

免疫细胞介导的皮炎与肺癌之间的因果关系：一项中介孟德尔随机化研究

吴学婷*, 帅宗文#

安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

目的: 通过双向两样本MR方法探讨皮炎(Dermatomyositis, DM)、免疫细胞与肺癌(Lung cancer, LC)之间的因果关系, 验证免疫细胞在其中起到的中介作用。方法: 使用双向双样本孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)法分析DM与LC及其各种亚型的因果关系, 通过两步法MR探讨免疫细胞在DM与LC及各种亚型之间是否起到中介作用。使用MR-Egger截距法和MR-PRESSO法检查有无水平多效性, Cochran's Q检查有无异质性。结果: 根据MR分析结果, DM会增加患小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)和肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD)的风险。38种免疫细胞表型与LC密切相关。其中, 效应记忆CD8+ T细胞在CD8+ T细胞中所占的百分比、静息CD4调节性T细胞上CD25的表达水平、IgD-CD38+ B细胞的绝对计数、效应记忆CD8+ T细胞在T细胞中所占的百分比, 以及CD33+ HLA-DR+ CD14低表达细胞上CD45的表达水平, 都参与介导了DM与LUAD以及小细胞肺癌SCLC之间的因果关系。结论: 我们的研究结果表明, DM患者并发LUAD和SCLC发生风险将显著增加。此外, 我们发现五种免疫细胞性状(效应记忆CD8+ T细胞在CD8+ T细胞中所占的百分比、静息CD4调节性T细胞上CD25的表达水平、IgD-CD38+ B细胞的绝对计数、效应记忆CD8+ T细胞在T细胞中所占的百分比, 以及CD33+ HLA-DR+ CD14低表达细胞上CD45的表达水平)在DM患者并发LC中的发病过程中起到重要作用。针对这些免疫细胞性状的深入研究将进一步明确DM导致LC风险升高的病理生理机制。

关键词

孟德尔随机化(MR), 皮炎(DM), 肺癌(LC), 小细胞肺癌(SCLC), 肺腺癌(LUAD), 肺鳞状细胞癌(LUSC), 免疫细胞

*第一作者。

#通讯作者。

The Causal Relationship between Dermatomyositis and Lung Cancer Mediated by Immune Cells: A Mendelian Randomization Study with Mediation Analysis

Xueting Wu*, Zongwen Shuai#

Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

Objective: To explore the causal relationships among dermatomyositis (DM), immune cells, and lung cancer (LC) through the bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) method, and to verify the mediating role of immune cells in this process. **Methods:** The bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) method was used to analyze the causal relationships between DM and LC as well as its various subtypes. The two-step MR method was applied to explore whether immune cells played a mediating role between DM and LC and its various subtypes. The MR-Egger intercept method and the MR-PRESSO method were used to check for horizontal pleiotropy, and Cochran's Q test was used to check for heterogeneity. **Results:** According to the results of the MR analysis, DM increases the risk of developing small cell lung cancer (SCLC) and lung adenocarcinoma (LUAD). 38 immune cell characteristics were closely related to LC. Among them, the percentage of effector memory CD8+ T cells in CD8+ T cells, the expression level of CD25 on resting CD4 regulatory T cells, the absolute count of IgD- CD38+ B cells, the percentage of effector memory CD8+ T cells in T cells, and the expression level of CD45 on CD33+ HLA-DR+ CD14 low-expression cells all participated in mediating the causal relationships between DM and LUAD as well as SCLC. **Conclusion:** Our research results indicate that the risk of developing LUAD and SCLC in patients with DM will increase significantly. In addition, we found that five immune cell traits (the percentage of effector memory CD8+ T cells in CD8+ T cells, the expression level of CD25 on resting CD4 regulatory T cells, the absolute count of IgD- CD38+ B cells, the percentage of effector memory CD8+ T cells in T cells, and the expression level of CD45 on CD33+ HLA-DR+ CD14 low-expression cells) play an important role in the pathogenesis of LC in patients with DM. In-depth research on these immune cell traits will further clarify the pathophysiological mechanism by which DM leads to an increased risk of LC.

Keywords

Mendelian Randomization (MR), Dermatomyositis (DM), Lung Cancer (LC), Small Cell Lung Cancer (SCLC), Lung Adenocarcinoma (LUAD), Lung Squamous Cell Carcinoma (LUSC), Immune Cells



1. 引言

DM 是一种特发性炎症性肌病,其特征为皮肤和肌肉受累以及多个器官受损。DM 的发病高峰年龄在 5 至 14 岁以及 45 至 65 岁之间。典型的临床表现,如对称性肌无力、Gottron 丘疹、肌酶水平升高,以及心电图和皮肤组织活检结果异常等,均有助于 DM 的诊断[1]。目前的研究表明,免疫系统异常、感染、遗传因素和环境因素都与 DM 的发生有关。其中,免疫系统异常主要表现为免疫系统攻击正常的皮肤、肌肉和其他组织器官,这被认为是 DM 的一个重要发病机制。在 DM 患者中,常常会观察到免疫细胞的异常激活、比例失衡以及功能异常[2]。研究 DM 与免疫细胞紊乱之间的因果关系,有助于深入了解 DM 的发病机制,并辅助开发新的治疗靶点。然而,现有的观察性研究存在无法排除混杂偏倚以及难以确定因果关系等缺点。因此,引入更准确、可靠的研究方法迫在眉睫。

DM 患者的预后并不理想。研究表明,确诊 DM 的患者死亡率显著高于普通人群。有证据显示,恶性肿瘤是肌炎患者常见的死亡原因[3]。DM 患者患癌的风险是普通人的三倍,包括肺癌、胰腺癌、卵巢癌等[4],这明显高于其他类型的特发性炎症性肌病[5]。多项研究表明,在与 DM 相关的肿瘤中,肺癌的发病率最高[6]。3%至 40%的 DM 患者会患上肺癌[7],而且癌症和 DM 的诊断常常同时或在相近时间出现,这增加了区分因果关系的难度。

免疫细胞在监测和抵御癌症方面发挥着作用。逃避免疫细胞的监视是癌症发生的一个重要机制[8]。同样,免疫系统紊乱在 DM 的发病机制中也起着不可或缺的作用,这使得区分这三者之间的因果关系变得更加困难。此外,据观察,癌症免疫疗法,如免疫检查点抑制剂疗法,也可能与 DM 的发病有关[9]。这三个因素在患者体内相互作用,给诊断和治疗带来了障碍。因此,阐明 DM、免疫细胞和肺癌之间的因果关系,对于理解 DM 和肺癌的发病机制、改善疾病预后以及推动疾病的早期筛查具有重要意义。

MR 分析是一种基于遗传变异作为工具变量(Instrumental Variables, IVs)的因果推断方法,旨在评估暴露因素与结局之间潜在的因果关系[10]。孟德尔随机化分析的核心原理在于利用配子形成过程中基因型的随机分配特征,来模拟随机对照试验的设计逻辑。在观察性研究中,年龄、行为和环境等因素可能会同时对暴露因素和结局产生影响。这些因素被称为混杂因素。孟德尔随机化采用遗传变异,这能够减少传统观察性研究中由混杂因素和反向因果关系所导致的偏差[11]。在本研究中,我们使用单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP),作为 IVs,弥补观察性研究的不足。通过两样本双向孟德尔随机化分析,我们明确了 DM 与 LC 三种亚型之间的因果关系及其关联强度。此外,我们还通过两步孟德尔随机化方法和中介分析,分析了免疫细胞在 DM 与 LUAD、SCLC 之间因果关系中的中介作用。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计

