

脂质体和免疫细胞与非小细胞肺癌因果关系的两步 双样本孟德尔随机化研究

侯雅琪^{1,2}, 龚万里^{1,2}, 李渊^{1,2}, 齐荣暄^{1,2}, 王洋^{1,2}, 卢学春³, 贺培凤^{1,2}, 于琦^{1,2}

1. 山西医科大学管理学院, 山西 晋中 030600; 2. 临床决策研究大数据山西省重点实验室;

3. 中国人民解放军总医院第二医学中心血液科, 国家老年疾病临床医学研究中心

摘要:目的 本研究旨在使用双样本孟德尔随机化以及两步法分析来研究免疫细胞介导脂质体与非小细胞肺癌 (NSCLC) 之间的因果关系。方法 本研究从 GWAS Catalog 中获取了血浆脂质的 GWAS 汇总数据作为研究的暴露数据, 选用了 731 种免疫细胞的 GWAS 汇总数据作为潜在的中介变量以及 FinnGen 数据库第九版发布的 NSCLC 数据作为结局数据。采用逆方差加权法 (IVW) 进行了两步、双样本孟德尔随机化分析, 以研究脂质对 NSCLC 的因果关系以及免疫细胞在脂质体和 NSCLC 关联之间的介导作用。加权中位数法、MR - Egger 等方法进行补充, 同时进行水平多效性和异质性的检验保证结果的稳定性。结果 IVW 方法确定了 36 种脂质体与 NSCLC 相关, 且无反向因果关系。与 NSCLC 具有强相关性的免疫细胞共有 47 种。值得注意的是, 三酰甘油 (TG) (58:8) 与 NSCLC 存在因果效应 ($OR = 1.183$, 95% $CI: 1.061 \sim 1.319$), 由 CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞介导的中介效应为 0.003 (95% $CI: -0.007 \sim 0.013$), 占总效应的 1.94%, 由白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞介导的中介效应为 0.012 (95% $CI: -0.004 \sim 0.028$), 占总效应的 7.24%。结论 该研究表明, 脂质体和 NSCLC 之间存在因果关系, TG 是 NSCLC 进展当中的危险因素, 并且在此过程中 CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞和白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞发挥了介导作用。

关键词: 脂质体, 免疫细胞, 非小细胞肺癌, 孟德尔随机化, 中介分析

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507 (2024) 14 - 2528 - 07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202403445

A two - step and two - sample mendelian randomization study on the causal relationship between liposomes and immune cells with non - small cell lung cancer

HOU Ya - qi*, GONG Wan - li, LI Yuan, QI Rong - xuan, WANG Yang, LU Xue - chun, HE Pei - feng, YU Qi

* School of Management, Shanxi Medical University, Jinzhong, Shanxi 030600, China

Abstract: Objective To investigate the causal relationship between immune cell mediated liposomes and non - small cell lung cancer (NSCLC) using two - sample Mendelian randomization and two - step analysis. **Methods** Summary data of GWAS for plasma liposomes were obtained from the GWAS Catalog as exposure data. Summary data of GWAS for 731 types of immune cells were selected as potential mediators, and NSCLC data from the ninth release of the FinnGen database were used as outcome data. Inverse - variance weighted (IVW) was used for two - step. Two - sample Mendelian randomization analysis was used to investigate the causal relationship between liposomes and NSCLC and the mediating role of immune cells in the lipid - NSCLC association. Weighted median and MR - Egger methods were used as supplements, along with pleiotropy and heterogeneity tests to ensure result stability. **Results** The IVW method identified 36 liposomes associated with NSCLC, with no evidence of reverse causation. A total of 47 immune cell types were strongly associated with NSCLC. Notably, triglyceride (TG) (58:8) had a causal effect on NSCLC ($OR = 1.183$, 95% $CI: 1.061 - 1.319$). The mediation effect mediated by Effector Memory CD8 + T cell % CD8 + T cell was 0.003 (95% $CI: -0.007 - 0.013$), accounting for 1.94% of the total effect, while the mediation effect mediated by CD8 + and CD8dim T cell % leukocyte was 0.012 (95% $CI: -0.004 - 0.028$), accounting for 7.24% of the total effect. **Conclusion** This study suggests a causal relationship between liposomes and NSCLC, identifying TG as a risk factor for NSCLC progression. Effector Memory CD8 + T cell % CD8 + T cell and CD8 +

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目 (HGKY2019057); 山西省重点研发计划项目 (202102130501003); 山西省基础研究计划 (自由探索类) 资助项目 (202303021221132); 山西省科技创新人才团队 (202304051001017)

作者简介: 侯雅琪 (1999 -), 女, 硕士在读, 研究方向: 生物信息学

通信作者: 于琦, E - mail: yuqi@sxmu.edu.cn

CD8dim T cell % leukocyte play a mediating role in this process.

