

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241129.1006.003\(2024-11-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241129.1006.003(2024-11-29))甲状腺功能亢进症与系统性红斑狼疮的孟德尔随机化研究^{*}杨声飞^{1,2}, 张运达³, 魏梦灵¹, 黎东伟^{1,2△}

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 广东省东莞东华医院普外科, 广东东莞 523110; 3. 广东省东莞松山湖东华医院普外科, 广东东莞 523808)

[摘要] **目的** 探讨甲状腺功能亢进症(甲亢)与系统性红斑狼疮(SLE)之间的因果关系。**方法** 根据目前的全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据,以筛选出的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量,以甲亢为暴露因素,SLE为结局变量,采用孟德尔随机化(MR)分析方法进行研究。其中,逆方差加权法(IVW)为主要MR分析方法,MR-Egger回归法用于水平多效性的检验,敏感性采用留一法检验,通过散点图、森林图和漏斗图对MR结果进行可视化分析。**结果** 筛选出10个有效SNP,在MR分析中,IVW支持甲亢与SLE之间的因果关系($OR=1.838, 95\%CI: 1.302 \sim 2.593, P<0.001$);MR-Egger回归法支持甲亢与SLE之间的关系($OR=4.070, 95\%CI: 1.961 \sim 8.449, P=0.003$);此外,加权中位数法也支持甲亢与SLE之间的关联($OR=1.685, 95\%CI: 1.238 \sim 2.294, P<0.001$)。**结论** 甲亢与SLE可能存在因果关系。

[关键词] 单核苷酸多态性;甲状腺功能亢进症;系统性红斑狼疮;孟德尔随机化;自身免疫性疾病**[中图法分类号]** R581;R593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0441-05Mendelian randomization study on hyperthyroidism and systemic lupus erythematosus^{*}YANG Shengfei^{1,2}, ZHANG Yunda³, WEI Mengling¹, LI Dongwei^{1,2△}

(1. First Clinical College of Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China; 2. Department of General Surgery, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong 523110, China; 3. Department of General Surgery, Dongguan Songshan Lake Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong 523808, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between hyperthyroidism and systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** According to the current summary data of genome-wide association studies (GWAS), the screened single nucleotide polymorphism (SNP) was selected as the instrumental variables, hyperthyroidism served as the exposure factor and SLE as the outcome variable, and the Mendelian randomization analysis (MR) analysis method was used for conducting the study. Among them, the inverse variance weighting (IVW) was the main MR analysis method, the MR-Egger regression method was used to the test for horizontal pleiotropy, and the sensitivity adopted the leave-one-method test, and the MR results conducted the visualized analysis by scatter plot, forest plot and funnel plot. **Results** Ten valid SNP were screened. In the MR analysis, IVW supported a causal relationship between hyperthyroidism and SLE ($OR=1.838, 95\%CI: 1.302-2.593, P<0.001$); the MR-egger regression method supported the relationship between hyperthyroidism and SLE ($OR=4.070, 95\%CI: 1.961-8.449, P=0.003$); in addition, the weighted median method also supported the relationship between hyperthyroidism and SLE ($OR=1.685, 95\%CI: 1.238-2.294, P<0.001$). **Conclusion** There appears to be a causal relationship between hyperthyroidism and SLE.

[Key words] single nucleotide polymorphism; hyperthyroidism; systemic lupus erythematosus; Mendelian randomization; autoimmune system disease

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)是一种常见的内分泌疾病,主要由甲状腺分泌高于正常水平的甲状腺激素引起,可由甲状腺炎、碘缺乏等原因诱发^[1]。全球有0.2%~1.4%的患者为显性甲亢^[2],是由三碘甲状腺原氨酸和/或游离甲状腺素水平较高所致^[3]。

甲亢可导致心律失常、心脏增大、心绞痛等心血管疾病,增加机体基础代谢率,并与精神疾病,死亡率增加有关^[4],不少患者可伴有眼球突出、眼睑闭合不全、视力减退、复视等症状^[5]。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种发作与缓解交替

