炎症细胞因子与过敏性疾病的因果关联：一项两样本孟德尔随机化研究

项佑富[1]，熊世胤[2]，丘秀枫[2]，卢普扬[2]，闵凌峰[2]，吴昕昊[3]，尤　聪[2]
（1. 赣南医科大学第一临床医学院；2. 赣南医科大学第一附属医院皮肤科，江西　赣州　341000；
3. 井冈山大学，江西　吉安　343000）

摘　要：目的：运用两样本孟德尔随机化（Two sample Mendelian randomization，TSMR）分析方法，探讨炎症因子与特应性皮炎（Atopic dermatitis，AD）、过敏性鼻炎（Allergic rhinitis，AR）和过敏性哮喘（Allergic asthma，AA）之间的因果关系。**方法：**从一项全基因组关联研究中收集了41种炎症因子的数据作为暴露，从finnGen研究中收集AD、AR和AA的数据作为结局。在TSMR分析中，我们采用逆方差加权法（Inverse-variance weighted，IVW）和加权中位数估计（Weighted median，WM）以及MR-Egger回归方法来验证因果关系。并使用几种敏感性分析的方法来评估结果的稳定性，同时利用MR Steiger检验来确定因果关系方向的正确性。**结果：**TSMR分析显示，巨噬细胞集落刺激因子（Macrophage colony-stimulating factor，M-CSF）与AD发病风险增加相关（IVW：*OR*=1.053，95%*CI*=1.001～1.107，*P*=0.044），白细胞介素5与AR发病风险增加相关（IVW：*OR*=1.078，95%*CI*=1.000～1.161，*P*=0.049），调节激活正常T细胞表达和分泌的细胞因子（Regulated upon activation，normal t-cell expressed and secreted，RANTES）与AR风险降低相关（IVW：*OR*=0.922，95%*CI*=0.856～0.994，*P*=0.034），粒细胞集落刺激因子（Granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）与AA风险降低相关（IVW：*OR* =0.880，95%*CI*=0.782～0.990，*P*=0.033），通过敏感性分析验证了这些结果的稳健性，MR Steiger检验未发现反向因果关系。**结论：**M-CSF可能是特应性皮炎的上游危险因子，IL-5可能是过敏性鼻炎的上游危险因子，RANTES可能是过敏性鼻炎的上游保护因子，G-CSF可能是过敏性哮喘的上游保护因子。

关键词：炎症因子；过敏性疾病；孟德尔随机化；因果关系
中图分类号：R392　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2097-7174（2026）09-0828-08
DOI：10.3969/j.issn.2097-7174.2026.09.005

Causal association between circulating inflammatory cytokines and allergic diseases: a two-sample Mendelian randomization study

XIANG Youfu[1], XIONG Shiyin[2], QIU Xiufeng[2], LU Puyang[2], MIN Lingfeng[2], WU Xinhao[3], YOU Cong[2]
(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University; 2. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000; 3. Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343000)

Abstract: Objective: To explore the causal relationship between inflammatory factors and atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), and allergic asthma (AA) using a two sample Mendelian randomization (TSMR) analysis method. **Methods:** Data was collected on 41 inflammatory factors from a genome-wide association study (GWAS) as exposure and data on AD, AR, and AA from the finnGen study as outcomes. The TSMR analysis, we employed the inverse-variance weighted (IVW) method, the weighted median (WM) method, and the MR-Egger regression method to infer causality. Several sensitivity analysis methods were used to assess the stability of the results, and the MR Steiger test was used to determine the correctness of the causal direction. **Results:** The TSMR analysis revealed that macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) was associated with an increased risk of AD (IVW: *OR*=1.053, 95%*CI*=1.001-1.107, *P*=0.044), Interleukin-5 was associated with an increased risk of AR (IVW: *OR*=1.078, 95%*CI*=1.000-1.161, *P*=0.049), Regulated upon activation, Normal T cell expressed and secreted (RANTES) was associated with a reduced risk of AR (IVW: *OR*=0.922,

通信作者：尤聪，女，博士，主治医师，研究方向：炎症性皮肤病与性病。E-mail：youcong1987@tmu.edu.cn

95%*CI*=0.856-0.994，*P*=0.034），and granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）was associated with a reduced risk of AA（IVW：*OR*=0.880，95%*CI*=0.782-0.990，*P*=0.033）. Sensitivity analyses confirmed the robustness of these results，and the MR Steiger test did not detect reverse causality. **Conclusion**：M-CSF may be an upstream risk factor for atopic dermatitis，IL-5 may be an upstream risk factor for allergic rhinitis，RANTES may be an upstream protective factor for allergic rhinitis，and G-CSF may be upstream protective factors for allergic asthma.

