

程序性细胞死亡配体1与头颈癌风险的孟德尔随机化研究

尚宏悦 刘铁军 姚曼曼 路月亭 董博 宋炜晶 张纪傲

河北医科大学第四医院口腔科 石家庄 050000

[摘要] 目的 评估程序性细胞死亡配体1 (PD-L1) 与不同类型头颈癌风险之间的因果关系。方法 利用大规模遗传数据进行孟德尔随机化 (MR) 分析, 通过逆方差加权法 (IVW)、孟德尔随机化-艾格法 (MR-Egger)、简单模式法和加权中位数法等方法评估PD-L1与不同类型头颈癌风险之间的因果关系。同时采用MR-Egger和孟德尔随机化多效性残差和离群值 (MR-PRESSO) 来评估水平多效性, Cochran's Q检验来评估异质性, 留一法实验来评估敏感性。结果 遗传预测结果显示, PD-L1与头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) (OR=1.000 3, 95%CI: 1.000 0~1.000 6, $P=0.049$)、口腔及口咽癌 (OC&PC) (OR=1.000 3, 95%CI: 1.000 1~1.000 6, $P=0.018$) 存在因果关系。结论 本研究分析表明, PD-L1是HNSCC、OC&PC的危险因素。

[关键词] 孟德尔随机化; 程序性死亡配体1; 头颈癌; 风险

[中图分类号] R739.8 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026208



本文链接

OSID码

A Mendelian randomization study of programmed cell death ligand 1 with the risk of head and neck cancer

Shang Hongyue, Liu Tiejun, Yao Manman, Lu Yueting, Dong Bo, Song Weijing, Zhang Ji'ao

Dept. of Stomatology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Supported by: Central Government Guides Local Science And Technology Development Fund Projects (246Z7762G)

Correspondence: Liu Tiejun, Email: 47300561@hebm.edu.cn

[Abstract] **Objective** This study aimed to assess the causal relationship between programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and the risk of head and neck cancer. **Methods** Mendelian randomization (MR) was performed using large-scale genetic data to evaluate the causal relationship between PD-L1 and the risk of different types of head and neck cancers via inverse variance weighted (IVW), Mendelian randomization-Egger (MR-Egger), simple mode, and weighted median. Additionally, MR-Egger and Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier (MR-PRESSO) were used to analyze horizontal pleiotropy, Cochran's Q test was performed to examine heterogeneity, and leave-one-out experiment was conducted to measure sensitivity. **Results** The genetic prediction results revealed a causal relationship between PD-L1 and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) (OR=1.000 3, 95%CI: 1.000 0~1.000 6, $P=0.049$) and between PD-L1 and oral cavity and oropharyngeal cancer (OC&PC) (OR=1.000 3, 95%CI: 1.000 1~1.000 6, $P=0.018$). **Conclusion** PD-L1 may be a risk factor for the development of HNSCC and OC&PC.

[Key words] Mendelian randomization; programmed cell death ligand 1; head and neck cancer; risk

头颈部恶性肿瘤是全球七大常见恶性肿瘤之

一, 起源于喉、咽和口腔的黏膜组织, 其主要亚类包括口腔鳞状细胞癌、口咽鳞状细胞癌和喉鳞状细胞癌等。长期以来的证据表明, 头颈部癌症与多种因素有关, 如吸烟、长时间大量摄入酒精和感染人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 相关^[1]。对于头颈部恶性肿瘤的治疗常采取

[收稿日期] 2024-08-06; **[修回日期]** 2025-05-31

[基金项目] 中央引导地方科技发展资金项目 (246Z7762G)

[作者简介] 尚宏悦, 住院医师, 硕士, Email: 845884912@qq.com

[通信作者] 刘铁军, 主任医师, 硕士, Email: 47300561@hebm.edu.cn

多模式方法，早期的口腔癌（oral cavity cancer, OC）（仅通过手术治疗）或喉癌（laryngeal cancer, LC）（仅可通过手术或放射治疗），除此以外对于晚期患者还可应用化疗、放疗、联合治疗及免疫治疗等疗法。

