

## 前列腺癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003313

## 甲状腺功能障碍与前列腺癌的因果关联： 两样本孟德尔随机化研究

谭文岳<sup>1</sup>, 韦柏安<sup>1</sup>, 王树声<sup>2</sup>, 古炽明<sup>2</sup>, 甘澍<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510000; 2. 广东省中医院泌尿外科, 广州 510000)

**【摘要】目的:**采用两样本的孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization, TSMR)的分析方法,探讨甲状腺功能障碍与前列腺癌之间的因果关联。**方法:**利用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的数据进行分析,暴露因素为甲状腺功能障碍,包括甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减),结局变量为前列腺癌。采用逆方差加权分析(inverse-variance weighted, IVW)法、加权中位数(weighted median, WM)、MR Egger 法进行孟德尔随机化分析,并进行异质性检验、敏感性分析、多效性分析。**结果:**甲亢与前列腺癌存在负向的因果关系(IVW:  $OR=0.015$ , 95%CI=0~0.436),先天性甲减与前列腺癌存在正向的因果关系(IVW:  $OR=1.088$ , 95%CI=1.003~1.180),其他类型的甲减并未发现与前列腺癌存在因果关系。且所有结果均不存在多效性,留一法也提示所得结果稳健。**结论:**甲状腺功能障碍与前列腺癌存在因果关系,低水平的甲状腺激素可能与前列腺癌风险增加有关,但仍需更大的GWAS数据通过进一步的孟德尔随机化研究来验证这种关系。

**【关键词】**前列腺癌;甲状腺功能障碍;全基因组关联研究;孟德尔随机化

**【中图分类号】**R737.25

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-05-13

## Causal relationship between thyroid dysfunction and prostate cancer: a two-sample Mendelian randomization study

Tan Wenyue<sup>1</sup>, Wei Baian<sup>1</sup>, Wang Shusheng<sup>2</sup>, Gu Chiming<sup>2</sup>, Gan Shu<sup>2</sup>(1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine; 2. Department of Urology,  
Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the causal relationship between thyroid dysfunction and prostate cancer by using the two-sample Mendelian randomization method. **Methods:** Relevant genome-wide association study(GWAS) data were collected. The exposure factor was thyroid dysfunction (including hyperthyroidism, hypothyroidism), and the outcome variable was prostate cancer. We performed Mendelian randomization analysis using the inverse-variance weighted method(IVW), weighted median, and Mendelian randomization-Egger method. The heterogeneity test, sensitivity analysis, and pleiotropic analysis were also carried out. **Results:** There was a negative causal relationship between hyperthyroidism and prostate cancer (IVW:  $OR=0.015$ , 95%CI=0~0.436) and a positive causal relationship between congenital hypothyroidism and prostate cancer (IVW:  $OR=1.088$ , 95%CI=1.003~1.180). No causal relationship was found between the other types of hypothyroidism and prostate cancer. No results had pleiotropy. Leave-one-out cross-validation suggested that the results were robust. **Conclusion:** Thyroid dysfunction is causally linked to prostate cancer, and low levels of thyroid hormones may be related to an increased risk of prostate cancer, which need further verification through Mendelian randomization studies using larger-size GWAS data.

**【Key words】**prostate cancer;thyroid dysfunction;genome-wide association study;Mendelian randomization

**作者介绍:**谭文岳,Email:20211120810@stu.gzucm.edu.cn,

**研究方向:**中医外科学(泌尿外科)。

**通信作者:**甘澍,Email:rain11125@163.com。

**基金项目:**2021广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金面上资助项目(编号:2021A1515011460);2020广东省中医院中医药科学技术研究专项基金资助项目(编号:YN2020MS04);2021广东省中医院拔尖人才专项基金资助项目(编号:BJ2022YL03)。

