

临床研究

免疫细胞与冠心病风险——基于血清代谢物介导的孟德尔随机化研究

朱赞¹ 魏佳明¹ 林瑞芳¹ 刘泳君¹ 柳岳¹ 李雅² 郭志华^{1,3,4}

摘要

目的: 采用孟德尔随机化(MR)方法, 探讨免疫细胞与血清代谢物在冠心病发展中的因果关系。
方法: 利用来自 FinnGen 项目的冠心病全基因组关联研究(GWAS)数据, 以及 GWAS 目录中 1 400 种代谢物和 731 种免疫细胞的数据, 开展两样本 MR 分析。针对鉴定出的关联代谢物, 使用中介 MR 方法评估其在免疫细胞对冠心病影响中的中介作用。
结果: MR 分析显示, 3 种免疫细胞(IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞, CD11b on CD14⁺ 单核细胞, HLA DR on DC)与冠心病因果关系更稳定(逆方差加权法 $P<0.05$, 且 MR-Egger 回归法与加权中位数法 P 均 <0.05), 并通过 4 种代谢物(N-乙酰神经氨酸、亚牛磺酸与牛磺酸比率、X-24801、X-18779)与冠心病相关联。
结论: 本研究揭示了免疫细胞与血清代谢物在冠心病中的因果关系, 提供了新的生物标志物, 可用于冠心病早期预测和风险评估。
关键词 冠心病; 免疫细胞; 血清代谢物; 中介分析; 孟德尔随机化

Immune Cells and the Risk of Coronary Heart Disease: a Mendelian Randomization Study Mediated by Serum Metabolites

ZHU Yun¹, WEI Jiaming¹, LIN Ruifang¹, LIU Yongjun¹, LIU Yue¹, LI Ya², GUO Zhihua^{1,3,4}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; ²School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; ³Hunan Key Laboratory of Colleges and Universities of Intelligent Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Preventive Treatment of Chronic Diseases of Hunan Universities of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; ⁴Internet Plus Postgraduate Joint Training Base for Intelligent Application of Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases and Health Preservation, Changsha 410208, China
Corresponding Author: GUO Zhihua, Email: guozhihua112@163.com

Abstract

Objectives: This study aims to explore the causal relationships between immune cells and serum metabolites in the development of coronary heart disease (CHD) using Mendelian randomization (MR) methods.
Methods: We conducted a two-sample MR analysis utilizing data from the FinnGen Project's genome-wide association study (GWAS) on CHD, alongside data on metabolites and immune cells from the GWAS catalog. For the identified associated metabolites, we further employed mediation MR methods to evaluate their mediating roles in the influence of immune cells on CHD.
Results: The MR analysis indicated that three immune cells (IgD⁺ CD24⁺ %B cell, CD11b on CD14⁺ monocyte, HLA DR on DC) had stable causal relationship with CHD (under the premise of inverse variance weighted [IVW] method $P<0.05$, both MR-Egger and weighted median methods also showed $P<0.05$). Furthermore, these immune cells were associated with CHD through four metabolites (N-acetylneuraminic acid levels, the ratio of desmethyltaurine to taurine, X-24801 and X-18779).
Conclusions: This study reveals the causal relationships between immune cells and serum metabolites in the pathogenesis of CHD, providing new biomarkers for early prediction and risk assessment of CHD.
Key words: coronary heart disease; immune cell; serum metabolite; mediation analysis; Mendelian randomization

基金项目: 国家自然科学基金(82174343); 湖南省教育厅科学研究项目(23A0310)
作者单位:¹湖南中医药大学 中医学院, 长沙 410208;²湖南中医药大学 药学院, 长沙 410208;³湖南中医药大学 慢病中医智能诊断与治疗
未病 湖南省普通高等学校重点实验室, 长沙 410208;⁴互联网+ 慢病中医诊疗与养生智能化应用研究生联合培养基地, 长沙 410208
通信作者: 郭志华 Email: guozhihua112@163.com
中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2025) 05-0508-08 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.05.010

Funding: National Natural Science Foundation of China (82174343); Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (23A0310)

(Chinese Circulation Journal, 2025, 40: 508.)

冠心病是因冠状动脉供血不足导致心肌缺血损伤的常见心血管疾病^[1]。其主要机制为动脉粥样硬化(AS),即血管斑块阻碍血流并引发心肌缺血^[2],研究表明,代谢异常与免疫炎症反应共同参与了AS的发生与发展,外周血免疫成分的变化与冠心病的发病密切相关^[3]。免疫系统在AS各阶段均发挥关键作用,包括T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞(DC)等免疫细胞的活化,这已通过单细胞技术得到验证^[4-7]。同时,代谢物在冠心病的发生和发展中也起着重要作用^[8]。如二十碳五烯酸等抗炎脂肪酸可抑制AS,而花生四烯酸等促炎介质则与冠心病风险增加相关^[9]。此外,氨基酸、酰基肉碱等代谢物也与冠心病的严重程度相关^[10]。血脂异常、炎症标志物均反映冠心病患者免疫炎症反应增强^[11]。尽管多项观察性研究已探讨代谢物与冠心病风险的关系^[12-13],但现有证据不足以明确其因果关系。

