

·论著·

2 型糖尿病与肺结核风险之间的因果关联： 一项孟德尔随机化研究

赵潇泉 崔坤平 白浪

四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041

通信作者: 白浪, Email: pangbailang@163.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2D)与肺结核(PTB)患病风险是否有因果关联。**方法** 基于孟德尔随机化(MR)平台,使用 T2D 及 PTB 的全基因组关联研究(GWAS)数据进行分析。以来自东亚人群 T2D 的 GWAS 荟萃分析公开汇总数据集($n=191\ 764$)作为暴露变量,以日本生物银行的 PTB 的 GWAS 数据集($n=212\ 453$)作为结果变量。共筛选出 81 个具有全基因组显著性的单核苷酸多态性作为工具变量。运用逆方差加权(IVW)、加权中位数、MR-Egger 回归三种方法进行双样本 MR 分析,评估 T2D 与 PTB 患病风险之间的因果关联。**结果** IVW($OR=1.355, 95\%CI: 1.141\sim1.610, P=0.001$),MR-Egger 回归($OR=1.711, 95\%CI: 1.164\sim2.513, P=0.008$),加权中位数法($OR=1.843, 95\%CI: 1.306\sim2.602, P=0.006$)均发现 T2D 与 PTB 患病风险之间存在一致的关联。此外,结果显示 T2D 对 PTB 患病风险的因果效应未受到基因多效性的影响(MR-Egger 截距 $=-0.024, P=0.188$)。**结论** MR 分析支持 T2D 与 PTB 风险增加之间存在因果关系,提示 T2D 在 PTB 的发生与发展中起到了重要作用。

【关键词】 2 型糖尿病;孟德尔随机化;肺结核;因果关联;全基因组关联研究

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20241230-00206

Causal association between type 2 diabetes and the risk of pulmonary tuberculosis: A Mendelian randomization study

Zhao Xiaoxiao, Cui Kunping, Bai Lang

Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Bai Lang, Email: pangbailang@163.com

【Abstract】 Objective To explore whether type 2 diabetes (T2D) has a causal association with the risk of pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods** Based on a Mendelian randomization (MR) framework, the analysis was conducted using the genome-wide association study (GWAS) summary data for T2D and PTB. Using the publicly available summary-level data from a meta-analysis of T2D GWAS in East Asian populations ($n=191\ 764$) as the exposure variable, and the PTB GWAS data from BioBank Japan ($n=212\ 453$) as the outcome variable, a total of 81 genome-wide significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with T2D were selected as instrumental variables. Three two-sample MR methods, including inverse variance weighted (IVW) analysis, weighted median method, and MR-Egger regression were applied to evaluate the causal relationship between T2D and PTB risk. **Results** IVW analysis ($OR=1.355, 95\%CI: 1.141\sim1.610, P=0.001$), MR-Egger regression ($OR=1.711, 95\%CI: 1.164\sim2.513, P=0.008$), and the weighted median method ($OR=1.843, 95\%CI: 1.306\sim2.602, P=0.006$) consistently indicated a positive causal association between T2D and the risk of PTB. Moreover, the results showed no evidence of directional pleiotropy influencing the causal estimate (MR-Egger intercept $=-0.024, P=0.188$). **Conclusions** MR analysis supports a causal relationship between T2D and increased risk of PTB, suggesting that T2D may play a significant role in the development and progression of PTB.

【Key words】 Diabetes mellitus type 2; Mendelian randomization; Pulmonary tuberculosis; Causal association; Genome-wide association study