Key words：Inflammatory cytokines；Allergic diseases；Mendelian randomization；Causality

部分人群存在遗传易感性，容易对环境中的常见致敏原产生免疫球蛋白E（Immunoglobulin E，IgE）抗体，并可能同时患有特应性皮炎（Atopic dermatitis，AD）、过敏性鼻炎（Allergic rhinitis，AR）和过敏性哮喘（Allergic asthma，AA）等多种过敏性疾病[1]。有研究[2]指出，AD患者发生AR和AA概率明显高于正常人群，且发生概率与AD的严重程度呈正相关，这表明，以上3种疾病之间存在着相互联系，但其确切原因尚不明确。目前，AD、AR和AA的治疗上主要使用糖皮质激素和抗组胺药物，以上药物能短暂控制病情，但停药后症状常反复[3]。因此，识别这些疾病的潜在危险因素对提高治疗效果至关重要。患有过敏性疾病的人群，其血液中炎症因子的浓度会发生变化。例如，AR患者的血液中白细胞介素4（Interleukin-4，IL-4）、IL-15、IL-8和IL-6的水平会有所上升[4]。AD的发病过程与Th2细胞的免疫反应密切相关，其中IL-4和IL-13在其发病机制中起着至关重要的作用[5]，而在AA患者中，慢性气道炎症主要是由产生IL-4、IL-5和IL-13的2型辅助性T细胞（Type 2 helper T cell，Th2）及2型固有淋巴样细胞所引起的[6]。然而，目前关于这些炎症因子与过敏性疾病之间因果关系的研究仍然有限，这在一定程度上制约了相关治疗药物的研发进程。因此，亟须开展更多研究以推动新药开发。

为了深入了解AD、AR和AA的病因机制，本研究采用基于遗传学的孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法[7]。MR利用遗传变异在人群中的随机分配性质，将遗传变异作为工具变量（Instrumental variables，IV），用于模拟随机对照试验（Randomized controlled trial，RCT）中处理因素的随机分配过程，从而规避了混杂变量和反向因果关系等问题[8]。两样本孟德尔随机化（Two-sample Mendelian randomization，TSMR）是MR的重要拓展方法。该方法将遗传工具变量与表型数据分别在2个独立样本中测量与分析，从而显著提升统计效力与准确性，并有效降低潜在混杂偏倚[9]。

本研究通过收集和处理全基因组关联研究（Genome-wide association studies，GWAS）的汇总数据，应用TSMR方法，旨在探究循环炎症因子与过敏性疾病之间的因果关系，并评估这些因子对AD、AR和AA患病风险的影响。此项研究将有助于深入理解过敏性疾病的危险和保护因素，并为这些疾病的诊断和治疗提供新的思路。

1　材料与方法

1.1　伦理审查　本研究所用暴露数据来源于已发表的GWAS研究，相关原始研究均通过伦理委员会审批，所有参与者均签署书面知情同意书。结局数据来自公开共享的GWAS摘要统计数据，经确认符合伦理豁免标准，故无需额外伦理审查。

1.2　MR假说　孟德尔随机化研究的基础是3个核心假设：相关性、独立性和排他性。相关性假设要求IVs与暴露因素有充分的关联；独立性假设意味着IVs与潜在的混杂因素无关；排他性假设则要求IVs必须仅通过影响暴露来影响结果[10]。本研究在确保这3个假设得到满足的情况下，对炎症因子与AD、AR、AA进行了TSMR分析，具体的研究流程如图1所示。

1.3　数据来源　本研究的暴露数据来源于公开数据库（https://doi.org/10.5523/bris.3g3i5smgghp0s2uvm1doflkx9x），该数据集基于血清学样本测定了41种炎症因子水平[11-12]，该研究人群包含来自芬兰5个地区的8 293名个体，年龄范围为25～74岁。在MR分析中，本研究所使用的炎症细胞因子的GWAS数据是在对年龄、性别和体重指数进行校正之后获得的，各炎症因子的具体样本量信息汇总于表1。作为结局的AD、AR和AA的GWAS统计数据源自FinnGen研究在2023年6月发布的R9版本的数据（https://r9.finngen.fi/），该数据集涵盖了高达20 175 454个变异位点。AD数据集包含13 473例病例和336 589例对照（病例组含男性3 870人，女性9 603人）；AR数据集包含11 009例病例和359 149例对照（病例组含男性3 476人，女性7 533人）；AA数据集包含9 631例病例和210 122例对照（病例组含

