

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250822.0955.006\(2025-08-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250822.0955.006(2025-08-22))基于孟德尔随机化分析外周血炎症因子对主动脉瘤和主动脉夹层发生风险的影响^{*}孙 茂,陈俊健,杨德淑,谢 明[△]

(重庆市急救医疗中心/重庆市第四人民医院/重庆大学附属中心医院,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨 15 种外周血炎症因子对主动脉瘤和主动脉夹层发生风险的遗传影响。**方法** 根据孟德尔随机化的相关性假设、独立性假设和排他性假设,从人类全基因组关联研究数据中提取预测 C 反应蛋白和 14 种 IL 的工具变量。用两样本孟德尔随机化方法(包括逆方差加权法、MR-PRESSO 法和 MR-Egger 法)探讨这 15 种外周血炎症因子与主动脉瘤和主动脉夹层风险的相关性。用多因素孟德尔随机化方法评估这些炎症因子在影响疾病发生风险时的相互作用。用 Cochran's Q 法和 MR-Egger intercept 法评估工具变量的异质性和水平多效性。**结果** 逆方差加权法结果显示,IL-16 水平升高与主动脉夹层风险降低之间存在名义上的相关性($OR=0.837, 95\%CI:0.726\sim0.964, P=0.014$), IL-16 和 IL-31 水平升高与主动脉瘤风险降低之间亦存在名义上的相关性($OR=0.949, 95\%CI:0.901\sim0.999, P=0.048$; $OR=0.934, 95\%CI:0.879\sim0.993, P=0.029$); IL-17F 水平升高与主动脉瘤风险升高存在名义上的相关性($OR=1.128, 95\%CI:1.007\sim1.264, P=0.038$)。逆方差加权法未发现其他炎症因子与这两种疾病发生风险的相关性。MR-PRESSO 法和 MR-Egger 法支持逆方差加权法的结果。Cochran's Q 法和 MR-Egger intercept 法未发现明显的异质性和水平多效性。**结论** IL-16、IL-31 和 IL-17F 可能在基因水平上参与了主动脉瘤和(或)主动脉夹层发生、发展的炎症机制。其中,IL-16、IL-31 对主动脉瘤和(或)主动脉夹层可能发挥保护性作用,而 IL-17F 则有可能对主动脉瘤发挥致病作用。

[关键词] 主动脉瘤;主动脉夹层;炎症因子;白细胞介素;孟德尔随机化**[中图法分类号]** R654.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)11-2559-07The impact of peripheral blood inflammatory factors on the risk of aortic aneurysm and aortic dissection based on Mendelian randomization analysis^{*}SUN Mao, CHEN Junjian, YANG Deshu, XIE Ming[△]

(Chongqing Emergency Medical Center/Chongqing Fourth People's Hospital/

Chongqing University Central Hospital, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the genetic effects of 15 peripheral blood inflammatory factors on the risk of aortic aneurysm and aortic dissection. **Methods** According to the relevance, independence, and exclusion assumptions of Mendelian randomization, instrumental variables predicting C-reactive protein and 14 interleukins (ILs) were extracted from human genome-wide association study data. The associations between these 15 peripheral inflammatory factors and the risk of aortic aneurysm and aortic dissection were investigated using two-sample Mendelian randomization methods, including inverse-variance weighting, MR-PRESSO, and MR-Egger methods. Multivariable Mendelian randomization was used to assess the interactions of these inflammatory factors in influencing disease risk. Cochran's Q test and the MR-Egger intercept were used to evaluate the heterogeneity and horizontal pleiotropy of the instrumental variables. **Results** The results of the inverse-variance weighted method showed that increased IL-16 levels were nominally associated with a reduced risk of aortic dissection ($OR=0.837, 95\%CI:0.726\text{ to }0.964, P=0.014$). Increased IL-16 and IL-31 levels were also nominally associated with a reduced risk of aortic aneurysm ($OR=0.949, 95\%CI:0.901\text{ to }0.999, P=0.048$; $OR=0.934, 95\%CI:0.879\text{ to }0.993, P=0.029$). Increased IL-17F levels were nominally associated with an increased risk of aortic aneurysm ($OR=1.128, 95\%CI:1.007\text{ to }1.264, P=0.038$). No other in-

^{*} 基金项目:重庆市卫生健康委医学科科研项目(2022WSJK059)。 [△] 通信作者, E-mail:1352013335@qq.com。

flammatory factors were found to be associated with the risk of these two diseases using the inverse-variance weighted method. The MR-PRESSO and MR-Egger methods supported the results of the inverse-variance weighted method. Cochran's *Q* test and MR-Egger intercept test did not detect significant heterogeneity or horizontal pleiotropy. **Conclusion** IL-16, IL-31, and IL-17F may be involved at the genetic level in the inflammatory mechanisms underlying the occurrence and development of aortic aneurysms and/or aortic dissections. Among them, IL-16 and IL-31 may play protective roles in aortic aneurysms and/or aortic dissections, whereas IL-17F may have a pathogenic effect on aortic aneurysms.

