

子痫前期与甲状腺功能减退的双向因果关系： 来自孟德尔随机化的遗传证据

张焯潇, 王一泉, 吴丹, 周秀丽, 乌兰

南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院) 产科(南京 210000)

【摘要】目的 通过孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)方法分析子痫前期(pre-eclampsia, PE)与甲状腺功能减退之间是否存在因果关系。**方法** 从FinnGen数据库获取PE和甲状腺功能减退数据集,提取工具变量(instrumental variable, IV),应用逆方差加权法等5种MR方法探究PE与甲状腺功能减退之间的因果关系。运用Cochran's Q、MR-Egger回归、MR-PRESSO、留一法等敏感性分析方法评价研究结果的稳定性和可靠性。**结果** 逆方差加权法结果表明,PE与甲状腺功能减退之间没有因果关系($OR = 1.024, 95\% CI: 0.965 \sim 1.087, P = 0.435$),而甲状腺功能减退和PE风险之间存在潜在的正向因果关系($OR = 1.097, 95\% CI: 1.006 \sim 1.196, P = 0.036$)。其余四种MR分析方法表明甲状腺功能减退和PE风险之间的因果关系稳定。Cochrane's Q统计结果表明纳入的各IV之间不存在显著异质性,MR-Egger截距法和MR-PRESSO法均未发现纳入的IV存在显著的水平多效性。但是,留一法结果表明多个IV在甲状腺功能减退和PE风险之间的因果关系中发挥决定性作用。**结论** 本研究从遗传学角度切入,应用MR方法揭示了甲状腺功能减退和PE之间的因果关系,为子痫前期高风险人群的个性化管理和精准医疗提供了理论依据。

【关键词】 甲状腺功能减退;子痫前期;双向孟德尔随机化;因果关系

【中图分类号】 R54

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.005

Bidirectional Causality Between Preeclampsia and Hypothyroidism: Genetic Evidence from Mendelian Randomization

ZHANG Yexiao, WANG Yixiao, WU Dan, ZHOU Xiuli, WU Lan

Department of Obstetrics, Women's Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital), Nanjing 210000, China

【Abstract】Objective To analyze whether there is a causal association between pre-eclampsia and hypothyroidism by Mendelian randomization methods. **Methods** The pre-eclampsia and hypothyroidism data sets were obtained from the FinnGen database, instrumental variables were extracted, and five Mendelian randomization methods including the inverse variance weighting method were applied to explore the causal association between pre-eclampsia and hypothyroidism. Sensitivity analyses such as Cochran's Q, MR-Egger regression, MR-PRESSO, and leave-one-out method were applied to evaluate the stability and reliability of the study results. **Results** The results of the inverse variance weighting method showed that there was no causal association between pre-eclampsia and hypothyroidism ($OR=1.024, 95\% CI: 0.965-1.087, P = 0.435$), whereas there was a potentially positive causal association between hypothyroidism and pre-eclampsia risk ($OR=1.097, 95\% CI: 1.006-1.196, P = 0.036$). The remaining four Mendelian randomization analyses showed a stable causal relationship between hypothyroidism and risk of preeclampsia. Cochran's Q statistical results showed that there was no significant heterogeneity among the included instrumental variables. Neither the MR-Egger intercept method nor the MR-PRESSO method found significant horizontal pleiotropy among the included instrumental variables. However, leave-one-out results suggested that multiple instrumental variables played a decisive role in the causal association between hypothyroidism and risk of pre-eclampsia. **Conclusions** This study revealed the causal association between hypothyroidism and pre-eclampsia by applying the Mendelian randomization method from the perspective of genetics, which provided a theoretical basis for the personalized management and treatment of people at high risk of pre-eclampsia.

【Key words】 Hypothyroidism; Pre-Eclampsia; Bidirectional Mendelian Randomization; Causality

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是一种严重的妊娠期并发症,其特征为妊娠20周后新发高血压并伴有尿蛋白和/或靶器官功能损伤,影响全球约5%的孕妇^[1]。

PE是导致孕产妇围产期死亡的主要原因^[2],而PE一旦诊断,除终止妊娠外尚无有效的治疗手段^[3]。因此,临床工作者一直致力于寻找PE发病的高危因素。研究

基金项目:国家自然科学基金(82101781)

通信作者:乌兰, E-mail: 425256700@qq.com

引用本刊:张焯潇,王一泉,周秀丽,等.子痫前期与甲状腺功能减退的双向因果关系:来自孟德尔随机化的遗传证据[J].西南医科大学学报, 2024, 47(3): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.005.

