

本文引文格式:李歆怡,钱格格,陈麒麟,等.基于孟德尔随机化探究炎症性肠病和非黑色素瘤皮肤癌的关系及筛选关键基因[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):690-697.

【论著与临床报道】

基于孟德尔随机化探究炎症性肠病和非黑色素瘤皮肤癌的关系及筛选关键基因

李歆怡¹,钱格格¹,陈麒麟²,况云舒¹,章雯¹,赵森²,陈冰¹

(1. 皖南医学院病理教研室,安徽 芜湖 241002;

2. 安徽医学高等专科学校基础医学院,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 采用孟德尔随机化方法研究炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和非黑色素瘤皮肤癌发病风险的关系,并筛选关键基因。方法 从GWAS数据库获取IBD及其亚型克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和非黑色素瘤皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC)的数据。本文的主要分析方法为逆方差加权法,利用Cochran's Q检验异质性,MR-Egger-intercept检验是否存在水平多效性。依据指南筛选相关药物,从DrugBank与DGIdb数据库查找出4个药物靶点,进行eQTL的MR分析与共定位分析。结果 MR分析的结果表明,IBD($P=0.009$, 95% CI: 1.001~1.005, OR=1.003)及UC($P=0.003$, 95% CI: 1.001~1.005, OR=1.003)是NMSC的危险因素,CD($P=0.064$, 95% CI: 1.000~1.003, OR=1.002)与NMSC没有因果关系。筛选出3个靶基因PTCH1、RXRB、SUFU与NMSC有因果关系,其中PTCH1、SUFU与IBD具有因果关系。结论 IBD、UC与NMSC发病风险有因果关联。PTCH1和SUFU在两个疾病中有一定的因果关系,为IBD防治提供一定的参考价值。

关键词:炎症性肠病;非黑色素瘤皮肤癌;孟德尔随机化

中图分类号:R574 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)05-0690-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.008

Exploring the relationship between inflammatory bowel disease and non-melanoma skin cancer and screening for key genes using Mendelian randomization

LI Xinyi¹, QIAN Gege¹, CHEN Qilin², KUANG Yunshu¹,
ZHANG Wen¹, ZHAO Sen², CHEN Bing¹

(1. Pathological Teaching-Research Office, Wannan Medical College,

Wuhu 241002, Anhui, China; 2. School of Basic Medicine,

Wannan Medical College, Hefei 230601, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and the risk of developing non-melanoma skin cancer (NMSC) using Mendelian randomization (MR) and to identify key genes. **Methods** Data on IBD, its subtypes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and NMSC were obtained from GWAS databases. The primary analytical method employed was inverse-variance weighted (IVW) analysis. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test, and the presence of horizontal

基金项目:安徽省高校自然科学重点项目(2022AH051235);皖南医学院2023年度大学生科研资助金项目(WK2023XS05);国家级大学生创新创业训练计划项目(202310368004)

第一作者:李歆怡,大学生, E-mail:1613310977@qq.com

通讯作者:陈冰,硕士,教授,研究方向:肿瘤病理学, E-mail:chenbing@wnmc.edu.cn

pleiotropy was examined using the MR-Egger intercept test. Relevant drugs were screened according to guidelines, and four drug targets were identified from the DrugBank and DGIdb databases for eQTL-based MR analysis and colocalization analysis. **Results** The MR analysis revealed that IBD ($P = 0.009, 95\% CI : 1.001 \sim 1.005, OR = 1.003$) and UC ($P = 0.003, 95\% CI : 1.001 \sim 1.005, OR = 1.003$) were risk factors for NMSC, while CD ($P = 0.064, 95\% CI : 1.000 \sim 1.003, OR = 1.002$) was not causally related to NMSC. Three target genes, PTCH1, RXRB, and SUFU, were identified as causally related to NMSC, with PTCH1 and SUFU also causally related to IBD. **Conclusion** IBD and UC have a causal association with the risk of developing NMSC. PTCH1 and SUFU exhibit a certain causal relationship in both diseases, providing valuable insights for the prevention and treatment of IBD.

Key words: inflammatory bowel disease; non-melanoma skin cancer; Mendelian randomisation

随着生活中各种辐射的增加,非黑色素瘤皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC)发病风险逐年上升,在过去的十几年中,全球范围内的 NMSC 的发病率逐步上升。据国际癌症研究机构报道,2020 年全球 NMSC 病例超过 100 万例^[1],这严重危害了世界范围内居民的生活水平和生命安全。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)涉及免疫介导炎症的慢性复发发作,该病的发病率也在逐年上升,1990—2019 年中国 IBD 发病率从 1.45/10 万上升到 3.62/10 万,总体上升幅度为 149.66%^[2]。近年来,有关 IBD 和癌症的报道越来越多,这种发病风险可能部分归因于 IBD 潜在的免疫功能障碍,特别是免疫抑制药物的使用似乎也是一个关键驱动因素。

孟德尔随机化作为一种因果推断的分析方法,通过引入工具变量作为遗传预测因子,不受环境、社会经济因素和个人行为等常见混杂因素的影响,推断暴露与疾病的因果关联^[3]。本研究旨在利用全基因组关联研究汇总统计,从遗传角度分析 IBD 和 NMSC 可能存在的因果关系,在此基础上进行关键基因的筛选,为 NMSC 的预防和治疗提供依据,降低其发病率和疾病负担。

