生物信息学

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003565

甲状腺功能障碍与静脉血栓之间的关系：1项双样本双向孟德尔随机化研究

田　皓，赵　渝，张　伟，何林祥，蒋初犁
（重庆医科大学附属第一医院血管外科，重庆　400016）

【摘　要】**目的：**探究甲状腺功能障碍与静脉血栓栓塞症之间的因果关系，为甲状腺功能障碍与静脉血栓栓塞症发病风险提供遗传学证据支持。**方法：**采用全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）数据进行分析。本研究选择促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、甲状腺功能亢进（hyperthyroidism）和甲状腺功能减退（hypothyroidism）作为暴露因素。结局变量为静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE），包括深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism，PE）。逆方差加权法（inverse-variance weighted，IVW）是评估暴露与结局之间因果关系的主要方法，并辅以MR-Egger、加权中位数法（Weighted median）、简易法（Simple mode）进行分析，同时Cochrane's Q检验作为敏感性分析方法。**结果：**IVW显示甲亢与VTE（*OR*=1.074，95%CI=1.016~1.135，*P*=0.011）、PE（*OR*=1.054，95%CI=1.012~1.098，*P*=0.011）和DVT（*OR*=1.068，95%CI=1.014~1.126，*P*=0.013）存在正向的因果关系。**结论：**研究基于遗传数据认为甲状腺功能障碍与静脉血栓栓塞症存在因果关系，甲状腺功能亢进会增加静脉血栓发生的风险。

【关键词】甲状腺功能障碍；静脉血栓栓塞症；孟德尔随机化；全基因组关联研究
【中图分类号】R543.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-01-10

Association between thyroid dysfunction and venous thrombosis: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study

Tian Hao, Zhao Yu, Zhang Wei, He Linxiang, Jiang Chuli
(*Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【**Abstract**】***Objective***: To investigate the causal relationship between thyroid dysfunction and venous thrombosis, and to provide genetic evidence for the association between thyroid dysfunction and the risk of venous thrombosis. ***Methods***: The data of genome-wide association studies were used for analysis. In this study, thyroid stimulating hormone, free thyroxine, hyperthyroidism, and hypothyroidism were selected as exposure factors, and venous thromboembolism (VTE) was selected as the outcome variable, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The inverse-variance weighted (IVW) method was used for assessing the causal relationship between exposure factors and outcome variables, assisted by the MR-Egger, weighted median, and simple mode methods, and the Cochrane's Q test was used for sensitivity analysis. ***Results***: The IVW analysis showed that hyperthyroidism had a positive causal relationship with VTE (odds ratio [*OR*]=1.074, 95%CI=1.016 ~ 1.135, *P*=0.011), PE (*OR*=1.054, 95%CI=1.012 ~ 1.098, *P*=0.011), and DVT (*OR*=1.068, 95%CI=1.014 ~ 1.126, *P*=0.013). ***Conclusion***: Based on genetic data, this study shows that there is a causal relationship between thyroid dysfunction and VTE, and hyperthyroidism may increase the risk of VTE.

【**Key words**】thyroid dysfunction; venous thromboembolism; Mendelian Randomization; genome-wide association studies

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）包括深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism，PE），是心血管疾病死亡相关的第三大常见原因[1]。急性静脉血栓的年发病率为(1 ~ 2)/1 000，高收入国家是低收入国家的4倍[2-3]。

VTE的发病机制包括血液高凝状态、血管损伤和血流改变[4]。近年来，研究发现内分泌疾病与心血管事件的发生相关，而内分泌紊乱会导致凝血功能和纤溶系统异常，在激素水平异常的患者中观察

作者介绍：田　皓，Email：haotshy@qq.com，研究方向：血管与腹壁疝外科。
通信作者：蒋初犁，Email：jchul1992@gmail.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240819.0907.026（2024-08-19）

到凝血功能的异常[5-6]。1项对照研究发现甲状腺功能障碍与无诱因的VTE相关[7]。观察性研究发现甲状腺功能亢进患者的凝血因子（如凝血因子FVIII，FIX，FX）和血管性血友病因子（von willebrand factor，VWF）升高，从而导致VTE的风险升高[6,8]。同时，荟萃分析提示甲状腺功能亢进患者发生VTE的风险增加[9]。然而，与之相反的是，在1项回顾性研究中观察到甲状腺功能减退的患者，PE、DVT和VTE的风险增加[10]。尽管目前研究者们开展了大量工作，但主要还是以观察性研究为主，其结果容易受到残留混杂和反向因果关系的影响，从而阻碍了甲状腺功能障碍与静脉血栓栓塞症风险之间的因果推断。

孟德尔随机化（Mendelian Randomization，MR）是采用单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）作为工具变量（instrumental variables，IVs）来推断暴露因素与结局变量之间的因果关系，可以克服混杂因素和反向因果关系对因果推断的影响[11-12]。

