

孟德尔随机化分析揭示炎症因子在BMI-视网膜色素变性因果关联中的中介作用

徐小凡*, 安新哲, 陈智豪, 蓝卫忠#

暨南大学附属爱尔眼科医院, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月23日

摘要

目的: 探讨体质指数(body mass index, BMI)与视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)之间的因果关联, 并分析炎症因子在二者关联中的中介作用, 以阐明其潜在生物学机制, 为RP的预防和治疗提供依据。方法: 采用双样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析, 以遗传变异作为工具变量, 评估BMI与RP之间的因果关联; 进一步采用两步MR方法分析炎症因子在BMI与RP关联中的中介作用。研究数据来源于多个全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的汇总统计数据, 研究对象均为欧洲人群。纳入分析的变量包括BMI、RP及91种炎症因子, 并通过敏感性分析检验结果的稳健性。结果: BMI与RP之间存在显著正向因果关联[逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW): OR = 1.419, 95% CI: 1.211~1.664, P < 0.001], 反向MR分析未发现RP对BMI的反向因果作用。进一步分析显示, 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)和血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-a)在BMI与RP的关联中具有中介作用, 其中中介效应值分别为 $\beta = 0.025$ (中介比例为7.24%)和 $\beta = 0.014$ (中介比例为3.86%)。敏感性分析结果表明, 研究结论稳健, 未见明显多效性或异质性。结论: BMI可能通过慢性炎症和代谢失调影响RP的发生发展, 其中IL-2和VEGF-a可能在这一过程中发挥中介作用。上述结果为进一步阐明RP的发病机制及探索相关干预靶点提供了参考。

关键词

孟德尔随机化, 体质指数, 视网膜色素变性, 炎症因子, 血管内皮生长因子A, 白细胞介素-2

Mendelian Randomization Analysis Identifies Inflammatory Cytokines as Mediators in the Causal Relationship between BMI and Retinitis Pigmentosa

Xiaofan Xu*, Xinzhe An, Zhihao Chen, Weizhong Lan#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐小凡, 安新哲, 陈智豪, 蓝卫忠. 孟德尔随机化分析揭示炎症因子在 BMI-视网膜色素变性因果关联中的中介作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4467-4478. DOI: 10.12677/acm.2026.1641717

Abstract

Objective: This study aims to evaluate the causal relationship between body mass index (BMI) and retinitis pigmentosa (RP), while exploring the mediating role of inflammatory factors in this relationship. The goal is to uncover potential biological mechanisms and offer new insights for the prevention and treatment of RP. **Methods:** A two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was performed using genetic variants as instrumental variables to assess the causal relationship between BMI and RP. A two-step MR method was applied to examine the mediating role of inflammatory factors. Data were derived from summary statistics of multiple genome-wide association studies (GWAS), involving large-scale European populations. The analysis included BMI, RP, and 91 inflammatory factors, with sensitivity analysis to verify the robustness of the findings. **Results:** A significant positive causal relationship between BMI and RP was identified (IVW OR = 1.419, 95% CI = 1.211~1.664, $P < 0.001$), and no reverse causal association was detected in the reverse analysis. Further analysis revealed that inflammatory factors IL-2 and VEGF-a mediate the BMI-RP relationship, with mediation effect values of $\beta = 0.025$ (proportion 7.24%) and $\beta = 0.014$ (proportion 3.86%), respectively. Sensitivity analysis confirmed that the results were robust, with no pleiotropy or heterogeneity interference. **Conclusion:** BMI influences the onset and progression of RP through chronic inflammation and metabolic dysregulation, with IL-2 and VEGF-a playing crucial mediating roles in this process. This study offers new insights for the prevention and treatment of RP, highlighting the potential for intervention strategies targeting inflammatory pathways.

Keywords

Mendelian Randomization (MR), Body Mass Index (BMI), Retinitis Pigmentosa (RP), Inflammatory Factors, VEGF-A, IL-2

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

RP 是一类具有显著遗传异质性的视网膜疾病，其主要特征为光感受器细胞进行性退变，最终可导致严重视力损害，并带来显著的社会经济负担[1]。尽管近年来基因治疗和视网膜移植等治疗手段取得了一定进展，但目前 RP 的治疗选择仍然有限[2]，且临床疗效往往不尽理想。缺乏有效治疗手段的现状，进一步凸显了探索新型诊断生物标志物和治疗靶点的迫切性。

世界卫生组织将 BMI ≥ 30 kg/m² 定义为肥胖。自 20 世纪 70 年代以来，肥胖患病率持续攀升，目前全球约有 6.5 亿成年人和 3.4 亿儿童受到影响，已成为涉及各年龄阶段及不同社会经济群体的重要公共卫生问题[3]。

近年来研究发现，肥胖不仅与多种代谢性疾病密切相关，还可能参与多种眼部疾病的发生发展，其中也包括 RP [4]。然而，肥胖与 RP 之间是否存在明确关联及其潜在机制，目前仍缺乏充分证据。深入探讨二者关系具有多方面意义。一方面，肥胖对眼部健康的潜在影响值得重视，应纳入相关疾病的防控策

略之中；另一方面，代谢异常与视网膜退行性变之间可能存在复杂的生物学联系，阐明其相互作用有助于发现新的干预靶点。此外，肥胖与 RP 可能在炎症反应、氧化应激等方面存在共同机制，对二者关系的研究也有助于加深对相关发病过程的认识，从而为改善患者预后提供依据。

MR 是近年来流行病学研究中常用的因果推断方法，可用于评估暴露因素与疾病结局之间的潜在因果关系[5]。该方法以遗传变异作为工具变量，利用其在受孕时随机分配的特点，在一定程度上减少混杂因素及反向因果关联造成的偏倚，从而提高因果推断的可靠性。

