

肠道菌群、血液代谢物与甲状腺癌之间的因果关系：一项孟德尔随机化研究

杨太宇¹ 徐维雅² 曹芮宁² 景浩强² 关锋¹ 萨日¹

¹吉林大学第一医院核医学科, 长春 130021; ²吉林大学第一医院放射科, 长春 130021

通信作者: 萨日, Email: sari@jlu.edu.cn

【摘要】 **目的** 采用孟德尔随机化(MR)方法,探讨肠道菌群、血液代谢物(BM)与甲状腺癌之间的因果关系及其潜在的中介路径。**方法** 基于全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据,提取与BM相关的单核苷酸多态性(SNPs)位点作为工具变量,开展双向双样本MR分析。主要采用逆方差加权法(IVW),辅以MR-Egger与加权中位数法,评估肠道菌群、BM与甲状腺癌之间的关系。使用Cochran Q检验分析异质性,通过MR-Egger回归截距评估工具变量的水平多效性;采用留一法分析,识别可能引起异质性的SNPs。**结果** IVW分析表明,伯克霍尔德菌目是甲状腺癌的危险因素。中介分析显示,伯克霍尔德菌目通过4-羟基苯乙酰肉碱对甲状腺癌产生的间接效应 β 值为0.066(95% CI: 0.007~0.125),通过吲哚乳酸的间接效应 β 值为0.034(95% CI: 0.005~0.138),通过N-甲酰甲硫氨酸(fMet)的间接效应 β 值为-0.089(95% CI: -0.175~-0.004)。上述BM在伯克霍尔德菌目与甲状腺癌关系中的中介比例分别为12.2%($P=0.029$)、13.2%($P=0.034$)与-16.5%($P=0.041$)。**结论** 伯克霍尔德菌目可能通过调节4-羟基苯乙酰肉碱、吲哚乳酸和fMet影响甲状腺癌的发生发展,初步提示了特定肠道菌群及其相关代谢物网络在甲状腺癌中的因果作用,为通过肠道菌群调控预防甲状腺癌提供了理论依据。

【关键词】 甲状腺肿瘤;胃肠道微生物组;血液化学分析;孟德尔随机化分析;伯克霍尔德菌目
基金项目:国家自然科学基金(82202204)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250317-00073

Dissecting causal links between gut microbiota, blood metabolites, and thyroid cancer: a Mendelian randomization study

Yang Taiyu¹, Xu Weiya², Cao Ruining², Jing Haoqiang², Guan Feng¹, Sa Ri¹

¹Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China;

²Department of Radiology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Sa Ri, Email: sari@jlu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the causal relationships among gut microbiota (GM), blood metabolites (BM), and thyroid cancer (TC) and their underlying mediating pathways using Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Summary-level data for GM, BM, and TC were obtained from the largest available genome-wide association studies (GWAS). Instrumental variables were extracted as single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with BM. Bidirectional two-sample MR analyses were performed, primarily using the inverse variance weighted (IVW) method, supplemented with the MR-Egger and weighted median approaches, to assess the relationship between GM, BM, and TC. Cochran Q test was applied to assess heterogeneity, the MR-Egger intercept test was used to assess horizontal pleiotropy, and a leave-one-out analysis was conducted to identify SNPs that might account for the heterogeneity. **Results** IVW analysis indicated that the order Burkholderiales was a risk factor for TC. Mediation analysis showed that the β value of indirect effect of Burkholderiales on TC mediated by 4-hydroxyphenylacetyl carnitine was 0.066 (95% CI: 0.007–0.125). The β value of indirect effect mediated by indolelactate was 0.034 (95% CI: 0.005–0.138), and that mediated by N-formylmethionine (fMet) was -0.089 (95% CI: from -0.175 to -0.004). The mediation proportions of these BMs in the relationship between Burkholderiales and TC were 12.2% ($P=0.029$), 13.2% ($P=0.034$), and -16.5% ($P=0.041$), respectively. **Conclusion** Burkholderiales may influence the development of TC by modulating 4-hydroxyphenylacetyl carnitine, indolelactate, and fMet, which preliminarily reveals the causal role of specific GM and associated metabolite networks in TC, providing a theoretical basis for the prevention of TC through GM modulation.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Gastrointestinal microbiome; Blood chemical analysis; Mendelian randomization analysis; Burkholderiales

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82202204)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250317-00073

