减轻单个 SNP 对结果的潜在影响进行留一法分

析,结果表明排除任何单个 SNP 后,IL-9 和 β -NGF 对肺动脉高压的因果效应未表现出明显波动,见图 2。

表 1 正向 MR 分析结果

暴露	方法	OR(95%CI)	P
IL-9	IVW	0.63(0.50~0.78)	<0.001
	MR-Egger	0.54(0.32~0.93)	0.009
	加权中位数	0.62(0.47~0.83)	0.001
β -NGF	IVW	1.34(1.01~1.79)	0.049
	MR-Egger	2.22(0.41~12.03)	0.453
	加权中位数	1.34(0.94~1.91)	0.108

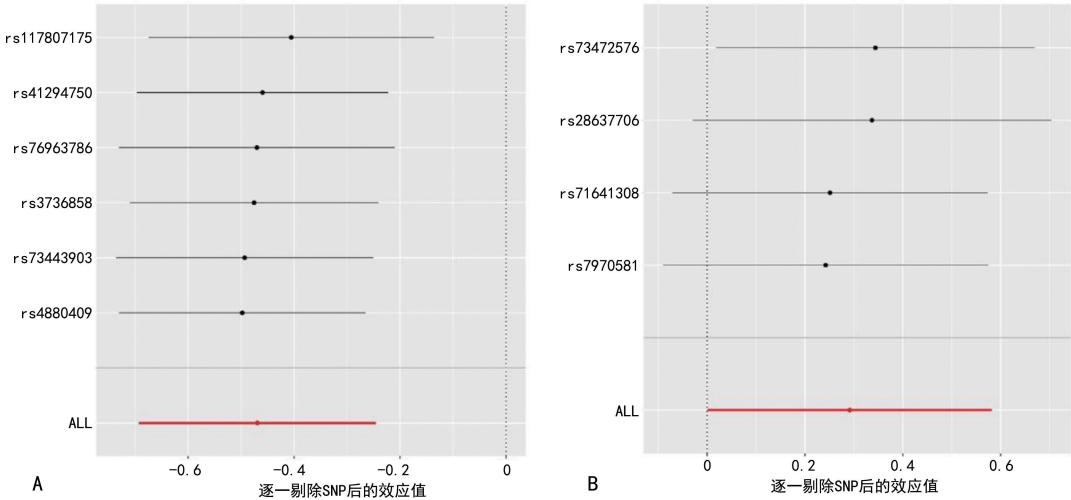


图 2 留一法分析

2.2 反向 MR 分析

IVW 分析结果显示,肺动脉高压与 IL-9 无相关性($OR = 1.00, 95\%CI: 0.92 \sim 1.09, P = 0.980$),肺动脉高压与 β -NGF 无相关性($OR = 0.92, 95\%CI: 0.85 \sim 1.01, P = 0.070$)。

2.3 多变量 MR 分析

IVW 分析结果显示,IL-9 与肺动脉高压有相关性, β -NGF 与肺动脉高压有相关性;Lasso 分析结果与 IVW 结果一致,表明 IL-9、 β -NGF 可能与肺动脉高压存在独立关联,见表 2。

表 2 多变量 MR 分析结果

暴露	方法	OR(95%CI)	P
IL-9	IVW	0.57(0.44~0.72)	<0.001
	Lasso	0.57(0.44~0.72)	<0.001
β -NGF	IVW	1.47(1.10~1.97)	0.009
	Lasso	1.47(1.10~1.97)	0.009

3 讨 论

本研究正向 MR 分析结果显示,IL-9、 β -NGF 循环水平与肺动脉高压有相关性,反向 MR 分析未发现

肺动脉高压对这两种细胞因子水平的因果效应,而多变量 MR 分析发现 IL-9 和 β -NGF 能够独立地直接影响肺动脉高压,表明 IL-9 和 β -NGF 可能在肺动脉高压的发生和进展中起到作用,但肺动脉高压本身可能不会明显影响这些细胞因子的水平。这为细胞因子与肺动脉高压之间复杂的相互作用提供了新的见解,强调了 IL-9 和 β -NGF 作为肺动脉高压治疗靶点的潜在重要性。

