

湿疹与慢性阻塞性肺病、肺癌和特发性肺纤维化的因果关系

——一项孟德尔随机化分析

王子成¹, 卢前程¹, 崔紫程¹, 徐荣建^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月3日

摘 要

目的: 基于孟德尔随机化研究方法探究湿疹与慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺癌和特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)之间的因果关系。方法: 基于孟德尔随机化的基本假设, 通过逆方差加权法(IVW)、加权中位数法和MR-Egger回归法探寻湿疹与COPD、肺癌和IPF的因果关系。使用Cochran's Q检验、MR-Egger回归截距法和留一法进行敏感性分析。结果: 逆方差加权法作为主要分析方法, 其分析结果显示, 湿疹与COPD ($OR = 1.279, 95\%CI: 1.168 \sim 1.401, P = 1.21 \times 10^{-7}$)和IPF ($OR = 1.262, 95\%CI: 1.026 \sim 1.553, P = 0.0277$)存在因果关系。没有证据可以证明湿疹与肺腺癌 ($OR = 1.022, 95\%CI: 0.956 \sim 1.093, P = 0.516$)、小细胞肺癌 ($OR = 0.976, 95\%CI: 0.843 \sim 1.131, P = 0.747$)和鳞状细胞癌 ($OR = 1.107, 95\%CI: 0.933 \sim 1.108, P = 0.706$)之间存在因果关系。结论: 湿疹在COPD与IPF发病中可能发挥作用, 而没有证据证明湿疹在肺癌(腺癌、小细胞癌、鳞状细胞癌)的发病中发挥作用。

关键词

湿疹, 特发性皮炎, COPD, 肺癌, IPF, 孟德尔随机化, 因果推断

Causal Relationships between Eczema and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis

—A Mendelian Randomization Analysis

*通讯作者。

文章引用: 王子成, 卢前程, 崔紫程, 徐荣建. 湿疹与慢性阻塞性肺病、肺癌和特发性肺纤维化的因果关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 591-600. DOI: 10.12677/acm.2025.154971

Zicheng Wang¹, Qiancheng Lu¹, Zicheng Cui¹, Rongjian Xu^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 3rd, 2025

Abstract

Objective: To investigate the causal relationships between eczema and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) using Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods:** Based on the fundamental assumptions of MR, the inverse-variance weighted (IVW) method, weighted median method, and MR-Egger regression were employed to explore the causal relationships between eczema and COPD, lung cancer, and IPF. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's Q test, MR-Egger intercept test, and leave-one-out analysis. **Results:** The IVW method, as the primary analytical approach, revealed significant causal relationships between eczema and COPD (OR = 1.279, 95%CI: 1.168~1.401, P = 1.21×10^{-7}) and IPF (OR = 1.262, 95%CI: 1.026~1.553, P = 0.0277). However, no evidence supported causal relationships between eczema and lung adenocarcinoma (OR = 1.022, 95%CI: 0.956~1.093, P = 0.516), small cell lung cancer (OR = 0.976, 95%CI: 0.843~1.131, P = 0.747), or squamous cell carcinoma (OR = 1.107, 95%CI: 0.933~1.108, P = 0.706). **Conclusion:** Eczema may play a role in the pathogenesis of COPD and IPF, but no evidence suggests its involvement in the development of lung cancer (adenocarcinoma, small cell carcinoma, or squamous cell carcinoma).

Keywords

Eczema, Atopic Dermatitis, COPD, Lung Cancer, IPF, Mendelian Randomization, Causal Inference

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呼吸系统疾病是全球发病率和死亡率的主要原因，每年都会造成巨大的医疗和经济负担[1][2]，其中慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺癌与特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)尤为严重，最终多选择外科手术作为最后的治疗方法。越来越多的证据表明，上述三种呼吸系统疾病与环境因素、遗传易感性、感染和免疫反应有关[3]-[5]，但是它们的确切病因机制尚不完全清楚。先前的研究表明，湿疹可能在上述呼吸系统疾病的发展中起重要作用，但尚未就湿疹与这些疾病之间的因果关系达成共识[6]-[10]。观察性研究结果通常受到未测量的混杂因素和反向因果关系的限制，从而对其有效性提出质疑。孟德尔随机化(MR)分析是一种越来越流行的流行病学方法，它通过使用遗传变异作为工具变量来解决这些限制，以最大限度地减少偏倚并加强关于暴露-结果关系的因果推断[11]。目前 MR 已被广泛用于探索常见疾病的双向因果关系，但尚未研究调查湿疹与三种特定呼吸系统疾病之间的因果关系：肺癌、特发性肺纤维化(IPF)和慢性阻塞性肺病(COPD)。本研究利用来自 IEU 数据库和芬兰数据库的全基因组关联研究(GWAS)数据，采用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量，通过双样本孟德尔随机化(MR)分析，从基因层面来研究湿疹与上述三种疾病之间的关系，