鉴于甲状腺功能障碍对VTE影响的争议，本研究利用两样本双向MR方法分析全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）的数据，以探究甲状腺功能障碍与静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）、深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism，PE）之间的因果关系。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究采用MR研究方法，与甲状腺功能障碍相关的遗传变异被用作IVs，以检验与VTE、DVT和PE的因果关系。当SNP被当作IVs来探索暴露因素与结局之间的因果关系时，需满足以下3个假设：①IVs与暴露因素密切相关；②IVs必须独立于潜在的混杂因素；③IVs对结局的影响只能通过暴露因素来介导。

1.2 数据来源

促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、甲状腺功能亢进（hyperthyroidism）和甲状腺功能减退（hypothyroidism）作为暴露因素，均来源于已发表的GWAS。TSH的GWAS汇总统计数据可从IEU数据库（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）获得；FT4的GWAS汇总统计数据来自GWAS Catalog（https://www.ebi.ac.uk/gwas/studies/GCST90012662）；甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的数据均来自于英国生物银行（UK Biobank，UKB）（http://www.nealelab.is/uk-biobank）。VTE、DVT和PE的数据来自UKB（表1）。

1.3 IVs的选择

IVs的选择首先必须满足上述MR分析的3个基本假设。为了尽可能获得足够的IVs，本课题组选择相对保守的筛选方案，每个性状的IV显著性水平设定为1×10^{-5}。同时，为了避免分析中因连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）关系造成的偏差，SNP的LD必须满足条件$r^2<0.001$，距离为10 000 kb。最后，通过计算F值，以评估IV强度并避免弱仪器偏差，根据F统计值>10，来选取与暴露因素强相关的工具变量。

1.4 统计学方法

逆方差加权法（inverse-variance weighted，IVW）是评估暴露与结局之间因果关系的主要方法，并辅以MR-Egger、加权中位数法（weighted median）、简易法（simple mode）进行分析，同时Cochrane's Q检验作为敏感性分析方法[13-16]。MR-Egger考虑到截距的存在，用来评估多效性，其中分析的截距$P<0.05$表明存在水平多效性[13,17]。因为IVW仅在所有遗传变量都是有效的工具变量时给出一致的评估，因此本研究需要使用Weighted media将多个遗传变量的数据合并到单个因果评估中，即使50%的信息来自无效工具变量，该评估也是一致的[14]。Simple mode对多效性具有稳健性[18]。Cochrane's Q检验当$P<0.05$时被认为异质性较低，表明工作变量之间的估计值随机变化，缺乏水平多效性，但对IVW的结果影响不大[15]。所有结果以比值比（odds ratio，OR）和95%置信区间（confidence interval，CI）呈现，整个研究使用R软件（4.3.1版）中的"Two-sample-MR"软件包进行[19]。

表1 暴露与结局的GWAS数据信息

变量	数据来源	人群	性别	SNP（个）	总样本量（人数）	发表年份
TSH	IEU	欧洲	男女混合	10 534 735	3 301	2018
FT4	GWAS	欧洲	男女混合	26 240 610	26 231	2021
hyperthyroidism	UK Biobank	欧洲	男女混合	10 894 596	337 159	2017
hypothyroidism	UK Biobank	欧洲	男女混合	10 894 596	337 159	2017
VTE	UK Biobank	欧洲	男女混合	11 901 177	361 194	2018
DVT	UK Biobank	欧洲	男女混合	11 783 033	361 194	2018
PE	UK Biobank	欧洲	男女混合	10 721 750	361 194	2018

2 结 果

2.1 工具变量的选择

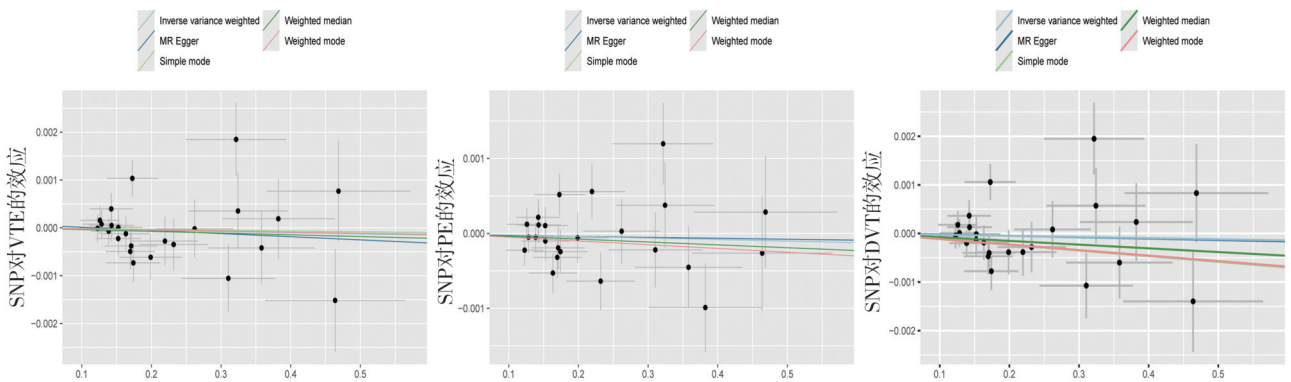
在排除连锁不平衡、F值筛选以及调整等位基因后，分别获得24个与TSH相关的SNP，19个与FT4相关的SNP，60个与甲亢相关的SNP，190个与甲减相关的SNP，这些SNP作为本次研究的工具变量。

