

· 综述 ·

孟德尔随机化在葡萄膜炎研究中的进展及应用

胡镐申, 陈力迅*

南京医科大学附属南京医院眼科, 江苏 南京 210006

[摘要] 葡萄膜炎的疾病进程与免疫细胞亚群、维生素D水平、肠道菌群、炎症因子水平等多种因素相关。然而,传统的临床观察性研究在因果关系的推断上易受混杂因素干扰,难以明确因果关系。因此,有必要引入其他的因果推断方法,以验证这些潜在因素与疾病发生发展的真实关联。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为一种新兴的因果推断方法,近年来在葡萄膜炎病因学研究中得到广泛应用。该方法以遗传变异为工具变量,有效克服了传统观察性研究中存在的混杂偏倚与反向因果问题。在关于葡萄膜炎的研究中,MR分析亦在中介效应分析、多变量整合及药物靶点筛选方面展现出重要价值。

[关键词] 葡萄膜炎;孟德尔随机化;因果推断;单核苷酸多态性;中介效应

[中图分类号] R773

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)06-919-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN251223

Progress and application of Mendelian randomization in uveitis research

HU Gaoshen, CHEN Lixun*

Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

[Abstract] Clinical studies have indicated that the disease progression of uveitis may be associated with multiple factors, including immune cell subsets, vitamin D levels, gut microbiota, and inflammatory cytokines levels. However, traditional clinical observational studies are susceptible to confounding factors when inferring causality, making it difficult to establish definitive causal relationships. Therefore, it is necessary to introduce alternative causal inference methods to validate the true associations between these potential factors and the onset and progression of the disease. Mendelian randomization (MR), as an emerging causal inference approach, has been widely applied in recent years to investigate the etiology of uveitis. By using genetic variants as instrumental variables, this method effectively overcomes the confounding bias and reverse causation issues inherent in traditional observational studies. In the context of uveitis research, MR analysis has also demonstrated significant value in mediation analysis, multivariable integration, and drug target prioritization.

[Key words] uveitis; Mendelian randomization; causal inference; single nucleotide polymorphisms; mediating effect

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(06):919-926]

葡萄膜炎是虹膜、睫状体及脉络膜组织炎症的总称,病因复杂,与免疫、自身炎症、感染、环境等多因素相关^[1]。在我国,葡萄膜炎的患病率为14/10万~28/10万,其致盲人数占盲人总数的10%~15%^[2]。该病逐渐成为发展中国家及发达国家中视力丧失的主要原因^[3]。在探索葡萄膜炎的病因时,传统的

[基金项目] 南京市卫生科技发展专项资金资助项目(YKK23112)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lixunchen@hotmail.com(ORCID:0009-0007-7996-6615)

观察性研究探讨了多种不同风险因素与葡萄膜炎之间的关联,但由于流行病学研究在因果推断上存在的局限性,如混杂偏倚、反向因果等因素仍是传统观察性研究中的一个主要问题。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)作为目前流行病学研究中因果推断的金标准^[4],仍然存在着诸如医学伦理、经费、受试者依从性等制约影响。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析具有突破传统方法局限性、减少研究制约等特点,在近年来探索葡萄膜炎的病因中发挥重要作用。值得注意的是,

葡萄膜炎作为一种多因素参与的免疫性疾病,其病因复杂,单一的暴露-结局分析可能难以详细阐述疾病发生发展的因果关系。因此,目前研究逐渐引入中介MR和多变量MR,前者可用于探索暴露因素通过何种不同的中间通路影响疾病,后者则可在同一模型中控制多个相关暴露因素,从而减少单变量MR可能出现的混杂偏倚。这可以在一定程度上解决传统研究方法难以兼顾多种影响因素的限制。此外,葡萄膜炎相关遗传变异位于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域,该区域连锁不平衡复杂、多效性风险高,常导致工具变量通过非目标通路影响结局。而在MR分析中进行的水平多效性检验(如MR-Egger截距检验、加权中位数法等),可以确保排除他性假设的满足。相比传统的研究方法,MR分析在方法学和实际操作中都具有一定的优势。

1 MR分析

MR分析借用了经济学的统计技术^[5],其核心思想来源于遗传学“等位基因随机分配”原则,即父母的遗传变异在受精卵形成和受精过程中按照概率随机传递给后代,这一随机性在本质上类似前瞻性RCT中的随机分组。其中,遗传变异可以用作一种工具,将预设的风险因素和结果联系起来,并以比传统的流行病学方法更少的混杂和偏差来估计这种影响^[6]。例如,在使用MR分析免疫细胞在葡萄膜炎中的因果作用时,MR方法能够排除葡萄膜炎带来的炎症状态对免疫细胞刺激作用的潜在反馈影响,从而提供更为准确的因果推断。

