DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240310

免疫细胞与肥胖风险的因果关系：单变量双向及多变量孟德尔随机化研究

朱赟[1]，林瑞芳[1]，刘泳君[1]，李雅[2]，郭志华[1,3,4]*

（1.湖南中医药大学中医学院，湖南 长沙 410208；
2.湖南中医药大学药学院，湖南 长沙 410208；
3.湖南中医药大学慢病中医智能诊断与治未病湖南省普通高等学校重点实验室，湖南 长沙 410208；
4.互联网+慢病中医诊治与养生智能化应用研究生联合培养基地，湖南 长沙 410208）

【摘要】目的 利用孟德尔随机化方法，探讨免疫细胞与肥胖风险的因果关系。**方法** 从GWAS catalog数据库获取731种免疫细胞与肥胖的数据集，采用逆方差加权法、加权中位数等方法探讨免疫细胞与肥胖的因果关系，并运用Cochran's Q检验、MR-Egger回归、Leave one out等方法，评价结果的稳定性。**结果** 共发现32种免疫细胞与肥胖存在潜在因果关系（P<0.05），其中经典树突状细胞（cDC, CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC，P<0.001）与肥胖因果关系最为稳定（P<0.001）。且与肥胖风险呈负向因果关系（OR=0.956，95%CI：0.931~0.982），同时反向孟德尔分析显示肥胖与TBNK细胞（CD45 on lymphocyte，P=0.043，OR=1.372，95%CI：1.010~1.865）存在正向因果关系，即CD45 on lymphocyte与肥胖风险互为正向因果关系，经敏感性检验后，正反向结果均具有稳定性。多变量孟德尔分析显示，当32种免疫细胞性状同时激活时，仅TBNK细胞（CD16$^-$CD56 on NK，P=0.016，OR=1.107，95%CI：1.019~1.203）与肥胖存在正向因果关系。**结论** 本研究从遗传学的角度初步揭示免疫细胞与肥胖的因果关系，为未来的精准医学和个体化治疗提供重要的理论基础。

【关键词】免疫细胞；肥胖；孟德尔随机化；经典树突状细胞；TBNK细胞

中图分类号：R723.14　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）03-0066-08

Causal relationship between immune cells and obesity risk: Univariate bidirectional and multivariate Mendelian randomization study

Zhu Yun[1], Lin Ruifang[1], Liu Yongjun[1], Li Ya[2], Guo Zhihua[1,3,4]*

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;
2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;
3.Hunan Key Laboratory of Colleges and Universities of Intelligent Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Preventive Treatment of Chronic Diseases, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;
4.Internet + TCM Diagnosis and Treatment of Chronic Diseases and Intelligent Application of Health Care Joint Postgraduate Training Base, Changsha 410208, Hunan, China)

【Abstract】Objective This study aims to explore the causal relationship between immune cells and obesity risk using the Mendelian randomization (MR) method. **Methods** Data sets for 731 types of immune cells and

收稿日期：2024-04-04；**修回日期**：2024-08-05

基金项目：国家自然科学基金项目（82174343）；湖南省重点研发计划项目（2022SK2012）

通信作者：郭志华（1964-），湖南长沙人，主任医师，博士生导师，主要从事心脑血管疾病防治方面的研究，E-mail：guozhihua112@163.com

obesity were obtained from the Genome Wide Association Study (GWAS) catalog database. The inverse-variance weighted method, weighted median, and other methods were used to investigate the causal relationship between immune cells and obesity. The stability of the results was evaluated using Cochran's Q test, MR-Egger regression, and the leave-one-out method. **Results** A potential causal relationship (P<0.05) was identified between 32 types of immune cells and obesity. Among them, the causal relationship between classical dendritic cells (cDC, CD80 on CD62L+ myeloid DC, P<0.001) and obesity was the most stable (P<0.001), showing a negative causal relationship with obesity risk (OR=0.956, 95% CI: 0.931-0.982). Additionally, reverse MR analysis revealed a positive causal relationship between obesity and TBNK cells (CD45 on lymphocytes, P=0.043, OR=1.372, 95% CI: 1.010-1.865), indicating a mutual positive causal relationship between CD45 on lymphocytes and obesity risk. Sensitivity analyses confirmed the stability of both forward and reverse results. Multivariate MR analysis showed that when all 32 immune cell traits were simultaneously activated, only TBNK cells (CD16-CD56 on NK cells, P=0.016, OR=1.107, 95% CI:1.019-1.203) had a positive causal relationship with obesity. **Conclusion** This study preliminarily reveals the causal relationship between immune cells and obesity from a genetic perspective, providing an important theoretical basis for future precision medicine and individualized treatment.

【**Keywords**】Immune cells; Obesity; Mendelian randomization; Classical dendritic cells; TBNK cells

肥胖是一种代谢性疾病，其主要特征是体内脂肪积累过多，通常定义为体质量指数（Body Mass Index，BMI）≥30。当前，肥胖已成为一种流行病。数据显示，中国肥胖人数接近9 000万[1]。除了直接影响体重外，肥胖还会严重影响患者的生活质量，如降低运动能力、增加身体不适、引发心理压力。此外，肥胖还与多种慢性疾病的发生密切相关，如代谢综合征、脂肪肝、睡眠呼吸暂停等。

