

• 临床研究 •

免疫细胞在腕管综合征中的作用：两样本双向孟德尔随机化分析

徐弋雯¹, 鲜奇男¹, 李鑫¹, 孙妍^{2△}

[1. 成都中医药大学护理学院, 四川 成都 610075; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 (电子科技大学附属医院) 急诊科, 四川 成都 610072]

[摘要] 目的 应用双向孟德尔随机化(MR)方法分析免疫细胞表型与腕管综合征(CTS)的因果关系。

方法 基于全基因组关联研究(GWAS)数据库进行数据提取,正向MR分析中,暴露变量为731种免疫细胞特征,结局变量为CTS;反向MR暴露变量为CTS,结局变量为正向MR结果中有意义的免疫细胞特征,以排除反向因果关系的干扰。主要采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归、加权中位数法等统计方法进行MR分析。同时进行异质性检验、水平多效性分析、敏感性分析。**结果** IVW结果显示,11种免疫细胞表型与CTS之间存在显著的因果关系。有8种免疫细胞表型为危险因素[比值比(OR)>1, P<0.05],3种免疫细胞表型是CTS的保护因素(OR<1, P<0.05)。反向MR分析未发现支持反向因果关系的显著证据。多种敏感性分析,包括MR-Egger截距检验、散点图、漏斗图和留一法分析均支持该结果的稳健性,未发现明显的水平多效性。**结论** 双向MR分析证实,免疫细胞表型对CTS的因果影响是单向的,共发现11种与CTS显著相关的免疫细胞表型,其中8种为遗传危险因素,3种为遗传保护因素,但未发现CTS会导致这些免疫特征的变化。

[关键词] 免疫细胞; 保护因素; 腕管综合征; 全基因组关联研究; 孟德尔随机化

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.020

中图法分类号:R749.4

文章编号:1009-5519(2026)04-0824-08

文献标识码:A

The role of immune cells in carpal tunnel syndrome: a two-sample bidirectional Mendelian randomization analysisXU Yiwen¹, XIAN Qinan¹, LI Xin¹, SUN Yan^{2△}

(1. College of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 2. Department of Emergency, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between immune cell phenotypes and carpal tunnel syndrome using a bivariate Mendelian randomization(MR) study method. **Methods** Data mining was

conducted in the Genome-wide association study(GWAS) database, with 731 immune cell features serving as the exposure variable and carpal tunnel syndrome as the outcome variable in forward MR. The exposure variable for reverse MR was carpal tunnel syndrome, and the outcome variable was the significant immune cell features identified in the forward MR to eliminate the interference of reverse causality. The statistical methods, primarily including Inverse Variance Weighting, MR-Egger regression and weighted median, were used for MR analysis. Simultaneous heterogeneity testing, level-specific multiplicative bias analysis, and sensitivity analysis were also conducted. **Results** The IVW method revealed significant causal associations between 11 immune cell phenotypes and carpal tunnel syndrome. Among these, eight immune cell phenotypes were identified as risk factors[odds ratio(OR)>1, P<0.05], while three immune cell phenotypes were protective factors(OR<1, P<0.05). Reverse MR analysis did not yield significant evidence supporting reverse causality. The robustness of these findings was supported by multiple sensitivity analyses, including the MR-Egger intercept test, scatter plots, funnel plots, and leave-one-out analysis, with no evidence of significant horizontal pleiotropy observed. **Conclusion** Bidirectional MR analysis confirmed a unidirectional causal effect of immune cell pheno-

△ 通信作者, E-mail: 425610071@qq.com.

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260304.1704.006\(2026-03-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260304.1704.006(2026-03-05))

引用格式: 徐弋雯, 鲜奇男, 李鑫, 等. 免疫细胞在腕管综合征中的作用: 两样本双向孟德尔随机化分析[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4):

types on carpal tunnel syndrome. A total of 11 immune cell phenotypes significantly associated with CTS are identified, among which 8 are genetic risk factors and 3 are genetic protective factors, but the study found no evidence that the syndrome causes changes in these immune characteristics.

[Key words] Immune cells; Protective factor; Carpal tunnel syndrome; Genome-wide association study; Mendelian randomization

腕管综合征(CTS)是由各种风险因素引起的上肢周围神经压迫性疾病^[1],导致手部持续性疼痛、麻木,甚至出现活动功能障碍,影响患者生活质量^[2],此外,CTS还给个人和社会带来沉重的经济负担。部分患者在经历手术治疗后症状并没有完全改善,仍经历持续或复发的症状^[3]。在美国 CTS 产生的医疗经济负担每年超过 20 亿美元^[4]。目前 CTS 总体患病率约 5%^[5],近年来随着智能手机和电脑的普及,与之相关的职业人群会暴露于影响其手腕的风险因素,主要包括重复高强度腕部劳损、频繁扭转手腕及长期腕部屈伸姿势^[6-7]。由此,CTS 的发病率逐年增加,并且呈现出年轻化的趋势^[8]。由于 CTS 病理机制较为复杂,现有证据表明,腕管内压升高及遗传因素是其核心发病机制^[1,9],而炎症介质及其他免疫调节功能的作用机制尚需深入探索。

