

免疫细胞与胃食管反流病之间的因果关系： 两样本双向孟德尔随机化分析



鲜奇男¹, 徐弋雯¹, 李 鑫¹, 孙 妍²

1. 成都中医药大学护理学院 (成都 611137)
2. 四川省医学科学院·四川省人民医院急诊科 (成都 610072)

【摘要】目的 采用双向孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法分析免疫细胞与胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 的因果关系。方法 对全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库进行数据挖掘, 正向 MR 暴露因素为 731 种免疫细胞特征, 结局因素为 GERD; 反向 MR 暴露因素为 GERD, 结局因素为正向 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。采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 等 5 种方法进行 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 3 种免疫细胞特征与 GERD 之间存在因果关系, 分别为 IgD-CD27-%B cell [OR=0.960, 95%CI (0.940, 0.981), $P < 0.001$]、FSC-A on NK [OR=0.955, 95%CI (0.932, 0.979), $P < 0.001$]、EM CD4+%CD4+ [OR=1.056, 95%CI (1.025, 1.087), $P < 0.001$]。结论 本研究采用双向 MR 分析以减少反向因果关系, 从遗传学上揭示了 3 种免疫表型与 GERD 之间存在因果关系。这为研究 GERD 的免疫机制提供了新的视角, 为疾病的早期诊断和免疫治疗提供了理论依据。

【关键词】 免疫细胞; 胃食管反流病; 孟德尔随机化

【中图分类号】 R 571 **【文献标识码】** A

Causal relationship between immune cells and gastroesophageal reflux disease: a two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis

XIAN Qinan¹, XU Yiwen¹, LI Xin¹, SUN Yan²

1. School of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Department of Emergency, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: SUN Yan, Email: ikun@stu.cdutcm.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the causal relationship between immune cells and gastroesophageal reflux disease (GERD) by bidirectional Mendelian randomization (MR) method. Methods The genome-wide association study (GWAS) database was used for data mining. The positive MR exposure factor was 731 immune cell features, and the outcome factor was GERD. The reverse MR exposure factor was GERD, and the outcome factor was meaningful immune cell features in the positive MR results to rule out the interference of reverse causality. Five methods, including inverse variance weighted (IVW), were used for MR analysis. And the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202409071

通信作者: 孙妍, 博士, 副主任护师, 硕士研究生导师, Email: ikun@stu.cdutcm.edu.cn

heterogeneity test, horizontal pleiotropy analysis and sensitivity analysis were also performed. **Results** There were three immune cell features that were causally related to GERD, namely IgD-CD27-%B cell[OR=0.960, 95%CI(0.940, 0.981), $P<0.001$], FSC-A on NK[OR=0.955, 95%CI (0.932, 0.979), $P<0.001$], and EM CD4+%CD4+[OR=1.056, 95%CI(1.025, 1.087), $P<0.001$]. **Conclusion** In this study, bidirectional MR analysis was used to reduce reverse causality, and the causal relationship between three immunophenotypes and GERD was revealed genetically, which provides a new perspective for the study of the immune mechanism of GERD, and provides a theoretical basis for the early diagnosis and immunotherapy of the disease.

【Keywords】 Immune cells; Gastroesophageal reflux disease; Mendelian randomization

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是一种常见的胃肠道慢性疾病, 主要症状包括胃灼热、反流、瘰疬症、吞咽困难、胸痛和嗝气^[1]。GERD 在全球范围内十分常见, 总体患病率约为 13%^[2], 近年来, 随着生活水平的提高以及生活方式和饮食习惯的改变, GERD 的发病率逐年增加^[3], 其风险因素包括吸烟^[4]、肥胖^[5]、不良生活习惯^[6]、遗传因素^[7]等。然而, 由于 GERD 的发生发展涉及多种因素, 其发病机制尚未完全明确。既往研究发现, 免疫细胞与 GERD 之间存在复杂而密切的关联^[8]。但是, 各种免疫细胞具体功能及其与 GERD 发生发展之间是否存在因果关系仍不清楚。研究免疫细胞与 GERD 之间的因果关系将有助于解释 GERD 的发病机制, 探索潜在有效的治疗靶点, 为预防和治疗 GERD 提供新的证据和策略。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 作为一种新的流行病学研究方法, 利用遗传变异的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IV) 来评估暴露与疾病之间的因果关系^[9]。MR 分析的优势在于其能够减少传统观察性研究中常见混杂因素和反向因果关系的干扰, 从而提供更加稳健的因果推断^[10]。目前, 针对免疫细胞与 GERD 之间是否存在因果关系的 MR 研究相对缺乏。本研究运用双样本 MR 方法, 旨在深入剖析并揭示两者之间的潜在因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库下载获取免疫细胞数据集 (GCST0001391 至 GCST0002121)^[11], 该

