

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241226.1414.006\(2024-12-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241226.1414.006(2024-12-27))

## 两样本双向孟德尔随机化的 2 型糖尿病与肺功能的因果关系研究\*

卜宁,张露,夏季,高巍<sup>△</sup>

(西安交通大学第一附属医院麻醉手术部,西安 710061)

**[摘要]** **目的** 通过孟德尔随机化(MR)研究探究 2 型糖尿病(T2DM)与肺功能的因果关联。**方法** 基于公开发表的全基因组关联研究(GWAS)数据库中提取 T2DM 与用力肺活量(FVC)、1 s 用力呼气量(FEV1)相关的单核苷酸多态性位点(SNP)作为工具变量(IV),采用随机效应逆方差加权法(IVW)作为主要方法分析 T2DM 与 FVC、FEV1 的双向因果关系,采用 MR-Egger、加权中位数法(WM)、加权模式、简单模式及 MR-PRESSO 等方法验证和校正统计结果。**结果** MR 分析显示,T2DM 与 FVC( $OR=0.97,95\%CI:0.94\sim 0.99,P=0.01$ )、FEV1( $OR=0.95,95\%CI:0.91\sim 0.98,P=0.01$ )存在因果关系。FVC 与 T2DM 存在因果关系( $OR=0.69,95\%CI:0.52\sim 0.92,P=0.01$ ),FEV1 与 T2DM 不存在因果关系( $OR=0.92,95\%CI:0.70\sim 1.19,P=0.52$ )。**结论** T2DM 和肺功能存在一定的因果关联。

**[关键词]** 2 型糖尿病;肺功能;两样本双向孟德尔随机化;因果关联

**[中图分类号]** R589.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0063-07

## Study on causal relationship of type 2 diabetes mellitus and lung function by two-sample bidirectional Mendelian randomization\*

BU Ning,ZHANG Lu,XIA Ji,GAO Wei<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology and Operation,First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,Xi'an,Shaanxi 710061,China)

**[Abstract]** **Objective** To study the causal relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and lung function by using Mendelian randomization (MR). **Methods** Single nucleotide polymorphism sites (SNP) correlated with T2DM,FVC and FEV1 were extracted from the published genome-wide association study (GWAS) database as the instrumental variables. The random effect inverse-variance weighting method (IVW) was used as the primary method for analyzing the bidirectional causal relationship between T2DM with FVC and FEV1. Meanwhile, the MR-Egger, weighted median method (WM), weighted mode, simple mode and MR-PRESSO method were used to verify and correct the statistical results. **Results** The MR analysis showed that T2DM had the causal relationship with FVC ( $OR=0.97,95\%CI:0.94-0.99,P=0.01$ ) and FEV1 ( $OR=0.95,95\%CI:0.91-0.98,P=0.01$ ). There was a causal relationship between FVC and T2DM ( $OR=0.69,95\%CI:0.52-0.92,P=0.01$ ), but no causal relationship existed between FEV1 and T2DM ( $OR=0.92,95\%CI:0.70-1.19,P=0.52$ ). **Conclusion** T2DM has a certain causal relationship with the lung function.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus;lung function;two-sample bidirectional Mendelian randomization;causal association

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一组以持续高血糖为特征的全身性代谢紊乱性疾病,常常导致全身脏器慢性损伤,如血管、肾脏、视网膜和神经系统。DM 的发病率一直呈上升趋势,2017 年全球 DM 患者已达 4.249 亿,预计到 2045 年将达到 6.286 亿,这将

导致巨大的经济和社会负担<sup>[1]</sup>。超过 90% 的 DM 患者为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)<sup>[2]</sup>。在 T2DM 人群中运动能力下降是患者整体健康状况受损的有力标志<sup>[3]</sup>,即使没有症状,患有 T2DM 的个体也表现出运动耐受性降低和对心肺问

题的易感性增加<sup>[4-5]</sup>。T2DM 还会导致糖脂代谢异常,引起肺和肌肉等重要器官结构和功能的改变<sup>[6]</sup>。肺泡-毛细血管网络是一个大的微血管单位,可能受到微血管病变的影响。鉴于糖尿病对视网膜和肾小球微血管的影响,其可能也会累及肺部。然而,由于其巨大的储备,微血管床的大量损失是可以容忍的,不会发生呼吸困难。因此,糖尿病患者肺部微血管病变可能在临床上未被充分认识。同时,越来越多的研究<sup>[7-8]</sup>也发现肺功能下降可能是 T2DM 发病的预测因素。最新前瞻性队列荟萃分析也表明,下降的用力肺活量(forced vital capacity,FVC)和 1 s 用力呼气量(forced expiratory volume in 1 s,FEV1)是 T2DM 发生的重要危险因素<sup>[9]</sup>。然而,关于肺功能和 T2DM 之间关系的现有证据主要来自观察性研究设计,其中混杂偏倚是难以避免的,影响了二者确切的因果关系。目前究竟是肺功能先影响 T2DM 发生还是 T2DM 影响肺功能下降,或者二者之间是否存在双向关联,还没有明确。

孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)是一种利用遗传变异作为工具变量(instrumental variables,IV)来推断暴露与结果因果关系的流行病学方法。由于遗传变异在受孕时随机组合,出生后就一直稳定存在,不受疾病进展的影响。因此,MR 分析得出的结果不易受人为因素及其他客观混杂因素的影响<sup>[10-11]</sup>。该方法利用全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)的汇总统计数据,能够在大量人群中评估肺功能和 T2DM 的因果关系,从而得出的研究结果更具代表性。两样本 MR 解决了传统 MR 分析中统计能力弱的问题,已被广泛用于探索临床实际问题<sup>[12-14]</sup>,但尚未有研究关注肺功能与 T2DM 的因果关系。因此,本文使用两样本双向 MR 方法从基因层面探讨 T2DM 与肺功能的因果关系,为后续研究二者关系提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究基于 GWAS 数据库,筛选与暴露因素相

关的单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms,SNP)作为 IV。首先将 T2DM 作为暴露因素,FVC、FEV1 作为结局变量,其次将 FVC、FEV1 作为暴露因素,T2DM 作为结局变量,通过两样本双向 MR 方法分析 T2DM 与肺功能的因果关系。T2DM 的遗传变量汇总统计数据来自糖尿病遗传学复制与荟萃分析联盟(diabetes genetics replication and meta-analysis,DIAGRAM),这项 GWAS 荟萃分析(PMID: 35551307)包括 32 项研究欧洲人群(T2DM 组 80 154 例和对照组 853 816 例),所有 T2DM 病例符合临床诊断标准<sup>[15]</sup>。FVC(GWAS ID: ukb-b-7953)、FEV1(GWAS ID: ukb-b-19657)的遗传变量汇总数据来自英国生物银行的 GWAS 结果,可从 IEU open GWAS(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)数据库中获得。支气管扩张前肺功能测试由训练有素的医护人员通过专业的肺活量计进行测量,最终纳入了 421 986 例欧洲人群进行肺功能的测试,使用线性混合模型生成汇总统计数据,并根据性别和基因分型阵列进行调整,见表 1。

表 1 T2DM 与肺功能的 GWAS 来源信息

项目	GWAS ID/PMID	样本量( <i>n</i> )	SNP( <i>n</i> )	人群
T2DM	35551307	933 970	1 048 576	欧洲
FVC	ukb-b-7953	421 986	9 851 867	欧洲
FEV1	ukb-b-19657	421 986	9 851 867	欧洲

## 1.2 方法

### 1.2.1 IV 的筛选

作为 IV 的 SNP 筛选需要满足 3 个条件:(1)关联性,SNP 与暴露变量是强相关的;(2)独立性,SNP 与混杂因素是独立的;(3)排他性,SNP 只能通过暴露变量对结局变量产生影响<sup>[16]</sup>。在本研究中,将  $P < 5 \times 10^{-8}$  作为与暴露变量强相关的条件,设定  $r^2 < 0.001$ , $kb = 10\ 000$  去除连锁不平衡,并计算出 SNP 的 *F* 值,剔除  $F < 10$  的弱 IV,同时再剔除与中间的等位基因回文和与结局高度相关( $P < 5 \times 10^{-8}$ )的 SNP,将最终剩余的 SNP 作为本研究的 IV,见图 1。

