

• 论 著 •

自身免疫性疾病与甲状腺功能障碍的 孟德尔随机化研究

任首泽¹, 李泽光², 李林蔚³, 夏凯雨¹, 梁华¹

1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040;
3. 黑龙江省医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化(MR)研究方法分析自身免疫性疾病(ADs)与甲状腺功能障碍的因果关系。**方法** 甲状腺功能减退症(甲减)和甲状腺功能亢进症(甲亢)的遗传预测因子来自英国生物银行, 包括337 159人和10 894 596个SNP; 系统性红斑狼疮(SLE)、强直性脊柱炎(AS)、1型糖尿病(T1DM)、类风湿性关节炎(RA)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)和多发性硬化症(MS) 6种ADs的遗传预测因子来自GWAS Catalog数据库, 分别包括14 267人和7 071 163个SNP、22 647人和99 962个SNP、24 840人和12 783 129个SNP、58 284人和13 108 512个SNP、13 239人和1 124 241个SNP、38 589人和156 632个SNP。采用逆方差加权法(IVW)进行MR分析, 采用MR-Egger回归法检验水平多效性, 采用留一法进行敏感度分析。**结果** IVW结果显示, 甲减患病风险升高与T1DM ($OR=1.007$, 95%CI: 1.003~1.011, $P<0.05$)、SLE ($OR=1.005$, 95%CI: 1.002~1.009, $P<0.05$) 和RA ($OR=1.013$, 95%CI: 1.009~1.016, $P<0.05$) 有关; 甲亢患病风险升高与T1DM ($OR=1.002$, 95%CI: 1.001~1.003, $P<0.05$) 和SLE ($OR=1.002$, 95%CI: 1.001~1.003, $P<0.05$) 有关。**结论** 遗传学预测的ADs与甲状腺功能障碍发生风险升高有关; 其中甲减患病风险升高与T1DM、SLE和RA有关; 甲亢患病风险升高与T1DM和SLE患病有关。

关键词: 孟德尔随机化; 关联; 自身免疫性疾病; 甲状腺功能障碍

中图分类号: R593.2 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 12-1024-05

Association between autoimmune diseases and thyroid dysfunction: a Mendelian randomization study

REN Shouze¹, LI Zeguang², LI Linwei³, XIA Kaiyu¹, LIANG Hua¹

1. Department of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin, Heilongjiang 150040, China

Abstract: Objective To evaluate the association between autoimmune diseases (ADs) and thyroid dysfunction using a Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genetic predictors of hypothyroidism and hyperthyroidism were collected through the UK Biobank, including 337 159 individuals and 10 894 596 single nucleotide polymorphisms (SNPs). Genetic predictors of 6 ADs including systemic lupus erythematosus (SLE), ankylosing spondylitis (AS), type 1 diabetes mellitus (T1DM), rheumatoid arthritis (RA), primary biliary cholangitis (PBC), and multiple sclerosis (MS) were collected through the GWAS Catalog database, including 14 267 individuals and 7 071 163 SNPs, 22 647 individuals and 99 962 SNPs, 24 840 individuals and 12 783 129 SNPs, 58 284 individuals and 13 108 512 SNPs, 13 239 individuals and 1 124 241 SNPs, and 38 589 individuals and 156 632 SNPs. MR analysis was performed using the inverse-variance weighted (IVW) method. The horizontal pleiotropy was assessed using the MR-Egger regression, and sensitivity analysis was conducted with the leave-one-out. **Results** IVW results showed that a higher risk of hypothyroidism was

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.12.003

基金项目: 国医大师学术思想传承科研课题 (GY2022-02)

作者简介: 任首泽, 硕士研究生在读

通信作者: 梁华, E-mail: hljucm_liang-hua@126.com

associated with T1DM ($OR=1.007$, $95\%CI$: $1.003-1.011$, $P<0.05$), SLE ($OR=1.005$, $95\%CI$: $1.002-1.009$, $P<0.05$), and RA ($OR=1.013$, $95\%CI$: $1.009-1.016$, $P<0.05$); a higher risk of hyperthyroidism was associated with T1DM ($OR=1.002$, $95\%CI$: $1.001-1.003$, $P<0.05$) and SLE ($OR=1.002$, $95\%CI$: $1.001-1.003$, $P<0.05$). **Conclusions** Genetically predicted ADs are associated with an increased risk of thyroid dysfunction. A higher risk of hypothyroidism is associated with T1DM, SLE and RA; a higher risk of hyperthyroidism is associated with T1DM and SLE.