数据集纳入 731 种免疫表型, 其中有 118 个绝对细胞计数 (absolute cell, AC)、389 个表面抗原水平的中位荧光强度 (median fluorescence intensity, MFI)、32 个形态参数 (morphological parameters, MP) 和 192 个相对细胞计数 (relative cell, RC)。该数据集收集了 3 757 名撒丁岛人的数据用于 2 200 万个 SNPs 的计算并测试自身免疫性疾病与 GWAS 免疫特征数据的关联性。GERD 的遗传数据来自 UK Biobank (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 通过 IEU OpenGWAS project 访问该数据 (GWAS ID: ebi-a-GCST90000514), 样本包括 486 160 名欧洲参与者, 其中病例组 129 080 人、对照组 473 524 人, 共有 2 320 781 个 SNPs^[12]。

1.2 研究设计

本研究采用两样本双向 MR 方法分析探究免疫细胞与 GERD 间的因果关联。随后, 对正向 MR 有意义的免疫细胞 ($P < 0.05$) 进行反向 MR 分析, 探讨 GERD 与免疫细胞之间的关系。MR 研究需满足三个核心假设^[13]: (1) IV 与暴露显著相关; (2) IV 与暴露-结果关联的其他任何混杂因素无关; (3) IV 仅通过暴露影响结果。

1.3 工具变量的选择

MR 分析选择的 IV 基于三个基本假设。为确保免疫细胞与 GERD 风险之间因果联系结论的真实性和准确性, 采用以下步骤选择最佳 SNPs。首先, 纳入 IV 的 SNPs 与暴露因素相关 ($P < 1 \times 10^{-5}$), 由于能达到全基因组显著性水平 ($P < 1 \times 10^{-8}$) 的 SNPs 数量较少, 因此采用更宽松的 P 值阈值 ($P < 1 \times 10^{-5}$) 用于 MR 分析的 SNPs 数量。其次, 为确保 IV 的独立性, 设置 $kb=10\ 000$; $r^2 < 0.001$ (kb 代表千碱基, 是 DNA 序列长度的一个度量单位; r^2 是连锁不平衡的一个度量指标, 它反映了两个基因座或位点之间的关联程度), 用于消除连锁

不平衡 (linkage disequilibrium, LD), 其中 LD 的参数设置是根据千人基因组计划 (1 000 Genomes Projects) 作为参考计算得出。另外, 通过检索 PhenoScanner V2 数据库^[14]进一步消除混杂因素的影响。最后, 为避免弱工具带来的偏倚, 通过统计量 F 值评估 IV 的强度, 若 $F > 10$, 则表明遗传变异与暴露之间的相关性较强, 将其保留用于后续分析^[15]。

1.4 统计分析

统计分析均在 R 4.3.1 软件中进行, 运用 TwoSampleMR 程序包和 MR-PRESSO 包进行分析并绘制统计图。逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 用于估计暴露与结果之间的因果关系的主要方法^[16]。IVW 能够提供最精确且无偏倚的因果效应估计^[17], 其余 4 种方法作为补充 (MR Egger 回归、加权中位数法、加权模型、简单模型)。MR Egger 回归、加权中位数法能进一步减少多效性效应可能带来的偏倚^[18-19]。加权模型、简单模型能够表现出更少的偏差和更低的 I 型错误率^[20-21]。为进一步确保研究结果的稳定性和可靠性, 对结果进行敏感性分析, 包括异质性检验、水平多效性检验、留一法 (Leave-one-out)。首先使用 Cochran's Q 值评估 IV 的异质性, 若 Cochran's Q 检验的 $P > 0.05$, 则表示 SNPs 之间不存在异质性。水平多效性检验通过 MR Egger 回归检验进行检验, 若 PMR-Egger 方法的 $P > 0.05$, 则表示研究中未存在水平多效