的慢性自身免疫性疾病,该病影响全身多个系统,受累器官众多,如心血管、骨关节、皮肤、肾脏、神经系统等都可造成不同程度的损害^[6-9],可出现发热症状,皮肤呈现盘状红斑,同时患者可出现关节痛、狼疮性肾炎、心包炎等疾病,甚至可导致死亡。据不完全统计,SLE 全球患病率达 0.043%,这个数据仍持续上升,女性 SLE 的发病率大于男性,患有 SLE 的人群比普通人群的死亡率高约 2.6 倍^[10],并且在亚洲人群中,SLE 的患病率和发病率在近年来有所增加^[11]。目前,有观察性研究显示,SLE 患者易患甲状腺疾病^[12],但甲亢和自身免疫性疾病的关系存在争议,甲亢与 SLE 的潜在因果关系还需进一步证实。

孟德尔随机化(MR)是一种从基因水平上研究因果关系的方法,利用遗传变量,即单核苷酸多态性(SNP)为工具变量,探讨暴露因素是否对结局变量有影响^[13]。MR 需满足 3 个基本条件:(1)SNP 与甲亢强相关联(关联性假设);(2)SNP 与 SLE 及其他混杂因素无关联(独立性假设);(3)SNP 只通过影响甲亢对 LSE 造成影响,不能通过其他途径对 SLE 造成影响(排他性假设)。3 个条件缺一不可,SNP 只能通过影响甲亢从而导致 SLE,那么这个 SNP 可称之为“有效的工具变量”^[14-16]。目前,有研究报道了甲亢与 SLE 之间有关联,本研究旨在通过单样本 MR 分析进一步探索甲亢与 SLE 之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

甲亢和 SLE 的全基因组关联研究(GWAS)数据主要来源于网站(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>),GWAS 数据库是严格管理但开放化的^[17]。伦理委员会均审批过里面的数据,因此本研究的数据不用再次审核伦理或知情同意。研究对象均为欧洲人群,减少了人群偏倚。甲亢的遗传变量是从 GWAS 数据库提取,本研究共纳入欧洲人群样本 460 499 例,包括试验组 3 557 例和对照组 456 942 例,其中试验组为携带甲亢相关 SNP 的个体,对照组为不携带这些 SNP 的个体。SLE 的遗传变量是来自于 GWAS 数据库,总纳入欧洲人群样本 482 911 例,包括试验组 647 例和对照组 482 264 例,其中试验组为携带 SLE 相关 SNP 的个体,对照组为不携带这些 SNP 的个体。

1.2 工具变量的选择

选择 SNP 为工具变量,暴露因素是甲亢,SLE 为结局因素。工具变量只与甲亢高度相关,与混杂因素无关。首先为了确保 SNP 与甲亢明显相关,所有的 SNP 均来自全基因组,选择 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为筛选标准。随后,为了保证 SNP 的独立性,需去除连锁不平衡,独立 SNP 的设置标准为 $R^2 < 0.001$,区域宽度 $> 10\,000\text{ kb}$,这样可排除 $10\,000\text{ kb}$ 内,最显著 $R^2 > 0.001$ 的 SNP^[18]。将 SNP 的 rs 编码、效应等位基因(Eaf)、 β 值、标准误(SE)、效应等位基因频率(Ea)和 P 值等纳入本研究。

1.3 MR 分析

在保证有效工具的前提下,逆方差加权方法(IVW)是对因果关系具有较高精准度的一种分析方法。因为平台条件、人群和实验之间的不同,故在 MR 分析时异质性有一定存在的概率,从而导致因果效应的评估时有偏差。Cochran's Q 检验用于判断异质性,若 $P > 0.05$,则考虑 SNP 之间异质性较小,采用 IVW 固定效应作为主要分析方法。反之,将采用 IVW 随机效应模型^[19]。本研究主要采用 IVW 分析方法,若 $P < 0.05$,OR 值 > 1 ,则支持两者之间的因果关系,代表暴露因素是结局变量的不利因素。若 $P < 0.05$,OR 值 < 1 ,则代表暴露因素是结局变量的有利因素。其他几种方法可作为补充 IVW 的结果^[20]。本研究通过 MR-Egger 截距测试来评估多效性,假如该截距接近于 0,那么 MR-Egger 回归模型与 IVW 的拟合度很高,表明水平多效性较低,SNP 与暴露因素的唯一性,若截距与 0 的距离较远,则增加 SNP 之间水平多效性概率^[21]。使用 PhenoScanner 剔除了造成混杂因素的 SNP。

1.4 统计学处理

采用 R4.4.0 软件对数据进行分析。所有统计分析均在 Windows 环境中的“TwoSampleMR”和“MR-base”进行。采用多效性检验进行多效性分析。如果 $P > 0.05$,则认为多效性不存在。采用留一法进行敏感性分析,分析经过筛选后,逐一计算单一 SNP 的效应值,增加 IVW 结果的整体效应确信度^[22]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SNP 资料与水平多效性