2.2 甲状腺功能障碍对静脉血栓栓塞症的因果影响

基于IVW的结果，本研究没有发现TSH与VTE（*OR*=1.000，95%CI=0.999~1.001，*P*=0.509）、PE（*OR*=1.000，95%CI=0.999~1.001，*P*=0.512）和DVT（*OR*=1.000，95%CI=0.999~1.001，*P*=0.577）之间存在关系，散点图见图1；没有发现FT4与VTE（*OR*=0.998，95%CI=0.996~1.001，*P*=0.869）、PE（*OR*=1.000，95%CI=0.998~1.002，*P*=0.463）和DVT（*OR*=0.999，95%CI=0.996~1.002，*P*=0.396）之间存在关系，散点图见图2；发现甲亢与VTE（*OR*=1.074，95%CI=1.016~1.135，*P*=0.011）、PE（*OR*=1.054，95%CI=1.012~1.098，*P*=0.011）和DVT（*OR*=1.068，95%CI=1.014~1.126，*P*=0.013）存在正向的因果关系，散点图见图3；没有发现甲减与VTE（*OR*=1.010，95%CI=0.998~1.022，*P*=0.114）、PE（*OR*=1.002，95%CI=0.994~1.010，*P*=0.652）和DVT（*OR*=1.010，95%CI=0.998~1.022，*P*=0.093）之间存在关系，散点图见图4；MR分析可见表2。MR-Egger分析显示本研究结果不存在潜在的水平多效性；Cochrane's *Q*检验表明甲亢和PE之间（*Q*=82.238，*P*=0.024），甲减和VTE（*Q*=251.615，*P*=0.002）及甲减和DVT（*Q*=239.607，*P*=0.007）尽管存在异质性，但并不影响IVW的结果。敏感性分析结果见表3。

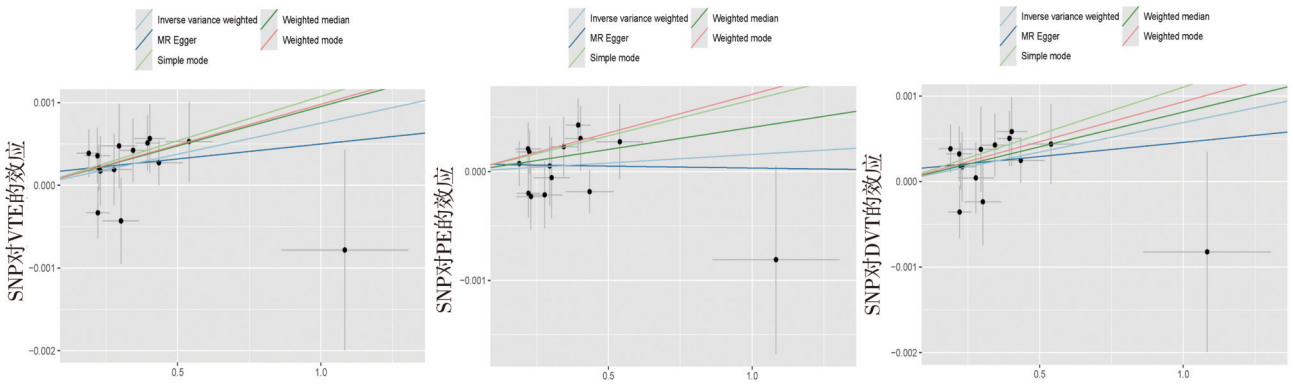
2.3 反向MR分析

同样，按照上述方法通过反向MR分析探索静脉血栓栓塞症对甲状腺功能障碍的影响。然而，并没有IVW的结果显示静脉血栓栓塞症对甲状腺功能障碍的风险增加有相关性（表4）。反向MR的敏感性分析结果见表5，MR-Egger分析结果表明不存在潜在的水平多效性，Cochrane's *Q*检验表明VTE与甲减之间（*Q*=67.364，*P*=0.034），DVT与甲减之间（*Q*=66.214，*P*=0.004）存在异质性，但对IVW的结果影响不大。



