

体质指数与25种自身免疫性疾病的孟德尔随机化研究

李煜楠, 徐鹏程, 贾俊亚, 闫铁昆

天津医科大学总医院肾脏内科, 天津 300052

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化 (MR) 研究方法探讨体质指数 (BMI) 与 25 种自身免疫性疾病 (AD) 的因果关系。 **方法** BMI 和 25 种 AD 的全基因组关联研究 (GWAS) 数据均来自 IEU OPEN GWAS 数据库; 以与 BMI 相关的单核苷酸多态性 (SNP) 为工具变量, 以 25 种 AD 为研究结局, 采用逆方差加权法 (IVW) 进行 MR 分析。采用 Cochran Q 检验评估异质性, 采用 MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验水平多效性, 采用留一法评估结果的稳健性。 **结果** Cochran Q 检验存在异质性 ($P < 0.05$), 采用随机效应模型。MR 分析结果显示, BMI 升高会增加 1 型糖尿病 ($OR=1.519$, $95\%CI: 1.281\sim 1.801$)、IgA 肾病 ($OR=1.227$, $95\%CI: 1.134\sim 1.327$)、成人斯蒂尔病 ($OR=1.002$, $95\%CI: 1.001\sim 1.003$)、多发性硬化 ($OR=1.303$, $95\%CI: 1.115\sim 1.523$)、发作性睡病 ($OR=1.029$, $95\%CI: 1.017\sim 1.040$)、桥本甲状腺炎 ($OR=1.561$, $95\%CI: 1.391\sim 1.751$)、自身免疫性肝炎 ($OR=1.481$, $95\%CI: 1.076\sim 2.038$)、类风湿关节炎 ($OR=1.209$, $95\%CI: 1.054\sim 1.386$)、寻常型银屑病 ($OR=1.719$, $95\%CI: 1.427\sim 2.070$) 和恶性贫血 ($OR=1.001$, $95\%CI: 1.000\sim 1.002$) 的发病风险。未发现与其他 AD 存在统计学关联 (均 $P > 0.05$)。MR-Egger 回归法未检测到水平多效性 (均 $P > 0.05$); MR-PRESSO 检测到部分存在水平多效性 (均 $P < 0.05$), 校正结果与原结果一致 ($P > 0.05$)。留一法显示结果稳健。 **结论** BMI 与 1 型糖尿病、IgA 肾病、成人斯蒂尔病、多发性硬化、发作性睡病、桥本甲状腺炎、自身免疫性肝炎、类风湿关节炎、寻常型银屑病和恶性贫血可能存在因果关系。

关键词: 孟德尔随机化; 体质指数; 自身免疫性疾病

中图分类号: R593.2 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 05-0388-05

Mendelian randomization study on body mass index and 25 types of autoimmune diseases

LI Yunan, XU Pengcheng, JIA Junya, YAN Tiekun

Department of Nephrology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To examine the causal relationship between body mass index (BMI) and 25 types of autoimmune diseases (ADs) using Mendelian randomization (MR) study method. **Methods** The genome-wide association study (GWAS) data for BMI and 25 types of ADs were obtained from IEU OPEN GWAS database. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) related to BMI were used as instrumental variables, 25 types of ADs were used as study outcomes, and MR analysis was performed using inverse variance weighted (IVW) method. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q test, horizontal pleiotropy was tested using MR-Egger regression and MR-PRESSO, and results robustness was verified with leave-one-out method. **Results** Cochran's Q test showed heterogeneity of MR analysis results ($P < 0.05$), and a random effect model was employed. The results of MR analysis showed that elevated BMI increased the incidence risks of type 1 diabetes mellitus ($OR=1.519$, $95\%CI: 1.281\sim 1.801$), IgA nephropathy ($OR=1.227$, $95\%CI: 1.134\sim 1.327$), adult Still disease ($OR=1.002$, $95\%CI: 1.001\sim 1.003$), multiple sclerosis ($OR=1.303$, $95\%CI: 1.115\sim 1.523$), narcolepsy ($OR=1.029$, $95\%CI: 1.017\sim 1.040$), Hashimoto thyroiditis ($OR=1.561$, $95\%CI: 1.391\sim 1.751$), autoimmune hepatitis ($OR=1.481$,

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.05.005

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82170726, 81570630); 天津市

卫生健康科技项目重点学科专项项目 (TJWJ2023XK004);

天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-071C)

