·流行病与统计方法·

基于基因组结构方程模型的自身免疫性疾病和精神类疾病的共享遗传结构研究

邓刘飞[1]，薛舒婷[1]，姚紫微[2]，张潇迈[2]，温艳超[1]，刘龙[1,3]

1.山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室，山西 太原 030001；

2.山西医科大学医学科学院卫生统计教研室；3.重大疾病风险评估山西省重点实验室，山西 太原 030001

摘要：目的　应用基因组结构方程模型（genome structural equation modeling，GSEM）和孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究六种自身免疫性疾病（autoimmune diseases，AID）和十种精神类疾病（psychiatric disorders，PD）之间的共享遗传结构。**方法**　本研究运用连锁不平衡分数回归评估疾病之间的遗传相关性；引入 GSEM，在奇数染色体进行探索性因素分析、偶数染色体进行验证性因素分析来交叉验证，并结合路径分析建立三因子模型和层次模型。此外，对潜在因子（Factor）进行多变量全基因组关联研究，测试中介变量和 Factor 之间的双向因果关系。从而揭示各疾病之间复杂的遗传关系。**结果**　GSEM 结果显示所选取的 16 种疾病可以被 3 个独立的因子所构成的三因子模型所解释，且在拟合研究数据时表现最佳（χ^2=865.291，AIC=929.291，CFI=0.940，SRMR=0.097），模型中，Factor1 和 Factor3 均显示出与 AID 密切相关的特征；Factor2 主要包含精神类疾病，硬皮病作为中介变量联系两类疾病；MR 结果显示硬皮病和 Factor2、Factor3 之间存在双向因果效应。**结论**　GSEM 和 MR 可以用于揭示 AID 和 PD 之间的共享遗传结构和因果效应，从而发现两者的相互作用，为理解复杂疾病之间的遗传关系提供了一个重要的方法学工具。

关键词：基因组结构方程模型；因子分析；孟德尔随机化；自身免疫性疾病；精神类疾病

中图分类号：R195;R181.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1003-8507（2025）01-45-07

DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202407352

Research on the shared genetic structure of autoimmune diseases and psychiatric disorders based on genome structural equation modeling

DENG Liu-fei*, XUE Shu-ting, YAO Zi-wei, ZHANG Xiao-mai, WEN Yan-chao, LIU Long

Department of Health Statistics, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: Objective To investigate the shared genetic structure between six autoimmune diseases (AIDs) and ten psychiatric disorders (PDs) using Genome Structural Equation Modeling (GSEM) and Mendelian randomization (MR). **Methods** The research employed linkage disequilibrium score regression to assess the genetic correlations between diseases. GSEM was introduced for exploratory factor analysis on odd-numbered chromosomes and confirmatory factor analysis on even-numbered chromosomes for cross-validation, along with path analysis to establish a three-factor model and hierarchical model. Additionally, a multivariable genome-wide association study was conducted on latent factors to test the bidirectional causal relationships between mediating variables and factors, thereby revealing the complex genetic relationships among the diseases. **Results** GSEM results indicated that the selected 16 diseases could be explained by a three-factor model consisting of three independent factors, which fitted the research data best (χ^2=865.291, AIC=929.291, CFI=0.940, SRMR=0.097). In this model, Factor 1 and Factor 3 exhibited characteristics closely related to autoimmune diseases, while Factor 2 primarily encompassed psychiatric disorders, with scleroderma serving as a mediating variable linking the two types of diseases. MR results revealed a bidirectional causal effect between scleroderma and Factor 2 and Factor 3. **Conclusion** GSEM and MR can be utilized to uncover the shared genetic structure and causal effects between AIDs and PDs, thereby highlighting their interactions and providing an important methodological tool for understanding the genetic relationships among complex diseases.

Keywords: Genome structural equation modeling; Factor analysis; Mendelian randomization; Autoimmune diseases; Psychiatric disorders

自身免疫性疾病（autoimmune diseases，AID）是一组相对罕见的疾病，多为慢性炎症，其特点是免疫系统对身体自身组织产生全身性或局部的自身反应，患

作者简介：邓刘飞（1997—），男，硕士在读，研究方向：复杂疾病风险预测模型构建方法

通信作者：刘龙，E-mail：biostat-ll@sxmu.edu.cn

者容易出现反复发作或病情加重的情况，增加了医疗和生活负担，通常具有遗传易感性[1-2]。且该类疾病常伴有精神异常，如焦虑、抑郁、精神病和认知功能障碍[3]。故免疫功能紊乱与精神类疾病（psychiatric disorders，PD）的病理生理学越来越受到关注，但其潜在的遗传机制在很大程度上未知。全基因组关联性研究已经识别出一系列与 AID 和 PD 相关的基因变异，表明这两类疾病可能在遗传基础上有某种联系。本文旨在运用基因组结构方程模型（genome structural equation modeling，GSEM）探究 AID 和 PD 之间的相互作用和共享遗传结构，利用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）揭示疾病间的因果关系，以提高对这两类疾病遗传学基础的全面理解，从而促进对发病机制的认识。