甲状腺癌是头颈部最常见的内分泌系统恶性肿瘤^[1-2]。研究报道,肠道菌群丰富性与多样性的变化通过“肠-甲状腺轴”调控甲状腺疾病的发生发展^[3-4]。例如,*Hungatella* 菌属、*Alistipes* 菌属等菌群丰度的变化与甲状腺癌淋巴结转移密切相关,这些菌群可能作为预测淋巴结转移的潜在生物标志物^[5-6]。因此,调控“肠-甲状腺轴”为甲状腺癌的诊疗提供了新的干预策略。近期研究强调,肠道菌群失衡导致血液代谢物 (blood metabolites, BM) 失调^[7]。这些肠源性 BM 已成为影响包括甲状腺癌在内的多种恶性肿瘤进展与预后的关键因素^[8-9]。因此,有理由推测肠道菌群、BM 与甲状腺癌之间存在因果关系。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 作为一种新兴的因果推断方法,其核心是利用遗传变异作为工具变量,建立暴露与结局之间的因果关联,同时克服混杂因素与反向因果关系的干扰^[10-12]。MR 已被广泛应用于探索肠道菌群与不同疾病之间的因果关系,包括甲状腺功能亢进症与甲状腺功能减退症^[13-15]。本研究从全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 汇总数据中提取信息,进行双向双样本 MR 分析,旨在探讨肠道菌群、BM 与甲状腺癌间的复杂关系,现报道如下。

资料与方法

1. 研究设计。采用双样本 MR 方法系统探讨肠道菌群与甲状腺癌之间的因果关系。将肠道菌群对甲状腺癌的影响分为直接效应与间接效应,并选取 1 400 种 BM 作为潜在中介变量,通过双向 MR 分析评

估肠道菌群对 BM 以及 BM 对甲状腺癌的因果关系。

2. 数据来源。本研究为基于公开数据库的 MR 分析,所有数据为已发表的 GWAS 汇总数据,未涉及个体参与者信息,无需伦理审批或知情同意。肠道菌群数据来源于 MiBioGen 联盟,包括 24 个队列,共 18 340 例样本 (多数为欧洲血统),涉及 211 个分类群^[16]。甲状腺癌数据来自 FinnGen 联盟^[17],包括 1 907 例甲状腺癌患者与 314 193 例对照。BM 数据取自加拿大老龄化纵向研究 (Canadian Longitudinal Study on Aging, CLSA) 队列,包括 8 299 例样本,涉及 1 091 种 BM 及 309 种代谢物比值^[18]。肠道菌群、甲状腺癌与 BM 数据库间样本无重叠 (图 1)。另外,本研究肠道菌群主要分析指标为相对丰度,其定义为某种微生物在总微生物群落中的比例。

3. 工具变量与单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) 注释。为确保分析稳健性,采用如下工具变量筛选标准:(1) 采用全基因组显著性阈值 ($P < 1 \times 10^{-5}$) 筛选与肠道菌群相关的 SNPs;(2) 进行连锁不平衡分析 ($R^2 < 0.1$, 窗口大小 $> 10\ 000\ kb$);(3) 移除回文结构 SNPs;(4) 统计量 $F > 10$, 确保工具变量与暴露因素强相关。将符合上述全部标准的 SNPs 作为后续 MR 分析的工具变量。

此外,利用 g : Profiler 将 SNPs rs 编码转换为对应基因名称,识别与甲状腺癌相关的宿主基因,并通过 Metascape 分析基因之间的相互作用网络,探索其在甲状腺癌中的潜在协同调控关系。

4. 统计学处理。使用 R 4.2.2 与 Python 3.10.5 软件行统计学分析。采用 R 包“TwoSampleMR”模块执行 MR 分析,具体步骤包括:(1) 评估肠道菌群

