

肺功能与强直性脊柱炎双向因果关系： 一项双样本孟德尔随机化研究

邓竣文, 陈日高*

成都中医药大学附属医院骨科, 四川 成都

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

目的: 观察性研究提示肺功能与强直性脊柱炎(AS)存在相关性, 但因果方向尚不明确。本研究采用双向双样本孟德尔随机化(MR)方法, 评估肺功能指标与AS之间的潜在因果关系。方法: 从已发表GWAS中提取第1秒用力呼气容积(FEV1, $n = 421,986$)、用力肺活量(FVC, $n = 422,876$)和呼气峰流速(PEF, $n = 421,986$)的遗传工具变量, 并与AS GWAS数据($n = 164,682$)进行双向MR分析。工具变量按关联强度筛选并进行连锁不平衡剪枝。以逆方差加权法(IVW)为主要分析方法, 并采用加权中位数法(WM)和MR-Egger回归进行敏感性分析; 通过异质性检验、水平多效性检验、留一法及多变量MR分析评估结果稳健性。结果: 正向MR显示, 遗传预测的FVC降低与AS风险升高显著相关(IVW OR = 0.678, 95% CI: 0.518~0.889)。未发现FEV1或PEF与AS存在显著因果关联。反向MR显示, 遗传预测的AS与FEV1轻度下降存在统计学关联; 但该效应量极小(OR = 0.996), 其实际影响幅度有限, 与FVC或PEF未见显著因果关联。结论: 本研究提示, 肺功能与强直性脊柱炎之间可能存在指标特异性的双向关联: 遗传预测的FVC降低与AS风险增加相关, 而AS与FEV1轻微下降之间存在统计学关联, 但由于效应量极小, 其临床意义仍需谨慎解释。上述发现仍需在实验研究和更大样本队列中进一步验证。

关键词

肺功能, 强直性脊柱炎, 孟德尔随机化, 因果推断

Bidirectional Causal Relationship between Pulmonary Function and Ankylosing Spondylitis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Junwen Deng, Rigao Chen*

Department of Orthopedics and Traumatology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese

*通讯作者。

文章引用: 邓竣文, 陈日高. 肺功能与强直性脊柱炎双向因果关系: 一项双样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 128-137. DOI: 10.12677/acm.2026.1641233

Abstract

Objective: Observational studies suggest an association between pulmonary function and ankylosing spondylitis (AS), but the causal direction remains unclear. We conducted a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) study to assess potential causal relationships between pulmonary function indices and AS. **Methods:** Genetic instruments for forced expiratory volume in 1 second (FEV1, $n = 421,986$), forced vital capacity (FVC, $n = 422,876$), and peak expiratory flow (PEF, $n = 421,986$) were derived from published genome-wide association studies (GWAS) and applied to AS GWAS data ($n = 164,682$). Instruments were selected by association strength and linkage disequilibrium pruning. The inverse variance-weighted (IVW) method was the primary analysis, complemented by weighted median and MR-Egger regression. Heterogeneity and directional pleiotropy were assessed, and leave-one-out and multivariate MR analyses tested robustness. **Results:** Genetically predicted lower FVC was significantly associated with a higher risk of AS (IVW OR = 0.678, 95% CI = 0.518~0.889). No significant causal association was observed between FEV1 or PEF and AS. Reverse MR analyses indicated that genetically predicted AS was statistically associated with a slight reduction in FEV1 (IVW OR = 0.996, 95% CI = 0.993~0.998); however, the effect size was extremely small, suggesting a limited magnitude of impact. No significant causal association was observed between AS and FVC or PEF. **Conclusion:** This study suggests a potentially index-specific bidirectional relationship between pulmonary function and AS. Genetically predicted lower FVC was associated with an increased risk of AS, whereas genetically predicted AS showed a statistical association with a slight reduction in FEV1. Given the extremely small effect size, the clinical significance of this reverse association should be interpreted with caution. These findings require further validation in experimental studies and larger cohorts.

Keywords

Pulmonary Function, Ankylosing Spondylitis, Mendelian Randomization, Causal Inference

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及中轴骨骼的慢性炎性风湿性疾病, 骶髂关节炎、脊柱炎症及进行性椎体融合(“竹节样脊柱”)是其核心病理特征[1]。临床表现具有阶段性: 早期常见炎性腰背痛、晨僵及附着点炎(如跟腱、足底筋膜等) [2], 晚期可因异位骨化出现胸廓扩张受限和脊柱活动度下降[3]。流行病学研究显示, AS 约影响 0.5% 的一般人群, 造成显著社会经济负担[4]。其病因尚未完全阐明, 目前认为由遗传易感性、环境暴露和免疫反应异常共同作用所致[5], 其中遗传因素占主导地位, HLA-B27 是最强遗传危险因素[6]; 此外, IL-23/IL-17 炎症轴及机械应力相关微损伤激活固有免疫等机制亦在发病中发挥重要作用[7] [8]。