男性3 234人，女性6 397人）。

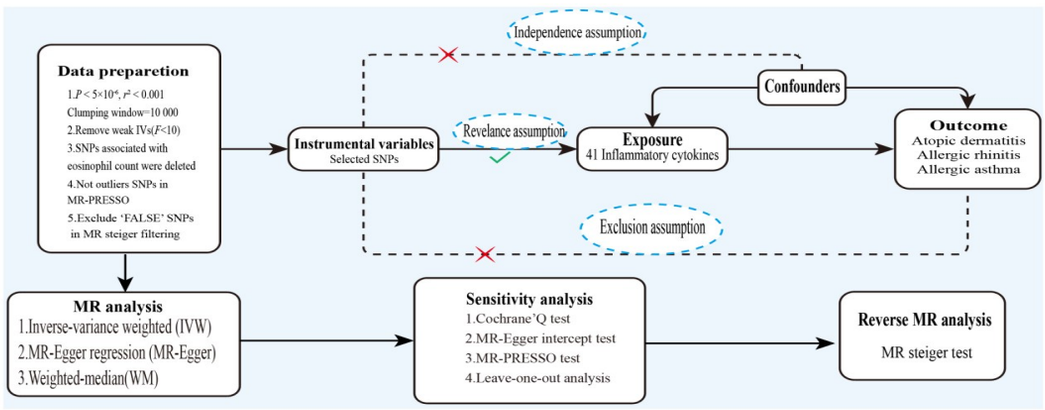


图1 炎症因子与过敏性疾病孟德尔随机化分析流程图

表1 41种炎症因子GWAS数据库的样本量信息

炎症因子	简写	*n*	炎症因子	简写	*n*
Interleukin-10	IL-10	7 724	Monokine induced by gamma interferon	MIG	3 724
Interleukin-12p70	IL-12p70	8 314	Monocyte chemoattractant protein-3	MCP-3	1 099
Interleukin-13	IL-13	3 596	Monocyte chemoattractant protein-1	MCP-1	8 337
Interleukin-16	IL-16	3 521	Interferon gamma-induced protein 10	IP-10	3 724
Interleukin-17	IL-17	7 804	Growth-regulated protein alpha	G-RPa	3 544
Interleukin-18	IL-18	3 675	Eotaxin	Eotaxin	8 197
Interleukin-1-receptor antagonist	IL-1RA	3 677	beta-nerve growth factor	β-NGF	3 570
Interleukin-1-beta	IL-1β	3 348	Vascular endothelial growth factor	VEGF	7 162
Interleukin-2	IL-2	3 514	Stem cell growth factor beta	SCGFβ	3 721
Interleukin-2 receptor antagonist	IL-2RA	3 716	Stem cell factor	SCF	8 334
Interleukin-4	IL-4	8 168	Platelet-derived growth factor BB	PDGFbb	8 337
Interleukin-5	IL-5	3 404	Macrophage-colony stimulating factor	M-CSF	2 498
Interleukin-6	IL-6	8 233	Hepatocyte growth factor	HGF	8 336
Interleukin-7	IL-7	3 448	Granulocyte-colony stimulating factor	G-CSF	7 948
Interleukin-8	IL-8	3 565	Fibroblast growth factor basic	bFGF	7 609
Interleukin-9	IL-9	3 673	Macrophage migration inhibitory factor	MIF	3 533
Cutaneous T-cell attracting	CTACK	3 670	TNF-related apoptosis inducing ligand	TRAIL	8 230
Stromal-cell-derived factor 1 alpha	SDF-1α	7 829	Tumor necrosis factor alpha	TNFα	3 493
Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted	RANTES	3 454	Tumor necrosis factor beta	TNFβ	1 566
Macrophage inflammatory protein 1 beta	MIP1β	8 287	Interferon gamma	IFN-γ	7 745
Macrophage inflammatory protein 1 alpha	MIP1α	3 561			

