孟德尔随机化

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003395

甲状腺功能障碍与腔隙性卒中的因果关系：一项双向、两样本孟德尔随机化研究

邓鑫敏[1]，常　文[1]，吕小锋[1]，来　锐[1]，梁静涛[2]

（1. 成都中医药大学临床医学院，成都　610075；2. 成都中医药大学附属医院神经内科，成都　610075）

【摘　要】目的：通过两样本孟德尔随机分析（Mendelian randomization，MR）探讨甲状腺功能障碍与腔隙性卒中之间的因果关系。**方法：**从已发表的全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）中提取甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进和腔隙性卒中的GWAS汇总数据，分别包含494 577、172 938和254 459个样本。在正向MR分析中，本研究以甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进作为暴露，分别获取了103和5个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）作为工具变量（instrumental variable，IV），以腔隙性卒中作为结局。在反向MR分析中，以腔隙性卒中作为暴露获取了3个SNP作为IV，以甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进作为结局。双向MR分析均应用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）作为主要分析方法，加权中位数（weighted median，WM）和MR-Egger作为补充分析方法以评估因果效应。同时还进行了异质性和多效性检验并使用留一法分析评估结果的稳定性。**结果：**遗传预测的甲状腺功能减退与腔隙性卒中的风险增加相关（IVW：*OR*=1.118，95%CI=1.030~1.214），未发现甲状腺功能亢进对腔隙性卒中（IVW：*OR*=1.011，95%CI=0.958~1.067）以及腔隙性卒中对甲状腺功能减退（IVW：*OR*=1.093，95%CI=0.996~1.200）和腔隙性卒中对甲状腺功能亢进（IVW：*OR*=0.857，95%CI=0.556~1.320）存在因果关联。**结论：**甲状腺功能减退与腔隙性卒中风险增加有关，在甲状腺功能亢进对腔隙性卒中的研究及反向研究中并未发现因果关联，该研究结果需要进一步的实验室研究进行验证，以及未来更大样本量的研究提供证据支持。

【关键词】孟德尔随机化；因果关系；甲状腺功能障碍；腔隙性卒中

【中图分类号】R743　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-09-16

Causality between thyroid dysfunction and lacunar stroke: a bidirectional, two-sample Mendelian randomization study

Deng Xinmin[1], Chang Wen[1], Lü Xiaofeng[1], Lai Rui[1], Liang Jingtao[2]

(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】*Objective*: To explore the causality between thyroid dysfunction and lacunar stroke using two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. ***Methods*:** The study extracted summary data from published genome-wide association studies (GWAS) for hypothyroidism, hyperthyroidism, and lacunar stroke, comprising 494 577, 172 938, and 254 459 samples, respectively. In the forward MR analysis, hypothyroidism and hyperthyroidism were used as the exposure, with 103 and 5 single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected as instrumental variables (IVs), respectively, and lacunar stroke as the outcome. In the reverse MR analysis, lacunar stroke was used as the exposure, with 3 SNPs selected as IVs, and hypothyroidism and hyperthyroidism as the outcomes. Bidirectional MR analyses were performed using the inverse variance weighted (IVW) method as the primary analysis method, and weighted median (WM) and MR-Egger methods were used as supplementary analysis methods to evaluate causal effects. Additionally, heterogeneity and pleiotropy tests were conducted, and the leave-one-out analysis was employed to assess the stability of the results. ***Results*:** Genetic predisposition to hypothyroidism was significantly associated with an increased risk of lacunar stroke (IVW: odds ratio [*OR*] = 1.118, 95%CI=1.030-1.214). No causal association was found between hyperthyroidism and lacunar stroke (IVW: *OR*=1.011, 95%CI=0.958-1.067), lacunar stroke and hypothyroidism (IVW: *OR*=1.093, 95%CI=0.996-1.200), and lacunar stroke and hyperthyroidism (IVW: *OR*=0.857, 95%CI=0.556-1.320). ***Conclusion*:** Hypothyroidism is causally related to an increased risk of lacunar stroke. However, no causal associations were found for hyperthyroidism and lacunar stroke or in the reverse study. These results require further verification through laboratory investigation and evidence from future studies with larger sample sizes.

【Key words】mendelian randomization; causality; thyroid dysfunction; lacunar stroke

作者介绍：邓鑫敏，Email：1772968124@qq.com，研究方向：中西医结合治疗脑血管疾病。

通信作者：梁静涛，Email：oliveliang@aliyun.com。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1634.032（2023-12-29）

卒中是由脑血管病变引起神经功能缺损的一类综合征，是全球第二大死因和第三大致残原因，其可以分为两大类：缺血性卒中和出血性卒中[1-2]。缺血性卒中占所有卒中的80%以上，其中由于小动脉硬化导致基底节、丘脑、内囊、延髓或桥脑等深部结构发生直径小于15 mm的缺血性梗死被称为腔隙性卒中，占缺血性卒中的近25%[3-6]。腔隙性卒中起病隐匿，一般不表现为急性神经功能缺损症状，但随着梗死灶负荷的增多会出现肢体无力、麻木、认知功能下降等多种症状[5,7]。众所周知，腔隙性卒中的发生与高血压、糖尿病、高脂血症等血管危险因素密切相关。近年来，一些观察性流行病学研究发现，甲状腺功能障碍（主要包括甲状腺功能减退或亢进）也可能会增加腔隙性卒中的风险[8-9]，并认为甲状腺功能障碍可能作为腔隙性卒中的一个危险因素。然而，这些研究往往存在反向因果关系和残余混杂因素等问题，难以确定甲状腺功能障碍与腔隙性卒中之间的关系。为了克服这些问题，孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法被提出并广泛应用于流行病学领域。MR是一种利用遗传变异作为工具变量（instrumental variable，IV）来估计暴露与结果之间潜在因果关系的研究方法[10-11]。由于遗传变异在减数分裂过程中随机分配给后代，不受混杂因素和反向因果关系的影响，MR可以达到模拟随机对照试验的效果[12]。本研究旨在通过获取大规模全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）数据，使用两样本、双向MR方法来探讨甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进与腔隙性卒中之间的因果关系，为预防和治疗腔隙性卒中提供新的证据和策略。

1 资料与方法

1.1 数据来源

甲状腺功能亢进的GWAS汇总数据来自于芬兰研究项目（FINNGEN RESEARCH PROJECT），这项GWAS研究包含962例病例和172 976例对照。该GWAS汇总数据可在MRC IEU Open GWAS项目数据库（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）中找到。甲状腺功能减退的GWAS汇总数据来自1项大型的GWAS meta分析，包含51 194例病例和443 383例对照。该研究对来自英国生物银行（UK Biobank）的25 130例病例和383 471例对照以及来自芬兰研究项目的26 064例病例和59 912例对照的GWAS数据进行了meta分析，确定了139个与甲状腺功能减退症相关的风险位点[13]。

