

文章编号:1003-2754(2025)02-0147-08

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2025.0029



论著与经验总结

免疫表型与缺血性卒中风险的因果
关联:孟德尔随机化研究李星珠^{1,2}, 金天宇^{2,3}, 张泽延^{1,2}, 白晨^{1,2}, 张豪杰^{1,2}, 张通^{1,2}

摘要: **目的** 本研究基于大规模公开基因组广泛关联研究(GWAS)的总结统计数据,探讨731种免疫表型与缺血性卒中风险之间的关联。**方法** 通过单变量孟德尔随机化(MR)分析和多变量孟德尔随机化(MVMR)分析,研究731种免疫表型与缺血性卒中风险的关联。假发现率(FDR)校正后,鉴别出与缺血性卒中风险显著相关的免疫细胞类型。反向MR分析用于验证免疫表型对缺血性卒中的影响。对所有结果进行了敏感性分析,以确保结果的稳定性。**结果** 单变量MR分析显示,四种类型的免疫细胞与缺血性卒中风险显著相关:CD39⁺调节性T细胞($OR=1.017, 95\%CI\ 1.008\sim1.025, P<0.0001$), IgD⁺CD38⁺B细胞CD27⁺表型($OR=1.073, 95\%CI\ 1.034\sim1.114, P<0.001$), CD14⁺CD16⁻单核细胞CD40⁺表型($OR=0.973, 95\%CI\ 0.959\sim0.987, P<0.001$),以及CD14⁺CD16⁺单核细胞CD40⁺表型($OR=0.979, 95\%CI\ 0.969\sim0.990, P<0.001$)。多变量MR分析显示, IgD⁺CD38⁺细胞CD27⁺表型在增加缺血性卒中风险方面具有显著的独立效应($OR=1.053, 95\%CI\ 1.006\sim1.100, P=0.028$)。反向MR分析在FDR校正后未得出显著统计学结果。敏感性分析表明研究发现具有稳定性。**结论** 本研究表明,免疫表型对缺血性卒中发作有显著影响。后续需要进一步的实验研究以探讨这些关联背后的机制。

关键词: 免疫表型; 缺血性卒中; 孟德尔随机化

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Causal association between immunophenotypes and the risk of ischemic stroke: A Mendelian randomization study LI Xingzhu, JIN Tianyu, ZHANG Zeyan, et al. (School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between 731 immunophenotypes and the risk of ischemic stroke based on the summary statistics from the largest publicly available genome-wide association studies. **Methods** The univariate Mendelian randomization (MR) analysis and multivariate Mendelian randomization (MVMR) analysis were used to investigate the association between 731 immunophenotypes and the risk of ischemic stroke. The types of immune cells significantly associated the risk of ischemic stroke were identified after false discovery rate (FDR) correction. The reverse MR analysis was used to validate the influence of immunophenotypes on ischemic stroke, and the sensitivity analysis was performed for all results to ensure stability. **Results** The univariate MR analysis identified four types of immune cells that were significantly associated with the risk of ischemic stroke, i. e., CD39⁺ regulatory T cells ($OR=1.017, 95\%CI\ 1.008\sim1.025, P<0.0001$), IgD⁺CD38⁺B cells with CD27⁺ phenotype ($OR=1.073, 95\%CI\ 1.034\sim1.114, P<0.001$), CD14⁺CD16⁻ monocytes with CD40⁺ phenotype ($OR=0.973, 95\%CI\ 0.959\sim0.987, P<0.001$), and CD14⁺CD16⁺ monocytes with CD40⁺ phenotype ($OR=0.979, 95\%CI\ 0.969\sim0.990, P<0.001$). The MVMR analysis showed that IgD⁺CD38⁺ cells with CD27⁺ phenotype had a significant independent effect in increasing the risk of ischemic stroke ($OR=1.053, 95\%CI\ 1.006\sim1.100, P=0.028$). The reverse MR analysis did not yield statistically significant results after FDR correction, and the sensitivity analysis confirmed the stability of these findings. **Conclusion** This study shows that immunophenotype has a significant impact on the risk of ischemic stroke, and further experimental studies are needed to explore the underlying mechanisms of these associations.

