

基于孟德尔随机化探讨抗体免疫反应 与溃疡性结肠炎的因果关联

曾译莹¹,李倪仁¹,邓丙英¹,谢 湃¹,区日泓¹,陈 磊²,刘 怡¹

(¹广东省中药制剂重点实验室,广东省中西医结合防治情志病基础研究卓越中心,南方医科大学中医药学院,广州 510515;²广东药科大学中药学院,广州 510006)

摘要 目的 使用两样本双向孟德尔随机化(TSMR)作为研究方法,探索46种表型(包括15种血清阳性病例对照表型和31种定量抗体测量表型)与溃疡性结肠炎(UC)的因果关系。方法 使用46种抗体血清数据,根据预设的阈值提取与46种抗体血清的相对丰度显著相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量。UC的汇总统计数据来自OPEN GWAS数据库($n=47\,745$)。采用MR-Egger回归、加权中位数法(WME)、逆方差加权法(IVW)、简单模式法(SM)、加权众数法(WM)估算抗体水平与UC之间的因果关系,其中以IVW法为主,根据效应指标优势比(OR)和95%置信区间(CI)评估结果。结合敏感性分析、异质性检验、基因多效性检验和异常值检验(MR-PRESSO)等方法来验证结果的稳定性和可靠性,并通过反向孟德尔随机化(MR)再次进行因果关联研究。结果 IVW结果显示,EB病毒EA-D抗体水平($OR=0.806,95\%CI=0.693\sim0.939,P<0.01$)、EB病毒EBNA-1抗体水平($OR=1.870,95\%CI=1.480\sim2.360,P<0.0001$)、抗多瘤病毒2 IgG血清阳性($OR=0.570,95\%CI=0.435\sim0.746,P<0.0001$)与UC有关,根据反向MR分析结果显示,UC对抗多瘤病毒2 IgG血清阳性存在因果影响,上述均未发现IVs存在基因多效性或显著异质性。结论 EB病毒EBNA-1抗体水平与UC的发生风险呈正相关;而EB病毒EA-D抗体水平、抗多瘤病毒2 IgG血清阳性与UC的发生风险呈负相关,即为UC的保护因素。

关键词 抗体水平;溃疡性结肠炎;孟德尔随机化;因果关联;EB病毒;风险预测

中图分类号 R 574.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1098-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.018

2025-04-24 接收

基金项目:广东省自然科学基金(编号:2023A1515011060);广东省中医药局科研项目(编号:20251247)

作者简介:曾译莹,女,硕士研究生;

刘 怡,女,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: liuyi099@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的一种^[1],其发病与免疫和抗体水平密切相关^[2],常伴随自身抗体免疫反应的发生。多数IBD患者需要接受长期抗炎及免疫抑制治疗,伴随与抗原暴露的风险不断增加^[3]。然而,UC的临床诊断缺乏特异

(being so restless that it is difficult to sit still) was 0.27. The centrality measures of PHQ2 were as follows: betweenness (Bet) = 2.648, closeness (Clo) = 1.785, strength (Str) = 1.439, and expected influence (Exp) = 1.439. **Conclusion** Node PHQ2 has the strongest correlation with GAD6, PHQ8, and GAD5, with an edge weight of 0.27. PHQ2 has a significant impact on other symptoms within the network, making it the core symptom of the network. It is more involved in symptom interactions and plays a role in predicting other symptoms. Targeting PHQ2 as an intervention point can help develop effective treatment strategies, providing new insights into the association between perinatal anxiety and depressive symptoms, as well as their clinical significance.