IL-9 通过信号通路招募调节性 T 细胞进入肺组织,可能对触发抗炎和抗增殖反应至关重要,这可能为管理肺动脉高压提供一种新的疾病治疗方法^[26-27]。在针对肺动脉高压的研究中,IL-9 治疗显示出了潜在的有效性。通过将 IL-9 与 F8 抗体结合,选择性地将 IL-9 递送到肺动脉高压的受累肺组织,发现 IL-9/F8 治疗能够缓解肺血管重构并减缓肺动脉高压的进展。此外,与肺免疫反应相关的基因表达分析结果发现,IL-9/F8 干预后,肺动脉高压动物模型中多种炎症基因的过度表达降低,特别是趋化因子(C-C 基元)配体 20[chemokine (C-C motif) ligand 20,CCL20]、趋化因子(C-X-C 基元)配体 5[chemokine (C-X-C motif)

ligand 5, CXCL5], C 反应蛋白、正五聚蛋白相关蛋白和激肽原 1 (recombinant Kininogen 1, KNG1), 表明 IL-9 治疗可能通过调节炎症通路并最终减少肺血管重构, 从而带来益处^[28]。本研究探讨了 IL-9 与肺动脉高压之间的关系, 发现二者之间有强烈的负相关, 提示 IL-9 可能在肺动脉高压的进展和发展中具有保护作用, 需要进一步研究阐明 IL-9 在肺动脉高压控制中的基本机制, 并评估其作为治疗靶点的潜在临床意义。未来能够通过理解 IL-9 与肺动脉高压之间的复杂相互作用, 利用 IL-9 的抗炎特性为肺动脉高压患者带来更好的治疗效果。

β -NGF 是一种多功能的生长因子, 由神经免疫内分泌系统中的多种细胞谱系分泌。其作用不仅限于神经发育和功能, 还参与维持全身的代谢稳态^[29-30]。虽然 β -NGF 主要被研究在神经系统中的作用, 但近年来的研究表明, 它也可能参与炎症反应和心血管疾病的发生^[31]。在一项研究中发现, β -NGF 是一种与肺动脉高压预后相关的细胞因子, 无论其为特发性、遗传性还是与缺氧相关。 β -NGF 水平升高可能预示着较差的预后。通过使用多重 Ella 平台的测量方法, 这一发现得到了验证, 并显示其在预测生存方面比常规临床和血流动力学变量具有更强的预测能力。因此, 检测 β -NGF 水平可以为肺动脉高压患者的管理和治疗提供重要的预后信息^[32]。 β -NGF 在肺动脉高压的发生和发展中可能发挥重要作用。在多种肺动脉高压动物模型中, β -NGF 的表达明显增加, 且与细胞增殖、炎症反应和代谢失调密切相关, 提示其可能是肺动脉高压的关键调控因子^[33]。

综上所述, IL-9 水平升高与肺动脉高压风险降低可能存在因果关系, 而 β -NGF 水平升高可能会增加肺动脉高压发生风险。本研究也存在一些局限性: (1) MR 分析依赖于一些假设, 如工具变量仅通过细胞因子影响肺动脉高压。若假设不成立, 结果可能会受到虚假相关的影响。(2) 在选择工具变量时使用了 5×10^{-6} 的阈值, 这可能导致弱工具变量的存在, 并可能影响结果的可靠性。当然, 通过选择 F 值 ≥ 10 的工具变量, 尽量减少了弱工具变量的影响。(3) 尽管采用各种统计调整方法来减轻潜在混杂效应, 但仍无法完全消除混杂因素的影响, 可能仍然存在未知的混杂因素, 这些因素可能会干扰观察到的关联。(4) 本研究中的研究群体仅限于欧洲血统个体, 这可能限制了研究结果对其他种族和人群的普遍适用性。遗传频率、环境因素和疾病机制在不同种族和人群中可能有所不同, 因此需要验证这些结果是否适用于其他人群。未来的研究应增大样本量进行更全面的调查和分析, 以彻底评估细胞因子与肺动脉高压之间的关系。