基于此，本研究拟采用 MR 分析探讨 BMI 与 RP 之间的因果关系，并进一步评估炎症因子在二者关联中的中介作用，以期为 RP 的发病机制研究及其防治策略的制定提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计

本研究采用双样本 MR 方法探讨 BMI 与 RP 之间的因果关系，并通过多种敏感性分析评估结果的稳健性。在此基础上，进一步采用两步 MR 方法分析炎症因子在 BMI 与 RP 因果关联中的中介作用，并计算其中介效应占比。为进一步验证研究结果的可靠性，本研究整合多个数据库的数据进行了两轮验证。研究流程见图 1。

2.2. 数据来源

本研究所用数据均来源于公开数据库，包括 IEU Open GWAS 和 GWAS Catalog。这两个数据库汇集了大量 GWAS 的汇总统计数据，涵盖多种疾病及复杂性状，并遵循开放科学原则，研究者可免费获取相关数据。

BMI 相关数据来源于 Neale Lab。该研究团队由 Benjamin Neale 领衔，隶属于哈佛医学院和麻省理工学院，主要致力于大规模遗传数据分析新型统计方法的开发。在发现阶段，本研究采用了 Neale Lab 提供并收录于 IEU Open GWAS 的数据，纳入 336,107 名欧洲血统个体，GWAS 编号为 ukb-a-248。

在验证阶段，本研究采用了 Sakaue 等[6]开展的大规模 GWAS 荟萃分析数据，共纳入 359,983 名欧洲血统个体，GWAS 编号为 ebi-a-GCST90018947。炎症因子数据来源于 Jinghua Zhao 等[7]的研究。该研究对 11 个队列进行了荟萃分析，共纳入 91 种炎症因子和 14,824 名欧洲血统个体。有关炎症因子的测定方法及其他详细信息见原始文献。

RP 数据来源于 Joelle Mbatchou 等[7]的研究，该数据同样可从 IEU Open GWAS 获取，共纳入 403,833 名欧洲血统个体，GWAS 编号为 ebi-a-GCST90013904 (见表 1)。

2.3. 工具变量

MR 分析所采用的工具变量均需满足 3 项核心假设：(1) 相关性假设，即工具变量与暴露因素显著相关；(2) 排除限制假设，即工具变量只能通过暴露因素对结局产生影响，而不能与结局直接相关；(3) 独立性假设，即工具变量不应与混杂因素相关。

本研究中，以与 BMI 显著相关的 SNP 作为正向 MR 分析的工具变量，筛选阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-8}$ ；在反向 MR 分析中，以与 RP 显著相关的 SNP 作为工具变量，筛选阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-6}$ ；当以炎症因子作为暴露因素时，SNP 的筛选阈值设定为 $P < 1 \times 10^{-5}$ 。为保证各 SNP 之间相互独立，采用连锁不平衡参数 $r^2 < 0.001$ 和窗口大小 10,000 kb 进行筛选。进一步地，为避免弱工具变量偏倚，剔除 F 统计量 < 10 的 SNP。F 统计量计算公式为 $F = (\beta_{\text{exposure}}/SE_{\text{exposure}})^2$ ，其中 β_{exposure} 和 SE_{exposure} 分别表示暴露因素的效应值及其标准误。此外，为避免工具变量与结局直接相关，剔除与 RP 显著相关的 SNP，筛