TBNK细胞包括T细胞、B细胞和NK细胞。脂肪组织内部除了脂肪细胞外，还包含免疫细胞[2]，免疫系统的异常活化与肥胖的发病机制密切相关，这一过程涉及多种复杂的免疫调节。在肥胖状态下，脂肪组织的增加会导致脂肪细胞功能障碍，并释放大量的脂肪因子、细胞因子和趋化因子，如瘦素、TNF-α、IL-6等，导致肥胖患者持续的低水平慢性炎症状态，这些炎症因子会激活免疫细胞，如巨噬细胞、T淋巴细胞、B细胞，导致免疫系统异常活化并在脂肪组织中聚集[3]。肥胖过程中，几乎整个免疫细胞谱都在脂肪组织内变得明显[4]。这种异常活化和持续性炎症反应可能对体内的能量代谢和组织功能产生负面影响[5]。

近年来，越来越多的研究关注免疫系统在调节机体代谢中的作用，除巨噬细胞外，其他免疫细胞类型如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞、B细胞、$Foxp3^+$调节性T（Treg）细胞、CD4-8-γδT细胞和NK细胞也参与其中[6]。然而现有的临床研究及数据无法全面解释单个免疫细胞性状在肥胖病程中的作用，对机体免疫代谢的理解仍不充分[7]。

孟德尔随机化（Mendelian Randomization，MR）基于孟德尔遗传定律，通过随机分配基因变异来控制遗传因素[8]，利用单核苷酸多态性（Single-Nucleotide Polymorphisms，SNPs）作为工具变量（Instrumental Variables，IVs）来阐明表型和疾病之间的因果关系，进行一种天然的随机对照试验，对病因推断具有较强的论证能力[9]。本文通过孟德尔随机化方法，有效消除观察性研究中潜在混杂因素引起的偏倚，为肥胖相关疾病的预防和治疗提供更准确的科学依据，有望为未来肥胖研究的方向和策略提供重要参考。

1 资料和方法

1.1 资料

本研究选择了外周血免疫表型分析GWAS数据，包含731个免疫性状的汇总统计数据，在GWAS catalog数据库中公开提供（https://gwas.mrcieu.ac.uk/，注册号为GCST90001391至GCST90002121）。该GWAS分析基于欧洲人群，包括3 757例欧洲成年人，在调整性别、年龄后，测试约2 200万个单核苷酸多态性位点[10]。肥胖的数据源于芬兰数据库（定义为内分泌、营养和代谢疾病），可从GWAS数据库检索（https://gwas.mrcieu.ac.uk/，GWAS编号finn-b-E4_OBESITY），样本量218 735例均来自欧洲人群，其中病例组8 908例，对照组209 827例，SNPs数量16 380 465例（肥胖数据详细信息可见芬兰数据库官网https://r10.finngen.fi/pheno/E4_OBESITY），本文采用数据均来自公开数据库，无需另外伦理学审查。

1.2 方法

本研究应用SNPs作为工具变量检验暴露与结局之间的因果关系。研究IVs的选择应当满足三个假设[11]：（1）IVs与暴露（即免疫细胞性状）存在强相关；（2）IVs与结局（即肥胖）不存在直接关系；（3）IVs与混杂因素不存在相关性。考虑到与免疫细胞表型相关的SNP数量有限[12]。因此，本研究在处理731个免疫细胞表型与肥胖的SNPs时，采用了阈值$P<1\times10^{-5}$，以增加可用于分析的SNPs数量[13]，同时使用kb=10 000、r^2=0.001的标准来识别并剔除连锁不平衡的SNPs，并排除了中等频率的回文SNPs，避免可能出现测序或基因分型错误[14]。最后为排除弱IVs偏倚的影响，参考既往相关研究[15]的F值计算公式，计算各个IVs的F值，最后纳入F>10的IVs进行MR分析。

1.3 统计学分析

评估免疫细胞与肥胖的因果关系，主要采用逆方差加权法（Inverse Variance Weighting，IVW），这是估计因果效应的主要方法[16]。当超过50%的SNPs有效时，可以用加权中位数法（Weighted Median，WM）来评估因果效应[17]。当P<0.05时，视为该暴露与结局具有潜在因果关系；P值越小可视为该暴露与结局因果关系越稳定。在敏感性分析方面，运用MR-Egger回归法和MR-PRESSO法评估潜在的多效性[18]；运用Cochran's Q检验评估潜在异质性[19]；最后，运用Leave one out分析评估单个SNPs对结果的敏感性。效应值采用比值比（Odds Ratio，OR）和95%置信区间（Confidence Interval，CI）表示。本研究采用R 4.3.3、R studio软件和R包“TwosampleMR”进行以上分析。

2 结果

2.1 单变量孟德尔随机化分析

2.1.1 免疫细胞与肥胖的因果关系

32个与肥胖具有因果关系的免疫细胞IVs数量从4~29个不等。F值为19.57~2 154.78，均符合F>10，说明本研究具有弱IVs偏倚的可能性较小，MR分析显示32个免疫细胞与肥胖有潜在因果关系（P<0.05），若OR>1且验证β>0，可视为该免疫细胞是增加肥胖风险的危险因素，若OR<1且验证β<0，可视为该免疫细胞是降低肥胖风险的保护因素，具体数值见图1。

