

# 基于孟德尔随机化探究多发性硬化症与炎症性肠病的双向因果关系

郭文昭<sup>1</sup>, 范颖<sup>2</sup>, 李笑<sup>1</sup>, 吕冠华<sup>3</sup>

1. 辽宁中医药大学研究生学院, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学中医学部; 3. 辽宁中医药大学附属第二医院

**摘要:**目的 探究多发性硬化症(MS)与炎症性肠病(IBD)之间的双向因果关系。方法 通过全基因组关联研究(GWAS)汇总数据集,其中MS数据包含14 498例样本,IBD数据包含24 865例样本,包括溃疡性结肠炎(UC)6 968例,克罗恩病(CD)17 897例。采用随机效应逆方差加权法(IVW)、加权中位数法(WME)、MR-Egger回归和加权模型进行MR分析。结果 发现MS会增加UC的患病风险(IVW:OR = 1.108;95%CI:1.012 ~ 1.213;P < 0.05),但与CD的患病风险无关(IVW:OR = 1.021;95%CI:0.926 ~ 1.127;P > 0.05);UC亦会增加患MS的风险,两者互为因果(IVW:OR = 1.096;95%CI:1.027 ~ 1.169;P < 0.05),且CD会增加患MS的风险(IVW:OR = 1.133;95%CI:1.003 ~ 1.279;P < 0.05)。经MR-Egger回归截距项检验,发现不存在水平多效性(P > 0.05);异质性检验结果P值均 < 0.001,故应重点关注随机效应IVW模型。结论 MS会导致患UC的风险升高,而对CD的效应不显著;IBD会增加MS患病风险。

**关键词:**多发性硬化症;炎症性肠病;孟德尔随机化

中图分类号:R744.51 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)06-970-05

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202308193

## Bidirectional causal relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease based on Mendelian randomization

GUO Wen-zhao\*, FAN Ying, LI Xiao, LV Guan-hua

\* Department of Graduate School, Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

**Abstract: Objective** To explore the bidirectional causal relationship between multiple sclerosis (MS) and inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** The dataset was pooled by genome-wide association studies (GWAS), of which MS data contained 14 498 samples and IBD data contained 24 865 samples, including 6 968 cases of ulcerative colitis (UC) and 17 897 cases of Crohn's disease (CD). Random effect inverse variance weighting (IVW), weighted median (WME), MR-Egger regression, and weighted model were used for MR Analysis. **Results** MS was found to increase the risk of UC (IVW: OR = 1.108; 95% CI: 1.012 - 1.213; P < 0.05), but not associated with the risk of CD (IVW: OR = 1.021; 95% CI: 0.926 - 1.127; P > 0.05); UC also increased the risk of MS, and the two were causal (IVW: OR = 1.096; 95% CI: 1.027 - 1.169; P < 0.05), and CD was associated with an increased risk of MS (IVW: OR = 1.133; 95% CI: 1.003 - 1.279; P < 0.05). After the MR-Egger regression intercept item test, it was found that there was no horizontal pleiotropy (P > 0.05). The heterogeneity test results were all < 0.001, so we should pay more attention to the random effects IVW model. **Conclusion** MS is associated with an increased risk of UC, but the effect on CD is not significant. IBD increases the risk of developing MS.

**Keywords:** Multiple sclerosis; Inflammatory bowel disease; Mendelian randomization

炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)以胃肠道慢性炎症为特征,包括溃疡性结肠炎

(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),临床主要表现为便血,腹痛,腹泻和体重减轻<sup>[1]</sup>。IBD的发病机制尚不清楚,可能与遗传、免疫、环境和肠道微生物等因素有关<sup>[2-3]</sup>。据流行病学显示,IBD的发病率不断增加,特别是在发展中国家,给患者家庭造成了严重的经济负担<sup>[4]</sup>。多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)与IBD同属自身免疫性疾病,是最常见的一种中枢神经脱髓鞘疾病,常以大小便失禁,感觉丧失和行动困难等神经功能障碍为临床表

**基金项目:**辽宁省名中医传承工作室建设项目(辽中医药发[2022]1号);辽宁中医药大学附属第二医院伯乐工程专项(2022-BLGC-005);辽宁中医药大学附属第二医院育苗工程项目(2023-LZYY-1-25)

**作者简介:**郭文昭(1997—),男,博士在读,研究方向:中西医结合治疗消化疾病

**通信作者:**吕冠华, E-mail:809007025@qq.com

现。MS 的对身体伤害性极大,容易复发、致残,且目前尚无明确病因<sup>[5]</sup>。随着 MS 的发病率在全球范围内增加,该疾病造成的社会经济负担也随之加重<sup>[6]</sup>。