[Key words] aortic aneurysm; aortic dissection; inflammatory factors; interleukins; Mendelian randomization

主动脉瘤和主动脉夹层是两种高致死率的疾病,并且其发病率有逐年升高的趋势。据统计,主动脉瘤好发于老年人群,发病率在 1%~3%^[1];大多数罹患该疾病的患者并无明显症状,但是瘤体一旦破裂,这些患者的病死率可高达 50%~80%^[2]。而主动脉夹层是临床上三大胸痛急危重症中病情最为凶险的一种,发病后每小时死亡率增加 1%~2%,约 25%的患者会在发病后 24 h 内死亡,患者的总体病死率则超过 90%^[3]。因此,主动脉瘤和主动脉夹层是严重威胁公众健康和生存的疾病。但这些疾病的发病机制并未被完全阐明,不利于针对性预防措施的实施。

近期研究显示,炎症反应可能与主动脉瘤和主动脉夹层的发生、发展及预后存在一定关联。LI 等^[4]利用公开的 GEO 数据集探讨主动脉瘤的分子和细胞机制,结果显示血管局部炎症及能量代谢紊乱可能会促进该疾病的发生。ZHU 等^[5]构建了小鼠主动脉夹层模型,发现在病灶区域存在明显地巨噬细胞浸润和炎症因子表达,同时,抑制炎症可以有效缓解主动脉夹层的进展。XU 等^[6]纳入了 410 例主动脉夹层患者,分析全身炎症反应指数与预后的相关性,结果显示术前该指数的水平对术后死亡率具有很高的预测价值,该指数可以作为主动脉夹层患者术前风险分层和管理的潜在指标。但是,上述成果均来自观察性研究或者动物实验,两种研究均存在一定缺陷。其中,观察性研究容易受到混杂因素的干扰,也无法明确区分炎症与疾病发生的先后顺序;而动物实验可能受到物种特异性的困扰,相关成果需要在人群中进行验证。因此,炎症反应在主动脉瘤和主动脉夹层的发生、发展中的作用仍未有定论。

作为一种基于基因学的流行病学研究方法,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)法可以有效弥补观察性研究和动物实验的不足^[7-9]。此外,外周血炎症因子的水平往往与局部病灶炎症水平密切相关,多种外周血炎症因子也被用于众多疾病的诊断和预后评估^[10-11]。因此,本研究拟采用两样本和多因素 MR 方法,从基因层面探讨多种外周血炎症因子对主动脉瘤和主动脉夹层风险的遗传影响,旨在为疾病的

防控提供更多理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究是对公开数据的二次分析,根据原始全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)获得所有参与者的知情同意书,并且 GWAS 的研究伦理批准均由原始 GWAS 作者获得。所有研究步骤严格按照《世界医学会赫尔辛基宣言》的要求开展。外周血 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的汇总数据来自一项英国生物库(UK Biobank, UKB)的 GWAS^[12]。该研究包含 436 939 例欧洲受试者,并探讨了包括 CRP 在内的数百种蛋白质的遗传变异关联。14 种外周血 IL 的汇总数据来自一项利用 INTERVAL 平台(<https://www.intervalworld.com/web/my/info/planning>)队列数据开展的 GWAS^[13]。该研究包含 3 301 例欧洲受试者,并绘制了一系列人类血浆蛋白质的基因组图谱。14 种外周血 IL 包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-12、IL-16、IL-17F、IL-19、IL-21、IL-22、IL-23、IL-25、IL-31 及 IL-36 α 。

