

组织蛋白酶与自身免疫性甲状腺疾病的因果关联： 来自孟德尔随机化研究的探索



殷美琦^{1,2}, 牟宗平¹, 于鹏程¹, 宋秀道³

1. 南京中医药大学附属苏州市中医医院内分泌科（江苏苏州 215009）
2. 南京中医药大学附属宿迁市中医院内分泌科（江苏宿迁 223800）
3. 南京中医药大学附属苏州市中医医院中医药科技转化中心（江苏苏州 215009）

【摘要】目的 采用两样本整合孟德尔随机化（MR）方法探讨组织蛋白酶与自身免疫性甲状腺疾病（AITDs）的因果关联。**方法** 利用公开的全基因组关联研究（GWAS）网站的汇总统计数据，包括 9 种组织蛋白酶（B、E、F、G、H、L2、O、S 和 Z）与 4 种 AITDs，通过基于广义汇总数据的 MR（GSMR）、单变量双向 MR 和多变量 MR（MVMR）分析组织蛋白酶与 AITDs 的因果关系以及特定风险因素的独立影响；从 Ferkingstad 等研究获得血浆蛋白质定量性状位点（pQTL）遗传工具变量，在蛋白水平验证因果联系。单变量双向 MR 分析以逆方差加权法为主，MR-Egger、加权中位数法、简单模型和加权模型 4 种分析方法作为补充。评估水平多效性和异质性，并行敏感性分析，以确保结果的稳健性。**结果** GSMR 和正向 MR 分析显示组织蛋白酶 F（CTSF）显著降低格雷夫斯病（GD）发病风险，反向 MR 分析显示两者间无反向因果关联；MVMR 分析校正了其他组织蛋白酶影响后，CTSF 与 GD 风险降低仍显著相关，顺式 pQTL MR 进一步验证了 CTSF 与 GD 之间的因果效应。**结论** CTSF 和 GD 风险降低存在因果关系，是 GD 发生的潜在保护因素。

【关键词】 组织蛋白酶；自身免疫性甲状腺疾病；孟德尔随机化；因果关联

【中图分类号】 R581 **【文献标识码】** A

Causal relationship between cathepsins and autoimmune thyroid diseases: insights from a Mendelian randomization study

YIN Meiqi^{1,2}, MOU Zongping¹, YU Pengcheng¹, SONG Xiudao³

1. Department of Endocrinology, Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China
2. Department of Endocrinology, Suqian TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suqian 223800, Jiangsu Province, China
3. Chinese Medicine Technology Transfer Center, Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China

Corresponding author: SONG Xiudao, Email: fsyy00530@njucm.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the causal relationship between cathepsins and autoimmune thyroid diseases (AITDs) using Mendelian randomization (MR) study, and to

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501004

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82305088）；苏州市姑苏卫生人才计划人才科研项目（GSWS2021048）；苏州市科技发展计划项目（SKY2022204、SKY2023218）；江苏省中医药科技发展计划项目（MS2024079）

通信作者：宋秀道，副主任药师，硕士研究生导师，Email: fsyy00530@njucm.edu.cn

provide genetic evidence for the association between cathepsins and the risk of AITDs. **Methods** The pooled datasets of nine cathepsins (B, E, F, G, H, L2, O, S and Z) and four AITDs were selected from a publicly available genome-wide association study (GWAS) website. The generalized summary data-based MR (GSMR), univariate bidirectional MR, and multivariate MR (MVMR) were used to analyze the causal relationship between them and the independent effects of specific risk factors. Plasma protein quantitative trait loci (pQTL) genetic instrumental variables were obtained from the Ferkingstad study to verify causality at the protein level. The inverse variance weighted method (IVW) was used as the primary analytical approach of univariate bidirectional MR Analysis, supplemented by MR-Egger, weighted median method, simple model, and weighted model methods. Horizontal pleiotropy and heterogeneity were evaluated, and sensitivity analysis was performed to ensure the robustness of the results. **Results** GSMR and forward MR analysis showed that cathepsin F (CTSF) significantly reduced the risk of Graves disease (GD). Reverse MR Analysis showed no reverse causality between the GD and CTSF. After adjusting for the effects of other cathepsins, MVMR analysis confirmed that the correlation between CTSF and GD was still significant. Furthermore, the causal effect between CTSF and GD was verified by cis-pQTL MR. **Conclusion** There is a causal relationship between CTSF and the reduced risk of GD, and CTSF is a potential protective factor against GD.

