

[专题研究]

欧洲人群中 Graves 病对妊娠期高血压风险的因果影响： 基于孟德尔随机化方法的机制分析

王 蒙¹, 姜 雯¹, 徐丽娜², 孟文彬³, 其木格³

(1.内蒙古自治区妇幼保健院生殖医学科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2.内蒙古医科大学附属医院体检中心, 内蒙古 呼和浩特 010020; 3.内蒙古医科大学附属医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010020)

[摘要]目的 本研究旨在通过孟德尔随机化(MR)分析,探讨毒性弥漫性甲状腺肿(Graves)病对妊娠期高血压疾病的因果影响,并揭示其潜在的生物学机制。方法 本研究从芬兰生物银行(FinnGen)获得妊娠期高血压数据,从 IEU open GWAS 数据库获取 Graves 病遗传变异数据,采用四种孟德尔随机化统计方法(逆方差加权法、MR-Egger 法、加权中位数法、加权模式法)对 Graves 病与妊娠期高血压的因果关系进行分析。使用与 Graves 病相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量,以减少混杂因素和反向因果关系的影响。结果 本研究共得到 25 个符合 MR 假设的工具变量。逆方差加权法分析显示 Graves 病降低了妊娠期高血压疾病的发生风险($OR=0.951, 95\%CI:0.926\sim0.976, P=0.001$)。MR-egger($OR=0.927, 95\%CI:0.861\sim0.998$)、加权中位数法($OR=0.943, 95\%CI:0.909\sim0.977$)和加权模式法($OR=0.938, 95\%CI:0.899\sim0.979$)的结果均支持这一结论(均 $P<0.05$)。Cochran's Q 检验显示纳入的 SNPs 存在异质性,异质性为 4.377%($Q=24.536, P=0.375$)。研究纳入的 25 个工具变量均为强工具变量,SNP 的 F 值均 $>10(30.42\sim306.74)$ 。结论 本研究通过孟德尔随机化方法显示,欧洲人群中 Graves 病降低了妊娠期高血压疾病的发生风险。

[关键词] Graves 病;妊娠期高血压;孟德尔随机化;因果关系;欧洲人群

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.04.006

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)04-0040-08

Causal effect of Graves disease on risk of hypertensive disorders during pregnancy in European: a mechanistic analysis based on Mendelian randomization

WANG meng¹, JIANG wen¹, XU Lina², MENG Wenbin³, QI Muge³

(1.Department of Reproductive Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010020, China; 2.Department of Health center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010020, China; 3.Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010020, China)

[Abstract] **Objective** This study aims to investigate the causal effect of toxic diffuse goiter (Graves' disease) on hypertensive disorders during pregnancy (HDP) through Mendelian randomization (MR) analysis and to elucidate its potential biological mechanisms. **Methods** This study obtained data on hypertensive disorders during pregnancy from the Finnish Biobank (FinnGen) and genetic variation data for Graves' disease from the IEU Open GWAS database. We employed four MR statistical methods including Inverse-Variance Weighted (IVW), MR-Egger, Weighted Median, and Weighted Mode to analyse the causal relationship between Graves' disease and HDP during pregnancy. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with Graves' disease were used as instrumental variables to minimize the influence of confounding factors and reverse causality. **Results** A total of 25 instrumental variables consistent with the MR assumptions were identified in this study. The IVW analysis showed that Graves' disease reduced the risk of HDP during pregnancy ($OR=0.951, 95\%CI:0.926-0.976, P=0.001$). The results from MR-Egger ($OR=0.927, 95\%CI:0.861-0.998$), Weighted Median ($OR=0.943, 95\%CI:0.909-0.977$), and Weighted Mode ($OR=0.938, 95\%CI:0.899-0.979$) all supported this conclusion (all $P<0.05$). Cochran's Q test indicated heterogeneity among the included SNPs,

[收稿日期]2024-09-08

[作者简介]王 蒙(1985—),女,副主任医师,主要从事生殖内分泌研究。

[通讯作者]其木格,主任医师,教授。

with heterogeneity at 4.377% ($Q=24.536, P=0.375$). All 25 instrumental variables used in the study were strong instruments, with SNP F -values >10 (ranging from 30.42 to 306.74). **Conclusion** This study using Mendelian randomization demonstrates that Graves' disease reduces the risk of hypertensive disorders during pregnancy in European populations.

