· 临床与预防 ·

免疫调节因子在自身免疫性甲状腺功能亢进症与乳腺癌及其亚型关联中的中介作用：一项孟德尔随机化研究

张耀宸[2]，刘鑫[1]，窦庭瑶[2]，曹丽敏[4]，李菁[1]，雷艳[1]，
张彬月[2]，王斌[1]，王艳红[3]，贾红燕[1]
1. 山西医科大学第一医院乳腺科，太原 030000；2. 山西医科大学第一临床医学院；
3. 山西医科大学基础医学院；4. 山西医科大学儿科医学系

摘要：目的　流行病学调查探讨了自身免疫性甲状腺功能亢进症（autoimmune hyperthyroidism，AH）与患乳腺癌（breast cancer，BC）风险之间的关联，但受混杂因素的限制，因果关系存在争议，潜在的中介途径也不明确。本研究致力于调查 AH 与 BC 遗传易感性的关系，以及两者之间潜在的中介因素。**方法**　本研究采用双样本孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）方法，揭示了 AH 与 BC 及其亚型（ER + 性型、ER - 性型、Luminal A 型、Luminal B 型、Luminal B 型 Her2 阴性、HER2 阳性型和三阴型）之间的因果关系。并采用两步法孟德尔随机化（two step MR，TSMR）法探究免疫调节因子的中介作用。采用逆方差加权法（Inverse variance weighting，IVW）作为主要的 MR 分析方法，通过 Cochran Q 检验评估异质性，结合 MR - Egger 截距项和 MR - PRESSO 方法检测多效性，确保研究结果的稳健可靠。**结果**　基因预测的 AH 与 Luminal B 型乳腺癌存在因果关系（$OR = 0.940$，95% CI：0.900 ~ 0.983，$P = 6.058 \times 10^{-3}$），而未发现 AH 与其他乳腺癌亚型存在因果关联。研究证实组织蛋白酶 Z（CTSZ）是 AH 与 Luminal B 型乳腺癌关联的中介因子，其中介比率为 11.494%（95% CI：2.124% ~ 43.623%）。**结论**　本研究表明，AH 可增加 CTSZ 的表达，从而降低 Luminal B 型乳腺癌的遗传易感性，了解这一机制为乳腺癌预防策略和干预措施的发展提供了新的见解。

关键词：自身免疫性甲状腺功能亢进症；组织蛋白酶 Z；Luminal B 型乳腺癌；遗传工具变量；细胞因子；趋化因子
中图分类号：R581；R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1003 - 8507（2026）06 - 1139 - 08
DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202509392

Mediating role of immunomodulators in the association of autoimmune hyperthyroidism with breast cancer and its subtypes: a Mendelian randomized study

ZHANG Yao - chen*, LIU Xin, DOU Ting - yao, CAO Li - min, LI Jing, LEI Yan,
ZHANG Bin - yue, WANG Bin, WANG Yan - hong, JIA Hong - yan
* *First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi* 030000, *China*

Abstract: Objective　To explore the relationship between AH and genetic susceptibility of BC, as well as the potential mediating mechanisms, given that epidemiological investigations have explored the association between autoimmune hyperthyroidism (AH) and the risk of developing breast cancer (BC) while the causality is controversial and the potential mediating pathways remain unclear due to confounding factors. **Methods**　Two - sample Mendelian randomization (MR) was employed to investigate the causal relationship between AH and BC, with molecularly stratified analyses encompassing all receptor - defined subtypes (ER + BC, ER - BC, luminal A - like, luminal B - like, luminal B/HER2 - negative - like, HER2 - enriched - like, and TNBC). Additionally, the two - step Mendelian randomization (TSMR) method was used to investigate the mediating role of immune regulatory factors. Statistical inference primarily utilized inverse variance - weighted

基金项目：山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项（Shanxi Province Higer Education “Bidlion Project” Science and Technology Guidance Project）、煤炭环境致病与防治教育部重点实验室（MOE Key Laboratory of Coal Environmental Pathogenicity and Prevention）（2C622024113）；山西省自然科学项目青年项目（202303021222339）；山西省回国留学人员科研资助项目（2022 - 119）

作者简介：张耀宸和刘鑫为共同第一作者。张耀宸（2001—），女，硕士在读，研究方向：乳腺疾病的诊断与治疗；刘鑫（1993—），女，硕士，医师，研究方向：乳腺疾病的诊断与治疗
通信作者：王艳红和贾红燕为共同通信作者。王艳红，E - mail：wangyanhongmail@126.com；贾红燕，女，Email：swallow_jhy@163.com

(IVW) estimators, complemented by pleiotropy - robust sensitivity validation protocols. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q test. Pleiotropy was detected by combining the MR - Egger intercept term and the MR - PRESSO method to ensure the robustness and reliability of the research results. **Results** Genetically predicted AH was causally associated with luminal B - like BC (*OR* = 0.940, 95% *CI*: 0.900 - 0.983, $P = 6.05 \times 10^{-3}$), whereas AH was not observed to be causally associated with other subtypes of overall BC. The cathepsin Z (CTSZ) was determined to be a mediator of the association between AH and luminal B - like BC, with a mediation ratio of 11.494% (95% *CI*: 2.124% - 43.623%). **Conclusion** This study suggests that AH increases the expression of CTSZ and thus reduces the genetic susceptibility to luminal B - like BC, and understanding this mechanism provides new insights for the development of BC prevention strategies and interventions.

