

自身免疫性肝病与糖尿病之间的因果关系： 一项双向双样本孟德尔随机化研究



林梦璐^{1,2}, 程洁^{1,2}, 胡凡^{1,2}, 奉佳辉^{1,2}, 陈肖佳^{1,2}, 唐努尔·买买提艾山^{1,2},
程燕^{1,2}, 林军^{1,2}

1. 武汉大学中南医院消化内科 (武汉 430071)
2. 湖北省肠病医学临床研究中心/肠病湖北省重点实验室 (武汉 430071)

【摘要】目的 利用 GWAS 数据进行双向双样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析, 探究自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, AILD) 与糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的因果关联性。方法 从 IEU 数据库下载 AILD 和 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的 GWAS 数据, 从 DIAGRAM 联合会下载 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的 GWAS 数据, 提取合格的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。采用 MR-Egger 回归、加权中位数 (weighted median estimator, WME) 和逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 方法进行 MR 分析。通过异质性检验、多效性分析、留一法分析和 MR-PRESSO 分析验证结果的稳健性。结果 IVW 分析结果显示, 原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 与 T1DM 呈正相关关系 (OR=1.244, 95%CI: 1.137~1.361, $P < 0.001$)。反向 MR 分析结果显示, T1DM 显著增加自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) (OR=1.111, 95%CI: 1.053~1.173, $P < 0.001$)、PBC (OR=1.218, 95%CI: 1.133~1.310, $P < 0.001$)、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) (OR=1.375, 95%CI: 1.187~1.592, $P < 0.001$) 的发病风险。未观察到 AILD 与 T2DM 间存在显著的因果关系。异质性检验提示 SNP 之间存在异质性, 故采用随机效应 IVW 模型进行 MR 分析。多效性分析未提示存在水平多效性。留一法分析表明, 去除每个 SNP 后, 因果关系保持一致。通过 MR-PRESSO 分析发现离群值, 去掉离群值重新进行 MR 分析, 其结果变化不大, 进一步证实了结果的可靠性。结论 PBC 与 T1DM 间存在双向因果关系, T1DM 患者发生 AIH、PSC 的风险增加, 未观察到 AILD 与 T2DM 间存在显著的因果关系。

【关键词】自身免疫性肝病; 糖尿病; 孟德尔随机化; 因果关系

A two-sample bidirectional Mendelian randomization study of the causality between autoimmune liver disease and diabetes mellitus

LIN Menglu^{1,2}, CHENG Jie^{1,2}, HU Fan^{1,2}, FENG Jiahui^{1,2}, CHEN Xiaojia^{1,2}, TANNER·MAIMAITIAISHAN^{1,2},
CHENG Yan^{1,2}, LIN Jun^{1,2}

1. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
2. Hubei Clinical Center of Intestinal and Colorectal Diseases/Hubei Key Laboratory of Intestinal and Colorectal Diseases, Wuhan 430071, China

Corresponding author: LIN Jun, Email: linjun64@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403071

通信作者: 林军, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: linjun64@126.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective This study aimed to explore the causal association between autoimmune liver disease (AILD) and diabetes mellitus (DM) by two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** GWAS data for AILD and type 1 diabetes mellitus (T1DM) were downloaded from the IEU database, and GWAS data for type 2 diabetes mellitus (T2DM) were downloaded from the DIAGRAM consortium, and eligible single nucleotide polymorphisms (SNP) were extracted. MR analyses were performed using MR-Egger regression, weighted median (WME), and inverse variance weighting (IVW) methods. In addition, the robustness of the results was verified by heterogeneity test, multiple validity analysis, leave-one-out analysis and MR-PRESSO analysis. **Results** IVW results showed that primary biliary cholangitis (PBC) had a positive causal effect on T1DM (OR=1.244, 95%CI: 1.137-1.361, $P<0.001$). Reverse MR analysis showed that T1DM significantly increased the morbidity risk of autoimmune hepatitis (AIH) (OR=1.111, 95%CI: 1.053-1.173, $P<0.001$), PBC (OR=1.218, 95% CI: 1.133-1.310, $P<0.001$), and primary sclerosing cholangitis (PSC) (OR=1.375, 95%CI: 1.187-1.592, $P<0.001$). No significant causal association between AILD and T2DM was observed. Heterogeneity tests suggested heterogeneity among SNPs, consequently, the random effects IVW model was used for MR analysis. Multivariate analysis did not suggest horizontal pleiotropy. Leave-one-out analysis showed that causality remained consistent after removing each SNP. Outliers were detected by MR-PRESSO analysis, and the results did not change much when the outliers were removed and the MR analysis was repeated, further confirming the reliability of the results. **Conclusion** Bidirectional causality was observed between PBC and T1DM. Patients with T1DM were at increased risk of AIH and PSC, and no significant causality was observed between AILD and T2DM.

【Keywords】 Autoimmune liver disease; Diabetes mellitus; Mendelian randomization; Causality

自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, AILD) 是一组免疫介导的、病因尚不明确的自身免疫性疾病, 主要包括自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 和原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC), 其发病率近年来逐渐升高^[1-2]。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是全球最常见的慢性非传染性疾病之一, 其患病率呈逐年上升趋势, 2021 年全球有近 5.29 亿 DM 患者^[3]。DM 病程长, 并发症多, 其发病趋于年轻化, 且多脏器严重损害并发症对人类健康和社会发展具有重要影响。1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是最常见的自身免疫性疾病之一, 以胰岛素缺乏和高血糖为特征。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占糖尿病的 90% 以上, 主要由胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗引起, 肥胖是其首要危险因素。

既往研究发现, AILD 患者发生 DM 的风险增加^[4-7], 然而二者间的因果关系并不明确。由于传统观察研究在方法上的局限性, 包括混杂因素、反向因果关系和测量误差, 这种关联可能存在偏差^[8]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种新型遗传流行病学分析方法, 将单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为暴露的工具变量 (instrumental variables, IVs) 用以评估暴露与结果间的因果关系。本研究采用双向双样本 MR 分析探讨 AILD 与 DM 间的潜在因果关系, 以期临床尽早发现和治疗 DM, 制定 AILD 患者相关的预防策略。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究将 AIH、PBC 和 PSC 作为暴露, 将 T1DM、T2DM 作为结局, 将 SNP 作为 IVs。用于

MR 分析的 IVs 需要满足以下 3 个假设: ①相关性: IVs 与暴露显著相关; ②独立性: IVs 与影响暴露-结局关联的任何混杂因素均无关联; ③排他性: IVs 仅通过暴露影响结局, 不与结局直接相关。研究设计见图 1。

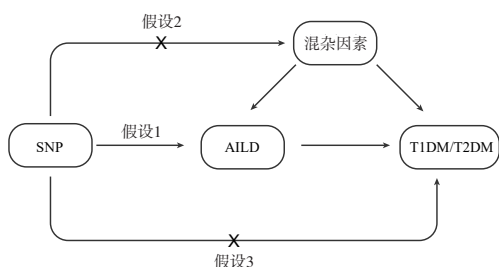


图1 研究设计

Figure 1. Study design

注: MR 研究基于三个假设: (1) IVs 与暴露强相关; (2) IVs 独立于已知或未知的混杂因素; (3) IVs 仅通过暴露因素影响结局。

1.2 数据来源

通过 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取 T1DM、AIH、PBC 和 PSC 的 GWAS 数据^[9-11]。所有 AIH、PBC 病例均符合美

国肝病研究协会标准。PSC 的 GWAS 数据来源于国际 PSC 研究小组 (the International PSC Study Group, IPSCSG), 该联盟是全球最大的 PSC 遗传数据库^[12], PSC 的诊断基于临床、生化、胆管造影和组织学标准, 并排除继发性硬化性胆管炎。T2DM 的 GWAS 研究数据来自糖尿病遗传学复制和荟萃分析联盟 (DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis Consortium, DIAGRAM consortium) 的大规模病例对照 GWAS 统计^[13], 具体信息见表 1。为避免人群分层带来的偏倚, 结局和暴露纳入的样本均来自欧洲人群, 包含男性与女性, 并尽量减少样本重叠。

1.3 选择合格的IVs

基于前述基本假设, 本研究根据以下标准^[14]选择 IVs: ①设置 $P < 5 \times 10^{-8}$ 初步筛选出与 AILD 显著相关的 SNP; AIH 筛选出的 SNP 数量为 1, 设置 $P < 5 \times 10^{-6}$ 重新筛选; ②为保证 IVs 是独立遗传的, 排除具有连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 的 SNP (相关系数

表1 GWAS数据简要信息

Table 1. Summary information of GWAS data

表型	数据ID/来源	样本大小 (病例/对照)	人群	年份
T1DM ^[9]	ebi-a-GCST90014023	18 942/501 638	European	2021
T2DM ^[13]	DIAGRAM	80 154/853 816	European	2022
AIH ^[10]	ebi-a-GCST90018785	821/484 413	European	2021
PBC ^[11]	ebi-a-GCST90061440	8 021/16 489	European	2021
PSC ^[12]	ieu-a-1112 /IPSCSG	2 871/12 019	European	2017

$R^2=0.001$, 遗传距离 =10 000 kb); ③在结局数据中提取上述与 AILD 相关的 SNP, 并进行数据合并, 去除模糊 SNP 与回文 SNP, 删去最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 小于 0.01 的 SNP; ④计算每个 SNP 的 F 统计量, 测量其作为 IVs 的强度, 计算公式: $F = \frac{r^2 \times (N-1-K)}{(1-r^2) \times K}$, r^2 表示该 SNP 解释 AILD 的程度, N 代表 AILD 样本大小, K 代表 SNP 的个数。其中, $r^2 = 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \beta^2$, β 为 AILD 的等位基因效应值。 $F < 10$ 的弱工具变量将被剔除; ⑤使用 PhenoScanner V2 数据库 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 手动剔除与 HLA、肥胖或结局相关的 SNP。经过上述筛选, 剩余的 SNP 被认为是合格的工具变量。

1.4 统计分析

1.4.1 MR分析

使用 3 种 MR 分析方法评估 AILD 与 DM 间是否存在因果关系, 分别为 MR-Egger 回归、加权中位数 (weighted median estimator, WME) 和逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW)^[15-17]。其中, IVW 是最主要的分析方法。使用公式 $\beta = \ln(\text{OR})$ 将 β 值转换为比值比 (odds ratio, OR)。

1.4.2 可靠性评价

使用以下方法评估结果的稳健性^[18]: ①异质性检验: 采用考克兰 Q 检验 (Cochran's Q test) 评估 SNP 之间的异质性; 若 $P > 0.05$, 则认为不存在显著异质性, 采用固定效应 IVW 模型; 若 $P < 0.05$, 则采用随机效应 IVW 模型; ②多效

性分析：使用 MR-Egger 回归的截距 (MR-Egger intercept) [19] 评估水平多效性， $P > 0.05$ 表示截距不存在，即不存在多效性，可认为不存在混杂因素；③敏感性分析：采用留一法 (leave-one-out analysis) 进行敏感性分析，即依次剔除每个 SNP，并使用 IVW 方法对剩余 SNP 的效应进行分析 [20]，以评估 MR 结论是否依赖于某一 SNP；④应用 MR-PRESSO 进行离群值检验 [21]，删去异常 SNP 后重新进行 MR 分析，比较结果是否有变化。

1.4.3 反向因果关系的MR分析

为探索 DM 与 AILD 发病的因果关系，将暴露与结局的数据集互换，进行双向 MR 分析。从 T1DM、T2DM 的 GWAS 数据中提取显著且独立遗传、无连锁不平衡的 SNP，在 AILD 数据集中提取结局信息，再按照上述方法进行 MR 分析与敏感性分析。

1.4.4 统计分析

采用 TwoSampleMR 软件包 (v 0.5.8) 和 R 软件 (v 4.3.2) 进行统计分析，分析结果用 OR 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 表示，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AILD对T1DM、T2DM的因果效应

在 T1DM 数据集中选取 37 个与 PBC 相关的 SNP，MR 分析结果显示，PBC 的遗传变异与 T1DM 存在因果关系。IVW 结果显示，PBC 的存在可能增加 20.6% 的 T1DM 患病风险 (OR=1.244, 95%CI: 1.137~1.361, $P < 0.001$)。IVW 结果未提示 AIH (OR=1.320, 95%CI: 0.984~1.771, $P=0.064$)、PSC (OR=1.039, 95%CI: 0.789~1.368, $P=0.783$) 与 T1DM 之间，AIH (OR=1.005, 95%CI: 0.982~1.029, $P=0.649$)、PBC (OR=1.004, 95%CI: 0.985~1.023, $P=0.688$)、PSC (OR=0.986, 95%CI: 0.960~1.014, $P=0.335$) 与 T2DM 之间存在因果关系，见表 2。

2.2 T1DM、T2DM对AILD的因果效应

以 DM 为暴露，以 AILD 为结局，探究 DM 对 AILD 的因果关系。IVW 结果显示，T1DM 与 AIH (OR=1.111, 95%CI: 1.053~1.173, $P < 0.001$)、PBC (OR=1.218, 95%CI: 1.133~1.310,

表2 AILD与DM关联的MR分析结果

Table 2. Results of MR analysis of the association between AILD and DM

暴露-结局	SNP	MR方法	beta值	OR值	95%CI	P值	异质性检验P值	水平多效性检验P值
AIH-T1DM	13	IVW	0.278	1.320	0.984~1.771	0.064	<0.001	0.550
		MR-Egger回归	0.482	1.619	0.792~3.307	0.213		
		WME	-0.003	0.997	0.944~1.053	0.923		
PBC-T1DM	37	IVW	0.218	1.244	1.137~1.361	<0.001	<0.001	0.076
		MR-Egger回归	0.013	1.013	0.800~1.283	0.913		
		WME	0.097	1.102	1.050~1.157	<0.001		
PSC-T1DM	15	IVW	0.039	1.039	0.789~1.368	0.783	<0.001	0.137
		MR-Egger回归	-0.293	0.746	0.459~1.213	0.258		
		WME	0.028	1.029	0.970~1.092	0.348		
AIH-T2DM	9	IVW	0.005	1.005	0.982~1.029	0.649	0.103	0.256
		MR-Egger回归	-0.024	0.976	0.927~1.028	0.394		
		WME	-0.004	0.996	0.970~1.023	0.772		
PBC-T2DM	31	IVW	0.004	1.004	0.985~1.023	0.688	<0.001	0.027
		MR-Egger回归	0.058	1.060	1.009~1.113	0.027		
		WME	0.006	1.006	0.989~1.023	0.489		
PSC-T2DM	13	IVW	-0.014	0.986	0.960~1.014	0.335	0.001	0.632
		MR-Egger回归	-0.030	0.971	0.906~1.041	0.422		
		WME	-0.014	0.986	0.962~1.012	0.295		

$P < 0.001$)、PSC (OR=1.375, 95%CI: 1.187~1.592, $P < 0.001$)存在因果关系 (表3), 可认为T1DM能增加AIH、PBC与PSC的发病风险 (图2)。IVW结果未提示T2DM与AIH (OR=1.058, 95%CI: 0.935~1.198, $P=0.373$)、PBC (OR=0.968, 95%CI: 0.853~1.098, $P=0.613$)、PSC (OR=0.884, 95%CI: 0.765~1.021, $P=0.094$)之间存在因果关系。

表3 DM与AILD关联的MR分析结果

Table 3. Results of MR analysis of the association between DM and AILD

暴露-结局	SNP	MR方法	beta值	OR值	95%CI	P值	异质性检验P值	水平多效性检验P值
T1DM-AIH	87	IVW	0.106	1.111	1.053~1.173	<0.001	<0.001	0.738
		MR-Egger回归	0.098	1.103	1.029~1.182	0.007		
		WME	0.154	1.166	1.102~1.234	<0.001		
T1DM-PBC	53	IVW	0.198	1.218	1.133~1.310	<0.001	<0.001	0.655
		MR-Egger回归	0.185	1.203	1.099~1.318	<0.001		
		WME	0.227	1.255	1.221~1.290	<0.001		
T1DM-PSC	70	IVW	0.318	1.375	1.187~1.592	<0.001	<0.001	0.895
		MR-Egger回归	0.345	1.413	0.922~2.164	0.119		
		WME	0.198	1.219	1.064~1.398	0.004		
T2DM-AIH	232	IVW	0.056	1.058	0.935~1.198	0.373	0.061	0.882
		MR-Egger回归	0.076	1.079	0.810~1.437	0.605		
		WME	-0.031	0.970	0.801~1.174	0.753		
T2DM-PBC	116	IVW	-0.032	0.968	0.853~1.098	0.613	<0.001	0.889
		MR-Egger回归	-0.053	0.948	0.687~1.307	0.745		
		WME	-0.009	0.991	0.872~1.128	0.896		
T2DM-PSC	190	IVW	-0.123	0.884	0.765~1.021	0.094	0.001	0.126
		MR-Egger回归	-0.421	0.657	0.438~0.985	0.044		
		WME	-0.100	0.905	0.775~1.056	0.206		

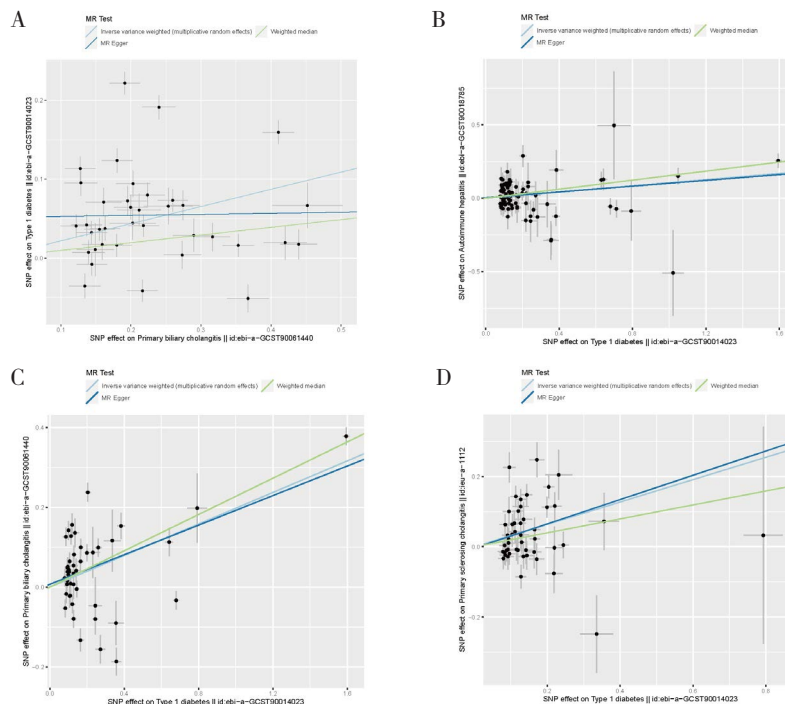


图2 MR分析散点图

Figure 2. Scatter plot of MR analysis

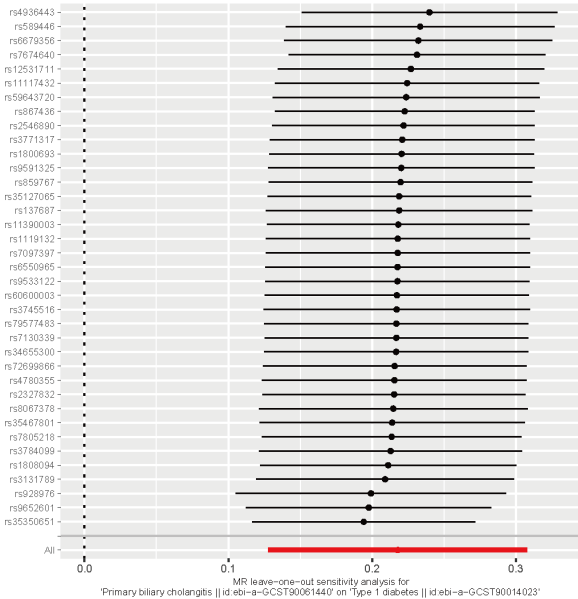
注: A. PBC增加T1DM发病风险; B. T1DM增加AIH发病风险; C. T1DM增加PBC发病风险; D. T1DM增加PSC发病风险。

2.3 敏感性分析

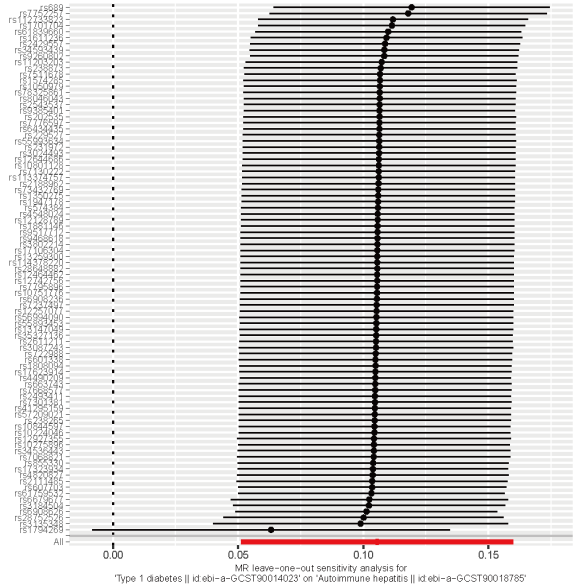
若 Cochran's *Q* 检验显示上述 MR 分析中存在显著异质性, 结果采用随机效应 IVW 模型。MR-Egger intercept 提示不存在水平多效性 ($P >$

0.05)。留一法结果表明无明显的偏倚 SNP, 见图 3。采用 MR-PRESSO 对上述数据进行分析, 发现离群值后去掉离群值重新进行 MR 分析, MR 结果变化不大, 进一步证实了结论的可靠性。

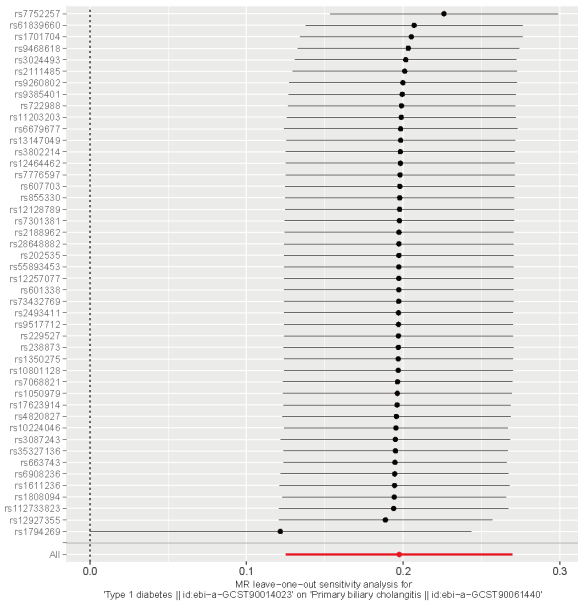
A



B



C



D

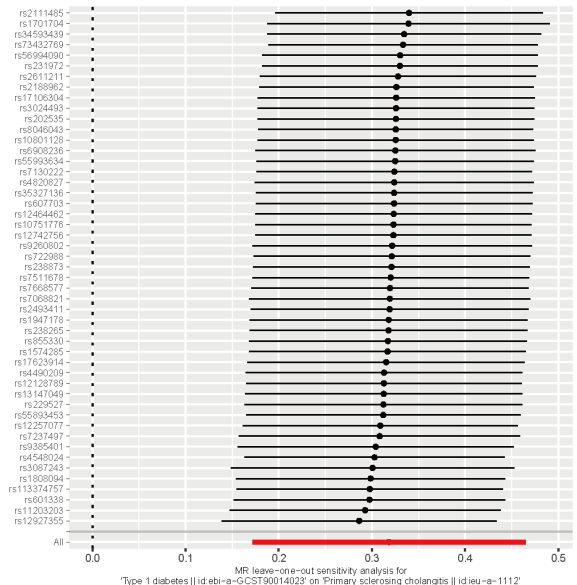


图3 留一法分析结果

Figure 3. Results of leave-one-out analysis

注: A. PBC与T1DM; B. T1DM与AIH; C. T1DM与PBC; D. T1DM与PSC。

3 讨论

AILD 的特征为失调的免疫反应损伤肝细胞或胆管细胞, 所造成的持续肝脏炎症可能导致肝脏纤维化增加, 若不及时诊断和治疗, 可能进展

为肝硬化、肝衰竭 [22-24]。目前 AILD 尚缺乏治愈性治疗, 现常用的药物治疗效果有限, 安全有效的新型药物仍有待研发, 以期延缓疾病进展、改善预后。T1DM 的特征为免疫介导的胰腺细胞破坏导致胰岛素分泌绝对缺乏, 目前常采用皮下注

射胰岛素的方式控制患者血糖，胰腺、干细胞移植治疗尚需进一步研究；T2DM 的特征为胰岛素抵抗伴随胰岛 β 细胞功能损伤所致的胰岛素分泌相对减少，二者的发病机制尚未完全阐明。

既往研究表明，AILD 患者发生 T1DM、T2DM 的风险均增加。Jensen 等采用英国生物库数据进行病例对照研究，纳入 328 例 AIH 患者和 345 例 PBC 患者，结果显示发生 T1DM 和 T2DM 的风险显著增加；Meta 分析提示 AIH、PBC 和 PSC 患者中 T1DM 的患病率高于 2021 年全球一般人群中 T1DM 的患病率；与对照组相比，AIH、PBC 和 PSC 患者中 T2DM 的患病率显著增加^[4]。一项队列研究显示，PSC 患者罹患 T1DM、T2DM 的风险增加^[5]。一项中国的回顾性研究表明，T2DM 是中国 PBC 的主要代谢风险因素之一^[25]。然而，并发 DM 是否影响 AILD 的预后尚未有定论。

本研究采用双向双样本 MR 分析探究 AILD 与 DM 间的潜在因果关系，IVW 方法将每个 SNP 的 Wald 比率进行逆方差加权回归，从而评估暴露与结局的因果关系，当每个 SNP 满足三大基本假设时，它能提供最准确的估计值^[15]。MR-Egger 回归方法仅需 IVs 满足相关性和独立性即可估计因果效应，其截距能评估 IVs 之间的多效性，但结果的精确度和统计效能也相应降低，因此，当 MR 分析结果 MR-Egger 的 P 值大于 0.05，而其他方法 P 值小于 0.05 且 beta 值方向一致时，以 IVW 方法为准^[16]。WME 方法将所有 SNP 按照效应值权重排序后计算得到的加权中位数作为因果效应估计值，即使无效 IVs 占 50%，它仍能提供有效的结果，是最稳健的一种方法^[17]。本研究结果显示，PBC 的存在可能增加 20.6% 的 T1DM 发病风险，反向 MR 分析结果提示 T1DM 能增加 AIH、PBC 与 PSC 的发病风险，并未观察到 AILD 与 T2DM 之间存在因果关系。本研究尚未得出与既往研究一致的结论，可能是由于 AILD 的病例数不足，尽管本研究选择了样本量较大的数据集，但 AILD 作为罕见疾病，其 GWAS 数据仍有待进一步扩充；其次，尽管 T2DM 的 GWAS 数据样本量较大，但未对性别、年龄、疾病严重程度等进行分层，因此无法进行相应的亚组分析，从而得出更准确的结论。

本研究从遗传学角度探讨 AILD 与 T1DM 间的因果关系。T1DM 和 AILD 均为自身免疫性疾病，

由遗传、免疫和环境因素共同影响，其中遗传因素起重要作用，二者有相同的风险基因位点。人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, *HLA*) 等位基因 *DRB1*03:01* 在欧洲人群中与 AIH 相关，同时增加 T1DM 的发病风险，肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 (*TNFAIP3*) 是 AIH 和 T1DM 的共同易感基因，参与氧化应激和 DNA 修复^[26]。*HLA-DRB1*、信号转导和转录活化因子 4 (*STAT4*) 是 PSC 和 T1DM 的共同易感基因^[27]。*HLA-DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 (DR3)* 增加了 PSC 和 T1DM 的发病风险，由此提示 AILD 与 T1DM 可能通过相似的分子机制影响机体^[28]。

根据孟德尔定律，等位基因在减数分裂时期随机分配，且不随疾病而改变，MR 的基本原则是利用遗传变异作为自然的随机化实验来评估暴露对结果的因果效应，因此，MR 分析可减少传统观察性研究中常见的环境暴露等混杂因素和测量误差，降低反向因果关系的影响，从而使结果更有说服力。同时，本研究采用 GWAS 数据进行 MR 分析，具有样本量大、统计效能高的优势。本研究存在一定局限性：首先，GWAS 数据集来源于欧洲人群，本研究结果对亚洲人群的适用性仍未可知，为证实本研究的结论，需要进一步收集亚洲地区的 GWAS 数据；其次，AILD 的 GWAS 样本量较少，筛选出的 SNP 数量有限，仅能解释部分变异，因此存在假阴性可能；最后，双样本 MR 分析仅从遗传学角度说明 AILD 与 T1DM 两种疾病间存在因果关联，二者间的作用机制有待进一步探究。

综上，本研究通过双向双样本 MR 方法分析 AILD 与 DM 间的因果关系，结果表明 PBC 与 T1DM 间存在双向因果关系，T1DM 患者发生 AIH、PSC 的风险增加，未观察到 AILD 与 T2DM 间存在显著的因果关系。

参考文献

- Engel B, Taubert R, Jaeckel E, et al. The future of autoimmune liver diseases—understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality[J]. *Liver Int*, 2020, 40 Suppl 1: 149–153. DOI: [10.1111/liv.14378](https://doi.org/10.1111/liv.14378).
- Webb GJ, Ryan RP, Marshall TP, et al. The epidemiology of UK autoimmune liver disease varies with geographic latitude[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12): 2587–

2596. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.01.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.029).
- 3 GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203–234. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
 - 4 Jensen ASH, Winther-Sørensen M, Burisch J, et al. Autoimmune liver diseases and diabetes: a propensity score matched analysis and a proportional meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2023, 43(11): 2479–2491. DOI: [10.1111/liv.15720](https://doi.org/10.1111/liv.15720).
 - 5 Ludvigsson JF, Bergquist A, Montgomery SM, et al. Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 802–808. DOI: [10.1016/j.jhep.2013.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.017).
 - 6 Rupp C, Mummelthel A, Sauer P, et al. Non - IBD immunological diseases are a risk factor for reduced survival in PSC[J]. *Liver Int*, 2013, 33(1): 86–93. DOI: [10.1111/liv.12028](https://doi.org/10.1111/liv.12028).
 - 7 Lamberts LE, Janse M, Haagsma EB, et al. Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(10): 802–806. DOI: [10.1016/j.dld.2011.05.009](https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.05.009).
 - 8 Boyko EJ. Observational research—opportunities and limitations[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(6): 642–648. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007).
 - 9 Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, et al. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics[J]. *Nature*, 2021, 594(7863): 398–402. DOI: [10.1038/s41586-021-03552-w](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03552-w).
 - 10 Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415–1424. DOI: [10.1038/s41588-021-00931-x](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x).
 - 11 Cordell HJ, Fryett JJ, Ueno K, et al. An international genome-wide meta-analysis of primary biliary cholangitis: novel risk loci and candidate drugs[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 572–581. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.04.055](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.055).
 - 12 Ji SG, Juran BD, Mucha S, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 269–273. DOI: [10.1038/ng.3745](https://doi.org/10.1038/ng.3745).
 - 13 Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(5): 560–572. DOI: [10.1038/s41588-022-01058-3](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01058-3).
 - 14 Gagliano Taliun SA, Evans DM. Ten simple rules for conducting a mendelian randomization study[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(8): e1009238. DOI: [10.1371/journal.pcbi.1009238](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009238).
 - 15 Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543–552. DOI: [10.1007/s10654-015-0011-z](https://doi.org/10.1007/s10654-015-0011-z).
 - 16 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](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
 - 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. DOI: [10.1002/gepi.21965](https://doi.org/10.1002/gepi.21965).
 - 18 Bowden J, Spiller W, Del Greco MF, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(4): 1264–1278. DOI: [10.1093/ije/dyy101](https://doi.org/10.1093/ije/dyy101).
 - 19 Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377–389. DOI: [10.1007/s10654-017-0255-x](https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x).
 - 20 Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186. DOI: [10.12688/wellcomeopenres.15555.3](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.3).
 - 21 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. DOI: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
 - 22 Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, et al. Primary biliary cholangitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1915–1926. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31607-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31607-X).
 - 23 Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management

- of autoimmune hepatitis[J]. *BMJ*, 2023, 380: e070201. DOI: [10.1136/bmj-2022-070201](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070201).
- 24 Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2547–2559. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3).
- 25 Zhao DT. Prevalence and prognostic significance of main metabolic risk factors in primary biliary cholangitis: a retrospective cohort study of 789 patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1142177. DOI: [10.3389/fendo.2023.1142177](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1142177).
- 26 Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response[J]. *Hum Genomics*, 2021, 15(1): 6. DOI: [10.1186/s40246-020-00301-4](https://doi.org/10.1186/s40246-020-00301-4).
- 27 Zhang P, Lu Q. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(6): 575–585. DOI: [10.1038/cmi.2017.137](https://doi.org/10.1038/cmi.2017.137).
- 28 Topaloudi A, Jain P, Martinez MB, et al. PheWAS and cross-disorder analysis reveal genetic architecture, pleiotropic loci and phenotypic correlations across 11 autoimmune disorders[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1147573. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1147573](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147573).

收稿日期: 2024 年 03 月 14 日 修回日期: 2023 年 05 月 28 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 林梦璐, 程洁, 胡凡, 等. 自身免疫性肝病与糖尿病之间的因果关系: 一项双向双样本孟德尔随机化研究[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(7): 481–489. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403071](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403071).
Lin ML, Cheng J, Hu F, et al. A two-sample bidirectional Mendelian randomization study of the causality between autoimmune liver disease and diabetes mellitus[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(7): 481–489. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403071](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403071).