1　资料与方法

1.1　资料来源　本研究采用大型联盟和全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）汇总数据进行研究，采集其中 6 个 AID 及 10 个 PD 公开可用的数据，AID 包括：乳糜泻（celiac sprue，CD）、炎症性肠炎（inflammatory bowel disease，IBD）、重症肌无力（myasthenia gravis，MG）、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、硬皮病（scleroderma，SSc）、溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）；PD 包括：注意缺陷多动障碍（attention-deficit/hyperactivity disorder，ADHD）、神经性厌食症（anorexia nervosa，AN）、焦虑（anxiety，ANX）、自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）、躁郁症（bipolar disorder，BD）、抑郁（depression，DEP）、失眠（insomnia，INS）、强迫症（obsessive-compulsive disorder，OCD）、精神分裂症（schizophrenia，SCZ）、图雷特综合征（Tourette syndrome，TS）。16 种疾病的数据信息见表 1。所选用的数据样本量均大于 5 000。

1.2　原理与方法

1.2.1　数据质控　筛选 16 种疾病的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）数据时，我们保留了次要等位基因频率大于 0.01%且归因得分大于 0.9 的 SNPs。主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）区域含有一个复杂的基因网络，通常伴有高度连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）分数和与效应不相关的 SNPs，可能导致假阳性结果。因此，本研究排除了 MHC 区域的 SNPs 数据，以确保结果的准确性和可靠性。

1.2.2　遗传相关性　使用连锁不平衡评分回归（linkage disequilibrium score regression，LDSC），我们计算了每种疾病的遗传力、遗传力 Z 评分，并选择了 Z 评分大于 4 的疾病。同时，我们测量了所有疾病之间的 LD 分数，以确保存在足够的遗传相关性，适合应用 GSEM[4-5]。

1.2.3　GSEM　GSEM 是一种复杂的统计方法，结合了因子分析和路径分析的原理[6-7]，旨在探索遗传信息与多个表型指标之间的关系。这种方法允许研究者在一个统一的框架中建立结构模型，并通过两阶段流程进行参数估计。第一阶段，估计遗传协方差矩阵：使用 LDSC 估计遗传协方差矩阵 S 和样本协方差矩阵 V_{SLDSC}；第二阶段，对 S 中的元素进行加权处理来拟合遗传协方差矩阵 V_{SLDSC}。

在第一阶段，使用 LDSC 估计遗传协方差矩阵 S 和其对应的样本协方差矩阵 V_{SLDSC}。遗传协方差矩阵 S 是一个 $k \times k$ 的对称矩阵，对角线上是 SNP 的遗传力量，非对角线上是表型之间的遗传协方差 $\sigma_{gi,gj}$。具体而言，表型 i 和表型 j 之间的遗传协方差可以计算为 $\sigma_{gi,gj}=r_{gi,gj}\cdot\sqrt{h_i^2\cdot h_j^2}$，其中 $r_{gi,gj}$ 是遗传相关系数，h_i^2 和 h_j^2 是两个表型的遗传力量。

在第二阶段，使用斜权最小二乘法（diagonally weighted least squares，DWLS）来估计模型参数，以使模型隐含协方差矩阵 $\Sigma(\theta)$ 尽可能与观测到的 S 一致。

建立结构模型，描述遗传信息 η 和观测到的表型 Y 之间的线性关系，其中 Λ 为因子载荷矩阵，ε 为残差，公式如下：

$$Y=\Lambda\eta+\varepsilon$$

构建模型隐含协方差矩阵 $\Sigma(\theta)$：$\Sigma(\theta)$ 是基于估计参数 θ 计算得到的，包括潜在变量 η 之间的协方差矩阵 Φ，以及残差协方差矩阵 Θ，公式如下：

$$\Sigma(\theta)=\Lambda\Phi\Lambda'+\Theta$$

应用 DWLS 进行参数估计，将以下函数最小化：

$$F_{DWLS}(\theta)=(s-\sigma(\theta))'D^{-1}(s-\sigma(\theta))$$

其中，s 是向量化的 S，$\sigma(\theta)$ 是向量化的 $\Sigma\sigma(\theta)$，D 是 V_{SLDSC} 的对角矩阵，用于对协方差矩阵进行加权处理。

标准误和检验统计量的修正，使用“三明治”校正法修正参数估计的标准误 V_θ 和检验统计量，公式如下：

$$V_\theta=(\triangle'\mathrm{r}^{-1}\triangle)^{-1}\triangle'\mathrm{r}^{-1}V_s\mathrm{r}^{-1}\triangle(\triangle'\mathrm{r}^{-1}\triangle)^{-1}$$

其中，$\triangle=\frac{\partial LD(\theta)}{\partial\theta'}\mid_{\theta=\theta'}$ 是模型导数在估计值处的矩阵，r 是估计方法（DWLS）下的权重矩阵，V_s 是通过多变量 LDSC 获得的 S 的抽样协方差矩阵。