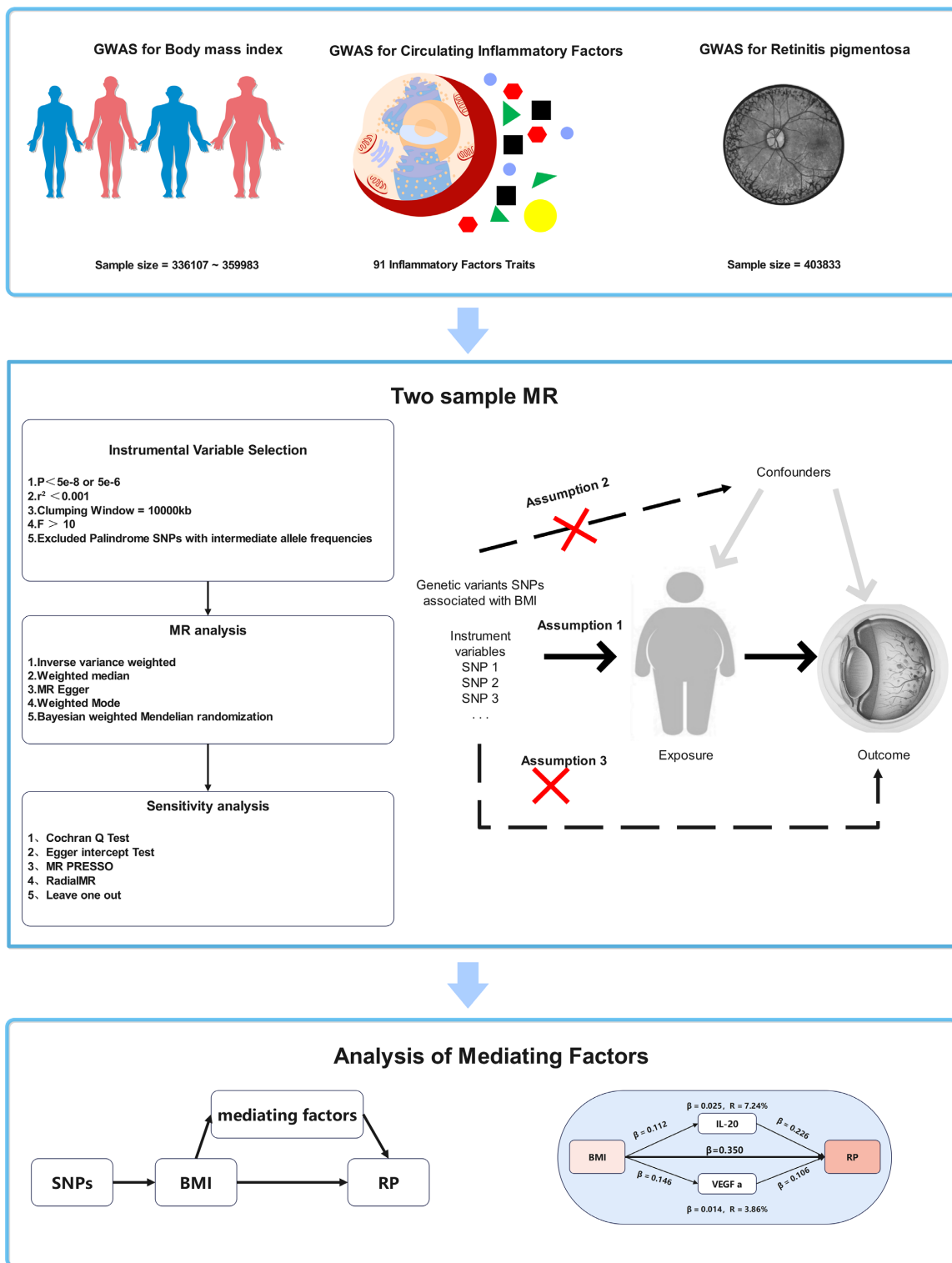


Figure 1. Research flowchart

图 1. 研究流程图

本研究收集了 BMI、RP 及 91 种炎症因子的 GWAS 汇总数据。首先采用双样本 MR 分析探讨 BMI 与 RP 之间的因果关系，随后通过反向 MR 分析检验两者是否存在反向因果关联，进一步采用两步 MR 方法评估炎症因子在 BMI 与 RP 关联中的中介作用。

Table 1. The detailed information related to the GWAS data
表 1. 本研究所纳入 GWAS 数据的详细信息

GWAS 编号	研究性状	样本量	人群	PubMed 文献编号
ukb-a-248	BMI	336,107	欧洲人群	
ebi-a-GCST90013904	RP	403,833	欧洲人群	
ebi-a-GCST90018947	BMI	359,983	欧洲人群	37563310 [7]
GCST90274766	CCL20	14,824	欧洲人群	37563310 [7]
.....
GCST90274848	VEGF a	14,824	欧洲人群	37563310 [7]

注：有关炎症因子的详细资料见原始文献[7]。

选阈值设定为 $P < 1 \times 10^{-5}$ 。同时，排除了等位基因频率处于中间范围的回文 SNP。

2.4. 孟德尔随机化分析

本研究在 MR 分析中采用了多种统计方法。其中，逆方差加权法 (IVW) 和贝叶斯加权孟德尔随机化 (BWMR) [8] 为主要分析方法，MR-Egger 法、加权中位数法和加权众数法作为补充分析方法。

两步 MR 中介分析采用乘积系数法估计间接效应。第一步，以 BMI 为暴露、炎症因子为结局进行 MR 分析，得到 BMI→炎症因子的效应估计 β_1 及其标准误 SE1；第二步，以炎症因子为暴露、RP 为结局进行 MR 分析，得到炎症因子→RP 的效应估计 β_2 及其标准误 SE2。对于二分类结局 RP，相关 MR 效应量统一换算至 $\log(\text{OR})$ 尺度。中介效应按 $\beta_{\text{indirect}} = \beta_1 \times \beta_2$ 计算，总效应 β_{total} 取 BMI→RP 的 MR 估计值；中介比例按 $\beta_{\text{indirect}} / \beta_{\text{total}} \times 100\%$ 计算。当 BMI→炎症因子或炎症因子→RP 的因果方向不一致，或任一步骤未见支持性因果关联时，不进一步计算中介比例。间接效应的标准误采用 Delta 法计算，即 $\text{SE}_{\text{indirect}} = (\beta_2^2 \times \text{SE}_1^2 + \beta_1^2 \times \text{SE}_2^2)^{(1/2)}$ ，95% 置信区间按 $\beta_{\text{indirect}} \pm 1.96 \times \text{SE}_{\text{indirect}}$ 计算。

2.5. 敏感性分析

为检验 MR 分析结果的可靠性，本研究进行了多种敏感性分析。采用 Cochran's Q 检验评估工具变量之间的异质性，采用 MR-Egger 截距检验识别水平多效性，采用 MR-PRESSO 检测潜在离群 SNP 并进一步评估水平多效性。与此同时，采用逐一剔除分析评估单个 SNP 对总体结果的影响。此外，当 MR-Egger 结果提示存在多效性，而 MR-PRESSO 未检出离群 SNP 时，进一步采用 RadialMR 识别异常值[9]。在剔除异常值后，重新进行 MR 分析，以进一步验证结果的稳健性。

2.6. 数据分析

当 IVW 与 BWMR 的分析结果方向一致，且至少有一种补充分析方法所得结果与其一致时，认为该结果可靠。若结果违反 MR 分析的 3 项核心假设，则认为其稳健性不足，不纳入统计学显著结果的解释范围。所有统计分析均在 R 4.3.3 软件环境下完成，并在 RStudio 中调用相关程序包进行处理。具体而言，数据提取、连锁不平衡剪枝、等位基因协调及主要 MR 分析使用 TwoSampleMR (0.5.6) 和 ieugwasr 程序包完成，BWMR 分析使用 BWMR 程序包完成，水平多效性与离群值检验分别使用 MRPRESSO (1.0) 和 RadialMR 程序包完成，补充的荟萃和可视化分析使用 metafor 程序包完成。

3. 结果

3.1. 发现阶段

3.1.1. 工具变量获取

在发现阶段,共筛选出 274 个与 BMI 显著相关的 SNP 作为工具变量。反向 MR 分析中,纳入了 9 个与 RP 显著相关的 SNP 作为工具变量。中介分析所涉及炎症因子的相关 SNP 数量为 12~48 个。