[Key words] Graves' disease, hypertensive disorders of pregnancy, Mendelian randomization, causal relationship, European population

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)包括妊娠期高血压、子痫前期和子痫,是全球孕产妇发病率和死亡率的主要原因之一^[1]。这些疾病不仅威胁孕产妇的生命健康,还可能对新生儿产生长期不良影响。因此,了解这些疾病的潜在风险因素和可能的保护机制,对于改善母婴健康结局至关重要^[2]。母体甲状腺功能对于妊娠期并发症起着重要作用,但既往研究对于甲状腺功能异常与妊娠期高血压之间的关系结果不一。一项 Meta 研究显示,亚临床甲状腺功能减退症与先兆子痫的高风险有关^[3],但甲状腺功能亢进与妊娠期高血压是否有因果关系尚不清楚。毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)是一种以甲状腺功能亢进为主要特征的自身免疫性疾病,其病因通常归因于刺激甲状腺刺激激素受体的自身抗体过度生成。该疾病常见于育龄女性,对女性生殖健康产生复杂的影响^[4]。Graves 病的系统性效应及其与其他疾病的潜在关联,尤其是在妊娠期高血压疾病中的作用,但具体机制和因果关系尚不明确^[5]。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)分析是一种新兴的流行病学方法,通过利用基因变异作为工具变量,可以更准确地评估暴露因素与疾病之间的因果关系,从而减少混杂因素和反向因果关系的影响^[6]。相比观察性研究,MR 分析的优势在于能够减少混杂因素和反向因果关系的干扰,避免传统随机对照试验在伦理或实践上的限制。因此,它是一种理想的工具,特别适合探讨复杂疾病间的潜在因果关系。本研究采用四种不同的 MR 方法:逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 法、加权中位数法和加权模式法,旨在评估 Graves 病对妊娠期高血压风险的潜在因果关系。我们假设,Graves 病可能通过影响母体免疫和代谢状态,对妊娠期高血压疾病的发生风险产生一定的影响。本研究结果将为妊娠期高血压的发生提供了新的见解。

1 资料与方法

1.1 研究原理

孟德尔随机化是一种使用遗传变异作为工具变量来评估暴露与结局关系的因果推断方法。该方法可以排除观察性研究中固有混杂因素的影响。如图 1 所示,我们采用 Graves 病为暴露因素,以妊娠期高血压为结局。与此同时,本研究遵循孟德尔随机化 3 个核心的基本假设:关联性假设(假设 1):工具变量[即单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)]与暴露因素强相关($P < 5 \times 10^{-8}$);独立性假设(假设 2):工具变量和暴露因素-结局的混杂因素没有关联;排他性假设(假设 3):工具变量不能直接影响结果,仅通过暴露因素对结局产生影响^[7]。

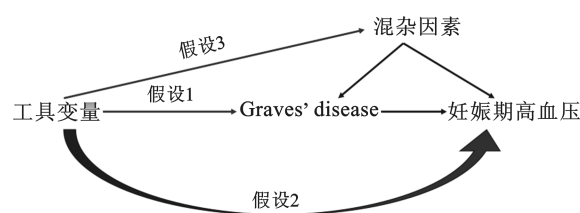


图 1 孟德尔随机化三个核心基本假设

Fig.1 The three core assumptions of Mendelian randomization

1.2 数据来源

妊娠期高血压数据来自芬兰生物银行(FinnGen)(<https://www.finnngen.fi/fi>),共计 254 618 个样本(观察组:18 345;对照组:236 273)。我们从 IEU open GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90018847/>)获取 Graves 病数据作为两样本暴露数据,共计 458 620 个样本(观察组:1 678;对照组:456 942)。本项研究数据来源均为欧洲样本人群,这增强了结果的内部一致性,但可能限制其在非欧洲人群中的广泛适用性。由于样本主要来自 FinnGen 和 IEU 数据库,我们无法完全排除种群分层和潜在的多效性影响。未来研究应验证其他种族群体中的结果,以提升外部有效性。

