

· 论著 ·

本文亮点:

- (1) 从遗传学角度,通过双向双样本孟德尔随机化分析,对炎症蛋白与增生性瘢痕、瘢痕疙瘩之间的关系进行研究。
- (2) 明确 8 种与增生性瘢痕、5 种与瘢痕疙瘩之间存在因果关系的炎症蛋白,揭示了这 2 种病理性瘢痕炎症调控机制的特异性与复杂性。
- (3) 锁定关键炎症蛋白靶点,为病理性瘢痕的精准防治提供遗传学依据。

Highlights:

- (1) From a genetic perspective, this study investigated the relationships between inflammatory proteins and hypertrophic scars and keloids using two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis.
- (2) This study identified 8 inflammatory proteins causally associated with hypertrophic scars and 5 with keloids, revealing the specificity and complexity of inflammatory regulatory mechanisms in these two pathological scars.
- (3) Key inflammatory protein targets were pinpointed, providing genetic evidence for the precise prevention and treatment of pathological scars.



人炎症蛋白与 HS 及瘢痕疙瘩之间因果关系的双向双样本 MR 分析

王思思¹ 肖逵² 肖宏涛¹ 韩大伟¹ 张建¹ 王磊¹ 李延仓¹

¹郑州市第一人民医院烧伤科,郑州 450004;²广西医科大学基础医学院,南宁 530021

通信作者:李延仓,Email:1841648992@qq.com

【摘要】 目的 探讨人炎症蛋白与增生性瘢痕(HS)、瘢痕疙瘩之间的因果关系。 **方法** 该研究为基于双向双样本孟德尔随机化(MR)分析的研究。从全基因组关联分析数据库中获取人炎症蛋白、HS和瘢痕疙瘩的数据,采用逆方差加权(IVW)法评估 91 种炎症蛋白与 HS、瘢痕疙瘩之间的因果关系,即正向 MR 分析。针对前述关联,采用 Cochran Q 检验评估异质性,采用 MR-Egger 回归检验和 MR-PRESSO 离群值检验评估水平多效性,采用留一法分析结果的稳健性。采用 IVW 法评估增生性瘢痕、瘢痕疙瘩与前述正向 MR 分析筛选出的炎症蛋白之间是否存在反向因果关系。 **结果** CD6、白血病抑制因子(LIF)、肿瘤坏死因子配体超家族成员 12(TNFSF12)、程序性死亡配体 1(PD-L1)、白细胞介素-17C(IL-17C)、LIF 受体(LIFR)、骨保护蛋白(OPG)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)与 HS 之间均存在显著因果关系(*OR* 分别为 1.365、0.506、1.567、1.683、0.621、1.375、0.623、0.553,95%*CI* 分别为 1.100~1.693、0.289~0.887、1.081~2.273、1.090~2.599、0.408~0.947、1.025~1.845、0.402~0.966、0.315~0.971,*P*<0.05),其中 CD6、TNFSF12、PD-L1、LIFR 为 HS 的风险性因素,LIF、IL-17C、OPG、FGF23 为 HS 的保护性因素;CD5、IL-10 受体 α 亚基(IL-10RA)、IL-5、LIF、OPG 与瘢痕疙瘩之间均存在显著因果关系(*OR* 分别为 0.744、1.303、0.686、0.603、0.715,95%*CI* 分别为 0.573~0.965、1.024~1.660、0.472~0.996、

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250117-00025

收稿日期 2025-01-17

引用本文:王思思,肖逵,肖宏涛,等.人炎症蛋白与 HS 及瘢痕疙瘩之间因果关系的双向双样本 MR 分析[J].中华烧伤与创面修复杂志,2026,42(7):1-10. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250117-00025.

Wang Sisi,Xiao Kui,Xiao Hongtao,et al.Bidirectional two-sample MR analysis of causal relationships between human inflammatory proteins and HS and keloids[J].Chin J Burns Wounds,2026,42(7):1-10.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250117-00025.



0.431~0.842、0.553~0.924, $P < 0.05$), 其中 IL-10RA 为瘢痕疙瘩的风险性因素, CD5、IL-5、LIF、OPG 为瘢痕疙瘩的保护性因素。上述关联均不存在显著异质性或显著水平多效性 ($P > 0.05$), 结果的稳健性未受单个核苷酸多态性驱动。HS 与前述正向 MR 分析筛选出的 8 种炎症蛋白中的 TNFSF12、LIFR 之间均存在反向因果关系 (OR 分别为 0.972、0.968, 95% CI 分别为 0.949~0.997、0.942~0.994, $P < 0.05$), 瘢痕疙瘩与前述正向 MR 分析筛选出的 5 种炎症蛋白之间均不存在反向因果关系 ($P > 0.05$)。 **结论** CD6、TNFSF12、PD-L1、LIFR 可能增加 HS 患病风险, OPG、FGF23 可能降低 HS 患病风险; IL-10RA 可能增加瘢痕疙瘩患病风险, CD5、IL-5、LIF、OPG 可能降低瘢痕疙瘩患病风险。

【关键词】 瘢痕疙瘩; 孟德尔随机化分析; 增生性瘢痕; 炎症蛋白; 双向双样本分析

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (LHGJ20191002、LHGJ20220809); 郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目 (2025YLZDJH086); 国家临床重点专科建设项目 (豫卫医函〔2023〕70 号)

Bidirectional two-sample MR analysis of causal relationships between human inflammatory proteins and HS and keloids

Wang Sisi¹, Xiao Kui², Xiao Hongtao¹, Han Dawei¹, Zhang Jian¹, Wang Lei¹, Li Yancang¹