Keywords: Autoimmune hyperthyroidism; Cathepsin Z; Luminal B - like breast cancer; Genetic instrumental variable; Cytokines; Chemokines

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的数据,2022 年全球新增乳腺癌病例达 230 万例,位居癌症相关死亡原因的第四位。这种死亡负担明显超过了子宫内膜癌,卵巢癌等妇科恶性肿瘤[1]。遗传因素在乳腺癌的发病中占 5% ~10% 的比重;然而,发病率的地域和种族差异更多是由环境因素造成的[2]。近年来,甲状腺功能障碍与乳腺癌之间的关系受到了更多关注[3-4]。本研究旨在探究这种相关性。

全球自身免疫性甲状腺功能亢进症(autoimmune hyperthyroidism, AH)的患病率在 0.2% 至 1.3% 之间[5],女性的患病率高于男性,而格雷夫斯病(Graves' disease, GD)是主要病因。慢性未控制的甲状腺功能亢进状态及其相关的内分泌紊乱(例如雌激素代谢改变、慢性炎症环境)已被认为是乳腺癌发展的潜在风险因素。流行病学研究对 AH 与乳腺癌之间的因果关系报告了相互矛盾的结果。一项研究表明,GD 与乳腺癌风险升高存在关联[6]。而另一项观察性研究的荟萃分析发现,BC 与自身免疫性甲状腺炎有关,但与甲状腺功能亢进无关[7]。相比之下,某些临床观察性研究表明,甲状腺功能亢进可能对 BC 有保护作用[8-9]。目前仍无法确定乳腺癌与 AH 之间存在明确的因果关系。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种利用与暴露因素相关的单核苷酸多态性(single - nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs),来检测暴露因素对结果的因果效应的研究方法。该方法能够有效缓解观察性研究中固有的混杂偏倚和逆向因果关系问题[10]。中介分析将暴露因素对结果的总体影响分解为两部分:直接效应,即暴露因素对结果的独立影响;间接效应,即暴露因素通过中介变量对结果产生的影响[11]。中介分析的实施基于多变量孟德尔随机化(multivariate mendelian randomization, MVMR)方法,通过使用与因果关联协变量相关的遗传工具变量,以估计暴露因素对结局的独立因果效应[12]。

目前已有研究探讨甲状腺功能紊乱与乳腺癌的因果关系。Pei Xin 等发现自身免疫性甲状腺炎可通过上调 7 - 甲基黄嘌呤表达增加乳腺癌风险[13]。Bingrui Gao 等证实甲状腺功能减退通过降低总睾酮水平降低乳腺癌风险[14]。亦有研究探究甲亢、GD 与 BC 及乳腺良性肿瘤的因果关联[15-18],但多数研究尚未针对 BC 不同亚型进行分层分析。

本研究进行了全面的 MR 分析,以探究 AH 与 BC 及其亚型之间的潜在因果关系。此外,还选取了一系列与免疫调节和肿瘤进展相关的生物标志物,包括细胞因子、趋化因子和组织蛋白酶家族,以评估它们可能的中介作用。

1 对象与方法

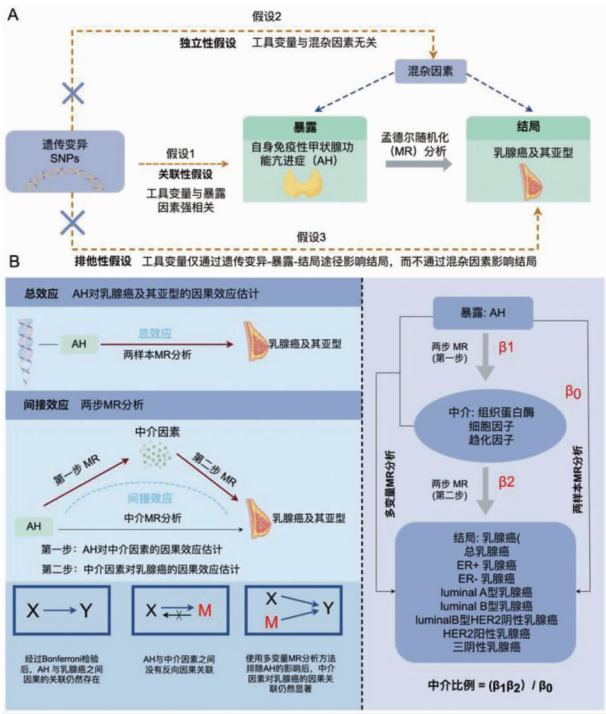
1.1 *研究设计* 本研究利用大规模的全基因组关联研究(genome - wide association study, GWAS)数据进行两样本 MR 分析,以探究 AH 与 BC 之间的遗传关联(图 1)。并且遵循了"STROBE - MR"指南[19]。MR 分析以 SNP 作为工具变量,以便评估暴露因素(AH)与结局(BC)之间的因果关系。在此过程中,必须满足三个主要假设:首先,关联性假设:SNP 与暴露因素(AH)强相关;其次,独立性假设:遗传变异与混杂因素无关,而是仅通过遗传变异 - 暴露 - 结局途径与结局(BC)相关;第三,排他性假设:遗传变异只能通过暴露因素对结局产生作用[20]。然后,应用 TSMR 法来研究候选中介物(组织蛋白酶、细胞因子、趋化因子)是否在 AH 与 BC 的因果关联中起中介作用。本研究中使用的 GWAS 汇总统计数据是公开可用的,并且对所有原始研究都进行了伦理审查和知情同意。

1.2 *数据来源*

1.2.1 暴露 AH 的 GWAS 数据从 FinnGen 数据库(https://r11.finngen.fi/)中提取,其定义为 ICD - 10 编码 E05.9 的诊断结果,包括 338 977 名欧洲血统的参与者(2 190 例患者和 336 787 名对照者)。

1.2.2 中介 本文中细胞因子(IL - 1β、IL - 2、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 10、IL - 13、IL - 18、

IFNγ、TNFα、TNFβ）和趋化因子（CCL2、CCL5、CXCL9、CXCL10、CXCL12）的汇总统计数据均源自一项全基因组关联研究的荟萃分析[21]。该研究整合了来自“芬兰青年研究”（YFS）和“芬兰风险调查”的结果，共涉及 8 293 名芬兰人。所有受试者在参与前均签署了书面知情同意书，且该研究已获得当地伦理委员会的批准。