1 材料与方 法

1.1 研究设计 在确定暴露变量的全基因组关联研究汇总数据与结局变量的全基因组关联研究汇总数据相互独立的情况下,工具变量为与 IBD 显著相关的单核苷酸多态性和从 DrugBank 筛选出的靶点的表达量位点(eQTL),NMSC 被用作结果变量。进行孟德尔随机化研究需要满足 3 个关键假设^[4]:①假设 1:选定的单核苷酸多态性应与暴露显著相关;②假设 2:工具变量不应与暴露及结局关联中的混杂因素相关;③假设 3:工具变量应仅通过暴露而非其他途径影响结局,见图 1。

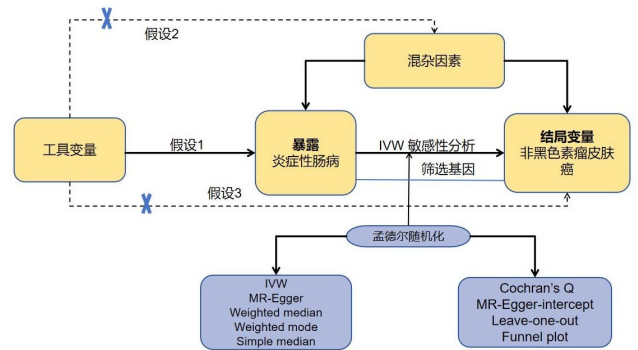


图 1 两样本 MR 设计思路

1.2 数据来源 暴露和结局的汇总统计数据来自 MRC 综合流行病学研究所的 IEU Open GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),IBD(ieu-a-31)包括 34 652 例受试者,12 716 084 个单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs);溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)(ebi-a-GCST003045)包含 27 432 例受试者,110 944 个 SNPs;亚型克罗恩病(Crohn's disease, CD)数据集(ieu-a-30)有 20 883 例受试者,12 276 506 个 SNPs。NMSC(ieu-b-4959),395 710 例欧洲受试者(23 694 例病例和 372 016 例对照),12 321 875 个 SNPs。所有参与者均为欧洲血统,避免了因种族相关混杂因素引起的偏移。研究所需的血液 eQTL 数据集来自 eQTLGen (<https://eqtlgen.org/>),数据库包含了 16 987 个基因的顺式 eQTL,31 684 个健康欧洲血统个体的血液样本。

1.3 工具变量的选择 为了满足 MR 分析的假设①, $P < 5 \times 10^{-8}$ 被用来筛选与 IBD 显著相关的 SNP,并消除连锁不平衡关系避免发生偏倚,以 ($r^2 = 0.001, kb = 5\ 000$) 为阈值进行连锁不平衡分析,从而确保工具变量满足独立性。为了进一步评价弱工具变量偏倚,使用 F 统计量计算工具变量的效力。其中 $F < 10$ 的工具变量被剔除,具体计算公式 $F = [(N-K-1)/k \times [r^2/(1-r^2)]]$, N 表示暴露的 GWAS 样本量, K 为 SNP 的个数, r^2 为暴露数据库中由 SNP 解释

的变异占比, $r^2 = 2 \times (1 - \text{MAF}) \times \text{MAF} \times \beta / \text{SD}^{[5]}$ 。MAF 为次要等位基因频率, 可与 EAF 等价, β 为等位基因的效应值 (β), $\text{SD} = s_x \times \sqrt{N}$, s_x (Standard error) 为 β 的标准误。

1.4 靶点基因的筛选 依据《皮肤鳞状细胞癌诊疗专家共识(2021)》^[6] 以及《皮肤基底细胞癌诊疗专家共识(2021)》^[7] 找出诊疗药物, 再根据 DrugBank 与 DGIdb 数据库, 查找出药物对应靶点的信息, 按照每个药物的相关分数大小, 筛选出 4 个药物靶点, 分别是 PTCH1、SMO、SUFU、RXRB, 具体见表 1。从 eQTLGen 中下载靶点的数据, 与 NMSC 和 IBD 做 MR 分析。

表 1 药物及其靶点的信息

Drug	drugID	Gene	Interaction Score
Alitretinoin	DB00523	RXRB	1.23
		RXRG	1.11
		CGA	0.92
		CD34	0.82
		P2RY2	0.73
		RARB	0.65
		RARG	0.58
		CETP	0.53
		SFTPA1	0.46
		RARA	0.35
		CCR2	0.35
		RXRA	0.34
		SERPINE1	0.22
		VDR Approved	0.03
Vismodegib	DB08828	EHMT2	0
		PTCH1	24.57
		SMO	22.93
Sonidegib	DB09143	SHH	9.83
		SUFU	11.79
		SMO	6.88
		PTCH1	5.89
		MYCN	0.58
		FLT3	0.15

1.5 共定位分析 如果一个 SNP 包含两个或多个不同基因的 eQTL 信息, 那么它对疾病的影响将被不同的基因混合, 因此使用共定位分析来确认两种疾病和 eQTL 是否共享因果遗传变异。通过 R 包“COLOC” “gwasglue”等对每个基因在 eQTL 中的 TSS \pm 100 kb 内的 SNP 进行 NMSC 风险和 IBD 两种疾病的共定位分析。默认先验概率为: $P_1 = 1E-4$, $P_2 = 1E-4$, $P_{12} = 1E-5$ 。 P_1 、 P_2 和 P_{12} 是预先确定的概率, 即测试区域的 SNP 与基因表达、NMSC 风险或两者都有实质性联系。共定位分析得出的后验概率符合以下 5 种假设之一: PPH0, SNP 与任何性状都不相关; PPH1, SNP 与基因表达相关, 但与疾病风险无关; PPH2 与疾病风险相关, 但与基因表达无关; PPH3 与疾病风险和基因表达相关, 但受不同 SNP 驱动; PPH4 与疾病和基因表达相关, 由常见 SNP 驱动。

