

# 甲状腺功能减退症与冠心病因果关系的孟德尔随机化研究

夏晓琳<sup>1,2</sup>, 刘晔<sup>2</sup>, 徐晓冰<sup>1</sup>, 孟俊彤<sup>3</sup>, 王艳<sup>4</sup>

1. 青岛大学护理学院, 山东 青岛 266071; 2. 山东大学齐鲁医院(青岛)监察部, 山东 青岛 266000;  
3. 山东大学护理与康复学院; 4. 山东大学齐鲁医院(青岛)心外 ICU, 山东 青岛 266000

**摘要:**目的 采用两样本孟德尔随机化的方法, 探讨甲状腺功能减退症与冠心病发生风险的因果关系。方法 通过全基因组水平上的数据进行关联分析研究, 暴露因素为甲状腺功能减退症, 结局变量为冠心病。采用随机效应 IVW 法、MR-Egger 法、加权中位数法进行两样本孟德尔随机化分析, 同时进行异质性检验、水平多效性分析、敏感性分析。结果 随机效应 IVW 法、加权中位数法和 MR-Egger 回归结果分别为 1.137 (95%CI: 1.070 ~ 1.209)、1.117 (95%CI: 1.028 ~ 1.214) 和 1.194 (95%CI: 1.020 ~ 1.398), 表明甲状腺功能减退症为冠心病发病的危险因素, 两者之间存在正向因果关联。结论 甲状腺功能减退症与冠心病发生风险存在因果关系。

**关键词:** 甲状腺功能减退症; 冠心病; 孟德尔随机化

中图分类号: R581.2; R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)03-412-05

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202306452

## A Mendelian randomization study on the causal relationship between hypothyroidism and coronary heart disease

XIA Xiao-lin\*, LIU Ye, XU Xiao-bing, MENG Jun-tong, WANG Yan

\*School of Nursing, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China

**Abstract: Objective** To explore the causal relationship between hypothyroidism and the risk of coronary heart disease (CHD) by two-sample Mendelian randomization study. **Methods** Based on the association analysis data at the whole genome level, the exposure was hypothyroidism and the outcome was coronary heart disease. Random effect IVW method, MR-Egger method, and weighted median method were used for two sample Mendelian randomized analysis, and heterogeneity test, horizontal multiplicity analysis, and sensitivity analysis were carried out. **Results** The results of random effect IVW method, weighted median method, and MR-Egger regression were 1.137 (95%CI: 1.070-1.209), 1.117 (95%CI: 1.028-1.214), and 1.194 (95%CI: 1.020-1.398), respectively, indicating that hypothyroidism was a risk factor for coronary heart disease with a positive causal correlation between them. **Conclusion** There is a causal relationship between hypothyroidism and the risk of coronary heart disease.

**Keywords:** Hypothyroidism; Coronary heart disease; Mendelian randomization

甲状腺功能减退症是相当常见的内分泌疾病, 疾病主要表现为甲状腺素合成或分泌减少, 或不能发挥其生理效应从而导致机体代谢降低, 甲状腺激素能调节机体内葡萄糖和脂质代谢, 从而保证机体处于稳态<sup>[1]</sup>。随着甲状腺功能减退症的逐渐发展, 患者可能出现多种并发症, 如认知功能降低、昏迷等, 导致患者的身心健康受损, 甚至危及性命<sup>[2]</sup>。