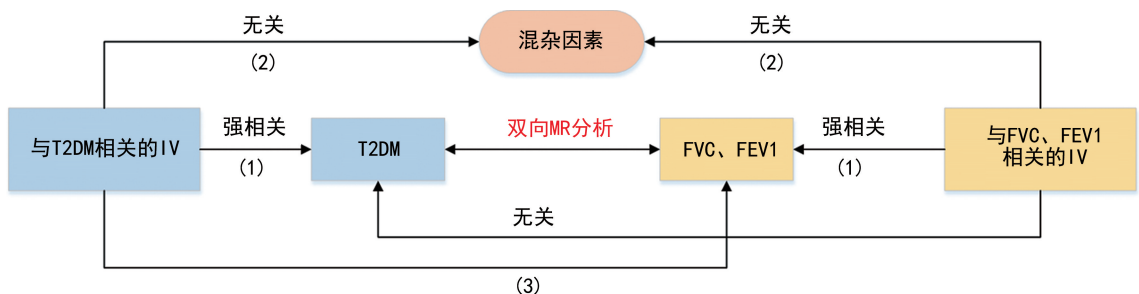


图 1 两样本双向 MR 设计原理

### 1.2.2 效应统计和敏感性分析

本研究通过随机效应逆方差加权法(inverse vari-

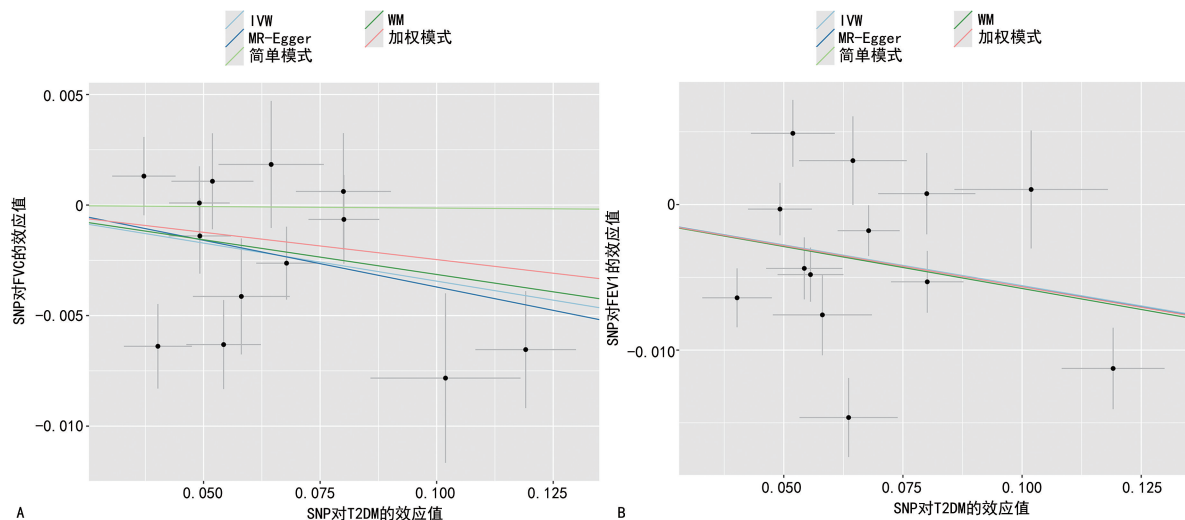
ance weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数法 (weighted median, WM)、加权模式、简单模式分别评估 T2DM 与 FVC、FEV1 的双向因果关系, 其中将 IVW 作为主要分析方法<sup>[17]</sup>, 其他 4 种方法作为回归补充说明验证结果的可靠性<sup>[18]</sup>。本研究的敏感性分析包括 Cochran's Q 检验、MR-Egger intercept 检验、漏斗图和留一法。Cochran's Q 检验用于检验数据的异质性,  $P < 0.05$  表明存在异质性。MR-Egger intercept 检验用于分析水平多效性<sup>[19]</sup>,  $P < 0.05$  提示存在水平多效性, 结果不可靠。此外, 本研究还将“MR-PRESSO”包 (版本: 1.0) 用于发现异常值<sup>[20]</sup>,  $P < 0.05$  提示属于异常值, 并通过删除异常值后再次分析校正后的因果效应。

### 1.3 统计学处理

所有数据统计分析使用 R4.3.2 软件中“Two-Sample-MR”包 (版本: 0.6.1) 进行分析。本研究在进行肺功能的 MR 分析时, 分别进行了 FVC 和 FEV1 分析, 经 Bonferroni 校正后的  $P$  为 0.025 (0.05/2), 因此以  $P < 0.025$  为差异有统计学意义。数据结果以 OR 和 95%CI 表示。

## 2 结果

### 2.1 T2DM 与 FVC、FEV1 因果关系的 MR 分析



A: T2DM 与 FVC; B: T2DM 与 FEV1。

图 2 T2DM 与 FVC、FEV1 的 MR 分析散点图

### 2.2 FVC、FEV1 与 T2DM 因果关系的 MR 分析

经过筛选共有 321 个 SNP 与 FVC 暴露因素强相关, 在结局变量 T2DM 中剔除 286 个不存在的 SNP, 排除 3 个回文和不相容序列 rs1007194、rs35943760、rs754537, 以及 5 个异常值 rs10916137、rs4951407、rs74767794、rs7535275、rs9701805, 最终有 27 个 SNP 纳入研究。共有 260 个 SNP 与 FEV1 暴露因素强相关, 在结局变量 T2DM 中剔除 234 个不存在的 SNP, 以及 3 个异常值 rs183967755、rs6690055、