1.6 统计学方法 本研究使用逆方差加权法 (inverse

variance weighted, IVW) 作为主要分析方法确定因果关系, 该分析假设工具只能通过兴趣暴露而不是任何替代途径来影响结果^[8], 在没有异质性和水平多效性存在的状况下, 这种方法可以提供最准确的分析结果。本研究还使用了以下方法来作为补充说明: 加权中位数法 (WM)、简单中位数 (SM)、加权中值方法 (WME) 和 MR-Egger 回归来计算 IBD 与 NMSC 之间的关系。逆方差加权法是基于基因型的汇总数据, 被用作主要方法, 通过元分析的方式合并每个 SNP 的 Wald 估计值, 获得总体估计值^[4]。敏感性分析用 Cochran's Q 检验评估个体遗传变异估计值的异质性。若 Cochran's Q 检验的 $P < 0.05$, 则表示 SNP 之间存在异质性^[9], 为了确定潜在的多效性, 最后文章进行了 MR-Egger-intercept 水平多效性测试, 截距的 $P > 0.05$ 表示未存在水平多效性。所有数据分析采用 R 语言 (4.3.1 版) 软件, R 包“Two-Sample-MR” 程序包进行孟德尔随机化分析并绘制统计图, 比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (CI) 用以估计由暴露存在引起的相对风险。

1.7 筛选药物 为查找更具靶向性药物, 本文依据 DIGdb 数据库 (DGIdb V. 4. 2. 0, <https://www.dg-idb.org/>) 对靶点基因进行交集处理。

2 结果

2.1 工具变量 SNP 信息 根据工具变量筛选标准, IBD、UC、CD 分别提取了 648 652 个 SNPs 作为工具变量。且所有 F 统计量 > 10 , 表明存在弱工具变量偏倚的可能性较小, 符合孟德尔随机化的关联性假设, 具体信息见表 2。

2.2 MR 分析 在结局变量是 IBD 的 GWAS 数据的两样本 MR 分析中, 结果显示遗传预测的 IBD ($P = 0.009$, 95% CI: 1.001 ~ 1.005, OR = 1.003) 与 NMSC 发病风险增加有关; IBD 两个主要亚型中 UC ($P = 0.003$, 95% CI: 1.001 ~ 1.005, OR = 1.003) 与 NMSC 发病风险上升有关; CD ($P = 0.064$, 95% CI: 1.000 ~ 1.003, OR = 1.002) 与 NMSC 无因果关联, 结果见表 3。MR-egger 回归和 WME 结果显示, β 值与 IVW 结果 β 值符号方向一致, 提示 3 种方法所得因果效应方向一致, 即 IBD 及其亚型 UC 是 NMSC 的保护因素, 具体结果见表 3、图 2 和图 3。eQTL 的 MR 分析表明 PTCH1、RXRB、SUFU 是 NMSC 潜在的药物靶点, PTCH1 和 SUFU 是 IBD 的潜在药物靶点, 其中 SUFU 的 OR 值显著 < 1 , 是 IBD 的保护因素, 具体信息见图 4。共定位分析结果显示孟德尔随机化关联显著, RXRB 的一个 SNP rs62407809 的 PP.H4 > 0.95 , 是 RXRB 与 NMSC 因果关系驱动的 SNP, 可视化结果如图 5。在敏感性分析中, MR-egger 结果表明工具变量之间不存在水平

多效性 ($P > 0.05$), 见表 4, 说明工具变量主要通过暴露以外的途径作用于结局。Cochran's Q 检验表明工具变量之间不存在异质性 ($P > 0.05$), 见表 4。对异质性检验结果进行可视化分析, 见图 6, 分布基本对称, 表明工具变量间不存在异质性。此外, 留一法检验