【Keywords】 Cathepsins; Autoimmune thyroid diseases; Mendelian randomization; Causal relationship

自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid diseases, AITDs) 是最常见的器官特异性自身免疫性疾病, 影响约 2%~5% 的普通人群, 其中女性 (5%~15%) 患病率显著高于男性 (1%~5%)^[1-2]。最常见的 AITDs 是格雷夫斯病 (Graves disease, GD) 和自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroiditis, AIT), 两者以甲状腺实质淋巴细胞浸润为共同病理特征, 临床特征分别是甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症^[3]。有研究基于自身免疫监视理论提出了 GD 和 AIT 的共同起源假说^[2], 但目前 AITDs 的确切发病机制仍未明确。

组织蛋白酶是在各种生理和病理过程中至关重要的蛋白水解酶。已知的 15 种人类组织蛋白酶根据其活性位点的氨基酸分为天冬氨酸蛋白酶 (D, E)、半胱氨酸蛋白酶 (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X, W, Z) 和丝氨酸蛋白酶 (A, G) 三类。这些酶主要作为溶酶体囊泡内的内肽酶, 参与蛋白质降解、免疫系统调节、细胞应激信号传导、细胞代谢以及溶酶体介导的细胞死亡等过程, 在维持细胞内环境稳态中发挥重要作用^[4-5]。在甲状腺中, 组织蛋白酶是参与甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 水解的主要酶, 受促甲状腺激素的调节介导甲状腺激素的释放以维持正常的甲状腺功能; 抑制组织蛋白酶活性可阻止 Tg 降解^[6-7]。研究发现, 与健康人群相比, GD 患者甲状腺组织中组织蛋白酶 B 表达增加 2 倍, 组织蛋白酶 D 表达增加 2.3

倍^[8-9]。然而, 组织蛋白酶与 AITDs 之间的因果关系尚未明确, 且观察性研究易出现选择偏倚、残余混杂和反向因果关系, 需进一步研究以明确其关联机制。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种广泛使用的流行病学方法, 通过利用与暴露相关的遗传变异作为工具推断暴露与结果之间的潜在因果关系。由于等位基因在减数分裂时是随机分配的, 遗传工具相对独立于环境变量, 不受疾病过程的影响, 从而最大限度地减少了传统观察性研究中残留混杂和反向因果关系的潜在偏倚^[10]。常规 MR 方法包括逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数 (weighted median, WM)、MR-Egger 等, 用于确保结果的稳健性。与传统 MR 相比, 基于广义汇总数据的 MR (generalized summary data based MR, GSMR) 具有明显的优势, 其考虑遗传变异之间的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 使分析更加有效。此外, GSMR 采用依赖工具异质性 (heterogeneity in dependent instruments, HEIDI) 测试检测工具异常值并消除多效单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs)^[3]。鉴于既往观察性研究并未明确组织蛋白酶与 AITDs 之间的因果关系, 本研究拟利用大规模全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 的基因型和表型数据, 应用

GSMR、双向双样本 MR 和多变量 MR (multivariable MR, MVMR) 探讨两者之间因果关系, 并通过将 GWAS 数据与血浆蛋白质定量性状位点 (protein quantitative trait loci, pQTL) 相结合, 在蛋白水平验证因果联系, 为 AITDs 的潜在机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究分析的数据来自两项欧洲人群独立的 GWAS 公开数据集。其中, 9 种组织蛋白酶的血浆 GWAS 汇总统计数据来自 INTERVAL 研究, 该研究涉及 3 301 名欧洲参与者^[11], 相关数据在 <https://gwas.mrcieu.ac.uk> 上公开。4 种 AITDs (AIT、自身免疫性甲状腺功能亢进症、GD、自身免疫性甲状腺功能减退症) 的 GWAS 汇总统计数据来自 FinnGen 生物样本库 (<https://www.finnngen.fi/en>), 4 种 AITDs 表型具体定义公开于 <https://r11.risteys.finregistry.fi>。附件表 1 列出了 MR 分析中使用的 GWAS 数据集的详细信息。所有研究均经过各自机构伦理审查委员会的审核批准, 并获得参与者的书面知情同意, 因此, 此项 MR 研究无需额外的伦理批准或许可。