**优先出版:**[\(2023-08-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230823.1702.002)

世界卫生组织报告称,前列腺癌(prostate cancer, PCa)是世界上男性中第二常见的癌症,同时也是第五大死亡原因<sup>[1]</sup>。PCa是一种内分泌反应性肿瘤。人类前列腺的正常生长和功能活动主要由雄激素控制,因此,异常的雄激素刺激与前列腺恶性肿瘤的发展相关<sup>[2]</sup>,而目前PCa治疗的主要方法也正是雄激素剥夺疗法、手术或药物去势<sup>[3-4]</sup>,然而最终基本都出现激素抵抗,并且不可避免地出现癌症复发

的情况。激素抵抗型 PCa 的显著复发一定程度上提示了其他非雄激素因素可能与 PCa 的病因和进展相关<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多的证据表明甲状腺激素在多种人类癌症中有促癌作用,如上皮间质转化、侵袭和转移,以及刺激血管生成和肿瘤代谢。此外,流行病学证据表明,在甲状腺激素水平升高<sup>[5-7]</sup>和低促甲状腺激素水平<sup>[8-9]</sup>的男性中,PCa 的发病率更高。除了全身性甲状腺激素水平,影响组织内甲状腺激素代谢的甲状腺外机制也参与癌症发生与发展。考虑到甲状腺激素在细胞增殖和分化中的重要作用,甲状腺功能障碍已被提出为癌症的潜在和可预防的危险因素。然而,也有其他一些大型队列研究指出甲状腺功能异常与癌症风险之间没有关联<sup>[10-12]</sup>。

尽管目前研究者们进行了大量的工作,但主要还是以观察性研究为主,其结果容易受到残留混杂和反向因果关系的影响,从而阻碍了甲状腺功能障碍与癌症风险之间的因果推断。如果通过随机对照试验来确定,则在一般人群(包括甲状腺功能正常个体)中进行随机对照试验是不可行的,而孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法可以作为研究甲状腺功能与 PCa 之间观察到的关联是否具有因果关系的代表。MR 是一种遗传方法,可以通过减少常规观察性研究中混淆的可能性和消除反向因果关系来加强对暴露结果关联的因果性质的推断<sup>[13]</sup>。这是因为与暴露相关的遗传等位基因在受孕时是随机分类的,因此与自我选择的生活方式和环境因素无关,并且不受疾病的干扰<sup>[14]</sup>。

鉴于甲状腺功能障碍对 PCa 影响的争议和不确定性,本研究进行了 1 项两样本孟德尔随机化研究(two-sample Mendelian randomization, TSMR),以探索甲状腺功能减退(以下简称甲减)、甲状腺功能亢进(以下简称甲亢)与 PCa 的因果关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究设计

本研究采用 MR 研究方法,以基因工具变量探讨甲状

腺功能与 PCa 的因果关联。以英国生物银行(UKB database)<sup>[15]</sup>、芬兰数据库(FINN database)<sup>[16]</sup>、前列腺癌协作小组(Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome, PRACTICAL)公开发表的全基因组关联性分析(genome-wide association studies, GWAS)<sup>[17]</sup>为参考依据,筛选出与甲状腺功能相关的有统计学意义的 SNP 作为工具变量,借助筛选出的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),通过不同的 MR 方法来判断甲状腺功能与 PCa 的因果关联,具体简要信息见表 1。然后,当 SNP 被用作工具变量(instrumental variables, IVs)来探索暴露(甲亢、甲减)和结局(PCa)之间的因果关系时,本研究需要满足 3 个假设:①IVs 与暴露强相关;②IVs 不应与暴露及结局关联中的混杂因素相关;③IVs 应仅通过暴露而非其他途径影响结局。利用设计的两样本孟德尔随机化模型评估甲状腺功能对 PCa 风险的因果影响。