Key words pregnant women; anxiety; depression; comorbidity; network analysis

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82360669); Project of Key Laboratory of Population Health and Eugenics in Anhui Province (No. JKYS20231); "The 14th Five-Year Plan" Characteristic Discipline Project of Colleges and Universities in Xinjiang Uyghur Autonomous Region - Public Health and Preventive Medicine (No. 112 Xinjiao Han[2022]); Graduate Student Innovation Project of Xinjiang Medical University, School of Public Health (No. CXCYGW2025005)

Corresponding author Jiang Ting, E-mail:707579015@qq.com

性,临床症状如腹痛腹泻等不完全为该疾病所特有。越来越多证据表明,血清抗体水平和抗体反应阳性,成为自身免疫性疾病发展的危险因素。IBD 患者体内的 EB 病毒反应阳性并出现弥漫性 B 细胞淋巴瘤^[4]。一项关于 IBD 与病毒感染的关联研究指出,IBD 患者更容易感染如巨细胞病毒、SARS-CoV-2 冠状病毒、EB 病毒在内的感染原^[5]。探究与 UC 存在因果相关的特定血清学标志物将有助于明确 UC 疾病诊断、制定对应的诊疗方案和检测疾病的治疗效果及预后。本研究使用 46 种表型^[6],通过全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)汇总数据,进行两样本双向孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)(two-sample MR, TSMR)分析,以评估与 UC 存在因果关系的抗体免疫反应,找寻相关抗体标志物,为将来明确 UC 疾病诊断提供基础。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究采用 TSMR 的方法,以血清抗体水平作为暴露,UC 作为结局,探究抗体水平与 UC 间的因果关联,其中以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)方法为主,然后进行敏感性分析、异质性检验、基因多效性检验以及异常值检验(MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)等方法来验证结果的可靠性。

MR 分析需满足以下 3 个假设:① IVs 与暴露需有较强的关联(关联性假设);② IVs 不应通过混杂因素与结果相关(独立性假设);③ IVs 不能直接影响结局,而只能通过暴露(排他性假设)而影响结局。

1.2 病例资料 选取抗体水平相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)作为暴露的 IVs。根据 Butler-Laporte et al^[6]研究的 46 种抗体水平数据进行下载,并将数据进行转换。UC 的遗传数据来自 OPEN GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),访问该数据(GWAS ID: ieu-a-970),选取的样本包括 33 977 例健康欧洲参与者和 13 768 例患者,共有 156 116 个 SNPs。

1.3 工具变量的选择 46 种抗体水平,采用以下标准筛选 IVs:① 在基因位点范围内显著性阈值($P < 1.0 \times 10^{-8}$)的 SNPs 被选作潜在的 IVs;② 连锁不平衡阈值设置为 $r^2 < 0.001$;③ 聚集窗口大小设置为 10 000 kb,以确保纳入的 SNPs 之间相互独立。

最后,从结局变量中提取上述选定的 SNPs 数据。

为排除弱工具变量偏差对关联效应估计的影响,使用 F 值来检验工具变量的强度,计算公式如下: $F = \beta^2 / SE^2$, β 为效应值, SE 为标准误,若 $F > 10$,则认为没有显著的弱工具偏倚。

1.4 统计学处理 使用 R 4.3.2 软件中的 TwoSampleMR 软件包进行数据统计分析。本研究主要采用 IVW 进行分析,通过计算 OR 值和 95% CI,以评估抗体水平与 UC 发生风险的潜在因果关联,结合 MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median, WME)、简单模式法(simple mode, SM)、加权众数法(weighted mode, WM)作为 IVW 的补充方法。当 IVW 方法 $P < 0.05$,且 MR Egger 方法 $P > 0.05$,再结合 WME 和 WM 进行综合分析是否形成相对稳定的因果关联。

此外,分析 MR-Egger 截距项(egger-intercept)可识别水平多效性,若 egger-intercept 无限接近 0 或无统计学意义时,表明不存在基因多效性,即 $P_{\text{pleiotropy}} > 0.05$;本研究还采用了 MR-PRESSO 方法,该方法可以检测可能的异常值,并在剔除离群值($P < 0.05$)后重新进行因果分析。使用留一法(leave-one-out)进行敏感性分析,通过依次删除单个 SNP 计算剩余 SNPs 的合并效应值,以此判断每个 SNP 对因果关系的影响。为了测量异质性的程度,应用 Cochran Q 检验,IVW Q 统计量用于量化 IVs 的异质性,评估 IVs 之间是否存在潜在的异质性, $P < 0.05$ 提示存在显著异质性。

2 结果

2.1 工具变量 本研究共纳入 46 种抗体水平,根据标准筛选后得到与抗体水平相关的 SNPs。其中,均 F 值 > 10 ,消除了弱工具变量产生的偏倚。随后,将 UC 结局经过剔除不平衡等转化为暴露,准备后续反向 MR。