¹Department of Burns, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China; ²Basic Medical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Li Yancang, Email: 1841648992@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the causal relationships between human inflammatory proteins and hypertrophic scars (HS) and keloids. **Methods** This study was conducted based on bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. Data of human inflammatory proteins, HS, and keloids were acquired from genome-wide association study database. The inverse variance weighted (IVW) method was adopted to evaluate the causal relationships between 91 kinds of human inflammatory proteins and HS and keloids, i. e., forward MR analysis. For the above associations, Cochran's Q test was used to assess heterogeneity, MR-Egger regression and MR-PRESSO outlier tests were performed to evaluate horizontal pleiotropy, and the leave-one-out method was applied to analyze the robustness of the results. The IVW method was also used to evaluate whether there was a reverse causal relationship between HS, keloids and inflammatory proteins screened out by aforementioned forward MR analysis. **Results** CD6, leukemia inhibitory factor (LIF), tumor necrosis factor ligand superfamily member 12 (TNFSF12), programmed death-ligand 1 (PD-L1), interleukin-17C (IL-17C), LIF receptor (LIFR), osteoprotegerin (OPG), and fibroblast growth factor 23 (FGF23) had significant causal relationships with HS (with OR s of 1.365, 0.506, 1.567, 1.683, 0.621, 1.375, 0.623, and 0.553, respectively, 95% CI s of 1.100–1.693, 0.289–0.887, 1.081–2.273, 1.090–2.599, 0.408–0.947, 1.025–1.845, 0.402–0.966, and 0.315–0.971, respectively, $P < 0.05$). Among them, CD6, TNFSF12, PD-L1, and LIFR were risk factors for HS, while LIF, IL-17C, OPG, and FGF23 were protective factors for HS. CD5, IL-10 receptor subunit alpha (IL-10RA), IL-5, LIF, and OPG had significant causal relationships with keloids (with OR s of 0.744, 1.303, 0.686, 0.603, and 0.715, respectively, 95% CI s of 0.573–0.965, 1.024–1.660, 0.472–0.996, 0.431–0.842, and 0.553–0.924, respectively, $P < 0.05$). Among them, IL-10RA was a risk factor for keloids, whereas CD5, IL-5, LIF, and OPG were protective factors for keloids. No significant heterogeneity or horizontal pleiotropy was observed in the above associations ($P > 0.05$), and the robustness of the results was not driven by any single nucleotide polymorphism. Significant reverse causal relationships existed between HS and TNFSF12 and LIFR of the 8 inflammatory proteins screened out by aforementioned forward MR analysis (with OR s of 0.972 and 0.968, respectively, 95% CI s of 0.949–0.997 and 0.942–0.994, respectively, $P < 0.05$). No reverse causal relationship was found between keloids and the 5 inflammatory proteins screened out by aforementioned forward MR analysis ($P > 0.05$). **Conclusions** CD6, TNFSF12, PD-L1, and LIFR may increase the risk of HS, while OPG and FGF23 may decrease the risk of HS. IL-10RA may increase the risk of keloids, while CD5, IL-5, LIF, and OPG may decrease the risk of keloids.

【Key words】 Keloid; Mendelian randomization analysis; Hypertrophic scar; Inflammatory protein; Bidirectional two-sample analysis

Fund program: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Initiative Joint Construction Project (LHGJ20191002, LHGJ20220809); Zhengzhou City Guidance Program for Scientific and Technological Innovation in the Medical and Health Field (2025YLZDJH086); National Construction Program for Key Clinical Specialties (No. 2023-70)

增生性瘢痕和瘢痕疙瘩是由异常创面愈合引起的病理性瘢痕,核心特征为胶原纤维过度沉积与Fb异常增生^[1]。二者的差别主要在于预后,前者局限于创伤范围且可逐渐消退,后者呈侵袭性生长且难以自行消退^[2]。这类疾病虽不危及生命,但易导致毁容、疼痛、功能受限等问题,严重影响患者身心健康。

许多研究表明,炎症程度与瘢痕形成密切相关^[3]。炎症是宿主对感染或损伤的生理反应^[4],其贯穿于创面愈合全过程,在创面愈合的任何阶段,炎症细胞因子的失衡都可能导致瘢痕的异常形成^[5]。已有研究表明,IL-6、IL-8等多种炎症蛋白在人体瘢痕疙瘩组织中的表达显著升高^[6-7],即使在患者外周血中,IL-8的表达水平也比健康人高7倍^[8]。动物实验也证实,C-X-C基序趋化因子配体12、IL-17等炎症蛋白可促进瘢痕形成^[9-10]。

尽管已有诸多研究表明炎症蛋白与瘢痕形成之间存在显著相关性,但传统观察性研究易受混杂因素影响,难以精确揭示因果关系。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法利用遗传单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量来推断暴露因素与结局之间的因果关系^[11],减少混杂因素与反向因果偏倚,较传统研究具有独特优势^[12]。本研究采用MR方法,分析炎症蛋白与增生性瘢痕、瘢痕疙瘩之间的因果关系,以期在这2种病理性瘢痕的炎症调控机制提供新的见解。

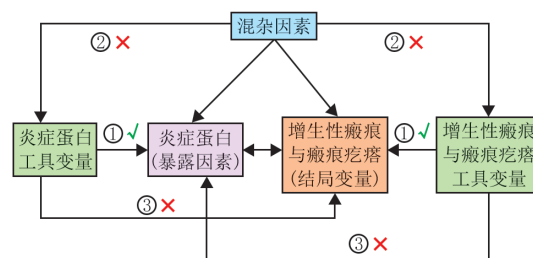
1 资料与方法

本基于双向双样本MR分析的研究中使用的所有数据都来自全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)数据库公开的数据集,因此不需要额外的伦理批准或知情同意。

1.1 研究设计

将炎症蛋白作为暴露因素,并将增生性瘢痕与瘢痕疙瘩作为结局,从GWAS数据库中筛选SNP并将其作为工具变量,进行正向双样本MR分析。有效的工具变量需满足以下3个MR分析的核心假设:(1)关联性假设,即假设工具变量与暴露因素之间存在稳固的强相关;(2)独立性假设,即假设工具变量独立于混杂因素;(3)排他性假设,即假设工具变量只能通过暴露因素对结局产生影响^[13]。此外,为消除反向因果关系带来的干扰,将暴露因素和结局

互换,进行反向双样本MR分析。上述分析的核心假设与分析流程见图1。



注:“✓”表示存在关联或有效路径,“✗”表示该路径不存在或已被排除;①表示关联性假设,即假设工具变量与暴露因素之间存在稳固的强相关;②表示独立性假设,即假设工具变量独立于混杂因素;③表示排他性假设,即假设工具变量只能通过暴露因素对结局产生影响

图1 人炎症蛋白与增生性瘢痕及瘢痕疙瘩之间因果关系的双向双样本孟德尔随机化分析的核心假设和分析流程图

Figure 1 Core hypotheses and analytical workflow of two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis for causal relationships between inflammatory proteins and hypertrophic scars and keloids