分析没有个别单核苷酸多态性对整体因果产生影响, 可见图 7。

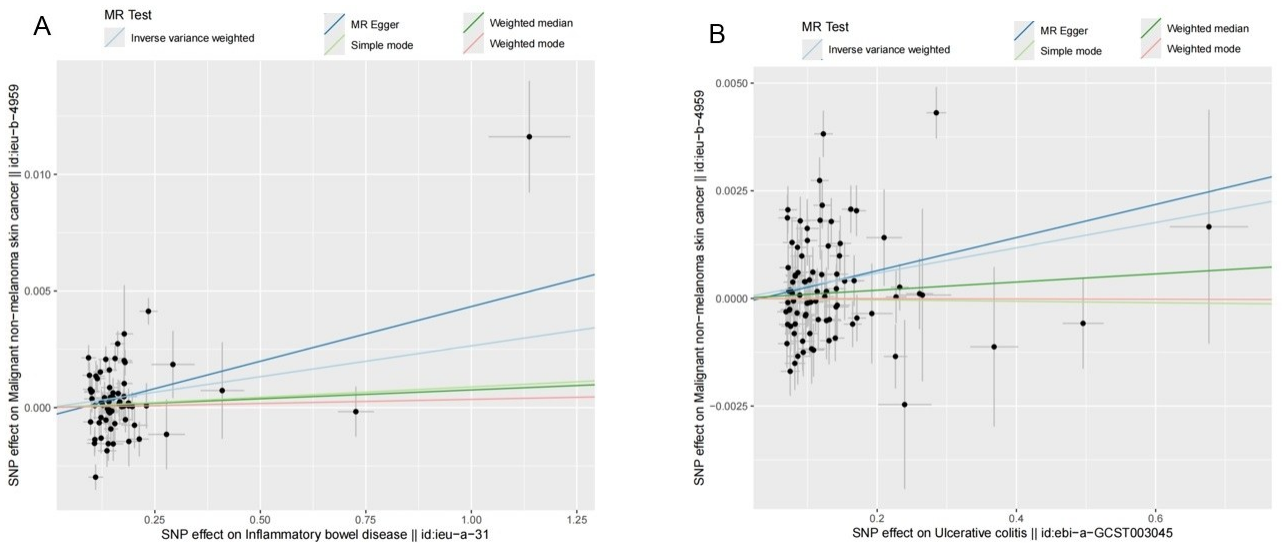
2.3 筛查药物 取交集后, 筛查出 PTCH1、RXRB 都与药物反式维 A 酸 (tretinoin) 相关, PTCH1、SU-FU 与 Sonidegib 相关, 可见图 8。

表 2 工具变量的详细信息

名称	SNPs	Chr	EA	EAF	<i>b</i>	SE	<i>P</i>	<i>F</i>
IBD	rs35730213	1	C	0.26	-0.15	0.019	6.907	68.89
IBD	rs112401990	2	A	0.38	0.14	0.017	2.839	83.89
IBD	rs45528737	4	T	0.11	0.17	0.030	2.659	50.02
UC	rs7547569	1	C	0.07	-0.50	0.029	8.710	86.36
UC	rs1801274	1	G	0.50	-0.17	0.012	1.433	39.50
UC	rs9941524	2	G	0.46	0.10	0.013	2.153	37.33
CD	rs697693	1	A	0.20	0.17	0.028	8.355	61.47
CD	rs78487399	2	C	0.10	0.23	0.037	1.031	33.28
CD	rs4921497	5	G	0.33	0.16	0.024	5.494	30.80

表 3 IBD 和 NMSC 的 MR 评估

暴露因素	结局	工具变量	方法	OR (95% CI)	β	<i>P</i>	
IBD		64	MR Egger	1.005 (1.000~1.010)	0.005	0.071	
			Weighted median	1.001 (0.999~1.002)	0.001	0.366	
			IVW	1.003 (1.001~1.005)	0.001	0.009	
			Simple mode	1.001 (0.998~1.004)	0.002	0.600	
			NMSC	Weighted mode	1.000 (0.998~1.003)	0.001	0.748
				MR Egger	1.004 (0.999~1.009)	0.004	0.108
UC		86	Weighted median	1.001 (0.999~1.003)	0.001	0.296	
			IVW	1.003 (1.001~1.005)	0.003	0.003	
			Simple mode	1.000 (0.996~1.003)	<0.001	0.927	
			Weighted mode	1.000 (0.998~1.002)	<0.001	0.981	
CD		52	MR Egger	1.002 (0.998~1.006)	0.001	0.370	
			Weighted median	1.000 (0.999~1.002)	<0.001	0.530	
			IVW	1.002 (1.000~1.003)	0.001	0.064	
			Simple mode	1.000 (0.998~1.003)	<0.001	0.702	
			Weighted mode	1.000 (0.999~1.002)	<0.001	0.831	