2.2 MR 分析 在严格筛选得到本研究相关的 SNP 后,采用 5 种 TSMR 检验方法进行 MR 分析(表 1)。正向的 IVW 结果显示,3 种血清抗体水平与 UC 存在因果关联,在 EB 病毒抗早期蛋白抗体(antibody against Epstein-Barr viral early antigen, EA-D)水平($OR = 0.806$, $95\% CI = 0.693 \sim 0.939$, $P < 0.01$),抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性($OR = 0.570$, $95\% CI = 0.435 \sim 0.746$, $P < 0.000 1$)与 UC 呈负相

关;另外,EB 病毒相关抗体抗核抗原抗体(antibody against Epstein-Barr viral nuclear antigen,EBNA-1)抗体水平($OR = 1.870$ 。95% $CI = 1.480 \sim 2.360$, $P < 0.0001$)与 UC 呈现正相关(图 1A ~ C)。EB 病毒 EBNA-1 抗体水平、抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性的 5 种方法的效应值方向一致,而 EB 病毒 EA-D 抗体水平虽然出现方向不一致,但主要考虑 IVW 方法。留一法分析显示,当逐个去除 SNP 时,剩余 SNPs 的合并效应与总效应之间无实质性差异(图 2A ~ C)。另外,Cochran Q 检验、Egger-intercept 检验结果 P 值均 >0.05 ,表明本研究的 IVs 没有显著的异质性,结果不受基因多效性的影响(表 2)。

2.3 反向 MR 分析 将 UC 作为暴露,46 个抗体水平做为结局,进行反向 MR 分析。结果显示,UC 与上述 1 个抗体水平具有显著因果关联,即 UC 与抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性呈负相关($OR = 0.866$,95% $CI = 0.799 \sim 0.939$, $P < 0.0001$),具有显著因

果关联($P < 0.05$)。见图 1D、图 2D。

3 讨论

本研究使用 GWAS 汇总数据,经过 TSMR 分析,发现 EB 病毒 EBNA-1 抗体水平与 UC 的发生风险呈正相关,而 EB 病毒 EA-D 抗体水平和抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性与 UC 的发生风险呈负相关。

作为一种慢性免疫介导的 IBD,UC 的发生发展与免疫系统和抗体水平密切相关^[7],其血清学标志物也常用于疾病严重程度的判定。EB 病毒又称为人类疱疹病毒 4 型(HHV4),是线性双链 DNA 病毒,EB 病毒通过唾液传播,最初潜伏在口或鼻腔尤其是扁桃体部位黏膜表面的上皮细胞内,并且其具有亲 B 细胞特性,而有研究表明 EB 病毒感染控制的缺乏可能会引起系统性红斑狼疮的发病^[8],并且 EB 病毒与越来越多的急性、慢性、恶性和自身免疫性疾病有关。已有研究者从抗体水平探讨 EB 病毒

表 1 与 UC 有因果关系的抗体水平对应的 5 种 TSMR 方法的效应值

Tab.1 Effect sizes of five TSMR methods corresponding to antibody levels with a causal relationship to ulcerative colitis

Exposure	Outcome	SNP	Method	β	OR	95% CI	P value
Epstein-Barr virus EA-D antibody levels	UC	4	MR Egger	0.246	1.280	0.650 - 2.520	0.551
			WME	-0.191	0.826	0.691 - 0.987	0.036
			IVW	-0.215	0.806	0.693 - 0.939	0.005
			SM	-0.181	0.835	0.660 - 1.060	0.230
			WM	-0.183	0.832	0.659 - 1.050	0.223
Epstein-Barr virus EBNA-1 antibody levels	UC	10	MR Egger	0.551	1.740	0.918 - 3.280	0.128
			WME	0.497	1.640	1.450 - 1.870	<0.0001
			IVW	0.624	1.870	1.480 - 2.360	<0.0001
			SM	0.733	2.080	1.550 - 2.790	<0.0001
			WM	0.504	1.660	1.450 - 1.890	<0.0001
Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity	UC	3	MR Egger	-0.101	0.904	0.379 - 2.160	0.857
			WME	-0.456	0.634	0.535 - 0.752	<0.0001
			IVW	-0.563	0.570	0.435 - 0.746	<0.0001
			SM	-0.458	0.633	0.513 - 0.781	0.051
			WM	-0.438	0.645	0.549 - 0.758	0.034
UC	Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity	7	MR Egger	-0.087	0.917	0.715 - 1.180	0.525
			WME	-0.124	0.884	0.790 - 0.988	0.029
			IVW	-0.144	0.866	0.799 - 0.939	<0.0001
			SM	-0.133	0.876	0.729 - 1.050	0.204
			WM	-0.111	0.895	0.751 - 1.070	0.261