1.2 数据来源

增生性瘢痕数据来源于FinnGen联盟发布的编号为finn-b-L12_HYPETROPHICSCAR的表型终点^[11],研究对象均来自欧洲,包括766例增生性瘢痕患者和207 482名健康对照者,共16 380 443个SNP。瘢痕疙瘩数据集编号为ebi-a-GCST90018874,数据来源于一项发表于2021年的GWAS研究,研究对象包含481 912名欧洲人,其中瘢痕疙瘩患者668例、健康对照者481 244名,共24 197 210个SNP^[14]。炎症蛋白的数据来自一项GWAS研究,数据集编号为GCST90274758~GCST90274848^[4],该研究对来自欧洲的14 824名参与者使用Olink Target平台测量的91种炎症蛋白进行了全基因组蛋白质定量性状位点研究。

1.3 工具变量的选择

从GWAS数据库中提取相关工具变量,选取与炎症蛋白显著相关的SNP作为工具变量,以 $P < 1 \times 10^{-6}$ 作为显著性阈值进行SNP的筛选^[15]。另以10 000 kb为距离阈值,设定决定系数 $R^2 < 0.001$ 对SNP进行聚类,在每个连锁不平衡区域内仅保留与暴露因素关联最显著(P 值最小)的SNP^[16],以消除连锁不平衡的影响。

1.4 正向MR分析

将逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)法作为主要分析方法,用其分别评估炎症蛋白与HS、瘢痕疙瘩之间的因果关系。将加权中位数法、简单模式法、加权模式法和MR-Egger法作为补充分析方法,对IVW法分析的结果进行验证^[17]。若验证结果与IVW法分析结果一致,则可进一步增强结论的稳健性;若不一致,则以IVW法结果为准。使用Benjamini-Hochberg法对IVW法的 P 值进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正,以避免假阳性结果。若 $P_{IVW} < 0.05$ 且 $P_{FDR} < 0.05$,则认为炎症蛋白与结局之间存在显著因果关系;若 $P_{IVW} < 0.05$ 而 $P_{FDR} \geq 0.05$,则认为炎症蛋白与结局之间存在潜在因果关系;若 $P_{IVW} > 0.05$,则认为炎症蛋白与结局之间不存在因果关系^[18]。 $OR > 1$ 表示炎症蛋白与结局变量呈正相关,为结局变量的风险性因素; $OR < 1$ 表示炎症蛋白与结局变量呈负相关,为结局变量的保护性因素。

1.5 敏感性分析

使用Cochran Q检验、MR-Egger回归检验、MR-PRESSO离群值检验和留一法对存在显著或潜在因果关系的结果进行敏感性分析,以提高研究结果的可靠性和稳健性。(1)为评估工具变量的变化是否会导致不同的结果,采用Cochran Q检验对工具变量间的异质性进行评估, $P \geq 0.05$ 表示不存在显著异质性。(2)采用MR-Egger回归检验与MR-PRESSO离群值检验对水平多效性进行检验,当2种分析结果均显示 $P > 0.05$ 时,表明结果不存在显著水平多效性^[19]。(3)使用留一法评估总体结果是否由单个SNP决定,以验证结果的稳健性。 β 值均在0点同侧说明结果可靠,误差线均在0点同侧说明结果非常可靠。

1.6 反向MR分析

将增生性瘢痕、瘢痕疙瘩作为暴露因素,将1.4筛选出的与增生性瘢痕、瘢痕疙瘩存在因果关系的炎症蛋白作为结局,采用IVW法进行反向MR分析,以评估反向因果关系的可能性,并进行FDR校正。

1.7 统计学处理

使用R 4.1.2软件的TwoSampleMR包和MR-PRESSO包进行数据分析,效应值采用 OR 和95%CI表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 工具变量

在91种炎症蛋白与瘢痕疙瘩的MR分析中,共纳入1 692个与炎症蛋白显著相关的独立SNP作为工具变量($P < 1 \times 10^{-6}$);在91种炎症蛋白与增生性瘢痕的MR分析中,共筛选出1 323个与炎症蛋白显著相关的独立SNP作为工具变量($P < 1 \times 10^{-6}$)。

2.2 91种炎症蛋白与增生性瘢痕之间的因果关系

2.2.1 正向MR分析 采用 $P_{IVW} < 0.05$ 且 $P_{FDR} < 0.05$ 的标准,IVW法确定了8种与增生性瘢痕形成风险存在显著因果关系的炎症蛋白。其中,4种炎症蛋白为风险性因素,与增生性瘢痕形成风险呈显著正相关($P < 0.05$);4种炎症蛋白为保护性因素,与增生性瘢痕形成风险呈显著负相关($P < 0.05$)。见表1。

表1 逆方差加权法分析显示8种人炎症蛋白与增生性瘢痕之间存在显著因果关系

Table 1 Eight human inflammatory proteins showing significant causal relationships with hypertrophic scars in the inverse variance weighted analysis

炎症蛋白	SNP数(个)	OR	95%CI	P值
CD6	11	1.365	1.100~1.693	0.005
成纤维细胞生长因子23	10	0.553	0.315~0.971	0.039
白细胞介素-17C	13	0.621	0.408~0.947	0.027
白血病抑制因子	7	0.506	0.289~0.887	0.017
白血病抑制因子受体	11	1.375	1.025~1.845	0.034
骨保护蛋白	15	0.623	0.402~0.966	0.034
程序性死亡配体1	12	1.683	1.090~2.599	0.019
肿瘤坏死因子配体超家族成员12	18	1.567	1.081~2.273	0.018

注:SNP为单核苷酸多态性

经MR-Egger法、加权中位数法、简单模式法、加权模式法验证,上述8种炎症蛋白中仅CD6与增生性瘢痕之间存在潜在因果关系,其加权中位数法、加权模式法结果中 OR 分别为1.410、1.418,95%CI分别为1.097~1.812、1.125~1.787, P 值分别为0.007、0.014,仍需以IVW法结果为准。

2.2.2 敏感性分析 针对2.2.1中8种炎症蛋白的工具变量,Cochran Q检验显示均不存在显著异质性($P > 0.05$),MR-Egger回归检验和MR-PRESSO离群值检验显示均不存在显著水平多效性($P > 0.05$),见表2;留一法分析证实,结果的稳健性未受单个SNP驱动,见图2。