参考文献

- [1] LEBER L, BEAUDET A, MULLER A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1): 2045894020977300.
- [2] MANDRAS S A, MEHTA H S, VAIDYA A. Pulmonary hypertension: a brief guide for clinicians[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(9): 1978-1988.
- [3] VAZQUEZ Z G S, KLINGER J R. Guidelines for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Lung*, 2020, 198(4): 581-596.
- [4] DAVE J, JAGANA V, JANOSTIAK R, et al. Unraveling the epigenetic landscape of pulmonary arterial hypertension: implications for personalized medicine development[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 477.
- [5] STUBBS H, JOHNSON M. Pulmonary hypertension for the non-specialist[J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2021, 51(4): 392-401.
- [6] YAKU A, INAGAKI T, ASANO R, et al. Regnase-1 prevents pulmonary arterial hypertension through mrna degradation of interleukin-6 and platelet-derived growth factor in alveolar macrophages[J]. *Circulation*, 2022, 146(13): 1006-1022.
- [7] WANG R R, YUAN T Y, WANG J M, et al. Immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension: from pathophysiology mechanisms to treatment perspective[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 180: 106238.
- [8] CHAI Y, GU X, ZHANG H, et al. Phoenixin 20 ameliorates pulmonary arterial hypertension via inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(6): 5027-5037.
- [9] CORREALE M, TRICARICO L, BEVERE E M L, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: an update[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 552.
- [10] POKHAREL M D, GARCIA-FLORES A, MARCHIANO D, et al. Mitochondrial network dynamics in pulmonary disease: bridging the gap between in-

- flammation,oxidative stress,and bioenergetics[J]. Redox Biol,2024,70:103049.
- [11] TANG C,LEI X,DING Y,et al. Causal relationship between immune cells and neurodegenerative diseases: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. Front Immunol,2024, 15:1339649.
- [12] WANG S,WANG K,CHEN X,et al. Autoimmune thyroid disease and myasthenia gravis: a study bidirectional Mendelian randomization [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1310083.
- [13] WANG Q,GAO T,ZHANG W,et al. Causal relationship between the gut microbiota and insomnia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Cell Infect Microbiol,2024,14: 1279218.
- [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]. Am J Hum Genet,2017,100(1):40-50.
- [15] GALIÈ N,HUMBERT M,VACHIERY J L,et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J,2016,37(1):67-119.
- [16] JIAO R,LI W,SONG J,et al. Causal association between asthma and periodontitis: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Oral Dis,2024,30(3):1564-1572.
- [17] SPIGA F,GIBSON M,DAWSON S,et al. Tools for assessing quality and risk of bias in Mendelian randomization studies: a systematic review[J]. Int J Epidemiol,2023,52(1):227-249.
- [18] SEKULA P,DEL GRECO M F,PATTARO C,et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(11):3253-3265.
- [19] PAZ V,DASHTI H S,BURGESS S,et al. Selection of genetic instruments in Mendelian randomisation studies of sleep traits[J]. Sleep Med,2023,112:342-351.
- [20] SANDERSON E,SPILLER W,BOWDEN J. Testing and correcting for weak and pleiotropic instruments in two-sample multivariable Mendelian randomization[J]. Stat Med, 2021, 40 (25): 5434-5452.
- [21] LEI T,JIANG Z,WANG J,et al. Genetic influence of the brain on muscle structure: a Mendelian randomization study of sarcopenia [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, 16 (1): e13647.
- [22] SANDERSON E,DAVEY S G,WINDMEIJER F,et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings [J]. Int J Epidemiol,2019,48(3):713-727.
- [23] YANG Z J,LIU Y,LIU Y L,et al. Osteoarthritis and hypertension: observational and Mendelian randomization analyses [J]. Arthritis Res Ther,2024,26(1):88.
- [24] XU G,XU Y,ZHENG T,et al. Type 2 diabetes and inflammatory bowel disease: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Sci Rep,2024,14(1):5149.
- [25] LI W,LU Q,QIAN J,et al. Assessing the causal relationship between genetically determined inflammatory biomarkers and low back pain risk: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Immunol,2023,14: 1174656.
- [26] HEISS J,GRÜN K,TEMPEL L,et al. Targeted interleukin-9 delivery in pulmonary hypertension: comparison of immunocytokine formats and effector cell study[J]. Eur J Clin Invest,2023,53(3): e13907.
- [27] FU Y,WANG J,ZHOU B,et al. An IL-9-pulmonary macrophage axis defines the allergic lung inflammatory environment[J]. Sci Immunol,2022,7(68):eabi9768.
- [28] HEISS J,GRÜN K,SINGERER I,et al. Expression of inflammatory genes in murine lungs in a model of experimental pulmonary hypertension: effects of an antibody-based targeted delivery of interleukin-9 [J]. Adv Respir Med, 2024,92(1):27-35.
- [29] ROCCO M L,SOLIGO M,(下转第 1647 页)