性。另外, 采用 MR-PRESSO 方法以排除可能对 MR-PRESSO 包中的估计结果产生重大影响的水平多效异常值^[22]。通过留一法逐一剔除某个 IV 来探讨是否存在单个 SNPs 驱动因果关联, 然后计算剩下所有 IV 的结果, 若某个 MR 结果和总结果无显著统计学差异, 则说明该 IV 不会对效应估计结果产生非特异性影响^[23]。最后, 使用漏斗图和散点图直观地展示异质性^[24]。同时, 不同方法效应量 (β 值) 或比值比 (odds ratio, OR) 方向一致 (无论正负) 时才被认为免疫细胞与 GERD 发生之间存在关联。此外, 通过运用错误发现率 (false discovery rate, FDR) 来校正 MR 结果, $FDR < 0.05$ 被认为存在因果关系。反向 MR 分析采用上述相同方法。

2 结果

2.1 MR分析结果

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 用于因果分析, 其 F 值均大于 10, 消除了弱 IV 产生的偏倚。当 FDR 调整后 ($P < 0.05$), IVW 结果显示 3 种免疫表型与 GERD 存在因果关联, IgD-CD27-%B cell [OR=0.960, 95%CI (0.940, 0.981), $P < 0.001$] 和 FSC-A on N [OR=0.955, 95%CI (0.932, 0.979), $P < 0.001$] 为保护因素, EM CD4+ %CD4+ [OR=1.056, 95%CI (1.025, 1.087), $P < 0.001$] 为危险因素, 见图 1。对与 GERD 存在因果关联的 3 种免疫

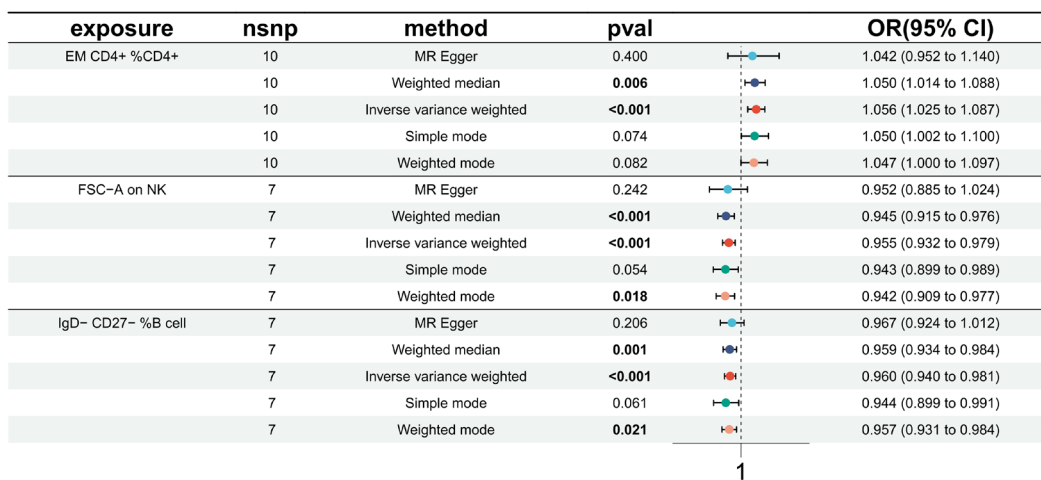


图1 免疫细胞与胃食管反流病之间因果关系的森林图

Figure 1. Forest plot of causality between immune cells and gastroesophageal reflux disease

注: exposure, 暴露; nsnp, SNP数量; MR Egger, MR Egger回归; weighted median method, 加权中位数法; inverse variance weighted method, 逆方差加权法; simple mode, 简单模型; weighted mode, 加权模型; pval, P 值; OR, 比值比。

表型进行反向 MR 分析, 结果显示, IgD-CD27-%Bcell ($P=0.404$) 和 EM CD4+%CD4+ ($P=0.953$) 逆方差加权法的 P 值均大于 0.05, 表明 GERD 与免疫细胞不存在反向的因果关联。因 FSC-A on NK 无法获取足够的 SNPs, 未进行反向 MR 分析。

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; MR-PRESSO 的整体测试再次排除了水平多效性的可能性, 见表 1。通过 Cochran's Q 检验选出的 SNPs 是否存在异质性, IVW 和 MR-Egger 的 P 值均大于 0.05, 表明不存在异质性, 见表 2。散点图和留一法也表明了结果的稳定性, 见图 2、图 3。