由于所纳入疾病之间的潜在结构未知，且所有疾病不是来自于同一全基因组关联研究数据，故本研究在奇常染色体中进行探索性因子分析（exploratory

factor analysis，EFA），在偶常染色体中进行验证性因子分析（confirmatory factor analysis，CFA），以此作为交叉验证，防止模型的过拟合。

此外，为了更全面地理解和量化全基因组数据中的常见遗传变异，本研究测试了层次模型。这些模型的应用使得对总体上遗传变异的认识更加深入，有助于揭示基因组中不同部分之间的复杂关系。

1.3　模型评估　使用拟合指数（comparative fit index，CFI），标准化均方根残差（standardized root mean square residual，SRMR），赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC），χ^2 统计量评估模型拟合效果。

1.4　MR　MR 是一种利用全基因组分析结果进行因果推断的方法[8]，依赖于使用遗传工具变量来估计暴露对结果的因果效应，我们对三因子模型中建模的潜在因子（Factor）进行了多变量全基因组关联研究。随后，将 Factor 上的 SNP 估计值作为双向 MR 分析的输入，测试 SSc 和 Factor 之间的因果关系。本研究使用 R 中的 TwoSampleMR 包[9]，包括 LD 独立（10 000 kb 簇窗口，$r^2<0.001$）基因组范围内显著的变异（$p<5\times10^{-6}$）作为遗传工具变量。采用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）MR 方法来获得结果估计值，从而得出暴露与结果之间的因果关系。

$$Var(\hat{\beta})^{-1}\sum_{i=1}^{n}\omega_i(\hat{\beta}_i-\beta_0)$$

$Var\ (\hat{\beta}_i)$ 表示第 i 个遗传变异效应估计的方差，ω_i 是第之个变异的权重，等于方差的倒数 $\frac{1}{Var(\hat{\beta}_i)}$，$\beta_0$ 是暴露因素对结果的因果效应估计，$\hat{\beta}_i$ 是第 i 个变异的效应估计。

使用 Cochran Q 评估异质性，并使用 MR-Egger 回归截距项检查水平多效性。

2　结　果

2.1　估计遗传相关性　本研究使用 LDSC 测量了 16 个疾病的遗传力和遗传力 Z 评分，见表 1。结果显示 Z 评分均大于 4，遗传力显著，且所有单变量 GWAS 的 LD 得分回归截距约为 1，表明人群分层对结果的影响较小，结果相对可靠。图 1 显示了所有疾病之间的遗传相关性，表明疾病之间存在复杂的遗传网络结构，适合进行 GSEM 分析。特别是某些疾病（如 UC 和 IBD、DEP 和 ANX 等）之间的相关性较强，有利于应用 GSEM 来探索这些疾病的共同遗传基础。

表 1　数据信息及基于单变量 SNP 的遗传力估计结果

Table 1　Data information and heritability estimates based on univariate SNP analysis

疾病	样本量（病例 / 对照）	基于 SNP 的总遗传力（σ）	遗传力 Z 评分	χ^2 值	λ_{GC}	协方差截距(SE)	数据来源
ADHD	55 374(20 183/35 191)	0.244(0.017)	14.717	1.308	1.263	1.024(0.012)	PMC6481311
AN	72 517(16 992/55 525)	0.181(0.012)	14.724	1.305	1.260	1.020(0.011)	PMC6779477
ANX	329 077(21 519/307 558)	0.027(0.002)	11.913	1.260	1.249	1.064(0.011)	FinnGen
TS	14 307(4 819/9 488)	0.371(0.045)	8.334	1.127	1.121	1.012(0.009)	PMC6677250
SCZ	336 412(6 280/330 132)	0.010(0.002)	6.733	1.098	1.104	1.025(0.008)	FinnGen
ASD	46 351(18 382/27 969)	0.199(0.017)	11.620	1.211	1.181	1.006(0.011)	PMC6454898
BD	413 466(41 917/371 549)	0.069(0.003)	21.438	1.663	1.507	1.047(0.014)	PMC8192451
INS	453 379(NA/NA)	0.063(0.003)	24.077	1.629	1.492	1.014(0.012)	PMC6415688
DEP	500 199(170 756/329 443)	0.089(0.004)	22.325	1.657	1.508	0.996(0.013)	PMC6522363
OCD	9 725(2 688/7 037)	0.419(0.067)	6.217	1.054	1.050	0.993(0.007)	PMC6660151
CD	326 438(2 364/324 074)	0.016(0.003)	5.963	1.194	1.134	1.063(0.015)	PMC8262258
IBD	377 277(7 625/369 652)	0.024(0.003)	7.645	1.279	1.199	1.084(0.018)	FinnGen
MG	38 243(1 873/36 370)	0.070(0.016)	4.256	1.077	1.063	1.022(0.009)	PMC8812681
RA	94 173(22 350/74 823)	0.134(0.018)	7.246	1.325	1.211	1.061(0.014)	PMC10165422
SSc	368 028(2 495/365 533)	0.007(0.002)	4.062	1.062	1.049	1.011(0.009)	FinnGen
UC	376 564(5 034/371 530)	0.017(0.003)	6.640	1.193	1.138	1.064(0.013)	FinnGen

