

# 类风湿关节炎与动脉粥样硬化的两样本孟德尔随机化研究

段盈竹, 马海钧, 倪萍, 梁健, 张颖, 张欢, 于游, 于睿

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

**摘要:** **目的** 采用两样本孟德尔随机化分析方法研究类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 之间的因果关系。**方法** 在 IEU Open GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 数据库中获取 RA 与 AS 不同亚型的全基因组进行关联研究 (genome-wide association study, GWAS)。通过逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、简单模式 (simple mode)、加权模型 (weighted mode) 和加权中位数法 (weighted median, WM) 进行两样本孟德尔随机化分析, 并对结果采用多种敏感性分析进行校验。**结果** 本研究纳入 86 个与 RA 强相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量。冠状动脉粥样硬化 IVW 法显示 ( $OR: 1.034, 95\%CI: 1.010 \sim 1.058, P=0.005$ ); 外周动脉粥样硬化 IVW 法结果 ( $OR: 1.083, 95\%CI: 1.041 \sim 1.127, P=0.001$ ); 对其结果进行异质性检验、水平多效性分析、敏感性分析和 MR-PRESSO 进一步明确孟德尔随机化分析的因果关系。**结论** RA 与冠状动脉粥样硬化、外周动脉硬化之间存在因果关联, 且呈正相关; 反向 MR 分析未发现 AS 与 RA 存在因果关联; RA 的存在使得冠状动脉粥样硬化、外周动脉硬化的发病风险升高, 建议积极控制 RA 以降低 AS 的发生风险。

**关键词:** 孟德尔随机化; 类风湿关节炎; 动脉粥样硬化; 冠状动脉粥样硬化; 外周动脉硬化

中图分类号: R593.22; R543.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)01-08-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202306460

## A two-sample Mendelian randomized study on rheumatoid arthritis and atherosclerosis

DUAN Ying-zhu, MA Hai-jun, NI Ping, LIANG Jian, ZHANG Ying, ZHANG Huan, YU You, YU Rui

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

**Abstract: Objective** To study the causal relationship between rheumatoid arthritis (RA) and atherosclerosis (AS) by two-sample Mendelian randomized analysis. **Methods** The whole genomes of RA and different subtypes of AS were obtained from IEU Open GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) database. Two-sample Mendelian randomized analysis was carried out using the inverse-variance weighted (IVW) method, MR-Egger regression, simple mode, weighted mode, and weighted median (WM), and the results were verified by multiple sensitivity analyses. **Results** In total 86 single nucleotide polymorphisms (SNPs) strongly associated with RA were included as instrumental variables in this study. According to IVW, RA was associated with coronary atherosclerosis ( $OR=1.034, 95\%CI: 1.010-1.058$ ) and peripheral atherosclerosis ( $OR=1.083, 95\%CI: 1.041-1.127, P=0.001$ ). Heterogeneity test, horizontal multiple effect analysis, sensitivity analysis, and MR-PRESSO further clarified the causal relationship by Mendelian randomization analysis. **Conclusion** RA has positive causal correlations with coronary atherosclerosis and peripheral atherosclerosis, but there is no causal correlation between AS and RA by reverse MR analysis. RA increases the risk of coronary atherosclerosis and peripheral arteriosclerosis. It is suggested to actively control RA to reduce the risk of AS.

**Keywords:** Mendelian randomization; Rheumatoid arthritis; Atherosclerosis; Coronary atherosclerosis; Peripheral arteriosclerosis

**基金项目:** 国家自然科学基金(82274494); 辽宁省科学技术计划项目工业重大专项(2020JH1/10100022); 辽宁省科学技术计划项目(2023JH2/101600030); 辽宁省教育厅基本科研项目(LJKFR20220255)

**作者简介:** 段盈竹(1990—), 女, 博士在读, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病

**通信作者:** 于睿, E-mail: yurui1969@163.com; 张欢, E-mail: 516161412@qq.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的多因素自身免疫性疾病,是最常见的慢性炎症性疾病之一<sup>[1]</sup>。主要累及关节亦可损害关节外器官,包括心脏、肾脏、肺、消化系统、眼睛、皮肤和神经系统以及全身合并症<sup>[2]</sup>。RA 不仅是一种医学特征,而且是一个公共卫生问题,其并发症和合并症会使患者的预期寿命缩短几年<sup>[3]</sup>。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性动脉疾病,是动脉壁上沉积了一层像小米粥样的脂类,使动脉弹性减低、管腔变窄的慢性低级别炎症性病变<sup>[4]</sup>。它可以刺激先天和适应性免疫反应,是发达国家和发展中国家血管性死亡的主要原因<sup>[5]</sup>,根据世界卫生组织的报告,估计每年有 1 790 万人死于心血管疾病,占有死亡人数的 32%<sup>[6]</sup>。