主动脉瘤和主动脉夹层的汇总数据来自一项芬兰生物库 FinnGen(<https://www.finnngen.fi/en>)的 GWAS^[14]。该研究中有关这两种疾病的数据集分别包含了 7 395 例主动脉瘤患者和 349 539 例健康对照者(共 356 934 例),以及 881 例主动脉夹层患者和 349 539 例健康对照者(共 350 420 例)。这些受试者均来自欧洲人群(两性人群)。疾病诊断依据病历记录或死亡记录中的 ICD-10 编码确定。主动脉瘤的 ICD-10 编码为 I71.1、I71.2、I71.3、I71.4、I71.5、I71.6、I71.8 以及 I71.9,主动脉夹层的编码为 I71.00、I71.01 及 I71.09。以上汇总数据的基本特征在表 1 中列出。

1.2 工具变量的选择

从上述外周血 CRP 水平及 IL 的汇总数据中提取本研究所需的工具变量。这些工具变量名为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),是人类可遗传变异中最常见的一种。本研究数据提

取过程满足 MR 的相关性假设、独立性假设和排他性假设原则^[15]。提取 SNP 的标准如下所示：(1) SNP 的相关性 $P<5\times10^{-8}$ (CRP)或 $P<5\times10^{-6}$ (IL)；(2) SNP 的统计量 $F>10$ ；(3) 去除存在连锁不平衡的 SNP($r^2=0.001$, 遗传距离=10 000 kb)；(4) 通过参阅 PhenoScanner 数据库,剔除与混杂因素相关的 SNP,这里的混杂因素主要指各种炎症疾病、炎症细胞和炎症因子。

根据以上操作,共有 253 个 SNP 被提取出来用于在基因层面上预测外周血 CRP 水平,统计量 F 为 83.763;共有 6~19 个 SNP 分别被提取出来用于在基因层面上预测 14 种外周血 IL 水平,统计量 F 均大于 10。

从结局汇总数据中提取上述暴露相关 SNP,调整两个来源的 SNP 等位基因方向,汇总得到进行 MR 分析的数据集。

表 1 GWAS 数据特征

项目	年份	性别	种族	样本量(n)	队列	PMID
CRP	2021 年	两性	欧洲	436 939	UKB	34226706
14 种 IL	2018 年	两性	欧洲	3 301	INTERVAL	29875488
主动脉瘤	2023 年	两性	欧洲	356 934	FinnGen	36653562
主动脉夹层	2023 年	两性	欧洲	350 420	FinnGen	36653562

PMID:PubMed 唯一标识码。

1.3 MR 分析

本研究采用随机效应模型的逆方差加权法 (inverse-variance weighting, IVW)、MR-PRESSO 法和 MR-Egger 法评估外周血 CRP 水平及 14 种外周血 IL 水平对主动脉瘤和主动脉夹层风险的遗传影响。在这 3 种方法中,IVW 的因果推断能力最强,所得结果最可靠,但是其对 SNP 的要求也最高,即所有 SNP 不能受到水平多效性的明显影响。MR-PRESSO 法也是一种精度较高的因果推断方法,同时该方法还可以查找离群值,这些离群值与水平多效性密切相关。当存在离群值时,MR-PRESSO 法可以报告剔除离群值的校正结果。MR-Egger 法是一种非常保守的方法,可以容忍全部 SNP 均受到水平多效性的影响。这 3 种方法各具特点,相互补充,可以确保本研究结果的可靠性。

3 种方法均报告 P 值、OR 值和 95%CI。由于存在多个平行的暴露因素和结局因素,采用 Bonferroni 进行校正,即 $P<0.05$ 提示相关性具有名义上的统计学意义, $P<0.0017(0.05/30)$ 提示相关性有明显统计学意义。当 3 种方法的结果不一致时,同时满足如下两个条件提示相关性有名义上或者明显统计学意义：(1)IVW 的结果有统计学意义；(2)3 种方法的结果方向一致,即 OR 值同时大于 1 或者小于 1。

1.4 统计学处理

采用 R4.3.1 的 TwoSampleMR 0.5.8 进行 MR 分析。采用 Cochran’s Q 法和 MR-Egger intercept 法进行敏感度分析。Cochran’s Q 法用于检测 SNP 的异质性,而 MR-Egger intercept 法用于检测 SNP 的水平多效性。采用多因素 MR 分析评估多种炎症因子对主动脉瘤或主动脉夹层发生风险的影响。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血炎症因子对主动脉夹层风险影响的两样本 MR 分析