在本研究中,我们采用了双向两样本 MR 分析来探究 DM 与 LC 及其不同亚型之间的双向因果关系,以及免疫细胞在其中的中介作用。我们选取了 SNP 作为 IVs。所有数据均通过全基因组关联研究获得。MR 分析需要在三个基本假设的前提下完成:1) IVs 与暴露因素密切相关;2) IVs 与其他潜在因素无关;3) IVs 完全通过暴露因素来影响结局[12]。我们通过设置全基因组显著性阈值、去除连锁不平衡、筛选强工具变量以及敏感性分析(检验水平多效性和垂直多效性、检验异质性、留一法等)来确保三大基本假设的

成立。

2.2. 数据来源

本研究中使用的所有数据均来自 IEU OpenGWAS 项目(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 该项目的参与者来自欧洲。DM 的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据来自芬兰基因组联盟(FennGenn Consortium), 包含 208 例病例和 213,145 名对照。LC 及其亚型的数据来自 James D McKay 等人对欧洲人群开展的研究。SCLC 的数据包含 2644 例病例和 21,444 名对照。LUSC 的数据包含 7426 例病例和 55,627 名对照。LUAD 的数据包含 11,273 例病例和 55,483 名对照[13]。免疫细胞的数据来自 Valeria Orrù 博士等人开展的一项全基因组关联研究, 涉及 3757 名撒丁岛人[14]。这些数据涵盖了 7 组免疫细胞表型: B 细胞、树突状细胞(CDCs)、成熟 T 细胞、单核细胞、髓系细胞、TBNK (B 细胞、自然杀伤细胞、T 细胞)以及调节性 T 细胞(Treg)组, 还有 4 种免疫细胞表型: 绝对细胞(AC)计数($n = 118$)、相对细胞(RC)计数($n = 192$)、反映表面抗原水平的中位荧光强度(MFI) ($n = 389$)以及形态学参数(MP) ($n = 32$)。由于我们的数据来自不同的联盟和机构, 因此样本之间没有重叠。

2.3. 工具变量选择

在筛选 DM 和免疫细胞的工具变量时, 我们采用了全基因组显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。在筛选 LC 的工具变量时, 我们采用了更为严格的 $P < 5 \times 10^{-8}$ 。我们通过设置聚类算法(标准为 $r^2 = 0.001$, $\text{kb} = 10000$)来去除连锁不平衡。在我们排除了回文序列, 并寻找替代 SNP。最后, 我们使用公式 $F = R^2(n-k-1)/(1-R^2)k$ (其中 n 为样本量, k 为单核苷酸多态性的数量)作为筛选条件, 以 $F > 10$ 为标准, 筛选出与暴露因素强相关的单核苷酸多态性作为工具变量[15]。我们使用了 PhenoScanner V2 (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>)来查找肌炎、免疫细胞或肺癌的混杂因素, 并根据所找到的混杂因素排除了相关的 SNP。

2.4. 数据分析

我们采用逆方差加权法(inverse-variance weighted method, IVW)、MR-Egger 法、加权中位数法(weighted median)、简单众数法(simple mode method)和加权众数法(weighted mode method)对筛选后的数据进行分析。IVW 法被广泛认为是最准确的 MR 分析方法, 该方法假定所有的遗传变异都满足工具变量的基本假设, 从而能够对因果效应进行一致的估计[16]。MR 埃格法可用于检测和校正水平多效性, 其截距项可直接作为水平多效性的证据。当不存在水平多效性时, MR-Egger 法的估计结果与 IVW 的结果一致[17]。我们以 IVW 法作为主要的统计方法, 将其他四种方法作为对 IVW 法的补充和比较。当 IVW 法的 $P < 0.055$ 时, 我们认为暴露因素与结局之间存在显著关联。采用比值比(odds ratio, OR)值来评估因果效应, 并基于正态近似法计算其 95%置信区间(confidence intervals, CI)。所有分析均在 R 软件(版本 4.2.0, <http://www.r-project.org>)中使用“TwoSampleMR”以及“MR-PRESSO”软件包进行。MR 分析的统计功效使用 mRnd (<https://cnsgenomics.shinyapps.io/mRnd/>)进行计算。

2.5. 敏感性分析

为了排除反向因果关系, 我们进行了双向 MR 分析。我们使用了 MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 全局检验评估水平多效性。MR-Egger 回归是一种加权线性回归方法。MR-Egger 截距法是 MR 中用于评估和处理水平多效性的方法。MR-Egger 截距法的零假设为 MR-Egger 截距 = 0, 即不存在水平多效性。如果截距的统计检验结果显著($P < 0.05$), 则认为存在水平多效性。MR-PRESSO (Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier Test), 即 MR 多效性残差和离群值检验, 也可以用于检测和校正水平

多效性。MR-PRESSO 通过进行一个全局检验, 评估整个数据集是否存在水平多效性。如果全局检验结果显著, 则提示存在水平多效性。在识别出离群工具变量后, MR-PRESSO 会去除这些离群值, 然后重新进行 MR 分析, 以获得校正后的因果效应估计值。我们使用了 Cochran’s Q 检验来评估 IVW 法和 MR-Egger 法的异质性。我们通过留一法检验证实了, 剔除单个 SNP 不会改变因果效应的方向。

3. 结果

3.1. DM 对 LC 的因果效应

我们采用双样本 MR 方法进行分析后发现, 尽管并非所有的五种分析方法都得出了阳性结果, 但 IVW 法提供了更有力的证据, 表明 DM 促进 LC 发生风险增加($OR = 1.061$, $95\%CI [1.000, 1.125]$, $P = 0.049$)。DM 可增加 LUAD 的风险($OR = 1.044$, $95\%CI [1.012, 1.077]$, $P = 0.006$)以及患 SCLC 的风险($OR = 1.098$, $95\%CI [1.034, 1.166]$, $P = 0.002$), 与 LUSC 发生风险无显著关联。根据五种 MR 分析方法的结果, DM 与 SCLC 发生风险无关。相反, 反向 MR 分析表明, LUSC 会增加患 DM 的风险($OR = 1.666$, $95\%CI [1.161, 2.390]$, $P = 0.006$), 而 LUAD 和 SCLC 则不会($OR = 0.869$, $95\%CI [0.650, 1.164]$, $P = 0.346$), ($OR = 0.869$, $95\%CI [0.650, 1.164]$, $P = 0.346$), 见表 1。

Table 1. The causal effects of DM on LC and its subtypes
表 1. DM 对 LC 及其亚型的因果效应

exposure	outcome	method	nsnp	pval	or	or_lci95	or_uci95
DM	LC	IVW	4	0.049	1.061	1.000	1.125
DM	SCLC	IVW	4	0.002	1.098	1.034	1.166
DM	LUAD	IVW	4	0.006	1.044	1.012	1.077
DM	LUAC	IVW	4	0.116	1.080	0.981	1.189

3.2. 免疫细胞对 LC 的因果效应

IVW 的分析结果表明, 有 36 种免疫细胞表型与 LUAD 显著相关, 其中 15 种促使 LUAD 发生风险降低, 21 种使 LUAD 发生风险升高, 见表 2。有 38 种免疫细胞表型与 LUSC 显著相关, 其中 18 种可降低 LUSC 发生风险, 另外 20 种使 LUSC 发生风险升高, 见表 3。37 种免疫细胞表型与 SCLC 存在因果关系, 其中 21 种可降低 SCLC 发生风险, 另外 17 种使 SCLC 发生风险升高, 见表 4。MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 方法的 P 值均大于 0.05, 这表明不存在水平多效性。Cochran’s Q 检验提示不存在异质性。删除单个 SNP 不会改变因果估计的结果。