注：A：经典孟德尔随机化分析的有向无环图；B：研究设计示意图。

图 1　本研究的简要说明

Fig. 1　Brief description of the study

从 INTERVAL 研究中获取了九种组织蛋白酶（组织蛋白酶 B、E、F、G、H、L2、O、S 和 Z）的 GWAS 数据，该研究包括 3 301 名欧洲人[22]。INTERVAL 研究是一项基因组学研究，所有捐赠者均提供了知情同意书。并且该研究获得了国家研究伦理委员会（11/EE/0538）的批准。

1.2.3　结局　本研究获取了来自乳腺癌协会联盟（Breast Cancer Association Consortium, BCAC）与乳腺癌遗传变异发现 - 生物学 - 风险联合研究项目（Discovery, Biology and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer Consortium, DRIVE）最大的欧洲人群乳腺癌 GWAS 数据[23]。共纳入 122 977 例乳腺癌病例和 105 974 例对照，其中包含 69 501 例 ER + 乳腺癌病例和 21 468 例 ER - 乳腺癌病例。进一步从 BCAC 获取了来自 82 项研究中的 118 474 例病例和 96 201 例对照数据，分析 AH 在五种分子亚型中的因果效应。乳腺癌亚型依据 ER、PR、HER2 状态划分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Luminal B 型 HER2 阴性、HER2 阳性型及三阴性乳腺癌[24]。

1.3　工具变量选择标准　首先，根据全基因组显著性阈值（$P < 5 \times 10^{-6}$）筛选与暴露相关的 SNP 作为工具变量。其次，剔除存在连锁不平衡的 SNP（$r^2 = 0.001$, kb = 10 000）。第三，使用 LD - Link 网站（https://ldlink.nci.nih.gov/）排除与混杂因素有关的工具变量，包括初潮年龄、绝经年龄、体重指数、吸烟、酒精摄入等经流行病学研究证实与 AH 及 BC 有关的风险因素[25-26]。最后，通过公式计算 F 统计量评估工具变量强度：$F = (\frac{n-k-1}{k}) \times (\frac{R^2}{1-R^2})$。$R^2$ 表示 IVs 解释 AH 方差的比例，n 代表样本量，k 代表 SNP 的数量。选择 F > 10 的 SNP 纳入分析，从而有效地控制了 MR 分析中的弱工具变量偏差。

1.4　统计分析

1.4.1　孟德尔随机化分析　首先进行两样本 MR 分析，以探究 AH 与 BC 之间的因果关系。使用逆方差加权法（Inverse variance weighting, IVW）作为主要的 MR 分析方法。因果估计值以比值比（*OR*）和 95% 置信区间（95% *CI*）的形式呈现。由于本研究纳入了 8 个乳腺癌亚型，因此将 Bonferroni 校正后的显著性阈值设定为 $P < 0.006\ 25$（0.05/8）。同时，采用加权中位数（Weighted median, WM）和 MR - Egger 方法辅助分析。最后，通过 Steiger 检验探讨反向因果关系。

1.4.2　中介孟德尔随机化　本研究使用 TSMR 法来进行中介分析：使用单变量 MR 法分析暴露对结局（$\beta 0$）以及暴露对中介变量（$\beta 1$）的因果效应，$\beta 1$ 的 Bonferroni 校正显著性阈值为 $P < 0.001\ 85$（0.05/27）；进一步使用多变量 MR 法探究校正暴露后中介变量对结局的独立效应（$\beta 2$）。中介效应通过系数乘积法（$\beta 1 * \beta 2$）来估算，中介比例定义为（$\beta 1 * \beta 2$）/$\beta 0$。最后，使用 bootstrapping 法计算了中介比例的标准误差。

本研究确定 AH 与 Luminal B 型乳腺癌之间潜在中介的原则包括：（1）AH 与中介，中介与 Luminal B 型乳腺癌均存在因果关系；（2）AH 与中介无反向因果，筛选流程见图 2。

1.4.3　敏感性分析　为确保结果可靠性，本研究进行了一系列敏感性分析。使用 MR - Egger 回归的截距值和 MR - PRESSO 法检测并校正多效性，通过 Cochran *Q* 检验评估异质性（$P < 0.05$），并采用留一法来确定结果是否受单个 SNP 的影响。所有分析在 R 软件（版本 4.2.1）中进行，使用“TwoSampleMR”和“MRPRESSO”包完成。

