

组织蛋白酶与甲状腺癌的因果关系：双样本孟德尔随机化分析

连文静¹, 孙小慧², 梁爽¹, 孙一华¹, 孙子渊^{2*}

¹山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014; ²山东中医药大学附属医院乳腺甲状腺外科, 山东济南 250014

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0450.2024.1014

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 连文静, 孙小慧, 梁爽, 等. 组织蛋白酶与甲状腺癌的因果关系: 双样本孟德尔随机化分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 709-715.

[收稿日期] 2024-04-08

[录用日期] 2024-07-07

[上线日期] 2024-10-14

[摘要] **目的** 采用孟德尔随机化(MR)方法探讨组织蛋白酶(CTS)与甲状腺癌之间的因果关系。**方法** 从IEU Open全基因组关联研究(GWAS)数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)获取CTS GWAS汇总数据, 从EBI数据库(<https://www.ebi.ac.uk/>)获取甲状腺癌GWAS数据。采用5种不同的MR分析方法, 以逆方差加权法(IVW)为主要分析方法, 加权中位数法、MR-Egger回归、简单众数法、加权众数法作为补充, 对9种CTS基因与甲状腺癌之间的关系进行9次双样本分析; 采用MR-Egger截距、MR-PRESSO水平基因多效性检测、Cochran Q检验、留一法检测多效性及敏感性, 并进行反向MR分析。**结果** MR分析结果显示, CTS B水平升高与甲状腺癌发病风险呈正相关(IVW OR=1.60, 95%CI 1.12~2.30, P=0.01), CTS O水平升高与甲状腺癌的发病风险呈负相关(IVW OR=0.65, 95%CI 0.45~0.95, P=0.02)。反向MR分析结果显示, 甲状腺癌与CTS B、CTS O没有明显的因果关系(P>0.05)。**结论** CTS B可能促进甲状腺癌的发生, 而CTS O可能抑制甲状腺癌的发生。

[关键词] 甲状腺癌; 组织蛋白酶; 孟德尔随机化; 生物标志物

Assessment of causality between cathepsins and thyroid cancer: a two-sample Mendelian randomization

Lian Wen-Jing¹, Sun Xiao-Hui², Liang Shuang¹, Sun Yi-Hua¹, Sun Zi-Yuan^{2*}

¹The First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

²Department of Breast and Thyroid Surgery, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

*Corresponding author, E-mail: ziyuanszy@163.com

This work was supported by the Qilu Health Outstanding Youth Talent Project (Lu Health Personnel [2020] No.3)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between cathepsin (CTS) and thyroid cancer by using Mendelian randomization (MR). **Methods** Aggregate data for CTS GWAS was obtained from the IEU Open Genome-wide Association Study (GWAS) database (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), and thyroid cancer GWAS data was obtained from the EBI database (<https://www.ebi.ac.uk/>). Five different MR analysis methods were utilized, with the inverse variance-weighted method (IVW) as the main approach, complemented by the weighted median method, MR-Egger regression, simple mode method and weighted majority method. These methods were employed to analyze the relationship between 9 CTS genes and thyroid cancer through 9 double-sample analyses. MR-Egger intercept, MR-PRESSO for gene pleiotropy detection, Cochran Q test, and leave-one-out method were applied to assess pleiotropy and sensitivity, followed by reverse MR analysis. **Results** MR analysis showed that elevated level of CTS B was positively correlated with the risk of thyroid cancer (IVW OR=1.60, 95%CI 1.12~2.30, P=0.01), while elevated CTS O level was negatively correlated with the risk of thyroid cancer (IVW OR=0.65, 95%CI 0.45~0.95, P=0.02). Reverse MR analysis revealed no significant causal relationship between thyroid cancer and CTS B and CTS O (P>0.05). **Conclusion** CTS B

[基金项目] 齐鲁卫生与健康杰出青年人才项目(鲁卫人字[2020]3号)

[作者简介] 连文静, 硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗乳腺甲状腺疾病方面的研究

[通信作者] 孙子渊, E-mail: ziyuanszy@163.com

may promote the development of thyroid cancer, whereas CTS O may inhibit its progression.