### 1.2 GWAS 相关数据的来源和获取

选择与甲亢及甲减具有全基因组显著性的遗传变异 SNP 位点进行汇集。通过 *P* 值及去除连锁不平衡来筛选数据( $P < 5 \times 10^{-8}$ , 连锁不平衡  $LD^2 < 0.01$ )再根据公式  $F = (N-2) \times \frac{R^2}{(1-R^2)}$ , 计算 *F* 值, 根据 *F* 统计值大于 10, 来选取与暴露强相关的工具变量。公式中的 *N* 代表所选取数据集的样本量,  $\beta$  是 SNP 对暴露的效应量, *SE* 是  $\beta$  的标准误, *EAF* 是效应等位基因频率,  $R^2$  通过以下公式计算得来

$$R^2 = 2 \times (1 - EAF) \times EAF \times \left( \frac{\beta}{SE \times \sqrt{N}} \right)^2$$

最后通过 phenoscanner 数据库<sup>[18]</sup>检索剩余的 SNP 有关的表型,重点排除其对应表型与 PCa 具有相关意义的 SNP, 剩余同时满足假设 1、2、3 的 SNP。通过 GWAS 提取结局 PCa 的信息,从结局中获取满足假设 1、2、3 的 SNP 与结局的关系。合并暴露与结局数据集,该合并数据集包含以上工具变量同时与结局、暴露的关系,并删除回文 SNP。最后剩余 SNP 即为指代暴露的最终工具变量。

### 1.3 统计学处理

本研究使用了几种 MR 方法来确定甲状腺功能对 PCa 的因果估计,即逆方差加权分析(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数(weighted median, WM)和 MR Egger。使用了多种方法,因为他们对水平多效性有不同的基本假设。本研究将 IVW 分析作为主要结果,该分析假设工具只能通

表 1 本研究中的 GWAS 数据汇总信息

暴露/结局	数据来源	样本种族来源	病例组	对照组	样本量	数据公布年份/年
甲亢	英国生物银行	欧洲人群	3 545	459 388	462 933	2018
甲减	英国生物银行	欧洲人群	440 246	22 687	462 933	2018
免疫相关的甲亢	芬兰数据库	欧洲人群	1 621	255 931	257 552	2022
药物相关的甲减	芬兰数据库	欧洲人群	10 943	81 899	92 842	2022
先天性甲减	芬兰数据库	欧洲人群	808	292 316	293 124	2022
不明原因的甲减	芬兰数据库	欧洲人群	42 000	292 316	334 316	2022
前列腺癌	前列腺癌协作小组	欧洲人群	79 148	61 106	20 346 368	2018

过兴趣暴露而不是任何替代途径来影响结果<sup>[19]</sup>。MR Egger 和加权中位数方法用于补充 IVW 的估计,因为这些方法可以在更广泛的场景中提供更稳健的估计,但效应值会偏低(更广泛的CI)<sup>[20]</sup>。

使用两样本孟德尔随机化 R 包对符合 3 个假设的 SNP 进行 Cochran's Q 检验<sup>[21]</sup>,用于评估个体遗传变异之间的异质性。还使用孟德尔随机化多效性检验 Egger-intercept 法检查是否存在由于水平多效性而违反孟德尔随机化假设<sup>[22]</sup>。对于水平多效性的 Egger-intercept 法,其中截断值估计了遗传变异是否显著通过暴露以外的途径影响结局,  $P < 0.05$  代表存在水平多效性,即所挑选的工具变量显著通过暴露以外的途径影响结局,则违反了假设 2、3。 $P > 0.05$  即为暴露并不显著通过暴露以外的途径影响结局变量。以留一法检验作为敏感性分析,可推断最终 SNP 的任意一个是否为离群值。还通过观察漏斗图中的不对称性来检查结果是否稳定。整个研究过程,本研究通过 R(版本 4.2.1) 中的 TSMR 软件包(版本 0.5.6)进行分析。

## 2 结 果

### 2.1 工具变量的选择

在排除连锁不平衡后,UKB 数据库中与甲减相关的,共获得 122 个工具变量,与甲亢相关的共获得 13 个工具变量。之后通过计算  $F$  值筛选及调整等位基因情况后,最终,共纳入了 97 个与甲减相关的工具变量,12 个与甲亢相关的工具变量进行分析。芬兰数据库中,与免疫性甲亢相关的,共获得 7 个工具变量,与药物引起的甲减相关的,共获得 21 个工具变量,与先天性甲减相关的共获得 3 个工具变量,及其他