孟德尔随机化(MR)通过遗传变异作为工具变量,可模拟随机分配,克服观察性研究的局限性,为暴露因素与疾病结局之间的因果关系提供更为可靠的证据^[14]。近年来,MR方法已广泛应用于评估生物标志物与多种疾病的因果关系^[15]。然而,目前尚无系统的MR研究评估免疫细胞和代谢物对冠心病风险的因果影响。

本研究基于MR方法,评估免疫细胞与血清代谢物对冠心病风险的因果影响,以免疫细胞为暴露因子,血清代谢物为中介,冠心病为结局变量,旨在揭示“免疫细胞-血清代谢物-冠心病”的复杂机制,以识别新的免疫调节与代谢物干预靶点,为冠心病的早期筛查、预防和治疗提供理论基础。

1 资料与方法

研究设计:采用MR方法评估血清代谢物、免疫细胞与冠心病之间的因果关系。具体步骤如下:(1)分析731种免疫细胞与冠心病的单向因果关系,筛选与冠心病具有稳定因果关系的免疫细胞,并采用反向MR验证冠心病作为暴露因素时无因果关系。(2)将选定免疫细胞作为暴露因素,1400种血清代谢物作为结局变量,分析二者关系。(3)将筛选出的血清

代谢物作为暴露因素,冠心病作为结局变量,分析其因果关系。(4)确定血清代谢物的中介效应及中介效应比。

数据来源:免疫细胞数据来自全基因组关联研究(GWAS)目录(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>),包含731种免疫细胞性状的汇总统计信息(注册号:GCST90001391-GCST90002121),基于3757个欧洲人样本,控制性别和年龄等混杂因素后,通过高密度阵列分析了超过2200万个单核苷酸多态性(SNP)基因型;血清代谢物数据亦源自GWAS目录(注册号:GCST90199621-GCST90204063, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/publications/36635386>)。涵盖1400种代谢物,包括1091种代谢物和309种代谢物比值,其中1091种代谢物进一步分为8类(如氨基酸、脂质、核苷酸等),其余241种为未知分子。冠心病数据源于FinnGen项目(https://www.finnngen.fi/en/access_results)欧洲GWAS R10版本,包含46959例患者和36522例对照个体。

工具变量的选择:筛选SNP作为工具变量时,遵循MR的基本假设^[16]:(1)SNP与暴露因素显著关联;(2)SNP与混杂因素无关;(3)SNP仅通过暴露因素影响结局变量。考虑到在 5×10^{-8} 的阈值下获得的SNP数量可能有限^[17],将阈值放宽至 $P < 1 \times 10^{-5}$ ^[18-19]。为降低违反假设(2)和(3)的可能性,设置了 $R^2=0.001$ 和 $Kb=10\,000$ 的参数,去除连锁不平衡的SNP以避免遗传连锁偏差^[20];删除中等频率的回文SNP以确保数据协调^[21];剔除 $F < 10$ 的工具变量,计算公式: $F = \beta^2 / SE^2$ ^[22],其中 β 为等位基因效应值,SE为标准误。

统计学方法:数据分析使用R 4.3.2软件中的MR-PRESSO和两样本MR软件包。逆方差加权(IVW)法在因果推理中被认为足够稳健,故选为估计因果效应的主要方法^[23], $P < 0.05$ 表明存在因果关系^[24],MR-Egger回归法和加权中位数法作为补充分析^[25]。Cochran's Q检验评估异质性^[26],MR-PRESSO和MR-Egger截距检测校正水平多效性^[27]。敏感性分析应用留一法^[28]。暴露与结局变量的效应关系用OR(95%CI)评估。若 $OR > 1$ 且 β 值 > 0 则表明存在正相关,若 $OR < 1$ 且 β 值 < 0 ,则表明存在负相关。通过两步法中介分析,计算免疫细胞对冠心病的总效应(β_{all})、对中介血清代谢物的影

响 (β_1)、中介血清代谢物对冠心病的影响 (β_2)、中介效应^[29] (β_{12})、直接效应 (β_{dir}) 及中介效应比。其中, 总效应即免疫细胞对冠心病的整体影响, 整体影响可以分解为免疫细胞对冠心病的直接影响和血清代谢物介导的间接影响; 中介效应 ($\beta_{12} = \beta_1 \times \beta_2$) 即免疫细胞通过血清代谢物介导对冠心病的间接影响; 直接效应 ($\beta_{dir} = \beta_{all} - \beta_{12}$) 即免疫细胞对冠心病的直接影响; 中介效应比 ($\beta_{12_p} = \beta_{12} / \beta_{all}$) 反映中介效应在总效应中的比例, 从而揭示免疫细胞通过血清代谢物对冠心病的影响百分比。若中介效应与总效应的方向不一致 (即 $OR > 1$ 或 $OR < 1$), 则不可计算中介效应比^[30], 单侧检验水准设定为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 731 种免疫细胞与冠心病的关系