1.4 工具变量选择 为了获取充足的工具变量，本研究采用全基因组显著性阈值$P<5\times10^{-6}$筛选与炎症因子显著相关的单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphism，SNP）。随后，为降低连锁不平衡干扰，本研究对窗口范围内的SNP进行聚类（距离阈值=10 000 kb），保留$r^2<0.001$的独立SNP；同时剔除效应方向不明的回文SNP。通过SNP的r^2值估算暴露因素解释方差，并计算F统计量评估工具变量强度，最终排除$F<10$的弱工具变量以控制潜在偏差[13]。本研究还应用了MR Steiger过滤方法来识别并排除方向错误的SNPs。考虑到嗜酸性粒细胞计数与过敏性疾病之间的已知关联，我们使用Phenoscanner V2（http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk）平台来搜索并排除与嗜酸性粒细胞计数密

切相关的SNPs，以减少其对研究的潜在影响。

1.5　数据分析　本研究通过TSMR方法探讨了炎症因子与AD、AR以及AA之间的因果关联。在分析过程中，主要使用R语言的“TwoSampleMR”工具（版本0.5.7），逆方差加权法（Inverse variance weighted，IVW）作为分析因果关系的主要方法[14]。同时，本研究还采用加权中位数估计法（Weighted median，WM）和MR-Egger回归作为辅助统计方法，以验证主要结果的稳健性并探讨潜在的多效性影响[15-16]。采用Cochran′s Q检验评估工具变量的异质性。若异质性检验的P>0.05，则认为不存在显著异质性。当P<0.05提示存在显著异质性，优先采用随机效应IVW模型进行分析。在IVW分析中，若结果达到显著性水平（P<0.05），且未检测到显著的水平多效性，则即使辅助方法（WM和MR-Egger）未达到显著性水平，只要其效应量方向与IVW一致且效应幅度相近，仍可判定为支持因果关联的阳性结果。在未检测到水平多效性的情况下，IVW法被视为可靠；若存在水平多效性的工具变量超过50%，则认为MR-Egger法可靠；若存在水平多效性的工具变量少于50%，则认为加权中位数法可靠[17]。本研究采用了多种控制水平多效性的方法，包括MR-Egger截距检验、MR-PRESSO全局检验及离群值检验[18]。在MR-PRESSO分析中，设定的模拟次数为1 000。为验证已确定显著结果的稳健性，本研究进行了留一法（Leave-one-out，LOO）敏感性分析，评估每个SNP对TSMR分析结果的影响。由于本研究假设炎症因子暴露可能导致过敏性疾病结局，因此进行了MR Steiger检验。该检验结果“TRUE”表明方向符合正向因果关系假设；而结果“FALSE”则提示存在反向因果关系的可能[19]。

2　结果

2.1　41种炎症因子与AD的结果　通过IVW分析，我们发现巨噬细胞集落刺激因子（Macrophage colony-stimulating factor，M-CSF）与AD风险增加之间存在显著关联。进一步的MR-Egger和WM分析确认了M-CSF的β值方向与IVW一致，提示该关联具有稳健性。MR分析显示，M-CSF（IVW：OR=1.053，95%CI=1.001～1.107，P=0.044）与AD的风险增加呈正相关（图2和图3）。Cochran′s Q检验未发现M-CSF存在异质性的证据，MR-Egger截距检验和MR-PRESSO全局检验也未发现M-CSF存在水平多效性（表2），MR-PRESSO离群值检验未发现离群值。留一法敏感性分析验证结果稳健（图4）。

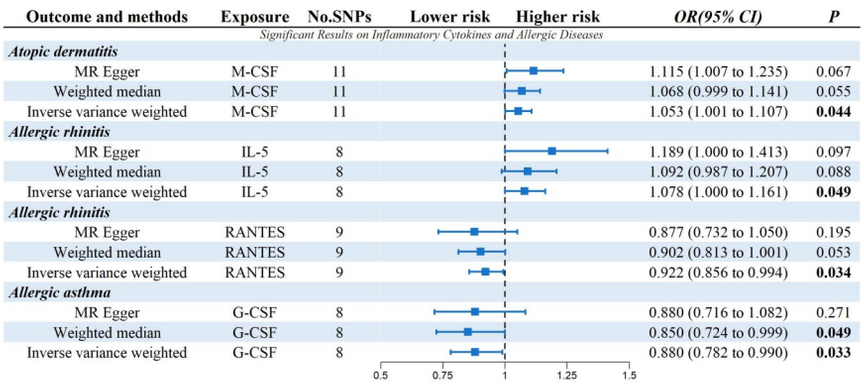
2.2　41种炎症因子与AR的结果　通过IVW分析，我们发现IL-5和调节激活正常T细胞表达和分泌的细胞因子（Regulated upon activation，normal t cell expressed and secreted，RANTES）与AR风险增加之间的显著关联。在MR-Egger和WM方法中，这2个炎症因子的β值方向与IVW一致，支持关联的可靠性。MR分析显示，IL-5（IVW：OR=1.078，95%CI=1.000～1.161，P=0.049）与AR的风险增加相关（图2和图3），而RANTES（IVW：OR=0.922，95%CI=0.856～0.994，P=0.034）降低了AR的患病风险。Cochran′s Q检验未发现IL-5和RANTES存在异质性的证据，MR-Egger截距检验和MR-PRESSO全局检验也未发现IL-5和RANTES存在水平多效性（表2），MR-PRESSO离群值检验未发现离群值。留一法敏感性分析验证结果稳健（图4）。

