

干燥综合征与甲状腺疾病的孟德尔随机化分析

雷淳心¹, 张燕¹, 张曦亚¹, 黄子玮¹, 罗静², 陶庆文²

1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 中日友好医院中医风湿病科, 免疫炎症性疾病北京市重点实验室, 北京 100029

摘要: **目的** 采用两样本双向孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法探索干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)与甲状腺疾病间的潜在因果关系。**方法** 数据来自全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS), 获取 SS 及甲状腺疾病数据样本及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 甲状腺疾病包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺肿(goiter)、桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)、甲状腺癌(thyroid carcinoma, THCA)。采用逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)为主要分析方法, 补充加权中位数法(weighted median, WME)、MR-Egger 回归模型进行 MR 分析, 并进行敏感性分析以确保结果稳健性。采用 Bonferroni 法对多次检验的结果进行校正, 其校正标准为 $P=0.008(0.05/6)$, 当 P 值在 0.008 和 0.05 之间时被认为是潜在相关。**结果** 遗传预测的 SS 与甲状腺功能减退(IVW: $OR=1.372, 95\%CI: 1.124 \sim 1.674$)和 HT(IVW: $OR=1.254, 95\%CI: 1.142 \sim 1.377$)的发病风险存在正向因果关系。SS 不会增加或降低甲状腺功能亢进(IVW: $OR=1.435, 95\%CI: 1.012 \sim 2.036$)、甲状腺肿(IVW: $OR=0.933, 95\%CI: 0.838 \sim 1.040$)、GD (MR-Egger: $OR=4.094, 95\%CI: 2.818 \sim 5.947$)、THCA (IVW: $OR=1.057, 95\%CI: 0.866 \sim 1.29$)的发病风险。甲状腺功能亢进(IVW: $OR=1.950, 95\%CI: 0.776 \sim 1.163$)、甲状腺功能减退(IVW: $OR=1.149, 95\%CI: 0.93 \sim 1.42$)、甲状腺肿(IVW: $OR=0.992, 95\%CI: 0.85 \sim 1.157$)、HT (IVW: $OR=1.532, 95\%CI: 1.055 \sim 2.225$)、GD(IVW: $OR=1.041, 95\%CI: 0.728 \sim 1.488$)、THCA(IVW: $OR=0.987, 95\%CI: 0.874 \sim 1.114$)不会增加或降低 SS 的发病风险。**结论** 遗传预测 SS 是甲状腺功能减退、HT 的危险因素。SS 与甲状腺功能亢进、甲状腺肿、GD、THCA 之间的发病风险没有关联。

关键词: 干燥综合征; 甲状腺疾病; 孟德尔随机化分析; 因果关系

中图分类号: R581 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)07-1335-10

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202410074

Mendelian randomization analysis of Sjögren's syndrome and thyroid diseases

LEI Chun-xin*, ZHANG Yan, ZHANG Xi-ya, HUANG Zi-wei, LUO Jing, TAO Qing-wen

*Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China

Abstract: Objective To explore the potential causal relationship between Sjögren's syndrome (SS) and thyroid diseases using a two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Data were sourced from genome-wide association studies (GWAS), obtaining samples and single nucleotide polymorphisms (SNPs) related to SS and thyroid diseases, which included hyperthyroidism, hypothyroidism, goiter, Hashimoto thyroiditis (HT), Graves' Disease (GD), and thyroid carcinoma (THCA). The inverse variance weighting (IVW) method was employed as the primary analysis approach, supplemented by the weighted median method (WME) and MR-Egger regression model for MR analysis, along with sensitivity analyses to ensure the robustness of results. The Bonferroni method was used to correct for multiple testing, with a correction threshold set at $P=0.008(0.05/6)$, considering P -values between 0.008 and 0.05 as potentially relevant. **Results** Genetically predicted SS was found to have a positive causal relationship with the risk of hypothyroidism (IVW: $OR=1.372, 95\%CI: 1.124-1.674$) and HT (IVW: $OR=1.254, 95\%CI: 1.142-1.377$). SS was not associated with an increased or decreased risk of hyperthyroidism (IVW: $OR=1.435, 95\%CI: 1.012-2.036$), goiter (IVW: $OR=0.933, 95\%CI: 0.838-1.040$), GD (MR-Egger: $OR=4.094, 95\%CI: 2.818-5.947$), or THCA (IVW: $OR=1.057, 95\%CI: 0.866-1.29$). Hyperthyroidism (IVW: $OR=1.950, 95\%CI: 0.776-1.163$), hypothyroidism (IVW: $OR=1.149, 95\%CI: 0.93-1.42$), goiter (IVW: $OR=0.992, 95\%CI: 0.85-1.157$), HT (IVW: $OR=1.532, 95\%CI: 1.055-2.225$), GD (IVW: $OR=1.041, 95\%CI: 0.728-1.488$), and THCA (IVW: $OR=0.987, 95\%CI:$

基金项目: 首都卫生发展科研专项(首发 2024-1-4065); 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助(ZRJY2024-GG08); 中华中医药学会风湿病分会青年培英计划(No.202327-007)

作者简介: 雷淳心(2000—), 女, 硕士在读, 研究方向: 风湿免疫学

通信作者: 罗静, E-mail: luojinggg@sina.com; 陶庆文, E-mail: taoqg1@sina.com; 罗静与陶庆文为共同通信作者

0.874–1.114) were not found to increase or decrease the risk of SS. **Conclusion** Genetically predicted SS is a risk factor for hypothyroidism and HT. There is no association between SS and the risk of hyperthyroidism, goiter, GD, or THCA.

Keywords: Sjögren’s syndrome; Thyroid diseases; Mendelian randomization analysis; Causal relationship

干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺为特征的慢性炎症性自身免疫病,起病隐匿,以口干、眼干为主要临床表现,严重者可伴有血液、肺、肾等脏器受累^[1]。流行病学调查显示,SS的世界发病率为0.5%~1.5%,其发病率在风湿病中仅次于类风湿关节炎^[2]。近年来,SS与甲状腺疾病间的关系备受关注,临床常见SS患者存在甲状腺疾病。临床多个回顾性研究^[3-6]亦提示,SS常合并甲状腺疾病,特别是自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD),包括毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)。AITD发病隐匿,主要病理特征为免疫系统失调介导的甲状腺实质淋巴细胞浸润,临床主要表现为甲状腺毒症与甲状腺功能减退^[7]。SS和AITD均以淋巴细胞浸润为主要病理特点,但二者的关系尚不清楚。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究是一种利用遗传变异作为工具变量来评估变量之间潜在因果关系的统计方法,被视为天然的随机对照试验,可较大程度的避免混杂因素及反向因果关系的影响^[8]。因此,本研究采用两样本双向MR方法探索SS与甲状腺疾病间的潜在因果关系,为SS伴随甲状腺疾病的临床诊疗及二者间的关系研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究严格按照MR研究报告指南进行。采用两样本双向MR探索SS与甲状腺疾病之间发病风险的潜在因果关系。甲状腺疾病包括甲状腺功能亢进(hyperthyroidism)、甲状腺功能减退(hypothyroidism)、甲状腺肿(goiter)、HT、GD、甲状腺癌(thyroid carcinoma, THCA)。