1.2 工具变量筛选

为确保无偏倚的因果效应, 用于 MR 分析的工具变量须满足相关性假设、独立性假设、排他性假设三个核心假设^[12]。为识别与暴露因素相关的 SNPs 并确保组织蛋白酶与 AITDs 间因果关系的有效性和准确性, 按照以下步骤选择最合适的 SNP 作为工具变量: 由于可用于 MR 分析的 SNP 有限, 组织蛋白酶以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为显著性阈值, 用于检测与所研究的暴露具有强相关的 SNP。反向分析中, 对于 AITDs 的遗传工具, 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为显著性阈值; 对于 AIT 的遗传工具, 考虑到 SNP 较少, 设置 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为显著性阈值^[3]。为消除 LD 的存在, 设定 LD 系数 $r^2 < 0.001$ 且物理距离在 10 000 kb 以内, 选择 $F > 10$ 的工具变量以消除弱工具偏倚^[13]。

1.3 pQTL数据获取及工具变量筛选

pQTL 关联的汇总统计数据来自 Ferkingstad 等^[14]研究的 35 559 例冰岛人群的蛋白数据库, 含有 4 907 个血浆蛋白。顺式 pQTL (cis-pQTL) 提取条件为在相应基因位点上下游延伸 1 000 kb

范围内且 $\text{ImpMAF} > 0.01$ 。pQTL 与 cis-pQTL 遗传工具筛选条件为 $P < 5 \times 10^{-8}$, LD 系数 $r^2 = 0.1$ 且物理距离在 10 000 kb 以内。

1.4 统计学分析

本研究使用 R 4.2.2 软件中的 Two-Sample MR 和 gsmr2 包进行 MR 分析。采用双样本整合 MR 方法评估组织蛋白酶和 AITDs 之间的因果关联。使用 GSMR 作为主要分析方法, 解释工具 SNPs 之间的弱 LD, 通过 HEIDI-outlier 测试 < 0.01 排除多效性证据的 SNPs。使用包括 IVW、MR-Egger、WM、加权模型和简单模型 5 种分析验证 GSMR 结果, 其中 IVW 作为主要且可靠的分析方法^[15]。不存在异质性 ($P > 0.05$) 时, IVW-MR 选择固定效应模型; 存在异质性 ($P < 0.05$) 时, 采用随机效应模型。以比值比 (odds ratio, OR) 评估组织蛋白酶与 AITDs 之间关系。通过 MR-Egger 截距法检验水平多效性^[16], 通过 Cochran's Q 检验评估工具变量异质性^[13], 采用留一法对 IVW-MR 分析结果进行敏感性分析, 以确保结果的稳健性。对具有因果关联的组织蛋白酶和 AITDs 进行反向 MR 分析及异质性、多效性检验和敏感性分析评估反向因果效应。通过 MVMR 分析, 评估不同组织蛋白酶对 AITDs 的独立效应。通过 pQTL MR 分析在蛋白水平验证因果联系。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 组织蛋白酶对AITDs的因果效应

以 9 种组织蛋白酶为暴露因素, 4 种 AITDs 为结局, 使用 GSMR 作为主要分析方法, 结果显示组织蛋白酶 F (cathepsin F, CTSF) 显著降低 GD 风险 [OR=0.91, 95% CI (0.83, 0.99), $P=0.041$], 见附件图 1。IVW-MR 分析结果亦显示, CTSF 是 GD 的保护因素 [OR=0.91, 95%CI (0.83, 0.99), $P=0.031$], 见附件图 2, 进一步验证了 GSMR 结果, 未发现其它组织蛋白酶与 AITDs 存在因果关系 ($P > 0.05$)。

2.2 AITDs对组织蛋白酶的因果效应

在反向 MR 分析中, 以 4 种 AITDs 为暴露因素, 9 种组织蛋白酶为结局, 使用 GSMR 作为主要分析方法, 结果显示 AIT [OR=1.07, 95%CI (1.01, 1.13), $P=0.013$]、自身免疫性甲状腺功能亢进症

[OR=1.10, 95%CI (1.03, 1.17) , $P=0.003$]以及 GD [OR=1.08, 95%CI (1.02, 1.14) , $P=0.014$]均与组织蛋白酶 Z (cathepsin Z, CTSZ) 显著正相关; 自身免疫性甲状腺功能亢进症与 CTSF 显著负相关[OR=0.94, 95%CI (0.88, 0.99) , $P=0.044$], 见附件图 3。IVW-MR 分析进一步确认了 AIT、自身免疫性甲状腺功能亢进症以及 GD 与

CTSZ 之间显著正相关, 见附件图 2, 未发现其它 AITDs 对组织蛋白酶存在因果关系 ($P > 0.05$)。

2.3 敏感性分析

敏感性分析结果显示, 上述 GSMR 分析阳性结果不存在异质性 (P 值均 > 0.05), 也未表现出水平多效性 (MR-Egger 截距法 P 值均 > 0.05), 证明了因果关系结果的稳健可信 (表 1)。