3.1.2. MR 分析结果

1) BMI 与 RP 之间的因果关系

本研究结果显示,遗传预测的 BMI 与 RP 之间存在正向因果关联。IVW 分析结果为 $OR = 1.419$, 95% CI: 1.211~1.664, $P = 1.95 \times 10^{-5}$; BWMR 分析结果为 $OR = 1.429$, 95% CI: 1.214~1.682, $P = 1.78 \times 10^{-5}$ 。其余补充分析方法所得结果方向一致。反向 MR 分析未发现 RP 与 BMI 之间存在反向因果关联,IVW 分析结果为 $OR = 1.007$, 95% CI: 0.987~1.028, $P = 0.485$ 。见图 2 森林图展示了 BMI 及多种炎症因子与 RP 之间的因果关联。

敏感性分析结果进一步支持了 BMI 与 RP 之间因果关联的稳健性。MR-Egger 截距检验未提示存在多效性干扰($P = 0.611$); Cochran's Q 检验未发现结果存在异质性($P = 0.302$); MR-PRESSO 分析未检出离群 SNP (Global test: $P = 0.329$)。此外,逐一剔除分析表明,研究结果并非由某一个具有较大影响的 SNP 所驱动。

2) 炎症因子与 RP 之间的因果关系

以 91 种炎症因子相关 SNP 作为工具变量、以 RP 为结局进行 MR 分析后发现, CXCL1、IL-2 和 VEGF-a 水平与 RP 风险升高存在正向因果关联。其中, CXCL1 的 IVW 分析结果为 $OR = 1.166$, 95% CI: 1.014~1.343, $P = 0.032$; BWMR 分析结果为 $OR = 1.186$, 95% CI: 1.030~1.366, $P = 0.018$ 。IL-2 的 IVW 分析结果为 $OR = 1.253$, 95% CI: 1.043~1.506, $P = 0.016$; BWMR 分析结果为 $OR = 1.260$, 95% CI: 1.037~1.530, $P = 0.020$ 。VEGF-a 的 IVW 分析结果为 $OR = 1.112$, 95% CI: 1.017~1.215, $P = 0.019$ 。

此外, CCL20 和 IL-20 水平与 RP 呈负向因果关联。其中, CCL20 的 IVW 分析结果为 $OR = 0.840$, 95% CI: 0.722~0.978, $P = 0.025$; BWMR 分析结果为 $OR = 0.827$, 95% CI: 0.709~0.965, $P = 0.016$ 。IL-20 的 IVW 分析结果为 $OR = 0.788$, 95% CI: 0.659~0.941, $P = 0.009$; BWMR 分析结果为 $OR = 0.779$, 95% CI: 0.657~0.922, $P = 0.004$ 。

敏感性分析显示,针对 VEGF-a, MR-Egger 截距检验提示存在水平多效性,但 MR-PRESSO 分析未检出离群 SNP。进一步采用 RadialMR 方法识别出 1 个异常值 rs1256278(见图 3)。剔除该异常值后,MR 分析结果仍显示 VEGF-a 与 RP 之间存在显著因果关联($IVW:OR = 1.097$, 95% CI: 1.004~1.198, $P = 0.040$)。其余炎症因子均未见明显水平多效性或异质性。

3) 炎症因子在 BMI 与 RP 因果关联中的中介作用

本研究以与 BMI 相关的 SNP 作为工具变量,以与 RP 存在因果关联的炎症因子作为结局变量进行 MR 分析。结果显示, BMI 与 IL-2 呈正向因果关联($IVW:OR = 1.119$, 95% CI: 1.022~1.224, $P = 0.015$), 与 VEGF-a 也存在正向因果关联($IVW:OR = 1.157$, 95% CI: 1.071~1.251, $P < 0.001$)。而 BMI 与 CCL20、CXCL1 之间未见因果关联,因此未进一步计算其介导效应。本研究中, BMI 与 RP 因果关联的总效应为 $\beta(\text{总}) = 0.350$ 。IL-2 的中介效应为 $\beta = 0.025$, 中介比例为 7.24%; VEGF-a 的中介效应为 $\beta = 0.014$, 中介比例为 3.86%(见图 4)。