MR分析基于3个假设:①遗传变异与暴露因素有关;②遗传变异与混杂因素无关;③遗传变异仅通过暴露因素影响结果^[7]。其中,第1个假设可以通过检查遗传变异与风险因素的关联强度来直接评估。第2和第3个假设不能得到直接证明,需要

进行判断和各种敏感性分析。

在传统的MR分析基础上,中介MR和多变量MR进一步拓展了方法学框架。中介MR用于探索暴露-结局关系中是否存在潜在中介变量,从而揭示作用通路的生物学机制。例如,可以明确某一免疫因子是否通过影响炎症细胞亚群而间接增加葡萄膜炎的风险。图1是双样本MR与中介MR的分析模型,展示了双样本MR直接检验遗传工具变量结局的因果效应过程(A),其中包含了正向的总效应c及逆向的总效应d;以及中介MR通过中介路径分解总效应为间接效应a、间接效应b与直接效应c'的中介效应模型(B)。多变量MR则利用两个或以上独立队列的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,分别获取暴露和结局的遗传关联效应,在避免样本重叠偏倚的同时,极大地拓宽了MR应用的范围。

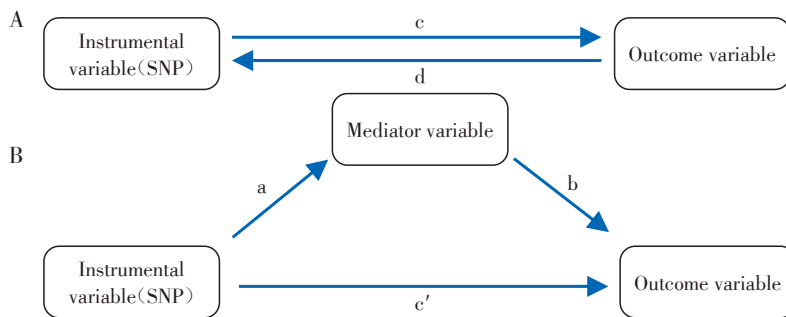
MR分析的优势还在于基因组关联研究的数据是公开的,这些数据提供了数百万遗传工具对数千种人类性状的影响。

同时,STROBE-MR指南对研究设计、数据来源、工具变量筛选、敏感性分析及结果报告提出了明确规范^[8]。尤其对于葡萄膜炎等具有多因素驱动机制的免疫性疾病而言,遵循STROBE-MR的规范不仅有助于增强研究结论的可信度,也为后续机制探索和临床转化提供更加可靠的因果证据基础。

2 MR分析在葡萄膜炎研究中的应用

2.1 葡萄膜炎的遗传学与多组学背景

葡萄膜炎与HLA密切相关。例如,急性前葡萄膜炎(acute anterior uveitis, AAU)、白塞氏病(Behcet disease, BD)、鸟枪弹样脉络膜视网膜炎(birdshot retina choroidopathy disease, BSCR)分别与HLA-B27、HLA-B51和HLA-A29密切相关^[9]。这些遗传标记被锚定为葡萄膜炎的易感基因。



A: Two-sample MR process. B: Intermediary MR process. a, b: indirect effects. c: positive total effects. c': Positive effects. d: Reverse total effects. SNP: single-nucleotided polymorphism.

图1 双样本MR与中介MR流程示意图

Figure 1 Schematic diagram of two-sample MR and mediation MR

基于GWAS的全基因组水平分析,Hou等^[10]发现SUMO4、MCP-1和CTLA4等多种基因与葡萄膜炎具有强相关性。

多组学研究揭示了葡萄膜炎不同的炎症通路。Azuaga等^[11]确定了银屑病相关的几种由细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-23/IL-17、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)]定义的免疫炎症途径,这些途径同样被证明与葡萄膜炎的发展有关,可能会成为新的治疗靶点。Xue等^[12]提出“肠-眼轴”的概念,探究靶向微生物对葡萄膜炎的影响。另外,脂质组学提示了葡萄膜炎相关炎症通路脂质代谢的交互作用。一项研究表明,DGAT1通过控制葡萄膜炎中的脂质过氧化来调节Th17的存活^[13],为葡萄膜炎的靶向治疗提供了新思路。