目前研究表明,免疫细胞在 CTS 的发生和发展中起着至关重要的作用。免疫细胞可能在 CTS 相关的炎症反应中发挥保护作用^[10],其中 C-C 基序趋化因子配体 5(CCL5)与神经性疼痛的强度呈负相关,并能够预测 CTS;CD4⁺ 中枢和效应记忆 T 细胞的增加与异常神经生理学发现之间存在正相关,可能调节神经性症状。另外,腕管正中神经受压可能会导致白细胞介素-6(IL-6)升高,产生局部免疫介导的炎症,被神经损伤激活的淋巴细胞和巨噬细胞显著增加,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)每增加 1 单位,CTS 的发病率约增加 1.7 倍,故 NLR 可能作为评估 CTS 病情严重程度的潜在生物标志物^[11-12]。

孟德尔随机化(MR)以遗传变异的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量来评估暴露与疾病之间的因果关系^[13]。MR 的方法学原理植根于孟德尔独立分配定律,即位于不同染色体或相距足够远的基因位点在减数分裂过程中独立分离至配子,且不受环境因素干扰。这一遗传学原理为 MR 研究提供了关键基础。另外,遗传变异的随机分配性模拟了随机化试验中的分组过程。若所选遗传变异 SNPs 满足工具变量假设,其与暴露因素的关联不受混杂因素影响,从而构成自然的准实验设计。尽管随机对照试验(RCT)被视为因果分析的有力手段,其执行过程却可能相当耗费资源,并且在实际操作中常因样本规模有限及伦理考量而受到约束。因此,MR 分析与 RCT 相比,能够减少传统观察性研究中常见的混杂因素和反向因果

关系的干扰,提供更加稳健和可靠的因果推断^[14]。MR 方法目前已被广泛应用在观察性研究中推断因果方面,通过遗传变异与暴露因素的关联性,能够有效解决数据获取受限及研究结论外推性不足等问题,更可靠地识别真实因果效应^[15-16]。鉴于此,本研究创新性地通过双向 MR 方法,旨在深入剖析并揭示这两者之间的潜在因果关系。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从全基因组关联研究(GWAS)数据库(GCST0001391 至 GCST0002121)下载获得免疫细胞数据集^[17],该数据集纳入 731 种免疫细胞表型,其中有 118 个绝对细胞计数(AC)、389 个表面抗原水平的中位荧光强度(MFI)、32 个形态参数(MP)和 192 个相对细胞计数(RC)。该数据集收集了 3 757 名撒丁岛人的数据用于对 2 200 万个 SNPs 进行计算,并测试自身免疫性疾病与 GWAS 免疫特征数据中的关联性。CTS 的遗传数据来自 FinnGen biobank(<https://www.finngen.fi/en>),样本包括 206 255 名欧洲参与者,其中有病例组 11 208 人和对照组 195 047 人,共有 16 380 439 个 SNPs。

1.2 研究设计 采用两样本双向 MR 分析来探究免疫细胞与 CTS 之间的因果关联。并对正向 MR 结果显著($P < 0.05$)的免疫细胞进行了反向 MR 分析,探讨 CTS 与免疫细胞之间的关系。MR 研究需满足 3 个关键假设^[18](图 1):(1)工具变量与暴露显著相关;(2)工具变量与暴露-结果关联的其他任何混杂因素无关;(3)工具变量仅通过暴露影响结果。

1.3 工具变量的选择 为确保本研究结论真实性和准确性,按以下步骤选择最佳 SNP。首先,筛选工具变量的 SNP 与暴露因素相关($P < 1 \times 10^{-5}$),但因达到全基因组显著性水平($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNP 数量较少,故采用 $P < 1 \times 10^{-5}$ 用于 MR 分析。其次,为确保工具变量的独立性,设置 $kb = 10\ 000$, $r^2 < 0.001$ 以去除连锁不平衡,其中连锁不平衡的参数设置以千人基因组计划(1 000 Genomes Projects)为参考计算得出。另外,使用了 Phenoscanner 数据库进一步消除混杂因素的影响。最后,通过计算 F 统计量评估工具变量的强度,以减少偏倚^[19]。

1.4 统计学处理 统计分析均在 R4.4.1 软件中运用 TwoSampleMR 程序包和 MR-Presso 包进行分析并绘制统计图。首先,采用逆方差加权(IVW)为首要

方法^[20],以期提供最为精确且无偏倚的因果效应估计^[21]。同时采用 MR-Egger 回归、加权中位数法、加权模型、简单模型 4 种方法共同分析,以进一步减少偏倚^[22-23]。其次,对结果进行敏感性分析以进一步确保研究结果的稳定性和可靠性,包括异质性检验、水平多效性检验并使用留一法。采用 Cochran's Q 值评估工具变量的异质性,若 $P > 0.05$,则表示 SNPs 间无异质性。通过 MR-Egger 回归检验水平多效性,若 $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义。MR-Presso 方法用于检测水平多效性并剔除由此产生的异常 SNPs,以校正多效性对因果估计造成的偏差,提供更可靠的因果效应估计^[24]。再次,采用留一法逐个剔除某个工具变量来探讨是否存在单个 SNP 驱动因果关联,然后计算剩下所有工具变量的结果,并评估工具变量对效应估计结果是否产生特异性影响^[25]。最后,使用漏斗图和散点图直观地显示异质性^[26]。只有不同方法效应量(β 值)或比值比(OR)方向一致时才被认为免疫细胞与 CTS 存在关联。通过运用错误发现率(FDR)校正 MR 结果, $FDR < 0.05$ 被认为存在因果关系。反向 MR 分析同上。MR 分析流程图见图 2。

