

循环炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化的因果关系：双向孟德尔随机化研究

闫浩杰^{1,2}, 史树锦^{1,2}, 韩帆^{1,2}, 宿俊杰^{1,2}, 徐帅^{1,2}, 衣慧^{1,2,3}, 岳帅^{1,2}, 张然^{1,2*}

¹解放军总医院第六医学中心心血管病医学部, 北京 100853; ²解放军医学院研究生院, 北京 100853; ³解放军总医院第七医学中心儿科医学部小儿心脏内科, 北京 100700

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0579.1548.2025.1113

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 闫浩杰, 史树锦, 韩帆, 等. 循环炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化的因果关系: 双向孟德尔随机化研究[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 155-163.

[收稿日期] 2025-07-29 [录用日期] 2025-09-17 [上线日期] 2025-11-13

[摘要] **目的** 采用双向孟德尔随机化(MR)分析探讨循环炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的因果关系。**方法** 炎症细胞因子数据来源于GWAS Catalog数据库中的欧洲人群全基因组蛋白质定量性状位点(pQTL)研究($n=14\ 824$), 冠状动脉粥样硬化数据来源于芬兰基因(FinnGen)联盟($n=434\ 704$)。采用逆方差加权法(IVW)、共定位分析和反向MR分析, 结合MR-Egger和加权中位数等多种分析方法, 全面评估炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的双向因果关系。**结果** 白细胞介素-17C(IL-17C, $OR=1.062$, $95\%CI\ 1.002\sim 1.126$, $P=0.044$)、白细胞介素-22受体亚基A1(IL-22RA1, $OR=1.115$, $95\%CI\ 1.004\sim 1.239$, $P=0.042$)及基质金属蛋白酶-1(MMP-1, $OR=1.071$, $95\%CI\ 1.000\sim 1.147$, $P=0.049$)水平升高与冠状动脉粥样硬化风险增加相关; 而可溶性CD40L(sCD40L, $OR=0.967$, $95\%CI\ 0.937\sim 0.998$, $P=0.036$)、白细胞介素-24(IL-24, $OR=0.912$, $95\%CI\ 0.832\sim 0.999$, $P=0.048$)及尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA, $OR=0.934$, $95\%CI\ 0.874\sim 0.999$, $P=0.045$)水平升高则与冠状动脉粥样硬化风险降低相关。此外, 冠状动脉粥样硬化的发生与血管内皮生长因子-A(VEGF-A, $OR=0.946$, $95\%CI\ 0.899\sim 0.996$, $P=0.036$)、巨噬细胞集落刺激因子-1(CSF-1, $OR=0.948$, $95\%CI\ 0.902\sim 0.996$, $P=0.033$)、T细胞表面糖蛋白CD5($OR=0.918$, $95\%CI\ 0.872\sim 0.966$, $P=0.001$)及嗜酸性粒细胞趋化因子(CCL11, $OR=0.952$, $95\%CI\ 0.908\sim 0.988$, $P=0.040$)水平降低相关。**结论** IL-17C、IL-22RA1、MMP-1水平升高可增加冠状动脉粥样硬化风险, 而sCD40L、IL-24、uPA水平升高则可降低冠状动脉粥样硬化风险。冠状动脉粥样硬化本身也会降低CCL11、CD5、CSF-1和VEGF-A的水平。®

[关键词] 炎症; 细胞因子; 冠状动脉粥样硬化; 孟德尔随机化

Causal relationship between circulating inflammatory cytokines and coronary atherosclerosis: a bidirectional Mendelian randomization study

Yan Hao-Jie^{1,2}, Shi Shu-Jin^{1,2}, Han Fan^{1,2}, Su Jun-Jie^{1,2}, Xu Shuai^{1,2}, Yi Hui^{1,2,3}, Yue Shuai^{1,2}, Zhang Ran^{1,2*}

¹Department of Cardiovascular Medicine, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

²Graduate School of Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

³Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatric Medicine, the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China

*Corresponding author, E-mail: zhangran@plagh.org

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2021YFC2701700, 2021YFC2701703), and the National Natural Science Foundation of China (82171857)

[Abstract] **Objective** To explore the causal relationship between circulating inflammatory cytokines and coronary atherosclerosis through bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** The inflammatory cytokine data were

[基金项目] 国家重点研发计划(2021YFC2701700, 2021YFC2701703); 国家自然科学基金(82171857)

[作者简介] 闫浩杰, 硕士研究生, 主要从事缺血性心脏病方面的基础和临床研究

[通信作者] 张然, E-mail: zhangran@plagh.org

sourced from the European population genome-wide protein quantitative trait locus (pQTL) study in the GWAS Catalog database ($n=14\ 824$), and the coronary atherosclerosis data were obtained from the FinnGen consortium ($n=434\ 704$). Methods including inverse variance weighted (IVW), colocalization analysis, and reverse MR analysis were employed, complemented by MR-Egger and weighted median methods, to comprehensively assess the bidirectional causal relationship between inflammatory cytokines and coronary atherosclerosis. **Results** Higher levels of interleukin-17C (IL-17C) ($OR=1.062$, 95%CI 1.002–1.126, $P=0.044$), interleukin-22 receptor subunit A1 (IL-22RA1) ($OR=1.115$, 95%CI 1.004–1.239, $P=0.042$), and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) ($OR=1.071$, 95%CI 1.000–1.147, $P=0.049$) were associated with an increased risk of coronary atherosclerosis. Conversely, higher levels of soluble CD40L (sCD40L) ($OR=0.967$, 95%CI 0.937–0.998, $P=0.036$), interleukin-24 (IL-24) ($OR=0.912$, 95%CI 0.832–0.999, $P=0.048$), and urokinase-type plasminogen activator (uPA) ($OR=0.934$, 95%CI 0.874–0.999, $P=0.045$) were associated with a reduced risk of coronary atherosclerosis. Furthermore, the occurrence of coronary atherosclerosis was associated with lower levels of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) ($OR=0.946$, 95%CI 0.899–0.996, $P=0.036$), macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) ($OR=0.948$, 95%CI 0.902–0.996, $P=0.033$), T-cell surface glycoprotein CD5 ($OR=0.918$, 95%CI 0.872–0.966, $P=0.001$), and eosinophil chemotactic factor (CCL11) ($OR=0.952$, 95%CI 0.908–0.988, $P=0.040$). **Conclusions** Elevated levels of IL-17C, IL-22RA1, and MMP-1 are associated with an increased risk of coronary atherosclerosis, whereas elevated levels of sCD40L, IL-24, and uPA are associated with a reduced risk. Moreover, coronary atherosclerosis itself can lower the levels of VEGF-A, CSF-1, CD5, and CCL11.