作者简介: 李煜楠, 硕士研究生在读, 内科学专业

通信作者: 徐鹏程, E-mail: nkxpc@163.com

95%CI: 1.076–2.038), rheumatoid arthritis ($OR=1.209$, 95%CI: 1.054–1.386), psoriasis vulgaris ($OR=1.719$, 95%CI: 1.427–2.070) and pernicious anemia ($OR=1.001$, 95%CI: 1.000–1.002). No causal relationship was found with other ADs (all $P>0.05$). MR-Egger regression identified no horizontal pleiotropy of instrumental variables (all $P>0.05$), while MR-PRESSO test identified partial horizontal pleiotropy (all $P<0.05$), which remained consistent with the original results after adjustment ($P>0.05$). Leave-one-out analysis showed results robustness. **Conclusion** There are causal relationship among BMI and type 1 diabetes mellitus, IgA nephropathy, adult Still disease, multiple sclerosis, narcolepsy, Hashimoto thyroiditis, autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis, psoriasis vulgaris and pernicious anemia.

Keywords: Mendelian randomization; body mass index; autoimmune disease

近年来, 全球范围内超重肥胖人群的比例呈上升趋势^[1], 研究发现, 肥胖对机体的影响不仅限于代谢异常^[2], 还可能通过免疫调节导致机体自我耐受能力降低, 改变机体对自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AD) 的易感性^[3]。AD 是免疫系统错误识别自身抗原导致的, 目前超过 100 种, 既可以影响某一特定器官, 也可以导致全身多器官损害^[4-5]。已有研究表明, 肥胖与类风湿关节炎、银屑病、多发性硬化症、甲状腺功能减退症和 1 型糖尿病等 AD 的高发风险有关^[6]。但是, 关于肥胖与其他 AD 之间关系的研究存在争议^[7]。虽然已有研究证实了肥胖与部分 AD 之间的关系, 但观察性研究容易受到混杂因素及反向因果关系的干扰, 肥胖与 AD 的因果关系尚未阐明。体质指数 (BMI) 作为衡量人体肥胖程度的指标, 常用于评估肥胖与各种健康结局之间的关系^[8]。本研究采用 MR 方法探究 BMI 与 25 种常见 AD 的因果关系, 为循证医学提供支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

BMI 和 25 种 AD 的全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 资料来自 IEU OPEN GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>), 其中 BMI GWAS 资料包括 407 609 名欧洲人和 10 783 680 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, 25 种 AD GWAS 资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

以 BMI 为暴露变量, 以 25 种 AD 为结局变量, 筛选与 BMI 相关的 SNP 为工具变量, 并满足以下条件^[9]: (1) 工具变量与暴露强相关; (2) 工具变量不与任何可能影响暴露和结局之间关系的混杂因素相关; (3) 工具变量只通过暴露影响结局。

1.2.2 工具变量的选择

设置显著性阈值为 $P<5\times 10^{-8}$, 初步筛选与 BMI 显著相关的 SNP。然后, 设置连锁不平衡参数 r^2 为

表 1 25 种 AD 的 GWAS 资料

Table 1 Information of genome-wide association study for 25 types of autoimmune diseases

疾病名称	样本量	SNP 数量
斑秃	289/211 139 ^①	16 380 450
1 型糖尿病	5 928/183 185 ^①	16 380 008
系统性红斑狼疮	14 267	7 071 163
IgA 肾病	477 784	24 182 646
膜性肾病	7 979	5 327 688
成人斯蒂尔病	361 194	9 950 919
多发性硬化	115 803	6 304 359
多发性肌炎	350 272	19 086 071
干燥综合征	407 746	11 039 117
吉兰-巴雷综合征	213/215 718 ^①	16 380 463
发作性睡病	460 913	9 851 867
毒性弥漫性甲状腺肿	458 620	24 189 816
桥本甲状腺炎	395 640	24 146 037
结节病	486 673	24 196 796
克罗恩病	940/217 852 ^①	16 380 466
溃疡性结肠炎	2 251/210 300 ^①	16 380 453
自身免疫性肝炎	485 234	24 198 482
强直性脊柱炎	1 462/164 682 ^①	16 380 022
类风湿关节炎	6 236/147 221 ^①	16 380 169
寻常型银屑病	483 174	24 191 364
重症肌无力	38 243	23 679 120
恶性贫血	337 159	10 894 596
梅尼埃病	462 933	9 851 867
结节性多动脉炎	82/213 145 ^①	16 380 450
结节性红斑	433/212 464 ^①	16 380 462

