

免疫细胞表型在多发性骨髓瘤进展中的因果作用：全基因组关联研究的双向评估

申佳宁, 刘 渊*

成都中医药大学基础医学院, 四川 成都

收稿日期: 2025年12月5日; 录用日期: 2025年12月28日; 发布日期: 2026年1月8日

摘 要

目的: 既往的研究探讨了免疫细胞在多发性骨髓瘤中的作用, 本研究进一步通过孟德尔随机化方法, 评估731种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发病风险之间的因果关系, 为阐明多发性骨髓瘤的发生机制和临床治疗提供遗传学依据。研究方法: 本研究使用的731种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤的数据分别来自相应的全基因组关联研究(GWAS), 采用逆方差加权(IVW)作为主要分析方法进行因果推断。并辅以MR-Egger、加权模式、简单模式和加权中位数以加强最终结果的稳健性。最后, 通过敏感性分析验证了数据的稳定性和可行性, 并通过反MR分析评估反向因果关系, 以确定多发性骨髓瘤对免疫细胞表型的潜在影响。结果: IVW法的MR分析结果显示, 7种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤的发病风险呈正相关($P < 0.05$, $OR > 1$), 4种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发病风险呈负相关($P < 0.05$, $OR > 1$), 均未发现异质性或水平多效性($P > 0.05$)。反向MR分析表明, 多发性骨髓瘤与另外10种免疫细胞表型呈正相关($P < 0.05$, $OR > 1$), 与16种免疫细胞表型呈负相关($P < 0.05$, $OR > 1$), 同样未发现异质性和水平多效性($P > 0.05$)。结论: 通过全面的双向、双样本MR分析, 本研究提供了遗传学证据支持多种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发病风险之间存在复杂因果关系, 揭示了免疫系统与多发性骨髓瘤之间相互作用的复杂模式, 为多发性骨髓瘤的免疫学基础提供了新见解, 可能为未来针对免疫细胞的治疗策略提供方向。

关键词

多发性骨髓瘤, 因果关系, 免疫细胞表型, 免疫细胞, 孟德尔随机化

Revealing the Causal Role of Immune Cell Phenotypes in the Progression of Multiple Myeloma: A Bidirectional Assessment Based on Genome-Wide Association Studies

Jianing Shen, Yuan Liu*

*通讯作者。

文章引用: 申佳宁, 刘渊. 免疫细胞表型在多发性骨髓瘤进展中的因果作用: 全基因组关联研究的双向评估[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 681-689. DOI: 10.12677/acm.2026.161091

Abstract

Purpose: Previous studies have explored the role of immune cells in multiple myeloma. This study further utilized the Mendelian randomization method to assess the causal relationship between 731 immune cell phenotypes and the risk of multiple myeloma onset, providing genetic evidence to elucidate the pathogenesis and clinical treatment of multiple myeloma. **Research Methods:** The 731 immune cell phenotypes used in this study and the data related to multiple myeloma were obtained from corresponding genome-wide association studies (GWAS). The inverse variance weighted (IVW) method was adopted as the main analytical approach for causal inference. Additionally, MR-Egger, weighted mode, simple mode, and weighted median were used to enhance the robustness of the final results. Finally, through sensitivity analysis, the stability and feasibility of the data were verified, and reverse MR analysis was conducted to assess the reverse causal relationship to determine the potential impact of multiple myeloma on immune cell phenotypes. **Results:** The MR analysis results of the IVW method showed that 7 immune cell phenotypes were positively correlated with the risk of multiple myeloma ($P < 0.05$, $OR > 1$), and 4 immune cell phenotypes were negatively correlated with the risk of multiple myeloma ($P < 0.05$, $OR > 1$). No heterogeneity or level multiplicity was found ($P > 0.05$). The reverse MR analysis indicated that multiple myeloma was positively correlated with 10 other immune cell phenotypes ($P < 0.05$, $OR > 1$), and negatively correlated with 16 immune cell phenotypes ($P < 0.05$, $OR > 1$). Again, no heterogeneity or level multiplicity was found ($P > 0.05$). **Conclusion:** Through comprehensive bidirectional and two-sample MR analysis, this study provided genetic evidence supporting a complex causal relationship between multiple immune cell phenotypes and the risk of multiple myeloma. It revealed the complex interaction patterns between the immune system and multiple myeloma, offering new insights into the immunological basis of multiple myeloma and potentially providing directions for future immunological treatment strategies targeting immune cells.