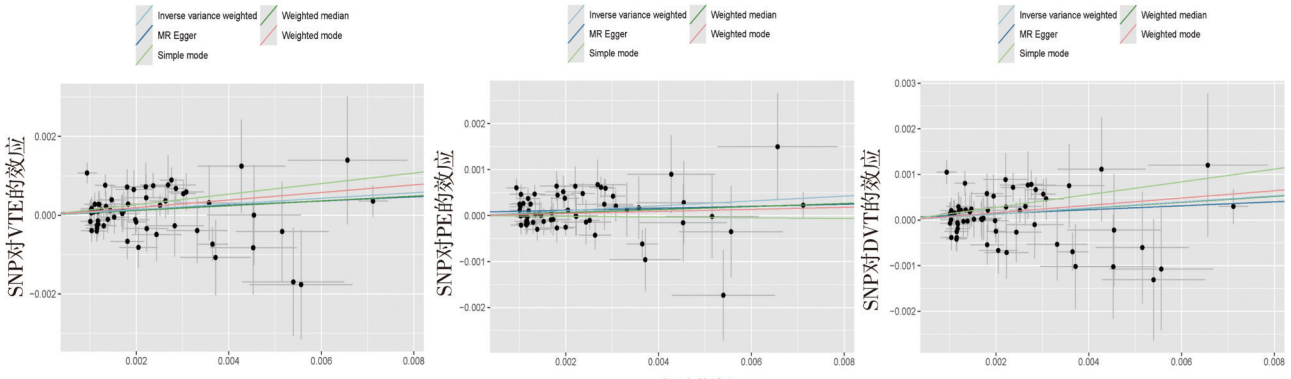
A. TSH对VTE的散点图　B. TSH对PE的散点图　C. TSH对DVT的散点图

图1 TSH对静脉血栓栓塞症的MR分析汇总散点图



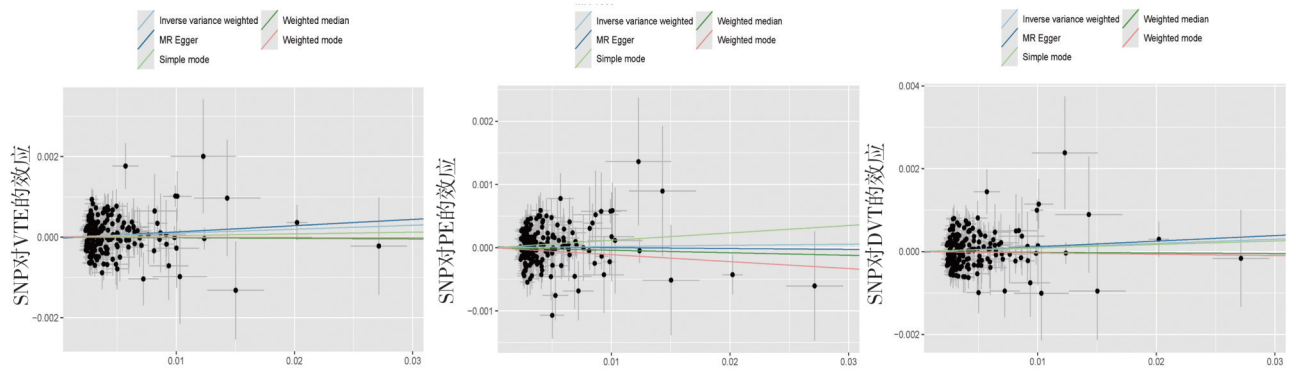
A. FT4对VTE的散点图　B. FT4对PE的散点图　C. FT4对DVT的散点图

图2 FT4对静脉血栓栓塞症的MR分析汇总散点图



A. 甲亢对VTE的散点图　　B. 甲亢对PE的散点图　　C. 甲亢对DVT的散点图

图3　甲亢对静脉血栓栓塞症的MR分析汇总散点图



A. 甲减对VTE的散点图　　B. 甲减对PE的散点图　　D. 甲减对DVT的散点图

图4　甲减对静脉血栓栓塞症的MR分析汇总散点图

表2　甲状腺功能障碍对静脉血栓栓塞症的MR分析

暴露	结果	MR方法	*β*	*SE*	*OR*（95%CI）	*P*
TSH	VTE	IVW	0.000	0.001	1.000（0.999~1.001）	0.509
		MR Egger	−0.001	0.001	0.999（0.996~1.002）	0.548
		Simple mode	0.000	0.001	1.000（0.997~1.002）	0.785
		Weighted median	−0.001	0.001	1.000（0.998~1.001）	0.432
		Weighted mode	0.000	0.001	1.000（0.998~1.002）	0.757
	PE	IVW	0.000	0.000	1.000（0.999~1.000）	0.512
		MR Egger	0.000	0.001	1.000（0.998~1.002）	0.843
		Simple mode	−0.001	0.001	0.999（0.998~1.001）	0.520
		Weighted median	0.000	0.000	1.000（0.999~1.001）	0.409
		Weighted mode	−0.001	0.001	0.999（0.998~1.001）	0.518
	DVT	IVW	0.000	0.001	1.000（0.999~1.001）	0.577
		MR Egger	0.000	0.002	1.000（0.997~1.003）	0.775
		Simple mode	−0.001	0.001	0.999（0.996~1.001）	0.308
		Weighted median	−0.001	0.001	0.999（0.998~1.001）	0.135
		Weighted mode	−0.001	0.001	0.999（0.996~1.001）	0.333
FT4	VTE	IVW	0.000	0.001	0.998（0.996~1.001）	0.869
		MR Egger	0.000	0.003	0.999（0.992~1.006）	0.915
		Simple mode	0.000	0.002	1.003（0.993~1.008）	0.964
		Weighted median	0.000	0.001	1.000（0.996~1.004）	0.874
		Weighted mode	0.000	0.002	1.001（0.995~1.007）	0.885
	PE	IVW	−0.002	0.001	1.000（0.998~1.002）	0.463
		MR Egger	−0.001	0.003	1.000（0.995~1.005）	0.953