表1 水平多效性检验和MR-PRESSO结果

Table 1. Results of pleiotropy test and MR-PRESSO

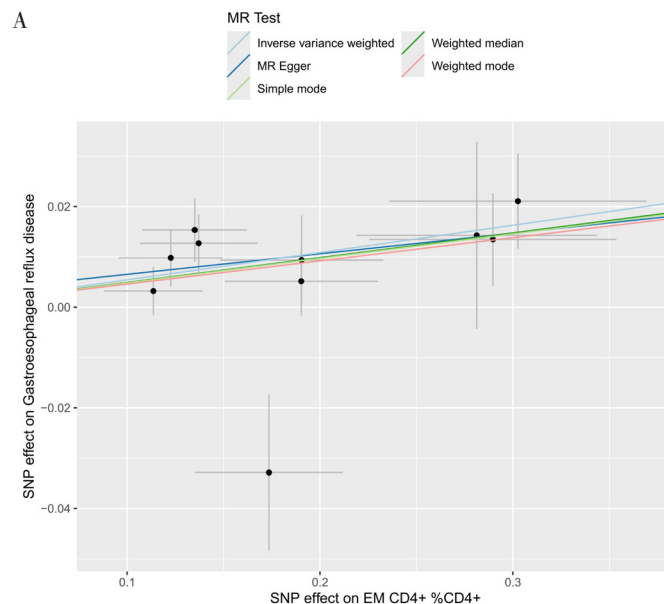
暴露因素	水平多效性检验			MR-PRESSO
	截距	标准误	P 值	P 值
EM CD4+%CD4+	0.002	0.008	0.763	0.399
FSC-A on NK	0.001	0.007	0.916	0.485
IgD-CD27-%B cell	-0.002	0.005	0.752	0.686

表2 Cochran's Q 检验结果

Table 2. Results of Cochran's Q test

暴露因素	方法	Cochran's Q 检验	
		Q 值	P 值
EM CD4+%CD4+	MR Egger	11.295	0.186
EM CD4+%CD4+	IVW	11.433	0.247
FSC-A on NK	MR Egger	6.020	0.304
FSC-A on NK	IVW	6.035	0.419
IgD-CD27-%B cell	MR Egger	4.666	0.458
IgD-CD27-%B cell	IVW	4.777	0.573

注: MR Egger, MR Egger回归; IVW, inverse variance weighted, 逆方差加权法。



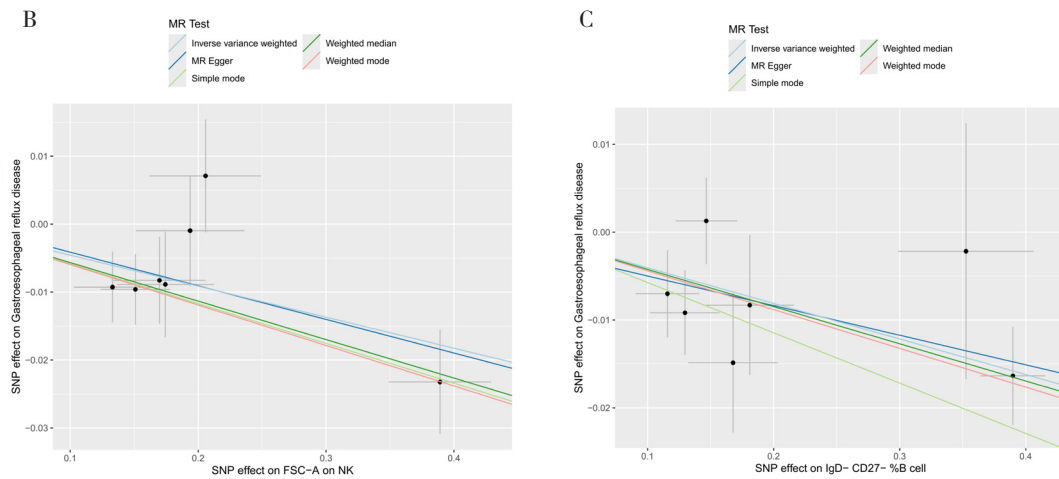


图2 免疫细胞对胃食管反流病的因果影响散点图

Figure 2. Scatterplot of the causal effect of immune cells on gastroesophageal reflux disease

注：A. EM CD4+%CD4+增加胃食管反流病发病风险；B. FSC-A on NK降低胃食管反流病发病风险；C. IgD- CD27- %B cell降低胃食管反流病发病风险。

