

论著·临床研究

特应性皮炎与过敏性鼻炎的双向双样本孟德尔随机化研究^{*}

吴小驰,倪晓东,王凯健[△]

(启东市人民医院/南通大学附属启东医院/启东肝癌防治研究所,江苏 启东 226200)

[摘要] **目的** 通过双向双样本孟德尔随机化(MR)分析方法,探讨特应性皮炎(AD)与过敏性鼻炎(AR)之间的因果关系。**方法** 此次研究基于公开的全基因组关联研究(GWAS)数据,选取与 AD 和 AR 相关的遗传变异作为工具变量,采用逆方差加权(IVW)、加权中位数(WM)和 MR-Egger 等方法进行因果关系评估,同时进行异质性检验,敏感性分析及多效性分析。**结果** MR 分析结果显示,AD 与 AR 之间存在显著的正相关(IVW OR=1.03,95%CI 1.01~1.05, $P=0.002$),AR 与 AD 之间也存在显著正相关(IVW OR=13.63,95%CI 6.11~30.39, $P<0.001$),在 2 次分析中,所选用的工具变量均未表现出多效性,且敏感性分析确认了 MR 分析结果的稳定性。**结论** 通过双向双样本 MR 分析,证明了 AD 与 AR 之间存在显著的因果关系,为临床联合防治提供理论依据。

[关键词] 特应性皮炎; 过敏性鼻炎; 因果关系; 孟德尔随机化

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.011

中图法分类号:R765.21

文章编号:1009-5519(2025)07-1589-05

文献标识码:A

A two-way two-sample Mendelian randomization study of atopic dermatitis and allergic rhinitis

WU Xiaochi, NI Xiaodong, WANG Kaijian[△]

(Qidong People's Hospital/Affiliated Qidong Hospital of Nantong University/Qidong Liver Cancer Institute, Qidong, Jiangsu 226200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the causal relationship between atopic dermatitis (AD) and allergic rhinitis (AR) by two-way two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Based on the publicly available genome-wide association study (GWAS) data, this study selected genetic variants associated with AD and AR as instrumental variables, and used inverse variance weighting (IVW), weighted median (WM) and MR-Egger to evaluate causality. Heterogeneity test, sensitivity analysis and pleiotropic analysis were also performed. **Results** MR analysis results showed that there was a significant positive causal relationship between AD and AR (IVW OR=1.03,95%CI 1.01–1.05, $P=0.002$), and there was also a significant positive correlation between AR and AD (IVW OR=13.63,95%CI 6.11–30.39, $P<0.001$). In the two analyses, the selected instrumental variables did not show pleiotropicity, and sensitivity analysis confirmed the stability of MR analysis results. **Conclusion** Through two-way two-sample MR analysis, it is proved that there is a significant causal relationship between AD and AR, which provides a theoretical basis for clinical combined prevention and treatment.

[Key words] Atopic dermatitis; Allergic rhinitis; Causality; Mendelian randomization

特应性皮炎(AD)和过敏性鼻炎(AR)是常见的免疫疾病,分别影响皮肤和上呼吸道^[1]。AD 以慢性、复发性、炎症性、瘙痒性皮肤病变为特征^[2]。AR 则是由环境中过敏原引起的鼻腔黏膜炎症,临床表现为鼻痒、打喷嚏、流涕和鼻塞^[3]。近年来,2 种疾病的发病率在全球范围内显著上升,影响患者的生活质量,也对社会经济负担和公共卫生构成了重大挑战^[4]。流行病学研究表明,这 2 种疾病有相似的遗传和环境风

险因素^[5-6]。2 种疾病在患者中常常共存,10%~20% 的 AR 患者同时患有 AD,30%~50% 的 AD 患者同时患有 AR^[7]。观察性研究揭示了 AD 与 AR 之间的相关性^[8],但由于环境暴露、社会经济因素、家庭关系等混杂因素及反向因果关系的干扰,难以准确评估两者之间的因果关系。

孟德尔随机化(MR)是一种新兴的流行病学方法,通过使用单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量来

^{*} 基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题青年指令性项目(QN2023062)。

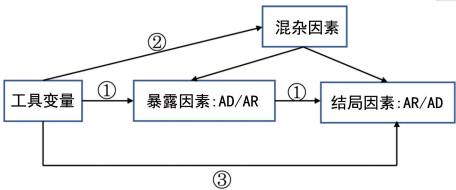
作者简介:吴小驰(1992—),本科,住院医师,主要从事常见的耳鼻咽喉疾病的诊疗工作。 [△] 通信作者,E-mail:entwkj@163.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250617.1005.005>