其中经典树突状细胞（cDC, CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC，P<0.001），3个B细胞（CD20 on IgD$^+$ CD38br，P=0.004；CD20 on IgD$^-$ CD38br，P=0.004；CD38 on IgD$^-$ CD38br，P=0.004），3个T细胞（TD DN (CD4$^-$CD8$^-$) AC，P=0.003；EM DN (CD4$^-$CD8$^-$) %DN，P=0.004；CD8 on CM CD8br，P=0.004）与肥胖因果关系更为稳定（P<0.005）。其中经典树突状细胞（cDC, CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC，OR=0.956，95%CI：0.931~0.982），2个B细胞（CD20 on IgD$^-$ CD38br，OR=0.956，95%CI：0.928~0.986；CD38 on IgD$^-$ CD38br，OR=0.978，95%CI：0.963~0.993），T细胞（TD DN (CD4$^-$CD8$^-$) AC，OR=0.982，95%CI：0.971~0.994）是降低肥胖风险的保护因素。2个T细胞（EM DN (CD4$^-$ CD8$^-$) % DN，OR=1.017，95%CI：1.005~1.029；CD8 on CM CD8br，OR=1.096，95%CI：1.030~1.166），B细胞（CD20 on IgD$^+$ CD38br，OR=1.052，95%CI：1.016~1.089）是增加肥胖风险的危险因素。因免疫细胞性状（CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC）与肥胖的因果关系稳定性最强（P<0.001），故正文部分仅展示该性状的散点图（见图2）。下文留一法图展示原则一致。

2.1.2 敏感性分析

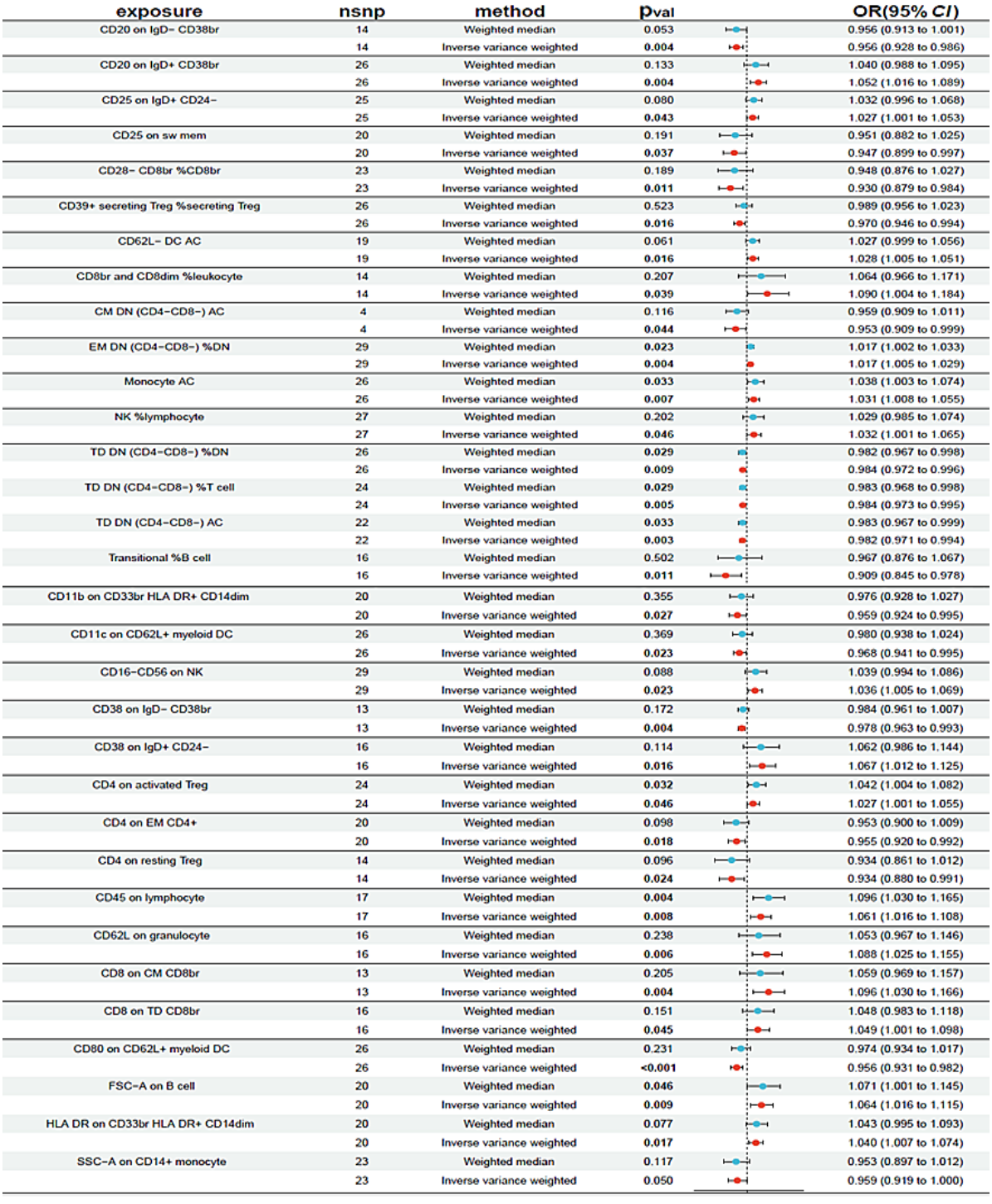
将免疫细胞与肥胖因果关系最稳定的结果进一步行敏感性分析，Cochran's Q检验显示CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC与肥胖的因果关系不存在异质性（P>0.05）。MR-Egger回归（P>0.05）、MR-PRESSO法（P>0.05）分析显示，显著因果关系不存在水平多效性。Leave one out分析显示免疫细胞性状（CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC）在逐个剔除SNPs后结果稳定（见图3）。

2.1.3 反向孟德尔随机化分析

将肥胖作为暴露，731个免疫细胞作为结局，依次进行单变量孟德尔随机化分析，结果显示，肥胖与免疫细胞（CD45 on lymphocyte，P=0.043，OR=1.372，95%CI：1.010~1.865）有正向因果关系（见表1）。敏感性分析不存在异质性（P>0.05）及水平多效性（P>0.05），留一法分析结果稳定。