[Key words] inflammation; circulating inflammatory cytokines; coronary atherosclerosis; Mendelian randomization

炎症反应在免疫细胞激活、炎性介质释放及炎症信号通路激活中发挥关键作用,且在冠状动脉粥样硬化的发生和发展过程中发挥重要作用^[1-2]。当促炎反应过度激活、抗炎免疫调节功能受抑制时,往往会加速冠状动脉粥样硬化的进展,并增加不良心血管事件的风险。CANTOS研究证实,靶向白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 炎症通路的单一抗炎策略可明显降低主要不良心血管事件的风险^[3]。因此,精确识别调控免疫炎症平衡的关键靶点,对于冠状动脉粥样硬化的抗炎治疗具有重要意义。

既往关于冠状动脉粥样硬化与炎症的研究,尤其是病例对照研究,常面临从结果中推断暴露因素(即因果关系方向)的挑战^[4];而在观察性研究中,年龄、环境暴露、饮食习惯及生活方式等混杂因素可能影响炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的因果关系判断。有效控制这些混杂因素在观察性研究设计中存在一定困难和局限性,显著削弱了炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间复杂相互作用的因果推断能力。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法使用遗传变异代表特定暴露,可评估暴露与疾病结局之间的因果关系^[5-6],从而有效克服上述研究设计的限制。本研究通过汇总91种炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据,采用双向MR分析方法探讨循环炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的潜在因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用双向MR方法,利用遗传变异作为工具变量,评估91种炎性细胞因子与冠

状动脉粥样硬化之间的因果关系。研究基于3个基本假设:关联性假设(遗传变异与暴露因素强相关)、排他性假设(遗传变异只能通过暴露因素对结局产生作用)和独立性假设(遗传变异与混杂因素是独立的)^[7]。研究流程如图1所示。

1.2 数据来源 冠状动脉粥样硬化数据来自FinnGen研究,包含56 685例病例和378 019名对照^[8]。91种循环血浆炎性细胞因子蛋白质定量性状位点(pQTL)数据来源于GWAS Catalog(<https://www.ebi.ac.uk/gwas>)的11个队列,共14 824名欧洲血统参与者,使用Olink靶炎症面板测量91个炎性细胞因子并进行全基因组pQTL定位,并对结果进行Meta分析^[9]。暴露与结局间的人群选择无重叠。本研究使用的GWAS汇总统计量均为已发表数据,所有研究均获得相应机构伦理委员会审批。上述所有数据均来自相关文献和公共数据库,且已获得参与者同意和伦理审批。因此,本研究无须再次获得机构伦理委员会审批。

1.3 工具变量的选择 为确认冠状动脉粥样硬化与91种炎性细胞因子之间的因果关系,首先选择工具变量并进行质量控制。当冠状动脉粥样硬化数据作为暴露变量时,遗传工具的标准如下: $P<5\times 10^{-8}$, $R^2<0.001$,最小等位基因频率(MAF) >0.01 ,千碱基对(kb) $<10\ 000$ 。当炎性细胞因子数据作为暴露变量时,遗传工具的标准为: $P<5\times 10^{-6}$ [由于大多数炎性细胞因子的单核苷酸多态性(SNPs)数量在 $P<5\times 10^{-8}$ 的显著性水平下 <3 个,因此本研究采用 $P<5\times 10^{-6}$ 的显著性阈值以选择工具变量], $R^2<0.01$,MAF >0.01 ,kb $<10\ 000$ 。随后,采用F统计量分析评估工具变量的强度。F统计量 $[F=R^2(n-2)/(1-R^2)]$ 用于衡量每种遗传

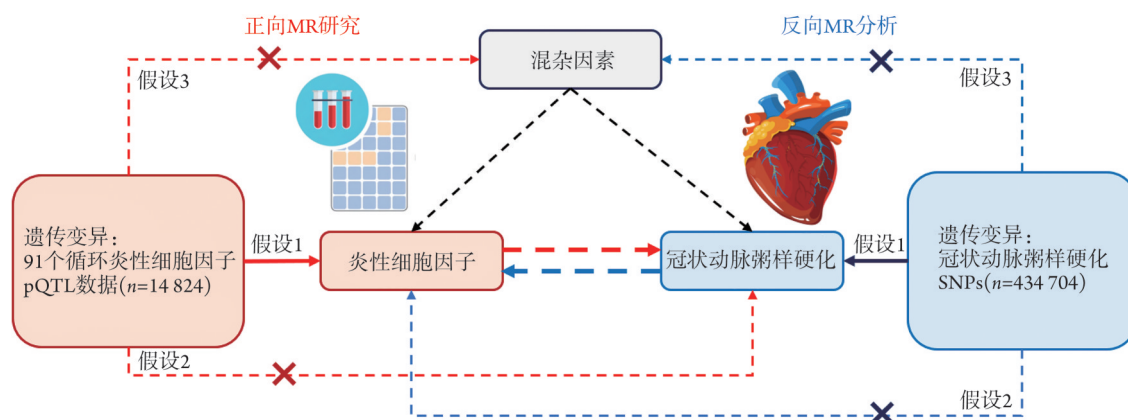


图1 双向孟德尔随机化(MR)研究流程

Fig.1 Research flowchart of bidirectional Mendelian randomization (MR)

假设1: 关联性假设, 遗传变异与暴露强相关; 假设2: 排他性假设, 遗传变异只能通过暴露因素影响结局; 假设3: 独立性假设, 遗传变异与混杂因素不相关。“X”代表假设2和假设3中的不相关关系; pQTL. 蛋白质定量性状位点; SNP. 单核苷酸多态性

工具的强度, 其中 n 为暴露的总样本量。本研究中所使用的工具变量的 F 统计量均 >20 , 表明没有弱工具变量。通过 LDTrait(<https://ldlink.nih.gov/?tab=home>) 去除与混杂因素有关的工具变量。