2　结　果

2.1　SNP 的筛选　根据以上筛选标准，本研究确定

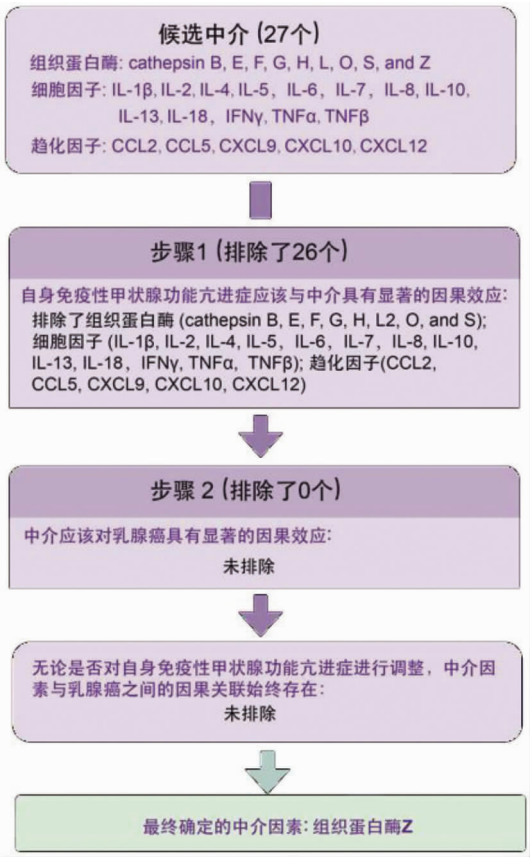


图 2　中介选择流程

Fig. 2　Mediat or selection process

了与 AH 相关的 16 个 SNP，SNP rs9275576 因其可能与混杂因素（特别是体重指数）存在关联而被排除。从结局 GWAS 中提取暴露相关 SNP 并进行协调后，本研究纳入的工具变量数量如图 3 所示。在分析 AH 对中介影响的 MR 研究中，纳入的的工具变量数量为 10、13 或 14 个 SNPs。计算所得的 F 统计量均大于 10，有效减少了弱工具变量可能引发的偏倚。

2.2　AH 对乳腺癌的因果效应　IVW 分析显示，AH 与 Luminal B 型乳腺癌之间的因果效应具有统计学意义（$OR = 0.940$，95% CI：0.900 ~ 0.983，$P = 6.058 \times 10^{-3}$）；与 Luminal A 型乳腺癌呈提示性因果关联（$OR = 1.034$，95% CI：1.004 ~ 1.065，$P = 0.025$），未达 Bonferroni 校正后的显著水平，与其他乳腺癌亚型未见有统计学意义的因果关联，各 MR 方法的因果效应估计值见图 3。MR - Egger 回归分析提示无水平多效性（截距 = 0.014，标准误差 = 0.021，$P = 0.526$），Cochran Q 检验未发现异质性（$Q = 8.409$，$P = 0.676$）。留一法验证结果稳健；Steiger 检验表明二者无反向因果干扰（$P = 0.077$），敏感性分析结果见表 1。

2.3　AH 对中介因素的因果效应　在九个组织蛋白酶候选中介中，有两个符合标准并纳入中介 MR 分析。如图 4 所示，AH 与组织蛋白酶 Z（CTSZ）（$OR = 1.075$，95% CI：1.027 ~ 1.124，$P = 1.803 \times 10^{-3}$）和组织蛋白酶 O（CTS0）（$OR = 1.054$，95% CI：1.007 ~ 1.103，$P = 0.023$）呈正相关，仅前者经 Bonferroni 校正后仍具有统计学意义，AH 与其余组织蛋白酶无相关性。此 MR 分析无显著异质性及水平多效性（表 2），留一法验证结果稳健，反向 MR 分析显示 CTSZ 对 AH 无因果关联（$P_{IVW} > 0.05$）。

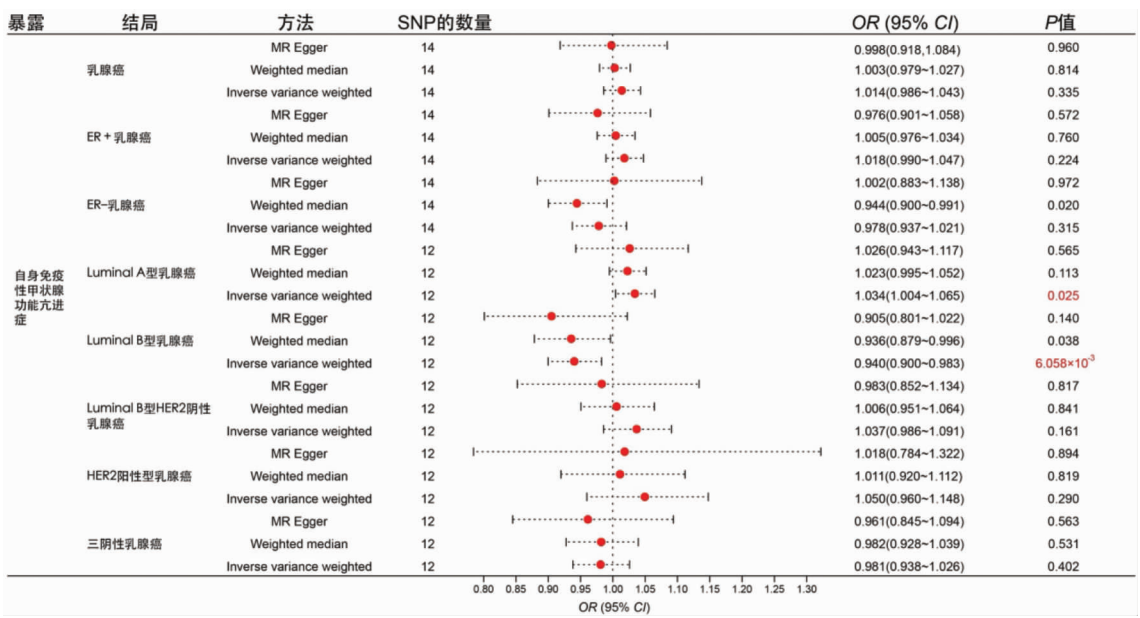


图 3　自身免疫性甲状腺功能亢进症对乳腺癌因果效应的孟德尔随机化分析的森林图

Fig. 3　Forest plot of MR analysis of causal effects of autoimmune hyperthyroidism on breast cancer

表 1　自身免疫性甲状腺功能亢进症对乳腺癌 MR 分析的多效性和异质性检验

Table 1　Pleiotropy and heterogeneity test of the MR analysis of autoimmune hyperthyroidism on breast cancer