免疫细胞作为暴露, 冠心病作为结局, 进行 731 次 MR 分析。结果显示, 共有 37 种免疫细胞 IVW 方法 $P < 0.05$, 具有统计学意义, 进一步验证异质性及水平多效性, 发现 6 种免疫细胞 [CD20⁺ %B 细胞, EM DN (CD4⁺CD8⁺) %DN, CD28⁺ CD8br %T 细胞, CD14 on CD14⁺ CD16⁺, CD40 on CD14⁺ CD16⁺, HLA DR on CD33⁺ HLA DR⁺] 存在异质性 ($P < 0.05$); 2 种免疫细胞 (CD25hi CD45RA⁺ CD4 not Treg %CD4⁺, CD40 on CD14⁺ CD16⁺) 存在水平多效性 ($P < 0.05$)。排除上述 8 种免疫细胞后, 绘制出 29 种免疫细胞 3 种分析方法森林图 (图 1)。

为进一步评估结果的可靠性, 结合 MR-Egger 分析和加权中位数法分析, 发现 3 种免疫细胞与冠心病的因果关系更可靠, 免疫细胞 (IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞, CD11b on CD14⁺ 单核细胞, HLA DR on DC) 在 IVW 法 $P < 0.05$ 的前提下, MR-Egger 回归法与加权中位数法均 $P < 0.05$ 。故本研究最终选取上述 3 种因果关系最可靠的免疫细胞进行后续分析。

2.2 3 种免疫细胞反向 MR 分析

为满足中介 MR 研究的要求, 将冠心病作为暴露, 免疫细胞 (CD11b on CD14⁺ 单核细胞, HLA DR on DC, IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞) 分别作为结局, 进行 3 次反向 MR 分析, 结果显示, 5 种分析方法中, 所有 P 均 > 0.05 , 无统计学意义。这一发现排除了冠心病本身导致这 3 种免疫细胞水平变化的可能性, 进一步支持了 3 种免疫细胞对冠心病的单向因果关系, 见表 1。

2.3 3 种免疫细胞与 1 400 种血清代谢物的关系

2.3.1 IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞与血清代谢物的因果关系

IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞作为暴露, 1 400 种血清代谢物作为结局, 进行 1 400 次 MR 分析。结果显示, 有 44 种血清代谢物 IVW 法 $P < 0.05$, 提示存在因果关系, 进一步异质性及水平多效性检验显示, 2- 亚油酰甘油 (18:2) 存在水平多效性 ($P < 0.05$)。排除该血清代谢物后, 保留 43 种血清代谢物进行后续分析。

2.3.2 CD11b on CD14⁺ 单核细胞与血清代谢物的因果关系

CD11b on CD14⁺ 单核细胞作为暴露, 1 400 种血清代谢物作为结局, 进行 1 400 次 MR 分析。结果显示, 有 70 种血清代谢物 IVW 法 $P < 0.05$, 提示存在因果关系, 进一步异质性及水平多效性检验显示, 吡啶丙酸盐、3,7- 二甲基尿酸酯水平、神经酰胺 (d18:1/14:0, d16:1/16:0) 和尿素存在水平多效性 ($P < 0.05$)。排除这 4 种血清代谢物后, 保留 66 种血清代谢物进行后续分析。

2.3.3 HLA DR on DC 与血清代谢物的因果关系

HLA DR on DC 作为暴露, 1 400 种血清代谢物作为结局, 进行 1 400 次 MR 分析。结果显示, 有 96 种血清代谢物 IVW 方法 $P < 0.05$, 提示存在因果关系, 敏感性分析未发现水平多效性及异质性 ($P > 0.05$), 故 96 种血清代谢物均可用于后续分析。

2.4 与 3 种免疫细胞相关的血清代谢物与冠心病的关系

2.4.1 IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞相关的 43 种血清代谢物与冠心病的关系

43 种血清代谢物为暴露因素, 冠心病为结局, 进行 43 次两样本 MR 分析。结果显示, 有 5 种血清代谢物 IVW 方法 $P < 0.05$, 提示与冠心病之间存在因果关系, 进一步的异质性及水平多效性检验显示, 胆红素降解产物 $C_{16}H_{18}N_2O_5$ (2) 存在异质性及水平多效性 ($P < 0.05$), 排除 1 种血清代谢物后, 剩余 4 种血清代谢物, 具体来说 N- 乙酰神经氨酸 ($\beta = -0.04$, $OR = 0.96$)、胆红素 (E, Z 或 Z, E) ($\beta = -0.03$, $OR = 0.97$)、亚牛磺酸与牛磺酸比率 ($\beta = -0.05$, $OR = 0.95$) 与冠心病负相关; 奥罗替丁与冠心病正相关 ($\beta = 0.01$, $OR = 1.01$)。

2.4.2 CD11b on CD14⁺ 单核细胞相关的 66 种血清代谢物与冠心病的关系

66 种血清代谢物为暴露因素, 冠心病为结局, 进行 66 次两样本 MR 分析显示, 有 5 种血清代谢物 IVW 法 $P < 0.05$, 提示与冠心病之间存在因果关系。

