

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240074

• 短篇论著 •

系统性红斑狼疮与甲状腺功能减退症的关联：基于两样本孟德尔随机化方法

韩雨书, 郭超, 季倩菲, 邹俊杰*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院内分泌科, 上海 200003

[摘要] **目的** 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)方法探讨系统性红斑狼疮(SLE)和甲状腺功能减退症之间的关系。**方法** 在线获取 SLE 及甲状腺功能减退症的全基因组关联研究数据。筛选与 SLE 密切相关的独立单核苷酸多态性作为工具变量(IV), 用 R 4.3.1 软件 MR-PRESSO 包进行离群值检验并剔除离群值, 分别运用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger、加权众数法(WM)、加权中位数法(WME)和基于众数的简单估计(SM)进行 MR 分析, 以 OR 及 95%CI 评价 SLE 与甲状腺功能减退症之间是否存在关联。分别对 IVW 和 MR-Egger 结果进行 Cochran's Q 异质性检验, 用 Egger-截距法进行多效性检验, 用逐个剔除检验进行敏感性分析, 并计算 F 值以评估是否存在弱 IV 偏倚。**结果** MR 分析结果显示, 整体人群中 SLE 与甲状腺功能减退症具有正向的因果关系, IVW、MR-Egger、WM、WME 所得结果均有统计学意义, OR (95%CI) 分别为 1.004 (1.002~1.005)、1.004 (1.001~1.008)、1.004 (1.002~1.007)、1.004 (1.002~1.006)。IVW 和 MR-Egger 的异质性检验结果分别为 $P=0.086$ 和 $P=0.098$, 即不存在异质性; Egger-截距法检验结果为 $P=0.295$, 即不存在多效性; 敏感性分析显示 MR 结果稳定; 全部 F 值 >10 , 提示不存在弱 IV 偏倚。**结论** 与健康人群相比, SLE 患者罹患甲状腺功能减退症的风险明显升高。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 甲状腺功能减退症; 孟德尔随机化; 因果关系

[引用本文] 韩雨书, 郭超, 季倩菲, 等. 系统性红斑狼疮与甲状腺功能减退症的关联: 基于两样本孟德尔随机化方法[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(8): 1084-1089. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240074.

Association between systemic lupus erythematosus and hypothyroidism: a two-sample Mendelian randomization study

HAN Yushu, GUO Chao, JI Qianfei, ZOU Junjie*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and hypothyroidism using bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) method. **Methods** The Genome-Wide Association Study data of SLE and hypothyroidism were obtained online. Independent single nucleotide polymorphisms closely related to SLE were screened as instrumental variable (IV), and outlier values were tested and eliminated by MR-PRESSO tool of R 4.3.1 software. The inverse variance weighted (IVW), MR-Egger, weighted mode (WM), weighted median (WME) and simple mode (SM) were used for MR analysis, and the values of odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were used to evaluate whether there was an association between SLE and hypothyroidism. The Cochran's Q heterogeneity test was performed for the results of IVW and MR-Egger, the pleiotropy test was performed by Egger-intercept method, and the sensitivity analysis was performed by elimination test one by one. F value was calculated to evaluate whether there was a weak IV bias. **Results** MR analysis results showed that there was a positive causal relationship between SLE and hypothyroidism in the overall population, and the results calculated by IVW, MR-Egger, WM and WME were statistically significant, with OR (95%CI) being 1.004 (1.002-1.005), 1.004 (1.001-1.008), 1.004 (1.002-1.007), and 1.004 (1.002-1.006), respectively. The heterogeneity test results for IVW and MR-Egger were $P=0.086$ and $P=0.098$, respectively, indicating no heterogeneity; the Egger-intercept result was $P=0.295$, indicating no pleiotropy; sensitivity analysis showed MR results were stable; and all F values were greater than 10, indicating no weak IV bias. **Conclusion** Compared with healthy people, the risk of hypothyroidism in patients with SLE is significantly higher.