结局	异质性检验						多效性检验		
	MR – Egger			IVW			MR – Egger		
	Q 值	*Q*_df	*P* 值	*Q* 值	*Q*_df	*P* 值	截距	se	*P* 值
乳腺癌	41.562	12	0.000	42.128	13	0.000	0.006	0.014	0.693
ER + 乳腺癌	27.864	12	0.006	30.592	13	0.004	0.015	0.014	0.300
ER – 乳腺癌	28.771	12	0.004	29.155	13	0.006	–0.009	0.022	0.696
Luminal A 型乳腺癌	24.515	10	0.006	24.608	11	0.010	0.003	0.015	0.850
Luminal B 型乳腺癌	7.977	10	0.631	8.409	11	0.676	0.014	0.021	0.526
Luminal B 型 HER2 阴性乳腺癌	19.201	10	0.038	20.397	11	0.040	0.019	0.025	0.448
HER2 阳性型乳腺癌	21.858	10	0.016	21.987	11	0.025	0.011	0.045	0.813
三阴性乳腺癌	15.050	10	0.130	15.214	11	0.172	0.007	0.022	0.748

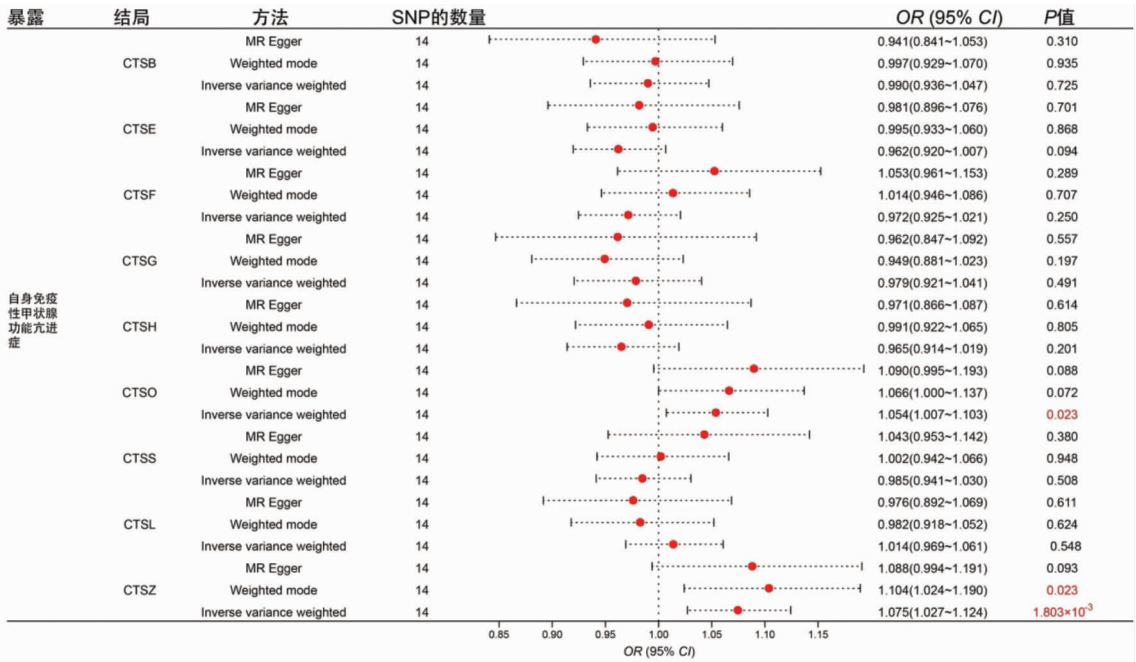


图 4　自身免疫性甲状腺功能亢进症对组织蛋白酶因果效应的孟德尔随机化分析的森林图

Fig. 4　Forest plot of MR analysis of causal effects of autoimmune hyperthyroidism on cathepsins

表 2　自身免疫性甲状腺功能亢进症对组织蛋白酶的 MR 分析的多效性和异质性检验

Table 2　Pleiotropy and heterogeneity test of the MR analysis of autoimmune hyperthyroidism on cathepsins

结局	异质性检验						多效性检验		
	MR – Egger			IVW			MR – Egger		
	Q 值	*Q*_df	*P* 值	*Q* 值	*Q*_df	*P* 值	截距	se	*P* 值
CTSB	18.489	12	0.102	20.092	13	0.093	0.025	0.024	0.328
CTSE	12.240	12	0.427	12.494	13	0.488	–0.010	0.020	0.627
CTSF	11.459	12	0.490	15.465	13	0.279	–0.039	0.020	0.069
CTSG	23.664	12	0.023	23.858	13	0.033	0.009	0.028	0.759
CTSH	18.788	12	0.094	18.807	13	0.129	–0.003	0.025	0.914
CTSO	7.554	12	0.819	8.252	13	0.827	–0.016	0.020	0.420
CTSS	8.144	12	0.774	10.196	13	0.678	–0.028	0.020	0.178
CTSL	11.858	12	0.457	12.759	13	0.467	0.019	0.020	0.361
CTSZ	10.476	12	0.574	10.573	13	0.647	–0.006	0.020	0.761

AH 遗传预测风险每增加 1 个标准差(SD),趋化因子 CCL2、CXCL10、IL – 8 水平分别升高 3.4%(*OR* = 1.034, 95% *CI*: 1.000 ~ 1.070, *P* = 0.048)、8.1%(*OR* = 1.081, 95% *CI*: 1.024 ~ 1.141, *P* = 0.005)、4.9%(*OR* = 1.049, 95% *CI*: 1.003 ~ 1.096, *P* = 0.036),但均未通过多重检验校正(Bonferroni 校

正阈值:$P<0.05/27$)。AH 与其他细胞因子、趋化因子无显著关联。敏感性分析未明显异质性及多效性。

2.4 中介对乳腺癌的因果效应 基于既往 AH 对 CTSZ 的潜在影响研究,本研究进一步探究 CTSZ 与 Luminal B 型乳腺癌的因果关系。使用多变量 MR 分析校正 AH 的影响后,CTSZ 每升高 1SD,Luminal B 型乳腺癌风险降低 9.4%($OR=0.906$,95% CI:0.864 ~ 0.951,$P=5.417\times10^{-5}$)。