腔隙性卒中的汇总统计数据来自国际卒中遗传学协会（ISGC）的1项GWAS meta分析，该GWAS统计数据包括欧洲血统分析和包括所有血统群体的跨种族分析[14]。为了减少潜在的偏差，本研究只下载了欧洲血统的统计数据。因此，共有254 459例（6 030例病例和248 929例对照）被纳入本研究。

1.2 IV的选择

MR研究的IV必须满足3个假设：①IV与暴露显著相关；②IV与混杂因素无关；③IV仅通过暴露影响结局[12]。

在正向MR分析中，甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进作为暴露，腔隙性卒中作为结局。为了满足第1个假设，本研究选择了在全基因组范围内与甲状腺功能减退显著相关（$P<5\times10^{-8}$），且不存在连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）（$r^2<0.001$，kb=10 000）的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）。吸烟、饮酒、肥胖、高血压、糖尿病、高低密度脂蛋白胆固醇、高同型半胱氨酸被认为是腔隙性卒中的可改变的危险因素[15]。为了排除潜在的混杂因素，本研究检索了PhenoScannerV2网站（http://www.PhenoScanner.medschl.cam.ac.uk/）（设置：$P<5\times10^{-8}$，$r^2>0.8$），并排除了与上述危险因素直接相关的SNP，以满足第2个假设。为了满足第3个假设，本研究排除了与腔隙性卒中在全基因组范围内显著相关的SNP（$P<5\times10^{-8}$）。

在反向MR分析中，腔隙性卒中作为暴露，甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进作为结局。设置与正向MR相同的筛选阈值以获取在全基因组范围内与腔隙性卒中显著相关且不存在LD的SNP，以满足第1个假设。检索PhenoScannerV2网站（设置：$P<5\times10^{-8}$，$r^2>0.8$），排除与甲状腺功能障碍危险因素直接相关的SNP，以满足第2个假设。最后，通过排除与甲状腺功能障碍在全基因组范围内显著相关的SNP以满足第3个假设。

此外，暴露和结局等位基因不一致的SNP以及具有中等等位基因频率的回文SNP被排除在外。经过上述一系列严格筛选的SNP将用于最终的因果分析。

1.3 MR分析

本研究使用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）作为MR分析的主要分析方法。当所选SNP均为有效IV时，IVW法能提供最准确的因果关联效应估计值[16]。此外，本研究还使用加权中位数（weighted median，WM）和MR Egger法作为补充分析。当半数以上的SNP为有效IV时，WM方法可提供有效的因果估计[17]。当所有SNP均被认为是无效IV时，MR-Egger方法可以提供可靠的因果关系估计[18]。

1.4 敏感性分析

使用IVW和MR Egger回归检测异质性，计算Cochran's Q统计量以量化异质性大小，当P值小于0.05时认为存在异质性，此时应使用随机效应模型进行MR分析[19]。通过计算MR Egger回归的截距来检测水平多效性，当MR Egger回归截距的P值小于0.05时，表明存在水平多效性，此时的MR结果不可靠[18]。使用MR-PRESSO全局检验来识别离群值。MR-PRESSO全局检验的P值小于0.05，则表明存在离群值，应将其剔除并再次进行MR分析[20]。此外，留一分析法被用于评估MR结果是否受单个SNP所影响。最后，使用F统计量来评估遗传工具的强度。F统计量大于10则表明MR结果不太可能受到弱IV的影响[21]。

F统计量按以下公式计算：$F=\beta^2/SE^2$。

使用在线 mRnd 统计功效计算器（http://cnsgenomics.com/shiny/mRnd/）进行统计功效计算。所有 MR 相关分析均在 R（4.2.2 版）中使用 TwoSampleMR 和 MRPRESSO 软件包进行。

2 结 果

2.1 用于正向 MR 分析的 IV

从甲状腺功能减退的 GWAS 汇总数据中提取了 148 个显著相关且相互独立的 SNP，其中 17 个 SNP 未在腔隙性卒中的 GWAS 汇总数据中找到，28 个具有中等等位基因频率的回文 SNP 被排除在外，未发现与腔隙性卒中显著相关的 SNP，共 103 个 SNP 用于因果分析。从甲状腺功能亢进的 GWAS 汇总数据中提取了 7 个显著相关且相互独立的 SNP，其中 2 个 SNP 未在腔隙性卒中的 GWAS 汇总数据中找到，没有发现与腔隙性卒中显著相关的 SNP。最后，分别有 103 个 SNP 用于甲状腺功能减退与腔隙性卒中的因果分析，5 个 SNP 用于甲状腺功能亢进与腔隙性卒中的因果分析（表 1）。

表 1 用于 MR 分析的 IV

SNP	EA	OA	β	EAF	SE	P	F
甲状腺功能减退-腔隙性卒中的 IV							
rs10192408	T	G	0.044 2	0.489 10	0.007 98	2.94E-08	30.753
rs1033701	A	G	-0.059 0	0.293 20	0.009 13	1.04E-10	41.733
rs10413734	T	G	0.046 2	0.327 00	0.008 46	4.53E-08	29.909
rs10929817	T	C	0.079 7	0.412 50	0.008 22	2.92E-22	94.151
rs11073332	T	C	-0.053 5	0.686 90	0.008 91	1.90E-09	36.070
rs11573988	T	G	0.073 0	0.150 10	0.012 01	1.22E-09	36.945
rs116371977	T	C	-0.194 6	0.023 86	0.025 55	2.63E-14	58.000
rs11652097	T	C	0.046 4	0.368 80	0.008 46	4.05E-08	30.123
rs11681040	T	C	0.069 5	0.087 48	0.012 66	4.02E-08	30.138
rs117697016	A	G	0.110 4	0.053 68	0.018 55	2.65E-09	35.426
rs11807125	T	C	0.047 1	0.380 70	0.008 19	9.06E-09	33.031
rs11953611	A	C	-0.060 3	0.287 30	0.008 97	1.79E-11	45.180
rs1199045	T	C	-0.045 0	0.367 80	0.008 18	3.80E-08	30.251
rs12128698	A	G	0.080 9	0.072 56	0.014 65	3.31E-08	30.521
rs12208103	T	C	0.049 4	0.410 50	0.008 27	2.30E-09	35.702
rs12212535	T	C	0.072 2	0.380 70	0.008 59	4.26E-17	70.645
rs12378308	A	G	0.048 7	0.256 50	0.008 93	4.77E-08	29.807
rs12555343	A	G	-0.081 4	0.076 54	0.013 68	2.68E-09	35.400
rs12721025	A	G	-0.089 5	0.070 58	0.016 10	2.76E-08	30.873
rs12865518	A	G	0.056 4	0.184 90	0.009 49	2.80E-09	35.320
rs12885698	T	C	0.044 1	0.459 20	0.008 05	4.38E-08	29.974
rs13220568	T	C	-0.098 5	0.071 57	0.016 69	3.67E-09	34.792
rs1332183	A	C	-0.097 9	0.941 40	0.017 64	2.84E-08	30.816
rs139397276	T	C	0.188 1	0.010 93	0.032 30	5.77E-09	33.912
rs140094	T	C	0.045 0	0.463 20	0.008 08	2.57E-08	31.009
rs150332089	A	C	0.061 2	0.143 10	0.011 09	3.32E-08	30.510
rs17019729	T	C	-0.064 7	0.124 30	0.010 78	1.96E-09	36.013
rs1723023	A	G	0.049 5	0.388 70	0.008 41	4.06E-09	34.596
rs17565949	A	G	-0.136 9	0.017 89	0.023 72	7.76E-09	33.336
rs17583283	A	G	-0.059 1	0.433 40	0.008 10	2.97E-13	53.225
rs1957569	A	G	0.050 1	0.381 70	0.008 70	8.36E-09	33.186
rs2014857	T	C	-0.059 9	0.859 80	0.010 83	3.26E-08	30.544
rs2021107	A	G	0.237 8	0.078 53	0.025 84	3.44E-20	84.714
rs214343	T	C	0.049 3	0.668 00	0.008 48	6.26E-09	33.756
rs2195	T	C	-0.062 0	0.782 30	0.010 50	3.46E-09	34.903
rs2358463	T	G	0.044 4	0.516 90	0.007 99	2.84E-08	30.818