近年来,国内外诸多学者在临床研究发现 RA 患者易合并 AS,前期针对两种疾病进行大量的文献检索与分析,结果呈现两种疾病间多数基于传统的观察性研究,并且存在观察的样本量较少、选择性偏倚等诸多问题,导致暴露与结局的研究结果受多因素影响,没有一定的可靠性<sup>[7-8]</sup>本研究主要探讨 RA 能否增加患 AS 的风险,同时是否具有反向因果关联。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是利用与暴露密切相关的遗传变异来产生更为可靠证据的研究方法<sup>[9]</sup>。MR 使用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(IV),以此来验证暴露因素与结局之间的因果关系,且能够最小化混杂因素和反向因果关系的偏差,是一种新型的天然随机对照试验<sup>[10]</sup>。MR 对结果运用多种敏感性分析进行校验,使结果更具可靠性<sup>[11]</sup>。这种生物信息学方法比传统的观察性研究更具优势,也更加具有成本效益。本研究利用 MR 明确 RA 和 AS 是否存在关联且有因果关系,为 RA 合并 AS 发病机制研究提供新的可靠性生物信息学依据,为临床疾病的预防、诊疗提供新思路。

## 1 材料和方法

**1.1 研究设计** 本研究采用两样本孟德尔随机化法(two sample Mendelian randomization, TSMR)探究 RA 与 AS 之间的因果关系,以 RA 为暴露因素,AS 为结局。MR 必须遵循三大核心假设:(1)IV 与暴露因素

RA 显著相关;(2)IV 与任何潜在的混杂因素无关;(3)IV 仅通过暴露因素 RA 一种途径影响结局 AS。结局选取了 AS 的不同亚型,主要包括冠状动脉粥样硬化、脑动脉粥样硬化和外周动脉粥样硬化。本研究还进行了一项反向 MR,即以 AS 为暴露,RA 为结局,以探究 AS 与 RA 之间是否存在因果关联。

IV 的筛选的参数设置为:选择与 RA 相关的显著性  $P < 5 \times 10^{-8}$  的 SNP,设置连锁不平衡参数( $r^2 = 0.001$ ),物理遗传距离(kb=10 000)。F 检验挑选  $F > 10$  的工具变量,以排除弱工具变量偏倚<sup>[12]</sup>。F 值计算公式如下:

$$F \text{ 值公式 } F = \frac{N-k-1}{k} \times \frac{R^2}{1-R^2}$$

其中  $N$  表示全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)中的样本量, $k$  表示工具变量的个数, $R^2$  表示工具变量解释暴露因素的程度。

$$R^2 = 2 \times (1-MAF) \times MAF \times \beta^2$$

其中  $MAF$  表示等位基因的频率(minor allele frequency), $\beta$  表示 SNP 对暴露因素的效应值。

**1.2 数据来源** 本研究使用获取的数据均为公开的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据库网站 IEU Open GWAS(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)中的统计结果。对于 RA 的遗传数据我们使用了 European Study 最近发表的 GWAS 中与 RA 相关的已发表遗传变异。该 GWAS 包括 58 284 人,病例组 14 361 人,对照组 43 923 人,SNP:13 108 512。AS 不同亚型的遗传数据基于 Finn Gen 数据库相关的研究中获取,其中冠状动脉粥样硬化样本量 211 203 人,其中病例组 16 761 人,对照组 194 442 人;外周动脉粥样硬化的样本量 168 832 人,病例组 6 631 人,对照组 162 201 人。所用数据集的 GWAS ID 及其他信息见表 1。

表 1 研究样本基本信息

Table 1 The basic information of study sample

疾病	GWAS ID	年份(年)	人口	样本量	病例数	对照数	SNPs 数量
类风湿性关节炎	ebi-a-GCST90013534	2020	欧洲人	58 284	14 361	43 923	13 108 512
冠状动脉粥样硬化	finn-b-I9_CORATHER	2021	欧洲人	211 203	16 761	194 442	16 380 402
外周动脉粥样硬化	finn-b-DM_PERIPHATHERO	2021	欧洲人	168 832	6 631	162 201	16 380 247

## 1.3 研究方法

**1.3.1 MR 分析** 本研究 TSMR 中运用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、简单模式(simple mode)、加权模型(weighted mode)和加权中位数法(weight median)等五种方法以推断因果关系<sup>[13]</sup>。在判定暴露与结局的因果关联中,五种方法

主要以 IVW 法分析的结果为主,剩余四种方法作为辅助补充。IVW 法当  $P < 0.05$  时,差异具有统计学意义,认为本研究暴露与结局之间存在因果关系;当  $OR > 1$  时,认定暴露与结局之间呈正相关<sup>[14]</sup>。

**1.3.2 异质性检验、敏感性分析、水平多效性分析** 异质性检验主要是检验 IV 之间是否存在较大差异,

同时运用 Cochran *Q* 检验来判断 IVW 模型和 MR-Egger 回归模型的异质性<sup>[15]</sup>。当  $P < 0.05$  时,存在异质性,对 MR 结果存在一定的影响。敏感性分析使用留一法(leave-one-out)是逐个剔除 SNP 后发现是否有非特异性的 SNP 影响主效应识别离群值。水平多效性分析为了检验遗传变异是否通过核心假设以外的途径影响结局,主要方法使用 Egger-intercept 法,当  $P < 0.05$  时,代表存在水平多效性<sup>[16]</sup>。