Keywords

Multiple Myeloma, Causal Relationship, Immune Cell Phenotype, Immune Cells, Mendelian Randomization

Copyright © 2026 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

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种恶性浆细胞增生性疾病,具有进展迅速、复发率高、治疗成本高和严重影响患者生活质量等特点。其主要是由于异常浆细胞在骨髓中无控制地增殖,分泌大量单克隆免疫球蛋白,导致骨髓功能抑制、骨质破坏和免疫功能障碍,从而进一步引发肾脏损伤、贫血和高钙血症等并发症[1][2]。随着疾病的持续进展,患者可能会出现骨痛、骨折以及感染等症状,严重影响日常活动能力,最终可能需要进行骨髓移植或使用靶向治疗等手段以控制病情。

MM的病因复杂多样,尽管遗传易感性、环境暴露(如放射线暴露)和病毒感染等因素可能共同促成其发生,但其确切机制仍未完全明了[3]。现有研究表明,MM不仅涉及浆细胞的基因突变及表观遗传变化,

还与骨髓微环境中的其他细胞,特别是免疫细胞之间的相互作用密切相关。恶性浆细胞通过与骨髓间质细胞、内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞及其他免疫细胞的相互作用,形成了一个促进 MM 细胞存活和增殖的有利微环境。特别是骨髓中的 Tregs 和 MDSCs 等免疫抑制细胞通过分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子,抑制效应 T 细胞的抗肿瘤活性,进一步削弱宿主的免疫监视[4]。与此同时,MM 细胞通过分泌 RANKL (受体活化因子核因子 κ B 配体)等因子,诱导成骨细胞凋亡、促进破骨细胞增殖,直接导致骨质溶解及骨折风险增加,这是导致 MM 患者骨病的重要原因[5]。

在治疗方面,近年来的研究表明,MM 不仅仅是骨髓浆细胞增生的结果,免疫系统的紊乱也是该疾病发展的关键因素。因此,基于免疫机制的治疗策略逐渐成为继自体造血干细胞移植、免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂之后的第四大支柱疗法[6]。例如,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法通过重编程患者自身 T 细胞,使其能够精准靶向并杀伤 MM 细胞,展现了其在复发性和难治性 MM 患者中的显著疗效[7]。此外,免疫检查点抑制剂如 PD-1/PD-L1 抑制剂虽然在 MM 的单药治疗中疗效有限,但与其他药物联合使用可能提高其治疗效果[8]。然而,尽管这些免疫疗法在一定程度上改善了 MM 患者的预后,免疫微环境中的复杂性和异质性仍然限制了其广泛应用,同时,对于复发的 MM 耐药性的问题还没有得到解决[9],因此,探索新的分子机制,寻找新靶点、多靶点治疗手段成为 MM 治疗的发展方向。

免疫系统在 MM 中的作用使得基于免疫机制的治疗成为未来的研究热点,而免疫细胞与 MM 之间的因果关系的深入理解将为免疫治疗的开发提供新的靶点和理论依据。在免疫学研究不断进展的背景下,孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)作为一种新兴的因果推断工具,通过利用遗传变异作为工具变量,能够有效控制传统流行病学中的混杂因素,进而为免疫细胞与 MM 的因果关系提供了新的研究思路[10]。双向双样本孟德尔随机化(Bidirectional Two-sample MR)方法允许我们在探讨免疫细胞对 MM 影响的同时,评估 MM 是否可能通过特定机制反向影响免疫系统,从而揭示更为复杂的病理机制[11]。近年来,免疫细胞在其他疾病(如骨坏死和炎症性疾病)中的因果关系研究已有所报道,但对 MM 的研究仍有很多的探索空间[12]。

为进一步阐明免疫细胞在 MM 发病机制中的具体作用,本研究旨在利用双向双样本孟德尔随机化分析,全面评估 731 种免疫细胞表型与 MM 之间的因果关系。本研究将为理解 MM 的免疫学基础提供新的线索,并为未来的免疫治疗策略开发提供潜在的靶点和理论支持。

2. 方法

2.1. 研究设计

本研究采用双向双样本孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)方法,评估 731 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤之间的因果关系。MR 分析基于三个假设:① 相关性假设,工具变量(IVs)与暴露因素密切相关;② 独立性假设,IVs 与已知或未知的混杂因素无关;③ 排他性假设,IVs 仅通过暴露因素影响结局变量。图 1 展示了总体设计。本研究中收集的所有数据均来自公共数据库,数据上传前均已脱敏,不涉及个人隐私或可识别信息,不涉及信息数据和机构知情同意授权,因此无需伦理批准。