甲状腺功能亢进(“ebi-a-GCST90018860”)、甲状腺功能减退(“ebi-a-GCST90029022”)、甲状腺肿(“ebi-a-GCST90018853”)、HT(“ebi-a-GCST90018855”)、GD(“ebi-a-GCST90018847”)、THCA(“ebi-a-GCST90018929”)的遗传工具变量来自于欧洲生物信息中心(European Bioinformatics Institute, EBI),其全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的汇总数据可在MRC IEU Open GWAS项目数据中找到。其中甲状腺亢进的GWAS研究包含了3 557例病例和456 942例对照;甲状腺功能减退的GWAS研究包含了30 155例病例和379 986例对照;甲状腺肿的GWAS研究包含了2 711例病例和456 942例对照;HT的GWAS研究包含了15 654例病例和379 986例对照;GD的GWAS研究包含了1 678例病例和456 942例对照;THCA的GWAS研究包含了1 054例病例和490 920例对照。

SS的汇总数据来自芬兰研究项目(FINNGEN RESEARCH PROJECT),这项GWAS研究包含了1 290例病例和213 145例对照。见表1。

表1 MR研究中的数据信息来源

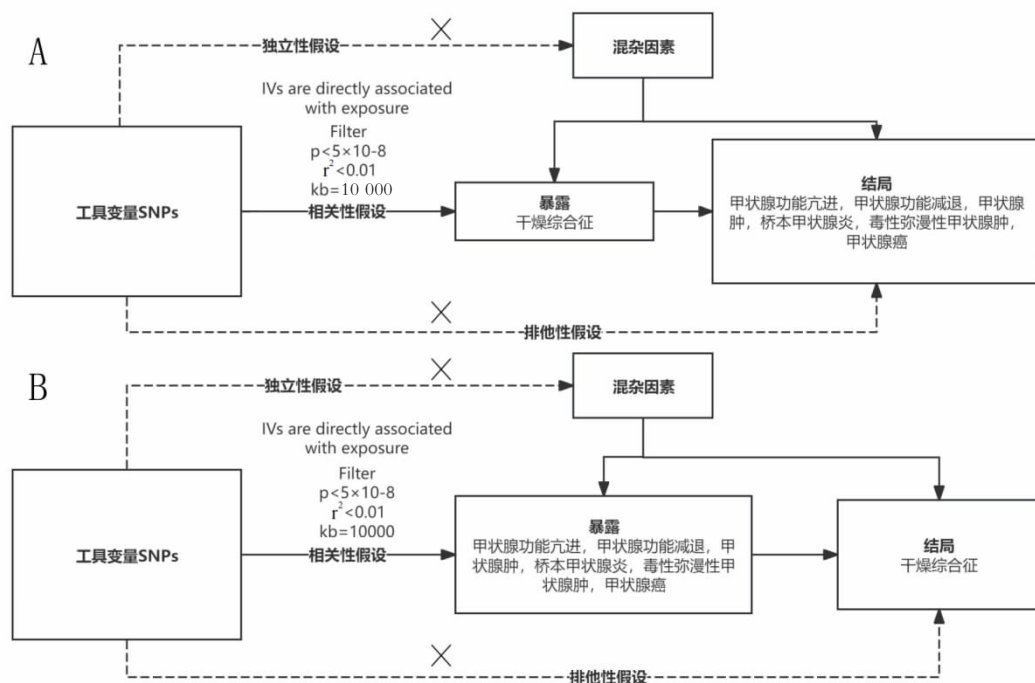
Table 1 Information of datasets in the MR study

暴露 / 结局	数据集 ID	数据来源	试验组(n)	对照组(n)	SNPs	样本种族来源	公布年份
甲状腺功能亢进	ebi-a-GCST90018860	MRC IEU Open GWAS	3 557	456 942	24 189 279	欧洲人	2021
甲状腺功能减退	ebi-a-GCST90018862	MRC IEU Open GWAS	30 155	379 986	24 138 872	欧洲人	2021
甲状腺炎	ebi-a-GCST90018853	MRC IEU Open GWAS	2 711	456 942	24 190 615	欧洲人	2021
HT	ebi-a-GCST90018855	MRC IEU Open GWAS	15 654	379 986	24 146 037	欧洲人	2021
GD	ebi-a-GCST90018847	MRC IEU Open GWAS	1 678	456 942	24 189 816	欧洲人	2021
THCA	ebi-a-GCST90018929	MRC IEU Open GWAS	1 054	490 920	24 198 226	欧洲人	2021
SS	finn-b-M13_SJOGREN	FINNGEN RESEARCH PROJECT	1 290	213 145	16 380 454	欧洲人	2021

1.2 研究设计 为了保证研究结果的可靠性,工具变量(instrumental variables, IVs)的选择需要符合MR研究的三个重要假设^[9], (1)相关性假设:所选择的IVs与暴露因素显著相关;(2)独立性假设:所选择的IVs与暴露和结局之间无混杂因素;(3)排他性假设:IVs仅通过暴露因素影响结局。见图1。

将SS作为暴露因素、甲状腺疾病作为结局事件

的MR正向分析,严格筛选单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)作为IVs。提取暴露因素数据集中与暴露因素强相关的SNP($P < 5 \times 10^{-8}$);设定阈值为 $r^2 < 0.01$ 和 $kb = 10\ 000$,以去除连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD),从而保证获得与暴露因素独立的SNP;为了排除混杂因素影响,通过检索PhenoScannerV2网站(<http://www.PhenosScanner>。



注:图 A 为正向研究中,设置暴露因素为与 SS 相关的 SNP,甲状腺疾病作为结局;图 B 为反向研究中,设置暴露因素为与甲状腺疾病相关的 SNP,SS 作为结局。

图 1 研究设计流程图

Figure 1 Flowchart of the study design

medschl.cam.ac.uk/), 逐个排除与结局因素直接相关的 SNP。此外,需去除回文序列以严格筛选用于最终因果分析的 SNP。为了避免弱工具偏倚,剔除统计量 $F < 10^{10}$ 的 SNPs。N 代表样本量,k 为遗传变异的数量,MAF 为次要等位基因频率 (minor allele frequency), β 为 SNP 对暴露的效应量, s_{β} 为 β 的标准误。统计量 F 值、遗传工具解释的暴露方差 R^2 、标准差 (standard deviation, SD) 计算公式如下:

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

$$R^2 = 2 \times (1-MAF) \times MAF \times \left(\frac{\beta}{SD}\right)^2$$

$$SD = s_{\beta} \times \sqrt{N}$$

对于以甲状腺疾病作为暴露因素、SS 作为结局的反向 MR 分析,IVs 的选择方法与正向 MR 分析的方法相同。

1.3 MR 分析 以逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW) 作为主要分析方法,补充加权中位数法 (weighted median, WME) 与 MR-Egger 回归模型评估 SS 与甲状腺疾病 (甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺肿、HT、GD、THCA) 之间发病风险的潜在因果关系。IVW 法是使用多个 SNPs 获得 MR 估计的最简单方法,其特点是回归时不用考虑截距,是两样本 MR 研究的标准估计方法。当 IVs 满足相关性假设、独立性假设及排他性假设时,IVW 法在统计上最

有效^[1],当结果存在异质性而无多效性时,应采用 IVW 随机效应模型。此外,以 MR-Egger 回归模型及 WME 法作为补充分析。MR-Egger 回归模型中当 IVs 与结局的直接效应独立于 IVs 与暴露因素的关联效应时,计算暴露对结局的因果效应,故当结果具有多效性时,应采用 MR-Egger 回归模型^[2]。WME 法在 50% 以上的 SNPs 为有效工具变量时,可提供有效的因果估计。采用 RStudio 2023.9.0.0 中的“TwoSampleMR、MR-PRESSO”进行统计分析。使用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 描述 SS 与甲状腺疾病之间发病风险的潜在因果关联。采用 Bonferroni 法对多次检验的结果进行矫正,认为 $P < 0.008$ ($0.05/6$) 是校正后的显著性阈值,而 P 值在 0.008 和 0.05 之间的结果被认为是暗示关联。

1.4 敏感性分析 采用 Cochrane Q 检验评估异质性,利用 IVW 和 MR-Egger 回归模型检验 MR 分析结果是否存在异质性,当 $P < 0.05$ 时,提示存在异质性。MR-Egger-intercept 可帮助判断是否存在水平多效性,当 MR-Egger 回归截距的 $P < 0.05$ 时,提示存在水平多效性,则 MR 分析的结果不可靠,需要使用孟德尔随机多态性残差和离群值 (Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 分析,将 $P < 0.05$ 的 SNPs 剔除后再次进行 MR 分析^[13]。使用“留一法”对结果进行敏感性分析,以评估 MR 结果是否受单个 SNP 影响。

2 结果

2.1 SS 与甲状腺疾病的两样本双向 MR 分析 对

甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺肿、HT、GD、THCA 与 SS 之间的 MR 分析,见图 2、3。