[Key words] systemic lupus erythematosus; hypothyroidism; Mendelian randomization; causal relation

[Citation] HAN Y, GUO C, JI Q, et al. Association between systemic lupus erythematosus and hypothyroidism: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(8): 1084-1089. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240074.

[收稿日期] 2024-01-26 [接受日期] 2024-10-30

[作者简介] 韩雨书, 博士生. E-mail: 2314706070@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: zjj1688@163.com

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种常见的自身免疫病, 其症状包括关节炎、发热、皮疹、浆膜炎、口腔溃疡、肾脏疾病及精神和神经系统症状等^[1]。SLE 多见于 15~44 岁育龄期女性, 患者死亡率是普通人群的 2~3 倍, 常见的死因包括感染与心血管疾病^[2]。研究发现, SLE 的危险因素包括内源性和外源性两大类。内源性危险因素主要来自基因, 若干个不同基因位点各自对 SLE 发病的影响很小, 但若数量足够多时形成叠加效应, 可能导致 SLE 发病。外源性因素有紫外线、药物、病毒 (如 EB 病毒) 感染等^[3]。

甲状腺功能减退症是甲状腺激素缺乏或作用减弱引起的全身性低代谢综合征。其临床定义为促甲状腺激素升高, 同时血清游离甲状腺素浓度低于正常参考值下限^[4]。甲状腺功能减退症的主要病因是碘缺乏和自身免疫病如桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT), 其他病因包括先天性、药物相关、医源性及浸润性疾病等^[5]。欧洲的一项 meta 分析显示, 甲状腺功能减退症估计发病率为每年每 10 万人 226 例^[6]。甲状腺功能减退症患病的主要因素是高摄碘或严重缺碘, 其发病取决于遗传、固有因素及环境因素。固有因素中性别是一个重要的决定因素, 女性发病的风险比男性高 10 倍, 而环境因素包括维生素 D、碘缺乏及酒精摄入等^[7]。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种使用遗传变异作为暴露的工具变量 (instrumental variable, IV) 来评估暴露对结果的因果影响的方法, 用于排除观察性研究中固有混杂因素的影响。两样本 MR 分析使用全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 的汇总统计数据, 而不是分析个体水平的数据。研究表明, 在风湿性关节炎患者中甲状腺功能减退症发病率高于健康人群^[8-9]。我们猜测, 同为自身免疫病的 SLE 患者中甲状腺功能减退症发病的概率也高于健康人群。为了进一步评估罹患 SLE 与甲状腺功能减退症之间的关系, 本研究采用两样本 MR 分析, 并对结果的敏感性和多效性进行验证。

1 资料和方法

1.1 数据来源 为了避免暴露和结果样本重叠造成的偏差, 从不同来源的数据库中获取暴露和

结果样本。SLE 的汇总统计数据集由欧洲生物信息学研究所建立, ID 为 ebi-a-GCST003156, 涉及 5 201 例欧洲 SLE 患者和 9 066 例健康对照, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的数量为 7 071 163。甲状腺功能减退症的汇总统计数据来自 ukb-a-77, 由 Neale 实验室发起, 作者为 Neale, 研究对象为欧洲 16 376 例甲状腺功能减退症患者和 320 783 例健康对照, SNP 的数量为 10 894 596。

1.2 分析方法 采用双向两样本 MR 分析方法, 分析时要遵循以下 3 个条件: (1) IV 与暴露有关; (2) IV 与混杂因素无关; (3) IV 仅通过暴露影响结局。主要通过以下操作来完成: 首先, 依照 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的过滤标准提取与暴露因素强烈相关的独立 SNP。为了排除连锁不平衡的影响, 使用 R 4.3.1 软件的 TwoSampleMR 包进行 clump 计算, 设置参数 $r^2 < 0.001$, kb=10 000。然后, 在 PhenoScanner 数据库 (www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk) 中搜索这些 SNP, 并删除与混杂因素和结果相关的 SNP。混杂因素主要是指除暴露因素以外可能导致结果的潜在风险因素。SLE 的常见危险因素包括但不限于吸烟、饮酒、肥胖和维生素 D 缺乏^[10]。甲状腺功能减退症的常见危险因素包括女性、碘缺乏、碘过量、从碘缺乏到充足的过渡、其他自身免疫病、缺硒、药物 (胺碘酮、锂、干扰素- γ) 等^[5]。最后, 在协调暴露和结果效应、去除 F 值 < 10 或不协调的 SNP (包括包含不兼容的等位基因或中间等位基因频率回文) 后, 获得有效 IV。