经过筛选共有 16 个 SNP 与 T2DM 暴露因素强相关, 这 16 个 SNP 在结局变量 FVC 中均存在, 但分析发现 rs1260326、rs2820441、rs58432198 属于异常值, 排除后最终有 13 个 SNP 纳入 T2DM 与 FVC 的因果关系 MR 分析。同时, 这 16 个 SNP 也在结局变量 FEV1 中存在, 排除异常值 rs1260326、rs13022337、rs58432198, 最终有 13 个 SNP 纳入研究。

IVW 分析显示, T2DM 与 FVC 存在因果关系 ( $OR = 0.97, 95\%CI: 0.94 \sim 0.99, P = 0.01$ ), WM 得出了类似的结论 ( $OR = 0.97, 95\%CI: 0.94 \sim 0.99, P = 0.01$ ); T2DM 与 FEV1 也存在因果关系 ( $OR = 0.95, 95\%CI: 0.91 \sim 0.98, P = 0.01$ ), WM ( $OR = 0.94, 95\%CI: 0.91 \sim 0.97, P < 0.01$ ) 和加权模式 ( $OR = 0.95, 95\%CI: 0.91 \sim 0.98, P = 0.02$ ) 也支持二者存在因果关系, 见图 2、表 2。

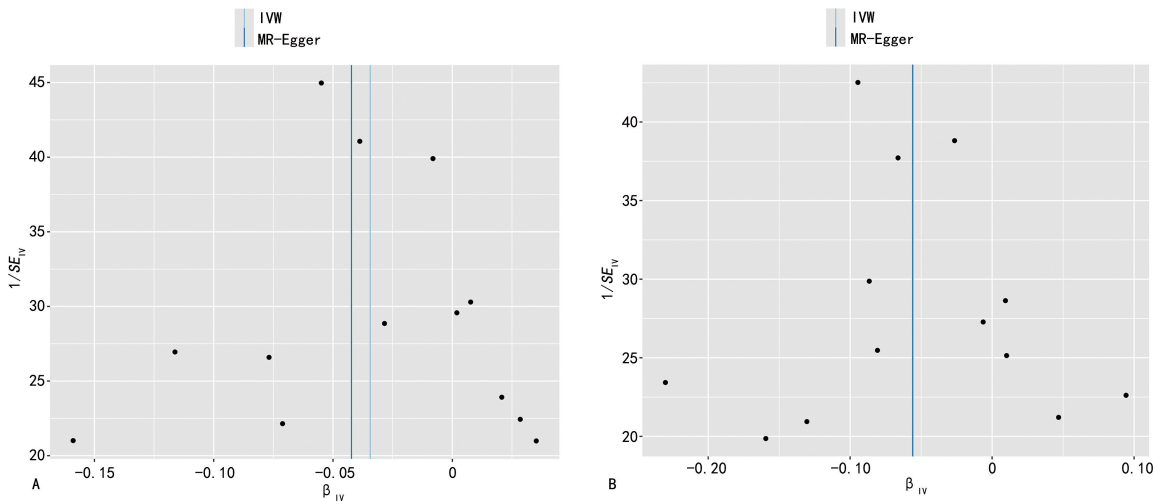
Cochran's Q 检验显示, 均存在异质性 ( $P < 0.05$ )。留一法分析未发现有偏倚效应的 SNP, 漏斗图分布基本对称, 说明本研究结果可靠, 图 3、4。MR-Egger intercept 检验分析显示, T2DM 与 FVC、FEV1 不存在水平多效性 ( $P > 0.05$ )。

rs72906804, 最终有 23 个 SNP 纳入研究。

IVW 分析显示, FVC 与 T2DM 存在因果关系 ( $OR = 0.69, 95\%CI: 0.52 \sim 0.92, P = 0.01$ ), 但是 FEV1 与 T2DM 不存在因果关联 ( $OR = 0.92, 95\%CI: 0.70 \sim 1.19, P = 0.52$ ), 见图 5、表 3。Cochran's Q 检验显示, 均存在异质性 ( $P < 0.05$ )。留一法分析未发现有偏倚效应的 SNP, 漏斗图分布基本对称, 说明本研究结果可靠, 见图 6、7。MR-Egger intercept 检验显示, 不存在水平多效性 ( $P > 0.05$ )。