表1 敏感性分析
Table 1. Sensitivity analysis

暴露	结局	异质性检验		水平多效性检验	
		Q值	P值	截距值	P值
CTSF	GD	9.64	0.562	0.020	0.350
AIT	CTSZ	13.32	0.206	-0.010	0.692
自身免疫性甲状腺功能亢进症	CTSZ	10.11	0.257	-0.020	0.334
GD	CTSZ	15.50	0.344	-0.020	0.091
自身免疫性甲状腺功能亢进症	CTSF	13.12	0.107	0.004	0.869

注: CTSF.组织蛋白酶F; AIT.自身免疫性甲状腺炎; GD.格雷夫斯病; CTSZ.组织蛋白酶Z。

2.4 MVMR分析

MVMR 分析校正其他组织蛋白酶影响后, 结果显示, CTSF 显著降低 GD 发生风险 [OR=0.89, 95%CI (0.80, 0.98) , $P=0.018$], 见附件图 4。异质性检验 Q 值为 90.31, P 值为 0.530; 水平多效性检验 MR-Egger 截距值为 -0.009, P 值为 0.061, 表明 MVMR 分析结果较为稳定。

2.5 cis-pQTL MR 分析

cis-pQTL MR 分析显示, CTSF 显著降低 GD 发生风险[OR=0.76, 95%CI (0.60, 0.96) , $P=0.023$], 见附件图 5。异质性检验显示 SNP 之间存在异质性 (IVW-Cochran Q 值 =32.34, $P=0.009$) ; 水平多效性检验 MR-Egger 截距值 = 0.25, P 值 =0.388, 显示无水平多效性。

3 讨论

本研究探索性利用 GWAS 数据库数据进行 MR 分析, 探讨组织蛋白酶与 AITDs 之间的因果关系。GSMR 和正向 MR 分析发现 CTSF 与 GD 易感性呈负相关, 反向 MR 分析显示两者间不存在反向因果关联; MVMR 分析校正其他组织蛋白酶影响后, CTSF 与 GD 因果关系仍显著, 并进一步得到了 cis-pQTL MR 分析的验证。以上结果表明 CTSF 是 GD 发生的潜在保护因素, 但迄今为止尚缺乏临床证据。

CTSF 是一种木瓜蛋白酶家族的溶酶体半胱氨酸蛋白酶。已知半胱氨酸蛋白酶在炎症相关疾

病 (包括自身免疫性疾病) 的发生和进展中发挥重要作用, 其机制可能涉及抗原加工、炎症调节、细胞增殖与凋亡、蛋白质降解、细胞信号传导和激素加工等多个方面 [17-19]。

甲状腺是由单层甲状腺上皮细胞构建的甲状腺滤泡组成的内分泌器官, 是半胱氨酸蛋白酶发挥重要作用的器官之一 [6]。本研究发现 CTSF 降低 GD 发生风险。与许多其他组织蛋白酶只能在特定细胞类型和黏膜组织中发现不同, CTSF 在大多数免疫组织中普遍表达, 参与不同水平的先天性和适应性免疫反应 [20-21]。最熟知的是 CTSF 对主要组织相容性复合物 II 类抗原呈递、细胞毒性淋巴细胞自我保护、细胞因子降解以及炎症调节方面的作用 [4, 21-23]。CTSF 活性失调可促进自身抗原的出现和随后的自身免疫反应 [23], 与 GD 的发病、进展和疾病严重程度尤其相关。此外, CTSF 可以通过影响 IL-1 β 和 TNF- α 等炎症细胞因子调节炎症反应 [23], 而既往 Meta 分析显示炎症细胞因子水平升高会影响 GD 发病风险 [24]。也有研究表明, CTSF 在细胞凋亡过程中也发挥重要作用 [21, 25]。而在 GD 中, 甲状腺细胞死亡和存活间的平衡通过凋亡和抗凋亡基因表达的改变而改变 [26-27]。CTSF 可减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达从而促进细胞凋亡 [25], 这可能是 CTSF 参与调节 GD 甲状腺细胞凋亡从而维持甲状腺细胞稳态的原因之一。另外, 作为暴露因素 CTSF 替代指标的 SNP 为 SNP rs1260326, 其位于 CTSF 基因的调控