1.3 统计学处理 在获得有效 IV 后, 采用 MR-Egger、加权中位数法 (weighted median, WME)、逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、基于众数的简单估计 (simple mode, SM)、加权众数法 (weighted mode, WM) 5 种方法对有效 IV 进行 MR 评价。主要采用 IVW 进行 MR 分析, 用 MR-Egger、WM、SM 和 WME 这 4 种方法作为参考。IVW 主要用于探究暴露与结局的因果关系, 回归分析时无需截距项, 而用结局方差的倒数作为权重进行拟合; 如果 SNP 均为有效 IV, 该方法的估计值相对更加准确。MR-Egger 方法的不同在于回归分析时考虑截距项的存在, 该方法的截距用于评估 SNP 的多效性; 当该截距项近似于 0 时, 该方法的回归分析结果近似于 IVW 法, 反之则表示 IV 中

可能存在水平多效性。检验水准 (α) 为 0.05。采用 Cochran's Q 检验对 MR-Egger 与 IVW 结果进行异质性检验, Q 值越大则 P 值越小, $P < 0.05$ 表示有异质性; 多效性检验则根据 MR-Egger 法的截距和 P 值判断, $P < 0.05$ 表示有多效性。采用逐个剔除法进行敏感性检验, 计算剩余 SNP 的合并效应并观察各 SNP 对结果的影响, 进而评估 MR 分析结果的有效性和稳定性^[11]。离群值的检验及剔除使用 R 4.3.1 软件 MR-PRESSO 包。本研究分析结果使用 R 4.3.1 软件 TwoSampleMR 包得出。本研究所有 GWAS 数据集均已公开发表, 并已获得相应的伦理审查批准。

2 结果

2.1 筛选后的 IV 从 SLE GWAS 中提取 45 个 SNP 效应, 在协调暴露与结局的 IV 方向一致时, rs28361029 因包含不兼容的等位基因而被剔除,

rs2736332、rs28834423 因具有中间等位基因频率回文而被剔除。经过混杂因素的排除及 Steiger 过滤后, 最终使用 17 个 SNP 进行两样本 MR 分析。所有 SNP 的 F 值 > 10 , 消除了弱 IV 的影响。

2.2 两样本 MR 分析结果 IVW 所得结果具有统计学意义 ($OR = 1.004$, 95%CI 1.002~1.005, $P < 0.01$), 说明整体人群中 SLE 与甲状腺功能减退症具有正向的因果关系。其他 4 种分析方法中, MR-Egger ($OR = 1.004$, 95%CI 1.001~1.008, $P = 0.025$)、WME ($OR = 1.004$, 95%CI 1.002~1.006, $P < 0.001$) 和 WM ($OR = 1.004$, 95%CI 1.002~1.007, $P = 0.006$) 所得结果也具有统计学意义, 而 SM 所得结果 ($OR = 1.001$, 95%CI 0.998~1.005) 无统计学意义。见图 1、2。MR-Egger、WM 和 WME 与 IVW 所得 OR 及 95%CI 趋于一致, 4 种方法得到的因果效应方向一致, 均显示 SLE 患者甲状腺功能减退症的发病风险升高。