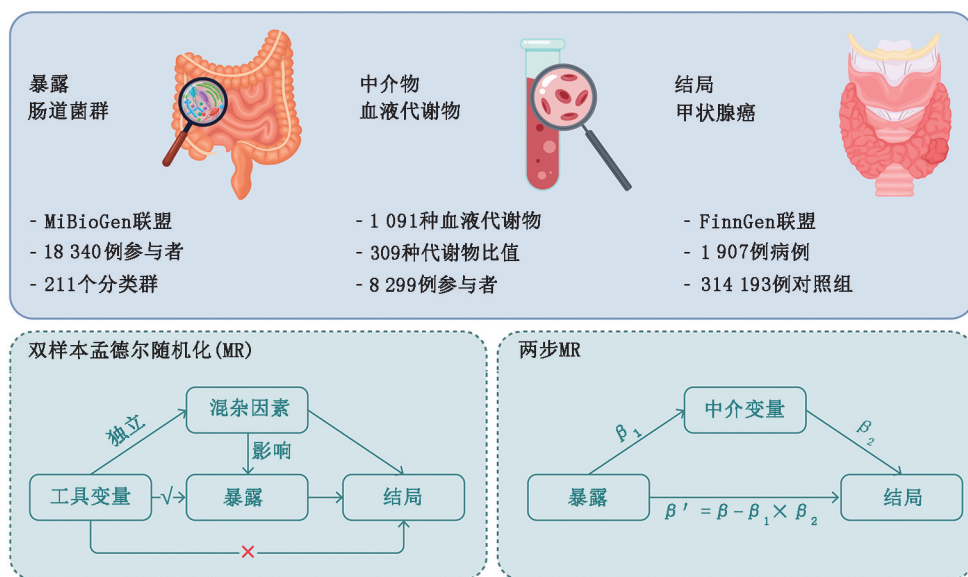


图 1 本研究设计示意图 (采用 Adobe Illustrator 2020 软件自行绘制)

对甲状腺癌的因果关系(总效应);(2)分析 BM 的中介效应,计算间接效应($\beta_1 \times \beta_2$; β_1 为肠道菌群对中介变量的 MR 效应, β_2 为中介变量对甲状腺癌的 MR 效应;图 1C);(3)从总效应中扣除间接效应,得出肠道菌群对甲状腺癌的直接效应。

研究主要采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW),并辅以加权中位数法、MR-Egger 法、简单中位数法及 MR-多效性残差和离群值法(pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)。使用 Cochran Q 检验考察异质性;通过 MR-Egger 回归截距评估工具变量的水平多效性;采用留一法分析识别可能引起异质性的 SNPs。进行反向 MR 分析与检验,考察甲状腺癌是否对肠道菌群存在反向影响。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. 暴露的遗传工具。根据工具变量的筛选标准,肠道菌群分类群中工具变量所对应的 SNPs 数量为 5~20(中位数 13)个, BM 中用作工具变量的 SNPs 数量为 13~29(中位数 20)个。

2. 肠道菌群对甲状腺癌的总效应。IVW 分析结果表明, β 变形菌纲、双歧杆菌目、伯克霍尔德菌目、双歧杆菌科、Family XI 科、*Allisonella* 属、*Senegalimassilia* 属、萨特菌属及 2 个未知属为甲状腺癌的危险因素;而 Euryarchaeota 门、*Terrisporobacter* 属、甲烷芽孢杆菌属为甲状腺癌的保护因素。分析中未发现异质性或水平多效性(表 1)。甲状腺癌对肠道菌群的反向因果分析显示,甲状腺癌仅与蒜氨酸属具有反向因果关系,其比值比(odds ratio, OR)为 1.069(95% CI: 1.015~1.125, $P = 0.002$)。

SNPs 注释结果显示, CNTNAP5、APP、GMPR 在 Euryarchaeota 门中存在差异表达; NSG2 在 β 变形菌纲与伯克霍尔德菌目中存在差异表达; SEPTIN9、SLC9A3、SLC9A3-AS1、TMEFF2、CAVIN2-AS1、MCM6、THSD7B、SLC9A3、TMEM163、KLHL32、SLCO3A1、RAB3GAP1 在双歧杆菌目与双歧杆菌科中存在差异表达; ZNF282、SLC1A2、SYNPO2、CHRM3、FTO 在 Family XI 科中存在差异表达; TENT5A、PAX2、PDE4D、ATG4C、SAMD5、ALG9、ALG9-IT1、ZDHHC7、MIR548A1HG 在萨特菌属中存在差异表达; FBN2、NUDT2、NRP2、EGLN3 在 *Senegalimassilia* 属中存在差异表达; AKIP1、CPAMD8、MYH11 在 *Terrisporobacter* 属中存在差异表达; CNTNAP5、DUSP5、MRPS25、NR2C2 在甲烷芽孢杆菌属中存在差异表达。