随着全球心血管疾病患病人数的不断升高, 心血管疾病成为全球导致死亡的最主要原因, 因心血管疾

病导致死亡的人数约占全球总死亡人数的 1/3<sup>[3]</sup>, 其中约有一半是由冠心病导致的<sup>[4]</sup>。既往研究表明, 甲状腺功能减退症是冠心病的危险因素之一<sup>[5]</sup>, 甲状腺激素的变化可能会损害心血管系统, 导致急性心脏事件<sup>[6]</sup>。同样, Yu<sup>[7]</sup>纳入 340 人的横断面研究发现, 甲状腺激素水平与冠状动脉粥样硬化程度呈负相关, 但由于该研究为横断面研究, 样本量较小, 需要我们慎重解释结果。然而, 一项纳入 11 554 名 45 ~ 79 岁人群的前瞻性研究发现, 甲状腺状态与未来冠心病或全因死亡率的风险不具有统计学意义<sup>[8]</sup>。这可能与纳入研究对象范围局限及研究结果仅为甲状腺激素的单一测量有关。综上所述, 甲状腺功能减退症与冠心病的因果关系仍存在一定的争议。

孟德尔随机化研究是将遗传变异作为工具, 以大

**基金项目:** 山东省重点研发计划项目(2019GSF108049); 山东大学齐鲁医院(青岛)院内项目(QDKY2020HL03)

**作者简介:** 夏晓琳(1998—), 女, 硕士在读, 研究方向: 临床护理、孟德尔随机化

**通信作者:** 王艳, E-mail: 1687526271@qq.com

样本的全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 中的单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为基础<sup>[9]</sup>, 广泛用于流行病学中暴露因素与临床疾病之间潜在因果关系评估的重要方法<sup>[10]</sup>, 由于等位基因在个体中的随机分配是在疾病发生之前, 可最小化混杂因素偏差的影响<sup>[11]</sup>, 减少反向因果估计值的潜在偏倚<sup>[12]</sup>。因此, 本研究采用孟德尔随机化的方法, 探讨甲状腺功能减退症与冠心病发生风险的潜在关联性, 以期为甲状腺功能减退症与冠心病之间发生发展的因果关系提供依据, 为冠心病的预防和管理提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究将 GWAS 中的 SNP 作为两样本孟德尔随机化分析的基础, 对甲状腺功能减退症与冠心病之间的关联性和因果关系进行评估, 并通过敏感性分析检验结果的有效性。

本研究孟德尔随机化结果的可靠性涉及三个重要假设: (1) SNPs 与甲状腺功能减退症具有密切相关性; (2) SNPs 与已知的混杂因素不相关; (3) SNPs 仅通过甲状腺功能减退症影响冠心病, 不与冠心病直接相关。具体流程见图 1。

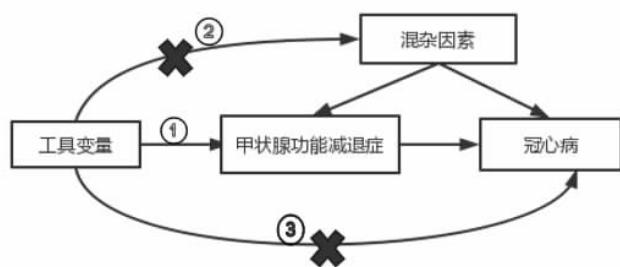


图 1 两样本孟德尔随机化分析的示意图

Figure 1 The schematic diagram of two-sample MR analysis

### 1.2 资料来源

本研究采用的暴露、结局因素数据均为公开数据库获取的数据, 其中暴露因素为甲状腺功能减退症, 数据来源于英国生物银行 (UKBB), 该数据库的样本含量已超过 50 万人, 本研究通过 MR-Base 平台获取了英国生物银行数据库中关于甲状腺功能减退症 (ID: ukb-b-4226) 的数据, 研究对象包括 9 647 例欧洲人群病例和 453 336 例对照, SNPs 数量为 9 851 867 个。此外, 冠心病 (ID: ukb-d-I9\_CHD) 的数据来源于 IEU OpenGWAS project 数据库, 研究对象包括 10 157 例欧洲人群病例和 351 037 例对照, SNP 数量为 13 295 130 个。本研究所涉及的数据均来源于公共数据库, 因此不涉及伦理审查问题。