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20241230-00206

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)是一种由结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*, Mtb)感染引起的慢性呼吸道传染病。尽管目前针对 PTB 的预防和控制已经取得了显著进展,但全球每年的发病人数仍高达约 1 000 万,PTB 疫情形势依然严峻^[1]。2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)是一种由于胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗引起的高血糖代谢性疾病,其发病机制与遗传和环境等因素密切相关^[2-3]。预计至 2045 年,全球 T2D 患者人数将达到 7.732 亿^[4]。近年来,T2D 和 PTB 的关系成为临床研究的热点。一系列研究显示,T2D 患者的 PTB 患病率显著升高,高达 39%^[5-6]。与非糖尿病患者相比,T2D 患者的 PTB 风险增加 2~4 倍^[7-8]。因此,T2D 发病率的持续增长对全球 PTB 的防控工作构成了威胁。然而,目前尚未完全明确 T2D 与 PTB 患病风险之间的因果关系。T2D 与 PTB 有多种相同的危险因素,如不健康饮食、缺乏运动及吸烟、营养不良等^[9-10],这增加了混杂因素残留的可能性。此外,T2D 患者常表现为细胞免疫功能下降、白细胞吞噬作用受抑制以及维生素 A 和维生素 D 缺乏等情况,这些特征容易导致机会性 PTB 感染。同时,高血糖、脂质代谢紊乱及呼吸道防御能力减弱可促进 Mtb 的生长和繁殖,加速 PTB 的进展^[11-13]。然而,从另一个角度,PTB 的疾病加重也可能加重 T2D 患者的糖代谢紊乱,增加控制血糖的难度。因此,观察性研究和临床试验容易受到反向因果关系的影响,限制了对 T2D 对 PTB 影响的理解。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)来推断暴露因子与结果之间潜在因果关系的方法。由于遗传变异在受精及减数分裂过程中随机分配,且不受后续疾病影响^[14]。在双样本 MR 分析中,暴露变量与结果变量的数据来源于不同样本^[15]。相比传统流行病学研究,双样本 MR 分析能够最大限度地减少测量误差、混杂因素及反向因果的干扰。本研究旨在通过双样本 MR 分析,进一步探讨 T2D 对 PTB 患病风险的影响。

资料与方法

一、数据来源与遗传变异的选择

检索 MR Base 数据库(<http://www.mrbase.org/>),该数据库包含多个全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的汇总统计数据。本研究的暴露变量 T2D 的 GWAS 数据来自东亚人群 T2D GWAS 荟萃分析的公开汇总统计数据,样本总量 191 764 例^[16-17],参与者均为东亚国家籍成年人,包含的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)数量为 12 557 761 个。为了确保所纳入的 SNP 作为 IV 符合 MR 的基本假设,采用如下筛选标准进行 SNP 筛选:(1)为了尽可能减少连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的影响,设定统计显著性阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$, LD $r^2 < 0.001$,聚类距离=10 000 kb,筛选与 T2D 相关的 SNPs;(2)根据公式 $[F = R^2 \times (N - 2) / (1 - R^2)]$ 分别计算每个 SNP 的 F 统计量及其累积值,其中 R^2 为每个工具变量对暴露因子解释的方差比例。若 $F < 10$,则认为工具变量较弱并从 MR 分析中剔除。根据以上标准,最终共纳入 81 个 SNPs。在本研究中,所有 F 统计量均大于 30,累积 F 值为 6 109,IV 强度充足。本研究的结果变量 PTB 的 GWAS 数据来自日本生物银行,样本总量 212 453 例,其中病例数 549 例,对照数 211 904 例^[18],研究人群均为日本籍成年人。

二、MR 的统计分析

本研究所有 MR 分析均使用 MR Base 平台进行。MR 分析利用遗传变异作为 IV,要求这些变异与暴露因素(如 T2D)显著相关,但不与潜在混杂因素相关^[19-20]。本研究首先验证了 81 个 SNPs 与 T2D 的独立关联性,随后评估了每个 SNP 与 PTB 风险之间的关联性。整合这些结果后,运用双样本 MR 方法,评估 T2D 对 PTB 风险的因果效应。本研究使用 T2D 和 PTB 的 GWAS 汇总数据中 81 个 SNPs 作为 IV 进行双样本 MR 分析。该方法可以利用不同 GWAS 的汇总统计数据,估算暴露变量(T2D)对结果变量(PTB)的因果效应大小^[21]。