3. 肠道菌群、BM 与甲状腺癌的中介效应分析。BM 与甲状腺癌间的 IVW 分析结果显示: 吡啶乳酸、二十二碳二烯酸(22:2n6)、(16 或 17)-甲基硬脂酸、4-羟基苯乙酰肉碱、精氨酸/谷氨酸比值、腺苷 5'-二磷酸(adenosine 5'-diphosphate, ADP)/草酸(乙二酸)比值、腺苷 5'-单磷酸(adenosine 5'-monophosphate, AMP)/丝氨酸比值、水杨酸/柠檬酸比值、X-12261、X-13007 及 X-21821 是甲状腺癌的危险因素;而 6-氧代哌啶-2-羧酸、*N*-甲酰甲硫氨酸(*N*-formylmethionine, fMet)和 X-23654 是甲状腺癌的保护因素。分析中未发现异质性或水平多效性(均 $P > 0.05$; 表 2)。

在差异表达的肠道菌群中, β 变形菌纲相对丰度增加会引起吡啶乳酸、4-羟基苯乙酰肉碱及 fMet 的血浆浓度升高,提示 β 变形菌纲为上述 BM 的危险因素。双歧杆菌目或双歧杆菌科的相对丰度增加

表 1 肠道菌群与甲状腺癌之间因果效应的孟德尔随机化(MR)分析

| 肠道菌群 ^a | SNPs 个数 | β 值(95% CI) | 比值比(95% CI) | P 值 | 异质性 P 值 | 多效性 P 值 |
|---------------------------|---------|-----------------------|--------------------|--------|---------|---------|
| β 变形菌纲 | 10 | 0.417(0.027~0.807) | 1.518(1.027~2.242) | 0.036 | 0.987 | 0.455 |
| 双歧杆菌目 | 20 | 0.249(0.020~0.478) | 1.282(1.020~1.612) | 0.033 | 0.698 | 0.104 |
| 伯克霍尔德菌目 | 10 | 0.541(0.156~0.926) | 1.718(1.169~2.524) | 0.006 | 0.954 | 0.265 |
| 双歧杆菌科 | 20 | 0.249(0.020~0.478) | 1.282(1.020~1.612) | 0.033 | 0.698 | 0.104 |
| Family XI 科 | 8 | 0.341(0.152~0.530) | 1.407(1.164~1.699) | <0.001 | 0.717 | 0.909 |
| <i>Allisonella</i> 属 | 8 | 0.253(0.017~0.490) | 1.288(1.017~1.631) | 0.036 | 0.128 | 0.455 |
| <i>Senegalimassilia</i> 属 | 5 | 0.418(0.028~0.808) | 1.519(1.029~2.243) | 0.036 | 0.691 | 0.831 |
| 萨特菌属 | 12 | 0.414(0.095~0.732) | 1.513(1.100~2.079) | 0.011 | 0.581 | 0.828 |
| 未知属 2001 | 10 | 0.361(0.083~0.640) | 1.435(1.086~1.896) | 0.011 | 0.770 | 0.360 |
| 未知属 959 | 13 | 0.210(0.026~0.394) | 1.234(1.026~1.483) | 0.025 | 0.719 | 0.355 |
| Euryarchaeota 门 | 12 | -0.211(-0.382~-0.040) | 0.810(0.683~0.961) | 0.016 | 0.729 | 0.846 |
| <i>Terrisporobacter</i> 属 | 5 | -0.501(-0.868~-0.134) | 0.606(0.420~0.875) | 0.007 | 0.574 | 0.597 |
| 甲烷芽孢杆菌属 | 6 | -0.384(-0.641~-0.128) | 0.681(0.527~0.880) | 0.003 | 0.776 | 1.000 |

注: ^a分析各肠道菌群相对丰度与甲状腺癌的因果效应; SNPs 为单核苷酸多态性; 异质性 P 值为 Cochran Q 检验的 P 值, $P < 0.05$ 提示存在异质性; 多效性 P 值为 MR-Egger 回归截距项的 P 值, $P < 0.05$ 提示存在水平多效性