2.2　基因组结构方程模型　我们使用 GSEM 对 16 种疾病的遗传协方差矩阵进行了建模。我们在 EFA 中纳入了奇数常染色体，分别测试了二因子、三因子和四因子模型，以评估测试的结果是否与观察到的遗传协方差矩阵接近。由于二因子模型解释方差较小而四因子模型中出现海伍德现象（模型过拟合），所以本研究认为三因子模型拟合较好。该模型中，Factor1 和 Factor3 均显示出与 AID 密切相关的特征。Factor1 主要集中于炎性肠病（UC 和 IBD），而 Factor3 则主要涵盖免疫相关疾病（如 MG、RA 和 SSc）；Factor2 主要包含 PD，模型区分良好。之后我们在偶数染色体上分析，选用拟合效果最好的三因子及其潜在结构进行 CFA 建模。最优的 CFA 模型［$\chi^2(73)=509.663$，

AIC=573.663，CFI=0.955，SRMR=0.110］包括了交叉载荷，但不包括负载荷，见表 2。故剔除在三个因子中都显示出负载荷的 SCZ 和 CD。将全染色体数据代入该模型中，结果显示模型性能依旧良好［$\chi^2(73)$=865.291，AIC=929.291，CFI=0.940，SRMR=0.097］，见图 2。

此外，本研究测试了层次模型，见图 3。高阶因子 Factor4 加载在三个一级因子 Factor1、Factor2、Factor3 之上，而一级因子则直接加载在具体的疾病上。每个一级因子代表了一组在遗传上具有相似性的疾病，这与上述三因子结果相同，而高阶因子 Factor4 捕捉了这些疾病组之间的共同变异。其中高阶因子 Factor4 与 Factor2 之间存在一个较强的正向关系，即 Factor4 可能在较大程度上解释了 Factor2 的变异（β=0.65，σ=0.182）。