2.2. 暴露和结局数据获取

免疫细胞表型的全基因组关联研究(GWAS)数据来自公开数据库 GWAS Catalog (项目编号: GCST90001391 至 GCST90002121),数据涵盖了 3757 名欧洲受试者的 731 种免疫表型。多发性骨髓瘤的 GWAS 数据则来自 FinnGen 数据库,包括 345829 名欧洲受试者,其中病例 787 例,对照 345105 例。

2.3. 工具变量的选择

首先,在免疫细胞的 GWAS 数据中筛选与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(SNPs),其阈值设定

为 $P < 1 \times 10^{-5}$, 同时设置连锁不平衡(LD)参数 r^2 为 0.01, SNP 间距为 500 kb, 以避免 LD 对分析结果的影响。随后通过 PhenoScanner V2 数据库进一步排查混杂因素, 剔除潜在的无效 SNP。对于所选 SNP, 使用 F 统计量检验弱工具变量(F 值大于 10), 若 F 值低于 10 则将其排除, 确保分析的稳健性。并剔除掉 F 统计量 < 10 的低相关性 SNP, 保留高相关性的 SNP 作进一步分析。最后剩余的 SNP 是暴露的最终 IV。

2.4. 统计分析

本研究使用 R 软件 4.33 及 TwoSampleMR 包进行 MR 分析。具体统计方法包括逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模式法和加权模式法, 以 IVW 为主要分析方法, 其他方法作为补充。为验证结果的稳健性, 进行敏感性分析, 包括 Cochran's Q 检验($P > 0.05$ 表示无异质性)和 Egger-intercept ($P > 0.05$ 表示无水平多效性)。为评估单个 SNP 对结果的影响, 使用敏感性检验进行分析。最终结果以优势比(OR)和 95%置信区间(CI)表示, $P < 0.05$ 为统计学显著性。

2.5. 反向因果关系分析

为进一步探讨多发性骨髓瘤对免疫细胞表型的潜在反向因果影响, 我们进行了反向 MR 分析, 重复上述 SNP 筛选、统计方法和敏感性分析步骤。

2.6. 结果呈现与数据可得性

所有分析结果均以表格和散点图形式展示。使用的所有数据均为公开数据集, 分析过程中未涉及新的数据采集。

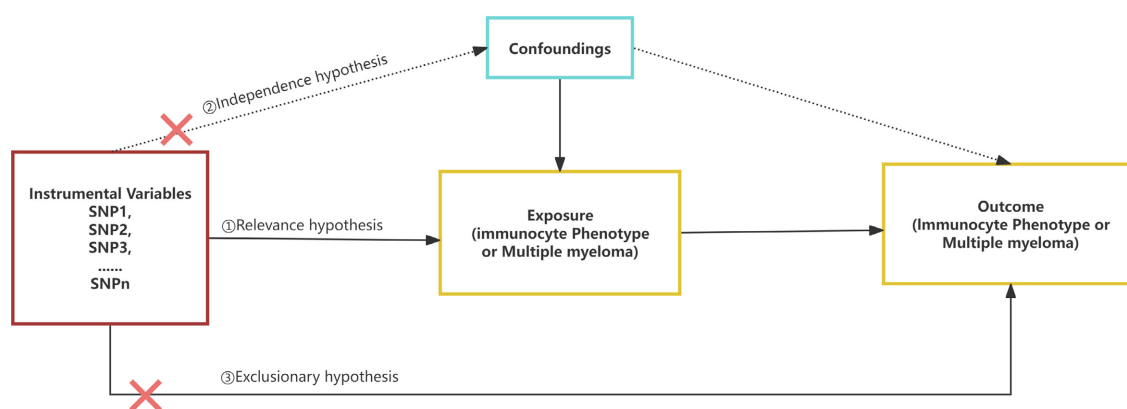


Figure 1. Overall design

图 1. 总体设计

3. 结果

3.1. 正向因果关系分析

在正向双样本孟德尔随机化分析中, 以 731 种免疫细胞表型作为暴露因素、以多发性骨髓瘤作为结局变量进行分析。使用逆方差加权(IVW)方法为主要分析方法, 同时结合加权中位数(WM)、简单模式(Simple mode)、加权模式(Weighted mode)和 MR-Egger 方法以增强结果的稳健性。在 IVW 分析中, 发现 11 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发生具有显著的因果关系($P < 0.05$), 其中 T 淋巴细胞组 6 个, 单核细胞组 1 个, B 细胞组 1 个, 树突细胞组 2 个(见图 2)。其中有 7 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤呈正相关 ($OR > 1$), CD8dim %T cell, IVW ($OR = 1.16$, 95% CI = 1.01 to 1.32, $P = 0.033$), CD28- CD127- CD25++