Keywords: Liposomes; Immune cells; Non - small cell lung cancer (NSCLC); Mendelian randomization; Mediation analysis

肺癌是全球癌症死亡的主要原因,在大多数国家,其仍然是最致命的恶性肿瘤类型,也是最常诊断的癌症之一^[1]。肺癌的两种主要类型是小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC, 15%) 和非小细胞肺癌 (Non - small Cell Lung Cancer, NSCLC, 85%)^[2]。NSCLC 可进一步分为 3 种主要亚型:肺腺癌 (Lung adenocarcinoma, LUAD)、鳞状癌和大细胞癌。靶向治疗和免疫治疗等多种治疗策略可供选择,但该病的总体预后仍然很差——5 年生存率仅为 25%^[3-4]。并且超过 70% 的 NSCLC 患者在初次诊断时已经存在远处转移的现象,5 年总生存率较低 (<10%)^[5]。因此,亟需了解 NSCLC 的发生发展机制,开发更高效的治疗方法。

脂质作为生物膜的主要构成成分,广泛分布于体内各种体液之中。其在生理和病理过程中扮演着至关重要的角色,如细胞间信号传递、细胞增殖与凋亡,以及能量的储存与释放。其代谢的失衡与多种疾病密切相关,如糖尿病、各类癌症以及心血管疾病等。因此,脂质成为了疾病诊断和预后评估的潜在生物标志物^[6]。研究报道 NSCLC 患者血清中不饱和脂肪酸和溶血磷脂酰乙醇胺的显著减少,这些发现为深入了解 NSCLC 的发病机制和寻找新的治疗靶点提供了重要线索^[6-7]。

免疫治疗在肿瘤治疗领域展现出了巨大的前景。对 NSCLC 肿瘤的研究揭示了其内部免疫细胞的多样性,这些免疫细胞包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤 (NK) 细胞和树突状细胞等^[8]。进一步分析显示,NSCLC 肿瘤中共有 13 种不同的免疫细胞类型,其中 T 细胞在肺癌的免疫应答中占据核心地位,占比约 47%。在 T 细胞群体中,CD4 T 细胞是最丰富的亚群,占据了约 26% 的比例,紧随其后的是 CD8 T 细胞,占比约为 22%。这一发现调了深入研究 NSCLC 肿瘤微环境中免疫细胞的组成和分布对于理解疾病机制和开发有效的免疫治疗策略的重要性^[9-10]。脂质体本身并不涉及免疫细胞的激活或抑制过程,而且其效能往往会受到复杂生物环境因素的制约。据相关报道,脂质体能够参与由 B 细胞和 T 细胞介导的特异性体液和细胞免疫系统的激活过程,显示出其在免疫调节中的重要作用。然而,血浆脂质是否能通过调节免疫系统来影响 NSCLC 的进展仍不得而知。

在流行病学中,孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种分析工具,用于探索病因推断并推断暴露与结果之间的关系。MR 是使用遗传变

异来评估观察数据的因果关系,同时最大限度地减少混杂和反向因果关系偏差。MR 分析遵循以下三个假设:(1) 工具变量 (instrumental variable, IV) 与暴露变量相关;(2) 与混淆暴露 - 结果因素无关联;(3) IV 仅通过暴露变量影响结果^[11]。本研究旨在探讨血浆脂质对 NSCLC 的因果作用,并计算了免疫细胞特征介导的血浆脂质对 NSCLC 的影响比例,以评估血浆脂质是否可以通过调节免疫系统来影响 NSCLC 的进展。

1 材料与方法

1.1 研究设计 (1) 脂质体和 NSCLC 进行双样本孟德尔随机化分析 (Two Sample MR, TSMR), 选择能够代表血浆脂质且无反向因果关系的遗传变异 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)。(2) 通过贝叶斯加权孟德尔随机化 (Bayesian Weighted Mendelian Randomization, BWMR) 进行验证。(3) 用两步孟德尔随机化研究 (two step Mendelian randomization, two step MR) 筛选与 NSCLC 以及脂质体具有强相关性的免疫细胞作为潜在的介质,分别估计脂质对免疫细胞以及免疫细胞对 NSCLC 的因果效应,并估计免疫细胞在脂质与 NSCLC 因果关系中的中介作用。当前研究设计的摘要见图 1。

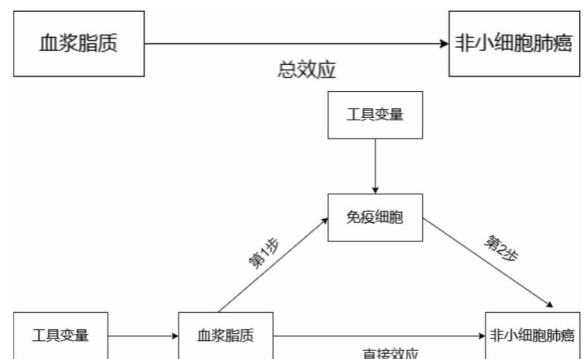


图 1 双样本、两步法孟德尔随机化示意图

Fig. 1 Diagram of TSMR and two - step MR

1.2 数据来源 本研究使用人类血浆脂质组作为暴露因素,选择了 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 的汇总数据,汇集了 GeneRISK 队列的 7 174 名芬兰个体的 GWAS 数据,涵盖了 13 个不同脂类类别,共计 179 种脂类的基因组关联研究。同样从 GWAS Catalog 中公开获取了免疫性状的汇总数据,这些数据来源于一项包含 3 757