我们的研究数据均开源于已公开的数据库,因此不存在伦理问题和其他利益冲突。

表 1 两样本孟德尔随机化分析的 GWAS 数据汇总

Table 1 Summary of the GWAS data from two-sample Mendelian randomization analysis

变量	样本量	人群	年份	数据库来源
Graves 病	458 620	欧洲	2021	IEU 数据库
妊娠期高血压	254 618	欧洲	2024	芬兰生物银行

1.3 统计分析

本研究通过 MR 设计的假设来减少常见混杂因素干扰,并采用逆方差加权法、MR-Egger 法、加权中位数法、以及加权模式法四种 MR 分析方法,评估 Graves 病对妊娠期高血压疾病风险的潜在因果关系。逆方差加权法是本研究的主要因果推断方法,综合各 SNP 与暴露和结局的效应量来计算加权平均值,从而评估 Graves 病对妊娠期高血压的因果效应;MR-Egger 方法可以检测和校正多效性(即 SNP 不仅通过暴露影响结局,还可能通过其他途径直接影响结局);加权中位数法在部分 SNP 存在多效性时,仍能提供稳健的因果估计;加权模式法假设大多数 SNP 符合无多效性的假设,能在特定情况下提供更可靠的估计。如果四种方法的分析结果均一致,表明 Graves 病与妊娠期高血压之间存在潜在因果关联。

我们辅以敏感性分析来检测和调整多效性及潜在偏倚。使用 MR-Egger 回归及 MR-Egger 截距检验评估 SNP 水平多效性,使用 MR-PRESSO 来识别

和删除 SNP 水平多效性异常值^[8],并使用留一法检验排除单个 SNP 对整体结果的潜在影响的孟德尔随机化研究。使用 Cochran’s Q 检验评估 SNP 的异质性,无异质性的 SNP 采用 MR-IVW 固定效应模型,异质 SNP 采用 MR-IVW 随机效应模型。在协调暴露和结局时,去除了回文或不相容等位基因的 SNP。计算 F 值评估工具变量的强度。

所有数据均通过开源软件 R(版本 4.3.0)及 R 软件包“Two Sample MR”(版本 0.5.7)进行分析^[9], $P<0.05$ 的水平代表具有统计学差异。

1.4 工具变量评价

工具变量的强度通过计算 F 统计量,其公式为 $F=R^2\times(N-k-1)/(1-R^2)\times k$ 。其中 R^2 代表工具变量解释的变异比例, N 为暴露样本的样本量, k 为工具变量的数量,而 $R^2=(2\times\text{EAF}\times(1-\text{EAF})\times\beta^2)/(N\times S.E.^2)$,EAF 为等位基因频率, β 为等位基因效应值, $S.E.$ 为标准误差^[10]。

2 结果

2.1 遗传工具变量确定

本研究设置参数为 $P<5\times10^{-8}$, $r^2=0.001$, $kb=10\ 000$,以消除连锁不平衡,汇总数据后筛选出满足假设的 SNP,得到 25 个符合假设的 SNP。后续采用 Pheno Scanner 数据库去除与妊娠期高血压有关的 SNP($n=0$),最终获取 25 个 SNP 与结局有显著关系的 SNP(如表 2 所示)。合并暴露与结局数据集以及剔除回文,得到 MR 分析的 25 个工具变量。

表 2 遗传工具变量中 25 个 SNP 的具体信息

Table 2 Detailed information of 25 SNPs in the genetic instrumental variables

ID	SNP	染色体	位点	基因	EA_NEA	EAF	β	S.E.
172	rs11065774	12	111355326	MYL2	G>A	0.124 976	0.236 5	0.034 8
17807	rs6936707	6	32684069	LOC102725019	C>T	0.035 104	-0.462 7	0.047 9
1152	rs13136820	4	40307564	LINC02265	C>T	0.700 325	-0.136 1	0.024 4
119	rs4409785	11	95311422	—	T>C	0.143 693	0.202 9	0.035 0
2841	rs9368606	6	29518665	OR2I1P	A>C	0.218 706	0.190 0	0.025 5
10530	rs7746061	6	31419216	—	G>A	0.055 725	-0.383 6	0.051 6
835	rs17689159	16	79742390	LOC105371356	T>C	0.304 638	0.162 1	0.024 0
60	rs10821944	10	63785089	ARID5B	G>T	0.703 121	-0.156 6	0.023 2