2.2 多变量孟德尔随机化分析

考虑免疫细胞之间常相互作用，可能对肥胖风险因果关系造成影响，故将阳性结果的32个免疫细胞再次进行多变量孟德尔随机化分析，将所有暴露纳入同一模型来估计各种风险因素对结局风险的因果影响[20]。结果显示，TBNK细胞（CD16$^-$CD56 on NK，P=0.016，OR=1.107，95%CI：1.019~1.203）与肥胖存在正向因果关系（P<0.05），提示当32种



exposure	nsnp	method	pval	OR(95% CI)
CD20 on IgD− CD38br	14	Weighted median	0.053	0.956 (0.913 to 1.001)
	14	Inverse variance weighted	0.004	0.956 (0.928 to 0.986)
CD20 on IgD+ CD38br	26	Weighted median	0.133	1.040 (0.988 to 1.095)
	26	Inverse variance weighted	0.004	1.052 (1.016 to 1.089)
CD25 on IgD+ CD24−	25	Weighted median	0.080	1.032 (0.996 to 1.068)
	25	Inverse variance weighted	0.043	1.027 (1.001 to 1.053)
CD25 on sw mem	20	Weighted median	0.191	0.951 (0.882 to 1.025)
	20	Inverse variance weighted	0.037	0.947 (0.899 to 0.997)
CD28− CD8br %CD8br	23	Weighted median	0.189	0.948 (0.876 to 1.027)
	23	Inverse variance weighted	0.011	0.930 (0.879 to 0.984)
CD39+ secreting Treg %secreting Treg	26	Weighted median	0.523	0.989 (0.956 to 1.023)
	26	Inverse variance weighted	0.016	0.970 (0.946 to 0.994)
CD62L− DC AC	19	Weighted median	0.061	1.027 (0.999 to 1.056)
	19	Inverse variance weighted	0.016	1.028 (1.005 to 1.051)
CD8br and CD8dim %leukocyte	14	Weighted median	0.207	1.064 (0.966 to 1.171)
	14	Inverse variance weighted	0.039	1.090 (1.004 to 1.184)
CM DN (CD4−CD8−) AC	4	Weighted median	0.116	0.959 (0.909 to 1.011)
	4	Inverse variance weighted	0.044	0.953 (0.909 to 0.999)
EM DN (CD4−CD8−) %DN	29	Weighted median	0.023	1.017 (1.002 to 1.033)
	29	Inverse variance weighted	0.004	1.017 (1.005 to 1.029)
Monocyte AC	26	Weighted median	0.033	1.038 (1.003 to 1.074)
	26	Inverse variance weighted	0.007	1.031 (1.008 to 1.055)
NK %lymphocyte	27	Weighted median	0.202	1.029 (0.985 to 1.074)
	27	Inverse variance weighted	0.046	1.032 (1.001 to 1.065)
TD DN (CD4−CD8−) %DN	26	Weighted median	0.029	0.982 (0.967 to 0.998)
	26	Inverse variance weighted	0.009	0.984 (0.972 to 0.996)
TD DN (CD4−CD8−) %T cell	24	Weighted median	0.029	0.983 (0.968 to 0.998)
	24	Inverse variance weighted	0.005	0.984 (0.973 to 0.995)
TD DN (CD4−CD8−) AC	22	Weighted median	0.033	0.983 (0.967 to 0.999)
	22	Inverse variance weighted	0.003	0.982 (0.971 to 0.994)
Transitional %B cell	16	Weighted median	0.502	0.967 (0.876 to 1.067)
	16	Inverse variance weighted	0.011	0.909 (0.845 to 0.978)
CD11b on CD33br HLA DR+ CD14dim	20	Weighted median	0.355	0.976 (0.928 to 1.027)
	20	Inverse variance weighted	0.027	0.959 (0.924 to 0.995)
CD11c on CD62L+ myeloid DC	26	Weighted median	0.369	0.980 (0.938 to 1.024)
	26	Inverse variance weighted	0.023	0.968 (0.941 to 0.995)
CD16−CD56 on NK	29	Weighted median	0.088	1.039 (0.994 to 1.086)
	29	Inverse variance weighted	0.023	1.036 (1.005 to 1.069)
CD38 on IgD− CD38br	13	Weighted median	0.172	0.984 (0.961 to 1.007)
	13	Inverse variance weighted	0.004	0.978 (0.963 to 0.993)
CD38 on IgD+ CD24−	16	Weighted median	0.114	1.062 (0.986 to 1.144)
	16	Inverse variance weighted	0.016	1.067 (1.012 to 1.125)
CD4 on activated Treg	24	Weighted median	0.032	1.042 (1.004 to 1.082)
	24	Inverse variance weighted	0.046	1.027 (1.001 to 1.055)
CD4 on EM CD4+	20	Weighted median	0.098	0.953 (0.900 to 1.009)
	20	Inverse variance weighted	0.018	0.955 (0.920 to 0.992)
CD4 on resting Treg	14	Weighted median	0.096	0.934 (0.861 to 1.012)
	14	Inverse variance weighted	0.024	0.934 (0.880 to 0.991)
CD45 on lymphocyte	17	Weighted median	0.004	1.096 (1.030 to 1.165)
	17	Inverse variance weighted	0.008	1.061 (1.016 to 1.108)
CD62L on granulocyte	16	Weighted median	0.238	1.053 (0.967 to 1.146)
	16	Inverse variance weighted	0.006	1.088 (1.025 to 1.155)
CD8 on CM CD8br	13	Weighted median	0.205	1.059 (0.969 to 1.157)
	13	Inverse variance weighted	0.004	1.096 (1.030 to 1.166)
CD8 on TD CD8br	16	Weighted median	0.151	1.048 (0.983 to 1.118)
	16	Inverse variance weighted	0.045	1.049 (1.001 to 1.098)
CD80 on CD62L+ myeloid DC	26	Weighted median	0.231	0.974 (0.934 to 1.017)
	26	Inverse variance weighted	<0.001	0.956 (0.931 to 0.982)
FSC−A on B cell	20	Weighted median	0.046	1.071 (1.001 to 1.145)
	20	Inverse variance weighted	0.009	1.064 (1.016 to 1.115)
HLA DR on CD33br HLA DR+ CD14dim	20	Weighted median	0.077	1.043 (0.995 to 1.093)
	20	Inverse variance weighted	0.017	1.040 (1.007 to 1.074)
SSC−A on CD14+ monocyte	23	Weighted median	0.117	0.953 (0.897 to 1.012)
	23	Inverse variance weighted	0.050	0.959 (0.919 to 1.000)