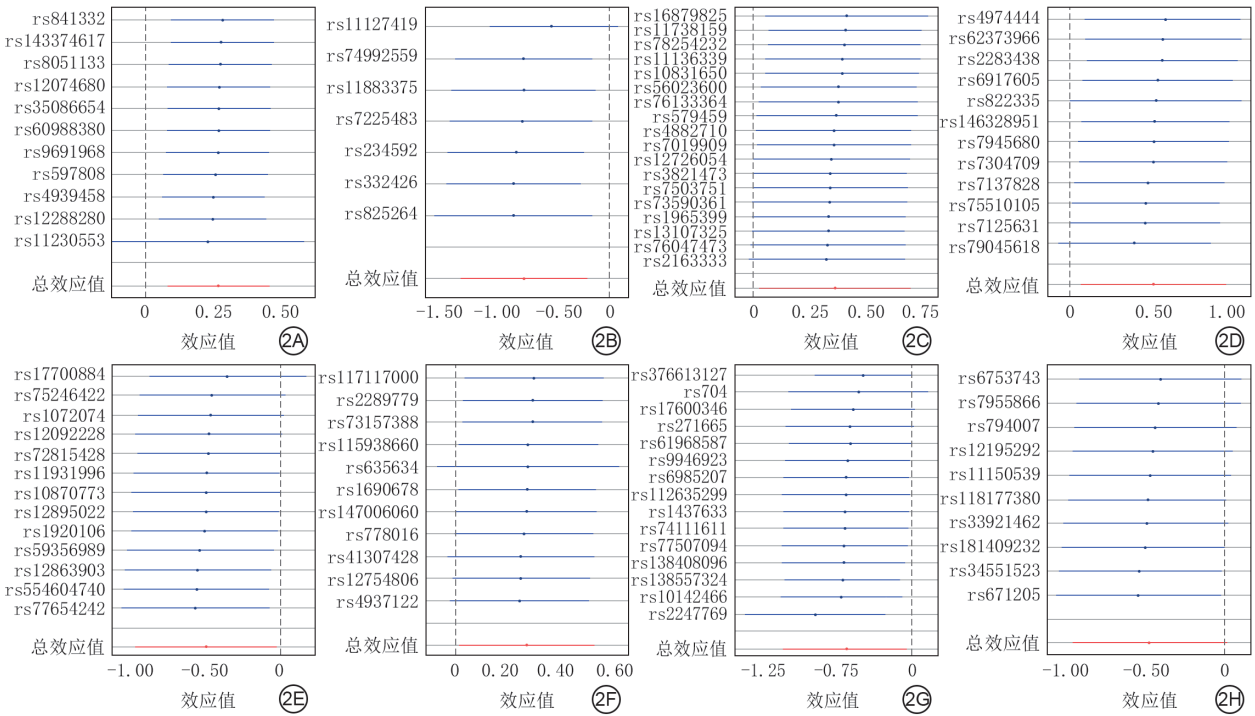
2.2.3 反向MR分析 采用 $P_{IVW} < 0.05$ 且 $P_{FDR} < 0.05$ 的标准,IVW法分析显示,增生性瘢痕与2.2.1中筛选出的8种炎症蛋白中的TNF配体超家

表 2 与增生性瘢痕之间存在显著因果关系的 8 种人炎症蛋白 SNP 的异质性和水平多效性分析结果

Table 2 Results of heterogeneity and horizontal pleiotropy analyses of SNPs associated with 8 human inflammatory proteins that have significant causal relationships with hypertrophic scars

炎症蛋白	SNP 数(个)	Cochran Q 检验		MR-Egger 回归检验		MR-PRESSO 离群值检验	
		Q 值	P 值	截距	P 值	RSSobs	P 值
CD6	11	6.990	0.726	-0.011	0.746	7.479	0.810
成纤维细胞生长因子 23	10	2.451	0.982	-0.026	0.699	3.072	0.987
白细胞介素-17C	13	5.230	0.950	-0.042	0.541	6.451	0.947
白血病抑制因子	7	5.573	0.473	-0.043	0.544	7.422	0.502
白血病抑制因子受体	11	3.849	0.954	0.015	0.728	4.246	0.978
骨保护蛋白	15	22.231	0.074	0.030	0.645	26.590	0.092
程序性死亡配体 1	12	7.124	0.789	-0.027	0.560	8.285	0.798
肿瘤坏死因子配体超家族成员 12	18	11.064	0.853	-0.025	0.592	12.030	0.868

注:SNP 为单核苷酸多态性,MR 为孟德尔随机化;Cochran Q 检验评估异质性,另 2 种检验评估水平多效性



注:SNP 为单核苷酸多态性

图 2 留一法分析的与 8 种人炎症蛋白存在显著因果关系的增生性瘢痕 SNP 的可靠性。2A.SNP 与 CD6 的因果关系;2B.SNP 与白血病抑制因子的因果关系;2C.SNP 与肿瘤坏死因子配体超家族成员 12 的因果关系;2D.SNP 与程序性死亡配体 1 的因果关系;2E.SNP 与白细胞介素-17C 的因果关系;2F.SNP 与白血病抑制因子受体的因果关系;2G.SNP 与骨保护蛋白的因果关系;2H.SNP 与成纤维细胞生长因子 23 的因果关系

Figure 2 The reliability of SNPs showing significant causal relationships between 8 human inflammatory proteins and hypertrophic scars assessed by the leave-one-out analysis

族成员 12 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 12, TNFSF12)、白血病抑制因子受体 (leukemia inhibitory factor receptor, LIFR) 之间均存在潜在反向因果关系 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 91 种炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间的因果关系

2.3.1 正向 MR 分析 采用 $P_{IVW} < 0.05$ 且 $P_{FDR} <$

0.05 的标准, IVW 法确定了 5 种与瘢痕疙瘩形成风险存在显著因果关系的炎症蛋白。其中, 1 种炎症蛋白为风险性因素, 与瘢痕疙瘩形成风险呈显著正相关 ($P < 0.05$); 4 种炎症蛋白为保护性因素, 与瘢痕疙瘩形成风险呈显著负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

经 MR-Egger 法、加权中位数法、简单模式法、加

表 3 增生性瘢痕与 8 种人炎症蛋白之间反向因果关系的逆方差加权法分析**Table 3** Inverse variance weighted analysis of reverse causal relationships between hypertrophic scars and 8 human inflammatory proteins