CD8br AC, IVW (OR = 1.17, 95% CI = 1.02 to 1.34, P = 0.027), CD28 on CD28 + CD45RA- CD8br, IVW (OR = 1.18, 95% CI = 1.01 to 1.36, P = 0.032), CD19 on IgD+ CD24+, IVW (OR = 1.25, 95% CI = 1.07 to 1.45, P = 0.005), CD62L on monocyte, IVW (OR = 1.15, 95% CI = 1.03 to 1.27, P = 0.009), CD11c on myeloid DC, IVW (OR = 1.14, 95% CI = 1.02 to 1.28, P = 0.027), CD11c on CD62L+ myeloid DC, IVW (OR = 1.18, 95% CI = 1.05 to 1.33, P = 0.007), 而 4 种表型与其呈负相关(OR < 1), TD DN (CD4-CD8-) AC, IVW (OR = 0.83, 95% CI = 0.72 to 0.95, P = 0.008), CD45RA- CD28- CD8br %CD8br, IVW (OR = 0.99, 95% CI = 0.98 to 1.00, P = 0.002), CD3 on CD28 + CD45RA + CD8br, IVW (OR = 0.90, 95% CI = 0.84 to 0.96, P = 0.001), CD3 on CD39 + CD8br, IVW (OR = 0.89, 95% CI = 0.80 to 1.00, P = 0.041)。敏感性分析结果显示, 用于多发性骨髓瘤 MR 分析的上述 11 种免疫细胞表型均未发现异质性(Cochran's Q 检验 P > 0.05), 也没有水平多效性(MR-Egger 截距法 P > 0.05), 同时, 运用 MR-PRESSO 炎症 IVW 模型的分析结果, 最终证明因果稳健性的结果是可信的。

3.2. 反向因果关系分析

在反向双样本 MR 分析中, 我们探讨了多发性骨髓瘤对 731 种免疫细胞表型的潜在反向因果影响。使用 IVW 法发现, 26 种免疫细胞表型在反向因果关系中表现出显著关联(P < 0.05) (见图 3)。其中 10 种表型对免疫细胞水平具有正向调控作用(OR > 1), HLA DR++ monocyte %monocyte, IVW (OR = 1.05, 95% CI = 1.01 to 1.10, P = 0.023), CD39+ activated CD4 regulatory T cell %activated CD4 regulatory T cell, IVW (OR = 1.09, 95% CI = 1.01 to 1.16, P = 0.021), CD39 + activated CD4 regulatory T cell %CD4 regulatory T cell, IVW (OR = 1.06, 95% CI = 1.01 to 1.11, P = 0.013), CD25 on IgD + CD24 + B cell, IVW (OR = 1.04, 95% CI = 1.00 to 1.09, P = 0.046), CD38 on IgD + CD24- B cell, IVW (OR = 1.05, 95% CI = 1.00 to 1.09, P = 0.036), CD38 on naive-mature B cell, IVW (OR = 1.06, 95% CI = 1.01 to 1.10, P = 0.013), IgD on transitional B cell, IVW (OR = 1.05, 95% CI = 1.01 to 1.10, P = 0.017), CD66b on Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells, IVW (OR = 1.09, 95% CI = 1.01 to 1.16, P = 0.024), CD3 on Terminally Differentiated CD8 + T cell, IVW (OR = 1.05, 95% CI = 1.00 to 1.10, P = 0.038), CD11c on myeloid Dendritic Cel, IVW (OR = 1.05, 95% CI = 1.00 to 1.10, P = 0.034)。而 16 种表型则表现出负向关联(OR < 1), CD39+ resting CD4 regulatory T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 0.99, P = 0.016), CD39+ resting CD4 regulatory T cell %CD4 regulatory T cell, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 1.00, P = 0.036), CD25++ CD4 + T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 1.00, P = 0.032), CD25++ CD45RA- CD4 not regulatory T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 1.00, P = 0.035), CD45RA- CD4+ T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.90 to 0.99, P = 0.018), Central Memory CD4+ T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 0.99, P = 0.018), Central Memory CD8+ T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.96, 95% CI = 0.92 to 1.00, P = 0.049), CD4+ T cell Absolute Count, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 0.99, P = 0.019), CD3- lymphocyte Absolute Count, IVW (OR = 0.96, 95% CI = 0.91 to 1.00, P = 0.039), Natural Killer Absolute Count, IVW (OR = 0.96, 95% CI = 0.92 to 1.00, P = 0.040), CD20 on unswitched memory B cell, IVW (OR = 0.96, 95% CI = 0.92 to 1.00, P = 0.045), PDL-1 on CD14 + CD16+ monocyte, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 0.99, P = 0.022), PDL-1 on CD14- CD16+ monocyte, IVW (OR = 0.96, 95% CI = 0.92 to 1.00 P = 0.0498), CD16 on CD14+ CD16+ monocyte, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 0.99 P = 0.022), CD80 on monocyte, IVW (OR = 0.99, 95% CI = 0.94 to 0.9 P = 0.016), CD45RA on naive CD8+ T cell, IVW (OR = 0.95, 95% CI = 0.91 to 1.00 P = 0.0497)。反向敏感性分析结果显示, 上述 26 种免疫细胞表型用于多发性骨髓瘤 MR 分析均不具有异质性(Q 检验 P > 0.05), 也不具有水平多效性(MR-Egger 截距法 P > 0.05, (presso global P >