名欧洲人的大规模基因组关联研究,特别选用了从 GCST90001391 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/studies/GCST90001391>) 到 GCST90002121 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/studies/GCST90002121>) 的系列数据,涵盖了共计 731 种免疫细胞表型^[12]。

FinnGen 数据库汇集了芬兰人口的基因组信息以及相关的健康数据,NSCLC 数据则来源于 FinnGen 数据库第九版发布的数据(gs://finngen-public-data-r9/summary_stats/finngen_R9_C3_LUNG_NONSMALL_EXALLC.gz)。该 GWAS 包括 292 308 名受试者,其中病例组样本为 4 901,控制组样本量为 287 137。

1.3 工具变量的筛选 为了获得显著相关的 SNP,本研究将全基因组显著性阈值设置为 $P < 5e^{-8}$ 。由于符合要求的 SNP 位点较少,在阅读相关文献后,将阈值放宽为 $P < 1e^{-5}$,通过关联性分析筛选出与暴露因素相关的 SNP 作为潜在的 IV。其次,为了保证每个 SNP 的独立性,根据连锁不平衡 (Linkage disequilibrium, LD) 条件 ($R^2 = 0.001, kb = 10\ 000$)^[13] 保留符合的 SNP。从 PhenoScanner 数据库中剔除了与混杂因素相关的数据以优化遗传 IV 的准确性。随后,采用孟德尔随机化多效性残差和异常值 (MR - PRESSO) 模型中的异常值校正方法,进一步清理了 IV 中的异常值。同时,排除了所有具有回文结构的 SNP,从而避免了等位基因对结果可能产生的干扰。最后,为了确保 IV 的效力,排除了 F 统计量小于 10 的弱 IV。计算 F 统计量的具体计算公式为: $F = \frac{\beta^2}{SE^2}$, 其中, β 为等位基因效应值, SE 为标准误。

1.4 孟德尔随机化的统计分析

1.4.1 孟德尔随机化统计方法 所有统计分析均使用 R 4.3.1 (<https://www.r-project.org>) 进行。TSMR 使用软件包“TwoSampleMR”进行,同时采用逆方差加权法 (Inverse - variance Weighted, IVW)、MR Egger、加权中位数、简单模式和加权模式五种分析方法。在 MR 分析中,当所有 IV 均有效时,IVW 法能提供较为准确的因果关联效应估计值,故主要采用 IVW 来确定暴露与结局之间的因果关系。 $P < 0.05$ 被认为暴露与结局之间存在潜在关联。使用这种方法检测到的因果效应,应继续进行敏感性分析,以评估发现对水平多效性假设的稳健性^[14]。采用 two step MR 来研究免疫细胞介导脂质体与 NSCLC 之间的因果关系。首先使用 IVW 方法计算脂质体对免疫细胞的因果效应 (BetaX),随后对免疫细胞到 NSCLC 的因果效应 (BetaY) 进行计算。利用系数积方法得出免疫细胞的中介效应 (BetaXY) 并计算其所占的比例,从而更

全面地评估了免疫细胞在脂质体与 NSCLC 关联中的中介作用。中介效应的计算方式为: $BetaXY = BetaX * BetaY$ 。

在本研究当中,结果均以比值比 (OR) 及 95% 置信区间 (95% CI) 表示。设定 $P < 0.05$ 作为判断潜在因果效应是否具备统计学意义的基准。为规避多重测试可能引入的误差,应用 Bonferroni 方法进行矫正,将 P 值虽超过 Bonferroni 矫正的显著性水平 (0.05/n, n 为总检验次数) 但依旧低于 0.05 的关联视为提示因果关系的信号。

1.4.2 敏感性分析 在敏感性分析中,采用了三种方法以全面评估研究结果的稳健性:异质性检验、水平多效性检验以及留一法 (leave - one out)。采用基于 IVW 和 MR Egger 方法的 Cochran Q 统计量评估异质性程度。若 Q 检验的 P 值小于 0.05,则表明研究间存在异质性,即不同研究的结果并非完全一致,可能存在某种程度的变异或差异。当 MR - Egger 截距项具有统计学意义时,表明存在水平多效性。使用“MR - PRESSO”R 包 (<https://github.com/rondolab/MR-PRESSO/>) 进行 MR - PRESSO 检验,以验证水平多效性的存在^[15]。使用留一法分析依次消除每个 SNP 来确定单个 SNP 对因果关系的影响。