葡萄膜炎的相关结局数据可以来自不同的公开GWAS数据库,如IEU OpenGWAS、FinnGen、UK Biobank等。这些有利条件为多种方式MR分析葡萄膜炎提供了基础。

2.2 环境与免疫风险因素的因果关系

葡萄膜炎作为一种多因素参与的免疫介导性眼内炎症,其发病机制复杂,涉及环境因素、免疫状态、遗传易感与微生态平衡等多重交互。近年来,多项MR研究从不同层面验证了这些外源性与内源性因素的因果关联,为理解葡萄膜炎的病因学提供了新的视角。

在免疫细胞特征层面,Pu等^[14]对731个免疫细胞特征和葡萄膜炎的结局数据进行了MR分析,发现NK细胞及CD14⁺CD16⁺单核细胞与葡萄膜炎风险显著相关。Susarla等^[15]以数据库中375例诊断为非感染性葡萄膜炎和/或巩膜炎的生物样本计算了低25-羟基维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25-OHD)对葡萄膜炎/巩膜炎风险的因果效应估计值,发现遗传上减少的25-OHD与葡萄膜炎/巩膜炎风险增加密切相关。后续MR研究进一步证实,维生素D缺乏可增强Th1/Th17炎症通路并抑制IL-10等抗炎分子表达,从而降低眼部免疫微环境维持稳态的能力。这表明维生素D存在一定的预防性干预意义,但仍需通过临床试验明确其适宜剂量与适用人群。

近年来,肠道菌群与免疫调控的“肠-眼轴”机制逐渐成为研究热点,Mi等^[16]进行了7 738例个体的粪便样本和宿主基因型与AAU的MR分析,发现较高丰度*Lachnospiraceae noname*、*Erysipelotrichaceae*预测AAU的风险较低;相反,较高的拟杆菌、拟杆菌和普雷沃氏菌丰度预示着较高的AAU风险。

上述研究在免疫细胞、维生素D及肠道菌群等方向均提示了潜在的因果关联,但证据强度存在差异。其中,免疫细胞亚群与葡萄膜炎的关联已在多个队列中得到验证,证据较为一致;维生素D的因果作用人群异质性较为明显;肠道菌群相关研究目前以单一人群为主,需要进一步跨种族验证。在未来研究中,可以结合多组学数据与纵向队列,进一步评估这些因素的独立贡献与交互作用。

2.3 分子标志物与炎症因子

葡萄膜炎的发生与多种炎症介质密切相关,尤其是细胞因子、趋化因子及其下游信号通路的异常调控。MR方法为阐明这些分子的因果角色提供了有力工具。

既往研究已证实IL-17和维甲酸相关孤核受体(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)等细胞因子和葡萄膜炎的发生及发展显著相关^[17]。MR分析使得这种因果关系探索拥有更多可能。Kong等^[18]以91种细胞因子和553种代谢物作为暴露因素,通过MR分析共鉴定出5种物质与白塞综合征有因果关系,分别是细胞因子IL-12 β 亚基(IL-12B)和IL-33,代谢物甘露醇X-12728和双水杨基与双键的比值。循环炎症蛋白与虹膜睫状体炎之间的MR分析汇总了14 824份病例,发现高水平嗜酸趋化因子、成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)、TNF相关细胞凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和Neurotrophin-3与虹膜睫状体炎的较高风险相关^[19]。该研究不仅支持葡萄膜炎中促炎信号与神经营养调控相互交织的病理特征,也提示这些分子具备潜在的诊断和治疗靶点价值。值得注意的是,炎症因子并非独立单元,而是与代谢通路交织构成免疫-代谢网络。已有研究证实脂质代谢酶DGAT1可通过调控脂质过氧化水平维持Th17细胞存活,从而影响炎症持续性^[13]。这一发现与上述代谢物-细胞因子关联MR结果高度一致,提供了生物学可解释性。

需要注意的是,现有MR研究在炎症因子与葡萄膜炎之间识别了多个相关分子,但多数结论仅基于单一的数据来源。此外,不同研究在暴露界定(如细胞因子水平的测定方式)与结局表型上存在差异,可能影响结果的可比性。尽管如此,以上研究仍从MR分析角度为葡萄膜炎的检测提供了新的视角,为研究葡萄膜炎发病机制提供了重要依据。