会引起吡啶乳酸、二十二碳二烯酸(22:2n6)、(16 或 17)-甲基硬脂酸、ADP/草酸(乙二酸)比值、AMP/丝氨酸比值及 X-23654 的血浆浓度降低,提示双歧杆菌目或双歧杆菌科为上述 BM 的保护因素,而是精氨酸/谷氨酸比值及 X-21821 的危险因素。同样,伯克霍尔德菌目是吡啶乳酸、6-氧代吡啶-2-羧酸、4-羟基苯乙酰肉碱及 fMet 的危险因素。萨特菌属是水杨酸/柠檬酸比值及 X-13007 的保护因素。甲烷芽孢杆菌属是 X-12261 的危险因素。异质性检验显示,X-21821 与双歧杆菌目之间、X-21821 与双歧杆菌科之间、精氨酸/谷氨酸比值与双歧杆菌目之间、精氨酸/谷氨酸比值与双歧杆菌科之间存在轻度至中度异质性。MR-Egger 检测未发现水平多效性(均 $P>0.05$;表 3)。

进一步计算 BM 介导的间接效应及其比例,发现在调整伯克霍尔德菌目后,4-羟基苯乙酰肉碱、吡啶乳酸与 fMet 的作用仍显著。伯克霍尔德菌目通过 4-羟基苯乙酰肉碱对甲状腺癌产生的间接效应 β 值为 0.066(95% CI:0.007~0.125),通过吡啶乳酸的对应 β 值为 0.034(95% CI:0.005~0.138),通过 fMet 的对应 β 值为-0.089(95% CI:-0.175~-0.004)。上述 BM 在伯克霍尔德菌目与甲状腺癌之间的中介比例分别为 12.2%($P=0.029$)、13.2%($P=0.034$)和-16.5%($P=0.041$)(负值表示该 BM 在暴露与结局之间发挥中介效应方向与总效应相反)。

讨 论

本研究通过 MR 分析发现, β 变形菌纲、双歧杆菌

目、伯克霍尔德菌目、双歧杆菌科、Family XI 科、*Allisonella* 属、*Senegalimassilia* 属、萨特菌属及 2 个未知属为甲状腺癌的危险因素;而 Euryarchaeota 门、*Terrisporobacter* 属、甲烷芽孢杆菌属为甲状腺癌的保护因素。进一步的中介效应分析表明,伯克霍尔德菌目通过影响 4-羟基苯乙酰肉碱、吡啶乳酸与 fMet 3 种 BM,作用于甲状腺癌的发生发展。

目前尚缺少关于伯克霍尔德菌目与上述 BM 之间直接关联的研究。伯克霍尔德菌参与多种生物代谢过程,包括碳与能量代谢、氮、硫以及外源化合物的降解等。该菌目可能通过产生代谢物、毒素或调节宿主免疫反应来促进癌症的发生。4-羟基苯乙酰肉碱是酪氨酸代谢途径中的中间产物之一,其在血浆中水平升高可能提示存在某种代谢紊乱;fMet 是甲硫氨酸的一种衍生物,在人体中可被免疫系统识别为外来物质或受损细胞释放的警报信号,可激发机体对抗潜在感染。既往研究也强调,吡啶乳酸通过与宿主细胞(如免疫细胞、上皮细胞等)相互作用,进而影响其功能^[19]。

本研究通过 SNPs 注释发现,APP、PDE4D、MCM6 等基因的改变可能参与调控肠道菌群对甲状腺癌发生发展的影响。其中,APP 与 MCM6 在既往甲状腺癌研究中已有报道。Krause 等^[20]发现去分化型甲状腺癌中 APP 表达上调。MCM2-7 复合体为真核生物 DNA 复制起始所必需,其过度表达与发育异常及恶性肿瘤有关。在 65% 的未分化甲状腺癌中,MCM5 与 MCM7 以及 MCM2 与 MCM6 均呈高表达,而在正常甲状腺组织及乳头状甲状腺癌中表