0.05))。同时, 运用 MR-PRESSO 炎症 IVW 模型的分析结果, 最终证明因果稳健性的结果是可信的。

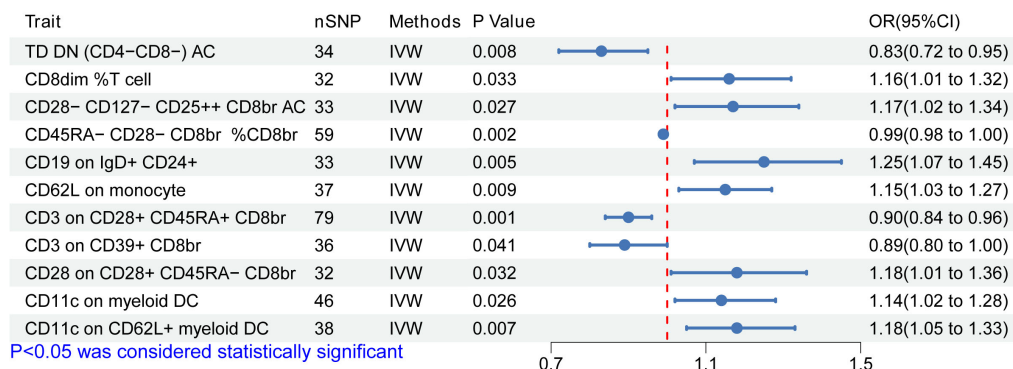


Figure 2. Positive causal relationship

图 2. 正向因果关系

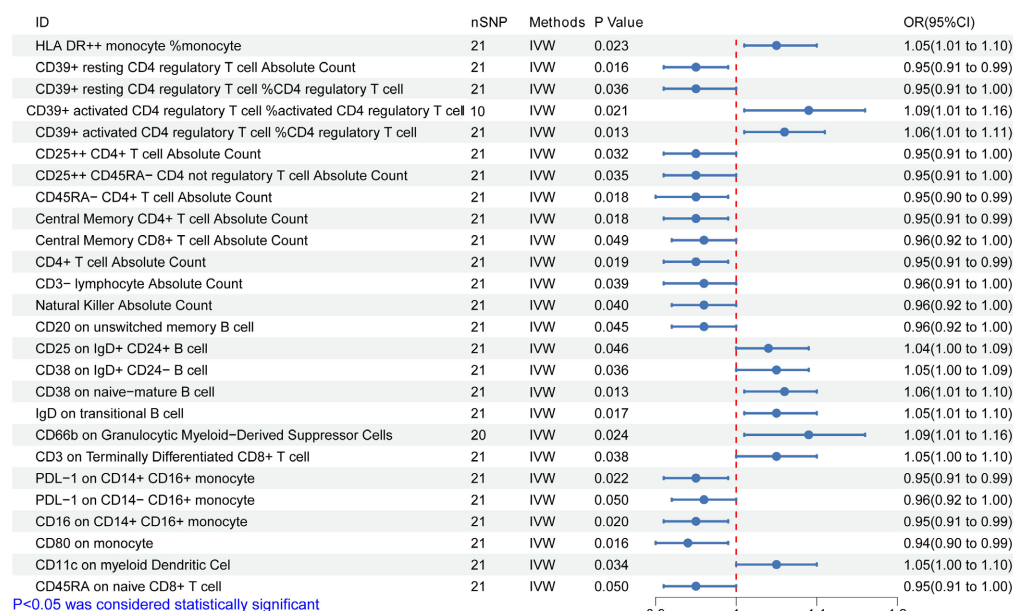


Figure 3. Reverse causal relationship

图 3. 反向因果关系

4. 讨论

本研究首次通过双向双样本孟德尔随机化(MR)方法, 系统地评估了 731 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)发病风险之间的因果关系。基于遗传工具变量的分析提示, 正向 MR 分析结果显示, 11 种免疫表型与多发性骨髓瘤发病风险具有显著的因果关系; 在反向 MR 中, 26 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤表现出显著关联($P < 0.05$)。

正向 MR 分析结果显示, 7 种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发病风险呈正相关, 而这些免疫细胞表型缺乏直接在多发性骨髓瘤中的研究。先前的研究表明, 在 MM 患者中, B 细胞和 T 细胞的功能受到显著抑制, 记忆 B 细胞数量的减少削弱了免疫应答, CD8+ T 细胞活性降低减少了直接杀伤 MM 细胞的效果, 同时, MM 细胞通过降低 HLA-I 类分子的表达和增加免疫检查点分子(如 PD-L1)的表达实现免疫逃