注: ①表示病例组/对照组。

0.001, 遗传距离为 10 000 kb, 避免 SNP 之间的连锁不平衡带来的偏倚。排除次要等位基因频率及非衍生等位基因的回文 SNP。在研究过程中, 选取的工具变量可能不存在于结局的 GWAS 数据集中, 需寻找同时存在于暴露和结局数据集中的代理 SNP, 代理 SNP 与原 SNP 需要满足 $R^2>0.8$ 的相关性, 若找不到代理 SNP, 则排除此 SNP。

1.2.3 MR 分析

采用逆方差加权法 (inverse variance weighted,

IVW)、加权中位数法 (weighted median, WME) 和 MR-Egger 回归法分析 BMI 与 25 种 AD 的因果关系。IVW 方法假设 SNP 不存在水平多效性, 结合了每个 SNP 的 Wald 比值结果计算出总因果效应。采用 WME 方法确保 <50% 的 SNP 无效, 并减少了 I 类错误的发生, 允许一些无效的遗传变异。MR-Egger 回归法将截距项的影响考虑在加权线性回归中, 用斜率表示对因果效应的估计, 用截距表示水平多效性的效应估计值。当工具变量存在水平多效性时, MR-Egger 回归法不受其影响。本研究采用 IVW 方法作为评估因果效应的主要分析方法, MR-Egger 回归法和 WME 方法对 IVW 方法的结果进行补充^[10]。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验评估工具变量间的异质性, $P < 0.05$ 则采用随机效应模型分析; 反之, 则采用固定效应模型。采用 MR-Egger 回归法检验 SNP 的水平多效性, 当截距 P 值 > 0.05 时表示不存在水平多效性。MR-PRESSO 检验不仅可以检测水平多效性, 还可以通过剔除离群值校正水平多效性^[11]。采用留一法, 逐一剔除各 SNP, 统计剩余 SNP 合并效应, 若剔除前后差异不存在统计学意义, 则表明 MR 分析

结果稳健。

1.3 统计分析

采用 R 4.3.2 软件的 TwoSample MR 和 MR-PRESSO 程序包统计分析。采用 Benjamini-Hochberg 方法进行多重校正, 控制多次测试的错误发现率 (false discovery rate, FDR), FDR 的 P 值 < 0.05 提示 BMI 与 AD 存在因果关系。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 BMI 与 AD 的 MR 分析结果

Cochran Q 检验存在异质性, 采用随机效应模型进行关联效应估计。结果显示, BMI 升高可增加 1 型糖尿病、IgA 肾病、成人斯蒂尔病、多发性硬化、发作性睡病、桥本甲状腺炎、自身免疫性肝炎、类风湿关节炎、寻常型银屑病和恶性贫血的发病风险 (均 $P < 0.05$)。未发现 BMI 与斑秃、系统性红斑狼疮、膜性肾病、多发性肌炎、干燥综合征、吉兰-巴雷综合征、毒性弥漫性甲状腺肿、结节病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、重症肌无力、梅尼埃病、结节性多动脉炎、结节性红斑存在统计学关联 (均 $P > 0.05$)。

表 2 BMI 与 AD 关联的 MR 分析及敏感性分析结果

Table 2 Mendelian randomization analysis and sensitivity analysis of the association between body mass index and autoimmune diseases

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值 (95%CI)	P 值	FDR P 值	异质性检验 P 值	多效性检验 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
BMI	1 型糖尿病	348	IVW	1.519 (1.281~1.801)	<0.001	<0.001	<0.001	0.265	<0.001
			WME	1.750 (1.366~2.241)	<0.001	<0.001			
			MR-Egger	1.943 (1.220~3.092)	0.005	0.067			
	IgA 肾病	361	IVW	1.227 (1.134~1.327)	<0.001	<0.001	0.014	0.246	0.010
			WME	1.276 (1.119~1.455)	<0.001	0.002			
			MR-Egger	1.091 (0.882~1.350)	0.421	0.657			
	成人斯蒂尔病	361	IVW	1.002 (1.001~1.003)	<0.001	<0.001	0.061	0.432	0.065
			WME	1.002 (1.000~1.003)	0.033	0.117			
			MR-Egger	1.003 (1.000~1.006)	0.026	0.162			
多发性硬化	361	IVW	1.303 (1.115~1.523)	0.001	0.003	<0.001	0.721	<0.001	
		WME	1.363 (1.109~1.675)	0.003	0.016				
		MR-Egger	1.401 (0.914~2.149)	0.123	0.385				
发作性睡病	329	IVW	1.029 (1.017~1.040)	<0.001	<0.001	<0.001	0.981	<0.001	
		WME	1.020 (1.007~1.035)	0.004	0.016				
		MR-Egger	1.029 (0.999~1.061)	0.063	0.314				
桥本甲状腺炎	361	IVW	1.561 (1.391~1.751)	<0.001	<0.001	0.054	0.746	0.070	
		WME	1.472 (1.205~1.797)	<0.001	0.002				
		MR-Egger	1.489 (1.093~2.028)	0.012	0.101				
自身免疫性肝炎	360	IVW	1.481 (1.076~2.038)	0.016	0.040	0.219	0.685	0.212	
		WME	1.390 (0.779~2.479)	0.265	0.391				
		MR-Egger	1.255 (0.532~2.962)	0.604	0.730				