2.5 AH 和乳腺癌之间的中介因素的中介效应 基于上述结果,本研究以 CTSZ 为中介变量进行了中介效应分析(图 5)。在 AH 与 Luminal B 型乳腺癌的因果路径中,CTSZ 的中介效应为 -0.007,中介效应占比为 11.494%(95% CI:2.124% ~43.623%)。

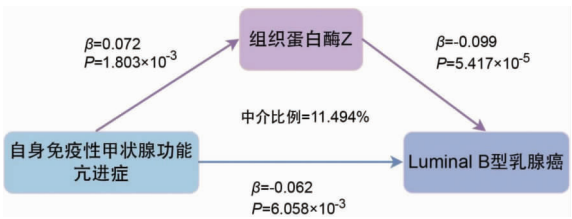


图 5 组织蛋白酶 Z 的中介效应图

Fig. 5 The mediation effect plot of cathepsin Z

3 讨 论

为了研究 AH 与乳腺癌及其亚型之间的因果关系,本研究使用了大规模的 GWAS 汇总数据进行了这项 MR 研究。研究结果表明 AH 与 Luminal B 型乳腺癌的遗传易感性降低有关。此外,确定了 CTSZ 为中介因素,中介比例为 11.494%(2.124% ~ 43.623%)。

本研究证实了 AH 与 Luminal B 型乳腺癌的负相关关系。Graves 病为 AH 最常见病因,其产生的促甲状腺激素受体抗体会致甲状腺激素过度生成[27]。甲状腺激素被认为具有促癌与抑癌的双重作用。甲状腺激素通过负向调控 SMP30 基因促进乳腺癌细胞凋亡[28]。局部 TH 治疗抑制基底细胞癌生长并诱导其凋亡[29]。这些研究表明其具有肿瘤抑制作用。而甲状腺激素生理失活剂 D3 在成人组织中异常激活后,会抑制 T3、T4 活性,从而通过抑制分化信号和改变肿瘤微环境来促进肿瘤生长[30-31]。同样,乳腺癌中也发现了 D3 表达及活性升高[32],提示甲状腺激素信号缺失可能参与乳腺癌发病。然而,甲状腺激素也可能通过结合雌激素受体刺激乳腺癌细胞增殖[33],故其与乳腺癌的关联尚存争议。

本研究的另一个值得注意的发现是识别了组织蛋白酶 Z 在 AH 与 Luminal B 型乳腺癌之间的中介作用。目前,一些研究表明,CTSZ 可能与自身免疫性疾病的发生和发展有关。例如,在类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者中,CTSZ 的表达水平显著升高,并与疾病的严重程度相关[34]。本研究发现了 AH 患者中 CTSZ 表达增加的遗传证据。这可能与在自身免疫反应引发的炎症环境下,甲状腺细胞受到各种细胞因子的刺激,例如干扰素 -γ(IFN -γ)和肿瘤坏死因子 -α(TNF -α),上调组织蛋白酶 Z 的表达有关。

肿瘤微环境中组织蛋白酶活性失调可影响癌症进展与转移。现有研究证实肿瘤组织中多种组织蛋白酶蛋白水平升高,可通过促进肿瘤生长、侵袭和转移推动恶性进展[35-37]。但也有例外,如胰腺癌中组织蛋白酶 L 介导 YAP1 降解可促进癌细胞休眠[38]。组织蛋白酶 Z 与乳腺癌的关联尚存争议,本研究发现其或与 Luminal B 型乳腺癌遗传易感性降低相关。CTSZ 主要定位于单核细胞、巨噬细胞或树突状细胞,在调控免疫细胞的增殖、成熟、迁移和黏附等方面发挥重要作用[39]。体外实验表明瘤周巨噬细胞的 CTSZ 表达显著高于肿瘤细胞[40],CTSZ 诱导的 CXCL -12 加工可能支持巨噬细胞募集至肿瘤侵袭区[41]。且 CTSZ 参与巨噬细胞吞噬和抗原呈递过程,可能调控抗肿瘤免疫[42]。此外,组织蛋白酶参与细胞自噬[43]。肿瘤起始阶段自噬可通过抑制炎症、组织损伤及基因组不稳定性,抑制癌细胞的侵袭与转移[44]。

本研究发现 CTSZ 与乳腺癌遗传易感性降低有关,调控其活性或表达可能成为乳腺癌防治新策略,尤其在自身免疫性甲状腺疾病人群中更具应用价值。本研究采用 MR 分析,规避了传统观察性研究的混杂偏倚。暴露、中介及结局的 GWAS 数据均来自不同数据库,最大程度减少了样本重叠。同时为了减少假阳性,对 P 值应用了 Bonferroni 矫正;为了确保结果的准确性,使用了多种敏感性方法。然而,本研究亦存在局限性。尽管消除了可能影响结果的混杂因素,但不能完全排除;GWAS 数据均源于欧洲人群,虽减少人群分层偏倚,但研究结果的全球普适性有限;虽然 MR 技术为因果关系提供了有价值的见解,但仍无法详细阐明潜在机制。AH 经 CTSZ 调控 Luminal B 型乳腺癌的发生机制仍待深入探究。

总之,本研究提出了一个潜在的中介 CTSZ,它部分解释了 AH 与 Luminal B 型乳腺癌之间因果效应的根本原因,并讨论了其合理性。随后的研究将侧重于通过临床或动物实验探究其潜在机制。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics

2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA - A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229 - 263.

[2] Jacquet E, Chuffart F, Vitte AL, et al. Aberrant activation of five embryonic stem cell - specific genes robustly predicts a high risk of relapse in breast cancers[J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 463.

[3] Tran TVT, Maringe C, Benitez Majano S, et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort[J]. Cancer Medicine, 2021, 10(13): 4604 - 4614.