**1.3.3 MR-PRESSO 分析** 全局的多效性残差和异质性分析使用 MR-PRESSO 分析,评估离群值对于暴露与结局之间关联的影响同时校正剔除离群值<sup>[17]</sup>。

**1.3.4 反向 MR 分析** 为了使研究信息更全面、研究结果更可靠,本研究进一步对 AS 与 RA 是否有关联且存在因果关系,进行了反向 MR 分析。同样运用上述五种分析方法和多种敏感性分析,暴露因素选取 AS 两种亚型,RA 作为结局进行分析。IV 的选择和 MR 分析运用的 R4.2.2 版本以及 TSMR 和 MRPRES-SO 软件包<sup>[18]</sup>。

## 2 结果

**2.1 工具变量的选择及 *F* 值检验** 本次从数据集 ebi-a-GCST90013534 筛选到与暴露 RA 强相关的工具变量共有 86 个,总 *F* 统计量均大于 10,不存在弱工具变量。SNPs 信息见表 2。

表 2 工具变量信息

Table 2 Instrumental variables

效应等位基因	非效应等位基因	<i>P</i> 值	效应值( $\beta$ )
T	G	$9.73 \times 10^{-11}$	-0.078
T	C	$2.36 \times 10^{-8}$	-0.085
C	T	$2.01 \times 10^{-18}$	-0.099
T	C	$3.82 \times 10^{-24}$	0.191
A	G	$1.82 \times 10^{-28}$	0.488
C	A	$1.29 \times 10^{-103}$	0.788
A	G	$9.92 \times 10^{-15}$	0.115
T	C	$2.45 \times 10^{-19}$	0.381
C	T	$1.88 \times 10^{-12}$	-0.136
T	C	$4.32 \times 10^{-30}$	0.147
A	G	$1.01 \times 10^{-10}$	-0.075
G	A	$1.90 \times 10^{-9}$	0.080
T	C	$1.59 \times 10^{-11}$	0.103
T	C	$1.35 \times 10^{-11}$	0.138
T	C	$3.04 \times 10^{-8}$	0.087
T	C	$4.29 \times 10^{-14}$	0.099
G	A	$6.77 \times 10^{-12}$	0.082
G	A	$8.68 \times 10^{-60}$	0.383
A	G	$3.29 \times 10^{-22}$	-0.438
T	C	$4.42 \times 10^{-9}$	0.067
T	C	$4.13 \times 10^{-40}$	-0.154
T	A	$2.29 \times 10^{-11}$	0.084
A	G	$4.54 \times 10^{-19}$	-0.117

(续表)

效应等位基因	非效应等位基因	<i>P</i> 值	效应值( $\beta$ )
A	T	$1.14 \times 10^{-14}$	-0.101
C	T	$1.13 \times 10^{-16}$	0.105
C	A	$1.48 \times 10^{-13}$	-0.098
T	C	$1.02 \times 10^{-13}$	0.107
A	G	$1.69 \times 10^{-20}$	0.130
C	T	$1.47 \times 10^{-8}$	0.103
G	A	$6.20 \times 10^{-11}$	-0.089
A	G	$6.66 \times 10^{-13}$	0.106
T	C	$6.49 \times 10^{-26}$	0.196
A	G	$6.04 \times 10^{-14}$	-0.092
A	G	$2.51 \times 10^{-9}$	-0.073
A	G	$3.75 \times 10^{-26}$	-0.128
G	T	$6.04 \times 10^{-10}$	-0.089
T	C	$1.66 \times 10^{-11}$	0.091
C	A	$1.71 \times 10^{-19}$	0.162
A	T	$7.86 \times 10^{-9}$	-0.123
G	A	$2.65 \times 10^{-14}$	0.090
C	T	$4.62 \times 10^{-8}$	0.067
G	C	$2.91 \times 10^{-30}$	-0.253
A	G	$3.32 \times 10^{-24}$	-0.126
A	G	$1.98 \times 10^{-15}$	0.099
A	G	$7.17 \times 10^{-17}$	0.142
A	G	$1.07 \times 10^{-9}$	-0.085
C	G	$1.08 \times 10^{-15}$	-0.380
C	T	$1.87 \times 10^{-19}$	0.124
T	C	$9.64 \times 10^{-11}$	0.074
G	A	$3.94 \times 10^{-11}$	0.086
G	A	$3.96 \times 10^{-10}$	-0.091
G	A	$1.28 \times 10^{-8}$	0.087
C	T	$7.85 \times 10^{-9}$	0.098
G	A	$1.76 \times 10^{-10}$	0.075
T	C	$2.21 \times 10^{-12}$	0.088
C	A	$9.52 \times 10^{-13}$	0.249
T	C	$5.86 \times 10^{-10}$	0.074
A	G	$3.75 \times 10^{-8}$	0.086
T	G	$1.00 \times 10^{-200}$	0.652
C	T	$6.17 \times 10^{-10}$	0.083
A	G	$1.36 \times 10^{-10}$	0.089
G	T	$4.79 \times 10^{-9}$	-0.079
T	C	$3.19 \times 10^{-10}$	-0.107
T	C	$6.33 \times 10^{-9}$	-0.202
T	C	$3.57 \times 10^{-9}$	0.104
C	T	$5.57 \times 10^{-14}$	0.134
C	G	$3.01 \times 10^{-11}$	0.120
A	G	$1.11 \times 10^{-9}$	-0.107
A	C	$1.41 \times 10^{-145}$	0.591
A	G	$1.42 \times 10^{-12}$	-0.085
T	C	$3.13 \times 10^{-25}$	0.149
A	G	$1.11 \times 10^{-67}$	0.699
T	C	$6.11 \times 10^{-18}$	0.137
T	G	$4.14 \times 10^{-9}$	0.070
A	G	$5.37 \times 10^{-9}$	-0.078
T	C	$6.83 \times 10^{-15}$	0.160
A	G	$1.94 \times 10^{-26}$	-0.196
A	G	$3.47 \times 10^{-29}$	0.284
C	T	$4.47 \times 10^{-24}$	0.124
C	T	$1.81 \times 10^{-9}$	-0.082
G	T	$1.00 \times 10^{-200}$	0.489
A	G	$9.26 \times 10^{-11}$	-0.089
C	T	$1.94 \times 10^{-19}$	0.114
A	G	$1.50 \times 10^{-18}$	0.113
G	C	$2.30 \times 10^{-11}$	0.091
T	C	$2.70 \times 10^{-10}$	0.083