2.4 中介与多变量MR的应用

在传统的单因素MR分析基础上,近年来方法

学的不断拓展为葡萄膜炎因果关系的研究提供了更强的解释力和更广阔的应用前景。中介MR能够在验证暴露与结局之间因果性的同时,进一步揭示中间机制。例如,Zhou等^[20]的MR分析探索了经由免疫细胞介导的葡萄膜炎与结直肠癌的关系,在鉴定出的21个与葡萄膜炎相关的免疫细胞相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)中,分析显示这些SNP的升高与结直肠癌风险概率的下降有关。

与此同时,葡萄膜炎作为一种多因素驱动的疾病,正是多变量MR方法的典型应用场景。Yao等^[21]对虹膜睫状体炎和6种不同的免疫疾病进行多变量MR分析,得出结果:强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、克罗恩病与虹膜睫状体炎风险增加之间存在显著关联。相反,因果分析显示格雷夫斯病可能与虹膜睫状体炎风险降低相关。这些结果提示多变量MR在厘清复杂因果网络中具有独特优势。

表1总结了MR研究支持的葡萄膜炎相关风险因素,便于从整体视角把握疾病的病因网络结构。通过引入多维度的因果推断框架,研究者不仅能够更精确地评估风险因素与疾病之间的关系,还能为后续的靶点筛选、跨疾病机制比较及临床转化应用提供更加坚实的理论支持。

3 MR分析在葡萄膜炎中的潜在临床应用价值

MR分析在发掘风险因素方面的优势可以用于早期筛查。Wang等^[22]的MR分析论证了在AS的发生中葡萄膜炎的相关风险显著增加。而另一项研究则聚焦于AS对急慢性虹膜睫状体炎不同亚型之间的风险关系,以揭示AS和IC之间错综复杂的关系^[23]。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与葡萄膜炎的相关研究中,Luo等^[24]的研究验证了IBD的不同亚型皆与葡萄膜炎的风险增高呈正相关。上述研究有助于在其他相关疾病发作的早期筛查出葡萄膜炎的风险,以便及早进行治疗。

MR分析同样在药物作用的研究中发挥作用。在BD的治疗中,普罗布考作为一种备受瞩目的降脂药物,在MR分析的研究中被证明其抑制ATP结合盒转运蛋白A1的作用途径有调节循环代谢产物水平的功效,并通过降低高密度脂蛋白水平来降低BD的风险^[25]。另外,一项MR分析研究验证了糖皮质激素的使用以及虹膜睫状体炎与患老年性白内障风险增加之间的关联,为老年性白内障的预防和管理提供了新的见解^[26]。

MR分析还能运用在制定公共卫生策略中。

Fang等^[27]的研究纳入了自2022年以来275例具有健康问题的个体,通过MR分析探索了发病率与他们体内25-OHD水平的关系,结果表明较高的25-OHD水平与非感染性葡萄膜炎和巩膜炎的风险降低有关,但会增加BD的风险。这在公共卫生对于维生素D的补充推荐中可以作为一个有力的证据。另外一项双样本MR研究显示,在东亚人群中,青光眼与葡萄膜炎的发生有着因果关系^[28],提示葡萄膜炎于作为青光眼的前期筛查指标。另一项MR分析囊括了中国队列共999例与BD相关的葡萄膜炎患者、1585例其他葡萄膜炎疾病患者和4417例对照受试者,以及日本队列共611例BD患者和737例对照参与者,通过计算BD的比值比,以及基于逆方差加权平均法得到的遗传决定的结核病易感性估计值,以揭示结核病暴露是BD的危险因素^[29]。这项研究提供了将传染性病原体与非感染性葡萄膜炎疾病风险联系起来的新证据,为传染病的公共预防赋予了更为重要的意义。

表2展示了MR分析应用于葡萄膜炎的整体框架,概括了从遗传工具变量筛选、核心MR分析方法的运用(包括单变量、中介、多变量及双向MR等),到机制解析与潜在临床应用价值的完整研究路径。

需要强调的是,MR分析所得到的因果证据主要提供遗传学层面的因果支持,为药物靶点、干预策略及新药研发提供一定的依据,目前尚不能等同于RCT证据。在临床转化中,MR结果应与临床前研究、临床试验等数据相互印证,进一步得出更具有真实性的结论。