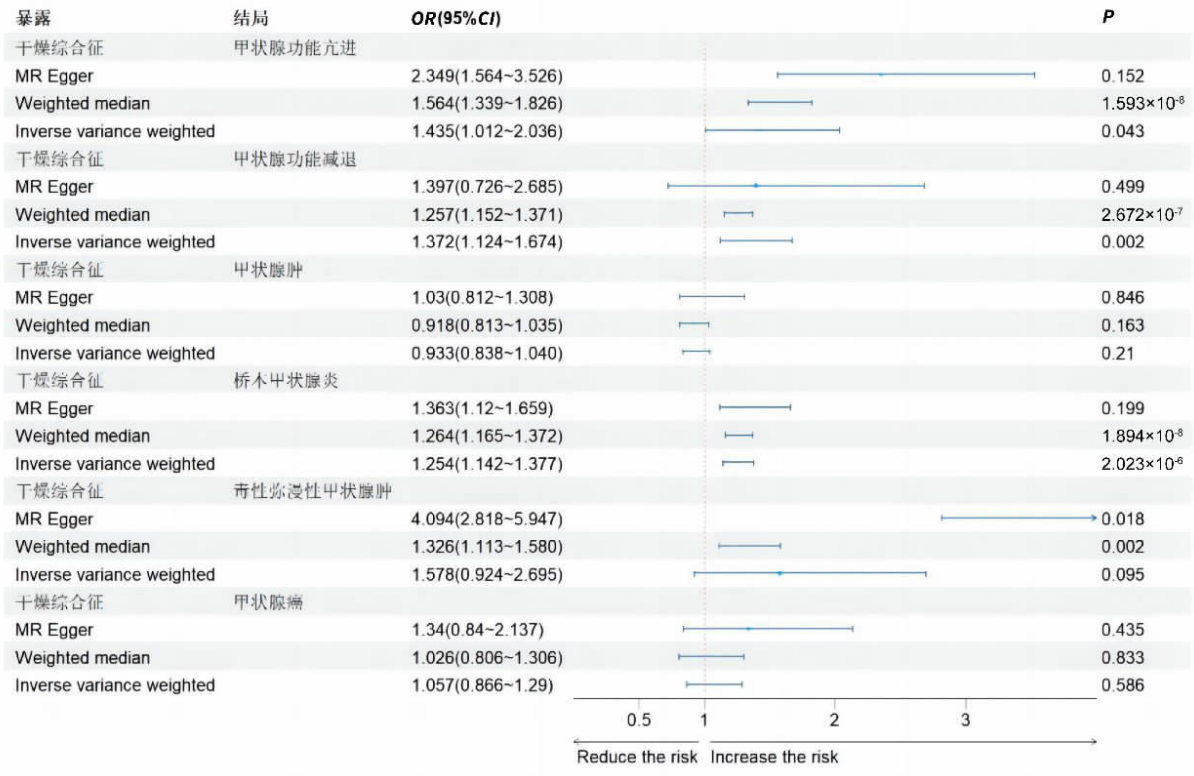


图 2 以 SS 作为暴露因素的 MR 分析结果

Figure 2 Results of MR analyses using SS as the exposure factor

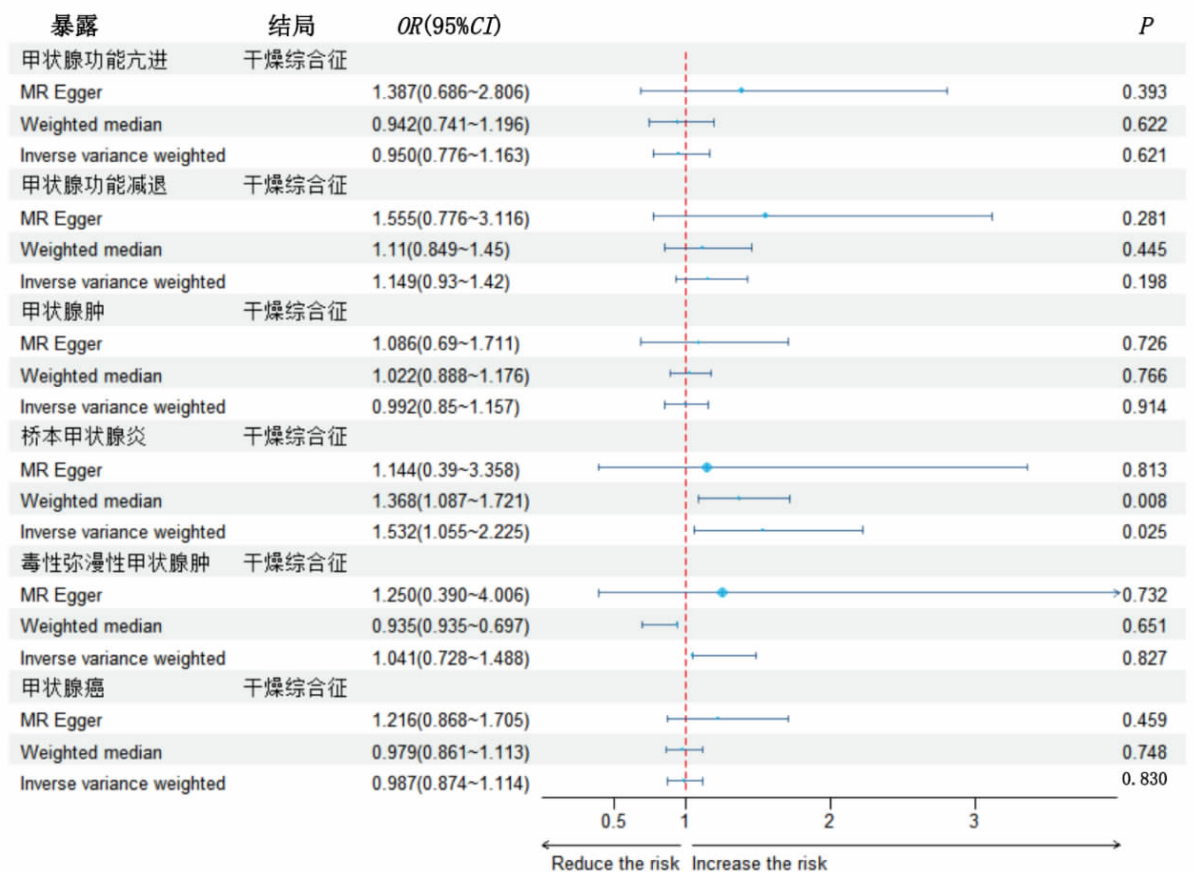


图 3 以 SS 作为结局因素的 MR 分析结果

Figure 3 Results of MR analyses using SS as the outcome

遗传预测的 SS 会增加甲状腺功能减退 (IVW: $OR=1.372, 95\% CI: 1.124 \sim 1.674, P=0.002$)、HT (IVW: $OR=1.254, 95\% CI: 1.142 \sim 1.377, P=2.023 \times 10^{-6}$) 的发病风险。没有证据表明 SS 会增加或降低甲状腺功能亢进 (IVW: $OR=1.435, 95\% CI: 1.012 \sim 2.036, P=0.043$)、甲状腺肿 (IVW: $OR=0.933, 95\% CI: 0.838 \sim 1.040, P=0.210$)、THCA (IVW: $OR=1.057, 95\% CI: 0.866 \sim 1.29, P=0.586$)、GD (MR-Egger: $OR=4.094, 95\% CI: 2.818 \sim 5.947, P=0.018$) 的发病风险。

IVW 结果说明, 没有证据表明甲状腺功能亢进 ($OR=1.950, 95\% CI: 0.776 \sim 1.163, P=0.621$)、HT ($OR=1.532, 95\% CI: 1.055 \sim 2.225, P=0.025$)、THCA ($OR=0.987, 95\% CI: 0.874 \sim 1.114, P=0.830$)、GD ($OR=1.041, 95\% CI: 0.728 \sim 1.488, P=0.827$) 会增加或降低 SS 的发病风险。IVW 结果说明, 甲状腺功能减退与 SS 之间存在水平多效性, 使用 MR-PRESSO 分析离群值, 将

$P<0.05$ 的 SNPs 剔除 (rs1794280、rs2160215、rs385863、rs4338740、rs6131010) 后再次进行 MR 分析, IVW 法显示没有证据表明甲状腺功能减退会增加或降低 SS 的发病风险 ($OR=1.149, 95\% CI: 0.93 \sim 1.42, P=0.198$), 补充 MR-Egger 回归模型及 WM 法分析二者间的因果效应, MR-Egger 回归模型 ($OR=1.555, 95\% CI: 0.776 \sim 3.116, P=0.281$) 及 WME 法 ($OR=1.11, 95\% CI: 0.849 \sim 1.45, P=0.445$) 结果支持 IVW 结果。甲状腺肿作为暴露因素, SS 作为结局因素时, 二者间存在水平多效性, 使用 MR-PRESSO 分析离群值, 将 $P<0.05$ 的 SNPs 剔除, 结果显示无离群 SNP, 采用 IVW 法分析, 提示没有证据表明甲状腺肿会增加或降低 SS 的发病风险 ($OR=0.992, 95\% CI: 0.85 \sim 1.157, P=0.914$)。

2.2 敏感性分析 基于 MR-Egger 法的 Cochran Q 检验分析结果是否存在异质性, 采用 MR-Egger 回归模型截距项检验水平多样性, 见表 2。