肺功能是指肺完成气体交换(摄取氧气与排出二氧化碳)的能力。临床常用指标包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)和呼气峰流速(PEF) [9]。FVC 反映肺总容量及胸壁顺应性, 是限制性通气功

能障碍的重要指标; FEV1 主要反映气道口径及呼气流受限程度, 是评估阻塞性通气障碍的关键参数; PEF 反映大气道通畅程度及呼气肌力量, 明显下降常提示大气道梗阻[10]。

既往多项观察性研究提示 AS 患者常伴肺功能受损[11], 且在呼吸系统疾病或肺功能异常人群中 AS 患病率增加[12]。然而, 观察性研究易受混杂偏倚和反向因果影响, 难以明确真实因果关系。随机对照试验虽为因果推断金标准, 但耗时、昂贵且存在伦理限制。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用与暴露相关的遗传变异(通常为单核苷酸多态性, SNP)作为工具变量(IV), 基于等位基因在减数分裂中的随机分配原理, 模拟随机分组过程, 从而在一定程度上避免混杂偏倚和反向因果[13]。本研究采用双样本双向 MR 设计, 基于大规模 GWAS 汇总统计数据, 分别以肺功能指标(FVC、FEV1、PEF)和 AS 作为暴露/结局进行因果推断, 以期为 AS 的一级预防与精准干预提供遗传流行病学证据。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

本研究选择 3 个肺功能表型作为遗传暴露: FVC、FEV1 和 PEF。FVC (ebi-a-GCST90029027) GWAS 汇总数据来源于 EBI-EMBL, 样本量 422,876 [14]; FEV1 (ukb-b-19657)和 PEF (ukb-b-12019) GWAS 汇总数据来源于 UK Biobank, 样本量均为 421,986。上述数据均可通过 MRC-IEU OpenGWAS 数据库获取。

AS 结局数据采用 FinnGen 项目 GWAS 汇总统计数据(finn-b-M13_ANKYLOSPON), 包括病例 1462 例、对照 164,682 例, 可通过 MRC-IEU OpenGWAS 数据库获取。

2.2. 工具变量筛选

MR 分析所用工具变量需满足 3 项核心假设: (1) 与暴露显著相关; (2) 与混杂因素无关; (3) 仅通过暴露影响结局[15]。为满足相关性假设, 首先筛选与暴露在全基因组显著性水平相关的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$), 再进行连锁不平衡剪枝($r^2 < 0.001$, 窗口 10,000 kb), 保留独立 SNP 作为 IV [16]。

吸烟是 AS 及肺功能受损的共同可变危险因素[17]。为尽可能满足独立性假设并降低水平多效性风险, 本研究利用 PhenoScanner V2 数据库检索候选 SNP 与潜在混杂因素的关联(阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$), 并考虑高 LD 代理 SNP ($r^2 > 0.8$); 凡与上述混杂因素存在全基因组显著关联者予以剔除。

为满足排除限制假设, 本研究进一步剔除与 AS 在全基因组水平显著相关的 SNP; 在数据协调(harmonization)过程中, 若暴露与结局效应等位基因不一致则剔除, 回文 SNP 且等位基因频率居中者因链方向不明确亦予以剔除。最终纳入通过上述质量控制与 IV 筛选流程的 SNP 进入主分析。

2.3. 孟德尔随机化分析

本研究以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要 MR 分析方法。IVW 在全部工具变量均满足 MR 核心假设时可提供无偏且效率较高的因果效应估计[18]。

同时采用加权中位数法(weighted median, WM)和 MR-Egger 回归进行敏感性分析, 以评估当部分工具变量违反假设时结果的稳健性[19]。WM 在至少 50%权重来自有效工具变量时仍可提供无偏估计[20]; MR-Egger 回归在近似满足 InSIDE 假设时, 即使存在方向性多效性亦可给出因果效应估计。图 1 为孟德尔随机化分析流程图。