2 结 果

2.1 MR 分析的结果 根据标准筛选后得到 18 621 个与免疫细胞显著相关且相互独立的 SNPs。其中 F 值均 > 10 ,消除了弱工具变量产生的偏倚。FDR 调整后($P < 0.05$),IVW 作为主要分析方法,结果显示,共有 11 种免疫细胞表型与 CTS 存在因果关联($P < 0.05$),见图 3,其中 8 种免疫细胞表型与 CTS 的风险增加有关($OR > 1, P < 0.05$),而 3 种免疫细胞表型与 CTS 表现出保护性联系($OR < 1, P < 0.05$)。所有补充分析方法(MR-Egger、加权中位数法、加权模型、简单模型)的因果估计方向均与 IVW 的主要结果高度一致。值得注意的是,部分免疫细胞表型在所有 5 种 MR 方法中均呈现出显著且一致的效应。例如,HLA DR on CD33⁻ HLA DR⁺ 和 IgD on IgD⁺ CD38^{dim} 与疾病风险的正向关联均达到了统计显著性(所有方法 $OR > 1, P < 0.05$),表明这些关联结果稳健可靠。除上述一致性关联外,其他分析方法也提示了存在另外免疫细胞表型的潜在关联。加权中位数法检测到 3

种免疫细胞表型是疾病的显著危险因素($OR > 1, P < 0.05$),包括 CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim} % CD33^{br} HLA DR⁺、HLA DR on CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim} 及 HLA DR on plasmacytoid DC。与此同时,MR-Egger 回归发现了 2 种显著的关联:CD33^{dim} HLA DR⁺ CD11b⁻ AC 表现为保护因素($OR < 1, P < 0.05$),而 HLA DR⁺⁺ monocyte % monocyte 则为危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。此外,加权模型分析中,HLA DR on HLA DR⁺ T cell 同样提示为保护性因素($OR < 1, P < 0.05$),而 HLA DR on plasmacytoid DC 仍显示为危险因素($OR > 1, P < 0.05$),与加权中位数法结果相互印证。MR 分析结果揭示了免疫细胞表型与 CTS 之间的复杂因果联系,其中以 IVW 作为主要分析方法的 11 种关键免疫细胞表型详细效应值见表 1。在本研究中,对与 CTS 存在因果关联的 11 种免疫细胞表型进行反向 MR 分析,结果显示 IVW 的 P 值均大于 0.05;表明 CTS 与免疫细胞表型不存在反向的因果关联,见表 2。

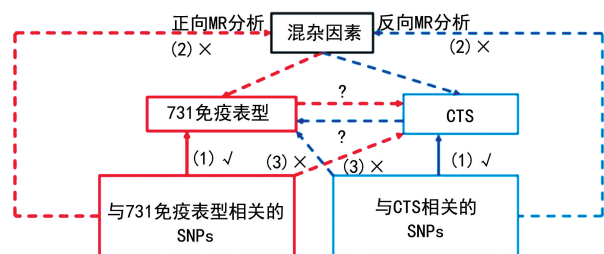


图 1 免疫细胞与 CTS 双向 MR 示意图

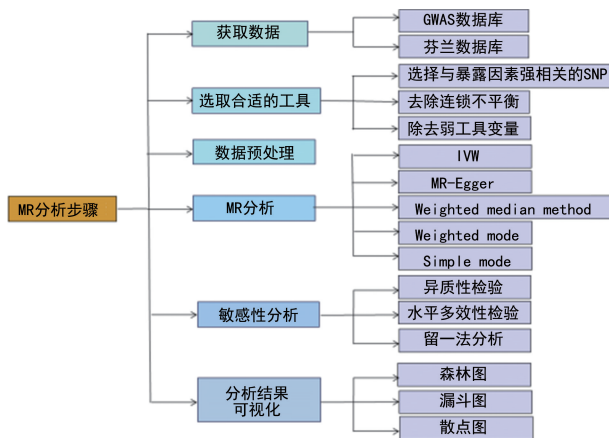


图 2 MR 分析流程图

表 1 CTS 的遗传预测危险性 with 保护性免疫因素

类别	免疫细胞表型	效应方向	IVW OR (95% CI)	P
危险因素	HLA DR on CD33 ⁻ HLA DR ⁺	→	1.067(1.038~1.097)	< 0.001
	HLA DR on HLA DR ⁺ T cell	→	1.059(1.027~1.093)	< 0.001
	HLA DR on CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim}	→	1.041(1.011~1.071)	0.006
	HLA DR ⁺⁺ monocyte % monocyte	→	1.050(1.010~1.093)	0.015
	HLA DR on plasmacytoid DC	→	1.033(1.009~1.057)	0.006
	IgD on IgD ⁺ CD38 ^{dim}	→	1.043(1.017~1.070)	0.001

续表 1 CTS 的遗传预测危险性与保护性免疫因素

类别	免疫细胞表型	效应方向	IVW OR(95%CI)	P
保护因素	CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim} %CD33 ^{br} HLA DR ⁺	→	1.041(1.008~1.075)	0.016
	CD19 on IgD ⁺ CD38 ⁻	→	1.021(1.000~1.043)	0.049
	CD33 ^{dim} HLA DR ⁺ CD11b ⁻ AC	←	0.973(0.954~0.993)	0.009
	CD8 ^{dim} NKT AC	←	0.957(0.922~0.994)	0.021
	CD8 ^{dim} NKT %lymphocyte	←	0.943(0.907~0.981)	0.003

