

基于孟德尔随机化探讨免疫细胞与系统性红斑狼疮的因果关系

陈洋丽*, 叶晨, 许崇彦, 叶露, 王羲芝, 尚国庆, 陈莹#

广西中医药大学附属国际壮医医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年6月8日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘要

目的: 本研究旨在通过严谨的孟德尔随机化(MR)分析框架, 探究多种免疫细胞表型与系统性红斑狼疮(SLE)发病风险的因果关联。基于大规模全基因组关联研究(GWAS)汇总数据, 研究首先筛选出24个强效遗传工具变量(SNPs, F 统计量 = 19.54~3159.29), 并整合逆方差加权法(IVW)、加权中位数法(WM)和MR-Egger回归进行多模型因果推断。通过异质性检验(Cochran's Q)、水平多效性检验(MR-PRESSO/MR-Egger截距)及留一法敏感性分析确保结果可靠性, 最终以IVW法为核心识别出24种与SLE风险显著相关的免疫表型。结果: 18种免疫表型可显著降低SLE风险($OR < 1$), 其中CD3-淋巴细胞比例的保护效应最强(风险降低34.7%, $OR = 0.653$); 6种表型增加风险($OR > 1$), 以CD4+细胞上的CD45表达危害最大(风险增加31.5%, $OR = 1.315$)。关键结果包括: HLA DR+ T细胞($OR = 0.859 \sim 0.908$)、CD25激活型Treg ($OR = 0.923$)等免疫调控表型的保护作用, 以及BAFF-R记忆B细胞($OR = 1.089$)、CD11b髓系细胞($OR = 1.136 \sim 1.148$)等促炎表型的风险效应。结论: 特定免疫细胞表型(如Treg功能标志物、HLA DR表达谱及髓系活化状态)是SLE潜在干预靶点, 为解析免疫机制和开发靶向策略提供因果证据。

关键词

免疫细胞, 系统性红斑狼疮, 孟德尔随机化, 因果关系

Analysis of the Causal Relationship between Immune Cells and Systemic Lupus Erythematosus Based on Mendelian Randomization

Yangli Chen*, Chen Ye, Chongyan Xu, Lu Ye, Yizhi Wang, Guoqing Shang, Ying Chen#

Guangxi University of Chinese Medicine Affiliated International Zhuang Medicine Hospital, Nanning Guangxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈洋丽, 叶晨, 许崇彦, 叶露, 王羲芝, 尚国庆, 陈莹. 基于孟德尔随机化探讨免疫细胞与系统性红斑狼疮的因果关系[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 993-1006. DOI: 10.12677/hjbm.2025.155106

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the causal association between various immune cell phenotypes and the risk of systemic lupus erythematosus (SLE) using a rigorous Mendelian randomization (MR) framework. Leveraging large-scale genome-wide association study (GWAS) summary data, we identified 24 strong genetic instruments (SNPs; F-statistic = 19.54~3159.29). Causal inference was performed by integrating inverse-variance weighted (IVW), weighted median (WM), and MR-Egger regression methods. Robustness was ensured through heterogeneity testing (Cochran's Q), horizontal pleiotropy assessment (MR-PRESSO/MR-Egger intercept), and leave-one-out sensitivity analysis. The IVW method identified 24 immune phenotypes significantly associated with SLE risk. **Results:** The analysis revealed that 18 immune phenotypes significantly decreased SLE risk ($OR < 1$), with the proportion of CD3- lymphocytes exhibiting the strongest protective effect (34.7% risk reduction; $OR = 0.653$). Conversely, 6 phenotypes increased risk ($OR > 1$), with CD45 expression on CD4+ cells showing the greatest hazard (31.5% risk increase; $OR = 1.315$). Key findings included the protective effects of immune regulatory phenotypes such as HLA DR+ T cells ($OR = 0.859\sim0.908$) and activated CD25+ Tregs ($OR = 0.923$), alongside the risk effects of pro-inflammatory phenotypes like BAFF-R+ memory B cells ($OR = 1.089$) and CD11b+ myeloid cells ($OR = 1.136\sim1.148$). **Conclusion:** Specific immune cell phenotypes (e.g., Treg functional markers, HLA DR expression profiles, and myeloid activation states) represent potential intervention targets for SLE. This study provides causal evidence for elucidating underlying immune mechanisms and developing targeted therapeutic strategies.

Keywords

Immune Cells, Systemic Lupus Erythematosus, Mendelian Randomization, Causal Relationship

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

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,可影响皮肤、关节、肾脏、心脏、肺部和神经系统等多器官系统,严重时, SLE 可导致肾功能衰竭、心血管疾病和神经系统损伤,对患者的生活质量造成严重影响[1]。作为机体免疫防御的核心执行者,免疫细胞通过免疫监视、炎症调控等功能维持生理稳态,其功能失衡不仅与感染和肿瘤相关,更是自身免疫性疾病发生发展的关键机制。国内外研究现状显示,多种工程化 T 细胞疗法已获批用于治疗多种疾病,临床前和临床研究正在测试多种策略以修改免疫细胞的命运和功能[2]。在 SLE 治疗中,免疫细胞疗法可调节免疫系统,减少自身抗体产生,缓解病情。若在 SLE 等自身免疫性疾病中,免疫细胞功能异常,会导致免疫系统攻击自身组织,引发慢性炎症和组织损伤。因此,研究免疫细胞与系统性红斑狼疮之间的关系,不仅有助于揭示疾病的发病机制,还为开发新的治疗方法提供了潜在的靶点。同时,通过工程化免疫细胞疗法,可以调节免疫系统的功能,降低自身抗体的产生,减轻炎症和组织损伤,为个体化治疗和精准医疗提供科学依据,改善患者的预后和生活质量。

2. 背景

2.1. 免疫细胞的复杂性与多样性

免疫细胞系统呈现出高度异质性和功能复杂性，其组成涵盖淋巴细胞亚群(如 T/B 淋巴细胞)、固有免疫细胞(如巨噬细胞)等多种效应细胞类型。这些细胞通过精密的分工协作执行特异性免疫功能，包括免疫稳态维持和病原体清除等重要生理过程[3]。值得注意的是，免疫细胞的功能调控网络涉及多维度因素：一方面受遗传背景中关键基因的分子调控机制影响，另一方面与微环境信号及外界暴露因素产生动态互动。这种多层次的调控体系导致显著的个体化功能表型差异，进而通过改变药物代谢通路活性或免疫应答阈值，最终影响临床治疗反应的异质性。

2.2. 系统性红斑狼疮的流行病学特征以及所引发的社会问题

系统性红斑狼疮(SLE)发病呈现突出的人群异质性和环境交互性，是多因素(遗传、免疫紊乱、环境诱因如感染)复杂互作的结果[4]。该病存在鲜明的性别和年龄倾向，育龄期女性(16~40 岁为高峰)发病率远高于男性[5]。值得注意的是，发展中国家的真实疾病负担常因医疗资源有限而被低估[6]。SLE 引发的社会问题复杂而严峻。比如，迁延反复的病程与多样并发症需长期免疫抑制治疗，带来沉重的经济负担；疾病活动期导致劳动能力丧失，加剧社会经济损失；显性皮肤损害等症状易引发歧视，患者抑郁症发病率较普通人群高。因此，深入研究 SLE 的免疫调控机制，对于开发分层诊疗策略、缓解其多维公共卫生负担至关重要。

2.3. 孟德尔随机化的研究方法

本研究采用孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)方法，以遗传变异作为工具变量，解析免疫细胞表型与系统性红斑狼疮(SLE)发病风险间的因果关联。通过整合全基因组关联研究(GWAS)的遗传数据，筛选与 731 种免疫细胞特征显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量，系统评估免疫细胞动态变化对 SLE 的因果效应。研究结果可为靶向免疫微环境的精准干预策略提供遗传流行病学证据，并为 SLE 的个体化免疫治疗靶点筛选提供理论依据。