揭示了湿疹在呼吸系统疾病病因学中的潜在作用，并为疾病的早筛预防提供新的思路。研究结果揭示了湿疹在呼吸系统疾病病因中的潜在作用，并为早期筛查和预防策略提供了新的见解。

2. 材料和方法

2.1. 实验设计

本研究使用双样本 MR 分析调查湿疹对 COPD、肺癌和 IPF 之间的影响。研究设计取决于以下假设：(1) 工具变量与暴露强相关，以 $F > 10$ 作为强相关指标；(2) 工具变量仅通过暴露影响结局，不与结局直接相关；(3) 工具变量与其他混杂因素无关。我们从一个 GWAS 数据库中获得湿疹(暴露变量)的关联数据，获得相关的 SNP 位点；随后将相关 SNP 同不同的 GWAS 数据库中 COPD、肺癌及特发性肺纤维化(结局变量)的数据进行关联，筛选出合格的 SNP，最后借助多种统计学方法来综合判断湿疹与 COPD、肺癌和特发性肺纤维化发病风险的因果关联(图 1)。

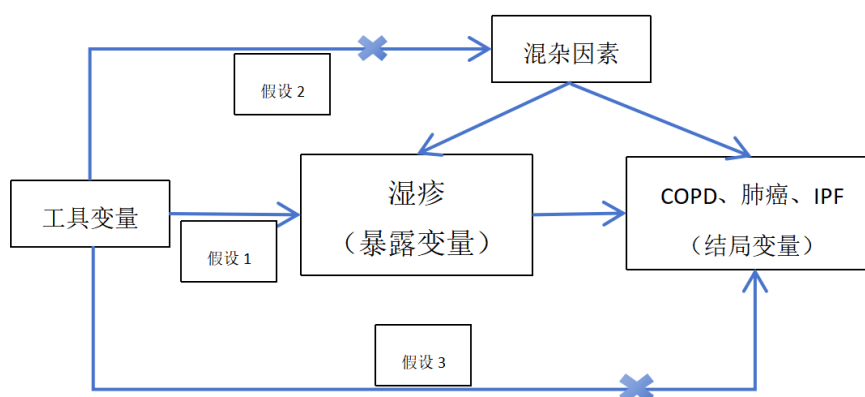


Figure 1. Two-sample MR analysis diagram

图 1. 两样本孟德尔随机化分析示意图

2.2. 数据来源

暴露因素：湿疹患者的遗传信息从芬兰数据库中获得(GWAS ID: finn-b-L12_DERMATITISECZEMA)，包括 20,052 名病例及 198,740 名对照，SNP 数量为 21,306,349，人群来自欧洲，男女不限。结局数据：(1) COPD 患者遗传数据来源于芬兰数据库(GWAS ID: fin-b-J10_COPD)，其中 6915 例病例，186,723 例非病例，SNP 数量为 16,380,382，人群来自欧洲，男女不限；(2) 肺癌相关数据来源于 IEU 及芬兰数据库，根据肺癌病理类型，将肺癌分为小细胞肺癌(GWAS ID: finnngen_R10_C3_SCLC_EXALLC, 2664 例病例，21,444 例非病例，SNP 数量为 21,303,867)、腺癌(GWAS ID: finnngen_R10_C3_NSCLC_ADENO_EXALLC, 11,273 例病例，55,483 例非病例，SNP 数量为 21,303,860)，鳞状细胞癌(GWAS ID: ieu-a-989, 7704 例病例，54,763 例非病例，SNP 数量为 10,341,529)，人群来自欧洲，男女不限；(3) IPF 数据来源于芬兰数据库(GWAS ID: finnngen_R10_IPF)，包括 2189 例病例和 407,609 例非病例，SNP 数量为 21,306,305，人群来自欧洲，男女不限。所有这些原始研究都获得了伦理批准，所有参与者的知情同意书都由原始研究人员收集。这些原始研究结果属于公共数据库，用户可以免费下载相关数据进行研究。