评估暴露因素与疾病之间的因果关系^[9]。由于基因在受精时的随机分配类似于随机对照试验中的随机化分组,MR 能够避免混杂因素和反向因果关系的干扰^[10]。本研究通过 MR 分析方法系统评估 AD 与 AR 之间的因果关系。通过双向分析,不仅探讨 AD 对 AR 的潜在影响,还评估 AR 对 AD 的潜在影响,为临床联合防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究采用双向双样本 MR 方法,评估 AD 和 AR 之间的因果关系。采用 SNP 作为工具变量,工具变量须满足 3 个假设^[11]:(1)相关性:工具变量与暴露因素紧密相关;(2)独立性:工具变量不受混杂因素影响;(3)排他性:工具变量不能通过除暴露以外的其他途径影响结局。本研究设计包括 2 个方向的分析:首先以 AD 为暴露、AR 为结局进行分析,然后以 AR 为暴露、AD 为结局进行分析,研究设计见图 1。



注:①相关性假设;②独立性假设;③排他性假设。

图 1 双向 MR 流程图

1.2 数据来源 本研究所采用的全基因组关联研究(GWAS)数据均源自 IEU Open GWAS 项目,可通过其官方网站访问(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)。AD 相关的 GWAS 数据集标识为“ebi-a-GCST90018784”,涵盖了 6 224 例患者及 475 075 例健康对照个体。而 AR 相关的 GWAS 数据集标识为“ukb-b-7178”,包含了 25 486 例患者和 87 097 例对照个体。为控制潜在的种族差异对研究结果的影响,所有样本均来自欧洲人群。

1.3 工具变量的选择 为了确保选择的工具变量符合 MR 分析的要求,本研究遵循以下几个标准选择工具变量。(1)显著关联性^[12]:工具变量必须与暴露因素显著相关。选择在全基因组关联研究(GWAS)中达显著性水平的 SNP。(2)排除连锁不平衡(LD)^[13]:设置每 2 个 SNP 之间的物理距离至少为 10 000 kb,且 LD 的 r^2 阈值小于 0.001。(3)强工具变量^[14]:选择 F 统计量大于 10 的 SNPs,避免弱工具变量带来的偏倚。

1.4 统计学处理 使用 R 语言(版本 4.4.0)中的 TwoSampleMR 软件包(版本 0.6.4)进行双向 MR 分析^[15]。正向 MR 分析:使用 AD 相关的 SNP 作为工具变量,评估其和 AR 的因果关系。反向 MR 分析:使用 AR 相关的 SNP 作为工具变量,评估其和 AD 的

因果关系。采用以逆方差加权(IVW)为主,加权中位数(WM)、MR-Egger、简单模型和加权模型为辅的分析方法进行因果效应估计^[16]。使用 Cochran's Q 统计量评估结果的异质性,Cochran's Q 统计量的 $P < 0.05$ 时,表明存在显著异质性,使用 IVW 的随机效应模型进行分析^[17]。使用 MR-Egger 截距测试的截距及 P 值检验工具变量的多效性, $P < 0.05$ 表明存在多效性。采用留一法进行敏感性分析,通过逐一剔除每个 SNP,观察其对整体评估结果的影响,可以评估暴露因素与结局之间的关系是否对单个 SNP 敏感,同时评估漏斗图的对称性,确保分析结果具有较高的稳定性^[18]。

2 结果

2.1 正向 MR 分析 使用 AD 相关的 SNP 作为工具变量,评估其对 AR 的潜在影响。IVW 结果显示 AD 与 AR 之间存在显著正相关,其比值比(OR)为 1.03(95%CI 1.01~1.05, $P = 0.002$)。加权中位数方法结果与 IVW 分析一致,差异有统计学意义。异质性检验显示 Q 值为 111, $P < 0.05$ 表明工具变量间存在异质性,IVW 随机效应模型分析结果仍然差异有统计学意义。见表 1,森林图见图 2,散点图见图 3。通过 MR-Egger 截距测试,评估工具变量的多效性。测试结果的截距值为 0.002, $P > 0.05$,表明在所选工具变量中未发现显著的多效性。留一法敏感性分析的结果差异有统计学意义,漏斗图显示以逐个 SNP 为工具变量时,AD 和 AR 之间因果关联效应的散点基本对称分布于 IVW 分析方法结果的两侧,这进一步验证了 MR 分析结果的稳定性。相关的森林图和漏斗图分别见图 4、5。