注:95%CI 表示 95%可信区间。

exposure	nspn	method	pval	OR(95% CI)
CD19 on IgD ⁺ CD38 ⁻	32	MR Egger	0.167	1.019 (0.993 to 1.045)
	32	Weighted median	0.845	1.003 (0.970 to 1.038)
	32	Inverse variance weighted	0.050	1.021 (1.000 to 1.043)
	32	Simple mode	0.359	1.029 (0.969 to 1.091)
	32	Weighted mode	0.122	1.021 (0.995 to 1.047)
CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim} %CD33 ^{br} HLA DR ⁺	23	MR Egger	0.064	1.051 (1.000 to 1.106)
	23	Weighted median	0.030	1.054 (1.005 to 1.105)
	23	Inverse variance weighted	0.016	1.041 (1.008 to 1.075)
	23	Simple mode	0.303	1.041 (0.966 to 1.122)
	23	Weighted mode	0.083	1.049 (0.996 to 1.105)
CD33 ^{dim} HLA DR ⁺ CD11b ⁻ AC	28	MR Egger	0.034	0.971 (0.946 to 0.996)
	28	Weighted median	0.309	0.986 (0.956 to 1.016)
	28	Inverse variance weighted	0.009	0.973 (0.954 to 0.993)
	28	Simple mode	0.734	0.990 (0.936 to 1.047)
	28	Weighted mode	0.085	0.974 (0.946 to 1.003)
CD8 ^{dim} NKT %lymphocyte	26	MR Egger	0.062	0.933 (0.871 to 1.000)
	26	Weighted median	0.129	0.958 (0.907 to 1.013)
	26	Inverse variance weighted	0.003	0.943 (0.907 to 0.981)
	26	Simple mode	0.330	0.962 (0.892 to 1.038)
	26	Weighted mode	0.265	0.962 (0.900 to 1.028)
CD8 ^{dim} NKT AC	28	MR Egger	0.340	0.974 (0.925 to 1.027)
	28	Weighted median	0.349	0.977 (0.930 to 1.026)
	28	Inverse variance weighted	0.021	0.957 (0.922 to 0.994)
	28	Simple mode	0.382	0.966 (0.895 to 1.042)
	28	Weighted mode	0.246	0.974 (0.934 to 1.017)
HLA DR on HLA DR ⁺ T cell	19	MR Egger	0.052	1.045 (1.003 to 1.090)
	19	Weighted median	0.114	1.041 (0.990 to 1.095)
	19	Inverse variance weighted	<0.001	1.059 (1.027 to 1.093)
	19	Simple mode	0.115	1.072 (0.987 to 1.163)
	19	Weighted mode	0.041	1.049 (1.005 to 1.094)
HLA DR on CD33 ⁺ HLA DR ⁺	13	MR Egger	0.016	1.064 (1.020 to 1.110)
	13	Weighted median	<0.001	1.072 (1.034 to 1.111)
	13	Inverse variance weighted	<0.001	1.067 (1.038 to 1.097)
	13	Simple mode	0.034	1.070 (1.012 to 1.130)
	13	Weighted mode	0.002	1.070 (1.034 to 1.106)
HLA DR on CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim}	20	MR Egger	0.098	1.044 (0.995 to 1.098)
	20	Weighted median	0.032	1.048 (1.004 to 1.094)
	20	Inverse variance weighted	0.006	1.041 (1.011 to 1.071)
	20	Simple mode	0.570	1.022 (0.949 to 1.101)
	20	Weighted mode	0.084	1.043 (0.997 to 1.091)
HLA DR on plasmacytoid DC	22	MR Egger	0.053	1.038 (1.002 to 1.072)
	22	Weighted median	<0.001	1.060 (1.027 to 1.095)
	22	Inverse variance weighted	0.006	1.033 (1.009 to 1.057)
	22	Simple mode	0.460	1.022 (0.965 to 1.082)
	22	Weighted mode	0.002	1.051 (1.023 to 1.080)
HLA DR ⁺ monocyte %monocyte	20	MR Egger	0.018	1.097 (1.023 to 1.176)
	20	Weighted median	0.087	1.054 (0.992 to 1.121)
	20	Inverse variance weighted	0.013	1.052 (1.011 to 1.096)
	20	Simple mode	0.993	1.000 (0.900 to 1.110)
	20	Weighted mode	0.083	1.066 (0.995 to 1.141)
IgD on IgD ⁺ CD38 ^{dim}	20	MR Egger	0.025	1.050 (1.010 to 1.092)
	20	Weighted median	0.005	1.054 (1.016 to 1.093)
	20	Inverse variance weighted	0.001	1.043 (1.017 to 1.070)
	20	Simple mode	0.040	1.069 (1.007 to 1.135)
	20	Weighted mode	0.020	1.048 (1.011 to 1.087)

注:exposure 表示暴露;nspn 表示 spn 数量;Weighted median method 表示加权中位数法;Inverse variance weighted method 表示逆方差加权法;Simple mode 表示简单模型;Weighted mode 表示加权模型。

图 3 免疫细胞表型与 CTS 之间因果关系的森林图

表 2 反向 MR 分析的结果

ID	方法	P	OR	95%CI
ebi-a-GCST90001521	IVW	0.393	0.826	0.533~1.280
ebi-a-GCST90001527	IVW	0.909	0.976	0.644~1.479
ebi-a-GCST90001633	IVW	0.820	0.963	0.697~1.331
ebi-a-GCST90001635	IVW	0.821	0.963	0.697~1.332
ebi-a-GCST90001726	IVW	0.746	0.939	0.641~1.375
ebi-a-GCST90001825	IVW	0.685	1.071	0.769~1.492
ebi-a-GCST90002105	IVW	0.735	1.064	0.744~1.521
ebi-a-GCST90002109	IVW	0.702	1.116	0.636~1.960
ebi-a-GCST90002112	IVW	0.169	1.395	0.868~2.242
ebi-a-GCST90002113	IVW	0.550	0.783	0.351~1.746