2.3　41种炎症因子与AA的结果　通过IVW分析，我们发现粒细胞集落刺激因子（Granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）与AA风险增加之间的显著负相关性。在MR-Egger和WM方法中，G-CSF的β值方向与IVW一致，表明关联具有一致性。MR分析显示，G-CSF（IVW：OR=0.880，95%CI=0.782～0.990，P=0.033），与AA的风险降低相关（图2和图3），Cochran′s Q检验未发现G-CSF存在异质性的证据，MR-Egger截距检验和MR-PRESSO全局检验也未发现G-CSF存在水平多效性（表2），MR-PRESSO离群值检验未发现离群值。留一法敏感性分析验证结果稳健（图4D）。

2.4　反向因果关系　我们使用MR Steiger检验对4种有意义的阳性结果进行反向因果关系验证，结果未发现反向因果关系的存在（表3）。

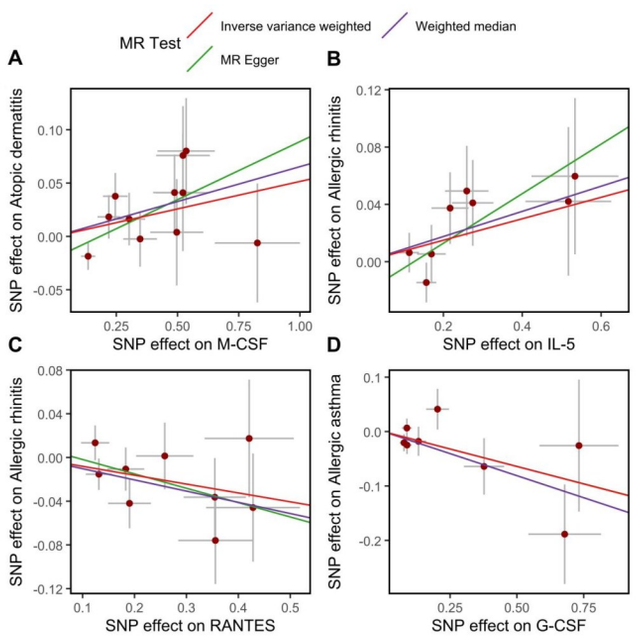
3　讨论

AD、AR和AA是典型的过敏性疾病，三者之间存在一定的发病顺序[1]，通常被称为“特应性进行曲”。AD常最早出现，且AD患者发生AR和AA的风险显著高于正常人群[20]。这提示这些疾病的发展可能存在共同的炎症通路，传统观点认为，这3种疾病主要与Th2细胞活化释放炎症因子有关，这些因子刺激IgE抗体产生和嗜酸性粒细胞活化，从而引发过敏性炎症。然而，由于观察性研究中混杂因素的干扰，炎症因子与过敏性疾病间的确切因果关