程序性细胞死亡受体1（programmed cell death 1, PD-1）是一种免疫抑制受体，存在于抗原呈递细胞（antigen presenting cell, APC）、癌细胞表面^[2]。程序性细胞死亡配体1（programmed cell death ligand 1, PD-L1）作为PD-1的天然配体，主要表达于造血细胞，包括T细胞、B细胞、树突状细胞和巨噬细胞，可以在肿瘤细胞中表达逃避抗肿瘤反应^[3-4]。目前许多研究发现，PD-L1的表达水平可能与多种恶性肿瘤的预后有关，其作用机制和临床意义在不同类型的肿瘤中存在差异。在胃癌患者中，PD-L1高表达被认为是预后较差因素，PD-L1高表达比PD-L1低表达的胃癌患者生存期更短^[5]。然而在非小细胞肺癌患者中，较高水平的PD-L1表达被认为是预后的有利因素，并与肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte, TIL）的增加和延长患者总生存期有关^[6]。此外，还有研究^[7]表明，在骨肉瘤患者中，PD-1和PD-L1表达在肉瘤和正常组织之间没有显著差异，对患者的总体生存也没有明显影响。这些研究结果提示，PD-L1的表达水平在不同类型的肿瘤进展中可能具有不同的临床意义。关于PD-L1对头颈癌患者整体预后的影响也存在一些争议。Blažek等^[8]通过前瞻性研究证实，高水平的PD-L1提示免疫系统激活，PD-L1/PD-1高表达的头颈部鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma, HN-

SCC）患者往往有更好的生存结局和较低的复发率。相反，Schneider等^[9]报道了PD-L1的表达与HNSCC患者较差的临床预后相关。

孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是一种统计技术，利用遗传变异作为一个工具变量来识别和测量因果关系。这种方法假设遗传变异与暴露密切相关，但与混杂因素无关，并且遗传变异仅通过暴露因素对结果起作用^[10]。MR分析可以帮助研究人员在大量样本数据中估计遗传关联，避免由混淆和反向因果关系产生的偏差，已被广泛应用。在本研究中，为了探索PD-L1在不同类型头颈癌发生进展中的作用，应用广泛的全基因组关联研究（genome wide association study, GWAS）收集数据，采用MR的方法，研究PD-L1与不同类型头颈部癌症发生发展的关系。

1 材料和方法

1.1 数据来源

本研究GWAS数据来自综合流行病学单位（integrative epidemiology unit, IEU）数据库（<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>），暴露因素（PD-L1）的暴露ID为prot-a-431，与PD-L1相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）的数量为10 534 735个。同时，不同类型的头颈癌相关数据来自英国生物样本库（UK Biobank），包括HNSCC、口腔及口咽癌（oral and oropharyngeal cancer, OC&PC）、LC、OC、口咽癌（oropharyngeal cancer, OPC）。暴露和结局相关的数据详见表1。

表 1 GWAS数据信息

Tab 1 GWAS data information

因素	类型	GWAS ID	公布年份	数据来源	样本数量/例	SNP 数量/个	人群范围
暴露因素	PD-L1	prot-a-431	2018	GWAS-Catlog	3 301	4 010 534 735	欧洲人
结局因素	HNSCC	ieu-b-4912	2021	UK Biobank	病例组 1 106 对照组 372 016	409 655 080	欧洲人
	OC&PC	ieu-b-4962	2021	UK Biobank	病例组 839 对照组 372 016	409 185 233	欧洲人
	LC	ieu-b-4913	2021	UK Biobank	病例组 273 对照组 372 016	7 239 512	欧洲人
	OC	ieu-b-4961	2021	UK Biobank	病例组 357 对照组 372 016	7 723 107	欧洲人
	OPC	ieu-b-4968	2021	UK Biobank	病例组 494 对照组 372 016	8 283 869	欧洲人

1.2 筛选工具变量

为了有效地利用遗传变异作为工具变量，必须满足3个基本假设，包括相关性假设、独立假设和排他性假设。为了选择适用于本研究的SNP，设计了如下控制程序（图1）：第一，以 $P < 5 \times 10^{-5}$ 筛

选与暴露因素高度相关的SNP，并通过连锁不平衡系数（ r^2 ）=0.001、千碱基对（kilobase, kb）= 10 000消除连锁不平衡；第二，通过查阅文献寻找与暴露、结果相关的混杂因素包括血压、吸烟、饮酒、溃疡性结肠炎和教育水平等^[11-15]并将其从工

具变量中删除;第三,进行MR多效性残差的离群值(Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)测试,当全局性检验的 $P < 0.05$ 时被视为异常值并予以剔除^[16];最后,计算每个SNP的F统计量和可归因于遗传变异表型性状的方差比例(R^2)^[17], $F \geq 10$,SNP具有足够的有效性, $F < 10$,SNP将从MR分析中剔除^[18]。 R^2 和F的计算公式如下:

$$R^2 = 2 \times (1 - EAF) \times EAF \times \beta^2$$

$$F = [R^2 / (1 - R^2)] \times [(N - K - 1) / k]$$

其中N为统计研究中的总样本量,包括病例数和对照数; β :SNP对特定特征的遗传估计; K 为SNP数量;EAF为效应等位基因的频率。 R^2 :遗传变异对暴露变量方差的解释比例,用于评估工具变量的强度;F:反映工具变量的有效性,确保其对因果推断的可靠性。