3. 研究资料与方法

3.1. 研究设计

本研究运用双样本单向孟德尔随机化(MR)方法，深入探究免疫细胞表型与系统性红斑狼疮(SLE)之间的因果关系。通过这种先进的遗传流行病学方法，我们能够有效减少混杂因素和反向因果关系对研究结果的影响。研究的目的是利用遗传信息作为工具变量，评估免疫细胞特征与 SLE 风险之间的潜在因果联系。这种因果推断有助于更准确地理解免疫细胞在 SLE 发病机制中的作用，为疾病的治疗和预防策略提供科学依据。

3.2. 数据来源

本研究基于撒丁岛 GWAS 队列的 3757 名个体基因组数据，通过双平台流式细胞术系统量化 731 种免疫细胞表型，涵盖细胞比例(特定亚群占淋巴单核细胞总数百分比)、绝对计数(每微升血液中细胞数量)及荧光强度(表面标志物 MFI 值)三大维度，同时整合反应性特征(RC)、活化参数(AC)和代谢潜能(MP)等多模态指标。检测体系采用两种标准化流式细胞仪，实现对免疫细胞组成异质性、数量动态及功能状态(如抗原表达水平)的系统性表征。

系统性红斑狼疮研究使用了 Biobank Japan 的 179,000 个体基因组和 220 种深度表型数据，结合病史

和电子病历文本挖掘。通过 220 个深度表型的全基因组关联研究(GWAS), 与 UK Biobank 和 FinnGene 的数据联合分析, (ntotal = 628,000)的荟萃分析确定了约 5000 个新位点, 这提高了人类特征基因组图谱的分辨率。这个图谱阐明了由主要组织相容性复合体位点所代表的多效性的景观, 我们在那里进行了 HLA 精细定位。这项研究为深入理解系统性红斑狼疮提供了详实而综合的基因组数据分析[7]。通过 GWASCatalog (ebi.ac.uk)网站分别获得免疫细胞和系统性红斑狼疮的数据, 鉴于本研究基于已公开发表的全基因组关联研究(GWAS)数据, 故无需进行伦理审批或取得知情同意。

3.3. 工具变量的选取

本研究基于全基因组关联研究(GWAS)筛选免疫细胞表型相关工具变量: 选取与暴露显著相关的 SNP (显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$), 针对部分表型调整阈值至 5×10^{-6} 以增加工具变量数量; 采用连锁不平衡(LD)聚类($r^2 < 0.001$, 窗口 10,000 kb), 确保变量独立性; 计算 F 统计量($F > 10$), 剔除弱工具变量[8]; 通过 GWAS 数据库验证 SNP 效应稳定性, 统一暴露于结局数据中的等位基因方向; 最终筛选的工具变量满足 MR 核心假设(强相关、独立性、排他性), 确保因果推断的稳健性。

3.4. 两样本孟德尔随机化的基本假设

基于孟德尔随机化的免疫细胞与系统性红斑狼疮因果关联研究, 本研究以 731 种免疫细胞特征 (GWAS 数据库编号 GCST0001391-GCST90018917)为暴露因素, 筛选与免疫细胞显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量(IVs), 系统性红斑狼疮(SLE)为结局因素, 开展双样本孟德尔随机化(MR)分析。通过以下步骤确保因果推断的可靠性: 1) 工具变量筛选: 选取与免疫细胞表型强相关($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNPs 作为 IVs, 满足“IV-暴露”强关联假设; 2) 核心假设验证: a) IVs 与暴露因素具有显著的相关性; b) IVs 仅通过免疫细胞影响 SLE, 排除直接关联; c) IVs 与 SLE 相关混杂因素无遗传关联[9]; 3) 统计检验: 采用逆方差加权法(IVW)为主分析, 辅以 MR-Egger、加权中位数法(WM), 并通过异质性检验(Cochran's Q)、水平多效性检验(MR-PRESSO)验证结果稳健性[10]; 4) 敏感性分析: 计算 F 统计量($F > 10$)规避弱工具偏倚, 确保因果效应估计的可靠性[11]。

3.5. 研究与探讨

本研究探讨免疫细胞与系统性红斑狼疮发生风险的遗传相关性与因果关联, 分析框架见图 1 遗传相关分析包括连锁不平衡得分回归分析和基因组结构方程建模, 因果关联分析包括单变量 MR 分析和变量 MR 分析。

