

# 吸烟与C反应蛋白水平的因果关系： 一项双样本孟德尔随机化研究

曾莹莹, 喻明兰, 王婷婷, 刘可智, 向波\*

(西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000)

\*通信作者: 向波, E-mail: xiangbo@swmu.edu.com)

**【摘要】** 背景 吸烟与C反应蛋白(CRP)有关,但既往研究结果可能受到混杂因素的影响,CRP在吸烟相关病理过程中的因果关系有待进一步探究。**目的** 利用全基因组关联研究(GWAS)结果数据,探讨吸烟与CRP水平之间的因果关系,为制定相关公共健康政策和吸烟干预措施提供参考。**方法** 采用CRP以及开始定期吸烟的年龄、开始吸烟、戒烟、日吸烟量四种吸烟表型的GWAS结果数据,选择相互独立且与吸烟及CRP相关的遗传位点作为工具变量。应用逆方差加权法(IVW)及加权中位数法进行孟德尔随机化(MR)分析,对吸烟及CRP的双向因果关系进行探讨。采用Cochran's Q检验评估每个核苷酸多态性(SNP)之间的异质性;采用MR多效性残差总和及异常值检测SNP异常值;采用MR-Egger截距测试检验SNP的水平多效性;采用留一法敏感性分析检验MR研究是否受单个SNP的影响。**结果** CRP与开始吸烟之间存在双向因果关系( $\beta=0.170, P=0.010$ )(开始吸烟是暴露因素)、( $\beta=0.040, P=0.001$ )(CRP是暴露)。**结论** 吸烟可能会导致CRP水平改变,而CRP水平改变也可能影响个体开始吸烟的倾向。

**【关键词】** 吸烟;C反应蛋白;全基因组关联研究;孟德尔随机化

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20240411003

## Causal relationship between smoking and level of C-reactive protein: a two-sample Mendelian randomization study

Zeng Yingying, Yu Minglan, Wang Tingting, Liu Kezhi, Xiang Bo\*

(Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

\*Corresponding author: Xiang Bo, E-mail: xiangbo@swmu.edu.com)

**【Abstract】** **Background** Previous investigations have illuminated the correlation between smoking and C-reactive protein (CRP), but previous research findings may be influenced by other confounding factors. The causal relationship of CRP in smoking-related pathological process requires further exploration. **Objective** To investigate the causal relationship between smoking behavior and CRP by utilizing the cumulative statistical data from existing genome-wide association studies (GWAS), so as to provide references for formulating relevant public health policies and smoking intervention measures. **Methods** This research utilized the GWAS summary statistics for CRP and four smoking phenotypes: age of initiation of regular smoking, smoking initiation, smoking cessation and cigarettes per day—selecting independent genetic loci correlated with smoking and CRP as instrumental variables. The study employed the inverse variance weighted method (IVW) and the weighted median approach for two-sample Mendelian randomization (MR) analysis to explore the bidirectional causal relationship between smoking and CRP. The Cochran's Q test was applied to assess heterogeneity among single nucleotide polymorphisms (SNPs). MR pleiotropy residual sum and outlier was used to detect SNP outliers. MR-Egger intercept test examined the horizontal pleiotropy of SNPs. Leave-one-out sensitivity analysis assessed the impact of individual SNP on the Mendelian randomization results. **Results** The MR analysis revealed a bidirectional causal relationship between CRP and smoking initiation ( $\beta=0.170, P=0.01$ ) (with smoking initiation as the exposure), ( $\beta=0.040, P=0.001$ ) (with CRP as the exposure). **Conclusion** Smoking may lead to alterations in CRP levels, while changes in CRP levels could also influence individual's propensity to initiate smoking.

**【Keywords】** Smoking; C-reactive protein; Genome-wide association studies; Mendelian randomization

吸烟已成为导致人类生病和死亡的主要因素,约占所有死亡原因的14.5%<sup>[1]</sup>。美国每年因吸烟导致的癌症死亡患者约609 360例<sup>[2-3]</sup>。吸烟不仅影响