Key words: Immunophenotype; Ischemic stroke; Mendelian randomization

卒中是一种高复发率、高致残率和高死亡率的高急性脑血管疾病,其中缺血性卒中约占所有卒中病例的70%^[1]。卒中的流行病学情况也令人担忧,每年全球范围内报告数百万新增病例^[2]。这种疾病不仅导致高死亡率,还在医疗费用和长期护理需求方面带来了沉重负担。卒中幸存者生活质量显著下降,通常面临严重的身体、认知和心理挑战,给家庭和社会带来沉重负担^[3,4]。缺血性卒中的常见风险因素是多方面的,包括年龄、高血压、糖尿病、吸烟、

既往卒中史和肥胖。此外,免疫和遗传因素也在其发生和发展中起着重要作用^[1,5]。

收稿日期:2024-06-25;修订日期:2024-11-07

基金项目:中国康复研究中心课题经费(2022ZX-07, 2022ZX-ZX-01, 2023ZX-04, 2024ZX-02);中国残疾人联合会基金(CDPF2023KF00002)

作者单位:(1. 首都医科大学康复医学院,北京 100069;2. 中国康复研究中心北京博爱医院,北京 100068;3. 温州医科大学附属育英儿童医院,浙江温州 325027)

通信作者:张通, E-mail: TommZhang163@163.com

免疫表型分析包括对免疫细胞类型和特征的分析^[6]。免疫细胞是免疫系统的基本组成部分,循环于血流中并驻留于各种组织。在各种致病因素的影响下,免疫细胞能够产生细胞因子,或直接与淋巴细胞相互作用^[7]。越来越多的证据表明免疫细胞与缺血性卒中的发生、发展和预后之间有着密切的关联^[8, 9]。例如,巨噬细胞亚群在动脉粥样硬化斑块的形成中起关键作用,而动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要原因,这表明免疫反应与卒中发病机制之间存在联系^[10, 11]。然而,一些研究面临残余混杂因素、反向因果关系和测量误差等局限性,这些局限性可能掩盖了免疫表型与缺血性卒中风险之间的真实关联。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种用于推断风险因素与疾病之间因果关系的新

方法^[12]。它利用遗传变异作为工具来模拟随机临床试验的效果,这些遗传变异在受孕时被假设为随机分配,模拟临床试验中的随机分配^[13]。许多研究证实了MR分析在探索暴露与疾病之间关联方面的有效性^[14, 15]。这种分析可以避免反向因果关系和混杂因素。本研究进行了双向两样本MR,以全面探讨731种免疫表型与缺血性卒中风险之间的关联。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本文进行了双向两样本MR,以探讨免疫表型与缺血性卒中风险之间的因果关系。该MR研究基于3个关键假设^[13]:(1)工具变量与暴露显著相关;(2)工具变量与暴露-结果关系中的任何混杂因素独立;(3)工具变量仅通过暴露影响结果。研究设计的概览见图1。