2.4. 异质性与敏感性分析

采用 Cochran's Q 统计量评估 IVW 和 MR-Egger 分析中的异质性, $P > 0.05$ 提示未见显著异质性[21]。

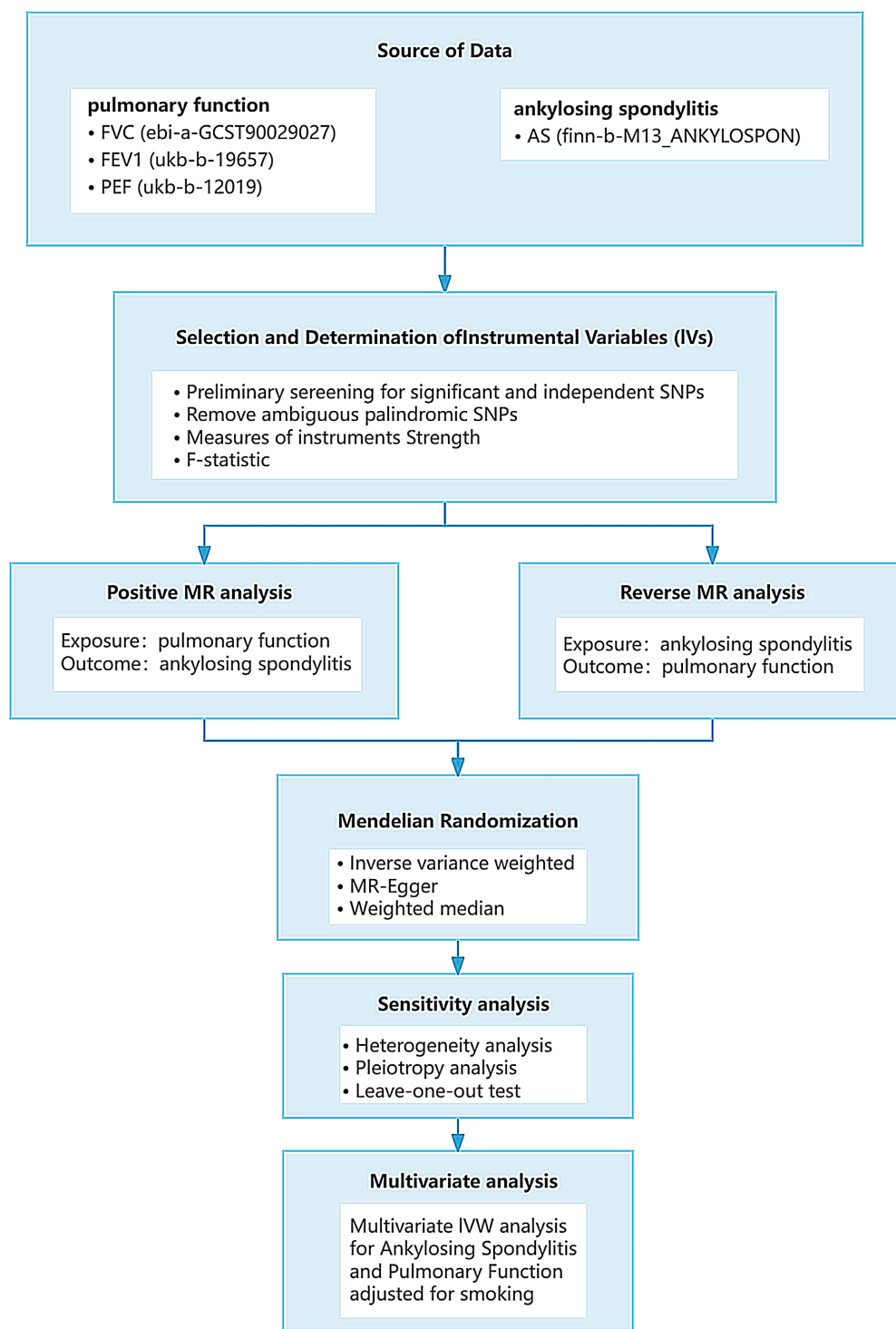


Figure 1. The flow chart depicting the analysis of Mendelian randomization
图 1. 孟德尔随机化分析流程图

鉴于 MR 研究可能存在异质性, 本研究 IVW 主分析采用随机效应模型以获得更保守估计。

采用 MR-Egger 截距检验评估方向性水平多效性, 截距项 $P < 0.05$ 提示存在方向性多效性[20]。进一步采用 MR-PRESSO 方法进行异常值及全局水平多效性检验(global test $P > 0.05$ 提示未见显著水平多效

性) [22]。采用留一法(leave-one-out)评估结果是否受单个 SNP 驱动[22]。

通过 F 统计量评估工具变量强度, 计算公式为 $F = \beta^2 / SE^2$; 通常 $F > 10$ 提示弱工具偏倚风险较低。所有 MR 分析在 R (version 4.5.1)中使用 TwoSampleMR 与 MR-PRESSO 软件包完成。

2.5. 多变量孟德尔随机化分析

考虑吸烟可能同时影响 AS 与肺功能, 本研究进一步开展多变量 MR (MVMR)分析, 将吸烟作为潜在混杂因素纳入模型。以 FVC 和吸烟为暴露、AS 为结局, 以及以 AS 和吸烟为暴露、FEV1 为结局, 采用 IVW 法估计条件因果效应, 并辅以敏感性分析验证结果稳健性。