(转下表)

(续上表)

ID	SNP	染色体	位点	基因	EA_NEA	EAF	β	S.E.
613	rs28414437	14	81457257	TSHR	A>C	0.424 075	0.287 1	0.022 8
20987	rs860262	7	28194397	JAZF1	C>A	0.417 680	-0.137 3	0.024 5
20989	rs2466028	8	128200556	CASC19	T>C	0.361 033	-0.145 0	0.023 5
110	rs61850863	10	64041772	—	G>A	0.144 977	0.202 7	0.033 9
1088	rs5751536	22	23052967	LL22NC03-102D1.18	G>A	0.451 066	-0.209 6	0.038 0
1073	rs34544259	21	43834854	UBASH3A	A>G	0.404 710	0.140 6	0.022 8
1066	rs1569723	20	44742064	—	C>A	0.711 732	0.164 1	0.023 2
959	rs231779	2	204734487	CTLA4	C>T	0.467 891	0.235 2	0.022 2
19230	rs9357156	6	33041073	HLA-DPA1	A>C	0.230 863	0.439 6	0.025 1
16706	rs9273410	6	32627250	HLA-DQB1	C>A	0.429 379	0.307 2	0.024 0
3	rs2476601	1	114377568	PTPN22	A>G	0.887 920	-0.385 6	0.053 6
1147	rs6780858	3	188132110	LPP	A>G	0.468 120	-0.163 4	0.022 5
864	rs12612769	2	191953998	STAT4	A>C	0.218 448	0.144 9	0.025 2
5240	rs9260026	6	29907133	LOC124901298	G>A	0.291 797	-0.340 9	0.023 8
18	rs1977710	1	157693722	—	A>G	0.444 294	0.146 1	0.022 3
3174	rs7741597	6	29701661	HLA-F	T>C	0.144 076	-0.221 5	0.029 0
20891	rs239933	6	167413230	CEP43	A>G	0.476 193	0.135 0	0.021 9

注:效应等位基因(effect allele,EA);非效应等位基因(none-effect allele,NEA);效应等位基因频率(effect allele frequency,EAF); β ,等位基因效应值;S.E.,效应值的标准误差。

2.2 MR 分析结果

本研究的结果提示 Graves 病可降低妊娠期高血压的发病风险,其中,IVW 法($OR = 0.951$, $95\%CI: 0.926 \sim 0.976$, $P = 0.001$),MR-egger($OR = 0.927$, $95\%CI: 0.861 \sim 0.998$, $P = 0.055$),加权中位数法($OR = 0.943$, $95\%CI: 0.909 \sim 0.977$, $P = 0.001$),加权模式法($OR = 0.938$, $95\%CI: 0.899 \sim 0.979$, $P = 0.007$)。MR 分析结果见表 3、图 2 和图 3。

2.3 敏感性分析

Cochran's Q 检验显示纳入的 SNPs 存在异质性,异质性为 4.377% ($Q = 24.536$, $P = 0.375$),如图 4 所示。

MR-Egger 法截距值为 0.006 ($P = 0.475$),显示纳入的 25 个 SNPs 无明显水平多效性,符合孟德尔随机化的三大核心假设。

留一法敏感性检验显示结果稳健,与 Graves 病相关的 SNP 基本对称分布,如图 5 所示。

表 3 四种 MR 统计方法分析结果

Table 3 Results of analysis using four MR statistical methods

方法	SNP 数量	OR	S.E.	P	95%CI
IVW	25	0.951	0.013	0.001	0.926~0.976
MR Egger	25	0.927	0.038	0.055	0.861~0.998
加权中位数法	25	0.943	0.018	0.001	0.909~0.977
加权模式法	25	0.938	0.022	0.007	0.899~0.979