续表

暴露	结果	MR 方法	β	*SE*	*OR*（95%CI）	*P*
		Simple mode	0.001	0.004	1.000（0.996~1.004）	0.279
		Weighted median	0.000	0.002	1.000（0.997~1.003）	0.186
		Weighted mode	0.001	0.003	1.000（0.996~1.005）	0.238
	DVT	IVW	−0.001	0.001	0.999（0.996~1.002）	0.396
		MR Egger	−0.001	0.003	0.999（0.993~1.006）	0.863
		Simple mode	0.001	0.003	1.001（0.995~1.008）	0.705
		Weighted median	0.001	0.002	1.001（0.997~1.005）	0.646
		Weighted mode	0.001	0.003	1.001（0.995~1.007）	0.706
甲亢	VTE	IVW	0.071	0.028	1.074（1.016~1.135）	0.011
		MR Egger	0.053	0.056	1.055（0.945~1.176）	0.345
		Simple mode	0.134	0.091	1.143（0.956~1.367）	0.147
		Weighted median	0.060	0.043	1.062（0.977~1.155）	0.158
		Weighted mode	0.096	0.052	1.101（0.995~1.218）	0.067
	PE	IVW	0.053	0.021	1.054（1.012~1.098）	0.011
		MR Egger	0.022	0.041	1.022（0.943~1.107）	0.599
		Simple mode	−0.008	0.088	0.992（0.835~1.178）	0.928
		Weighted median	0.033	0.034	1.033（0.967~1.104）	0.335
		Weighted mode	0.022	0.040	1.023（0.945~1.106）	0.579
	DVT	IVW	0.066	0.027	1.068（1.014~1.126）	0.013
		MR Egger	0.043	0.053	1.044（0.941~1.159）	0.420
		Simple mode	0.140	0.094	1.150（0.956~1.383）	0.145
		Weighted median	0.065	0.041	1.067（0.984~1.157）	0.117
		Weighted mode	0.080	0.052	1.084（0.978~1.200）	0.130
甲减	VTE	IVW	0.010	0.006	1.010（0.998~1.022）	0.114
		MR Egger	0.016	0.014	1.016（0.989~1.043）	0.249
		Simple mode	0.004	0.023	1.004（0.960~1.050）	0.860
		Weighted median	−0.001	0.010	0.999（0.980~1.018）	0.886
		Weighted mode	0.000	0.012	1.000（0.977~1.023）	0.974
	PE	IVW	0.002	0.004	1.002（0.994~1.010）	0.652
		MR Egger	−0.001	0.009	0.999（0.981~1.016）	0.874
		Simple mode	0.012	0.017	1.012（0.979~1.046）	0.487
		Weighted median	−0.004	0.007	0.996（0.983~1.009）	0.552
		Weighted mode	−0.011	0.008	0.989（0.973~1.006）	0.195
	DVT	IVW	0.010	0.006	1.010（0.998~1.022）	0.093
		MR Egger	0.013	0.013	1.014（0.988~1.039）	0.294
		Simple mode	0.009	0.023	1.009（0.964~1.056）	0.714
		Weighted median	−0.002	0.009	0.998（0.980~1.017）	0.859
		Weighted mode	−0.003	0.012	0.997（0.973~1.021）	0.793

表 3　甲状腺功能障碍对静脉血栓栓塞症的敏感性分析

暴露	结果	多效性		异质性	
		水平多效性（Egger 截距）	水平多效性（*P*）	异质性（*Q*）	异质性（*P*）
TSH	VTE	7.81E−05	0.781	28.834	0.186
	PE	−1.54E−05	0.937	27.141	0.250
	DVT	9.14E−06	0.975	32.252	0.095
FT4	VTE	−3.547E−05	0.860	14.560	0.692
	PE	−2.82E−05	0.852	18.867	0.400
	DVT	−3.526E−05	0.856	14.309	0.709
甲亢	VTE	4.21E−05	0.705	77.955	0.050
	PE	7.18E−05	0.378	82.238	0.024
	DVT	5.31E−05	0.616	75.718	0.070
甲减	VTE	−2.80E−05	0.630	251.615	0.002
	PE	1.58E−05	0.680	213.320	0.100
	DVT	−1.71E−05	0.754	239.607	0.007