类型的甲减,共获得 93 个工具变量。在结局数据中提取及调整等位基因后,最终,共纳入了 4 个与免疫性甲亢相关的工具变量,15 个与药物引起的甲减相关的工具变量,2 个与先天性甲减相关的工具变量,70 个与其他类型的甲减的工具变量进行分析。所有纳入的工具变量详见文献[23]。

### 2.2 甲亢对前列腺癌的因果影响

使用 12 个 UKB 数据库中与甲亢相关的 SNPs,本研究发现甲亢与 PCa 存在因果关系(IVW:  $OR=0.015$ ),见图 1。以 IVW 法计算甲亢与 PCa 的孟德尔随机化结果的异质性  $P=0.020$ ,表明存在异质性。水平多效性检验结果以 Egger-intercept 法求出  $P=0.060$ ,说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。留一法检验(敏感性分析)示结果稳定。

使用 4 个免疫性甲亢相关 SNPs,MR Egger 及 WM 表明甲亢对 PCa 具有负向的因果关系,虽然 IVW 在统计学上并不显著,但其效应值方向与另两种方法及 UKB 数据分析的结果方向一致,见图 2。以 IVW 法计算甲亢与 PCa 的孟德尔随机化结果的异质性  $P=0.020$ ,表明存在异质性。水平多效性检验结果以 Egger-intercept 法求出  $P=0.250$ ,说明工具变量并不显著通过暴露以外的途径影响结局。留一法检验(敏感性分析)示结果稳定。

### 2.3 甲减对前列腺癌的因果影响

在甲减与 PCa 的影响中,仅先天性甲减与 PCa 相关,使用 2 个与先天性甲减相关的 SNP,其与 PCa 存在正向因果关系(IVW:  $OR=1.088$ , 95%CI=1.003~1.180),见图 2。以 IVW 法计算甲减与 PCa 的孟德尔随机化结果的异质性  $P=0.051$ ,表明不存在异质性。留一法检验(敏感性分析)示结果稳定。