Keywords: Mendelian randomization; association; autoimmune diseases; thyroid dysfunction

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, ADs) 是自身抗原免疫耐受紊乱、机体对自身抗原发生免疫反应导致机体损害的一类疾病^[1]。ADs 病程较长, 病情迁延反复, 可以仅限于机体的一个特定器官, 也可以同时与不同器官的特定组织相互作用。横断面研究显示, ADs 与甲状腺功能障碍共病率高, 提示二者可能存在关联^[2]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 以单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为工具变量, 假定危险因素的遗传变异是在受孕时随机分配的, 不受反向因果关系的影响, 提供更准确的疾病风险估计^[3]。本研究采用 MR 方法分析系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 和多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 6 种 ADs 与甲状腺功能减退症 (甲减)、甲状腺功能亢进症 (甲亢) 之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

甲减和甲亢的遗传预测因子来自英国生物银行, 甲减资料包括 337 159 个欧洲样本 (16 376 例病例与 320 783 名对照) 和 10 894 596 个 SNP; 甲亢资料包括 337 159 个欧洲样本 (2 547 例病例与 334 612 名对照) 和 10 894 596 个 SNP^[4]。ADs 的遗传预测因子来自全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) Catalog 数据库。SLE 资料包括 14 267 个欧洲样本 (5 201 例病例与 9 066 名对照) 和 7 071 163 个 SNP^[5]; AS 资料包括 22 647 个欧洲样本 (9 069 例病例与 13 518 名对照) 和 99 962 个 SNP^[6]; T1DM 资料包括 24 840 个欧洲样本 (9 266 例病例与 15 574 名对照) 和 12 783 129 个 SNP^[7]; RA 资料包括 58 284 个欧洲样本 (14 361 例病例与 43 923 名对照) 和 13 108 512 个 SNP^[8]; PBC 资料包括 13 239 个欧洲样本 (2 764 例病例与 10 475 名对照) 和 1 124 241 个 SNP^[9];

MS 资料包括 38 589 个欧洲样本 (14 498 例病例与 24 091 名对照) 和 156 632 个 SNP^[10]。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

以 SLE、AS、T1DM、RA、PBC 和 MS 为暴露因素, 以甲减和甲亢为结局变量, 以 SNP 为工具变量, 采用 MR 方法分析 6 种 ADs 与 2 种甲状腺功能障碍的潜在因果关系, 研究设计见图 1。MR 分析因果关系的准确性基于以下 3 个假设: (1) 工具变量与暴露相关; (2) 工具变量独立于所有混杂因素的影响; (3) 考虑到暴露和混杂因素, 工具变量与结局无关。