[Key words] thyroid cancer; cathepsin; Mendelian randomization; biomarkers

2022年全球癌症统计数据显示,甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,居全球新发癌症第7位,约占新发癌症总数的4%,是16~33岁人群中最多见的恶性肿瘤^[1]。甲状腺癌的治疗方式主要是手术切除,多数患者术后预后较好;但晚期和转移性、碘难治性甲状腺癌仍缺乏有效的治疗方法^[2-3]。近年来,恶性肿瘤的基因靶向治疗取得了重大进展,越来越被临床医师与患者接受,甲状腺癌的基因靶向治疗和生物标志物研究也已成为肿瘤学研究的重要热点^[4]。溶酶体酶在调节肿瘤微环境中癌细胞生长和癌症进展的作用是目前研究热点之一。癌细胞维持内部稳态的能力与肿瘤侵袭性相关,在癌症发生发展中的作用至关重要。肿瘤细胞稳态是一个受细胞蛋白调节的多维过程,组织蛋白酶(cathepsin, CTS)是一组溶酶体蛋白水解酶,高水平的蛋白水解系统活性是肿瘤细胞快速增殖的关键,各种CTS在包括肿瘤在内的不同疾病中发挥着关键作用^[5]。近期研究显示,几种CTS(CTSB、CTSC、CTSL2等)在多种恶性肿瘤(如膀胱癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌等)中发挥抑制或促进作用^[6-10]。但对于CTS与甲状腺癌的关系,目前仅见于少量观察性研究和规模较小的临床试验,且结果存在复杂因素干扰和反向因果的可能。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种可替代的统计学方法,使用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs),遵循“亲代等位基因随机分配给子代”的遗传规律,将遗传变异作为暴露指标,探究暴露与结果的因果关系,剔除受干扰因素影响的IVs,可较好地规避潜在混杂因素和反向因果关系的影响。MR已广泛用于疾病发病机制的研究,由于CTS和癌症的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数量迅速增多,大规模的GWAS数据更容易获取,使MR的分析统计能力显著增强。本研究采用双样本孟德尔随机化(two sample Mendelian randomisation, TSMR)的方法,探究不同种类CTS与甲状腺癌风险的直接因果关系,以期加深对CTS与甲状腺癌发病机制的理解,为寻找新的生物标志物和治疗靶点提供参考。

1 资料与方法

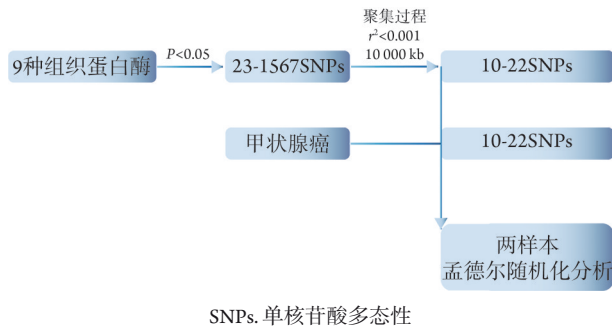
1.1 研究设计 采用公开的GWAS数据进行TSMR分析,评估9种CTS与甲状腺癌之间的因果关系。以CTS为暴露因素,甲状腺癌为结果。根据既定标准,选择与CTS明显相关的SNPs作为工具变量;对

明显关联的结果进行异质性、多效性检测等进一步验证;最后进行反向MR分析排除甲状腺癌对CTS的潜在影响。该分析满足以下3个假设:(1)IVs与暴露因素明显相关;(2)IVs不受混杂因素影响;(3)IVs仅通过暴露影响结果(附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0450.2024.1014FJ>)^[11]。本研究使用的数据均为公开的GWAS汇总统计数据,且通过各自机构的伦理学批准。

1.2 数据来源 从IEU Open GWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)下载CTS GWAS汇总数据,受试者来源于INTERVAL研究。INTERVAL研究对3301名欧洲人的2994种血浆蛋白水平进行了1060万种估算常染色体变异的全基因组检测,研究了与特定分子靶点(适配体/适配子)结合的DNA短链,鉴定了基因组区域与1478种蛋白质之间的1927种关联,其中89%是以前不为人知的^[12]。甲状腺癌GWAS数据从EBI数据库(<https://www.ebi.ac.uk/>)下载;该数据源于国外大型分析,包括379例欧洲病例和455 969例对照者,涉及SNPs 1184万种^[13]。由于结果和暴露数据来自两个不同的来源,二者样本重叠程度较低,对结果干扰因素较小。