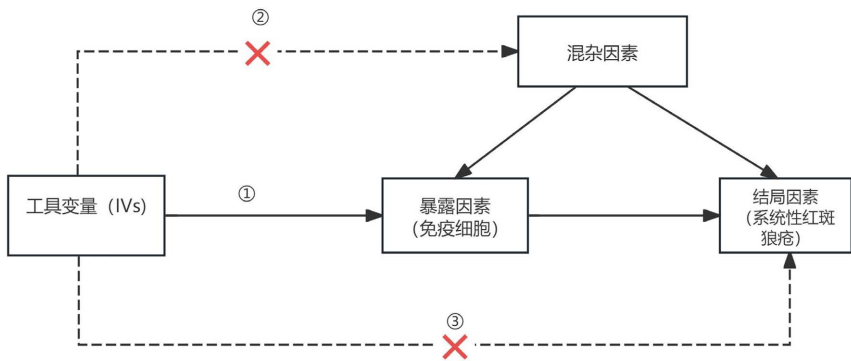
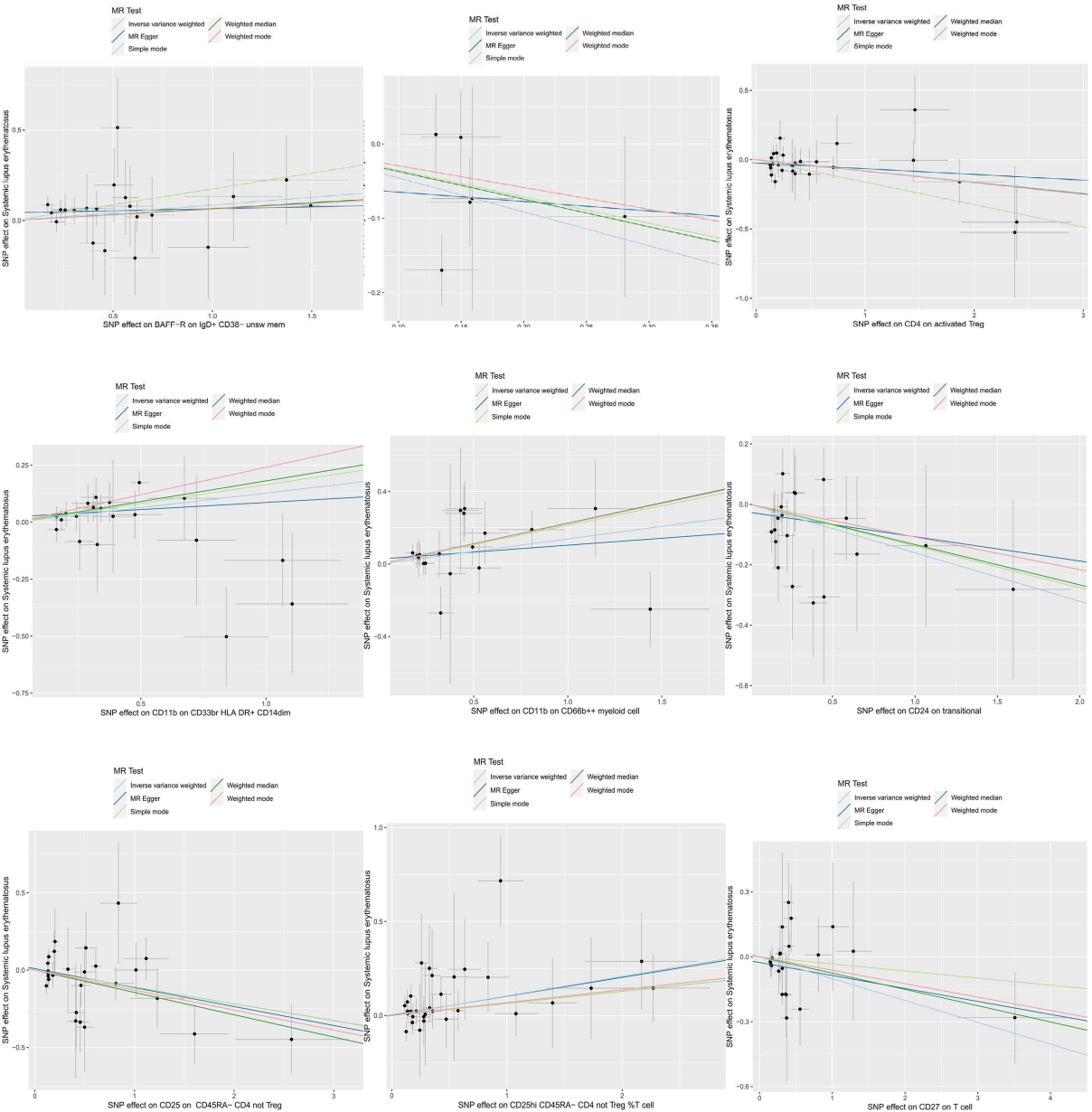
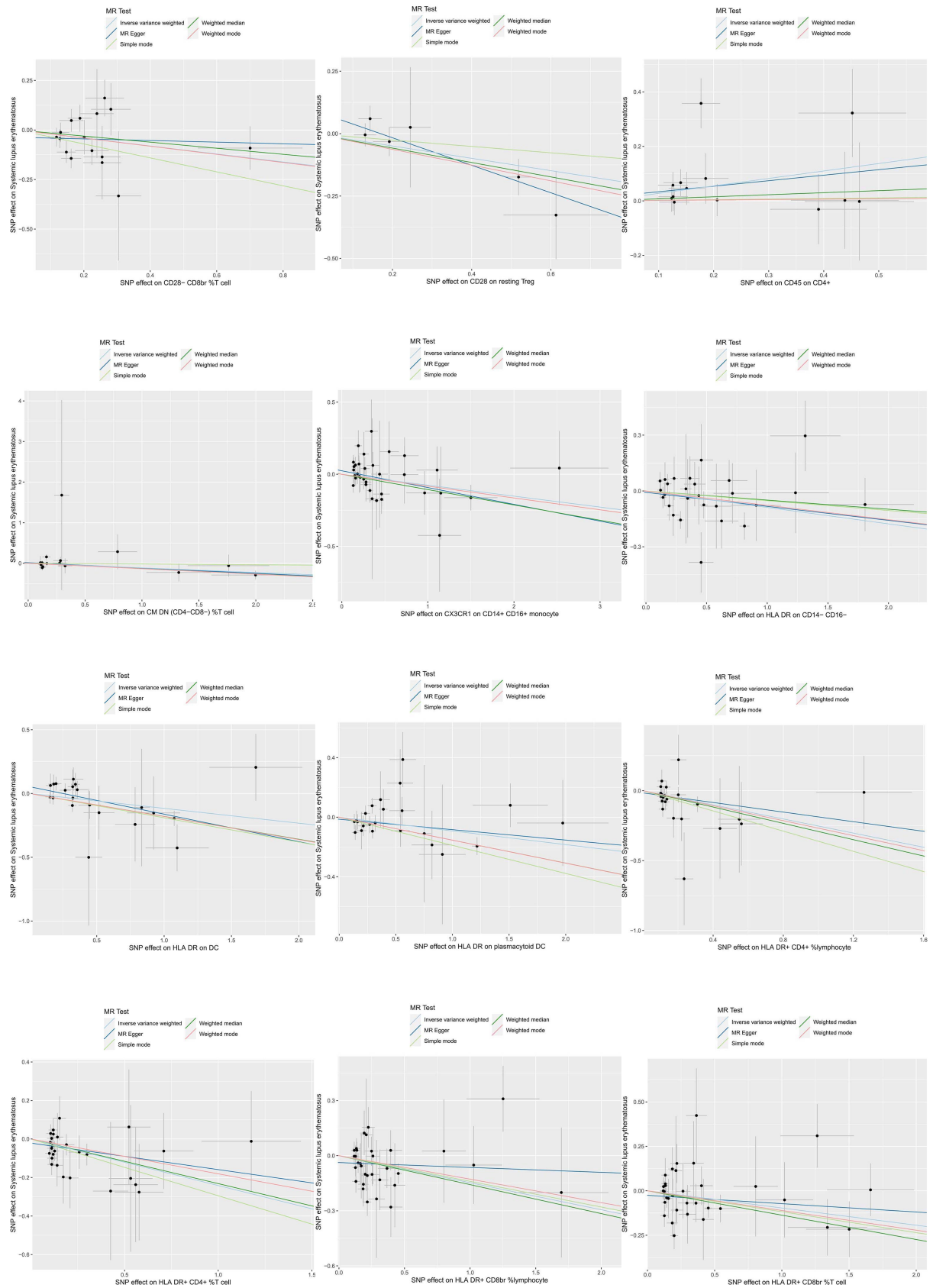


Figure 1. Major overview of the study design and assumptions of the Mendelian randomisation design
图 1. 研究设计概述和孟德尔随机化设计的假设

4. 统计分析

本研究统计分析流程严格遵循工具变量法的核心要求，具体包括四个关键环节：1) 遗传工具变量的筛选与验证；2) 多模型孟德尔随机化(MR)分析；3) 异质性与水平多效性检验；4) 多重敏感性分析。该框架设计旨在保障因果效应估计的可靠性，并对暴露-结局的因果关联进行多维验证。在遗传工具变量的筛选阶段，我们基于 GWAS 汇总数据，首先筛选与暴露因素显著相关的 SNP 位点(筛选阈值 $P < 5 \times 10^{-6}$)，此严格标准可有效控制弱工具变量偏倚。随后通过 F 统计量评估工具变量强度： $F = [R^2/(1-R^2)] \times [(N-K-1)/K]$ ，式中 N 为暴露样本量，K 为入选 SNP 数量[12]。本研究所有 SNP 的 F 值均高于经验阈值 10 (区间 19.54~3159.29)，证明所选工具变量具有充足解释力。最终纳入的 24 个独立 SNP 作为核心工具变量，其与暴露因素的空间关联特征如图 2 所示。