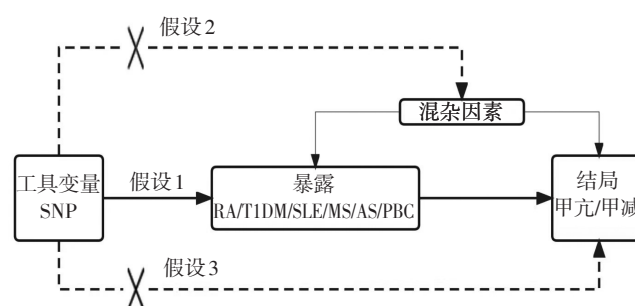


图 1 MR 研究设计方案

Figure 1 Design of the Mendelian randomization study

1.2.2 工具变量的选择

研究依据 MR 的核心假设进行工具变量筛选, 对工具变量的选择进行以下控制: 设置 $P<5\times 10^{-8}$, 筛选与 SLE、AS、T1DM、RA、PBC、MS 具有全基因组意义的 SNP 位点, 以满足假设 (1); 调整参数 ($r^2=0.001$ 和 $kb=10\ 000$) 以排除连锁不平衡的影响, 丢弃相关系数较高 (即连锁不平衡参数 $r^2\geq 0.001$) 的 SNP, 以满足假设 (2); 使用表型相关数据库手动筛选与工具变量相关的所有表型, 排除与结局及混杂因素有关的 SNP ($P<5\times 10^{-8}$), 并采用 MR-PRESSO 检验剔除异常 SNP, 以满足假设 (3)。从 2 个数据库中提取数据并整理合并, 使暴露与结局的效应值对应同一效应等位基因。纳入研究的数据信息包括 SNP 的 rs 编码、SNP 对应的暴露因素、效应基因频率、

基因编码的表型名称、结局指标数据库中的效应值和标准误。最终获得的 SNP 中, 71 个与 RA 相关, 30 个与 T1DM 相关, 38 个与 SLE 相关, 42 个与 MS 相关, 25 个与 PBC 相关, 42 个与 AS 相关。

1.2.3 MR 分析

本研究采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为首选的因果效应估计方法。采用 Cochran's *Q* 检验判断工具变量对甲减、甲亢影响的异质性, $P<0.05$ 时认为单核苷酸多态性之间存在异质性, 进而采用 IVW 随机效应模型进行因果推断; 反之, 则采用 IVW 固定效应模型。此外, 本研究采用 MR-Egger 回归法、加权中位数法 (weighted median, WME)、简单众数法 (simple mode, SM) 和加权众数法 (weighted mode, WM) 进行 MR 分析, 辅助估计因果效应^[11]。

1.2.4 敏感性分析

采用 MR-Egger 回归法检验水平多效性, 评估工

具变量是否通过除暴露以外的其他途径影响结局, 回归截距的 P 值 >0.05 表示不存在水平多效性。采用留一法检验因果关系是否被单个 SNP 显著影响, 依次删除单个 SNP, 计算剩余 SNP 的合并效应值, 以评估每个 SNP 对 MR 分析结果总效应值的影响。

1.3 统计分析

采用 R 4.3.0 软件“TwoSampleMR”和“MRPRESSO”程序包统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 遗传学预测的 ADs 与甲减的关联

Cochran's *Q* 检验存在异质性 (均 $P<0.05$), 因此采用 IVW 随机效应模型进行关联效应估计。结果显示, 遗传学预测的 RA、T1DM、SLE 患者发生甲减的风险升高 (均 $P<0.05$), 见表 1。MR-Egger 回归法均未发现潜在多效性 (均 $P_{\text{截距项}}>0.05$)。逐个剔除 SNP 后, MR 分析结果稳健。

表 1 自身免疫性疾病与甲减关联的 MR 分析结果

Table 1 MR analysis results of the association between autoimmune diseases and hypothyroidism

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值	95%CI	P 值	多效性检验 P 值	异质性检验 P 值
RA	甲减	71	MR-Egger	1.010	1.005 ~ 1.016	<0.001	0.292	<0.001
			WME	1.002	1.000 ~ 1.004	0.014		
			IVW	1.013	1.009 ~ 1.016	<0.001		
			SM	1.019	1.001 ~ 1.036	0.040		
			WM	1.001	1.000 ~ 1.002	0.274		
T1DM	甲减	30	MR-Egger	1.006	1.000 ~ 1.012	0.057	0.706	<0.001
			WME	1.004	1.004 ~ 1.005	<0.001		
			IVW	1.007	1.003 ~ 1.011	0.001		
			SM	1.000	1.000 ~ 1.004	0.836		
			WM	1.005	1.004 ~ 1.005	<0.001		
SLE	甲减	38	MR-Egger	1.003	1.000 ~ 1.020	0.388	0.409	<0.001
			WME	1.002	1.001 ~ 1.004	0.002		
			IVW	1.005	1.002 ~ 1.009	0.001		
			SM	1.001	1.000 ~ 1.003	0.428		
			WM	1.000	1.000 ~ 1.002	0.526		