续表1

SNP	EA	OA	β	EAF	*SE*	*P*	*F*
rs244670	T	C	0.094 3	0.839 00	0.010 90	5.28E−18	74.780
rs246857	A	G	−0.064 3	0.136 20	0.011 67	3.56E−08	30.372
rs2745803	A	G	0.063 3	0.216 70	0.010 29	7.96E−10	37.773
rs2757635	T	C	0.048 9	0.565 60	0.008 07	1.43E−09	36.636
rs2769340	A	G	0.048 2	0.374 80	0.008 77	3.75E−08	30.279
rs28157	T	G	−0.061 1	0.295 20	0.008 58	1.05E−12	50.760
rs2823256	A	G	−0.048 6	0.274 40	0.008 91	4.98E−08	29.728
rs28680717	A	G	−0.056 0	0.244 50	0.009 50	3.85E−09	34.699
rs2954930	A	G	0.044 2	0.539 80	0.008 10	4.92E−08	29.750
rs3218820	A	G	−0.193 4	0.010 93	0.029 32	4.21E−11	43.514
rs34536806	T	G	−0.092 9	0.092 45	0.014 85	3.89E−10	39.166
rs34976338	T	C	−0.047 2	0.366 80	0.008 33	1.43E−08	32.151
rs35332045	A	G	0.058 2	0.211 70	0.010 27	1.43E−08	32.142
rs35370188	T	C	−0.072 7	0.123 30	0.012 44	5.12E−09	34.145
rs35776712	T	C	0.061 2	0.117 30	0.011 14	3.92E−08	30.186
rs35776863	A	G	0.072 7	0.189 90	0.009 88	1.84E−13	54.169
rs3760707	T	C	0.059 6	0.174 00	0.010 86	3.95E−08	30.173
rs3778607	A	G	−0.048 9	0.492 00	0.008 00	9.68E−10	37.385
rs3862663	A	G	0.137 7	0.037 77	0.023 14	2.64E−09	35.430
rs387175	T	C	−0.057 7	0.813 10	0.010 38	2.67E−08	30.933
rs4081781	A	G	0.053 0	0.489 10	0.008 00	3.47E−11	43.892
rs41294854	T	C	0.073 2	0.090 46	0.012 84	1.21E−08	32.478
rs4234509	A	G	−0.055 9	0.711 70	0.008 85	2.77E−10	39.830
rs4434028	A	G	−0.054 2	0.539 80	0.008 07	1.89E−11	45.087
rs45524632	A	C	−0.168 7	0.013 92	0.027 16	5.22E−10	38.594
rs4660154	A	G	0.043 6	0.474 20	0.007 99	4.78E−08	29.806
rs4692059	T	C	0.044 5	0.582 50	0.008 13	4.38E−08	29.974
rs4894982	A	G	0.054 4	0.685 90	0.008 48	1.34E−10	41.244
rs56011703	T	C	0.070 0	0.155 10	0.012 54	2.40E−08	31.140
rs56029211	T	C	−0.044 8	0.467 20	0.008 08	2.88E−08	30.788
rs56287910	T	C	0.048 4	0.442 30	0.008 12	2.46E−09	35.568
rs56395295	T	C	0.046 5	0.445 30	0.008 10	9.42E−09	32.957
rs5865	T	C	−0.057 9	0.653 10	0.008 55	1.31E−11	45.796
rs59294813	A	G	0.051 3	0.272 40	0.009 38	4.66E−08	29.856
rs60600003	T	G	−0.075 7	0.097 42	0.013 23	1.08E−08	32.703
rs62266700	A	G	−0.045 0	0.386 70	0.008 10	2.76E−08	30.869
rs62476229	A	G	−0.047 7	0.329 00	0.008 67	3.70E−08	30.302
rs6475585	A	G	0.045 6	0.503 00	0.008 00	1.21E−08	32.471
rs6539078	T	C	−0.062 6	0.188 90	0.010 07	5.11E−10	38.631
rs6712163	T	C	0.047 1	0.598 40	0.008 06	4.97E−09	34.205
rs6774223	T	G	−0.057 8	0.701 80	0.008 82	5.46E−11	43.009
rs6786473	A	G	−0.046 4	0.499 00	0.007 96	5.75E−09	33.917
rs7037608	T	C	−0.052 8	0.248 50	0.009 28	1.22E−08	32.453
rs7095491	T	C	0.049 2	0.522 90	0.007 97	6.67E−10	38.112
rs7105890	A	G	−0.053 4	0.227 60	0.009 52	2.10E−08	31.397
rs7124430	A	G	0.045 0	0.562 60	0.008 02	2.10E−08	31.397
rs7282058	T	C	−0.050 1	0.711 70	0.009 16	4.50E−08	29.922
rs729761	T	G	−0.068 7	0.726 60	0.008 85	7.93E−15	60.360