2.3. 工具变量选择

为了确保湿疹和呼吸系统疾病之间因果关系的准确性和可靠性，我们以湿疹在 GWAS 数据库中的 SNP 为基础，挑选符合 MR 分析三个假设的工具变量(SNP)，包括：(1) 确定与暴露因素密切相关的 SNP，

即具有全基因组显著性(相关性阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$); (2) 这些选择的 SNP 位于不同的基因区域中(区域宽度为 10,000 kb), 并且没有表现出显著的连锁不平衡(不平衡系数 $r^2 < 0.001$); (3) 计算暴露因素的 SNP 的 F 值($F = \beta^2/SE^2$, β 为 SNP 对应暴露因素的效应值, SE 为 β 的标准误), 排除 F 值 < 10 的 SNP 以排除弱工具变量; (4) 排除了次要等位基因频率(MAF)小于 0.01 的回文 SNP 以提高结果的准确性和稳定性; (5) 通过孟德尔随机化多效性残差和离群值(MR-PRESSO)检验调查 SNP 中存在的离群值, 并将其从中排除, 进而确定最终用于 MR 分析的 SNP。

2.4. 统计分析

(1) 本研究采用随机效应的逆方差加权(IVW)方法作为估计湿疹和 COPD、肺癌和 IPF 之间因果效应的主要分析方法, 有效克服了异质性对因果效应的影响[12], 同时选择 MR-Egger 回归法和加权中位数法(weighted median, WM)来辅助验证因果关系[13]。(2) 采用留一法删除离群值, 即通过每次删除一个 SNP 来重新评估总体因果效应, 这可以识别离群值, 即异常 SNP, 如果剔除某个工具变量后其他工具变量估计出来的 MR 结果和总结果存在较大差异, 说明 MR 结果对该工具变量是敏感的, 需要剔除该异常 SNP 重新评估以进一步增强结果的可靠性[14]。(3) 通过 MR-Egger 方法模型截距的 p 值及 MR-PRESSO 检验定义水平多效性, 若结果显著($P < 0.05$)时, 证明存在水平多效性, 则结果不可接受[15]。(4) 使用 Cochran Q 检验进行敏感性分析来评估是否存在异质性, IVW 法和 MR-Egger 回归法是主要的计算方法, $P < 0.05$ 表明存在异质性, 若存在异质性, 则采用随机效应模型下的 IVW 法分析。(5) 在没有水平多效性的情况下, 使用具有随机效应的 IVW 方法评价结果作为主要因果效应。在本研究中, 当进行 MR 分析时, 相关 MR 分析方法的 P 值小于 0.05 被认为暴露于结局之间存在因果关系。本研究使用 R 语言(4.3.1 版)来选择工具变量并进行统计分析, 同时可视化我们的研究结果, 最终结果以 OR 值和 95%CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 工具变量筛选

根据工具变量筛选标准, 从湿疹暴露数据库中筛选出 53 个密切相关且无连锁不平衡的 SNP, 删除回文 SNP 同时删除通过 MR PRESSO 分析发现的异常的离群 SNP, 随后计算 SNP 的 F 统计量, 相关单一 SNP 对应的 F 值范围为 36.77~109.94, 结果均大于 10, 表明在 MR 分析中工具变量与暴露因素强相关, 有效消除了弱工具变量对结果产生的偏差[16], 最终保留 42 个有效 SNP 进行后续分析。

3.2. MR 分析

我们发现, IVW 法分析结果均显示湿疹和 COPD ($1.168 \sim 1.401$, $P = 1.21 \times 10^{-7}$)及 IPF ($1.026 \sim 1.403$, $P = 0.027$)之间存在显著因果联系。IVW 模型揭示了湿疹对 COPD、IPF 的显著因果效应(IVW, COPD: $P = 1.21e-7$; IPF: $P = 2.77e-2$) (图 2 和图 3), 但未观察到湿疹对肺癌相关病理分型, 包括腺癌 ($0.956 \sim 1.093$, $P = 0.51$)、小细胞癌 ($0.843 \sim 1.131$, $P = 0.747$)和鳞状细胞癌 ($0.933 \sim 1.108$, $P = 0.706$)之间的因果联系(图 2)。

3.3. 异质性、水平多效性及敏感性分析结果

在 Cochran Q 异质性检验中, 湿疹与 COPD (IVW 法 $P = 0.028$, MR-Egger 回归法 $P = 0.027$)纳入的 SNP 存在异质性, 采用随机效应模型下的 IVW 法分析, 而与 IPF (IVW 法 $P = 0.485$, MR-Egger 回归法 $P = 0.446$)、腺癌(IVW 法 $P = 0.156$, MR-Egger 回归法 $P = 0.231$)、小细胞癌(IVW 法 $P = 0.391$, MR-Egger