表 2 血液代谢物与甲状腺癌之间因果效应的孟德尔随机化(MR)分析

| 血液代谢物或比值 | SNPs 个数 | β 值(95% CI) | 比值比(95% CI) | P 值 | 异质性 P 值 | 多效性 P 值 |
|--------------------------|---------|----------------------|--------------------|-------|---------|---------|
| 吡啶乳酸 | 26 | 0.238(0.061~0.414) | 1.268(1.063~1.514) | 0.008 | 0.771 | 0.301 |
| 二十二碳二烯酸(22:2n6) | 16 | 0.246(0.016~0.476) | 1.279(1.016~1.610) | 0.036 | 0.516 | 0.057 |
| (16 或 17)-甲基硬脂酸 | 16 | 0.144(0.006~0.283) | 1.155(1.006~1.327) | 0.041 | 0.207 | 0.827 |
| 6-氧代吡啶-2-羧酸 | 21 | -0.208(-0.414~0.003) | 0.812(0.661~0.997) | 0.047 | 0.320 | 0.994 |
| 4-羟基苯乙酰肉碱 | 24 | 0.221(0.077~0.365) | 1.247(1.080~1.440) | 0.003 | 0.972 | 0.846 |
| N-乙酰甲硫氨酸 | 20 | -0.228(-0.422~0.033) | 0.796(0.656~0.967) | 0.022 | 0.542 | 0.834 |
| X-12261 | 16 | 0.184(0.039~0.330) | 1.203(1.040~1.391) | 0.013 | 0.342 | 0.285 |
| X-13007 | 25 | 0.205(0.058~0.352) | 1.228(1.060~1.422) | 0.006 | 0.783 | 0.979 |
| X-21821 | 17 | 0.210(0.009~0.411) | 1.233(1.009~1.508) | 0.041 | 0.467 | 0.994 |
| X-23654 | 29 | -0.167(-0.314~0.019) | 0.847(0.730~0.981) | 0.027 | 0.279 | 0.438 |
| 精氨酸/谷氨酸比值 | 24 | 0.198(0.001~0.395) | 1.218(1.001~1.484) | 0.049 | 0.291 | 0.478 |
| 腺苷 5'-二磷酸(ADP)/草酸(乙二酸)比值 | 20 | 0.100(0.004~0.197) | 1.105(1.004~1.217) | 0.042 | 0.248 | 0.803 |
| 腺苷 5'-单磷酸(AMP)/丝氨酸比值 | 13 | 0.224(0.000~0.447) | 1.251(1.000~1.564) | 0.049 | 0.894 | 0.252 |
| 水杨酸/柠檬酸比值 | 19 | 0.250(0.046~0.453) | 1.283(1.047~1.574) | 0.017 | 0.324 | 0.521 |

注:SNPs 为单核苷酸多态性;异质性 P 值为 Cochran Q 检验的 P 值, $P<0.05$ 提示存在异质性;多效性 P 值为 MR-Egger 回归截距项的 P 值, $P<0.05$ 提示存在水平多效性

表 3 肠道菌群与血液代谢物之间因果效应的孟德尔随机化(MR)分析

| 肠道菌群 ^a | 血液代谢物或比值 | SNPs 个数 | β 值(95% CI) | 比值比(95% CI) | P 值 | 异质性 P 值 | 多效性 P 值 |
|-------------------|-----------------|------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|------------|------------|
| β 变形菌纲 | N-乙酰甲硫氨酸 | 12 | 0.227(0.009~0.444) | 1.254(1.009~1.979) | 0.041 | 0.053 | 0.700 |
| | 4-羟基苯乙酰肉碱 | 12 | 0.232(0.055~0.409) | 1.261(1.057~1.925) | 0.010 | 0.574 | 0.197 |
| | 吲哚乳酸 | 12 | 0.204(0.007~0.401) | 1.226(1.007~1.943) | 0.042 | 0.118 | 0.840 |
| 伯克霍尔德菌目 | N-乙酰甲硫氨酸 | 11 | 0.393(0.224~0.562) | 1.481(1.250~1.934) | <0.001 | 0.452 | 0.206 |
| | 4-羟基苯乙酰肉碱 | 11 | 0.298(0.114~0.481) | 1.347(1.121~1.988) | 0.001 | 0.843 | 0.301 |
| | 6-氧代哌啶-2-羧酸 | 11 | 0.181(0.000~0.362) | 1.199(1.000~1.916) | 0.050 | 0.449 | 0.775 |
| | 吲哚乳酸 | 11 | 0.301(0.135~0.467) | 1.351(1.145~1.915) | <0.001 | 0.865 | 0.670 |
| 双歧杆菌目或 双歧杆菌科 | AMP/丝氨酸比值 | 20 | -0.126(-0.251~-0.001) | 0.882(0.778~0.927) | 0.048 | 0.152 | 0.636 |
| | ADP/草酸(乙二酸)比值 | 20 | -0.229(-0.400~-0.058) | 0.795(0.670~0.929) | 0.009 | 0.121 | 0.492 |
| | 精氨酸/谷氨酸比值 | 20 | 0.177(0.044~0.309) | 1.193(1.045~1.973) | 0.009 | 0.044 | 0.187 |
| | X-23654 | 20 | -0.136(-0.241~-0.031) | 0.873(0.786~0.936) | 0.011 | 0.956 | 0.442 |
| | X-21821 | 20 | 0.279(0.119~0.439) | 1.322(1.126~1.992) | 0.001 | 0.003 | 0.072 |
| | (16 或 17)-甲基硬脂酸 | 20 | -0.149(-0.270~-0.028) | 0.862(0.763~0.949) | 0.016 | 0.180 | 0.134 |
| | 二十二碳二烯酸(22:2n6) | 20 | -0.111(-0.219~-0.003) | 0.895(0.804~0.912) | 0.044 | 0.823 | 0.159 |
| | 吲哚乳酸 | 20 | -0.120(-0.220~-0.019) | 0.887(0.802~0.920) | 0.019 | 0.889 | 0.625 |
| | 萨特菌属 | 水杨酸/柠檬酸比值 | 12 | -0.206(-0.359~-0.053) | 0.814(0.698~0.907) | 0.008 | 0.538 |
| 甲烷芽孢杆菌属 | X-13007 | 12 | -0.178(-0.355~-0.002) | 0.837(0.701~0.979) | 0.047 | 0.599 | 0.124 |
| | X-12261 | 6 | 0.170(0.015~0.325) | 1.185(1.016~1.903) | 0.031 | 0.984 | 0.801 |