Table 2. The causal effects of 36 immunocyte phenotypes on LUAD
表 2. 36 种免疫细胞表型对 LUAD 的因果效应

exposure	outcome	method	nsnp	pval	or	or_lci95	or_uci95
CD4 on naive CD4+ T cell	LUAD	IVW	18	0.000	0.912	0.867	0.958
Memory B cell %lymphocyte	LUAD	IVW	24	0.004	1.060	1.019	1.102
CD25 on CD45RA+ CD4 not regulatory T cell	LUAD	IVW	21	0.005	1.059	1.017	1.103

续表

CD4 regulatory T cell %T cell	LUAD	IVW	16	0.007	1.074	1.020	1.132
CD11b on basophil	LUAD	IVW	15	0.009	0.940	0.898	0.985
CD33dim HLA DR+ CD11b- %CD33dim HLA DR+	LUAD	IVW	24	0.010	0.967	0.942	0.992
CD14- CD16+ monocyte %monocyte	LUAD	IVW	19	0.011	0.928	0.875	0.983
CD27 on memory B cell	LUAD	IVW	24	0.014	1.047	1.009	1.086
HVEM on Effector Memory CD8+ T cell	LUAD	IVW	16	0.015	0.960	0.928	0.992
CD3 on Natural Killer T	LUAD	IVW	14	0.016	0.928	0.873	0.986
Memory B cell Absolute Count	LUAD	IVW	14	0.017	1.064	1.011	1.119
CD27 on IgD- CD38+ B cell	LUAD	IVW	14	0.018	0.909	0.841	0.984
Plasmacytoid Dendritic Cell %Dendritic Cell	LUAD	IVW	21	0.019	1.044	1.007	1.083
CD27 on CD20- B cell	LUAD	IVW	15	0.019	1.054	1.009	1.101
CD27 on CD24+ CD27+ B cell	LUAD	IVW	28	0.019	1.039	1.006	1.072
CD20 on memory B cell	LUAD	IVW	28	0.020	0.937	0.887	0.990
CD20 on memory B cell	LUAD	IVW	24	0.020	1.061	1.009	1.116
CCR2 on granulocyte	LUAD	IVW	17	0.023	1.055	1.007	1.104
CCR2 on plasmacytoid Dendritic Cell	LUAD	IVW	19	0.024	1.047	1.006	1.089
CD25 on resting CD4 regulatory T cell	LUAD	IVW	19	0.024	0.942	0.894	0.992
CD3 on CD39+ resting CD4 regulatory T cell	LUAD	IVW	17	0.024	0.958	0.923	0.994
CCR7 on naive CD8+ T cell	LUAD	IVW	20	0.024	1.063	1.008	1.122
FSC-A on granulocyte	LUAD	IVW	19	0.024	0.948	0.905	0.993
CD27 on IgD- CD38dim B cell	LUAD	IVW	28	0.025	1.042	1.005	1.079
CCR2 on CD62L+ plasmacytoid Dendritic Cell	LUAD	IVW	18	0.025	1.046	1.006	1.089
CD25 on unswitched memory B cell	LUAD	IVW	22	0.026	1.031	1.004	1.060
Effector Memory CD8+ T cell %T cell	LUAD	IVW	14	0.027	1.058	1.006	1.112
CD45 on CD33+ HLA DR+ CD14-	LUAD	IVW	15	0.028	0.947	0.902	0.994
IgD- CD38+ B cell Absolute Count	LUAD	IVW	20	0.029	1.045	1.004	1.088
CD25++ CD4+ T cell %T cell	LUAD	IVW	17	0.031	1.053	1.005	1.103
Granulocyte %leukocyte	LUAD	IVW	24	0.031	1.064	1.006	1.126
Central Memory CD8+ T cell %T cell	LUAD	IVW	21	0.032	1.069	1.006	1.135
CD11c+ monocyte %monocyte	LUAD	IVW	18	0.034	1.057	1.004	1.112
HLA DR on HLA DR+ T cell	LUAD	IVW	18	0.035	0.948	0.902	0.996
IgD on transitional B cell	LUAD	IVW	24	0.037	0.943	0.893	0.996
CD45 on CD33+ HLA DR+ CD14dim	LUAD	IVW	14	0.049	0.950	0.904	1.000

Table 3. The causal effects of 38 immunocyte phenotypes on LUSC
表 3. 38 种免疫细胞表型对 LUSC 的因果效应

exposure	outcome	method	nsnp	pval	or	or_lci95	or_uci95
Unswitched memory B cell Absolute Count	LUSC	IVW	19	0.002	1.134	1.047	1.228
CD27 on unswitched memory B cell	LUSC	IVW	26	0.003	1.077	1.025	1.132
HLA DR on B cell	LUSC	IVW	21	0.004	1.073	1.023	1.126
IgD ⁻ CD27 ⁻ B cell %lymphocyte	LUSC	IVW	16	0.004	0.906	0.847	0.970
CD27 on IgD ⁺ CD38 ⁻ unswitched memory B cell	LUSC	IVW	23	0.004	1.053	1.016	1.092
CD14 ⁻ CD16 ⁺ monocyte %monocyte	LUSC	IVW	17	0.009	0.901	0.834	0.974
CD27 on switched memory B cell	LUSC	IVW	27	0.009	1.058	1.014	1.103
SSC-A on lymphocyte	LUSC	IVW	18	0.011	0.903	0.835	0.977
Activated & secreting CD4 regulatory T cell % CD4 ⁺ T cell	LUSC	IVW	22	0.011	0.968	0.943	0.993
CCR2 on monocyte	LUSC	IVW	19	0.012	0.941	0.898	0.987
SSC-A on HLA DR ⁺ CD8 ⁺ T cell	LUSC	IVW	17	0.012	0.897	0.824	0.977
IgD on transitional B cell	LUSC	IVW	27	0.014	0.918	0.857	0.983
CD45RA ⁺ CD28 ⁻ CD8 ⁺ T cell %T cell	LUSC	IVW	143	0.014	1.001	1.000	1.002
CD28 ⁺ CD45RA ⁻ CD8 ⁺ T cell Absolute Count	LUSC	IVW	27	0.014	0.966	0.940	0.993
CD27 on IgD ⁺ CD24 ⁺ B cell	LUSC	IVW	29	0.015	1.054	1.010	1.100
Secreting CD4 regulatory T cell %CD4 ⁺ T cell	LUSC	IVW	17	0.015	0.954	0.918	0.991
CD28 on resting CD4 regulatory T cell	LUSC	IVW	4	0.016	1.106	1.019	1.200
CD28 on CD39 ⁺ activated CD4 regulatory T cell	LUSC	IVW	18	0.016	1.052	1.009	1.097
CD123 on CD62L ⁺ plasmacytoid Dendritic Cell	LUSC	IVW	16	0.017	0.958	0.924	0.992
CD123 on plasmacytoid Dendritic Cell	LUSC	IVW	16	0.017	0.958	0.924	0.992
Naive CD4 ⁻ CD8 ⁻ T cell %T cell	LUSC	IVW	22	0.018	1.062	1.010	1.117
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T cell	LUSC	IVW	14	0.019	1.106	1.016	1.203
Naive CD8 ⁺ T cell %CD8 ⁺ T cell	LUSC	IVW	31	0.020	0.958	0.924	0.993
CD27 on memory B cell	LUSC	IVW	23	0.020	1.053	1.008	1.099
Effector Memory CD8 ⁺ T cell Absolute Count	LUSC	IVW	23	0.021	1.048	1.007	1.090
CD27 on IgD ⁻ CD38 ⁻ B cell	LUSC	IVW	28	0.022	1.061	1.009	1.115
CD14 ⁺ CD16 ⁺ monocyte Absolute Count	LUSC	IVW	18	0.025	0.941	0.892	0.992