3. 结果

3.1. 肺功能对 AS 的因果效应(正向 MR)

在 FVC (ebi-a-GCST90029027)对 AS (finn-b-M13_ANKYLOSPON)的 MR 分析中, 最终保留 329 个 SNP; FEV1 对 AS 保留 250 个 SNP; PEF 对 AS 保留 131 个 SNP。全部工具变量 F 统计量均 >10 , 提示未见明显弱工具偏倚。

IVW 结果显示, 遗传预测的 FVC 降低与 AS 风险升高显著相关($OR = 0.678, 95\% CI: 0.518\sim 0.889, P = 0.005$)。WM 与 MR-Egger 估计方向一致, 其中 WM 结果达到统计学显著($OR = 0.608, 95\% CI: 0.408\sim 0.905, P = 0.014$); MR-Egger 方向一致但未达显著($OR = 0.456, 95\% CI: 0.178\sim 1.163, P = 0.101$)。

未发现 FEV1 或 PEF 对 AS 风险存在显著因果效应($FEV1:IVW OR = 0.893, 95\% CI: 0.616\sim 1.296, P = 0.553$; $PEF:IVW OR = 1.060, 95\% CI: 0.641\sim 1.754, P = 0.819$) (图 2、表 1)。

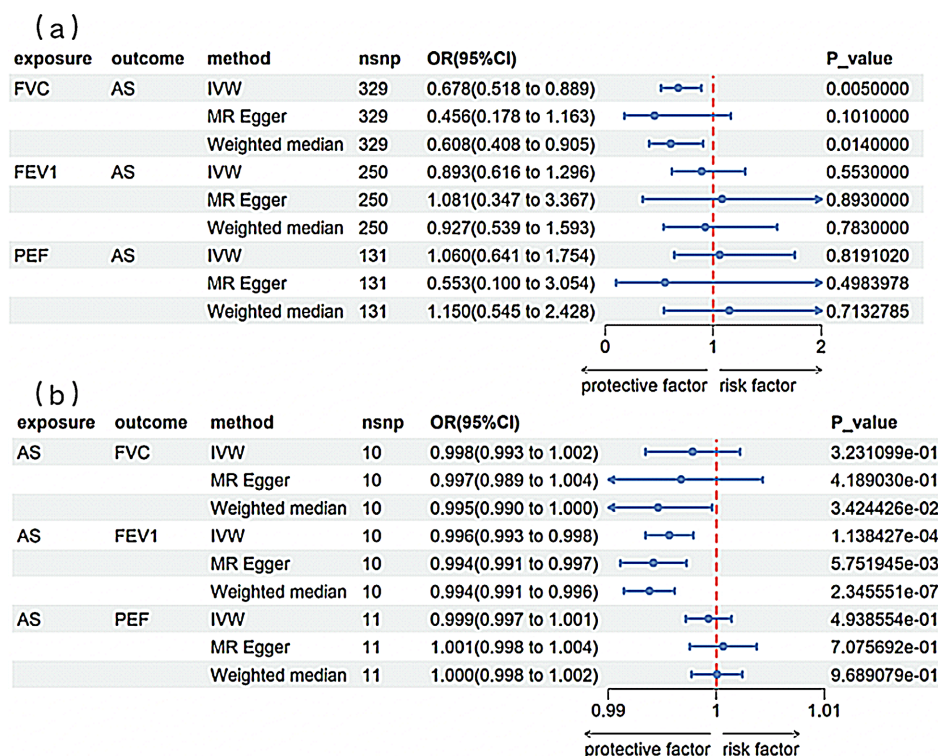


Figure 2. Mendelian randomization analysis results: (a) Causal effects between pulmonary function on ankylosing spondylitis; (b) Causal effects between ankylosing spondylitis on pulmonary function

图 2. 孟德尔随机化分析结果: (a) 肺功能对 AS 的因果效应; (b) AS 对肺功能的因果效应

Table 1. Mendelian randomization analysis results: association between pulmonary function on ankylosing spondylitis
表 1. 肺功能对强直性脊柱炎的 MR 分析结果

暴露	结局	方法	nsnp	OR	95% CI 下限	95% CI 上限	P 值
FVC	AS	IVW	329	0.678	0.518	0.889	0.005
FVC	AS	MR Egger	329	0.456	0.178	1.163	0.101
FVC	AS	Weighted median	329	0.608	0.408	0.905	0.014
FEV1	AS	IVW	250	0.893	0.616	1.296	0.553
FEV1	AS	MR Egger	250	1.081	0.347	3.367	0.893
FEV1	AS	Weighted median	250	0.927	0.539	1.593	0.783
PEF	AS	IVW	131	1.06	0.641	1.754	0.819
PEF	AS	MR Egger	131	0.553	0.1	3.054	0.498
PEF	AS	Weighted median	131	1.15	0.545	2.428	0.713