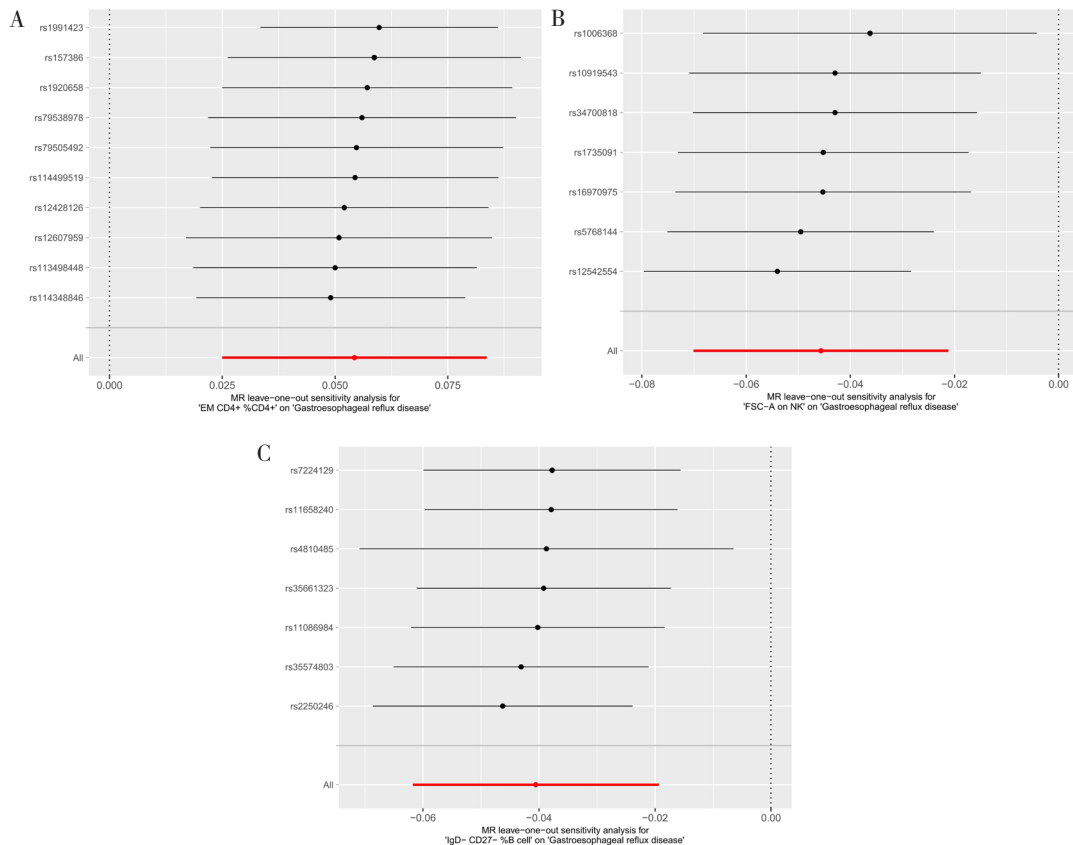


图3 免疫细胞对胃食管反流病的因果影响的留一法分析

Figure 3. Leave-one-out analysis of the causal effect of immune cells on gastroesophageal reflux disease