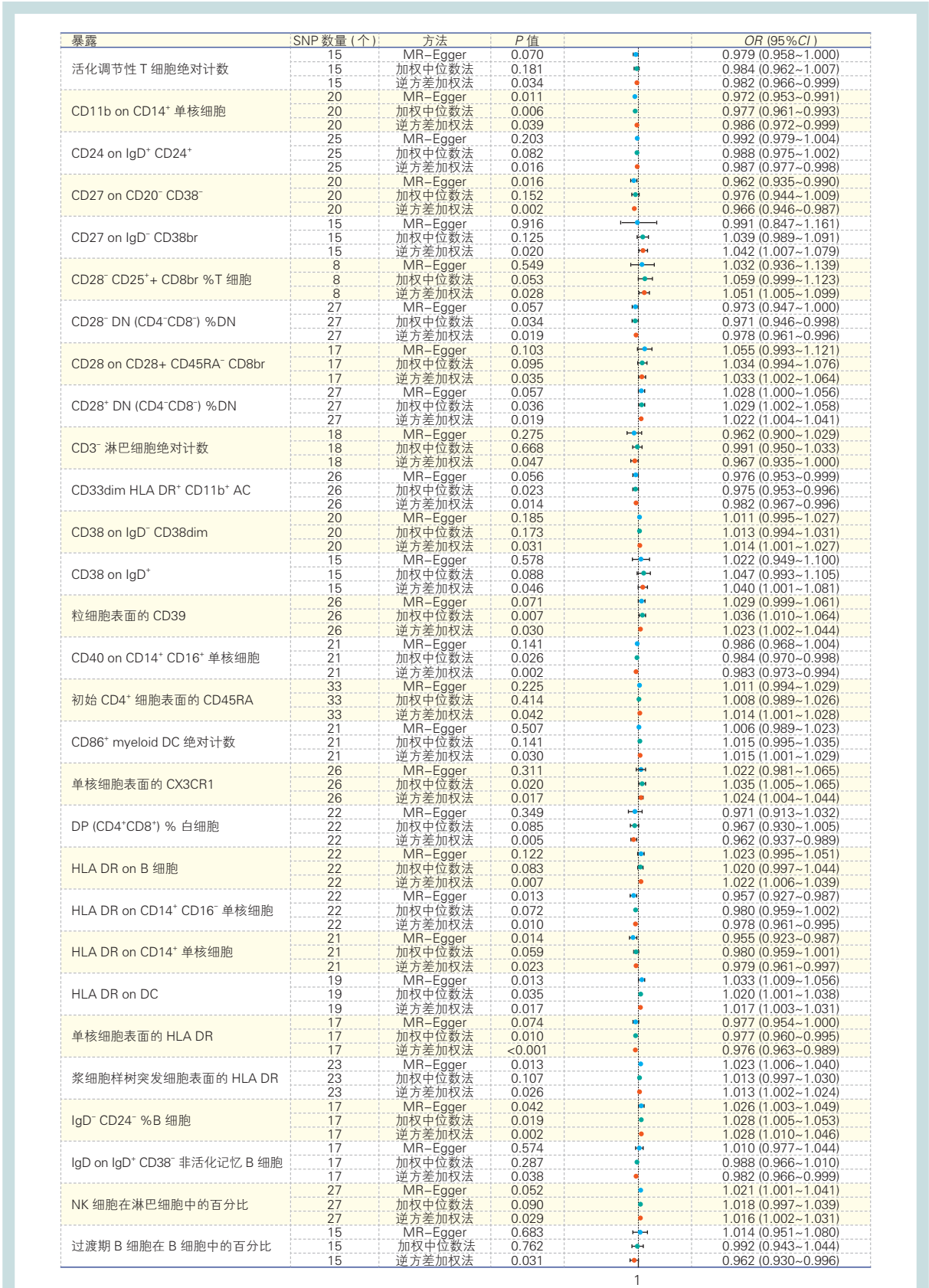


图 1 免疫细胞与冠心病 MR 分析森林图

表 1 冠心病与 3 种免疫细胞反向 MR 分析				
暴露	结局	方法	SNP 数量 (个)	P 值
冠心病	CD11b on CD14 ⁺ 单核细胞	MR-Egger 回归法	66	0.59
		加权中位数法	66	0.47
		逆方差加权法	66	0.15
		简单模式	66	0.41
		加权模式	66	0.96
	HLA DR on DC	MR-Egger 回归法	66	0.81
		加权中位数法	66	0.92
		逆方差加权法	66	0.72
		简单模式	66	0.96
		加权模式	66	0.92
	IgD ⁻ CD24 ⁻ %B 细胞	MR-Egger 回归法	66	0.49
		加权中位数法	66	0.79
		逆方差加权法	66	0.24
		简单模式	66	0.24
		加权模式	66	0.66

注: SNP: 单核苷酸多态性; MR: 孟德尔随机化。

进一步的异质性及水平多效性的检验显示, 1-油酰基 -GPG (18:1)和 X-23654 存在异质性及水平多效性 ($P<0.05$), 排除 2 种血清代谢物后, 剩余 3 种血清代谢物, 具体来说 6- 羟基吡啶硫酸盐 ($\beta = -0.06$, $OR=0.94$)、胱硫醚 ($\beta = -0.05$, $OR=0.95$) 均与冠心病负相关; X-24801 与冠心病正相关 ($\beta = 0.05$, $OR=1.05$)。