表 2 UC 存在因果关系的抗体水平的质量控制结果

Tab.2 Quality control results of antibody levels with a causal relationship to ulcerative colitis

Exposure	Outcome	Heterogeneity test			Gene pleiotropy test	
		Method	Q value	P value	Egger-intercept	P value
Epstein-Barr virus EA-D antibody levels	UC	IVW	2.48	0.480	-0.046	0.304
Epstein-Barr virus EBNA-1 antibody levels		IVW	88.10	<0.0001	0.011	0.815
Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity		IVW	18.50	<0.0001	-0.091	0.472
UC	Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity	IVW	5.34	0.501	-0.029	0.652

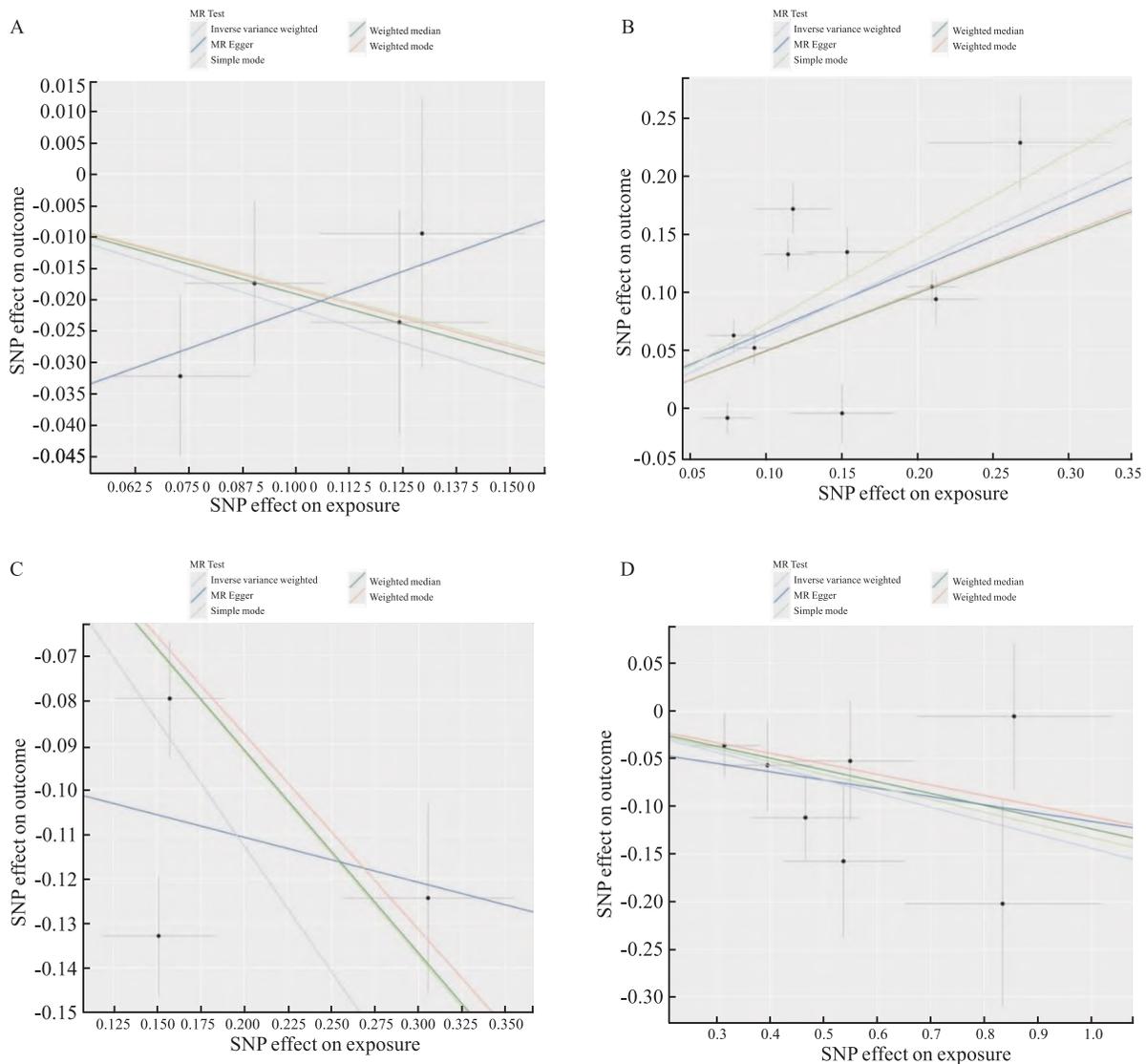


图1 与UC具有因果关系的抗体水平的5种MR模型散点图

Fig. 1 Scatter plots of five MR models for antibody levels with a causal relationship to ulcerative colitis