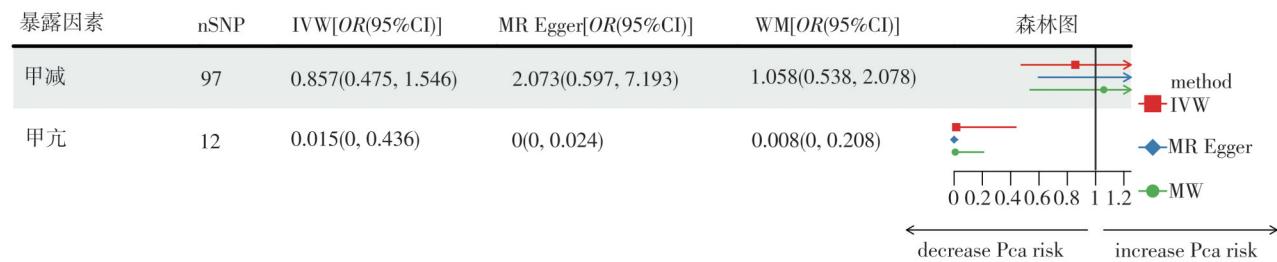


图 1 UKB 数据库与前列腺癌协作小组的孟德尔随机化分析结果

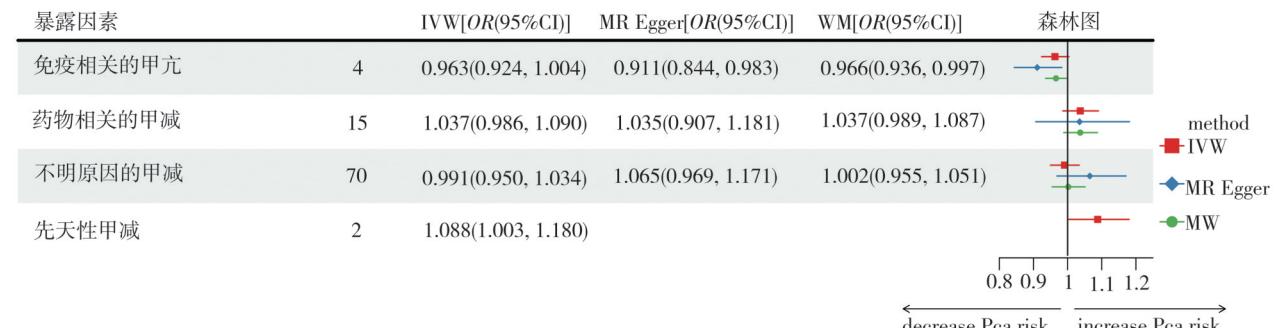


图 2 FINN 数据库与前列腺癌协作小组的孟德尔随机化分析结果

### 3 讨 论

这是评估甲状腺功能障碍与 PCa 相关性的 TSMR 研究。在英国生物银行、芬兰数据库进行研究的结果均表明甲亢与 PCa 存在负向的因果关系，而在芬兰数据库进行研究的结果则发现先天性甲减与 PCa 之间存在正向的因果关系，而其他类型如药物性甲减、免疫性甲减和不明原因的甲减则没有发现与 PCa 存在因果关系。基于上述研究结果，本研究推断低水平的甲状腺激素可能与 PCa 风险增加有关。

甲状腺激素在生长、分化、发育和代谢中起着重要的作用，当甲状腺功能出现异常时可能参与了癌变过程。目前有多项观察性研究指出甲状腺疾病和甲状腺激素水平与整体癌症的风险有关<sup>[24-26]</sup>。但关于甲状腺功能异常与癌症风险之间关系的流行病学证据一直相互矛盾。1 项 29 691 名既往无甲状腺疾病的人群的前瞻性队列中研究发现，在调整年龄、性别和吸烟状况后，与甲状腺功能正常的对照组相比，PCa 与甲亢相关的风险增加，与甲减相关的风险降低或不变<sup>[25]</sup>。1 项 244 165 名西班牙人群的横断面研究指出甲减的患者与 PCa 风险相关<sup>[27]</sup>，而另 1 项针对 115 746 名亚洲人的队列研究中指出甲减还与 10 年随访期间癌症病死率增加有关<sup>[28]</sup>。然而，也有研究者指出甲状腺功能异常与包括 PCa 在内的癌症风险无显著关系<sup>[10-11]</sup>。

甲状腺功能障碍与 PCa 风险的确切机制尚不明确。目前研究指出甲状腺激素主要通过与核内甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 结合，诱导或抑制基因转录<sup>[29-30]</sup>，受甲状腺激素影响的通路可在肿瘤发展中发挥作用<sup>[31]</sup>，同时有研究表明甲状腺激素也可直接对致癌通路产生影响，如 PI3K 和 ERK1/2 通路<sup>[6, 32-33]</sup>，而且甲状腺激素还与 PCa 细胞的增殖有关<sup>[29]</sup>。但另一方面，甲状腺激素的保护作用应值得关注<sup>[29-30]</sup>，甲状腺激素可通过抑制激活蛋白 1 (activator protein-1, AP1)<sup>[29-30]</sup>从而抑制不受调节的细胞增殖。另外也有研究指出三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 可以通过诱导细胞衰老以减缓 PCa 进展<sup>[34]</sup>。此外各种肿瘤与 TR 中的失活突变有关，这些突变阻断了野生型 TR 与靶基因的接触，从而产生较低的甲状腺激素作用<sup>[28-29]</sup>，恢复 TR 在癌细胞系中的野生型表达可延缓肿瘤生长并抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[35]</sup>。因而上述关于甲状腺激素保护作用的机制研究一定程度上也支持了本研究结果。而本次研究中不同类型甲减与 PCa 相关性存在差异，可能与不同的发病机制有关，如药物性甲减常因药物使用过量而出现，而免疫性甲减则多由自身免疫性甲状腺炎所引发，至于先天性甲减的发