2 结果

2.1 TSMR 及 BWMR 分析结果 对 179 种脂质体进行聚类,筛选出 896 个独立的 SNP。IVW 分析结果显示,有 36 种脂质体与 NSCLC 存在潜在关联,其中磷脂酰胆碱 (18:1_20:2) (Phosphatidylcholine, PC) 符合 Bonferroni 矫正后的显著性阈值。同时对脂质体进行 BWMR 分析以验证是否仍然满足显著相关的条件。结合 BWMR 的分析,选取两次分析结果显著性均在前 10 的脂质体进行下一步研究,最终确定了 7 种脂质体与 NSCLC 存在潜在的因果关系 (见图 2)。IVW 结果分析表明 PC (0 - 18:2_16:0)、PC (14:0_18:2)

暴露	方法	n SNP	P	OR(95%CI)
磷脂酰胆碱(0-18:2_16:0)	IVW	23	<0.001	0.872 (0.815 - 0.933)
磷脂酰胆碱(0-18:2_16:0)	BWMR	23	<0.001	0.862 (0.801 - 0.928)
固醇醇(27:1/20:4)	IVW	31	<0.001	1.094 (1.037 - 1.154)
固醇醇(27:1/20:4)	BWMR	31	0.002	1.090 (1.031 - 1.152)
磷脂酰胆碱(16:0_20:4)	IVW	24	0.002	1.096 (1.036 - 1.161)
磷脂酰胆碱(16:0_20:4)	BWMR	24	<0.001	1.110 (1.049 - 1.174)
磷脂酰胆碱(18:0_20:4)	IVW	27	0.002	1.099 (1.036 - 1.165)
磷脂酰胆碱(18:0_20:4)	BWMR	27	0.004	1.094 (1.029 - 1.163)
三酰甘油(58:8)	IVW	28	0.002	1.183 (1.061 - 1.319)
三酰甘油(58:8)	BWMR	28	0.003	1.192 (1.063 - 1.338)
磷脂酰胆碱(14:0_18:2)	IVW	26	0.004	0.845 (0.753 - 0.948)
磷脂酰胆碱(14:0_18:2)	BWMR	26	0.010	0.853 (0.756 - 0.962)
磷脂酰胆碱(0-18:1_20:4)	IVW	21	0.005	1.138 (1.041 - 1.245)
磷脂酰胆碱(0-18:1_20:4)	BWMR	21	0.002	1.161 (1.055 - 1.278)

图 2 血浆脂质与非小细胞癌的因果关系
Fig. 2 Causal relationship between liposomes and NSCLC 与 NSCLC 呈现负相关性,其 OR 值分别为 0.872、

0.845, P 值均小于 0.05, 其余五种血浆脂质与 NSCLC 呈正相关。其中三酰甘油 (58:8) (Triacylglycerol, TG) 最为显著 ($OR = 1.183, P = 0.002$)。

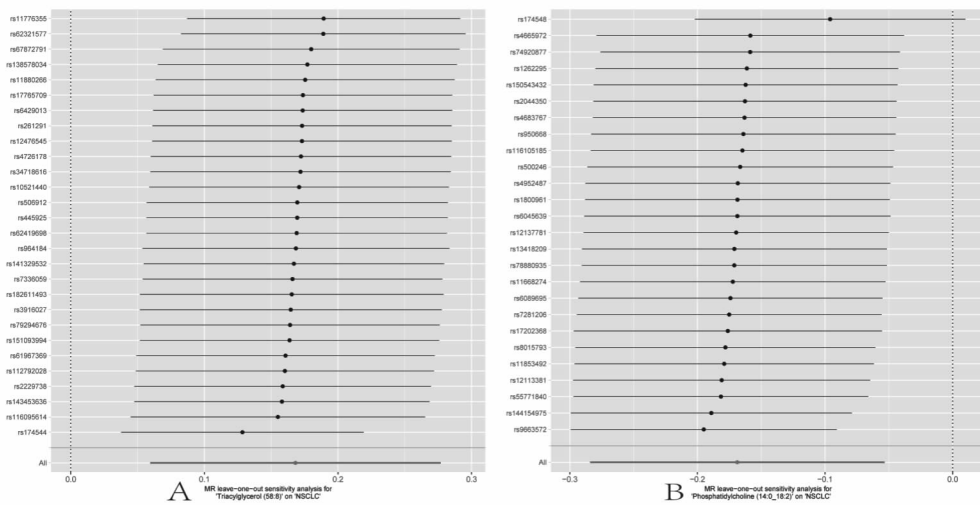
MR - PRESSO 分析结果显没有多效性。Cochrane Q 检验显示 TG (58:8) 与 PC (14:0_18:2) 存在异质性, 因此使用 IVW 进行随机效应分析。存