注: A. 暴露为 IBD 的散点图; B. 暴露为 UC 的散点图。

图 2 MR 结果散点图

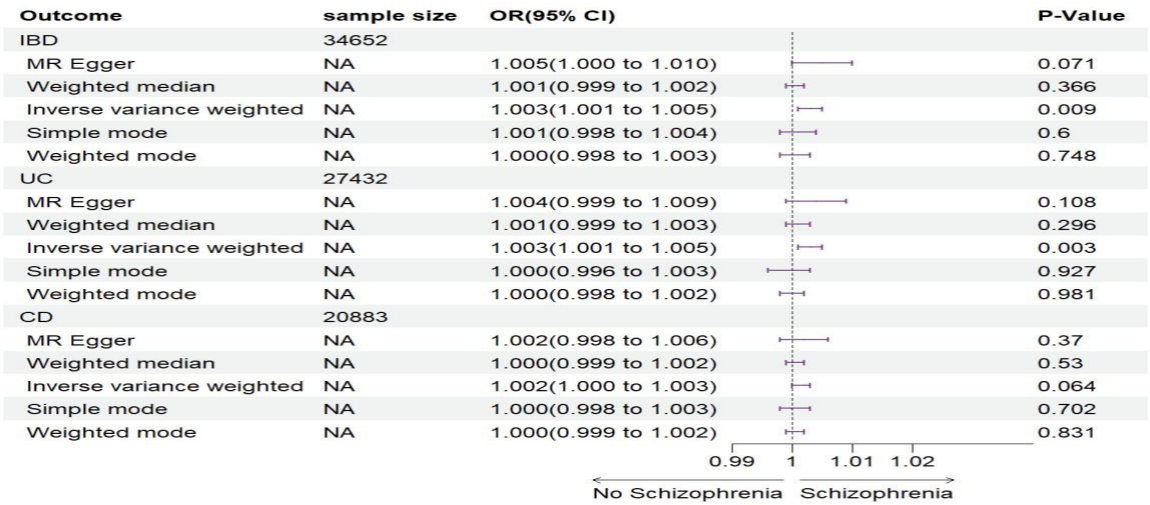
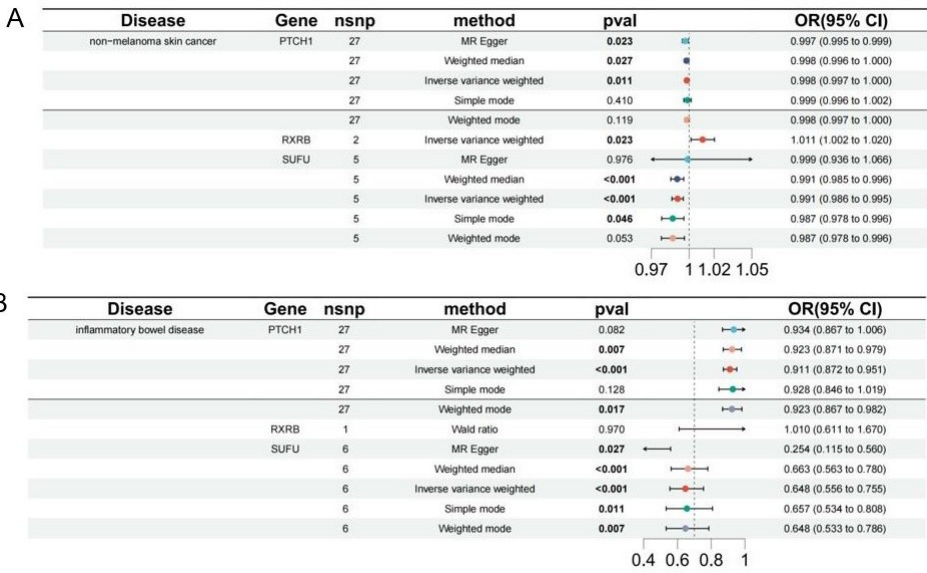
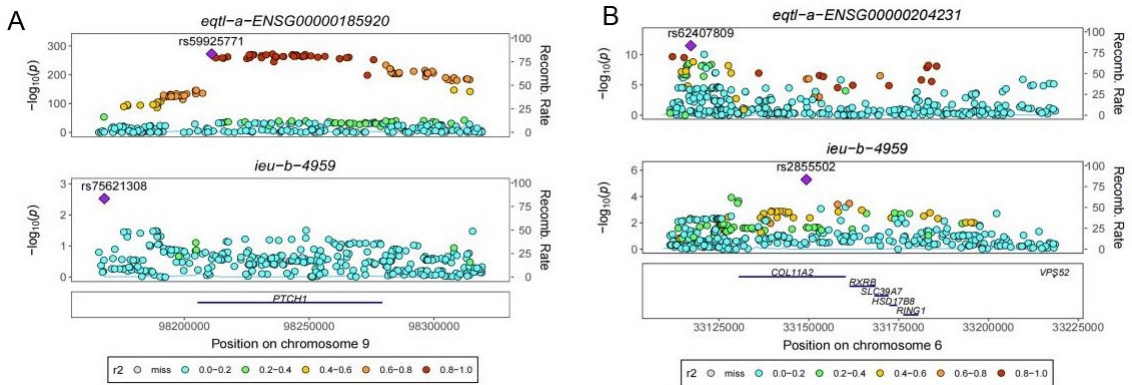