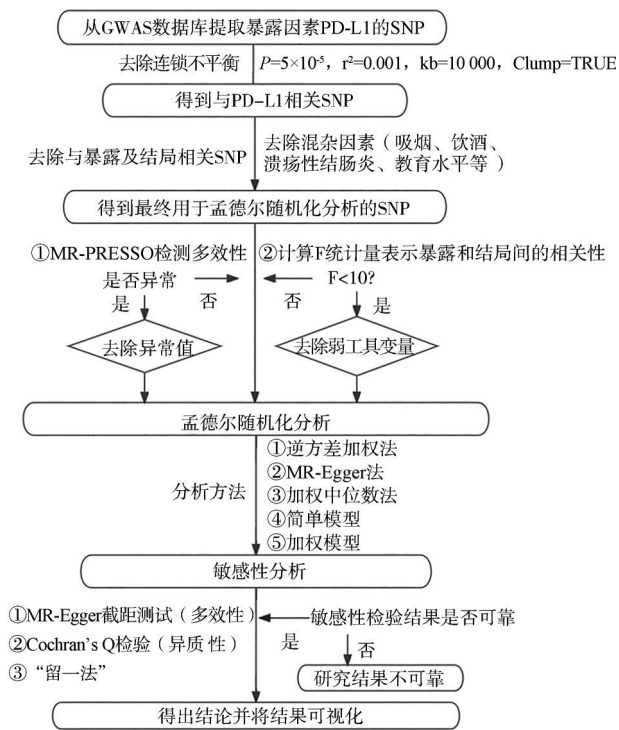


图1 筛选SNP的流程图

Fig 1 Flow chart for screening SNP

1.3 双向MR验证PD-L1与不同类型头颈癌的相关性

以PD-L1作为暴露因素,不同类型头颈癌作为结局因素进行正向MR分析;再以不同类型头颈癌作为暴露因素,PD-L1作为结局因素,进行反向MR分析;分析方法及结果评估标准如下。

使用TwoSampleMR软件包(版本0.5.7和R版

本4.3.1)的“harmonise_data”功能,协调暴露SNP和结局SNP,以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)为评估结果的主要方法^[19],若 $P < 0.05$,表明暴露因素和结果之间具有相关性,差异有统计学意义,进一步应用孟德尔随机化-艾格(MR-Egger)法检验水平多效性^[20],加权模式法对效应估计值加权平均^[21],简单模式法快速估计因果效应,加权中位数法得到可靠因果效应估计^[22]。

以比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)作为MR结果的评估指标。OR反映暴露与结局关联强度,指暴露因素发病或死亡概率与结局因素的比值,OR=1代表暴露与结局无关联;OR>1代表暴露增加结局风险;OR<1代表暴露降低结局风险。95%CI用于衡量OR估计值的精确性与可靠性。

1.4 敏感性分析及可视化

利用MR-Egger法的截距项“MR egger intercept”检验水平多效性,若 $P > 0.05$ 表示不存在水平多效性;使用Cochran’s Q测试检验异质性,当IVW法和MR-Egger法的 $P > 0.05$,表明结果不存在异质性^[23]。使用留一法(leave-one-out)敏感性分析,通过逐步去除每个SNP计算剩余SNP的联合效应,观察单个SNP的去除是否会显著改变结果,从而验证研究结果的稳定性和可靠性。

使用“TwoSampleMR”程辑包中的“funnel plot”函数绘制漏斗图,根据漏斗图对称性评估工具变量之间是否存在明显异质性,“TwoSampleMR”程辑包中的“leaveoneout_plot”函数绘制森林图,逐个剔除每个SNP后,评估单个SNP对效应估计值的影响。

1.5 排除公认危险因素对PD-L1的影响

研究表明,HPV、终身性伴侣的数量、吸烟量、每周酒精摄入量、体重指数等均为头颈癌的公认危险因素^[24-28],为了排除这些公认危险因素的对PD-L1影响,选取其作为暴露因素,以PD-L1为结局,通过1.2中的筛选流程和1.3中的评估标准进行MR,确保本研究中公认危险因素不会对PD-L1造成影响。

2 结果

2.1 PD-L1工具变量的筛选

通过1.2中的控制程序筛选,本研究最终分别保留了71、68、43、47、56个SNP,依次用于PD-L1

与HNSCC、OC&PC、LC、OC、OPC的MR分析。

2.2 双向MR分析结果

PD-L1与不同类型头颈癌正向MR分析的结果如表2, 反向MR分析结果如表3。MR正向分析的IVW结果表明: PD-L1与HNSCC、OC&PC之间存在因果关联 ($P < 0.05$)。反向MR分析结果并未发

现明显相关性 ($P > 0.05$)。

双向MR结果(表4、5)显示, PD-L1可能是HNSCC和OC&PC进展的不利因素(HNSCC: OR=1.0003, 95%CI: 1.000 0~1.000 6, $P=0.049$; OC&OPC: OR=1.000 3, 95%CI: 1.000 1~1.000 5, $P=0.017$)。