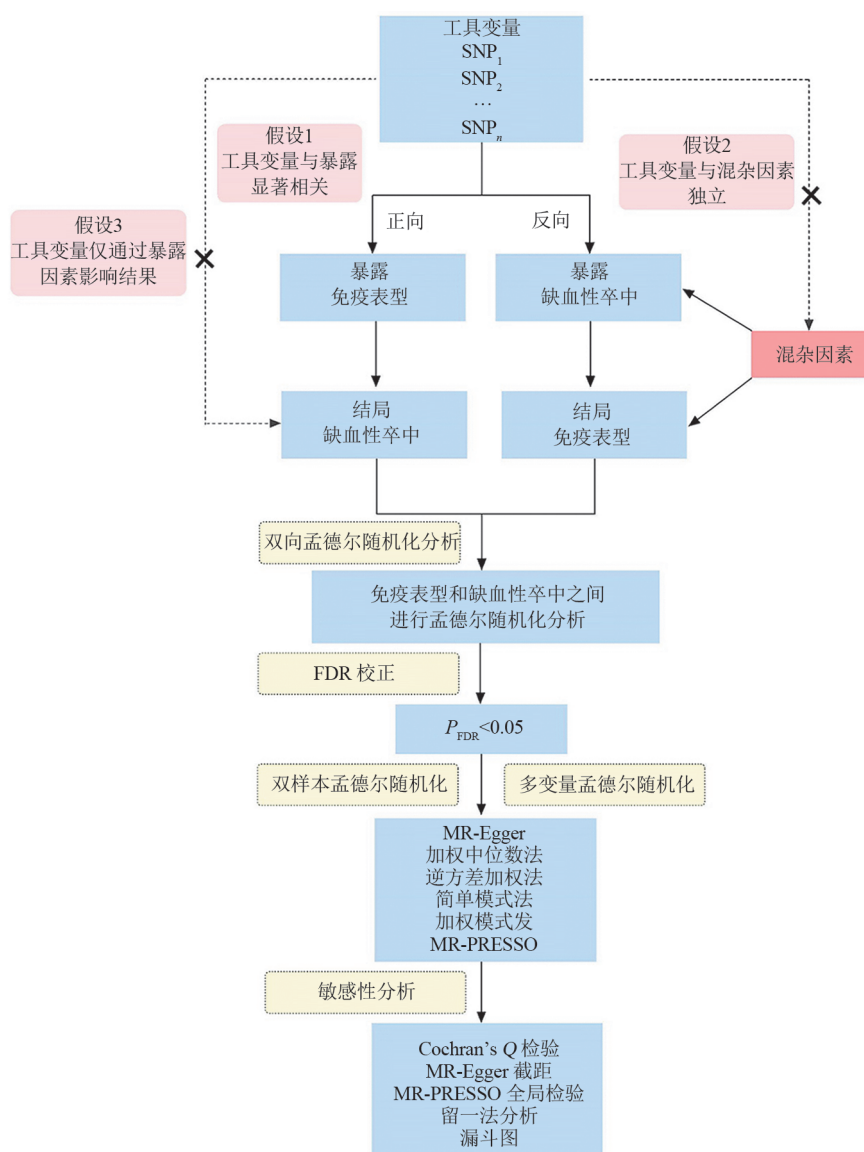


图1 研究设计概述

1.2 数据来源 在暴露方面,本研究使用了免疫表型的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)中的 3 757 例欧洲人的数据^[16]。这项研究记录了 731 种不同的免疫表型,包括 118 种绝对细胞计数(absolute cell, AC)、389 种表面抗原水平的中位荧光强度(median fluorescence intensities, MFI)、32 种形态参数(morphological parameters, MP)和 192 种相对细胞计数(relative cell counts, RC)。评估的参数,尤其是 MFI、AC 和 RC,涵盖了一系列免疫成分,如 B 细胞、各阶段成熟的 T 细胞、单核细胞、髓细胞、TBNK 细胞和调节性 T 细胞(Treg)。在缺血性卒中方面, GWAS 数据集来自 MEGASTROKE 联盟。该数据集包含了 440 328 例来自欧洲的样本,其中包括 34 217 例缺血性卒中患者和 406 111 例对照^[17]。

1.3 遗传工具变量选择 对于免疫表型,本文采用 PLINK 软件中的聚类程序,选择与免疫特征显著且独立的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP),基于以往研究^[18,19],显著性水平设定为 1×10^{-5} ,连锁不平衡(LD) r^2 阈值为 0.1,距离为 500 kb。对于缺血性卒中,我们将全基因组显著性阈值设定为 5×10^{-8} , LD r^2 设定为 0.001,距离为 10,000 kb。为了减少弱工具变量(instrumental variables, IVs)带来的偏差,选择了 F 统计量大于 10 的 SNP^[20]。此外,使用 PhenoScanner V2 排除了与结果相关的混杂因素^[21]。当目标 SNP 在基因型数据中缺失时,使用代理 SNP,代理 SNP 与目标 SNP 之间的 R^2 阈值设定为大于 0.8^[22]。在协调过程中,对于非一致等位基因的模糊 SNP 和不明确的回文 SNP,进行了修正或直接剔除。这确保了 SNP 对暴露的影响与该 SNP 对结果的影响对应于相同的等位基因。结果和暴露的分析来自不同的队列,确保了人群没有重叠。

1.4 统计学方法 在本研究的 MR 分析中,采用了 6 种方法:逆方差加权(inverse-variance weighted, IVW)法、加权中位数(weighted median, WM)法、MR-Egger 回归法、简单模式法、加权模式法和孟德尔随机化多余残差和离群值(Mendelian randomization pleiotropy RESidual sum and outlier, MR-PRESSO)法^[13]。IVW 法是 MR 分析的主要工具,它结合了使用逆方差加权的沃尔德比率,这种方法假设所有遗传变异都是有效的 IVs^[23]。WM 法提供了稳健的因果估计,即使多达 50% 的数据来自无效工具,通过根据每个变异的精度加权沃尔德比率并计算这些比率的中位数^[24]。MR-Egger 回归有助于检测和调整多效性效应^[25]。简单模式法涉及识别个别遗传变异报告的最常见效应值,用于代理感兴趣的暴露。这种方法在处理异质性遗传变异集合时特

别有用。加权模式法是简单模式法的变体,它通过加权每个效应值,能在不同遗传变异效应估计精度存在差异时提供更准确的因果效应估计^[26]。MR-PRESSO 方法通过识别离群值并在排除离群值后提供调整后的因果估计,识别和纠正横向多效性和异质性,其中变异影响多种特征^[23]。为了更严格地评估免疫表型对缺血性卒中的独立因果影响,同时控制其他显著的免疫表型,进行了多变量 MR 分析^[27]。该分析将额外的免疫表型影响纳入线性模型。