2.4.3 HLA DR on DC 相关的 96 种血清代谢物与冠心病的关系

96 种血清代谢物为暴露因素, 冠心病为结局, 进行 96 次两样本 MR 分析。结果显示, 有 10 种血清代谢物 IVW 方法 $P<0.05$, 提示与冠心病之间存在因果关系。进一步行异质性及水平多效性检验, 发现 5- 十二烯酰肉碱 (C12:1)、组氨酸、脱氧胆酸葡萄糖醛酸、磷酸盐与硫酸根离子比率和丝氨酸与苏氨酸比率存在异质性及水平多效性 ($P<0.05$); 排除这 5 种血清代谢物后, 剩余 5 种血清代谢物, 具体来说癸酰肉碱 ($\beta = -0.03$, $OR=0.97$)、N- 乙酰神经氨酸 ($\beta = -0.04$, $OR=0.96$)、甘氨酸与丙氨酸比率 ($\beta = -0.05$, $OR=0.95$) 均与冠心病负相关; 5- 乙酰氨基 -6- 氨基 -3- 甲基尿嘧啶 ($\beta = 0.06$, $OR=1.06$)、X-18779 ($\beta = 0.06$, $OR=1.06$) 均与冠心病正相关。

2.5 血清代谢物介导免疫细胞与冠心病之间的联系

2.5.1 血清代谢物介导 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与冠心病之间的关系

上述研究发现 4 种血清代谢物介导 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与冠心病之间的关系, 进行两步中介法分析, IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与冠心病正相关

($OR=1.03$, $\beta_{all}=0.03$)。(1) IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与 N- 乙酰神经氨酸负相关 ($OR=0.97$, $\beta_1=-0.03$), N- 乙酰神经氨酸与冠心病负相关 ($OR=0.96$, $\beta_2=-0.04$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.03$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.001$) 方向一致, 且中介效应比 (β_{12_p}) = 4.2%。即 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞可能通过降低 N- 乙酰神经氨酸水平增加冠心病风险; (2) IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与奥罗替丁负相关 ($OR=0.98$, $\beta_1=-0.03$), 奥罗替丁与冠心病正相关 ($OR=1.01$, $\beta_2=0.01$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.0003$) 方向不一致, 即 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞可能不通过影响奥罗替丁水平增加冠心病风险; (3) IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与胆红素 (E, Z 或 Z, E) 正相关 ($OR=1.03$, $\beta_1=0.03$), 胆红素 (E, Z 或 Z, E) 与冠心病负相关 ($OR=0.97$, $\beta_2=-0.03$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.03$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.0009$) 方向不一致, 即 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞可能不通过影响胆红素 (E, Z 或 Z, E) 水平增加冠心病风险; (4) IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞与亚牛磺酸与牛磺酸比率负相关 ($OR=0.96$, $\beta_1=-0.04$), 亚牛磺酸与牛磺酸比率与冠心病负相关 ($OR=0.95$, $\beta_2=-0.05$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.03$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.002$) 方向一致, 且中介效应比 (β_{12_p}) = 6.2%。即 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞可能通过降低亚牛磺酸与牛磺酸比率增加冠心病风险。

2.5.2 血清代谢物介导 CD11b on CD14⁺ 单核细胞与冠心病之间的关系

上述研究发现 3 种血清代谢物介导 CD11b on

CD14⁺ 单核细胞与冠心病之间的关系, 进行两步中介法分析, CD11b on CD14⁺ 单核细胞与冠心病负相关 ($OR=0.99$, $\beta_{all}=-0.01$)。(1) CD11b on CD14⁺ 单核细胞与 6- 羟基吡啶硫酸盐负相关 ($OR=0.98$, $\beta_1=-0.02$), 6- 羟基吡啶硫酸盐与冠心病负相关 ($OR=0.94$, $\beta_2=-0.06$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=-0.01$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.002$) 方向不一致, 即 CD11b on CD14⁺ 单核细胞可能不通过影响 6- 羟基吡啶硫酸盐水平降低冠心病风险;(2) CD11b on CD14⁺ 单核细胞与胱硫醚负相关 ($OR=0.98$, $\beta_1=-0.02$), 胱硫醚与冠心病负相关 ($OR=0.95$, $\beta_2=-0.05$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=-0.01$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.001$) 方向不一致, 即 CD11b on CD14⁺ 单核细胞可能不通过影响胱硫醚水平降低冠心病风险;(3) CD11b on CD14⁺ 单核细胞与 X-24801 负相关 ($OR=0.97$, $\beta_1=-0.03$), X-24801 与冠心病正相关 ($OR=1.05$, $\beta_2=0.05$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=-0.01$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.001$) 方向一致, 且中介效应比 (β_{12_p}) = 9.2%, 即 CD11b on CD14⁺ 单核细胞可能通过降低 X-24801 水平降低冠心病风险。