### 1.3 工具变量

首先, 本研究考虑到孟德尔随机化

中 SNP 必须与甲状腺功能减退症具有密切相关性的第一个重要假设, 从全基因组水平上筛选出与冠心病具有显著相关性的 SNPs ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ,  $r^2 < 0.001$ , 遗传距离 = 10 000 kb)。其次, 为了满足孟德尔随机化第二个重要假设, 即 SNP 与已知的混杂因素不相关, 采用 Phenoscanner 数据库进行查询, 以保证筛选后的工具变量与已知的混杂因素不具有相关性。最后, 通过异质性检验筛选显著异质性的 SNPs 并剔除, 获得与冠心病显著相关的 SNPs, 将其作为本研究的工具变量。同时, 为了判断所选的 SNPs 是否会对结果产生弱工具变量偏倚, 需要计算  $F$  统计量并进行评估, 计算公式<sup>[12]</sup>为  $F = R^2(N-2)/(1-R^2)$ ,  $R^2$  表示暴露因素相关 SNP 解释变异的程度,  $N$  为暴露因素的 GWAS 样本量, 具体计算公式<sup>[13]</sup>如下,  $R^2 = [2 \times \text{MAF} \times (1-\text{MAF}) \times \text{beta}^2] / [2 \times \text{MAF} \times (1-\text{MAF}) \times \text{beta}^2 + 2 \times \text{MAF} \times (1-\text{MAF}) \times N \times s_x(\text{beta})^2]$ , 其中 MAF 为效应等位基因频率, beta 为工具变量对冠心病的遗传效应值,  $s_x(\text{beta})$  为遗传效应的标准误差, 若  $F > 10$  则表明不太可能存在弱工具变量偏倚。

### 1.4 孟德尔随机化分析

本研究利用三种孟德尔随机化研究方法, 即逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归法 (MR-Egger regression)、加权中位数法 (weighted median) 进行分析, 采用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 作为评价指标; 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

当所有的遗传变异均满足工具变量假设时, 可将 IVW 法的结果作为主要分析结果, 此时 IVW 法为因果效应的适当估计<sup>[14]</sup>。同时, IVW 法可能会受一定的多效性偏倚影响, 因此需要通过敏感性分析来检验结果的可靠性, 若敏感性检验结果存在异质性, 则选用随机效应 IVW 法。当工具变量和结局因素的直接效应与工具变量和暴露因素的关联效应相独立的假设成立时, MR-Egger 法成为强效评价工具, 此时采用非零截距评估结果的多效性<sup>[15]</sup>。使用加权中位数法分析的过程中, 当工具变量在遗传变异的贡献占比大于 50% 时, 表明分析结果具有有效性<sup>[16]</sup>。对于以上三种两样本孟德尔随机化的统计值, 本研究将 IVW 法用作主要分析结果。

### 1.5 敏感性分析

本研究通过 MR-Egger 法、Cochran  $Q$  检验、留一法 (leave-one-out) 评估研究结果的敏感性, 检验工具变量间有无异质性。

MR-Egger 法作为评估水平多效性是否存在的依据, 以截距为参考项, 当截距接近零时, 所得结果与 IVW 法相似; 若截距与零相距较远, 则说明 SNPs 间有较大的可能存在水平多效性<sup>[17]</sup>。Cochran  $Q$  检验是

判断所选 SNP 间是否存在异质性的方法。leave-one-out 法指逐个剔除单个 SNP 并计算其他 SNP 的合并效应，目的是判断单个 SNP 是否会对结局产生不成比例的影响<sup>[18]</sup>。

### 2 结果

2.1 工具变量的筛选及弱工具变量偏倚的判断 本研究从 GWAS 中最终筛选出 36 个与甲状腺功能减退症相关的 SNPs 作为工具变量，所选 SNPs 显著相关且相互独立( $P < 5 \times 10^{-8}, r^2 < 0.001$ )。同时，经计算所选工具变量均与冠心病为强相关关系， $F > 10$ ，表明