图1　免疫细胞性状与肥胖因果关系森林图

Figure 1　Causal relationship between immune cell traits and obesity

免疫细胞同时激活时，该免疫细胞与肥胖风险存在正向因果关系，具体32个免疫细胞性状与肥胖因果关系多变量分析见表2。

3　讨论

肥胖作为一种慢性炎症疾病已是共识，几乎所有的免疫细胞均不同程度地参与了肥胖的过程[21]，在肥胖状态下，免疫细胞之间复杂的相互作用可能被扰乱，导致免疫系统失衡和炎症反应加剧[22]。研究表明[23]，在肥胖状态下，脂肪组织中的B细胞数量和活性明显增加，这些B细胞通过与其他免疫细胞（如T细胞、巨噬细胞等）相互作用，增强脂肪组织的炎症反应，形成促进炎症的免疫细胞网络。另一项研究证实[24]，免疫细胞之间的动态相互作用会导致肥胖相关的炎症。正如本文多变量孟德尔分析证实，32个免疫细胞性状分别进行单变量孟德

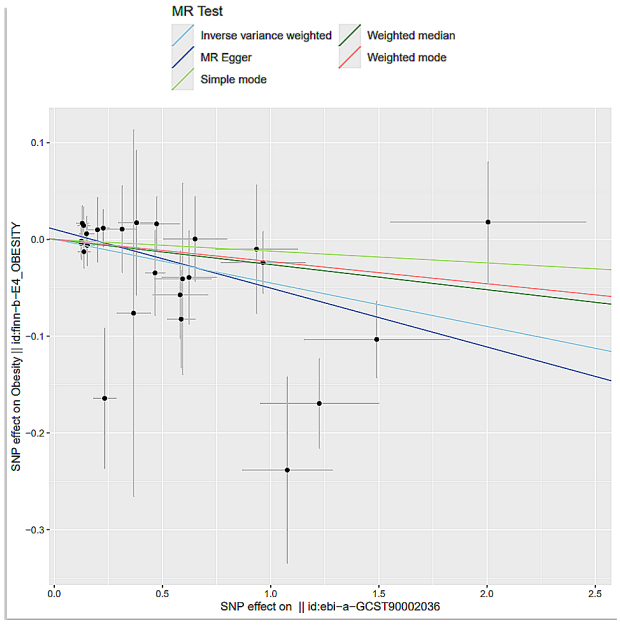


图2 CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC与肥胖的散点图

Figure 2 Scatter plot of CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC and obesity

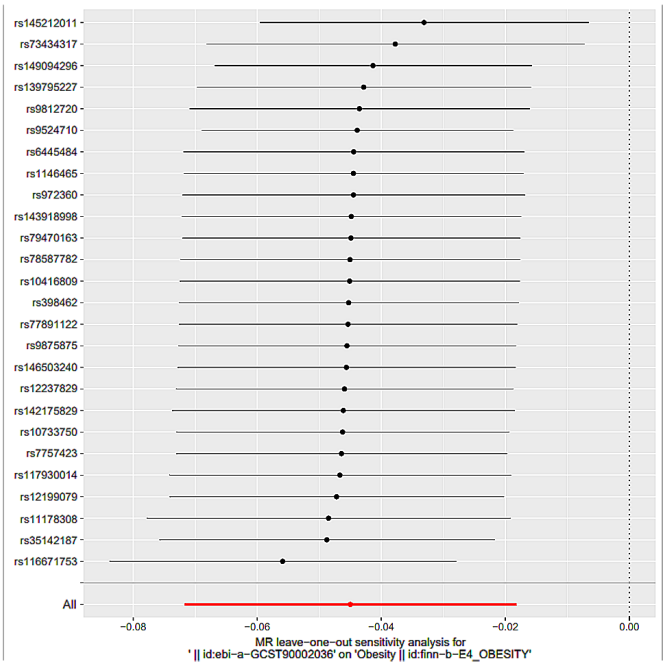


图3 CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC与肥胖敏感性分析

Figure 3 Sensitivity analysis of CD80 on CD62L$^+$ myeloid DC and obesity

表1 免疫细胞性状（CD45 on lymphocyte）与肥胖风险两样本反向MR评估

Table1 Two-sample reverse MR assessment of immune cell traits（CD45 on lymphocyte） and obesity risk