A: EBV EA-D antibody level; B: EBV EBNA-1 antibody level; C: Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity; D: Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity.

与疾病之间的联系,将其作为一种中介,即一种生物标志物,用以检测疾病并借此来发掘两者的因果关系^[9]。临床上根据EB病毒EA/IgA抗体对鼻咽癌具有高度特异性(100%)的特征,对其定量检测,以评估鼻咽癌的发病,现已成为一项较好的临床诊断辅助指标^[10]。同样,EB病毒具有在宿主体内建立终生潜伏期和在免疫低下者(包括UC患者)中重新激活的能力;在UC患者中,EB病毒特异性免疫功能受损更为明显^[11],可见EB病毒水平可能具有作为生物学标志物用于诊断该类疾病的潜力。

此外,随着免疫抑制剂的使用,IBD的治疗效果有了较为明显的转变,但随之相应的机会性感染风

险也在增加。专家共识意见曾有表明^[12],IBD患者在使用免疫抑制剂过程中出现活动性EB病毒感染,提示有发生淋巴增生性疾病的风险,这些并发症可能与固有免疫功能障碍和免疫调节治疗有关^[13]。在120例患者临床研究中发现,IBD患者EB病毒血清阳性率较高,但其对于疾病的严重性影响较小^[14],而EB病毒血清阳性率对IBD的影响却没有阐明。近年来有研究证明IBD患者存在潜伏性的EB病毒感染与疾病严重程度呈正相关^[15]。因此,目前对于EB病毒和炎症性肠病因果关系的研究,仍然存在巨大的空间。本研究通过MR发现EB病毒EA-D抗体水平和EB病毒EBNA-1抗体水平与