IVW 和 MR-PRESSO 法结果均显示,外周血 IL-16 水平升高与主动脉夹层风险降低之间存在名义上的相关性($OR=0.837,95\%CI:0.726\sim0.964,P=0.014;OR=0.837,95\%CI:0.739\sim0.947,P=0.012$),而 MR-Egger 的结果与上述两种方法结果的方向相同($OR=0.810,95\%CI:0.635\sim1.034,P=0.111$)。此外,IVW 未发现其他外周血炎症因子与主动脉夹层发生风险之间的相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 外周血炎症因子对主动脉夹层风险影响的两样本 MR 分析

项目	方法	工具变量 (n)	P	OR(95%CI)
CRP	IVW	245	0.537	1.069(0.865~1.321)
	MR-PRESSO	245	0.538	1.069(0.865~1.321)
	MR-Egger	245	0.122	1.244(0.944~1.639)
IL-1 α	IVW	6	0.366	0.863(0.626~1.188)
	MR-PRESSO	6	0.264	0.863(0.685~1.086)
	MR-Egger	6	0.374	9.757(0.113~845.463)
IL-1 β	IVW	7	0.627	1.081(0.789~1.481)
	MR-PRESSO	7	0.608	1.081(0.815~1.435)
	MR-Egger	7	0.083	5.413(1.170~25.037)
IL-2	IVW	10	0.544	1.078(0.845~1.376)
	MR-PRESSO	10	0.554	1.078(0.848~1.372)
	MR-Egger	10	0.723	1.266(0.360~4.454)
IL-5	IVW	6	0.560	1.133(0.745~1.724)
	MR-PRESSO	6	0.585	1.133(0.745~1.724)
	MR-Egger	6	0.064	15.811(1.871~133.608)
IL-12	IVW	8	0.876	1.023(0.773~1.352)
	MR-PRESSO	8	0.880	1.023(0.773~1.352)
	MR-Egger	8	0.203	0.175(0.016~1.907)
IL-16	IVW	18	0.014	0.837(0.726~0.964)
	MR-PRESSO	18	0.012	0.837(0.739~0.947)
	MR-Egger	18	0.111	0.810(0.635~1.034)
IL-17F	IVW	8	0.271	1.171(0.884~1.551)
	MR-PRESSO	8	0.301	1.171(0.887~1.545)

续表 2 外周血炎症因子对主动脉夹层风险影响的
两样本 MR 分析

项目	方法	工具变量 (<i>n</i>)	<i>P</i>	OR(95%CI)
IL-19	MR-Egger	8	0.349	3.573(0.306~41.699)
	IVW	15	0.434	0.952(0.842~1.076)
	MR-PRESSO	15	0.447	0.952(0.842~1.076)
IL-21	MR-Egger	15	0.497	0.935(0.774~1.130)
	IVW	8	0.551	0.933(0.743~1.172)
	MR-PRESSO	8	0.412	0.933(0.798~1.090)
IL-22	MR-Egger	8	0.555	0.839(0.484~1.456)
	IVW	6	0.598	1.159(0.670~2.003)
	MR-PRESSO	6	0.079	1.545(1.074~2.222)
IL-23	MR-Egger	6	0.756	0.422(0.003~68.099)
	IVW	14	0.229	1.114(0.934~1.330)
	MR-PRESSO	14	0.196	1.114(0.954~1.302)
IL-25	MR-Egger	14	0.261	1.346(0.821~2.205)
	IVW	14	0.345	0.929(0.797~1.082)
	MR-PRESSO	14	0.362	0.929(0.797~1.082)
IL-31	MR-Egger	14	0.864	0.978(0.759~1.260)
	IVW	11	0.473	0.934(0.774~1.126)
	MR-PRESSO	11	0.489	0.934(0.774~1.126)
IL-36α	MR-Egger	11	0.421	1.216(0.771~1.917)
	IVW	10	0.560	1.073(0.848~1.357)
	MR-PRESSO	10	0.574	1.073(0.848~1.357)
	MR-Egger	10	0.691	0.882(0.485~1.604)

Cochran’s Q 法发现有关 CRP、IL-22 和白 IL-25 的 SNP 受到了异质性的影响 ($P = 0.025、0.012、0.039$),但是随机效应模型的 IVW 可以克服异质性并报告可靠的结果。MR-Egger intercept 法在这部分分析中未发现任何水平多效性 ($P > 0.05$),见表 3。