方法	SNP数量（*n*）	*β*值	标准误	*P*值	*OR*值	*OR*值的95% *CI*
MR Egger	7	0.031 8	0.531 9	0.954 6	1.032 3	（0.363 9，2.928 2）
Weighted median	7	0.077 5	0.182 3	0.670 8	1.080 6	（0.755 8，1.544 9）
Inverse variance weighted	7	0.316 3	0.156 5	0.043 2	1.372 0	（1.009 5，1.864 6）
Simple mode	7	0.051 6	0.283 2	0.861 3	1.052 9	（0.604 3，1.834 6）
Weighted mode	7	0.063 9	0.216 8	0.777 9	1.066 1	（0.696 9，1.630 7）

表2 32个免疫细胞性状与肥胖因果关系多变量分析

Table 2 Multivariable analysis of the causal relationship between 32 immune cell traits and obesity

暴露	*β*值	标准误	*P*值	*OR*值	*OR*值的95%*CI*
CD62L$^-$ Dendritic Cell Absolute Count	0.070 3	0.055 1	0.202 0	1.072 8	（0.963 0，1.195 1）
CD39$^+$ secreting CD4 regulatory T cell %secreting CD4 regulatory T cell	0.004 8	0.021 6	0.824 0	1.004 8	（0.963 1，1.048 3）
Central Memory CD4$^-$CD8$^-$ T cell Absolute Count	0.338 4	0.282 1	0.230 4	1.402 7	（0.806 9，2.438 4）
Effector Memory CD4$^-$CD8$^-$ T cell %CD4$^-$CD8$^-$ T cell	−0.333 8	0.939 6	0.722 4	0.716 2	（0.113 6，4.516 7）
Terminally Differentiated CD4$^-$CD8$^-$ T cell Absolute Count	0.331 3	0.546 1	0.544 1	1.392 7	（0.477 6，4.061 5）
Terminally Differentiated CD4$^-$CD8$^-$ T cell %CD4$^-$CD8$^-$ T cell	−0.139 5	1.063 6	0.895 7	0.869 8	（0.108 2，6.994 6）
Terminally Differentiated CD4$^-$CD8$^-$ T cell %T cell	−0.517 9	0.566 4	0.360 5	0.595 8	（0.196 3，1.808 0）
Transitional B cell %B cell	−0.109 8	0.277 0	0.691 8	0.896 0	（0.520 6，1.542 1）
Monocyte Absolute Count	−0.049 6	0.139 4	0.722 2	0.951 7	（0.724 2，1.250 6）
CD8$^+$ and CD8dim T cell %leukocyte	0.083 1	0.272 8	0.760 5	1.086 7	（0.636 7，1.854 8）

续表

暴露	β值	标准误	P值	OR值	OR值的95%CI
Natural Killer %lymphocyte	0.068 0	0.147 5	0.645 0	1.070 3	（0.801 6，1.429 2）
$CD28^-$ $CD8^+$ T cell %$CD8^+$ T cell	0.118 7	0.250 7	0.635 9	1.126 0	（0.688 8，1.840 6）
CD20 on IgD^+ $CD38^+$ B cell	0.054 6	0.073 5	0.457 5	1.056 2	（0.914 4，1.219 9）
CD20 on IgD^- $CD38^+$ B cell	0.259 9	0.144 8	0.072 7	1.296 8	（0.976 4，1.722 5）
CD25 on IgD^+ $CD24^-$ B cell	0.054 7	0.137 5	0.690 8	1.056 2	（0.806 7，1.382 9）
CD25 on switched memory B cell	−0.034 3	0.115 6	0.766 5	0.966 2	（0.770 3，1.212 1）
CD38 on IgD^+ $CD24^-$ B cell	0.091 4	0.222 9	0.681 7	1.095 7	（0.707 9，1.696 0）
CD38 on IgD^- $CD38^+$ B cell	0.047 9	0.273 4	0.860 8	1.049 1	（0.613 9，1.793 0）
CD62L on granulocyte	0.079 8	0.179 2	0.655 9	1.083 1	（0.762 4，1.538 8）
$CD16^-$CD56 on Natural Killer	0.101 8	0.042 4	0.016 2	1.107 2	（1.019 0，1.203 0）
FSC−A on B cell	0.089 5	0.179 9	0.618 8	1.093 6	（0.768 7，1.555 9）
CD4 on Effector Memory $CD4^+$ T cell	0.104 7	0.155 9	0.501 8	1.110 4	（0.818 1，1.507 1）
CD80 on $CD62L^+$ myeloid Dendritic Cell	−0.050 4	0.061 5	0.413 1	0.950 9	（0.842 8，1.072 8）
CD45 on lymphocyte	0.043 0	0.149 0	0.772 9	1.043 9	（0.779 6，1.397 9）
CD8 on Central Memory $CD8^+$ T cell	0.099 0	0.165 6	0.549 8	1.104 1	（0.798 1，1.527 5）
CD8 on Terminally Differentiated $CD8^+$ T cell	−0.142 1	0.222 0	0.522 3	0.867 6	（0.561 4，1.340 6）
CD4 on resting CD4 regulatory T cell	0.256 5	0.373 4	0.492 2	1.292 3	（0.621 7，2.686 5）
CD4 on activated CD4 regulatory T cell	−0.403 8	0.411 0	0.325 8	0.667 8	（0.298 4，1.494 4）
SSC−A on $CD14^+$ monocyte	−0.052 1	0.046 5	0.262 4	0.949 2	（0.866 5，1.039 8）
CD11c on $CD62L^+$ myeloid Dendritic Cell	−0.076 0	0.098 0	0.438 1	0.926 8	（0.764 9，1.123 1）
CD11b on $CD33^+$ HLA DR^+ CD14dim	−0.024 9	0.145 9	0.864 3	0.975 4	（0.732 7，1.298 4）
HLA DR on $CD33^+$ HLA DR^+ CD14dim	0.030 8	0.071 1	0.664 9	1.031 3	（0.897 1，1.185 5）