表 2 PD-L1与头颈癌的正向MR分析IVW结果

Tab 2 The outcomes of IVW by forward MR analysis between PD-L1 and head and neck cancer

SNP相关参数	HNSCC	OC&PC	LC	OC	OPC
SNP	71	67	43	47	56
效应估计值	0.000 3	0.000 3	3.31×10^{-5}	0.000 1	0.000 1
标准误	0.000 1	0.000 1	9.26×10^{-5}	9.84×10^{-5}	0.000 1
P值	0.049 2	0.017 7	0.721 1	0.135 0	0.259 7

表 3 PD-L1与头颈癌的反向MR分析IVW结果

Tab 3 The outcomes of IVW by reverse MR analysis between PD-L1 and head and neck cancer

SNP相关参数	HNSCC	OC&PC	LC	OC	OPC
SNP	96	94	53	62	85
效应估计值	3.865 2	1.644 9	-8.255 3	12.307 0	-7.652 2
标准误	4.698 8	5.455 8	14.090 4	10.100 2	7.318 9
P值	0.410 7	0.763 0	0.558 0	0.223 0	0.295 8

表 4 PD-L1对HNSCC的MR分析结果

Tab 4 The results of MR analysis for PD-L1 on HNSCC

MR方法	效应估计值	标准误	P值	OR	95%CI
IVW	0.000 3	0.000 1	0.049 2	1.000 3	1.000 0~1.000 6
MR-Egger	0.000 2	0.000 3	0.494 6	1.000 2	0.999 6~1.000 9
加权模式法	0.000 3	0.000 5	0.554 2	1.000 3	0.999 3~1.001 3
简单模式法	0.000 2	0.000 5	0.642 4	1.000 2	0.999 2~1.001 2
加权中位数法	0.000 3	0.000 2	0.164 8	1.000 3	0.999 9~1.000 7

表 5 PD-L1对OC&PC的MR分析结果

Tab 5 The results of MR analysis for PD-L1 on OC&PC

MR方法	效应估计值	标准误	P值	OR	95%CI
IVW	0.000 3	0.000 1	0.017 7	1.000 3	1.000 1~1.000 6
MR-Egger	0.000 3	0.000 3	0.342 6	1.000 3	0.999 7~1.001 0
加权模式法	2.98×10^{-5}	0.000 5	0.948 1	1.000 0	0.999 1~1.000 9
简单模式法	-4.13×10^{-5}	0.000 5	0.930 0	0.999 9	0.999 0~1.000 9
加权中位数法	0.0002	0.000 2	0.216 2	1.000 2	0.999 9~1.000 6

2.3 敏感性分析

正向敏感性分析结果如表6所示, 结果显示所有P值均大于0.05。森林图和漏斗图结果如图所示(图2~5)。

表 6 PD-L1与HNSCC、OC&PC间MR的敏感性分析

Tab 6 Sensitivity analysis between PD-L1 and HNSCC, OC&PC

结局因素	MR方法	异质性检验		多效性检验	
		Cochran's Q	P值	MR-Egger 截距	P值
HNSCC	IVW	68.83	0.52	8.43×10^{-6}	0.88
	MR-Egger	68.80	0.48		
OC&PC	IVW	68.43	0.39	-1.67×10^{-6}	0.98
	MR-Egger	68.43	0.36		

3 讨论

PD-L1也被称为CD274或B7-homog1, 在免疫

2.4 公认危险因素与PD-L1间的MR

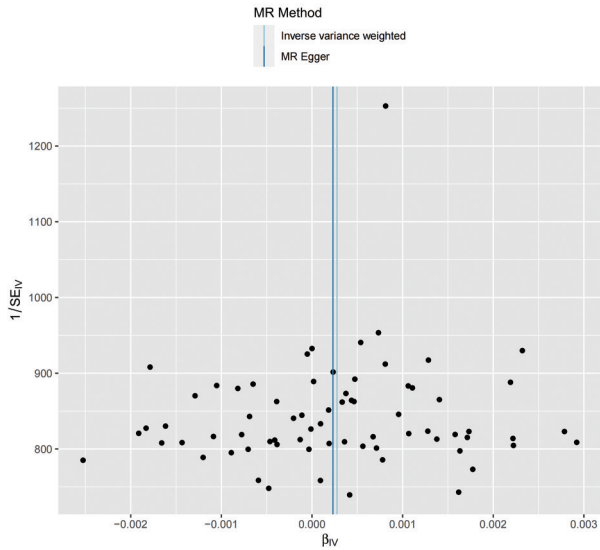
MR结果如表7所示, IVW方法P值均大于0.05, 证明公认危险因素与PD-L1间无明显相关性。