表 2 异质性检验及水平多效性检验
Table 2 Heterogeneity and pleiotropy analysis

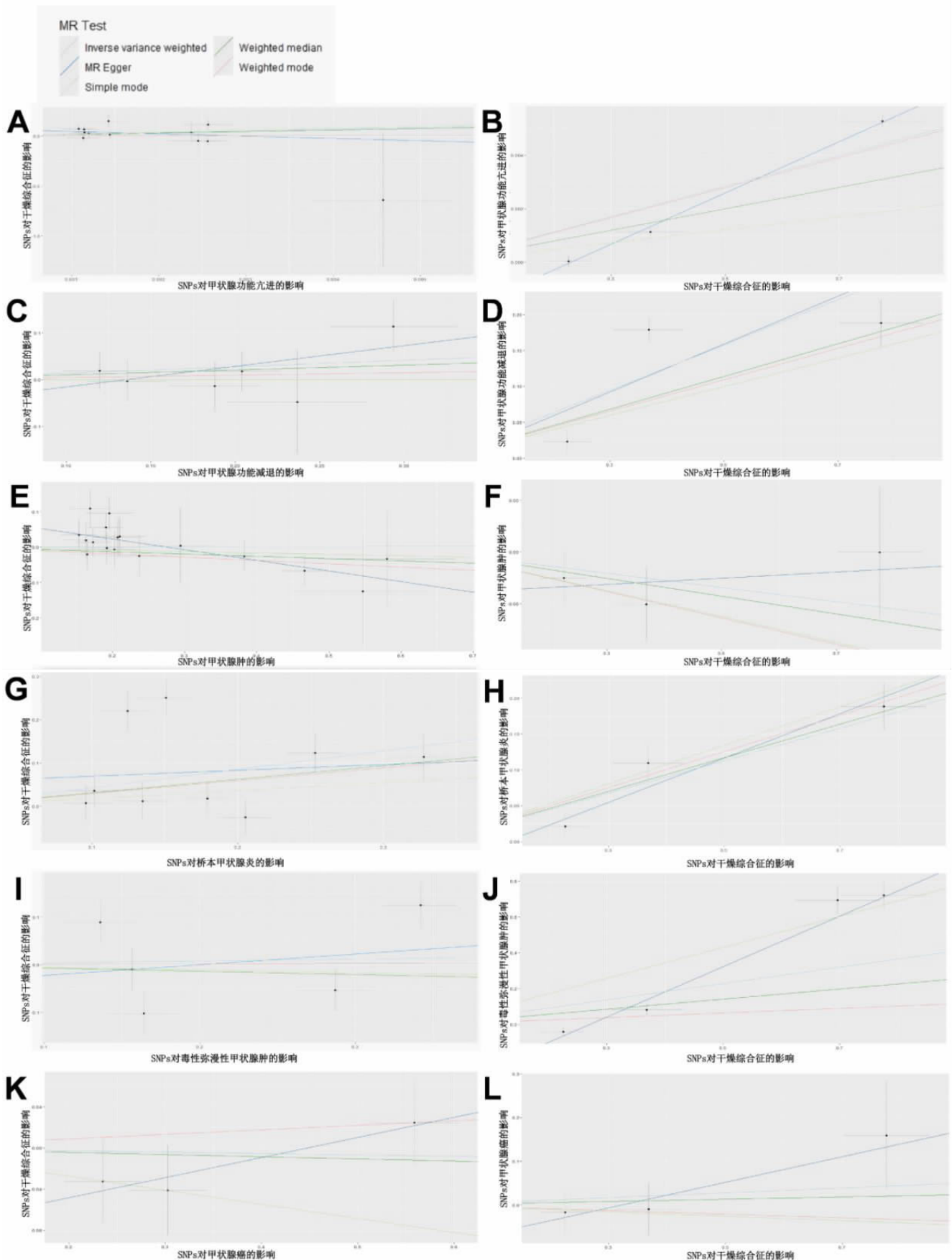
暴露因素	结局因素	异质性检验		水平多效性检验	
		Q	P 值	截距	P 值
SS	甲状腺功能亢进	2.515	0.113	-0.201	0.231
SS	甲状腺功能减退	25.346	4.792×10^{-7}	-0.008	0.962
SS	甲状腺肿	0.525	0.469	-0.040	0.530
SS	HT	2.241	0.134	-0.038	0.516
SS	GD	5.544	0.063	-0.380	0.031*
SS	THCA	0.253	0.615	-0.094	0.469
甲状腺功能亢进	SS	10.500	0.162	-0.075	0.309
甲状腺功能减退	SS	2.292	0.682	-0.059	0.421
甲状腺肿	SS	8.369	0.908	0.083	0.016*
HT	SS	42.410	4.336×10^{-7}	0.056	0.587
GD	SS	15.494	0.001*	-0.044	0.763
THCA	SS	0.143	0.705	-0.087	0.417

注: $P<0.05^*$ 为存在异质性或水平多效性。

经 MR-PRESSO 检测并分析离群值, 在发现离群值后将其剔除并重新分析 (剔除 rs1794280、rs2160215、rs385863、rs4338740、rs6131010)。基于 MR-Egger 法的 Cochran Q 检验结果显示, 设置暴露因素为 SS, 结局因素为甲状腺功能亢进、甲状腺肿、HT、GD、THCA 时, 二者间异质性分析结果提示 $P>0.05$, 表明数据不存在异质性; 结局因素为甲状腺功能减退 ($Q=25.439, P=4.792 \times 10^{-7}$) 时, 提示二者间存在异质性, 使用 IVW 随机效应模型分析二者间因果效应。设置结局因素为 SS, 暴露因素为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺肿、THCA, 二者间异质性分析结果提示 $P>0.05$, 表明数据不存在异质性。暴露因素为 HT ($Q=42.410, P=4.336 \times 10^{-7}$)、GD ($Q=15.494, P=0.001$) 时, 提示二者间存在异质性, 使用 IVW 随机效应模型分析二者间因果效应。