表4 静脉血栓栓塞症对甲状腺功能的MR分析

暴露	结果	MR方法	β	*SE*	*OR*（95%CI）	*P*
VTE	TSH	IVW	−2.467	2.119	0.085（0.001~5.396）	0.244
		MR Egger	−0.920	3.326	0.398（0.001~269.971）	0.783
		Simple mode	0.997	6.920	2.711（0.000~2 105 779.840）	0.886
		Weighted median	1.538	2.944	4.655（0.015~1 492.123）	0.601
		Weighted mode	2.506	2.994	12.251（0.035~4 330.038）	0.407
	FT4	IVW	0.427	0.715	1.532（0.377~6.222）	0.551
		MR Egger	−0.354	1.080	0.702（0.085~5.826）	0.745
		Simple mode	1.477	1.925	4.381（0.101~190.633）	0.449
		Weighted median	−0.448	1.023	0.639（0.086~4.747）	0.662
		Weighted mode	−0.398	0.905	0.672（0.114~3.954）	0.663
	甲亢	IVW	0.001	0.018	1.001（0.967~1.036）	0.959
		MR Egger	−0.026	0.027	0.974（0.924~1.027）	0.331
		Simple mode	−0.019	0.049	0.981（0.891~1.081）	0.705
		Weighted median	0.014	0.023	0.986（0.942~1.032）	0.544
		Weighted mode	0.019	0.024	0.981（0.937~1.028）	0.430
	甲减	IVW	0.050	0.050	1.052（0.953~1.161）	0.318
		MR Egger	−0.072	0.075	0.931（0.804~1.078）	0.343
		Simple mode	0.041	0.123	1.042（0.818~1.327）	0.743
		Weighted median	0.000	0.063	1.000（0.884~1.131）	0.999
		Weighted mode	−0.059	0.061	0.943（0.836~1.063）	0.341
PE	TSH	IVW	2.938	3.461	18.878（0.021~16 657.929）	0.396
		MR Egger	−2.152	7.055	0.116（0.000~117 685.774）	0.762
		Simple mode	−7.333	11.551	0.001（0.000~4 445 008.437）	0.529
		Weighted median	6.313	5.367	551.494（0.015~20 436 502.349）	0.240
		Weighted mode	7.459	7.373	1 736.008（0.001~3 279 203 292.501）	0.317
	FT4	IVW	−0.022	1.421	0.978（0.060~15.848）	0.988
		MR Egger	−0.780	2.780	0.458（0.002~106.566）	0.781
		Simple mode	0.269	3.489	1.308（0.001~1 221.101）	0.939
		Weighted median	−1.455	2.003	0.233（0.005~11.840）	0.468
		Weighted mode	−0.937	2.496	0.392（0.003~52.221）	0.711
	甲亢	IVW	−0.019	0.035	0.981（0.917~1.050）	0.585
		MR Egger	−0.054	0.068	0.948（0.829~1.083）	0.434
		Simple mode	−0.096	0.084	0.908（0.770~1.072）	0.260
		Weighted median	−0.004	0.047	0.996（0.909~1.091）	0.928
		Weighted mode	−0.035	0.057	0.966（0.863~1.081）	0.549
	甲减	IVW	0.032	0.085	1.032（0.874~1.219）	0.710
		MR Egger	0.040	0.168	1.041（0.749~1.446）	0.814
		Simple mode	0.302	0.243	1.353（0.840~2.179）	0.221
		Weighted median	0.077	0.116	1.080（0.860~1.357）	0.506
		Weighted mode	0.116	0.173	1.123（0.801~1.574）	0.507
DVT	TSH	IVW	−2.132	2.129	0.119（0.002~7.686）	0.316
		MR Egger	0.945	3.386	2.573（0.003~1 963.078）	0.782
		Simple mode	−12.585	7.748	0.000（0.000~13.488）	0.112
		Weighted median	1.562	3.228	4.767（0.009~2 668.287）	0.629
		Weighted mode	2.526	2.922	12.499（0.041~3 840.070）	0.392
	FT4	IVW	0.315	0.776	1.370（0.299~6.271）	0.685
		MR Egger	−0.679	1.170	0.507（0.051~5.030）	0.567
		Simple mode	0.655	2.186	1.924（0.027~139.678）	0.767
		Weighted median	−0.525	1.093	0.591（0.069~5.041）	0.631
		Weighted mode	−0.600	0.977	0.549（0.081~3.723）	0.544
	甲亢	IVW	−0.004	0.020	0.996（0.958~1.035）	0.837
		MR Egger	−0.042	0.031	0.958（0.903~1.018）	0.174
		Simple mode	0.021	0.052	1.022（0.922~1.132）	0.685
		Weighted median	−0.014	0.026	0.986（0.936~1.038）	0.585
		Weighted mode	−0.017	0.026	0.983（0.935~1.034）	0.515
	甲减	IVW	0.068	0.057	1.070（0.956~1.197）	0.240
		MR Egger	−0.064	0.088	0.938（0.789~1.115）	0.470
		Simple mode	0.017	0.131	1.017（0.787~1.315）	0.897
		Weighted median	−0.006	0.072	0.994（0.863~1.145）	0.931
		Weighted mode	−0.041	0.063	0.960（0.848~1.087）	0.524

