

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.012

引用格式:李轩维,李文来,李玥,等.甲状腺功能减退与肾功能改变因果关系的两样本孟德尔随机化研究[J].巴楚医学,2024,7(1):72-77.

甲状腺功能减退与肾功能改变因果关系的 两样本孟德尔随机化研究

李轩维¹ 李文来¹ 李玥² 马聪媛¹ 朱平¹

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]肾内科,湖北宜昌 443003;2. 三峡大学第二临床医学院[三峡大学附属仁和医院]内分泌科,湖北宜昌 443001)

摘要:目的:探讨甲状腺功能减退与肾功能改变的因果关联。方法:使用两样本孟德尔随机化(MR)分析方法,将甲状腺功能减退显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量,进行甲状腺功能减退与肾功能因果关联的探讨。数据来源全基因组关联研究的汇总数据。结果:共29个SNPs纳入为工具变量。甲状腺功能减退与肾小球滤过率之间无明显因果关联;逆方差加权($OR=2.33, 95\%CI:0.03, 7.88$)、MR-Egger回归($OR=0.11, 95\%CI:0.03, 3.11$)、加权中位数($OR=0.62, 95\%CI:0.06, 7.91$)、简单模式($OR=1.55, 95\%CI:0.12, 15.3$)及加权模式($OR=0.77, 95\%CI:0.11, 9.03$)(均 $P>0.05$)。留一法敏感性分析和Cochrane's Q检验提示所得结果稳健且不存在异质性($P>0.05$)。结论:甲状腺功能减退与肾功能改变不存在因果关联。

关键词:甲状腺功能减退; 肾功能; 孟德尔随机化; 因果关联

中图分类号: R581

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0072-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Two-Sample Mendelian Randomization Analysis of the Causal Relationship between Hypothyroidism and Renal Function

Li Xuanwei¹ Li Wenlai¹ Li Yue² Ma Congyuan¹ Zhu Ping¹

(1. Department of Nephrology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, The Second College of Clinical Medical Science of China Three Gorges University, Yichang 443001, China)

Abstract Objective: To investigate the causal relationship between hypothyroidism and renal function. **Methods:** Two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was used to investigate the causal association between hypothyroidism and renal function, with single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with hypothyroidism as instrumental variables. Data were collected from genome-wide association studies. **Results:** A total of 29 SNPs were included as instrumental variables. There is no significant causal correlation between hypothyroidism and estimated glomerular filtration rate; inverse variance weighted ($OR=2.33, 95\%CI:0.03, 7.88$), MR-Egger regression ($OR=0.11, 95\%CI:0.03, 3.11$), weighted median estimator ($OR=0.62, 95\%CI:0.06, 7.91$), simple model ($OR=1.55, 95\%CI:0.12, 15.3$), and the weighted model ($OR=0.77, 95\%CI:0.11, 9.03$). Additionally, leave-one-out sensitivity analysis and

基金项目:湖北省教育厅自然科学基金项目(No: B2017024);宜昌市医疗卫生研究项目(No: A20-2-002)

作者简介:李轩维,男,苗族,硕士在读,主要从事多囊肾病方面的研究。E-mail: 1793224966@qq.com

通信作者:朱平,男,博士,副教授,主要从事急性肾损伤方面的研究。E-mail: topgan2000@163.com

Cochran's Q test suggested robust results with no heterogeneity ($P > 0.05$). **Conclusion:** There is no causal correlation between hypothyroidism and renal function.

Keywords hypothyroidism; renal function; Mendelian randomization; causal association