对结局进行水平多效性检验, 设置暴露因素为

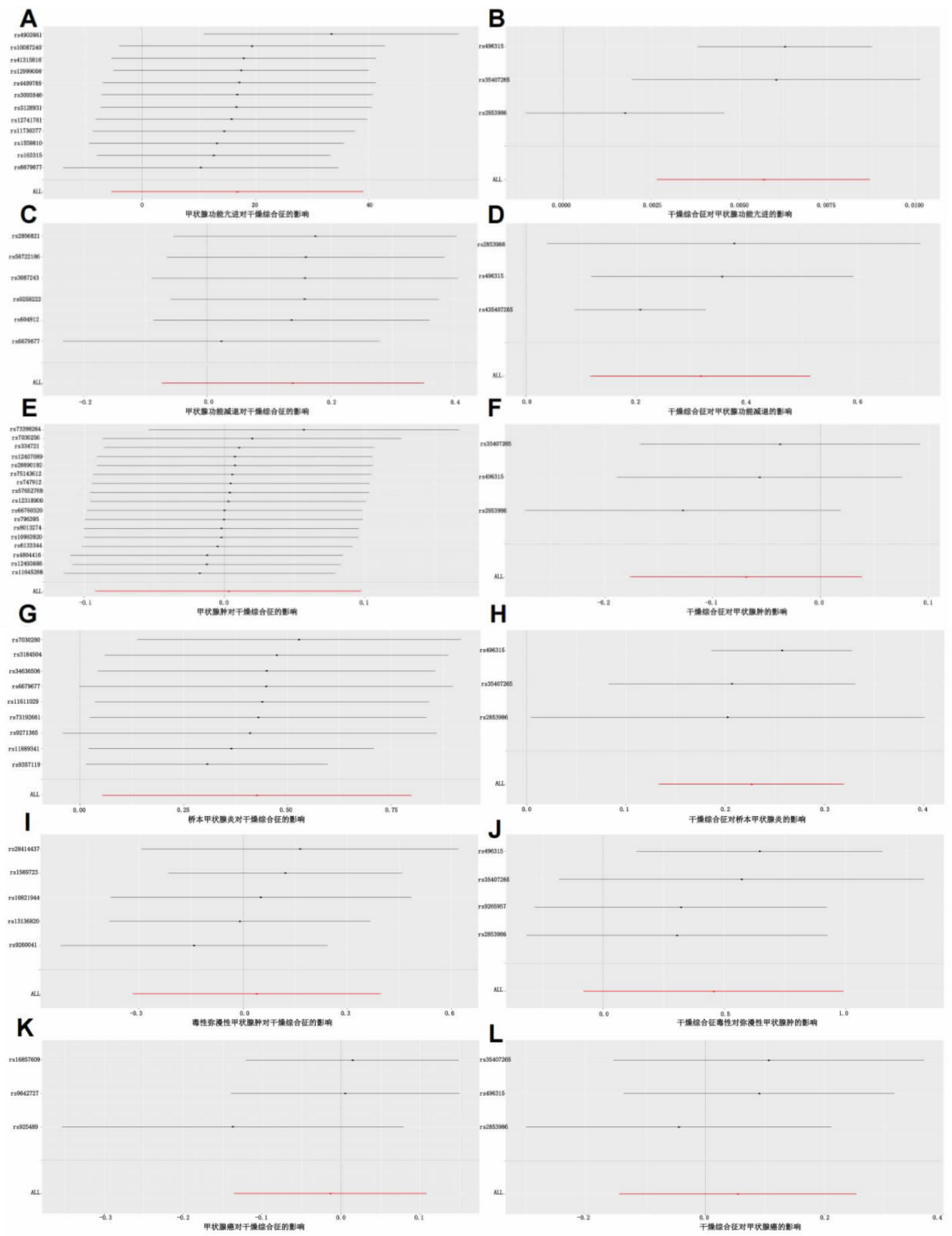
SS, 结局因素为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺肿、HT、THCA 的 MR-Egger 截距 $P>0.05$, 表明二者间不存在水平多效性; 结局因素为 GD 时 MR-Egger 截距 $P=0.031$, 表明其间存在水平多效性 MR-PRESSO 分析结果显示无离群 SNP, 应用 MR-Egger 回归模型分析二者间的因果效应。设置结局因素为 SS, 暴露因素为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、HT、GD、THCA 的 MR-Egger 截距 $P>0.05$, 表明二者间不存在水平多效性; 暴露因素为甲状腺肿时截距 $P=0.016$, 表明其间存在水平多效性 MR-PRESSO 分析结果显示无离群 SNP, 应用 MR-Egger 回归模型分析二者间的因果效应。本研究采用 leave-one-out 检验逐个剔除单个 SNP, 总体结果不受单独 SNP 影响, 进一步支持分析结果的稳健性及准确性, 散点图及 leave-one-out 检验分别见图 4、5。



注:图 A 为甲状腺功能亢进对 SS 的 MR 分析散点图;图 B 为 SS 对甲状腺功能亢进的 MR 分析散点图;图 C 为甲状腺功能减退对 SS 的 MR 分析散点图;图 D 为 SS 对甲状腺功能减退的 MR 分析散点图;图 E 为甲状腺肿对 SS 的 MR 分析散点图;图 F 为 SS 对甲状腺肿的 MR 分析散点图;图 G 为 HT 对 SS 的 MR 分析散点图;图 H 为 SS 对 HT 的 MR 分析散点图;图 I 为 GD 对 SS 的 MR 分析散点图;图 J 为 SS 对 GD 的 MR 分析散点图;图 K 为 THCA 对 SS 的 MR 分析散点图;图 L 为 SS 对 THCA 的 MR 分析散点图。

图 4 MR 分析散点图

Figure 4 Scatter plot of the Mendelian randomization study on SS and thyroid diseases



注:图 A 为甲状腺功能亢进对 SS 的 MR 留一分析;图 B 为 SS 对甲状腺功能亢进的 MR 留一分析;图 C 为甲状腺功能减退对 SS 的 MR 留一分析;图 D 为 SS 对甲状腺功能减退的 MR 留一分析;图 E 为甲状腺功能减退对 SS 的 MR 留一分析;图 F 为 SS 对甲状腺功能减退的 MR 留一分析;图 G 为 HT 对 SS 的 MR 留一分析;图 H 为 SS 对 HT 的 MR 留一分析;图 I 为 GD 对 SS 的 MR 留一分析;图 J 为 SS 对 GD 的 MR 留一分析;图 K 为 THCA 对 SS 的 MR 留一分析;图 L 为 SS 对 THCA 的 MR 留一分析。

图 5 “leave-one-out”敏感性分析结果

Figure 5 Leave-one-out sensitivity analysis of the Mendelian randomization study on SS and thyroid diseases

3 讨论

本研究采用两样本双向 MR 设计研究遗传学预测甲状腺疾病对 SS 发病风险的潜在因果效应, 经过严格筛选 IVs 及两样本双向 MR 分析发现, 遗传预测 SS 是甲状腺功能减退、HT 的危险因素。SS 与甲状腺功能亢进、甲状腺肿、GD、THCA 之间的发病风险没有关联。

临床研究方面, 既往多个回顾性研究对 SS 常见的合并疾病进行探索。Baldini C^[14]认为 SS 是 HT 合并疾病中最常见的自身免疫病, 反之亦然。齐海宇等^[1]回顾性分析了 73 例原发性干燥综合征(pSS)合并甲状腺疾病患者的临床资料, 发现 pSS 合并甲状腺疾病特别是 HT 和 / 或甲状腺功能减退的比例高于正常人群。仲彬等^[4]回顾性分析了 118 例 pSS 患者的临床资料, 发现 pSS 患者中 HT 发病明显增多(27.1%), 其次为甲状腺功能减退(16.9%), SS 合并 HT 的患者口干、乏力症状的发生率明显增高, 同时可能伴见甲状腺肿大、Ig G 升高和浆膜腔积液。何静等^[5]回顾性分析了 64 例 pSS 患者, 发现其中有 23 例患者伴有甲状腺功能异常, 其中有 17 例患者为 HT, 就发病特征而言, 17 例 SS 合并 HT 的患者中, 4 例 HT 早于 SS 确诊, 8 例 HT 晚于 SS 确诊, 剩余 5 例 SS 与 HT 几乎同时发生。与本研究分析结果相一致, 遗传预测 SS 与 HT 会相互增加其发病风险。Ha YJ 等^[15]纳入 196 例 pSS 患者进行横断面研究, 探索甲状腺相关自身抗体对隐匿性甲状腺疾病的 pSS 患者的临床意义, 结果发现, 其中 23 例(11.7%)患者伴有亚临床甲状腺功能减退, 抗促甲状腺激素受体抗体(TRAb)阳性的隐匿性甲状腺疾病患者 ESSDAI 评分更高。吴迪等^[6]回顾性分析了 210 例 pSS 患者, 发现有 70 例患者伴有甲状腺能异常, 其中包括 19 例亚临床甲状腺功能减退(27.1%)、15 例甲状腺功能减退(21.4%), 超声结果显示其中 28 例患者发生甲状腺肿(40%), 对患者临床表现进行比较, 发现 pSS 伴有甲状腺功能异常的患者发生雷诺现象和淋巴结肿大的可能显著增高($P < 0.05$), 结合本研究分析结果, 该临床回顾性研究与遗传预测的 SS 显著增加甲状腺功能减退的发病风险相一致, 但没有证据显示 SS 会增加或降低甲状腺肿的发病风险。