2.2 外周血炎症因子对主动脉瘤风险影响的两样本 MR 分析

IVW 分析结果显示,外周血 IL-16 和 IL-31 水平升高与主动脉瘤风险降低之间存在名义上的相关性 ($OR = 0.949, 95\%CI: 0.901 \sim 0.999, P = 0.048; OR = 0.934, 95\%CI: 0.879 \sim 0.993, P = 0.029$),外周血 IL-17F 水平升高与主动脉瘤风险升高亦存在名义上的相关性 ($OR = 1.128, 95\%CI: 1.007 \sim 1.264, P = 0.038$)。而 MR-PRESSO 和 MR-Egger 法支持上述 IVW 的结果 ($P < 0.05$)。此外,IVW 未发现其他外周血炎症因子与主动脉瘤发生风险之间存在相关性 ($P > 0.05$),见表 4。

Cochran’s Q 法发现有关 CRP 和 IL-25 的 SNP 受到了异质性的影响 ($P < 0.001, P = 0.020$),但是随

机效应模型的 IVW 可以克服异质性并报告可靠的结果。MR-Egger intercept 法在这部分分析中未发现任何水平多效性 ($P > 0.05$),见表 5。

表 3 外周血炎症因子对主动脉夹层风险影响的
敏感度分析 (*P*)

项目	Cochran’s Q 法	MR-Egger intercept 法
CRP	0.025	0.095
IL-1α	0.763	0.346
IL-1β	0.564	0.089
IL-2	0.459	0.805
IL-5	0.074	0.071
IL-12	0.346	0.195
IL-16	0.731	0.758
IL-17F	0.449	0.405
IL-19	0.177	0.800
IL-21	0.858	0.693
IL-22	0.012	0.715
IL-23	0.687	0.438
IL-25	0.039	0.625
IL-31	0.262	0.246
IL-36α	0.147	0.503

表 4 外周血炎症因子对主动脉瘤风险影响的
两样本 MR 分析

项目	方法	工具变量 (<i>n</i>)	<i>P</i>	OR(95%CI)
CRP	IVW	245	0.129	0.932(0.850~1.021)
	MR-PRESSO	245	0.024	0.900(0.822~0.985)
	MR-Egger	245	0.884	0.991(0.880~1.116)
IL-1α	IVW	6	0.237	0.926(0.815~1.052)
	MR-PRESSO	6	0.290	0.926(0.815~1.052)
	MR-Egger	6	0.390	0.410(0.067~2.518)
IL-1β	IVW	7	0.530	1.044(0.913~1.195)
	MR-PRESSO	7	0.553	1.044(0.913~1.195)
	MR-Egger	7	0.224	1.555(0.833~2.903)
IL-2	IVW	10	0.697	1.017(0.933~1.110)
	MR-PRESSO	10	0.670	1.017(0.942~1.099)
	MR-Egger	10	0.846	1.045(0.681~1.604)
IL-5	IVW	6	0.581	1.030(0.927~1.144)
	MR-PRESSO	6	0.547	1.030(0.942~1.127)
	MR-Egger	6	0.898	0.949(0.445~2.021)
IL-12	IVW	8	0.960	0.998(0.908~1.096)
	MR-PRESSO	8	0.959	0.998(0.913~1.090)
	MR-Egger	8	0.145	0.484(0.207~1.131)
IL-16	IVW	13	0.048	0.949(0.901~0.999)
	MR-PRESSO	13	0.039	0.949(0.907~0.992)

续表 4 外周血炎症因子对主动脉瘤风险影响的
两样本 MR 分析

项目	方法	工具变量 (<i>n</i>)	<i>P</i>	OR(95%CI)
IL-17F	MR-Egger	13	0.952	0.997(0.913~1.089)
	IVW	6	0.038	1.128(1.007~1.264)
	MR-PRESSO	6	0.028	1.128(1.045~1.218)
IL-19	MR-Egger	6	0.283	1.986(0.671~5.881)
	IVW	15	0.223	0.975(0.935~1.016)
	MR-PRESSO	15	0.243	0.975(0.935~1.016)
IL-21	MR-Egger	15	0.084	0.944(0.889~1.003)
	IVW	8	0.305	0.953(0.868~1.045)
	MR-PRESSO	8	0.340	0.953(0.868~1.045)
IL-22	MR-Egger	8	0.073	0.807(0.665~0.979)
	IVW	6	0.627	0.964(0.831~1.118)
	MR-PRESSO	6	0.647	0.964(0.831~1.118)
IL-23	MR-Egger	6	0.324	0.492(0.143~1.696)
	IVW	14	0.543	0.981(0.921~1.044)
	MR-PRESSO	14	0.517	0.981(0.926~1.039)
IL-25	MR-Egger	14	0.554	1.056(0.886~1.259)
	IVW	14	0.950	0.998(0.943~1.057)
	MR-PRESSO	14	0.951	0.998(0.943~1.057)
IL-31	MR-Egger	14	0.429	1.039(0.948~1.138)
	IVW	9	0.029	0.934(0.879~0.993)
	MR-PRESSO	9	0.045	0.934(0.883~0.988)
IL-36α	MR-Egger	9	0.124	0.875(0.753~1.016)
	IVW	10	0.763	0.988(0.914~1.068)
	MR-PRESSO	10	0.770	0.988(0.914~1.068)
	MR-Egger	10	0.189	0.876(0.730~1.050)