[4] Tran TV, Rubino C, Allodji R, et al. Breast cancer risk among thyroid cancer survivors and the role of I - 131 treatment[J]. British Journal of Cancer, 2022, 127(12): 2118 - 2124.

[5] Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(4): 282 - 298.

[6] Han M, Wang Y, Jin Y, et al. Benign thyroid disease and the risk of breast cancer: An updated systematic review and meta - analysis[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 984593.

[7] Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta - analysis[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2012, 133(3): 1169 - 1177.

[8] Anon. thyroid, Iodine and breast cancer[J]. Breast Cancer Research, 2003, 5(5): 235 - 238.

[9] Goldman MB. Thyroid diseases and breast cancer[J]. Epidemiologic Reviews, 1990, 12: 16 - 28.

[10] Birney E. Mendelian randomization[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2022, 12(4): a041302.

[11] Sanderson E. Multivariable mendelian randomization and mediation[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2021, 11(2): a038984.

[12] Sanderson E, Smith GD, Windmeijer F, et al. Corrigendum to: an examination of multivariable mendelian randomization in the single - sample and two - sample summary data settings[J]. International Journal of Epidemiology, 2020, 49(3): 1057.

[13] Xin P, Wang L, Chen XY, et al. Mediating factors between autoimmune thyroiditis and breast cancer: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Hormones & Cancer, 2025, 16(1): 1377.

[14] Gao B, Zhang C, Wang D, et al. Causal Link between thyroid function and Female - Specific cancers: a bidirectional Two - Sample and mediation mendelian randomization study[J]. International Journal of Women's Health, 2025, 17: 3913 - 3927.

[15] Xu F, Chen Z. Causal associations of hyperthyroidism with prostate cancer, colon cancer, and leukemia: a Mendelian randomization study[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1162224.

[16] Lu Y, Ma L. Investigation of the causal relationship between breast cancer and autoimmune diseases: A bidirectional mendelian randomization study[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(34): e34612.

[17] Wang BW, Ling Y, Zhang H, et al. Thyroid disease and breast cancer, benign breast neoplasm: a two - sample Mendelian randomization study[J]. BMC Women's Health, 2025, 25(1): 481.

[18] Yuan S, Kar S, Vithayathil M, et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two - sample Mendelian randomization study[J]. International Journal of Cancer. Journal International du Cancer, 2020, 147(7): 1895 - 1903.

[19] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE - MR statement[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2021, 326(16): 1614 - 1621.

[20] Thanassoulis G, O'donnell CJ. Mendelian randomization: Nature's randomized trial in the post - genome era[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2009, 301(22): 2386 - 2388.

[21] Ahola - Olli AV, Würtz P, Havulinna AS, et al. Genome - wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors[J]. American Journal of Human Genetics, 2017, 100(1): 40 - 50.

[22] Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic Atlas of the human plasma proteome[J]. Nature, 2018, 558(7708): 73 - 79.

[23] Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci[J]. Nature, 2017, 551(7678): 92 - 94.

[24] Zhang HY, Ahearn TU, Lecarpentier J, et al. Genome - wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype - specific analyses[J]. Nature Genetics, 2020, 52(6): 572 - 581.

[25] Kumar N, Ehsan S, Banerjee S, et al. The unique risk factor profile of triple - negative breast cancer: a comprehensive meta - analysis[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2024, 116(8): 1210 - 1219.

[26] Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses[J]. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 34(1): 101387.

[27] Merikangas UR. Hyperthyroidism; diagnosis and treatment[J]. United States Armed Forces Medical Journal, 1950, 1(1): 1 - 11.

[28] Sar P, Peter R, Rath B, et al. Correction: 3, 3'5 triiodo L thyronine induces apoptosis in human breast cancer MCF - 7cells, repressing SMP30 expression through negative thyroid response elements[J]. PLOS One, 2013, 8(6): 23.

[29] Boelen A, Kwakkel J, Alkemade A, et al. Induction of type 3 deiodinase activity in inflammatory cells of mice with chronic local inflammation[J]. Endocrinology, 2005, 146(12): 5128 - 5134.

[30] Bevinakoppamath S, Saleh AA, Ramachandra SC, et al. Chemopreventive and anticancer property of selenoproteins in obese breast cancer[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 618172.

[31] Dentice MNA, Antonini D, Salvatore D. Type 3 deiodinase and solid tumors: an intriguing pair[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2013, 17(11): 1369 - 1379.

[32] Goemann IM, Marczyk VR, Recamonde - Mendoza M, et al. Decreased expression of the thyroid hormone - inactivating enzyme type 3 deiodinase is associated with lower survival rates in breast cancer[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 13914.

[33] Hercbergs A, Lin HY, SA MS, et al. Hormonal regulation of breast cancer cells[J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 1109555.

[34] Tanaka T, Warner BM, Michael DG, et al. LAMP3 inhibits autophagy and contributes to cell death by lysosomal membrane permeabilization[J]. Autophagy, 2022, 18(7): 1629 - 1647.

[35] Tao J, Chen Y, Bian X, et al. Prognostic and immunological implications of cathepsin Z overexpression in prostate cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1618487.