**2.2 孟德尔随机化分析结果** 本文使用了五种 MR 探究 RA 与 AS 不同亚型的因果关系,见表 3、4。其中 RA 与冠状动脉粥样硬化、外周动脉硬化存在因果关系,外周动脉粥样硬化 IVW 法结果( $OR:1.083, 95\% CI: 1.0401 \sim 1.127, P=0.001$ )。冠状动脉粥样硬化 IVW 法结果 ( $OR:1.034, 95\% CI:1.010 \sim 1.058, P=0.005$ ); RA 和冠状动脉硬化分析结果:IVW 法、weighted mode 法及 MR-Egger 法具有统计学意义, simple mode 法和

weighted median 法结果不具有统计学意义;RA 和外周动脉硬化分析结果均有统计学意义。本研究最主要根据 IVW 法的结果来判定,其他四种分析方法总体效应与 IVW 法效应方向一致<sup>[9]</sup>。因此我们可以说明 RA 与冠状动脉粥样硬化、外周动脉硬化呈正相关为风险因素。阳性结果的 IVW 法和 MR-Egger 法森林图如图 1 所示、散点图见图 2、漏斗图见图 3。

表 3 RA 和冠状动脉粥样硬化 MR 结果

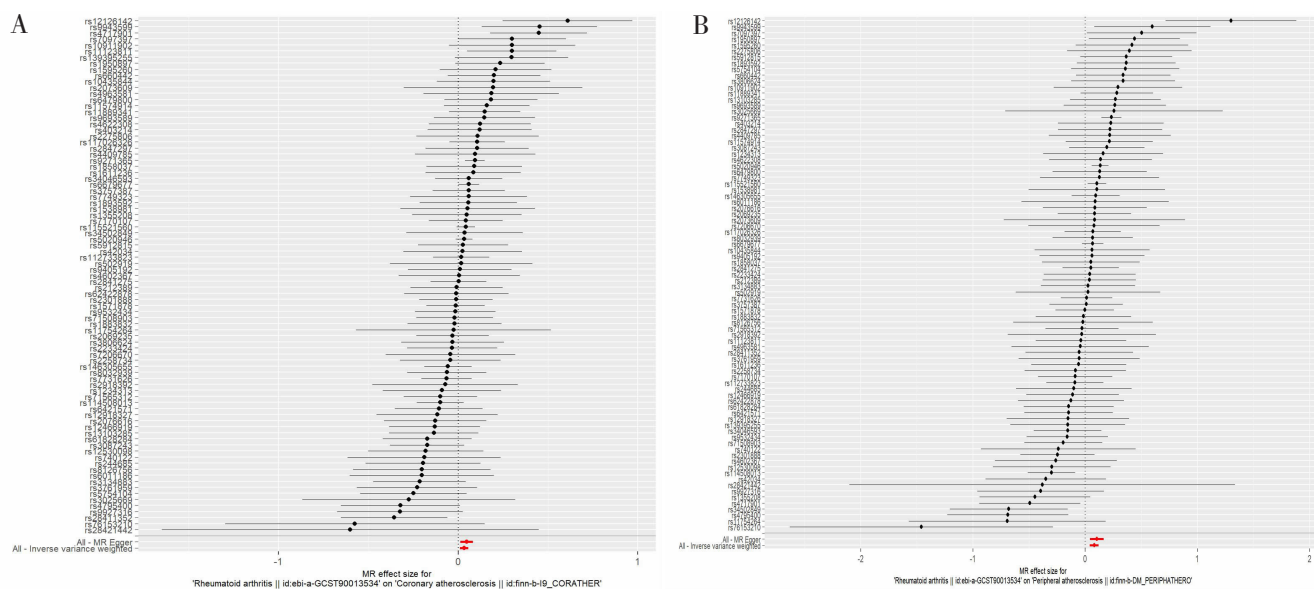
Table 3 MR analysis results of RA and coronary arteriosclerosis