No. SNPs：用于分析的单核苷酸多态性数量；*OR*(95%*CI*)：比值比及相应的置信区间。

图2　采用3种MR分析方法可视化炎症因子对过敏性疾病的因果效应的森林图



A：M-CSF与AD的散点图；B：IL-5与AR的散点图；C：RANTES与AR的散点图；D：G-CSF与AA的散点图。

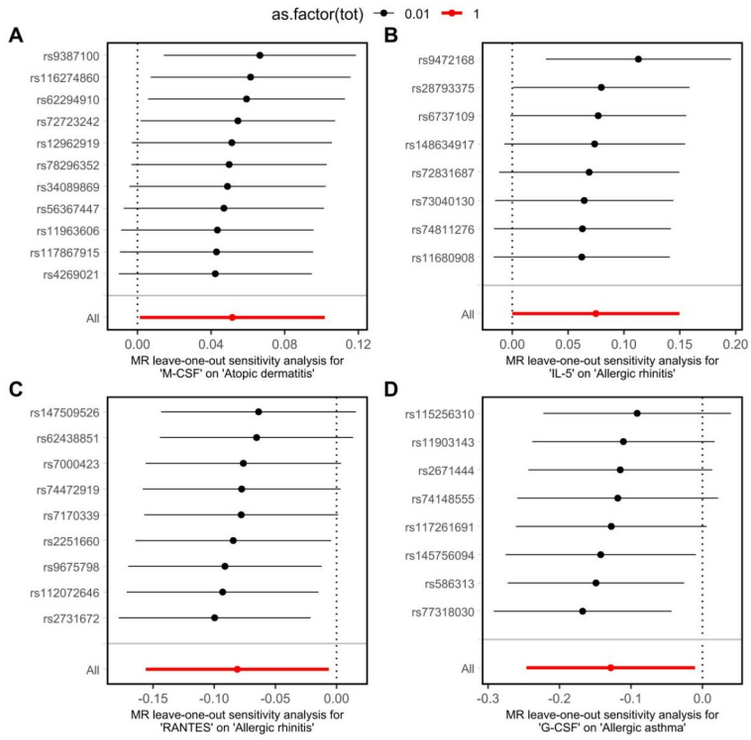
图3　与过敏性疾病相关的4个炎症因子的散点图

表2　与过敏性疾病相关的4个炎症因子的异质性及水平多效性结果

结局	暴露	Cochran′s Q异质性检验				多效性检验	
		Q（MR-Egger）	*P*（MR-Egger）	*Q*（IVW）	*P*（IVW）	*P*（Egger-截距）	MR-PRESSO全局检验
特应性皮炎	M-CSF	7.906	0.544	9.495	0.486	0.239	0.509
过敏性鼻炎	IL-5	6.272	0.508	6.635	0.576	0.566	0.606
	RANTES	4.417	0.620	5.944	0.546	0.263	0.540
过敏性哮喘	G-CSF	7.052	0.316	7.052	0.423	0.996	0.460

系尚未明确。本研究利用两样本孟德尔随机化方法，发现M-CSF是AD的致病因素，IL-5增加AR的发生风险，而RANTES是AR的保护因素，G-CSF则可降低AA的发病风险。

M-CSF（又称集落刺激因子-1，CSF-1）是调控巨噬细胞分化、增殖和功能的关键炎症因子。M-CSF通过与巨噬细胞表面的集落刺激因子-1受体（CSF-1R，由*c-Fms*原癌基因编码）结合而发挥生物学效应[21]。本研究结果提示M-CSF是AD的危险因素，已有研究[22-23]可佐证该结论：一项基于OLINK蛋白质组学的研究显示，中重度AD患者血清M-CSF水平显著高于健康人群，且该蛋白水平与疾病严重



A：M-CSF与AD的分析图；B：IL-5与AR的分析图；C：RANTES与AR的分析图；D：G-CSF与AA的分析图。

图4　与过敏性疾病相关的4个炎症因子的留一法敏感性分析图

表3　与过敏性疾病相关的4种炎症因子的MR Steiger检验结果

暴露	结局	暴露 R^2	结局 R^2($<10^{-5}$)	因果方向	Steiger P
M-CSF	特应性皮炎	0.101 2	0.040 2	TRUE	$<1\times10^{-50}$
IL-5	过敏性鼻炎	0.057 9	0.027 2	TRUE	$<1\times10^{-40}$
RANTES	过敏性鼻炎	0.064 4	0.031 1	TRUE	$<1\times10^{-45}$
G-CSF	过敏性哮喘	0.024 3	0.055 3	TRUE	$<1\times10^{-35}$

程度呈正相关。这提示M-CSF可能参与特应性皮炎的系统性炎症过程。除此之外，M-CSF-CSF1R信号通路在变应原向区域淋巴结转运的过程中发挥关键作用；干预该通路可阻断变应原致敏，进而抑制后续Th2型过敏性炎症反应[24]，降低AD发病风险、减轻病变严重程度，这一结论与本研究结果相吻合。但目前M-CSF加重2型炎症反应的具体分子机制仍不明确，有待更多研究进一步阐明。