2.2 敏感性分析 SNPs 和结果之间的水平多效性通过 MR Egger 回归进行评估,MR-Egger 回归截距

P 值均大于 0.05,结果显示,没有证据表明水平多效性,见表 3。通过 Cochran's 检验选出的 SNPs 是否存

在异质性, IVW 和 MR-Egger 的 Q 检验显示 P 值均大于 0.05, 表示不存在异质性, 见表 4。最后, MR-Presso 的整体测试再次排除了水平多效性的可能性,

见表 3。另外, 散点图和留一法也表明了结果的稳定性, 见图 4、5。

表 3 水平多效性和 MR-Presso 结果

暴露因素	基因多效性			MR-Presso P
	截距	标准误	P	
CD19 on IgD ⁺ CD38 ⁻	0.002	0.006	0.749	0.218
CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim} %CD33 ^{br} HLA DR ⁺	-0.004	0.007	0.605	0.846
IgD on IgD ⁺ CD38 ^{dim}	-0.003	0.008	0.668	0.953
HLA DR on plasmacytoid DC	-0.002	0.008	0.771	0.300
CD8 ^{dim} NKT %lymphocyte	0.003	0.009	0.726	0.407
CD8 ^{dim} NKT AC	-0.008	0.008	0.358	0.152
HLA DR ⁺⁺ monocyte %monocyte	-0.014	0.010	0.168	0.761
HLA DR on CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim}	-0.001	0.008	0.879	0.538
HLA DR on HLA DR ⁺ T cell	0.007	0.007	0.354	0.712
CD33 ^{dim} HLA DR ⁺ CD11b ⁻ AC	0.002	0.006	0.746	0.273
HLA DR on CD33 ⁻ HLA DR ⁺	0.002	0.010	0.863	0.665