尔分析时均与肥胖具有因果关系，但是纳入同一模型后，仅TBNK细胞（$CD16^-$CD56 on NK）与肥胖风险存在正向因果关系。反向孟德尔分析肥胖与731个免疫细胞的因果关系时，肥胖仅与1个免疫细胞存在因果关系，该免疫细胞也是TBNK细胞（CD45 on lymphocyte），且该免疫细胞与肥胖互为正向因果关系。

树突状细胞（Dendritic Cells，DCs）在现有的临床研究中常被视为增加肥胖风险的危险因素，是免疫系统中主要的抗原呈递细胞，可诱导T细胞分化和调节T细胞耐受性[25]，在肥胖者中，DCs数量和活性可能显著增加，这些异常的DCs通过增加脂肪组织中的炎症因子释放，导致慢性低度炎症的形成，从而影响代谢功能，加重肥胖的发展[26]，同时，异常活化的DCs可能导致促炎性B细胞的增加，进而影响脂肪组织中脂肪细胞的分化和能量代谢，进一步加剧免疫失调[27]。然而，本文通过孟德尔随机化分析发现，CD80 on $CD62L^+$ myeloid DC是降低肥胖风险的保护因素，鉴于这一发现与现有研究结论出现争议，需要进一步研究树突状细胞内各种免疫性状的调控机制，以更精确地预防和治疗肥胖风险。

NK细胞是先天免疫系统的关键组成部分，负责识别和杀伤病毒感染的细胞。NK细胞在肥胖中的作用相对复杂。一方面，研究发现肥胖个体的NK细胞功能可能受损[28]，表现为杀伤能力下降和细胞毒性降低。另一方面，NK细胞在肥胖相关炎症中也扮演一定角色，可以分泌多种细胞因子，促进炎症反应[29]。本研究结果显示，某些TBNK细胞与肥胖存在正向因果关系，甚至互为正向因果关

系，表明肥胖不仅是代谢性疾病，也涉及免疫系统的显著改变。免疫细胞的浸润和活化可以导致脂肪组织的慢性低度炎症，而这种炎症反过来又会影响免疫细胞的功能，形成恶性循环。研究表明[30]，肥胖状态下，T细胞和B细胞的数量、分布和功能发生了变化。B细胞通过Toll样受体信号传导或T细胞依赖直接或间接激活，产生自身抗体，促进脂肪组织炎症，从而导致肥胖相关代谢紊乱的发生和发展。此外CD20介导的B细胞耗竭改善了代谢参数[31]。有研究发现[32]，B细胞产生的IgG可能是肥胖炎症发展的关键因子。除了参与炎症反应外，B细胞可以影响脂肪细胞的分化和能量代谢，从而影响整体的脂肪组织功能[33]。在肥胖个体中，T细胞的异常表达导致免疫耐受性的改变和免疫调节的紊乱，加剧了肥胖个体对于代谢性疾病的风险[34]。T细胞浸润脂肪组织的现象也与肥胖有关，包括肥胖会增加颗粒酶的数量，而$CD8^+$ T细胞通过颗粒酶杀死感染细胞[35]。随后研究证实$CD8^+$ T细胞是肥胖诱导的脂肪组织和系统性炎症的关键参与者，可以刺激巨噬细胞的迁移和分化[36]。此外，脂肪组织中的CD8调节性T细胞的数量不仅与炎症反应密切相关，还可能通过调节脂肪组织的能量消耗和储存影响体重的增加和代谢的紊乱[37]。相关实验证明[38]，$CD8^+$ T细胞在肥胖患者体内显著增加，呈高度正相关关系，与本文孟德尔分析结果（*OR*=1.096，95%*CI*：1.030~1.166）相一致。

本研究存在一定局限性，首先，数据源限于欧洲人群，因此对其他人群的适用性需要进一步验证；其次，各个免疫细胞性状的具体作用机制需要更多的临床研究进一步探讨，未来的研究应侧重于既保留共刺激分子在免疫中的作用，又能选择性的靶向肥胖；最后，研究已证实CD80、B细胞、$CD8^+$T细胞等适应性免疫细胞控制了全身的代谢过程，但需要进一步研究阐明它们如何相互作用，以及它们如何影响先天免疫细胞、脂肪细胞。

综上所述，本研究通过孟德尔随机化的方法全面评估了免疫细胞与肥胖的因果关系，该结果为肥胖相关疾病的预防、诊断和治疗提供了潜在的生物标志物，未来的研究应进一步阐明免疫细胞在肥胖发展和代谢中的确切作用，并开发更有效的干预策略。

参考文献

[1] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.

[2] 吴周璐, 龚颖芸, 付真真, 等. 肥胖代谢状态与内脏脂肪免疫细胞的关联分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(2): 149-155, 178.

[3] KHANNA D, KHANNA S, KHANNA P, et al. Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22711.

[4] TAYLOR J M, LI A, MCLACHLAN C S. Immune cell profile and immune-related gene expression of obese peripheral blood and liver tissue[J]. FEBS Letters, 2022, 596(2): 199-210.

[5] BERTONCINI-SILVA C, ZINGG J-M, FASSINI P G, et al. Bioactive dietary components-Anti-obesity effects related to energy metabolism and inflammation[J]. BioFactors, 2023, 49(2): 297-321.

[6] ALWARAWRAH Y, KIERNAN K, MACIVER N J. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1055.