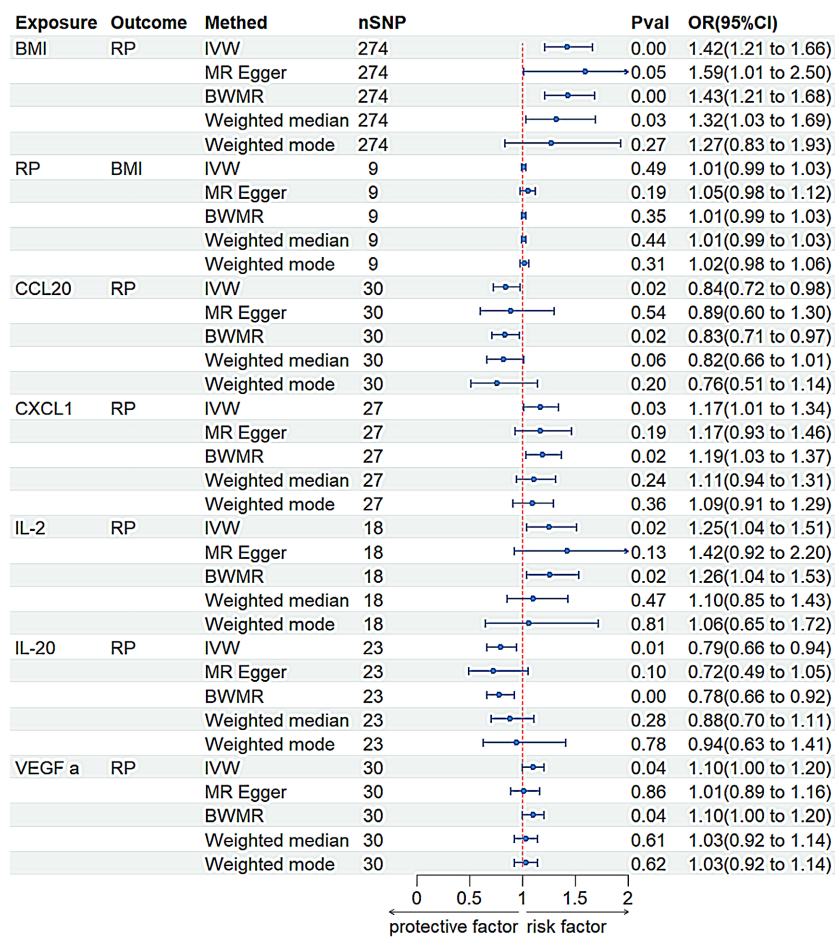


Figure 2. The forest plot shows the causal association between BMI, various inflammatory factors, and RP
图 2. 森林图展示了 BMI 及多种炎症因子与 RP 之间的因果关联

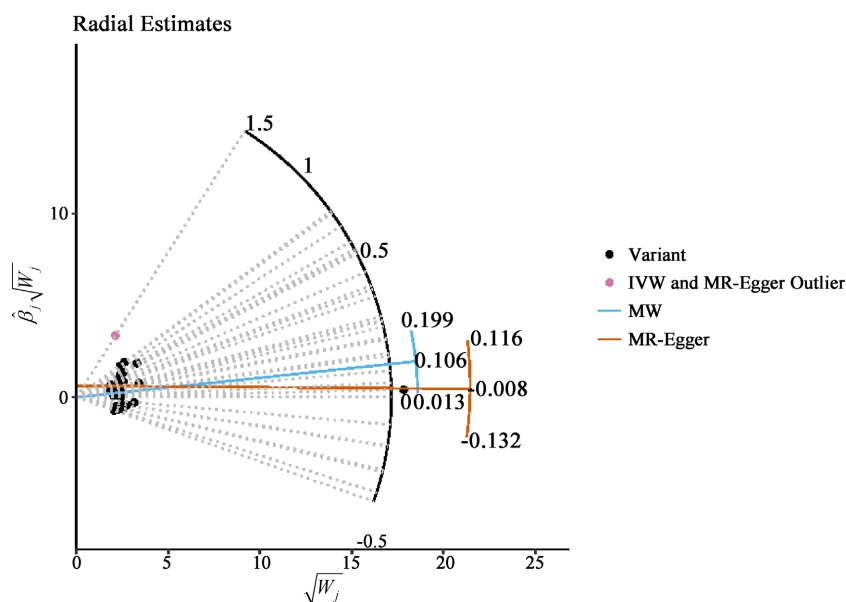


Figure 3. The RadialMR method identified rs1256278 as an outlier
图 3. 采用 RadialMR 方法识别出异常值 rs1256278

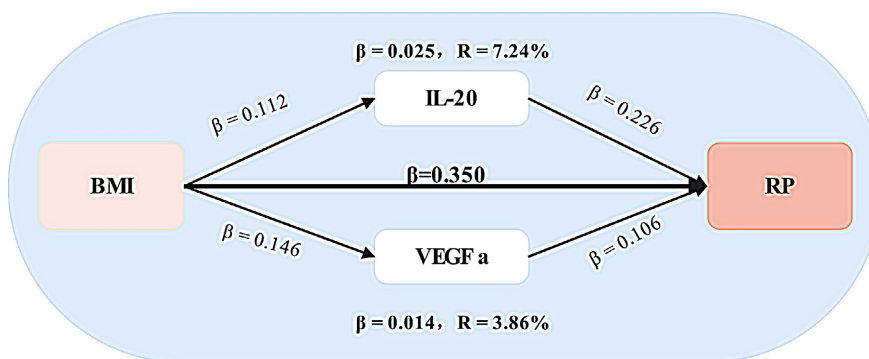


Figure 4. Mediation analysis shows that IL-20 and VEGF-a mediate the causal relationship between BMI and RP

图 4. 中介分析显示, IL-20 和 VEGF-a 在 BMI 与 RP 之间的因果关联中发挥中介作用

敏感性分析显示, BMI 与 IL-2 因果关联的 Global test 结果虽提示 $P < 0.05$, 但未发现离群 SNP。总体而言, 本研究各项 MR 分析结果均具有较好的稳健性。

3.2. 验证阶段

验证阶段结果进一步证实, BMI 与 RP 之间存在正向因果关联 (IVW OR = 1.346, 95% CI: 1.146~1.581, $P < 0.001$)。同时, IL-2 和 VEGF-a 在 BMI 与 RP 因果关联中的中介作用亦得到验证。详细结果均可在补充表格和补充材料中获取。

4. 讨论

RP 是一种遗传性视网膜疾病, 主要累及光感受器细胞, 并可导致进行性视力下降。临床上, RP 多以夜盲为首发表现, 随后逐渐出现周边视野缺损, 最终可进展为管状视野甚至法定盲[10]。该病不仅严重影响患者的生活质量和独立生活能力, 也带来了较重的社会经济负担。尽管目前基因治疗、视网膜移植等治疗手段已取得一定进展, 但总体疗效仍较为有限, 且存在诸多局限性[11]。因此, 亟需进一步发现新的诊断生物标志物和治疗靶点。