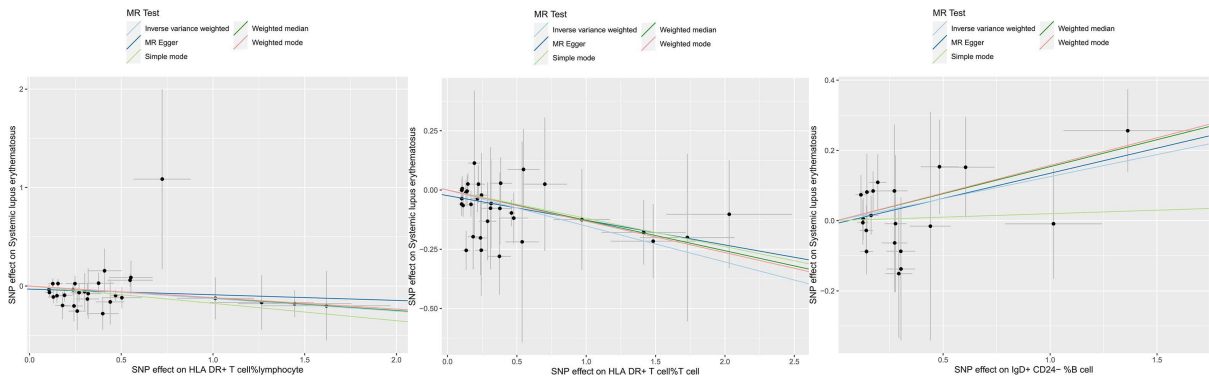
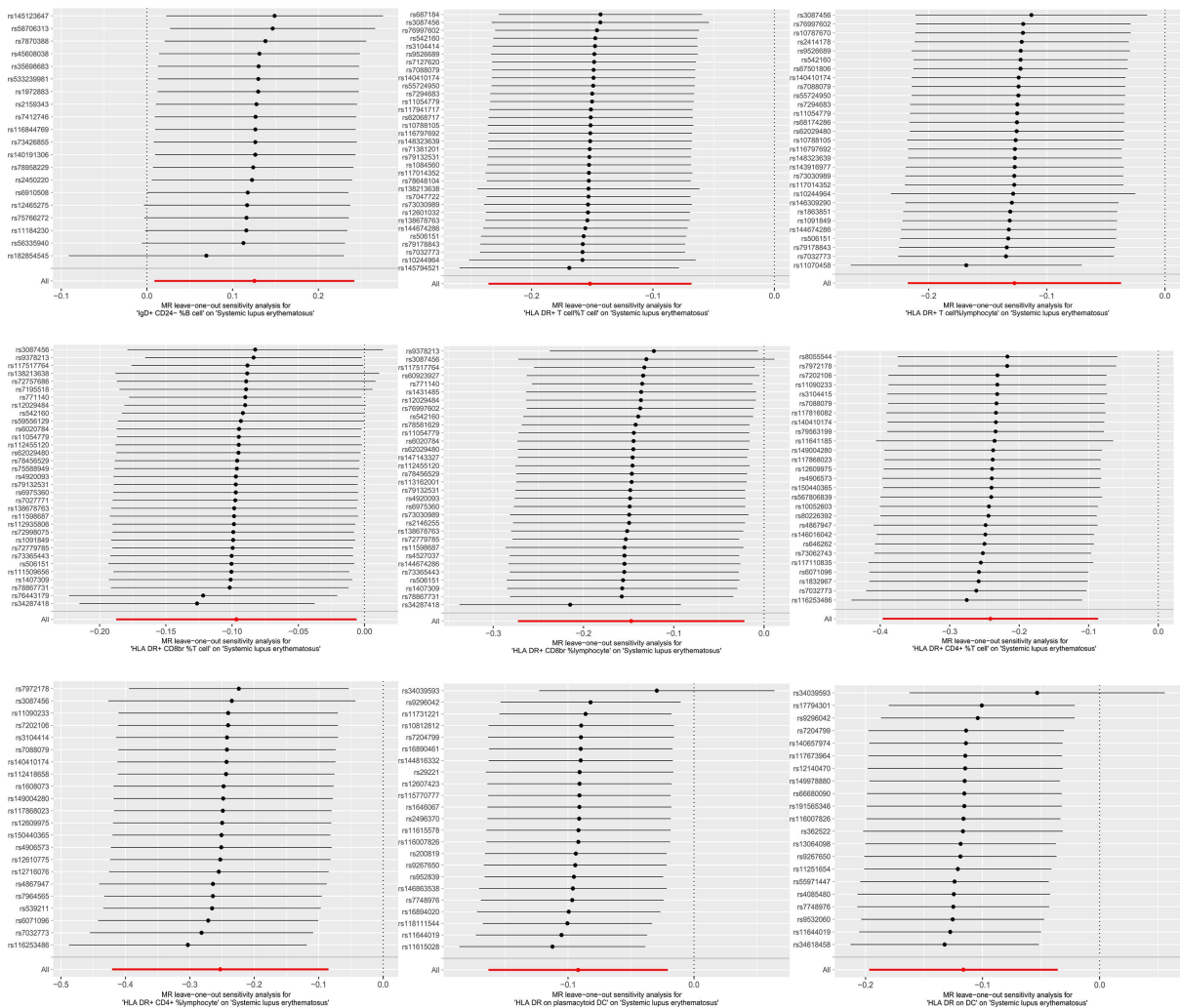


Figure 2. Scatter plot of immune cell phenotypes and Mendelian randomisation (MR) analyses for systemic lupus erythematosus (SLE)

图 2. 免疫细胞表型和系统性红斑狼疮孟德尔随机化(MR)分析的散点图

在方法学选择上,本研究整合逆方差加权法(IVW)、加权中位数法(WM)和 MR-Egger 回归三种互补模型,通过模型间结果的一致性验证因果推断的稳健性[13]。同时采用 Cochran's Q 检验评估遗传变异间的异质性,当 Q 检验 P 值 > 0.05 时表明遗传变异间不存在显著异质性[14]。核心方法为 IVW 法,其在