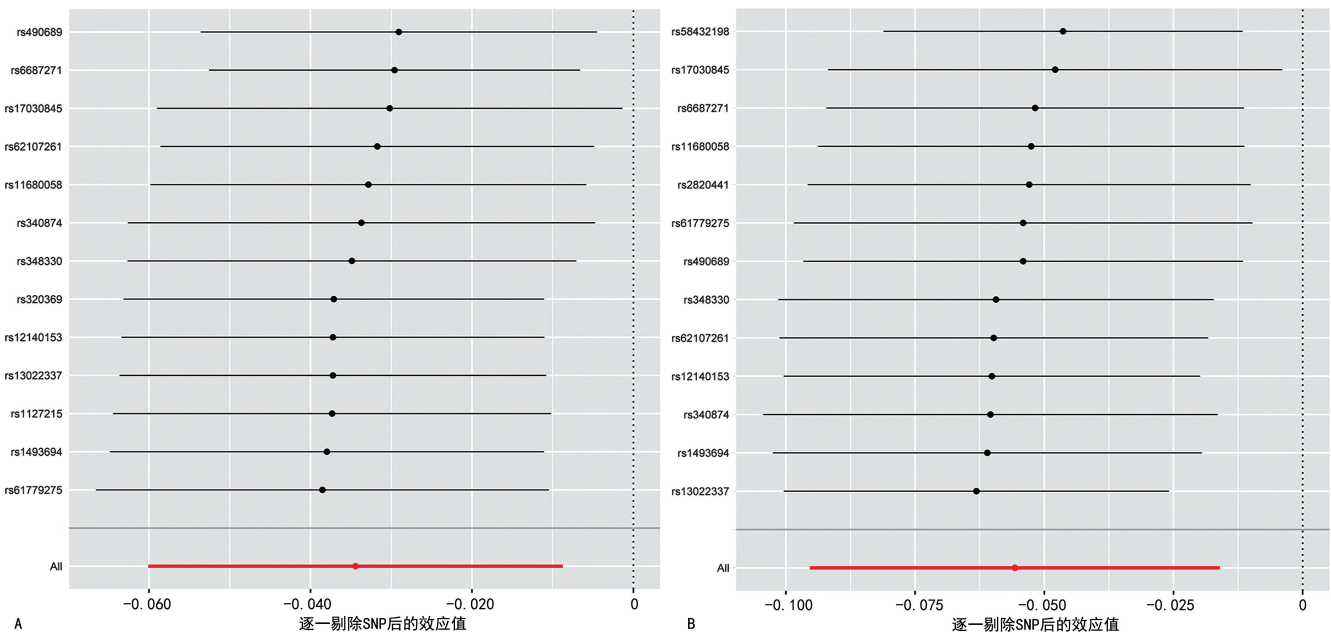
表 2 T2DM 与 FVC、FEV1 的 MR 分析

暴露	结局	SNP (n)	分析方法	$\beta$	OR	95%CI	P	异质性检验		水平多效性检验	
								Q	P	截距	P
T2DM	FVC	13	IVW	-0.03	0.97	0.94~0.99	0.01	24.29	0.02		
			MR-Egger	-0.04	0.96	0.88~1.04	0.30	24.21	0.01	<0.01	0.85
			WM	-0.03	0.97	0.94~0.99	0.01				
			简单模式	-0.01	1.00	0.95~1.05	0.08				
			加权模式	-0.02	0.98	0.94~1.01	0.03				
	FEV1	13	IVW	-0.06	0.95	0.91~0.98	0.01	53.09	0.01		
			MR-Egger	-0.06	0.95	0.82~1.10	0.47	53.09	0.03	<0.01	0.99
			WM	-0.06	0.94	0.91~0.97	<0.01				
			简单模式	-0.06	0.95	0.89~1.01	0.07				
			加权模式	-0.06	0.95	0.91~0.98	0.02				