3.2. AS 对肺功能的因果效应(反向 MR)

在 AS 对 FVC、FEV1 和 PEF 的反向 MR 分析中, 分别保留 10、10 和 11 个 SNP, 所有工具变量 F 统计量均>10。

MR 结果支持遗传预测的 AS 与 FEV1 降低存在因果关联(IVW OR = 0.996, 95% CI: 0.993~0.998, P = 0.0001; WM OR = 0.994, 95% CI: 0.991~0.996; MR~Egger OR = 0.994, 95% CI: 0.991~0.997), 但未支持 AS 与 FVC 或 PEF 存在显著因果关系(FVC:IVW OR = 0.998, 95% CI: 0.993~1.002, P = 0.323; PEF: IVW OR = 0.999, 95% CI: 0.997~1.001, P = 0.494) (图 2、表 2)。

Table 2. Mendelian randomization analysis results: association between pulmonary function on ankylosing spondylitis
表 2. 强直性脊柱炎对肺功能的 MR 分析结果

暴露	结局	方法	nsnp	OR	95% CI 下限	95% CI 上限	P 值
AS	FVC	IVW	10	0.998	0.993	1.002	0.323
AS	FVC	MR Egger	10	0.997	0.989	1.004	0.419
AS	FVC	Weighted median	10	0.995	0.99	1.0	0.034
AS	FEV1	IVW	10	0.996	0.993	0.998	0.0001
AS	FEV1	MR Egger	10	0.994	0.991	0.997	0.006
AS	FEV1	Weighted median	10	0.994	0.991	0.996	2e-07
AS	PEF	IVW	11	0.999	0.997	1.001	0.494
AS	PEF	MR Egger	11	1.001	0.998	1.004	0.708
AS	PEF	Weighted median	11	1.0	0.998	1.002	0.969

3.3. 异质性与敏感性分析

采用 Cochran's Q 检验评估异质性, 所有分析在 IVW 和 MR-Egger 框架下均未见显著异质性(P > 0.05)。漏斗图用于可视化遗传异质性。

MR-Egger 截距检验未发现显著方向性水平多效性(P > 0.05); MR-PRESSO 全局检验未识别显著异常值。所有 SNP 的 F 统计量均>10。留一法分析提示主要结果并非由单一 SNP 驱动, 表明本研究 MR 结果

总体稳健(表 3)。

3.4. 多变量 MR 分析

吸烟为 AS 与肺功能受损的共同危险因素。MVMR 分析显示, 在校正吸烟后, FVC 对 AS 的因果效应仍显著(IVW OR = 0.668, 95% CI: 0.508~0.879, P = 0.004)。

以 AS 和吸烟为暴露、FEV1 为结局的 MVMR 结果显示, 在校正吸烟后, AS 对 FEV1 的因果效应仍然存在(IVW OR = 0.995, 95% CI: 0.991~0.998, P = 0.005) (图 3)。

Table 3. Heterogeneity and pleiotropy test

表 3. 异质性与多效性检验结果

暴露	结局	方法	Q 值	Q 检验 P 值	Egger 截距	截距 P 值
FVC	AS	MR Egger	361.115	0.094	0.007	0.385
FVC	AS	IVW	361.949	0.095		
FEV1	AS	MR Egger	260.709	0.277	-0.003	0.727
FEV1	AS	IVW	260.837	0.29		
PEF	AS	MR Egger	112.657	0.847	0.01	0.436
PEF	AS	IVW	113.267	0.852		
AS	FVC	MR Egger	14.941	0.06	0.001	0.733
AS	FVC	IVW	15.174	0.086		
AS	FEV1	MR Egger	10.616	0.224	0.002	0.223
AS	FEV1	IVW	12.937	0.165		
AS	PEF	MR Egger	10.917	0.281	-0.002	0.277
AS	PEF	IVW	12.541	0.25		