通过对三因子模型和层次模型的比较，发现三因子模型的拟合效果略优于层次模型［$\chi^2(73)$=865.291，

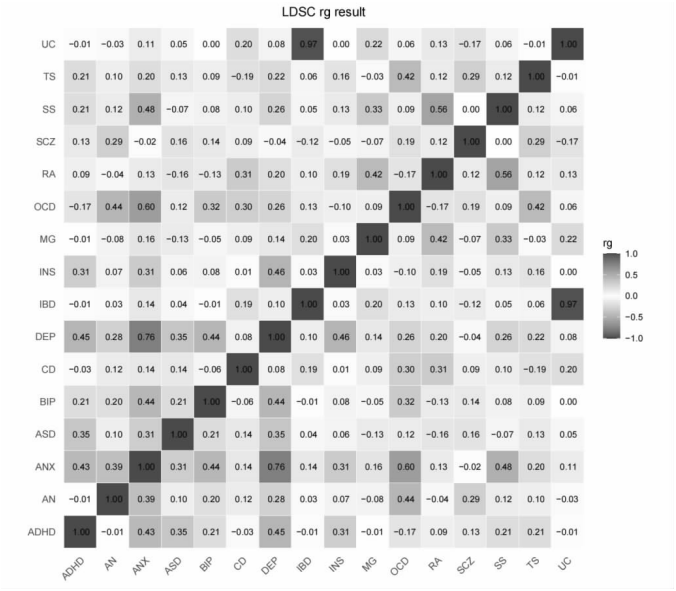


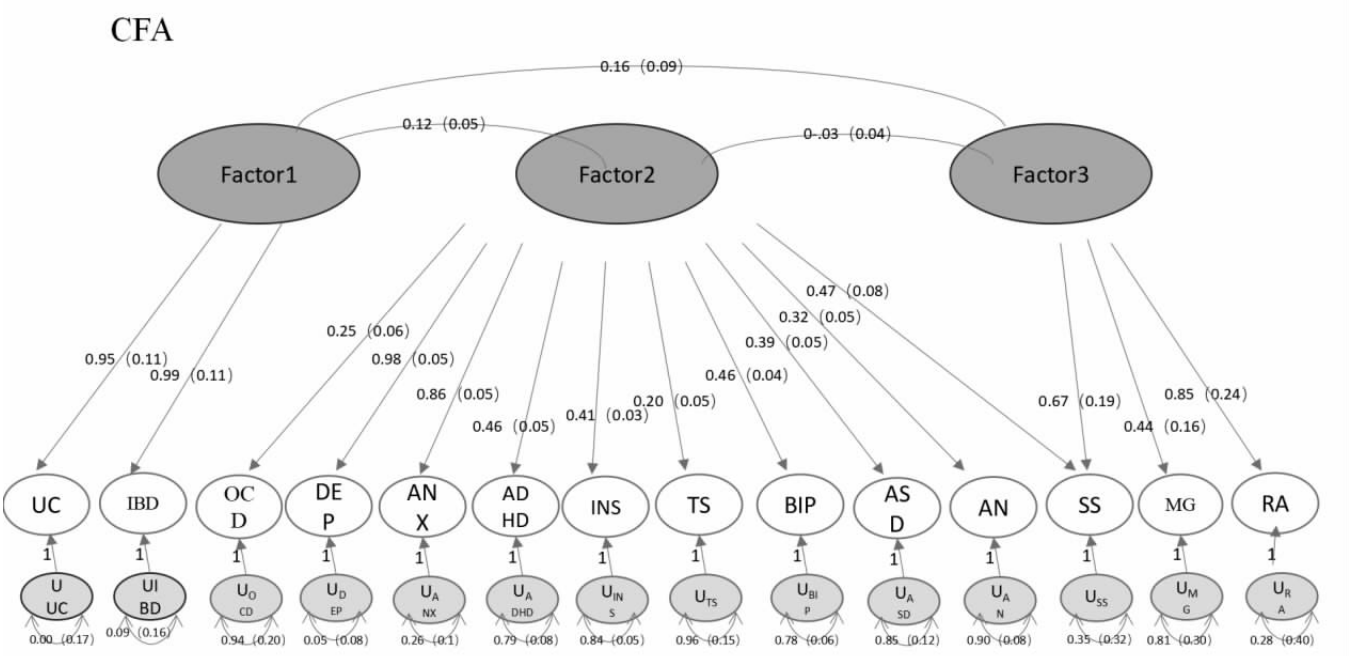
图 1　成对 LDSC 估计 AID 与 PD 特征之间的遗传相关性

Figure 1　Genetic correlation estimates between AID and PD traits based on pairwise LDSC analysis

表 2　GSEM 模型的模型拟合统计指标

Table 2　Model fit statistics for GSEM models

染色体	EFA 染色体	模型	负载截断值	交叉载荷(Y/N)	负载荷(Y/N)	自由度		*P* 值	AIC	CFI	SRMR
Even	Odd	CFA	0.2	Y	Y	72	510.114	3.25×10^{-67}	576.114	0.955	0.110
Even	Odd	CFA	0.2	Y	N	73	509.663	1.06×10^{-66}	573.663	0.955	0.110
Even	Odd	CFA	0.2	N	Y	73	599.491	2.65×10^{-22}	663.491	0.946	0.128
Even	Odd	CFA	0.2	N	N	74	612.685	8.79×10^{-86}	674.685	0.945	0.127
ALL	Odd	CFA	0.2	Y	N	73	865.291	8.58×10^{-136}	929.291	0.940	0.097
ALL	Odd	hierarchal	0.2	Y	N	73	865.294	8.56×10^{-136}	929.294	0.940	0.097

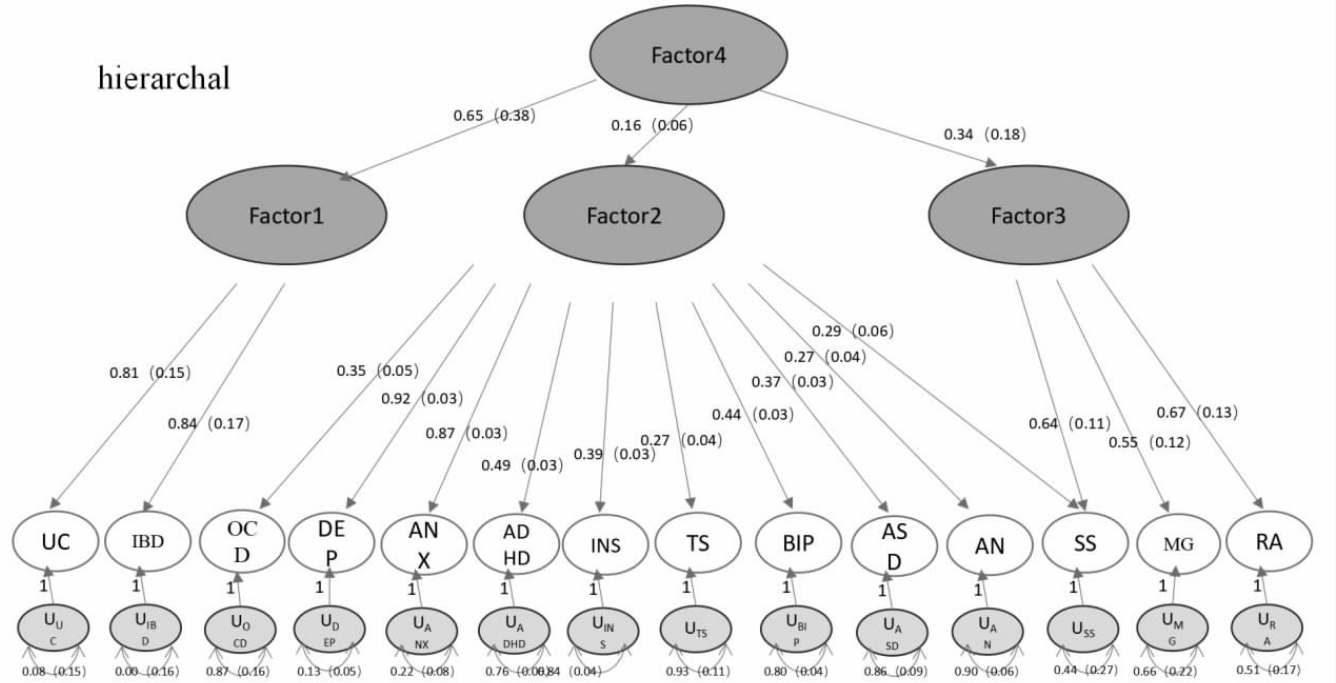


注：深灰色大椭圆代表潜在的未观察到的因子，白色的圆圈指观察的性状，灰色的圆圈代表每个性状的独特方差；单向箭头描绘了从因子到疾病的回归系数，因子之间的弯曲双箭头表示因子之间的相关性，变量与自身连接起来的双箭头表示变量与自身的方差；括号中的数字表示每个测量值的标准误差。