炎症蛋白	SNP 数(个)	OR	95%CI	P 值
CD6	13	0.989	0.965~1.014	0.391
成纤维细胞生长因子 23	13	0.995	0.970~1.021	0.713
白细胞介素-17C	13	0.998	0.971~1.026	0.892
白血抑制因子	13	0.983	0.949~1.017	0.327
白血抑制因子受体	13	0.968	0.942~0.994	0.016
骨保护蛋白	13	0.998	0.974~1.021	0.842
程序性死亡配体 1	13	1.013	0.982~1.044	0.419
肿瘤坏死因子配体超家族成员 12	13	0.972	0.949~0.997	0.026

注:SNP 为单核苷酸多态性

表 4 逆方差加权法分析得出 5 种人炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间存在显著因果关系**Table 4** Five human inflammatory proteins showing significant causal relationships with keloids in the inverse variance weighted analysis

炎症蛋白	SNP 数(个)	OR	95%CI	P 值
CD5	22	0.744	0.573~0.965	0.026
白细胞介素-10 受体 α 亚基	10	1.303	1.024~1.660	0.032
白细胞介素-5	11	0.686	0.472~0.996	0.048
白血抑制因子	12	0.603	0.431~0.842	0.003
骨保护蛋白	21	0.715	0.553~0.924	0.010

注:SNP 为单核苷酸多态性

权模式法验证,上述 5 种炎症蛋白中共有 3 种炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间存在潜在因果关系(P 值均 <0.05),见表 5,即仍需以 IVW 法结果为准。

2.3.2 敏感性分析 针对 2.3.1 中 5 种炎症蛋白的工具变量,Cochran Q 检验显示均不存在显著异质性($P>0.05$),MR-Egger 回归检验和 MR-PRESSO

表 5 补充双样本 MR 分析方法得出 3 种人炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间存在潜在因果关系**Table 5** Potential causal relationships between three inflammatory proteins and keloids identified by supplementary two-sample MR analysis methods

分析方法及炎症蛋白	SNP 数(个)	OR	95%CI	P 值
MR-Egger 法				
骨保护蛋白	21	0.537	0.311~0.927	0.038
加权中位数法				
CD5	22	0.679	0.467~0.986	0.042
白细胞介素-5	11	0.604	0.372~0.980	0.041
骨保护蛋白	21	0.688	0.502~0.944	0.020
简单模式法				
CD5	22	0.502	0.273~0.924	0.038
骨保护蛋白	21	0.546	0.326~0.917	0.033

注:MR 为孟德尔随机化,SNP 为单核苷酸多态性

离群值检验显示均不存在显著水平多效性($P>0.05$),见表 6;留一法分析证实,结果的稳健性未受单个 SNP 驱动,见图 3。

2.3.3 反向 MR 分析 采用 $P_{IVW}<0.05$ 且 $P_{FDR}<0.05$ 的标准,IVW 法分析显示,瘢痕疙瘩与 2.3.1 中筛选出的 5 种炎症蛋白之间均不存在反向因果关系($P>0.05$),见表 7。

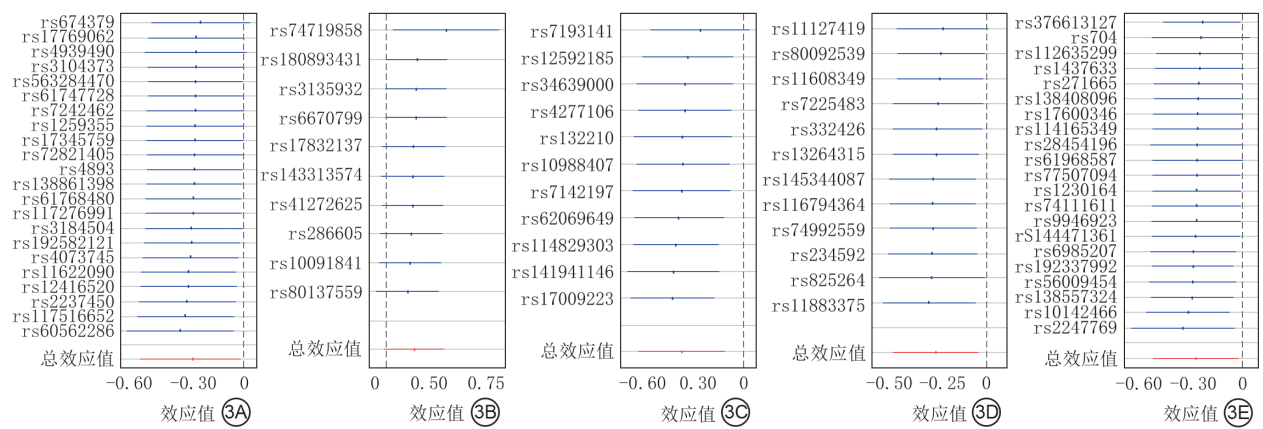
3 讨论

炎症反应是增生性瘢痕及瘢痕疙瘩形成中的一个关键因素^[3,20]。在正常创面愈合过程中,适度的炎症反应有助于清除细胞残骸并促进修复^[21];然而,当炎症反应过度或持续时,则可能导致过度的纤维化参与病理性瘢痕的形成^[5]。本研究通过 MR 分析方法,系统地探讨了多种炎症蛋白与增生性瘢痕和瘢痕疙瘩之间的因果关系。结果共识别出 8 种与增生性瘢痕存在显著因果关系的炎症蛋白,包括

表 6 与瘢痕疙瘩之间存在显著因果关系的 5 种人炎症蛋白 SNP 的异质性和水平多效性分析结果**Table 6** Results of heterogeneity and horizontal pleiotropy analyses of SNPs associated with 5 human inflammatory proteins that have significant causal relationships with keloids

炎症蛋白	SNP 数(个)	Cochran Q 检验		MR-Egger 回归检验		MR-PRESSO 离群值检验	
		Q 值	P 值	截距	P 值	RSSobs	P 值
CD5	22	15.487	0.798	0.018	0.626	16.842	0.826
白细胞介素-10 受体 α 亚基	10	8.551	0.480	0.044	0.185	14.737	0.469
白细胞介素-5	11	11.178	0.344	-0.017	0.713	13.570	0.363
白血抑制因子	12	6.504	0.838	-0.020	0.608	7.321	0.864
骨保护蛋白	21	24.469	0.223	0.038	0.260	26.167	0.305