弱工具变量不会导致结果发生偏倚，结果具有可靠性。

2.2 两样本孟德尔随机化分析结果 本研究随机效应 IVW 法结果( $\beta=0.129, s_e=0.031, P < 0.001$ )如图 2 显示，甲状腺功能减退症为冠心病发病的危险因素，OR 值为 1.137(95%CI:1.070 ~ 1.209)，甲状腺功能减退症的发生发展可增加冠心病的发病风险。三种孟德尔随机化结果见表 1，可见三种分析方法所得结果相似。各种孟德尔随机化分析方法得到的因果效应方向，见图 3。

表 1 三种孟德尔随机化分析方法的结果  
Table 1 The results of the three MR methods

Method	nSNP	$\beta$	$s_e$	P 值	OR 值(95%CI)
MR Egger	36	0.177	0.080	0.035	1.194(1.020 ~ 1.398)
Weighted median	36	0.111	0.042	0.008	1.117(1.028 ~ 1.214)
Inverse variance weighted (multiplicative random effects)	36	0.129	0.031	<0.001	1.137(1.070 ~ 1.209)

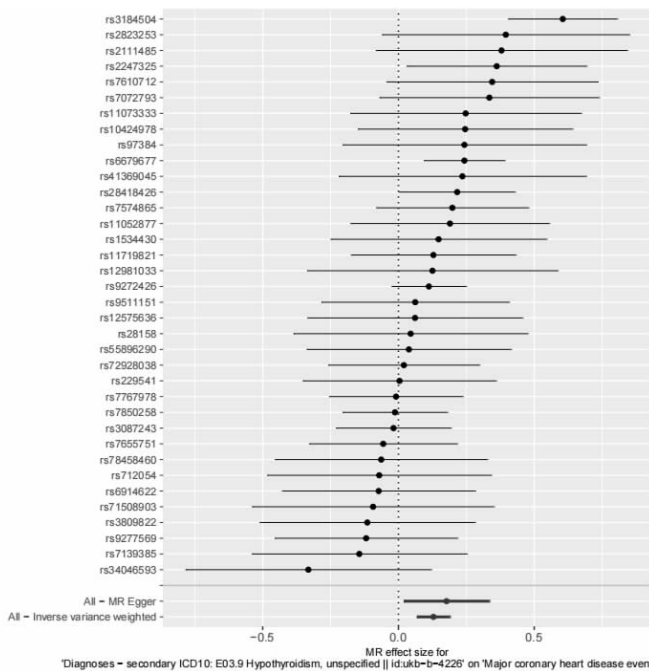


图 2 两样本孟德尔随机化甲状腺功能减退症对冠心病影响结果的森林图

Figure 2 Forest plot of two-sample Mendelian randomized analysis

### 2.3 敏感性分析

2.3.1 水平多效性检验 采用 MR-Egger 法的截距项对水平多效性进行评估，结果显示  $P=0.519 (> 0.05)$ ，表明所选 SNP 间不存在水平多效性的证据，所选工具变量具有可靠性。