1.4 双向MR分析 为评估炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的相关性, 采用5种主要方法进行双样本MR分析, 包括逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR Egger 回归法、简单众数法(simple mode, SM)、加权众数法(weighted mode, WM)和加权中位数法(weighted median, WME)^[10]。本研究主要使用IVW方法, 并使用MR-Egger回归法来识别和调整多效性。IVW估计的异质性通过Cochran Q统计进行评估, $P>0.05$ 表示无异质性; 当存在较强异质性时, 使用随机效应模型(IVW_{me})来估计MR效应。

1.5 贝叶斯共定位分析 贝叶斯共定位分析用于评估两个表型共享同一因果变量的可能性。本研究采用 colocal 软件包(<https://github.com/chriswallace/colocal>) 进行该分析。贝叶斯共定位提供了5种假设的后验概率: 假设0(PPH0)、假设1(PPH1)、假设2(PPH2)、假设3(PPH3)和假设4(PPH4)。特征SNP的定义基于与该区域相关的共享变异, 设定后验 PPH4 $>80\%$, 表明存在共定位证据。

1.6 统计学处理 采用 R4.3.2 及 “TwoSampleMR” (v0.5.10) R包进行MR分析, “colocal” (v5.1) R包进行共定位分析, 选择IVW作为主要方法, 分析暴露与结果之间的效应关系。将 β 值转换为优势比(odds ratio, OR), 并计算95%可信区间(confidence interval, CI)。采用MR-Egger回归截距检验水平基因多效性, 评估工具变量是否仅通过暴露因素影响结果。采用Cochran Q检验检测SNPs的异质性。 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化的因果关系 本研究将 P 值阈值放宽至 5×10^{-6} 以进行MR分析, 同时排除了连锁不平衡($R^2<0.01$)中的SNP和不一致的回文SNP。所有工具变量的 F 统计量均 >10 , 表明所选工具变量具有足够的强度, 弱工具变量引起偏差的可能性较低。基于IVW方法的分析结果显示, 7种炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间存在明显的因果关系, 其中, IL-10RB($OR=1.035$, 95%CI 1.002~1.069, $P=0.035$)、IL-17C($OR=1.062$, 95%CI 1.002~1.126, $P=0.044$)、IL-22RA1($OR=1.115$, 95%CI 1.004~1.239, $P=0.042$) 以及 MMP-1($OR=1.071$, 95%CI 1.000~1.147, $P=0.049$)水平的升高与冠状动脉粥样硬化风险的增加明显相关; sCD40L($OR=0.967$, 95%CI 0.937~0.998, $P=0.036$)、IL-24($OR=0.912$, 95%CI 0.832~0.999, $P=0.048$) 及 uPA($OR=0.934$, 95%CI 0.874~0.999, $P=0.045$)水平的升高与冠状动脉粥样硬化风险的降低相关(图2)。根据MR-Egger截距检验, 无水平多效性存在($P>0.05$, 图3)。

2.2 冠状动脉粥样硬化与炎症细胞因子的因果关系 在反向MR分析中, 冠状动脉粥样硬化数据被用作暴露变量时, 所选遗传工具的标准为: $P<5 \times 10^{-8}$, $R^2<0.001$, $MAF>0.01$, $kb<10\ 000$, 且所有SNPs的 F 统计量均 >10 。基于IVW方法的分析结果显示, 冠状动脉粥样硬化风险与 IL-10RB($OR=0.922$, 95%CI 0.881~0.966, $P=0.001$)、CCL11($OR=0.952$, 95%CI 0.908~0.988, $P=0.040$)、CD5($OR=0.918$, 95%CI 0.872~0.966, $P=0.001$)、CSF-1($OR=0.948$, 95%CI 0.902~0.996, $P=0.033$) 及 VEGF-A($OR=0.946$, 95%CI