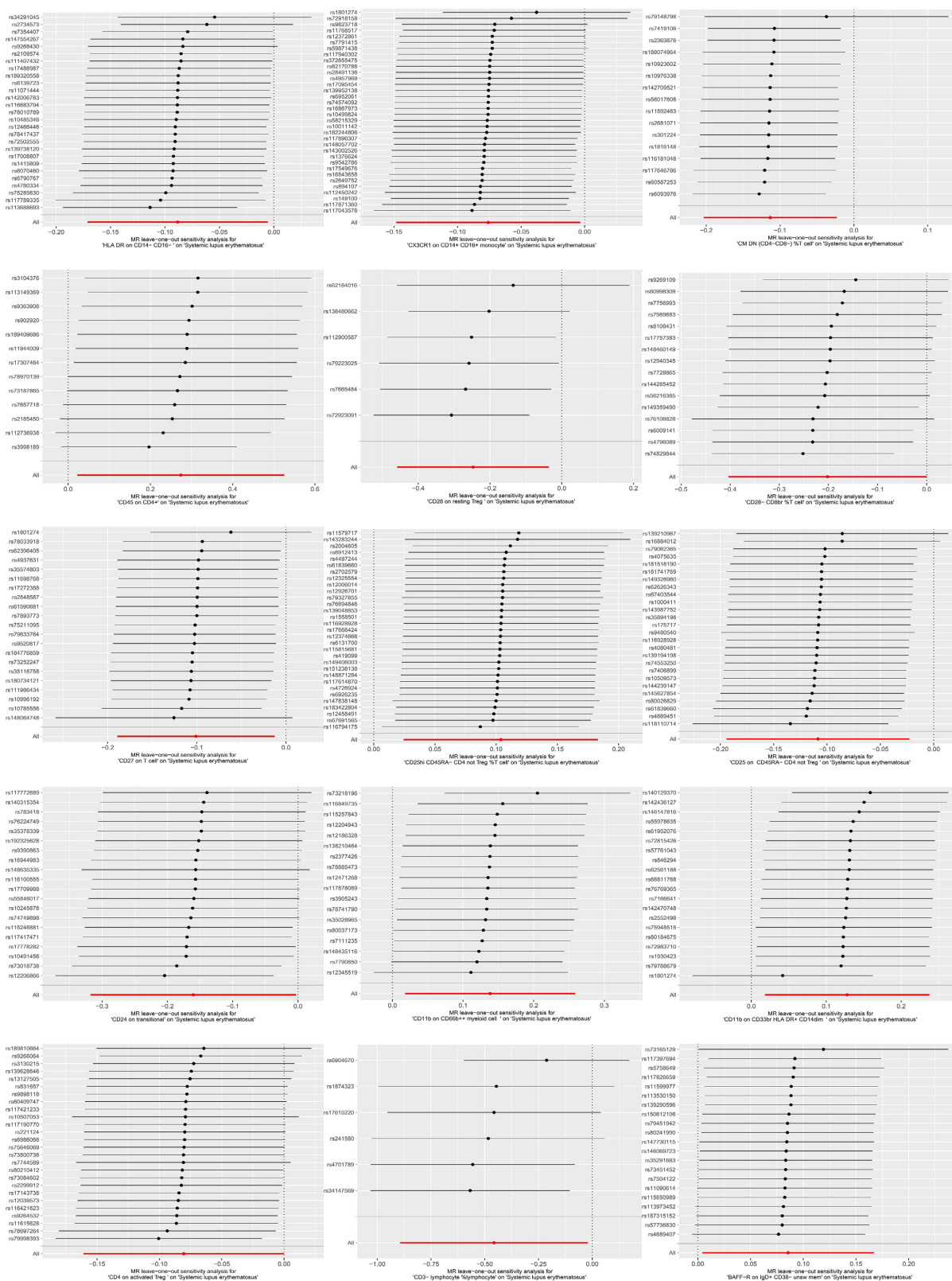
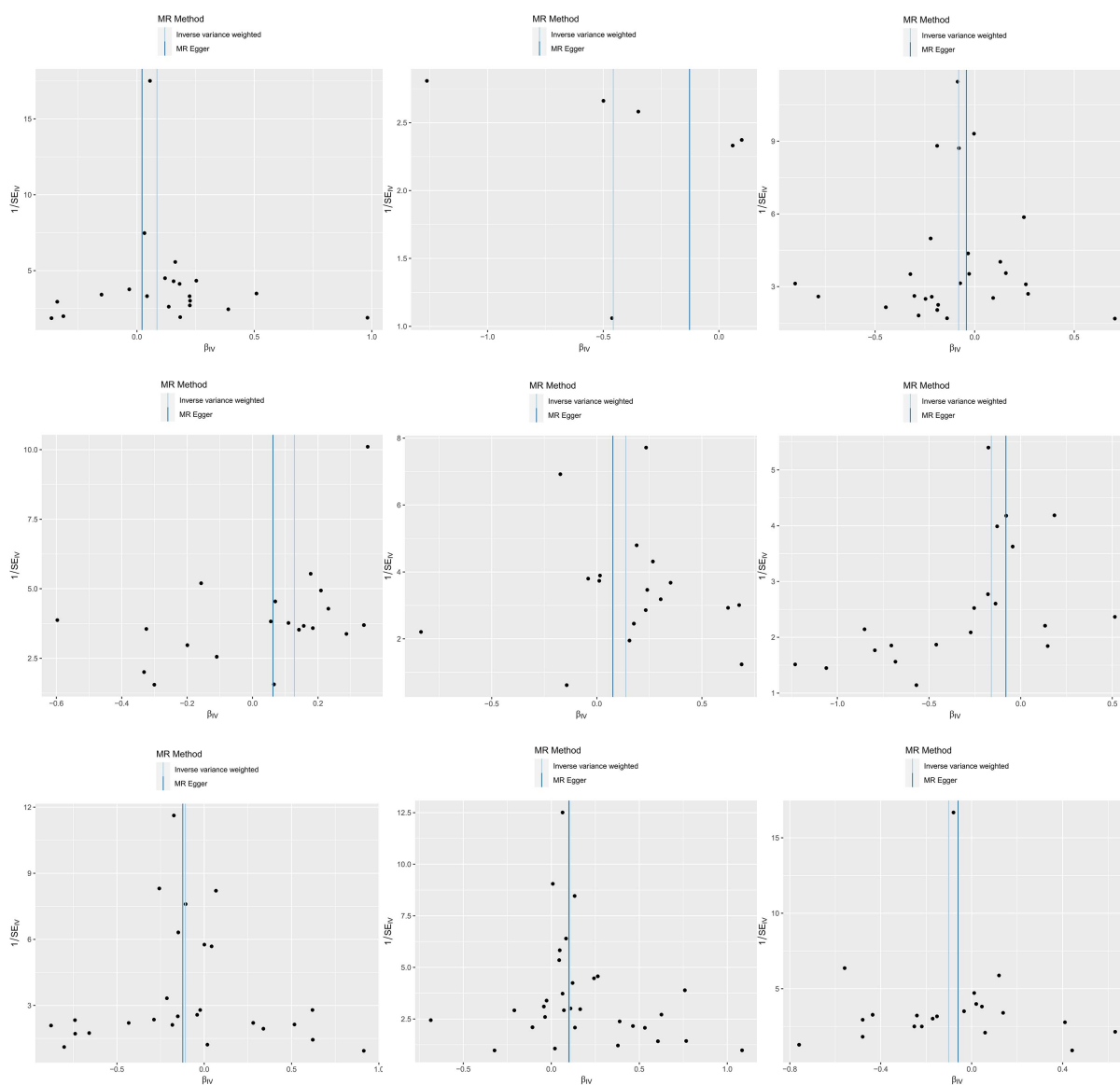


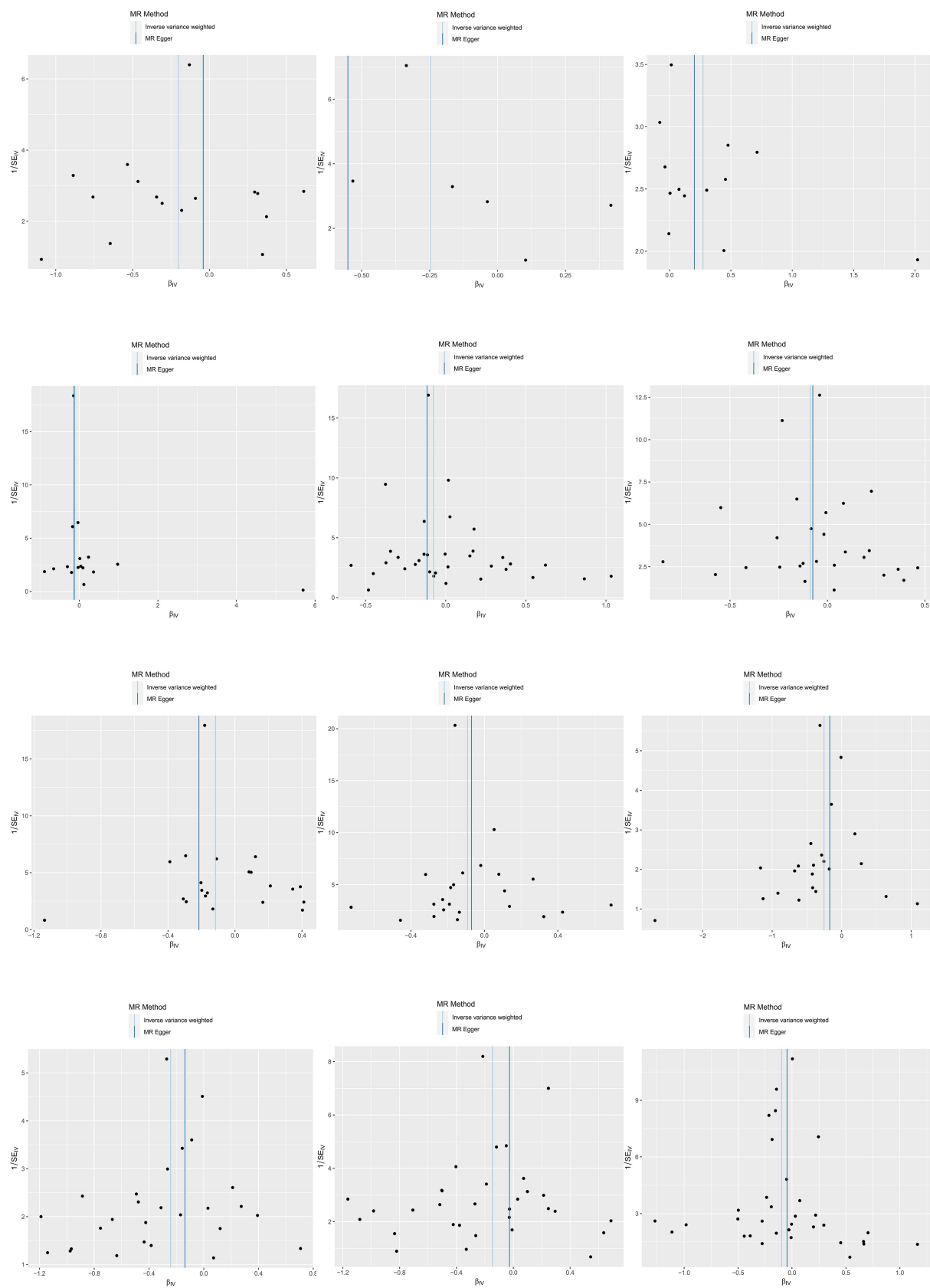
Figure 3. Forest plot of leave-one-out (Loo) sensitivity analysis for Mendelian randomisation (MR) of immune cell phenotypes and systemic lupus erythematosus (SLE)