2.2 遗传学预测的 ADs 与甲亢的关联

Cochran's *Q* 检验存在异质性 (均 $P<0.05$), 因此采用 IVW 随机效应模型进行关联效应估计。结果显示, 遗传学预测的 T1DM、SLE 患者发生甲亢的风险升高 (均 $P<0.05$), 见表 2。MR-Egger 回归法均未发现潜在多效性 (均 $P_{\text{截距项}}>0.05$)。逐个剔除 SNP 后, MR 分析结果稳健。

3 讨论

本研究发现, 甲减风险升高与 RA 有关。既往研究结果发现, RA 患者血清中发现甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 和甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 阳性, 发生甲减的风险增加^[12-13]。此外, 治疗 RA 的常用药物如糖皮质激素^[14]、来氟米特^[15] 和抗肿瘤坏死因

表 2 自身免疫性疾病与甲亢关联的 MR 分析结果

Table 2 MR analysis results of the association between autoimmune diseases and hyperthyroidism

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值	95%CI	P 值	多效性检验 P 值	异质性检验 P 值
T1DM	甲亢	30	MR-Egger	1.002	1.001 ~ 1.003	<0.001	0.303	<0.001
			WME	1.002	1.002 ~ 1.003	<0.001		
			IVW	1.002	1.001 ~ 1.003	<0.001		
			SM	1.001	0.999 ~ 1.002	0.573		
			WM	1.002	1.002 ~ 1.003	<0.001		
SLE	甲亢	38	MR-Egger	1.003	1.001 ~ 1.005	0.001	0.500	<0.001
			WME	1.001	1.000 ~ 1.001	<0.001		
			IVW	1.002	1.001 ~ 1.003	<0.001		
			SM	1.001	1.000 ~ 1.002	0.046		
			WM	1.001	1.000 ~ 1.002	0.006		

子药物^[16]等均可影响患者的甲状腺功能。大多数 RA 患者的甲状腺疾病通常表现为无症状,提示除甲状腺功能外,还需检测抗 TPOAb,以便 RA 患者筛查自身免疫性甲状腺疾病。

甲减、甲亢风险升高与 T1DM 有关,与既往研究结果一致。一项前瞻性队列研究^[17]发现血清促甲状腺激素浓度升高者的糖尿病前期风险更高,提示甲状腺功能障碍与血糖异常之间存在关联。另外,甲状腺功能障碍与 T1DM 共患概率较高;且 T1DM 与甲减共病时,糖尿病慢性肾病和视网膜病变发病风险增加^[18]。一方面,可能是 T1DM 与甲状腺障碍疾病之间存在代谢通路交汇点,胰岛素与三碘甲状腺原氨酸在糖脂代谢通路中存在协同作用^[19],另一方面,部分抗糖尿病药物也可能影响下丘脑-垂体-甲状腺轴,导致甲状腺功能障碍^[20]。

研究结果显示,甲减、甲亢风险升高与 SLE 有关。研究发现,SLE 患者甲减患病率更高,提示甲状腺可能是 SLE 的受累器官^[21]。SLE 患者血清中不仅存在核抗原和细胞质抗原的抗体,还存在抗核抗体等自身抗体,SLE 患者和健康个体中人类白细胞抗原位点的基因频率存在显著差异^[22]。

ADs 是由遗传、表观遗传、免疫和环境因素共同引发的,其中遗传易感性起重要作用。研究发现在所有 ADs 中,甲状腺相关促甲状腺素受体抗体均显著升高;相反,自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)患者的抗体升高不显著,表明 AITD 与其他免疫介导的疾病之间存在密切关系^[23]。本研究存在一定不足,一方面,使用 GWAS Catalog 数据库,无法探索因年龄、健康状况或性别而异的潜在非线性关系或分层效应,因此可能