表5 静脉血栓栓塞症对甲状腺功能的敏感性分析

暴露	结果	多效性		异质性	
		水平多效性（Egger截距）	水平多效性（*P*）	异质性（*Q*）	异质性（*P*）
VTE	TSH	−5.44E−03	0.547	54.237	0.163
	FT4	3.64E−03	0.343	22.920	0.737
	甲亢	9.83E−05	0.190	50.047	0.246
	甲减	4.39E−04	0.038	67.364	0.034
PE	TSH	9.41E−03	0.412	42.750	0.482
	FT4	1.78E−03	0.754	19.521	0.724
	甲亢	6.81E−05	0.554	52.697	0.086
	甲减	−1.60E−05	0.955	52.413	0.090
DVT	TSH	−1.02E−02	0.251	42.481	0.407
	FT4	4.21E−03	0.267	21.377	0.768
	甲亢	1.29E−04	0.115	47.211	0.172
	甲减	4.43E−04	0.061	66.214	0.004

3 讨 论

基于GWAS数据，本研究应用双样本孟德尔随机化方法揭示了甲状腺功能异常与静脉血栓之间的因果关系，发现甲状腺功能亢进与DVT、VTE和PE存在正向的因果关系，但未发现甲状腺功能减退、TSH以及FT4与静脉血栓之间存在因果关系。然而，这与在Larsson SC等[20]之前的1项孟德尔随机化研究中观察到的结果并不一致，该研究并没有观察到甲状腺功能与VTE之间有统计学关联。本课题组推测出现这种差异的原因可能是选择的数据来源以及样本大小不同造成的。同时，在Han FS等[21]的研究中，发现甲状腺功能亢进与VTE之间存在关系（*OR*=1.124，95%CI=1.019~1.240，*P*=0.009），与本研究的结果是一致的。

甲状腺功能障碍与VTE的关系复杂，本课题组推测这可能与甲状腺功能影响凝血系统的紊乱[22]。有研究表明甲状腺毒症会使止血平衡向高凝状态和低纤维蛋白溶解状态转变，导致凝血因子Ⅷ和Ⅸ、纤维蛋白原、血管性血友病因子（von willebrand factor，VWF）和纤溶酶原激活剂-1的升高，并且这种现象在甲状腺功能亢进症也可以观察到[23]。VWF由血管内皮和血小板分泌，在血管损伤时能够促进血小板聚集和黏附于血管内皮。此外，VWF因子能够作为凝血因子Ⅷ的载体，保护其免受降解[24-25]。而凝血因子Ⅷ在止血中起着重要作用，已被证实是VTE的危险因素[26]。同时1项针对已发表的病例对照或干预队列研究的分析评估了甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退对体内凝血系统的影响，最后证实了甲状腺功能亢进会改变凝血-纤维蛋白溶解平衡，甲状腺功能亢进的患者血栓形成的风险增加[27]。1项回顾性研究发现静脉血栓的发展与甲状腺功能亢进存在显著的关系，并且研究指出支持甲状腺功能亢进是静脉血栓形成的额外风险因素[28]。而针对甲状腺激素的研究指出甲状腺激素对凝血-纤维蛋白溶解平衡的影响可能主要是由激素及其受体之间的相互作用介导，一些甲状腺激素或者甲状腺病理状态下能够引起纤维蛋白原调节的改变[29]。尽管甲状腺功能亢进对于下肢静脉血栓风险的增加研究较少，但本课题组发现不少研究已经发现严重的甲状腺功能亢进患者会并发急性静脉血栓的形成，特别是在大脑部位[30-31]。同时，也有研究显示甲状腺功能可能与门静脉血栓形成有关[32]。然而，在1项急性甲状腺功能亢进患者静脉血栓形成发病率的研究中指出二者的绝对风险较低[33]。综上所述，甲状腺功能障碍可能引起凝血系统的紊乱引起静脉血栓的发生。但需要注意的是，目前的研究大多在研究甲状腺功能障碍与脑部静脉血栓发生情况，但凝血系统是一个整体，这种血栓的发生是否是广泛的，而脑部血栓的风险增加可能是由于脑部特殊的解剖结构导致。值得一提的是，甲状腺功能的改变似乎并不只是影响静脉血栓的风险增加，有不少研究已经指出甲亢会导致动脉血栓的风险增加，这可能也与凝血系统的失衡相关[29]。此外，目前尚未有研究能够全面地纳入甲状腺功能、静脉血栓、动脉血栓和凝血系统，因此针对这一问题的大规模前瞻性研究本课题组认为是必要的。