4 局限性与挑战

4.1 遗传数据来源的代表性与人群异质性

MR分析在传统队列研究的基础上,为葡萄膜炎的相关研究提供了新的思路与视角。尽管如此,MR分析也面临着诸多挑战。由于人种以及生活环境的差异,在共同影响下性状的出现概率会不同,这就导致即使是共同的基因存在的概率也会不同^[30]。例如,UK Biobank的基因数据主要来自高加索人种,其结果在以东亚人种为主的地区无法直接使用,需要加以一系列适用性分析^[31]。随着更大规模东亚人群基因组计划与多祖源GWAS的完善,葡萄膜炎相关MR研究将摆脱目前对欧洲人群数据的高度依赖,使因果推断结果更适用于我国人群。

4.2 MR核心假设的挑战与工具变量有效性

MR分析基于的三大假设中,对于基于MR的第

表1 MR研究支持的葡萄膜炎相关研究方向

Table 1 Uveitis-related research directions supported by MR studies

Research level	Risk/Protection factors	MR causal direction	Major biological mechanisms (pathways of action)	Represents the conclusions of the study	Clinical translational enlightenment
Immune cells and the inflammatory axis	Levels of Th17, NK, CD14 ⁺ CD16 ⁺ monocytes increased	Increased risk of uveitis	Promotes pro-inflammatory cell infiltration and amplifies IL-17/TNF inflammatory circuits	Multi-cohort MR showed that enhanced immune cell activity was an independent risk factor	Immunosuppressive target enhancement direction: Th17/NK regulation
Vitamin D levels	25-OHD levels decrease	The risk of non-infectious uveitis and scleritis rises	Vitamin D deficiency→decreased IL-10→weakened anti-inflammatory capacity	MR supports but there are population differences and dosage differences	Individualized vitamin D supplementation is recommended rather than a uniform dose
Gut - ocular axis (Microbiota)	Changes in specific flora abundance (e.g., ratio rod rise, Lachnospiraceae decrease)	Imbalance of gut microflora→The risk of AAU rises	Intestinal mucosal immune signaling affects dendritic cells and systemic immune responses	The "gut-eye axis" is supported in MR	Potential development of probiotic/FMT combined immunotherapy strategies
Lipid metabolism pathways	Enhanced DGAT1 activity leads to an increase in Th17 survival	Persistent increase in chronic inflammation	Lipid peroxidation levels in control Th17 cell energy and survival	The lipid-Th17 immune-metabolic loop is supported by both experimental and MR methods	DGAT1 may be a novel metabolic-immune combined target
Systemic immunological comorbidities	Ankylosing spondylitis, Crohn's disease	Increased risk of iridocyclitis	Systemic inflammatory networks share immune drivers	Multivariate MR clearly independently related	It is suggested that high-risk groups should be followed up for ophthalmic screening
Drug/metabolic interventions	Probucol (lowers HDL)	Increased risk of Behcet's disease-associated uveitis	Regulates the immune-inflammatory state through metabolic pathways	MR support has the possibility of real intervention	Metabolic-immune drugs can be used as clues to new treatment strategies

一条假设,研究者需要寻找与暴露强相关的基因(SNP的 $P < 0.001$),然而,“强相关”这一条件本身就有理想化成分,具体操作中,相关基因通常只能解释3%~20%^[32],这导致了MR分析结果的可信度往往不如预期。在2022年的一项葡萄膜炎的研究中,在经过了相关的基因筛选后,无法得出青少年特发性关节炎相关葡萄膜炎与抑郁和焦虑的因果关系^[33]。当然,随着基因库的进一步扩充、算法的进步,这一问题极有可能得到有效解决。

4.3 水平多效性的影响与敏感性分析方法评估

水平多效性是指遗传工具变量除通过目标暴露影响结局外,还可能经由其他生物学路径直接影响结局,从而违背MR分析中的排他性假设,对因果推断构成干扰^[34-35]。尤其在葡萄膜炎这类多通路交互的疾病中,由于遗传变异具有广泛的免疫调节功能,水平多效性风险较高,可能显著影响效应估计的准确性。

为识别并校正此类偏倚,目前常采用MR-Egger回归和加权中位数法等敏感性分析方法。MR-Egger回归通过截距检验多效性,理论上可提供无偏估计,但对工具变量的数量与强度较为敏感,统计效能有限;加权中位数法虽在部分工具无效时更具稳健性,却依赖于有效工具变量占多数这一前提。这些方法在实际应用中仍面临一定局限,包括对工具变量质量的高度依赖、主要适用于定向多效性而对复杂多效性校正能力不足,以及结果易受人群遗传异质性的影响。