IL-5主要由Th2和ILC2细胞产生，是调节嗜酸性粒细胞功能的核心因子，被认为是其最强的激活剂[25-27]。本研究提示IL-5可增加AR的患病风险，这与AR的病理生理机制相符：变应原暴露后数小时内，AR患者组织和鼻腔分泌物中即可检测到IL-5，其水平升高可导致血管通透性增加、嗜酸性粒细胞等炎症细胞向鼻黏膜浸润、局部IgE产生增多、黏液分泌亢进以及不同亚群Th2细胞的活化与分化[28]。同样，在特异性免疫组织化学染色研究中，过敏性鼻炎和鼻息肉组织与正常鼻黏膜相比，IL-5表达显著升高，并与嗜酸性粒细胞浸润程度密切相关[29]。因此，IL-5可能通过促进嗜酸性粒细胞浸润参与AR发病，是潜在的治疗靶点。

RANTES（又称CCL5）是一种重要的趋化因子。虽然其表达升高与多种炎症性疾病（如移植排斥、AD、哮喘、迟发型超敏反应）相关[30]，但关于RANTES在AR中的作用存在争议。早期研究指出RANTES是嗜酸性粒细胞的趋化因子，其通过诱导嗜酸性粒细胞活化而诱发AR[31-32]。然而，后续有研究[33]发现，个体在变应原暴露24 h内，虽然体内RANTES水平均升高，但RANTES并未参与嗜酸性粒细胞的募集或触发肥大细胞脱颗粒。一项动物实验表明，给予抗RANTES抗体的小鼠表现出气道高反应性（Airway hyperresponsiveness，AHR）增加，而给予重

组RANTES的小鼠AHR则有所改善[34]。这提示RANTES可能具有保护作用。本研究利用MR研究方法，有效规避了混杂因素干扰，从遗传学角度发现RANTES降低AR发病风险，支持其在AR发病过程中可能扮演保护性角色。

G-CSF是一种主要促进中性粒细胞增殖、分化和功能的糖蛋白[35]。本研究发现G-CSF水平升高可降低AA的发病风险。前期研究表明G-CSF具有抗炎特性，能抑制关键炎症因子（如TNF-α、IL-1β、IL-12、IL-18）的释放[36]。根据炎症细胞浸润特点，哮喘可以分为嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、混合型和少粒细胞型[37-38]。AA通常被视为嗜酸性粒细胞性哮喘，与中性粒细胞哮喘相比，嗜酸性粒细胞哮喘是一种2型免疫应答，对吸入性皮质类固醇反应较好，而中性粒细胞性哮喘则表现出17型免疫应答，对吸入性糖皮质激素（Inhaled corticosteroids，ICS）反应较差[39]。有研究[40]发现，G-CSF预处理可降低AA小鼠肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞水平，降低气道阻力，抑制IL-5等细胞因子的产生，并抑制骨髓中嗜酸性粒细胞的生成。这些研究提示G-CSF降低过敏性哮喘的潜在机制，但仍需更多的证据证实这一结论。

本研究存在若干局限性：(1)部分炎症因子的暴露样本量相对较小，可用的工具变量有限，限制了深入探究暴露与结局关系的能力；(2)GWAS数据主要基于芬兰人群，结果的普遍适用性可能受限；(3)原始数据缺乏详细人口学信息，无法进行亚组分析。因此，研究结论需通过更多基础实验和不同人群研究进一步验证。未来研究将考虑纳入更大人群样本，并细化亚组分析。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献：

[1] Kay A B. Allergy and allergic diseases[J]. N Engl J Med, 2001,344(1):30-37.

[2] Zheng T,Yu J,Oh M H,et al. The atopic March:progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2011,3(2):67.

[3] Jin Q,Ren F,Dai D,et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases:insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Immunol,2023,14:1121273.

[4] Chai W,Zhang X,Lin M,et al. Allergic rhinitis,allergic contact dermatitis and disease comorbidity belong to separate entities with distinct composition of T-cell subsets,cytokines,immunoglobulins and autoantibodies[J]. Allergy Asthma Clin Immunol,2022,18(1):10.

[5] Brunner P M,Guttman-Yassky E,Leung D Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies[J]. J Allergy Clin Immunol,2017,139(4S):S65-S76.

[6] Hammad H,Lambrecht B N. The basic immunology of asthma[J]. Cell,2021,184(9):2521-2522.

[7] Liu H,Liu Z,Huang Y,et al. Exploring causal association between circulating inflammatory cytokines and functional outcomes following ischemic stroke:a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Eur J Neurol,2024,31(2):e16123.

[8] Davey Smith G,Hemani G. Mendelian randomization:genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet,2014,23(R1):R89-R98.

[9] Emdin C A,Khera A V,Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA,2017,318(19):1925-1926.

[10] Didelez V,Sheehan N. Mendelian randomization as an instrumental variable approach to causal inference[J]. Stat Methods Med Res,2007,16(4):309-330.