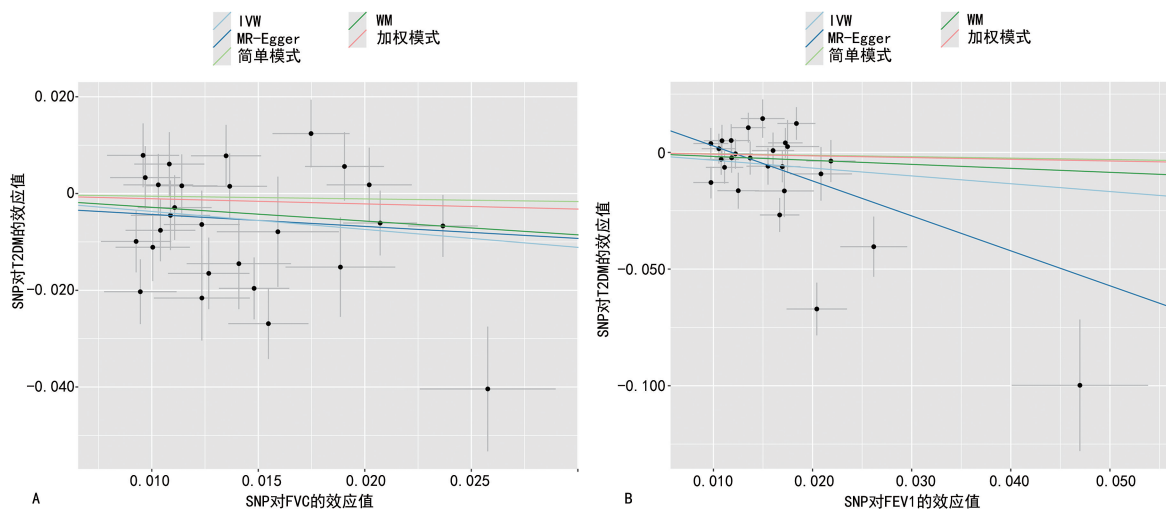
A: T2DM 与 FVC; B: T2DM 与 FEV1。

图 3 T2DM 与 FVC、FEV1 的 MR 分析漏斗图



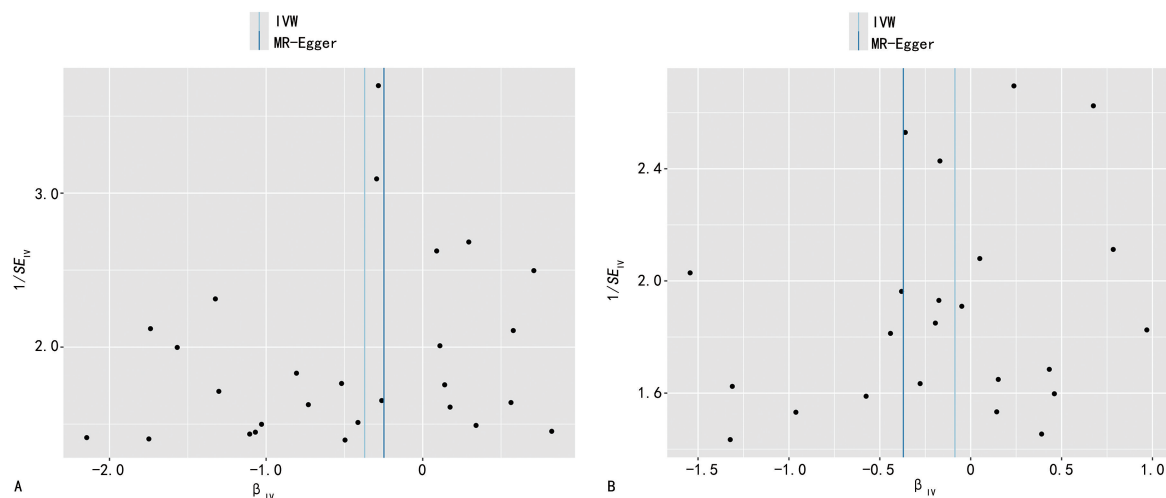
A: T2DM 与 FVC; B: T2DM 与 FEV1。

图 4 T2DM 与 FVC、FEV1 的 MR 分析留一法



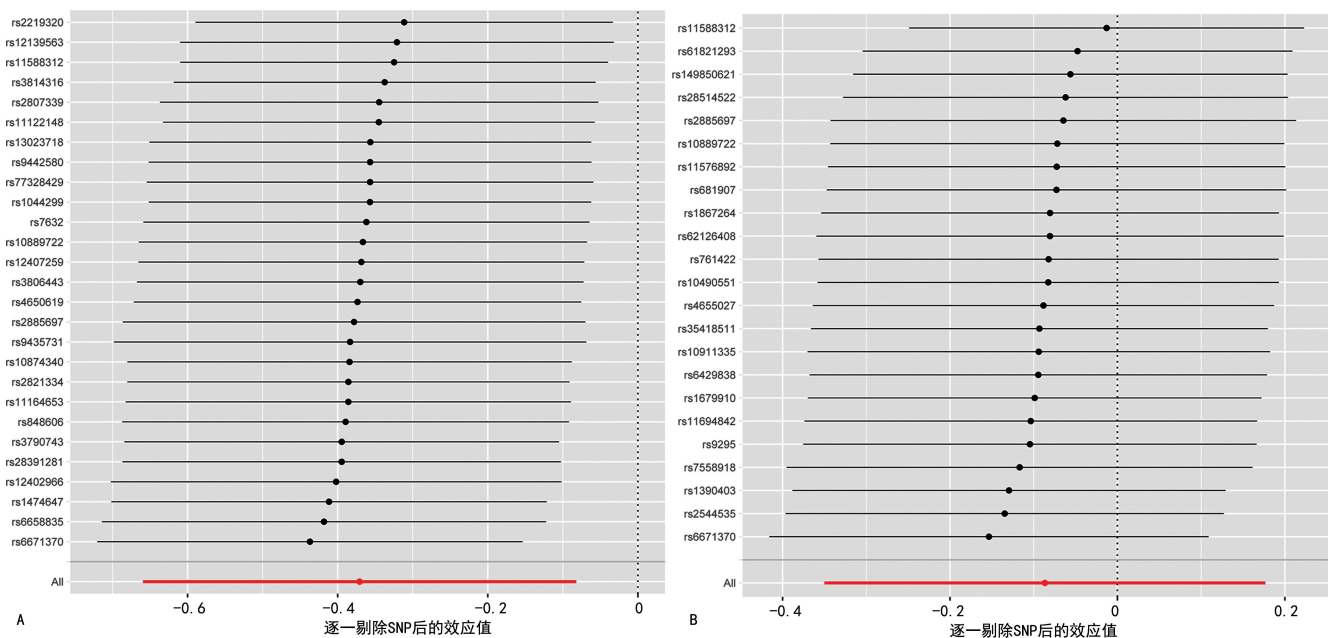
A:FVC 与 T2DM;B:FEV1 与 T2DM。

图 5 FVC、FEV1 与 T2DM 的 MR 分析散点图



A:FVC 与 T2DM;B:FEV1 与 T2DM。

图 6 FVC、FEV1 与 T2DM 的 MR 分析漏斗图



A:FVC 与 T2DM;B:FEV1 与 T2DM。

图 7 FVC、FEV1 与 T2DM 的 MR 分析留一法

表 3 FVC、FEV1 与 T2DM 的 MR 分析

暴露	结局	SNP (n)	分析方法	$\beta$	OR	95%CI	P	异质性检验		水平多效性检验	
								Q	P	截距	P
FVC	T2DM	27	IVW	-0.37	0.69	0.52~0.92	0.01	60.67	<0.01		
			MR-Egger	-0.25	0.78	0.29~2.10	0.63	60.83	0.04	-0.02	0.80
			WM	-0.28	0.75	0.55~1.02	0.07				
			简单模式	-0.06	0.95	0.48~1.87	0.88				
			加权模式	-0.11	0.90	0.59~1.38	0.63				
FEV1	T2DM	23	IVW	-0.09	0.92	0.70~1.19	0.52	50.19	0.03		
			MR-Egger	-0.37	0.69	0.23~2.05	0.51	55.50	0.04	<0.01	0.60