生物机制方面, SS 是一种以侵犯外分泌腺为主的自身免疫病, 主要表现为唾液腺和泪腺功能受损, 出现口干、眼干等症状^[16-17]。甲状腺疾病中, 如 HT、GD 等也受自身免疫机制介导^[18-19], 导致机体免疫系统错误地攻击自身组织。在这两种疾病中, 免疫系统对特定的组织或器官都产生了异常的免疫应答。在疾病过程中, SS 和甲状腺相关疾病以 Th1/Th2 细胞比例

失衡较为常见, 可能导致炎症反应的持续和加重, 且细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等也可能升高, 促进炎症反应和组织损伤。Huang YM 等^[20]研究支持 SS 与自身免疫性甲状腺疾病均通过 TH α β 免疫途径发病, 二者都涉及 Toll 样受体(TLR)信号通路的异常, TLR3、TLR7 和 TLR9 在两种疾病中均有过度表达, 这些受体在感知病毒抗原以触发 TH α β 免疫反应中发挥重要作用。转录因子如 IRF7 在 GD 中过表达, 与 I 型干扰素表达相关, 而在 SS 中, IRF5、STAT1 和 STAT3 等转录因子也参与疾病过程, 表明转录因子在两种疾病的免疫调节中均起重要作用。SS 和甲状腺相关疾病具有部分共同的遗传易感基因, 人类白细胞抗原(HLA)基因与 SS 和甲状腺疾病的发病风险密切相关。例如, HLA-DR3 等位基因在 SS 和 GD 患者中的频率较高。此外, 一些非 HLA 基因如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 (PTPN22)等基因的多态性也与这两种疾病的易感性有关^[21]。遗传因素在疾病的发生发展中起到一定的作用, 但通常不是单一基因决定疾病的发生, 而是多个基因相互作用以及与环境因素共同影响疾病的易感性。HT 通常被认为与甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)相关^[22], T 细胞攻击甲状腺, 使得甲状腺抗原暴露, 随后发生自身免疫, HT 以 Th1 免疫应答为主要表现^[23], TGAb、TPOAb 与抗原结合形成免疫复合物, 淋巴细胞毒等直接作用在甲状腺滤泡上皮细胞, 从而发生免疫炎症反应, 导致补体成分减少^[24]。在组织病理学上, HT 患者甲状腺的淋巴细胞浸润情况与 SS 唾液腺的淋巴细胞浸润相似^[25]。Clio P Mavragani 等^[26]认为 SS 早期与 HT 一样, 也呈 Th1 应答, 而随着疾病的发展逐渐转变为以 Th2 应答为主。且 SS 与 AITD 二者在淋巴细胞浸润、HLA II 类分子上表皮表达和 B 细胞克隆扩增间相似, 此证据支持甲状腺疾病与 pSS 之间的关联^[27]。Yang Y^[28]等回顾性分析 202 例 pSS 患者并构建 pSS 患者甲状腺受累预测模型, 提出抗 Ro-52 抗体阳性与甲状腺受累的关联, 强调了自身免疫反应在 pSS 患者甲状腺功能障碍中的潜在作用。

本研究仍然存在一定局限性:(1) 本研究纳入人群主要由欧洲个体组成, 可能导致种族偏倚的潜在存在, 研究结果推广至其他种族背景时需要保持谨慎。(2) GWAS 汇总数据具有一定局限性, 需要未来补充更多 SNPs 作为工具变量重复研究以提高分析结果稳健性。(3) GD 中自身抗体的存在会导致甲状腺增生, 而在 HT 中自身抗体的存在会导致甲状腺组织的破坏, 故临床上常见继发甲状腺功能亢进和甲状腺功

能减退^[20],本研究采用两样本双向 MR 分析,从遗传学层面探索 SS 与甲状腺相关疾病间的潜在联系,但 MR 无法全面展现真实世界中两疾病间可能存在的复杂关系。

概而言之,遗传预测的 SS 是甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、HT、GD 的危险因素,HT 是 SS 的危险因素。该研究结果和目前临床回顾性研究结果相一致,生物机制研究结果支持 SS 与自身免疫性甲状腺疾病相关。目前仍然缺乏 SS 和甲状腺肿、THCA 之间的生物机制研究,其机制需要未来进一步实验室探索,以及更大样本量的临床研究提供证据支持。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Andre F, Böckle BC. Sjögren-Syndrom [J]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2022, 20(7): 980-1003.
- [2] 朱亚玲,伍楠. 原发性干燥综合征中医药治疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2023, 41(6): 109-113.
Zhu YL, Wu D. Progress of research on the treatment of primary Sjögren's syndrome by traditional Chinese medicine [J]. Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 41 (6): 109-113.(In Chinese)
- [3] 齐海宇,郝雅斌,宁玮,等. 原发干燥综合征合并甲状腺疾病临床特点分析[J]. 中国医刊, 2023, 58(6): 668-670.
Qi HY, Hao YB, Ning W, et al. Clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome combined with thyroid disease [J]. Chinese Journal of Medicine, 2023, 58(6): 668-670.(In Chinese)
- [4] 仲彬,李杰,欣冰,等. 原发性干燥综合征合并桥本甲状腺炎的临床特点[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 213-216.
Zhong B, Li J, Xin B, et al. Clinical analysis of primary sjogren's syndrome with Hashimoto thyroiditis [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2020, 23(2): 213-216.(In Chinese)
- [5] 何静,徐蕾,徐长松,等. 原发性干燥综合征甲状腺功能及临床特征分析[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(5): 38-41.
He J, Xu L, Xu CS, et al. Functional and clinical characterisation of the thyroid gland in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatism and Arthritis, 2018, 7(5): 38-41.(In Chinese)
- [6] 吴迪,吴花香. 原发性干燥综合征伴甲状腺功能异常患者 70 例临床特点分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(20): 1800-1802.
Wu D, Wu HX. Analysis of the clinical characteristics of 70 patients with primary Sjögren's syndrome with thyroid dysfunction [J]. Zhejiang Medical Journal, 2017, 39(20): 1800-1802.(In Chinese)
- [7] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmunity Reviews, 2015, 14(2): 174-180.
- [8] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2018, 362: k601.
- [9] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology [J]. Medicine Statistics, 2008, 27 (8): 1133-1163.
- [10] 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.
- [11] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30-42.
- [12] 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.
- [13] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nature Genetics, 2018, 50(5): 693-698.
- [14] Baldini C, Ferro F, Mosca M, et al. The association of sjögren syndrome and autoimmune thyroid disorders [J]. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9: 121.
- [15] Ha YJ, Lee JI, Choi SR, et al. Implications of thyroid-related autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome without overt thyroid diseases [J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2024, 42(12): 2404-2411.
- [16] 蒋明,林孝义. 中华风湿病学[M]. 北京:华夏出版社, 2004.
Yu D, Lin XY. Textbook of rheumatology [M]. Beijing: Huaxia Publishing House, 2004.(In Chinese)
- [17] Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, et al. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2024, 20(8): 473-491.
- [18] 陈家伦. 临床内分泌学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
Chen JL. Clinical endocrinology [M]. Shanghai: Shanghai Scientific And Technical Publishers, 2011.(In Chinese)
- [19] Weetman AP. Graves' disease [J]. New England Journal of Medicine, 2000, 343(17): 1236-1248.
- [20] Shih LJ, Hsieh TW. Type 2 hypersensitivity disorders, including systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, Graves' disease, myasthenia gravis, immune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia, dermatomyositis, and graft-versus-host disease, are TH α β -dominant autoimmune diseases[J]. Virulence, 2024, 15(1): 2404225.
- [21] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort [J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(4): 475-487.
- [22] Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity[J]. F1000Research, 2017, 6: 1776.
- [23] Anaya JM, Restrepo-Jiménez P, Rodríguez Y, et al. Sjögren's syndrome and autoimmune thyroid disease: two sides of the same coin [J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2019, 56(3): 362-374.
- [24] Wu JY, Zhang JY, Xia WQ, et al. Predicting autoimmune thyroiditis in primary Sjogren's syndrome patients using a random forest classifier: a retrospective study [J]. Arthritis Research and Therapy, 2025, 27(1): 1.