1.3 工具变量的选择 CTS GWAS数据分为9个类群,包括CTS B、CTS E、CTS F、CTS G、CTS H、CTSL2、CTSS、CTS O和CvTSZ,对其进行MR分析。由于CTS只有少量SNPs达到全基因组统计意义的阈值($P < 5 \times 10^{-8}$),所以,在参考文献^[5]后以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为相关阈值来获得完整可靠的结果,设置连锁不平衡标准 $r^2 < 0.001$,聚集窗口设置为10 000 kb,以千人基因组中欧洲人基因型为参考面板。排除暴露和结果样本之间等位基因不一致的SNPs,当存在回文SNPs时,使用等位基因频率信息推断前链等位基因。通过PhenoScanner(<https://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>)手动搜索评估纳入的IVs是否受混杂因素影响,剔除违背研究设计核心假设(2)、(3)的IVs,根据近期研究确定的混杂因素包括向心性肥胖、舒张压、糖化血红蛋白和端粒长度^[14-15]。在反向MR分析中,由于SNPs数量较多,选择更严格的阈值选取IVs,相关阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-7}$ 。具体筛选流程见图1。

1.4 分析过程 采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median, WME)、MR-Egger回归、简单众数法(simple mode, SM)、加权众数法(weighted mode, WM)5种MR分析方法分析暴露与结果之间的因果关系。IVW的特点是假设所有的IVs均有效,不考虑截距项存在,当



SNPs. 单核苷酸多态性

图1 工具变量筛选流程

Fig. 1 The flowchart of tool variable filtering

SNPs不存在水平基因多效性时，其检测效能较高，分析结果较可靠^[16]。WME在有明显离群的SNPs时，因果效应推断较为准确^[17]。MR-Egger回归法能够评估是否存在多效性，其统计学效率较IVW弱；但IVs存在多效性时，MR-Egger较IVW更适合^[18]。SM、WM的特点是以众数为基础，将具有类似因果效应的SNPs聚集在一起，返回大部分聚类SNPs的因果效应^[19]。使用敏感度分析和统计检验评估假设的稳健性、异常值和水平多效性，包括Cochran Q检验、MR-PRESSO检验、留一法分析和MR-Egger截距。最后使用与甲状腺癌明显相关的SNPs作为IVs，进行反向MR分析，探索甲状腺癌是否与已验证的明显相关的CTS存在反向因果关系。

1.5 统计学处理 采用R 4.3.3及“TwoSampleMR” 0.5.10版本R包进行MR分析，采用MR-Egger、SM、IVW、WM、WME 5种MR分析方法，选择IVW作为主要方法，其余4种作为补充，分析暴露与结果之间的效应关系。将Beta值转换为优势比(odds ratio, OR)，并计算95%可信区间(confidence interval, CI)。采用MR-Egger截距和MR-PRESSO检验水平基因多效性，评估IVs是否仅通过暴露因素影响结果^[20]。采用Cochran Q检验检测SNPs的异质性。采用留一法进行敏感度分析，并计算合并效应值，评估因果关联是否由单个IV驱动。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR分析结果 采用5种不同的MR分析方法对9种CTS与甲状腺癌进行9次双样本分析，以IVW作为主要结果。结果显示，CTS B、CTS O与甲状腺癌存在关联(表1)；高水平CTS B可增加甲状腺癌的患病风险(OR=1.60, 95%CI 1.12~2.30, P=0.01)，而高水平CTS O可降低甲状腺癌的患病风险(OR=0.65, 95%CI 0.45~0.95, P=0.02)。分别纳入13、11个SNPs作为IVs评估CTS与甲状腺癌的因果关系(图2)，其中IVW P<0.05，其余4种分析方法因果效应方向与IVW一致；CTS B与甲状腺癌的相关系数为0.47，二

者呈正相关；CTS O与甲状腺癌的相关系数为-0.42，二者呈负相关(图3)。

表1 9种CTS基因与甲状腺癌因果关系的孟德尔随机化(MR)分析结果

Tab. 1 Results of Mendelian randomization (MR) analysis of causal relationship between 9 CTS and thyroid cancer