为研究 T2D 与 PTB 风险之间的因果关系,本研究采用了 3 种统计方法:逆方差加权法(inverse variance weighted,IVW)、加权中位数法和 MR-Egger 回归^[20]。IVW:假设所有 SNPs 均为有效 IV,通过加权回归 SNPs 对结果变量和暴露变量的效应估计值,若 $P<0.05$ 且 95%CI 不跨过 1,则认为存在因果效应。加权中位数法:若超过 50%的 SNPs 为有效 IV,则该法提供一致估计结果, $P<0.05$ 表示存在显著因果关系^[22]。MR-Egger 回归:通过引入参数以校正偏倚,即使所有 SNPs 为无效 IV 时仍可发挥作用,同时能检验和解释存在多效性偏倚的可能性^[23-24]。MR-Egger 回归法的截距项代表遗传变异的平均多效性效应(即遗传变异对结果的平均直接效应),若回归斜率显著($P<0.05$)且截距不显著偏离零,则支持无偏的因果关系。此外,参考加权众位数法来补充敏感性分析,以此验证结果的稳健性。T2D 与 PTB 风险的因果关系以 OR 值和 95%CI 表示, $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

三、异质性及敏感性检验

本研究通过 Cochran Q 统计量及 I^2 统计量评估 SNPs 之间的异质性^[25]。Cochran Q 统计量用于检验各 SNP 估计值之间的差异是否存在统计学意义,若 $P>0.05$ 表示异质性无统计学意义; I^2 统计量用于衡量异质性所占比例, $I^2<25\%$ 为低异质性,25%~50%为中度异质性,>50%为高异质性。此外,采用逐一剔除法评估结果的敏感性:逐一剔除单个 SNP 后,计算剩余 SNP 的因果效应,并使用 IVW 方法验证特定 SNP 是否对 T2D 与 PTB 风险的因果关联产生显著影响^[26]。此外,本研究绘制了漏斗图,通过其对称性评估小样本偏倚,如果效应估计值对称地分布在漏斗图两侧,提示研究未存在显著偏倚。

表 1 不同方法评估 2 型糖尿病对肺结核风险因果效应

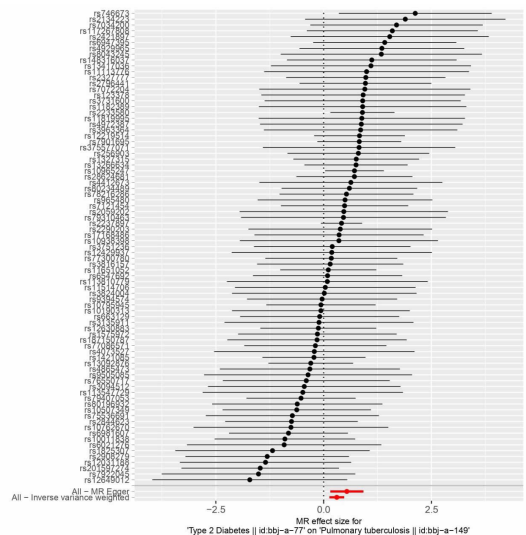
MR 方法	SNP 数量	β 系数	标准误	OR(95%CI)	关联 P 值	Cochran Q 统计量	I^2 值	异质性 P 值
逆方差加权法	81	0.304	0.088	1.355(1.141~1.610)	0.001	63.02	26.9%	0.919
MR-Egger 法	81	0.537	0.196	1.711(1.164~2.513)	0.008	61.25	29.0%	0.931
加权中位数法	81	0.417	0.153	1.843(1.306~2.602)	0.006			