2.3.2 异质性检验 经 Cochran Q 检验， $P=0.019 (< 0.05)$ ，表明所选的工具变量间存在一定的异质性，则

选择随机效应 IVW 法为本研究的主要结果。此外，漏斗图的结果显示，所选工具变量的因果效应分布基本对称，未发现偏倚存在，见图 4。

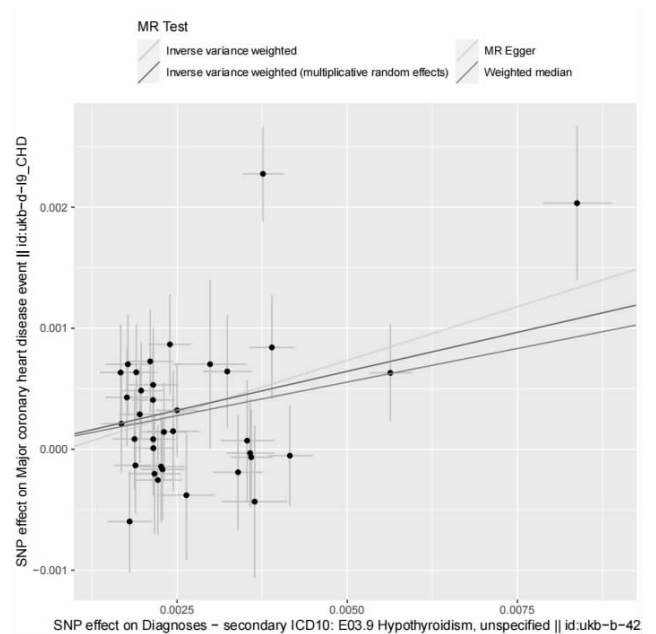


图 3 两样本孟德尔随机化甲状腺功能减退症对冠心病影响结果的散点图

Figure 3 Scatter plot of two-sample Mendelian randomized analysis

2.3.3 留一法敏感性分析 通过 leave-one-out 敏感性分析法对结果进行评估，逐一剔除所选 SNP，并对其是否影响总体因果关系进行分析，结果显示，未出现影响总体因果关系显著变化的 SNP 位点，见图 5。

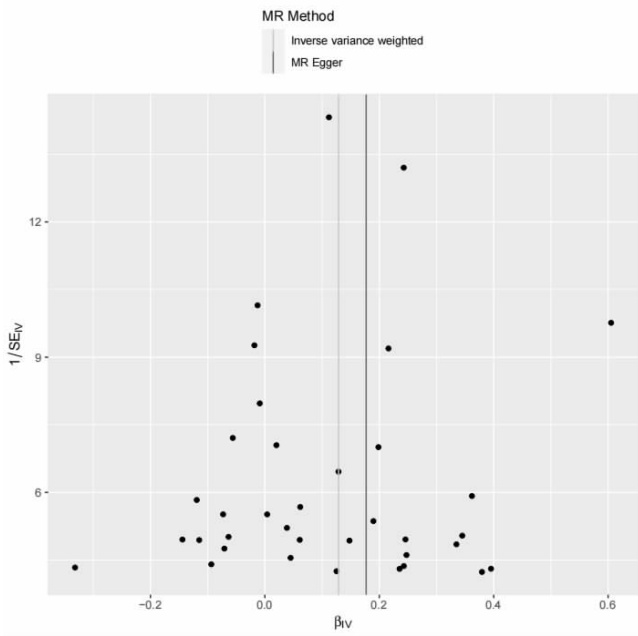


图 4 两样本孟德尔随机化甲状腺功能减退症对冠心病影响结果的漏斗图

Figure 4 Funnel plot of two-sample Mendelian randomized analysis

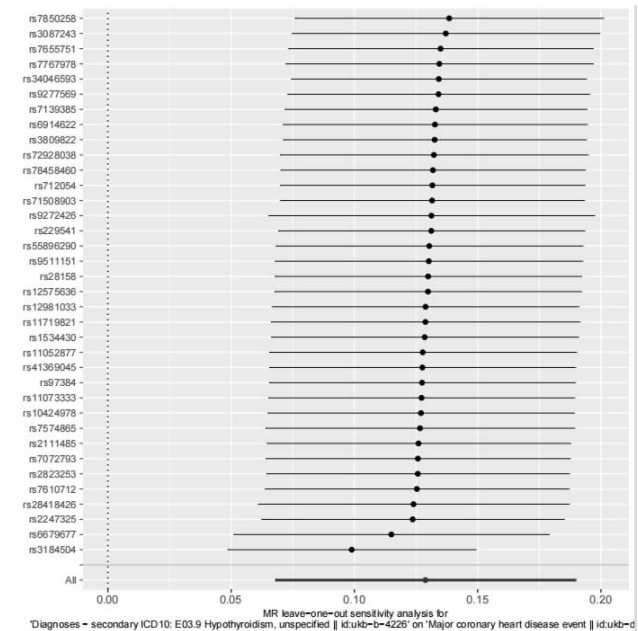


图 5 leave-one-out 敏感性分析结果

Figure 5 Result of “leave-one-out” sensitivity analysis

### 3 讨论

本研究采用了两样本孟德尔随机化研究,对甲状腺功能减退症与冠心病发生风险之间的因果关系从遗传学角度进行了评估。研究结果显示,在欧洲人群中,甲状腺功能减退症与冠心病发生发展风险间存在正相关关系,甲状腺功能减退症是冠心病的危险因素。