注:^a分析各肠道菌群丰度与血液代谢物之间的因果效应;SNPs 为单核苷酸多态性;异质性 P 值为 Cochran Q 检验的 P 值, $P<0.05$ 提示存在异质性;多效性 P 值为 MR-Egger 回归截距项的 P 值, $P<0.05$ 提示存在水平多效性;AMP 为腺苷 5'-单磷酸,ADP 为腺苷 5'-二磷酸

达很低^[21]。富集分析显示,这些宿主基因的功能主要富集于嘌呤代谢及细胞修饰的氨基酸代谢过程。由此可见,特定 BM 可能通过调控与甲状腺癌相关的部分基因发挥作用。

本研究系统探讨了肠道菌群、BM 与甲状腺癌之间的因果关联。相较于既往观察性研究,本研究有效降低了混杂因素与反向因果偏倚的影响。研究数据来源于目前规模最大的 GWAS,确保了 MR 分析的稳健性。值得注意的是,尽管部分肠道菌群与中介变量(如 X-21821、精氨酸/谷氨酸比值与双歧杆菌目、双歧杆菌科)之间存在轻至中度的异质性,但 MR-Egger 检验未检测到水平多效性。这表明潜在混杂偏倚的影响较小,不影响主要结论的可靠性;本研究已采用随机效应模型控制该类异质性。本研究通过中介分析探索了肠道菌群与 BM 之间的相关性,并在伯克霍尔德菌目与 3 种 BM(即 4-羟基苯乙酰肉碱、吲哚乳酸及 fMet)水平之间建立了直接关联。此外,本研究还发现甲状腺癌相关肠道菌群存在显著的 SNPs 基因富集现象。上述结果为核医学在甲状腺癌诊疗中的应用提供了新思路。本研究表明,特定肠道菌群可能通过调节血浆代谢组影响甲状腺癌的发生风险,具有一定的临床转化潜力。在核医学实践方面:首先,基于“肠道菌群-代谢物轴”的干预策略有望成为放射性碘治疗(radioactive iodine, RAI)的辅助手段,通过优化肠道微环境或可

提升 RAI 的靶向性与疗效;其次,本研究识别的关键代谢物可能作为新型分子探针的靶点,为甲状腺癌的核素显像提供补充诊断信息;此外,针对高危人群实施肠道菌群调控,可能为甲状腺癌的一级预防开辟新途径。需要指出的是,上述潜在临床应用仍需开展深入的机制研究,特别是探索肠道菌群调控对甲状腺摄碘功能的具体影响,并通过多中心临床试验进一步验证其实际效果。

然而,本研究仍存在一定局限性。首先,同时纳入了从门到属不同层级的菌群分类,而不同层级菌群可能具有功能异质性,混合分析可能增加生物学解释的复杂性。未来研究将优先采用统一层级(如属级)进行分析。其次,由于未能获取受试者的详细基线特征信息(如年龄、肿瘤分期等),限制了进一步探讨肠道菌群对甲状腺癌不同亚组患者的影响。因此,有待开展更深入、更大规模的 GWAS 研究,以解决当前存在的异质性问题。

