

## 免疫细胞在抑郁障碍中的因果作用：孟德尔随机化研究

韦天宝<sup>1</sup> 张瑞林<sup>1</sup> 唐嘉玉<sup>1</sup> 孙俊伟<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析免疫细胞特征与抑郁障碍（Depressive disorder, DD）的因果关系。方法采用全面的双样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）分析来确定免疫细胞特征与DD之间的因果关系。基于公开的遗传数据，探索了731种免疫细胞特征与DD风险之间的因果关系，使用敏感性分析用于验证结果的稳健性、异质性和水平多效性。结果 45种免疫表型与DD发生存在显著的因果关系，涉及多个免疫细胞亚群，如B细胞、cDC细胞、骨髓细胞、TBNK细胞、T细胞成熟阶段及Treg细胞等。其中，多个免疫表型与DD发生呈显著正相关，例如 IgD- CD24-B 细胞 ( $P=0.001$ ,  $OR=1.028$ ), IgD- CD24- AC ( $P=0.039$ ,  $OR=1.025$ ) 和 IgD+ CD38- naive 上的 CD25 ( $P=0.028$ ,  $OR=1.015$ )。此外，还有一些表型显示出负相关性，例如 IgD- CD38- 淋巴细胞 ( $P=0.042$ ,  $OR=0.975$ )。反向MR分析结果显示，在45种免疫表型与DD之间并未观察到显著的因果关系 ( $P>0.05$ )。**结论** 本研究通过基因手段证明了免疫细胞与DD的密切联系，为今后的临床研究提供指导。

**【关键词】** 抑郁障碍；免疫细胞；孟德尔随机化

**【中图分类号】**R749.4 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-2952(2025)01-0088-04

### Causal role of immune cells in depressive disorders: a Mendelian Randomization study

WEI Tianbao, ZHANG Ruilin, TANG Jiayu, et al. College of Mental Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**【Abstract】Objective** The causal relationship between immune cell characteristics and Depressive disorder (DD) was analyzed. **Methods** A comprehensive two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was used to determine the causal relationship between immune cell characteristics and DD. Based on publicly available genetic data, we explored the causal relationship between 731 immune cell traits and DD risk, using sensitivity analyses to validate the robustness, heterogeneity, and horizontal pleiotropy of the results. **Results** There was significant causal relationship between 45 immunophenotypes and DD occurrence, involving multiple immune cell subsets, such as B cells, cDC cells, bone marrow cells, TBNK cells, T cell maturation stage and Treg cells. The study found significant positive correlations between several immune phenotypes and the occurrence of DD, including IgD- CD24-B cells ( $P=0.001$ ,  $OR=1.028$ ), IgD- CD24- AC ( $P=0.039$ ,  $OR=1.025$ ), and CD25 on IgD+ CD38- naive cells ( $P=0.028$ ,  $OR=1.015$ ). Additionally, some phenotypes showed negative correlations, such as IgD- CD38- lymphocytes ( $P=0.042$ ,  $OR=0.975$ ). However, the Mendelian randomization (MR) analysis did not observe significant causal relationships between the 45 immune phenotypes and depression ( $P>0.05$ ). **Conclusion** This study proved the close relationship between immune cells and DD by genetic means, and provided guidance for future clinical research.

**【Key words】** Depressive disorder; Immune cells; Mendelian randomization

抑郁障碍（Depressive disorder, DD）是一种常见的心理疾病，主要特征是持久、显著的抑郁心境，以及与这种心境相关的行为和生理改变。它的症状

包括持续的悲伤、缺乏兴趣或乐趣、睡眠和食欲的改变、疲劳、自我贬低和自杀的想法等。根据世界卫生组织（WHO）的数据，DD是导致全球残疾的主要原因之一。

[基金项目]山西省卫生与计划委员会项目(编号:201602010)。

[作者工作单位]1.山西医科大学精神卫生学院(太原,030001);2.太原市精神病医院。

[作者简介]韦天宝(1997.07-),男,广西北流人,研究生在读,研究方向:抑郁症与神经免疫。

[通信作者]孙俊伟(E-mail:420267677@163.com)。

要原因之一。全球约有 3.5 亿人受到 DD 的影响，每年大约有 80 万人死于自杀，其中许多与 DD 有关<sup>[1]</sup>。DD 的生物学机制尚不清楚。遗传因素占 DD 易感性差异的很大一部分，其基于双胞胎的遗传率约为 37%，而神经免疫在疾病的发生过程中也有着重要作用<sup>[2]</sup>。以往的研究发现免疫细胞特性与 DD 之间存在许多关联，证明了两者之间存在相关性的假设。然而，大部分研究为横断面研究，且研究样本有限，混杂因素无法完全控制。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是一种分析方法主要用于流行病学病原学推断，即基于孟德尔独立分布定律，使用暴露相关的遗传变异工具变量来推断因果关系<sup>[3]</sup>。在这项研究中，进行了全面的两样本 MR 分析，以确定免疫细胞特征与 DD 之间的因果关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究设计