回归法 $P = 0.395$)和鳞状细胞癌(IVW 法 $P = 0.923$, MR-Egger 回归法 $P = 0.971$)纳入的 SNP 不存在明显异质性, 可以采用固定模型进行 MR 分析(表 1)。ME-Egger 回归法提示湿疹与 COPD ($P = 0.381$)、肺癌(腺癌: $P = 0.084$, 小细胞癌: $P = 0.308$, 鳞状细胞癌: $P = 0.061$)和 IPF ($P = 0.831$)之间未发现显著的水平定向多效性(表 2)。MR-PRESSO 分析结果显示湿疹与 COPD ($P = 0.4745$)、肺癌(腺癌: $P = 0.15$, 小细胞癌: $P = 0.392$, 鳞状细胞癌: $P = 0.9235$)和 IPF ($P = 0.496$)之间未发现显著的局部多效性或非定向多效性(表 2)。留一法逐个剔除 SNP 后, 所有暴露组数据的分析结果无明显变化(图 4)。

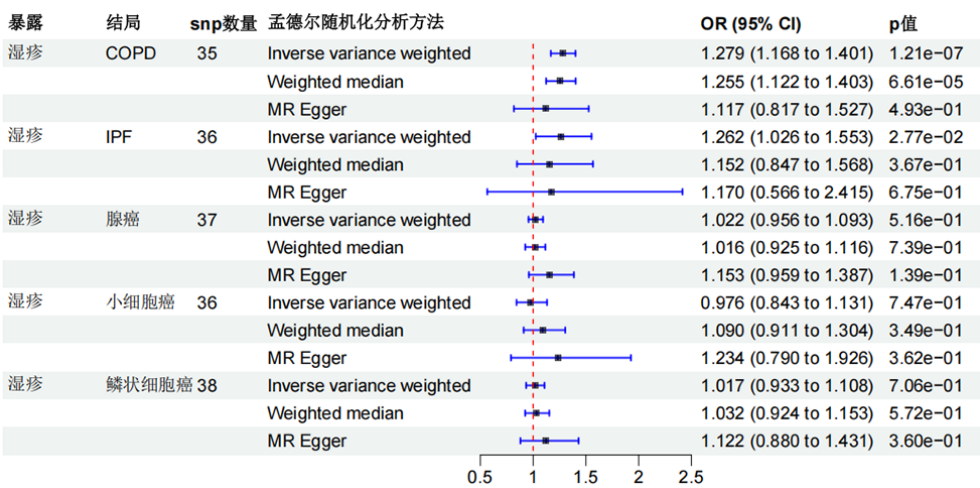


Figure 2. Mendelian randomization analysis results and forest plot of eczema on the risk of COPD, lung cancer, and IPF
图 2. 湿疹对 COPD、肺癌和 IPF 风险的孟德尔随机化分析结果及森林图

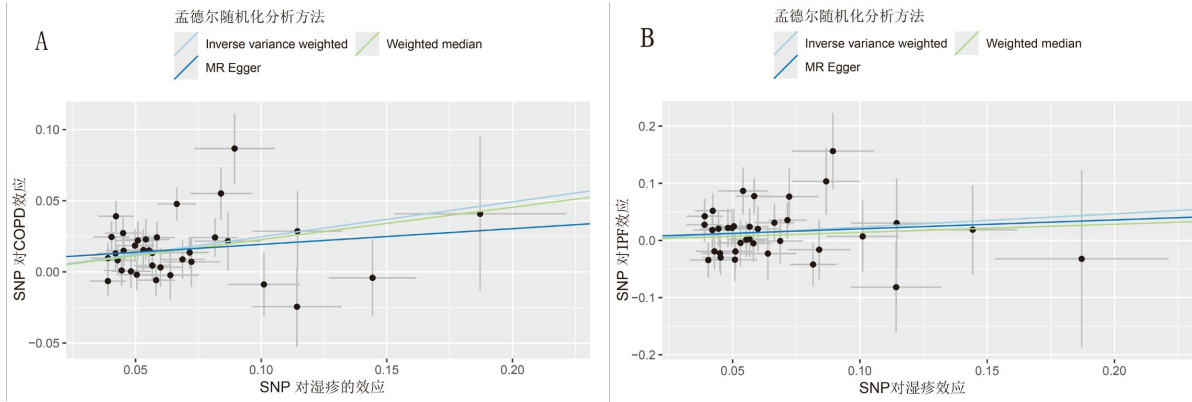


Figure 3. Scatter plot of MR analysis. (A) Eczema and COPD; (B) Eczema and IPF
图 3. 孟德尔随机化分析结果散点图。(A) 湿疹与 COPD; (B) 湿疹与 IPF