个体的身体健康,且可能导致抑郁症、焦虑症等多种精神障碍。精神障碍患者吸烟比例高于普通人群,可能与其心理状态、压力应对机制以及神经递质水

平等有关<sup>[4]</sup>。在抑郁症患者中,吸烟行为可能与炎症反应有关<sup>[5]</sup>。吸烟可能会引发个体肺部及全身的免疫改变<sup>[6]</sup>,触发炎症反应与免疫调节异常。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是在炎症状态下主要由肝脏合成的急性期蛋白质,是系统性炎症的生物标志物<sup>[7]</sup>。既往研究表明,吸烟与 CRP 水平呈正相关<sup>[8-9]</sup>。香烟中的尼古丁通过激活烟碱型乙酰胆碱受体,影响 CRP 等多种生物标志物的表达<sup>[10]</sup>。目前,CRP 与吸烟关系的探索主要基于观察性研究<sup>[6]</sup>,二者之间的因果关系有待一步探究。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是利用遗传变异单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量的研究方法,旨在探究假定风险因素的因果关系,不受疾病和其他获得性因素的影响。遗传变异作为工具变量的合理性在受精卵时期就已固定,且先于任何疾病事件和未被测量的混杂因素<sup>[11]</sup>。假如通过遗传变异预测的风险因素与疾病结果存在相关性,则预示风险因素与疾病结果之间存在潜在的因果关系<sup>[12]</sup>。MR 分析的有效性建立在三个关键假设之上:假设 1,工具变量必须与假定的风险因素显著关联;假设 2,工具变量不应与任何已知的混杂因素有关联;假设 3,工具变量通过风险因素影响疾病结果,而非其他路径。本研究采用 MR 分析方法考查 CRP 与吸烟之间的因果关系,以期制定相关公共健康政策和吸烟干预措施提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

CRP 数据来自英国生物银行的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)结果(<http://www.nealelab.is/uk-biobank>)( $N=116\ 787\sim 117\ 794$ ,  $N$ 为参与 GWAS 的个体数量)。将 CRP 水平分为两个等级: $\leq 3$  mg/L 为正常水平, $> 3$  mg/L 为高炎症水平<sup>[13-14]</sup>。

吸烟的 GWAS 结果来自美国大学数字保护研究

所(<https://conservancy.umn.edu/handle/11299/201564>)<sup>[15]</sup>,包括 4 种表型:①开始定期吸烟的年龄;②开始吸烟;③戒烟;④日吸烟量。该结果数据剔除了英国生物银行数据中的相关结果<sup>[15]</sup>。

### 1.2 统计方法

#### 1.2.1 MR 分析

根据 PLINK<sup>[16]</sup>中的聚类程序,基于 500 kb 窗口内且  $r^2 < 0.05$  且  $P < 5 \times 10^{-8}$  的吸烟相关表型和 CRP 水平来选择 SNP 作为工具变量。

采用 R 4.1.1 进行双向 MR 分析,考查 4 个吸烟表型(开始定期吸烟的年龄、开始吸烟、戒烟以及日吸烟量)与 CRP 之间的因果关系。①逆方差加权法<sup>[17]</sup>(inverse variance weighted, IVW):通过回归分析评估风险因素与结果之间的关联,将截距设为零,权重由与结果相关的逆方差确定;②MR-Egger 回归方法<sup>[18]</sup>:允许估计截距,以确定遗传变异是否显示出平均多效性偏倚;③基于中位数的方法<sup>[19]</sup>:基于中位数的 MR 估计和因果估计的选择方法。

#### 1.2.2 敏感性分析

通过元分析的方式,引入 Cochran's  $Q$  检验、留一法 SNPs 分析<sup>[20]</sup>、MR-Egger 截距测试<sup>[21]</sup>来评估其偏离零值的程度,采用 MR 多效性残差总和及异常值检测方法检测 SNP 异常值<sup>[22]</sup>。为进一步排除 MR 分析可能受到的多效性影响,在 PhenoScanner<sup>[22]</sup> GWAS 数据库中,对每个选定的 SNPs 进行审查,核对其是否与任何已知的潜在混杂表型存在显著关联。

## 2 结果

### 2.1 吸烟(暴露)与 CRP(结局)的 MR 分析结果

1 个 SNP 与戒烟相关(rs3025316),1 个 SNP 与开始定期吸烟的年龄相关(rs62180314),8 个 SNPs 与日吸烟量相关,但日吸烟量与 CRP 之间无因果关系( $\beta=0.029, P=0.413$ );开始吸烟作为暴露时,与 CRP 之间存在因果关系( $\beta=0.174, P=0.009$ )。见表 1。

表 1 吸烟(暴露)与 CRP(结局)之间的 MR 分析结果  
Table 1 MR analysis results between smoking (exposure) and CRP (outcome)