因此,在葡萄膜炎的MR研究中,建议结合多种敏感性分析方法进行交叉验证,并借助多变量MR、组织特异性表达数量性状位点(expression quantitative trait locus, eQTL)共定位等进阶模型,共同提升因果推断的稳健性。随着多组学数据的不断积累,未来对水平多效性的识别与控制能力有望进一步增强,从而为葡萄膜炎的病因机制解析提供更可靠的遗传学证据。

表2 葡萄膜炎的MR分析总体框架

Table 2 Overall framework for Mendelian randomization analysis of uveitis

Method type	Description/Example	Key findings/Applications	Biological mechanism/Clinical significance
Data sources & Instruments	GWAS databases: IEU OpenGWAS, FinnGen, UK Biobank; Selection criteria: $P < 0.001$, LD clumping	Instrumental variables primarily derived from European populations; population heterogeneity requires attention; future studies should incorporate East Asian data	Provides reliable genetic variants for MR analysis, ensuring validity and representativeness of instruments
Univariate/Two-sample MR: immune cells	Immune cell traits (e.g., NK cells, CD14 ⁺ CD16 ⁺ monocytes) → Uveitis risk	NK cells and CD14 ⁺ CD16 ⁺ monocytes positively associated with uveitis risk	Immune cell subsets involved in pro-inflammatory responses, amplifying IL-17/TNF inflammatory pathways; suggests immunosuppressive targets
Univariate/Two-sample MR: vitamin D	Vitamin D levels → Non-infectious uveitis/scleritis risk	Genetically predicted lower 25-OHD levels significantly increase uveitis risk; vitamin D deficiency enhances Th1/Th17 pathways	Supports individualized vitamin D supplementation strategies, though dosage and population differences require consideration
Mediation MR	Gut microbiota → Immune cells → Acute anterior uveitis (AAU)	Lachnospiraceae abundance negatively associated with AAU risk; bacteroides abundance positively associated; microbiota influences uveitis via immune cell regulation	Reveals “gut-eye axis” mechanism; provides rationale for probiotics or fecal microbiota transplantation combined with immunotherapy
Multivariable MR (MVMR)	Simultaneous inclusion of ankylosing spondylitis, Crohn’s disease etc. → Iridocyclitis risk	Ankylosing spondylitis and Crohn’s disease independently associated with increased iridocyclitis risk; Graves’ disease may be associated with reduced risk	Controls for inter-disease confounding, clarifies shared immune drivers; suggests ophthalmologic follow-up for high-risk populations
Bidirectional MR	Uveitis ⇌ Systemic immune diseases (e.g., psoriasis, inflammatory bowel disease)	Validates bidirectional causal relationships between uveitis and certain immune diseases; e.g., all subtypes of inflammatory bowel disease increase uveitis risk	Elucidates inter-disease interactions; provides evidence for comorbidity management
Drug-target MR: Probulcol	Probulcol → Metabolic pathways → Behçet’s disease-related uveitis risk	Probulcol reduces Behçet’s disease risk by inhibiting ABCA1 and lowering HDL levels	Suggests lipid-lowering drugs may exert therapeutic effects via metabolic-immune axis; offers clues for drug repurposing
Drug-target MR: glucocorticoids	Glucocorticoid use → Senile cataract risk (with iridocyclitis as mediator)	Both glucocorticoid use and iridocyclitis increase senile cataract risk	Informs clinical decision-making regarding ocular complications when prescribing glucocorticoids
Multi-omics integrated MR	Integration of genomics, metabolomics, and microbiomics data to construct causal networks	Identifies causal relationships between inflammatory cytokines (e.g., IL-12β, IL-33), metabolites (e.g., mannitol), and Behçet’s syndrome	Reveals immune-metabolic interaction networks; discovers novel biomarkers and therapeutic targets
Future directions	Network MR, colocalization analysis, cross-population validation, clinical translation	Moving from single causal chains to multi-dimensional causal network analysis; facilitating early screening, drug target prioritization, and personalized medicine	Enhances robustness and clinical utility of causal inference; guides precision medicine strategies

5 未来发展方向

MR分析在发展中可以整合不同的组学,进行

MR分析联合多组学分析。多变量MR也是MR的最新扩展,它使用与暴露相关的多个可能的遗传变异来估计每次暴露对单个结果的影响^[36]。而基于

网络MR分析方法的中介分析也是一个探索的方向,这一类的MR分析不局限于探究暴露因素与结局因素之间的单一因果关系,加入了因果推断过程中不同变量的影响,拓宽了MR分析的研究宽度。