Table 1. Heterogeneity test results of Mendelian analysis of eczema on the risk of COPD, lung cancer, and IPF
表 1. 湿疹对 COPD、肺癌和 IPF 风险的孟德尔分析异质性检验结果

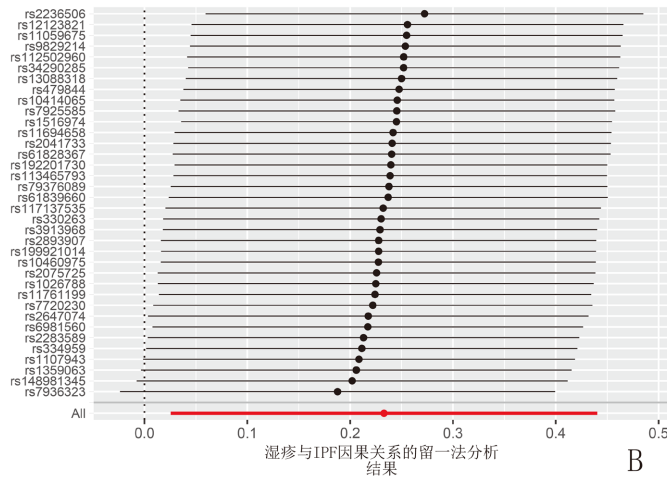
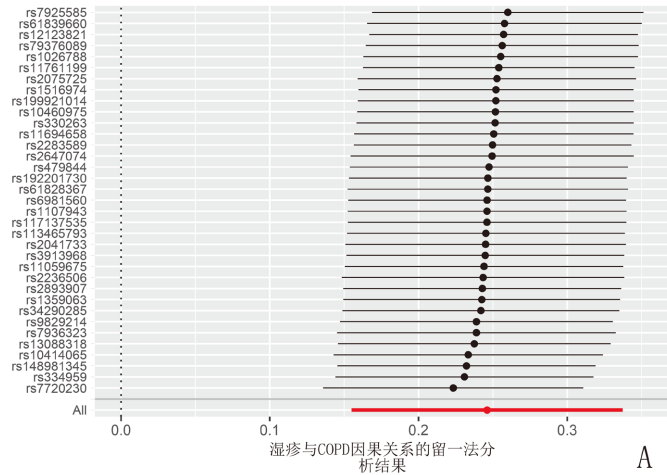
暴露	结局	方法	P 值
湿疹	COPD	IVW	0.028
		MR-Egger	0.027
湿疹	IPF	IVW	0.485
		MR-Egger	0.446

续表

湿疹	腺癌	IVW	0.156
		MR-Egger	0.231
湿疹	小细胞癌	IVW	0.391
		MR-Egger	0.395
湿疹	鳞状细胞癌	IVW	0.923
		MR-Egger	0.971

Table 2. Results of multi efficacy test on the risk of COPD, lung cancer, and IPF in eczema
表 2. 湿疹对 COPD、肺癌和 IPF 风险的水平多效性检验结果

暴露	结局	MR-Egger			MR-PRESSO (P 值)
		截距	SE	P 值	
湿疹	COPD	0.0008	0.0092	0.381	0.4745
湿疹	IPF	0.0046	0.0214	0.831	0.496
湿疹	腺癌	0.0478	0.0269	0.084	0.15
湿疹	小细胞癌	0.0393	0.038	0.308	0.392
湿疹	鳞状细胞癌	0.0501	0.0259	0.061	0.9235