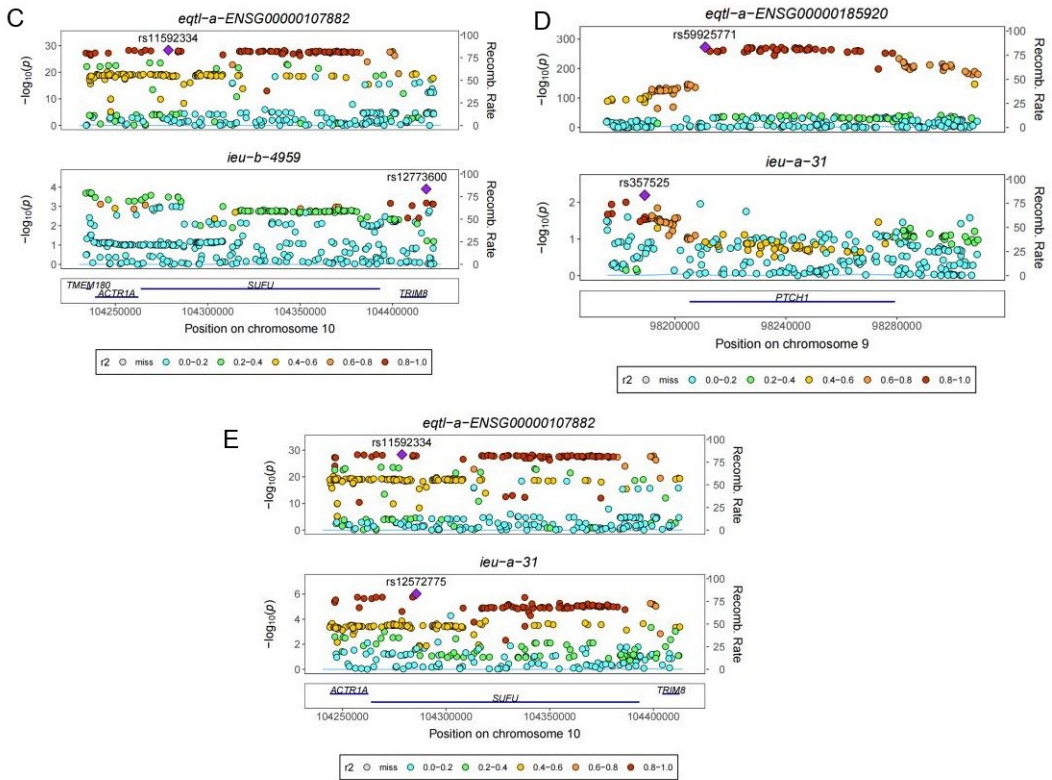
图 3 IVW 结果森林图



注:A. eQTLs 与 NMSC 的森林图;B. eQTLs 与 IBD 的森林图。

图 4 eQTL 的 MR 森林图



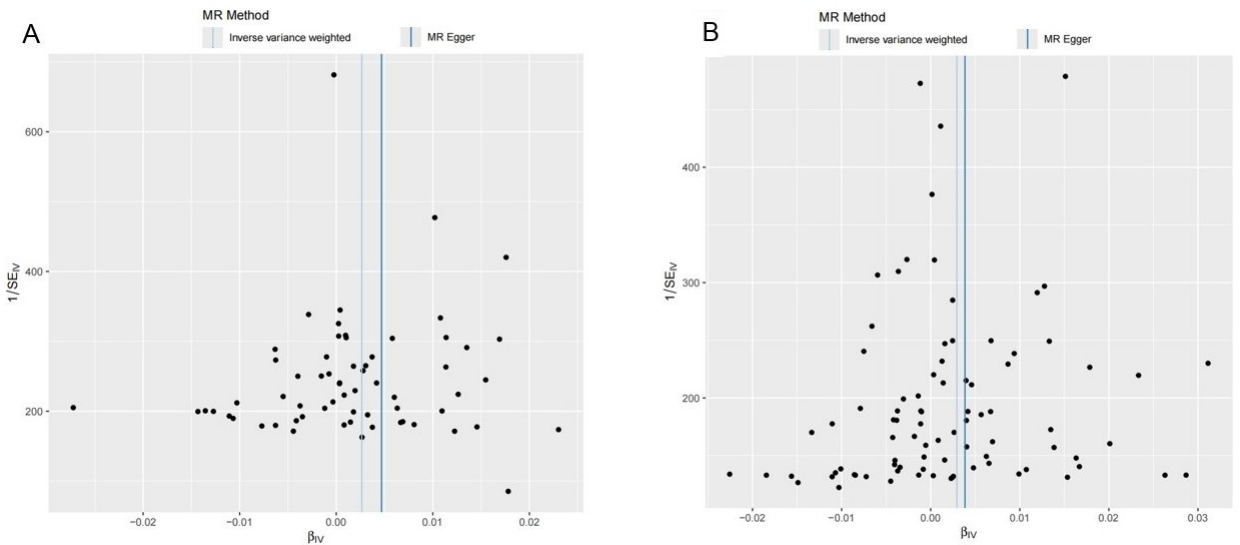


注:A. PTCH1 与 NMSC 的共定位分析图;B. RXRB 与 NMSC 的共定位分析图;C. SUFU 与 NMSC 的共定位分析图;D. PTCH1 与 IBD 的共定位分析;E. SUFU 与 IBD 的共定位分析。