表 5 外周血炎症因子对主动脉瘤风险影响的
敏感度分析(*P*)

项目	Cochran's <i>Q</i> 法	MR-Egger intercept 法
CRP	<0.001	0.113
IL-1α	0.284	0.428
IL-1β	0.193	0.258
IL-2	0.632	0.904
IL-5	0.602	0.840
IL-12	0.510	0.144
IL-16	0.720	0.199
IL-17F	0.807	0.362
IL-19	0.261	0.190
IL-21	0.231	0.114
IL-22	0.133	0.344
IL-23	0.624	0.394
IL-25	0.020	0.295
IL-31	0.563	0.378
IL-36α	0.243	0.191

2.3 外周血炎症因子对主动脉瘤风险发生影响的多因素分析

将外周血 IL-16、IL-17F 和 IL-31 纳入多因素分析,并将这 3 个炎症因子两两配对,相互调整,进一步评估这些外周血炎症因子对主动脉瘤风险发生的独立影响。结果显示,在调整 IL-16 水平之后,IL-31 水平升高仍然与主动脉瘤发生风险降低之间存在相关性($OR=0.932,95\%CI:0.880\sim0.987,P=0.017$)。在其他分析中,调整任意一个炎症因子均可以抵消另一个炎症因子与主动脉瘤发生风险的相关性($P>0.05$),见表 6。

表 6 外周血炎症因子对主动脉瘤发生风险影响的多因素的 MR 分析

项目	调整因素	<i>P</i>	OR(95%CI)
IL-16	IL-17F	0.331	0.975(0.926~1.026)
IL-17F	IL-16	0.705	1.014(0.942~1.092)
IL-16	IL-31	0.077	0.956(0.910~1.005)
IL-31	IL-16	0.017	0.932(0.880~0.987)
IL-17F	IL-31	0.861	1.007(0.933~1.087)
IL-31	IL-17F	0.111	0.951(0.893~1.012)

3 讨 论

主动脉夹层及破裂的主动脉瘤均为临床危重病,具有极高的病死率^[1-2]。在此背景下,预防成为降低该类疾病健康负担最为经济有效的策略。然而,主动脉夹层和主动脉瘤的发病机制并未被充分阐明,这增加了开展针对性预防措施的难度。本研究在既往观察性研究和动物实验的基础上,利用 MR 分析探讨外周血 CRP 水平和 14 种 IL 对主动脉夹层及主动脉瘤风险的遗传影响,有助于研究者更加深入地理解这些疾病的炎症机制,为预防疾病的发生提供更多理论依据。

本研究结果显示,外周血 IL-16 水平每升高 1 个标准差,主动脉夹层风险就降低约 16.3%;IL-16、IL-31 水平每升高 1 个标准差,主动脉瘤风险就降低约 5.1%、6.6%;而 IL-17F 水平每升高 1 个标准差,主动脉瘤风险则升高约 12.8%。以上结果均说明,这些相关性存在于基因层面,比观察性研究得出的表型层面结果更加稳定可靠;同时,这些基因层面的相关性也会受到表型因素的影响,最终表现出来的实际相关性可能比本研究的结果更加复杂。

本研究结果还发现,IL-16、IL-17F 和 IL-31 水平在影响主动脉瘤风险的机制中存在广泛的相互影响。调整其中一个炎症因子,可以明显影响另一个炎症因子与主动脉瘤的相关性。这说明上述 3 种炎症因子有可能组成了一个信号通路网络,共同参与调控主动脉瘤发生的炎症机制。