学的发生发展中起重要作用^[29], 随着近年来免疫学的不断发展, PD-L1已成为研究者关注的焦点。

SNP是指基因组DNA序列中单个核苷酸变异引起的DNA序列多态性, 相关研究表明, SNP可

改变PD-L1的表达、结构与功能,影响免疫治疗疗效与疾病进展。首先,特定SNP位点会影响PD-L1基因转录、信使RNA稳定性和翻译效率。

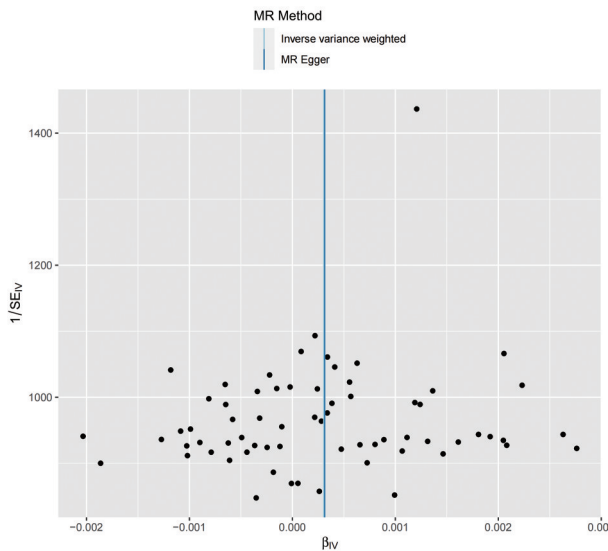
非小细胞型肺癌患者铂类化疗临床反应密切相关。



横轴表示PD-L1 (β_{IV}), 纵轴表示效应估计值 ($1/SE_{IV}$)。图中的每个点代表1个SNP, 蓝色直线表示估计的因果效应。

图 2 PD-L1与HNSCC异质性检验的漏斗图

Fig 2 Funnel plot for PD-L1 with the potential relationship with HNSCC

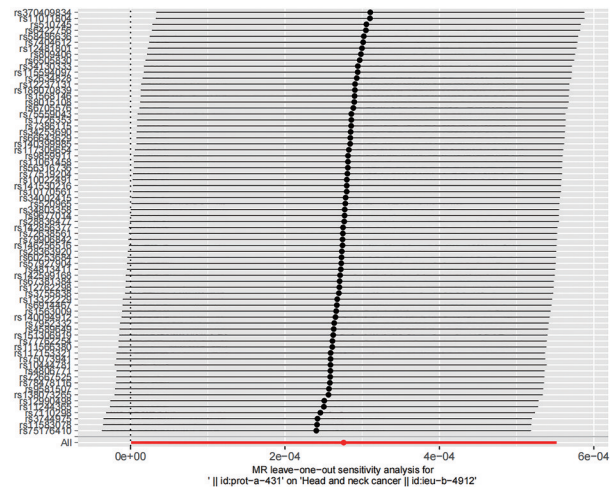


横轴表示PD-L1 (β_{IV}), 纵轴表示效应估计值 ($1/SE_{IV}$)。图中的每个点代表1个SNP, 蓝色直线表示估计的因果效应。

图 3 PD-L1与和OC&PC敏感性分析的漏斗图

Fig 3 Funnel plot for PD-L1 with the potential relationship with OC&PC

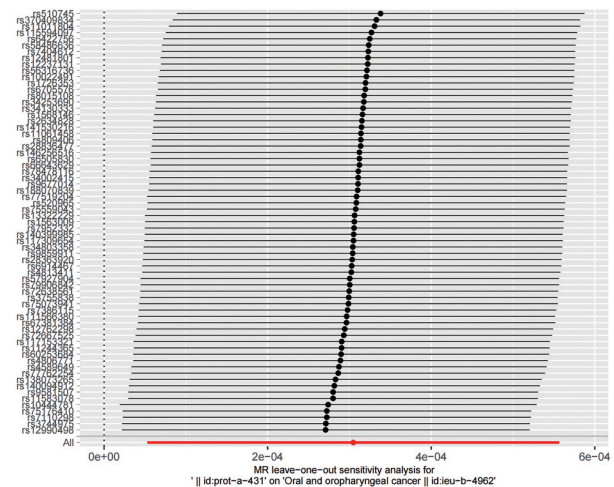
赵万等^[30]研究发现,在非小细胞肺癌患者中,rs4143815G等位基因通过影响微小核糖核酸(miRNA, miRNA)-570的结合下调PD-L1的转录、表达,减少PD-L1与PD-1的结合,这可能与晚期