注:IVW,逆方差加权法;OR,优势比;S.E.,标准误差。

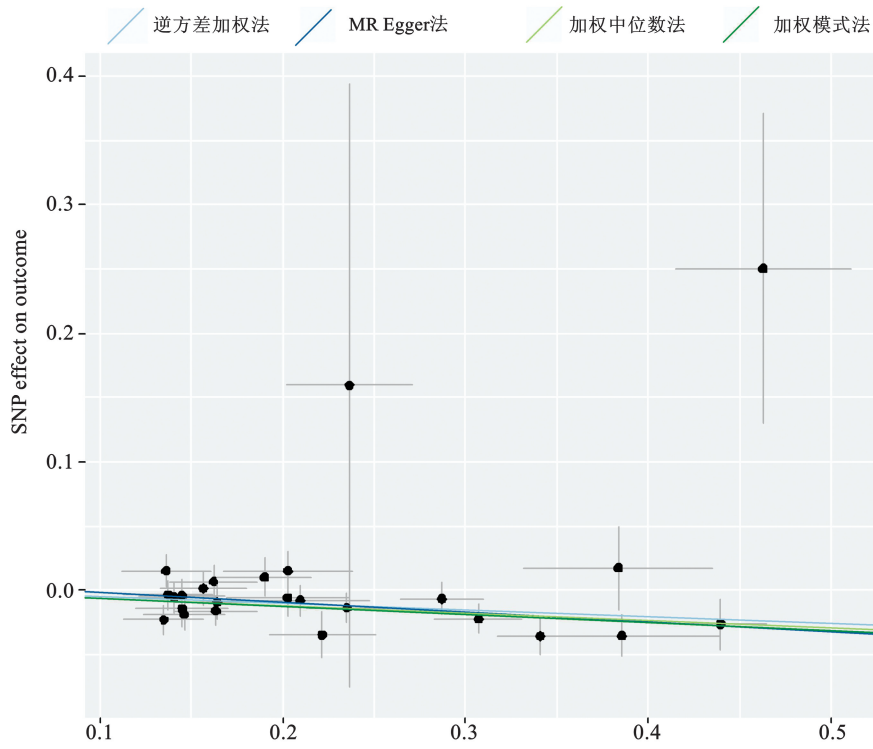


图 2 孟德尔随机化两样本 SNP 散点图

Fig.2 Two-sample SNP scatter plot for Mendelian randomization

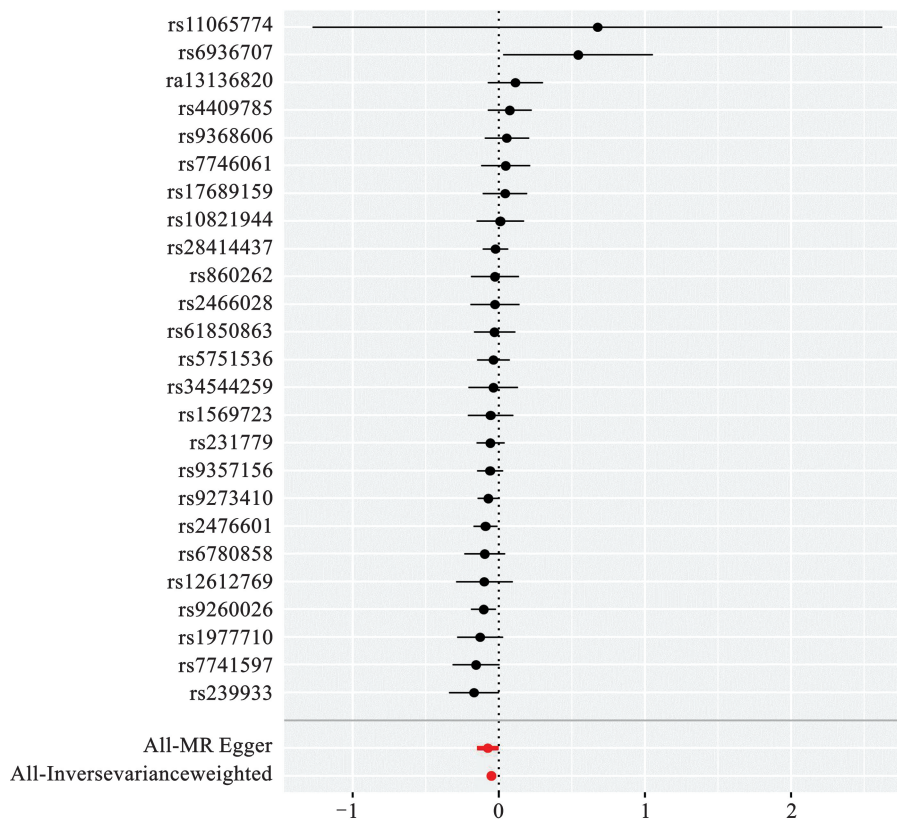


图 3 两样本孟德尔随机化 SNP 森林图

Fig.3 Two-sample Mendelian randomization SNP forest plot

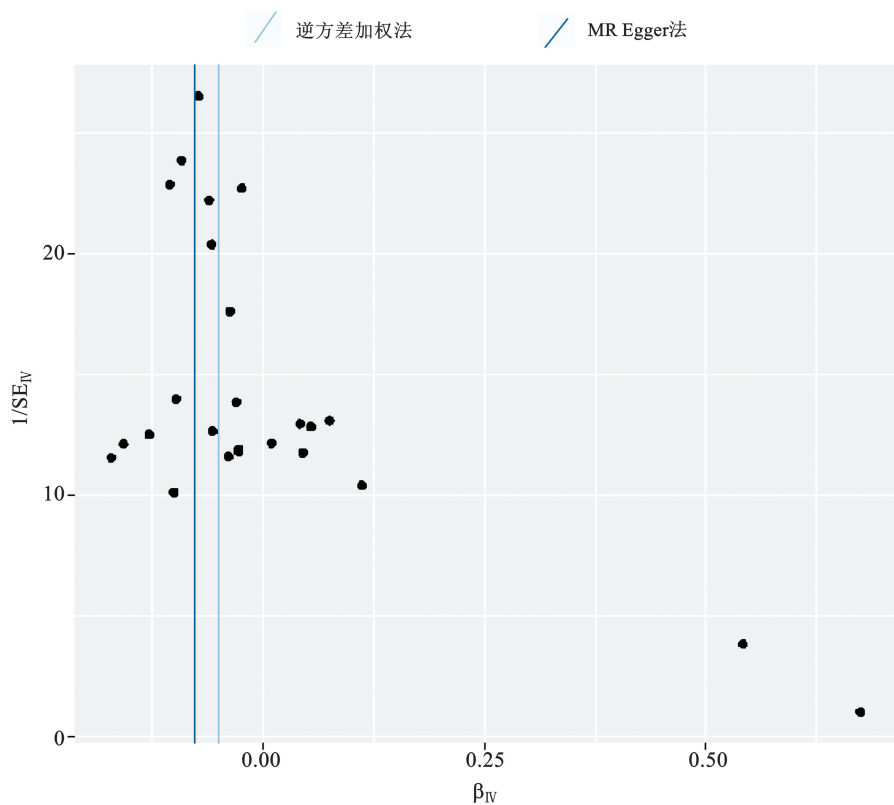


图 4 两样本随机化漏斗图

Fig.4 Two-sample Randomization funnel plot

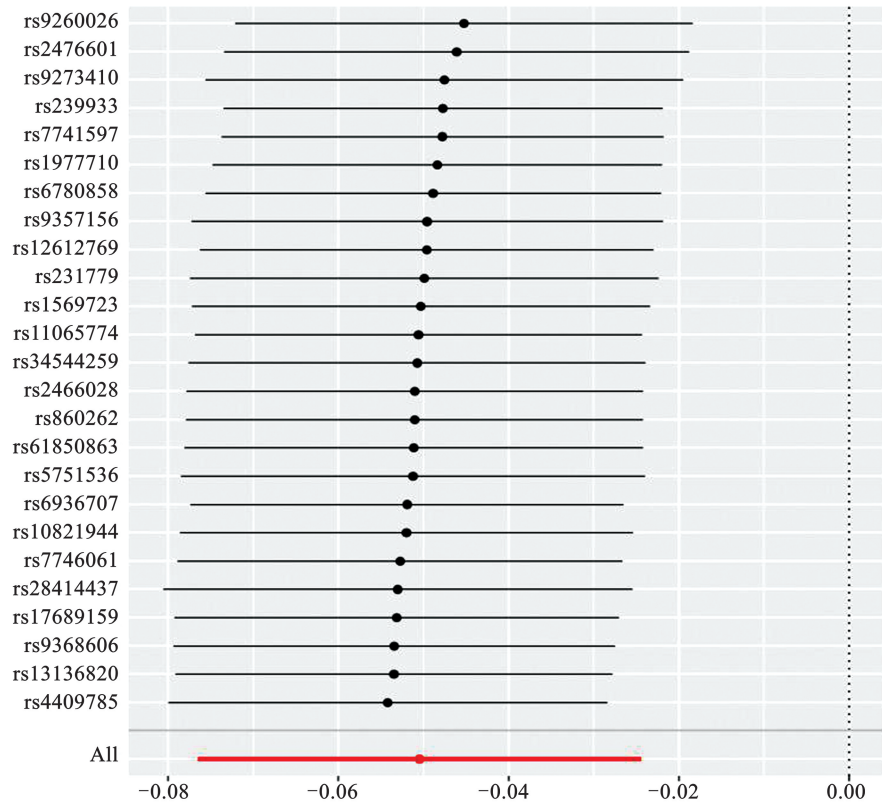


图 5 “留一法”敏感性分析

Fig.5 The results of sensitivity analysis of “leave-one-out”

2.4 工具变量评价

研究纳入的 25 个工具变量均为强工具变量, SNP 的 F 值均 >10 (30.42~306.74), 即 Graves 病受到弱工具变量偏倚的影响可能性小。

3 讨论