续表1

SNP	EA	OA	β	EAF	*SE*	*P*	*F*
rs7303049	A	G	−0.056 1	0.709 70	0.009 49	3.29E−09	35.003
rs73142294	T	C	−0.051 1	0.237 60	0.009 13	2.15E−08	31.353
rs73161818	A	C	0.104 6	0.209 70	0.009 65	2.25E−27	117.474
rs73403382	T	C	0.165 1	0.028 83	0.029 79	2.99E−08	30.711
rs767179	A	G	0.052 3	0.192 80	0.009 49	3.56E−08	30.376
rs7702192	A	C	0.054 9	0.506 00	0.008 03	7.79E−12	46.822
rs77040243	T	C	−0.220 2	0.013 92	0.032 76	1.79E−11	45.192
rs7710070	T	G	−0.045 1	0.383 70	0.008 25	4.58E−08	29.887
rs773560	A	G	0.062 8	0.279 30	0.009 00	3.08E−12	48.640
rs8054578	A	G	0.054 9	0.753 50	0.009 84	2.36E−08	31.171
rs8089805	T	G	−0.064 6	0.101 40	0.011 59	2.51E−08	31.051
rs8102923	A	G	0.057 9	0.158 10	0.010 60	4.72E−08	29.828
rs931555	T	C	−0.056 2	0.307 20	0.008 34	1.64E−11	45.352
rs938726	A	C	0.054 6	0.810 10	0.009 76	2.19E−08	31.322
rs9403930	A	G	0.048 1	0.305 20	0.008 55	1.88E−08	31.617
rs947712	T	C	−0.057 0	0.344 90	0.008 45	1.48E−11	45.556
rs9521836	A	G	−0.055 6	0.251 50	0.009 70	9.70E−09	32.900
rs953199	A	C	0.068 5	0.239 60	0.009 50	5.27E−13	52.095
rs9950174	T	C	0.048 6	0.533 80	0.008 01	1.33E−09	36.779
甲状腺功能亢进−腔隙性卒中的IV							
rs179247	G	A	−0.373 3	0.578 50	0.047 20	2.47E−15	62.551
rs6679677	A	C	0.468 9	0.140 20	0.069 20	1.20E−11	45.914
rs72891915	A	G	0.684 5	0.039 31	0.120 40	1.31E−08	32.322
rs9275576	T	C	0.953 4	0.094 58	0.086 10	1.70E−28	122.615
rs942495	T	C	0.502 0	0.071 15	0.090 30	2.75E−08	30.905
腔隙性卒中−甲状腺功能减退的IV							
rs12445022	A	G	0.121 2	0.317 10	0.021 70	2.48E−08	31.195
rs2293576	A	G	−0.135 1	0.311 10	0.021 90	7.22E−10	38.056
rs72934535	C	T	−0.220 0	0.113 30	0.037 30	3.72E−09	34.788
腔隙性卒中−甲状腺功能亢进的Ⅳ							
rs12445022	A	G	0.121 2	0.317 10	0.021 70	2.48E−08	31.195
rs2293576	A	G	−0.135 1	0.311 10	0.021 90	7.22E−10	38.056
rs72934535	C	T	−0.220 0	0.113 30	0.037 30	3.72E−09	34.788

注：EA为效应等位基因，OA为非效应等位基因，EAF为效应等位基因频率，β为效应值大小，*SE*为BETA的标准误差，*F*为*F*统计量，SNP为单核苷酸多态性

2.2 双样本MR分析

如图1所示，IVW方法显示遗传预测的甲状腺功能减退与腔隙性卒中的风险增加显著相关（IVW：*OR*=1.118，95%CI=1.030~1.214）。作为补充，WM和MR Egger的结果显示了相同的因果估计方向，但未能达到统计学意义（WM：*OR*=1.057，95%CI=0.938~1.192；MR Egger：*OR*=1.018，95%CI=0.781~1.327）。没有证据表明甲状腺功能亢进会增加或降低腔隙性卒中的风险（IVW：*OR*=1.011，95%CI=0.958~1.067）。此外，统计功效分析显示本研究有大于80%的统计功效来检测出甲状腺功能减退与腔隙性卒中之间的因果关系，在甲状腺功能亢进与腔隙性卒中以及反向的腔隙性卒中与甲状腺功能障碍的MR分析统计功效未能达到80%（表2）。

2.3 敏感性分析

在IVW和MR Egger回归中使用Cochran's Q检验以检测异质性，使用MR Egger截距检测水平多效性。如表3所示，在所有分析中，均没有发现异质性的存在（*P*>0.05）。本研究绘制了每项MR分析的漏斗图以对研究异质性进行可视化（图2）。MR Egger截距检验未发现水平多效性（*P*>0.05）（表3，图3），MR-PRESSO全局检验没有发现任何异常值。所有SNP的F统计量都大于10，表明MR分析结果没有受到弱IV偏倚的影响（表1）。此外，留一分析的结果表明，MR分析结果并非由单个SNP驱动（图4）。一系列敏感性分析表明，本研究的MR结果是稳健的。此外，本研究还提供了作为IV的每个SNP对结局（甲状腺功能障碍/腔隙性卒中）风险的因果效应的森林图（图5）。

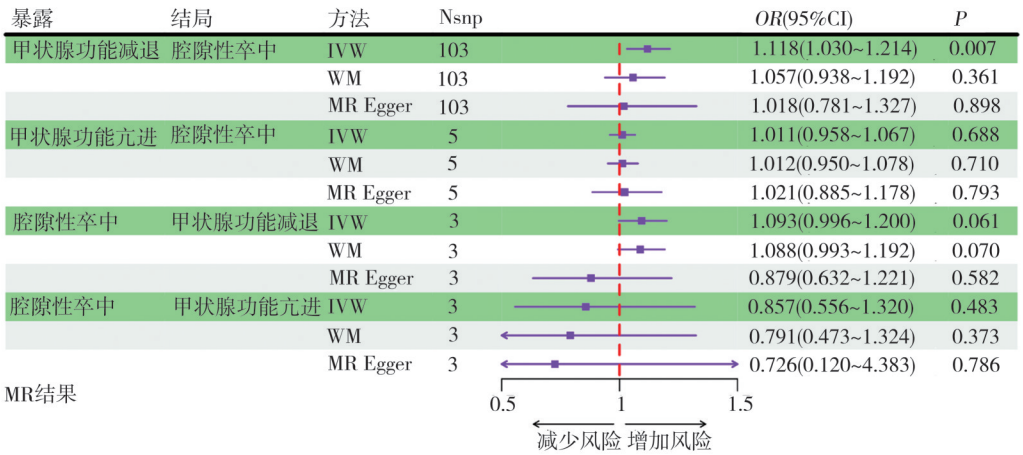


图1 MR分析的结果

表2 各项MR分析的统计功效

暴露	结局	病例数	样本量	α	K	OR(IVW)	R^2	统计功效
甲状腺功能减退	腔隙性卒中	51 194	494,577	0.05	0.103	1.118	0.131	1.00
甲状腺功能亢进	腔隙性卒中	962	172,938	0.05	0.027	1.011	0.345	0.05
腔隙性卒中	甲状腺功能减退	6 030	254,459	0.05	0.024	1.093	0.024	0.20
腔隙性卒中	甲状腺功能亢进	6 030	254,459	0.05	0.024	0.857	0.024	0.39