图 2　三因子 CFA 模型

Figure 2　Three-factor CFA model

2.3　双向 MR　图 4 展示了 Factor2 和 Factor3 与 SSc 的 MR 分析结果。结果表明，Factor2 和 Factor3 可能与 SSc 的发病有因果关系，其中 Factor3 对 SSc *OR*=7.39，表明这些因子可能会显著增加患 SSc 的风险。并且正向结果表明 SSc 对 Factor2、Factor3 也存在因果效应，进一步解释了 AID 和 PD 可能存在遗传结构之间的交互作用。



注：深灰色大椭圆代表潜在的未观察到的因子，白色的圆圈指观察的性状，灰色的圆圈代表每个性状的独特方差；单向箭头描绘了从因子到疾病的回归系数，因子之间的弯曲双箭头表示因子之间的相关性，变量与自身连接起来的双箭头表示变量与自身的方差；括号中的数字表示每个测量值的标准误差。

图 3　层次模型

Figure 3　Hierarchical model

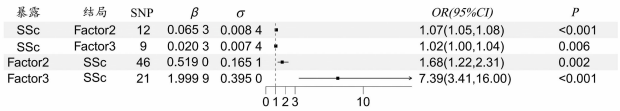


图 4　MR 分析结果森林图

Figure 4　Forest plot of MR analysis results

3　讨　论

本研究利用GWAS 汇总数据，采用 GSEM 对 AID 和 PD 之间的共享遗传结构进行建模和探索。研究聚焦于揭示两者在遗传层面上的相互关系，识别中介变量，并利用 MR 分析中介变量与 Factor 之间的因果效应。这一方法整合了复杂的遗传互动，揭示了这些疾病可能通过共享的遗传途径相互影响。

GSEM 是一种新的统计遗传技术，在结构方程模型的基础上引入基因数据，综合了遗传相关性和 SNP 遗传性，用于分析复杂性状之间的遗传结构。这些相关性和 SNPs 遗传性是从具有不同和未知重叠程度的样本的单个性状的 GWAS 汇总统计中推断出来的，由于其数据量大，从而提高了研究的统计效能和结果的可靠性[10]。GSEM 建立在 LDSC 的基础上，以拟合遗传关联的多变量模型，使研究人员能够识别多种表型的潜在遗传因子结构[11]，有助于理解基因之间的相互作用、基因与表型之间的关系，能够更好地处理复杂的遗传结构[12]。Grotzinger 通过模拟研究证明，GSEM 能够有效处理测量误差，确保 SNPs 效应估计的准确性。即使 SNPs 效应与因子结构偏离时，GSEM 仍能保持较高的检测能力[10]。此外，GSEM 允许研究者使用不同的模型结构（如相关因子模型和层次因子模型）来探索 SNPs 与多个性状之间的关系。例如 Foote 等人用三因子模型、双因素模型等来探究阿尔茨海默病及其风险因素之间的共享遗传结构，为其生物学机制提供了研究基础。

MR 的基本原理基于孟德尔遗传定律，即基因变异在出生时就已确定，不受后天环境因素的影响，因此它们可以作为研究暴露与结果之间因果关系的无偏估计工具[13-14]。与传统的观察性研究相比，MR 通过使用遗传变异作为工具变量，可以提高因果关系推断的可信度。本研究旨在通过将多变量全基因组方法与孟德尔随机化相结合，探索它们的共享遗传基础。