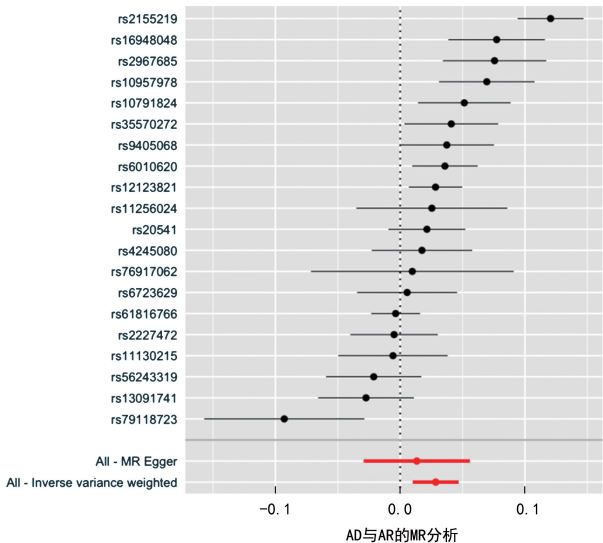


图 2 AD 为暴露因素的 MR 分析森林图

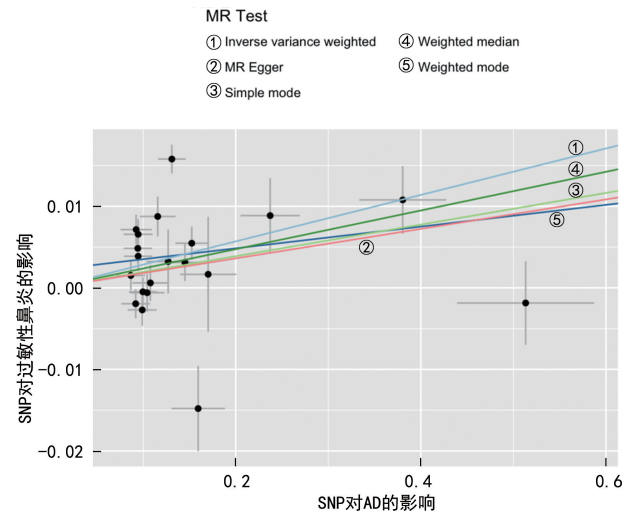


图 3 AD 为暴露因素的 MR 分析散点图

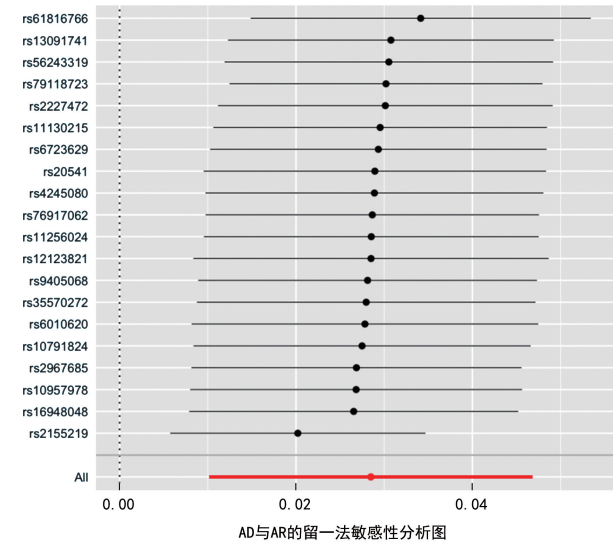


图 4 AD 为暴露因素的留一法分析森林图

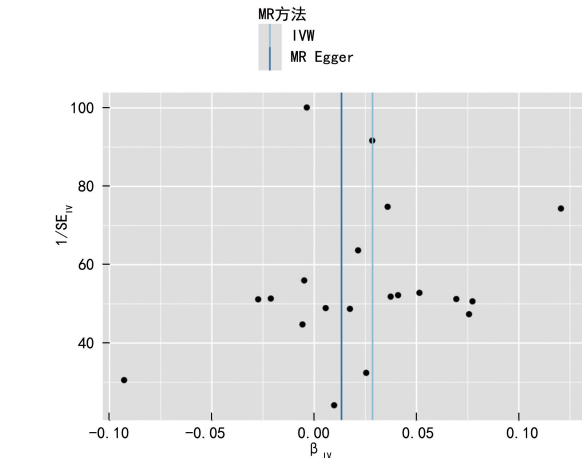


图 5 AD 为暴露因素的敏感性分析漏斗图

2.2 反向 MR 分析 使用 AR 相关的 SNP 作为工具变量,探究其对 AD 的潜在因果影响。IVW 结果显示 AR 与 AD 之间存在显著正相关,其 OR 为 13.63 (95%CI 6.11~30.39, $P<0.001$)。其他 4 种分析方法的结果与 IVW 分析一致,并且均有显著统计学差