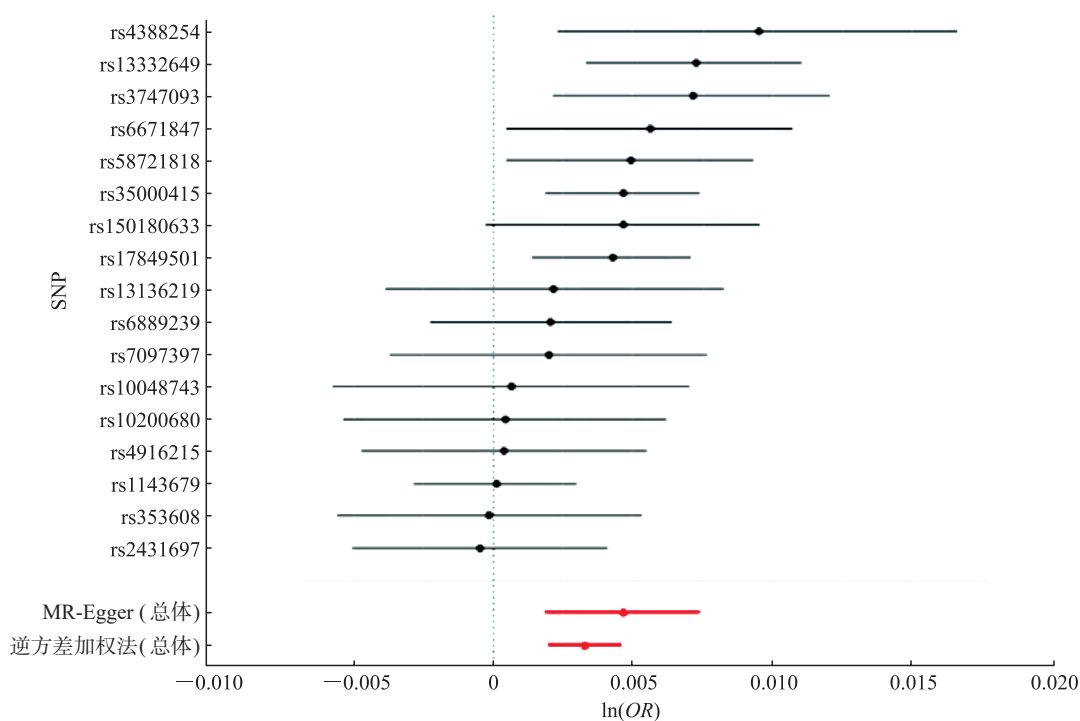


图1 SLE 与甲状腺功能减退症两样本 MR 估计值的森林图

SLE: 系统性红斑狼疮; MR: 孟德尔随机化; SNP: 单核苷酸多态性; OR: 比值比。

2.3 异质性检验 Cochran's Q 检验显示, IVW 方法 $P = 0.086$, MR-Egger 方法 $P = 0.098$, 因此不具有异质性。

2.4 敏感性分析 经逐个剔除检验, 依次剔除单个 SNP, 将其余 16 个 SNP 进行分析。结果与纳入

全部 SNP 的 IVW 分析结果相近, 且都在无效线右侧 (图 3), 说明本次 MR 分析结果稳健可靠。漏斗图显示使用单一 SNP 作为 IV 时, 代表因果关系效应的点大致呈对称分布, 表示受潜在偏倚影响的可能性小 (图 4)。

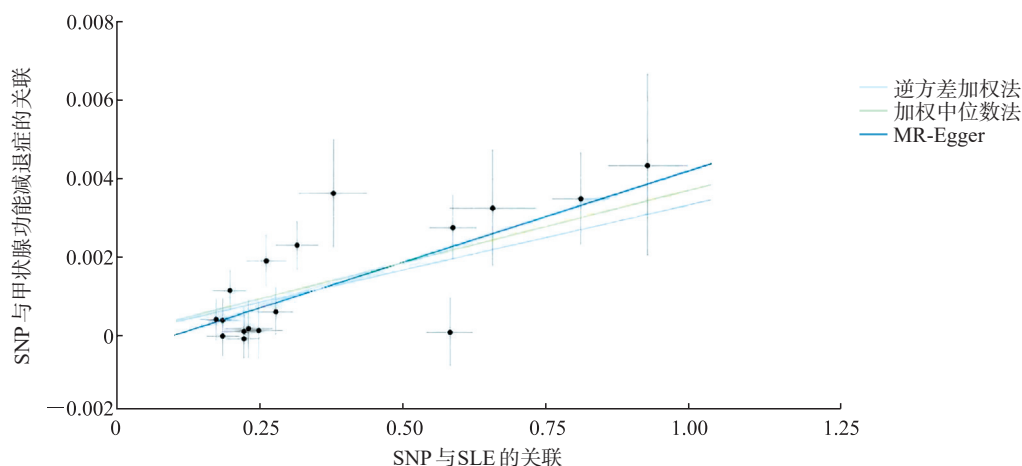


图 2 SLE 与甲状腺功能减退症两样本 MR 结果的散点图

SLE: 系统性红斑狼疮; MR: 孟德尔随机化; SNP: 单核苷酸多态性.

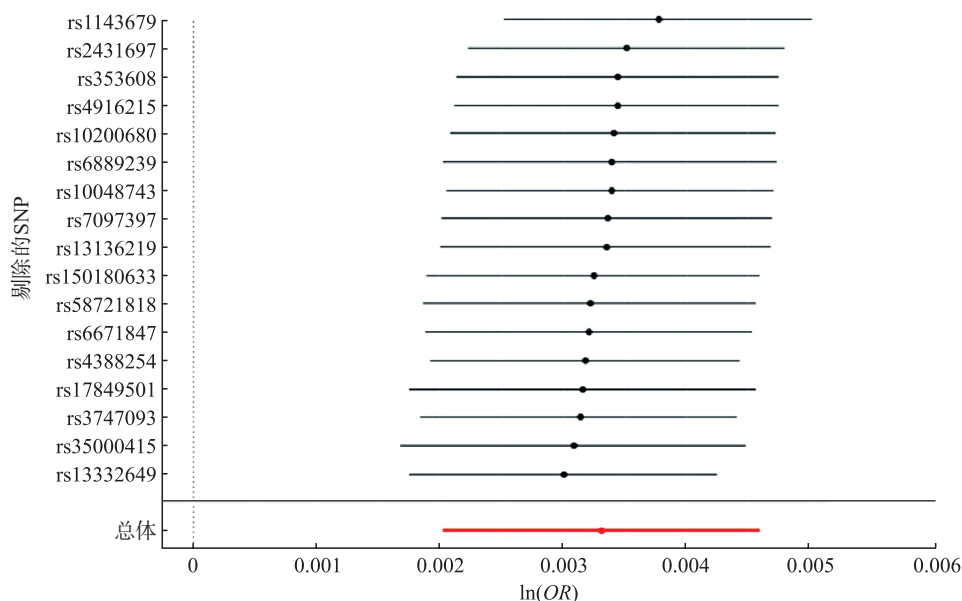


图 3 两样本 MR 结果的逐个剔除检验敏感性分析

MR: 孟德尔随机化; SNP: 单核苷酸多态性; OR: 比值比.

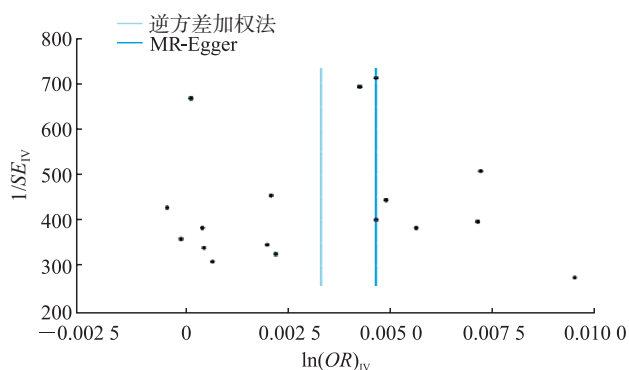


图 4 SLE 与甲状腺功能减退症两样本 MR 结果的漏斗图

SLE: 系统性红斑狼疮; MR: 孟德尔随机化; SE: 标准误; IV: 工具变量.

2.5 多效性分析 MR-Egger 截距法与 MR-PRESSO

分析结果均显示不具有多效性 ($P=0.295$ 和 $P=0.089$), 即受潜在混杂偏倚影响的可能性较小。

3 讨论

SLE 患者细胞凋亡异常增加、晚期凋亡碎片清除缺陷, 导致自身抗原暴露机会增多, 先天性和适应性免疫细胞对自身抗原反应异常, 产生了多种自身抗体并形成自身免疫复合物沉积于组织中, 从而导致补体途径激活、中性粒细胞和单核细胞聚集以及自身反应性淋巴细胞增殖, 最终造成全身多器官损伤。参与 SLE 致病的先天性免疫细胞主要为树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和中性粒细胞。

作为一种自身免疫病, SLE 的病程较长, 常常

合并其他自身免疫病,如白塞病、类天疱疮等。2019年一项针对欧洲708例SLE患者的回顾性研究表明,SLE患者伴有67种内分泌疾病,其中最常见的是甲状腺功能减退症(5.5%)^[12]。一项纳入了10篇文献的meta分析表明,SLE与(亚临床)甲状腺功能减退症的风险增加显著相关,但对(亚临床)甲状腺功能亢进症的影响很小^[13]。引起甲状腺功能减退症的最常见原因为HT,该病是一种自身免疫性甲状腺疾病,其特征是甲状腺体积增大、淋巴细胞浸润实质、存在甲状腺抗原特异性抗体^[14]。HT病程较长,症状不明显,出现临床症状被发现时多已发展为甲状腺功能减退症。

一项临床分析结果显示,SLE合并HT患者的抗SSB抗体阳性率明显升高^[15]。抗SSB抗体是另一种自身免疫病——干燥综合征的特异性抗体,干燥综合征和HT具有相似的病理特征,这2种疾病都可基于共同的人类白细胞抗原DR3遗传易感基因而发生^[16]。因此,SLE患者很有可能伴发HT进而发生甲状腺功能减退症。目前认为,HT的发病机制主要与遗传、免疫及环境因素有关,其中具有遗传易感性的个体在环境因素的作用下产生CD4⁺T细胞。这种细胞能够刺激自身反应性B细胞活化并募集至甲状腺,从而产生甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶自身抗体等针对甲状腺抗原的自身抗体。除了活化的CD4⁺T细胞募集CD8⁺细胞毒性T细胞直接杀伤甲状腺细胞之外,甲状腺球蛋白抗体等自身抗体也可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用或补体依赖的细胞毒作用损伤甲状腺细胞,使HT患者出现甲状腺功能减退^[17]。在HT患者血清中发现辅助T细胞2产生的细胞因子之一IL-6水平明显升高,提示IL-6可能与HT发病相关^[18]。IL-6通过促进细胞分化和活化以及参与炎症反应促进SLE发展,其水平不但在类风湿关节炎、SLE等自身免疫病中升高,也在Graves病、亚急性甲状腺炎等自身免疫性甲状腺疾病中升高^[18]。因此,IL-6水平增高很可能是SLE患者罹患HT风险增加的机制之一。由于相关的研究尚少,这一推测需要后续实验进行验证。

文献报道,在SLE患者中甲状腺抗体,尤其是甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体的阳性率高于普通人群^[19]。还有研究指出,蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22基因R620W多态性可能是

自身免疫性甲状腺疾病和SLE并发自身免疫病的危险因素^[20]。SLE患者并发自身免疫性甲状腺疾病可能与抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、白蛋白、血小板计数、血清肌酐和抗双链DNA抗体阳性相关^[20]。

本研究采用两样本MR分析方法,从遗传学角度探讨了SLE与甲状腺功能减退症之间的因果关系。相较于以往的观察性研究,本研究的方法更加严谨,有效排除混杂因素的干扰,而且本研究基于大规模GWAS数据,避免了伦理道德方面的问题。此外,本研究的MR结果接受了异质性与多效性检验,具有较高的可靠性。结果表明,SLE能够影响甲状腺功能减退症的发病风险并使其升高,从遗传学角度证明了两者之间的潜在关系。本研究结果提示医护人员应积极筛查SLE患者是否患有甲状腺疾病,以及时预防和治疗伴发的甲状腺功能减退症。

本研究存在一定不足。首先,2个疾病样本均来源于欧洲人种,结论具有一定的区域局限性。若想得出广泛适于其他地区的结论,需构建更多的GWAS数据库进一步研究。其次,SLE的数据样本略小,需扩大样本量方能得出更加准确的结论。此外,为进一步探究SLE与甲状腺功能减退症的因果关系,本研究尝试了反向MR分析,但因剔除*F*值<10的弱IV后仅剩余2个SNP而不得不中止。以甲状腺功能减退症为暴露因素、SLE为结局的两样本MR分析,得出两者间存在着因果关系的结论^[21]。因此,在临床上需要监测SLE患者的甲状腺功能,同时关注甲状腺功能减退症患者SLE的预防和治疗,包括控制其危险因素及制定针对性治疗方案等。

综上所述,本研究表明SLE可能是甲状腺功能减退症的危险因素,在临床中应注意对SLE患者的管理,加强筛查,及时防治以甲状腺功能减退症为主的并发症。

[参考文献]

- [1] FONT J, CERVERA R, RAMOS-CASALS M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2004, 33(4): 217-230. DOI: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.
- [2] BARBER M R W, DRENKARD C, FALASINNU T, et al. Global epidemiology of systemic lupus

- erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(9): 515-532. DOI: 10.1038/s41584-021-00668-1.
- [3] KAUL A, GORDON C, CROW M K, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
- [4] HEGEDÜS L, BIANCO A C, JONKLAAS J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(4): 230-242. DOI: 10.1038/s41574-021-00625-8.
- [5] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301-316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.
- [6] GARMENDIA MADARIAGA A, SANTOS PALACIOS S, GUILLÉN-GRIMA F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 923-931. DOI: 10.1210/jc.2013-2409.
- [7] CHAKER L, RAZVI S, BENSENOR I M, et al. Hypothyroidism[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 30. DOI: 10.1038/s41572-022-00357-7.
- [8] HUANG C M, SUNG F C, CHEN H J, et al. Hypothyroidism risk associated with rheumatoid arthritis: a population-based retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(1): e28487. DOI: 10.1097/MD.00000000000028487.
- [9] DUAN L, CHEN D, SHI Y, et al. Rheumatoid arthritis and hypothyroidism: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1146261. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1146261.
- [10] GERGIANAKI I, BORTOLUZZI A, BERTSIAS G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(2): 188-205. DOI: 10.1016/j.berh.2018.09.004.
- [11] 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. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- [12] MUÑOZ C, ISENBERG D A. Review of major endocrine abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(5): 791-796.
- [13] LUO W, MAO P, ZHANG L, et al. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis[J]. *Lupus*, 2018, 27(13): 2120-2128. DOI: 10.1177/0961203318805849.
- [14] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10): 102649. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
- [15] 易露露, 付萍. 系统性红斑狼疮合并桥本氏甲状腺炎的临床分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(9): 1112-1115, 1121. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.09.017.
- [16] 孔迪, 邓丹琪. 系统性红斑狼疮与甲状腺疾病[J]. *临床皮肤科杂志*, 2023, 52(10): 638-640. DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2023.10.018.
- [17] 高莹, 刘明明, 修瑞娟. 桥本甲状腺炎的免疫学发病机制进展[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(6): 392-396. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087.2013.06.005.
- [18] SIEMIŃSKA L, WOJCIECHOWSKA C, KOS-KUDŁA B, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(1): 112-116.
- [19] CHAN A T, AL-SAFFAR Z, BUCKNALL R C. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(3): 353-354. DOI: 10.1093/rheumatology/40.3.353.
- [20] WU H, CANTOR R M, GRAHAM D S C, et al. Association analysis of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in systemic lupus erythematosus families: increased T allele frequency in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune thyroid disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8): 2396-2402. DOI: 10.1002/art.21223.
- [21] QIN Q, ZHAO L, REN A, et al. Systemic lupus erythematosus is causally associated with hypothyroidism, but not hyperthyroidism: a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125415. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1125415.

[本文编辑] 尹 茶