本研究使用三因子模型、层次模型探索了 AID 及 PD 之间的共享遗传结构。最佳拟合的三因子模型结果显示：Factor1 与 Factor3 中所包含的大多数疾病都是 AID，而 Factor2 中所包含疾病均是 PD，表明各 Factor 中所纳入的疾病共享遗传结构，模型区分疾病类型较好。SSc 同时处于两个 Factor 下，表明 SSc 在不同维度的遗传影响上都具有显著的作用。这种情况在 GSEM 中表示一种中介效应：SSc 可能通过改变免疫系统的状态，增加 PD 的风险；PD 可能通过神经内分泌途径影响免疫系统功能，进而增加 SSc 的风险。美国一项关于 SSc 患者心理健康的研究表明，6% 的患者患有抑郁症，而 25% 的患者被诊断为广泛性焦虑障碍[15]。此外，Amoda 等人[16]的研究结果表明，SSc 患者可能会发生慢性病、PD 等疾病，但无法表明其时序和果关系，而本研究进一步的双向 MR 更准确地解释和量化这种因果效应。研究表明 SSc 可以既作为暴露也可以结局，这在遗传学的角度上意味着 SSc 不仅是其他疾病的潜在结果，也是其潜在原因。正如 Thomas 等人[17]的研究，与健康人相比，SSc 患者在访谈时接受精神病学诊断评估的几率是健康人的 4.5 倍。除此之外，其他 AID 与 PD 之间均有相关关系，这意味着 AID 和 PD 之间虽然有各自独特的遗传背景，但也存在一定的共同遗传因素，这为进一步理解这些疾病的遗传基础和潜在机制提供了重要的线索。先前的研究也同样证明该研究结果，例如 Samaroo[18]在研究精神分裂症患者中发现的自身抗原组织转谷氨酰胺酶抗体（指示乳糜泻）的人数约为普通人群的五倍，表明两种疾病间存在一些潜在联系。Nielsen[19]的研究结果显示个体自身免疫性疾病与 ADHD 风险增加相关，发病率比为 1.24（95%*CI*：1.10 ~ 1.40），且母体自身免疫性疾病与后代 ADHD 相关。Eaton[20]的研究结果表明五种自身免疫性疾病同时诊断或延迟诊断为精神分裂症的风险增加，表明这些疾病与精神分裂症有共同的遗传病因。在生理病理学机制上，AID 和 PD 之间的联系可能是抗神经元抗体的存在以及 B 细胞和 T 细胞稳态失调导致的免疫系统异常活化[3]。这种异常活化可能影响神经递质的正常调节，进而影响大脑的功能和情绪调控机制，导致精神类疾病的发生。

本研究也存在一些局限性。由于样本仅来自欧洲人群，结果的外推可能受到限制，未来的研究应该扩大样本规模并在不同人群中进行验证。另外，我们的研究未涉及环境途径以及基因与环境之间的交互作用，我们计划下一步将纳入环境与疾病的联系，使这项研究更加全面可靠。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases [J]. New England Journal of Medicine, 2001, 345(5): 340–350.

[2] Dumas G, Arabi YM, Bartz R, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU [J]. Intensive Care Medicine, 2024, 50(1): 17–35.

[3] Ravan JR, Chatterjee S, Singh P, et al. Autoimmune rheumatic diseases masquerading as psychiatric disorders: a case series [J]. Mediterr J Rheumatol, 2021, 32(2): 164–167.

[4] Tarka P.An overview of structural equation modeling: its beginnings, historical development, usefulness and controversies in the social sciences[J]. Quality & Quantity, 2018, 52(1): 313–354.

[5] Bulik–Sullivan B. Genetic consortium for anorexia nervosa of the wellcome trust case control consortium 3.an Atlas of genetic correlations across human diseases and traits [J]. Nature Genetics, 2015, 47(11): 1236–1241.

[6] 张海鑫，张一方，芦萌，等. 焦虑、认知功能对老年糖尿病患者自我管理行为影响的结构方程模型分析 [J]. 现代预防医学，2024，51（7）：1284–1289.
Zhang HX, Zhang YF, Lu M, et al. Structural equation model analysis of the influence of anxiety and cognitive function on self–management behavior in elderly patients with diabetes mellitus [J]. Modern Preventive Medicine, 2024, 51 (7): 1284–1289. (In Chinese)

[7] 陶蓓，付亚琼，贾小溪. 基于结构方程模型的心血管内科门诊患者焦虑抑郁现状及影响因素调查 [J]. 中国卫生统计，2024，41（1）：95–98.
Tao B, Fu YQ, Jia XX. Investigation of anxiety and depression status and influencing factors in cardiovascular outpatient patients based on a structural equation model [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2024, 41(1): 95–98.(In Chinese)

[8] 郝君慧，秦怡，焦姝，等. 身体活动水平与精神类疾病的孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学，2023，50（22）：4033–4038.
Hao JH, Qin Y, Jiao S, et al. Mendelian randomization study of physical activity and psychiatric disorders [J]. Modern Preventive Medicine, 2023, 50(22): 4033–4038.(In Chinese)

[9] Hartwig FP, Davies NM, Hemani G, et al. Two–sample Mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. International Journal of Epidemiology, 2016, 45(6): 1717–1726.

[10] Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA, et al. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis[J]. Nature Genetics, 2022, 54(5): 548–559.

[11] Grotzinger AD, Rhemtulla M, et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits[J]. Nat Hum Behav. 2022;6(3):351–3525.

[12] Bountress KE, Cusack SE, Hawn SE, et al. Genetic associations between alcohol phenotypes and Life satisfaction: a genomic structural equation modelling approach [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 13443.

[13] Davey smith G, Hemani G.Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. Human Molecular Genetics, 2014, 23(R1): R89–R98.