续表

Terminally Differentiated CD4-CD8- T cell %T cell	LUSC	IVW	25	0.031	1.052	1.005	1.101
CD27 on CD24+ CD27+ B cell	LUSC	IVW	28	0.032	1.041	1.003	1.080
CD8dim T cell %leukocyte	LUSC	IVW	16	0.034	1.063	1.005	1.124
CD8dim T cell %T cell	LUSC	IVW	17	0.036	1.078	1.005	1.157
Granulocyte %leukocyte	LUSC	IVW	23	0.036	0.944	0.895	0.996
HLA DR+ CD4+ T cell %lymphocyte	LUSC	IVW	19	0.038	0.930	0.869	0.996
CD8 on naive CD8+ T cell	LUSC	IVW	16	0.038	1.084	1.004	1.170
Immature Myeloid-Derived Suppressor Cells % CD33dim HLA DR- CD66b-	LUSC	IVW	16	0.038	0.949	0.903	0.997
CD38 on IgD- CD38dim B cell	LUSC	IVW	16	0.042	0.955	0.913	0.998
CD27 on IgD- CD38dim B cell	LUSC	IVW	29	0.044	1.042	1.001	1.085
IgD- CD24- B cell %B cell	LUSC	IVW	17	0.045	0.963	0.929	0.999

Table 4. The causal effects of 37 immunocyte phenotypes on SCLC
表 4. 37 种免疫细胞表型对 SCLC 的因果效应

exposure	outcome	method	nsnp	pval	or	or_lci95	or_uci95
CD62L- monocyte Absolute Count	SCLC	IVW	17	0.002	0.876	0.807	0.952
CD45RA- CD28- CD8+ T cell %T cell	SCLC	IVW	101	0.003	1.003	1.001	1.005
CD25 on CD4+ T cell	SCLC	IVW	13	0.004	1.174	1.053	1.310
HLA DR on CD14- CD16+ monocyte	SCLC	IVW	12	0.004	0.850	0.761	0.950
CD27 on IgD- CD38- B cell	SCLC	IVW	27	0.007	1.108	1.028	1.194
HVEM on CD8+ T cell	SCLC	IVW	13	0.008	0.865	0.777	0.963
Secreting CD4 regulatory T cell Absolute Count	SCLC	IVW	19	0.009	1.051	1.013	1.091
CD20 on IgD+ CD38- unswitched memory B cell	SCLC	IVW	18	0.009	0.887	0.811	0.971
CD25 on IgD+ CD38- naive B cell	SCLC	IVW	19	0.010	1.103	1.024	1.188
IgD- CD38dim B cell Absolute Count	SCLC	IVW	17	0.011	1.155	1.033	1.292
CD25 on resting CD4 regulatory T cell	SCLC	IVW	15	0.013	0.840	0.733	0.963
CD45 on CD33+ HLA DR+ CD14dim	SCLC	IVW	15	0.016	1.091	1.017	1.172
CD127 on CD28- CD8+ T cell	SCLC	IVW	17	0.016	0.897	0.821	0.980
CD45RA on resting CD4 regulatory T cell	SCLC	IVW	21	0.017	0.942	0.896	0.989
CD20- CD38- B cell %lymphocyte	SCLC	IVW	21	0.018	0.872	0.779	0.977
HVEM on Terminally Differentiated CD4+ T cell	SCLC	IVW	22	0.021	1.073	1.011	1.139

续表

CD25 on IgD ⁻ CD24 ⁻ B cell	SCLC	IVW	25	0.022	0.885	0.798	0.983
CD27 on CD24 ⁺ CD27 ⁺ B cell	SCLC	IVW	28	0.022	1.072	1.010	1.137
CD86 on myeloid Dendritic Cell	SCLC	IVW	16	0.022	0.872	0.776	0.981
Natural Killer Absolute Count	SCLC	IVW	19	0.023	0.873	0.777	0.981
CD25 on IgD ⁺ CD38 ⁻ B cell	SCLC	IVW	22	0.024	1.049	1.006	1.094
FSC-A on CD4 ⁺ T cell	SCLC	IVW	21	0.024	0.921	0.858	0.989
HLA DR ⁺ CD8 ⁺ T cell Absolute Count	SCLC	IVW	30	0.025	1.065	1.008	1.126
CD20 ⁻ CD38 ⁻ B cell %B cell	SCLC	IVW	21	0.026	0.886	0.796	0.985
Effector Memory CD8 ⁺ T cell %T cell	SCLC	IVW	13	0.028	0.929	0.870	0.992
CD4 ⁺ T cell Absolute Count	SCLC	IVW	20	0.033	0.902	0.820	0.992
CD4 ⁺ CD8dim T cell Absolute Count	SCLC	IVW	17	0.035	1.104	1.007	1.210
IgD ⁻ CD38 ⁺ B cell Absolute Count	SCLC	IVW	20	0.036	1.076	1.005	1.153
CD3 on HLA DR ⁺ T cell	SCLC	IVW	21	0.037	1.067	1.004	1.135
CD8 on Central Memory CD8 ⁺ T cell	SCLC	IVW	14	0.037	0.900	0.815	0.994
Effector Memory CD8 ⁺ T cell %CD8 ⁺ T cell	SCLC	IVW	22	0.039	0.934	0.874	0.997
HVEM on Central Memory CD4 ⁺ T cell	SCLC	IVW	14	0.043	0.940	0.886	0.998
CD4 on naive CD4 ⁺ T cell	SCLC	IVW	16	0.043	0.904	0.819	0.997
CD127 on CD28 ⁺ CD4 ⁺ T cell	SCLC	IVW	17	0.045	1.070	1.002	1.144
CD27 on memory B cell	SCLC	IVW	22	0.045	1.093	1.002	1.192
CD3 on secreting CD4 regulatory T cell	SCLC	IVW	18	0.046	0.936	0.877	0.999
CD28 on CD28 ⁺ CD4 ⁺ T cell	SCLC	IVW	23	0.048	0.931	0.866	0.999

3.3. DM 对免疫细胞的因果效应

我们研究了 DM 与 LUAD、LUSC、SCLC 之间的因果关系。结果表明, DM 促使 LUAD、SCLC 发生风险增加, 而与 SCLC 发生风险无关。我们分析了 DM 与 37 种和 SCLC 显著相关的免疫细胞表型之间的因果关系, 得出结论: DM 与其中 5 种免疫细胞表型相关, 分别是: 效应记忆 CD8⁺ T 细胞占 CD8⁺ T 细胞的百分比($OR = 1.051, 95\%CI [1.014, 1.095], P = 0.008$)、静息 CD4 调节性 T 细胞上的 CD25 表达水平($OR = 1.054, 95\%CI [1.007, 1.104], P = 0.024$)、IgD⁻ CD38⁺ B 细胞的绝对计数($OR = 1.056, 95\%CI [1.011, 1.102], P = 0.014$)、效应记忆 CD8⁺ T 细胞在 T 细胞中所占的百分比($OR = 1.059, 95\%CI [1.012, 1.1028], P = 0.014$)以及 CD33⁺ HLA DR⁺ CD14dim 细胞上的 CD45 表达水平($OR = 1.079, 95\%CI [1.011, 1.152], P = 0.022$)。见图 1。其中, 除了效应记忆 CD8⁺ T 细胞在 CD8⁺ T 细胞中所占的百分比外, 其他四种免疫细胞表型也可影响 LUAD 的发病。而且, 除了上述免疫细胞表型外, 尚未证实 DM 与其他和影响 LUAD 发病的免疫细胞表型之间存在因果关系。

通过 MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 法检验, 未发现存在水平多效性。通过 Cochran's Q 检验未验证出存在异质性。留一法分析表明, 移除任何一个 SNP 都未违背因果估计的结果。