本研究采用 MR 分析评估 BMI 对 RP 的因果效应, 并进一步探讨炎症因子在其中的中介作用。该方法不仅提高了研究结论的稳健性, 也为今后 RP 的预防和治疗策略提供了新的依据。结果显示, BMI 与 RP 之间存在正向因果关联, 且该结果在 IVW 和 BWMR 分析中均得到支持 (IVW: OR = 1.419, 95% CI: 1.211~1.664, $P = 1.95 \times 10^{-5}$; BWMR: OR = 1.429, 95% CI: 1.214~1.682, $P = 1.78 \times 10^{-5}$)。反向 MR 分析未发现 RP 与 BMI 之间存在反向因果关联 (IVW: OR = 1.007, 95% CI: 0.987~1.028, $P = 0.485$), 提示较高 BMI 可能通过遗传相关机制增加 RP 的发生风险。尽管其具体生物学通路仍有待进一步阐明, 但已有研究提示, 肥胖可能通过代谢紊乱和慢性炎症影响 RP 的发生发展。

肥胖主要与高脂饮食有关, 可能通过促进氧化应激和炎症反应加速视网膜退行性改变[12], 而这两种过程均是 RP 进展中的重要机制[1]。这一关联可能涉及多条生物学途径, 包括炎症细胞激活、免疫细胞持续性表观遗传改变以及肠道菌群失衡等。本研究还发现, 多种炎症因子与 RP 存在因果关联, 其中 CXCL1、IL-2 和 VEGF-a 与 RP 呈正向因果关联, 而 CCL20 和 IL-20 与 RP 呈负向因果关联。

CXCL1 是一种参与炎症反应、肿瘤发生及免疫调节等多种生理、病理过程的趋化因子, 其主要作用是趋化中性粒细胞, 在炎症过程中发挥重要作用。已有研究表明, CXCL1 是视网膜炎症的重要介质, 尤其在糖尿病视网膜病变中, 可诱导中性粒细胞浸润, 进而导致视网膜血管通透性增加和炎症反应加重[13]。

IL-2 和 IL-20 均为参与免疫调节的重要细胞因子。IL-2 主要与 T 细胞增殖和分化有关, 而 IL-20 作为 IL-10 家族成员之一, 主要参与皮肤和骨组织中的炎症反应。炎症是包括 RP 在内多种视网膜退行性疾

病的重要发病机制,已有研究在 RP 患者眼内液中检测到 IL-2 等炎症因子水平升高[14][15]。IL-2 可促进视网膜色素上皮细胞细胞外基质合成,并诱导上皮-间质转化,这些过程与纤维化及视网膜损伤密切相关,其作用可能通过 JAK/STAT3 和 NF-KB 信号通路介导[16]。

CCL20 是一种参与多种炎症和免疫反应的趋化因子。动物研究表明, CCL20-CCR6 轴可介导创伤后视网膜退变及炎症反应,且在 CCR6 缺陷小鼠中,视网膜退变程度减轻,提示 CCL20 可能通过与 CCR6 相互作用促进视网膜病理改变[17]。在 HLA-B27 相关性葡萄膜炎患者中,房水内 CCL20 水平升高,提示其可能作为眼部疾病的重要炎症标志物,并通过免疫介导机制参与视网膜损伤[18][19]。

上述结果进一步提示,炎症因子在 RP 发病过程中具有重要作用,这与炎症反应促进视网膜退变的既往认识一致。RP 进展过程中常伴随神经炎症反应,包括小胶质细胞活化以及 TNF- α 等促炎介质释放,这些炎症变化可加速光感受器细胞死亡,而光感受器细胞退变正是 RP 的重要病理特征[20][21]。目前认为, TNF- α 信号通路、TLR 信号通路及 NLRP3 炎症小体等均参与 RP 相关炎症反应,共同形成持续性慢性炎症微环境,从而推动视网膜退变[20][22]。

进一步的中介分析显示, IL-2 和 VEGF-a 在 BMI 与 RP 之间的因果关联中发挥中介作用。其中, IL-2 的中介效应为 $\beta = 0.025$, 中介比例为 7.24%; VEGF-a 的中介效应为 $\beta = 0.014$, 中介比例为 3.86%。已有研究表明,与普通人群相比,肥胖个体脂肪组织中 IL-2 表达升高[23]。

此外, IL-2 还可诱导视网膜色素上皮细胞合成细胞外基质并上调 TGF- $\beta 2$ 表达,而这两者对于维持视网膜结构和功能均具有重要意义。该过程主要通过 JAK/STAT3 和 NF-KB 信号通路介导,可促进细胞迁移,并可能参与增殖性玻璃体视网膜病变的发生,从而加重视网膜退行性改变[16]。IL-2 与视网膜色素上皮细胞之间的相互作用提示, IL-2 可能通过促进视网膜纤维化和炎症反应参与 RP 的病理过程。此外, RP 患者外周血淋巴细胞中 IL-2 受体表达升高,也提示其体内存在持续性慢性炎症状态。同时, IL-2R 表达增加还与淋巴细胞黏附于视网膜色素上皮细胞有关,这种作用可能诱导细胞毒性反应,并进一步促进视网膜退变[24]。本研究结果进一步强调了 IL-2 在肥胖与 RP 因果关联中的重要作用。肥胖相关的慢性炎症环境与 RP 进展过程中的炎症变化具有一定相似性。肥胖可导致 M1 型巨噬细胞聚集、调节性 T 细胞减少,从而增强 IL-2 活性,并激活 JAK/STAT3、NF-KB 等信号通路。这些变化可通过全身性及局部视网膜炎症共同损伤视网膜结构,进而促进 RP 的发生和发展。