通过两样本 MR 分析，评估 731 个免疫细胞特征（跨越 7 个组）与 DD 之间的因果关系。MR 分析采用基因变异作为工具变量来代表风险因素，因此，因果推断中有效的工具变量必须满足三个关键假设：（1）基因变异与暴露直接相关；（2）基因变异与暴露和结果之间的混杂因素无关；（3）基因变异不会通过暴露以外的途径影响结果。DD 的数据来自芬兰数据库，其中包括一项涉及 275,375 名欧洲后裔的全基因组关联研究（Genome-wide association study, GWAS）研究，包括 163 例病例和 275,212 例病例。

### 1.2 所有免疫特征的 GWAS 数据

每个免疫特征的综合 GWAS 总结数据可从 GWAS 目录中公开获取，注册编号为 GCST90001391 至 GCST90002121。这包括总共 731 种免疫表型，包括绝对细胞数（Absolute cell count, AC）(n=118)、反映表面抗原水平的荧光强度中值（Median fluorescence intensity reflecting surface antigen level, MFI）(n=389)、形态参数（Morphological parameter, MP）(n=32) 和相对细胞数（Relative cell number, RC）(n=192)。具体来说，MFI、AC 和 RC 特征包括 B 细胞、循环树突状细胞（circulating dendritic cells, CDCs）、成熟 T 细胞、单核细胞、骨髓细胞、TBNK 细胞（T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞）和调节性 T 细胞（Regulatory cells, Treg），而 MP 特征包括 CDC 和 TBNK 细胞。最初的免疫特征 GWAS 利用了 3,757 名欧洲后裔的数据，这些数据没有重叠。利用基于撒丁岛人群序列的参考面板计算了约 2,200 万个单核苷酸多态性

（Single nucleotide polymorphism, SNP）的高密度阵列基因型，并在调整协变量（即性别、年龄和年龄）后检验了相关性<sup>[4]</sup>。

### 1.3 工具变量（IV）选择：

鉴于基因变异与暴露之间的直接相关性，每个免疫特征的工具变量选择（Selection of instrumental variables, IVs）显著性水平设定为  $1 \times 10^{-5}$ 。为了获得不同位点上的独立 IV，使用了 "TwoSampleMR" 软件包数据，将连锁不平衡（linkage disequilibrium, LD）阈值设定为  $R^2 < 0.001$ ，聚集距离为 10,000 kb<sup>[5]</sup>。对于 DD，显著性水平调整为  $5 \times 10^{-8}$ ，这通常用于表示 GWAS 中的全基因组显著性。LD 阈值仍为  $R^2 < 0.001$ ，聚集距离设定为 10,000 kb。

### 1.4 统计学方法

本研究免疫细胞表型对 DD 风险的因果影响的统计分析部分，所有分析均使用 4.2.1 版 R 软件进行。R 软件是一种广泛使用的统计计算和图形软件，可从 <http://www.Rproject.org> 获取<sup>[6]</sup>。为了确定 731 种免疫表型与 DD 之间的因果关系，主要采用了反方差加权（inverse variance weighting, IVW）和加权中值等方法。R 软件环境中的 "TwoSampleMR" 软件包（0.5.7 版）为这些分析提供了便利。该软件包专为 MR 分析而设计，为因果效应的估计、测试和敏感性分析提供了工具<sup>[7]</sup>。IVW 方法是 MR 中的一种标准方法，它结合了多个遗传变异的 Wald 估计值（SNP 结果相关性与 SNP 暴露相关性之比），并根据每个 SNP 结果相关性的反方差进行加权<sup>[8]</sup>。加权中值法和基于模型的方法作为补充方法，只要满足某些假设，即使在某些工具变量无效的情况下，也能提供可靠的因果关系估计。这些分析得到了敏感性分析的严格支持，包括科克伦 Q 检验，以检查工具变量之间的异质性<sup>[9]</sup>。这种全面的统计评估确保了有关免疫表型与 DD 之间关系的发现在现有数据的基础上尽可能可靠和准确。

## 2 结果

### 2.1 探究免疫表型与 DD 风险之间的因果关系

在本研究中，系统地探究了 DD 发病风险与多种免疫表型之间的因果联系。经过严谨的统计分析，在显著性水平 0.05 下，共识别出 45 种免疫表型与 DD 发生存在显著的因果关系（附件 1，超链接地址：<https://kdocs.cn/l/ceN74oIOgm7G>）。这些表型涉及多个免疫细胞亚群，如 B 细胞、CDC 细胞、骨髓细胞、TBNK 细胞、T 细胞成熟阶段及 Treg 细胞等