黑点表示PD-L1中每个SNP产生的标准差(SD)增加时,对应的对数优势比(logOR);黑线水平线段为95%CI范围;红线表示所有SNP组合的因果估计。

图 4 PD-L1与HNSCC的留一法敏感性分析

Fig 4 MR leave-one-out sensitivity analysis between PD-L1 and HNSCC



黑点表示PD-L1中每个SNP产生的标准差(SD)增加时,对应的对数优势比(logOR);黑线水平线段为95%CI范围;红线表示所有SNP组合的因果估计。

图 5 PD-L1与OC&PC的留一法敏感性分析

Fig 5 MR leave-one-out sensitivity analysis between PD-L1 and OC&PC

rs10815225C等位基因可以阻碍特异性蛋白1 (specificityprotein1, SP1) 转录因子与PD-L1基因启动子的结合,使PD-L1的表达下降,可能影响患者的生存预后。同时,SNP可以与免疫治疗疗效相关联:携带特定SNP基因型患者,对免疫治疗反应不同。Xin等^[31]研究发现,ATG7 rs7625881、CD274 rs2297136和TLR4 rs1927911被确定为PD-/

PD-L1阻断反应的预测因子，增加了免疫检查点抑制剂治疗后肿瘤进展的风险。此外，PD-L1相关SNP可以作为临床预后的标志物。rs822336C和

rs822337A可以通过降低PD-L1的表达，导致三阴乳腺癌患者预后较差^[32]。

表 7 IVW 评估公认危险因素对 PD-L1 的影响

Tab 7 IVW evaluates the effect of recognized risk factors on PD-L1

暴露因素	结局(PD-L1)			
	GWAS ID	SNP 数量/个	P 值	OR (95%CI)
HPV	prot-c-2623_54_4	22	0.59	1.01 (0.96~1.07)
终身性伴侣的数量	ukb-b-4256	347	0.84	1.03 (0.77~1.37)
吸烟量	ieu-b-4877	390	0.70	1.03 (0.90~1.18)
每周酒精摄入量	ieu-b-73	255	0.80	1.04 (0.77~1.39)
体重指数	ieu-b-40	812	0.82	1.02 (0.88~1.17)

目前尚未明确PD-L1在癌症中的表达是否与较好或较差的预后有关，食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 作为一种也来源于鳞状上皮的恶性肿瘤，在一些研究^[33-34]中被发现，PD-L1高表达有利于ESCC患者预后。然而，在一些研究^[35-36]中也报道了PD-L1高表达是ESCC患者预后较差的原因。

对于PD-L1高表达不利于恶性肿瘤预后，其可能归因于PD-L1是肿瘤细胞逃避免疫系统监视的一种策略，它可以通过抑制肿瘤抗原特异性T细胞的活性来帮助肿瘤细胞逃避免疫攻击，其作用机制主要表现在以下几个方面：首先，PD-L1通常与其受体PD-1相互作用，抑制肿瘤抗原特异性T细胞的激活和作用，导致T细胞功能耗尽，无法有效识别和攻击肿瘤细胞^[4]；其次，PD-L1可以与CD80或CD86受体结合，诱导调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 的产生，肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是一个围绕在肿瘤组织周围的细胞、分子、细胞因子间相互作用的生态系统，Treg作为TME中重要的免疫抑制细胞，已被证明促进癌症的发展^[37]，同时长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和miRNA可以调控PD-1/PD-L1轴，通过干扰免疫信号通路来抑制T细胞活性，例如，lncRNA HOTTIP增加IL-6的表达，上调PD-L1，从而使卵巢癌细胞逃避免疫监视^[38]。Epstein-Barr病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 基因组编码的EBV核抗原2可以抑制肿瘤抑癌因子miR-34a的表达，从而上调PD-L1，促进免疫逃避^[39]。

相反，一些研究表明，PD-L1高表达与恶性肿瘤更好的预后相关，其具体依赖于肿瘤类型、TIL、免疫检查点等多种因素。一方面，PD-L1能

够与TIL相互作用发挥抗肿瘤作用，TIL是免疫细胞，主要由自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞组成。它的主要工作是识别和攻击肿瘤细胞，并释放细胞毒性化学物质来杀死肿瘤细胞，TIL识别肿瘤并分泌促炎细胞因子，参与上调TME中PD-L1的表达。在恶性黑色素瘤患者中，PD-L1在TIL中的表达与不同程度淋巴细胞浸润相关，PD-L1表达是黑色素瘤患者预后良好的独立预测因素^[40]，类似的结果包括乳腺癌和非小细胞肺癌^[6,41]。另一方面，高水平的PD-L1表达通常被认为是预测不同规模免疫治疗的潜在指标，在癌细胞表面显示出高水平PD-L1表达的情况下，抗PD-L1或抗PD-1免疫治疗可取得显著的疗效，这些抗体阻断了PD-L1和PD-1受体之间的相互作用，对T细胞的解除抑制，使T细胞能够攻击肿瘤细胞，这使得PD-L1高表达的患者往往更有可能从抗PD-L1或抗PD-1的免疫治疗中获益^[42]。