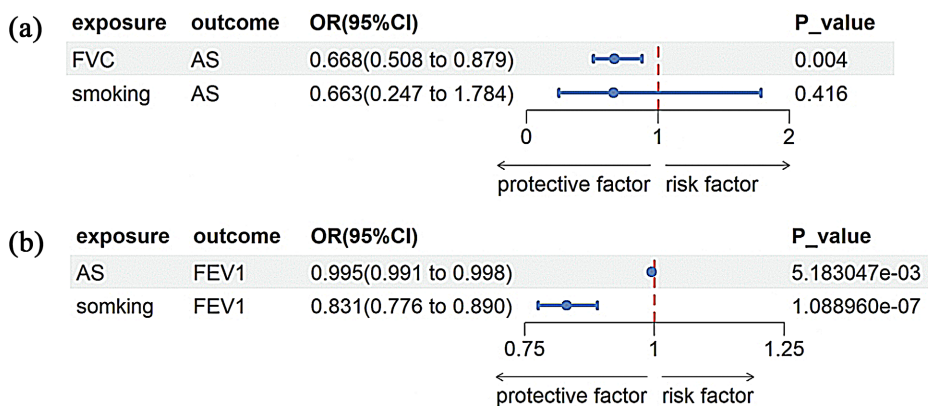


Figure 3. Multivariate Mendelian randomization analysis results: (a) Association between FVC and smoking on AS; (b) Association between AS and smoking on FEV1

图 3. 多变量孟德尔随机化分析结果: (a) FVC 与吸烟对 AS 的影响; (b) AS 与吸烟对 FEV1 的影响

4. 讨论

本研究基于大规模 GWAS 汇总数据, 采用双样本双向 MR 设计系统评估了肺功能与 AS 之间的因果关联。主要发现为: 遗传预测的 FVC 下降与 AS 风险升高显著相关; AS 与 FEV1 降低存在反向因果关

联; 而 FEV1、PEF 对 AS 以及 AS 对 FVC、PEF 均未见显著因果效应。上述结果提示肺功能与 AS 之间可能存在“指标特异性”的双向因果联系。

关于 FVC 下降增加 AS 风险的潜在机制, 尽管目前尚缺乏直接实验证据, 现有研究提示以下可能路径: 其一, 低氧相关环境可抑制脯氨酰羟化酶活性并稳定 HIF-1 α [23], 进而通过调控 ROR γ t 和 IL-17A 转录促进 Th17 相关炎症反应[24]; 其二, HIF-1 α 可上调巨噬细胞 TLR2/TLR6 表达, 促进 CCL20-CCR6 轴介导的 Th17 细胞趋化与浸润[25]; 其三, 从生物力学角度, FVC 下降可能导致膈肌抬高、腰椎前凸代偿及骨盆前倾, 使骶髂关节前部承受异常剪切应力, 诱导局部基质细胞分泌趋化因子并促进炎症与骨重塑 [26] [27]。这些机制具有生物学合理性, 但仍需进一步基础与转化研究验证。

本研究未发现 FEV1 或 PEF 对 AS 风险具有显著因果效应。可能原因在于, FEV1 主要反映小气道阻塞及呼气流受限, PEF 更多反映大气道通畅性和呼气肌力量; 相较于 FVC 所代表的胸壁顺应性与限制性通气改变, 上述指标所对应的病理生理变化可能较难通过机械应力或特定炎症通路影响 AS 发生。

反向 MR 结果提示 AS 与 FEV1 降低存在因果关联。既往研究显示, AS 可伴发闭塞性细支气管炎、支气管中心性肉芽肿及 HRCT 可见的小气道/肺实质异常, 从而导致气流受限并降低 FEV1 [28] [29]。但应当注意的是, 本研究估计的效应量极小 (IVW OR = 0.996), 非常接近无效值, 提示其更多体现为统计学上的微弱关联, 而非具有明确临床意义的效应。

本研究未发现 AS 对 FVC 或 PEF 的显著因果效应。传统观点认为 AS 晚期胸廓僵硬、肋椎关节融合和附着点炎可导致限制性通气障碍并降低 FVC [30] [31]; 然而 GWAS 样本可能纳入较多病程较早、胸廓活动受限较轻的患者, 从而稀释了总体遗传因果效应。此外, 膈肌代偿可能在一定程度上维持 FVC [32]。PEF 阴性结果亦可能与 AS 相关肺部病变以限制性改变和小气道病变为主、对大气道通畅性影响相对有限有关。

临床意义方面, 本研究提示对于 AS 高风险人群 (如 HLA-B27 阳性者) 可考虑加强肺功能监测, 尤其关注 FVC 的亚临床下降; 同时, AS 整体管理策略中可进一步纳入肺功能保护与康复评估。

本研究优势在于: (1) 采用双向双样本 MR 设计, 利用大样本 GWAS 数据提高因果推断能力; (2) 工具变量强度较高 ($F > 10$), 并通过多种敏感性分析降低反向因果和混杂偏倚影响; (3) 样本主要来自欧洲人群, 在一定程度上减少了群体分层偏倚。