注:SNP 为单核苷酸多态性,MR 为孟德尔随机化;Cochran Q 检验评估异质性,另 2 种检验评估水平多效性



注:SNP为单核苷酸多态性
图 3 留一法分析的与 5 种人炎症蛋白存在显著因果关系的瘢痕疙瘩 SNP 的可靠性。3A.SNP 与 CD5 的因果关系;3B.SNP 与白细胞介素-10 受体 α 亚基的因果关系;3C.SNP 与白细胞介素-5 的因果关系;3D.SNP 与白血病抑制因子的因果关系;3E.SNP 与骨保护蛋白的因果关系

Figure 3 The reliability of SNPs showing significant causal relationships between 5 human inflammatory proteins and keloids assessed by the leave-one-out analysis

表 7 瘢痕疙瘩与 5 种人炎症蛋白之间反向因果关系的逆方差加权法分析

Table 7 Inverse variance weighted analysis of reverse causal relationships between keloids and 5 human inflammatory proteins

炎症蛋白	SNP 数(个)	OR	95%CI	P 值
CD5	23	0.988	0.969~1.008	0.245
白细胞介素-10 受体 α 亚基	23	0.994	0.972~1.017	0.593
白细胞介素-5	23	1.016	0.993~1.039	0.171
白血病抑制因子	23	1.006	0.979~1.033	0.664
骨保护蛋白	23	0.995	0.975~1.015	0.638

注:SNP为单核苷酸多态性

CD6、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、TNFSF12、程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、IL-17C、LIFR、骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)和 FGF23, 其中 CD6、TNFSF12、PD-L1、LIFR 为增生性瘢痕的风险性因素,LIF、IL-17C、OPG、FGF23 为增生性瘢痕的保护性因素。且增生性瘢痕与 TNFSF12、LIFR 之间存在反向因果关系。此外,识别出 5 种与瘢痕疙瘩存在显著因果关系的炎症蛋白,包括 CD5、IL-10 受体 α 亚基(interleukin-10 receptor subunit alpha, IL-10RA)、IL-5、LIF 和 OPG,其中 IL-10RA 为瘢痕疙瘩的风险性因素,CD5、IL-5、LIF、OPG 为瘢痕疙瘩的保护性因素。这些蛋白在瘢痕形成过程中发挥着复杂的作用。

CD6 与 CD5 是由同源基因编码的淋巴细胞表面

共受体,由所有 T 细胞和某些 B 细胞亚群表达,参与淋巴细胞发育、激活、分化和存活^[22]。既往研究表明,CD6 参与多种自身免疫性疾病,包括多发性硬化、类风湿性关节炎、斑块状银屑病和银屑病关节炎的发生,与自身免疫性炎症的严重程度有关^[23]。而 CD5 是 T 细胞受体和 B 细胞受体信号转导的公认负调节因子,T 细胞或 B 细胞上 CD5 表达的增加可以减轻自身免疫性疾病^[24],CD5 阳性细胞还可以通过调节细胞因子如 IL-10 发挥抗炎作用^[25]。这与本研究中 CD6 为增生性瘢痕的风险性因素、CD5 为瘢痕疙瘩的保护性因素一致,提示 CD6 与 CD5 作为淋巴细胞活化的关键蛋白,可能通过调控淋巴细胞浸润及其细胞因子和趋化因子的释放,在增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的形成中发挥作用。

TNFSF12 与 PD-L1 均是重要的免疫调节蛋白,已在多种疾病中显示出促进炎症和纤维化的作用。TNFSF12 位于 17 号染色体 p13.1,属于 TNF 超家族,在正常组织中广泛分布^[26]。TNFSF12 通过结合受体 FGF 诱导型 14 激活下游信号通路,在多种疾病中表现出促炎作用^[27]。Matellan 等^[28]的研究表明,TNFSF12 可促进结肠炎症性 Fb 分化,并增强 Fb 与单核细胞的串扰,放大大局炎症反应。而增生性瘢痕组织中 FGF 诱导型 14 表达显著增加^[5],提示 TNFSF12/FGF 诱导型 14 通路可能通过类似机制促进瘢痕形成。PD-L1 作为免疫检查点分子,既往研究多聚焦于其在肿瘤免疫逃逸中的作用,而近年研究显示,PD-L1 在纤维化疾病中也发挥作用^[29]。Cai

等^[29]证实,PD-L1 可通过激活 TGF- β_1 /Smad 信号通路,促进瘢痕来源 Fb 的增殖、迁移及 ECM 沉积,这与本研究结果一致。此外,增生性瘢痕与 TNFSF12 之间的潜在反向因果关系提示,在增生性瘢痕形成过程中,局部炎症微环境可能进一步诱导 TNFSF12 表达升高,形成“炎症—TNFSF12—纤维化”的正反馈循环,导致增生性瘢痕进行性加重。

IL 家族蛋白 IL-17C、IL-5 分别为增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的保护性因素,其中,IL-5 可能通过调节 M2 型巨噬细胞分化发挥保护作用^[30]。IL-17C 通常被认为可加剧皮肤炎症相关疾病^[31],本研究结果与既往报道不同,提示了 IL-17C 的双重角色,可能存在尚未被完全揭示的细胞或分子机制参与其中。IL-10RA 是瘢痕疙瘩的危险因素,尽管 IL-10 通常被认为具有抗炎作用,但其受体亚基 IL-10RA 的异常表达可能改变下游信号转导方向,提示其可能通过调控 IL-10 信号通路削弱其抗炎作用,从而促进纤维化进程^[32]。LIF 作为 IL-6 家族细胞因子,在纤维化疾病中多表现为保护作用。Yu 等^[33]证实,LIF 可通过激活信号转导与转录激活因子 3 信号通路,上调微小 RNA-29c 的表达,进而抑制胶原蛋白合成,减轻肾纤维化,这一机制可能同样适用于增生性瘢痕与瘢痕疙瘩。而 LIFR 作为 LIF 的受体,本研究显示其为增生性瘢痕的风险性因素,反映了配体-受体信号网络的复杂性,其机制可能涉及通路的选择性激活、受体异构体调控及微环境特异性等。此外,本研究反向因果分析结果显示,增生性瘢痕与 LIFR 之间存在潜在反向因果关系,提示除了 LIFR 对增生性瘢痕发生存在调控作用,增生性瘢痕的发生发展亦可能反向影响 LIFR 的表达与信号功能,进一步提示了 LIFR 在增生性瘢痕中发挥危险效应的复杂性。