在异质性的原因可能是由于不同的遗传背景、环境因素或存在一些未识别的混杂因素或未考虑到的变量。留一法分析表明未发现单个的 SNP 会对效应估计值产生较大的影响, 表明因果关系具有一定的稳定性^[16]。(敏感性分析结果见表 1, 留一法分析结果见图 3)。

表 1 敏感性分析结果
Table 1 Sensitivity analysis results

暴露	结局	Cochrane's Q		MR - Egger 截距		MR - PRESSO	
		Q (IVW)	P	egger_intercept	P	Global P	Distort P
磷脂酰胆碱 (0-18;2_16:0)	NSCLC	21.101	0.514	0.019	0.147	0.502	NA
固醇酯 (27;1/20;4)	NSCLC	34.456	0.263	-0.014	0.129	0.236	NA
磷脂酰胆碱 (16;0_20;4)	NSCLC	22.560	0.487	-0.007	0.505	0.366	NA
磷脂酰胆碱 (18;0_20;4)	NSCLC	35.767	0.096	-0.013	0.150	0.150	NA
三酰甘油 (58:8)	NSCLC	40.473	0.046	-0.002	0.901	0.185	NA
磷脂酰胆碱 (14;0_18;2)	NSCLC	40.393	0.027	0.016	0.383	0.113	NA
磷脂酰胆碱 (0-18;1_20;4)	NSCLC	20.277	0.441	-0.023	0.064	0.264	NA

注: NA 表示无异常值。



注: A 为三酰甘油 (58:8); B 为磷脂酰胆碱 (14:0_18:2)。

图 3 留一法图

Fig. 3 Leave - one out

2.2 反向分析结果 在 NSCLC 和脂质体之间的 MR 分析中, 共鉴定出 44 个 SNP。IVW 结果显示 NSCLC 和所选择的 7 种脂质体之间 P 值均大于 0.05。在其

他四种补充算法当中也得出相同的结论: 作为暴露的 NSCLC 与作为结局的 7 种脂质体水平之间不存在因果关系 ($P > 0.05$)。

表 2 反向分析结果
Table 2 Results of reverse analysis

暴露	结局	方法	P	OR (95% CI)
NSCLC	磷脂酰胆碱 (0-18;2_16:0)	IVW	0.412	0.931 (0.785 ~ 1.105)
NSCLC	固醇酯 (27;1/20;4)	IVW	0.252	1.179 (0.890 ~ 1.561)
NSCLC	磷脂酰胆碱 (16;0_20;4)	IVW	0.278	1.157 (0.889 ~ 1.505)
NSCLC	磷脂酰胆碱 (18;0_20;4)	IVW	0.246	1.192 (0.886 ~ 1.604)
NSCLC	三酰甘油 (58:8)	IVW	0.992	1.000 (0.938 ~ 1.067)
NSCLC	磷脂酰胆碱 (14;0_18;2)	IVW	0.756	0.986 (0.901 ~ 1.078)
NSCLC	磷脂酰胆碱 (0-18;1_20;4)	IVW	0.104	1.108 (0.979 ~ 1.253)

2.3 two step MR 分析结果 对免疫细胞进行中介分析,探讨脂质体对 NSCLC 的影响是否受其介导。与 NSCLC 具有强相关性的免疫细胞共有 47 种,其中 B 淋巴细胞 19 种,T 淋巴细胞 11 种,骨髓细胞 4 种,外周血淋巴细胞 7 种,树突状细胞 2 种,单核细胞 4 种。在此基础上,筛选出与脂质体具有因果关系的 6 种免疫细胞(见图 4)。TG(58:8)与 4 种免疫细胞具有相关性,其中 CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞与白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞没有显示多效性且所有方法方向一致,故采用 TG(58:8)作为暴露,NSCLC 作为结局,CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞与白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞作为潜在的中介进行接下来的分析。

TG(58:8)对 NSCLC 的总效应为 0.168,反映了

该脂质对 NSCLC 风险的总体影响程度。中介分析进一步揭示了其中的作用机制,效应记忆 CD8 + T 细胞介导的中介效应为 0.003 (95% CI: - 0.007 ~ 0.013),中介效应占比仅为 1.94%,表明其虽具有介导作用,但在整个因果链中的贡献相对较小,而直接效应,即 TG(58:8)对 NSCLC 的直接作用占据总效应的绝大部分,为 16.4%。白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞的中介效应为 0.012 (95% CI: - 0.004 ~ 0.028)。占总效应的比例为 7.24%。表明该免疫细胞在连接 TG(58:8)与 NSCLC 风险之间的作用相对显著。中介效应占比计算公式:中介效应占比 = 中介效应/总效应。结果表明,CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞与白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞可能是因果效应的中介。