本研究进行了敏感性分析以确保结果的稳定性。Cochran's Q 统计量用于测试 MR 分析中的异质性,评估遗传变异之间因果效应估计的一致性^[28]。MR-Egger 回归中的截距项提供了对横向多效性存在的检验。如果截距显著偏离零,表明遗传变异对结果有独立于暴露的系统性影响,提示存在水平多效性^[25]。当水平多效性显著时,使用基于汇总效应估计的因果分析(causal analysis using summary effect estimates, CAUSE)方法来区分相关和不相关的水平多效性效应^[29]。MR-PRESSO 的全局 P 值评估选定遗传变异中水平多效性的总体存在^[23]。逐一剔除分析逐一排除每个遗传变异,以检查单个变异对总体 MR 估计的影响,帮助识别对结果有不成比例影响的变异^[30]。MR 中的漏斗图用于直观评估多效性或其他偏差的存在。图中出现的不对称性可能提示所使用的 IVs 存在潜在问题^[25]。为解决多重检验问题,所有 P 值均使用 Benjamini-Hochberg 程序进行假发现率(false discovery rate, FDR)校正^[31]。

MR 分析使用 R 编程语言(版本 4.2.0)中的“Two-Sample MR”“MVMR”“Mendelian Randomization”和“FDRtool”软件包进行。

2 结果

2.1 暴露因素的工具变量 本研究识别出与 731 个免疫表型相关的独立工具变量,每个表型的工具变量数量中位数为 27 个(范围:3~695 个)。这些工具变量平均解释了各自表型方差的 0.280%(范围:0.005%~8.398%)。此外,我们还确定了 17 个特定于缺血性卒中的工具变量,用于后续的反向 MR 分析。所有这些工具变量的 F 统计量均大于 10,表明它们的统计效力较高。

2.2 免疫表型对缺血性卒中风险的双样本 MR 分析 从使用 IVW 方法得出的 731 个免疫表型与缺血性卒中之间的双向 MR 估计结果中,我们发现 64 种免疫细胞在 $P < 0.05$ 显著水平上与缺血性卒中有因果关系,48 种免疫细胞水平升高和 16 种细胞水平降低与缺血性卒中风险增加相关。这 64 种免疫表型分布在多个类别中:B 细胞(19 种)、常规树突