病则主要为甲状腺发育不全和甲状腺内分泌障碍所致，而在流行病学调查中发现部分先天性甲减是家族性的，因此其发病很可能与遗传因素有关，故而在基因层面上与其他类型甲减存在差异<sup>[36]</sup>。此外值得注意的是，甲状腺功能异常与肥胖<sup>[37]</sup>、糖尿病<sup>[38]</sup>和血管疾病<sup>[38]</sup>有关，而这些疾病也与癌症风险增加有关，可能具有潜在的干扰因素。

综合上述研究，各研究的差异性可能有以下几个因素：未被考虑的潜在混杂、缺乏纵向研究、缺乏甲状腺功能异常治疗的数据、纳入研究的癌症病例以及反向因果关系的可能性。本研究的主要优势是双样本 MR 研究设计，减少了未观察到的会扭曲观察性研究结果的混杂和反向因果关系。MR 分析结果容易受到多效性的影响<sup>[39]</sup>，多效性是指作为 SNPs 的遗传变异可能与多种表型相关，可导致 MR 分析所得到的因果预测结果产生偏倚<sup>[40]</sup>。而目前甲亢相关的工具变量较少，将来随着 GWAS 研究的深入，可能会发现与甲状腺功能相关的更强的位点作为工具变量，来评估当前的研究所得出结论的正确性。甲状腺功能相关性状的工具变量的 SNPs 主要与身高、月经初潮年龄、肥胖、血脂、血液代谢物水平和血清尿酸盐等因素相关<sup>[41]</sup>，然而考虑到甲状腺激素的生物学作用，这些因素更有可能在从甲状腺功能到癌症的途径中充当介质（称为垂直多效性），这不会偏倚本研究的发现。此外，灵敏度分析结果的一致性和没有可检测到的方向多效性表明潜在的水平多效性对结果的失真可以忽略不计。本研究的潜在局限性是研究纳入的人群主要是欧洲人，由于因果关联的分析结果可能也会受到种族的影响，所以可能需要进一步在其他种族中进行同样的 MR 研究以验证该结论。

本文的 TSMR 研究发现甲亢与 PCa 风险的存在负向的因果关系，而先天性甲减与 PCa 之间有正向的因果关系，低水平的甲状腺激素可能 PCa 风险增加有关，但仍需更大的 GWAS 数据通过进一步的 MR 来验证这种关系。

### 参 考 文 献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- Taplin ME, Ho SM. Clinical review 134: the endocrinology of prostate cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 (8) : 3467-3477.
- Aksoy O, Pencik J, Hartenbach M, et al. Thyroid and androgen receptor signaling are antagonized by  $\mu$ -crystallin in prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2021, 148 (3) : 731-747.
- Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an updated system-