2.5.3 血清代谢物介导 HLA DR on DC 与冠心病之间的关系

上述研究发现 5 种血清代谢物介导 HLA DR on DC 与冠心病之间的关系, 进行两步中介法分析, HLA DR on DC 与冠心病正相关 ($OR=1.02$, $\beta_{all}=0.02$)。(1) HLA DR on DC 与癸酰肉碱正相关 ($OR=1.04$, $\beta_1=0.04$), 癸酰肉碱与 CHD 负相关 ($OR=0.97$, $\beta_2=-0.03$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.001$) 方向不一致, 即 HLA DR on DC 可能不通过影响癸酰肉碱水平增加冠心病风险;(2) HLA DR on DC 与 5- 乙酰氨基 -6- 氨基 -3- 甲基尿嘧啶负相关 ($OR=0.96$, $\beta_1=-0.04$), 5- 乙酰氨基 -6- 氨基 -3- 甲基尿嘧啶与冠心病正相关 ($OR=1.06$, $\beta_2=0.06$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.002$) 方向不一致, 即 HLA DR on DC 可能不通过影响 5- 乙酰氨基 -6- 氨基 -3- 甲基尿嘧啶水平增加冠心病风险;(3) HLA DR on DC 与 N- 乙酰神经氨酸负相关 ($OR=0.97$, $\beta_1=-0.03$), N- 乙酰神经氨酸与冠心病负相关 ($OR=0.96$, $\beta_2=-0.04$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.001$) 方向一致, 且中介效应比 (β_{12_p}) = 8.6%, 即 HLA DR on DC 可能通过降低 N- 乙酰神经氨酸水平增加冠心病风险;(4) HLA DR on DC 与 X-18779 正

相关 ($OR=1.03$, $\beta_1=0.03$), X-18779 与冠心病正相关 ($OR=1.06$, $\beta_2=0.06$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=0.002$) 方向一致, 且中介效应比 (β_{12_p}) = 11.8%, 即 HLA DR on DC 可能通过增加 X-18779 水平增加冠心病风险。(5) HLA DR on DC 与甘氨酸与丙氨酸比率正相关 ($OR=1.04$, $\beta_1=0.04$), 甘氨酸与丙氨酸比率与冠心病负相关 ($OR=0.95$, $\beta_2=-0.05$), 暴露对结局总效应量 ($\beta_{all}=0.02$) 与中介效应量 ($\beta_{12}=-0.002$) 方向不一致, 即 HLA DR on DC 可能不通过影响甘氨酸与丙氨酸比率增加冠心病风险。

3 讨论

既往研究表明, B1 细胞通过生成 IgM 抗体结合低密度脂蛋白的氧化修饰表位, 具有保护动脉免受粥样硬化的作用; 而 B2 细胞通过抑制 Th 细胞和生成保护性 IgM 抗体预防 AS^[31]。此外, Breg 细胞则可能通过分泌白细胞介素 (IL) -10, 增强炎症反应, 从而促进 AS 进展^[32]。另有研究显示, 针对 B 细胞的药物治疗可能增加动脉血栓形成的风险^[33]。这些研究为 IgD⁺ CD24⁺ %B 细胞在冠心病中的作用提供了间接支持。N- 乙酰神经氨酸是糖蛋白和糖脂的重要修饰物, 其水平下降可能导致免疫系统调节失衡, 进一步加剧慢性炎症反应, 促进 AS 和冠心病的发生。此外, N- 乙酰神经氨酸水平的降低与细胞凋亡增强、炎症细胞黏附增加及脂质代谢异常密切相关^[34], 本研究进一步支持其作为冠心病风险的重要中介因子。牛磺酸及其衍生物牛磺酸在抗氧化、抗炎及维持线粒体功能中具有重要作用, 其水平下降可导致氧化应激加剧及细胞凋亡增加, 从而提升冠心病风险^[35]。

CD11b 为整合素分子, 参与细胞黏附、迁移和炎症调节, 其高表达可通过促进病原体清除和减少炎症反应减缓 AS 进程^[36]。单核细胞的招募和转化为泡沫细胞是 AS 斑块形成的重要步骤。此外, CD11b 表达水平与高密度脂蛋白和低密度脂蛋白代谢负相关, 可通过调节脂质代谢、抑制泡沫细胞形成, 降低冠心病风险^[37]。这与已有研究^[38]一致, 即高水平的 CD11b 可能通过抑制单核细胞向动脉壁迁移, 减少泡沫细胞的形成, 从而在 AS 中发挥保护作用。尽管 X-24801 的生物功能尚不明确, 但有证据表明, 它可能与脂质代谢、AS 病变以及炎症反应有关^[39]。脂质代谢紊乱是冠心病的重要危险因素, 而 X-24801

的变化可能影响脂肪酸的氧化、胆固醇的积累以及动脉壁中脂质斑块的形成。因此, CD11b on CD14⁺ 单核细胞通过调节 X-24801 水平, 可能发挥间接的抗 AS 作用, 降低冠心病风险。有趣的是, 其他研究也提示 CD11b 可能通过与脂质代谢相关的路径调节 AS 过程。研究表明, CD11b 的表达与单核细胞和巨噬细胞的炎症表型密切相关, 其活性可能影响胆固醇外流、脂质代谢的平衡以及泡沫细胞形成的调控^[40]。因此, CD11b on CD14⁺ 单核细胞的保护作用不仅可能通过抑制炎症反应实现, 也可能通过调节脂质代谢途径减少 AS 的发生与发展。