状细胞(1种)、T细胞成熟阶段(7种)、单核细胞(6种)、髓系细胞(4种)、TBNK细胞(7种)和调节性T细胞

胞(20种)。图2显示了与缺血性卒中相关且差异具有统计学意义的免疫表型。

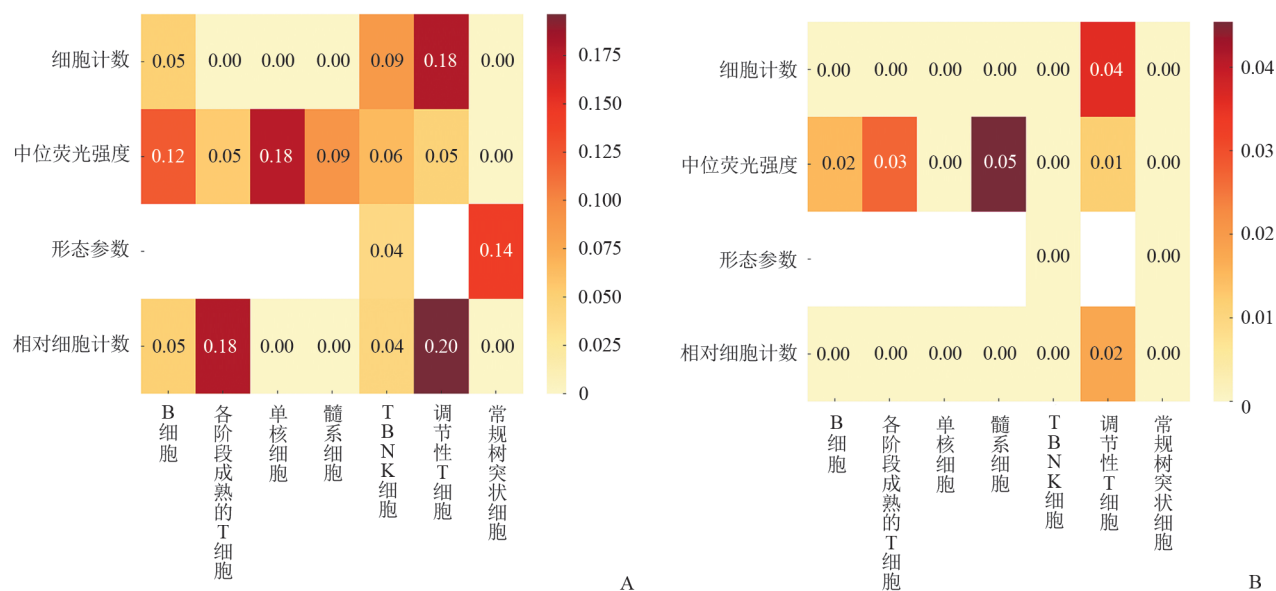


图2 与缺血性卒中显著相关的免疫表型

在应用FDR校正后($P_{\text{FDR}} < 0.05$),有4种免疫表型被确定为缺血性卒中的风险因素(见图3)。对于调节性T细胞(Tregs),通过IVW方法分析发现CD39+静息调节性T细胞增加了缺血性卒中的风险($OR=1.017$, $95\%CI$ 1.008~1.025, $P < 0.0001$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$),另外我们也使用了MR-Egger方法($P=0.20$)、WM方法($P=0.02$)、简单模式($P=0.50$)、加权模式($P=0.01$)和MR-PRESSO($P < 0.001$)进行分析。对于B细胞,我们通过IVW方法分析发现IgD⁺CD38⁺细胞上的CD27表型增加了缺血性卒中的风险($OR=1.073$, $95\%CI$ 1.034~1.114, $P < 0.001$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$),采用MR-Egger方法($P=0.11$)、WM方法($P=0.03$)、简单模式($P=0.16$)、加权模式($P=0.19$)和MR-PRESSO($P < 0.001$)也进行了相关分析。对于单核细胞,使用IVW方法发现CD14⁺CD16⁺细胞上的CD40表型降低了缺血性卒中的风险($OR=0.973$, $95\%CI$ 0.959~0.987, $P < 0.001$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$),我们也使用了MR-Egger方法($P=0.77$)、WM方法($P=0.01$)、简单模式($P=0.04$)、加权模式($P=0.01$)和MR-PRESSO($P < 0.001$)方法进行分析。此外,IVW方法发现CD14⁺CD16⁺细胞上的CD40表型降低了缺血性卒中的风险($OR=0.979$, $95\%CI$ 0.969~0.990, $P < 0.001$, $P_{\text{FDR}} < 0.05$)。其他方法:MR-Egger方法($P=0.33$)、WM方法($P < 0.01$)、简单模式($P < 0.01$)、加权模式

($P < 0.01$)和MR-PRESSO($P < 0.001$)。

在我们对IgD⁺CD38⁺细胞上的CD27表型和缺血性卒中中进行敏感性分析,我们观察到MR-Egger的截距为-0.0089($P=0.02$),表明存在水平多效性(见表1)。为确认此结果是否为假阳性,我们采用了CAUSE方法。该方法表明因果模型相比共享模型具有更高的稳健性($Z=-2.96$, $P < 0.01$)。这也表明水平多效性与结果无关,从而确认了我们结果的可靠性。其他敏感性分析,包括Cochran's Q 统计量和MR-PRESSO的全局 P 值,表明我们的发现中没有显著的异质性或水平多效性。此外,我们也采用留一法分析和漏斗图进一步证实了结果的稳定性。

2.3 免疫表型对缺血性卒中风险的多变量MR分析 多变量MR分析显示,即使在调整其他显著的免疫表型后,仍存在一个免疫表型与缺血性卒中之间的独立因果关系(见图4)。IgD⁺CD38⁺B细胞的CD27表型与缺血性卒中的风险增加相关($OR=1.053$, $95\%CI$ 1.006~1.100, $P=0.028$)。在敏感性分析中,Cochran's Q 统计量显示我们的MVMR分析中不存在异质性。此外,MR-Egger方法的截距为-0.001, $P=0.64$,而MR-PRESSO的全球 P 值为0.145。这些结果表明我们的研究结果中不存在水平多效性。此外,LASSO测试显示在MVMR分析中不存在协方差问题。



图 3 免疫表型与缺血性卒中的双样本 MR 分析

表 1 孟德尔随机化的敏感性分析

暴露	异质性检验			多效性检验		MR-PRESSO
	方法	Cochran's Q	P 值	MR-Egger's 截距	P 值	全局 P 值
CD39 ⁺ resting Treg	MR-Egger	144. 19	0. 13	0. 002 6	0. 25	0. 16
	IVW	145. 69	0. 12			
CD27 on IgD ⁺ CD38 ⁺	MR-Egger	10. 95	0. 69	-0. 011	0. 41	0. 75
	IVW	11. 67	0. 70			
CD40 on CD14 ⁺ CD16 ⁻	MR-Egger	51. 79	0. 26	-0. 008 9	0. 02*	0. 10
	IVW	58. 39	0. 12			
CD40 on CD14 ⁺ CD16 ⁺	MR-Egger	69. 92	0. 32	-0. 004 3	0. 15	0. 26
	IVW	72. 21	0. 28			