3.1 Graves 病可能与妊娠期高血压疾病的发生风险呈负向因果关系

IVW 方法的分析结果显示, Graves 病可降低妊娠期高血压的发病风险, 这一发现得到了 MR-Egger, 加权中位数法和加权模式法的多种验证方法支持, 表明结果在多种方法下具有一致性和稳定性。研究中 IVW 分析作为主要证据来源, 其结果与其他 MR 方法的结果相符, 提示 Graves 病可能通过某些机制对妊娠期高血压疾病的发生具有负相关性。不同 MR 方法之间估计值的轻微差异可能与其各自统计特性及对潜在偏倚(如多效性)的敏感性有关^[10]。值得注意的是, 我们的结果表明提供最强证据的 IVW 方法, 与 MR 分析的整体因果判断相一致。

本研究结果显示, Graves 病与妊娠期高血压之间存在负向关联, 这意味着 Graves 病的存在可能降低妊娠期高血压的发生风险。该负向因果关系在临床上具有潜在意义: 对于患有 Graves 病的孕妇, 临床管理可考虑将高血压的筛查重点放在其他更相关的高危因素上, 减少不必要的干预。此外, 这一发现可能为未来针对妊娠并发症的个性化管理策略提供启发。

3.2 Graves 病对妊娠期高血压负向关联的潜在机制

这种负向关联的可能源于多种机制。首先, Graves 病引起的甲状腺功能亢进可能导致血管阻力的下降。