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种进行性全身性疾病,它会在数月或数年内不可逆地改变肾脏的功能和结构^[1]。当估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)低于 $60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或尿白蛋白与肌酐比 $\geq 30 \text{ } \mu\text{g}/\text{mg}$,持续 3 个月或更长时间时可诊断 CKD^[2]。据估计,国内 CKD 患病率约为 10.8% ^[3],而全球 CKD 患病率约为 13.4% ^[4]。目前最新的文献报道了全球超过 8.5 亿人受到了 CKD 影响^[5],预计到 2040 年,CKD 将成为全球第五大死因,并且是预计增幅最大的主要死因之一^[6]。CKD 作为一种无法被治愈的慢性疾病,其病因治疗显得尤为重要。甲状腺激素(thyroid hormones, THs)是人体重要的调节分子,它参与人体生长代谢全过程,如增加基础代谢率、促进脂肪分解/脂肪生成及适应性产热等^[7-8],主要代谢物三碘甲状腺原氨酸被认为是 THs 的生物活性形式,它是由称为脱碘酶的特定酶在外周组织部位 T4 的外环脱碘产生的^[8-9]。流行病学表明,随着肾功能不全严重程度的增加,甲状腺功能减退症的患病率越来越高^[10]。尽管强有力的证据支持甲状腺和肾功能之间存在联系,但这种关联的方向性和因果关系仍不清楚^[10-11]。

通常,推断因果关联的金标准是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。鉴于伦理限制 RCT 通常难以实施。作为替代方案,孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种有效的因果研究方法,根据患者的基因型不同进行分配,并利用遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)建立模型,揭露出疾病的易感性与其他特征之间的关联^[12],进而推断暴露与结果的因果关系^[13-14]。根据

孟德尔第二定律,在减数分裂产生过程中会随机出现各种遗传变异,因此选定的遗传变异减少了混淆因素干扰^[15]。基于此,本研究通过全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,采用两样本孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization, 2SMR)和敏感性分析来评估甲状腺功能减退对肾功能的因果影响。

1 资料与方法

1.1 试验设计

两样本 MR 是使用 GWAS 汇总数据估计暴露对结果因果效应的一种方法。在本研究中利用甲状腺功能减退作为暴露因素,与甲状腺功能减退相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)作为 IV,结局变量是肾功能减退,肾功能代表性指标选用 eGFR 衡量,评估甲状腺功能减退和肾功能减退之间是否存在因果关系,并利用 Cochran's Q 检验评估异质性,最后进行敏感性分析验证因果关联结果的可靠性。

1.2 数据来源

从全基因组关联研究数据(GWAS, <https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)中获得了甲状腺功能减退显著相关的 SNPs,将其作为 IV,SNPs 从 GWAS 中筛选出需要满足以下条件:① $P < 5 \times 10^{-8}$;② 遗传距离为 $10\,000 \text{ kb}$;③ 连锁不平衡参数 $R^2 < 0.001$ 。本研究所有甲状腺功能减退患者共包含 $9\,851\,867$ 个 SNPs 位点,eGFR 含 $7\,892\,788$ 个 SNPs。为避免种族差异造成的偏倚,所研究人群均属于欧洲人群,GWAS 汇总数据简要信息具体见表 1。

表 1 两样本 MR 研究 GWAS 数据信息

GWAS ID	作者	年份	变量	样本量	SNPs 数量	人种	性别
ieu-b-4832	Howe L J	2022	eGFR	76 511	7 892 788	欧洲人	男性和女性
ukb-b-4226	Ben Elsworth	2018	Hypothyroidism	463 010	9 851 867	欧洲人	男性和女性

1.3 MR 的统计分析方法

本研究使用了 5 种 MR 方法即逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归和加权中位数法(weighted median estimator, WME)、简单模式及加权模式进行双样本 MR 分析^[16]。由于这 5 种计算方法对于工具变量的有效性假设各不相同,可更为全面地评估甲状腺功能减退与肾功能之间

的因果关系。其中 IVW 法、MR-Egger 回归和加权中位数法较为重要,IVW 方法是结局 SNPs 估计与暴露 SNPs 估计的回归分析。方法拦截被设置为零,并要求所有 SNPs 都是有效的。MR-Egger 假设在 $> 50\%$ SNPs 中存在多效性,WME 假设在 $< 50\%$ SNPs 中存在多效性。