异。异质性检验的 Q 值为 96, $P<0.05$,表明在选工具变量存在异质性,IVW 随机效应模型分析结果仍然差异有统计学意义,详细的分析结果见表 2,相应的森林图和散点图见图 6、7。通过 MR-Egger 截距测试评估工具变量的多效性,结果显示截距值为 -0.03 , $P>0.05$,表明在所选工具变量中未发现显著的多效性。此外,留一法敏感性分析的结果依然差异有统计学意义,漏斗图显示以逐个 SNP 为工具变量时,AR 和 AD 之间因果关联效应的散点基本对称分布于 IVW 分析方法结果的两侧,这进一步验证了 MR 分析结果的稳定性。相关的森林图和漏斗图分别见图 8、9。

表 1 AD 与 AR 的 MR 分析结果

方法	SNP 数量	β	SE	OR(95%CI)	P
IVW	20	0.03	0.01	1.03(1.01~1.05)	0.002
WM	20	0.02	0.01	1.03(1.01~1.04)	0.001
MR-Egger	20	0.01	0.02	1.01(0.97~1.06)	0.547
简单模型	20	0.02	0.01	1.02(1.00~1.04)	0.129
加权模型	20	0.02	0.01	1.02(1.00~1.04)	0.080

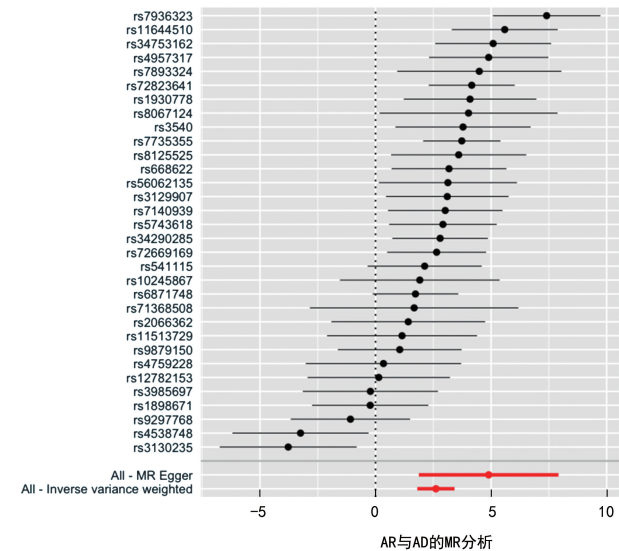


图 6 AR 为暴露因素的 MR 分析森林图

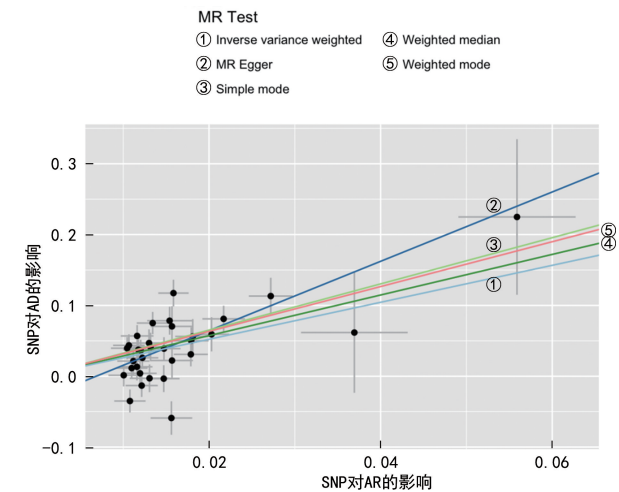


图 7 AR 为暴露因素的 MR 分析散点图

表 2 AR 与 AD 的 MR 分析结果

方法	SNP 数量	β	SE	OR(95%CI)	P
IVW	32	2.61	0.41	13.63(6.11~30.39)	<0.001
WM	32	2.87	0.40	17.61(8.21~37.79)	<0.001
MR-Egger	32	4.90	1.54	133.80(6.54~2 738.08)	0.003
简单模型	32	3.26	0.77	26.01(5.81~117.21)	<0.001
加权模型	32	3.17	0.65	23.71(6.67~84.35)	<0.001