本研究也存在几个值得考虑的局限性。首先，GWAS的数据主要来源于欧洲人群，这可能限制了本研究结果在不同人群中的适用性。其次，所有来源的数据没有详细的人口学特征和临床数据，限制了对于亚组人群分析的能力。同时，本研究中的数据集在数量上可能有局限性。最后，部分关于甲状腺相关的蛋白无法获取SNP的数据，对本课题组全面分析甲状腺功能和VTE的关系有局限。

综上所述，本研究发现甲状腺功能亢进与DVT、VTE和PE存在正向的因果关系。与以往观察性研究不同的是，从基因水平发现了甲状腺功能与VTE的关系。这提示在临床中，需要更多关注甲状腺功能障碍的患者，尤其是甲状腺功能亢进的患者，这些患者可能发生VTE的风险增加。

参 考 文 献

[1] Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism[J]. Circ Res, 2021, 128(12): 2017-2036.

[2] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(11): 2363-2371.

[3] Siegal DM, Eikelboom JW, Lee SF, et al. Variations in incidence of venous thromboembolism in low-, middle-, and high-income countries [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(2): 576-584.

[4] Roetker NS, Armasu SM, Pankow JS, et al. Taller height as a risk factor for venous thromboembolism: a Mendelian randomization meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(7): 1334-1343.

[5] van Zaane B, Stuijver DJF, Squizzato A, et al. Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(5): 489-495.

[6] Squizzato A, van Zaane B, Gerdes VE, et al. The influence of pituitary, adrenal, and parathyroid hormones on hemostasis and thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(1): 41-48.

[7] Naushad R, Selvaraj J, Sahoo J, et al. Thyroid dysfunction in patients with and without venous thromboembolism: a case control study [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2023, 39(4): 649-654.

[8] Elbers LPB, Moran C, Gerdes VE, et al. The Hypercoagulable state in Hyperthyroidism is mediated via the Thyroid Hormone β Receptor pathway[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(6): 755-762.

[9] Srisawat S, Sitasuwan T, Ungprasert P. Increased risk of venous thromboembolism among patients with hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Eur J Intern Med, 2019, 67: 65-69.

[10] Danescu LG, Badshah A, Danescu SC, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15(6): 676-680.

[11] Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(4): 330-345.

[12] Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators [J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(7): 1177-1184.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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: 693-698.

[16] Yang J, Ferreira T, Morris AP, et al. Conditional and joint multiple-SNP analysis of GWAS summary statistics identifies additional variants influencing complex traits[J]. Nat Genet, 2012, 44(4): 369-375.

[17] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.

[18] Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer[J]. Nat Genet, 2017, 49(12): 1767-1778.

[19] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7: e34408.

[20] Larsson SC, Allara E, Mason AM, et al. Thyroid function and dysfunction in relation to 16 cardiovascular diseases[J]. Circ Genom Precis Med, 2019, 12(3): e002468.

[21] Han FS, Zhang CY, Xuan M, et al. Effects of hyperthyroidism on venous thromboembolism: a Mendelian randomization study[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 2339678.

[22] Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(4): 634-645.

[23] Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(6): 1077-1088.

[24] Calabrò P, Gragnano F, Golia E, et al. Von willebrand factor and venous thromboembolism: pathogenic link and therapeutic implications [J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(3): 249-260.

[25] Randi AM, Smith KE, Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation[J]. Blood, 2018, 132(2): 132-140.

[26] Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, et al. Elevated factor Ⅷ levels and risk of venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2012, 157(6): 653-663.

[27] Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, et al. Clinical review: thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2415-2420.

[28] Alsaidan AA, Alruwiali F. Association between hyperthyroidism and thromboembolism: a retrospective observational study[J]. Ann Afr Med, 2023, 22(2): 183-188.

[29] Shih CH, Chen SL, Yen CC, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins[J]. Endocrinology, 2004, 145(6): 2804-2814.

[30] Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17(4): 387-392.

[31] Raho EM, Antonioni A, Cotta Ramusino N, et al. Cerebral venous thrombosis during thyrotoxicosis: case report and literature update[J]. J Pers Med, 2023, 13(11): 1557.

[32] Kato A, Matsuo Y, Miyagaki A, et al. Portal and mesenteric vein thrombosis associated with hyperthyroidism[J]. Am J Case Rep, 2021, 22: e929565.

[33] Kim DDW, Chunilal S, Young S, et al. A study of venous thrombosis incidence in patients with acute hyperthyroidism[J]. Intern Med J, 2013, 43(4): 361-365.

（责任编辑：周一青）