目前一些研究发现 MS 在 IBD 患者中的患病率较高,MS 患者中 IBD 的患病率也高于一般人群<sup>[7-8]</sup>。然而在 2021 年发表的一篇关于 MS 与 IBD 孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)的相关研究中却并未发现 IBD 可以增加患 MS 的风险<sup>[9]</sup>。近两年随着 MS 与 IBD 相关研究的进一步深入,仍有研究报道 IBD 患者的 MS 发病率升高,如 2022 年一项 Meta 分析发现,IBD 患者中 MS 的患病率为 0.2%,MS 患者中 IBD 的患病率为 0.6%,均高于对照组( $P < 0.05$ ),且 MS 患者发生 CD ( $RR = 1.41, 95\% CI: 1.14 \sim 1.74$ )或 UC ( $RR = 1.42, 95\% CI: 1.17 \sim 1.71$ )的风险同样高<sup>[10]</sup>。基于此,本项研究通过扩大 IBD 的 GWAS 数据,再次验证 IBD 与 MS 之间的双向因果关系。

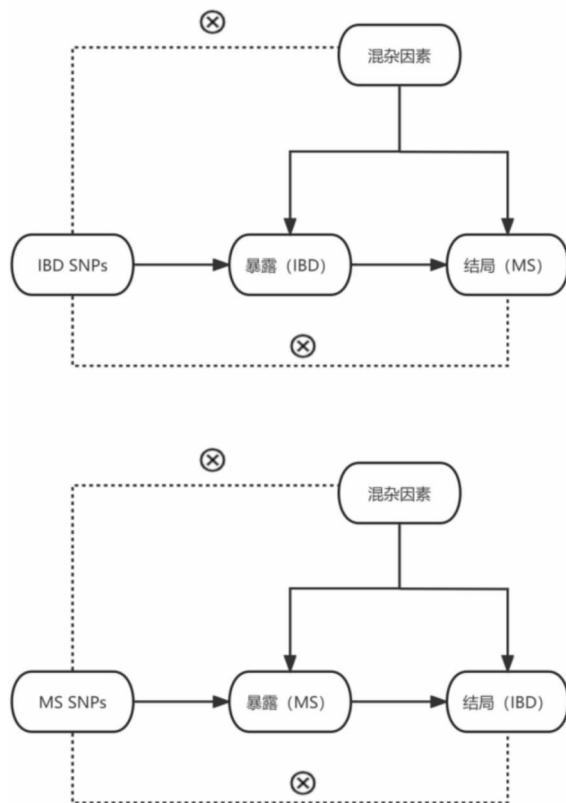
MR 是一种流行病学研究的新方法,它使用遗传变异作为工具变量来评估暴露与结果之间是否存在因果效应<sup>[11]</sup>。由于基因型不受环境因素和自我选择的生活方式的影响,所以使用这种方法进行因果效应分析可以大大减少观察性研究中混杂因素引起的偏倚。MS 和 IBD 的大规模全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)数据已经公开发表,为通过 MR 分析梳理它们之间复杂的因果关系提供了机会。

## 1 材料与方法

**1.1 研究设计** 本研究主要对 MS 和 IBD 进行了双向两样本孟德尔随机化分析,以探究两者之间的因果关联。遵循三个原理假设:(1)工具变量与暴露显著关联;(2)工具变量与任何潜在的混杂因素无关;(3)遗传变异对结果造成影响只能通过与该暴露的关联实现,见图 1。

**1.2 数据来源** MS GWAS 数据来自国际多发性硬化症遗传学联盟,包括病例组 14 498 人,对照组 24 091 人,均来源于欧洲人群<sup>[12]</sup>。IBD GWAS 数据来自国际炎症性肠病遗传学联盟,包括病例组 24 865 人,对照组 54 441 人。具体而言,纳入了 27 432 名 UC 受试者(6 968 名病例组和 20 464 名对照组)和 51 874 名 CD 受试者(17 897 名病例组和 33 977 名对照组)的数据,均来源于欧洲人群<sup>[13]</sup>。

**1.3 工具变量的选择** 为了使 MR 假设条件成立,我们进行了工具变量 SNPs 的相关筛选。首先,我们提取了与暴露相关的具有全基因组意义的 SNPs( $P < 5 \times 10^{-7}$ );其次,为避免强连锁不平衡的影响,我们将