本研究亦存在局限性: (1) 尽管尽可能排除了已知混杂因素, 仍不能完全排除未知或未测量混杂; (2) 研究人群以欧洲血统为主, 结论外推至其他人群需谨慎[33]; (3) 未进行性别分层和年龄分层分析, 无法评估不同亚群的效应差异; (4) 尽管 MR-Egger 截距与多种敏感性分析未提示明显方向性水平多效性, 但本研究未进一步采用 LDSC 估计遗传相关性, 因此仍不能完全排除肺功能与 AS 之间存在共享遗传基础或经共同生物学通路影响的可能。后续研究可在统一参考面板与标准化 summary statistics 条件下开展 LDSC 及基因组结构方程模型等分析, 以进一步阐明共享遗传结构对 MR 结果的影响。(5) 讨论提出的生物学机制尚未在本研究中直接验证, 仍需实验研究进一步阐明。

5. 结论

本研究遗传学证据支持: 遗传预测的 FVC 降低可能增加 AS 发生风险; AS 与 FEV1 下降之间虽存在统计学关联, 但其效应量极小, 临床影响可能有限。结果提示肺功能与 AS 之间存在特异性的双向因果联系, 尚需进一步实验研究及更大规模人群研究验证。

作者贡献

概念设计: 邓峻文; 方法学: 邓峻文; 软件: 邓峻文; 验证: 邓峻文; 正式分析: 邓峻文; 数据整

理: 邓峻文; 初稿撰写: 邓峻文; 论文修改: 陈日高; 可视化: 陈日高; 监督指导: 陈日高; 经费获取: 陈日高。全体作者均已阅读并同意论文最终稿。

数据可得性

本研究使用的 GWAS 汇总统计数据可通过 MRC-IEU OpenGWAS 数据库获取(包括: finn-b-M13_AN-KYLOSPON、ebi-a-GCST90029027、ukb-b-19657、ukb-b-12019)。