MR 方法	OR 值(95%CI)	b	s <sub>b</sub>	P 值
MR Egger	1.048(1.012 ~ 1.086)	0.047	0.018	0.010
weighted median	1.040(1.008 ~ 1.073)	0.039	0.016	0.013
inverse variance weighted	1.034(1.010 ~ 1.058)	0.033	0.012	0.005
simple mode	1.015(0.945 ~ 1.090)	0.015	0.036	0.682
weighted mode	1.046(1.018 ~ 1.075)	0.045	0.014	0.002

表 4 RA 和外周动脉粥样硬化 MR 结果

Table 4 MR analysis results of RA and peripheral atherosclerosis

method	OR 值(95%CI)	b	s <sub>b</sub>	P 值
MR Egger	1.110(1.045 ~ 1.180)	0.105	0.031	$1.16 \times 10^{-3}$
weighted median	1.110(1.050 ~ 1.174)	0.104	0.029	$2.56 \times 10^{-4}$
inverse variance weighted	1.083(1.041 ~ 1.127)	0.080	0.020	$8.38 \times 10^{-5}$
simple mode	1.034(0.916 ~ 1.168)	0.034	0.062	$5.89 \times 10^{-1}$
weighted mode	1.111(1.059 ~ 1.165)	0.105	0.025	$5.45 \times 10^{-5}$



注:图 A、B 分别为 RA 与冠状动脉粥样硬化、RA 与外周动脉粥样硬化森林图。

图 1 森林图

Figure 1 Forest plot

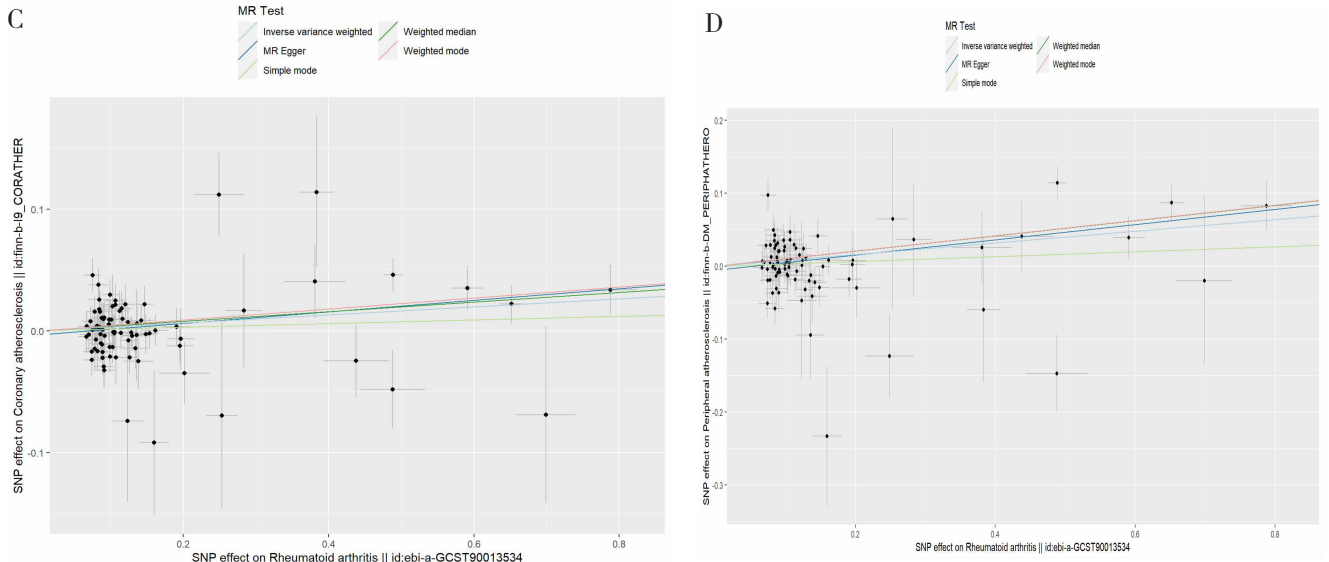
**2.3 异质性检验、敏感性分析、水平多效性分析结果**

根据 MR 分析结果,对 RA 和冠状动脉粥样硬化的因果关联进行检验。基于异质性结果,IVW 法的 Cochran Q 检验值 (冠状)=121.353 ( $P=0.480$ ),

MR-Egger 法的 Cochran Q 检验值 (冠状)=119.723 ( $P=0.480$ ),RA 和外周动脉粥样硬化的因果关联进行检验。基于异质性结果,IVW 法的 Cochran Q 检验值 (外周)=83.883 ( $P=0.483$ ),MR-Egger 法的 Cochran Q