HLA-DR 作为抗原呈递分子, 过度表达可能导致 T 细胞的过度活化, 加剧适应性免疫反应和局部炎症^[41]。DC 作为抗原呈递细胞, 将 AS 斑块中的抗原呈递给 T 细胞, 促进炎症反应的扩展和维持。研究表明, AS 中的斑块富含 DC, 其活化导致更多的炎症介质和细胞因子的释放, 最终加剧动脉壁的损伤^[42]。因此, HLA DR on DC 细胞的表达与冠心病正相关, 可能通过增强适应性免疫反应、加重炎症反应, 促进 AS 的形成与发展。尽管 X-18779 的具体功能尚不清楚, 但一些研究已将其与脂质代谢^[43] 和炎症调节^[11] 联系在一起, X-18779 的水平升高可能影响胆固醇代谢和脂肪酸代谢的不平衡, 从而加剧 AS 的进展。

本研究仍存在一定局限性, 例如无法消除潜在的混杂因素、选择偏差。其次, 研究对象完全是欧洲血统, 可能引入种族偏见, 限制了结果的普适性。第三, 原始数据不可获得, 导致因果关系的评估仅为近似估计。最后, 部分代谢物(如 X-24801 和 X-18779)的具体生物功能尚需进一步验证。未来的研究应结合临床和实验研究, 进一步阐明免疫细胞、血清代谢物和冠心病之间的复杂关系, 以揭示更全面的病理机制。

本研究揭示了 IgD⁻ CD24⁻ %B 细胞可能通过降低 N-乙酰神经氨酸水平或亚牛磺酸与牛磺酸比率增加冠心病风险, 且中介效应比分别为 4.2%、6.2%; CD11b on CD14⁺ 单核细胞可能通过降低 X-24801 水平减少冠心病风险, 中介效应比为 9.2%; HLA DR on DC 可能通过降低 N-乙酰神经氨酸水平或增加 X-18779 水平增加冠心病风险, 中介效应比分别为 8.6%、11.8%。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] GE S, TM L, SR J, et al. Coronary heart disease risk: low-density

- lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4): 181-194. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.04.002.
- [2] HU X, FU L, YE B, et al. Gut microbiota and risk of coronary heart disease: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1273666. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1273666.
- [3] Shea S, Navas-Acien A, Shimbo D, et al. Spatially weighted coronary artery calcium score and coronary heart disease events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2021, 14(1): e011981. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011981.
- [4] Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, et al. Microanatomy of the human atherosclerotic plaque by single-cell transcriptomics[J]. Circ Res, 2020, 127(11): 1437-1455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.
- [5] Hartmann FJ, Mrdjen D, McCaffrey E, et al. Single-cell metabolic profiling of human cytotoxic T cells[J]. Nat Biotechnol, 2021, 39(2): 186-197. DOI: 10.1038/s41587-020-0651-8.
- [6] Leader AM, Grout JA, Maier BB, et al. Single-cell analysis of human non-small cell lung cancer lesions refines tumor classification and patient stratification[J]. Cancer Cell, 2021, 39(12): 1594-1609.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.009.
- [7] Vallejo J, Saigusa R, Gulati R, et al. Combined protein and transcript single-cell RNA sequencing in human peripheral blood mononuclear cells[J]. BMC Biol, 2022, 20(1): 193. DOI: 10.1186/s12915-022-01382-4.
- [8] Tang HY, Wang CH, Ho HY, et al. Characteristic of metabolic status in heart failure and its impact in outcome perspective[J]. Metabolites, 2020, 10(11): 437. DOI: 10.3390/metabo10110437.
- [9] Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid: arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease[J]. Postgrad Med, 2019, 131(4): 268-277. DOI: 10.1080/00325481.2019.1607414.
- [10] Hosseinkhani S, Emamgholipour S, Salari P, et al. Evaluating the association between amino acid and acylcarnitine profiles and different levels of coronary artery disease risk in postmenopausal women using targeted metabolomics technique[J]. Menopause, 2022, 29(9): 1062-1070. DOI: 10.1097/GME.0000000000002016.
- [11] Virak V, Nov P, Chen D, et al. Exploring the impact of metabolites function on heart failure and coronary heart disease: insights from a Mendelian randomization (MR) study[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2024, 14(4): 242-254. DOI: 10.62347/OQXZ7740.
- [12] Dong C, Yang Y, Wang Y, et al. Gut microbiota combined with metabolites reveals unique features of acute myocardial infarction patients different from stable coronary artery disease[J]. J Adv Res, 2023, 46: 101-112. DOI: 10.1016/j.jare.2022.06.008.
- [13] Tian X, Wu Y, Duan C, et al. Tryptophan was metabolized into beneficial metabolites against coronary heart disease or prevented from producing harmful metabolites by the *in vitro* drug screening model based on Clostridium sporogenes[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1013973. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1013973.
- [14] Hammerton G, Munafò MR. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence - CORRIGENDUM[J]. Psychol Med, 2021, 51(9): 1591. DOI: 10.1017/S0033291721002634.
- [15] Li Y, Wang X, Zhang Z, et al. Effect of the gut microbiome, plasma metabolome, peripheral cells, and inflammatory cytokines on obesity: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study