注: *P<0.05, 差异有统计学意义。

2.4 缺血性卒中对免疫表型的因果效应 反向 MR 分析,我们将缺血性卒中作为暴露,免疫表型作为结局,我们发现 8 种免疫表型在缺血性卒中患者中表现出显著变化,其中 4 种免疫细胞水平降低,4 种水平升高。

这些免疫表型涵盖了多个类别: B 细胞(2 种)、T 细胞成熟阶段(1 种)、髓系细胞(2 种)和调节性 T 细胞(3 种)(见图 2)。然而,在应用 FDR 校正后,没有免疫表型在缺血性卒中患者中显示出显著关联。

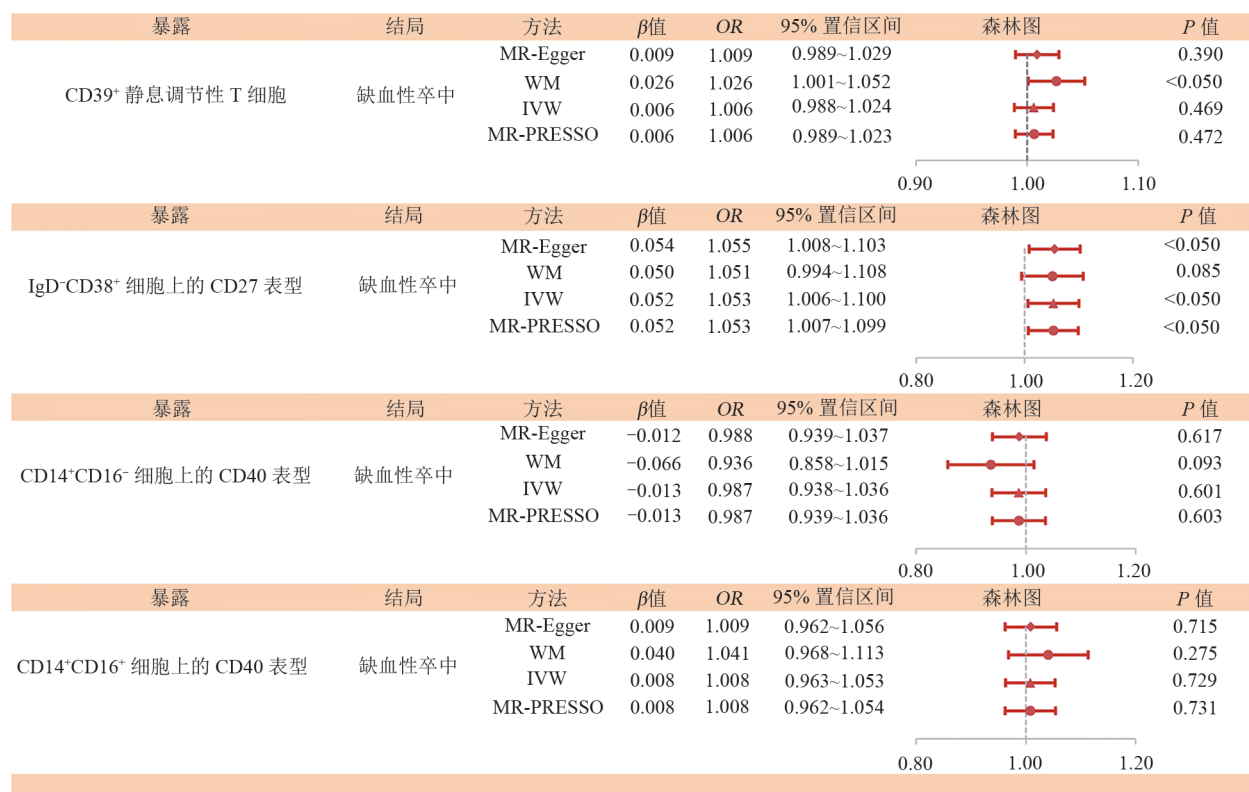


图4 免疫表型与缺血性卒中的多变量MR分析

3 讨论

本研究通过利用大规模GWAS汇总数据的MR分析提供了免疫细胞影响缺血性卒中风险的证据。我们的研究表明,CD39⁺静息调节性T细胞(Tregs)和IgD-CD38⁺B细胞上的CD27表型与缺血性卒中风险增加相关。相反,CD14⁺CD16⁻单核细胞和CD14⁺CD16⁺单核细胞上的CD40表型与缺血性卒中风险降低相关。此外,IgD-CD38⁺细胞上的CD27表型独立增加了缺血性卒中的风险。