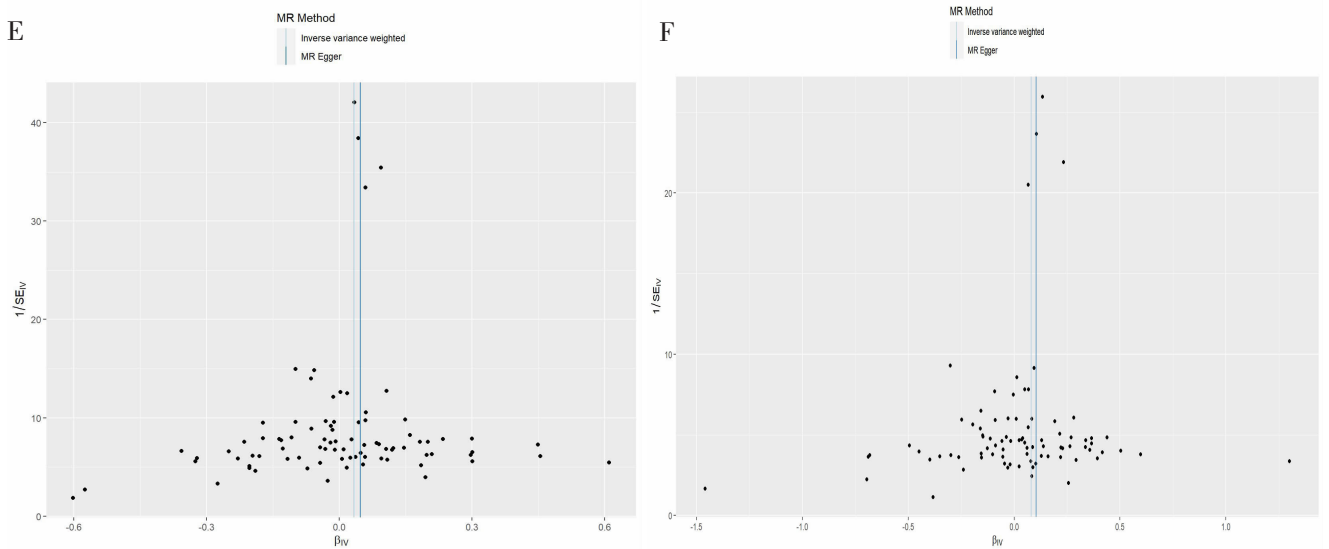
检验值(外周)=80.326( $P=0.563$ ), $P$ 均 $>0.05$ 表明结果未受到异质性的影响。敏感性分析采用“leave-one-out”法,发现逐个剔除 SNP 后,所得结果均 $P<0.05$ ,表明不存在会对因果关系估计结果产生影响的非特异性 SNP,可视化结果见图 4 “leave-one-out”法结果森林图。水平多效性分析结果

显示使用 Egger-intercept 法  $P$ (冠状)=0.291 $>0.05$ ; Egger-intercept 法  $P$ (外周)=0.063 $>0.05$ ,Egger 截距与 0 无统计学差异,表明水平多效性不会对因果关系结果造成偏倚。以上三种敏感性分析均使得 RA 是冠状动脉粥样硬化的风险因素这一结果更加稳健可靠。



注:图 C、D 分别为 RA 与冠状动脉粥样硬化、RA 与外周动脉粥样硬化散点图。

图 2 散点图  
Figure 2 Scatter plot



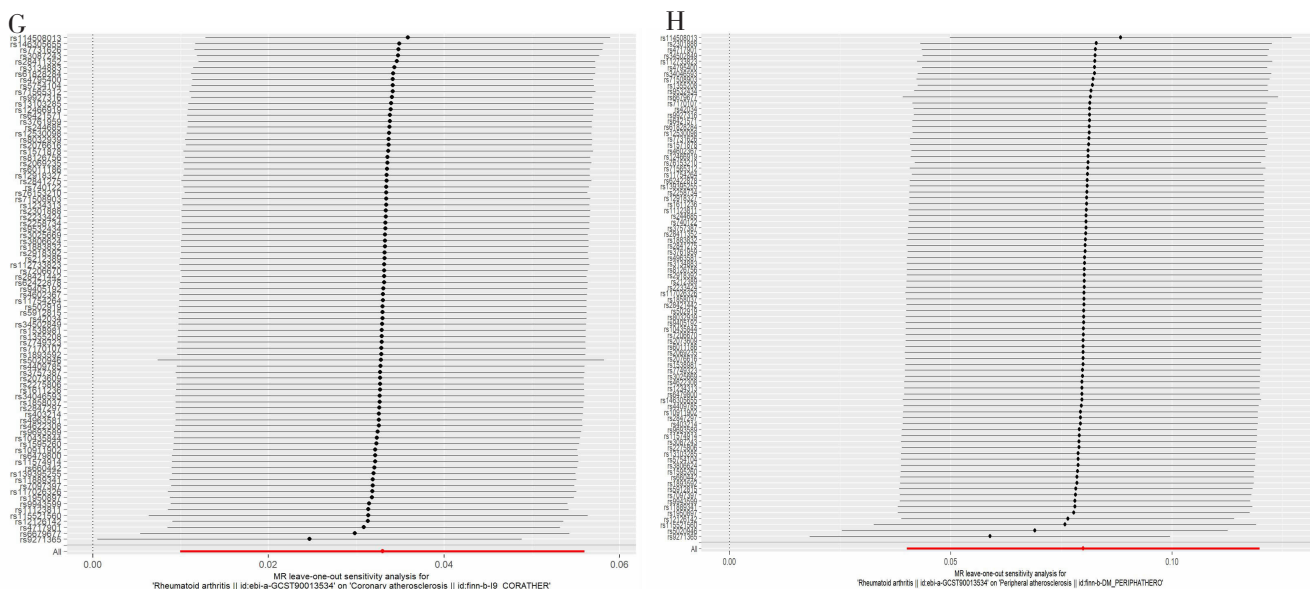
注:图 E、F 分别为 RA 与冠状动脉粥样硬化、RA 与外周动脉粥样硬化漏斗图。