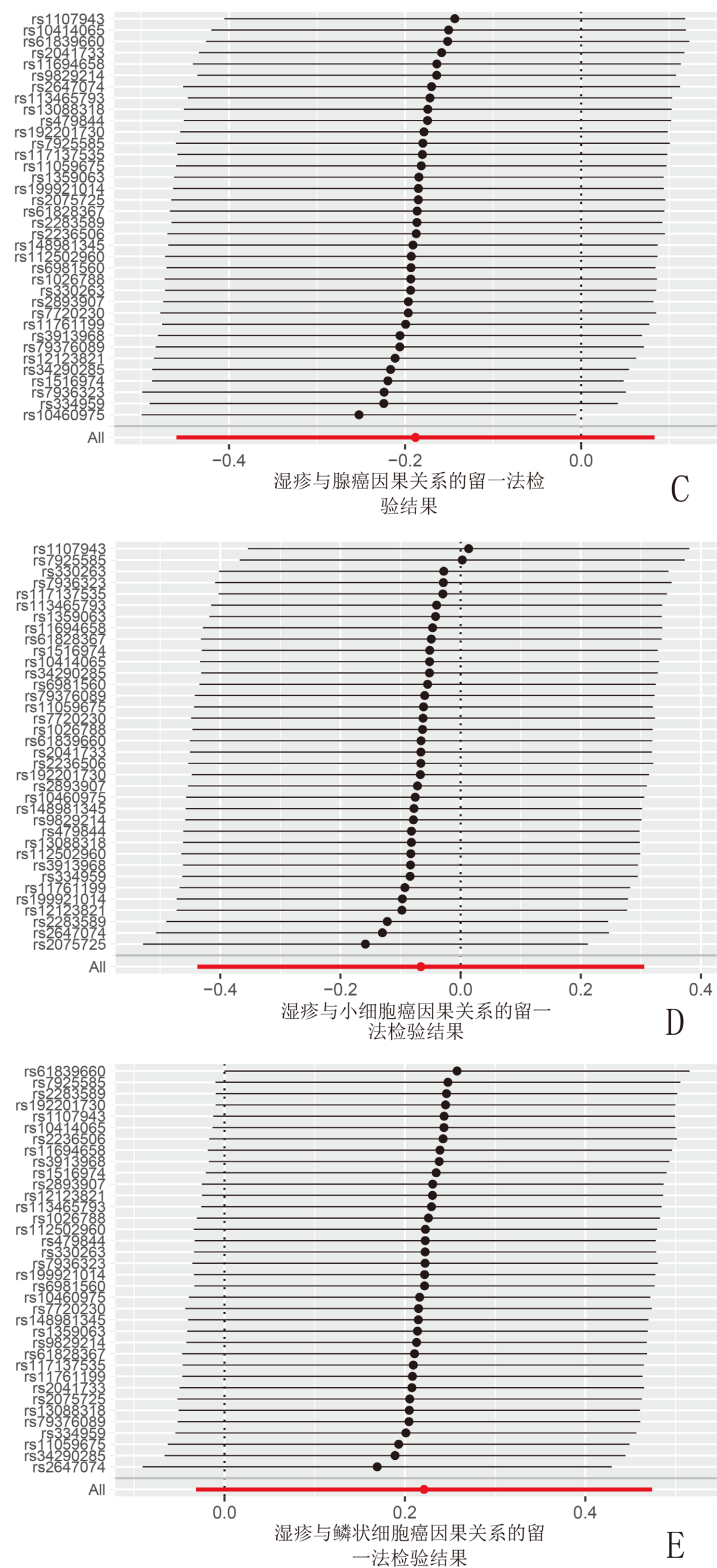


Figure 4. The leave-one-out analysis plots of MR analysis. (A) Eczema and COPD; (B) Eczema and IPF; (C) Eczema and AD; (D) Eczema and SCLC; (E) Eczema and SCC

图 4. 孟德尔随机化分析结果留一法分析结果图。(A) 湿疹与 COPD; (B) 湿疹与 IPF; (C) 湿疹与腺癌; (D) 湿疹与小细胞癌; (E) 湿疹与鳞状细胞癌

4. 讨论

在本研究中,我们应用两样本 MR 方法,以湿疹为暴露因素进行孟德尔随机化分析,结果显示湿疹与 COPD 和 IPF 之间存在因果关系,湿疹是 COPD 及 IPF 的危险因素,同时并未发现湿疹与肺癌(腺癌、小细胞癌和鳞状细胞癌)之间有因果关系。