本研究选择与甲亢明显相关的 SNP 时,共筛选出了 12 个 SNP: rs2160215、rs28375776、rs2856821、rs3087243、rs385863、rs4338740、rs5872218、rs604912、rs6131010、rs6679677、rs758778、rs9258222。其中 rs385863、rs758778 是作为回文 SNP 被剔除。最终剩下 10 个有效 SNP 作为工具变量。MR-Egger 回归截距为 -0.020 , $P = 0.857$,截距接近 0, $P_{\text{截距项}} > 0.05$,表明不存在潜在的水平多效性,SNP 之间的效应对 MR 分析的结果影响甚微,具有良好的可信度,见表 1。

表 1 SNP 基本信息						
SNP	Ea	Oa	β	Eaf	SE	P
rs2160215	C	T	0.248	0.425	0.022	3.82×10^{28}
rs28375776	G	C	-0.243	0.127	0.040	2.25×10^9
rs2856821	C	T	-0.187	0.196	0.027	7.69×10^{12}
rs3087243	A	G	-0.203	0.380	0.022	7.94×10^{20}
rs4338740	C	T	0.184	0.207	0.026	2.87×10^{12}
rs58722186	T	C	0.135	0.302	0.023	5.23×10^9
rs604912	G	A	0.119	0.538	0.021	3.15×10^8
rs6131010	G	A	0.130	0.712	0.023	3.60×10^8
rs6679677	A	C	0.293	0.111	0.037	8.79×10^{15}
rs9258222	A	G	-0.236	0.086	0.041	1.44×10^8

Oa:其他等位基因。

2.2 甲亢与 SLE 因果关系的 MR 分析

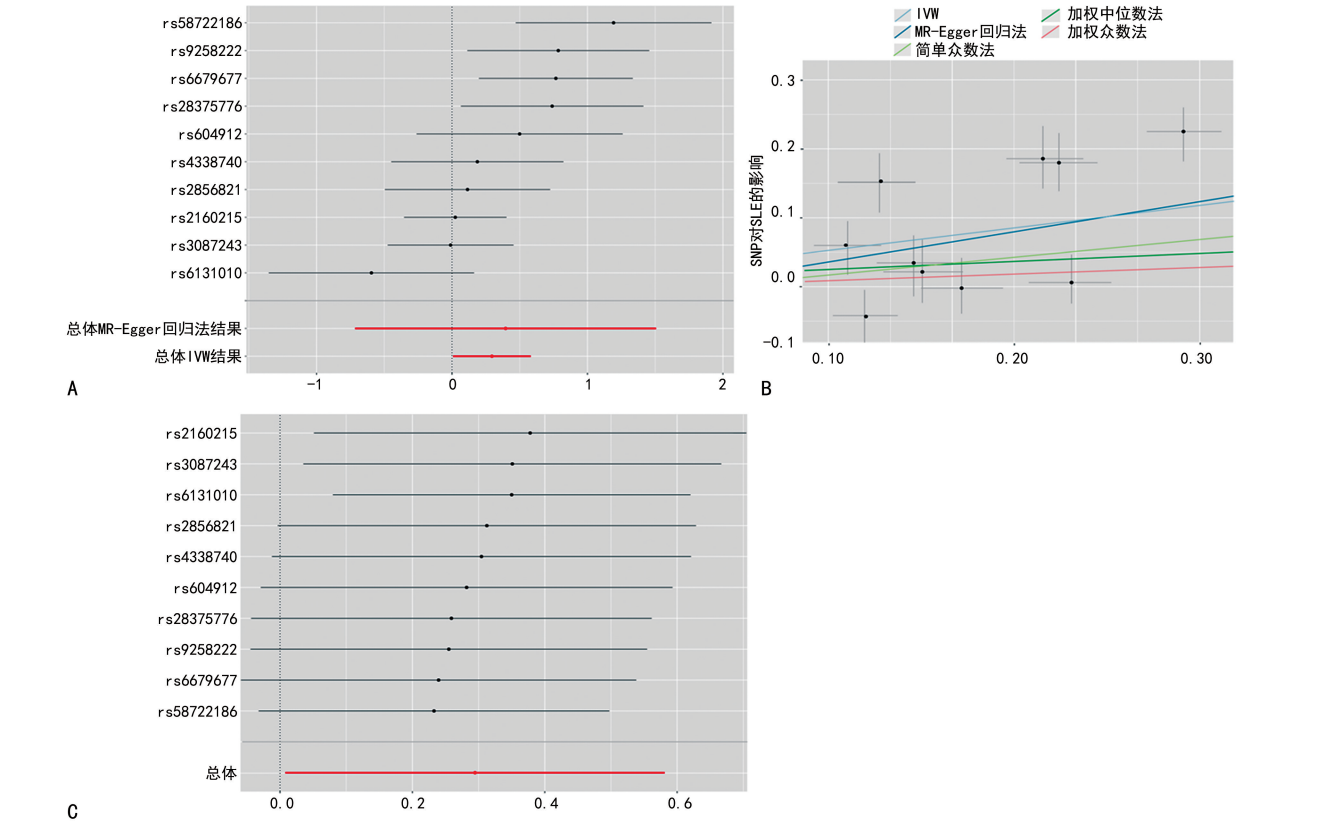
根据 Cochran’s Q 检验结果, IVW ($Q = 21.942\ 45$)和 MR-Egger 回归法 ($Q = 21.848\ 83$)均得出 $P < 0.05$,说明异质性存在,故分析时选用 IVW 随机效应模型。