区域。从遗传学角度说,调控区域的变化可改变转录因子结合位点,SNP rs1260326 可能通过影响启动子活性来调节 CTSF 的表达水平^[24]。可见,CTSF 通过调节抗原呈递和炎症反应在 GD 免疫系统中发挥作用,也促进甲状腺细胞凋亡,其表达水平的变化可能与甲状腺免疫炎症反应有关,从而通过多途径降低 GD 发生风险。

本研究也发现,AIT、自身免疫性甲状腺功能亢进症以及 GD 均与 CTSZ 存在因果关系,但目前相关文献报道很少,仍需更多的研究进行探索和验证。

本研究具有以下优势:首先,利用基于基因变异的 MR 分析可最大限度减少混杂因素和反向因果偏倚的影响。其次,双样本双向 MR、MVMR 等联合使用的整合 MR 有助于建立更强的变量间相关性。此外,GSMR 方法的应用可减轻多效性和混杂因素的影响。最后,所有 GWAS 数据均来自欧洲血统人群,表明人口分层不太可能影响本研究结果。通过对遗传变异的研究,本研究为识别和研究 CTSF 作为 GD 的有效标志物提供了有价值的见解。然而,本研究也存在一定局限性:首先,本研究选择的样本均为欧洲血统,可能会限制研究结果在非欧洲血统人群中的普遍适用性。其次,本研究仅报告了组织蛋白酶与 AITDs 间的相互因果关系,且 MR 分析方法是一种理论因果分析方法,结果仍需通过动物实验和随机对照临床试验进一步验证,并探索 CTSF 降低 GD 发生风险的潜在机制。第三,公开可获得的 GWAS 数据库无法实现暴露和结果之间完全不重叠^[28]。

总之,本研究结合 GSMR、单变量 MR 和 MVMR 等方法分析了组织蛋白酶与 AITDs 之间的因果关系,研究显示,CTSF 可显著降低 GD 发生风险,是 GD 的潜在保护因素。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202501004.pdf>)

伦理声明:不适用

作者贡献:数据获取:牟宗平、宋秀道;数据分析:于鹏程、宋秀道;文章撰写:殷美琦;论文审定:宋秀道;研究设计、基金支持:殷美琦、

宋秀道

数据获取:本研究中使用和(或)分析的数据可在公开数据库 IEU OpenGWAS project (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 以及 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/>) 网站获取

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Petranović Oščariček P, Görges R, Giovanella L. Autoimmune thyroid diseases[J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(2): 219–236. DOI: [10.1053/j.semnucmed.2023.11.002](https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2023.11.002).
- 2 Milo T, Korem Kohanim Y, Toledano Y, et al. Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(5): 365–371. DOI: [10.1016/j.it.2023.03.007](https://doi.org/10.1016/j.it.2023.03.007).
- 3 Wang K, Zhang Q, Zhang P, et al. Use of bidirectional Mendelian randomization to unveil the association of *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyroid diseases[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(31): eadi8646. DOI: [10.1126/sciadv.adi8646](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi8646).
- 4 Yadati T, Houben T, Bitorina A, et al. The ins and outs of cathepsins: physiological function and role in disease management[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1679. DOI: [10.3390/cells9071679](https://doi.org/10.3390/cells9071679).
- 5 Scarcella M, d'Angelo D, Ciampa M, et al. The key role of lysosomal protease cathepsins in viral infections[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9089. DOI: [10.3390/ijms23169089](https://doi.org/10.3390/ijms23169089).
- 6 Brix K, Szumska J, Weber J, et al. Auto-regulation of the thyroid gland beyond classical pathways[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(6–07): 437–445. DOI: [10.1055/a-1080-2969](https://doi.org/10.1055/a-1080-2969).
- 7 Oda K, Luo Y, Yoshihara A, et al. Follicular thyroglobulin induces cathepsin H expression and activity in thyrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 541–546. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.12.109](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.109).
- 8 Shuja S, Cai J, Iacobuzio-Donahue C, et al. Cathepsin B activity and protein levels in thyroid carcinoma, Graves' disease, and multinodular goiters[J]. *Thyroid*, 1999, 9(6): 569–577. DOI: [10.1089/thy.1999.9.569](https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.569).
- 9 Métayé T, Kraimps JL, Goujon JM, et al. Expression, localization, and thyrotropin regulation of cathepsin D in human thyroid tissues[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(10): 3383–3388. DOI: [10.1210/jcem.82.10.4298](https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4298).
- 10 Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465–478. DOI: [10.1007/s10654-021-00757-1](https://doi.org/10.1007/s10654-021-00757-1).
- 11 Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73–79. DOI: [10.1038/s41586-018-0175-2](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0175-2).
- 12 Zhao Y, Quan E, Zeng T, et al. Type 1 diabetes, its complications,