IL-16 是临床研究者发现的第 1 种 T 细胞趋化诱导因子,由 CD8⁺ T 细胞生成,可以趋化 CD4⁺ 细胞,参与机体内的炎症反应进程,也参与多种炎症性疾病(比如哮喘)的发生机制^[16-18]。IL-31 是一种与皮肤免疫炎症性疾病密切相关的炎症调节因子,参与特应性皮炎、荨麻疹等多种皮肤疾病的发生、发展^[19-21]。通常这两种炎症因子被定义为促炎症因子,而本研究则证实这些因子对主动脉瘤和(或)主动脉夹层具有不同程度的保护作用。造成这种矛盾情况的原因可能如下:(1)炎症反应本来就是一种保护性机制,在炎症调节失控的情况下,才表现出有害作用。因此,炎症反应具有两面性,炎症的发生亦有可能在一定条件下对某些疾病发挥保护作用^[22]。(2)炎症调控机制极为复杂,研究者对于很多炎症因子生物学功能的认识仍不够全面。某些已被界定为促炎作用细胞因子,在特定微环境或病理阶段可表现出抗炎或双向调节功能^[23]。(3)部分炎症因子可能还具有除调控炎症以外的其他生物学作用,比如组织修复^[24]。因此,虽然本研究揭示了 IL-16、IL-31 与主动脉瘤、主动脉夹层之间的遗传相关性,但是其中的机制仍有待进一步探索。

IL-17F 是 IL-17 家族的成员之一。既往研究发现,该炎症因子在哮喘患者的气道中表达明显增加,并与气道中性粒细胞增多、多种细胞因子诱导、气道高反应性增加和黏液分泌过多等病理生理过程密切联系^[25]。因此,IL-17F 被认为在过敏性气道反应中起着关键作用,对哮喘有重要的治疗意义。而另一项动物实验则证实,IL-17F 信号通路参与了小鼠主动脉瘤的形成机制,这些发现部分支持了本研究的发现^[26]。有关 IL-17F 与主动脉瘤相关性的更详细机制有待未来研究加以揭示。

本研究的主要优势如下:(1)本研究为一项 MR 分析,从基因层面探索外周血炎症因子对主动脉瘤和主动脉夹层风险的影响,结果可以有效避免观察性研究和动物实验的不足,如混杂因素、因果颠倒及物种特异性对结果的干扰,从而增加分析的可靠性。(2)本研究纳入了 15 种炎症因子,并采用多因素 MR 方法评估这些因子之间的潜在相互作用。因此,与既往同类研究相比,本研究的分析更具有全面性。

本研究的主要不足如下:(1)由于缺乏足够的工具变量,预测 IL 的 SNP 相关性 P 值为 5×10^{-6} ,而不是更严格的 5×10^{-8} ,这样可能导致与所研究 IL 相关性不强的工具变量被纳入分析。但是,本研究还采用了统计量 F 以剔除潜在的弱工具变量,这一措施可以弥补相关性 P 值方面的不足。(2)虽然本研究纳入了 15 种炎症因子进行分析,但是仍有部分炎症因子未能纳入,这可能遗漏部分有价值的信息。(3)主动脉瘤

和主动脉夹层的汇总数据的病例样本量偏小,可能会降低检验效能,影响结果的可靠性。(4)本研究的研究人群为欧洲人群,并未涉及亚洲人群,造成这种情况的原因是目前缺乏亚洲人群的相关汇总数据。在相关数据逐步完善的情况下,上述不足也可以成为未来研究探索的重点。

综上所述,本研究发现外周血 IL-16、IL-31 和 IL-17F 水平可能在基因水平上参与了主动脉瘤和(或)主动脉夹层发生、发展的炎症机制,即 IL-16、IL-31 对主动脉瘤和(或)主动脉夹层可能发挥了保护性作用,而 IL-17F 则对主动脉瘤发挥了致病作用,以上结果有助于相关了解主动脉瘤和主动脉夹层的发病机制,并确定潜在的干预靶点以预防这些疾病的发生。