OPG 与 FGF23 均参与骨代谢的调控,本研究首次揭示二者在病理性瘢痕形成中发挥保护性作用。OPG 作为 TNF 受体超家族成员,其传统功能集中于骨代谢平衡。OPG 可通过竞争性结合核因子 κ B 受体活化因子配体,抑制破骨细胞活化与骨吸收,维持骨骼稳态^[34]。Mohamad 等^[35]在大鼠心肌纤维化模型中的研究表明,OPG 可刺激巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),而 MMP 可特异性降解胶原纤维等 ECM 成分;而在瘢痕组织中,MMP 与其抑制剂的失衡是胶原过度沉积的重要原因^[36],推测 OPG 可能通过上调瘢痕局部 MMP 表达,促进异常沉积胶原纤维的降解,从而抑

制瘢痕过度形成。FGF23 是一种主要由骨细胞分泌的内分泌激素,调节磷酸盐和维生素 D 水平,在骨骼矿化和健康中发挥重要作用^[37]。值得注意的是,既往研究已证实 FGF23 在纤维化进程中具有信号调控作用:在心房颤动模型中,FGF23 可通过调节蛋白激酶 B 通路,促进心房纤维化的发生发展^[38];在肾脏纤维化中,FGF23 可通过激活 TGF- β 信号通路,加速肾脏纤维化进展^[39]。而本研究结果表明 FGF23 对增生性瘢痕具有保护作用,与上述促纤维化效应形成对比,这种功能差异可能与组织特异性的信号转导环境密切相关。上述关于这 2 类骨代谢相关分子在皮肤瘢痕中的全新作用,为骨代谢与皮肤纤维化的跨系统调控提供了关键证据。

本研究结果与近期李涛等^[40]采用双样本 MR 与多样本 MR 分析炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间因果关系的研究结果具有良好可比性。李涛等仅聚焦瘢痕疙瘩单一结局,最终确定真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1、CD5 及 OPG 为瘢痕疙瘩的保护性因素,结果经多重敏感性分析验证,稳定性良好。本研究在瘢痕疙瘩的分析中,同样证实 CD5 与 OPG 为保护性因素,与该研究结论高度一致,进一步验证了 CD5 与 OPG 作为瘢痕疙瘩关键保护性炎症蛋白的可靠性与稳健性。与此同时,本研究纳入增生性瘢痕与瘢痕疙瘩 2 种表型,通过双向双样本 MR 设计,首次揭示了炎症蛋白在 2 种病理性瘢痕中的特异性差异,弥补了单一结局研究的不足。

总之,本研究通过 MR 方法揭示了炎症蛋白与增生性瘢痕、瘢痕疙瘩之间可能存在的因果关系。双向 MR 方法的实施减少了混杂因素的干扰和逆向因果关系对结果的影响,但仍存在一些局限性。首先,MR 分析依赖于遗传工具的选择,这可能导致某些潜在因果关系未被完全揭示,其本身的假设条件也可能存在偏倚。其次,本研究未采用传统 $F > 10$ 的标准进行工具变量筛选,主要原因是严格遵循该筛选标准会导致最终纳入的 SNP 数量过少,无法满足双向双样本 MR 分析的统计效能要求,难以精准验证暴露因素与结局变量间的因果关联,一定程度上可能对工具变量的有效性和分析结果的稳健性造成影响。此外,由于本研究中的数据来源于欧洲人群,因此其结果可能不完全适用于其他种族或人群。后续仍需通过开展体内外功能实验验证上述机制,未来可探索针对风险性因素的受体拮抗剂与中和抗体的治疗策略,开发基于保护性因素强化

的治疗方案,推动病理性瘢痕精准防治体系的构建。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王思思:研究设计、数据分析、文章撰写及修改;肖逵:数据分析、图表绘制;肖宏涛、韩大伟:研究设计、数据分析;张建、王磊:研究指导与文章修改;李延仓:研究设计、研究指导、文章修改和经费支持