随着MR分析的进展,MR分析的临床拓展性也将得到扩展。在眼科领域中,MR分析可以在确定疾病进展的潜在因素、药物应用验证等方面加以运用。在过往的葡萄膜炎治疗中,尤其是针对儿童和青少年患者,局部及全身的糖皮质激素、免疫抑制剂等常作为首选,而MR与药物靶点结合的研究可能会带来新的治疗思路^[37]。另外,使用MR分析可以扩大可行性试验以稳健地推断对临床终点的因果影响^[6]。

在葡萄膜炎的研究中,MR分析通过整合遗传数据,能够明确炎症反应中的因果关系,识别与免疫调控、细胞因子及代谢相关的关键因素。此外,多变量MR及网络MR方法可用于评估不同相关变量之间的中介效应,从而解析葡萄膜炎复杂的致病网络。进一步地,结合药物靶点MR分析,可探索现有免疫抑制剂或新型靶向药物对葡萄膜炎的治疗作用。

6 结束语

葡萄膜炎病因复杂,疾病的发生与多种因素相关,传统的研究方法常受到局限。MR分析作为近几年备受关注的因果关系探究方法,使用了遗传变异作为工具变量,在一定程度上避免了传统的RCT及观察性研究中的混杂因果及反向因果推断。同时,MR分析兼具对公共数据库的运用、成本较低、运用方面广等优势。在现阶段,MR分析仍然有一定的不足,使得研究者在选用工具变量以及具体分析方法时需要更加谨慎。MR分析并不会取代传统临床与基础研究,而是在二者之间搭建起可验证的因果推断桥梁。随着多变量MR、网络化MR及更多高水平MR分析的应用,并与传统的实验方法相结合,辅以共定位分析、多组学分析等多种分析方法,从而为葡萄膜炎的早期筛查、病因推断、相关影响因素、治疗思路等方面提供更多更新的视角及思路。而数据资源、统计方法及表型精度的持续提高,将使MR在葡萄膜炎领域从辅助推断工具发展为指导治疗策略和精准预后判断的重要依据。

利益冲突声明:

作者与本刊出版部均隶属南京医科大学,但无利益冲突。本文无其他任何利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors and the publishing department of this journal

are affiliated with Nanjing Medical University, but there is no conflict of interest. There are no other conflicts of interest herein.

作者贡献声明:

胡镐申负责相关文献的查阅、论文初稿的写作。陈力迅负责选题指导、论文审核和修改。

Author's Contributions:

HU Haoshen was responsible for reviewing relevant literature and writing the first draft of the paper. CHEN Lixun was responsible for topic selection and guidance, paper review and revision.

[参考文献]

- [1] 杨培增,杜利平. 中国葡萄膜炎的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 316-320
YANG P Z, DU L P. Research progress on uveitis in China [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019, 55 (4): 316-320
- [2] 郑曰忠,时冀川. 葡萄膜炎的流行病学[J]. 中国实用眼科杂志, 2008, 26(12): 1297-1301
ZHENG Y Z, SHI J C. Epidemiology of uveitis [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2008, 26 (12): 1297-1301
- [3] JOLTIKOV K A, LOBO-CHAN A M. Epidemiology and risk factors in non-infectious uveitis : a systematic review [J]. Front Med, 2021, 8: 695904
- [4] JONES D S, PODOLSKY S H. The history and fate of the gold standard[J]. Lancet, 2015, 385(9977): 1502-1503
- [5] BIRNEY E. Mendelian randomization [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(4): a041302
- [6] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(1): a040501
- [7] SEKULA P, DEL GRECO M F, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27 (11): 3253-3265
- [8] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE - MR statement [J]. JAMA, 2021, 326 (16) : 1614-1621
- [9] HUANG X F, BROWN M A. Progress in the genetics of uveitis [J]. Genes Immun, 2022, 23(2): 57-65
- [10] HOU S P, LI N, LIAO X Y, et al. Uveitis genetics [J]. Exp Eye Res, 2020, 190: 107853
- [11] AZUAGA A B, RAMÍREZ J, CAÑETE J D. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4901
- [12] XUE W, LI J J, ZOU Y L, et al. Microbiota and ocular dis-