注:MR:孟德尔随机化;SNP:单核苷酸多态性

结 果

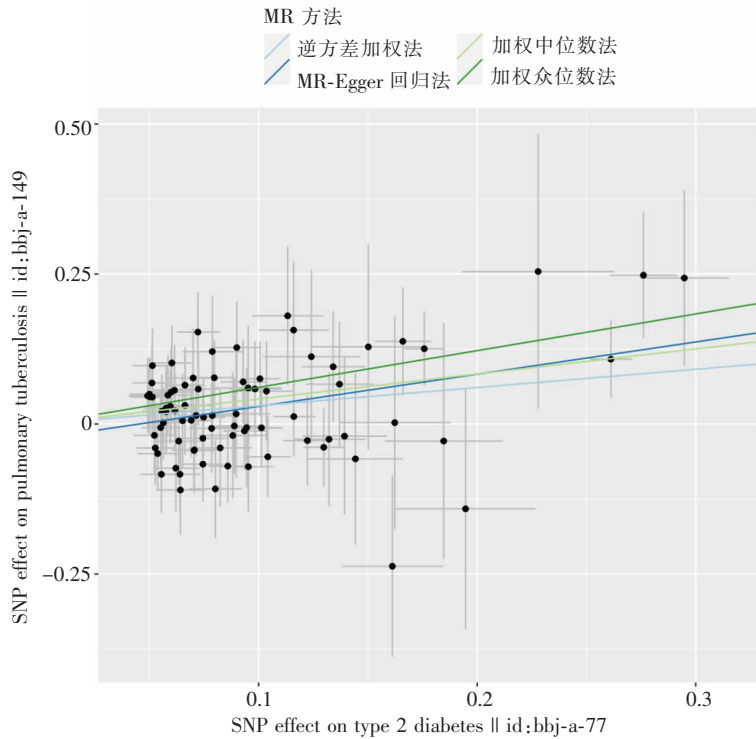
一、纳入荟萃分析的研究

由表 1 可见,IVW 分析结果中,T2D 与 PTB 风险之间存在因果关联 [OR (95%CI)=1.355 (1.141~1.610), $P=0.001$]。MR-Egger 回归分析显示定向多效性不太可能对结果产生偏倚(截距=-0.024, $P=0.188$),且证实 T2D 与 PTB 风险之间存在因果关联 [OR (95%CI)=1.711(1.164~2.513), $P=0.008$]。加权中位数法也表明 T2D 与 PTB 风险之间存在因果关联($\beta=0.417$,标准误=0.153, $P=0.006$)。图 1 展示了 81 个与 T2D 相关的 SNP 在 MR 分析中的效应估计,多数 SNP 的效应方向一致,进一步支持 T2D 与 PTB 风险之间的正向因果关联。图 2 中,IVW、加权中位数法和 MR-Egger 回归三种方法对应的 3 条回归线均呈现正向斜率,提示 T2D 对 PTB 风险具有一致的正向因果效应。



注:MR:孟德尔随机化;SNP:单核苷酸多态性;IVW:逆方差加权;effect size:效应值;每个黑点代表单个 SNP 在 MR 分析中的效应估计值,横线为其 95%CI,红线分别表示 MR-Egger 检验和 IVW 法的估算结果

图 1 与 2 型糖尿病相关的 SNPs 对肺结核风险的因果效应森林图



注:MR:孟德尔随机化;SNP:单核苷酸多态性;SNP effect on type 2 diabetes:每个 SNP 对 2 型糖尿病的遗传效应;SNP effect on pulmonary tuberculosis:每个 SNP 对肺结核风险的遗传效应;每个黑点代表一个 SNP 在全基因组关联研究中对 2 型糖尿病(横轴)和肺结核(纵轴)的效应估计值;图中 4 条拟合直线分别对应 4 种 MR 方法的因果效应估计,均显示正向斜率,提示 2 型糖尿病与肺结核风险之间存在正向因果关联