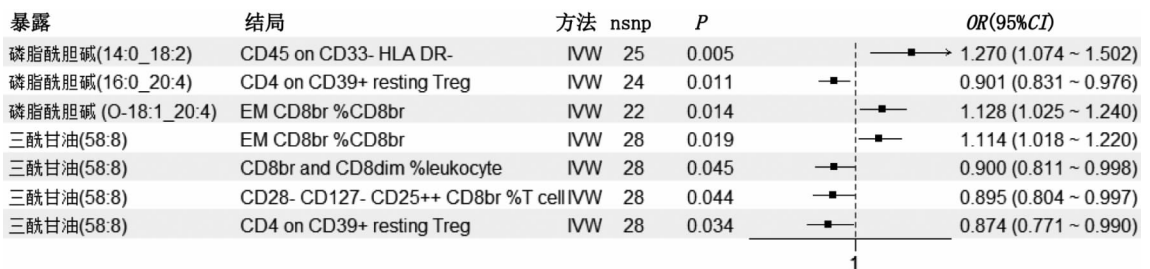


图 4 血浆脂质与免疫细胞的因果关系图

Fig. 4 Causal relationship between liposomes and immune cells

3 讨论

基于 MR 分析结果,本研究揭示了欧洲人群 TG 水平与 NSCLC 之间存在因果关系。中介分析也强调了 CD8 + T 细胞中效应记忆 CD8 + T 细胞与白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞这两种免疫细胞在 TG 和 NSCLC 因果关系中的中介作用。这可能为 NSCLC 的发生和发展机制提供新的视角,并为治疗提供新的干预靶点。

脂质是调节正常和疾病条件下生物过程的重要信号分子。在肺部,这些分子在各种生理和病理过程中具有突出的作用。例如,磷脂酰胆碱是肺表面活性剂的主要磷脂,而鞘脂在炎症和肺胎儿成熟过程中很重要^[17]。Fiorenza 等人通过深入研究揭示了血浆中 TG 水平的变化与癌症之间存在的紧密联系。与此同时,多项研究均表明 p53 相关肿瘤的发生与血脂谱的改变具有密切关系,这进一步凸显了脂质在癌症发展中的重要性。Park^[18]利用纳流超高效液相色谱-串联质谱技术,对 p53 敲除小鼠的肝脏、肺和肾脏中的脂质进行了定量分析。研究发现,p53 基因的缺失对肺组织的脂质成分产生了显著的影响。具体而言,磷

脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂蛋白、二酰基甘油和三酰基甘油的水平显著降低 (24% ~ 44%, $P < 0.05$)。这些结果不仅证明了脂质改变与 p53 缺失及肺癌发生之间的紧密联系,而且强调了脂质在肺癌发展中的关键作用。

Kim 等人^[19]的研究则进一步强调了 TG 对肺部的影响。他们发现,臭氧暴露与血清中 TG 的显著相关。这种暴露还会引发肺部的损伤和炎症反应,从而表明 TG 等脂质成分的增加可能对肺部产生直接的损害作用。此外,溶血磷脂酰甘油酰基转移酶 (LPGAT1) 在 LUAD 细胞增殖和凋亡过程中的作用也引起了研究者的关注。由于 LPGAT1 在调节 TG 生物合成中起关键作用,这进一步暗示了 TG 在 LUAD 发展中的潜在促进作用^[20]。事实上,已有研究证明 TG 是鳞状癌和腺癌的重要生物标志物。

恶性胸腔积液 (MPE) 是一种常见于恶性肿瘤晚期患者的不良预后症状,其中肺癌,特别是 NSCLC 为其最常见的病因^[21]。研究显示,MPE 的 CD8 + T 细胞中 PD1、Tim - 3、CD39 的表达水平上升表明 CD8 + T 细胞的效应功能在很大程度上受损^[22]。此外,PD1 上调已被证实会诱导 CD8 + T 细胞的耗竭。而 MPE

中的主要分化阶段是效应记忆 T 细胞,效应记忆 T 细胞表达更多的 PD1 和 CD39。这表明,T 细胞耗竭现象在 NSCLC 中也同样存在。同时,PD1 也被用于鉴定浸润人类肿瘤(包括黑色素瘤和 NSCLC)的 T 细胞的反应库^[23]。此前有报道称,在 LUAD 患者的肿瘤浸润淋巴细胞中,穿孔素转录物下调。耗竭的 CD8 + Tem 细胞在增殖、细胞因子产生和细胞毒性方面表现出损害。CD8 + T 细胞在防御肿瘤细胞中具有重要作用,其胞质溶胶含有颗粒酶和穿孔素,储存在细胞毒性颗粒内^[24]。穿孔素会在肿瘤细胞的质膜上形成孔,允许颗粒酶进入细胞,然后激活半胱天冬酶活性,启动肿瘤细胞凋亡^[25]。白细胞中 CD8 + CD8dim T 细胞作为中介因素,其比例的升高与 NSCLC 风险的升高之间存在负相关关系,与之前报道中 CD8 + T 细胞对肿瘤的抑制作用相符合。