调节性T细胞在维持免疫稳态和调节免疫反应中起着至关重要的作用。然而,其对缺血性卒中的影响仍存在争议。许多研究发现,调节性T细胞对缺血性卒中具有保护作用,包括调节中性粒细胞来源的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、通过C-C趋化因子受体5(C-C chemokine receptor type 5, CCR5)相互作用保护血脑屏障以及抑制效应T细胞的激活^[32-35]。然而, Kleinschnitz等^[36]的研究表明在缺血性卒中后的24 h内消耗调节性T细胞显著减少了梗死体积并改善了脑灌注。此外,调节性T细胞倾向于通过LFA-1/ICAM-1途径增强血小板与缺血性脑内皮细胞的相互作用,导致微

血管功能障碍、血栓形成增加和脑缺血后灌注受损^[37]。然而,一些研究报告称调节性T细胞与缺血性卒中之间没有显著关联,这可能与梗死体积、调节性T细胞分析的时间和特定炎症环境等变量有关^[38]。我们的研究发现,CD39⁺静息调节性T细胞的绝对数量增加可能是缺血性卒中的一个风险因素,但在这一领域的研究仍然较少。

B细胞作为适应性免疫系统的关键组成部分,存在于各种子集中,具有不同的功能,如抗体生产、抗原呈递和细胞因子分泌^[39]。我们的研究表明,IgD-CD38⁺细胞上的CD27独立增加了缺血性卒中的风险。CD27是先前激活的标志物,表明其对抗原再暴露的准备状态较高。在自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病等中,这些细胞可能表明持续的免疫激活或疾病进展,这些疾病也是卒中的风险因素^[40]。CD38是一种具有受体和酶介导功能等的多功能蛋白,对于合成钙动员第二信使至关重要,这些信使对髓样免疫细胞的激活和迁移至关重要。值得注意的是,在SHRSP(一种严重高血压和脑小血管病的遗传模型)中,CD38的表达过高,且酶活性增强^[41]。研究表明,在卒中后调节CD38可能会减弱趋化因子的产

生,减少免疫细胞的浸润,并在暂时性缺血和再灌注后最大限度地减少脑损伤。这表明 CD38 是缺血性卒中的一个潜在治疗靶点^[42]。

CD40 是一种存在于抗原呈递细胞上的共刺激蛋白,对于其激活至关重要。CD40 与其配体 CD40L (存在于 T 细胞上)之间的相互作用对于激活 T 细胞和抗原呈递细胞都非常重要。有趣的是,我们的研究表明,CD14⁺CD16⁺细胞和 CD14⁺CD16⁺单核细胞上的 CD40 可能是缺血性卒中的保护因素。研究将 CD40 与心血管疾病风险联系起来,其血浆水平与颈动脉粥样硬化的严重程度相关,并预测未来的心血管事件^[42,43]。这些结论并不一致。Chen 等^[44]研究评估了 308 种血浆蛋白,发现较高的遗传预测 CD40 水平与大动脉卒中风险降低相关,强调了 CD40 作为治疗靶点的潜力,这与我们的结果一致。然而,另一项研究表明,可溶性 CD40 配体(sCD40L)并不是心肌梗死或卒中的强独立标志物,尽管它与其他炎症标志物相关^[45]。

本研究存在几个局限性。首先,尽管我们选择了欧洲人群中最大的免疫表型和缺血性卒中的 GWAS 汇总数据集,免疫表型和缺血性卒中数据集在样本大小和质量控制方法方面存在差异。这些差异可能引入误差,因此需要谨慎解释本研究结果。尽管我们选择了高统计效能的工具变量并进行了几种敏感性分析以减轻混杂效应,但仍需保持谨慎。其次,由于依赖于汇总数据且无法获取个体水平数据,我们无法对感兴趣的临床特征进行分层分析。第三,尽管我们应用了 FDR 校正,但放宽的 SNP 选择标准可能导致一些假阳性结果。

综上所述,本文为缺血性卒中发生机制的免疫学方面提供了潜在的新见解,后续仍需要进一步的实验研究来阐明已识别的免疫特征与缺血性卒中风险之间的潜在关联机制。

伦理学声明:本研究使用的是已发表和公开可用的 GWAS 数据。每位参与者均获得了各自研究的伦理批准和知情同意。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李星珠、金天宇负责论文设计、收集数据、数据分析并撰写论文;张泽延、白晨负责