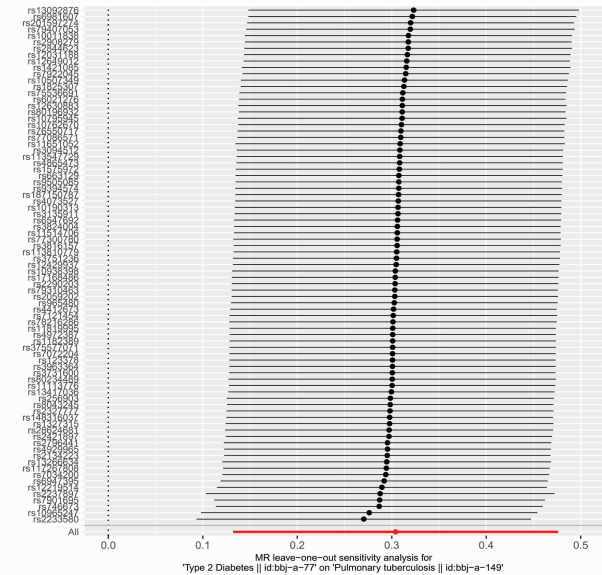
图 2 与 2 型糖尿病相关的遗传变异和与肺结核风险相关的遗传变异关联的散点图

二、异质性及敏感性检验

Q 检验显示,T2D 遗传 IV 之间的异质性无统计学意义 (IVW: $Q=63.02, P=0.919$;MR-Egger 法: $Q=61.25, P=0.931$)。 I^2 值分别为 26.9%和 29.0%,均处于低-中度异质性范围,MR 分析结果的可靠性较高。逐一剔除法显示,剔除任一单一 SNP 后,其余 SNPs 估计的 T2D 对 PTB 风险的因果效应均未发生明显变化。所有剔除后的估计值均接近总体效应值,且方向一致,提示无单一 SNP 对 IVW 估算值具有显著影响。该分析结果支持所选 IV 的稳健性,进一步验证了研究结论的可靠性(见图 3)。漏斗图与 MR-Egger 回归显示无显著不对称性,进一步证明了多效性偏倚的可能性较低(见图 4)。

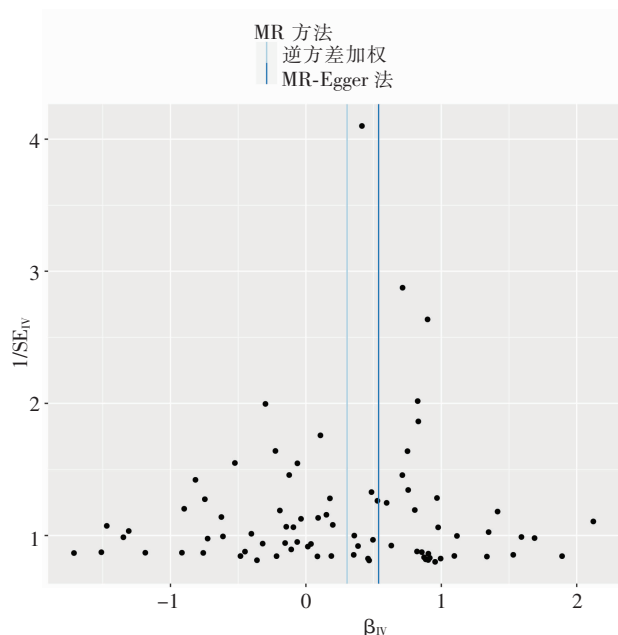
讨 论

T2D 一直被认为是 PTB 患病的危险因素^[3-5]。根据一项系统评价,全球范围内 PTB 患者中 T2D 的患病率为 1.9%~45%,其中亚洲、北美和大洋洲的患病



注:MR:孟德尔随机化;SNP:单核苷酸多态性;IVW:逆方差加权;MR leave-one-out sensitivity analysis for type 2 diabetes on pulmonary tuberculosis:2 型糖尿病对肺结核影响的 MR 逐一剔除敏感性分析;图中每个黑点表示剔除某一特定 SNP 后,IVW 方法估计的 2 型糖尿病对肺结核风险因果效应;红点表示未剔除 SNP 时的总体效应;各点估计值与总体估计接近,表明单个 SNP 未对结果产生明显影响,分析结果可靠