近年来，随着免疫学的不断发展，免疫治疗逐渐成为头颈癌的重要治疗手段，目前PD-1/PD-L1抑制剂已广泛应用于HNSCC的治疗，其作用方式包括PD-1/PD-L1抑制剂、PD-1/PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗，PD-1/PD-L1抑制剂和新辅助免疫治疗，PD-1/PD-L1抑制剂联合靶向治疗、PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂^[43]。上述所有的作用模式在临床试验中都取得了良好的效果。近年来，随着对免疫检查点PD-1/PD-L1的研究越来越多，人们对PD-1/PD-L1与肿瘤环境关系的认识也不断加深。本研究也再次证实了PD-L1在头颈部癌症的发展中起着潜在作用。未来需要探索更多优化的联合治疗方案，以扩大免疫治疗的受益人群，提高患者治疗效果和整体生存期。同时随着肿瘤免疫微环境、免疫逃逸机制的深入研究，可以开

发更多新型免疫治疗药物,如双特异性抗体、CAR-T细胞疗法等,进一步提高免疫治疗的疗效和安全性。

以下是关于本研究的几个优点,首先,本研究是首次通过MR的方法来验证免疫因子PD-L1与癌症之间潜在的因果关系,遵循3个主要的MR分析假设,减少潜在的混杂因素和反向因果关系的影响;其次,为了解释PD-L1的遗传多样性,纳入了迄今为止发现的最广泛的PD-L1相关SNP;同时,对头颈癌进行了详细的分类,研究结果有助于更全面地阐明PD-L1与这些癌症之间的因果关系。

然而,本研究仍存在一些局限性。首先,在5种算法中,仅有IVW计算方法 $P < 0.05$ 且最终结果显示OR值接近1,表明本研究结果可能不具有极其显著的意义;其次,MR是在假设暴露和结果之间是线性关系时得到的,因此如果PD-L1和癌症是非线性关系其结果可能不适用;同时,参与暴露和结果的研究人群都是欧洲血统,这意味着基于欧洲血统人群的结论不代表其他血统,所以明确研究结果是否适用于其他血统人群是很重要的;最后,PD-L1与头颈癌风险之间的因果关系只能通过该方法进行初步判断,两者都是潜在的,其生物学机制尚不完全清楚,因此,还需要加强基础与转化研究,为免疫治疗的发展提供更多的实验支持和理论依据

本研究通过MR方法证实了PD-L1与HNSCC、OC&PC之间存在因果关系,表明PD-L1可以影响部分头颈肿瘤的发生,未来希望进一步研究PD-L1与HNSCC、OC&PC发生间的基本机制,为临床治疗提供新的思路。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Mody MD, Rocco JW, Yom SS, et al. Head and neck cancer[J]. *Lancet*, 2021, 398(10318): 2289-2299.
- [2] Thakur N, Paik KY, Hwang G, et al. High expression of PD-L1 is associated with better survival in pancreatic/periampullary cancers and correlates with epithelial to mesenchymal transition[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4): 597.
- [3] Xiao M, Xie L, Cao G, et al. CD4+ T-cell epitope-

based heterologous prime-boost vaccination potentiates anti-tumor immunity and PD-1/PD-L1 immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004022.

- [4] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [5] Hassen G, Kasar A, Jain N, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) positivity and factors associated with poor prognosis in patients with gastric cancer: an umbrella meta-analysis[J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e23845.
- [6] Munari E, Marconi M, Querzoli G, et al. Impact of PD-L1 and PD-1 expression on the prognostic significance of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 680973.
- [7] Peng L, Fang H, Yang X, et al. Analysis of combination therapy of immune checkpoint inhibitors in osteosarcoma[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 847621.
- [8] Blažek T, Petráš M, Hurník P, et al. High PD-L1 expression on immune cells along with increased density of tumor-infiltrating lymphocytes predicts a favorable survival outcome for patients with loco-regionally advanced head and neck cancer: early results from a prospective study[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1346793.
- [9] Schneider S, Kadletz L, Wiebringhaus R, et al. PD-1 and PD-L1 expression in HNSCC primary cancer and related lymph node metastasis-impact on clinical outcome[J]. *Histopathology*, 2018, 73(4): 573-584.
- [10] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [11] Gormley M, Dudding T, Sanderson E, et al. A multivariable Mendelian randomization analysis investigating smoking and alcohol consumption in oral and oropharyngeal cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6071.
- [12] Chen G, Xie J, Liang T, et al. Inflammatory Bowel disease promote oral cancer and pharyngeal cancer: new evidence of Mendelian randomization[J]. *Acta Otolaryngol*, 2022, 142(2): 191-196.