甲状腺功能亢进状态下, 由于甲状腺激素水平的升高, 如三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 和血清总甲状腺素 (thyroxine, T4), 导致心血管系统发生一系列变化, 如心输出量增加、心率加快和外周血管阻力下降^[11]。这些变化可能在一定程度上降低妊娠期高血压(如子痫前期)发生的风险。甲状腺激素具有正性肌力和正性变时作用, 通过增加心肌收缩力和心脏泵血效率, 从而导致血管的舒张和外周血管阻力的降低^[12]。甲亢状态下母体代谢率的增加及心血管系统的适应性改变, 可能

有助于缓解妊娠期高血压相关的血流动力学负荷, 这些变化有助于更有效地满足妊娠期母体和胎儿对血流的增加需求, 这可能部分解释了 Graves 病患者中妊娠期高血压疾病风险降低的现象。此外, Graves 病还可能通过影响母体免疫系统来降低子痫前期等妊娠期高血压疾病的发生风险^[3]。Graves 病是一种典型的自身免疫性疾病, 其病理特征包括促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 受体抗体的产生和促甲状腺功能过度活跃。已有研究指出, Graves 病患者的免疫状态可能影响胎盘的免疫微环境, 从而改变母体-胎儿界面上的免疫调节过程^[13]。甲状腺功能亢进可能会促使机体产生更多的抗炎性细胞因子, 如白介素 10 (interleukin-10, IL-10), 抑制炎症反应, 这可能在妊娠期间对抗子痫前期的高炎症状态, 从而降低相关并发症的发生风险。