注：二元结果的功率计算在 http://cnsgenomics.com/shiny/mRnd/中进行；通过输入样本数量、α、K、R^2和OR来计算；α：I型错误率；K：结果研究中的病例比例；R^2：与暴露相关的IV解释的方差；OR：比值比

表3 异质性检验和多效性检验

暴露	结局	异质性检测				多效性检测	
		MR Egger		IVW		MR Egger	
		Q	P	Q	P	截距	P
甲状腺功能减退	腔隙性卒中	100.277	0.502	100.817	0.515	0.006	0.464
甲状腺功能亢进	腔隙性卒中	1.556	0.669	1.578	0.813	−0.006	0.893
腔隙性卒中	甲状腺功能减退	1.177	0.278	3.299	0.192	0.033	0.408
腔隙性卒中	甲状腺功能亢进	0.897	0.344	0.932	0.628	0.025	0.883

2.4 反向MR分析

在反向双样本MR分析中，腔隙性卒中作为暴露，甲状腺功能障碍作为结局，设置了与正向MR同样的SNP筛选条件，最后共纳入3个SNP作为反向MR分析的IV（表1）。F统计量均大于10。MR分析的结果不支持腔隙性卒中的遗传易感性与甲状腺功能障碍风险之间存在因果关系（腔隙性卒中-甲状腺功能减退：IVW，OR=1.093，95%CI=0.996~1.200；腔隙性卒中-甲状腺功能亢进：IVW，OR=0.857，95%CI=0.556~1.320）（图1）。敏感性分析没有检测到任何异质性以及水平多效性的存在（表3），留一法也没有发现任何异常SNP（图4）。

3 讨 论

本研究利用大型GWAS汇总数据，采用双样本、双向MR设计来研究遗传学预测的甲状腺功能障碍对腔隙性卒中的因果效应。经过一系列的筛选和分析，发现甲状腺功能减退与腔隙性卒中的风险增加有关（IVW：OR=1.118，95%CI=1.030~1.214）。

甲状腺功能减退与腔隙性卒中之间因果关系的确切机制尚不清楚。近年来已有一些研究发现甲状腺功能减退可能与血管危险因素有关。例如，Martin SS等[22]进行的1项关于动脉粥样硬化风险的前瞻性研究发现甲状腺功能减退症与更高的低密度脂蛋白胆固醇以及甘油三酯水平有关。此外，另外几项研究也发现甲状腺功能减退与更高的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平相关[23-27]。同样，Diez JJ等[28]进行了1项回顾性研究，研究结果发现患有甲状腺功能障碍的男女患者患糖尿病的风险均增加。而且，Maratou E等[29]研究发现甲状腺功能减退患者比正常对照者有更高的胰岛素抵抗指数，并认为甲状腺功能减退通过影响肝脏和肌肉组织对胰岛素的敏感性，从而导致胰岛素抵抗。本研究