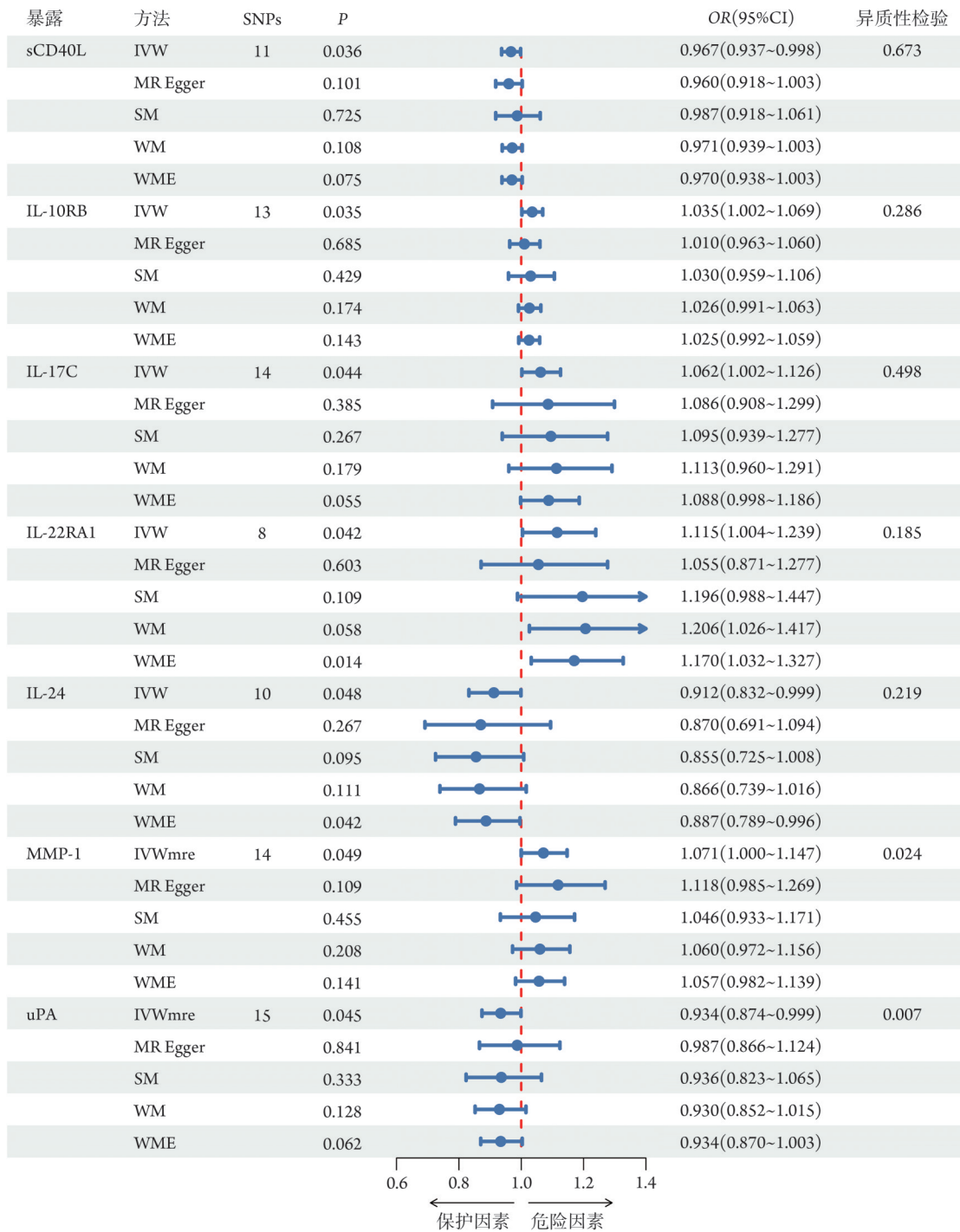


图2 冠状动脉粥样硬化与炎症细胞因子MR森林图

Fig.2 Forest plot of MR results of coronary atherosclerosis and inflammatory cytokines

MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单单数法; WM. 加权众数法; SNPs. 单核苷酸多态性; IL-17C. 白细胞介素-17C; IL-22RA1. 白细胞介素-22受体亚基A1; IL-10RB. 白细胞介素10受体亚基B; MMP-1. 基质金属蛋白酶-1; sCD40L. 可溶性CD40L; IL-24. 白细胞介素24; uPA. 尿激酶型纤溶酶原激活剂

0.899~0.996, $P=0.036$)水平降低相关(图4)。敏感性分析进一步表明, MR-Egger截距检验未发现水平多效性, Cochran Q检验未显示出异质性($P>0.05$, 图5), 提示IL-10RB与冠状动脉粥样硬化表现出双向因果关系。

2.3 共定位分析 为了进一步验证上述结论, 本研

究利用炎症细胞因子pQTL数据与冠状动脉粥样硬化GWAS数据进行共定位分析, 结果显示, 遗传预测的T细胞表面CD5蛋白与冠状动脉粥样硬化之间存在共定位证据($PPH4=97.68\%$), 其中SNP rs3184504(位于基因SH2B3)显示出最大的多效性关联(图6)。与CD5不同的是, sCD40L、IL-10RB、IL-17C、

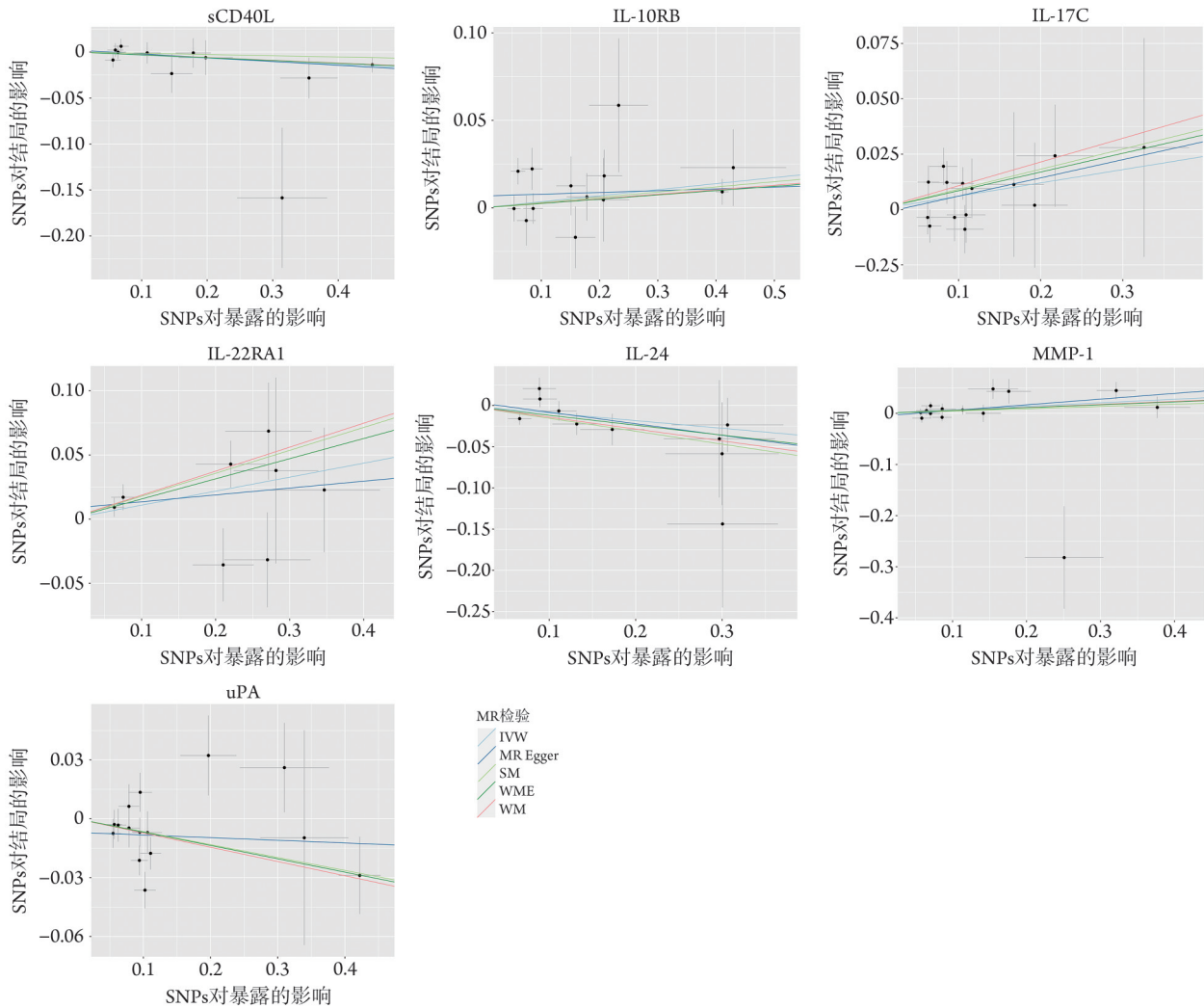


图3 冠状动脉粥样硬化与IL-17C、IL-22RA1、IL-10RB、MMP-1、sCD40L、IL-24和uPA的MR分析模型散点图

Fig.3 Scatter plot of five MR analysis models of and coronary atherosclerosis and IL-17C, IL-22RA1, IL-10RB, MMP-1, sCD40L, IL-24, uPA

MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单中位数法; WM. 加权中位数法; SNPs. 单核苷酸多态性; IL-17C. 白细胞介素-17C; IL-22RA1. 白细胞介素-22受体亚基A1; IL-10RB. 白细胞介素10受体亚基B; MMP-1. 基质金属蛋白酶-1; sCD40L. 可溶性CD40L; IL-24. 白细胞介素24; uPA. 尿激酶型纤溶酶原激活剂

IL-22RA1、IL-24、uPA、MMP-1、CCL11、CSF-1及VEGF-A与冠状动脉粥样硬化之间不存在共定位证据($PPH4 < 80\%$)。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化的发生与发展,与机体炎症反应构成了一个密不可分的因果网络。从初始的内皮功能障碍、脂质沉积,到后续的斑块形成、进展乃至最终破裂,炎症反应作为核心的病理生理驱动力,贯穿了疾病的全过程。这一过程中,单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞被招募并激活,释放出一系列炎症细胞因子,如IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 等,构成了复杂的细胞因子网络,不仅加剧了局部的炎症损伤,更系统性影响了宿主

的整体免疫与代谢状态。但冠状动脉粥样硬化与重要的炎症细胞因子间仍然存在不确定的因果关系,可能是因为受到研究样本量小、复杂的细胞因子相互作用、治疗的潜在影响及并发的病理免疫反应等情况的限制^[11]。因此,笔者使用遗传变异作为工具变量来抵消由药物治疗或疾病并发症引起的炎症细胞因子水平波动的影响,对于寻找冠状动脉粥样硬化的治疗靶点至关重要。

本研究基于GWAS Catalog数据库与Finn Gen联盟提供的GWAS汇总数据,采用双向MR分析方法,系统评估了炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的潜在因果关系。在基于91种炎症细胞因子作为暴露变量时,结果显示IL-17C、IL-22RA1和MMP-1水平升高与冠状动脉粥样硬化风险的增加相关;而

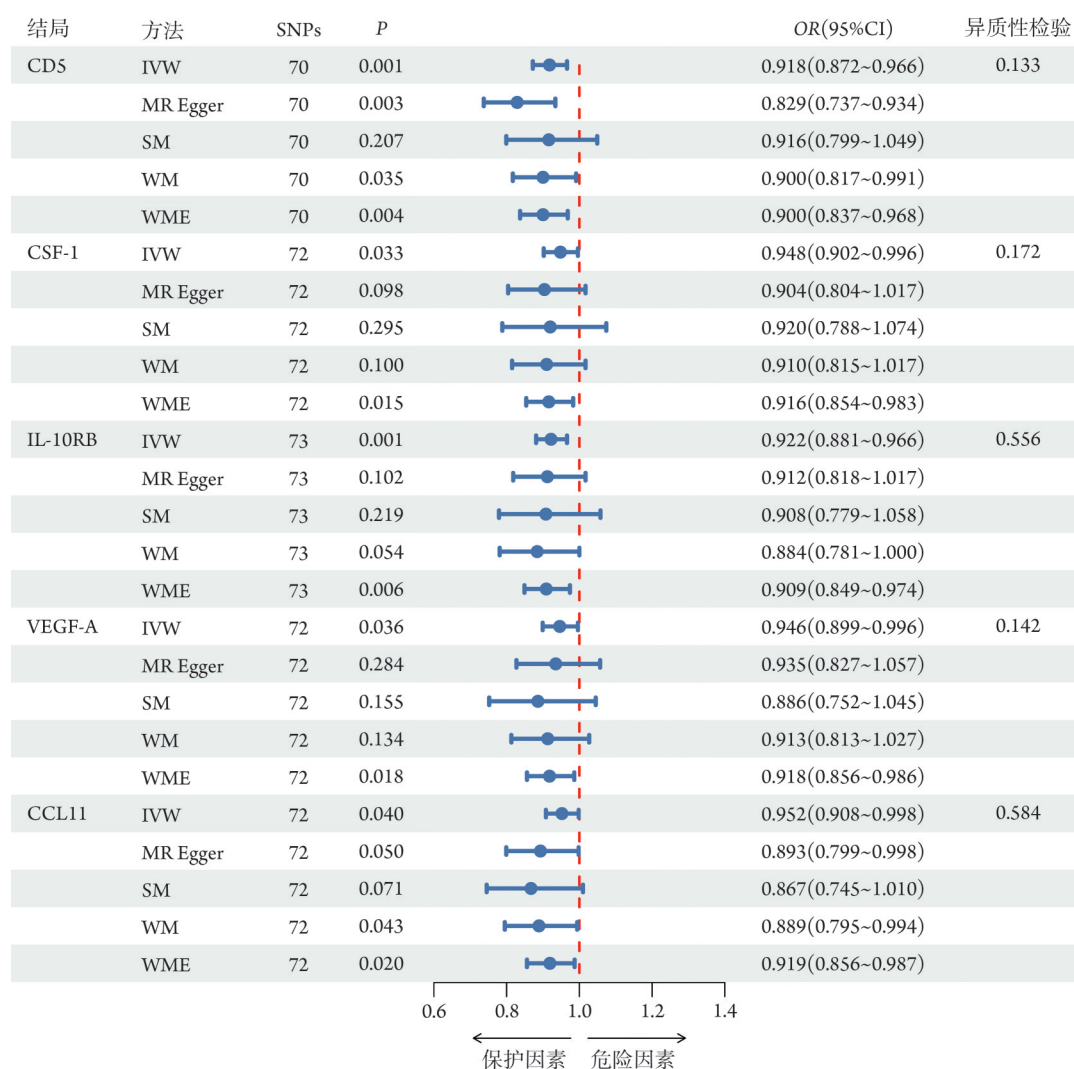


图4 炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化MR森林图

Fig.4 Forest plot of MR results of coronary atherosclerosis and inflammatory cytokines

MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单单数法; WM. 加权众数法; SNPs. 单核苷酸多态性; CD5. T细胞表面糖蛋白CD5; CSF-1. 巨噬细胞集落刺激因子-1; IL-10RB. 白细胞介素10受体亚基B; VEGF-A. 血管内皮生长因子-A; CCL11. 嗜酸性粒细胞趋化因子

sCD40L、IL-24和uPA水平升高则与冠状动脉粥样硬化风险的降低相关。反之，当冠状动脉粥样硬化被定义为暴露变量时，遗传预测的冠状动脉粥样硬化可能导致CCL11、CD5、CSF-1和VEGF-A水平降低，提示这些因子可能是动脉粥样硬化病理过程中的下游效应标志物。

既往研究已报告了IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 等多种炎症细胞因子与冠状动脉粥样硬化的相关性，其中一些被识别为动脉粥样硬化的独立风险标志物^[12]。但由于观察性研究的样本量有限、细胞因子网络复杂、药物干预的混杂效应及免疫反应的影响，尚难以明确其因果关系。本研究利用遗传变异作为工具变量的MR分析有效规避了药物治疗和并发症对细胞因子水平的干扰，从遗传学角度验证了IL-17C、IL-22RA1和MMP-1水平升高与

动脉粥样硬化风险增加的因果关系，提示这些因子可能是动脉粥样硬化的潜在因果风险因素；同时，sCD40L、IL-24和uPA水平升高与动脉粥样硬化风险降低相关，可能作为动脉粥样硬化的保护性因素。IL-17C可诱导IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等促炎因子的分泌，并增强中性粒细胞在斑块部位的募集与活化。研究表明，敲除IL-17可明显减轻血管炎症反应及淋巴细胞浸润，并有助于斑块的稳定^[13]。本研究进一步支持IL-17C作为动脉粥样硬化的净促炎驱动因子的作用，尽管其具体机制尚需深入探究。IL-22RA1是IL-22信号转导的核心受体亚基，主要参与免疫反应和炎症过程的调节，二者结合后可激活Janus激酶信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路，进而影响细胞的增殖、分化、存活及炎症因

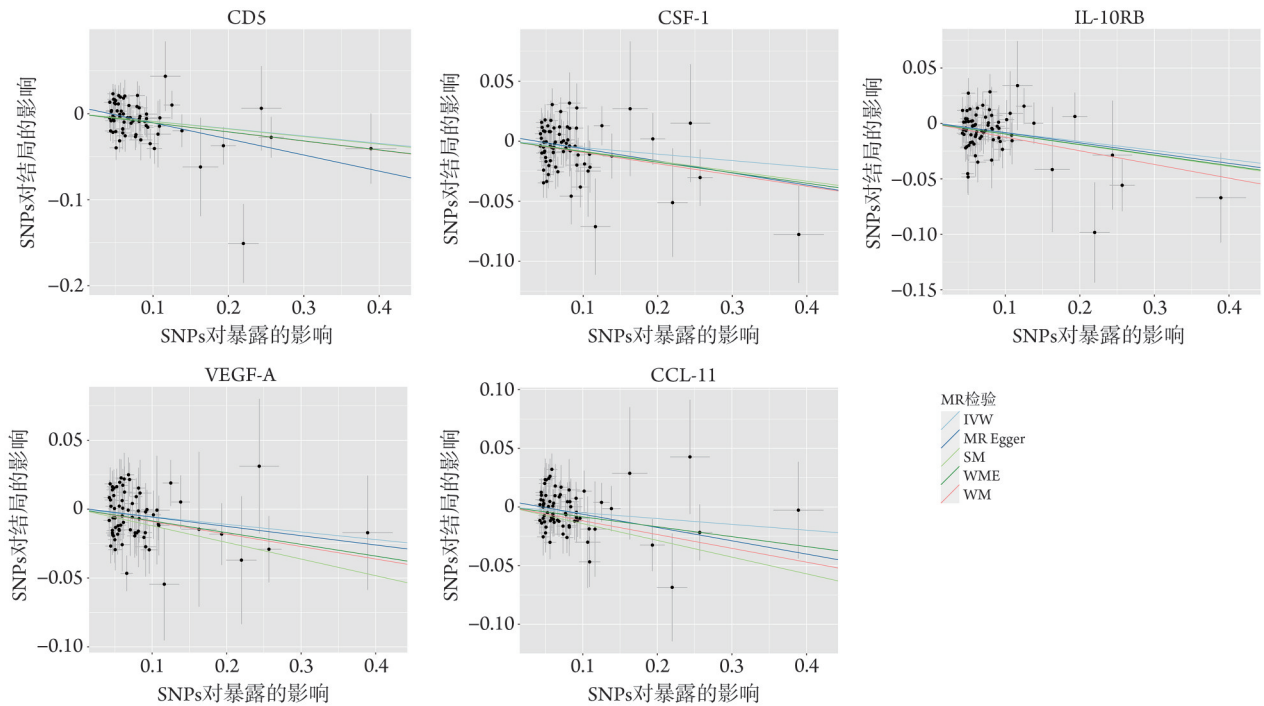


图5 VEGF-A、CSF-1、CD5、IL-10RB和CCL11与冠状动脉粥样硬化的孟德尔随机化(MR)分析模型散点图

Fig.5 Scatter plot of five MR analysis models of VEGF-A, CSF-1, CD5, IL-10RB and CCL11 with coronary atherosclerosis

MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单多数法; WM. 加权多数法; SNPs. 单核苷酸多态性; CD5. T 细胞表面糖蛋白 CD5; CSF-1. 巨噬细胞集落刺激因子-1; IL-10RB. 白细胞介素 10 受体亚基 B; VEGF-A. 血管内皮生长因子-A; CCL11. 嗜酸性粒细胞趋化因子