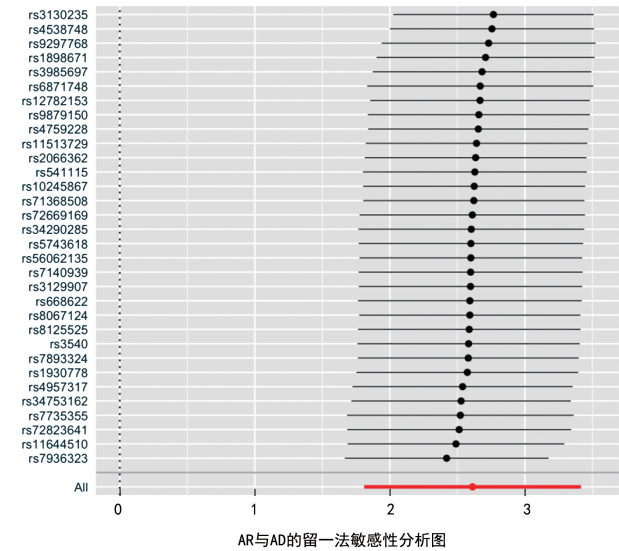


图 8 AR 为暴露因素的留一法分析森林图

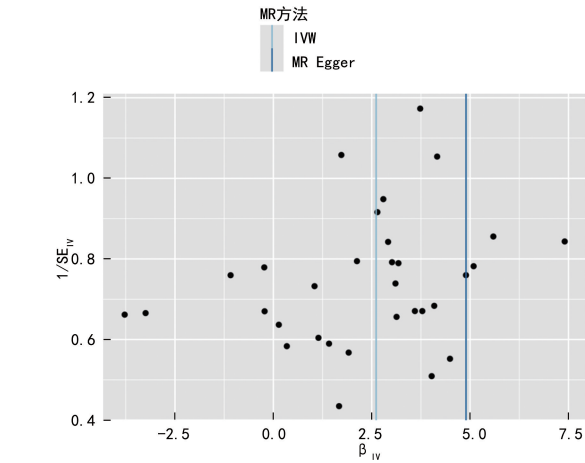


图 9 AR 为暴露因素的敏感性分析漏斗图

3 讨 论

本研究中利用双向双样本 MR 方法,探讨了 AD 与 AR 之间的因果关系。结果显示,AD 与 AR 之间存在显著的因果关系,且这种关系在双向分析中均表现显著。

AD 是一种由多种因素引起的慢性炎症性皮肤病,其病理过程复杂,涉及皮肤屏障的功能障碍、免疫系统的失衡,以及遗传和环境因素的相互作用。根据最新的诊疗指南,Th2 型炎症反应被认为是 AD 的核心特征,Th2 细胞、嗜碱性粒细胞和 2 型固有淋巴样细胞等在 AD 的发病机制中发挥关键作用,其产生的

白细胞介素 4(IL-4)和 IL-3 等炎性细胞因子是推动 AD 发展的重要介质^[2,19]。AD 患者的皮肤屏障一旦受损,可能会使抗原更容易进入体内,触发全身性的 Th2 型免疫反应,增加 AR 的发生风险。AR 作为一种主要影响上呼吸道的免疫球蛋白 E(IgE)介导的过敏性疾病,其病理生理机制也涉及免疫系统的异常激活^[3]。AR 可能通过引发全身性的免疫反应和炎症介质的释放,影响皮肤屏障的功能,进而诱发皮肤炎症反应。在 AR 患者中,可以观察到 IgE 水平的显著升高,以及多种炎症介质的增加,例如 Th2 型细胞因子——IL-4 和 IL-13^[20],这些因子不仅在鼻腔黏膜中发挥作用,还可能通过血液循环影响远端组织,包括皮肤,从而增加 AD 的发生风险。

本研究结果显示,AD 与 AR 存在相关性,这可能与 PONINSKA 等^[21]发现的 AD 和 AR 存在相似的易感基因有关。BOUSQUET 等^[22]通过基于蛋白质相互作用网络拓扑结构计算分析,建立 AD、AR 等特异性共病分子机制的生物信息学模型,结果显示这些疾病之间存在高度相似类群,2 型炎症通路是主要的相关发病机制。ZHAO 等^[13]通过 8 种免疫相关疾病的双样本 MR 研究发现,AD、哮喘和克罗恩病会增加欧洲血统人群中 AR 的风险,本研究不仅利用新的 GWAS 数据集,验证了 AD 与 AR 之间存在正相关这一结果的稳健性,还通过双向分析深入探讨了 AR 与 AD 之间的因果关系,提供了更全面的双向因果关系的证据,对临床实践中 AD 和 AR 的联合防治具有重要意义。