暴露因素	方法	SNPs	Beta	OR	95%CI	P
CTS B	MR-Egger回归	13	0.07	1.08	0.43~2.71	0.87
	WME	13	0.73	2.07	1.25~3.45	0.01
	IVW	13	0.47	1.60	1.12~2.30	0.01
	SM	13	0.79	2.20	0.84~5.80	0.14
	WM	13	0.77	2.17	0.78~5.99	0.16
CTS E	MR-Egger回归	11	0.18	1.2	0.49~2.92	0.70
	WME	11	0.04	1.04	0.62~1.75	0.87
	IVW	11	0.2	1.22	0.83~1.78	0.31
	SM	11	-0.01	0.99	0.44~2.19	0.97
	WM	11	-0.03	0.97	0.44~2.14	0.94
CTS F	MR-Egger回归	10	0.42	1.52	0.59~3.90	0.41
	WME	10	-0.23	0.79	0.49~1.27	0.33
	IVW	10	-0.04	0.96	0.65~1.42	0.84
	SM	10	-0.46	0.63	0.25~1.59	0.35
	WM	10	0.55	1.74	0.69~4.38	0.27
CTS G	MR-Egger回归	15	0.01	1.01	0.48~2.12	0.98
	WME	15	-0.09	0.92	0.59~1.43	0.70
	IVW	15	-0.1	0.9	0.64~1.26	0.55
	SM	15	-0.04	0.96	0.44~2.09	0.92
	WM	15	-0.07	0.93	0.46~1.89	0.84
CTS H	MR-Egger回归	10	0.16	1.17	0.89~1.53	0.29
	WME	10	0.12	1.13	0.93~1.38	0.23
	IVW	10	0.03	1.03	0.85~1.24	0.80
	SM	10	-0.45	0.63	0.32~1.25	0.22
	WM	10	0.13	1.14	0.94~1.38	0.22
CTS L2	MR-Egger回归	11	0.32	1.37	0.59~3.2	0.43
	WME	11	-0.1	0.9	0.55~1.48	0.25
	IVW	11	-0.17	0.84	0.58~1.22	0.19
	SM	11	-0.32	0.73	0.3~1.78	0.46
	WM	11	-0.17	0.84	0.39~1.83	0.40
CTS O	MR-Egger回归	11	-0.63	0.53	0.22~1.28	0.19
	WME	11	-0.28	0.76	0.47~1.22	0.25
	IVW	11	-0.42	0.65	0.45~0.95	0.02
	SM	11	-0.28	0.76	0.37~1.54	0.46
	WM	11	-0.27	0.76	0.39~1.51	0.45
CTS S	MR-Egger回归	22	-0.18	0.84	0.43~1.64	0.61
	WME	22	0.18	1.19	0.82~1.73	0.36
	IVW	22	0.14	1.15	0.89~1.50	0.29
	SM	22	0.31	1.37	0.65~2.86	0.42
	WM	22	0.22	1.25	0.61~2.56	0.55

(续表)

暴露因素	方法	SNPs	Beta	OR	95%CI	P
CTS Z	MR-Egger回归	11	0.23	1.26	0.85~1.88	0.28
	WME	11	0.09	1.1	0.77~1.56	0.61
	IVW	11	0.24	1.27	0.99~1.62	0.06
	SM	11	0.06	1.06	0.56~1.99	0.86
	WM	11	0.11	1.11	0.76~1.64	0.6

CTS. 组织蛋白酶; MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单众数法; WM. 加权众数法; SNPs. 单核苷酸多态性

2.2 质量控制 MR-Egger截距、MR-PRESSO水平基因多效性检测及Cochran Q异质性检测结果差异均无统计学意义($P>0.05$, 附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0450.2024.1014FJ>)。留一法分析结果显示, 大部分IVs的效应值与总效应值接近, 即已确定的因果关联不是由任何单个IV驱动的, MR结果较为稳健(图4)。

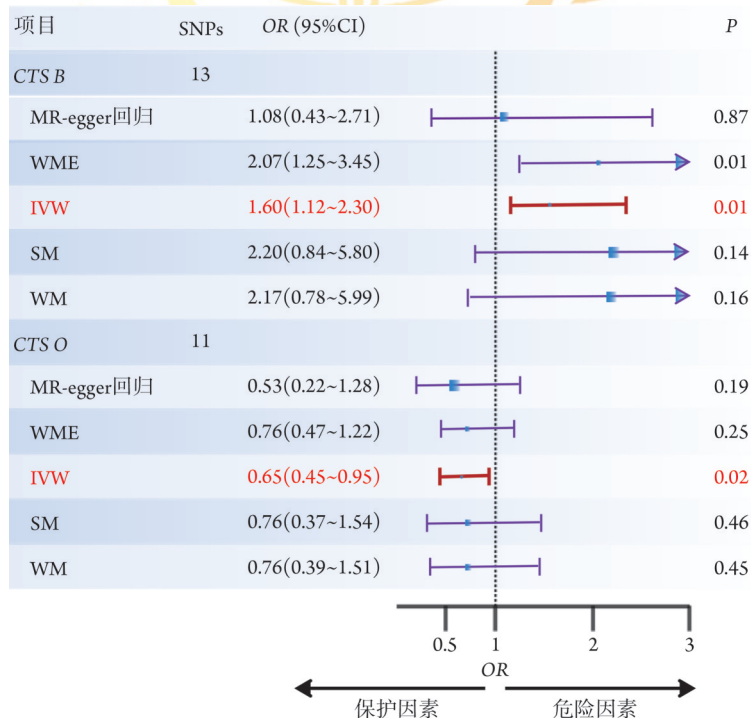
2.3 反向MR分析 反向MR分析结果显示, 甲状腺癌与CTS B、CTS O相关不明显($P>0.05$, 表2)。