存在异质性;另一方面,本研究对象为欧洲人群,结果外推较为受限,今后应在多地区人群样本中进一步验证。

参考文献

- [1] MARRACK P, KAPPLER J, KOTZIN B L. Autoimmune disease: why and where it occurs [J]. Nat Med, 2001, 7 (8): 899-905.
- [2] MCLEOD D S, COOPER D S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity [J]. Endocrine, 2012, 42 (2): 252-265.
- [3] 王玉琢, 沈洪兵. 孟德尔随机化研究应用于因果推断的影响因素及其结果解读面临的挑战 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (8): 1231-1236.
- [4] WATANABE K, STRINGER S, FREI O, et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits [J]. Nat Genet, 2019, 51 (9): 1339-1348.
- [5] BENTHAM J, MORRIS D L, GRAHAM D S C, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Nat Genet, 2015, 47 (12): 1457-1464.
- [6] International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), CORTES A, HADLER J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci [J]. Nat Genet, 2013, 45 (7): 730-738.
- [7] FORGETTA V, MANOUSAKI D, ISTOMINE R, et al. Rare genetic variants of large effect influence risk of type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2020, 69 (4): 784-795.
- [8] HA E, BAE S C, KIM K. Large-scale meta-analysis across East Asian and European populations updated genetic architecture and variant-driven biology of rheumatoid arthritis, identifying 11 novel susceptibility loci [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80 (5): 558-565.
- [9] CORDELL H J, HAN Y, MELLIS G F, et al. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways [J/OL]. Nat Commun, 2015, 6 [2023-10-30]. <https://doi.org/10.1038/ncomms9019>.

- [10] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), BEECHAM A H, PATSOPOULOS N A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (11): 1353-1360.
- [11] 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.
- [12] LIU Y J, MIAO H B, LIN S, et al. Association between rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: a meta-analysis and systematic review [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13 [2023-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015516>.
- [13] MEENA L, CHEJARA R, MEENA P D, et al. A study to evaluate the thyroid function in sero positive rheumatoid arthritis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70 (4): 11-12.
- [14] BARUAH M P, BHATTACHARYA B, BARUAH U M. C-reactive protein level can be a better indicator than erythrocyte sedimentation rate in assessing the severity of inflammation and guiding glucocorticoid therapy in subacute thyroiditis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2022, 26 (4): 328-333.
- [15] ALHEFDHI A, BURKE J F, REDLICH A, et al. Leflunomide suppresses growth in human medullary thyroid cancer cells [J]. *J Surg Res*, 2013, 185 (1): 212-216.
- [16] TERLEMEZ R, AKGÜN K, PALAMAR D, et al. The clinical importance of the thyroid nodules during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36 (5): 1071-1076.
- [17] CHANG C H, YEH Y C, SHIH S R, et al. Association between thyroid dysfunction and dysglycaemia: a prospective cohort study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (11): 1584-1590.
- [18] SHUN C B, DONAGHUE K C, PHELAN H, et al. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2014, 31 (2): 126-135.
- [19] BIONDI B, KAHALY G J, ROBERTSON R P. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (3): 789-824.
- [20] HAUGEN B R. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (6): 793-800.
- [21] 倪佳佳. 甲状腺功能减退症与系统性红斑狼疮器官损伤的相关性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [22] ZHANG Q Y, LIU W, LI L, et al. Genetic study in a large cohort supported different pathogenesis of Graves' disease and Hashimoto's hypothyroidism [J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (7) [2023-10-30]. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa170>.
- [23] NAKAMURA H, USA T, MOTOMURA M, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders [J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31 (10): 861-865.

收稿日期: 2023-08-24 修回日期: 2023-10-30 本文编辑: 刘婧出

欢迎广大卫生健康科技工作者向《预防医学》投稿

www.zjfyxzz.com