注:MS,多发性硬化症;IBD,炎症性肠病;SNPs,单核苷酸多态性;MR,孟德尔随机化。

图 1 两样本 MR 分析示意图

Fig. 1 Schematic of two-sample MR analysis

其阈值设置为  $R^2 < 0.001$ ,  $kb = 10\ 000$ ;最终,将以上筛选出的 SNPs 数据从结局变量中抽取出来。另外,为了消除弱工具变量对结果的影响,我们采用  $F$  检验进行评估,剔除  $F$  值小于 10 的 SNPs。

**1.4 MR 分析** 本研究采用随机效应逆方差加权法(Inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(Weighted median, WME)、MR-Egger 回归和加权模型进行 MR 分析,以验证 MS 与 IBD 的双向因果关系。当工具变量满足三个主要假设时,IVW 方法在统计上最有效,另外三种 MR 方法作为补充,以尽量减少异质性和水平多效性混杂的存在。MR 结果以比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示。IVW 法不需要个体层面数据,可使用汇总数据直接计算因果效应值;MR-Egger 回归用结局方差的倒数作为权重进行拟合,评价了暴露对结局的影响;在假定一半的工具变量是有效的情况下,使用加权中位数方法分析暴露和结局的因果关系;加权模型根据因果效应的相似性将 SNPs 分为多个类别,并以 SNPs 个数最多的类别估计因果效应值。

**1.5 水平多效性分析和异质性检验** 以 MR-Egger 回归截距项检验水平多效性,当其结果接近 0 时,则

证明该研究不存在水平多效性;以 Cochran *Q* 统计量检验异质性,若检验结果具有统计学意义,则说明结果具有异质性;进行留一法分析,以确定有无单个 SNPs 对结果产生影响。统计分析均在 Two Sample MR 软件包中进行。

## 2 结果

**2.1 工具变量** 在研究 MS 对 IBD 的因果关系时,以 MS 为暴露、UC/CD 为结局进行 MR 分析,分别筛选了 46/45 个与 MS 有关的工具变量。MR - Egger 回归截距项分别为 0.004 ( $P = 0.813$ )/0.019 ( $P = 0.252$ )。当以 UC/CD 为暴露、MS 为结局进行 MR 分析,分别筛选了 30/114 个与 IBD 有关的工具变量。MR - Egger 回归截距项分别为 0.013 ( $P = 0.541$ )/0.039 ( $P = 0.082$ )。经 *F* 检验,均无弱工具变量效应,且 SNPs 与结局不存在基因多效性,因此 MR 分析在本研究中为因果推断的有效方法,见表 1。

表 1 MR - Egger 回归截距项检验

Table 1 MR - Egger regression intercept term test

暴露	结局	SNPs 个数	截距项	<i>P</i>
MS	UC	46	0.004	0.813
	CD	45	0.019	0.252
UC	MS	30	0.013	0.541
CD		114	0.039	0.082

**2.2 MR 分析** IVW 结果说明,MS 会导致患 UC 的风险升高 ( $OR = 1.108$ ;  $95\% CI: 1.012 \sim 1.213$ ;  $P < 0.05$ ),其余方法与 IVW 方向均一致,但 MR - Egger 回归结果无统计学意义。此外,MS 并不会增加 CD 的患病风险。进行反向 MR 分析发现,无论 UC ( $OR = 1.096$ ;  $95\% CI: 1.027 \sim 1.169$ ;  $P < 0.05$ ) 或是 CD ( $IVW: OR = 1.133$ ;  $95\% CI: 1.003 \sim 1.279$ ;  $P < 0.05$ ) 均会导致患 MS 的风险升高,见表 2。