			WM	-0.09	0.91	0.66~1.25	0.57				
			简单模式	-0.10	0.90	0.50~1.64	0.74				
			加权模式	-0.12	0.89	0.50~1.57	0.69				

### 3 讨 论

本研究基于 GWAS 大样本数据,使用两样本 MR 方法分析 T2DM 与肺功能的因果关系,结果发现 T2DM 是肺功能衰退的危险因素,虽然 FEV1 与 T2DM 没有明显的因果关系,但是下降的 FVC 明显增加了 T2DM 的发病率,提示减退的肺功能在一定程度上仍然促进了 T2DM 的发病。

VAN DEN BORST 等<sup>[21]</sup>发表了一项关于 DM 患者肺功能的荟萃分析,结果表明 DM 和限制性肺通气功能障碍相关。DÍEZ-MANGLANO 等<sup>[22]</sup>再次纳入了 66 项关于 T2DM 与肺功能的研究进行荟萃分析,结果表明 T2DM 与受损的肺功能相关。LI 等<sup>[23]</sup>进行了一项 10 年的纵向研究,结果发现从 DM 前期开始,糖耐量异常的人群肺功能已开始受损。CHOI 等<sup>[24]</sup>更是进行了一项长达 16 年的社区随访研究,结果发现 DM 患者 FVC 和 FEV1 有明显的下降。这均和本研究结果一致。在临床工作中,需关注 T2DM 患者肺功能下降的问题,即使患者仅表现出亚临床肺功能异常,在与急性或慢性肺病(如肺炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘)或继发性心力衰竭相关的缺氧的情况下,肺功能储备的下降可能在临床上变得更重要。其中可能的机制是持续的高血糖导致超氧化物歧化酶活性降低和氧化应激增加,氧化应激增加非酶糖基化,导致肺泡纤维化。多元醇通路、蛋白激酶 B 和核因子- $\kappa$ B 信号通路与转化生长因子- $\beta$  也参与其中<sup>[22]</sup>。