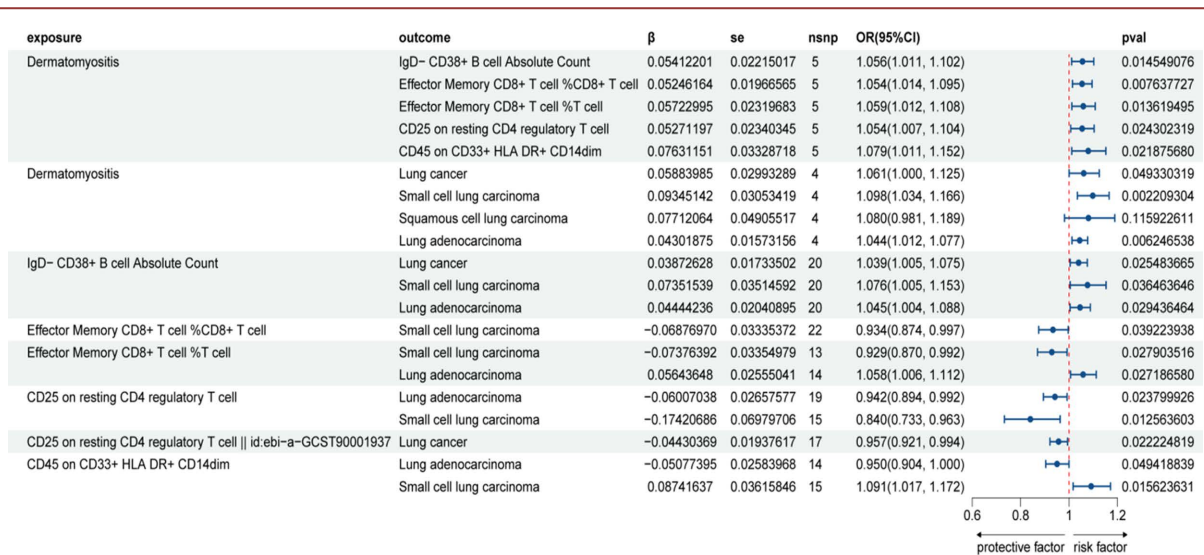


Figure 1. Forest plot of OR ratios for DM on LC, DM on immune cells and immune cells on LC

图 1. DM 对 LC、DM 对免疫细胞以及免疫细胞对 LC 的 OR 森林图

3.4. 中介分析

中介分析(Mediation Analysis)是一种用于探究自变量(X)如何通过一个或多个中介变量(M)对因变量(Y)产生影响的统计分析方法,旨在剖析变量之间的因果关系机制。在中介分析中,自变量(X)对因变量(Y)的影响可以分为直接效应和间接效应。直接效应指的是 X 不通过中介变量 M 直接对 Y 产生的影响;间接效应则是 X 通过中介变量 M 间接对 Y 产生的影响,也被称为中介效应。中介变量是解释自变量和因变量之间关系的变量,它在自变量的作用下发生变化,并进而影响因变量。本研究中,DM 为自变量,免疫细胞为中介变量,肺癌为因变量。我们使用乘积系数法估计中介效应,即中介效应 = DM 对免疫细胞的因果效应与免疫细胞对 LC 的因果效应的乘积,具体步骤如图 2 所示。

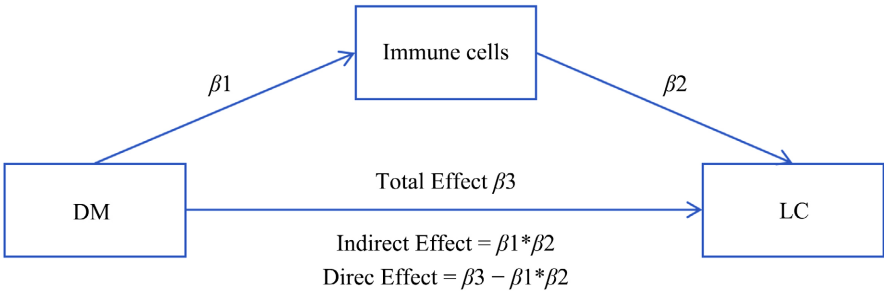


Figure 2. Steps of mediation analysis

图 2. 中介分析步骤

我们在上述研究中发现,DM 会增加 LUAD 和 SCLC 的发病风险,并且免疫细胞可能参与介导了这种因果关联。我们采用了两步 MR 方法来定量评估免疫细胞的介导作用。其中,DM 对 LC 的影响是总效应,由免疫细胞介导的部分是间接效应,两者之差为直接效应,通过将间接效应除以总效应得出 DM 介导效应的百分比[18]。在 DM 与小细胞 LC 的因果关联中,效应记忆 CD8+ T 细胞占 CD8+ T 细胞的百分比的介导效应比例为-3.80%,静息 CD4 调节性 T 细胞上 CD25 表达水平的介导效应比例为-9.83%,IgD-CD38+ B 细胞绝对计数的介导效应为 4.26%,效应记忆 CD8+ T 细胞在 T 细胞中所占百分比的介导效应

比例为 4.52%, CD33+ HLA DR+ CD14dim 细胞上 CD45 表达水平的介导效应比例为 7.14%, 见表 5。在 DM 与肺腺癌的因果关联中, 静息 CD4 调节性 T 细胞上 CD25 表达水平的介导效应为-7.37%, IgD- CD38+ B 细胞绝对计数的介导效应为 5.59%, 效应记忆 CD8+ T 细胞在 T 细胞中所占百分比的介导效应比例为 7.51%, CD33+ HLA DR+ CD14dim 细胞上 CD45 表达水平的介导效应比例为 9.01%。见表 6。综上所述, 免疫细胞介导了 DM 对肺癌的影响。

Table 5. Percentage of mediating effect of immunophenotypes in the relationship between DM and SCLC

表 5. 免疫细胞表型在 DM 与 SCLC 关系中的中介效应百分比

Exposure	Outcome	Mediator	Percentage of Mediating Effect
DM	Small cell lung carcinoma	CD45 on CD33+ HLA DR+ CD14dim	7.14%
DM	Small cell lung carcinoma	Effector Memory CD8+ T cell %T cell	-4.52%
DM	Small cell lung carcinoma	IgD- CD38+ B cell Absolute Count	4.26%
DM	Small cell lung carcinoma	Effector Memory CD8+ T cell %CD8+ T cell	-3.80%
DM	Small cell lung carcinoma	CD25 on resting CD4 regulatory T cell	-9.83%

Table 6. Percentage of mediating effect of immunophenotypes in the relationship between DM and LUAD

表 6. 免疫细胞表型在 DM 与 LUAD 关系中的中介效应百分比

Exposure	Outcome	Mediator	Percentage of Mediating Effect
DM	LUAD	Effector Memory CD8+ T cell %T cell	7.51%
DM	LUAD	IgD- CD38+ B cell Absolute Count	5.59%
DM	LUAD	CD25 on resting CD4 regulatory T cell	-7.37%
DM	LUAD	CD45 on CD33+ HLA DR+ CD14dim	-9.01%

4. 讨论

DM 与 LC 之间的关联密切且复杂。一些研究观察到, DM 患者中 LC 的发病率高于健康人群[5]。另一方面, DM 也可能作为 LC 的一种副肿瘤综合征出现[5] [19]。为了阐明 DM 与 LC 之间的因果关系, 我们进行了双样本双向 MR 分析。我们的研究发现, DM 与 LC、LUAD 和 SCLC 之间存在因果关系。DM 显著增加了 LUAD 和 SCLC 发生的风险, 但与 SCLC 风险增加无关。总体而言, DM 促使发生 LC 的风险增加。根据反向 MR 的结果, 只有 SCLC 会增加患 DM 的风险。既往的研究表明, 不同亚型的 DM 与癌症发现之间的关联不尽相同。例如, 抗转录中间因子-1 γ 阳性 DM 癌症发生风险显著增加, 而抗 JO-1 抗体阳性与癌症风险显著降低有关[5]。此外, 高龄发病的男性 DM 患者 LC 发生风险也显著升高, 间质性肺炎则可能是保护因素[20]。在一项对 239 名 DM 患者的回顾性分析中, 抗转录中间因子-1 γ 阳性和抗 MDA5 抗体阳性被认为与 DM 患者并发癌症相关[21]。进一步深入研究不同抗体亚型的 DM 与肺癌的关系有助于深入了解 DM 患者并发 LC 的病理生理机制。