图 5 共定位分析图

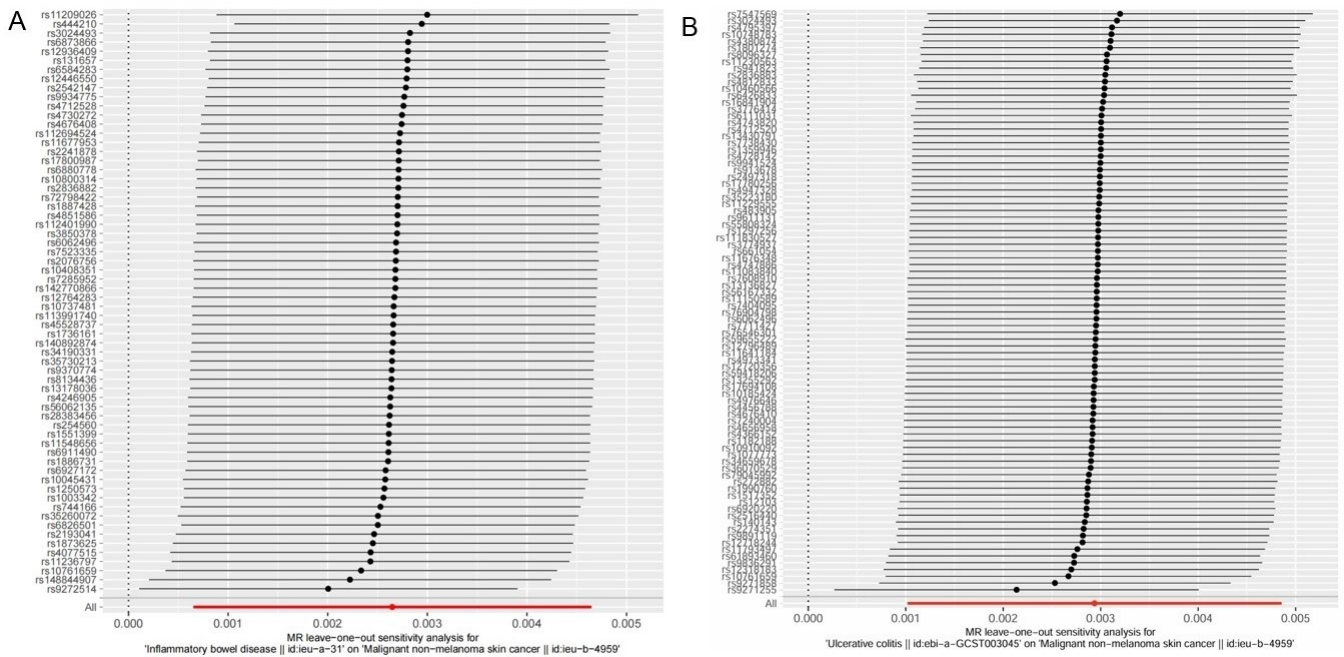
表 4 敏感性分析

暴露	结局	方法	异质性检验		水平多效性检验	
			Cochran's Q (P 值)		MR-Egger intercept (P 值)	
IBD	NMSC	MR Egger	7.639		0.386	
		IVW	4.313			
UC		MR Egger	1.726		0.674	
		IVW	2.612			
CD		MR Egger	3.156		0.914	
		IVW	6.947			



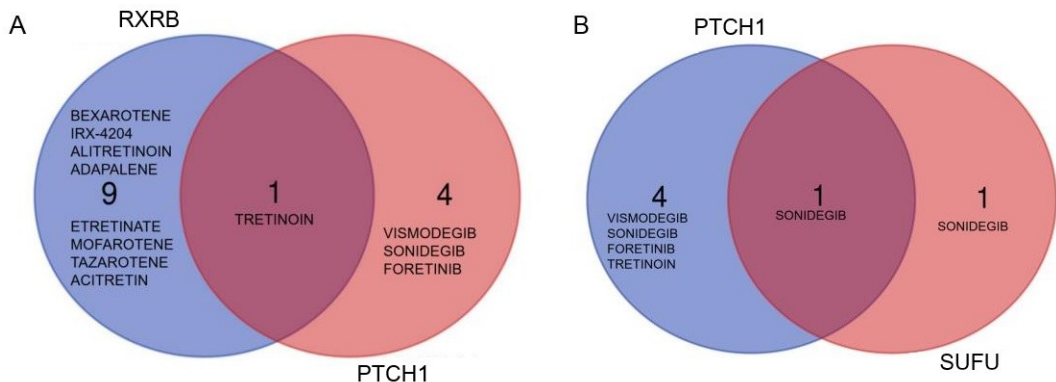
注:A. 暴露为 IBD 的漏斗图;B. 暴露为 UC 的漏斗图。

图 6 eQTL 的 MR 森林图



注:A.暴露为IBD的留一图;B.暴露为UC的留一图。

图7 共定位分析图



注:A. RXRB与PTCH1的韦恩图;B. PTCH1、SUFU的韦恩图。

图8 靶点的韦恩图

3 讨论

本文运用MR分析方法,探究了IBD与NMSC之间风险的因果关联,结果显示IBD与NMSC有因果关联,但在两个亚型中,NMSC与UC有因果关联,与CD没有因果关联。在敏感性分析中,通过森林图和留一法检测,未发现任何SNP对结果有显著影响。MR-Egger-intercept检验未发现水平多效性,可靠性稳健。

既往研究表明^[10-11],IBD与多种慢性炎症性皮肤病风险增加有关,特应性皮炎、银屑病、痤疮等都被证实与IBD相关。有对照研究^[12]发现,IBD患者会增加NMSC的患病风险(IRR = 1.46, 95% CI: 1.40 ~ 1.53),这与本文的研究结果一致。PTCH1基因编码Patched1蛋白,是Hedgehog信号通路的关键负调节因子。PTCH1突变会上调Hedgehog途径活性^[13],驱动了基底细胞癌产生。RXRB即类视黄醇X受体beta,编码类视黄醇X受体(RXR)核受体家族的成员,而RXR同源二聚化,从而诱导细胞凋亡并抑制人类癌

症的增殖。SUFU在Hedgehog信号通路中作为一个主控开关,同时负调控中心体和DNA复制起始的分子机制。值得注意的是本文发现PTCH1、RXRB与药物反式维A酸有关,PTCH1、SUFU与药物Sonidegib有关。既往研究表明tretinoin可以通过增强IL-17和IFN γ 的产生而显示出促炎作用^[14]。也就是说NMSC患者使用反式维A酸治疗可能会引起IBD,而IBD会增加NMSC的风险,从而形成恶性循环。大规模全球研究表明^[15]异维A酸与IBD的终生风险增加没有关系,故在临床用药中应尽量避免反式维A酸的使用,可用异维A酸替换。本研究结果发现Sonidegib可以通过SUFU降低IBD的患病风险,具体机制尚不明确,以后会做实验进一步探讨。