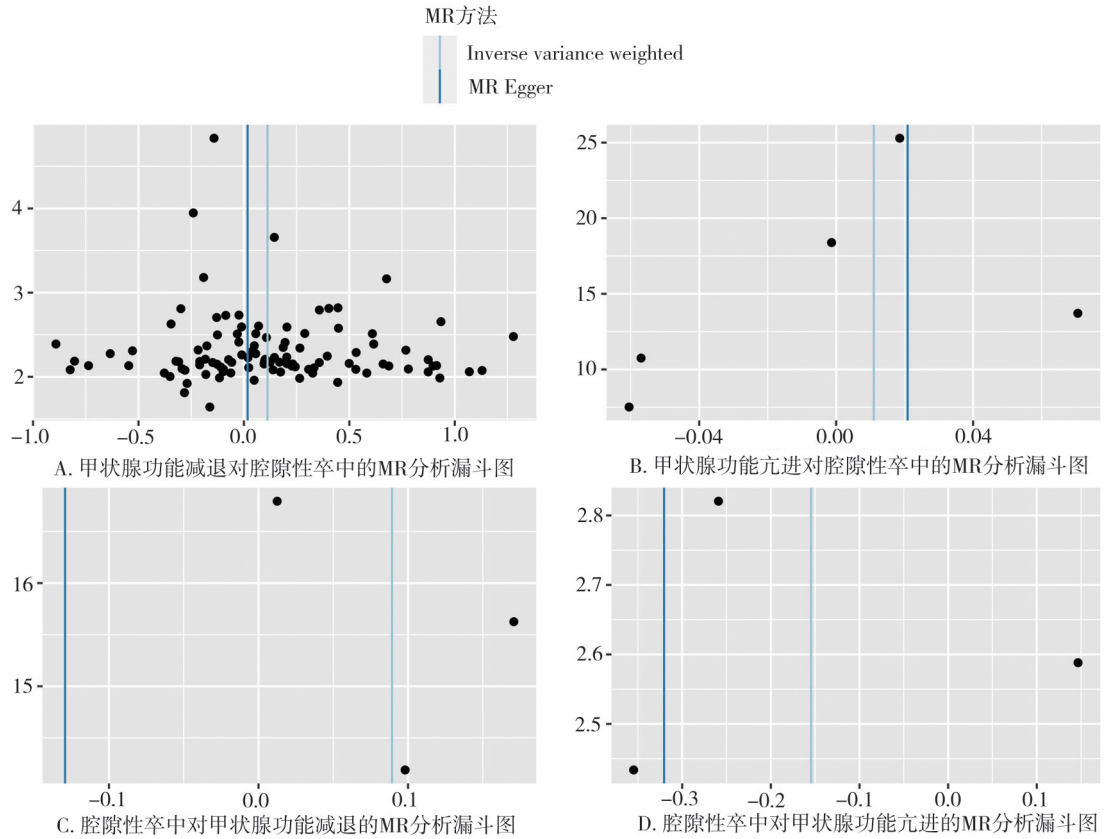


图2　两样本MR分析的异质性漏斗图

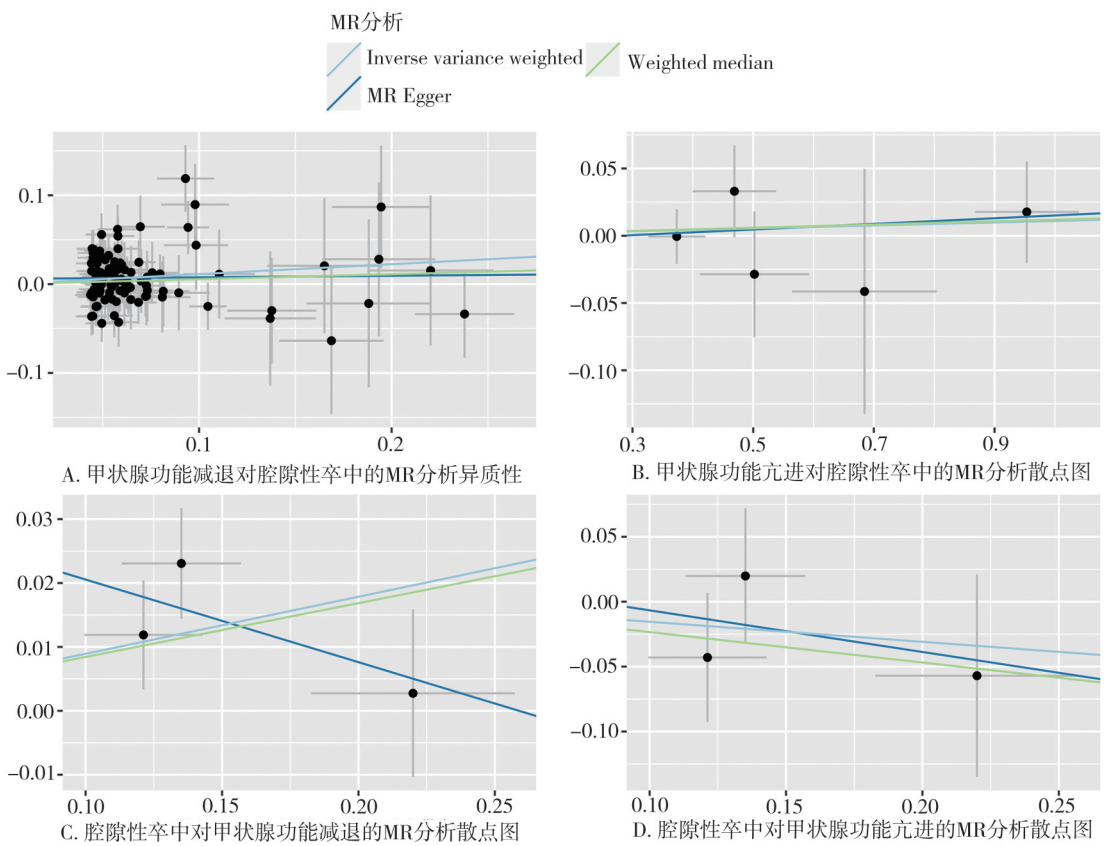
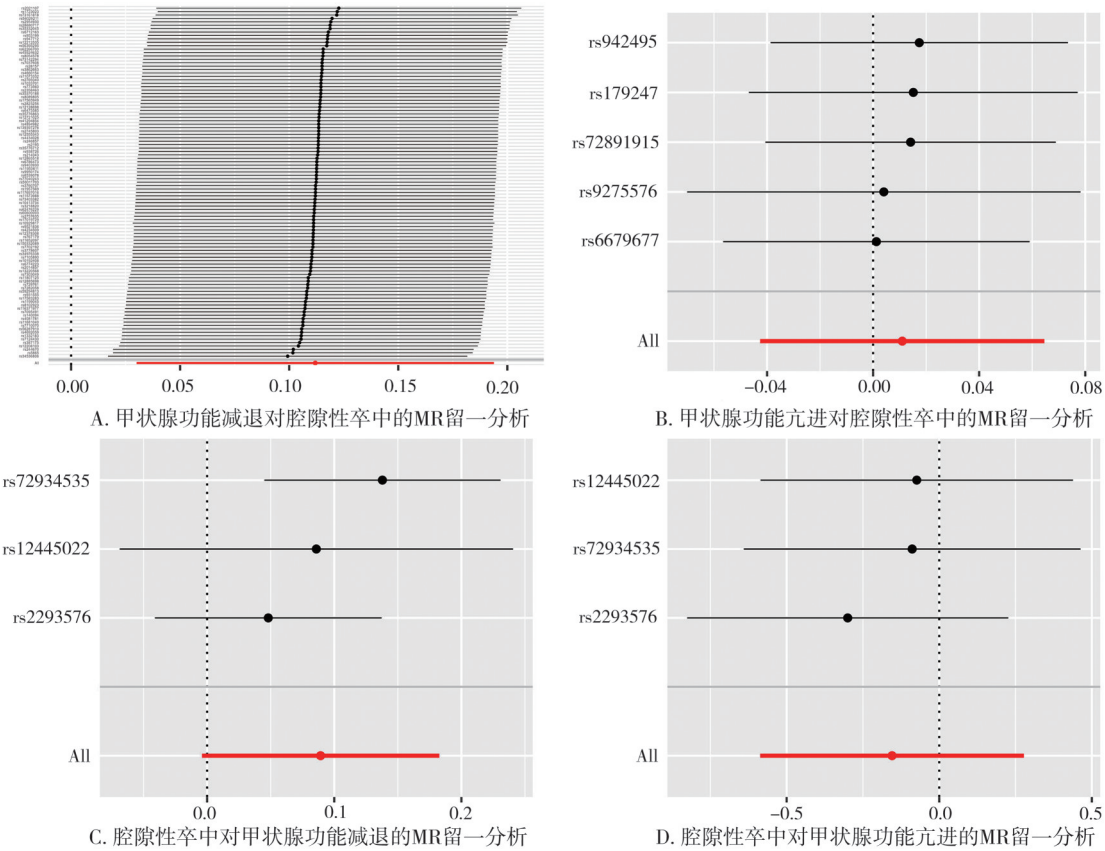