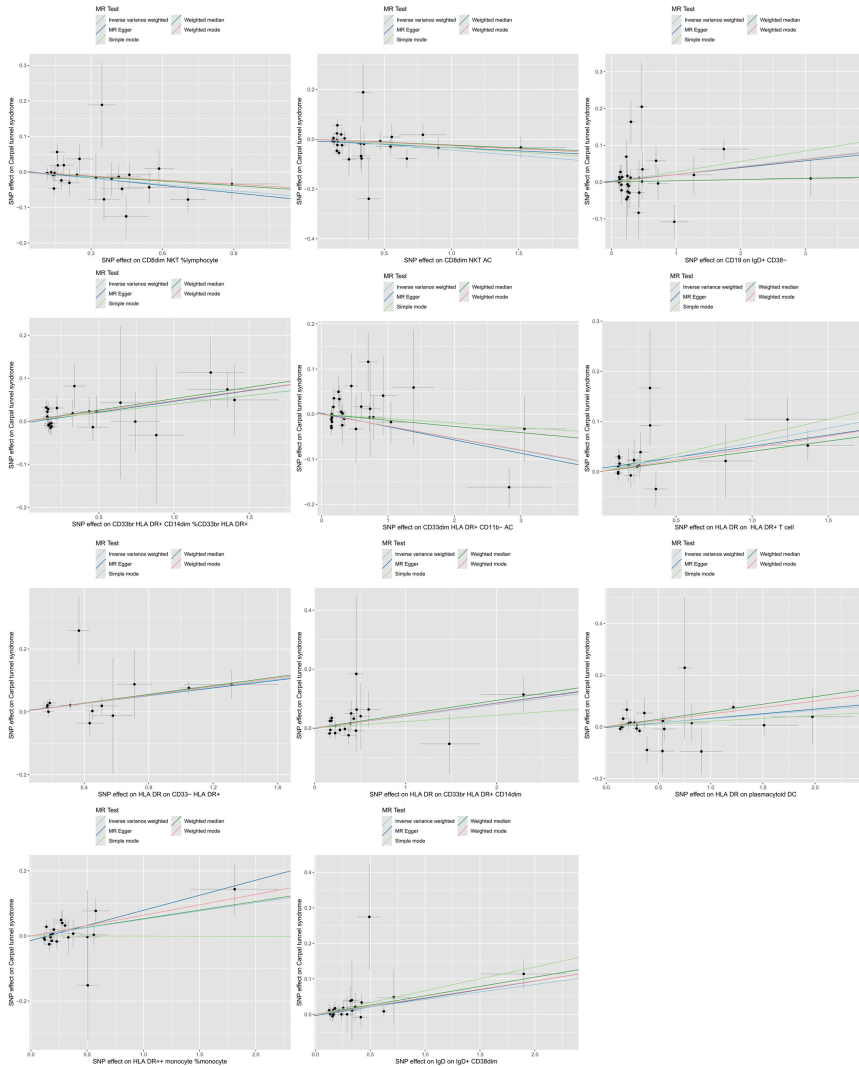


图 4 免疫细胞表型对 CTS 因果影响的散点图

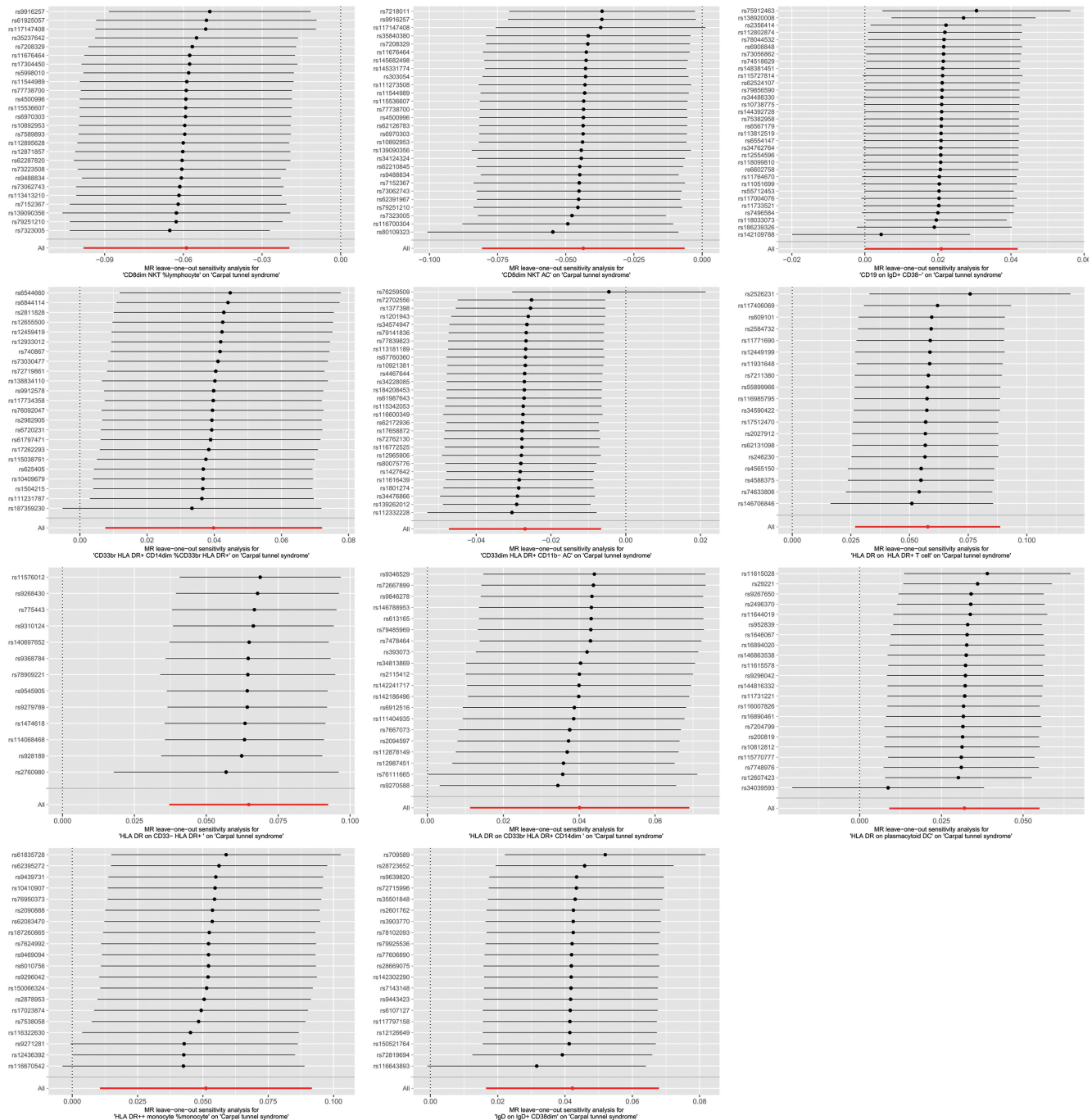


图 5 免疫细胞表型对 CTS 因果影响的留一法分析

表 4 Cochran's 结果

暴露	Cochran's Q	
	方法	P
CD19 on IgD ⁺ CD38 ⁻	MR Egger	0.201
CD3 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim} %CD3 ^{br} HLA DR ⁺	MR Egger	0.823
CD3 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim} %CD3 ^{br} HLA DR ⁺	IVW	0.851
IgD on IgD ⁺ CD38 ^{dim}	MR Egger	0.969
IgD on IgD ⁺ CD38 ^{dim}	IVW	0.977
HLA DR on plasmacytoid DC	MR Egger	0.308
HLA DR on plasmacytoid DC	IVW	0.359

续表 4 Cochran's 结果

暴露	Cochran's Q	
	方法	P
CD3 ^{dim} NKT %lymphocyte	MR Egger	0.315
CD3 ^{dim} NKT %lymphocyte	IVW	0.360
CD3 ^{dim} NKT AC	MR Egger	0.108
CD3 ^{dim} NKT AC	IVW	0.108
HLA DR ⁺⁺ monocyte %monocyte	MR Egger	0.828
HLA DR ⁺⁺ monocyte %monocyte	IVW	0.758
HLA DR on CD3 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim}	MR Egger	0.410

续表 4 Cochran's 结果

暴露	Cochran's Q	
	方法	P
HLA DR on CD33 ^{br} HLA DR ⁺ CD14 ^{dim}	IVW	0.474
HLA DR on HLA DR ⁺ T cell	MR Egger	0.657
HLA DR on HLA DR ⁺ T cell	IVW	0.659
CD33 ^{dim} HLA DR ⁺ CD11b-AC	MR Egger	0.317
CD33 ^{dim} HLA DR ⁺ CD11b-AC	IVW	0.361
HLA DR on CD33 ⁻ HLA DR ⁺	MR Egger	0.443
HLA DR on CD33 ⁻ HLA DR ⁺	IVW	0.526