结局	暴露	nSNP	简单中位数			加权中位数			IVW			MR-Egger		
			$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
CRP	日吸烟量	8	0.028	0.045	0.536	0.031	0.045	0.493	0.029	0.036	0.413	-0.027	0.068	0.698
	开始吸烟	11	0.097	0.055	0.076	0.088	0.051	0.083	0.174	0.066	0.009	-0.223	0.362	0.537
	戒烟	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	开始定期吸烟的年龄	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注:nSNP,非同义单核苷酸多态性;IVW,逆方差加权方法;MR-Egger,孟德尔随机化 Egger 回归;CRP,C 反应蛋白

2.2 CRP(暴露)与吸烟(结局)的MR分析结果

以CRP作为暴露,吸烟作为结局的MR分析显示,CRP与戒烟存在因果关系( $\beta=0.035, P=0.017$ ),与开始吸烟也存在因果关系( $\beta=0.038, P=0.002$ ),但与开始定期吸烟的年龄( $\beta=-0.011, P=0.114$ )和日吸烟量( $\beta=0.013, P=0.058$ )的因果关系无统计学意义。见表2。

2.3 敏感性分析结果

采用留一法敏感性分析对每个SNP依次移除并分析,结果显示,日吸烟量与CRP水平关联的稳定性和可靠性较高( $\beta=0.020, P=0.006$ )。排除了部分SNP之后,CRP与戒烟之间的因果关系无统计学

意义( $\beta=0.025, P=0.145$ )。见表3。采用留一敏感性分析和PhenoScanner筛查潜在的混杂因素之后,结果显示,CRP与日吸烟量( $\beta=0.018, P=0.015$ )及开始吸烟( $\beta=0.042, P=0.001$ )之间存在因果关系。见表4。

本研究结果显示,开始吸烟与CRP存在双向因果关系。MR-Egger分析未显示出CRP与开始定期吸烟的年龄存在因果关系( $\beta=-0.001, P=0.956$ ),且在整体水平上未检测到显著的多向性异质性( $Q=393.511, P=0.999$ );MR-Egger分析未显示出CRP与戒烟之间存在因果关系( $\beta=-0.064, P=0.065$ ),且在整体水平上未检测到显著的多向性异质性( $Q=350.409, P=0.998$ )。见表5。微信扫一扫OSID二维码获取留一法的结果图。

表2 CRP(暴露)与吸烟(结局)的MR分析结果  
Table 2 MR analysis results between CRP (exposure) and smoking (outcome)

结局	暴露	nSNP	简单中位数			加权中位数			IVW			MR-Egger		
			$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
开始定期吸烟的年龄	CRP	527	-0.004	0.012	0.737	-0.033	0.013	0.010	-0.011	0.007	0.114	-0.020	0.012	0.116
日吸烟量	CRP	451	0.029	0.012	0.017	0.013	0.013	0.289	0.013	0.007	0.058	-0.021	0.011	0.062
戒烟	CRP	509	0.034	0.024	0.152	-0.011	0.025	0.653	0.035	0.014	0.017	-0.005	0.024	0.830
开始吸烟	CRP	501	0.054	0.018	0.003	0.036	0.019	0.063	0.038	0.012	0.002	-0.010	0.020	0.619

注:nSNP,非同义单核苷酸多态性;IVW,逆方差加权方法;MR-Egger,孟德尔随机化Egger回归;CRP,C反应蛋白

表3 CRP(暴露)与吸烟(结局)之间的MR分析结果(排除部分SNPs)  
Table 3 MR results between CRP (exposure) and smoking (outcome) (excluding some SNPs)

结局	暴露	nSNP	简单中位数			加权中位数			IVW			MR-Egger		
			$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
开始定期吸烟的年龄	CRP	519	-0.004	0.012	0.776	-0.023	0.013	0.082	-0.005	0.008	0.535	-0.002	0.016	0.922
日吸烟量	CRP	441	0.035	0.012	0.005	0.016	0.013	0.236	0.020	0.007	0.006	-0.015	0.013	0.250
戒烟	CRP	450	0.032	0.026	0.211	-0.011	0.028	0.707	0.025	0.017	0.145	-0.066	0.035	0.057
开始吸烟	CRP	450	0.053	0.019	0.005	0.044	0.022	0.048	0.045	0.012	<0.001	-0.011	0.022	0.610

注:nSNP,非同义单核苷酸多态性;IVW,逆方差加权方法;MR-Egger,孟德尔随机化Egger回归;CRP,C反应蛋白

表4 CRP(暴露)与吸烟(结局)之间的MR结果(留一敏感性分析及PhenoScanner筛查后)  
Table 4 MR results between CRP (exposure) and smoking (outcome) (leave-one out sensitivity analysis and after PhenoScanner Screening)