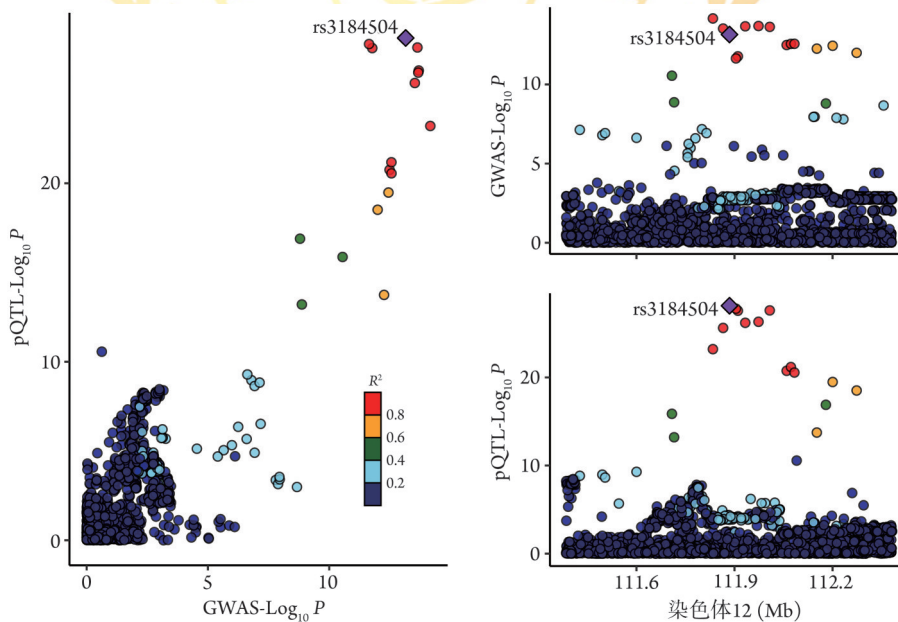


图6 CD5与冠状动脉粥样硬化的共定位分析

Fig.6 Co-localization analysis of CD5 and coronary artery atherosclerosis

GWAS. 全基因组关联研究; pQTL. 蛋白质定量性状位点

子的分泌。*IL-22RA1* 缺失可能导致炎症反应失衡，从而加速动脉粥样硬化的进程^[14]。MMP-1 由巨噬细胞、内皮细胞等分泌，在动脉粥样硬化的早期阶段，MMP-1 可能促进血管平滑肌细胞的迁移及增殖，促进斑块形成；但在斑块进展和不稳定阶段，其过度

表达则会破坏血管壁的结构和功能，导致血管弹性降低及管腔狭窄等问题^[15]。

sCD40L 已被证实可在动脉粥样硬化的免疫反应中发挥关键作用，冠状动脉粥样硬化患者的循环 sCD40L 水平明显升高，并与斑块负荷呈正相关^[16]。

动物实验也表明, *CD40L* 基因缺失的小鼠斑块稳定性增强, 提示其在动脉粥样硬化中具备作为治疗靶点的潜力^[17]。*IL-24* 作为一种具有多功能生物活性的细胞因子, 可能通过调节血管内皮炎症参与冠状动脉粥样硬化的发生, 然而其具体作用仍需进一步验证。*uPA* 通过激活纤溶酶促进纤维帽降解, 可促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖, 进一步放大血管炎症反应, 从而参与动脉粥样硬化斑块的形成与发展^[18]。

本研究发现, 在反向 MR 分析中, 冠状动脉粥样硬化可能导致 *VEGF-A*、*CSF-1*、*CD5* 和 *CCL11* 水平降低, 提示这些因子是冠状动脉粥样硬化病理过程中的下游效应标志物。*VEGF-A* 通过增强血管通透性、促进内皮细胞的迁移及增殖来驱动新生血管的形成, 并促进单核/巨噬细胞的募集, 导致泡沫细胞形成。本研究发现, 冠状动脉粥样硬化与 *VEGF-A* 水平的下调相关, 可能反映了晚期斑块内病理性血管生成的耗竭^[19]。*CSF-1* 能够促进单核细胞向动脉壁的募集, 并使其分化为巨噬细胞, 同时可能促进巨噬细胞向促炎表型转化, 加重炎症反应, 从而推动冠状动脉粥样硬化的发展^[20]。此外, 冠状动脉粥样硬化可能通过负反馈调节抑制 *CSF-1* 的产生, 从而减缓巨噬细胞介导的炎症级联反应^[21]。*CD5* 是主要表达在 T 淋巴细胞和部分 B 细胞表面的糖蛋白, 在免疫调节和炎症反应中发挥关键作用。研究表明, *CD5* 的下调可能反映了冠状动脉粥样硬化相关 T 细胞的功能障碍^[22]。*C-C* 基序趋化因子家族成员与动脉粥样硬化关系密切, *CCL2* 通过促进单核细胞与内皮细胞的黏附, 进一步参与炎症反应和斑块形成^[23]。*CCL14* 可通过加速动脉粥样硬化进展并作为早期诊断的生物标志物发挥作用^[24]。*CCL11* 在冠状动脉粥样硬化中的具体机制尚未完全明确, 需结合嗜酸性粒细胞浸润模式进行深入研究。

IL-10RB 与冠状动脉粥样硬化间呈双向因果关系, 其参与 *IL-10* 介导的免疫调节, 并可能通过减轻炎症反应对动脉粥样硬化发挥保护作用^[25]。研究表明, *IL-10* 通过促进巨噬细胞向抗炎表型转化, 抑制氧化应激和细胞凋亡, 从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[25]。研究发现, 在低密度脂蛋白受体 (*LDLR*)^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化模型中, 装载 *IL-10* mRNA 的靶向型纳米药物能够通过受体介导的相互作用被 M2 型巨噬细胞充分内化, 并有效诱导 *IL-10* 的产生^[26]。分泌的 *IL-10* 可促进巨噬细胞向 M2 表型极化, 抑制氧化应激和细胞凋亡, 从而通过减少脂质沉积、缩小坏死核心面积, 并增加纤维帽厚度, 发挥抗动脉粥样硬化的作用^[26]。较高的 *IL-10* 水平与较低的动脉粥样硬化风险相关, *IL-10* 水平较低的个体则更易发生动脉

粥样硬化病变^[27]。然而, 本研究在行 MR 分析时, 并未发现冠状动脉粥样硬化与 *IL-6*、*IL-8* 和 *IL-10* 等炎性细胞因子间存在明显的因果关系, 这可能与治疗干预或其他并发病理免疫反应等混杂因素相关。