发现除慢性高血压^[4]、糖尿病和体重指数^[5]等因素外,甲状腺功能在PE的发病过程中亦发挥重要作用^[6]。研究发现孕产妇妊娠期甲状腺功能减退可引起PE发病率显著升高^[7]。此外,PE患者中甲状腺功能减退的发生率较正常人群也显著增加^[8]。然而,上述研究结果均基于回顾性、观察性研究,包含大量混杂因素而使得研究结论不够可靠。

近年来,一种通过使用工具变量(instrumental variable, IV)探索危险因素与疾病之间关系^[9]的方法被广泛用于评估临床因素对疾病的因果影响^[10],即孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)。由于遗传变异的随机性,MR可减少潜在混杂因素影响的可能性,从遗传角度分析暴露与结果之间的因果关系,为疾病危险因素探索提供更扎实的理论基础^[11]。

因此,本研究通过两样本双向MR分析,以期从遗传学角度切入,揭示了甲状腺功能减退和PE之间的因果关系,为临床工作中PE高风险人群的个性化管理和精准医疗提供更加充分的理论依据。

1 数据集来源与方法

1.1 数据集来源

本研究中使用的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)包含甲状腺功能减退(GWAS ID: finn-b-E4_HYTHYNAS)和PE(GWAS ID: finn-b-O15_PREECLAMPS)数据集,均来自 Finnngen 数据库,集中人群为欧洲人群。PE数据集共包含3 556例PE, 114 735例对照组,16 379 671个SNP位点;甲状腺功能减退数据集共包含26 306例甲状腺功能减退,187 684例对照组,16 380 461个SNP位点。纳入的全部GWAS数据的人口学信息可于 Risteys R5 网站查询(<https://r5.risteys.finnngen.fi/>)。本研究中使用已公开发表的GWAS数据,所有原始研究均已通过伦理审批。

1.2 IVs 筛选

本研究中使用SNPs作为IVs。所有的IVs应满足三个假设:①应与暴露因素(PE或甲状腺功能减退)有直接关系;②不受与暴露因素和结局因素可能相关的潜在混杂因素的影响;③IVs只能通过暴露因素影响结局因素。筛选IVs的条件设置为:以PE作为暴露因素时,全基因组显著性水平 $P < 5 \times 10^{-6}$,去除连锁不平衡阈值(区域宽度 kb = 10,000, $r^2 = 0.001$);使用甲状腺功能减退作为暴露因素时,全基因组显著性水平 $P < 5 \times 10^{-6}$,去除连锁不平衡阈值(区域宽度 kb = 10,000, $r^2 = 0.001$)。最小等位基因频率设置为0.3。我们通过计算F统计量以排除弱工具变量偏倚^[12], $F > 10$ 表明没有弱工具变量偏倚,F值计算公式为: $F = R2 \times (N-2) / (1-R2)$ 。此外,为满足IVs的第二假设,我们使用了PhenoScanner (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac>

uk/) ^[13] 搜索与所选SNPs显著相关的全基因组特征($P < 5 \times 10^{-5}$)以评估IVs是否与混杂因素相关。有向无环图被应用于展示MR分析设计,见图1。