本研究发现PTCH1和SUFU是NMSC和IBD的共有靶点,有研究证明了细胞自主Hh信号是IBD中Th17极化的关键驱动因素^[16],也就是说IBD患者PTCH1、SUFU等Hh信号转导因子存在突变。本研

究推测 IBD 影响 NMSC 可能的机制是 PTCH1、SMO、SUFU 等因子突变, Hh 通路激活并失调, 皮肤组织修复受损, 使 NMSC 的患病风险增大。PTCH1、SUFU 与 IBD 和 NMSC 都有密切联系, PTCH1 与 SUFU 因子突变增大 IBD 患病风险, 形成了恶性循环。TP53 是参与形成 NMSC 的第二重要基因, 其编码 P53 蛋白通过激活 DNA 修复、调节细胞周期、诱导细胞凋亡参与维持基因组稳定^[6]。有研究发现, 大多数 IBD 患者的 TP53 基因中的 SNP 导致密码子 72 处存在精氨酸 (Arg) 或脯氨酸 (Pro) 或两者兼而有之^[16], 改变了 TP53 肿瘤抑制基因的特性。本研究推测 IBD 患者 TP53 基因诱发突变后, DNA 修复过程被抑制, 导致细胞凋亡失调, 细胞周期进展增快, 突变的角质形成细胞增殖, NMSC 患病风险增加。本研究的优势: ①使用两样本孟德尔随机化分析各种 IBD 与 NMSC 的因果效应, 可以有效避免观察性研究中潜在的混杂因素和反向因果关系对于结果的干扰; ②使用的数据库是基于 IBD 与 NMSC 的 GWAS 汇总数据, 和观察性研究相比, 样本量大的实验设计更接近随机匹配; ③使用了多种敏感性分析来确保分析结果的稳定性。然而本研究也有一定的局限性: ①本研究所使用的暴露和结局的人群都是欧洲人, 其他种族的人群没有被分析, 解释其他人群 IBD 与 NMSC 风险时需要谨慎; ②仅通过孟德尔随机化研究分析了 IBD 与 NMSC 的因果效应, 而两者的机制有待进一步研究; ③MR 检测依赖于血液 eqtl 对确定最有效的治疗组织并不够全面。不同的组织可能具有不同的遗传调控机制, 仅关注血液中的 eqtl 可能无法全面了解该疾病及其潜在的治疗方法。

综上所述, 本研究利用两样本孟德尔随机化的方法, 进行了 IBD 及其主要亚型与 NMSC 因果关系推断。最终本文发现, IBD 及其亚型 UC 是 NMSC 的危险因素, CD 与 NMSC 无因果关系, 并且筛出了两种疾病的共同靶点 PTCH1、SUFU。应考虑将 IBD 相关的干预措施纳入 NMSC 的预防策略中, 并且慎用反式维 A 酸治疗 NMSC, 了解特定类型的 IBD 与 NMSC 构成相互的危险因素有助于两种疾病的临床诊疗。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 包云丽, 汪哲, 唐海茹, 等. 1990—2019 年中国炎症性肠病疾病负担及变化趋势分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(36): 4581-4586.
- [3] 韩梦琦, 朱文鹏, 邹云飞. 克罗恩病与化脓性汗腺炎发生风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2023, 45(5): 752-756.
- [4] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods[J]. *Stat Med*, 2016, 35(11): 1880-1906.
- [5] 武瑞琪, 周毅, 夏天, 等. 类风湿性关节炎与骨质疏松症和骨密度关系的孟德尔随机化分析[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(23): 3715-3721.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤肿瘤研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会皮肤肿瘤学组. 皮肤鳞状细胞癌诊疗专家共识(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(8): 653-664.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤肿瘤研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会皮肤肿瘤学组. 皮肤基底细胞癌诊疗专家共识(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(9): 757-764.
- [8] NAZARZADEH M, PINHO-GOMES A, BIDEI Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a mendelian randomization study[J]. *European Heart Journal*, 2020, 41(40): 3913-3920.
- [9] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [10] SCHNEEWEISS M C, KIRCHGESNER J, WYSS R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study: classification: epidemiology[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(5): 692-703.
- [11] JO U H, LEE J Y, LEE H, et al. Various skin manifestations related to inflammatory bowel disease: a nationwide cross-sectional study on the Korean population[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(4): 431-438.
- [12] LEE S H, KWON J E, CHO M L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Intest Res*, 2018, 16(1): 26-42.
- [13] BONILLA X, PARMENTIER L, KING B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4): 398-406.
- [14] RAMPAL R, WARI N, SINGH A K, et al. Retinoic acid is elevated in the mucosa of patients with active ulcerative colitis and displays a proinflammatory role by augmenting IL-17 and IFN γ production[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(1): 74-83.
- [15] YU CL, CHOU PY, LIANG CS, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(5): 721-730.
- [16] HANNA J, BEKE F, O'BRIEN L M, et al. Cell-autonomous hedgehog signaling controls Th17 polarization and pathogenicity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4075.
- [17] VOLODKO N, SALLA M, EKSTEEN B, et al. TP53 codon 72 Arg/Arg polymorphism is associated with a higher risk for inflammatory bowel disease development[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36): 10358-10366.

收稿日期: 2024-02-03; 修回日期: 2024-03-26