(附件2和附件3, 超链接地址: <https://kdocs.cn/l/ceFFEueBotmm>, <https://kdocs.cn/l/co1PtgSnnXf>)。

在B细胞组中,发现了多个与DD发生呈显著正相关的免疫表型,例如IgD-CD24-B细胞( $P=0.001$ , OR=1.028), IgD-CD24-AC( $P=0.039$ , OR=1.025)和IgD+CD38-naive上的CD25( $P=0.028$ , OR=1.015)。这些发现凸显了B细胞在DD发病过程中可能扮演的重要角色。同时,也注意到一些表型显示出负相关性,例如IgD-CD38-淋巴细胞( $P=0.042$ , OR=0.975),提示这些免疫表型可能在DD的防治中具有潜在的重要性。

在Treg细胞组,观察到如分泌Treg AC( $P=0.046$ , OR=1.006)和激活和分泌Treg AC( $P=0.030$ , OR=1.007)等多个表型与DD发生呈正向因果关系,强调了调节性T细胞在维持精神健康和免疫平衡中的关键作用。

骨髓细胞组的发现,如CD33dim HLA DR+CD11b+CD33dim HLA DR+ ( $P=0.047$ , OR=1.009)和骨髓源性抑制细胞(Mo MDSC AC)( $P=0.009$ , OR=1.021),揭示了骨髓细胞在精神健康中可能的重要性。

此外,单核细胞组中的特定表型,如单核细胞AC( $P=0.016$ , OR=1.014)和CD14+CD16+单核细胞上的PDL-1( $P=0.027$ , OR=1.021),表现出与DD发生的正向关联。而在TBNK和cDC细胞组中,也识别出了与DD发生相关的免疫表型。

并且,利用IVW对DD的发生及其与特定免疫表型之间的异质性进行了评估。结果显示,激活且分泌Treg细胞占CD4+Treg细胞的比例与DD之间存在显著的异质性( $Q=66.16$ ,  $df=35$ ,  $P=0.0011$ )。此外,CD28-CD8dim细胞占T细胞总数的比例与DD的相关性也表现出统计学上的异质性( $Q=39.94$ ,  $df=23$ ,  $P=0.0156$ )。同样,CD14+CD16+单核细胞上的PDL-1表达与DD的发生之间的关联具有异质性( $Q=47.76$ ,  $df=26$ ,  $P=0.0058$ )。此外,树突状细胞上的HLA DR表达与DD间的关系也表现出异质性( $Q=34.53$ ,  $df=21$ ,  $P=0.0317$ )(附件4,超链接地址: <https://kdocs.cn/l/can5MbiDmevM>)。然而,当通过Egger回归方法对潜在的多效性进行评估时,发现这些存在异质性的组别,并未存在多效性的影响(附件5,超链接地址: <https://kdocs.cn/l/cnKSE2FBqLYK>)。分泌型调节性T细胞(Secreting Treg AC)的活性与DD的关系显示出负向的Egger截

距(-0.0078, 标准误差se=0.0036,  $P=0.0417$ ),这可能表明在此关联中存在轻微的多效性或测量误差。相对地,Mo MDSC AC的活性与DD之间的关系呈现出正向的Egger截距(0.0108, se=0.0042,  $P=0.0220$ ),这提示可能存在一定程度的多效性或选择偏倚。同样,IgD+CD38dim表面的CD38表达与DD之间的Egger截距也是正向的(0.0100, se=0.0045,  $P=0.0370$ ),进一步指示可能的多效性或其他混杂因素的影响。

## 2.2 探索DD风险与免疫表型之间的因果关系

在本项研究中,深入探索了DD与免疫表型之间的潜在因果联系。为此,运用了MR分析法,其中以反向方差加权法(IVW)为主要分析手段,并辅以其他统计方法以增强结果的可靠性。此外,为了全面理解DD与免疫系统之间的相互影响,同样进行了反向MR分析,探讨DD可能对免疫表型细胞产生的影响。

分析结果显示,在45种免疫表型与DD之间并未观察到显著的因果关系( $P>0.05$ )。这一发现暗示,尽管DD与免疫系统功能紧密相关,但在这些特定的免疫表型方面,未能证实直接的因果联系。

## 3 讨论

DD的发生与免疫系统相关,研究表明,应激信号从中枢神经系统传递到免疫细胞以调节应激相关行为的病理生理机制<sup>[10]</sup>。然而,研究结果经常受到几个调节因素的挑战,如表型异质性、慢性和复发性、当前情绪状态、一些方法学问题,以及免疫功能本身随时间的变化<sup>[11]</sup>,这些因素极大地影响了识别和选择临床适用的、基于免疫的生物标志物的能力。