截至目前,已有流行病学研究尝试探讨湿疹在 COPD 和 IPF 的发生发展上发挥的作用。在 2003 年的一项问卷调查中显示湿疹与环境因素、鼻炎和阻塞性肺病相关[17],在 2005 年日本的一项病例对照研究显示哮喘、特应性皮炎等疾病对 IPF 风险没有统计学显著相关性[9]。随着后续相关研究的逐渐深入,目前发现 Th2 型免疫反应和调节性 T 细胞(Treg)功能异常与湿疹、COPD 和 IPF 的发病过程密切相关。在湿疹患者中,Th2 型免疫细胞分泌的细胞因子(如 IL-4、IL-5、IL-13)会促进 IgE 产生和嗜酸性粒细胞浸润[18],导致皮肤屏障功能受损、抑制角质形成细胞分化、破坏皮肤屏障[19]、增加过敏原渗透和炎症反应加剧[20][21]。虽然 COPD 的发病过程通常与 Th1 和 Th17 型免疫反应相关[22][23],但在某些患者中,Th2 型免疫反应也可能参与[24],其分泌的细胞因子在促进炎性细胞浸润的同时显著提高气道高反应性[25],这与 COPD 的部分表型(如嗜酸性炎症)相关。而在 IPF 患者中,Th2 型细胞因子通过分泌细胞因子及激活 TGF- β 信号通路[26][27],促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,增加细胞外基质(如胶原蛋白)的沉积,导致肺纤维化[28]。同时,湿疹、COPD 和 IPF 患者发病过程中常伴随 Treg 细胞的数量或功能常异常,这会导致免疫抑制功能减弱,无法有效控制 Th2 型免疫反应,从而进一步加剧炎症、过敏反应和纤维化过程[29]-[31]。这表明湿疹在发病过程中可能通过 Th2 型免疫反应及分泌相关炎性细胞因子引起免疫失调和炎症反应,并通过 Treg 细胞异常进一步促进炎症反应和纤维化进程,长期作用下导致慢性炎症、细胞外基质沉积、气道重塑和肺纤维化,最终导致 COPD 和 IPF 的发生,然而根据目前相关结果,这些疾病之间的具体机制仍不清楚,有待进一步研究探索。在这项 MR 研究中,我们发现湿疹与 COPD 和 IPF 之间存在因果关系,为 COPD 和 IPF 的防治提供了新的方向。除此之外,本研究尽管未能证明湿疹与肺癌(腺癌、小细胞癌、鳞状细胞癌)之间存在关联,但是一项基于人群的病例对照研究[6]和一项全国性队列研究[8]分别显示,湿疹等过敏性疾病与肺癌风险有关,之所以会产生不同的结果,可能与种族、性别和其他人群特征所造成的差异有关,因此,湿疹与肺癌的相关性仍需要进一步的研究。

我们的研究受益于 MR 设计的优势,基于大型 GWAS 数据集,并将人群限制为欧洲血统个体,避免了小样本及种族差异带来的误差,最大限度地减少了观察性研究中的混杂因素和反向因果关系,不同来源的数据进一步加强了我们结果的可靠性和稳定性。然而,我们的研究依然存在局限性:(1) 我们的研究探讨了湿疹对 COPD、肺癌和 IPF 的因果关系,但由于 GWAS 数据有限,湿疹对其他呼吸系统疾病的影响仍有待研究。(2) 由于使用 GWAS 数据,无法探索因年龄、健康状况或性别等不同而产生的潜在非线性关系或分层效应。(3) 这项研究依赖于从欧洲人群获得的数据,对其他族裔群体仍需要进行进一步研究。

5. 结果

综上所述,本研究从基因层面揭示了湿疹与 COPD、肺癌 IPF 之间的因果关联,结果显示湿疹可能作为 COPD 和 IPF 的潜在危险因素而发挥作用,而与肺癌的发病关系不大。因此,湿疹可以作为 COPD 和 IPF 的预测因子参与早期筛查,帮助 COPD 和 IPF 的早期发现和治疗。

参考文献

- [1] Ferkol, T. and Schraufnagel, D. (2014) The Global Burden of Respiratory Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11, 404-406. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201311-405ps>
- [2] Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M. and Putcha, N. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The*