结局	暴露	nSNP	简单中位数			加权中位数			IVW			MR-Egger		
			$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P	$\beta$	SE	P
开始定期吸烟的年龄	CRP	499	-0.002	0.013	0.893	-0.022	0.013	0.098	-0.002	0.008	0.833	-0.001	0.016	0.956
日吸烟量	CRP	425	0.029	0.012	0.021	0.016	0.014	0.250	0.018	0.008	0.015	-0.014	0.013	0.276
戒烟	CRP	432	0.019	0.026	0.465	-0.011	0.028	0.704	0.014	0.017	0.416	-0.064	0.035	0.065
开始吸烟	CRP	434	0.047	0.020	0.018	0.040	0.022	0.070	0.042	0.012	0.001	-0.011	0.022	0.606

注:nSNP,非同义单核苷酸多态性;IVW,逆方差加权方法;MR-Egger,孟德尔随机化Egger回归;CRP,C反应蛋白

表5 CRP与吸烟之间的MR-Egger结果  
Table 5 MR-Egger results between CRP and smoking

结局	暴露	nSNP	MR-Egger			MR-Egger截距检验			Cochran's Q检验		
			$\beta$	SE	P	Intercept	SE	P	Q	Q_df	P
CRP	日吸烟量	8	-0.027	0.068	0.698	0.003	0.003	0.340	2.712	6	0.844
开始定期吸烟的年龄	CRP	499	-0.001	0.016	0.956	0	0	0.951	393.511	497	0.999
戒烟	CRP	432	-0.064	0.035	0.065	0.003	0.001	0.009	350.409	430	0.998

注:nSNP,非同义单核苷酸多态性;MR-Egger,孟德尔随机化Egger回归;CRP,C反应蛋白



### 3 讨 论

本研究通过对大型公开基因组数据集中的数据进行 MR 分析。结果显示,开始吸烟与 CRP 存在双向因果关系;当以日吸烟量作为结局,CRP 作为暴露时,两者仅存在单向因果关系。

烟草依赖的主要原因是尼古丁成瘾,尼古丁导致吸烟者体内出现系统性炎症反应<sup>[23]</sup>。吸烟者的多形核中性粒细胞表现出过氧化酶水平升高,吸烟导致骨髓的激活和骨髓中年轻细胞的释放<sup>[24-25]</sup>。既往研究显示,循环中的细胞因子,如白细胞介素-1 $\beta$ 和白细胞介素-6 可能与肺部炎症引起的骨髓激活有关<sup>[26]</sup>。白细胞介素-1 $\beta$ 和白细胞介素-6 水平在肺部炎症期间升高,并与 CRP 基因表达的诱导相关。既往研究显示,吸烟者 CRP 水平较高,而戒烟后 CRP 水平降低<sup>[27-28]</sup>,戒烟后炎症反应减退的程度和速度尚存在不确定性。但本研究并未显示 CRP 水平与戒烟的因果关系,推测吸烟行为本身可能不直接与 CRP 水平相关。既往研究表明,长期将大鼠暴露于烟草烟雾的气相中,未导致大鼠免疫反应的显著变化,表明烟草烟雾的免疫抑制特性可能主要与烟草颗粒有关<sup>[29]</sup>。香烟烟雾中的尼古丁摄入不仅会影响人的神经系统和免疫系统,还可能通过改变肠道菌群的多样性,调节免疫和新陈代谢。一项研究表明,烟草嗅鼻剂中的尼古丁也可能诱导个体出现氧化应激和炎症反应以及乙酰胆碱的快速降解,从而导致 CRP 水平升高<sup>[30]</sup>。

吸烟引起的免疫反应能使 CRP 水平升高,同样,CRP 水平升高也可能诱发吸烟行为。CRP 水平的变化不仅涉及身体的健康状况,也与个体的心理健康状况密切相关。长期的心理压力可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA 轴),HPA 轴激活与 CRP 水平变化密切相关,长期应激状态可能导致慢性炎症反映,进而使 CRP 水平升高<sup>[31]</sup>。较高的 CRP 水平可能会增加个体出现焦虑和抑郁情绪的风险<sup>[32]</sup>,从而促使个体以吸烟作为应对压力与负性情绪的手段<sup>[33]</sup>。