尽管本研究采用双向 MR 分析方法, 从遗传学角度为炎性细胞因子与冠状动脉粥样硬化之间的因果关系提供了新的证据, 但也存在一定局限性: (1) MR 分析方法的固有局限性可能导致工具变量的“排他性约束”被违反, 存在潜在的多效性偏倚风险, 尽管本研究已采用多种方法进行敏感性分析, 但 MR 本身仍无法完全排除违反“独立性”和“排他性”假设所带来的潜在偏倚。(2) 源自 GWAS 的数据未对疾病分期、患者年龄或合并症状态 (如糖尿病、肾病) 等因素进行分层, 限制了临床亚组分析的能力。(3) 炎症因子的表达受疾病阶段依赖性影响, 而 MR 分析反映的是终身平均效应, 且未充分考虑细胞因子间的互作网络及微环境调控因素。(4) 本研究基于的 GWAS 数据本质上是横断面的, 遗传工具变量所代表的是个体一生的平均暴露水平, 因此无法探讨炎症因子水平在疾病发生发展过程中的动态变化及其因果效应, 可能引入一定的偏倚。未来应开展更多的前瞻性研究和纵向研究, 以更好地阐明这一点。(5) 本研究所使用的 GWAS 数据均来源于欧洲裔人群, 尽管这在一定程度上减少了由群体分层引起的偏倚, 但同时也限制了结论在其他种族群体 (如亚洲、非洲裔人群) 中的普适性。由于目前仍缺乏大规模的非欧洲人群的炎症因子与冠状动脉粥样硬化的 GWAS 数据, 因此, 本研究的因果推断结论仍有待于在未来获取更多元化的数据后进行验证。

综上所述, 本研究利用双向 MR 分析方法发现 *IL-17C*、*IL-22RA1*、*MMP-1* 水平升高可增加冠状动脉粥样硬化风险, *sCD40L*、*IL-24*、*uPA* 水平升高可降低冠状动脉粥样硬化风险, 且冠状动脉粥样硬化本身可降低 *VEGF-A*、*CSF-1*、*CD5* 和 *CCL11* 水平, 因此, 这些炎性细胞因子可能作为冠状动脉粥样硬化的潜在调控和干预靶点。但这些炎性细胞因子对冠状动脉粥样硬化表型的直接影响仍缺少在细胞和动物模型中的功能增益/缺失实验进行验证, 未来可整合转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术, 并结合更先进的统计方法, 从系统生物学的角度更全面地揭示炎症与冠状动脉粥样硬化之间的复杂因果网络和分子机制。

【参考文献】

- [1] Mazhar F, Faucon AL, Fu EL, et al. Systemic inflammation and health outcomes in patients receiving treatment for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2024, 45(44): 4719-4730.

- [2] 王晓雨, 李冰, 刘国晖. 炎症标志物在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断和治疗中应用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4): 1173-1181.
- [3] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. 2017, 377(12): 1119-1131.
- [4] 范兴满, 李妍妍, 贺琼逸, 等. 血常规相关新型炎症标志物对老年慢性心血管疾病患者合并衰弱的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(3): 301-308.
- [5] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [6] 连文静, 孙小慧, 梁爽, 等. 组织蛋白酶与甲状腺癌的因果关系: 双样本孟德尔随机化分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 709-715.
- [7] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, *et al.* Guidelines for performing mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. Wellcome Open Res, 2023, 4: 186.
- [8] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, *et al.* FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613(7944): 508-518.
- [9] Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, *et al.* Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9): 1540-1551.
- [10] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [11] Peter L, Oliver S. Inflammation in atherosclerosis: lessons and therapeutic implications[J]. Immunity, 2025, 58(10): 2383-2401.
- [12] García-Camarero T, Remuzgo-Martínez S, Genre F, *et al.* Serum and genetic markers related to rapid clinical progression of coronary artery disease[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2023, 76(12): 1013-1020.
- [13] Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 258-264.
- [14] Cineus R, Luo YJ, Saliutina M, *et al.* The IL-22-oncostatin M axis promotes intestinal inflammation and tumorigenesis[J]. Nat Immunol, 2025, 26(6): 837-853.
- [15] Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [16] Pereira-da-Silva T, Ferreira V, Castelo A, *et al.* Soluble CD40 ligand expression in stable atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2021, 319: 86-100.
- [17] Weber C, Habenicht AJR, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond[J]. Eur Heart J, 2023, 44(29): 2672-2681.
- [18] Hindy G, Tyrrell DJ, Vasbinder A, *et al.* Increased soluble urokinase plasminogen activator levels modulate monocyte function to promote atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(24): e158788.
- [19] Chen M, Chen J, Liu Y, *et al.* Senescent macrophages promote age-related revascularization impairment by increasing antiangiogenic VEGF-A165B expression[J]. Aging Cell, 2025, 24(7): e70059.
- [20] Xie Z, Wu B, Liu Y, *et al.* Novel class of colony-stimulating factor 1 receptor kinase inhibitors based on an O-aminopyridyl alkynyl scaffold as potential treatment for inflammatory disorders[J]. J Med Chem, 2020, 63(3): 1397-1414.
- [21] Barca C, Foray C, Hermann S, *et al.* The colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)-mediated regulation of microglia/macrophages as a target for neurological disorders (glioma, stroke) [J]. Front Immunol, 2021, 12: 787307.
- [22] Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, *et al.* CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury[J]. Science, 2022, 375(6576): 91-96.
- [23] Georgakis MK, Bernhagen J, Heitman LH, *et al.* Targeting the CCL2-CCR2 axis for atheroprotection[J]. Eur Heart J, 2022, 43(19): 1799-1808.
- [24] Bu F, Wang J, Chen J, *et al.* HCC-1 accelerates atherosclerosis by inducing endothelial cell and macrophage pyroptosis and serves as an early diagnostic biomarker[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(9): 2088-2107.
- [25] York AG, Skadow MH, Oh J, *et al.* IL-10 constrains sphingolipid metabolism to limit inflammation[J]. Nature, 2024, 627(8004): 628-635.
- [26] Gao M, Tang M, Ho W, *et al.* Modulating plaque inflammation via targeted mRNA nanoparticles for the treatment of atherosclerosis [J]. ACS Nano, 2023, 17(18): 17721-17739.
- [27] Kong P, Cui ZY, Huang XF, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 131.

(责任编辑: 张小利)