1.4 工具变量

根据 GWAS 的数据,收集与甲状腺功能减退相关的 SNPs($P < 5.0 \times 10^{-8}$),设定 r^2 阈值为 0.001, kb 为 10 000^[17],排除连锁不平衡干扰。使用与缺失的 SNPs 具有强连锁不平衡($R^2 > 0.8$)的 SNPs 进行补充,删除未能找到替代位点的 SNPs,以及回文序列,最后通过异质性检验来排除显著的异质性 SNPs,最终得到与甲状腺功能减退显著相关的有效 SNPs 作为 IV。 F 统计量用于评估 SNPs 与暴露之间的关联强度。 F 计算公式^[18]:单个 SNP, $F = \beta^2 / SE^2$,当 F 统计量大于 10 时,说明 SNPs 与暴露之间存在较强的相关性,即不存在较弱的 IV^[19], β 为等位基因效应值, SE 为标准误。

1.5 异质性和敏感性检验

Cochran's Q 检验来源于 IVW 估计,用于检测 IV 之间的异质性,在保证所有 IV 有效的前提下,IVW 使用每一 IV 方差的倒数作为权重进行加权计算,回归时不考虑截距项,最终得出的是 IV 效应值的加权平均值,故当 $P < 0.05$ 时,认为有统计学意义,即可能存在异质性。MR-Egger 截距由 MR-Egger 回归推导而来,用于检测 IV 的方向多效性。当 $P < 0.05$ 时,认为有统计学意义,即可能存在水平多效

性,MR-Egger 法与 IVW 最大的不同在于回归时考虑截距项,且它也使用结局方差的倒数作为权重进行拟合。当分析中至少有一半的有效 IV 时,WME 即定义为比率估计值的加权经验密度函数的中位数,因此可一致性地估计因果关系。

采用留一法(leave-one-out)对结果进行敏感性分析。该方法逐一剔除每个 SNP,观察剔除前后所得结果是否有统计学差异。如果剔除某个 SNP 后所得结果未发生变化,则说明该 SNP 对效应估计结果不会产生非特异性影响。

2 结果

2.1 工具变量的选择

利用 R 语言选择与甲状腺功能减退具有全基因显著($P < 0.05$)的遗传变异 SNPs 位点进行汇集,排除连锁不平衡干扰等控制步骤,共纳入 31 个 SNPs 作为 IV,除去回文序列 rs28158,rs3809822 后剩余 29 个 SNPs。作为 IV 单一的 SNP, F 统计量的范围是 30.41~290.89,说明 SNPs 与暴露之间存在较强的相关性,表明 MR 的分析结果不太可能会受弱工具变量影响而产生偏倚(表 2)。

表 2 两样本孟德尔随机化分析 SNP 工具变量信息表

SNP	chr	EA	OA	EAF	甲状腺功能减退			eGFR			F
					beta	SE	P	beta	SE	P	
rs2111485	2	G	A	0.606729	0.00167012	0.000302818	3.50E-08	-0.0271	0.0730	0.7106	30.41809277
rs12981033	19	G	A	0.393274	-0.00168124	0.000303567	3.10E-08	-0.0840	0.0728	0.2484	30.67258021
rs2823253	21	A	C	0.331052	-0.00177613	0.000317330	2.20E-08	-0.1288	0.0744	0.0833	31.32760803
rs41369045	13	A	G	0.084408	0.00298477	0.000532689	2.10E-08	-0.0121	0.1278	0.9246	31.39599740
rs34046593	4	A	G	0.311638	0.00180200	0.000320008	1.80E-08	-0.1032	0.0763	0.1760	31.70939107
rs97384	11	C	T	0.623482	0.00176266	0.000310305	1.30E-08	0.0984	0.0726	0.1755	32.26707150
rs71508903	10	T	C	0.194137	0.00216752	0.000378058	9.80E-09	-0.0414	0.0901	0.6457	32.87073097
rs11073333	15	A	G	0.781022	-0.00214797	0.000357683	1.90E-09	-0.0297	0.0859	0.7298	36.06283161
rs712054	8	A	G	0.619442	-0.00188727	0.000304944	6.10E-10	-0.1525	0.0745	0.0406	38.30256757
rs7072793	10	C	T	0.411342	0.00189909	0.000301006	2.80E-10	0.0240	0.0707	0.7343	39.80528968
rs1534430	2	T	C	0.390306	-0.00195149	0.000304131	1.40E-10	0.0343	0.0718	0.6329	41.17288322
rs12575636	11	G	T	0.189951	0.00244056	0.000378652	1.20E-10	-0.0233	0.0860	0.7865	41.54305857
rs10424978	19	A	C	0.600213	-0.00197147	0.000305752	1.10E-10	-0.2124	0.0720	0.0032	41.57590701
rs78458460	1	T	G	0.240785	0.00226489	0.000347362	7.00E-11	0.0454	0.0805	0.5728	42.51376967
rs7610712	3	A	G	0.687971	-0.00210498	0.000320783	5.30E-11	-0.0248	0.0763	0.7446	43.05992394
rs55896290	2	A	G	0.332238	0.00214794	0.000317250	1.30E-11	0.0291	0.0746	0.6962	45.83962223
rs11052877	12	G	A	0.371778	-0.00214561	0.000307289	2.90E-12	-0.0276	0.0735	0.7069	48.75369555
rs6914622	6	T	G	0.322274	0.00228420	0.000318474	7.40E-13	-0.1549	0.0768	0.0437	51.44228950
rs229541	22	A	G	0.425573	0.00215015	0.000299726	7.30E-13	0.0660	0.0717	0.3571	51.46223946
rs9511151	13	A	G	0.345851	-0.00230609	0.000312478	1.60E-13	0.0618	0.0738	0.4023	54.46451148
rs2247325	6	G	A	0.352495	-0.00239418	0.000310151	1.20E-14	-0.1384	0.0736	0.0600	59.58915481