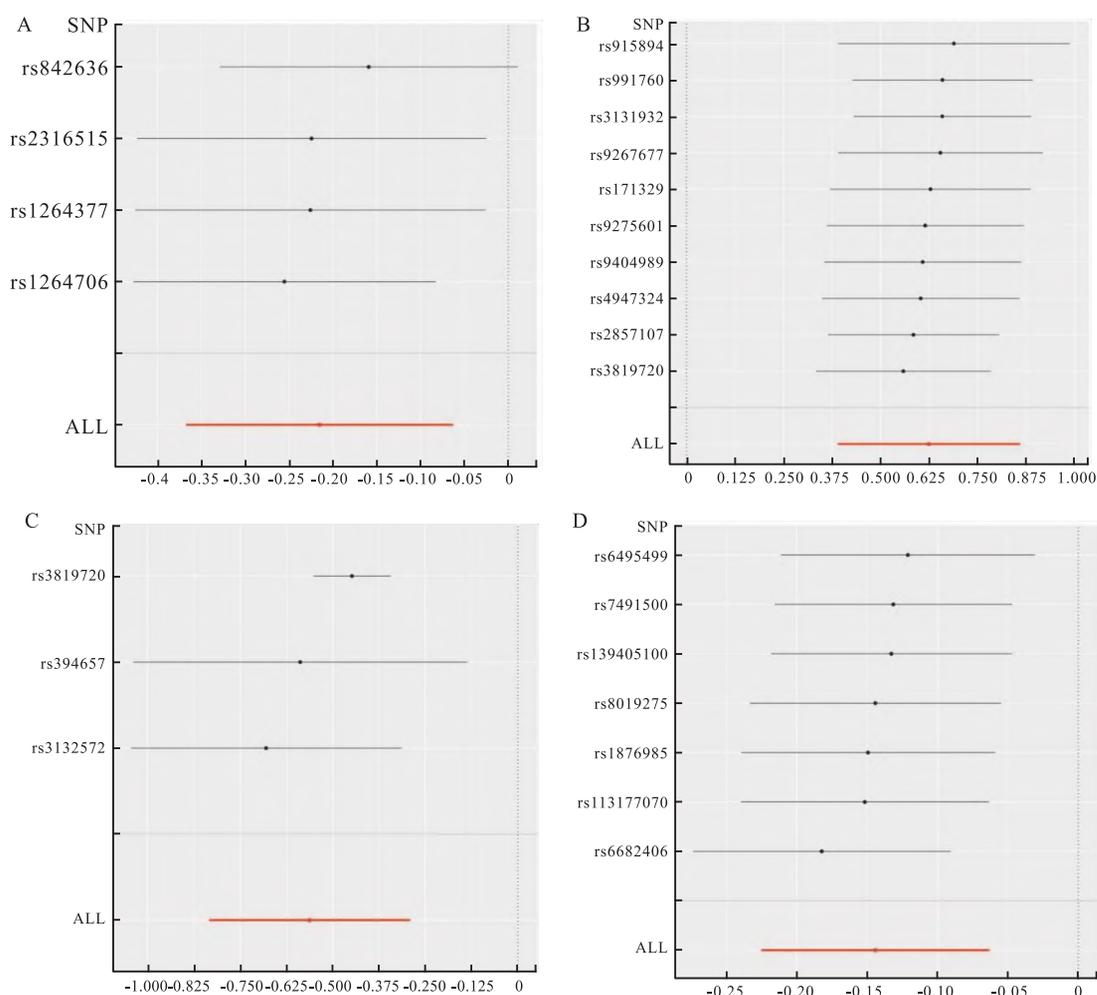


图2 与 UC 具有因果关系的抗体水平 leave-one-out 图

Fig. 2 Leave-one-out plot for antibody levels with a causal relationship to ulcerative colitis

A: Causal relationship between EBV EA-D antibody level and UC; B: Causal relationship between EBV EBNA-1 antibody level and UC; C: Causal relationship between anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity and UC; D: Causal relationship between UC and anti - polyomavirus 2 IgG seropositivity.

UC 存在因果关系,其中,EB 病毒 EA-D 抗体水平对于 UC 是保护因素,而 EB 病毒 EBNA-1 抗体水平却对 UC 是危险因素,两者不存在反向因果关系。可见,本研究结果仍然需要大量的临床数据支撑,但上述结果对于研究 EB 病毒与 UC 的因果关系提供研究基础,以及可以通过不同抗体水平为其分子生物学分析提供依据。

多瘤病毒 (polyomavirus) 是一种双链环状超螺旋病毒,常潜伏于哺乳动物和鸟类,其中已知有多种会感染人类,特别是在免疫功能低下的个体中,并且大多数这些病毒的感染呈现无明显症状。多瘤病毒的主要功能区之一,早期编码区域编码大肿瘤抗原 (T 抗原) 来阻止抑癌因子 p53 与 DNA 的相互作用,进而诱发肿瘤^[16]。目前最常见与人类相关的多瘤病毒为 JC 病毒和 BK 病毒。JC 多瘤病毒 (JCPyV)