3 讨论

甲状腺癌作为常见的内分泌系统恶性肿瘤, 大部分患者起病时无明显不适, 仅少部分患者有颈部肿块、吞咽困难、声音嘶哑等症状。甲状腺癌的发

病机制目前尚不明确, 但遗传、辐射、饮食、情志、性别已被证实与其发生发展密切相关^[21]。甲状腺癌的常见治疗方法包括手术切除、放射性碘治疗、甲状腺激素抑制等, 通常预后较好。近年来随着精准医学的推进, 甲状腺癌靶向治疗和相关的生物标志物研究逐渐受到关注, 需要开展更多的研究寻找其有效的治疗靶点。TSMR是一种高效率的因果分析方法, 已用于多种疾病的病因研究。

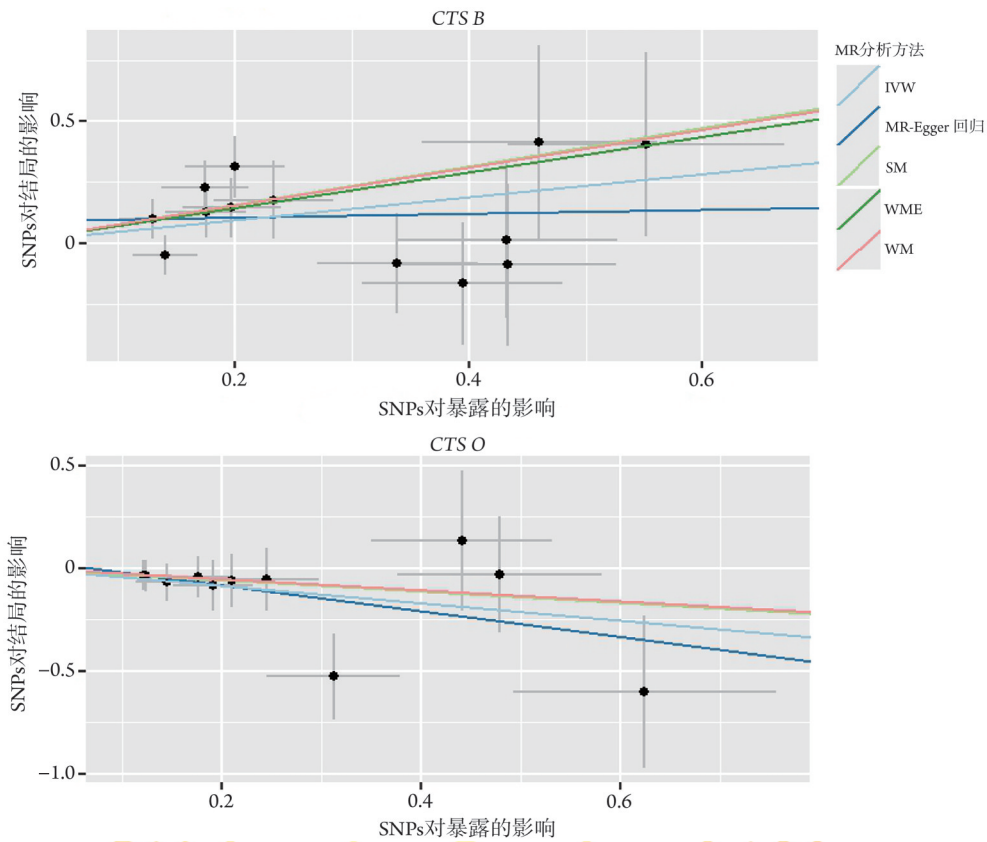
癌细胞增殖较快, 因此需要通过蛋白水解保持代谢平衡, 以维持细胞内的稳态。半胱氨酸CTS是溶酶体中最丰富的蛋白酶, 参与蛋白质降解、细胞信号转导、细胞增殖、能量代谢等过程, 在维持细胞内环境稳定中起重要作用^[5,22]。当CTS从受损溶酶体中释放时, 常与多种人类疾病相关, 包括癌症、心血管疾病、神经变性、骨骼疾病和炎症性疾病等^[23]。既往观察性研究及临床试验发现, 甲状腺癌组织中CTS H mRNA及蛋白表达水平明显高于癌旁组织及正常组织^[24]; 然而也有研究得出了相反的结论, 认为CTS H mRNA高表达意味着甲状腺癌的预后更好^[25]。甲状腺癌组织标本的免疫组化染色显示, 突变型患者的CTS F表达水平高于野生型患者及癌旁组织^[26]。本研究MR分析结果显示, 甲状腺癌与上述CTS相关不明显, 考虑既往研究是由于样本量较少、复杂因素干扰等导致了假阳性结果。