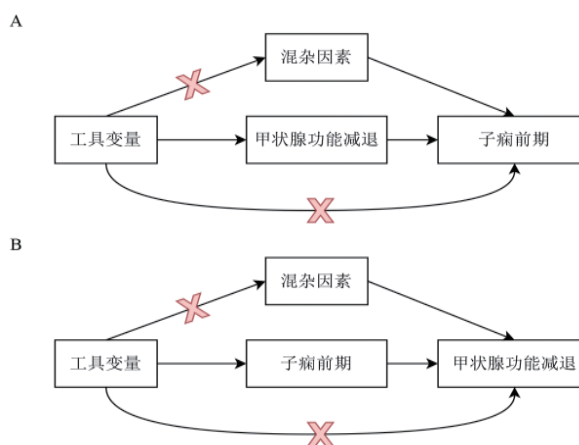


图1 有向无环图被应用于展示MR分析设计

Figure 1 Directed Acyclic Graph Of Bidirectional MR Analysis

注:A.暴露因素为甲状腺功能减退;B.暴露因素为子痫前期。

1.3 统计学分析

本研究使用双样本MR分析评估了PE和甲状腺功能减退之间的双向因果关系。随机效应逆方差加权(inverse-variance weighting, IVW)法、MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模型被用于MR分析,其中IVW法是统计分析的主要方法,其余四种MR分析方法用于对可能的关联进行综合评价以评估MR分析结果的稳健性。Cochrane's Q统计量被用于评估SNP的异质性;“留一法”用于确定单个IV是否对结果产生决定性的影响;MR-Egger截距法和MR-多效性残差和异常值(MR-PRESSO)法用于评估IVs的水平多效性^[14]。所有统计分析均使用R软件4.2.0中的“TwoSampleMR”和“MR-PROESSO”软件包进行。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IVs 筛选

以PE作为暴露因素,甲状腺功能减退作为结局因素,共筛选出9个SNPs符合IVs的筛选标准;以甲状腺功能减退作为暴露因素,PE作为结局因素时,共有44个SNPs符合IVs的筛选标准。

2.2 MR分析

基于IVW法结果表明,PE和甲状腺功能减退之间没有因果关系($OR = 1.024, 95\% CI: 0.965 \sim 1.087, P = 0.435$),且MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模型结果表明IVW结果不稳定。而甲状腺功能减退与PE之间存在显著的正向因果关系($OR = 1.097, 95\% CI: 1.006 \sim 1.196, P = 0.036$),且MR-Egger、加权中位数、简单模型和加权模型的分析结果与IVW结果一致,表明该MR分析结果稳健,见表1。

表1 MR分析结果

暴露因素	方法	β	SE	OR	95% CI	P
子痫前期	MR-Egger	0.022	0.088	1.023	0.862 ~ 1.214	0.804
	加权中位数	-0.002	0.040	0.998	0.923 ~ 1.079	0.962
	IVW	0.024	0.030	1.024	0.965 ~ 1.087	0.435
	简单模型	-0.007	0.062	0.993	0.879 ~ 1.122	0.915
	加权模型	-0.007	0.065	0.993	0.875 ~ 1.127	0.918
甲状腺功能减退	MR-Egger	0.064	0.126	1.066	0.833 ~ 1.365	0.613
	加权中位数	0.099	0.070	1.104	0.961 ~ 1.267	0.161
	IVW	0.092	0.044	1.097	1.006 ~ 1.196	0.036
	简单模型	0.211	0.128	1.235	0.960 ~ 1.588	0.107
	加权模型	0.101	0.085	1.107	0.936 ~ 1.308	0.242

2.3 敏感性分析

Cochrane's Q 统计量结果表明纳入的各 SNP 之间不存在显著异质性, MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 法均未发现纳入的 SNPs 具有显著水平多效性(表2)。但是,留一法结果表明多个 IVs 对 MR 分析结果会产生决定性作用,见图2。

表2 敏感性分析和水平多效性检验

暴露因素	Cochrane's Q		MR-Egger	MR-PRESSO	
	MR-Egger	IVW	截距法	MR分析	P
子痫前期	0.480	0.589	0.989	Raw	0.413
				Outlier-corrected	NA
甲状腺功能减退	0.565	0.605	0.813	Raw	0.017
				Outlier-corrected	NA

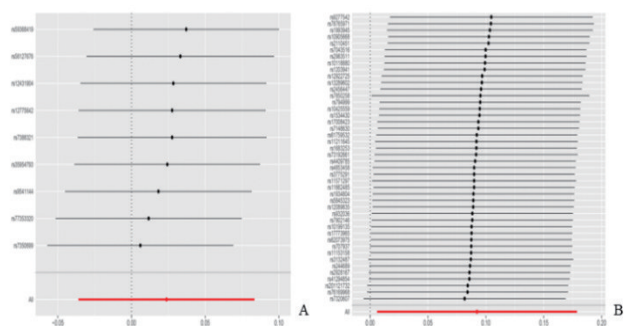


图2 留一法检验各工具变量是否对结果产生决定性的影响

Figure 2 Leave-one-out cross-validation examines whether each instrumental variable has a decisive impact on the outcome