结果显示,IVW 随机效应模型($OR = 1.838, 95\%CI: 1.302 \sim 2.593, P < 0.001$)、MR-Egger 回归法($OR = 4.070, 95\%CI: 1.961 \sim 8.449, P = 0.030$)和加权中位数法($OR = 1.685, 95\%CI = 1.238 \sim 2.294, P < 0.001$)均支持甲亢与 SLE 之间存在因果关系

($P_{多效性} = 0.857$),见表 2。以横坐标为效应值,纵坐标为 SNP,根据森林图,综合 IVW 和 MR-Egger 回归法分析后,红色线条表示两种方法的总体因果估计值和 95%CI,两种方法得到的平均值均大于 0,说明甲亢可能是 SLE 的危险因素,见图 1A。横坐标代表 SNP 对甲亢的影响,纵坐标代表 SNP 对 SLE 的影响,根据得出的散点图分析,5 种方法斜率均大于 0。其中 IVW、MR-Egger 回归法结果的线段斜率趋势几乎一致,见图 1B。

表 2 各方法分析甲亢和 SLE 的因果关系

方法	SNP(<i>n</i>)	β	SE	OR	95%CI	P
MR-Egger 回归法	10	1.404	0.373	4.070	1.961~8.449	0.003
加权中位数法	10	0.522	0.157	1.685	1.238~2.294	<0.001
IVW	10	0.609	0.176	1.838	1.302~2.593	<0.001
加权众数法	10	0.097	0.250	1.102	0.675~1.798	0.703
简单众数法	10	0.707	0.444	2.028	0.850~4.840	0.139



A:甲亢对 SLE 影响的森林图;B:IVW、MR-Egger 回归法、加权中位数法、加权众数法、简单众数法分析甲亢和 SLE 的因果关系的散点图;C:留一法分析甲亢对 SLE 的敏感性。

图 1 甲亢与 SLE 因果关系的 MR 分析

2.3 敏感性分析

通过留一法分析的可视化图形,所有的 SNP 均在大于 0,说明去除单个 SNP 后,未发现高影响点,所有 SNP 的效应值波动范围较小,对 MR 的因果关系保持良好的稳健性,见图 1C。

3 讨论

甲亢属于器官特异性免疫性疾病,表现为基础代

谢率增加及交感神经兴奋。可导致患者诸多临床症状,如甲亢性心脏病,从而导致房颤、心脏射血功能下降^[23-24]。其机制为甲状腺激素的受体为细胞核,从而刺激 mRNA 转录产生相应蛋白发挥直接作用^[25],也可间接通过激活肾素血管紧张素系统(RAS)、交感神经系统等发挥作用^[23]。已有研究表明,甲亢的相关临床症状可能还与免疫机制有关^[3,26]。免疫机制可保护