近几年,受损的肺功能与 DM 发病风险的相关性受到越来越多的关注。最早 KLEIN 等<sup>[25]</sup>纳入了 34 项观察性研究,结果表明受损的肺功能与 T2DM 相关,但是文中提及其具体方向仍需进一步明确。LEE 等<sup>[26]</sup>在社区进行了一项 12 年的前瞻性随访研究,发现下降的肺功能能够预测 T2DM 的发生、发展,且独立于肥胖、吸烟和炎症的影响。LEE 等<sup>[27]</sup>在健康人群中进行了 6 年的随访研究,发现肺功能下降的人群

DM 的患病率增加了 60%。而后 ZHOU 等<sup>[9]</sup>第 1 次系统地进行了关于受损的肺功能和 T2DM 风险的荟萃分析,结果表明受损的肺功能与 T2DM 的发病明显相关。这其中关联的生物学机制可能是缺氧诱导的胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>、慢性炎症<sup>[29]</sup>和较低的体力活动水平<sup>[30]</sup>。肺部慢性低度炎症可通过炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6)进入体循环影响全身炎症,从而导致胰岛素抵抗增加。

本研究的优势在于使用大样本量的遗传数据通过 MR 方法在基因水平层面上分析因果关系。在随机对照试验中,人为设置暴露因素放在试验中进行测试不符合道德,而 MR 研究则可以使用 SNP 作为 IV 来分析这些暴露因素对结局风险的影响。此外,与传统的流行病学研究相比,使用 MR 方法能在很大程度上避免由混杂因素和反向因果关联造成的偏倚,得出可靠的因果结果。然而,本研究也有一定的局限性,纳入的人群样本来自欧洲,在其他人群中是否适用有待进一步研究。此外,本研究使用的是汇总数据,无法进一步分析人口特征及严重程度等,其次本研究尚未关注肺功能的其他方面如一氧化碳的扩散能力及呼气流量峰值等数值的变化。

综上所述,本研究从基因层面揭示了 T2DM 与肺功能存在一定的因果关联,研究结果为临床实践中的筛查工作提供一定的理论基础,对于 DM 和肺功能受损的人群,需警惕进一步引起肺功能减退及 DM 的发病风险。今后需更加全面的研究 DM 和肺功能其他方面的关系,深入了解其内在的机制。

### 参考文献

- [1] STANDL E, KHUNTI K, HANSEN T B, et al. The global epidemics of diabetes in the 21st century: CURRENT situation and perspectives

- [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(Suppl. 2): 7-14.
- [2] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [3] PATTERSON R, MCNAMARA E, TAINIO M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(9): 811-829.
- [4] NESTI L, PUGLIESE N R, SCIUTO P, et al. Mechanisms of reduced peak oxygen consumption in subjects with uncomplicated type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 124.
- [5] UCOK K, YALCINKAYA H, ACAY A, et al. Do patients with newly diagnosed type 2 diabetes have impaired physical fitness, and energy expenditures? [J]. *Neth J Med*, 2015, 73(6): 276-283.
- [6] ESTACIO R O, REGENSTEINER J G, WOLFEL E E, et al. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(2): 291-295.
- [7] FORD E S, MANNINO D M. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(12): 2966-2970.
- [8] MCKEEVER T M, WESTON P J, HUBBARD R, et al. Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the third national health and nutrition examination survey [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(6): 546-556.
- [9] ZHOU Y, MENG F, WANG M, et al. Reduced lung function predicts risk of incident type 2 diabetes: insights from a meta-analysis of prospective studies[J]. *Endocr J*, 2022, 69(3): 299-305.
- [10] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY S G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [11] 王洪波, 王秀娟, 郭新红, 等. 抵抗素与多发性骨髓瘤: 两样本孟德尔随机化研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(9): 1005-1010.
- [12] KANG Q, REN J, CONG J, et al. Diabetes mellitus and idiopathic pulmonary fibrosis: a Mendelian randomization study [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 142.
- [13] TAO H, FAN S, ZHU T, et al. Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization [J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(3): e13893.
- [14] 和思敏, 张雨, 彭刘庆, 等. 倾向性评分与孟德尔随机化国内研究现状 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(3): 325-330.
- [15] MAHAJAN A, SPRACKLEN C N, ZHANG W, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(5): 560-572.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [19] 高雪, 王慧, 王彤. 孟德尔随机化中多效性偏倚校正方法简介 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3): 360-365.
- [20] 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.
- [21] VAN DEN BORST B, GOSKER H R, ZEEGERS M P, et al. Pulmonary function in diabetes: a meta-analysis [J]. *Chest*, 2010, 138(2): 393-406.
- [22] DÍEZ-MANGLANO J, ASÍN SAMPER U. Pulmonary function tests in type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1): 00371-2020.
- [23] LI W, NING Y, MA Y, et al. Association of lung function and blood glucose level: a 10-year study in China [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 444.