注:A.暴露因素为子痫前期;B.暴露因素为甲状腺功能减退。

3 讨论

本研究借助 IVs,通过双样本 MR 分析探究了 PE 和甲状腺功能减退之间的双向因果关系。我们的结果表明 PE 并不会增加甲状腺功能减退的发生风险,但是甲状腺功能减退和 PE 的发生有显著的遗传因果关系。

在甲状腺功能减退症中,促甲状腺激素的显著升高伴随游离甲状腺素水平的降低,对母儿会产生不利

影响。甲状腺功能减退症与妊娠结局之间关系的证据有限且相互矛盾。促甲状腺激素浓度和 PE 风险之间呈现 U 型关系,即促甲状腺激素降低或升高均会引起 PE 发病风险增加^[6]。研究发现,促甲状腺激素的变化与内皮功能障碍和结构性血管改变有关^[15],其可以通过刺激内皮促甲状腺激素受体、抑制内皮一氧化氮合酶、降低血流量以及激活内皮来对内皮功能产生影响^[16]。此外,血清促甲状腺激素浓度的增加与血清中可溶性 FMS 样酪氨酸激酶受体-1(sFlt-1)浓度的增加相关^[17]。sFlt-1 是一种拮抗胎盘生长因子和血管内皮生长因子的抗血管生成因子,sFlt-1 升高可导致血管收缩和内皮损伤,进而引起 PE 和胎儿生长受限^[18]。

除促甲状腺激素外,甲状腺激素在 PE 的发生中也发挥着重要作用。甲状腺激素参与人体抗氧化调节^[19],其降低会损害线粒体的电子传递链并引起活性氧的产生增多^[20],进而损害抗氧化功能和脂质代谢^[21]。胎盘在应对和调节孕产妇甲状腺激素方面可能发挥中心作用^[22],适宜浓度的甲状腺激素对于滋养细胞的增殖和分化是必要的^[23]。甲状腺激素可以调节绒毛外滋养层的侵入螺旋动脉,在甲状腺功能低下的怀孕大鼠中滋养细胞未能成功侵入蜕膜^[22],由此引起的胎儿界面灌注不良会导致胎盘氧化应激^[24],这是 PE 主要的病理生理学改变^[25]。在胎盘形成过程中的关键过程,如蜕膜细胞迁移和血管生成,由炎症介质调节,而孕产妇甲状腺功能减退的情况下,胎盘内的抗炎环境也发生了改变,其特征是蜕膜 IL4、IL10 的表达降低^[23],而导致胎盘血管功能紊乱。上述过程中的任何一个甲状腺激素调节的功能出现异常都可能导致胎盘功能失调。

基于现有证据,明显的甲状腺功能减退会导致胎盘功能失调,但胎盘分泌的任何因素是否会改变母体甲状腺功能的改变,这仍然是个问题。我们的 MR 分析结果支持现有的研究发现,即甲状腺功能减退与 PE 发生具有明显的正向因果关系,PE 与甲状腺功能减退的发生没有显著的因果关系。

该 MR 分析首次借助 IVs 证明了甲状腺功能减退与 PE 之间的因果关系,但本研究中还存在一些不足。首先,我们使用的 GWAS 数据为欧洲血统而非亚洲血统,研究结论是否适用于亚洲人群仍不可知;其次,在 MR 分析中,MR Egger、加权中位数、简单模型和加权模式的结果与 IVW 的结果不完全一致,这可能与 SNP 存在多效性等原因有关;最后,PE 作为暴露因素时,提取的 IVs 数量较少,可能对 MR 分析的汇总效应值产生一定影响。

4 结论

本研究采用双样本 MR 分析了甲状腺功能减退和 PE 的双向因果关系。结果表明甲状腺功能减退与 PE

发生具有显著的正向因果关系,PE与甲状腺功能减退的发生没有显著的因果关系。对于合并甲状腺功能减退的女性,应警惕其孕期PE发病风险,在评估PE高危人群时应将甲状腺功能减退纳入参考。本研究结果为PE高风险人群的个性化管理和精准医疗提供了理论依据。