数据检查校对及绘制图表;张豪杰负责论文修改;张通负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Feske SK. Ischemic stroke[J]. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [2] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16.
- [3] Phipps MS, Desai RA, Wira C, et al. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3357-3362.
- [4] Ding Q, Liu S, Yao Y, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990-2019[J]. *Neurology*, 2022, 98(3): e279-e290.
- [5] Qi W, Ma J, Guan T, et al. Risk factors for incident stroke and its subtypes in China: A prospective study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(21): e016352.
- [6] Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 191-200.
- [7] Ramadori G, Saile B. Inflammation, damage repair, immune cells, and liver fibrosis: specific or nonspecific, this is the question[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(3): 997-1000.
- [8] Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788.
- [9] Jian Z, Liu R, Zhu X, et al. The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2167.
- [10] Blagov AV, Markin AM, Bogatyreva AI, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 522.
- [11] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [12] Birney E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302.
- [13] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496.
- [14] Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, et al. White blood cells and blood pressure: a Mendelian randomization study[J]. *Circulation*, 2020, 141(16): 1307-1317.
- [15] Anderson EL, Davies NM, Korologou-Linden R, et al. Dementia prevention: the Mendelian randomisation perspective[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(4): 384-390.
- [16] Orrù V, Steri M, Sidore C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10): 1036-1045.
- [17] Malik R, Chauhan G, Traylor M, et al. Multiancestry genome-wide association study of 520, 000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 524-537.
- [18] 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.
- [19] Gu J, Yan GM, Kong XL, et al. Assessing the causal relationship between immune traits and systemic lupus erythematosus by bi-directional Mendelian randomization analysis[J]. *Mol Genet Genomics*, 2023, 298(6): 1493-1503.
- [20] Burgess S, Thompson SG, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764.
- [21] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(22): 4851-4853.
- [22] Boehm FJ, Zhou X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: a review[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 2338-2351.
- [23] Chen X, Kong J, Diao X, et al. Depression and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(23): 9160-9167.
- [24] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [25] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments; effect estimation and bias detection through egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [26] Xu J, Zhang S, Tian Y, et al. Genetic causal association between iron status and osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomization[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3683.
- [27] Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable Mendelian randomisation analysis[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(3): e1003062.
- [28] Kennedy OJ, Pirastu N, Poole R, et al. Coffee consumption and kidney function: a Mendelian randomization study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(5): 753-761.
- [29] Morrison J, Knoblach N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7): 740-747.
- [30] Chen X, Hong X, Gao W, et al. Causal relationship between physical activity, leisure sedentary behaviors and COVID-19 risk: a Mendelian randomization study[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 216.
- [31] Huang SY, Yang YX, Kuo K, et al. Herpesvirus infections and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 158.
- [32] Li Y, Zhu ZY, Huang TT, et al. The peripheral immune response after stroke – a double edge sword for blood-brain barrier integrity[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1115-1128.
- [33] Li P, Wang L, Zhou Y, et al. C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) -mediated docking of transferred tregs protects against early blood-brain barrier disruption after stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006387.
- [34] Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke[J]. *Nat Med*, 2009, 15(2): 192-199.
- [35] Liesz A, Zhou W, Na SY, et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(44): 17350-17362.
- [36] Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 679-691.
- [37] Li P, Gan Y, Sun BL, et al. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3): 458-471.
- [38] Stubbe T, Ebner F, Richter D, et al. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(1): 37-47.
- [39] Seifert M, Küppers R. Human memory B cells[J]. *Leukemia*, 2016, 30: 2283-2292.
- [40] Szelinski F, Lino AC, Dörner T. B cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34(2): 125-132.
- [41] Hannawi Y, Ewees MG, Moore JT, et al. Characterizing CD38 expression and enzymatic activity in the brain of spontaneously hypertensive stroke-prone rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 881708.
- [42] Choe CU, Lardong K, Gelderblom M, et al. CD38 exacerbates focal cytokine production, postischemic inflammation and brain injury after focal cerebral ischemia[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19046.
- [43] Jiang RH, Xu XQ, Wu CJ, et al. The CD40/CD40L system regulates rat cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion via the mTOR/S6K signaling pathway[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(9): 717-723.
- [44] Chen L, Peters JE, Prins B, et al. Systematic Mendelian randomization using the human plasma proteome to discover potential therapeutic targets for stroke[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6143.
- [45] Jefferis BJ, Whincup PH, Welsh P, et al. Prospective study of circulating soluble CD40 ligand concentrations and the incidence of cardiovascular disease in a nested prospective case-control study of older men and women[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1452-1459.

引证本文:李星珠,金天宇,张泽延,等. 免疫表型与缺血性卒中风险的因果关联:孟德尔随机化研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(2): 147-154.