这项研究开创性地探讨了免疫细胞作为媒介,连接血浆脂质与 NSCLC 之间的因果途径。本研究的优势主要体现在几个方面。首先,充分利用了欧洲人群的大规模联盟数据,整合 NSCLC、血浆脂质和免疫细胞的公开汇总级数据,大幅提升了数据的统计效能。其次,作为遗传变异的 IV 位于不同的染色体上,这有助于最小化潜在的基因-基因相互作用对估计值的影响。此外,还运用了中介 MR 方法,有效减少了因暴露因素、中介、结果和测量误差之间混杂而产生的偏差,获得了新的遗传证据,证实了 TG 对 NSCLC 的因果关系,并深入揭示了免疫细胞在这一过程中的关键作用。

然而,这项研究也存在一些局限性。首先,与暴露相关的 SNP 解释的变异比例相对较小,这在一定程度上限制了在识别遗传预测暴露与结果之间的弱相关性时的统计功效。尽管如此,利用超过 10 的 F 统计量值,尽力减少了使用弱工具可能带来的偏差。研究设定了阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$,但筛选后得到的 SNP 数量较少。考虑到后续分析的需求,将其放宽至 $P < 1 \times 10^{-5}$,会增加假阳性的概率。其次,尽管观察到了一定的异质性,但由于缺乏不同年龄、性别和健康状况的 GWAS 数据,无法进一步探索这些异质性资源的来源。最后,由于研究人群主要集中在欧洲血统的个体,这在一定程度上可能限制了研究结果在其他种族和民族群体中的普适性。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20(9): 624-639.

[2] Alduais Y, Zhang HJ, Fan F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment[J].

Medicine, 2023, 102(8): e32899.

[3] Luo JH, Mo XC, Hu D, et al. New perspectives on the potential of tetrandrine in the treatment of non-small cell lung cancer: bioinformatics, Mendelian randomization study and experimental investigation[J]. *Aging*, 2024, 16(1): 518-537.

[4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.

[5] Desai A, Peters S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC[J]. *Cancer Treat Reviews*, 2023, 116:102545.

[6] Ottosson F, Emami khoonsari P, Gerl MJ, et al. A plasma lipid signature predicts incident coronary artery disease[J]. *International Journal of Cardiology*, 2021, 331: 249-254.

[7] Noreldeen HAA, Du LJ, Li W, et al. Serum lipidomic biomarkers for non-small cell lung cancer in nonsmoking female patients[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 185: 113220.

[8] Park C, Jeong DY, Choi Y, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte enrichment predicted by CT radiomics analysis is associated with clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1038089.

[9] Stankovic B, Bjørhovde HAK, Skarshaug R, et al. Immune cell composition in human non-small cell lung cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 3101.

[10] 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.

[11] Lin L, Zhang R, Huang H, et al. Mendelian randomization with refined instrumental variables from genetic score improves accuracy and reduces bias[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12:618829.

[12] Orrù V, Steri M, Sidore C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. *Nature Genetics*, 2020, 52(10): 1036-1045.

[13] Li YX, Barton JP. Estimating linkage disequilibrium and selection from allele frequency trajectories[J]. *Genetics*, 2023, 223(3): iyac189.

[14] Burgess S, Davey smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 186.

[15] 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]. *Nature Genetics*, 2018, 50(5): 693-698.

[16] Cao JL, Wang ZW, Zhu MP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of hepatocellular carcinoma: a Mendelian randomization and mediation analysis[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2023, 22(1): 110.

[17] Ghidoni R, Caretti A, Signorelli P. Role of sphingolipids in the pathobiology of lung inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*, 2015, 2015: 487508.

[18] Park SM, Byeon SK, Sung H, et al. Lipidomic perturbations in lung, kidney, and liver tissues of p53 knockout mice analyzed by nanoflow UPLC-ESI-MS/MS[J]. *Journal of Proteome Research*, 2016, 15(10): 3763-3772.

[19] Kim JS, Chen ZH, Alderete TL, et al. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults; The Meta-AIR study[J]. *Environment International*, 2019, 133(Pt A): 105180.

[20] Gong HY, Ma C, Li XJ, et al. Upregulation of LPGAT1 enhances lung adenocarcinoma proliferation[J]. *Frontiers in Bioscience: Landmark Edition*, 2023, 28(5): 89.

- [21] Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers[J]. *Respiration*, 2012, 83(5): 367-376.
- [22] Li L, Yang L, Wang L, et al. Impaired T cell function in malignant pleural effusion is caused by TGF- β derived predominantly from macrophages [J]. *International Journal of Cancer*, 2016, 139(10): 2261-2269.
- [23] Thommen DS, Koelzer VH, Herzig P, et al. A transcriptionally and functionally distinct PD-1+ CD8+ T cell pool with predictive potential in non-small-cell lung cancer treated with PD-1 blockade [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(7): 994-1004.
- [24] Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology [J]. *Nature Reviews. Immunology*, 2015, 15(6): 388-400.
- [25] van der Zwan A, Bi K, Norwitz ER, et al. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8(+) T cells to provide both tolerance and immunity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(2): 385-390.