本研究仍存在一些局限性:首先,本研究的工具变量存在异质性,这可能是由于双样本的 GWAS 数据集差异,包括采集方法、分析方法等引起。但本研究的工具变量不存在多效应,不影响最终 MR 的分析结果。本研究采用多种模型分析 AD 与 AR 之间的因果关系,但不同模型的结果存在差异性,表明 AD 与 AR 之间正向因果关系的稳定性有限,需要后续研究进一步证实。其次,本研究的样本均来源于欧洲人群,结果可能不完全适用于其他种族和地区。未来研究应考虑多种族、多中心的其他数据集,以验证本研究结果的普适性和稳健性。

综上所述,本研究通过双向双样本 MR 分析,提供了 AD 与 AR 之间显著因果关系的证据。未来应进一步研究其具体机制,并探索综合防治策略,以更好地服务于患者的健康管理。

参考文献

[1] KNUDGAARD M H, ANDREASEN T H, RAVNBORG N, et al. Rhinitis prevalence and association with atopic

- dermatitis; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(1): 49-56.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 106-129.
- [4] POLS D H, WARTNA J B, MOED H, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review[J]. *Scand J Prim Health Care*, 2016, 34(2): 143-150.
- [5] DE LA O E N O, SIDBURY R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy[J]. *Pediatr Ann*, 2020, 49(3): e140-e146.
- [6] OBBAGY J E, ENGLISH L K, WONG Y P, et al. Complementary feeding and food allergy, atopic dermatitis/eczema, asthma, and allergic rhinitis: a systematic review[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(Suppl 7): S890-934.
- [7] WELLER K, SOOST S, WORM M, et al. Atopic dermatitis and allergic rhinitis: do co-effects in therapy exist? [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012, 10(4): 221-236.
- [8] HUANG Y H, HUANG L H, KUO C F, et al. Familial aggregation of atopic dermatitis and co-aggregation of allergic diseases in affected families in Taiwan[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 100(1): 15-22.
- [9] BURGESS S, THOMPSON S G. Multivariable Mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(4): 251-260.
- [10] WALKER V M, ZHENG J, GAUNT T R, et al. Phenotypic causal inference using genome-wide association study data: Mendelian randomization and beyond[J]. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2022, 5: 1-17.
- [11] 夏露, 李镇圻, 谢治年, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停和 2 型糖尿病: 一项双向孟德尔随机化研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(10): 974-979.
- [12] CHEN G, XIE J, LIU W, et al. Association between depression and sleep apnoea: a Mendelian randomisation study[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1): 00394.
- [13] ZHAO J, ZHANG M, LI Z. Association between immune-related disease and allergic rhinitis: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2024, 38(1): 31-37.
- [14] CHEN J, WU C, HE J, et al. Causal associations of thyroid function and sudden sensorineural hearing loss: a bidirectional and multivariable Mendelian randomization study[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1269545.
- [15] ZHOU T, CHEN M, YUAN Z, et al. Inflammatory markers and the risk of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in neurology*, 2023, 14: 1111255.
- [16] PU K, LI L, QIU Y, et al. Lipids and sudden sensorineural hearing loss: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023, 51(2): 365-370.
- [17] LI L, ZHANG Y, LIU H, et al. Exploring causal relationships between inflammatory cytokines and allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyps: a Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1288517.
- [18] 林俊涛, 曹昉欣, 杨盖, 等. 过敏性鼻炎与过敏性哮喘及非过敏性哮喘的因果关系分析[J]. *山东医药*, 2023, 63(32): 80-83.
- [19] 冯佩英. 生物制剂治疗特应性皮炎和特应性共病的研究进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(1): 1-9.
- [20] ZHANG F, LUO J, TIAN Y, et al. Allergic rhinitis and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2023, 27(9): 269-276.
- [21] PONINSKA J K, SAMOLINSKI B, TOMASZEWSKA A, et al. Haplotype dependent association of rs7927894 (11q13. 5) with atopic dermatitis and chronic allergic rhinitis: a study in ECAP cohort[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): 1839-1842.
- [22] BOUSQUET J, ANTO J M, AKDIS M, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story: mechanisms of the development of Allergy[J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1513-1525.

(收稿日期: 2024-12-02 修回日期: 2025-04-13)