- atic review with novel findings[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103198.
- [5] Hoption Cann SA, Qiu Z, van Netten C. A prospective study of iodine status, thyroid function, and prostate cancer risk: follow-up of the first national health and nutrition examination survey[J]. Nutr Cancer, 2007, 58(1):28–34.
- [6] Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(2):R19–R29.
- [7] Mondul AM, Weinstein SJ, Bosworth T, et al. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47730.
- [8] Delgado-González E, Sánchez-Tusie AA, Morales G, et al. Triiodothyronine attenuates prostate cancer progression mediated by  $\beta$ -adrenergic stimulation[J]. Mol Med, 2016, 22:1–11.
- [9] Kotolloshi R, Mirzakhani K, Ahlborg J, et al. Thyroid hormone induces cellular senescence in prostate cancer cells through induction of DEC1[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 201:105689.
- [10] Metso S, Auvinen A, Huhtala H, et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism[J]. Cancer, 2007, 109(10):1972–1979.
- [11] Hassan MM, Kaseb A, Li D, et al. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States[J]. Hepatology, 2009, 49(5):1563–1570.
- [12] Memon A, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait[J]. Br J Cancer, 2002, 86(11):1745–1750.
- [13] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?[J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(1):1–22.
- [14] 于天琦, 徐文涛, 苏雅娜, 等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10):1227–1234.
- Yu TQ, Xu WT, Su YN, et al. Basic principles, methods and limitations of Mendelian randomization research[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(10):1227–1234.
- [15] UK Biobank[EB/OL]. [2023-04-10]. Neale lab. <http://www.neale-lab.is/uk-biobank>.
- [16] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen: unique genetic insights from combining isolated population and national health register data[EB/OL]. medRxiv, 2022, DOI: 10.1101/2022.03.03.22271360.
- [17] Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140 000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci[J]. Nat Genet, 2018, 50(7):928–936.
- [18] PhenoScanner[EB/OL]. [2023-04-10]. <http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>.
- [19] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5):377–389.
- [20] Verbanck M, Chen CY, 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.
- [21] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(3):728–742.
- [22] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. Stat Med, 2017, 36(11):1783–1802.
- [23] Tan WY, Wei BA, Wang SS, et al. Appendix of the causal relationship between thyroid dysfunction and prostate cancer[EB/OL]. Science Data Bank, 2023. <https://doi.org/10.57760/sciencedb.09111>.
- [24] Mellemgaard A, From G, Johansen T, et al. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders[J]. Thyroid, 1998, 8(9):751–754.
- [25] Hellevik AI, Åsvold BO, Bjørø T, et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2009, 18(2):570–574.
- [26] Hercbergs AH, Ashur-Fabian O, Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(5):432–436.
- [27] Díez JJ, Iglesias P. Malignant neoplasms in people with hypothyroidism in Spain: a population-based analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(10):e0275568.
- [28] Tseng FY, Lin WY, Li CI, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese: a 10 years population-based cohort[J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0122955.
- [29] Aranda A, Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, et al. Thyroid receptor: roles in cancer[J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(7):318–324.
- [30] González-Sancho JM, García V, Bonilla F, et al. Thyroid hormone receptors/THR genes in human cancer[J]. Cancer Lett, 2003, 192(2):121–132.
- [31] Ciavardelli D, Bellomo M, Crescimanno C, et al. Type 3 deiodinase: role in cancer growth, stemness, and metabolism[J]. Front Endocrinol, 2014, 5:215.
- [32] Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface[J]. Circ Res, 2004, 94(11):1500–1506.
- [33] Otto T, Fandrey J. Thyroid hormone induces hypoxia-inducible factor 1alpha gene expression through thyroid hormone receptor beta/retinoid X receptor alpha-dependent activation of hepatic leukemia factor[J]. Endocrinology, 2008, 149(5):2241–2250.
- [34] Kotolloshi R, Mirzakhani K, Ahlborg J, et al. Thyroid hormone induces cellular senescence in prostate cancer cells through induction of DEC1[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 201:105689.
- [35] Martínez-Iglesias O, García-Silva S, Regadera J, et al. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development[J]. PLoS One, 2009, 4(7):e6428.
- [36] Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, et al. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(8):654–664.
- [37] Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, et al. Thyroid function and obesity[J]. Eur Thyroid J, 2012, 1(3):159–167.
- [38] Brandt F, Thvilum M, Almind D, et al. Morbidity before and after the diagnosis of hyperthyroidism: a nationwide register-based study[J]. PLoS One, 2013, 8(6):e66711.
- [39] Thompson JR, Minelli C, Bowden J, et al. Mendelian randomization incorporating uncertainty about pleiotropy[J]. Stat Med, 2017, 36(29):4627–4645.
- [40] Paaby AB, Rockman MV. The many faces of pleiotropy[J]. Trends Genet, 2013, 29(2):66–73.
- [41] Teumer A, Chaker L, Groeneweg S, et al. Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4455.

(责任编辑:冉明会,曾玲)