- and mediation analysis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1348347. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1348347.
- [16] Birney E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302. DOI: 10.1101/cshperspect.a041302.
- [17] Fei Y, Yu H, Wu Y, et al. The causal relationship between immune cells and ankylosing spondylitis: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 24. DOI: 10.1186/s13075-024-03266-0.
- [18] Ran B, Qin J, Wu Y, et al. Causal role of immune cells in chronic obstructive pulmonary disease: Mendelian randomization study[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024, 20(4): 413-421. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2295987.
- [19] Choi KW, Chen CY, Stein MB, et al. Assessment of bidirectional relationships between physical activity and depression among adults: a 2-sample Mendelian randomization study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(4): 399-408. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4175.
- [20] Yuan J, Xiong X, Zhang B, et al. Genetically predicted C-reactive protein mediates the association between rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1054206. DOI: 10.3389/fendo.2022.1054206.
- [21] Li YS, Xia YG, Liu YL, et al. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease-related diseases, cognition and dementia: a two-sample mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0297883. DOI: 10.1371/journal.pone.0297883.
- [22] 葛腾, 房瑛, 齐鸿飞, 等. 尿酸介导体重指数与慢性心力衰竭关系的孟德尔随机化分析 [J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(5): 495-502. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.05.011.
- [23] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. DOI: 10.1136/bmj.k601.
- [24] Huang YL, Zheng JM, Shi ZY, et al. Inflammatory proteins may mediate the causal relationship between gut microbiota and inflammatory bowel disease: a mediation and multivariable Mendelian randomization study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(25): e38551. DOI: 10.1097/MD.00000000000038551.
- [25] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389. DOI: 10.1007/s10654-017-0255-x.
- [26] 郭浩阳, 陶梦君, 汪伟, 等. 心肌梗死与抑郁症因果关系的双向两样本孟德尔随机化研究 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(9): 937-943. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.09.007.
- [27] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.
- [28] Xu H, Jin C, Guan Q. Causal effects of overall and abdominal obesity on insulin resistance and the risk of type 2 diabetes mellitus: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 603. DOI: 10.3389/fgene.2020.00603.
- [29] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465-478. DOI: 10.1007/s10654-021-00757-1.
- [30] 陈鑫, 王尤, 周福祥. 基于孟德尔随机化的血浆脂质与结直肠癌因果关系及代谢物中介研究 [J/OL]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024-07-12. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0212.
- [31] Liu T, Chen Y, Hou L, et al. Immune cell-mediated features of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1450737. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1450737.
- [32] Strom AC, Cross AJ, Cole JE, et al. B regulatory cells are increased in hypercholesterolaemic mice and protect from lesion development via IL-10[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(4): 835-847. DOI: 10.1160/TH14-12-1084.
- [33] Haguet H, Bouvy C, Delvigne AS, et al. The risk of arterial thrombosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with second and third generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors may be explained by their impact on endothelial cells: an *invitro* study[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1007. DOI: 10.3389/fphar.2020.01007.
- [34] Li C, Zhao M, Xiao L, et al. Prognostic value of elevated levels of plasma N-acetylneuraminic acid in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(11): e008459. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008459.
- [35] Zhao L, Qiu X, Wang R, et al. 1H NMR-based metabolomics study of the dynamic effect of Xue-Fu-Zhu-Yu capsules on coronary heart disease rats induced by high-fat diet, coronary artery ligation[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113869. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113869.
- [36] Yao X, Dong G, Zhu Y, et al. Leukadherin-1-mediated activation of CD11b inhibits LPS-induced pro-inflammatory response in macrophages and protects mice against endotoxic shock by blocking LPS-TLR4 interaction[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 215. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00215.
- [37] Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, et al. Association of small dense LDL serum levels and circulating monocyte subsets in stable coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123367. DOI: 10.1371/journal.pone.0123367.
- [38] Zaldivia MT, Rivera J, Hering D, et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation: an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk[J]. *Hypertension*, 2017, 69(2): 323-331. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
- [39] Brachem C, Weinhold L, Alexy U, et al. Replication and mediation of the association between the metabolome and clinical markers of metabolic health in an adolescent cohort study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3296. DOI: 10.1038/s41598-023-30231-9.
- [40] Kobayashi T, Lam PY, Jiang H, et al. Increased lipid metabolism impairs NK cell function and mediates adaptation to the lymphoma environment[J]. *Blood*, 2020, 136(26): 3004-3017. DOI: 10.1182/blood.2020005602.
- [41] Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections?[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 832. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00832.
- [42] Zhao Y, Zhang J, Zhang W, et al. A myriad of roles of dendritic cells in atherosclerosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 206(1): 12-27. DOI: 10.1111/cei.13634.
- [43] Yousri NA, Bayoumy K, Elhaq WG, et al. Large scale metabolic profiling identifies novel steroids linked to rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9137. DOI: 10.1038/s41598-017-05439-1.

(收稿日期: 2024-10-28)

(编辑: 卢芳)