表 2 MS 与 IBD MR 分析结果

Table 2 Results of MS and IBD MR analysis

暴露	结局	方法	$\beta$	<i>SE</i>	<i>OR</i> ( $95\% CI$ )	<i>P</i>
MS	UC	MR - Egger	0.083	0.095	1.086(0.902 ~ 1.308)	0.387
		WME	0.138	0.040	1.148(1.061 ~ 1.242)	<0.001
		IVW	0.103	0.046	1.108(1.012 ~ 1.213)	0.027
		加权模型	0.102	0.043	1.107(1.018 ~ 1.204)	0.022
	CD	MR - Egger	-0.082	0.102	0.922(0.755 ~ 1.125)	0.426
		WME	-0.113	0.026	0.893(0.848 ~ 0.940)	<0.001
		IVW	0.021	0.050	1.021(0.926 ~ 1.127)	0.671
		加权模型	-0.106	0.025	0.899(0.856 ~ 0.944)	<0.001
UC	MS	MR - Egger	0.025	0.112	1.025(0.822 ~ 1.279)	0.829
		WME	0.065	0.028	1.067(1.011 ~ 1.126)	0.019
		IVW	0.091	0.033	1.096(1.027 ~ 1.169)	0.006
		加权模型	0.058	0.038	1.059(0.984 ~ 1.141)	0.139
CD		MR - Egger	-0.155	0.171	0.857(0.613 ~ 1.197)	0.367
		WME	0.113	0.026	1.120(1.064 ~ 1.178)	<0.001
		IVW	0.125	0.062	1.133(1.003 ~ 1.279)	0.045
		加权模型	0.095	0.030	1.100(1.037 ~ 1.166)	0.002

**2.3 异质性检验** 漏斗图显示所纳入的 SNPs 具有对称性,表明所得的结果受潜在倚影响的可能性较小。(漏斗图和散点图见图 2、图 3),但 Cochran *Q* 检验发现所有 *P* 值均  $< 0.001$ ,说明本研究具有异质性的存在,故采用随机效应 IVW 模型,见表 3。

表 3 Cochran *Q* 检验结果

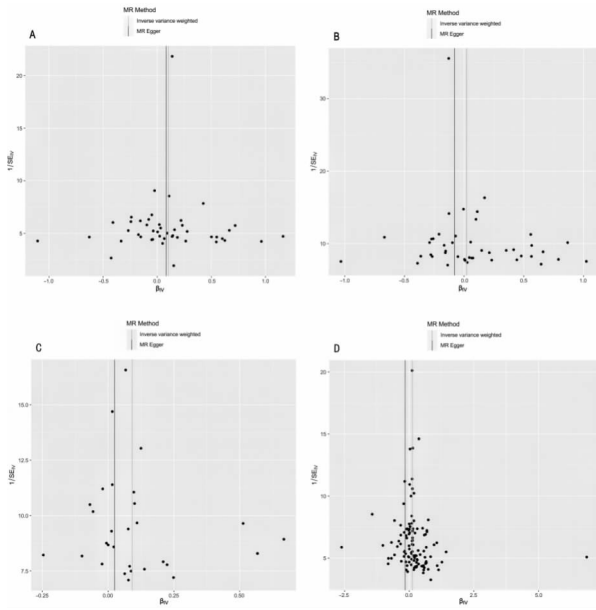
Table 3 Results of Cochran *Q* test

暴露	结局	Cochran <i>Q</i> 值	<i>P</i>
MS	UC	170.1	<0.001
	CD	598.9	<0.001
UC	MS	84.3	<0.001
CD		2 280.0	<0.001

**2.4 敏感性分析** 利用 leave - one - out 检验进行敏感性分析,结果表明当去除单个 SNPs 时,并不会使上述因果关系发生改变,进一步说明了研究结果的可靠性,见图 4。

## 3 讨论

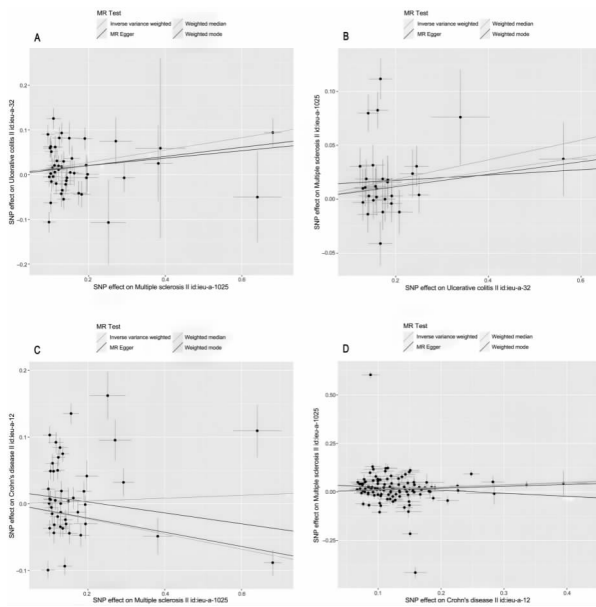
MS 与 IBD 病因尚不明确,因此调查可能会增加其发病风险的相关疾病至关重要<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,MS 会增加 UC 的患病风险 ( $IVW: OR = 1.108$ ;  $95\% CI: 1.012 \sim 1.213$ ),但与 CD 风险增加无关 ( $IVW: OR = 1.021$ ;  $95\% CI: 0.926 \sim 1.127$ );经过反向 MR 分析发现,UC ( $IVW: OR = 1.096$ ;  $95\% CI:$