伦理声明

本研究基于公开 GWAS 汇总统计数据开展分析, 不涉及个人可识别信息, 故无需伦理审批和知情同意。

利益冲突

作者声明不存在与本研究相关的利益冲突。

参考文献

- [1] Massignan, Â., Knabben, M.M., da Silva, T.B. and Hohgraefe Neto, G. (2024) Review of the Updated Definitions and Concepts of Spinal Lesions in Axial Spondyloarthritis. *Skeletal Radiology*, **54**, 2227-2241. <https://doi.org/10.1007/s00256-024-04812-2>
- [2] McGonagle, D., Aydin, S.Z., Marzo-Ortega, H., Eder, L. and Ciurtin, C. (2021) Hidden in Plain Sight: Is There a Crucial Role for Enthesitis Assessment in the Treatment and Monitoring of Axial Spondyloarthritis? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **51**, 1147-1161. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.07.011>
- [3] Van Mechelen, M., Gulino, G.R., de Vlam, K. and Lories, R. (2017) Bone Disease in Axial Spondyloarthritis. *Calcified Tissue International*, **102**, 547-558. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0356-2>
- [4] Hwang, M.C., Ridley, L. and Reveille, J.D. (2021) Ankylosing Spondylitis Risk Factors: A Systematic Literature Review. *Clinical Rheumatology*, **40**, 3079-3093. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05679-7>
- [5] Mauro, D., Thomas, R., Guggino, G., Lories, R., Brown, M.A. and Ciccia, F. (2021) Ankylosing Spondylitis: An Auto-immune or Autoinflammatory Disease? *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 387-404. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00625-y>
- [6] Allen, R.L., Bowness, P. and McMichael, A. (1999) The Role of HLA-B27 in Spondyloarthritis. *Immunogenetics*, **50**, 220-227. <https://doi.org/10.1007/s002510050596>
- [7] Lambert, C., Borderie, D., Dubuc, J.-E., Rannou, F. and Henrotin, Y. (2019) Type II Collagen Peptide Coll2-1 Is an Actor of Synovitis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **27**, 1680-1691. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.07.009>
- [8] Milanez, F.M., Saad, C.G.S., Viana, V.T., Moraes, J.C.B., Périco, G.V., Sampaio-Barros, P.D., et al. (2016) IL-23/Th17 Axis Is Not Influenced by TNF-Blocking Agents in Ankylosing Spondylitis Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0949-6>
- [9] Stanojevic, S., Kaminsky, D.A., Miller, M.R., Thompson, B., Aliverti, A., Barjaktarevic, I., et al. (2022) ERS/ATS Technical Standard on Interpretive Strategies for Routine Lung Function Tests. *European Respiratory Journal*, **60**, Article 2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
- [10] Culver, B.H., Graham, B.L., Coates, A.L., Wanger, J., Berry, C.E., Clarke, P.K., et al. (2017) Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. an Official American Thoracic Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 1463-1472. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981st>
- [11] Kanathur, N. and Lee-Chiong, T. (2010) Pulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Clinics in Chest Medicine*, **31**, 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.002>
- [12] Sharif, K., Watad, A., Tiosano, S., Yavne, Y., Blokh Kerpel, A., Comaneshter, D., et al. (2018) The Link between COPD and Ankylosing Spondylitis: A Population Based Study. *European Journal of Internal Medicine*, **53**, 62-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.002>
- [13] Burgess, S., Small, D.S. and Thompson, S.G. (2015) A Review of Instrumental Variable Estimators for Mendelian Randomization. *Statistical Methods in Medical Research*, **26**, 2333-2355. <https://doi.org/10.1177/0962280215597579>
- [14] Loh, P., Kichaev, G., Gazal, S., Schoech, A.P. and Price, A.L. (2018) Mixed-Model Association for Biobank-Scale Datasets. *Nature Genetics*, **50**, 906-908. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0144-6>
- [15] Emdin, C.A., Khera, A.V. and Kathiresan, S. (2017) Mendelian Randomization. *JAMA*, **318**, 1925-1926.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17219>
- [16] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2011) Avoiding Bias from Weak Instruments in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 755-764. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr036>
- [17] Xiong, Y., Cai, M., Xu, Y., Dong, P., Chen, H., He, W., *et al.* (2022) Joint Together: The Etiology and Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 996103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996103>
- [18] Burgess, S., Bowden, J., Fall, T., Ingelsson, E. and Thompson, S.G. (2017) Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology*, **28**, 30-42. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000559>
- [19] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
- [20] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [21] Greco M, F.D., Minelli, C., Sheehan, N.A. and Thompson, J.R. (2015) Detecting Pleiotropy in Mendelian Randomisation Studies with Summary Data and a Continuous Outcome. *Statistics in Medicine*, **34**, 2926-2940. <https://doi.org/10.1002/sim.6522>
- [22] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [23] Dabral, S., Muecke, C., Valasarajan, C., Schmoranzner, M., Wietelmann, A., Semenza, G.L., *et al.* (2019) A Rass1a-Hif1 α Loop Drives Warburg Effect in Cancer and Pulmonary Hypertension. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2130. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10044-z>
- [24] Dang, E.V., Barbi, J., Yang, H., Jinasena, D., Yu, H., Zheng, Y., *et al.* (2011) Control of Th17/Treg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Cell*, **146**, 772-784. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.033>
- [25] Semenza, G.L., Roth, P.H., Fang, H.M. and Wang, G.L. (1994) Transcriptional Regulation of Genes Encoding Glycolytic Enzymes by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Journal of Biological Chemistry*, **269**, 23757-23763. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)31580-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)31580-6)
- [26] Schutyser, E., Struyf, S. and Van Damme, J. (2003) The CC Chemokine CCL20 and Its Receptor CCR6. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **14**, 409-426. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(03\)00049-2](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(03)00049-2)
- [27] Wang, C., Kang, S.G., Lee, J., Sun, Z. and Kim, C.H. (2009) The Roles of CCR6 in Migration of Th17 Cells and Regulation of Effector T-Cell Balance in the Gut. *Mucosal Immunology*, **2**, 173-183. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.84>
- [28] Casserly, I.P., Fenlon, H.M., Breatnach, E. and Sant, S.M. (1997) Lung Findings on High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Ankylosing Spondylitis—Correlation with Clinical Findings, Pulmonary Function Testing and Plain Radiography. *Rheumatology*, **36**, 677-682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.6.677>
- [29] Thomsen, L.H., Dirksen, A., Shaker, S.B., Skovgaard, L.T., Dahlbäck, M. and Pedersen, J.H. (2013) Analysis of FEV₁ Decline in Relatively Healthy Heavy Smokers: Implications of Expressing Changes in Fev₁ in Relative Terms. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 96-104. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.830096>
- [30] Feltelius, N., Hedenström, H., Hillerdal, G. and Hällgren, R. (1986) Pulmonary Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **45**, 736-740. <https://doi.org/10.1136/ard.45.9.736>
- [31] Fournie, B., Boutes, A., Dromer, C., *et al.* (1997) Prospective Study of Anterior Chest Wall Involvement in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Revue du Rhumatisme English Edition*, **64**, 22-25.
- [32] Romagnoli, I., Gigliotti, F., Galarducci, A., Lanini, B., Bianchi, R., Cammelli, D., *et al.* (2004) Chest Wall Kinematics and Respiratory Muscle Action in Ankylosing Spondylitis Patients. *European Respiratory Journal*, **24**, 453-460. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00123903>
- [33] Dean, L.E., Jones, G.T., MacDonald, A.G., Downham, C., Sturrock, R.D. and Macfarlane, G.J. (2014) Global Prevalence of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology*, **53**, 650-657. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket387>