注：A. EM CD4+%CD4+与胃食管反流病；B. FSC-A on NK与胃食管反流病；C. IgD-CD27-%B cell与胃食管反流病。

3 讨论

本研究采用两样本 MR 研究方法评估 731 免疫细胞与 GERD 之间的联系，避免了传统观察性流行

病学研究在因果关联推断上的局限性，从遗传学角度发现 3 个免疫表型与 GERD 之间存在因果关联，或可为 GERD 的发病机制及治疗提供新思路。

本研究发现，EM CD4+%CD4+ 增加与 GERD

风险增加相关。效应型记忆型 CD4+ γ CD4+ 细胞能够分化成多种不同功能亚群,从而调节免疫反应^[25]。有证据表明,CD4 细胞在 GERD 的发生发展中发挥作用,并主要表现为 Th1 细胞增加^[26]。Th1 细胞能产生干扰素 γ , 促进细胞介导的免疫反应^[25]。其效应机制与自身免疫性疾病的发病机制有关,被认为是自身免疫的诱导剂^[27]。Th1 细胞的增多加重了 GERD 中炎症自身免疫机制,最终增加了 GERD 发病风险。本研究结果显示, FSC-A on NK 细胞增加能够降低 GERD 发病风险。然而目前关于 NK 细胞在 GERD 中作用的研究有限,最新的一项研究发现 GERD 患者 NK 细胞数量增加^[28]。NK 细胞浸润增加能够显著减少白细胞介素 -6、白细胞介素 -1 α 、白细胞介素 -8 等炎症因子,在减轻免疫功能障碍和炎症中起关键作用^[29]。虽然这些研究强调了 NK 在 GERD 发病机制中的可能作用,但未来仍需进一步研究以阐明这种关联及其对 GERD 病因和治疗的影响。此外,本研究还观察到 IgD-CD27-%B cell 细胞的增加与 GERD 发病风险降低有关。相关研究表明,GERD 患者食管活检有大量 B 细胞浸润,通过治疗后, B 细胞数量显著下降^[30]。这可能归因于 B 细胞在自然免疫和适应性免疫中发挥的调节作用^[31]。另外, B 细胞可能通过产生抗炎细胞因子白细胞介素 -10 对 GERD 起保护作用^[32]。然而,现有研究尚未发现 GERD 中 IgD-CD27-%B cell 细胞表达水平的变化,有待进一步探索。

本研究具有以下优点:首先,本研究将双样本双向 MR 方法应用于遗传变异层面,系统地探讨了免疫细胞与 GERD 之间的因果联系,填补了该领域的研究空白;其次,MR 方法的应用能够采用更为科学的研究设计,揭示因果关系而不受偏倚干扰^[32];第三, Egger 检验表明所选 SNPs 未受水平多效性的影响,增强了结果的可靠性,敏感性分析结果表明不存在异质性,进一步证明了研究结果的稳健性;最后,这项研究确定了与 GERD 显著相关的免疫细胞,可能为探索 GERD 免疫治疗靶点提供新的见解。然而,本研究也存在一些局限性:第一,由于缺乏免疫细胞数量的相关数据,无法探究免疫细胞数量对 GERD 风险的影响;第二,本研究的样本主要是欧洲血统的参与者,限制了研究结果推广到其他种族群体;第三,由于 GWAS 汇总数据无法提供性别、年龄等数据,因此无法开展进一步的分层分析;第四,由于使用了更宽松的阈值来评估结果,可能导

致假阳性结果;第五,在进行反向 MR 分析时,由于缺少相关的 SNPs,可能导致结果的准确性降低;第六,MR 优势在于能够基于遗传变异来探讨变量之间的潜在因果关系,但不能直接揭示这些因果关系背后的具体生物学机制。尽管如此,本研究结果可以为 GERD 发病及治疗的免疫学提供新的见解,但仍需要进行更多的实验研究,从而进一步阐明免疫细胞在 GERD 发生发展中的确切作用和机制。

综上所述,本研究采用双向 MR 分析来减少反向因果关系,从遗传学上揭示了 3 种免疫表型与 GERD 之间存在因果关系,为研究 GERD 的免疫机制提供了新的视角,为 GERD 的免疫治疗提供了参考。

参考文献

- 1 Chen J, Brady P. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42(1): 20–28. DOI: [10.1097/SGA.0000000000000359](https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000359).
- 2 Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 267–276. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.07.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045).
- 3 Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3786. DOI: [10.1136/bmj.m3786](https://doi.org/10.1136/bmj.m3786).
- 4 Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430–440. DOI: [10.1136/gutjnl-2016-313589](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589).
- 5 Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(2): 175–182. DOI: [10.1016/j.cgh.2015.04.176](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.176).
- 6 Yuan LZ, Yi P, Wang GS, et al. Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819877788. DOI: [10.1177/1756284819877788](https://doi.org/10.1177/1756284819877788).
- 7 Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(2): e13017. DOI: [10.1111/nmo.13017](https://doi.org/10.1111/nmo.13017).
- 8 Ustaoglu A, Daudali FA, D'afflito M, et al. Identification of novel immune cell signature in gastroesophageal reflux disease: altered mucosal mast cells and dendritic cell profile[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282577. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1282577](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1282577).
- 9 Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486–496. DOI: [10.1002/jrsm.1346](https://doi.org/10.1002/jrsm.1346).
- 10 Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017,