注:A、B 表示 MS 为暴露时 UC、CD 的结果;C、D 表示 UC、CD 为暴露时 MS 的结果。

图 2 MR 分析漏斗图

Fig. 2 MR analysis funnel diagram

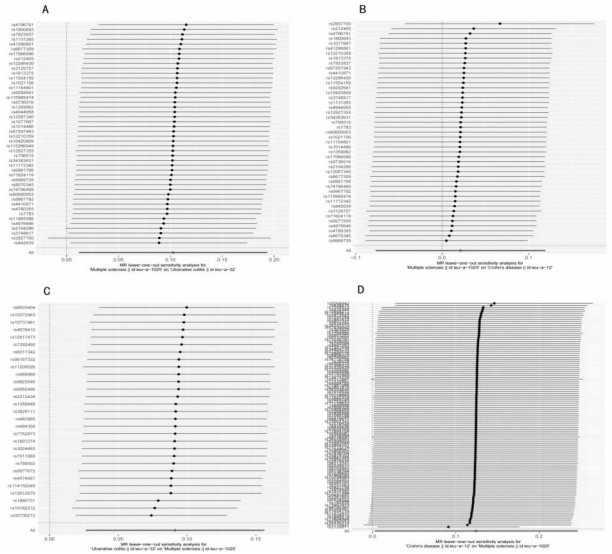


注:A、B 表示 MS 为暴露时 UC、CD 的结果;C、D 表示 UC、CD 为暴露时 MS 的结果。

图 3 MR 分析散点图

Fig. 3 MR analysis scatter chart

1.027 ~ 1.169)、CD( $IVW:OR = 1.133; 95\% CI: 1.003 \sim 1.279$ )均可增加 MS 的患病风险。本次研究发现 MS 与 UC 之间存在的双向因果关系,这与之前 MR 分析结果具有一致性<sup>[9]</sup>。与之分析结果不同的是本次研究发现 CD 亦会增加患 MS 的风险,出现两次分析结果不一致的原因可能是由于本次 MR 分析使用了



注:A、B 表示 MS 为暴露时 UC、CD 的结果;C、D 表示 UC、CD 为暴露时 MS 的结果。

图 4 “leave-one-out”敏感性分析结果

Fig. 4 Result of "leave-one-out" sensitivity analysis

样本量更大的 IBD 患者 GWAS 数据。并且本次 MR 分析使用了更加宽松的阈值,这也可能是两次 MR 分析产生不同结果的关键所在。为进一步证实结果的可靠性,我们查阅了相关资料,发现有研究同样证实了 IBD 与 MS 并发诊断显著相关<sup>[16-17]</sup>。一项纳入 10 项研究,涉及 1 086 430 名人员的 meta 分析显示,IBD 和 MS 患者发生 MS 或 IBD 合并症的风险分别增加了 50%<sup>[18]</sup>。Wang 等人<sup>[10]</sup>扩大研究范围,亦得出与之相近的结果。对于 MR 分析并未发现 MS 可增加 CD 患病风险而言,这可能是由于不同的分析方法造成的。观察性或回顾性研究会受到一些不可避免的混杂因素的影响,这些混杂因素会干扰暴露与结果相关性的预测,降低研究结果的精准性。MR 分析方法通过引入遗传变异在很大程度上避免了潜在混杂因素的干扰,从而提供了相对精确的因果关系预测。且 UC 和 CD 在免疫,单个基因和遗传学方面仍然存在显著差异,这可能也是导致 MS 与 UC 存在因果关系,而不会增加 CD 患病风险的原因<sup>[19-21]</sup>。本研究应用 MR 分析揭示了 MS 与 IBD 之间的双向因果关系,为临床预防和治疗提供了新的见解。通过确定这两种疾病之间的因果关系,为未来研究 MS 与 IBD 共同的潜在机制和潜在的治疗靶点提供了一个起点。

本研究使用大规模 GWAS 数据进行双样本 MR 分析,以评估 MS 与 IBD 之间双向因果关系。与以前的观察性和回顾性研究相比,这种方法不太容易受到混杂因素的影响。其次,严格识别 IBD 分型,避免 UC 与 CD 共存造成的偏倚。最后,通过进行敏感性分

(下转第 1023 页)

Laboratory Medicine and Clinic, 2020, 17(15): 2143 – 2145, 2149.