CTS. 组织蛋白酶; MR. 孟德尔随机化; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单众数法; WM. 加权众数法; SNPs. 单核苷酸多态性

图2 CTS B、CTS O与甲状腺癌的孟德尔随机化结果森林图

Fig. 2 Forest plot of MR results of CTS B, CTS O and thyroid cancer



CTS. 组织蛋白酶; MR. 孟德尔随机化; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单单数法; WME. 加权中位数法; WM. 加权众数法; SNPs. 单核苷酸多态性

图3 CTS B、CTS O与甲状腺癌的5种孟德尔随机化分析模型散点图

Fig.3 Scatter plot of five MR analysis models of CCTS B, CTS O and thyroid cancer

表2 甲状腺癌与CTS B、CTS O的反向孟德尔随机化分析结果

Tab.2 Reverse MR analysis on thyroid cancer and CTS B, CTS O

暴露因素	方法	Beta	SNPs	P
CTS B	Wald 比值法	-0.06	1	0.40
	MR-Egger 回归	-0.091	4	0.45
	WME	0.003	4	0.94
CTS O	IVW	-0.001	4	0.98
	SM	-0.028	4	0.58
	WM	0.018	4	0.70

CTS. 组织蛋白酶; MR. 孟德尔随机化; SNPs. 单核苷酸多态性; WME. 加权中位数法; IVW. 逆方差加权法; SM. 简单单数法; WM. 加权众数法

本研究MR分析结果显示, CTS B与甲状腺癌的发生风险呈正相关, CTS B高表达意味着预后更差。有实验研究显示, CTS B在肿瘤细胞增殖、血管生成等病理过程中发挥了核心作用^[27-28]。CTS B的较高表达与多种癌症晚期及较低的生存率相关。既往临床观察发现, CTS B表达水平在甲状腺癌组织中高于正常组织且与淋巴结转移呈正相关, 考虑CTS B高表达可激活P38介导的上皮间质转化, 进而调节

肿瘤细胞的迁移^[29], 与本研究结果一致。本研究MR分析结果还显示, CTS O与甲状腺癌的发生风险呈负相关, CTS O高表达与预后更好相关, 低表达则提示预后较差。有学者认为CTS O基因位于染色体4q31-q32, 目前该染色体区域与甲状腺癌预后的相关报告很少, 较多见的是该区域畸变与发育、肌肉骨骼和神经缺陷、原发性肝细胞癌关系的研究^[30]。CTS O属于木瓜蛋白酶基因超家族, 由8个编码外显子和7个内含子组成, 全长超过30 kb, 在内含子和外显子的数量和分布方面, CTS L、CTS S和CTS K的相似性程度较高, 提示CTS O的酶活性可能与CTS L、CTS S和CTS K酶活性相似^[30-31]。CTS O在酸性pH条件下具有较强的抗纤维蛋白原的内切酶活性, 研究显示, 多种恶性肿瘤患者术前血浆纤维蛋白原水平明显上升^[32], CTS O可能通过此途径抑制甲状腺癌的发生发展。有学者认为CTS O可能参与了巨噬细胞介导的基质重塑, 基质重塑也是目前肿瘤治疗研究的一个重要发展方向^[33]。