- [25] Changlai SP, Chen WK, Chung C, et al. Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis) [J]. Nuclear Medicine Communications, 2002, 23(10): 1029–1033.
- [26] Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2013, 25(5): 623–629.
- [27] Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MDP, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome [J]. Clinical Rheumatology, 2007, 26 (10): 1601–1606.
- [28] Yang YX, Du YY, Ren ZY, et al. Predicting thyroid involvement in primary Sjögren's syndrome: development and validation of a predictive nomogram [J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1445916.
- [29] Nisihara R, Pigosso YG, Prado N, et al. Rheumatic disease autoantibodies in patients with autoimmune thyroid diseases [J]. Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre, 2018, 27(4): 332–336.

收稿日期:2024–10–07

(上接第 1327 页)

- Ma XQ, Jiang H, Xue SY, et al. Epidemiological characteristics of hepatitis A in Jiangsu, 2005–2022 [J]. Disease Surveillance, 2024, 39 (3): 296–300. (In Chinese)
- [11] 中国肝炎防治基金会, 陈园生, 庄辉. 成人甲型肝炎疫苗接种专家建议 [J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24(12): 1265–1276. China Foundation for Hepatitis Prevention and Control, Chen YS, Zhuang H. Expert recommendations on hepatitis A vaccination for adults [J]. Chinese Preventive Medicine, 2023, 24(12): 1265–1276. (In Chinese).
- [12] 丁显香, 张丽杰, 孙校金, 等. 2004–2018 年中国戊型肝炎病毒性肝炎发病趋势和空间聚集性 [J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(2): 136–141. Ding XX, Zhang LJ, Sun JJ, et al. Trends in incidence and spatial clustering of hepatitis E in China, 2004–2018 [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2020, 26(2): 136–141. (In Chinese)
- [13] 黄澳迪, 唐林, 王晓琪, 等. 中国 2011–2021 年戊型肝炎病毒性肝炎发病趋势和时空聚集性 [J]. 中国疫苗和免疫, 2022, 28(4): 417–421. Huang AD, Tang L, Wang XQ, et al. Hepatitis E incidence trends and spatial-temporal clustering in China, 2011–2021 [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2022, 28 (4): 417–421. (In Chinese)
- [14] Yang M, Cheng XQ, Zhao ZY, et al. Feasibility of controlling hepatitis E in Jiangsu Province, China: a modelling study [J]. Infectious Diseases of Poverty, 2021, 10(1): 91.
- [15] 田华, 张雪峰, 付建光, 等. 2015—2020 年江苏省戊型肝炎病毒流行病学特征及分子进化研究 [J]. 江苏预防医学, 2022, 33 (2): 153–157. Tian H, Zhang XF, Fu JG, et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution of hepatitis E virus in Jiangsu Province from 2015 to 2020 [J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2022, 33 (2): 153–157. (In Chinese)
- [16] 苏琦, 高强, 杨鹏飞, 等. 淮安市戊型肝炎病毒人畜共患性及病毒基因型研究 [J]. 中国校医, 2018, 32(1): 32–33, 35. Su Q, Gao Q, Yang PF, et al. Study on zoonotic prevalence and virus genotype of hepatitis E virus in Huaian City [J]. Chinese Journal of School Doctor, 2018, 32(1): 32–33, 35. (In Chinese)
- [17] 马涛, 丁松宁, 汪君君, 等. 2010–2022 年南京市戊型肝炎病毒流行病学特征和空间聚集性 [J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29 (5): 539–543. Ma T, Ding SN, Wang JJ, et al. Epidemiological characteristics and spatial clustering of hepatitis E in Nanjing city from 2010 to 2022 [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2023, 29 (5): 539–543. (In Chinese)
- [18] 陈奕娟, 孙琬琬, 陈直平, 等. 2005–2020 年浙江省戊型肝炎病毒时空特征 [J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(9): 1101–1106. Chen YJ, Sun WW, Chen ZP, et al. Spatio-temporal analysis of hepatitis E in Zhejiang Province from 2005 to 2020 [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2023, 27 (9): 1101–1106. (In Chinese)
- [19] 龙苏兰, 张频, 王军永, 等. 农村地区老年人预防流行性传染病的知识、态度及行为调查 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2022, 42 (11): 807–812. Long SL, Zhang P, Wang JY, et al. Knowledge, attitudes and behaviors of the rural elderly in preventing epidemic infectious diseases [J]. Chinese Rural Health Service Administration, 2022, 42 (11): 807–812. (In Chinese)
- [20] 邢菲, 张雪莉, 郝萌萱, 等. 山东省农村传染病防控素养现状及其影响因素分析 [J]. 预防医学论坛, 2023, 29(1): 19–23. Xing F, Zhang XL, Hao MX, et al. Analysis on current situation and influencing factors of infectious disease prevention and control literacy in rural areas of Shandong province [J]. Preventive Medicine Tribune, 2023, 29(1): 19–23. (In Chinese)

收稿日期:2024–11–25