3.3 研究的局限性

但本研究也存在一定的局限性。首先, 尽管 MR 方法在一定程度上能够减少混杂因素和反向因果关系的影响, 但用于分析的基因工具变量可能无法完全反映 Graves 病的复杂病理生理特征。此外, 由于数据来源于欧洲人群, 其结果可能存在残余多效性或种群分层的影响, 这些因素可能对结果产生一定的偏倚, 对中国人群的参考价值可能受到限制。种族间的遗传差异和环境因素可能导致基因变异在不同人群中表现出不同的效应^[14]。尽管孟德尔随机化设计减少了传统混杂因素的干扰, 但结果仍可能受种群结构和遗传背景的影响。因此, 在直接将研究结果应用于中国人群时需谨慎, 待未来中国人群的数据积累, 需对该结果再次进行数据验证, 以提高在该人群中的外部效度和实际临床指导意义。其次, 为确保工具变量的有效性, 我们严格控制了所选基因变异的多效性风险。然而, 基因环境交互的潜在影响仍需关注, 例如环境因素或药物可能改变基因表达模式, 从而影响结果的稳健性。在未来的队列研究应考虑在不同人群和环境中进一步验证这些结果。尽管目前中国针对 Graves 病与妊娠期高血压关联的研究较为有限, 但一些流行病学和临床研究也指出, 甲状腺功能降低是妊娠期高血压的风险因素^[15-18], 与国外研究有一致性。因而, 这一因果关

联的适用性在中国人群中具有一定参考价值。

综上所述,本研究通过MR方法证实了Graves病与妊娠期高血压疾病之间的负向因果关系。这种负向关系的产生可能涉及多种机制,包括甲状腺功能亢进引起的血管阻力下降、免疫系统调节及心血管适应性改变等。这些发现提示Graves病不仅是甲状腺功能亢进的一种表现,还可能通过其系统性效应对妊娠期高血压疾病的风险产生积极影响。因此,这些机制的揭示为理解妊娠期高血压疾病的病因提供了新的视角,也为临床管理提供了潜在的干预靶点。

[参考文献]

- [1] Sakurai S, Shishido E, Horiuchi S. Experiences of women with hypertensive disorders of pregnancy: a scoping review[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 146.
- [2] Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1211-1221.
- [3] Toloza F J K, Derakhshan A, Männistö T, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 243-252.
- [4] Smith T J, Hegedüs L. Graves' Disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1552-1565.
- [5] Cohen-Sela E, Brener A, Raviv O, et al. Outcomes in maternal Graves' disease: a population-based mother-infant Dyad cohort study[J]. *Thyroid*, 2024, 34(1): 123-133.
- [6] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1): R89-98.
- [7] Burgess S, Davey Smith G, Davies N M, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186.
- [8] Verbanck M, Chen C Y, 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.
- [9] 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.
- [10] Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis K K, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 597.
- [11] Hajifoghaha M, Teshnizi S H, Forouhari S, et al. Association of thyroid function test abnormalities with pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 240.
- [12] Udovcic M, Pena R H, Patham B, et al. Hypothyroidism and the heart [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2017, 13(2): 55-59.
- [13] Lee S Y, Pearce E N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(3): 158-171.
- [14] Sanderson E. Multivariable Mendelian randomization and mediation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a038984.
- [15] 姜海, 庞义坚. 妊娠期血清尿酸和促甲状腺激素与妊娠期高血压疾病的关系研究[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(6): 179-181.
- [16] 吴於萍, 王霓. 孕晚期血清甲状腺激素水平与妊娠期高血压疾病患者病情严重程度的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(1): 23-26.
- [17] 张桂兰, 黄志华. 妊娠期妇女甲状腺功能状况对其子女脑发育的影响研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(5): 681-683.
- [18] 车力凡, 刘瑶, 张玲, 等. 甲状腺功能指标在不同孕期妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病中的表达水平及意义[J]. *中国临床实用医学*, 2021, 12(1): 8-11.

[专业责任编辑:曾令霞]

[中文编辑:牛惠;英文编辑:冯佳圆]