续表 2 两样本孟德尔随机化分析 SNP 工具变量信息表

SNP	chr	EA	OA	EAF	甲状腺功能减退			eGFR			F
					beta	SE	P	beta	SE	P	
rs11719821	3	C	T	0.453 831	-0.002 497 97	0.000 297 221	4.30E-17	-0.078 4	0.070 3	0.264 8	70.634 268 93
rs7574865	2	G	T	0.776 160	-0.003 236 53	0.000 355 004	7.70E-20	0.019 5	0.086 3	0.821 2	83.117 559 10
rs72928038	6	A	G	0.178 350	0.003 529 15	0.000 386 530	6.80E-20	0.015 3	0.090 1	0.865 3	83.363 093 39
rs7655751	4	T	C	0.211 131	-0.003 395 43	0.000 362 866	8.20E-21	-0.023 5	0.087 1	0.787 0	87.558 236 98
rs3087243	2	A	G	0.450 736	-0.003 588 62	0.000 297 514	1.70E-33	-0.130 4	0.070 6	0.064 8	145.492 341 20
rs3184504	12	C	T	0.517 267	-0.003 761 21	0.000 295 972	5.30E-37	0.157 4	0.070 6	0.025 7	161.493 077 10
rs7850258	9	G	A	0.668 016	0.004 156 30	0.000 314 539	7.30E-40	0.001 7	0.074 4	0.981 6	174.608 254 50
rs6679677	1	A	C	0.100 759	0.008 376 66	0.000 491 138	3.20E-65	-0.104 0	0.116 3	0.371 1	290.893 958 60

注:SNPs:单核苷酸多态性;chr:染色体;EA(effect allele):效应等位基因;OA(other allele):非效应等位基因;EAF:效应等位基因频率;beta:等位基因效应值;SE:标准误

2.2 甲状腺功能减退与肾功能的因果关系

MR 分析结果显示,MR-Egger 回归、WME、IVW 简单模式以及加权模式的甲状腺功能减退和肾功能之间 OR 值及 95%CI 分别为 0.11(95%CI:0.03, 3.11)、0.62(95%CI:0.06, 7.91)、2.33(95%CI:0.03, 7.88)、1.55(95%CI:0.12, 15.3)和 0.77(95%CI:0.11, 9.03)。5 种方法得到的因果关系方向一致,显示甲状腺功能的减退会使 eGFR 降低的风险增加,但其均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 3)。

表 3 甲状腺功能减退与肾功能关系的 MR 分析结果

暴露因素	方法	OR	95%CI	P
甲状腺 功能减退	MR Egger	0.11	(0.03, 3.11)	0.14
	WME	0.62	(0.06, 7.91)	0.86
	IVW	2.33	(0.03, 7.88)	0.41
	Simple mode	1.55	(0.12, 15.3)	0.82
	Weighted mode	0.77	(0.11, 9.03)	0.88