5 参考文献

- [1] MAGEE LA, NICOLAIDES KH, VON DADELSZEN P. Preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(19): 1817-1832.
- [2] YANG YY, LE RAY I, ZHU J, *et al*. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e218401.
- [3] 毛敏泓,陈晨,于秀莲. 子宫动脉超声参数、PLGF与子痫前期发病及子代结局的关系研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(24): 2644-2648.
- [4] BRAMHAM K, PARNELL B, NELSON-PIERCY C, *et al*. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 348: g2301.
- [5] BEDELL S, HUTSON J, DE VRIJER B, *et al*. Effects of maternal obesity and gestational diabetes mellitus on the placenta: current knowledge and targets for therapeutic interventions[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(2): 176-192.
- [6] TOLOZA FJK, DERAKHSHAN A, MÄNNISTÖ T, *et al*. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 243-252.
- [7] LEE SY, CABRAL HJ, ASCHENGRAU A, *et al*. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(5): e2015-e2023.
- [8] MEDJEDOVIC E, STANOJEVIC M, KURJAK A, *et al*. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and preeclampsia[J]. *J Perinat Med*, 2022, 50(7): 904-909.
- [9] 苏超,田或潇,张清,等. 肌肉质量增加可能导致椎间盘退变: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(12): 2029-2034.
- [10] 汪世婷,邢莹,金志超,等. 茶摄入量与消化系统恶性肿瘤的因果关联: 两样本孟德尔随机化研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(12): 1430-1438.
- [11] RICHMOND RC, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(1): a040501.
- [12] 刘梓桑,郑瑛瑛,袁梦琪,等. 趋化因子CCL2与肺癌的因果关系: 两样本孟德尔随机化研究[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(4): 532-536.
- [13] 姜中歌,赵星浩,翟梦洁,等. 多囊卵巢综合征与骨密度因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *医药论坛杂志*, 2024, 45(3): 225-228, 233.
- [14] 孔令宜,王园园,缪长宏,等. 肠道微生物与细菌性肺炎易感性的因果关系: 双样本双向孟德尔随机化研究及cML-MA的应用[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(2): 148-155.
- [15] DAGRE AG, LEKAKIS JP, PAPAIOANNOU TG, *et al*. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 103(1): 1-6.
- [16] BUSINGE CB, LONGO-MBENZA B, KENGENE AP. Mildly elevated thyroid-stimulating hormone is associated with endothelial dysfunction and severe preeclampsia among pregnant women with insufficient iodine intake in Eastern Cape Province, South Africa[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1083-1089.
- [17] LEVINE RJ, VATTEN LJ, HOROWITZ GL, *et al*. Preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study[J]. *BMJ*, 2009, 339: b4336.
- [18] VELEGRAKIS A, KOUVIDI E, FRAGKIADAKI P, *et al*. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: an update (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(4): 89.
- [19] MENG L, RIJNTJES E, SWARTS H, *et al*. Dietary-induced chronic hypothyroidism negatively affects rat follicular development and ovulation rate and is associated with oxidative stress[J]. *Biol Reprod*, 2016, 94(4): 90.
- [20] CHAKRABARTI SK, GHOSH S, BANERJEE S, *et al*. Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(5): 674-678.
- [21] MANCINI A, DI SEGNI C, RAIMONDO S, *et al*. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6757154.
- [22] MALLAWA KANKANAMALAGE O, ZHOU QJ, LI XT. Understanding the pathogenesis of gestational hypothyroidism[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 653407.
- [23] ADU-GYAMFI EA, WANG YX, DING YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review[J]. *Biol Reprod*, 2020, 102(1): 8-17.
- [24] DOS ANJOS CORDEIRO JM, SANTOS LC, DE OLIVEIRA LS, *et al*. Maternal hypothyroidism causes oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the maternal-fetal interface of rats[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 24-39.
- [25] CHAPPELL LC, CLUVER CA, KINGDOM J, *et al*. Preeclampsia[J]. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):341-354.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-03-07;修回日期:2024-04-24)