参考文献

- [1] HOU X,ZHANG F,YE Z,et al. The burden of aortic aneurysm in China from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1):782.
- [2] JIA H,YUAN P,WU S,et al. The evaluation of outcomes after thoracic endovascular aortic repair for Type B aortic dissection in mainland China[J]. Ann Vasc Surg, 2024, 104:217-226.
- [3] 姜文剑,米玉红,戴路,等. 急性主动脉综合征非外科强化治疗中国专家共识[J]. 中国急救医学, 2025, 45(4):296-305.
- [4] LI J,LIU Y,WEI Z,et al. The occurrence and development of abdominal aortic aneurysm may be related to the energy metabolism disorder and local inflammation[J]. Heliyon, 2024, 10(6):e27912.
- [5] ZHU L,AN P,ZHAO W,et al. Low zinc alleviates the progression of thoracic aortic dissection by inhibiting inflammation[J]. Nutrients, 2023, 15(7):1640.
- [6] XU H,WANG H,WU L,et al. Prognostic value of systemic inflammation response index in acute type A aortic dissection[J]. World J Surg, 2023, 47(10):2554-2561.
- [7] BIRNEY E. Mendelian randomization[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(4):a041302.
- [8] QIAN M,SHI J,ZHANG Z,et al. Genetic insights into the gut microbiota and risk of psoriasis: a bidirectional mendelian randomization

- study[J]. *Front Microbiol*,2024,15:1434521.
- [9] YANG H. The causal correlation between gut microbiota abundance and pathogenesis of cervical cancer;a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1336101.
- [10] CHEN Y,ZENG L. Peripheral inflammatory factors and acute myocardial infarction risk;a Mendelian randomization study [J]. *Glob Heart*,2023,18(1):55.
- [11] SUN Y,WANG F,LI S. Bidirectional relationship between 56 peripheral inflammatory regulators and sleep apnea syndrome;a Mendelian randomization study[J]. *Heart Lung*,2023,62: 116-121.
- [12] BARTON A R,SHERMAN M A,MUKAMEL R E,et al. Whole-exome imputation within UK Biobank powers rare coding variant association and fine-mapping analyses [J]. *Nat Genet*, 2021,53(8):1260-1269.
- [13] SUN B B,MARANVILLE J C,PETERS J E,et al. Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*,2018,558(7708):73-79.
- [14] 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.
- [15] 蒿花,陈新欢,姜红,等. 孟德尔随机化 MR-Base 数据库的应用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2025,17(3):270-273.
- [16] LAI S,LI H,XING Y,et al. Exploring the role of inflammatory biomarkers in trigeminal neuralgia[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2024, 43:100930.
- [17] LI J,CHEN X,ZHU X,et al. Serum inflammatory biomarkers associated with disease severity and response to dupilumab treatment in bullous pemphigoid;a cluster analysis[J]. *J Dermatol Sci*,2024,116(1):24-33.
- [18] ALMULLA A F,ABBAS ABO ALGON A, TU-NVIRACHAISAKUL C,et al. T helper-1 activation via interleukin-16 is a key phenomenon in the acute phase of severe,first-episode major depressive disorder and suicidal behaviors[J]. *J Adv Res*,2024,64:171-181.
- [19] YING X,LIN J,YUAN S,et al. Comparison of pulmonary function and inflammation in children/adolescents with new-onset asthma with different adiposity statuses [J]. *Nutrients*, 2022,14(14):2968.
- [20] JI T,HUANG G,CAO Y,et al. Advances in interleukin-6 family cytokines and the role in respiratory diseases[J]. *J Inflamm Res*,2025,18: 3125-3141.
- [21] SUTARIA N,ADAWI W,GOLDBERG R,et al. Itch:pathogenesis and treatment[J]. *J Am Acad Dermatol*,2022,86(1):17-34.
- [22] JIANG X,WU X,YANG F,et al. Topical application of fluoxetine improves DNCB-induced atopic dermatitis in mice[J]. *Exp Dermatol*, 2025,34(4):e70096.
- [23] SASAKI A,SARGEN M,MASKEY A R,et al. Scratching the surface:biomarkers and neurobiomarkers for improved allergic contact dermatitis management [J]. *Front Allergy*, 2025,6:1564528.
- [24] NGUYEN C T H,TRAN L V Q. Increased serum interleukin-31 levels correlate with pruritus in psoriatic patients;a cross-sectional study in Vietnam[J]. *Dermatol Reports*,2025,17(2): 10090.
- [25] KAWAGUCHI M,KOKUBU F,FUJITA J,et al. Role of interleukin-17F in asthma[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*,2009,8(5):383-389.
- [26] ROMAIN M,TALEB S,DALLOZ M,et al. Overexpression of SOCS3 in T lymphocytes leads to impaired interleukin-17 production and severe aortic aneurysm formation in mice:brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013,33(3):581-584.

(收稿日期:2025-01-10 修回日期:2025-06-02)

(编辑:管佩钰)