本研究与既往观察性研究结果具有一致性,即甲

状腺功能减退症可以增加冠心病的发生发展风险。例如, Mahzari<sup>[19]</sup>纳入 412 名患有甲状腺功能减退症的沙特成年群体,探讨甲状腺功能减退症与冠心病间的发生发展关系,结果显示两者之间存在正相关关系。同样, Liu<sup>[20]</sup>的一项纳入 6 679 名冠心病患者的横断面研究结果显示,甲状腺激素敏感性与冠心病患者的颈动脉斑块存在显著相关性。由上显示甲状腺功能减退症与冠心病存在某种因果关联,本研究通过两样本孟德尔随机化方法证明甲状腺功能减退症可增加冠心病的患病风险。

既往研究表明,甲状腺激素功能异常可影响脂质代谢和心脏收缩功能<sup>[21]</sup>。然而,甲状腺功能减退症涉及多种激素,包括血清 TT4、TT3、FT4、FT3、TSH 等<sup>[22]</sup>,这些激素共同调节机体代谢,从而影响冠心病的发生发展。因此,甲状腺功能减退症对冠心病的影响不仅仅是单一激素的作用,而是多种激素的共同作用。

孟德尔随机化具有因果显著相关性、混杂因素的潜在影响小、不受反向因果关系影响、研究设计与随机分配相似<sup>[23]</sup>的独特特征,使本研究的结果避免受混杂因素或其他偏倚的影响,代表甲状腺功能减退症与冠心病之间具有关联性。同时,本研究采用孟德尔随机化分析的三种统计方法,且三种方法的结果具有一致性,因此推断结果较为可靠。

同时,本研究也具有一定的局限性。首先,甲状腺功能减退症与冠心病的结果可能存在偏倚。两样本孟德尔随机化需要满足暴露和结局数据不存在样本重叠问题,然而本研究中的两样本均来自于 UKBB 数据库,因此暴露和结局的样本重叠问题可能会导致结果存在一定的偏倚。其次,本研究的“暴露-结局”数据仅涉及欧洲人群,可能会受一定的地域和文化影响,不利于研究结果向其他种族、国家人群的推广,毕竟,东亚人群中两种疾病的患病率与欧洲人群间存在一定的差异<sup>[24]</sup>。最后,本研究的数据仅关注了甲状腺功能减退症这个疾病与冠心病的因果关系,未注意具体甲状腺相关调节激素与冠心病的关联,使得研究存在一定的局限性。