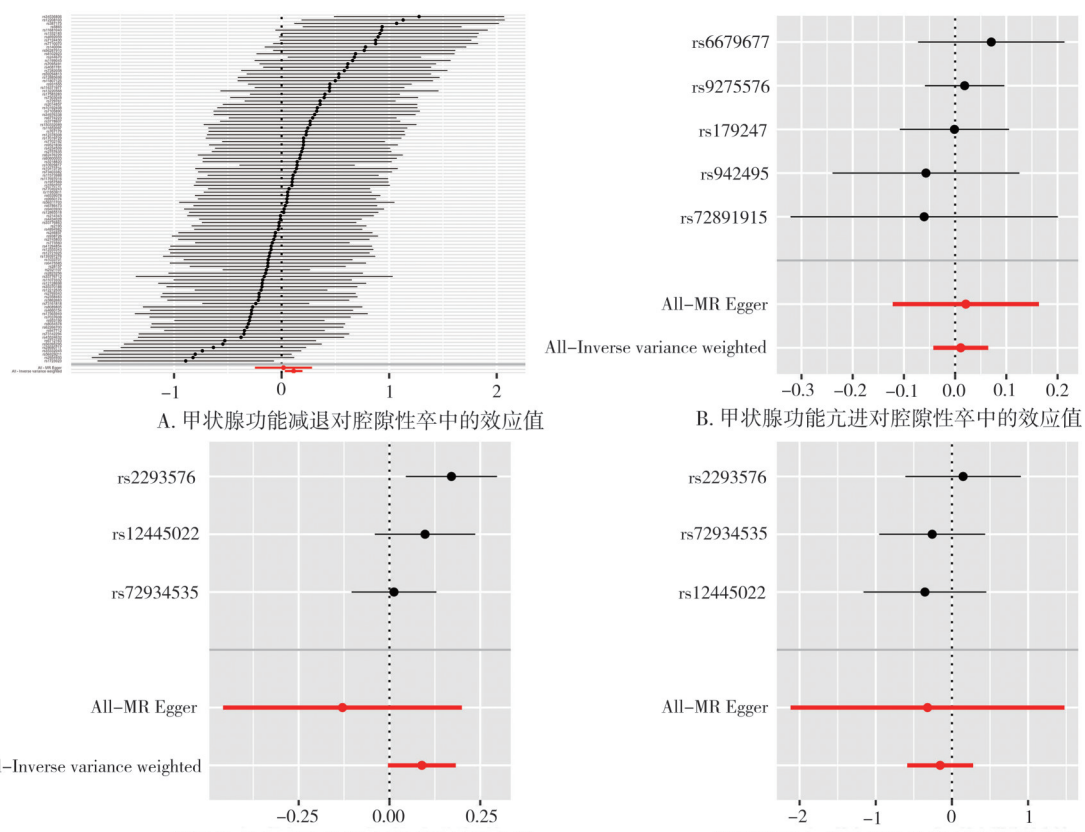
图3　两样本MR分析的散点图



A. 甲状腺功能减退对腔隙性卒中的MR留一分析　B. 甲状腺功能亢进对腔隙性卒中的MR留一分析

C. 腔隙性卒中对甲状腺功能减退的MR留一分析　D. 腔隙性卒中对甲状腺功能亢进的MR留一分析

图4　两样本MR分析的留一法敏感性分析



A. 甲状腺功能减退对腔隙性卒中的效应值　B. 甲状腺功能亢进对腔隙性卒中的效应值

C. 腔隙性卒中对甲状腺功能减退的效应值　D. 腔隙性卒中对甲状腺功能亢进的效应值

图5　作为IV的每个SNP对结局的因果效应

认为这种因果关系的潜在机制可能包括甲状腺功能减退通过影响患者血压、血糖以及血脂等血管危险因素而导致腔隙性卒中的发生。此外，甲状腺功能减退还会导致心率降低、心输出量减少，从而影响血液循环和灌注，这些改变使得颅内小动脉受到更大的压力和损伤，增加了腔隙性卒中发生的可能性。然而，除上述提及的间接影响之外，甲状腺功能减退可能对脑血管还有更为直接的影响。目前研究指出，甲状腺激素通过非基因组效应激活一氧化氮、肾上腺髓质素和腺苷等血管舒张因子的产生，降低外周血管阻力，增加血流量[30-31]。同时还有研究表明甲状腺激素通过下调血管紧张素Ⅱ受体1型和cAMP反应元件结合蛋白的表达，抑制血管平滑肌细胞对血管紧张素Ⅱ和血小板源性生长因子的反应，从而抑制血管平滑肌细胞增殖[32-33]。上述研究显示出甲状腺激素对血管内皮的保护作用，在一定程度上也支持了本研究结果。甲状腺功能减退的患者，由于长期缺乏甲状腺激素对血管内皮的保护作用，脑小血管抗动脉粥样硬化的能力下降，从而导致腔隙性卒中的风险增加。

综上所述，甲状腺功能减退导致腔隙性卒中发生的机制可能是多方面的。然而，尽管上述机制在生物学上是合理的，但仍需要更多精心设计的研究来探索和证实甲状腺功能减退对腔隙性卒中的因果效应机制。

另外，本研究没有发现甲状腺功能亢进对腔隙性卒中的风险有因果关联（IVW：*OR*=1.011，95%CI=0.958~1.067）。可能的解释是，甲状腺功能亢进对血管功能影响是复杂的。一方面，较高的甲状腺激素水平可能会升高血压以及胆固醇等血管危险因素的水平[34-35]。另一方面，较高的甲状腺素激素水平对血管内皮的保护作用可能更强[36]。这种双向效应使甲状腺功能亢进对脑小血管的作用并不明显，从而对腔隙性卒中发生的风险影响较小。由于相关研究较少，未来需要更多的研究来探索和证实甲状腺功能亢进与腔隙性卒中之间的关系。

最后，本研究的反向MR分析没有发现腔隙性卒中对甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的风险有影响。这一研究结果进一步肯定了由甲状腺功能减退到腔隙性卒中的因果关系。

本研究的结果具有重要的临床意义。甲状腺功能障碍筛查，尤其是对于中风高危人群可能是有必要的，这有助于识别出特定的易感人群，从而进行早期干预以降低腔隙性卒中的风险。此外，进一步研究是否能通过适当的激素替代疗法改善甲状腺功能减退症患者的甲状腺功能以降低腔隙性卒中的风险是有必要的。

本研究有几个优点。随机对照试验是公认的临床证据等级较高的一种临床研究方法，然而其成本高昂、随访困难，实际研究实施难度较大。①本研究采用的双样本MR研究设计可以减少混杂因素和反向因果关系的影响，从而达到模拟随机对照试验的效果。②本研究选取与暴露高度相关的SNP（F>10）作为IV，并且在多种敏感性分析方法中均没有发现异质性、多效性以及异常值，提高了研究结果的可靠性。

然而，这项研究也存在一些局限性。①尽管采用了MR设计，并且尽可能地排除了已知的混杂因素，但是研究结果仍可能受到未考虑到的潜在混杂因素的影响。②不同种族不同中风亚型的发病率不尽相同，为了避免人群分层的影响，仅使用欧洲血统的GWAS数据进行分析，因此该结果可能无法推广到其他人群[37-39]。③考虑到统计功效的不足，不能完全排除甲状腺功能亢进与腔隙性卒中以及腔隙性卒中与甲状腺功能障碍之间的因果关联，更明确的因果效应分析有赖于未来进行更大样本量的GWAS研究。④尽管在讨论中提出了一些可能的生物学机制来解释甲状腺功能减退与腔隙性卒中之间的关联，但并未深入探究这些机制，需要进一步的实验室研究和分子机制的探索来揭示甲状腺功能减退与腔隙性卒中之间的具体生物学联系。

总之，本研究表明甲状腺功能减退对腔隙性卒中的风险增加有因果关系，未发现甲状腺功能亢进对腔隙性卒中以及腔隙性卒中对甲状腺功能障碍的风险有因果关联。

参 考 文 献

[1] GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053):1459-1544.