收稿日期:2024-03-25

(上接第 2500 页)

- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(1): 26-46.
Liver Disease Society of Chinese Medical Association, Infectious Disease Society of Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of hepatitis C (2019 version) [J]. *Chinese Journal of Viral Diseases*, 2020, 10(1): 26-46.
- [9] Li MY, Zhuang H, Wei L. How would China achieve WHO's target of eliminating HCV by 2030? [J]. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2019, 17(10): 763-773.
- [10] 丙肝虚拟社区. 魏来教授在中国肝炎论坛暨世界肝炎日宣传大会上发布《中国丙型肝炎感染现状及防治对策研究报告》[EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.hepconline.org/ac/15018189200.shtml>.
Virtual Community of Hepatitis C. Professor Weilai released "Research Report on Hepatitis C Infection Status and Prevention and Control Measures in China" at China Hepatitis Forum and World Hepatitis Day Publicity Conference [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.hepconline.org/ac/15018189200.shtml>.
- [11] Racanelli V, Rehermann B. Hepatitis C virus infection: when silence is deception [J]. *Trends in Immunology*, 2003, 24(8): 456-464.
- [12] Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review [J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 45(4): 607-616.
- [13] 武海波,周紫霄,黄奕祥. 2004—2011 年中国丙型肝炎病毒性肝炎流行病学特征分析[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(7): 1173-1175.
Wu HB, Zhou ZX, Huang YX. Analysis of epidemiological characteristics of viral hepatitis C in China, 2004-2011 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(7): 1173-1175.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 丙型肝炎诊断(代替 WS 213-2008) [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/29997c16d2f24e639ab6c6f55105a9d0.shtml>.
The National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis of Hepatitis C (instead of WS 213-2008) [EB/OL]. [2024-06-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/29997c16d2f24e639ab6c6f55105a9d0.shtml>.
- [15] 邹铭南,蔡大川. 丙型肝炎肝硬化直接抗病毒药物治疗的临床结局[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(5): 364-368, 374.
Zou MN, Cai DC. Clinical outcomes after DAAs treatment for patients with hepatitis C cirrhosis [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2023, 43(5): 364-368, 374.
- [16] 诸思贇, 陈文. 直接抗病毒药物治疗慢性丙型肝炎的预算影响分析[J]. *世界临床药物*, 2020, 41(12): 933-940.
Zhu SY, Chen W. Budget impact analysis of direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C in China [J]. *World Clinical Drugs*, 2020, 41(12): 933-940.
- [17] Bao YP, Lamey S, Peacock A, et al. Prevalence of HIV, HCV and HBV infection and sociodemographic characteristics of People who inject drugs in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *The International Journal on Drug Policy*, 2019, 70: 87-93.
- [18] Li HX, Huang HT, Huang WY, et al. Hepatitis C virus subtype diversity and transmission clusters characteristics among drug users in Zhuhai, South China [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 451.
- [19] Xu WQ, Zhao PZ, Li HY, et al. HCV knowledge and attitudes among HIV-negative MSM and MSM living with HIV in China: results from a cross-sectional online survey [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2023, 23(1): 599.
- [20] 林雪倩,李嘉兴,兰洪彬,等. 南充市 2008—2022 年丙型肝炎流行特征及趋势分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(21): 4009-4014.
Lin XQ, Li JX, Lan HB, et al. Analysis of epidemic characteristics and trend of hepatitis C in Nanchong city from 2008 to 2022 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(21): 4009-4014.
- [21] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [EB/OL]. [2024-06-22]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HIV-2016.06>.

收稿日期:2024-04-12

(上接第 2527 页)

- Li J, Zhang CL, He ZH, et al. Epidemiological characteristics of influenza virus in Beiyuan area of Beijing from 2019 to 2021 [J]. *Molecular Diagnosis and Treatment*, 2023, 15(7): 1243-1246, 1251.
- [16] 孙丽娜,袁兆虎,刘金,等. 2013—2020 年江苏省镇江市流感样病例及其病原学监测分析[J]. *疾病监测*, 2021, 36(12): 1302-1307.
Sun LN, Yuan ZH, Liu J, et al. Influenza-like illness and etiological surveillance in Zhenjiang, Jiangsu, 2013-2020 [J]. *Disease Surveillance*, 2021, 36(12): 1302-1307.
- [17] 甄江红. 近 70 年来内蒙古人口发展特征分析[J]. *内蒙古农业大学学报:社会科学版*, 2024, 26(1): 91-100.
Zhen JH. Population characteristics of Inner Mongolia in recent 70 years [J]. *Journal of Inner Mongolia Agricultural University: Social Science Edition*, 2024, 26(1): 91-100.

收稿日期:2024-04-15