免疫系统在 DM 和 LC 的病理生理过程中都起着重要作用。为了探究免疫系统是否介导了 DM 对 LC 的影响, 我们采用了两步 MR 方法。首先, 我们使用双样本 MR 方法分别筛选出了与 LC 及其各种亚型相关的免疫细胞现状。随后, 我们分析了 DM 与这 112 种免疫细胞表型之间的因果关系。我们的研究结

果表明, IgD⁻CD38⁺ B 细胞、效应记忆 CD8⁺ T 细胞占 CD8⁺ T 细胞的百分比、静息 CD4 调节性 T 细胞上的 CD25 表达水平、IgD⁻CD38⁺ B 细胞的绝对计数、效应记忆 CD8⁺ T 细胞在 T 细胞中所占的百分比以及 CD33⁺HLA DR⁺CD14 低表达细胞上的 CD45 表达水平, 都在 DM 与 SCLC/LUAD 的关联通路中发挥介导作用。在过去的研究中, 免疫系统紊乱通常被认为是 DM 发病的原因, 而非结果。为了验证这一观点, 我们进行了反向双向双样本 MR 分析, 结果显示, DM 与这五种免疫细胞表型之间不存在反向因果关系。

效应记忆 CD8⁺ T 细胞占 CD8⁺ T 细胞的百分比

CD8⁺ T 细胞是一种细胞毒性 T 淋巴细胞, 具有抗肿瘤、免疫调节等重要功能[22]。通过产生记忆 CD8⁺ T 细胞, CD8⁺ T 细胞在肿瘤免疫监视中发挥关键作用[23]。肿瘤中 CD8⁺ T 细胞的高密度浸润预示着肿瘤预后良好[24]。现有的肺癌免疫疗法通过阻断肿瘤的适应性免疫抵抗, 影响 CD8⁺ T 细胞的浸润和功能, 从而改善肺癌患者的预后[25]。在皮肤炎患者中, T 细胞功能失调, 在血管周围和肌内膜可检测到 CD8⁺ T 细胞浸润, 其表型主要为记忆 CD8⁺ T 细胞[26]。这些细胞毒性 T 淋巴细胞可能会对肌肉组织造成损伤。记忆 CD8⁺ T 细胞可分为效应记忆 CD8⁺ T 细胞和中枢记忆 CD8⁺ T 细胞[27]。一些研究表明, 在肿瘤组织中可检测到效应记忆 T 细胞等 T 细胞亚群的扩增, 这种扩增可能有助于癌症患者对免疫疗法产生良好反应[28]。我们的研究结果表明, 皮肤炎可导致效应记忆 CD8⁺ T 细胞在 CD8⁺ T 细胞或 T 细胞中的比例增加。此外, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞比例的增加会降低 SCLC 的发病风险。这可能表明, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞在小细胞肺癌的肿瘤细胞免疫监视中发挥作用, 进而抑制小细胞肺癌的发展。我们还发现, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞比例的增加会促进 LUAD 的发生。类似地, 有研究发现, 记忆 CD8⁺ T 细胞的增加与甲状腺乳头状癌的复发相关[29]。还有研究显示, 早期 LC 患者体内可以观察到效应记忆 CD8⁺ T 细胞浸润, 并且与 M1 活跃型肿瘤相关巨噬细胞的招募有关, 并且可能与预后良好相关[30]。因此, 我们分析后认为, 这可能与免疫监视的失效以及免疫稳态的失衡有关。这些肿瘤可能通过程序性死亡配体 1 (PD-L1)受体表达等途径, 逃脱了效应记忆 CD8⁺ T 细胞的免疫监视。此外, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞分泌的某些促炎因子可能会导致肿瘤微环境中的血管生成, 进而促进肿瘤的发生。具体的机制仍有待进一步研究。总的来说, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞比例的增加会降低 SCLC 的发病风险, 从而升高 LUAD 的发生风险, 我们推测 SCLC 无明显效应记忆 CD8⁺ T 细胞浸润, LUAD 则相反[31], 这可能提示前者为免疫“冷”肿瘤, 而后者免疫“热”肿瘤, 二者对免疫治疗的反应可能存在差异。进一步了解相关机制有助于帮助临床诊疗方案的选择。

静息 CD4 调节性 T 细胞上 CD25 的表达水平

CD25 是具有功能活性的白细胞介素-2 (IL-2)的 α 链, 在调节性 T 细胞(Treg 细胞)中高表达, 而在静息 T 细胞中低表达。CD25 的高水平表达可增加受体对 IL-2 的亲和力[32], 并促进 Treg 细胞的免疫耐受, 为肿瘤的发展提供免疫抑制环境[33]。在淋巴瘤和白血病中可观察到 CD25 的高水平表达, 但在实体瘤中情况则相反[34]。尽管如此, 目前的研究认为, Treg 细胞通常会浸润到实体瘤中, 并且 CD25 可能通过在 Treg 细胞上的高表达参与肿瘤的免疫逃逸[35]。Treg 细胞可分为活化状态和静息状态。一些研究表明, 活化的 Treg 细胞与喉鳞状细胞癌的晚期阶段相关, 而静息的 Treg 细胞与肿瘤的分期无关[36]。根据我们的研究结果, DM 患者体内静息 CD4 调节性 T 细胞上 CD25 的表达水平上调, 这种上调降低了 SCLC 和 LUAD 发生的风险, 部分抵消了 DM 对 LC 的促进作用。我们推测, 高表达 CD25 的静息 Treg 细胞可能表明肿瘤无法通过劫持 Treg 细胞来实现免疫逃逸状态。利用单细胞测序技术分析 LUAD 和 LCSC 患者中 Treg 细胞的不同功能亚群, 将有助于我们了解肺癌的发病机制。

IgD⁻CD38⁺ B 细胞绝对计数

CD38 是一种 B 细胞表面标志物和细胞外酶, 在 B 细胞发育的最早阶段就开始表达, 并且在 B 细胞

的初始增殖以及向浆细胞的分化过程中发挥着重要作用[37]。作为一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)分解代谢酶, CD38 在体内的 NAD⁺代谢中也起着重要作用[38]。在不同的癌症中, CD38 的表达水平呈现出不同的变化。在一些肿瘤, 如胰腺癌和前列腺癌中, CD38 的表达降低, 细胞内 NAD⁺水平升高, 肿瘤细胞的存活能力增强; 而在其他一些肿瘤中, CD38 活性的增加会导致细胞内 NAD⁺水平下降, 细胞生长受到抑制, 同时细胞凋亡和细胞衰老增加[39]。我们的研究发现, IgD⁻ CD38⁺ B 细胞绝对计数的增加会提高 LUAD 和 SCLC 发生的风险, 正向介导了 DM 对 LC 的影响。有临床研究显示, CD38 与 SCLC 的免疫抑制标志物的基因表达显著相关[40]。此外, 还有研究显示 CD38 可通过抑制 CD8⁺ T 细胞促进肿瘤细胞的免疫逃逸[41]。因此, 我们推断 CD38 可能通过协助肿瘤细胞逃脱免疫监视来促进 LUAD 和 SCLC 的发生。此外, IgD⁻ CD38⁺ B 细胞绝对计数的增加可能意味着慢性炎症的形成以及肿瘤微环境的微环境的改变, 从而促进肿瘤的发展[42]。