- [17] Wang SX, Wang X, Hua X, et al. Adjusted association between type 2 immunity and low risk thyroid nodules: a retrospective cohort study[J]. BMC Endocrine Disorders, 2022, 22(1): 2.
- [18] 何红春. 成都地区 450 例健康体检居民碘营养及甲状腺结节检出情况及影响因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(1): 70 – 73.
- He HC. Iodine nutrition status thyroid nodule detection and influencing factors in 450 health check – up residents in Chengdu

[J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 2023, 34(1): 70 – 73.

- [19] 曹毅, 李斌, 陈柯余, 等. 女性甲状腺结节与生活及月经生殖因素的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(9): 692 – 695.
- Cao Y, Li B, Chen KY, et al. Analysis of the correlation between thyroid nodules and life and menstrual reproductive factors in women [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2020, 28(9): 692 – 695.

收稿日期: 2023-08-15

(上接第 973 页)

析, 以评估结果的稳定性。当然, 本次研究也存在一定的局限性: 在选择工具变量时, 使用了更宽松的阈值; 样本全部为欧洲人群, 种族外推受到影响; 缺乏个体数据, 无法根据性别、年龄等因素进行分层分析。

#### 4 结论

总之, 我们的研究发现 MS 与 UC 之前存在双向因果关系, 且 CD 会增加患 MS 的风险, 但 MS 并不能增加患 CD 的风险。临床中应注意 MS 与 IBD 合并症的存在, 积极预防, 及时治疗。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bruner LP, White AM, Prokcell S. Inflammatory bowel disease [J]. Primary Care, 2023, 50(3): 411 – 427.
- [2] Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease [J]. United European Gastroenterology Journal, 2022, 10(10): 1047 – 1053.
- [3] Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, et al. Inflammatory bowel diseases and gut microbiota [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4): 3817.
- [4] Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world [J]. United European Gastroenterology Journal, 2022, 10(10): 1113 – 1120.
- [5] Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis [J]. Lancet, 2024, 403(10422): 183 – 202.
- [6] Ward M, Goldman MD. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis [J]. Continuum: Minneapolis, Minn., 2022, 28(4): 988 – 1005.
- [7] Nasirzadeh A, Jahanshahi R, Ghajarzadeh M, et al. The prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) in patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta – analysis [J]. International Journal of Preventive Medicine, 2023, 14: 81.
- [8] Kim JS, Chen MH, Wang HE, et al. Inflammatory bowel disease and neurodegenerative diseases [J]. Gut and Liver, 2023, 17(4): 495 – 504.
- [9] Yang YH, Musco H, Simpson – Yap S, et al. Investigating the shared genetic architecture between multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 5641.

- [10] Wang X, Wan J, Wang M, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta – analysis [J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2022, 9(2): 132 – 140.
- [11] Burgess S, Davey smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 [J]. Wellcome Open Research, 2019, 4: 186.
- [12] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune – related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis [J]. Nature Genetics, 2013, 45(11): 1353 – 1360.
- [13] Liu JZ, Van sommeren S, Huang HL, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations [J]. Nature Genetics, 2015, 47(9): 979 – 986.
- [14] Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism – driven framework [J]. Lancet Neurolog, 2023, 22(1): 78 – 88.
- [15] Guo M, Wang X. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: A review [J]. Medicine, 2023, 102(37): e35020.
- [16] Bezzio C, Della corte C, Vernero M, et al. Inflammatory bowel disease and immune – mediated inflammatory diseases: looking at the less frequent associations [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2022, 15: 17562848221115312.
- [17] Sonnenberg A, Duong HT, Mccarty DJ, et al. Concurrence of inflammatory bowel disease with multiple sclerosis or Hodgkin lymphoma [J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2023, 35(12): 1349 – 1353.
- [18] Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta – analysis [J]. Journal of Neurology, 2017, 264(2): 254 – 259.
- [19] Yarani R, Shojaeian A, Palasca O, et al. Differentially expressed miRNAs in Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 865777.
- [20] Alfai J, Germain A, Heba AC, et al. Deep dive into MicroRNAs in inflammatory bowel disease [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2023, 29(6): 986 – 999.
- [21] James JP, Nielsen BS, Christensen IJ, et al. Mucosal expression of PIB, ANXA1, and VDR discriminates Crohn’s disease from ulcerative colitis [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 18421.

收稿日期: 2023-08-11