表 2 (续) Table 2 (continued)

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值 (95%CI)	P 值	FDR P 值	异质性检验 P 值	多效性检验 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
类风湿关节炎		348	IVW	1.209 (1.054~1.386)	0.007	0.021	0.010	0.225	0.010
			WME	1.250 (0.994~1.572)	0.056	0.175			
			MR-Egger	1.351 (0.929~1.964)	0.116	0.385			
寻常型银屑病		361	IVW	1.719 (1.427~2.070)	<0.001	<0.001	<0.001	0.225	<0.001
			WME	1.409 (1.128~1.762)	0.003	0.016			
			MR Egger	2.291 (1.391~3.774)	0.001	<0.001			
恶性贫血		342	IVW	1.001 (1.000~1.002)	0.009	0.025	0.553	0.878	0.535
			WME	1.001 (0.999~1.002)	0.260	0.391			
			MR-Egger	1.001 (0.999~1.003)	0.404	0.657			

2.2 敏感性分析结果

MR-Egger 回归法未检测到水平多效性 ($P > 0.05$)。MR-PRESSO 检验部分存在水平多效性 ($P < 0.05$)，包括 1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、IgA 肾病、膜性肾病、多发性硬化、发作性睡病、毒性弥漫性甲状腺肿、结节病、强直性脊柱炎、类风湿关节炎、寻常型银屑病和重症肌无力 12 种疾病存在离群值，剔除离群值后再次分析，校正结果与原结果保持一致 ($P > 0.05$)。逐个剔除 SNP 后，结局的工具变量均在 0 的一侧，提示所有结局的 MR 分析结果稳健。

3 讨论

肥胖对免疫系统影响的机制主要表现在以下 3 个方面：(1) 肥胖状态下，血清瘦素水平升高，而脂联素水平下降，导致调节性 B 细胞和调节性 T 细胞数量的减少及辅助性 T 细胞 17、1 增加，辅助性 T 细胞 17 分泌的白细胞介素-17 参与 AD 的发病机制^[6]；(2) 高盐、高脂饮食可能导致肠道菌群失调，影响肠道外免疫反应的调节，进而导致辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞的平衡失调^[12]；(3) 肥胖者普遍存在维生素 D 缺乏，而维生素 D 可以增加调节性 T 细胞并抑制辅助性 T 细胞 17、1 分化^[13]。

已有研究证明肥胖与部分 AD 如 1 型糖尿病、多发性硬化、类风湿关节炎和银屑病之间的关系^[7, 14]。本研究采用 MR 方法对上述疾病进行了验证，同时从遗传学角度揭示了 BMI 升高会增加 IgA 肾病、成人斯蒂尔病、发作性睡病、桥本甲状腺炎、自身免疫性肝炎和恶性贫血的发病风险。

高 BMI 增加 IgA 肾病的发病风险，与其他研究结果^[14]一致，可能还会影响 IgA 肾病预后^[15]。但目前流行病学研究未得出肥胖是 IgA 肾病危险因素结论。一项队列研究提出肥胖是成人斯蒂尔病病程慢

性和药物治疗失败的预测因素^[16]，提示需注意成人斯蒂尔病患者 BMI 的管理。本研究显示，BMI 与发作性睡病发病风险呈正相关，ZHANG 等^[17]研究发现发作性睡病患者的体重会增加，但本研究未进行反向 MR 分析，无法充分支持二者的反向因果关系。桥本甲状腺炎是甲状腺功能减退的常见病因^[18]。观察性研究表明，肥胖与桥本甲状腺炎及甲状腺功能减退有关，但与毒性弥漫性甲状腺肿无关^[7]，本研究结果与该研究结果一致。目前，欧洲内分泌学会临床指南建议对肥胖患者进行甲状腺功能检测^[19]，本研究结果支持此建议。自身免疫性肝炎的儿童和青少年的肥胖率较高^[20]，可能因为肥胖影响 T 细胞功能，增加自身免疫性肝炎的严重程度^[21]。恶性贫血特征是存在内因子抗体和胃壁细胞抗体并伴有叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏^[22]。观察性研究发现肥胖的恶性贫血患者治疗效果较差，故推测肥胖可能导致维生素 B₁₂ 缺乏，从而影响恶性贫血的发生^[23]。