CD33⁺ HLA DR⁺ CD14 弱阳性细胞上 CD45 的表达水平

CD45 是一种受体样蛋白酪氨酸磷酸酶, 在免疫细胞的信号转导中起着关键作用, 能够调节酪氨酸磷酸化, 从而影响细胞对外界刺激的反应。有的研究表明, CD45 活性的变化可能与多种自身免疫性疾病相关。目前的研究显示, 酪氨酸磷酸化正负调节之间的平衡失调可能有助于自身免疫性疾病的发展, 而 CD45 在其中起着重要作用[43]。CD33 是一种在多种细胞中表达的跨膜糖蛋白, 与细胞黏附、信号转导等功能相关。针对 CD33 的单克隆抗体能够特异性识别 CD33 抗原, 并通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)、补体依赖的细胞毒性作用(CDC)或直接诱导肿瘤细胞凋亡等机制杀伤肿瘤细胞[44]。HLA-DR, 即人类白细胞抗原 DR 基因座, 主要表达于抗原呈递细胞表面, 在免疫应答中起着关键作用。有研究发现, 非小细胞肺癌(NSCLC)患者体内存在 CD14⁺ HLA DR⁺低表达的髓源性抑制细胞, 这些细胞介导肿瘤的免疫抑制[45]。CD14 主要存在于单核细胞和巨噬细胞等细胞表面, 有膜结合型(mCD14)和可溶性(sCD14)两种形式。在免疫系统中, CD14 起着重要作用。它能够识别并结合细菌脂多糖(LPS)等病原体相关分子模式(PAMPs), 并与 Toll 样受体 4 (TLR4)等协同作用, 启动免疫应答信号转导, 促进炎症因子的释放, 从而参与机体对病原体的防御反应[46]。因此, CD14 的低表达可能表明免疫系统存在紊乱。

我们的研究结果表明, CD33⁺ HLA DR⁺ CD14 弱阳性细胞上 CD45 表达水平的升高可增加 SLC 的发病风险, 降低 LUAD 的发病风险。我们推测, CD45 表达水平的变化在 LUAD 和 SCLC 中促使了 CD33⁺ HLA DR⁺ CD14 弱阳性细胞的功能向不同方向极化, 在 LUAD 中表现为免疫监视功能增强, 在 SCLC 中则可能表现为慢性促炎作用增强, 分泌更多的转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 (IL-10)等抑制 T 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等效应免疫细胞的活性的细胞因子, 促进肿瘤血管生成等。

本研究仍存在一些有待改进的不足之处。① 研究结论的普适性不足。本研究的数据均来自欧洲人群, 这可能导致与其他地理区域人群存在遗传结构差异, 进而影响结论的普适性。② 统计方法存在局限性。MR 研究基于三个基本假设。我们已采用多种方法来避免水平和垂直多效性, 但仍可能存在未被识别的与遗传变异相关的混杂因素, 或者遗传变异通过其他未知途径影响结果变量。③ 我们的研究基于全基因组关联研究(GWAS)数据, 从基因层面预测 DM 与 LC 之间的关联以及免疫细胞的中介作用。仍需要临床数据来证实我们的结论。我们研究了免疫细胞在 DM 与 LC 中的中介作用。然而, 先前的研究表明, 在不同肌炎特异性抗体阳性的皮肌炎患者中, 肺癌的发病率存在差异, 且他们的预后往往也有所不同[47]。因此, 有必要根据肌炎特异性自身抗体(MSA)检测结果对患者进行分层分析。

5. 结论

本研究通过孟德尔随机化分析, 提供了比观察性研究更可靠的因果推断。我们明确了皮肌炎会增加患小细胞肺癌和胰腺癌的风险, 而肺鳞状细胞癌会增加患皮肌炎的风险, 这为临床预防性筛查提供了确

切依据。我们通过中介分析确定了免疫细胞的中介作用。其中, 有三种免疫表型与 T 细胞相关, 这表明 T 细胞与皮肤炎所导致的肺癌风险增加密切相关。我们认为, 应该进一步研究皮肤炎患者免疫细胞性状改变在小细胞肺癌、肺鳞癌发病过程中起到的作用。

伦理声明

由于本研究主要基于已有的公开数据进行二次分析, 无需进行额外的伦理审批流程。

利益冲突

本研究不存在任何可被视为潜在利益冲突的商业或财务关系。

参考文献

- [1] Sasaki, H. and Kohsaka, H. (2018) Current Diagnosis and Treatment of Polymyositis and Dermatomyositis. *Modern Rheumatology*, **28**, 913-921. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1467257>
- [2] Kamperman, R.G., van der Kooi, A.J., de Visser, M., Aronica, E. and Raaphorst, J. (2022) Pathophysiological Mechanisms and Treatment of Dermatomyositis and Immune Mediated Necrotizing Myopathies: A Focused Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4301. <https://doi.org/10.3390/ijms23084301>
- [3] Dobloug, G.C., Svensson, J., Lundberg, I.E. and Holmqvist, M. (2018) Mortality in Idiopathic Inflammatory Myopathy: Results from a Swedish Nationwide Population-Based Cohort Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 40-47. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211402>
- [4] Hill, C.L., Zhang, Y., Sigurgeirsson, B., Pukkala, E., Mellekjaer, L., Airio, A., et al. (2001) Frequency of Specific Cancer Types in Dermatomyositis and Polymyositis: A Population-Based Study. *The Lancet*, **357**, 96-100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03540-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03540-6)
- [5] Oldroyd, A.G.S., Allard, A.B., Callen, J.P., Chinoy, H., Chung, L., Fiorentino, D., et al. (2021) A Systematic Review and Meta-Analysis to Inform Cancer Screening Guidelines in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology*, **60**, 2615-2628. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab166>
- [6] Chang, L., Zhang, L., Jia, H., Nie, Z. and Zhang, L. (2020) Malignancy in Dermatomyositis: A Retrospective Paired Case-Control Study of 202 Patients from Central China. *Medicine*, **99**, e21733. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021733>
- [7] Strunz, P. and Schmalzing, M. (2023) Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **82**, 212-219. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01314-1>
- [8] Abbott, M. and Ustoyev, Y. (2019) Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, Article ID: 150923. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>
- [9] Guerra, N.L., Matas-García, A., Serra-García, L., Morgado-Carrasco, D., Padrosa, J., Aldecoa, I., et al. (2023) Dermatomyositis Unleashed by Immune Checkpoint Inhibitors. Three Additional Cases and a Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article ID: 103375. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103375>
- [10] Birney, E. (2021) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302>
- [11] Sekula, P., Del Greco M, F., Pattaro, C. and Köttgen, A. (2016) Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3253-3265. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010098>
- [12] Davey Smith, G. and Ebrahim, S. (2003) "Mendelian Randomization": Can Genetic Epidemiology Contribute to Understanding Environmental Determinants of Disease? *International Journal of Epidemiology*, **32**, 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
- [13] McKay, J.D., Hung, R.J., Han, Y., Zong, X., Carreras-Torres, R., Christiani, D.C., et al. (2017) Large-Scale Association Analysis Identifies New Lung Cancer Susceptibility Loci and Heterogeneity in Genetic Susceptibility across Histological Subtypes. *Nature Genetics*, **49**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1038/ng.3892>
- [14] Orrù, V., Steri, M., Sidore, C., Marongiu, M., Serra, V., Olla, S., et al. (2020) Author Correction: Complex Genetic Signatures in Immune Cells Underlie Autoimmunity and Inform Therapy. *Nature Genetics*, **52**, 1266-1266. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00718-6>
- [15] 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>