VEGF 在脂肪组织的维持和扩张中同样发挥重要作用[25][26]。肥胖状态下,瘦素可促进 VEGF 合成,从而增加肥胖相关心血管风险[27]。此外, VEGF 也是多种视网膜疾病的重要治疗靶点,包括年龄相关性黄斑变性、玻璃体积血和糖尿病视网膜病变等[28][29]。在 RP 中, VEGF 水平升高可加重炎症反应和新生血管形成;在 VEGF 注射的 RCS 大鼠模型中,视网膜内炎症细胞浸润增加,提示 VEGF 可能参与视网膜损伤进展[30]。视网膜色素上皮细胞中 VEGF 的表达受 MITF-TFE 家族等转录因子调控,这些因子在细胞分化及 VEGF 表达调节中发挥重要作用[31]。这一调控机制对于维持视网膜稳态及应对缺氧状态至关重要。缺氧诱导因子可在缺氧环境下调控 VEGF 表达,而缺氧正是多种视网膜疾病的共同特征之一[32]。这一过程对于适应缺氧应激及维持视网膜血管完整性具有重要意义。因此,本研究提示,肥胖诱导的 VEGF 升高可能通过炎症和代谢异常形成恶性循环,进一步加重 RP 进展。VEGF 一方面可通过影响脂肪组织功能介导肥胖与 RP 之间的联系,另一方面又可通过促进视网膜炎症和血管生成推动 RP 病理进程。

尽管本研究为 BMI 与 RP 之间的因果关系提供了新的认识,但仍存在若干局限性。首先,本研究缺乏实验室层面的验证,因此研究结果尚不能将 MR 结果直接等同于明确的生物学机制或临床效应。本研究整合了多个 GWAS 数据源,仍需考虑潜在样本重叠所带来的偏倚风险,尤其是在发现阶段, BMI 数据与 RP 数据均来源于大型欧洲人群数据库,部分样本可能来自相同或相近的研究平台;在验证阶段, BMI

荟萃分析中亦可能包含与 RP 数据来源重叠的队列。两样本 MR 在存在样本重叠时, 效应估计可能向传统观察性关联偏移, 特别是在工具变量解释度较低时更应谨慎解释。第三, 炎症因子 GWAS 样本量较小, 可能影响小效应信号及中介通路的检出能力, 并增加弱工具变量偏倚带来的不确定性, 因此对阴性结果应谨慎解释。第四, 本研究基于欧洲人群 GWAS 数据, 不同祖源人群的遗传结构和环境背景存在差异, 故本研究结论在非欧洲人群中的可推广性有限。

5. 结论

综上所述, 本研究采用双样本 MR 方法证实了 BMI 与 RP 之间存在因果关联, 并提示炎症因子在这一关联中发挥重要作用。上述结果为 RP 的预防和治疗提供了新的思路, 也提示靶向炎症通路可能成为潜在的干预策略。未来仍需结合基础实验和临床研究, 对本研究结论进行进一步验证, 并评估其更广泛的适用性。尽管本研究仍存在一定局限性, 但其为深化 RP 发病机制的认识及探索更有效的干预措施提供了有价值的参考。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Verbakel, S.K., van Huet, R.A.C., Boon, C.J.F., den Hollander, A.I., Collin, R.W.J., Klaver, C.C.W., *et al.* (2018) Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, **66**, 157-186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
- [2] Dias, M.F., Joo, K., Kemp, J.A., Fialho, S.L., da Silva Cunha, A., Woo, S.J., *et al.* (2018) Molecular Genetics and Emerging Therapies for Retinitis Pigmentosa: Basic Research and Clinical Perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research*, **63**, 107-131. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>
- [3] Hachula, M., Kosowski, M., Zielańska, K., Basiak, M. and Okopień, B. (2023) The Impact of Various Methods of Obesity Treatment on the Quality of Life and Mental Health—A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 2122. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032122>
- [4] Kutsyr, O., Noailles, A., Martínez-Gil, N., Maestre-Carballa, L., Martínez-García, M., Maneu, V., *et al.* (2021) Short-Term High-Fat Feeding Exacerbates Degeneration in Retinitis Pigmentosa by Promoting Retinal Oxidative Stress and Inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2100566118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2100566118>
- [5] Wang, J., Liu, F., Gong, D., Su, J., Zheng, F., Ding, S., *et al.* (2024) Mendelian Randomization Reveals That Abnormal Lipid Metabolism Mediates the Causal Relationship between Body Mass Index and Keratoconus. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23698. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74455-9>
- [6] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., Karjalainen, J., Kurki, M., Koshihara, S., *et al.* (2021) A Cross-Population Atlas of Genetic Associations for 220 Human Phenotypes. *Nature Genetics*, **53**, 1415-1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>
- [7] Zhao, J.H., Stacey, D., Eriksson, N., Macdonald-Dunlop, E., Hedman, Å.K., Kalnainen, A., *et al.* (2023) Genetics of Circulating Inflammatory Proteins Identifies Drivers of Immune-Mediated Disease Risk and Therapeutic Targets. *Nature Immunology*, **24**, 1540-1551. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01588-w>
- [8] Zhao, J., Ming, J., Hu, X., Chen, G., Liu, J. and Yang, C. (2020) Bayesian Weighted Mendelian Randomization for Causal Inference Based on Summary Statistics. *Bioinformatics*, **36**, 1501-1508. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz749>
- [9] Bowden, J., Spiller, W., Del Greco M, F., Sheehan, N., Thompson, J., Minelli, C., *et al.* (2018) Improving the Visualization, Interpretation and Analysis of Two-Sample Summary Data Mendelian Randomization via the Radial Plot and Radial Regression. *International Journal of Epidemiology*, **47**, Article No. 2100. <https://doi.org/10.1093/ije/dvy265>
- [10] Parmeggiani, F. (2011) Editorial [Hot Topic: Clinics, Epidemiology and Genetics of Retinitis Pigmentosa (Guest Editor: Francesco Parmeggiani)]. *Current Genomics*, **12**, 236-237. <https://doi.org/10.2174/138920211795860080>
- [11] Vingolo, E.M., Mascolo, S., Miccichè, F. and Manco, G. (2024) Retinitis Pigmentosa: From Pathomolecular Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Medicina*, **60**, Article No. 189. <https://doi.org/10.3390/medicina60010189>