逸, 避免 CD8⁺ T 细胞的识别和清除[13]。另外, 免疫抑制微环境的形成, 包括调节性 T 细胞(Tregs)和髓源性抑制细胞(MDSCs)的增加, 这些细胞分泌抑制性细胞因子如 IL-10 和 TGF- β , 从而帮助肿瘤逃逸免疫监视[14]。这些发现提示, 调节特定免疫细胞表型可能成为降低 MM 发病率的有效途径。

同时, 结果提示了 4 种表型与多发性骨髓瘤的发生呈负相关, 为今后多发性骨髓瘤的治疗提供思路。在 MM 的免疫治疗中, 靶向激活或修复 CD3⁺ T 细胞功能是一个重要的研究方向。通过双特异性抗体(如 BiTEs)将 CD3 与 MM 细胞上的特定抗原(如 BCMA)连接, 可以增强 T 细胞对 MM 细胞的识别和杀伤作用[15]。AMG 420 的 I 期临床试验表明了其通过连接 T 细胞上的 CD3 和 MM 细胞上的 BCMA 来诱导 T 细胞的杀伤作用, 但由于毒性和给药方式的限制, 最终没有继续开发[16]。现在临床所使用的新型的抗体药物偶联物、双特异性抗体、免疫调节剂和 Bcl-2 抑制剂等, 都表明免疫调节治疗多发性骨髓瘤的有效性[17]。

反向 MR 分析进一步揭示了 MM 对特定免疫细胞表型的潜在调控作用, 暗示了免疫系统在 MM 发病过程中具有双向调节作用。我们发现, MM 的发生可能会引起某些免疫细胞表型的变化, 这表明 MM 可能通过抑制特定免疫细胞的功能来逃避免疫监视。这些发现提示, MM 不仅与免疫系统的失调有关, 可能还通过反馈调控免疫系统, 进一步推动疾病的恶化。