于 1971 年在进行性多灶性白质脑病 (PML) 患者的脑组织中被发现,该病毒与胶质瘤和结直肠癌之间的存在相互联系^[17]。BK 多瘤病毒是一种条件致病菌,仅在免疫抑制的个体中致病,如肾移植受者,其可导致发病率显著增加^[18]。有研究在 IBD 患者肠道中得到了两例可能与疾病相关的病毒,其中就包括多瘤病毒;通过 PCR 进行初步流行病学研究,发现该病毒在克罗恩病组和 UC 组中的阳性率 (42.1%、44.4%) 远高于对照组 (3.2%)^[19]。可见,多瘤病毒可能对于肠道环境稳态存在一定不利影响。本研究通过 TSMR 发现了抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性与 UC 存在负相关,说明抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性对于 UC 是一种保护因素,这为后续研究多瘤病毒在 IBD 发生、发展以及癌变过程中的具体病理作用提供相关性思路。然而,其具体作为生物

标志物的确切证据样需要大量的临床实验加以佐证。

本研究的优势是利用 MR 的方法得出 UC 与传染性疾病相关的抗体水平之间的因果关系,可为后续研究提供候选的中介抗体,且本研究样本量为 33 977 例健康欧洲参与者和 13 768 例患者,可较大程度的说明上述两者之间的关联,避免混杂因素的影响;此外,在上述关联性分析过程中,未出现多效性和异质性,同时也说明数据具有一定的可靠性。然而,该研究使用的是欧洲人群的数据,研究结果与亚洲人群可能存在一定的差别,因此,后续可以在亚洲人群中进一步研究抗体免疫与 UC 的相关性。

综上,该研究运用 MR 分析获得 UC 与抗体水平之间的因果关系,发现 EB 病毒 EBNA-1 抗体水平作为危险因素,与 UC 的发生呈正相关;EB 病毒 EA-D 抗体水平和抗多瘤病毒 2 IgG 血清阳性则作为保护因素,与 UC 的发生呈负相关,即当该抗体水平增加时,可降低 UC 的发病风险,为 UC 的防治及诊断提供了新思路,同时也为后续以阐明相关抗体对 UC 的保护作用及机制奠定基础。

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571–84. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2.
- [2] Mitsialis V, Wall S, Liu P, et al. Single-cell analyses of colon and blood reveal distinct immune cell signatures of ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 591–608. e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.074.
- [3] Dai C, Huang Y H, Jiang M. Combination therapy in inflammatory bowel disease: current evidence and perspectives[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109545. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109545.
- [4] Nakada T, Arihiro S, Gunji T, et al. A rare case of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, in a patient with ulcerative colitis[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2023, 16(4): 543–9. doi: 10.1007/s12328-023-01811-z.
- [5] Hradsky O, Copova I, Zarubova K, et al. Seroprevalence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and polyomaviruses in children with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3399–407. doi: 10.1007/s10620-015-3764-z.
- [6] Butler-Laporte G, Kreuzer D, Nakanishi T, et al. Genetic determinants of antibody-mediated immune responses to infectious diseases agents: a genome-wide and HLA association study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(11): ofaa450. doi: 10.1093/ofid/ofaa450.
- [7] Aoyama Y, Inaba T, Takahashi S, et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody reflects disease activity and predicts the response to steroid therapy in ulcerative colitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 325. doi: 10.1186/s12876-021-01903-5.
- [8] Mori S, Kohyama M, Yasumizu Y, et al. Neoself-antigens are the primary target for autoreactive T cells in human lupus[J]. *Cell*, 2024, 187(21): 6071–87. e20. doi: 10.1016/j.cell.2024.08.025.
- [9] Bai Y, Xie T, Wang Z, et al. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004080. doi: 10.1136/jitc-2021-004080.
- [10] Ding B, Zhang Y, Wu Y, et al. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(10): e29960. doi: 10.1002/jmv.29960.
- [11] Ciccocioppo R, Mengoli C, Betti E, et al. Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus specific immunity in patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21(3): 379–88. doi: 10.1007/s10238-021-00702-2.
- [12] 杨红, 冉志华, 刘玉兰, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(4): 303–16. doi: 10.19538/j.nk2017040109.
- [12] Yang H, Ran Z H, Liu Y L, et al. Chinese evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2017, 37(4): 303–16. doi: 10.19538/j.nk2017040109.
- [13] Beaugerie L, Rahier J F, Kirchgessner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(6): 1324–35. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.009.
- [14] Kornitzer G, Rosenstein M, Turcotte M C, et al. Epstein-Barr virus seroprevalence and viral load at disease onset in children with inflammatory bowel disease[J]. *JGH Open*, 2022, 6(9): 625–9. doi: 10.1002/jgh3.12799.
- [15] Ghazi H F, Alubaidi G T, Fahad H M. Sero-prevalence of Epstein-Barr virus in Iraqi inflammatory bowel disease[J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(8 pt 2): 1979–84. doi: 10.36740/WLek202208207.
- [16] Kellogg C, Kouznetsova V L, Tsigelny I F. Interactions of large T-antigen (LT) protein of polyomaviruses with p53 unfold their cancerogenic potential[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 40(11): 5243–52. doi: 10.1080/07391102.2020.1869097.
- [17] Bononi I, Mazzoni E, Pietrobon S, et al. Serum IgG antibodies from healthy subjects up to 100 years old react to JC polyomavirus[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5513–22. doi: 10.1002/jcp.26457.
- [18] Nguyen N K, Devilder M C, Gautreau-Rolland L, et al. A cluster of broadly neutralizing IgG against BK polyomavirus in a repertoire