图 3. 免疫细胞表型和系统性红斑狼疮孟德尔随机化(MR)“留一法”分析结果森林图

满足“所有工具变量有效且无水平多效性”的前提下,通过加权整合各工具变量效应值,提供高统计效能的因果效应估计。暴露变量的连续效应以 β 系数和95% CI呈现,二分类结局变量以OR和95% CI表示,显著性水平设为 $\alpha = 0.05$ 。为评估结果可靠性,进行了严格检验:1) 异质性检验:采用Cochran's Q检验评估遗传变异间的异质性,所有Q检验P值 > 0.05 ,表明不存在显著异质性。2) 水平多效性检验:运用MR-PRESSO及MR-Egger回归截距项检验识别潜在多效性变异。MR-Egger回归截距项分析显示所有P值均 > 0.05 (图3),证实工具变量不存在通过暴露外途径影响结局的偏倚,支具变量有效性。3) 敏感性分析:通过留一法敏感性分析排除单个SNP的过度影响。此外,绘制了漏斗图直观展示因果效应分布,显示基本对称且无明显偏倚(图4),进一步支持结果的稳健性。

该分析框架通过方法学三角验证(IVW/WM/MR Egger)与统计检验(异质性/多效性)的双重保障,显著提升了因果推断结论的可靠性。各项检验均未显示显著异质性或多效性偏倚,进一步支持了因果推断的可靠性和结论的鲁棒性。所有统计分析在R和R Studio环境下完成,主要使用了“TwoSampleMR”和“MRPRESSO”等R包。





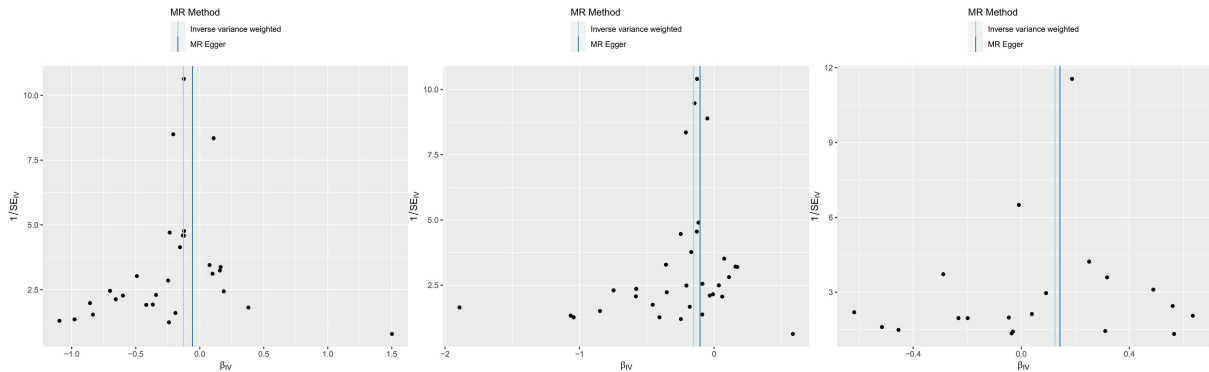


Figure 4. Funnel plot for Mendelian randomisation (MR) analysis of immune cell phenotypes and systemic lupus erythematosus (SLE)

图 4. 免疫细胞表型和系统性红斑狼疮孟德尔随机化(MR)分析的漏斗图

最后以 IVW 法作为主要分析方法, 检测到了 $OR < 1$ 的 18 种免疫表型可以降低系统性红斑狼疮风险, 分别是: CD24 on transitional ($OR = 0.852$, 95% CI: 0.728~0.997, $P = 0.046$)、CD25 on CD45RA- CD4 not Treg ($OR = 0.897$, 95% CI: 0.824~0.977, $P = 0.013$)、CD27 on T cell ($OR = 0.904$, 95% CI: 0.828~0.987, $P = 0.025$)、CD28- CD8br %T cell ($OR = 0.817$, 95% CI: 0.688~1.000, $P = 0.050$)、CD28 on resting Treg ($OR = 0.781$, 95% CI: 0.632~0.965, $P = 0.022$)、CD3- lymphocyte %lymphocyte ($OR = 0.653$, 95% CI: 0.469~0.980, $P = 0.040$)、CD4 on activated Treg ($OR = 0.923$, 95% CI: 0.831~1.000, $P = 0.045$)、CM DN (CD4-CD8-) %T cell ($OR = 0.893$, 95% CI: 0.816~0.977, $P = 0.014$)、CX3CR1 on CD14+ CD16+ monocyte ($OR = 0.927$, 95% CI: 0.862~0.997, $P = 0.040$)、HLA DR on CD14- CD16- ($OR = 0.915$, 95% CI: 0.843~0.985, $P = 0.037$)、HLA DR on DC ($OR = 0.890$, 95% CI: 0.821~0.985, $P = 0.005$)、HLA DR on plasmacytoid DC ($OR = 0.912$, 95% CI: 0.849~0.979, $P = 0.011$)、HLA DR+ CD4+ %lymphocyte ($OR = 0.777$, 95% CI: 0.657~0.919, $P = 0.003$)、HLA DR+ CD4+ %T cell ($OR = 0.785$, 95% CI: 0.673~0.917, $P = 0.002$)、HLA DR+ CD8br %lymphocyte ($OR = 0.863$, 95% CI: 0.761~0.978, $P = 0.021$)、HLA DR+ CD8br %T cell ($OR = 0.908$, 95% CI: 0.829~0.994, $P = 0.037$)、HLA DR+ T cell %lymphocyte ($OR = 0.880$, 95% CI: 0.804~0.964, $P = 0.006$)、HLA DR+ T cell %T cell ($OR = 0.859$, 95% CI: 0.700~0.934, $P < 0.001$)。其患病风险增加的概率分别是: 14.8%、10.3%、9.6%、18.3%、21.9%、34.7%、7.7%、10.7%、7.3%、8.5%、11.0%、8.8%、22.3%、21.5%、13.7%、9.2%、12.0%、14.1%。