图 3 2 型糖尿病对肺结核的 MR 逐一剔除敏感性分析图



注:MR:孟德尔随机化;IVW:逆方差加权;蓝线代表IVW评估结果,深蓝色线代表MR-Egger评估结果;该漏斗图未显示明显不对称性,提示本研究中未存在显著偏倚

图4 评估2型糖尿病对肺结核因果效应的偏倚情况漏斗图

率最高^[27],这使T2D和PTB在全球范围内均为重大公共卫生问题。既往流行病学研究提示二者可能存在关联,但因果关系未阐述明确。

本研究采用MR方法,从遗传学视角探讨T2D与PTB之间的因果关系。与传统观察性研究相比,MR方法利用与暴露因素(T2D)显著相关的遗传变异作为IV,由于基因理论上不受环境、生活方式等混杂因素影响,因而能够在一定程度上消除混杂偏倚和反向因果的问题^[28-30]。双样本MR可最大程度减少观察性研究中的固有偏倚^[31]。但需要注意的是,MR研究易受到多效性偏倚的影响,即当遗传变异同时影响多个表型特征时,可能导致IV无效^[32]。为减少这一影响,本研究采用加权中位数估算法,即使50%的SNPs无效,仍能提供有效的估计值^[22]。同时,使用MR-Egger回归来检验和调整潜在的多效性偏倚对结果的影响^[33]。本研究选取了81个与T2D显著相关且独立的SNPs作为IV, F 统计量均大于10,有效规避了弱IV的偏倚风险。本研究结果显示,IVW、加权中位数法和MR-Egger回归的MR估算结果均支持T2D与PTB风险之间的因果关联,与先前的观察性研究和临床试验的发现一致^[3-5]。MR-Egger

回归的截距项未显著偏离零($P=0.188$),提示结果未受到水平多效性的显著影响。Cochran Q 检验及 I^2 值的结果表明各SNP效应之间异质性较低,进一步增强了结论的可信度。逐一剔除分析显示,无单一SNP、整体估计值有显著影响,提示研究结果稳定可靠。此外,T2D相关SNP在不同方法下对PTB风险的因果效应,回归线方向一致,支持T2D与PTB之间存在正向因果关系。

T2D对PTB的影响可能涉及多种生物学机制。首先,高血糖及胰岛素抵抗可导致宿主的先天性和获得性免疫能力下降,包括细菌的识别、吞噬能力及细胞激活的缺陷、化学因子及细胞因子生成减少、宿主对Mtb感染的敏感性增强、宿主免疫清除及杀菌能力降低等,通过这些机制增加了患者死亡率^[28]。既往研究报道了高血糖对PTB患者的固有免疫和获得性免疫细胞有以下影响^[29-30,34]:(1)糖代谢紊乱影响巨噬细胞的极化,使TNF- α 、IL-1和IL-12水平降低,同时IL-10水平升高,巨噬细胞的抗原呈递能力和清除Mtb的能力降低;(2)糖尿病患者中,中性粒细胞数量和其分泌的细胞因子(如IL-8和IL-22)数量减少,导致中性粒细胞的吞噬和杀菌能力下降;(3)高血糖抑制获得性免疫应答,导致自然杀伤(NK)细胞增加,CD16和CD56水平下降,同时IL-6水平升高;(4)糖尿病患者的树突状细胞功能受损,导致IL-12、IL-18、IFN- γ 等细胞因子的分泌减少,削弱了宿主的细胞免疫功能,降低了宿主清除和杀死Mtb的能力;(5)糖尿病患者中CD4⁺T细胞减少,导致IFN- γ 、IL-2、IL-12和TNF- γ 等细胞因子分泌减少,导致宿主抵抗Mtb感染的能力降低;(6)糖尿病患者中CD8⁺T细胞的减少及其抑制作用导致IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A和IL-17F等细胞因子水平下降,降低了对宿主的保护作用,因此增加了Mtb感染机会;(7)糖尿病患者的 $\gamma\delta$ T细胞功能降低,导致Th1和Th17等细胞因子以及细胞毒性物质(如穿孔素、颗粒酶B和颗粒蛋白)的分泌减少,分解Mtb的能力下降,增加了潜伏性结核发展为活动性结核的风险。其次,糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱使T2D患者易发生营养不良和免疫功能降低,这为