- [12] Chang, R.C., Shi, L., Huang, C.C., Kim, A.J., Ko, M.L., Zhou, B., *et al.* (2015) High-Fat Diet-Induced Retinal Dysfunction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 2367-2380. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16143>
- [13] Monickaraj, F., Acosta, G., Cabrera, A.P. and Das, A. (2023) Transcriptomic Profiling Reveals Chemokine CXCL1 as a Mediator for Neutrophil Recruitment Associated with Blood-Retinal Barrier Alteration in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, **72**, 781-794. <https://doi.org/10.2337/db22-0619>
- [14] Tao, Y., Fukushima, M., Shimokawa, S., Zhao, H., Okita, A., Fujiwara, K., *et al.* (2024) Ocular and Serum Profiles of Inflammatory Molecules Associated with Retinitis Pigmentosa. *Translational Vision Science & Technology*, **13**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1167/tvst.13.8.18>
- [15] ten Berge, J.C., Fazil, Z., van den Born, L.I., Wolfs, R.C.W., Schreurs, M.W.J., Dik, W.A., *et al.* (2018) Intraocular Cytokine Profile and Autoimmune Reactions in Retinitis Pigmentosa, Age-Related Macular Degeneration, Glaucoma and Cataract. *Acta Ophthalmologica*, **97**, 185-192. <https://doi.org/10.1111/aos.13899>
- [16] Jing, R., Qi, T., Wen, C., Yue, J., Wang, G., Pei, C., *et al.* (2019) Interleukin-2 Induces Extracellular Matrix Synthesis and TGF- β 2 Expression in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Development, Growth & Differentiation*, **61**, 410-418. <https://doi.org/10.1111/dgd.12630>
- [17] Das, M., Tang, X., Han, J.Y., Mayilsamy, K., Foran, E., Biswal, M.R., *et al.* (2019) CCL20-CCR6 Axis Modulated Traumatic Brain Injury-Induced Visual Pathologies. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1499-z>
- [18] Abu El-Asrar, A.M., Berghmans, N., Al-Obeidan, S.A., Gikandi, P.W., Opendakker, G., Van Damme, J., *et al.* (2019) The cc Chemokines CCL8, CCL13 and CCL20 Are Local Inflammatory Biomarkers of HLA-B27-Associated Uveitis. *Acta Ophthalmologica*, **97**, e122-e128. <https://doi.org/10.1111/aos.13835>
- [19] Abu El-Asrar, A.M., Berghmans, N., Al-Obeidan, S.A., Mousa, A., Opendakker, G., Van Damme, J., *et al.* (2016) The Cytokine Interleukin-6 and the Chemokines CCL20 and CXCL13 Are Novel Biomarkers of Specific Endogenous Uveitic Entities. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 4606-4613. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19758>
- [20] Zhao, L., Hou, C. and Yan, N. (2022) Neuroinflammation in Retinitis Pigmentosa: Therapies Targeting the Innate Immune System. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1059947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1059947>
- [21] Olivares-González, L., Velasco, S., Campillo, I. and Rodrigo, R. (2021) Retinal Inflammation, Cell Death and Inherited Retinal Dystrophies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2096. <https://doi.org/10.3390/ijms22042096>
- [22] Juric, D., Janku, F., Rodón, J., Burris, H.A., Mayer, I.A., Schuler, M., *et al.* (2019) Alpelisib plus Fulvestrant in *pik3ca*-Altered and *pik3ca*-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, e184475. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4475>
- [23] Kochumon, S., Al Madhoun, A., Al-Rashed, F., Thomas, R., Sindhu, S., Al-Ozairi, E., *et al.* (2020) Elevated Adipose Tissue Associated IL-2 Expression in Obesity Correlates with Metabolic Inflammation and Insulin Resistance. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 16364. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73347-y>
- [24] Williams, L.L., Lew, H.M., Shannon, B.T., *et al.* (1992) Activated Retinitis Pigmentosa Peripheral Lymphocytes Adhere to and Alter Cultured Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **33**, 2848-2860.
- [25] di Somma, M., Vliora, M., Grillo, E., Castro, B., Dakou, E., Schaafsma, W., *et al.* (2020) Role of VEGFs in Metabolic Disorders. *Angiogenesis*, **23**, 119-130. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09700-1>
- [26] Corvera, S., Solivan-Rivera, J. and Yang Loureiro, Z. (2022) Angiogenesis in Adipose Tissue and Obesity. *Angiogenesis*, **25**, 439-453. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09848-3>
- [27] Skrypnik, D., Skrypnik, K., Suliburska, J. and Bogdański, P. (2023) Leptin-VEGF Crosstalk in Excess Body Mass and Related Disorders: A Systematic Review. *Obesity Reviews*, **24**, e13575. <https://doi.org/10.1111/obr.13575>
- [28] Huang, Y., Li, Y., Sun, Z. and Lin, B. (2023) Retinal Laser Photocoagulation and Intravitreal Injection of Anti-VEGF for Hemorrhagic Retinal Arterial Microaneurysm. *International Journal of Ophthalmology*, **16**, 2041-2048. <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.12.17>
- [29] Kim, B.H., Yu, H.G. and Hong, I.H. (2023) Volumetric Fluid Analysis of Fixed Monthly Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *International Journal of Ophthalmology*, **16**, 909-914. <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.06.12>
- [30] Rocco, M.L., Balzamino, B.O., Esposito, G., Petrella, C., Aloe, L. and Micera, A. (2016) NGF/Anti-VEGF Combined Exposure Protects RCS Retinal Cells and Photoreceptors That Underwent a Local Worsening of Inflammation. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **255**, 567-574. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3567-8>
- [31] Ford, K.M. and D'Amore, P.A. (2012) Molecular Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression in the Retinal Pigment Epithelium. *Molecular Vision*, **18**, 519-527.

- [32] Kurihara, T., Westenskow, P.D. and Friedlander, M. (2014) Hypoxia-Inducible Factor (HIF)/Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in the Retina. In: Ash, J.D., *et al.*, Eds., *Retinal Degenerative Diseases*, Springer, 275-281. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3209-8_35