[11] Kalaoja M,Corbin L J,Tan V Y,et al. The role of inflammatory cytokines as intermediates in the pathway from increased adiposity to disease[J]. Obesity (Silver Spring),2021,29(2):428-437.

[12] Ahola-Olli A V,Würtz P,Havulinna A S,et al. Genome-wide association study identifies 27 loci influencing concentrations of circulating cytokines and growth factors[J]. Am J Hum Genet,2017,100(1):40-50.

[13] Palmer T M,Lawlor D A,Harbord R M,et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors[J]. Stat Methods Med Res,2012,21(3):223-242.

[14] Burgess S,Butterworth A,Thompson S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol,2013,37(7):658-665.

[15] Burgess S,Thompson S G. Erratum to:interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol,2017,32(5):391-392.

[16] Slob E A W,Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data[J]. Genet Epidemiol,2020,44(4):313-329.

[17] Bowden J,Smith G D,Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments:effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol,2015,44(2):512-525.

[18] Verbanck M, Chen C Y, 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.

[19] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data [J]. PLoS Genet, 2017, 13 (11): e1007081.

[20] Elhage K G, Kranyak A, Jin J Q, et al. Mendelian randomization studies in atopic dermatitis: a systematic review [J]. J Invest Dermatol, 2024, 144 (5): 1022-1037.

[21] Popova A, Kzhyshkowska J, Nurgazieva D, et al. Pro- and anti-inflammatory control of M-CSF-mediated macrophage differentiation [J]. Immunobiology, 2011, 216(1/2): 164-172.

[22] Brunner P M, Suárez-Fariñas M, He H, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8707.

[23] Mesjasz A, Zawadzka M, Chałubiński M, et al. Is atopic dermatitis only a skin disease? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(1): 837.

[24] Moon H G, Kim S J, Lee M K, et al. Colony-stimulating factor 1 and its receptor are new potential therapeutic targets for allergic asthma [J]. Allergy, 2020, 75 (2): 357-369.

[25] Foster P S, Hogan S P, Ramsay A J, et al. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model [J]. J Exp Med, 1996, 183(1): 195-201.

[26] Rosenberg H F, Phipps S, Foster P S. Eosinophil trafficking in allergy and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(6): 1303-1310.

[27] Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. Allergol Int, 2020, 69 (2): 178-186.

[28] Bousquet J, Anto J M, Bachert C, et al. Allergic rhinitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 95.

[29] Lee C H, Lee K S, Rhee C S, et al. Distribution of rantes and interleukin-5 in allergic nasal mucosa and nasal polyps [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999, 108 (6): 594-598.

[30] Appay V, Rowland-Jones S L. RANTES: a versatile and controversial chemokine [J]. Trends Immunol, 2001, 22 (2): 83-87.

[31] Alam R, Stafford S, Forsythe P, et al. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils [J]. J Immunol, 1993, 150(8): 3442-3448.

[32] Rot A, Krieger M, Brunner T, et al. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes [J]. J Exp Med, 1992, 176(6): 1489-1495.

[33] Sur S, Kita H, Gleich G J, et al. Eosinophil recruitment is associated with IL-5, but not with RANTES, twenty-four hours after allergen challenge [J]. J Allergy Clin Immunol, 1996, 97(6): 1272-1278.

[34] Koya T, Takeda K, Kodama T, et al. RANTES (CCL5) regulates airway responsiveness after repeated allergen challenge [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 35(2): 147-154.

[35] Sanner T. Formation of transient complexes in the glutamate dehydrogenase catalyzed reaction [J]. Biochemistry, 1975, 14(23): 5094-5098.

[36] Boneberg E M, Hartung T. Molecular aspects of anti-inflammatory action of G-CSF [J]. Inflamm Res, 2002, 51(3): 119-128.

[37] Simpson J L, Scott R, Boyle M J, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum [J]. Respirology, 2006, 11(1): 54-61.

[38] Chang H S, Lee T H, Jun J A, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations [J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(1): 29-40.

[39] Bruijnzeel P L, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? [J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(4): 549-556.

[40] Queto T, Vasconcelos Z F, Luz R A, et al. G-CSF suppresses allergic pulmonary inflammation, downmodulating cytokine, chemokine and eosinophil production [J]. Life Sci, 2011, 88(19/20): 830-838.

(收稿:2025-04-09)(修回:2025-08-11)

(责任编辑:刘仰斌)