3 讨 论

CTS 是最常见的周围神经卡压性疾病,也是导致手功能减退甚至致残的重要疾病之一。而 CTS 并非单纯的神经机械性压迫,还与免疫反应密切相关。本研究采用两样本 MR 方法,分析 731 种免疫细胞表型与 CTS 之间的因果关联。结果发现,11 种免疫细胞表型与 CTS 存在显著因果关联,3 种可能起保护作用。其中,多个与抗原呈递功能(如 HLA DR on HLA DR⁺ T cell)、髓系树突状细胞(如 HLA DR on CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim})及 B 细胞功能状态(如 IgD on IgD⁺ CD38^{dim})等相关的免疫细胞表型,与 CTS 风险增加相关。相反,CD8^{dim} NKT %lymphocyte 则显示出保护效应。这些结果强调了免疫细胞表型参与 CTS 的复杂性,加剧或延缓 CTS 的疾病进程。反向 MR 分析未发现 CTS 对上述免疫细胞表型存在显著的遗传因果效应。

本研究的 MR 分析发现,8 种免疫细胞表型与 CTS 的发生风险呈正相关。其中多种免疫细胞表型均指向抗原呈递功能的异常增强。具体而言,HLA DR on CD33⁻ HLA DR⁺、HLA DR on HLA DR⁺ T cell、HLA DR on CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim}、HLA DR⁺⁺ monocyte % monocyte、CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim} %CD33^{br} HLA DR⁺, 这些表型均与 CTS 风险显著相关。由 T 细胞及浆细胞样、树突状细胞等多类免疫细胞介导的异常抗原呈递与免疫激活反应,可能共同参与了 CTS 的病理过程,表明系统性免疫激活而非局部单一机制,在 CTS 的发病机制中可能发挥了关键的推动作用。本研究结果与 SANDY-HINDMARCH 等^[27]的组织学发现相互印证,该研究在 CTS 患者腕管滑囊下结缔组织(SSCT)中观察到显著的 T 细胞浸润及纤维化病理改变,表明过度活跃的适应性免疫应答可能加剧炎症和组织损伤。HLA-DR 作为抗原呈递的关键分子^[28],其高表达可能增强抗原呈递效率,进而激活 CD4⁺ T 细胞免疫应答。有

研究显示,CTS 患者外周血中 CD4⁺ T 细胞效应基因记忆和中枢记忆群的数量增加^[29],这些细胞可能导致免疫细胞的过度激活,促进 γ -干扰素、IL-2、IL-6 等促炎性细胞因子分泌,不仅直接导致组织炎症损伤,还可能通过上调 ADAMTS17 等促纤维化基因表达^[30],加剧 SSCT 纤维化和腕管内结构增厚,最终持续压迫正中神经。但关于这些免疫细胞与 CTS 之间具体机制的研究尚不充分,未来仍需进一步探索免疫细胞在 CTS 中的具体调控机制。

本研究发现,IgD on IgD⁺ CD38^{dim} 与 CD19 on IgD⁺ CD38⁻ 两种初始 B 细胞表型与 CTS 风险显著正相关($OR > 1$),提示初始 B 细胞功能异常可能是 CTS 的潜在致病因素。现有研究指出,IgD 可通过维持低亲和力自身反应性 B 细胞的存活与分化参与免疫平衡调节^[31];同时,B 细胞介导的自身免疫反应已被证明可促进神经性疼痛的发展^[32]。IgD on IgD⁺ CD38^{dim} 表达升高可能损害适应性免疫应答的稳态,导致机体免疫失调,从而引发或加剧 CTS 相关症状,如炎性疼痛或神经病理性痛。另一方面,既往研究显示,CD19⁺ 细胞显著增多及异常变化与系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的严重程度紧密相关^[33],这种变化与这类 B 细胞免疫调节功能受损有关^[34]。本研究中 CD19 on IgD⁺ CD38⁻ 的高表达可能通过促炎性细胞因子释放,进一步激活并延续 CTS 的局部炎症过程。上述 2 种表型的高表达可能通过协同作用打破免疫耐受,促进自身反应性 B 细胞克隆性扩增及免疫应答过度活化,进而参与 CTS 的发病过程。虽然这些机制假设得到间接证据的支持,仍需要进一步的实验验证 IgD on IgD⁺ CD38^{dim} 与 CD19 on IgD⁺ CD38⁻ 在 CTS 发病机制中的确切作用。本研究结果表明,特定的树突状细胞可能参与了 CTS 的发病机制。其中,HLA DR on CD33^{br} HLA DR⁺ CD14^{dim} 的升高被识别为危险因素,这表明树突状细胞介导的抗原呈递与 T 细胞激活在 CTS 病理过程中或发挥重要作用^[35]。有研究显示,CTS 患者的血液中炎症细胞因子水平有所升高^[10-11]。这可能归因于树突状细胞能够产生促炎性细胞因子,并可能导致 Th1、Th2 和 Th17 细胞之间有害失衡^[36-37]。此外,环境因素,如内分泌干扰物可激活浆细胞样树突状细胞,本研究发现该细胞的活化状态(HLA DR on plasmacytoid DC)也与 CTS 风险相关,提示 I 型干扰素通路可能在其中起到不同于经典 T 细胞激活机制的作用,这为探索 CTS 的异质性免疫机制提供了新线索。