- dominated by IgM [J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(4): e202201567. doi: 10.26508/lsa.202201567.
- [19] 丁钰竹. 炎症性肠病患者与健康人群肠道病毒群落解析及比较[D]. 镇江: 江苏大学, 2023. doi: 10.27170/d.cnki.gjsuu.2023.001042.
- [19] Ding Y Z. Analysis and comparison of gut viral communities in patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2023. doi: 10.27170/d.cnki.gjsuu.2023.001042.

Explore the causal association between antibody immune response and ulcerative colitis based on Mendelian randomization

Zeng Yixuan¹, Li Niren¹, Deng Bingying¹, Xie Pai¹, Ou Rihong¹, Chen Lei², Liu Yi¹
 (¹*Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmaceuticals, Guangdong Basic Research Center of Excellence for Integrated Traditional and Western Medicine for Qingzhi Diseases, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515*; ²*School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

Abstract Objective To explore the causal relationship between 46 phenotypes (including 15 seropositive case-control phenotypes and 31 quantitative antibody-measurement phenotypes) and ulcerative colitis (UC) using two-sample bidirectional Mendelian randomization (TSMR). **Methods** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with the relative abundance of the 46 antibody sera were extracted as instrumental variables according to preset thresholds. Summary statistics for UC were obtained from the OPEN GWAS database ($n = 47\ 745$). MR-Egger regression, weighted median method (WME), inverse variance weighting (IVW), the simple mode method (SM), and weighted multiple method (WM) were used to estimate the causal relationship between antibody levels and UC, primarily using the IVW method. The results were assessed according to the effect indicator dominance ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Sensitivity analysis, heterogeneity test, gene pleiotropy test, and outlier test (MR-PRESSO) were combined to verify the stability and reliability of the results, and the causal association study was performed again using reverse Mendelian randomization (MR). **Results** IVW results showed that Epstein-Barr (EB) virus EA-D antibody levels ($OR = 0.806$, $95\% CI = 0.693 - 0.939$, $P < 0.01$), Epstein-Barr virus EBNA-1 antibody levels ($OR = 1.870$, $95\% CI = 1.480 - 2.360$, $P < 0.0001$), Anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity ($OR = 0.570$, $95\% CI = 0.435 - 0.746$, $P < 0.0001$) were associated with UC. The inverse MR analysis revealed a causal effect on anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity, and none of the above revealed genetic pleiotropy or significant heterogeneity of IVs. **Conclusion** EB virus EBNA-1 antibody levels are positively associated with the risk of UC, while EB virus EA-D antibody levels and anti-polyomavirus 2 IgG seropositivity are negatively associated with the risk of UC, indicating that they are protective factors for UC.

Key words antibody level; ulcerative colitis; Mendelian randomization; causal association; EB virus; risk prediction

Fund programs Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2023A1515011060); Scientific Research Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine (No. 20251247)

Corresponding author Liu Yi, E-mail: liuyi099@163.com