Mtb 的侵入和发展创造了条件^[35]。此外, T2D 患者的维生素 A 缺乏会降低呼吸道黏膜上皮对外界感染的防御能力, 增加 Mtb 感染的可能性^[36]。同时, 在 T2D 和 PTB 患者中, 维生素 D 缺乏的发生率高, 已有研究发现维生素 D 缺乏可诱导先天性免疫功能缺陷, 并增加 Mtb 易感性^[37-38]。

本研究具有如下优势: (1) GWAS 数据均来自东亚人群, 减少了种族杂交干扰, 提高了异质性分析的准确性; (2) IV 筛选严格, F 值高, 结果稳定; (3) 多种 MR 方法得出的结果方向一致, 增加了因果推断的稳定可靠性。当然, 本研究仍存在一些局限。首先, 尽管使用了 MR-Egger 分析来验证基因多态性, 仍无法完全排除基因多态性错误分类的可能性。其次, 尽管本研究纳入的所有 SNP 均达到全基因组的差异均无统计学意义, 且 F 统计量均大于 30, 但单个遗传变异可能仅能解释特定暴露差异的一小部分, 导致最终分析结果的因果解释能力有限^[39]。第三, 本研究的样本数据主要来自亚洲人群, 种族差异和选择偏倚可能对研究结果的有效性产生影响, 因此, 能否将这些结果直接推广到其他人群还需进一步验证。第四, 虽然双样本 MR 分析是一种有效的工具, 但其可能会高估 SNP 与暴露因素之间的因果关系^[40]。第五, MR 分析是一种基于统计模型的因果推断方法, 虽然其研究提供了统计学上的因果证据, 但尚不能替代直接的生物学机制验证。因此, 未来需结合细胞、动物实验及临床样本研究, 进一步验证 T2D 与 PTB 风险增加之间的因果关系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 我们对日本生物银行的参与者和研究者表示衷心的感谢, 特别感谢 Ishigaki K 及其他参与者所做的重要贡献, 同时也感谢 GWAS 提供汇总统计数据

作者贡献声明 赵满泉: 构思研究思路, 完成文献综述、数据分析、结果讨论, 并起草文稿; 崔坤平、白浪: 对研究结果进行解读, 并对文稿进行严格全面修改

参 考 文 献

- [1] Bagechi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1): e20. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.
- [2] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, et al. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1987. DOI: 10.3390/molecules25081987.
- [3] Unger J, Parkin CG. Type 2 diabetes: An expanded view of pathophysiology and therapy[J]. *Postgrad Med*, 2010, 122(3): 145-157. DOI: 10.3810/pgm.2010.05.2152. PMID: 20463424.
- [4] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [5] Wu Q, Liu Y, Ma YB, et al. Incidence and prevalence of pulmonary tuberculosis among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1657-1666. DOI: 10.1080/07853890.2022.2085318.
- [6] Rajaa S, Krishnamoorthy Y, Knudsen S, et al. Prevalence and factors associated with diabetes mellitus among tuberculosis patients in South India-a cross-sectional analytical study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10): e050542. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050542.
- [7] Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187967. DOI: 10.1371/journal.pone.0187967.
- [8] Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: A global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden[J]. *Glob Health Action*, 2017, 10(1): 1-11. DOI: 10.1080/16549716.2016.1264702.
- [9] Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(3): 337-355. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
- [10] Weisman A, Fazli GS, Johns A, et al. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: A review[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5): 552-564. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.03.002.
- [11] Chumburidze-Areshidze N, Kezeli T, Avaliani Z, et al. The relationship between type-2 diabetes and tuberculosis[J]. *Georgian Med News*, 2020, (300): 69-74.
- [12] Wei R, Li P, Xue Y, et al. Impact of diabetes mellitus on the immunity of tuberculosis patients: A retrospective, cross-sectional study[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2022, 15: 611-627. DOI: 10.2147/RMHP.S354377.
- [13] Sharma JK, Gupta A, Khanna P. Diabetes and respiratory system including tuberculosis-challenges[J]. *Indian J Tuberc*, 2019, 66(4): 533-538. DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.11.006.
- [14] 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. DOI: 10.1177/0962280215597579.
- [15] Lawlor DA. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: Opportunities and challenges [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(3): 908-915. DOI: 10.1093/ije/dyw127.
- [16] Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, et al. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 379-386. DOI: 10.1038/s41588-018-0332-4.