综上所述,本研究采用孟德尔随机化的方法探索甲状腺功能减退症与冠心病之间发生风险的因果关联,结果显示甲状腺功能减退症与冠心病的遗传预测呈正相关。甲状腺相关激素在心血管调节中起着重要作用<sup>[25]</sup>,全面了解其功能原理等可能有助于预防冠心病,减少心肌缺血性病变,改善冠心病的结局。甲状腺功能减退症的治疗可能会为未来冠心病的防治开辟新的路径。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [ 1 ] Corona G, Croce L, Sparano C, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2021, 44(12): 2535–2544.
- [ 2 ] 王伟伟, 胡文华, 许莹. 左甲状腺素钠在老年甲状腺功能减退综合征治疗中的应用 [J]. *海南医学*, 2021, 32(13): 1662–1664.  
Wang WW, Hu WH, Xu Y. Clinical effect and safety of levothyroxine Sodium in the treatment of senile hypothyroidism syndrome [J]. *Hainan Medical Journal*, 2021, 32(13): 1662–1664.
- [ 3 ] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(25): 2982–3021.
- [ 4 ] World Health Organization. Cardiovascular disease [EB/OL]. [2023–12–25]. <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>.
- [ 5 ] Ning Y, Jia YF, Yang YX, et al. Thyroid hormones inhibit apoptosis of macrophage induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. *Bio-Factors*, 2022, 48(1): 86–99.
- [ 6 ] Xue YZ, Zhu YS, Shen J, et al. The association of thyroid hormones with cardiogenic shock and prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with primary PCI [J]. *American Journal of the Medical Sciences*, 2022, 363(3): 251–258.
- [ 7 ] Yu N, Wang LJ, Zeng Y, et al. The association of thyroid hormones with coronary atherosclerotic severity in euthyroid patients [J]. *Hormon- und Stoffwechselforschung*, 2022, 54(1): 12–19.
- [ 8 ] Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC–Norfolk prospective population study [J]. *Clinical Endocrinology*, 2010, 72(3): 404–410.
- [ 9 ] Ahmed M, Mulugeta A, Lee SH, et al. Adiposity and cancer: a Mendelian randomization analysis in the UK biobank [J]. *International Journal of Obesity (2005)*, 2021, 45(12): 2657–2665.
- [ 10 ] 唐仕浩, 张堃, 刘春贵, 等. 孟德尔随机化探究细胞因子与深静脉血栓的因果效应 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(4): 759–764.  
Tang SH, Zhang K, Liu CG, et al. Causal association between cytokines and deep vein thrombosis based on Mendelian randomization [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2021, 48(4): 759–764.
- [ 11 ] Tan JS, Hu MJ, Yang YM, et al. Genetic predisposition to Low-Density lipoprotein cholesterol May increase risks of both individual and familial alzheimer's disease [J]. *Frontiers of Medicine*, 2021, 8: 798334.
- [ 12 ] Carter AR, Fraser A, Howe LD, et al. Why caution should be applied when interpreting and promoting findings from Mendelian randomization studies [J]. *Gen Psychiatr*, 2023, 36(4): e101047.
- [ 13 ] Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 597.
- [ 14 ] Burgess S, Thompson SG. CRP CHD genetics collaboration. avoiding bias from weak instruments in mendelian randomization studies [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2011, 40(3): 755–764.
- [ 15 ] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with Some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genetic Epidemiology*, 2016, 40(4): 304–314.
- [ 16 ] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2015, 44(2): 512–525.
- [ 17 ] 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.  
Wang YZ, Shen HB. Challenges and factors that influencing causal inference and interpretation, based on Mendelian randomization studies [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(8): 1231–1236.
- [ 18 ] Zhu X, Huang SJ, Kang WY, et al. Associations between polyunsaturated fatty acid concentrations and Parkinson's disease: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1123239.
- [ 19 ] Mahzari MM, Alserehi AH, Almutairi SA, et al. Hypothyroidism and the risk of coronary artery disease in Saudi patients [J]. *Journal of Family & Community Medicine*, 2022, 29(1): 34–40.
- [ 20 ] Liu YJ, Li Z, Yang T, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones and carotid plaque in patients with coronary heart disease: A RC-SCD–TCM study in China [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 940633.
- [ 21 ] Sun Y, Teng D, Zhao L, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2022, 32(4): 376–384.
- [ 22 ] Liu HX, Peng DQ. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism [J]. *Endocrine Connections*, 2022, 11(2): e210002.
- [ 23 ] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE–MR): explanation and elaboration [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2021, 375: n2233.
- [ 24 ] Van vliet NA, Bos MM, Thesing CS, et al. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling [J]. *BMC Medicine*, 2021, 19(1): 266.
- [ 25 ] Yu L, Li Z, Yang RR, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with elevated blood glucose in coronary heart disease [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 895843.

收稿日期: 2023–06–22