$OR > 1$ 的 6 种免疫表型增加系统性红斑狼疮风险, 分别是: BAFF-R on IgD+ CD38- unsw mem ($OR = 1.089$, 95% CI: 1.004~1.182, $P = 0.039$)、CD11b on CD33br HLA DR+ CD14dim ($OR = 1.136$, 95% CI: 1.018~1.289, $P = 0.023$)、CD11b on CD66b++ myeloid cell ($OR = 1.148$, 95% CI: 1.018~1.295, $P = 0.024$)、CD25hi CD45RA- CD4 not Treg %T cell ($OR = 1.109$, 95% CI: 1.025~1.201, $P = 0.010$)、CD45 on CD4+ ($OR = 1.315$, 95% CI: 1.023~1.691, $P = 0.033$)、IgD+ CD24- %B cell ($OR = 1.134$, 95% CI: 1.009~1.274, $P = 0.035$)。其患病风险增加的概率分别是: 8.9%、13.6%、14.8%、10.9%、31.5%、13.4%。其中最大风险增加: CD45 on CD4+ (+31.5%), 最大风险降低: CD3 lymphocyte %lymphocyte (-34.7%), 所有结果均基于 IVW 方法, P 值 < 0.05 具有统计学意义, 孟德尔随机化结果(见图 5)。这些结果提示了这些免疫表型对药物依赖的不同影响, 为深入理解免疫系统与系统性红斑狼疮之间的关系提供了重要线索。

5. 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫性疾病, 其发病机制涉及遗传、环境和免疫因素的相互

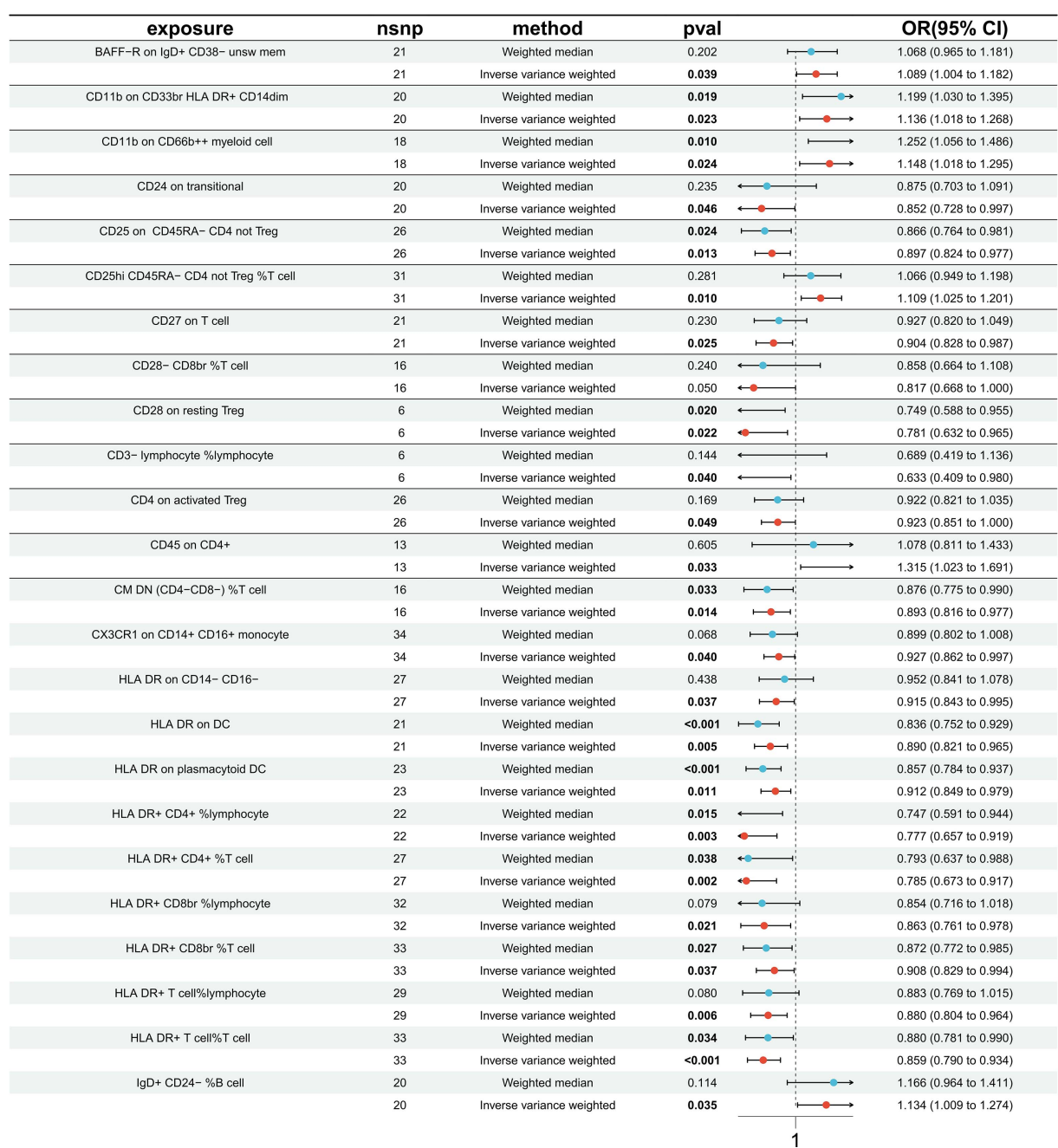


Figure 5. Forest plot presenting results from the Mendelian randomisation (MR) analysis of immune cell phenotypes and systemic lupus erythematosus (SLE)

图 5. 免疫细胞表型与系统性红斑狼疮孟德尔随机化(MR)分析结果森林图

作用[15]。免疫细胞在 SLE 的发生与发展中扮演着关键角色，它们通过调节免疫反应和炎症过程影响疾病的进程[16]。本研究通过孟德尔随机化方法，探讨了 24 种免疫细胞表型与 SLE 之间的因果关系，发现其中 18 种免疫表型与 SLE 风险降低相关，而 6 种免疫表型与 SLE 风险增加相关。这些发现表明，特定的免疫细胞表型可能通过影响免疫细胞的功能和炎症反应，进而参与 SLE 的发病机制。在探讨免疫细胞与系统性红斑狼疮(SLE)之间的复杂关系时，必须考虑到多效性的问题，即遗传工具变量可能通过多暴露

以外的途径影响结局。多效性的存在可能影响孟德尔随机化(MR)分析结果的准确性,因此需要进行细致的多效性分析以确保结果的稳健性。其中,HLA-DR 通路异常活化是核心风险机制:HLA DR+ CD4+ %T 细胞(OR = 0.785, P = 0.002)和 HLA DR+ CD8br %T 细胞(OR = 0.908, P = 0.037)的保护效应,印证了 MHC-II 类分子过度表达驱动自身抗原提呈的经典理论[17][18]。然而,需要进一步分析这些免疫细胞类型是否通过其他途径影响 SLE 风险,例如通过调节其他免疫细胞的功能或直接作用于靶器官。而 Treg 细胞功能失调表现为 CD28 on resting Treg (OR = 0.781, P = 0.022)和 CD4 on activated Treg (OR = 0.923, P = 0.045)的显著保护作用,提示 Treg 免疫抑制功能缺陷可促进自身免疫耐受崩溃[19][20]。未来的研究需要探讨 Treg 细胞功能失调是否通过其他免疫途径加剧 SLE,例如影响 B 细胞活化或髓系细胞的炎症浸润。此外, B 细胞异常活化亦被证实为独立风险因素:BAFF-R on IgD+ CD38- unsw mem (OR = 1.089, P = 0.039)的风险效应与 BAFF/APRIL 通路过度激活的病理模型一致,为贝利尤单抗等靶向治疗提供机制支持[21]。研究应进一步分析 B 细胞活化是否通过其他机制影响 SLE 风险,如通过影响髓系细胞的行为。而髓系细胞炎症浸润的关键标志物 CD11b (OR = 1.136~1.148, P < 0.025)在 CD66b++髓系细胞和 CD14dim 单核细胞上的风险关联,进一步阐明先天免疫系统在 SLE 器官损伤中的推动作用[22]。未来的研究应考虑髓系细胞是否通过其他途径促进 SLE,例如通过调节炎症反应或直接作用于靶器官。