（下转第 102 页）

Li DY, Chen YW, Zhao DL, et al. Problems and optimization path of shared decision making between doctors and patients in China[J]. Chinese Hospital Management, 2023, 43(4): 82–85.(In Chinese)

[14] 赵国光. 医患共同决策的研究现状及展望[J]. 中国医院管理, 2020(1):59–62.
Zhao GG. Research situation and expectation of Doctor–Patient shared decision making [J]. Chinese Hospital Management, 2020(1): 59–62.(In Chinese)

[15] Ahmad T, Hari S, Cleary D, et al. I had nobody to represent me: How perceptions of diabetes Health–Care providers' age, gender and ethnicity impact shared Decision–Making in adults with type 1 and type 2 diabetes [J]. Canadian Journal of Diabetes, 2021, 45(1): 78–88.

[16] 王淇,苗金红. 肾脏替代治疗的终末期肾脏病患者参与医患共享决策的现状及影响因素分析 [J]. 中国民康医学,2022,34(15):1–4.
Wang Q, Miao JH. Participation status and influencing factors of doctor–patient shared decision–making in patients with end–stage renal disease treated by renal replacement therapy [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2022, 34(15): 1–4.(In Chinese)

[17] 崔金锐,肖琦,柯键,等. 老年终末期肾病患者共享决策体验质性研究的 Meta 整合 [J]. 中华护理杂志,2022,57(7):863–871.
Cui JR, Xiao Q, Ke J, et al. The shared decision–making experience of elderly patients with end–stage renal disease: a systematic review and meta synthesis of qualitative studies [J]. Chinese Journal of Nursing, 2022, 57(7): 863–871.(In Chinese)

[18] 龙杰,刘俊荣. 基于患者视角的共享决策参与现况及策略研究[J]. 中国医学伦理学,2021,34(1):75–80.
Long J, Liu JR. Research on the current situation and strategy of shared Decision–Making participation based on the perspective of patients[J]. Chinese Medical Ethics, 2021, 34(1): 75–80.(In Chinese)

[19] 卢珊珊,曹璇,徐金. 2 型糖尿病患者共享决策现状及其影响因素分析[J]. 糖尿病新世界,2023,26(21):148–151.
Lu SS, Cao X, Xu J. Analysis of the current status of shared decision–making in type 2 diabetes mellitus patients and its influencing factors[J]. Diabetes New World, 2023, 26(21): 148–151.(In Chinese)

[20] 赵仕平. 中老年糖尿病患者疾病感知、共享决策对生命质量的影响[D]. 延吉:延边大学,2020.
Zhao SP. The impact of disease perception and shared decision–making on the quality of life in middle–aged and elderly diabetic patients[D]. Yanji: Yanbian University, 2020.(In Chinese)

[21] Mazzone PJ, Tenenbaum A, Seeley M, et al. Impact of a lung cancer screening counseling and shared Decision–Making visit [J]. Chest, 2017, 151(3): 572–578.

[22] Saheb Kashaf M, Mcgill ET, Berger ZD. Shared decision–making and outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta–analysis[J]. Patient Education and Counseling, 2017, 100(12): 2159–2171.

[23] Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, et al.Doctor–patient communication: a review of the literature[J]. Social Science & Medicine, 1995, 40(7): 903–918.

[24] 李奇遇,张敬东,吴薇. 恶性肿瘤患者术前医疗风险感知对临床治疗决策的影响研究 [J]. 中国医学伦理学,2023,36(9):1051–1056.
Li QY, Zhang JD, Wu W. Study on the impact of medical risk perception on clinical treatment decision–making in preoperative patients with malignant tumors[J]. Chinese Medical Ethics, 2023, 36(9): 1051–1056.(In Chinese)

[25] 赵玲玲,裴炬盛,韦荣泉,等. 癌症患者医疗风险感知的研究进展[J]. 医学与哲学,2021,42(6):45–48.
Zhao LL, Pei JS, Wei RQ, et al. Research progress on medical risk perception of cancer patients [J]. Medicine & Philosophy, 2021, 42(6): 45–48.(In Chinese)

收稿日期:2024–07–20

[14] 高雪,薛付忠,黄丽红,等. 孟德尔随机化模型及其规范化应用
(上接第 50 页)
的统计学共识[J]. 中国卫生统计,2021,38(3):471–475, 480.
Gao X, Xue FZ, Huang LH, et al. Statistical consensus on Mendelian randomization models and their standardized application[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2021, 38(3): 471–475, 480.(In Chinese)

[15] Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, et al. Mental health in patients with systemic sclerosis: a controlled investigation [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2008, 22(3): 336–340.

[16] Amoda O, Ravat V, Datta S, et al. Trends in demographics, hospitalization outcomes, comorbidities, and mortality risk among systemic sclerosis patients[J]. Cureus, 2018, 10(5): e2628.

[17] Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, et al. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients[J]. Journal of Psychosomatic Research, 2007, 62(1): 47–56.

[18] Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, et al. Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia [J]. Schizophrenia Research, 2010, 118(1/3): 248–255.

[19] Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations between autoimmune diseases and Attention–Deficit/hyperactivity disorder: a?nationwide study [J]. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2017, 56(3): 234–240.

[20] Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, et al. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non–affective psychosis [J]. Bipolar Disorders, 2010, 12(6): 638–646.

收稿日期:2024–07–20