[7] CALIGIORE D, MANNELLA F, ARBIB M A, et al. Dysfunctions of the basal ganglia-cerebellar-thalamo-cortical system produce motor tics in Tourette syndrome [J]. PLoS Computational Biology, 2017, 13(3): e1005395.

[8] CARTER A R, SANDERSON E, HAMMERTON G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: Current methods and challenges for implementation[J]. European Journal of Epidemiology, 2021, 36(5): 465-478.

[9] DAVIES N M, HOLMES M V, SMITH G D. Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. BMJ, 2018, 362: k601.

[10] ORRÙ V, STERI M, SIDORE C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. Nature Genetics, 2020, 52(10): 1036-1045.

[11] BIRNEY E. Mendelian randomization[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2022, 12(4): a041302.

[12] FEI Y, YU H, WU Y, et al. The causal relationship between immune cells and ankylosing spondylitis: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. Arthritis Research & Therapy, 2024, 26(1): 24.

[13] RAN B, QIN J Y, WU Y Q, et al. Causal role of immune cells in chronic obstructive pulmonary disease: Mendelian randomization study[J]. Expert Review of Clinical Immunology, 2024, 20(4): 413-421.

[14] LI Y S, XIA Y G, LIU Y L, et al. Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease-related diseases, cognition and dementia: A two-sample Mendelian randomization study [J]. PLoS One, 2024, 19(2): e0297883.

[15] 陈天鑫, 张智龙, 朱瑜琪, 等. 恶性肿瘤与骨密度因果关

系的双向两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学, 2023, 50(18): 3276-3280, 3287.

[16] XU Z, LI R, WANG L, et al. Pathogenic role of different phenotypes of immune cells in airway allergic diseases: A study based on Mendelian randomization[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15.

[17] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(4): 304-314.

[18] QIN C, CHEN M, YU Q, et al. Causal relationship between the blood immune cells and intervertebral disc degeneration: Univariable, bidirectional and multivariable Mendelian randomization[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 14: 1321295.

[19] SHU M J, LI J R, ZHU Y C, et al. Migraine and ischemic stroke: A Mendelian randomization study[J]. Neurology and Therapy, 2021, 11(1): 237-246.

[20] YAO S, ZHANG M, DONG S S, et al. Bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis identifies causal associations between relative carbohydrate intake and depression[J]. Nature Human Behaviour, 2022, 6(11): 1569-1576.

[21] HUH J Y, PARK Y J, HAM M, et al. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity[J]. Molecules and Cells, 2014, 37(5): 365-371.

[22] KAYAMA H, OKUMURA R, TAKEDA K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine[J]. Annual Review of Immunology, 2020, 38 (1): 23-48.

[23] APOSTOLOPOULOS V, DE COURTEN M P J, STOJANOVSKA L, et al. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2016, 60(1): 43-57.

[24] LIU R, NIKOLAJCZYK B S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1587.

[25] NESS S, LIN S, GORDON J R. Regulatory dendritic cells, T cell tolerance, and dendritic cell therapy for immunologic disease[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 633436.

[26] WU L, YAN Z, JIANG Y, et al. Metabolic regulation of dendritic cell activation and immune function during inflammation[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1140749.

[27] IVANOV S, MERLIN J, LEE M K S, et al. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells[J]. Atherosclerosis, 2018, 271: 102-110.

[28] O'SHEA D, HOGAN A E. Dysregulation of natural killer cells in obesity[J]. Cancers, 2019, 11(4): 573.

[29] MAHASSNI S H. T cells and natural killer cells, but not B cells or antibodies, are affected in overweight and obese Saudi females[J]. Biosciences Biotechnology Research Asia, 2019, 16(3): 545-553.

[30] FRASCA D. Several areas of overlap between obesity and aging indicate obesity as a biomarker of accelerated aging of human B cell function and antibody responses [J]. Immunity & Ageing, 2022, 19(1): 48.

[31] DENG C, XIANG Y, TAN T, et al. The imbalance of B-lymphocyte subsets in subjects with different glucose tolerance: Relationship with metabolic parameter and disease status[J]. Journal of Diabetes Research, 2017, 2017(1): 5052812.

[32] TANIGAKI K, SACHARIDOU A, PENG J, et al. Hyposialylated IgG activates endothelial IgG receptor FcγRIIB to promote obesity-induced insulin resistance[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(1): 309-322.

[33] DALEY A D, BÉNÉZECH C. Fat-associated lymphoid clusters: Supporting visceral adipose tissue B cell function in immunity and metabolism[J]. Immunological Reviews, 2024, 324(1): 78-94.

[34] SHYER J A, FLAVELL R A, BAILIS W. Metabolic signaling in T cells[J]. Cell Research, 2020, 30(8): 649-659.

[35] JONSSON A H, ZHANG F, DUNLAP G, et al. Granzyme K^+ CD8 T cells form a core population in inflamed human tissue[J]. Science Translational Medicine, 2022, 14(649): eabo0686.

[36] SURENDAR J, KARUNAKARAN I, FROHBERGER S J, et al. Macrophages mediate increased CD8 T cell inflammation during weight loss in formerly obese mice [J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 257.

[37] FOOKS A N, BEPPU L Y, FRIAS A B, et al. Adipose tissue regulatory T cells: Differentiation and function[J]. International Reviews of Immunology, 2023, 42(5): 323-333.

[38] GÓMEZ-HERNÁNDEZ A, BENEIT N, DÍAZ-CASTRO-VERDE S, et al. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications [J]. International Journal of Endocrinology, 2016, 2016: 1216783.