为了更全面地分析这些免疫细胞类型与 SLE 之间的因果关系并探讨潜在的多效性通路对研究结果的影响,可以考虑使用其他 MR 方法,例如多变量 MR,以进一步控制混杂因素。这种方法可以帮助识别和控制由遗传变异引起的多效性偏倚,从而提高因果推断的准确性。通过这些细致的分析,我们可以更深入地理解免疫系统在 SLE 中的作用机制,并为开发新的治疗策略提供科学依据。

本研究的优势在于:突破传统观察性研究的混杂偏倚限制,首次通过遗传工具变量(F 值 19.54~3159.29)建立免疫表型与 SLE 的因果链条,如发现 CD3- lymphocyte %lymphocyte (OR = 0.653, P = 0.040)具有最强保护效应(降低 34.7%风险),该靶点尚未被现有药物开发关注。通过 IVW/WM/MR-Egger 三角验证、MR-PRESSO 多效性校正(截距项 P > 0.05)及留一法敏感性分析,确保 CD45 on CD4+ (OR = 1.315, P = 0.033)等高风险靶点的结果稳健性。首次报道 CX3CR1 on CD14+ CD16+单核细胞(OR = 0.927, P = 0.040)等新型趋化因子受体靶点,为亚群特异性干预提供新方向。

尽管本研究提供了免疫细胞与系统性红斑狼疮(SLE)之间关系的初步见解,但也存在一些局限性。首先,由于现有条件限制,本研究未能包含体外细胞实验或动物模型实验,这限制了我们提供更直接的生物学机制证据的能力。缺乏这些实验数据可能影响我们对免疫细胞在 SLE 中作用机制的深入理解。其次,本研究主要基于欧洲人群的遗传数据,可能存在种族差异,限制了结果的普遍适用性,即使采用了严格的工具变量筛选和敏感性分析,但仍不能完全排除水平多效性的潜在影响。此外,本研究未能涵盖所有可能与 SLE 相关的免疫细胞类型和亚群,未来的研究需要进一步扩大样本范围和免疫细胞表型的多样性。因此,未来的研究应进一步探索免疫细胞在 SLE 中的具体作用机制,包括它们如何通过调节免疫反应和炎症过程影响疾病的发生和发展。此外,未来的研究应考虑不同种族和人群的遗传背景,以提高研究结果的普遍适用性。同时,需要通过实验验证和干预试验来进一步验证本研究的发现,并探索免疫细胞作为 SLE 治疗靶点的潜力。通过这些努力,可以为 SLE 的预防和治疗提供新的策略和方法。

参考文献

- [1] Yu, H., Nagafuchi, Y. and Fujio, K. (2021) Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, **11**, Article No. 928. <https://doi.org/10.3390/biom11070928>
- [2] Irvine, D.J., Maus, M.V., Mooney, D.J. and Wong, W.W. (2022) The Future of Engineered Immune Cell Therapies. *Science*, **378**, 853-858. <https://doi.org/10.1126/science.abq6990>
- [3] Pulendran, B. and Davis, M.M. (2020) The Science and Medicine of Human Immunology. *Science*, **369**, eaay4014.

- <https://doi.org/10.1126/science.aay4014>
- [4] Siegel, C.H. and Sammaritano, L.R. (2024) Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*, **331**, 1480-1491. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2315>
- [5] 于奕奕, 胡佳琪, 靳正逸, 孔瑞娜, 高洁. 通用型 CAR-NK 细胞治疗系统性红斑狼疮的应用与展望[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(10): 1199-1204.
- [6] 张郭, 汪振星, 孙家明. 人脂肪来源干细胞的免疫调控及其临床应用[J]. 现代免疫学, 2022, 42(5): 427-433+440.
- [7] Sakaue, S., Kanai, M., Tanigawa, Y., Karjalainen, J., Kurki, M., Koshiba, 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>
- [8] Freuer, D., Meisinger, C. and Linseisen, J. (2021) Causal Relationship between Dietary Macronutrient Composition and Anthropometric Measures: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Clinical Nutrition*, **40**, 4120-4131. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.047>
- [9] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ (Clinical Research ed.)*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [10] Ding, M., Zhang, Z., Chen, Z., Song, J., Wang, B. and Jin, F. (2023) Association between Periodontitis and Breast Cancer: Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Clinical Oral Investigations*, **27**, 2843-2849. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04874-x>
- [11] Pierce, B.L., Ahsan, H. and VanderWeele, T.J. (2010) Power and Instrument Strength Requirements for Mendelian Randomization Studies Using Multiple Genetic Variants. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 740-752. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq151>
- [12] 朱凯, 刘宛欣, 罗昊冰, 冯圣一, 王秋根. 血浆蛋白与骨质疏松症的关系及潜在治疗靶点: 基于国际 UK Biobank 数据库信息[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(18): 3948-3960.
- [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] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [15] Zucchi, D., Silvagni, E., Elefante, E., Signorini, V., Cardelli, C., Trentin, F., *et al.* (2023) Systemic Lupus Erythematosus: One Year in Review 2023. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **41**, 997-1008. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8>
- [16] Accapezzato, D., Caccavale, R., Paroli, M.P., Gioia, C., Nguyen, B.L., Spadea, L., *et al.* (2023) Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6578. <https://doi.org/10.3390/ijms24076578>
- [17] Tippalagama, R., Singhanian, A., Dubelko, P., Lindestam Arlehamn, C.S., Crinklaw, A., Pomaznoy, M., *et al.* (2021) HLA-DR Marks Recently Divided Antigen-Specific Effector CD4 T Cells in Active Tuberculosis Patients. *The Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **207**, 523-533. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100011>
- [18] Axelrod, M.L., Cook, R.S., Johnson, D.B. and Balko, J.M. (2019) Biological Consequences of MHC-II Expression by Tumor Cells in Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2392-2402. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3200>
- [19] Bednar, K.J., Lee, J.H. and Ort, T. (2022) Tregs in Autoimmunity: Insights into Intrinsic Brake Mechanism Driving Pathogenesis and Immune Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 932485. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932485>
- [20] Chavele, K. and Ehrenstein, M.R. (2011) Regulatory T-Cells in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *FEBS Letters*, **585**, 3603-3610. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.07.043>
- [21] Álvarez Gómez, J.A., Salazar-Camarena, D.C., Román-Fernández, I.V., Ortiz-Lazareno, P.C., Cruz, A., Muñoz-Valle, J.F., *et al.* (2023) BAFF System Expression in Double Negative 2, Activated Naïve and Activated Memory B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1235937. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1235937>
- [22] Quan, W., Qin, Y., Li, J., Wang, L., Song, J., Xu, J., *et al.* (2024) Causal Role of Myeloid Cells in Parkinson's Disease: Mendelian Randomization Study. *Inflammation Research*, **73**, 809-818. <https://doi.org/10.1007/s00011-024-01867-8>