[36] Zhang F, Liang J, Lu Y, et al. Macrophage – Specific cathepsin as a marker correlated with prognosis and tumor microenvironmental characteristics of clear cell renal cell carcinoma[J]. Journal of Inflammation Research, 2022, 15: 6275 – 6292.
[37] Syrocheva AO, Kolesova EP, Parodi A, et al. Stefin a regulation of cathepsin B expression and localization in cancerous and Non – Cancerous cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(19): 61 – 65.
[38] Zhang TC, Chen JJ, Yang H, et al. Stromal softness confines pancreatic cancer growth through lysosomal – cathepsin mediated YAP1 degradation[J]. CMLS – Cellular and Molecular Life Sciences, 2024, 81(1): 442.
[39] Dolenc I, Štefe I, Turk D, et al. Human cathepsin X/Z is a biologically active homodimer[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2021, 1869(2): 140567.
[40] Jechorek D, Votapek J, Meyer F, et al. Characterization of cathepsin X in colorectal cancer development and progression[J]. Pathology Research and Practice, 2014, 210(12): 822 – 829.
[41] Staudt ND, Aicher WK, Kalbacher H, et al. Cathepsin X is secreted by human osteoblasts, digests CXCL – 12 and impairs adhesion of hematopoietic stem and progenitor cells to osteoblasts[J]. Haematologica, 2010, 95(9): 1452 – 1460.
[42] Kos J. Proteases: role and function in cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(9): 4632.
[43] Senjor E, Kos J, Nanut MP. Cysteine cathepsins as therapeutic targets in immune regulation and immune disorders[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 12 – 15.
[44] Panicker AJ, Prabhu KS, Habeeba U, et al. The dual role of autophagy in breast cancer stemness and treatment resistance[J]. Tissue & Cell, 2025, 99: 103279.

收稿日期:2025-09-23

(上接第 1118 页)

[8] 齐宏亮. 创建国家卫生城市对病媒生物防制效果影响研究[D]. 北京:解放军军事医学科学院,2013.
Qi HL. Study on the impact of establishing national hygiene cities on vector control effectiveness[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences of the People's Liberation Army, 2013. (In Chinese)
[9] Jing Q, Han B, Zhang W. The impact of New – Type urbanization on the living environment: evidence from a quasinatural experiment in China[J]. Land, 2026, 15(1): 18.
[10] Zeng ZY, Chen HY, Xu JM, et al. Characteristics of leptospirosis cases, prevention and control managements 1955 – 2020, Guangzhou, China[J]. One Health, 2023, 16: 100541.
[11] 俞东征. 新中国鼠疫防制 50 年[J]. 中华流行病学杂志,2000, 21(4):300 – 303.
Yu DZ. Fifty years of plague prevention and control in new China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2000, 21(4): 300 – 303. (In Chinese)
[12] Qin JL, Wu YR, Shi LY, et al. Genomic diversity of Yersinia pestis from Yunnan Province, China, implies a potential common ancestor as the source of two plague epidemics[J]. Communications Biology, 2023, 6(1): 847.
[13] Ma Y, Liu PB, Li ZY, et al. High genetic diversity of the himalayan marmot relative to plague outbreaks in the Qinghai – Tibet Plateau, China[J]. BMC Genomics, 2024, 25(1): 262.
[14] Tang DM, Duan R, Chen YH, et al. Plague outbreak of a marmota himalayana family emerging from hibernation[J]. Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N. Y.), 2022, 22(8): 410 – 418.
[15] Su C, Duan B, Duan Q, et al. Status and analysis of undetected plague cases in Yunnan Province, China[J]. Front Public Health, 2024, 12: 1408025.
[16] Zheng ZQ, Li ZW, Huang AA, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome and diversity and distribution of hantaviruses – China, 2014 – 2023[J]. China CDC Wkly, 2025, 7(25): 858 – 862.
[17] 刘天,姚梦雷,侯清波,等. 疫苗接种对荆州市肾综合征出血热发病影响分析[J]. 公共卫生与预防医学,2024,35(6):81 – 84.
Liu T, Yao ML, Hou QB, et al. Effect of vaccination on the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Jingzhou[J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 2024, 35(6): 81 – 84. (In Chinese)
[18] 刘天,童叶青,刘漫,等. 2004 – 2017 年全国肾综合征出血热变化趋势分析[J]. 中国人兽共患病学报,2022,38(6):515 – 522, 547.
Liu T, Tong YQ, Liu M, et al. Analysis of the trend of hemorrhagic fever with renal syndrome in China from 2004 to 2017[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2022, 38(6): 515 – 522, 547. (In Chinese)
[19] Tkachenko E, Dzagurova T, Galieva G, et al. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome, various nosologic forms and issues of hantavirus infections terminology[J]. Viruses, 2025, 17(4): 578.
[20] Wang ZL, Li K, Liu YH, et al. Changing epidemiology of leptospirosis in China from 1955 to 2022[J]. Infectious Diseases of Poverty, 2025, 14(1): 17.
[21] Xu YH, Ye Q. Human leptospirosis vaccines in China[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2018, 14(4): 984 – 993.
[22] Dhewantara PW, Zhang WY, Al Mamun A, et al. Spatial distribution of leptospirosis incidence in the Upper Yangtze and Pearl River Basin, China: Tools to support intervention and elimination[J]. Science of the Total Environment, 2020, 725: 138251.
[23] 时曼华,蒋秀高. 五十年来中国钩端螺旋体病流行病学研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2000,21(3):228 – 230.
Shi MH, Jiang XG. Fifty years of progress in epidemiological research on leptospirosis in China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2000, 21(3): 228 – 230. (In Chinese)
[24] 韩玲,张云飞,滕中秋,等. 1950 – 2021 年中国斑疹伤寒流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2023,44(3):430 – 437.
Han L, Zhang YF, Teng ZQ, et al. Epidemiological characteristics of typhus in China, 1950 – 2021[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2023, 44(3): 430 – 437. (In Chinese)
[25] Hao LL, Zhu LQ, Xiao CD, et al. Molecular detection of SFGR in ticks collected from Yaks in jiulong county of Sichuan province, China[J]. Animals, 2025, 15(7): 975.
[26] Zhu WJ, Ye RZ, Tian D, et al. The first direct detection of spotted fever group Rickettsia spp. diversity in ticks from Ningxia, northwestern China[J]. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2025, 19(1): e0012729.

收稿日期:2025-11-21