本研究同时发现,随着 CD33^{dim} HLA DR⁺ CD11b⁻ AC、CD8^{dim} NKT AC、CD8^{dim} NKT %lymphocyte 的增加,CTS 的风险降低。有研究发现,某些

自然杀伤 T 细胞亚群(如 NKT2)可被巨噬细胞通过细胞接触或旁分泌信号激活,并分泌 IL-4 等抗炎细胞因子^[38]。在动物模型中,IL-4 不仅可促进 M2 型巨噬细胞分化,而且还具备抗炎功效,并可参与组织修复及免疫调节过程^[39]。这些免疫调节因子可以抑制组织局部炎症反应并潜在地减轻组织损伤,从而发挥神经保护作用。目前虽尚无自然杀伤 T 细胞与 CTS 关系的直接研究,但本研究为其保护性角色提供了遗传学依据。因此,未来需通过进一步实验验证以上免疫细胞表型在 CTS 中的具体作用机制,其或许可作为调节免疫细胞亚群治疗靶点的潜力。

本研究的优势在于,首次采用双向 MR 方法探讨免疫细胞与 CTS 的因果关系,有效控制了混杂因素并最大限度地减少了反向因果关系对结果的影响。其次,鉴定与 CTS 风险显著相关的免疫细胞表型,有助于鉴定可能增加或降低 CTS 风险的免疫表型,为开发靶向治疗提供新的思路。最后,本研究确定了与 CTS 密切相关的免疫细胞,为发掘 CTS 的免疫治疗靶点提供新的视角。但本研究仍存在一些局限性。首先,分析完全基于欧洲血统的公开数据库,缺乏对不同年龄、性别亚组及非欧洲人群的数据,这可能会影响研究结果的普遍性和准确性,后续研究可纳入亚洲、非洲等其他群体的 GWAS 数据进行验证。其次,为了获得尽可能多的影响 CTS 的免疫细胞表型,使用了相对较宽的阈值,增加了假阳性结果的风险。第三,虽然本研究涵盖了广泛的免疫细胞类型,但有限的病例数量限制了研究的统计效能,未来需扩大样本量以增强结论的代表性。此外,MR 分析的结果本质上是统计分析,无法直接显示这些统计关联背后的特定生物学机制。这些特定的免疫细胞表型效应值多数较小,可能仅代表了细微的生物学过程,临床意义可能需要通过长期累积效应相互作用来体现。因此,在临床应用中,需要结合实际生物学知识进行综合分析。最后,免疫细胞影响 CTS 的具体分子通路仍未明确,未来还需要更多的实验研究进一步揭示其在 CTS 发生发展中的确切功能和机制。

总之,本研究采用双向 MR 分析,从遗传学角度揭示了 11 种免疫细胞表型对 CTS 的潜在因果作用;反向 MR 分析未发现 CTS 影响这些免疫细胞表型的证据。本研究结果提示调控特定免疫细胞功能或可为 CTS 的早期干预提供新思路,为探索 CTS 的发病机制提供了新的帮助。

参考文献

[1] DAHLIN L B, ZIMMERMAN M, CALCAGNI M, et al. Carpal tunnel syndrome[J]. *Nat Rev Dis Prim*, 2024, 10

(1):37.

- [2] 侯清誉,尹思源,马季,等.轻中度腕管综合征发病机制及非手术治疗方法的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(3):847-853.
- [3] JANSEN M C, DURAKU L S, HUNDEPOOL C A, et al. Management of recurrent carpal tunnel syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. *J Hand Surg Am*, 2022, 47(4):388. e1-388. e19.
- [4] DALE A M, HARRIS-ADAMSON C, REMPEL D, et al. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in US working populations: pooled analysis of six prospective studies[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2013, 39(5): 495-505.
- [5] MALAKOOTIAN M, SOVEIZI M, GHOLIPOUR A, et al. Pathophysiology, diagnosis, treatment, and genetics of carpal tunnel syndrome: a review[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(5):1817-1831.
- [6] KOZAK A, SCHEDLBAUER G, WIRTH T, et al. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: an overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16:231.
- [7] YOU D, SMITH A H, REMPEL D. Meta-analysis: association between wrist posture and carpal tunnel syndrome among workers[J]. *Saf Health Work*, 2014, 5(1):27-31.
- [8] 宋媛,吴春芳,赵冬凤,等.肌电图在早期腕管综合征诊断中的应用[J]. *锦州医科大学学报*, 2022, 43(3):83-86.
- [9] LI C Y, WANG N, SCHÄFFER A A, et al. Mutations in COMP cause familial carpal tunnel syndrome[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3642.
- [10] MOALEM-TAYLOR G, BAHARUDDIN B, BENNETT B, et al. Immune dysregulation in patients with carpal tunnel syndrome[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8218.
- [11] SHARMA D, JAGGI A S, BALI A. Clinical evidence and mechanisms of growth factors in idiopathic and diabetes-induced carpal tunnel syndrome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837:156-163.
- [12] GÜNEŞ M, BÜYÜKGÖL H. Correlation of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with the severity of idiopathic carpal tunnel syndrome[J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(3):369-374.
- [13] BOWDEN J, HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4):486-496.
- [14] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M C, et al. Recent developments in mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4(4):330-345.
- [15] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization;