

对于干燥综合征与原发性胆汁性胆管炎以及肝功能异常关系的新见解:一项孟德尔随机化研究

周莉涵¹,徐俊¹,郭晟¹,李逸雪¹,徐子皓¹,程良斌^{1,2}

(¹ 湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061;² 湖北省中医院肝病科,武汉 430061)

摘要 **目的** 采用双样本孟德尔随机化方法分析干燥综合征(SS)与原发性胆汁性胆管炎(PBC)以及肝功能异常的因果关系。**方法** 从全基因组关联研究中提取 SS、PBC、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、直接胆红素、总胆红素水平的核苷酸多态性作为工具变量,以逆方差加权(IVW)分析法为主,辅以加权中位数、MR-Egger、加权模型、简单模型分析方法进行补充,并通过一系列敏感性分析验证结果稳健性。**结果** PBC 对 SS 的 IVW 分析结果: $P = 8.57E-11$, $OR = 1.1859$, $95\% CI = 1.1264 \sim 1.2485$; SS 对 PBC 的 IVW 分析结果,差异无统计学意义。SS 对碱性磷酸酶的 IVW 分析结果: $IVW: P = 0.0415$, $Beta = -0.0072$, $95\% CI = -0.0140 \sim -0.0003$; SS 对丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、直接胆红素、总胆红素水平的 IVW 分析结果,差异无统计学意义。**结论** PBC 能显著增加 SS 患病风险,而不能证实 SS 对 PBC 的发生有因果影响。SS 有潜在降低碱性磷酸酶水平的作用,而不能证实 SS 与丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、直接胆红素、总胆红素水平有因果关系。

关键词 孟德尔随机化;因果关系;原发性胆汁性胆管炎;干燥综合征;肝功能异常

中图分类号 R 593.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)10-1856-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.023

自身免疫耐受发生异常,导致肝脏免疫内环境紊乱,引发肝脏损伤是自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, ALD)的典型特征。作为其中一种类型的原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)的发病率在近年来逐渐升高^[1]。ALD 常合并肝外自身免疫性疾病^[2-3],干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是其中较为常见之一,与之伴发的 ALD 中,最常见的是 PBC。目前没有明确的机制和原因可以解释 SS 与 PBC 的高伴发率,也不清楚两者发生的因果关系。此外,SS 患者常出现肝脏受累,有相当一部分患者仅仅出现轻度的肝功能异常,而尚未达到临床中 ALD 的诊断标准。对于这部分患者来说,能否将肝功能异常归因于 SS 本身仍然没有定论^[4],如何及早地识别 ALD 引发的肝功能异常目前在临床上仍然存在困难。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)

是近年来流行的一种有效的因果推理方法。它将遗传变异单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs)来推断结果与暴露之间的因果关系,这可以有效地避免传统流行病学研究的混淆偏见^[5-6]。该研究拟通过该方法,探索 SS 与 PBC 以及肝功能异常之间的关系,以期从新的角度探讨三者之间的因果关系,提出新的见解。

1 材料与方法

1.1 研究设计 该研究采用两样本 MR 研究方法,以 SNP 作为 IVs,探讨 SS 与 PBC 的因果关联以及 SS 和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平的因果关系。具体包括两部分:第一部分将 PBC 和 SS 分别作为暴露和结局,进行双向两样本 MR 分析,确认两者因果关系;第二部分,以 SS 作为暴露因素,ALP、ALT、AST、GGT、DBIL、TBIL 水平作为结局,进行单向两样本 MR 分析。然后采用 Cochran's Q 检验进行异质性检验,最后对所

2024-07-06 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82274367);湖北省自然科学基金项目(编号:2024AFD328);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(编号:国中医药人教函[2022]75号)

作者简介:周莉涵,女,博士研究生;

程良斌,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: 18971241243@163.com

得结果进行敏感性分析以验证其可靠性。当 SNP 被用作 IVs 来探索因果关系时,需要满足 3 个假设:① IVs 与暴露强相关;② IVs 不应与暴露及结局关联中的混杂因素相关;③ IVs 应仅通过暴露而非其他途径影响结局。

1.2 数据来源 PBC GWAS 数据源自 Cordell et al^[7]的一项研究,是目前可用的最大的 PBC GWAS 数据集之一。这项研究确定了与 PBC 相关的多个遗传位点和基因,纳入了 5 个欧洲队列,包括 8 021 例 PBC 病例、16 489 例对照者和 5 186 747 例 SNPs。

SS 的 GWAS 数据来自 2023 年 5 月 11 日发布的 FinnGen Release 9 (<https://www.finnngen.fi/en>), 包含 2 495 例病例和 365 533 例对照。

肝功能指标(ALP、ALT、AST、GGT、DBIL、TBIL)水平的 GWAS 数据来自一项包含 407 746 例个体, 161 例表型的 GWAS 研究,样本来自英国生物银行。

上述汇总数据除 SS 以外均可从 IEU 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 中获得,汇总数据详细信息见表 1。

表 1 该研究中使用的 GWAS 数据集
Tab. 1 The GWAS dataset used in the study

Phenotype	GWAS ID	Sample size	Year
PBC	ebi-a-GCST90061440	24 510	2021
SS	NA	368 028	2023
ALP	ebi-a-GCST90013991	389 883	2021
ALT	ebi-a-GCST90013992	389 733	2021
AST	ebi-a-GCST90013996	388 490	2021
DBIL	ebi-a-GCST90013997	332 739	2021
TBIL	ebi-a-GCST90014012	388 303	2021
GGT	ebi-a-GCST90014004	389 672	2021

NA: Not available.

1.3 IVs 选择 选择与暴露因素具有全基因组显著性的遗传变异 SNP 位点进行汇集。根据以下条件进行筛选 IVs:① $P < 5 \times 10^{-8}$;② 以 1 000 基因组计划欧洲样本的数据为参照,进行 SNPs 之间的连锁不平衡分析(linkage disequilibrium, LD),保留 $r^2 < 0.001$ 且遗传距离相距 10 000 kb 以上的独立 SNP;③ 根据公式 $F = (\text{beta}/\text{se})^2$ 计算 F 值, F 值 > 10 ;④ 通过 phenoscanner 数据库^[8]检索剩余的 SNP 相关生物学表型,重点排除与混杂因素相关($P < 1 \times 10^{-5}$)的 SNP(SS 和 PBC 目前没有公认的生物学危险因素,此条件仅用于肝功能异常为结局因素时)。获得同时满足上述条件的 SNP 后,通过 GWAS 提取结局的信息,合并暴露与结局数据集,排

除与结局因素直接显著相关($P < 5 \times 10^{-8}$)的 SNP 并删除回文和不相容的 SNP。最后剩余 SNP 即为指代暴露的最终 IVs。

当以 SS 为暴露因素,为获得更多有效 IVs,以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 和 $P < 5 \times 10^{-5}$ 作为两次 IVs 筛选条件。

1.4 统计学处理 以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)作为主要分析方法。当使用的所有 IVs 满足所有假设时,IVW 方法能够提供最精准的估计。该研究同时使用 MR-Egger 回归法、加权中位数法(weighted median)、简单模型(simple mode)和加权模型(weighted mode)四种分析方法作为补充来检查结果的稳健性。所有分析在 R(4.3.2 版本)和 TwoSampleMR(0.5.8 版本)程序包中执行。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。此外,当以 SS 作为暴露,肝功能指标水平作为结局时,为控制阳性错误率,采用 Bonferroni 法调整 P 值。当 $P < 0.05$ 时,视为该暴露与结局具有潜在因果关系;当 $P < 8.3 \times 10^{-3}$ 时,视为该暴露与结局存在显著因果关系。

1.5 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,如果无异质性证据($P > 0.05$),则考虑固定效应 IVW(IVW-FE)方法作为主要方法,反之($P < 0.05$)则使用随机效应 IVW(IVW-MRE)方法。用 MR-Egger 回归检验评估水平多效性,遗传变异的多效性效应由截距表示。同时,该研究使用 MR 多效性残差和异常值(MR-PRESSO)检验来检测多效性 SNPs。此外,通过留一法来确定单个 SNP 对因果关联效应的潜在影响程度。

2 结果

2.1 IVs 筛选结果

2.1.1 PBC 作为暴露,SS 作为结局 去除连锁不平衡后,排除了与 SS 直接显著相关的 SNP,并剔除了不相容的以及回文 SNP,共得到 31 个 SNP 作为该研究的 IVs,在该研究中,单个 SNP 对应的 F 值均大于 10,表明结果不存在弱 IVs 偏倚,详见表 2。

2.1.2 SS 作为暴露,PBC 作为结局 去除连锁不平衡后,排除了与 PBC 直接显著相关的 SNP,并剔除了不相容的以及回文 SNP,两种 P 值筛选条件下最终分别得到 7 个($P < 5 \times 10^{-5}$)和 2 个 SNP($P < 5 \times 10^{-8}$)作为该研究的 IVs,单个 SNP 对应的 F 值均大于 10,表明结果不存在弱 IVs 偏倚,详见表 2。

2.1.3 SS 作为暴露,肝功能指标水平作为结局

在两种 P 值筛选条件下,去除连锁不平衡后,排除了与肝功能指标水平直接明显相关的 SNP,剔除了不相容和回文 SNP 后得到相应 SNP。单个 SNP 的 F 值均大于 10,详见表 2。此外,混杂因素筛查中未见明显与病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝癌、肝衰竭、药物性肝损伤等慢性肝病显著相关的 SNP。

表 2 该研究中使用的工具变量

Tab. 2 Instrumental variables used in the study

IV screened for P value	Exposure	Outcome	No. of SNP	F statistics sum (range)
5×10^{-8}	PBC	SS	31	2 719.89 (30.24 – 282.44)
		SS	2	400.04 (59.84 – 340.20)
		ALP	4	476.00 (35.98 – 340.20)
		ALT	4	212.34 (35.98 – 76.53)
		AST	4	212.34 (35.98 – 76.53)
		DBIL	5	552.54 (35.98 – 340.20)
		TBIL	4	212.34 (35.98 – 76.53)
		GGT	4	212.34 (35.98 – 76.53)
		PBC	7	499.99 (19.56 – 340.20)
		ALP	26	944.37 (19.56 – 340.20)
5×10^{-5}	SS	ALT	28	721.85 (19.56 – 76.53)
		AST	24	580.68 (19.56 – 59.84)
		DBIL	29	1 062.05 (19.56 – 340.20)
		TBIL	28	721.85 (19.56 – 76.53)
		GGT	26	677.74 (19.56 – 76.53)
		PBC	7	499.99 (19.56 – 340.20)
		ALP	26	944.37 (19.56 – 340.20)
		ALT	28	721.85 (19.56 – 76.53)
		AST	24	580.68 (19.56 – 59.84)
		DBIL	29	1 062.05 (19.56 – 340.20)

2.2 MR 分析以及敏感性分析结果

2.2.1 PBC 和 SS 的双向因果关系 IVW-FE 方法显示遗传预测的 PBC 与 SS 的发病风险显著正相关 (IVW: $P = 8.57E - 11$, $OR = 1.1859$, $95\% CI = 1.1264 \sim 1.2485$; weighted median: $P = 3.28E - 05$, $OR = 1.1694$, $95\% CI = 1.0861 \sim 1.2590$; simple mode: $P = 0.0004$, $OR = 1.3639$, $95\% CI =$

$1.1704 \sim 1.5892$; weighted mode: $P = 0.0243$, $OR = 1.1492$, $95\% CI = 1.0244 \sim 1.2892$), 补充分析中 4 种分析方法均显示了相同的因果估计方向,但 MR-Egger 方法的结果差异无统计学意义,如表 3 所示,绘制散点图见图 1。

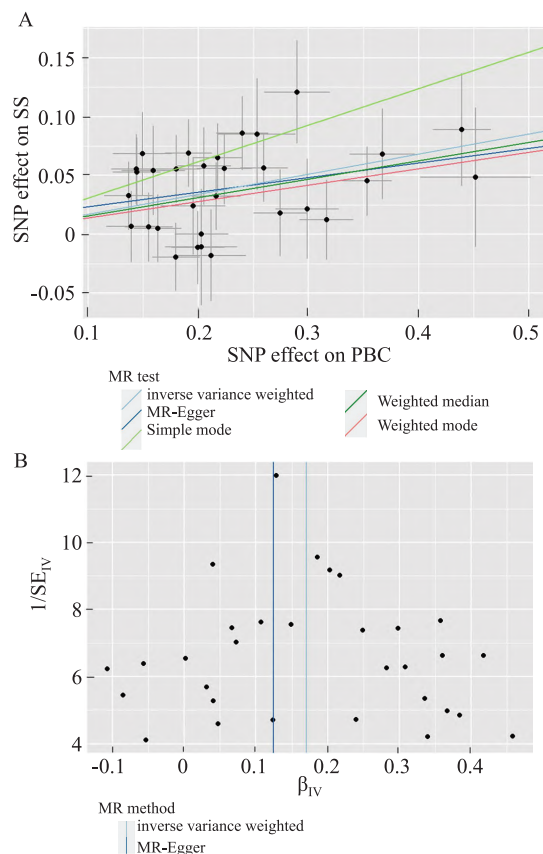


图 1 PBC 对 SS 的 MR 分析结果示意图

Fig. 1 Schematic diagram of MR Analysis results of PBC on SS

A; Scatter plot; B; Funnel plot.

表 3 MR 分析结果

Tab. 3 Results of MR analysis

IV screened for P value	Exposure	Outcome	P value				
			IVW (FE)	MR-Egger	Weighted median	Simple mode	Weighted mode
5×10^{-8}	PBC	SS	$8.57E - 11$	0.152 1	$3.28E - 05$	0.000 4	0.024 3
		SS	0.080 7	NE	NE	NE	NE
		ALP	0.041 5	0.198 7	0.035 2	0.297 9	0.134 9
		ALT	NE	0.644 2	0.043 4	0.192 5	0.113 6
		AST	NE	0.791 8	0.039 1	0.240 6	0.112 2
		DBIL	0.105 6	0.121 9	0.010 4	0.326 8	0.054 9
		TBIL	0.312 9	0.781 4	0.560 7	0.913 3	0.400 1
		GGT	0.784 2	0.667 4	0.834 3	0.852 4	0.634 7
		PBC	0.197 7	0.783 9	0.076 6	0.343 4	0.154 5
		ALP	NE	0.215 8	0.027 9	0.187 1	0.055 4
5×10^{-5}	SS	ALT	NE	0.701 9	0.057 5	0.217 9	0.064 5
		AST	NE	0.920 7	0.853 0	0.691 3	0.637 6
		DBIL	NE	0.045 0	0.005 9	0.652 3	0.052 5
		TBIL	NE	0.384 2	0.994 2	0.619 9	0.815 7
		GGT	NE	0.503 5	0.526 4	0.692 4	0.876 9
		PBC	0.197 7	0.783 9	0.076 6	0.343 4	0.154 5
		ALP	NE	0.215 8	0.027 9	0.187 1	0.055 4
		ALT	NE	0.701 9	0.057 5	0.217 9	0.064 5
		AST	NE	0.920 7	0.853 0	0.691 3	0.637 6
		DBIL	NE	0.045 0	0.005 9	0.652 3	0.052 5

NE; Not estimated.

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 回归法和 MR-PRESSO 全局检验检测水平多效性。如表 4 所示,在分析中没有发现异质性的存在($P > 0.05$),以漏斗图对异质性研究进行可视化见图 1。MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 全局检验未发现水平多效性($P > 0.05$)。留一法分析的结果显示,MR 分析结果不是单个 SNP 作用导致的偏倚,留一法可视化结果以及每一 SNP 对结局风险的因果效应的森林图如图 2 所示。该组结果表明,该研究的 MR 分析结果具有可靠性。

然而,在使用两种 P 值筛选得到的两组 SS 的 IVs 进行分析后,没有证据表明 SS 的遗传易感性会增加或降低 PBC 发生的风险($P > 0.05$)。

表 4 敏感性分析结果

Tab. 4 Sensitivity analysis result

IV screened for P value	Exposure	Outcome	Cochran's Q test			IVW(MRE) P value
			Method	Q	Q_{P} value	
5×10^{-8}	PBC	SS	MR-Egger	27.293 6	0.555 9	NE
			IVW	27.628 2	0.590 1	
		PBC	MR-Egger	NA	NA	NE
			IVW	0.014 4	0.904 6	
		ALP	MR-Egger	1.241 0	0.537 7	NE
			IVW	2.288 7	0.514 7	
	SS	ALT	MR-Egger	14.002 9	0.000 9	0.449 7
			IVW	15.157 6	0.001 7	
		AST	MR-Egger	13.086 5	0.001 4	0.122 3
			IVW	15.618 5	0.001 4	
		DBIL	MR-Egger	3.423 3	0.330 8	NE
			IVW	5.763 4	0.217 5	
	SS	TBIL	MR-Egger	5.472 1	0.648 3	NE
			IVW	5.524 3	0.137 2	
		GGT	MR-Egger	5.703 9	0.057 7	NE
			IVW	6.618 3	0.085 1	
5×10^{-5}	SS	PBC	MR-Egger	8.838 2	0.115 7	NE
			IVW	9.487 6	0.148 0	
		ALP	MR-Egger	39.723 9	0.022 9	0.147 8
			IVW	40.284 8	0.027 3	
		ALT	MR-Egger	54.448 7	0.000 9	0.063 3
			IVW	54.743 0	0.001 2	
	SS	AST	MR-Egger	47.156 6	0.001 4	0.349 9
			IVW	47.771 6	0.001 8	
		DBIL	MR-Egger	42.076 2	0.032 4	0.235 9
			IVW	46.654 1	0.014 9	
		TBIL	MR-Egger	56.020 1	0.000 6	0.708 0
			IVW	57.410 3	0.000 6	
	SS	GGT	MR-Egger	46.345 6	0.004 0	0.281 4
			IVW	46.490 6	0.005 6	

NE: Not estimated, NA: Not available.

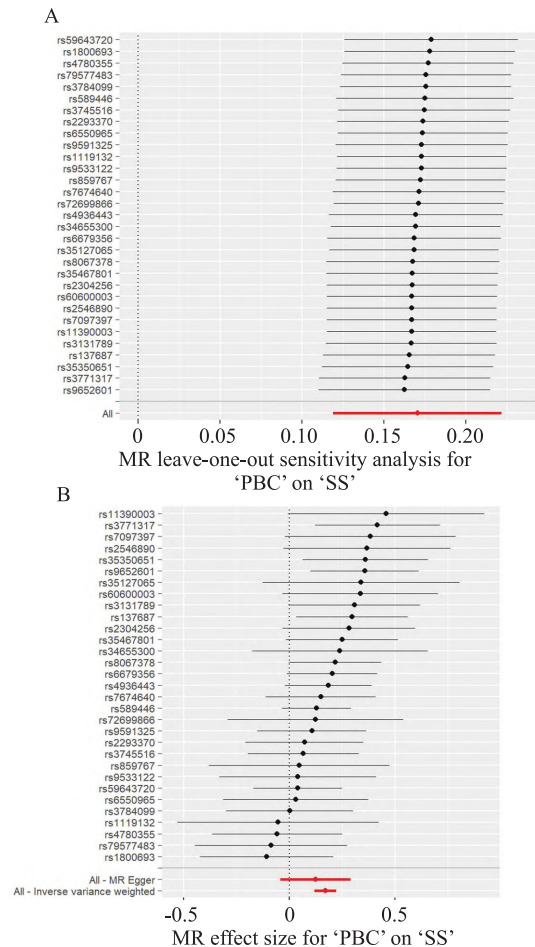


图 2 PBC 对 SS 的敏感性分析结果示意图

Fig. 2 Schematic diagram of sensitivity analysis results of PBC to SS

A: Analysis diagram of the leave-one-out method; B: Forest plot.

2.2.2 SS 和肝功能异常的因果关系 当以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 作为 IVs 筛选条件时,敏感性分析显示 SS 与 ALT、AST 的 MR 分析有异质性,故该两项 MR 分析采用 IVW-MRE 方法,见表 4。IVW-FE 方法预测 SS 的遗传易感性与 ALP 水平呈潜在负相关 (IVW: $P = 0.041 5$, $\text{Beta} = -0.007 2$, $95\% \text{ CI} = -0.014 0 \sim -0.000 3$), 4 种补充分析的结果均显示了相同的因果估计方向,但仅 weighted median 结果差异有统计学意义,见表 3。SS 与其他 5 种肝功能指标水平无潜在或显著相关关系 ($P > 0.05$),如表 3、4。MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 全局检验均未发现水平多效性 ($P > 0.05$)。相关可视化结果如图 3、4。

然而,在以 $P < 5 \times 10^{-5}$ 作为筛选条件,增加了 SS 有效 IVs 的纳入后, Cochran's Q 检验显示 6 项 MR 分析均有显著的异质性,因此,使用 IVW-MRE 方法进行分析,分析结果表明 SS 与 6 种肝功能指标水平均无相关关系,详见表 4。MR-Egger 截距检验和 MR-PRESSO 全局检验未发现水平多效性 ($P > 0.05$)。

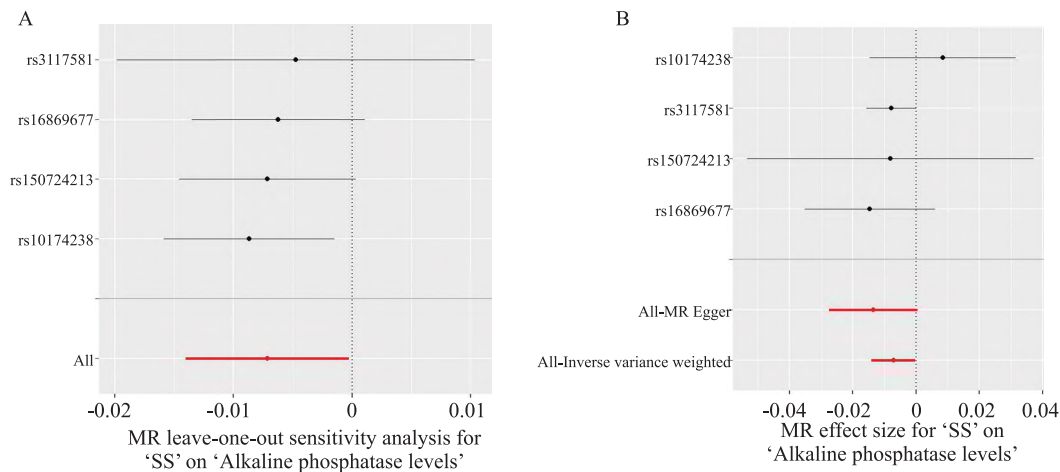


图3 SS对ALP的敏感性分析结果示意图

Fig. 3 Schematic diagram of sensitivity analysis results of SS to ALP

A: Analysis diagram of the leave-one-out method; B: Forest plot.

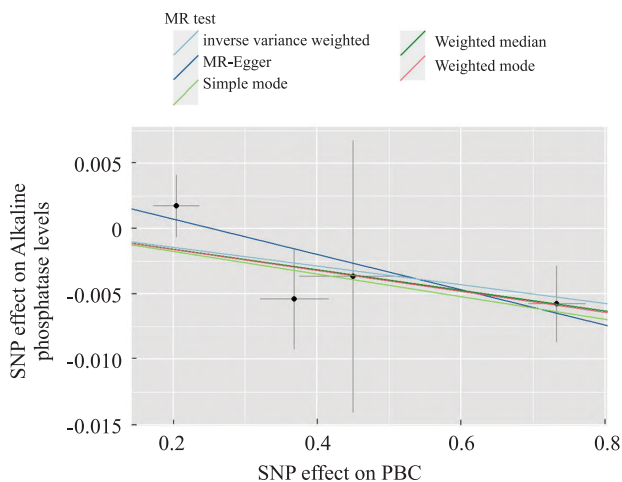


图4 SS对ALP的MR分析结果散点图

Fig. 4 Scatter plot of MR analysis results of SS to ALP

3 讨论

该研究采用双样本孟德尔随机化的研究方法,预测PBC与SS的双向因果关系,以及SS与肝功能指标水平的因果关系。研究结果显示,PBC与SS发病风险的增加显著相关,而并未证实SS会增加PBC的发病风险;SS与ALP水平在统计学上存在潜在负相关关系,但该结果在增加IVs后并不稳健;不能证明SS与ALT、AST、DBIL、TBIL水平的变化存在显著或潜在相关关系。

SS合并肝损伤的发生率在5%~35%^[9],在仔细排除了合并的病毒性肝炎以及免疫抑制剂使用导致的肝毒性之后,最常见的肝损伤原因是合并自身免疫性肝病,尤其是合并PBC病例比例较高^[10]。关于SS

和PBC的伴发率,不同的研究数据差异较大。PBC患者中干燥症状或合并SS的发生率在3.5%~73.0%^[11]。在Hatzis et al^[12]进行的一项410例SS患者的队列研究中,36例患者有肝脏受累的证据,其中27例合并PBC。而另一项SS患者的大型队列研究^[13]中发现,SS出现的肝脏受累问题,呈现出亚临床的特点,并且PBC几乎是所有能被确认的肝脏疾病的原因。可以看出SS和PBC之间似乎存在非常密切的关系。事实上,该两种疾病存在许多共同点,共同的临床表现都有瘙痒、干燥,然而由于症状的非特异性和重叠,导致确诊疾病的重叠存在很大的困难。有学者认为这两种疾病本质上是发生在不同部位的自身免疫性上皮细胞炎,都表现为上皮细胞的异常凋亡和靶器官炎症,SS患者的唾液腺上皮细胞和泪腺上皮细胞为主要靶点,而PBC患者主要以小胆管受损为主。两者背后共同的免疫机制涉及上皮细胞凋亡、T免疫细胞活化、B免疫细胞活化、胆管和唾液腺上皮细胞雌激素受体的表达^[14]。

AMA抗体是SS患有PBC的特异性指标。在对180例SS患者长达5年的随访中,Csepregi et al^[15]研究表明AMA阳性的患者在5年后有60%发展成为自身免疫性肝病。然而,大多数病例中,肝功能检查仅呈轻微改变,并不能达到临床肝病的诊断标准,相关研究显示50%SS合并肝损害的患者发生了特异性肝病,还有50%无法作出解释^[4]。另一项研究^[16]称,27%~49%的SS患者中表现出肝功能异常,但这些表现通常是轻微的,呈间断或持续性,且不具备显著临床意义。北京协和医院对573例SS患者进行回顾

性筛查,则发现高达 188 例患者合并(32.8%)肝损害。其中 29.3% 出现 GGT 升高、25.5% 出现 ALT 升高、23.9% 出现 ALP 升高、10.5% 出现总胆红素升高,但无论是肝功能检查还是病理筛查均没有特殊的特征,仅呈现慢性活动性肝炎样、胆汁性肝硬化样或非特异性改变^[17]。上述研究表明 SS 患者的肝脏损伤机制是系统免疫损伤所致损害还是合并了器官特异性免疫的自身免疫性肝病,在病理上很难鉴别,因此,无法解释的肝功能血清学指标异常能否直接归入 SS 的临床表现仍然有争议。

该研究结果显示,虽然结果并不稳健,但 SS 与 ALP 的水平可能存在潜在负相关的关系。胆汁淤积标志物(即 ALP 和 GGT)在伴有 SS 的 PBC 患者中曾被报道比没有 SS 症状的患者更低。类似研究^[18]表明,合并 SS 的 PBC 患者较单独 PBC 患者的肝脏损伤进展缓慢。Hatzis et al^[12]的研究也表明合并 PBC 的 SS 患者在病理表现、生化指标、临床特征均较单纯 SS 患者的肝损伤表现更为隐匿。虽然该结果不够稳健,但该研究结果一定程度上支持了这一观点。SS 出现肝脏受累的情况并不少见,但其发生机制目前尚未完全明确。部分患者可通过 AMA 检查,发现一部分合并 PBC 的病例,但 PBC 在临床前期具有很强的隐匿性,部分患者 AMA 检查若呈阴性,而仅有肝功能的轻度异常,尚不能达到自身免疫性肝病的诊断标准。对这部分不能做出合理的解释的肝脏受累,该研究往往将其单纯地归因于 SS 疾病本身,而忽视了 ALD 的潜在可能性。由于 ALD 的隐匿性和诊断困难,一定程度上导致了患者确诊的延迟,许多患者明确诊断时,已经出现严重的胆汁淤积和肝硬化,最终导致肝衰竭和肝癌,给疾病的诊疗带来极大挑战和负担。并且,值得注意的是,及早地确诊 SS 患者并发的 ALD(主要是 PBC)对于改善患者长期预后和生活质量至关重要,在 PBC 疾病的早期阶段启动熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗可使患者获得更大的受益^[19]。该研究通过孟德尔随机化研究为 SS 和肝功能异常的关系提供了新的证据,提示 SS 患者的肝功能指标水平升高或许并不能直接归因于 SS 疾病本身。基于此,临床诊疗中应该重新考虑 SS 患者合并肝功能异常的原因更大的可能是潜在的 ALD,对于这部分患者应该加强重视,必要时尽早进行肝脏组织学检查明确诊断,在病理学检查也无法明确诊断时,后期也应密切随访,尽可能早期发现合并的 ALD,使用 UDCA 等相关药物及时干预,改善患者预后。

该研究存在一定局限性:① 相较于常见病,SS 发

病人群偏少,因此,芬兰人群 GWAS 研究样本量较少,当使用较严格的全基因组阈值所筛选出的 SNPs 数量较少,导致 IVs 数量有限,这可能会对暴露和结局关系的解释度有限,并且影响因果效应估计的统计功效;② 不同人种的遗传背景不同,对 PBC 和 SS 均有影响,因此,该研究结果不能直接外推至亚洲人群;③ 研究结论仅基于统计学结果,无法进一步探讨暴露因素和结局因素之间的生物学机制;④ PBC 主要发病人群是中老年女性,目前的 GWAS 数据尚不能进行年龄和性别的分层 MR 分析,因此,不能得到更为精确的结果。

参考文献

- [1] Trivedi P J, Hirschfield G M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases [J]. *Gut*, 2021, 70 (10): 1989–2003. doi:10.1136/gutjnl-2020-322362.
- [2] Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(4): 936–42. doi:10.1111/jgh.15214.
- [3] van Gerven N M, Verwer B J, Witte B I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(10): 1245–54. doi:10.3109/00365521.2014.946083.
- [4] Chentoufi A A, Serov Y A, Alazmi M, et al. Immune components of liver damage associated with connective tissue diseases [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(1): 37–44. doi:10.14218/JCTH.2014.00001.
- [5] Smith G D, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 1–22. doi:10.1093/ije/dyg070.
- [6] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89–R98. doi:10.1093/hmg/ddu328.
- [7] Cordell H J, Fryett J J, 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): 572–81. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.055.
- [8] Staley J R, Blackshaw J, Kamat M A, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(20): 3207–9. doi:10.1093/bioinformatics/btw373.
- [9] Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16048. doi: 10.1038/nrdp.2016.48.
- [10] Zeron P B, Retamozo S, Bové A, et al. Diagnosis of liver involvement in primary Sjögren syndrome [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2013, 1(2): 94–102. doi:10.14218/JCTH.2013.00011.
- [11] Chalifoux S L, Konyon P G, Choi G, et al. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(6): 771–80. doi:10.5009/gnl16365.
- [12] Hatzis G S, Fragoulis G E, Karatzaferis A, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(10): 2012–6.

- [13] Skopouli F N, Barbatis C, Moutsopoulos H M. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *Br J Rheumatol*, 1994, 33(8): 745–8. doi:10.1093/rheumatology/33.8.745.
- [14] Sun Y, Zhang W, Li B, et al. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 48(2–3): 301–15. doi:10.1007/s12016-015-8471-1.
- [15] Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up[J]. *Scand J Immunol*, 2002, 56(6): 623–9. doi:10.1046/j.1365-3083.2002.01165.x.
- [16] de Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(4): 543–51. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.016.
- [17] Lin D F, Yan S M, Zhao Y, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(22): 3252–7.
- [18] Chen C T, Tseng Y C, Yang C W, et al. Increased risks of spontaneous bacterial peritonitis and interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis patients with concomitant sjögren syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2537. doi:10.1097/MD.0000000000002537.
- [19] European association for the study of the liver electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145–72. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022.

New insights into the relationship between Sjogren's syndrome and primary biliary cholangitis and abnormal liver function: a Mendelian randomization study

Zhou Lihan¹, Xu Jun¹, Guo Sheng¹, Li Yixue¹, Xu Zihao¹, Cheng Liangbin^{1,2}

(¹*Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061;*

²*Dept of Hepatology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)*

Abstract **Objective** To analyze the causal relationship between Sjogren's syndrome (SS) and primary biliary cholangitis (PBC) and abnormal liver function by two-sample Mendelian randomization. **Methods** From the genome-wide association study, single nucleotide polymorphisms of SS, PBC, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, direct bilirubin and total bilirubin levels were extracted as instrumental variables. Inverse-variance weighted (IVW) analysis was used as the main analysis, supplemented by weighted median, MR-Egger, weighted mode, and simple mode. And a series of sensitivity analyses were carried out to verify the robustness of the results. **Results** The IVW analysis results of PBC on SS were as follows: $P = 8.57E - 11$, $OR = 1.1859$, $95\% CI = 1.1264 - 1.2485$; IVW analysis of PBC on SS ($P > 0.05$). IVW analysis results of SS on alkaline phosphatase were as follows: $P = 0.0415$, $Beta = -0.0072$, $95\% CI = -0.0140 - -0.0003$; IVW analysis results of SS on alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, direct bilirubin, total bilirubin levels showed no statistically significant difference. **Conclusion** PBC can significantly increase the risk of SS, but SS cannot be proved to have a causal effect on the occurrence of PBC. SS has a potential effect on reducing alkaline phosphatase levels, but it is not proved that SS has causal relationship with alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, direct bilirubin, total bilirubin levels.

Key words Mendelian randomization; causal relationship; primary biliary cholangitis; Sjogren's syndrome; abnormal liver function

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82274367); Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2024AFD328); National Inheritance Workshop for Famous Traditional Chinese Medicine Experts (No. 75[2022] of The National Administration of Traditional Chinese Medicine Education)

Corresponding author Cheng Liangbin, E-mail: 18971241243@163.com