图 3 漏斗图  
Figure 3 Funnel plot

**2.4 MR-PRESSO 分析结果** 最后对 RA 和冠状动脉粥样硬化、外周动脉硬化因果关系进行 MR-PRESSO 分析,结果分别为  $P$ (冠状)=0.983 $>0.05$ , $P$ (外周)=0.435 $>0.05$  全局分析结果一致,不存在离群值变量。充分肯定了暴露因素 RA 与结局冠状

动脉粥样硬化之间的关联是严谨可靠的。  
**2.5 反向 MR 分析结果** 利用上述方法,筛选得到与暴露冠状动脉粥样硬化强相关 SNPs 共 31 个,6 个跟外周动脉粥样硬化相关的 SNP,未筛选到与脑动脉粥样硬化相关的 SNP。根据反向 MR 随机化结果显示

两种不同亚型的 AS 不与 RA 构成因果关系。



注:图 G、H 分别为 RA 与冠状动脉粥样硬化、RA 与外周动脉粥样硬化 leave-one-out 法结果图。

图 4 Leave-one-out 法结果  
Figure 4 Results of leave-one-out method

### 3 讨论

本研究的目的是判断 RA 对于 AS 的发病是否存在因果关系,因此笔者运用 GWAS 数据库开展了针对 RA 与 AS 的 TSMR,结果表明 RA 会增加 AS 的发病其风险增高。因而在基因遗传学角度阐明 AS 发病的危险因素提供了证据,为后续开展分子生物学研究提供依据,对 RA 患者并发 AS 的预防及治疗具有重大意义<sup>[20]</sup>。

MR 分析是一种研究两种疾病相关联的流行病学研究方法,基本原理是运用遗传变异估计因受其影响表型的健康情况,通过遗传变异来推断暴露因素与结局指标之间的因果效应<sup>[21]</sup>。本研究前期经过严格筛选共纳入符合条件的 86 个与 RA 相关的 SNPs 且均满足三大核心假设、 $F > 10$ ,也不存在弱工具变量偏倚。本研究结果主要以 IVW 法为主,此方法特点是利用结局方差的倒数作为权重来进行拟合,同时不考虑截距项是否为 0,产生的偏倚相对最小<sup>[22]</sup>。RA 与冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化存在因果关系,能增加冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化风险;本研究除了 IVW 法以外同时运用了多种敏感性分析进行校正,结果均无统计学意义。反向 MR 也未发现 AS 与 RA 存在因果关系。

研究表明心血管疾病尤其是 AS 占 RA 患者死亡率的比例最大。在一项样本量超 15 万例患者的大型荟萃分析中,发现与一般人群相比,RA 诱发心血管事件风险增加 48%、相关死亡率高 50%。一项对 RA

患者外周血单个核细胞的横断面分析发现,细胞亚群与冠状动脉钙化密切相关<sup>[23]</sup>。胶原诱导关节炎(CIA)动物模型具有促动脉粥样硬化的脂质特征,HDL 较低,LDL 较高,RA 的炎症改变了脂质组成,增强了清道夫受体的表达,放大了胆固醇的内流和泡沫细胞的形成,促进了 AS 的发生<sup>[24]</sup>。

RA 与 AS 这两种疾病之间潜在的共享途径、共同发病机制包括炎症、免疫、氧化应激及内皮功能障碍等<sup>[25]</sup>。越来越多的研究证据表明,在两种疾病中起着核心作用的是免疫系统,RA 中涉及的促炎细胞因子通过先天和适应性免疫反应促进了 AS 的发生,其中促炎细胞因子 IL-18 和 IL-33 起关键作用<sup>[26]</sup>。