机体免受多种疾病侵入,在预防和治疗癌症及自身免疫系统疾病中也起着至关重要的作用。

SLE 属于非器官特异性自身免疫性疾病,发病原因与机制尚不明确。其病因也较为复杂,与环境、遗传、激素水平等相关。导致 SLE 发生最可能的机制是异常活跃的免疫系统产生大量自身抗体,如抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗 RNP 抗体等^[27-28]。有研究显示,在 GWAS 数据库中发现与 SLE 相关的遗传基因位点,并对易感位点进行富集,发现了相关的信号通路,如 T、B 细胞^[28-29],一定程度上揭示了 SLE 的致病机制。

目前,有研究发现人类白细胞抗原(HLA)基因是与自身免疫疾病相关的基因。甲亢的产生和 HLA-DR3 分子有关^[30],它结合甲状腺的自身抗原,通过激活 T 细胞产生抗体后破坏甲状腺细胞。同时 HLA-DR3 也是 SLE 的易感基因^[31],所以猜测两种疾病之间的关系可能与 HLA-DR3 导致的遗传特征及致病机制有关,但目前暂无研究报道相关的共同信号通路。在某些甲亢患者的血清标本中,其自身抗体亦呈现阳性结果,如抗核抗体(ANA)、抗 ds-DNA 抗体等^[32],可能与 SLE 在免疫学方面也有共同的特征。

一项有关全国人群的队列研究发现,格雷夫斯病会增加 SLE 的发病风险^[33],本研究结果亦支持两种疾病之间存在此种关联。鉴于全身性疾病的临床表现多样,且涉及多个器官与组织,甲亢可能会造成混杂因素的影响。然而,MR 分析从微观层面,探讨了基因与疾病的关联,避免混杂因素的影响,从而证明甲亢是 SLE 危险因素的唯一性。尽管本研究结果呈现出异质性,但所得分析结果仍具有一定的参考价值,IVW、MR-Egger 回归法及加权中位数法均表明甲亢与 SLE 之间存在关系,可认为甲亢是增加 SLE 发病率的危险因素。一项回顾性病例研究发现,同时患有甲亢和 SLE 的患者,其肾损害发生率、SLE 的活动度指数明显高于单纯患有 SLE 的患者^[34]。推测 SLE 的早期表现可能包括原发性甲亢的症状,因此将甲亢视为 SLE 发生的危险因素。导致 SLE 发生的原因可能有两个:一是甲亢的病理改变,二是抗甲状腺药物所诱发的反应。然而,甲亢与 SLE 之间具体的临床关系仍需进一步探索。

本研究存在待改进之处:首先,本研究纳入的人群均来自欧洲,是否适用于亚洲人群,需要更多的数据支持;其次,由于本研究是单向 MR 分析,甲亢与 SLE 之间是否存在反向结果,即 SLE 是导致甲亢发生的病因这一结论还需进一步证实;最后,虽然使用几种方法分析,但仍不能完全避免潜在的混杂因素影响。

综上所述,本研究分析结果表明甲亢与 SLE 之间存在因果关系,甲亢可能是 SLE 的一个危险因素。这一发现提示临床工作者,在遇到甲亢患者时,应进行与 SLE 相关的常规筛查,以便早期发现并及时干预,

评估患者是否存在罹患 SLE 的风险。此外,为了巩固这一因果推断的可靠性,未来可开展更多相关的实验研究。同时,深入探索甲亢与自身免疫性疾病之间的潜在联系,有望为相关领域带来更多新的研究视角和突破。

参考文献

[1] DE LEO S,LEE S Y,BRAVERMAN L E. Hyperthyroidism[J]. Lancet,2016,388(10047):906-918.

[2] LEE S Y,PEARCE E N. Hyperthyroidism:a review[J]. JAMA,2023,330(15):1472-1483.

[3] WIERSINGA W M,POPPE K G,EFFRAIMID-IS G. Hyperthyroidism:aetiology,pathogenesis,diagnosis,management,complications,and prognosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2023,11(4):282-298.

[4] YAYLA K G,YAYLA C,AYDIN A. Letter: ar-rhythmias in patients with hyperthyroidism [J]. Angiology,2023,74(1):98.

[5] WEI X,QI X. Strabismus in juvenile hyperthyroidism: not just thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Arch Dis Child,2022,107(9):825.

[6] NARVÁEZ J. Systemic lupus erythematosus 2020 [J]. Med Clin (Barc),2020,155(11):494-501.

[7] STULL C,SPROW G,WERTH V P. Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus;a review for the rheumatologist [J]. J Rheumatol,2023,50(1):27-35.