注:eGFR:肾小球滤过率;MR:孟德尔随机化;WME:加权中位数法;IVW:逆方差加权法;OR:优势比;CI:置信区间;Simple mode:简单模式;Weighted mode:加权模式

2.3 异质性及水平多效性分析

经 Cochrane's Q 检验表明,IVW 的异质性结果为 $P = 0.051$,MR-Egger 回归的异质性结果为 $P = 0.12$,提示 29 个 SNPs 之间不存在异质性。MR-Egger 回归 `egger_intercept` 未检测到多效性的证据(MR-PRESSO, $P = 0.055 8$),见图 1。由此说明分析结果存在潜在混在偏倚风险很小。

2.4 敏感性分析

Leave-one-out 敏感性分析结果表明,逐步排除 29 个 SNPs 后。剩余的 28 个 SNPs 与 IVW 法合并的 OR 值相近($P > 0.05$),未发现 IV 中存在对结果有影响的 SNP(图 2),表明 IVW 法得出的效应 OR 值稳健,MR 分析结果不是由单个 SNP 驱动。

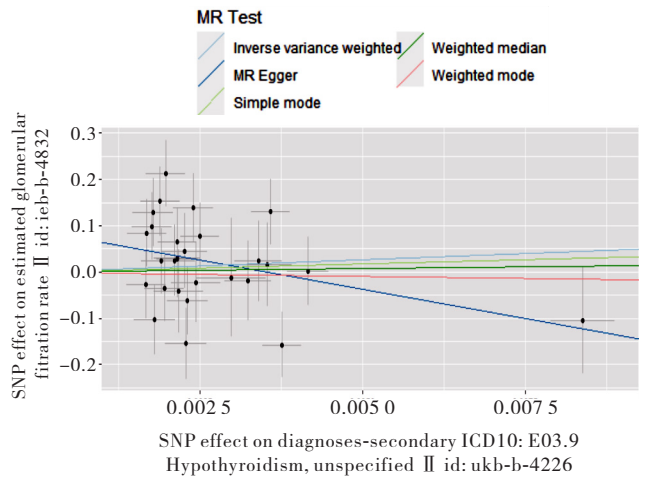


图 1 两样本 MR 分析结果散点图

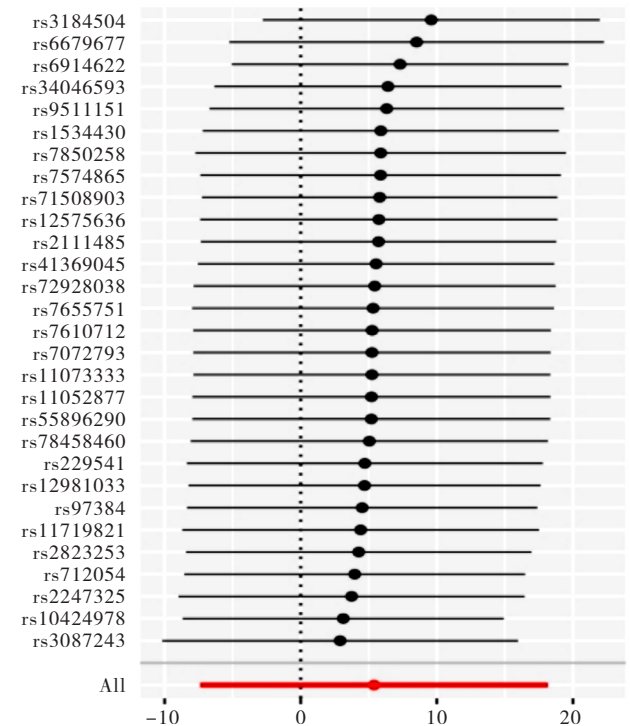


图 2 两样本的孟德尔随机化“Leave-one-out”敏感性分析结果

3 讨论

基因遗传学中,基因型决定表型,等位基因在配子形成过程中是随机分配的,因为配子形成时遵循孟德尔遗传定律,基因与结局的关联不受混杂因素影响。此外,生物信息技术的发展提高了遗传变异的测量度,从而降低了由测量误差带来的偏差^[20]。因此,使用遗传工具评估暴露与结局之间的关联可以产生比传统观察性研究更可靠的因果证据。明确甲状腺功能减退与肾功能之间的因果关系对两种疾病的预防与治疗都具有重要意义。本研究使用两样本 MR 分析来探讨甲状腺功能减退与肾功能之间的因果关系。MR 研究结果表明,甲状腺功能减退和 eGFR 之间没有因果关系。在甲状腺功能减退对 eGFR 影响的分析中,5 种不同的 MR 分析方法(IVW、MR-Egger 回归、WME、简单模式以及加权模式)均提示甲状腺功能减退与 eGFR 之间不存在因果关系,其 F 值均大于 10。Cochrane's Q 检验提示与甲状腺功能减退显著相关的 29 个 SNPs 之间不存在异质性,且 egger_intercept 未检测到多效性,留一法敏感性分析未出现异常,提示 MR 分析结果较为可靠。

截至目前,甲状腺功能减退和肾功能之间的机制联系仍不清楚。甲状腺功能减退可通过降低心输出量和增加血管阻力,降低肾脏灌注压^[21],还可降低体内交感神经兴奋性和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的敏感性,使患者肾灌注自动调节功能受损^[22]。但目前尚未证实甲状腺功能减退与肾功能改变之间存在直接的因果联系。本研究亦发现甲状腺功能减退与肾功能改变无因果关系,原因可能如下:①甲状腺功能减退患者甲状腺激素合成或分泌不足,这可能是肾功能改变的原因之一,但其他多种原因也可导致肾功能改变,如高血压、糖尿病及肾炎等^[23-25];②甲状腺功能减退和肾功能改变可能共同受某些因素影响,如系统性红斑狼疮可同时影响甲状腺和肾脏功能^[26-27];③观察性研究用于评估因果关系,容易受到潜在混杂和反向因果关系的影响,难以作为强有力的因果证据^[28]。

研究表明^[11,29],甲状腺功能减退可能导致 eGFR 升高。但由于流行病学研究的目的为进行关联性分析^[30],因此不可避免地存在混杂因素,可能导致结果不可靠。其次,传统的观察性流行病学研究往往混淆了暴露和结果的时间顺序,导致因果颠倒,得出错误结论^[16]。研究表明^[31],基线甲状腺激素水平与 5 年中位随访期间 eGFR 的变化之间没有关联。