参考文献

- [1] Li T, Zhang M, Li Y, et al. Twist-related protein 1 promotes transforming growth factor β receptor 1 in keloid fibroblasts via regulating the stability of myocyte enhancer factor 2A[J/OL]. Burns Trauma, 2024, 12: tkae024[2025-01-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39429644/>. DOI: 10.1093/burnst/tkae024.
- [2] 臧梦青.增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的诊治现状[J].中华医学杂志,2023,103(7):469-472.DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220627-01415.
- [3] 王洪涛,韩军涛,胡大海.炎症反应在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成中的作用及其机制研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(5):490-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200310-00143.
- [4] Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9):1540-1551. DOI: 10.1038/s41590-023-01588-w.
- [5] Wang ZC, Zhao WY, Cao Y, et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars[J]. Front Immunol, 2020, 11: 603187. DOI:10.3389/fimmu.2020.603187.
- [6] Zhao Y, Wei Q, Zeng R, et al. Natural killer cell dysfunction drives keloid pathogenesis[J]. Cell Rep, 2026, 45(4): 117129. DOI:10.1016/j.celrep.2026.117129.
- [7] Abdou AG, Maraee AH, Saif HF. Immunohistochemical evaluation of COX-1 and COX-2 expression in keloid and hypertrophic scar[J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(4): 311-317. DOI:10.1097/DAD.0b013e3182a27b83.
- [8] Tanaka R, Umeyama Y, Hagiwara H, et al. Keloid patients have higher peripheral blood endothelial progenitor cell counts and CD34+ cells with normal vasculogenic and angiogenic function that overexpress vascular endothelial growth factor and interleukin-8[J]. Int J Dermatol, 2019, 58(12): 1398-1405. DOI:10.1111/ijd.14575.
- [9] Nishiguchi MA, Spencer CA, Leung DH, et al. Aging suppresses skin-derived circulating SDF1 to promote full-thickness tissue regeneration[J]. Cell Rep, 2018, 24(13): 3383-3392. e5. DOI:10.1016/j.celrep.2018.08.054.
- [10] Zhang J, Qiao Q, Liu M, et al. IL-17 promotes scar formation by inducing macrophage infiltration[J]. Am J Pathol, 2018, 188(7):1693-1702. DOI:10.1016/j.ajpath.2018.04.005.
- [11] Xu M, Shao Q, Zhou Y, et al. Potential effects of specific gut microbiota on periodontal disease: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1322947. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1322947.
- [12] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. Eur Heart J, 2023, 44(47): 4913-4924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad736.
- [13] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. JAMA, 2017, 318(19):1925-1926. DOI:10.1001/jama.2017.17219.
- [14] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet, 2021, 53(10): 1415-1424. DOI: 10.1038/s41588-021-00931-x.
- [15] Long Y, Tang L, Zhou Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 66. DOI: 10.1186/s12916-023-02761-6.
- [16] Li W, Xu JW, Chai JL, et al. Complex causal association between genetically predicted 731 immunocyte phenotype and osteonecrosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Int J Surg, 2024, 110(6):3285-3293. DOI:10.1097/JS9.0000000000001327.
- [17] Wang Q, Sun Y, Zhou T, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide pathway contributes to the bidirectional relationship between intestinal inflammation and periodontitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1125463. DOI:10.3389/fcimb.2022.1125463.
- [18] 娄家祺,李吉良,崔胜勇,等.人肠道菌群特征和免疫细胞表型与HS之间因果关系的两步双样本中介MR分析[J].中华烧伤与创面修复杂志,2026,42(4):383-392. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20241226-00509.
- [19] 甘文军,王婧霁,何佳,等.人免疫细胞表型与瘢痕疙瘩之间因果关系的双样本孟德尔随机化分析[J].中华烧伤与创面修复杂志,2025,41(1):84-93. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231130-00219.
- [20] Hong YK, Chang YH, Lin YC, et al. Inflammation in wound healing and pathological scarring[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2023, 12(5):288-300. DOI:10.1089/wound.2021.0161.
- [21] Hassanshahi A, Moradzad M, Ghalamkari S, et al. Macrophage-mediated inflammation in skin wound healing [J]. Cells, 2022, 11(19):2953. DOI:10.3390/cells11192953.
- [22] Moreno-Manuel A, Jantus-Lewintre E, Simões I, et al. CD5 and CD6 as immunoregulatory biomarkers in non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(4):1074-1083. DOI:10.21037/tlcr-19-445.
- [23] Gurrea-Rubio M, Fox DA, Castresana JS. CD6 in human disease [J]. Cells, 2025, 14(4):272. DOI:10.3390/cells14040272.
- [24] Dalloul A. CD5: a safeguard against autoimmunity and a shield for cancer cells[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(4): 349-353. DOI:10.1016/j.autrev.2008.11.007.
- [25] Dong J, Zhang K, Hong J, et al. The multiple functions of CD5 in diseases related to immune disorders[J]. Ann Med, 2025, 57(1):2519682. DOI:10.1080/07853890.2025.2519682.
- [26] Chen J, She Y, Feng C, et al. TNFSF12 is associated with breast cancer prognosis and immune cell infiltration[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(8):4120-4133. DOI:10.62347/IDTK3218.
- [27] Son A, Oshio T, Kawamura YI, et al. TWEAK/Fn14 pathway promotes a T helper 2-type chronic colitis with fibrosis in mice[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(6): 1131-1142. DOI: 10.1038/mi.2013.10.
- [28] Matellan C, Kennedy C, Santiago-Vela MI, et al. The TNFSF12/TWEAK modulates colonic inflammatory fibroblast differentiation and promotes fibroblast-monocyte interactions[J]. J Immunol, 2024, 212(12): 1958-1970. DOI: 10.4049/jimmunol.2300762.
- [29] Cai Y, Xiao M, Li X, et al. BMS-202, a PD-1/PD-L1 inhibitor, decelerates the pro-fibrotic effects of fibroblasts derived

- from scar tissues via ERK and TGF β 1/Smad signaling pathways[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(10): e693. DOI: 10.1002/iid3.693.
- [30] Shen C, Wu N, Chen X, et al. Interleukin-5 alleviates cardiac remodelling via the STAT3 pathway in angiotensin II-infused mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(13): e18493. DOI: 10.1111/jcmm.18493.
- [31] Subudhi I, Konieczny P, Prystupa A, et al. Metabolic coordination between skin epithelium and type 17 immunity sustains chronic skin inflammation[J]. *Immunity*, 2024, 57(7): 1665-1680. e7. DOI: 10.1016/j. immunity. 2024. 04.022.
- [32] Shi J, Shi S, Xie W, et al. IL-10 alleviates lipopolysaccharide-induced skin scarring via IL-10R/STAT3 axis regulating TLR4/NF- κ B pathway in dermal fibroblasts [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1554-1567. DOI: 10.1111/jcmm.16250.
- [33] Yu Y, Wang Y, Niu Y, et al. Leukemia inhibitory factor attenuates renal fibrosis through Stat3-miR-29c[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(7): F595-603. DOI: 10.1152/ajprenal.00634.2014.
- [34] Hooshiar SH, Tobeiha M, Jafarnejad S. Soy isoflavones and bone health: focus on the RANKL/RANK/OPG pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8862278. DOI: 10.1155/2022/8862278.
- [35] Mohamad HE, Asker ME, Shaheen MA, et al. Secukinumab and black garlic downregulate OPG/RANK/RANKL axis and devitalize myocardial interstitial fibrosis induced by sunitinib in experimental rats[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 308. DOI: 10.3390/life13020308.
- [36] Kohlhauser M, Mayrhofer M, Kamolz LP, et al. An update on molecular mechanisms of scarring-a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11579. DOI: 10.3390/ijms252111579.
- [37] Chen G, Chen L, Li X, et al. FGF-based drug discovery: advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(5): 335-357. DOI: 10.1038/s41573-024-01125-w.
- [38] Dong Q, Li S, Wang W, et al. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19502-19510. DOI: 10.1002/jcp.28548.
- [39] Smith ER, Tan SJ, Holt SG, et al. FGF23 is synthesised locally by renal tubules and activates injury-primed fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3345. DOI: 10.1038/s41598-017-02709-w.
- [40] 李涛, 朱晨晨, 陈今源, 等. 人类炎症蛋白与瘢痕疙瘩之间因果关系的孟德尔随机化分析[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(2): 180-187. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20240526-00198.