[8] ZUCCHI D,SILVAGNI E,ELEFANTE E,et al. Systemic lupus erythematosus:one year in review 2023[J]. Clin Exp Rheumatol,2023,41(5):997-1008.

[9] DURCAN L,O'DWYER T,PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults [J]. Lancet,2019,393(10188):2332-2343.

[10] BARBER M,DRENKARD C,FALASINNU T,et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Rheumatol,2021,17(9):515-532.

[11] TIAN J,ZHANG D,YAO X,et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus;a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. Ann Rheum Dis,2023,82(3):351-356.

[12] KLIONSKY Y,ANTONELLI M. Thyroid disease in lupus:an updated review[J]. ACR Open Rheumatol,2020,2(2):74-78.

[13] LEVIN M G,BURGESS S. Mendelian randomization as a tool for cardiovascular research; a review[J]. JAMA Cardiol,2024,9(1):79-89.

[14] LARSSON S C,BUTTERWORTH A S,BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. Eur Heart J,2023,44(47):4913-4924.

[15] DAGHLAS I,GILL D. Mendelian randomization as a tool to inform drug development using human genetics [J]. Camb Prism Precis Med,2023,1:e16.

[16] BOWDEN J,HOLMES M V. Meta-analysis and Mendelian randomization; a review[J]. Res Synth Methods,2019,10(4):486-496.

[17] MOUNTJOY E,SCHMIDT E M,CARMONA M,et al. An open approach to systematically prioritize causal variants and genes at all published human GWAS trait-associated loci [J]. Nat Genet,2021,53(11):1527-1533.

[18] SHAN J,HU X,CHEN T,et al. COVID-19 vaccination and the risk of autoimmune diseases;a Mendelian randomization study [J]. Front Public Health,2024,12:1322140.

[19] YUAN S,KIM J H,XU P,et al. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease;a two-sample bidirectional Mendelian randomization study [J]. Front Immunol,2022,13:1057253.

[20] ZENG Y,CAO S,YANG H. The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression; a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Psychiatry, 2023,14:1135923.

[21] BURGESS S,THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. Eur J Epidemiol, 2017,32(5):377-389.

[22] LIU S,LV X,DENG X,et al. Diet and risk of low back pain;a Mendelian randomization analysis[J]. Eur Spine J,2024,33(2):496-504.

[23] OSUNA P M,UDOVCIC M,SHARMA M D. Hyperthyroidism and the heart [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J,2017,13(2):60-63.

[24] KANNAN L,SHAW P A,MORLEY M P,et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes [J]. Circ Heart Fail, 2018,11(12):e5266.

[25] WANG Z,FAN X,ZHANG R,et al. Integrative analysis of mRNA and miRNA array data reveals the suppression of retinoic acid pathway in regulatory T cells of Graves' disease [J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(12):E2620-2627.

[26] ANTONELLI A,FALLAHI P,ELIA G,et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(1):101388.

[27] MUCKE J,SCHNEIDER M. Lupus 2020 [J]. Dtsch Med Wochenschr,2020,145(16):1179-1183.

[28] LOU H,LING G S,CAO X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: from immunopathology to therapeutic target [J]. J Autoimmun,2022,132:102861.

[29] VINUESA C G,SHEN N,WARE T. Genetics of SLE; mechanistic insights from monogenic disease and disease-associated variants [J]. Nat Rev Nephrol,2023,19(9):558-572.

[30] CORTÉS J,ZERÓN H M. Genetics of thyroid disorders [J]. Folia Med (Plovdiv), 2019,61(2):172-179.

[31] ZHAO Z,ANDERSON A N,KANNAPELL C C,et al. HLA-DR3 restricted environmental epitopes from the bacterium clostridium tetani have T cell cross-reactivity to the SLE-related autoantigen SmD [J]. Front Immunol,2022,13:928374.

[32] PEDRO A B,ROMALDINI J H,AMERICO C,et al. Association of circulating antibodies against double-stranded and single-stranded DNA with thyroid autoantibodies in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis patients [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2006,114(1):35-38.

[33] LEE C,CHEN S F,YANG Y C,et al. Association between Graves' disease and risk of incident systemic lupus erythematosus; a nationwide population-based cohort study [J]. Int J Rheum Dis,2021,24(2):240-245.

[34] 张莹莹,黄丽敏,曹璐,等. 儿童系统性红斑狼疮合并甲状腺功能异常危险因素分析 [J]. 中华儿科杂志,2023,61(3):250-255.