本研究运用 TSMR 与传统观察性研究相比,能够避免反向因果关系、减少临床伦理道德问题、排除混杂因素节约时间,同时进行了多变量的 MR 研究,使研究结果更加可靠<sup>[27]</sup>。但本研究还存在一定的局限性,首先,获得的可供分析的 SNPs 数量并不多,研究人群较单一仅为欧洲人群,虽然一定程度上能够减少人口分层引起的偏倚,但无法证明本研究结果在其他人群中的适用性。其次,本研究中暴露和结局为二分类变量,一些研究指出以二分类变量作为暴露和结局指标的 MR 研究不足以解释存在的因果关系。最后,与其他 MR 研究一样,本研究尚不能解决未观察到的多效性,对研究结果可能产生一定影响。

本研究的优点和创新性:首次使用 MR 探讨 RA 与 AS 两种亚型之间的因果关系并证明了 RA 是冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化风险因素。采用研

研究的思路及得到的因果关系是临床预防、诊疗研究两者关联的一个重要补充。RA 患者要注意预防冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化的发生,降低心血管事件的发生及死亡率,起到未病先防的作用。

综上所述本研究利用 MR 探究 RA 与 AS 的因果关系,结果表明 RA 与冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化存在因果关系且呈正相关;反向 MR 分析表明 AS 和 RA 之间不存在因果效应。本结论还需要接受大量生物信息学及分子机制的研究进一步验证。对于患有 RA 的患者,临床医师还应对患者进行冠状动脉粥样硬化、外周动脉粥样硬化的筛查,全面积极治疗,防止患者病情加重,提高患者生存质量。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

### 参考文献

- [ 1 ] Fan JL, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathology International*, 2022, 72(3): 151–160.
- [ 2 ] Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2021, 10(11): 2857.
- [ 3 ] Wu D, Luo Y, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051082.
- [ 4 ] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524–533.
- [ 5 ] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 535–546.
- [ 6 ] Blaha MJ, Defilippis AP. Multi-Ethnic study of atherosclerosis (Mesa):JACC focus seminar 5/8 [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77(25): 3195–3216.
- [ 7 ] Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: promoters and opponents[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020, 58(1): 1–14.
- [ 8 ] Hannawi S, Hannawi H, Al salmi I. Cardiovascular disease and sub-clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Hypertension Research*, 2020, 43(9): 982–984.
- [ 9 ] Birney E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2022, 12(4): a041302.
- [ 10 ] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using mendelian randomization to improve the design of randomized trials [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2021, 11(7): a040980.
- [ 11 ] Burgess S, Thompson SG. Multivariable mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2015, 181(4): 251–260.
- [ 12 ] Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization [J]. *Statistical Methods in Medical Research*, 2017, 26(5): 2333–2355.
- [ 13 ] Gill D, Burgess S. The evolution of mendelian randomization for investigating drug effects[J]. *PLOS Medicine*, 2022, 19(2): e1003898.
- [ 14 ] Chen BR, Yan YS, Wang HR, et al. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(7): e13874.
- [ 15 ] Gao X, Sun H, Zhang Y, et al. Investigating causal relations between Sleep-Related traits and risk of type 2 diabetes mellitus: a mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 607865.
- [ 16 ] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(5): 465–478.
- [ 17 ] Yuan ZS, Liu L, Guo P, et al. Likelihood-based Mendelian randomization analysis with automated instrument selection and horizontal pleiotropic modeling[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(9): eabl5744.
- [ 18 ] Morrison J, Knoblach N, Marcus JH, et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7): 740–747.
- [ 19 ] Ha E, Bae SC, Kim K. Large-scale meta-analysis across East Asian and European populations updated genetic architecture and variant-driven biology of rheumatoid arthritis, identifying 11 novel susceptibility loci [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2021, 80(5): 558–565.
- [ 20 ] Khanna NN, Jamthikar AD, Gupta D, et al. Rheumatoid arthritis: atherosclerosis imaging and cardiovascular risk assessment using machine and deep Learning-Based tissue characterization [J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2019, 21(2): 7.
- [ 21 ] Long YW, Tang LH, Zhou YY, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 66.
- [ 22 ] Burgess S. Sample size and power calculations in Mendelian randomization with a single instrumental variable and a binary outcome [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2014, 43(3): 922–929.
- [ 23 ] Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention[J]. *Clinical Therapeutics*, 2019, 41(7): 1246–1255.
- [ 24 ] Burggraaf B, van Breukelen-van der Stoep DF, de Vries MA, et al. Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, 78(3): 335–341.
- [ 25 ] Takala R, Ramji DP, Andrews R, et al. Pinolenic acid exhibits anti-inflammatory and anti-atherogenic effects in peripheral blood-derived monocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 8807.
- [ 26 ] Mahmoud NF, Allam NM, Omara II, et al. Efficacy of siwan traditional therapy on erythrocyte sedimentation rate, lipid profile, and atherogenic index as cardiac risk factors related to rheumatoid arthritis[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2022, 59(1): 54.
- [ 27 ] Rasooly D, Peloso GM. Two-Sample multivariable mendelian randomization analysis using R[J]. *Curr Protoc*, 2021, 1(12): e335.

收稿日期: 2023-06-22