基于大量公开的遗传数据,本研究探索了731种免疫细胞性状与DD之间的因果关系。据笔者所知,这是第一个探讨多种免疫表型与DD之间因果关系的MR分析。本研究发现多个免疫细胞亚群,如B细胞、CDC细胞、骨髓细胞、TBNK细胞、T细胞成熟阶段及Treg细胞与DD发病风险之间的因果联系。与既往研究一致,CD4+T细胞表现出与快感缺乏症状相关<sup>[12]</sup>,CD20+CB2+的增加可能促进DD的发生<sup>[13]</sup>。免疫细胞能够通过分化成不同的细胞谱系来调节促炎和抗炎信号,每种细胞谱系都有自己独特的细胞因子谱和功能<sup>[14]</sup>,既往的MR研究肯定了细胞因子在DD的发生和发展中的因果关系<sup>[15]</sup>。同时,本研究中反向MR分析,未发现DD与免疫表型直接

的因果联系，这表明免疫细胞参与的DD发病机制可能是一种非特异性的反应，是通过分泌细胞因子发挥间接作用。

本研究基于已发表的大型GWAS队列结果进行了双样本MR分析，样本量大，统计效率高。本研究的结论是基于遗传工具变量，结果是可靠的。此外，本研究显著降低了不可避免的混杂因素、反向因果关系和其他因素的影响，这可能为研究人员探索DD的生物学机制提供新的途径，并有助于探索早期干预和治疗方法，为预防DD提供了有价值的线索。

本研究的局限性：该研究GWAS数据仅限于欧洲人群，并且由于种族可能会影响因果关系，本研究结果不能完全代表非欧洲人群；其次，由于目前的GWAS数据未提供详细的临床信息，不能进行亚组分析，无法提供具体分类后的因果关系。最后，本研究证明免疫细胞与DD之间不存在直接的因果关系，而之间的间接关系和中介因素的作用仍需探究。

总之，基于从大规模GWAS汇总统计中获得的MR结果，本研究支持免疫细胞表型在DD不存在因果关联。

## 参考文献

- [1] Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States [J]. *J clin psychiatry*, 2021, 82 (2): 20m13699.
- [2] 郭庆军, 刘文慧, 许忆峰, 等. 抑郁症神经内分泌免疫炎症的研究进展 [J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39 (7): 421-425.
- [3] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold spring harb perspect med*, 2022, 12 (4): a041302.
- [4] Wang C, Zhu D, Zhang D, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study [J]. *BMC psychiatry*, 2023, 23 (1): 590.
- [5] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human genome [J]. *Elife*, 2018, 7: e34408.
- [6] Prates L, Lemes RB, Hünemeier T, et al. Population-based change-point detection for the identification of homozygosity islands [J]. *Bioinformatics*, 2023, 39 (4): btad170.
- [7] Hemani G, Bowden J, Davey Smith G. Evaluating the potential role of pleiotropy in Mendelian randomization studies [J]. *Hum mol genet*, 2018, 27 (R2): R195-R208.
- [8] Mounier N, Katalik Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization [J]. *Genet epidemiol*, 2023, 47 (4): 314-331.
- [9] Mason L, Otero M, Andrews A. Correction to: cochrane's Q test of stimulus overselectivity within the verbal repertoire of children with autism [J]. *Perspect Behav Sci*, 2022, 45 (1): 123.
- [10] Chan KL, Poller WC, Swirski FK, et al. Central regulation of stress-evoked peripheral immune responses [J]. *Nat rev neurosci*, 2023, 24: 591-604.
- [11] 祁永华, 孙晖, 王喜军. 重度抑郁症的代谢组学生物标志物研究进展 [J]. 中国医药导报, 2020, 17 (12): 49-52.
- [12] Bekhbat M, Ulukaya GB, Bhasin MK, et al. Cellular and immunometabolic mechanisms of inflammation in depression: Preliminary findings from single cell RNA sequencing and a tribute to Bruce McEwen [J]. *Neurobiol Stress*, 2022, 19: 100462.
- [13] Maes M, Rachayon M, Jirakran K, et al. Role of T and B lymphocyte cannabinoid type 1 and 2 receptors in major depression and suicidal behaviours [J]. *Acta neuropsychiatr*, 2024, 36 (5): 287-298.
- [14] Gałecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression [J]. *Psychiatr pol*, 2018, 52 (3): 437-447.
- [15] Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, et al. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: a bi-directional two-sample mendelian randomization study [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 176-185.

(收稿日期: 2024年1月25日)