- 4(4): 330–345. DOI: [10.1007/s40471-017-0128-6](https://doi.org/10.1007/s40471-017-0128-6).
- 11 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. DOI: [10.1038/s41588-020-0684-4](https://doi.org/10.1038/s41588-020-0684-4).
- 12 Ong JS, An J, Han X, et al. Multitrait genetic association analysis identifies 50 new risk loci for gastro-oesophageal reflux, seven new loci for Barrett's oesophagus and provides insights into clinical heterogeneity in reflux diagnosis[J]. *Gut*, 2022, 71(6):1053–1061. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-323906](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323906).
- 13 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. DOI: [10.1093/ije/dyr036](https://doi.org/10.1093/ije/dyr036).
- 14 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. DOI: [10.1093/bioinformatics/btz469](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469).
- 15 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. DOI: [10.1002/gepi.21965](https://doi.org/10.1002/gepi.21965).
- 16 Slob EAW, Groenen PJF, Thurik AR, et al. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 2094–2097. DOI: [10.1093/ije/dyx191](https://doi.org/10.1093/ije/dyx191).
- 17 Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR–base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *Elife*, 2018, 7: e34408. DOI: [10.7554/eLife.34408](https://doi.org/10.7554/eLife.34408).
- 18 Didelez V, Meng S, Sheehan NA. Assumptions of IV methods for observational epidemiology[J]. *Statistical Science*, 2010, 25(1): 22–40. DOI: [10.1214/09-STS316](https://doi.org/10.1214/09-STS316).
- 19 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. DOI: [10.1093/ije/dyv080](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- 20 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Publisher correction: detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1196. DOI: [10.1038/s41588-018-0164-2](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0164-2).
- 21 Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985–1998. DOI: [10.1093/ije/dyx102](https://doi.org/10.1093/ije/dyx102).
- 22 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]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693–698. DOI: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- 23 Wu F, Huang Y, Hu J, et al. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 312. DOI: [10.1186/s12916-020-01778-5](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01778-5).
- 24 Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian leave–one–out cross–validation for model selection[J]. *Comput Brain Behav*, 2019, 2(1): 1–11. DOI: [10.1007/s42113-018-0011-7](https://doi.org/10.1007/s42113-018-0011-7).
- 25 Speiser DE, Chijioke O, Schaeuble K, et al. CD4+ T cells in cancer[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(3): 317–329. DOI: [10.1038/s43018-023-00521-2](https://doi.org/10.1038/s43018-023-00521-2).
- 26 Muller K, Xiao J, Putra J, et al. Lymphocytic esophagitis with predominance of CD4 T cells and expansion of Th1 cells is associated with achalasia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(2): 278–287. DOI: [10.1093/ajcp/aqaa239](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa239).
- 27 Jäger A, Kuchroo VK. Effector and regulatory T–cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation[J]. *Scand J Immunol*, 2010, 72(3): 173–184. DOI: [10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x).
- 28 Gruden E, Kienzl M, Ristic D, et al. Mononuclear cell composition and activation in blood and mucosal tissue of eosinophilic esophagitis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1347259. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1347259](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347259).
- 29 Tang X, Deng B, Zang A, et al. Characterization of age–related immune features after autologous NK cell infusion: protocol for an open–label and randomized controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940577. DOI: [10.3389/fimmu.2022.940577](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940577).
- 30 Ahmed Osman H, Aly SS, Mahmoud HS, et al. Effect of acid suppression on peripheral T–lymphocyte subsets and immunohistochemical esophageal mucosal changes in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(9): e362–e370. DOI: [10.1097/MCG.0000000000001098](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001098).
- 31 Aybar LT, McGregor JG, Hogan SL, et al. Reduced CD5(+) CD24(hi) CD38(hi) and interleukin–10(+) regulatory B cells in active anti–neutrophil cytoplasmic autoantibody–associated vasculitis permit increased circulating autoantibodies[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(2): 178–188. DOI: [10.1111/cei.12483](https://doi.org/10.1111/cei.12483).
- 32 Kyaw T, Tipping P, Bobik A, et al. Protective role of natural IgM–producing B1a cells in atherosclerosis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(2): 48–53. DOI: [10.1016/j.tcm.2012.06.011](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.06.011).

收稿日期: 2024 年 09 月 09 日 修回日期: 2024 年 12 月 05 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 鲜奇男, 徐弋雯, 李鑫, 等. 免疫细胞与胃食管反流病之间的因果关系: 两样本双向孟德尔随机化分析[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(1): 2–8. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409071](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409071).
 Xian QN, Xu YW, Li X, et al. Causal relationship between immune cells and gastroesophageal reflux disease: a two–sample bidirectional Mendelian randomization analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(1): 2–8. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409071](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409071).