[2] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(7):2064-2089.

[3] Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management[J]. Continuum, 2017, 23(1, Cerebrovascular Disease):15-39.

[4] Katan M, Luft A. Global burden of stroke[J]. Semin Neurol, 2018, 38(2):208-211.

[5] Jiang S, Wu SM, Zhang ST, et al. Advances in understanding the pathogenesis of lacunar stroke: from pathology and pathophysiology to

neuroimaging[J]. Cerebrovasc Dis，2021，50(5)：588-596.

[6] Egeto P，Fischer CE，Ismail Z，et al. Lacunar stroke，deep white matter disease and depression：a meta-analysis[J]. Int Psychogeriatr，2014，26(7)：1101-1109.

[7] Prokopiv MM，Fartushna OY. Clinical and imaging features of lacunar and non-lacunar subtypes of ischemic posterior circulation stroke [J]. Wiad Lek，2021，74(12)：3214-3220.

[8] Murolo M，Di Vincenzo O，Cicatiello AG，et al. Cardiovascular and Neuronal Consequences of Thyroid Hormones Alterations in the Ischemic Stroke [J]. Metabolites，2022，13(1)：22.

[9] Tsai MC，Hsieh CT，Hsu HY，et al. Association between thyroid cancer and cardiovascular disease risk：a nationwide observation study [J]. Sci Rep，2022，12(1)：18438.

[10] Burgess S，Small DS，Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. Stat Methods Med Res，2017，26(5)：2333-2355.

[11] Swanson SA，Tiemeier H，Ikram MA，et al. Nature as a trialist：deconstructing the analogy between Mendelian randomization and randomized trials[J]. Epidemiology，2017，28(5)：653-659.

[12] Emdin CA，Khera AV，Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA，2017，318(19)：1925.

[13] Mathieu S，Briend M，Abner E，et al. Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms[J]. Science，2022，25(9)：104992.

[14] Traylor M，Persyn E，Tomppo L，et al. Genetic basis of lacunar stroke：a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies[J]. Lancet Neurol，2021，20(5)：351-361.

[15] Wang YL，Han SR，Qin HQ，et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders：executive summary and 2019 update of the management of high-risk population[J]. Stroke Vasc Neurol，2020，5(3)：270-278.

[16] 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.

[17] Bowden J，Davey Smith G，Haycock PC，et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. Genet Epidemiol，2016，40(4)：304-314.

[18] Bowden J，Davey Smith G，Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments：effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol，2015，44(2)：512-525.

[19] Greco M FD，Minelli C，Sheehan NA，et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Stat Med，2015，34(21)：2926-2940.

[20] 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]. Nat Genet，2018，50(5)：693-698.

[21] Burgess S，Thompson SG，CHD Genetics Collaboration CRP. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol，2011，40(3)：755-764.

[22] Martin SS，Daya N，Lutsey PL，et al. Thyroid function，cardiovascular risk factors，and incident atherosclerotic cardiovascular disease：the atherosclerosis risk in communities（ARIC）study[J]. J Clin Endocrinol Metab，2017，102(9)：3306-3315.

[23] Abbas JM，Chakraborty J，Akanji AO，et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia[J]. Endocr J，2008，55(2)：381-389.

[24] Al-Tonsi AA，Abdel-Gayoum AA，Saad M. The secondary dyslipidemia and deranged serum phosphate concentration in thyroid disorders [J]. Exp Mol Pathol，2004，76(2)：182-187.

[25] Teixeira PDEF，Reuters VS，Ferreira MM，et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure[J]. Transl Res，2008，151(4)：224-231.

[26] Pearce EN，Wilson PW，Yang Q，et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab，2008，93(3)：888-894.

[27] Monzani F，Caraccio N，Kozàkowà M，et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism：a double-blind，placebo- controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab，2004，89(5)：2099-2106.

[28] Díez JJ，Iglesias P. Prevalence of diabetes in people with thyroid dysfunction[J]. Med Clin，2023，160(8)：333-340.

[29] Maratou E，Hadjidakis DJ，Kollias A，et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism[J]. Eur J Endocrinol，2009，160(5)：785-790.

[30] Hiroi Y，Kim HH，Ying H，et al. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2006，103(38)：14104-14109.

[31] Carrillo-Sepúlveda MA，Ceravolo GS，Fortes ZB，et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes[J]. Cardiovasc Res，2010，85(3)：560-570.

[32] Fukuyama K，Ichiki T，Takeda K，et al. Downregulation of vascular angiotensin Ⅱ type 1 receptor by thyroid hormone[J]. Hypertension，2003，41(3)：598-603.

[33] Kasahara T，Tsunekawa K，Seki K，et al. Regulation of iodothyronine deiodinase and roles of thyroid hormones in human coronary artery smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis，2006，186(1)：207-214.

[34] Ichiki T. Thyroid hormone and vascular remodeling[J]. J Atheroscler Thromb，2016，23(3)：266-275.

[35] Lee J，Ha J，Jo K，et al. High normal range of free thyroxine is associated with decreased triglycerides and with increased high-density lipoprotein cholesterol based on population representative data[J]. J Clin Med，2019，8(6)：758.

[36] Wang XY，Wu JP，Zhang HY，et al. Dihydroartemisinin ameliorates balloon injury-induced neointimal formation through suppressing autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. Biol Chem，2020，402(4)：451-460.

[37] Banerjee S，Biram R，Chataway J，et al. South Asian strokes：lessons from the St Mary's stroke database[J]. QJM，2010，103(1)：17-21.

[38] White H，Boden-Albala B，Wang CL，et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites，blacks，and Hispanics：the Northern Manhattan Study[J]. Circulation，2005，111(10)：1327-1331.

[39] Stewart JA，Dundas R，Howard RS，et al. Ethnic differences in incidence of stroke：prospective study with stroke register[J]. BMJ，1999，318(7189)：967-971.

（责任编辑：周一青）