本研究采用双样本 MR 研究调查甲状腺功能减

退与肾功能改变的因果关系,不仅避免了外界混杂因素干扰,而且也没有混淆因果顺序,得出甲状腺功能减退与肾功能之间无因果关系的研究结论。此项研究优点在于两种疾病的样本量大,有足够的统计能力检测统计上显著的影响。其次,本研究主要采用三种方法(IVW、MR-Egger 回归和 WME)评估甲状腺功能减退与 eGFR 的因果关系,得到了一致结果。第三,多效性分析和 leave-one-out 敏感性分析也显示出稳定性。第四,首次采用双样本 MR 分析方法探讨甲状腺功能减退与肾功能改变之间的因果关系。

但本研究仍有一些局限性。首先,这项研究的对象是欧洲人,因此在将研究结果推广到其他人群时应谨慎。其次,本研究使用 GWAS 汇总数据, GWAS 数据的标记位点只覆盖了基因组的一小部分区域,可能会忽略一些重要的遗传变异,限制了遗传因素对结局的全面评估,并且因缺乏个体化数据,无法按照年龄、性别等因素进行分层分析。

综上所述,孟德尔随机化研究结果提示,甲状腺功能减退与肾功能改变不存在因果关系。

参考文献:

- [1] Cao Y L, Lin J H, Hammes H P, et al. Flavonoids in treatment of chronic kidney disease [J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2365.
- [2] Mohan V, Uma Sankari G, Amutha A, et al. Clinical and biochemical profile of childhood-adolescent-onset type 1 diabetes and adult-onset type 1 diabetes among Asian Indians [J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(4): 579-586.
- [3] 李琴琴, 温敏, 侯丹平, 等. 慢性肾病膳食营养素干预研究进展 [J]. *中国食物与营养*, 2021, 27(3): 62-67.
- [4] Coresh J. Update on the burden of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1020-1022.
- [5] Eckardt K U, Delgado C, Heerspink H J L, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 888-903.
- [6] Shahbazi F, Doosti-Irani A, Soltanian A, et al. National trends and projection of chronic kidney disease incidence according to etiology from 1990 to 2030 in Iran: a Bayesian age-period-cohort modeling study [J]. *Epidemiol Health*, 2023, 45: e2023027.
- [7] Nappi A, Miro C, Pezone A, et al. Loss of p53 activates thyroid hormone via type 2 deiodinase and enhances DNA damage [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1244.