- [16] Bowden, J. and Holmes, M.V. (2019) Meta-Analysis Andmendelianrandomization: A Review. *Research Synthesis Methods*, **10**, 486-496. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1346>
- [17] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2017) Erratum to: Interpreting Findings from Mendelian Randomization Using the MR-Egger Method. *European Journal of Epidemiology*, **32**, 391-392. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0276-5>
- [18] Carter, A.R., Sanderson, E., Hammerton, G., Richmond, R.C., Davey Smith, G., Heron, J., *et al.* (2021) Mendelian Randomisation for Mediation Analysis: Current Methods and Challenges for Implementation. *European Journal of Epidemiology*, **36**, 465-478. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00757-1>
- [19] Jakubaszek, M., Kwiatkowska, B. and Maślińska, M. (2015) Polymyositis and Dermatomyositis as a Risk of Developing Cancer. *Rheumatology*, **53**, 101-105. <https://doi.org/10.5114/reum.2015.51510>
- [20] Zhou, B., Li, S., Xie, X., Xu, S., Li, F. and Long, L. (2023) Clinical Features and Risk Factors of Lung Cancer in Elderly Patients with Dermatomyositis. *Thoracic Cancer*, **14**, 1171-1178. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14849>
- [21] Liu, Y., Xu, L., Wu, H., Zhao, N., Tang, Y., Li, X., *et al.* (2018) Characteristics and Predictors of Malignancy in Dermatomyositis: Analysis of 239 Patients from Northern China. *Oncology Letters*, **16**, 5960-5968. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9409>
- [22] Pollard, K.M., Cauvi, D.M., Mayeux, J.M., Toomey, C.B., Peiss, A.K., Hultman, P., *et al.* (2021) Mechanisms of Environment-Induced Autoimmunity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **61**, 135-157. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-111453>
- [23] Gebhardt, T., Park, S.L. and Parish, I.A. (2023) Stem-Like Exhausted and Memory CD8+ T Cells in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 780-798. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00615-0>
- [24] Yang, Y. (2015) Cancer Immunotherapy: Harnessing the Immune System to Battle Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3335-3337. <https://doi.org/10.1172/jci83871>
- [25] Tumeh, P.C., Harview, C.L., Yearley, J.H., Shintaku, I.P., Taylor, E.J.M., Robert, L., *et al.* (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [26] Radziszewska, A., Moulder, Z., Jury, E.C. and Ciurtin, C. (2022) CD8+ T Cell Phenotype and Function in Childhood and Adult-Onset Connective Tissue Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11431. <https://doi.org/10.3390/ijms231911431>
- [27] Lugli, E., Galletti, G., Boi, S.K. and Youngblood, B.A. (2020) Stem, Effector, and Hybrid States of Memory CD8+ T Cells. *Trends in Immunology*, **41**, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.11.004>
- [28] Wu, T.D., Madireddi, S., de Almeida, P.E., Banchereau, R., Chen, Y.J., Chitre, A.S., *et al.* (2020) Peripheral T Cell Expansion Predicts Tumour Infiltration and Clinical Response. *Nature*, **579**, 274-278. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2056-8>
- [29] Chen, Z., Guo, M., Li, Y., Yan, K., Li, L., Shen, F., *et al.* (2022) Immune Profiling Identifies CD8+ T-Cell Subset Signatures for Prognostic Markers for Recurrence in Papillary Thyroid Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 894919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.894919>
- [30] Garrido-Martin, E.M., Mellows, T.W.P., Clarke, J., Ganesan, A., Wood, O., Cazaly, A., *et al.* (2020) M1^{hot} Tumor-Associated Macrophages Boost Tissue-Resident Memory T Cells Infiltration and Survival in Human Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000778. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000778>
- [31] Liu, Y. and Sun, Z. (2021) Turning Cold Tumors into Hot Tumors by Improving T-Cell Infiltration. *Theranostics*, **11**, 5365-5386. <https://doi.org/10.7150/thno.58390>
- [32] Shouse, A.N., LaPorte, K.M. and Malek, T.R. (2024) Interleukin-2 Signaling in the Regulation of T Cell Biology in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*, **57**, 414-428. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.001>
- [33] Costa, A., Kieffer, Y., Scholer-Dahirel, A., Pelon, F., Bourachot, B., Cardon, M., *et al.* (2018) Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell*, **33**, 463-479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>
- [34] Peng, Y., Tao, Y., Zhang, Y., Wang, J., Yang, J. and Wang, Y. (2022) cd25: A Potential Tumor Therapeutic Target. *International Journal of Cancer*, **152**, 1290-1303. <https://doi.org/10.1002/ijc.34281>
- [35] Peng, L., Chen, L., Solt, L.A., Dominical, V.M. and Shen, Z. (2023) Editorial: Immunometabolism of T Cells in Skin Infection, Autoimmunity and Cancer Biology. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1237386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1237386>
- [36] Sun, W., Li, W., Fu, Q., Wu, C., Lin, J., Zhu, X., *et al.* (2014) Functionally Distinct Subsets of CD4+ Regulatory T Cells in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Are Indicative of Immune Deregulation and Disease Progression. *Oncology Reports*, **33**, 354-362. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3553>
- [37] Zeng, F., Zhang, J., Jin, X., Liao, Q., Chen, Z., Luo, G., *et al.* (2022) Effect of CD38 on B-Cell Function and Its Role in the Diagnosis and Treatment of B-Cell-Related Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **237**, 2796-2807.

- <https://doi.org/10.1002/jcp.30760>
- [38] Zeidler, J.D., Hogan, K.A., Agorrod, G., Peclat, T.R., Kashyap, S., Kanamori, K.S., *et al.* (2022) The CD38 Glycohydrolase and the NAD Sink: Implications for Pathological Conditions. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **322**, C521-C545. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00451.2021>
 - [39] Chini, C.C.S., Guerrico, A.M.G., Nin, V., Camacho-Pereira, J., Escande, C., Barbosa, M.T., *et al.* (2014) Targeting of NAD Metabolism in Pancreatic Cancer Cells: Potential Novel Therapy for Pancreatic Tumors. *Clinical Cancer Research*, **20**, 120-130. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0150>
 - [40] Taniguchi, H., Chavan, S.S., Chow, A., Chan, J.M., Mukae, H., Rudin, C.M., *et al.* (2024) Role of CD38 in Anti-Tumor Immunity of Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1348982. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348982>
 - [41] Chen, L., Diao, L., Yang, Y., Yi, X., Rodriguez, B.L., Li, Y., *et al.* (2018) CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade. *Cancer Discovery*, **8**, 1156-1175. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1033>
 - [42] Hogan, K.A., Chini, C.C.S. and Chini, E.N. (2019) The Multi-Faceted Ecto-Enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01187>
 - [43] Hermiston, M.L., Xu, Z. and Weiss, A. (2003) CD45: A Critical Regulator of Signaling Thresholds in Immune Cells. *Annual Review of Immunology*, **21**, 107-137. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.140946>
 - [44] Hoseini, S.S. and Cheung, N.K. (2017) Erratum: Acute Myeloid Leukemia Targets for Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Journal*, **7**, e552-e552. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.35>
 - [45] Huang, A., Zhang, B., Wang, B., Zhang, F., Fan, K. and Guo, Y. (2013) Increased CD14⁺HLA-DR^{-Low} Myeloid-Derived Suppressor Cells Correlate with Extrathoracic Metastasis and Poor Response to Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **62**, 1439-1451. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1450-6>
 - [46] Sharygin, D., Koniaris, L.G., Wells, C., Zimmers, T.A. and Hamidi, T. (2023) Role of CD14 in Human Disease. *Immunology*, **169**, 260-270. <https://doi.org/10.1111/imm.13634>
 - [47] Waldman, R., DeWane, M.E. and Lu, J. (2020) Dermatomyositis: Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **82**, 283-296. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.105>