- [13] Gui L, He X, Tang L, et al. Obesity and head and neck cancer risk: a Mendelian randomization study [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 200.
- [14] Gormley M, Dudding T, Thomas SJ, et al. Evaluating the effect of metabolic traits on oral and oropharyngeal cancer risk using Mendelian randomization [J]. *Elife*, 2023, 12: e82674.
- [15] Chen G, Xie J, Liu D, et al. Causal effects of education attainment on oral and oropharyngeal cancer: new evidence from a meta-analysis and Mendelian randomization study[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1132035.
- [16] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [17] Lin Y, Wang SJ, Fan ZP, et al. A causal analysis of the relationship between exposure to sunlight and colorectal cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(18): e37991.
- [18] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003288.
- [19] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552.
- [20] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [21] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [22] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [23] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [24] Racovitan V, Goodman E, Cheung WY, et al. Human papillomavirus (HPV) related oropharyngeal cancers in Canada: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2486768.
- [25] Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population[J]. *Oral Dis*, 2012, 18(5): 430-441.
- [26] Vu H, Shin YJ, Kong MS, et al. Smoking and drinking adjusted association between head and neck cancers and oral health status related to periodontitis: a meta-analysis[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(15): e98.
- [27] Auguste A, Joachim C, Deloumeaux J, et al. Head and neck cancer risk factors in the French West Indies[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1071.
- [28] Suzuki S, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Body mass index, height, and head and neck cancer risk: the Japan public health center-based prospective study[J]. *J Epidemiol*, 2025, 35(4): 170-177.
- [29] Vesely MD, Zhang T, Chen L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 45-74.
- [30] 赵万, 奉林, 许丽华, 等. PD-L1 多态性与 105 例晚期非小细胞肺癌铂类化疗敏感性及其预后关系研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(1): 56-61, 72.
- Zhao W, Feng L, Xu LH, et al. Relationship between PD-L1 polymorphism and platinum chemosensitivity and prognosis of 105 patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2021, 28(1): 56-61, 72.
- [31] Xin ZD, You LT, Li J, et al. Immunogenetic polymorphisms predict therapeutic efficacy and survival outcomes in tumor patients receiving PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110469.
- [32] Makrantonakis AE, Zografos E, Gazouli M, et al. PD-L1 gene polymorphisms rs822336 G>C and rs822337 T>A: promising prognostic markers in triple negative breast cancer patients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(10): 1399.

- [33] Cao W, Zhang X, Li R, et al. Lipid core-shell nanoparticles co-deliver FOLFOX regimen and siPD-L1 for synergistic targeted cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2024, 368: 52-65.
- [34] Chen MF, Chen PT, Chen WC, et al. The role of PD-L1 in the radiation response and prognosis for esophageal squamous cell carcinoma related to IL-6 and T-cell immunosuppression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7913-7924.
- [35] Zhang X, Yang Y, Zhao H, et al. Correlation of PD-L1 expression with CD8⁺ T cells and oxidative stress-related molecules NRF2 and NQO1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Pathol Clin Res*, 2024, 10(4): e12390.
- [36] Li X, Cong J, Zhou X, et al. JunD-miR494-CUL3 axis promotes radioresistance and metastasis by facilitating EMT and restraining PD-L1 degradation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216731.
- [37] Molina OE, LaRue H, Simonyan D, et al. Regulatory and memory T lymphocytes infiltrating prostate tumors predict long term clinical outcomes[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1372837.
- [38] Shang A, Wang W, Gu C, et al. Long non-coding RNA HOTTIP enhances IL-6 expression to potentiate immune escape of ovarian cancer cells by upregulating the expression of PD-L1 in neutrophils[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 411.
- [39] Anastasiadou E, Stroopinsky D, Alimperti S, et al. Epstein-Barr virus-encoded EBNA2 alters immune checkpoint PD-L1 expression by downregulating miR-34a in B-cell lymphomas[J]. *Leukemia*, 2019, 33(1): 132-147.
- [40] Caraban BM, Matei E, Cozaru GC, et al. PD-L1, CD4⁺, and CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) expression profiles in melanoma tumor microenvironment cells[J]. *JPers Med*, 2023, 13(2): 221.
- [41] Lin MS, Monroig-Bosque PC, Coffey DM, et al. Comparative analysis of PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in metaplastic breast carcinoma and gynecologic carcinosarcoma: a single-institution retrospective study[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2024, 73: 152360.
- [42] Nishimura CD, Pulanco MC, Cui W, et al. PD-L1 and B7-1 cis-interaction: new mechanisms in immune checkpoints and immunotherapies[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(3): 207-219.
- [43] 宋攀, 颜晓晴, 姜燕慧, 等. PD-1/L1 抑制剂在头颈部鳞状细胞癌治疗中的应用进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(4): 315-320.
- Song P, Yan XQ, Jiang YH, et al. The research progress of PD-1/L1 inhibitors application in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 36(4): 315-320.

(本文编辑 张玉楠)