有研究表明,粪便细菌的丰度与 CRP 水平呈负相关<sup>[34-35]</sup>,即 CRP 作为下游炎症标志物,可以通过特定肠道微生物产生的抗炎代谢物作用而被下调<sup>[36]</sup>。肠道微生物组成的变化导致免疫反应及免疫代谢物的变化,这些变化可通过脑-肠轴影响大脑功能<sup>[37]</sup>,从而影响个体吸烟行为。本研究为开始吸烟与 CRP 水平之间的双向因果关系提供了新证据,并

部分解释了 CRP 水平升高可能增加日常吸烟风险的机制。

综上所述,CRP 可能与吸烟的部分表型存在因果关系。本研究局限性:①尽管 CRP 的 SNP 与吸烟的部分表型没有显著关联,但目前分析的 SNP 的生物功能并不完全清楚,不能排除多效性偏倚的可能性;②数据仅来源于欧洲人群,将结果推广至其他人群时需谨慎;③获得的不同吸烟表型和 CRP 水平的遗传数据未按年龄分层,不清楚是否存在跨年龄组的差异。未来研究可深入探讨 CRP 相关 SNP 的生物功能,进行多族群和年龄分层分析,应用多效性检测和校正方法,采用纵向研究设计并扩大样本规模,以进一步理解吸烟表型与 CRP 水平之间的关系,提高研究结果的普适性和可靠性。

### 参考文献

- [1] Sultan Y, Salman Z, Alzaatreh M, et al. Smoking-related disease impact in the eastern mediterranean region: a comprehensive assessment using global burden of disease data [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(2): 495-505.
- [2] Adhikari B, Kahende J, Malarcher A, et al. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses [J]. *Oncol Times*, 2009, 31(2): 40, 42-43.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [4] Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study [J]. *JAMA*, 2000, 284(20): 2606-2610.
- [5] Galan D, Perry BI, Warriar V, et al. Applying Mendelian randomization to appraise causality in relationships between smoking, depression and inflammation [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15041.
- [6] Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(11): dju294.
- [7] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [8] Levitzky YS, Guo CY, Rong J, et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(1): 217-224.
- [9] Lao XQ, Jiang CQ, Zhang WS, et al. Smoking, smoking cessation and inflammatory markers in older Chinese men: the Guangzhou Biobank cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 304-310.
- [10] Severance EG, Dickerson FB, Stallings CR, et al. Differentiating nicotine-versus schizophrenia-associated decreases of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor transcript, CHRFAM7A, in peripheral blood lymphocytes [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116(2): 213-220.

- [11] Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1-22.
- [12] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [13] Felger JC, Haroon E, Patel TA, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6): 1301-1311.
- [14] Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts [J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 217-231.
- [15] Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 237-244.
- [16] Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3): 559-575.
- [17] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [18] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [19] 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.
- [20] Ding P, Vanderweele TJ. Sensitivity analysis without assumptions [J]. *Epidemiology*, 2016, 27(3): 368-377.
- [21] Yavorska OO, Burgess S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1734-1739.
- [22] Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(22): 4851-4853.
- [23] Budin CE, Rajnoveanu R, Bordea IR, et al. Genetics and inflammatory profile in tobacco dependence [J]. *Pneumologia*, 2019, 68(2): 91-96.
- [24] van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(5): 915-921.
- [25] Dash S, Sen S, Behera D. High neutrophil myeloperoxidase activity in smokers [J]. *Blood*, 1991, 77(7): 1619.
- [26] van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, et al. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 61-67.
- [27] Hastie CE, Haw S, Pell JP. Impact of smoking cessation and lifetime exposure on C-reactive protein [J]. *Nicotine Tob Res*, 2008, 10(4): 637-642.
- [28] Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(9): 1117-1119.
- [29] Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke [J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 83(1-2): 148-156.
- [30] Otuh MS, Muhammad BY, Abdullahi A, et al. Evaluation of C-reactive protein level, antioxidant and acetylcholinesterase enzyme activities among snuff users [J]. *Int J Clin Biochem Res*, 2023, 10(2): 171-175.
- [31] Noushad S, Ahmed S, Ansari B, et al. Physiological biomarkers of chronic stress: a systematic review [J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2021, 15(5): 46-59.
- [32] Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(3): 249-257.
- [33] Fergusson DM, Goodwin RD, Horwood LJ. Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study [J]. *Psychol Med*, 2003, 33(8): 1357-1367.
- [34] Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(9): 789-794.
- [35] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers [J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3049-3057.
- [36] Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The gut microbiota and inflammation: an overview [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(20): 7618.
- [37] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.

(收稿日期:2024-04-11)

(本文编辑:吴俊林)