本研究存在局限性：(1) GWAS 数据集仅包括欧洲人，限制了本研究的结果对其他人群的适用性；(2) 部分研究结果存在异质性，所选取的工具变量检测到部分存在水平多效性，对于部分因果效应的解释需要更加谨慎；(3) BMI 与 25 种 AD 的关系不仅是单向因果关系，后续应从多角度探索 BMI 与 AD 的关系和发生机制。

参考文献

[1] XIANG H, YANG R H, TU J X, et al. Health impacts of high BMI in China: terrible present and future [J/OL]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (23) [2024-04-07]. <https://doi.org/10.3390/ijerph19231617>.

[2] 孙霞, 朱艳, 郑鹏, 等. 超重肥胖和 2 型糖尿病对瘦素、内脂素的影响研究 [J]. 预防医学, 2022, 34 (6): 581-585.

[3] MATARESE G. The link between obesity and autoimmunity [J]. Science, 2023, 379 (6639): 1298-1300.

- [4] XIANG Y, ZHANG M X, JIANG D, et al. The role of inflammation in autoimmune disease: a therapeutic target [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14 [2024-04-07]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1267091>.
- [5] 任首泽, 李泽光, 李林蔚, 等. 自身免疫性疾病与甲状腺功能障碍的孟德尔随机化研究 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (12): 1024-1028.
- [6] TSIGALOU C, VALLIANOU N, DALAMAGA M. Autoantibody production in obesity: is there evidence for a link between obesity and autoimmunity? [J]. *Curr Obes Rep*, 2020, 9 (3): 245-254.
- [7] SONG R H, WANG B, YAO Q M, et al. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10 [2024-04-07]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>.
- [8] WIECHERT M, HOLZAPFEL C. Nutrition concepts for the treatment of obesity in adults [J/OL]. *Nutrients*, 2021, 14 (1) [2024-04-07]. <https://doi.org/10.3390/nu14010169>.
- [9] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318 (19): 1925-1926.
- [10] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (10): 1227-1234.
- [11] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [12] ZHOU H Y, WANG L W, LIU F. Immunological impact of intestinal t cells on metabolic diseases [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12 [2024-04-07]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639902>.
- [13] KARAMPELA I, SAKELLIU A, VALLIANOU N, et al. Vitamin D and obesity: current evidence and controversies [J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10 (2): 162-180.
- [14] LI X L, ZHU J, ZHAO W M, et al. The causal effect of obesity on the risk of 15 autoimmune diseases: a Mendelian randomization study [J]. *Obes Facts*, 2023, 16 (6): 598-605.
- [15] WU C W, WANG A Y, LI G S, et al. Association of high body mass index with development of interstitial fibrosis in patients with IgA nephropathy [J/OL]. *BMC Nephrol*, 2018, 19 (1) [2024-04-07]. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1164-2>.
- [16] DI COLA I, IACONO D, PANTANO I, et al. Clinical characteristics of obese patients with adult-onset still's disease. data from a large multicentre cohort [J/OL]. *Joint Bone Spine*, 2023, 90 (5) [2024-04-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080283/DOI:10.1016/j.jbspin.2023.105576>.
- [17] ZHANG M, THIEUX M, INOCENTE C O, et al. Characterization of rapid weight gain phenotype in children with narcolepsy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28 (6): 829-841.
- [18] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation [J/OL]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (10) [2024-04-07]. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>.
- [19] WILDING J P H. Endocrine testing in obesity [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182 (4): 13-15.
- [20] CORTEZ A P B, DE MORAIS M B, SPERIDIÃO P DA G, et al. Food intake, growth and body composition of children and adolescents with autoimmune hepatitis [J/OL]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 (3) [2024-04-07]. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181b9145a>.
- [21] GAUR P, CEBULA M, RIEHN M, et al. Diet induced obesity has an influence on intrahepatic T cell responses [J]. *Metabolism*, 2017, 69: 171-176.
- [22] HTUT T W, THEIN K Z, OO T H. Pernicious anemia: pathophysiology and diagnostic difficulties [J]. *J Evid Based Med*, 2021, 14 (2): 161-169.
- [23] ARSHAD M, JABERIAN S, PAZOUKI A, et al. Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients [J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55 (1): 3-7.

收稿日期: 2024-02-06 修回日期: 2024-04-07 本文编辑: 徐亚慧