综上所述,本研究通过中介效应分析,系统阐释了肠道菌群、BM 与甲状腺癌之间的因果联系。研究提示伯克霍尔德菌目可能通过调控特定 BM 参与甲状腺癌的发生发展,这一发现不仅深化了对“肠-甲状腺轴”机制的理解,也为后续机制探索与临床转化提供了新的理论依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨太宇:研究设计与实施、数据分析、论文撰写;徐维雅、

曹芮宁、景浩强:研究实施、论文修改;关锋、萨日:研究设计、论文审阅与修改、研究指导

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48. DOI:10.3322/caac.21763.
- [2] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会,中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会,中华医学会核医学分会,等.放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(6): 359-372. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
Nuclear Medicine Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(6): 359-372. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
- [3] Virili C, Stramazzo I, Bagaglini MF, et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota; a systematic review of reviews[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, 25(1): 215-237. DOI:10.1007/s11154-023-09839-9.
- [4] 郁霞青,吕中伟,李丹.肠道微生物对甲状腺碘代谢的潜在调控机制[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(3): 181-185. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201028-00396.
Yu XQ, Lyu ZW, Li D. Potential regulatory mechanisms of thyroid iodine metabolism by gut microbiota[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(3): 181-185. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201028-00396.
- [5] Yu X, Jiang W, Kosik RO, et al. Gut microbiota changes and its potential relations with thyroid carcinoma[J]. *J Adv Res*, 2022, 35: 61-70. DOI:10.1016/j.jare.2021.04.001.
- [6] Dai D, Yang Y, Yang Y, et al. Alterations of thyroid microbiota across different thyroid microhabitats in patients with thyroid carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 488. DOI:10.1186/s12967-021-03167-9.
- [7] Fang C, Zuo K, Liu Z, et al. Disordered gut microbiota promotes atrial fibrillation by aggravated conduction disturbance and unbalanced linoleic acid/SIRT1 signaling [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115599. DOI:10.1016/j.bcp.2023.115599.
- [8] Li X, Lin H, Peng J, et al. Exploring the mediating role of blood metabolites in the relationship between gut microbiota and gastric cancer risk; a Mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1453286. DOI:10.3389/fcimb.2024.1453286.
- [9] Li X, Xu B, Yang H, et al. Gut microbiota, human blood metabolites, and esophageal cancer: a Mendelian randomization study[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(6): 729. DOI:10.3390/genes15060729.
- [10] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924. DOI:10.1093/eurheartj/ehad736.
- [11] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926. DOI:10.1001/jama.2017.17219.
- [12] 王嘉文,林秋玉,姜楠,等. 2 型糖尿病与甲状腺乳头状癌关系的两样本孟德尔随机化研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45(3): 164-168. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240528-00180.
Wang JW, Lin QY, Jiang N, et al. A two-sample Mendelian randomization study of the association between type 2 diabetes mellitus and papillary thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45(3): 164-168. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240528-00180.
- [13] Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(11): 1413-1417. DOI:10.1038/ng.3693.
- [14] Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(5): 731-743. DOI:10.1016/j.chom.2016.04.017.
- [15] Liu X, Tong X, Zou Y, et al. Mendelian randomization analyses support causal relationships between blood metabolites and the gut microbiome [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(1): 52-61. DOI:10.1038/s41588-021-00968-y.
- [16] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2): 156-165. DOI:10.1038/s41588-020-00763-1.
- [17] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population [J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508-518. DOI:10.1038/s41586-022-05473-8.
- [18] Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(1): 44-53. DOI:10.1038/s41588-022-01270-1.
- [19] Henrick BM, Rodriguez L, Lakshminanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life [J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3884-3898.e11. DOI:10.1016/j.cell.2021.05.030.
- [20] Krause K, Karger S, Sheu SY, et al. Evidence for a role of the amyloid precursor protein in thyroid carcinogenesis [J]. *J Endocrinol*, 2008, 198(2): 291-299. DOI:10.1677/JOE-08-0005.
- [21] Guida T, Salvatore G, Faviana P, et al. Mitogenic effects of the up-regulation of minichromosome maintenance proteins in anaplastic thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4703-4709. DOI:10.1210/jc.2004-2459.

(收稿日期:2025-03-17)