- eases[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 759333
- [13] WANG T F, DUAN R P, LI Z H, et al. Lipid metabolism analysis reveals that DGAT1 regulates Th17 survival by controlling lipid peroxidation in uveitis [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(7): e184072
- [14] PU J P, ZHAO Z H, DUAN Y P, et al. Causal role of immune cells in uveitis: a Mendelian randomization study [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1445775
- [15] SUSARLA G, CHAN W L, LI A, et al. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on non-infectious uveitis and scleritis risk [J]. *Am J Ophthalmol*, 2022, 244: 11–18
- [16] MI Y Z, CHEN L, LIAO N, et al. Mendelian randomization analysis revealed a gut microbiota-eye axis in acute anterior uveitis [J]. *Eye (Lond)*, 2025, 39(8): 1562–1570
- [17] GUAN Y X, LI F Z, LI N, et al. Decoding Behcet's uveitis: an in-depth review of pathogenesis and therapeutic advances [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 133
- [18] KONG J Q, LIU X P, LI H S, et al. Exploring the causal relationship between inflammatory cytokines, metabolites, and Behcet's syndrome: Mendelian randomization [J]. *Cytokine*, 2025, 186: 156849
- [19] LIU H, LI F Z, WANG F Y, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins and iridocyclitis: an exploratory Mendelian randomization study [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2025, 14(2): 6
- [20] ZHOU L, ZHANG J W. Immune cells mediate the causal relationship between uveitis and colorectal cancer *via* Mendelian randomization analysis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25964
- [21] YAO Y, WANG Q, WEI W B. Association between iridocyclitis and immune-related disease: a 2-sample Mendelian randomization study [J]. *Medicine*, 2024, 103(48): e40663
- [22] WANG Y X, ZHANG C S, ZHANG Q, et al. Causal relationship between ankylosing spondylitis and ocular inflammatory diseases: a Mendelian randomization study [J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1372196
- [23] LI H, XU Y Y, GUO Q, et al. Ankylosing spondylitis: acute/subacute *vs.* chronic iridocyclitis—a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1295118
- [24] LUO L, TANG X W, XU J, et al. The causal effects of inflammatory bowel disease on its ocular manifestations: a Mendelian randomization study [J]. *PLoS One*, 2025, 20(3): e0316437
- [25] ZHANG H C, ZHANG Y J, XU Y B, et al. Mendelian randomization reveals probucol's preventive role in Behcet's disease *via* circulating metabolites [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 9722
- [26] WEN R, XI Y J, ZHANG R, et al. Prescription glucocorticoid medication and iridocyclitis are associated with an increased risk of senile cataract occurrence: a Mendelian randomization study [J]. *Aging*, 2024, 16(12): 10563–10578
- [27] FANG A P, ZHAO Y, YANG P, et al. Vitamin D and human health: evidence from Mendelian randomization studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(5): 467–490
- [28] SEO J H, LEE Y. Causal association between iritis or uveitis and glaucoma: a two-sample Mendelian randomisation study [J]. *Genes*, 2023, 14(3): 642
- [29] ZHONG Z Y, SU G N, ZHOU Q Y, et al. Tuberculosis exposure with risk of behçet disease among patients with uveitis [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(4): 415–422
- [30] 高雪, 王慧, 王彤. 孟德尔随机化中多效性偏倚校正方法简介 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3): 360–365
- GAO X, WANG H, Wang T. Introduction to multi-validity bias correction method in Mendelian randomization [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2019, 40(3): 360–365
- [31] 康玉婷, 李仕明. 孟德尔随机化及其在眼病研究中的应用进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(10): 791–795
- KANG Y T, LI S M. Progress of Mendelian randomization and its application in eye disease research [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2021, 57(10): 791–795
- [32] 王莉娜, Zhang Zuofeng. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 547–552
- WANG L N, ZHANG Z F. Application of Mendelian randomization method in causal inference [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2017, 38(4): 547–552
- [33] ZHANG J, HU S Q, LUO X, et al. Causal association of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis with depression and anxiety: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Int Ophthalmol*, 2023, 43(2): 589–596
- [34] WAGNER G P, ZHANG J Z. The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: the evolvability of complex organisms [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(3): 204–213
- [35] ZHANG X R, YUAN W C, XU J, et al. Application of Mendelian randomization in ocular diseases: a review [J]. *Hum Genomics*, 2024, 18(1): 66
- [36] SANDERSON E. Multivariable Mendelian randomization and mediation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a038984
- [37] CHANG M H, SHANTHA J G, FONDRIEST J J, et al. Uveitis in children and adolescents [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2021, 47(4): 619–641
- (收稿: 2025-11-08; 修回: 2026-03-12; 录用: 2026-03-17)
- (本文编辑: 戴玉娟)