此外, 我们的研究结果还发现 CD11c on myeloid Dendritic Cel 与多发性骨髓瘤发病风险之间存在显著的双向关系。我们不仅揭示了 CD11c 在髓系树突状细胞中的表达增加预示着多发性骨髓瘤更高的发病风险, 还指出了多发性骨髓瘤对 CD11c 表达的反馈性调节作用。这种双向的因果关系表明, 一方面 CD11c on myeloid Dendritic Cel 可能作为 MM 的促癌因素, CD11c 水平升高可影响 mDC 的免疫调节能力, 从而推动肿瘤进展; 另一方面, 多发性骨髓瘤可能通过其微环境的改变反馈性地促进 CD11c 在 mDC 中的表达, 从而进一步减弱宿主抗肿瘤免疫应答, 推动疾病的进展[18]。CD11c 是一种广泛用于识别树突状细胞的标志物, 它与 CD18 结合形成异二聚体细胞粘附受体, 在细胞迁移、存活和增殖中发挥作用[19]。当 CD11c 在人类单核细胞来源的和人类普通的树突状细胞中高度表达时, 可以在人类肿瘤中发现 CD11c⁺ 细胞, 并且分布在肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)数量较多的区域, 这说明了 CD11c 在肿瘤生长进展中扮演着重要的角色。L. KOVAROVA 在一项临床研究中记录了患者在接受治疗期间树突状细胞的变化, 发现愈合后的患者血液中拥有更低水平的 CD11c 表达, 这与我们发现的多发性骨髓瘤患者 CD11c 表达增加相符。研究表明, 肿瘤微环境中的免疫细胞在癌症免疫疗法中既可作为抗肿瘤力量, 又可被肿瘤利用以逃避免疫的双向性角色[20]。CD11c 亚群依靠 GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)来维持生存, 并且在刺激后能产生高水平的 IL-12, 并激活初始 T 细胞, 驱动 T 细胞向 Th1 亚型分化, 从而产生抗肿瘤免疫。一项小鼠的动物实验中表明, PIKfyve 消融通过选择性改变非经典 NF- κ B 通路来调控 CD11c⁺ 细胞(主要是树突状细胞)的功能。CD11c⁺ 细胞中 PIKfyve 的缺失和阿匹莫德(一种有效且特异性的 PIKfyve 抑制剂)的治疗都抑制了肿瘤生长, 增强了 DC 依赖性 T 细胞免疫, 并增强了荷瘤小鼠模型中的免疫检查点阻断(ICB)治疗的功效[21][22]。这一发现为探寻 MM 发病机制提出了新的思路, 也提示 CD11c 可能作为双向调控的潜在治疗靶点, 未来通过靶向 CD11c 调控 mDC 的抗原呈递功能有望改善 MM 患者的预后。

本研究结果进一步强化了近年来对多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)与免疫系统复杂关系的理解, 揭示了免疫细胞在 MM 发生和发展过程中的双向调控作用。以往的研究多集中在特定免疫细胞类型的个体作用上, 例如 B 细胞、T 细胞或自然杀伤细胞等在 MM 微环境中的角色。然而, 本研究首次通过大规模的全基因组关联分析(GWAS)数据, 系统地评估了多种免疫细胞表型对 MM 的因果作用, 涵盖了免疫系统的更广泛维度。通过因果推断分析, 我们不仅确认了一些免疫细胞在 MM 中的作用, 还识别了一系列潜在的免疫调节靶点, 为未来基于免疫系统的 MM 治疗策略提供了新的方向和思路。这些发现为精准医学背景下的 MM 免疫治疗提供了理论支持, 有望推动 MM 治疗手段的多样化和精准化, 为患者带

来更为有效的治疗选择。

然而, 本研究仍存在一些局限性。首先, 尽管本研究使用了大样本的 GWAS 数据, 但所有数据均来自欧洲人群, 可能存在种族差异, 这限制了结果的广泛适用性。其次, 虽然 MR 方法在很大程度上减轻了混杂因素的影响, 但我们无法完全排除未测量的混杂因素可能对结果的影响。尤其值得关注的是潜在的水平多效性问题: 某些 SNP 可能通过影响与免疫功能和 MM 风险均相关的共同生物学通路(例如, 涉及炎症调控、细胞增殖或代谢的通路)来同时作用于暴露和结局, 从而可能使因果估计产生偏倚。尽管我们的敏感性分析(如 MR-Egger 截距和 MR-PRESSO)未发现显著的多效性证据, 但仍不能完全排除这一可能性。最后, 本研究基于遗传工具变量进行分析, 虽然通过敏感性分析验证了结果的稳健性, 但未来仍需通过功能性实验进一步验证这些因果关系。

5. 结论

综上所述, 本研究首次通过全面的双向双样本 MR 方法, 提供了遗传学证据支持多种免疫细胞表型与多发性骨髓瘤发病风险之间存在复杂的因果关系。这些结果为理解 MM 的免疫学机制提供了新的见解, 并为未来的免疫治疗策略开发提供了理论依据。