- and non-ischemic cardiomyopathy: a Mendelian randomization study of European ancestry[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 31. DOI: [10.1186/s12933-023-02117-7](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02117-7).
- 13 Huang X, Deng H, Zhang B, et al. The causal relationship between cathepsins and digestive system tumors: a Mendelian randomization study[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1365138. DOI: [10.3389/fonc.2024.1365138](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1365138).
- 14 Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712–1721. DOI: [10.1038/s41588-021-00978-w](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00978-w).
- 15 Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925–1926. DOI: [10.1001/jama.2017.17219](https://doi.org/10.1001/jama.2017.17219).
- 16 Fang Y, Si X, Wang J, et al. Alzheimer disease and epilepsy: a Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2023, 101(4): e399–e409. DOI: [10.1212/wnl.0000000000207423](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207423).
- 17 Sloan S, Jenvey C, Cairns C, et al. Cathepsin F of *Teladorsagia circumcincta* is a recently evolved cysteine protease[J]. *Evol Bioinform Online*, 2020, 16: 1176934320962521. DOI: [10.1177/1176934320962521](https://doi.org/10.1177/1176934320962521).
- 18 Zavasník-Bergant T, Turk B. Cysteine cathepsins in the immune response[J]. *Tissue Antigens*, 2006, 67(5): 349–355. DOI: [10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.00585.x).
- 19 Vizovišek M, Vidak E, Javoršek U, et al. Cysteine cathepsins as therapeutic targets in inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6): 573–588. DOI: [10.1080/14728222.2020.1746765](https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1746765).
- 20 Obermajer N, Doljak B, Kos J. Cysteine cathepsins: regulators of antitumour immune response[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(12): 1295–1309. DOI: [10.1517/14712598.6.12.1295](https://doi.org/10.1517/14712598.6.12.1295).
- 21 Gao C, Fu Q, Su B, et al. The involvement of cathepsin F gene (CTSF) in turbot (*Scophthalmus maximus* L.) mucosal immunity[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 66: 270–279. DOI: [10.1016/j.fsi.2017.05.030](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.05.030).
- 22 Shi GP, Bryant RA, Riese R, et al. Role for cathepsin F in invariant chain processing and major histocompatibility complex class II peptide loading by macrophages[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(7): 1177–1186. DOI: [10.1084/jem.191.7.1177](https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1177).
- 23 Wu Y, Li Q, Lou Y, et al. Cysteine cathepsins and autoimmune diseases: a bidirectional Mendelian randomization[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(43): e40268. DOI: [10.1097/md.00000000000040268](https://doi.org/10.1097/md.00000000000040268).
- 24 Zhu P, Wu X, Zhou J, et al. Gene polymorphisms of pro-inflammatory cytokines may affect the risk of Graves' disease: a Meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 311–319. DOI: [10.1007/s40618-020-01300-x](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01300-x).
- 25 Ji C, Zhao Y, Kou YW, et al. Cathepsin F knockdown induces proliferation and inhibits apoptosis in gastric cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(1): 83–93. DOI: [10.3727/096504017x14928634401204](https://doi.org/10.3727/096504017x14928634401204).
- 26 Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(3): 195–204. DOI: [10.1038/nri750](https://doi.org/10.1038/nri750).
- 27 Andrikoula M, Tsatsoulis A. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144(6): 561–568. DOI: [10.1530/eje.0.1440561](https://doi.org/10.1530/eje.0.1440561).
- 28 Chen X, Kong J, Pan J, et al. Kidney damage causally affects the brain cortical structure: a Mendelian randomization study[J]. *EBioMedicine*, 2021, 72: 103592. DOI: [10.1016/j.ebiom.2021.103592](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103592).

收稿日期: 2025 年 01 月 01 日 修回日期: 2025 年 02 月 13 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 殷美琦, 牟宗平, 于鹏程, 等. 组织蛋白酶与自身免疫性甲状腺疾病的因果关联: 来自孟德尔随机化研究的探索 [J]. 医学新知, 2025, 35(12): 1438–1443. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501004](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501004).

Yin MQ, Mou ZP, Yu PC, et al. Causal relationship between cathepsins and autoimmune thyroid diseases: insights from a Mendelian randomization study[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(12): 1438–1443. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501004](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501004).