本研究存在一定的局限性。首先, CTS B、CTS O与甲状腺癌之间的潜在因果关系仍需要动物实验进一步验证, 并探索相关的分子机制; 其次, 本研究

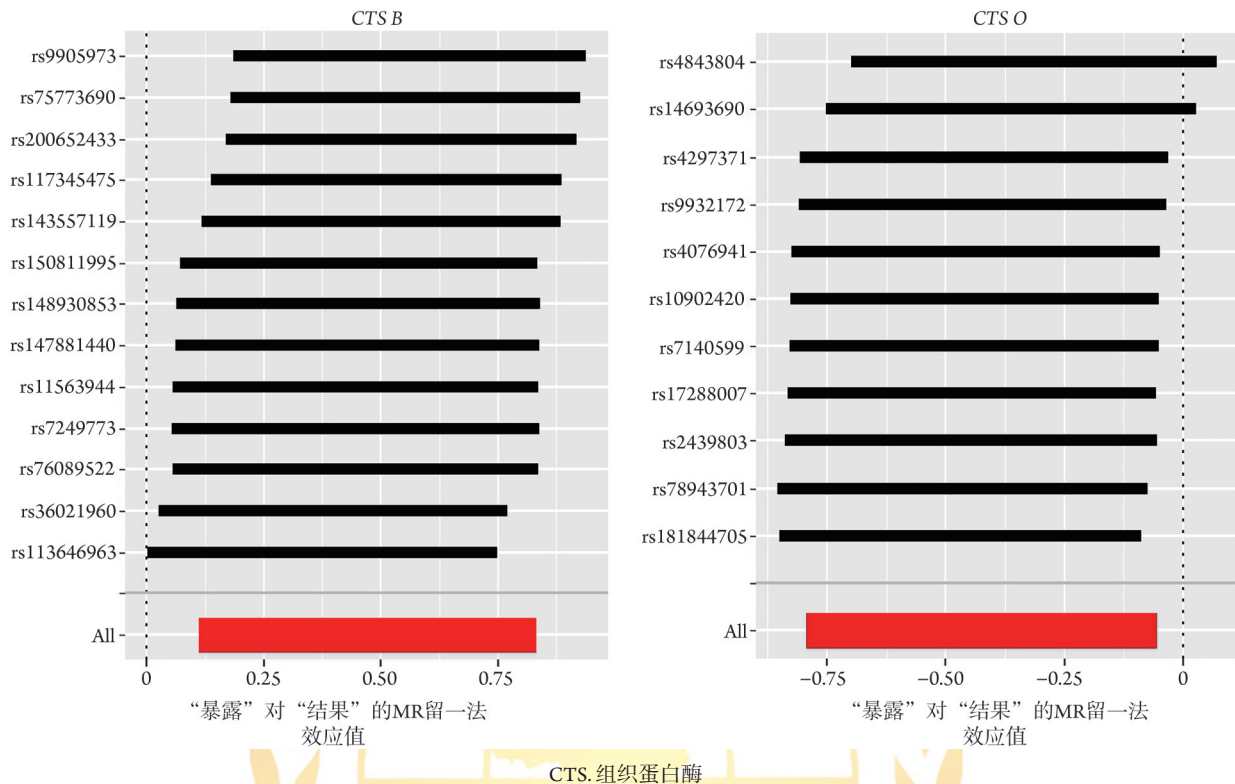


图4 CTS B、CTS O与甲状腺癌因果关系留一法分析图

Fig.4 Leave-one-out analysis of the causal relationship between CTS B, CTS O gene and thyroid cancer

采用的GWAS汇总数据来源于欧洲人群，获得的结论能否推用于其他人群仍需要进一步验证；第三，GWAS汇总数据未包含各样本的一般资料(年龄、性别、职业等)，限制了本研究的进一步分析；最后，本研究以IVW为主要分析方法，提示暴露与结局之间存在显著因果关系，其余分析方法结果 $P>0.05$ ，但其效应方向与IVW一致，敏感性分析显示结果稳健，未来可纳入大样本、多种族、多地区的数据探究二者之间的关联。

综上所述，本研究初步揭示了CTS B、CTS O在甲状腺癌中的意义，下一步可通过酶联免疫吸附试验检测CTS B、CTS O的含量，或通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测mRNA相对定量值，分析甲状腺癌患者与健康人CTS B、CTS O水平的差异，以期为甲状腺癌生物标志物及抗转移药物靶点的筛选提供参考。