- [8] Seifert J, Chen Y F, Schöning W, et al. Hepatic energy metabolism under the local control of the thyroid hormone system[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4861.
- [9] Jing L, Zhang Q. Intrathyroidal feedforward and feedback network regulating thyroid hormone synthesis and secretion[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 992883.
- [10] Rhee C M. The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(5): 407-415.
- [11] Schultheiss U T, Steinbrenner I, Nauck M, et al. Thyroid function, renal events and mortality in chronic kidney disease patients: the German Chronic Kidney Disease study[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 14(3): 959-968.
- [12] Holmes M V, Davey Smith G. Can Mendelian randomization shift into reverse gear?[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(3): 363-366.
- [13] Yuan S, Merino J, Larsson S C. Causal factors underlying diabetes risk informed by Mendelian randomisation analysis: evidence, opportunities and challenges[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(5): 800-812.
- [14] Yarmolinsky J, Wade K H, Richmond R C, et al. Causal inference in cancer epidemiology: what is the role of Mendelian randomization?[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2018, 27(9): 995-1010.
- [15] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925.
- [16] 秦雪英, 陈大方, 胡永华. 孟德尔随机化方法在流行病学病因推断中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(7): 630-633.
- [17] Meng L, Wang Z, Ming Y C, et al. Are micronutrient levels and supplements causally associated with the risk of Alzheimer's disease? A two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Food Funct*, 2022, 13(12): 6665-6673.
- [18] Chen L L, Yang H Q, Li H T, et al. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: a Mendelian randomization study[J]. *Hepatology*, 2022, 75(4): 785-796.
- [19] Wang B Y, Liu D, Song M S, et al. Immunoglobulin G N-glycan, inflammation and type 2 diabetes in East Asian and European populations: a Mendelian randomization study[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 114.
- [20] Xu J G, Li M Y, Gao Y, et al. Using Mendelian randomization as the cornerstone for causal inference in epidemiology[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(4): 5827-5839.
- [21] Hammond H K, White F C, Buxton I L, et al. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs[J]. *Am J Physiol*, 1987, 252(2 Pt 2): H283-H290.
- [22] Asmah B, Wan Nazaimoon W, Norazmi K, et al. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases[J]. *Horm Metab Res*, 1997, 29(11): 580-583.
- [23] 李小翠. 左旋甲状腺素治疗甲状腺功能减退症的临床效果及对患者血脂水平的影响[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(20): 91-93.
- [24] 李梦, 胡健, 方慧娟, 等. 尿微量白蛋白、脉压及肾小球滤过率在高血压病早期肾损伤中的意义[J]. *中国医科大学学报*, 2004, 33(2): 167-169.
- [25] 孙美瑾. 达格列净治疗糖尿病合并肾功能不全的临床效果及安全性探讨[J]. *医学食疗与健康*, 2022, 20(14): 76-78.
- [26] 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.
- [27] Li J R, Wang X, Xie T T, et al. Hypothyroidism and its association with systemic lupus erythematosus: a cross sectional study in Chinese patients[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(1): 63-68.
- [28] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [29] Naguib R, Elkemary E. Thyroid dysfunction and renal function: a crucial relationship to recognize[J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35242.
- [30] 张元元, 王建醒, 袁璐, 等. 山东省2017—2021年手足口病流行病学特征及病原学监测分析[J]. *病毒学报*, 2023, 39(2): 453-459.
- [31] Meuwese C L, Gussekloo J, de Craen A J M, et al. Thyroid status and renal function in older persons in the general population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2689-2696.

[收稿日期 2023-04-01]