基金项目

四川省科技厅项目(25NSFSC2602)。

参考文献

- [1] Palumbo, A. and Anderson, K. (2011) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1046-1060. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011442>
- [2] Rajkumar, S.V. (2020) Multiple Myeloma: 2020 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *American Journal of Hematology*, **95**, 548-567. <https://doi.org/10.1002/ajh.25791>
- [3] Landgren, O. and Rajkumar, S.V. (2016) New Developments in Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment of Multiple Myeloma. *Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 382-400.
- [4] Ghosh, N., Matsui, W. and Hair, K. (2015) Role of the Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Pathogenesis. *Blood*, **126**, 2395-2396.
- [5] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- [6] Zöller, M. and Ströbel, P. (2017) Tumor-Associated Macrophages and Dendritic Cells in MM. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1240.
- [7] Mailankody, S. and Giralt, S.A. (2018) Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Multiple Myeloma: Moving the Immune System to the Front Line. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 3442-3444.
- [8] Pazina, T., James, A.M., Colby, K.B. and Velasquez, M.P. (2019) Targeting the Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: Bringing New Concepts to Clinical Practice. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 193.
- [9] Kumar, S. and Rajkumar, S.V. (2018) Checkpoint Blockade in Multiple Myeloma: A Tale of Caution. *Blood*, **132**, 589-595.
- [10] Fischer, V. and Haffner-Luntzer, M. (2022) Interaction between Bone and Immune Cells: Implications for Postmenopausal Osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **123**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2021.05.014>
- [11] Edwards, C.M., Zhuang, J. and Mundy, G.R. (2008) The Pathogenesis of the Bone Disease of Multiple Myeloma. *Bone*, **42**, 1007-1013. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.01.027>
- [12] 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>
- [13] Simmons, G.L. and Castaneda Puglianini, O. (2020) T-Cell-Based Approaches in Multiple Myeloma. *Hemasphere*, **4**, e331.
- [14] Kwon, M., Kim, C.G., Lee, H., Cho, H., Kim, Y., Lee, E.C., *et al.* (2019) PD1 Blockade Enhances the Efficacy of

- Autologous T Cells Engineered to Target NY-ESO-1 in Multiple Myeloma. *Blood*, **134**, 374-386.
- [15] Huo, J., Huang, Y., Zheng, Z., Tay, X.N., Mahfut, F.B., Zhang, W., *et al.* (2022) Development of a T Cell-Redirecting Bispecific Antibody Targeting B-Cell Maturation Antigen for the Suppression of Multiple Myeloma Cell Growth. *Antibody Therapeutics*, **5**, 138-149. <https://doi.org/10.1093/abt/tbac012>
- [16] Rodriguez, C., Rodriguez, T., Kentos, A., Driessen, C., Sunami, K., Lesokhin, A.M., *et al.* (2025) BCMA-Targeting BiTE Molecule AMG 420 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Phase 1b Open-Label Expansion Study. *Leukemia & Lymphoma*, **66**, 2108-2117. <https://doi.org/10.1080/10428194.2025.2528115>
- [17] Cipkar, C., Chen, C. and Trudel, S. (2022) Antibodies and Bispecifics for Multiple Myeloma: Effective Effector Therapy. *Hematology*, **2022**, 163-172. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000334>
- [18] Ishibashi, M., Sunakawa-Kii, M., Yamaguchi, H., Morita, R. and Tamura, H. (2023) Elucidating the Role of Tolerogenic Dendritic Cells in Immune Tolerance and Disease Progression in Multiple Myeloma. *Blood*, **142**, 6596-6596. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-179078>
- [19] Kovarova, L., Buchler, T., Pour, L., Zahradova, L., Ocadlikova, D., Svobodnik, A., *et al.* (2007) Dendritic Cell Counts and Their Subsets during Treatment of Multiple Myeloma. *Neoplasma*, **54**, 297-303.
- [20] Lei, X., Lei, Y., Li, J., Du, W., Li, R., Yang, J., *et al.* (2020) Immune Cells within the Tumor Microenvironment: Biological Functions and Roles in Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters*, **470**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>
- [21] Choi, J.E., Qiao, Y., Kryczek, I., Yu, J., Gurkan, J., Bao, Y., *et al.* (2024) PIKfyve, Expressed by Cd11c-Positive Cells, Controls Tumor Immunity. *Nature Communications*, **15**, Article No. 5487. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48931-9>
- [22] Lutz, M.B. and Schuler, G. (2002) Immature, Semi-Mature and Fully Mature Dendritic Cells: Which Signals Induce Tolerance or Immunity? *Trends in Immunology*, **23**, 445-449. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02281-0](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02281-0)