【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 Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, *et al.* Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2023, 401(10387): 1531-1544.
- [3] 张琪, 王泽升, 高金伟, 等. 腔镜甲状腺癌根治术联合甲状旁腺自体移植术对甲状旁腺功能恢复的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 437-444.
- [4] Laha D, Nilubol N, Boufraqech M. New therapies for advanced thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 82.
- [5] Li J, Tang M, Gao X, *et al.* Mendelian randomization analyses explore the relationship between cathepsins and lung cancer[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 1019.
- [6] Kao CC, Lai CR, Lin YH, *et al.* GW4064 inhibits migration and invasion through cathepsin B and MMP2 downregulation in human bladder cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 389: 110869.
- [7] Kim N, Yeo MK, Sun P, *et al.* Cathepsin C regulates tumor progression via the Yes-associated protein signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(1): 97-113.
- [8] Zhu L, Zeng Q, Wang J, *et al.* Cathepsin V drives lung cancer progression by shaping the immunosuppressive environment and adhesion molecules cleavage[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 13961-13979.
- [9] Abdelaziz RF, Hussein AM, Kotob MH, *et al.* Enhancement of radiation sensitivity by cathepsin I suppression in colon carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17106.
- [10] Sereesongsang N, Burrows JF, Scott CJ, *et al.* Cathepsin V regulates cell cycle progression and histone stability in the nucleus of breast cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1271435.
- [11] Wong THT, Mo JMY, Zhou M, *et al.* A two-sample Mendelian randomization study explores metabolic profiling of different glycemic traits[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 293.
- [12] Sun BB, Maranville JC, Peters JE, *et al.* Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73-79.
- [13] Jiang L, Zheng Z, Fang H, *et al.* A generalized linear mixed model association tool for biobank-scale data[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(11): 1616-1621.
- [14] Huang L, Feng X, Yang W, *et al.* Appraising the effect of potential risk factors on thyroid cancer: a Mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7): e2783-e2791.

- [15] Tan H, Wang S, Huang F, *et al.* Association between breast cancer and thyroid cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1138149.
- [16] Wu J, Zhang B, Zhou S, *et al.* Associations between gut microbiota and sleep: a two-sample, bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1236847.
- [17] 刘思园, 陈欣熠, 徐英英. 4种脂质成分与痛风的因果关联: 一项孟德尔随机化研究[J/OL]. *重庆医学*, 2024 [2024-06-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20240619.1120.002.html>.
- [18] 付进杰, 秦元, 肖凌勇, 等. 肠道微生物与焦虑关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(9): 1537-1543, 1579.
- [19] 郑雅丹, 李磊, 李洋, 等. 肠道微生物与失眠之间的因果关系——一项两样本孟德尔随机化分析[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(7): 1153-1160.
- [20] 孔令宜, 王园园, 缪长宏, 等. 肠道微生物与细菌性肺炎易感性的因果关系: 双样本双向孟德尔随机化研究及cML-ma的应用[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(2): 148-155.
- [21] Guo M, Sun Y, Wei Y, *et al.* Advances in targeted therapy and biomarker research in thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1372553.
- [22] Senjor E, Kos J, Nanut MP. Cysteine cathepsins as therapeutic targets in immune regulation and immune disorders[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 476.
- [23] Stoka V, Vasiljeva O, Nakanishi H, *et al.* The role of cysteine protease cathepsins B, H, C, and X/Z in neurodegenerative diseases and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15613.
- [24] 周涛, 吕云霞, 陈万志, 等. 组织蛋白酶H在甲状腺乳头状癌中的表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11): 1402-1408.
- [25] Peng P, Chen JY, Zheng K, *et al.* Favorable prognostic impact of cathepsin H (CTS H) high expression in thyroid carcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5287-5299.
- [26] Wang Y, Mei J, Zhang Y, *et al.* Cathepsin F genetic mutation is associated with familial papillary thyroid cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(4): 414-424.
- [27] Gondi CS, Rao JS. Cathepsin B as a cancer target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(3): 281-291.
- [28] Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(5-6): 427-437.
- [29] Kim EK, Song MJ, Jang HH, *et al.* Clinicopathologic analysis of cathepsin B as a prognostic marker of thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9537.
- [30] Santamaría I, Pendás AM, Velasco G, *et al.* Genomic structure and chromosomal localization of the human cathepsin O gene (CTSO)[J]. *Genomics*, 1998, 53(2): 231-234.
- [31] Shi GP, Chapman HA, Bhairi SM, *et al.* Molecular cloning of human cathepsin O, a novel endoproteinase and homologue of rabbit OC2[J]. *FEBS Letters*, 1995, 357(2): 129-134.
- [32] 李颖, 李大伟, 于洋力, 等. 纤维蛋白原与肿瘤相关性及其机制[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(4): 282-284.
- [33] Cox TR. The matrix in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(4): 217-238.

(责任编辑: 蒋铭敏)



解放军医学杂志®