- [17] Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, et al. Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes: BioBank Japan cohort[J]. J Epidemiol, 2017, 27(3S): S98-S106. DOI: 10.1016/j.je.2016.12.012.
- [18] Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, et al. Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile[J]. J Epidemiol, 2017, 27(3S): S2-S8. DOI: 10.1016/j.je.2016.12.005.
- [19] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665. DOI: 10.1002/gepi.21758.
- [20] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2: 6. DOI: 10.1038/s43586-021-00092-5.
- [21] Hartwig FP, Davies NM, Hemani G, et al. Two-sample Mendelian randomization: Avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1717-1726. DOI: 10.1093/ije/dyx028.
- [22] 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.
- [23] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. Stat Med, 2017, 36(11): 1783-1802. DOI: 10.1002/sim.7221.
- [24] Rees J, Wood AM, Burgess S. Extending the MR-Egger method for multivariable Mendelian randomization to correct for both measured and unmeasured pleiotropy[J]. Stat Med, 2017, 36(29): 4705-4718. DOI: 10.1002/sim.7492.
- [25] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I² statistic[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1961-1974. DOI: 10.1093/ije/dyw220.
- [26] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(4): 486-496. DOI: 10.1002/jrsm.1346.
- [27] Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175925. DOI: 10.1371/journal.pone.0175925.
- [28] Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis[J]. Immunology, 2017, 152(1): 13-24. DOI: 10.1111/imm.12762.
- [29] Ssekamatte P, Sande OJ, van Crevel R, et al. Immunologic, metabolic and genetic impact of diabetes on tuberculosis susceptibility[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1122255. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1122255.
- [30] Cheng P, Wang L, Gong W. Cellular immunity of patients with tuberculosis combined with diabetes[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 6837745. DOI: 10.1155/2022/6837745.
- [31] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. Stat Med, 2008, 27(8): 1133-1163. DOI: 10.1002/sim.3034.
- [32] Thompson JR, Minelli C, Bowden J, et al. Mendelian randomization incorporating uncertainty about pleiotropy[J]. Stat Med, 2017, 36(29): 4627-4645. DOI: 10.1002/sim.7442.
- [33] 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.
- [34] Ayelign B, Negash M, Genetu M, et al. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 6196532. DOI: 10.1155/2019/6196532.
- [35] Menon S, Rossi R, Nshimyumukiza L, et al. Convergence of a diabetes mellitus, protein energy malnutrition, and TB epidemic: The neglected elderly population[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 361. DOI: 10.1186/s12879-016-1718-5.
- [36] Podell BK, Aibana O, Huang CC, et al. The impact of vitamin A deficiency on tuberculosis progression[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(12): 2178-2185. DOI: 10.1093/cid/ciac326.
- [37] Li Y, Zhang X, Chen H, et al. Vitamin D deficiency leads to the abnormal activation of the complement system[J]. Immunol Res, 2023, 71(1): 15-23. DOI: 10.1007/s12026-022-09324-6.
- [38] Kumar A, Saini V, Sharma A. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: A comprehensive review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 2211. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02211.
- [39] Swerdlow DI, Kuchenbaecker KB, Shah S, et al. Selecting instruments for Mendelian randomization in the wake of genome-wide association studies[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(5): 1600-1616. DOI: 10.1093/ije/dyw088.
- [40] Bowden J, Dudbridge F. Unbiased estimation of odds ratios: Combining genomewide association scans with replication studies [J]. Genet Epidemiol, 2009, 33(5): 406-418. DOI: 10.1002/gepi.20394.

(收稿日期: 2024-12-30)