- Lancet*, **399**, 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00470-6)
- [3] Toskala, E. and Kennedy, D.W. (2015) Asthma Risk Factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **5**, S11-S16. <https://doi.org/10.1002/alar.21557>
 - [4] Burkes, R. (2024) The Role of Viral Infections in the Development and Progression of COPD. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **45**, 543-547. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791737>
 - [5] Moss, B.J., Ryter, S.W. and Rosas, I.O. (2022) Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 515-546. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042320-030240>
 - [6] Hagströmer, L., Ye, W., Nyrén, O. and Erntestam, L. (2005) Incidence of Cancer among Patients with Atopic Dermatitis. *Archives of Dermatology*, **141**, 1123-1127. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.9.1123>
 - [7] Wang, L., Bierbrier, R., Drucker, A.M. and Chan, A. (2020) Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology*, **156**, 158-171. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3786>
 - [8] Juan, C., Shen, J., Lin, C., Kim, K.W. and Chen, W. (2016) Increased Risk of Lung Cancer in Patients with Eczema: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **14**, 924-931. <https://doi.org/10.1111/ddg.12696>
 - [9] Miyake, Y., Sasaki, S., Yokoyama, T., Chida, K., Azuma, A., Suda, T., *et al.* (2005) Case-Control Study of Medical History and Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. *Respirology*, **10**, 504-509. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2005.00742.x>
 - [10] El-Zein, M., Parent, M., Siemiatycki, J. and Rousseau, M. (2014) History of Allergic Diseases and Lung Cancer Risk. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **112**, 230-236. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.12.021>
 - [11] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
 - [12] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
 - [13] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
 - [14] Burgess, S., Davey Smith, G., Davies, N.M., Dudbridge, F., Gill, D., Glymour, M.M., *et al.* (2019) Guidelines for Performing Mendelian Randomization Investigations. *Wellcome Open Research*, **4**, Article 186. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.1>
 - [15] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
 - [16] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2011) Avoiding Bias from Weak Instruments in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 755-764. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr036>
 - [17] Montnemery, P., Nihlén, U., Göran Löfdahl, C., Nyberg, P. and Svensson, Å. (2003) Prevalence of Self-Reported Eczema in Relation to Living Environment, Socio-Economic Status and Respiratory Symptoms Assessed in a Questionnaire Study. *BMC Dermatology*, **3**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-3-4>
 - [18] Oyoshi, M.K., He, R., Kumar, L., Yoon, J. and Geha, R.S. (2009) Chapter 3 Cellular and Molecular Mechanisms in Atopic Dermatitis. *Advances in Immunology*, **102**, 135-226. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(09\)01203-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(09)01203-6)
 - [19] Zhang, C., Chinnappan, M., Prestwood, C.A., Edwards, M., Artami, M., Thompson, B.M., *et al.* (2021) Interleukins 4 and 13 Drive Lipid Abnormalities in Skin Cells through Regulation of Sex Steroid Hormone Synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2100749118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100749118>
 - [20] He, H., Del Duca, E., Diaz, A., Kim, H.J., Gay-Mimbrera, J., Zhang, N., *et al.* (2021) Mild Atopic Dermatitis Lacks Systemic Inflammation and Shows Reduced Nonlesional Skin Abnormalities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 1369-1380. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.041>
 - [21] Andersson, A.M., Sølberg, J., Koch, A., Skov, L., Jakasa, I., Kezic, S., *et al.* (2021) Assessment of Biomarkers in Pediatric Atopic Dermatitis by Tape Strips and Skin Biopsies. *Allergy*, **77**, 1499-1509. <https://doi.org/10.1111/all.15153>
 - [22] Ma, R., Su, H., Jiao, K. and Liu, J. (2023) Role of Th17 Cells, Treg Cells, and Th17/Treg Imbalance in Immune Homeostasis Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e784. <https://doi.org/10.1002/iid3.784>
 - [23] Cosio, M.G., Saetta, M. and Agusti, A. (2009) Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **360**, 2445-2454. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804752>

-
- [24] Barnes, P.J. (2016) Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- [25] Hogg, J.C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzatu, L., *et al.* (2004) The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **350**, 2645-2653. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032158>
- [26] Frangogiannis, N.G. (2020) Transforming Growth Factor- β in Tissue Fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [27] Wilson, M.S. and Wynn, T.A. (2009) Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis, Etiology and Regulation. *Mucosal Immunology*, **2**, 103-121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>
- [28] Peng, H. and Herzog, E.L. (2012) Fibrocytes: Emerging Effector Cells in Chronic Inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*, **12**, 491-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.03.002>
- [29] Sun, Z., Kim, J.H., Kim, S.H., Kim, H.R., Zhang, K., Pan, Y., *et al.* (2021) Skin-Resident Natural Killer T Cells Participate in Cutaneous Allergic Inflammation in Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 1764-1777. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.049>
- [30] Hou, J. and Sun, Y. (2020) Role of Regulatory T Cells in Disturbed Immune Homeostasis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00723>
- [31] Kotsianidis, I., Nakou, E., Bouchliou, I., Tzouveleakis, A., Spanoudakis, E., Steiropoulos, P., *et al.* (2009) Global Impairment of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Regulatory T Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **179**, 1121-1130. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1936oc>