



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250212

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250212

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1451-1463.

· 临床研究 ·

血液代谢物与两种甲状腺自身免疫性疾病因果关联的孟德尔随机化分析

蒙怡^{1,2}, 蒋明浩³, 张彦新^{1,2}, 曾友捷⁴, 徐素梅^{1,2}, 李岱^{1,2}

(中南大学湘雅医院 1. I期临床试验中心 2. 国家老年疾病临床医学研究中心 3. 麻醉科, 湖南 长沙 410008; 4. 中南大学湘雅三医院 麻醉科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 甲状腺自身免疫性疾病 (AITD) 与代谢紊乱密切相关, 但代谢物在发病中的因果作用尚不明确。本研究基于双样本孟德尔随机化 (MR) 方法, 系统评估约 1 400 种血液代谢物与 Graves 病 (GD) 及桥本甲状腺炎 (HT) 的因果关系, 以筛选潜在风险或保护性代谢物, 为病因机制研究和代谢靶向干预提供遗传学证据。

方法: 利用公开的血液代谢物和 AITD 全基因组关联研究 (GWAS) 汇总数据, 采用逆方差加权法为主、多种 MR 方法为辅, 评估代谢物与 GD 及 HT 的因果效应, 并结合异质性检验、水平多效性检验及留一法进行敏感性分析。

结果: 共识别出 49 种与 GD、89 种与 HT 具有显著因果关联的代谢物。其中, 己酰谷氨酰胺、神经酰胺 (d18:1/16:0) 等为 GD 风险因素, N2, N2-二甲基鸟苷和 β -羟基异戊酰肉碱等为保护因素; 孕二醇硫酸盐、茶碱等与 HT 风险增加相关, 二氢亚麻酸 (20:3n3 or n6)、辛酸盐等呈保护作用。 α -酮戊二酸/琥珀酸比值与两种疾病均呈正相关, 提示可能的共同代谢风险机制。

结论: 本研究从遗传学层面揭示了多种血液代谢物与 GD 及 HT 的因果关系, 部分代谢物有望作为预测或保护性标志物, 为 AITD 的发病机制阐释、早期筛查及个体化代谢干预提供新思路。

关键词

格雷夫斯病; 桥本病; 代谢物; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R581

Mendelian randomization analysis of the causal associations between blood metabolites and two autoimmune thyroid diseases

MENG Yi^{1,2}, JIANG Minghao³, ZHANG Yanxin^{1,2}, ZENG Youjie⁴, XU Sumei^{1,2}, LI Dai^{1,2}

(1. Phase I Clinical Trial Center 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders 3. Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 4. Department of Anesthesiology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Autoimmune thyroid disease (AITD) are closely associated with metabolic dysregulation, but the causal role of specific metabolites remains unclear. This study aimed to

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2023JJ60143)。

收稿日期: 2025-04-15; **修订日期:** 2025-07-19。

作者简介: 蒙怡, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事心血管药物治疗学方面的研究。

通信作者: 徐素梅, Email: xusumei780@gmail.com; 李岱, Email: lid2002@163.com

systematically evaluate the causal relationships between approximately 1 400 blood metabolites and two major AITD subtypes—Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT)—using a two-sample Mendelian randomization (MR) approach, to identify potential risk or protective metabolites and provide genetic evidence for mechanistic studies and targeted metabolic interventions.

Methods: Summary-level genome-wide association study (GWAS) data for blood metabolites and AITDs were analyzed using inverse-variance weighted MR as the primary method, supplemented by MR-Egger, weighted median, and mode-based methods. Heterogeneity, pleiotropy, and robustness were assessed through Cochran's Q test, horizontal pleiotropy test, and leave-one-out analyses.

Results: Forty-nine metabolites showed significant causal associations with GD and 89 with HT. Hexanoylglutamine and ceramide (d18: 1/16: 0) were identified as GD risk factors, while N2, N2-dimethylguanosine and β -hydroxyisovalerylcarnitine were protective. Pregnanediol sulfate and theobromine were associated with increased HT risk, whereas dihomo-linolenate (20:3n3 or n6) and caprylate appeared protective. The α -ketoglutarate/succinate ratio was positively associated with both diseases, suggesting a shared metabolic risk pathway.

Conclusion: This MR study provides genetic evidence supporting causal links between multiple blood metabolites and GD or HT. Several metabolites may serve as predictive or protective biomarkers, offering novel insights into the pathophysiology, early screening, and personalized metabolic intervention strategies for AITDs.

Key words

Graves Disease; Hashimoto Disease; Metabolites; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R581

甲状腺自身免疫性疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD) 是常见的内分泌-免疫交叉疾病^[1], 主要包括 Graves 病 (Graves' disease, GD) 与桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT)。二者虽发病机制不同, 但均由免疫异常激活引起甲状腺功能紊乱及器官损伤。GD 主要为甲状腺刺激性抗体 (thyroid-stimulating antibody, TRAb) 激活甲状腺刺激激素受体, 导致甲状腺激素合成分泌过多, 引发甲亢、甲状腺肿及眼病等表现^[2]。HT 则以细胞免疫介导为主, 伴抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 产生, 引发慢性炎症并破坏甲状腺, 最终导致甲减^[3]。近年来, AITD 发病率持续上升, 女性患病率远高于男性^[4-5]。最新研究显示, GD 女性患病率约为 2%, 男性为 0.5%^[6]; 而 HT 在中老年女性人群中可达 5% 及以上, 且发病风险随年龄增长而增加^[7]。临床上, AITD 不仅是内科常见病, 亦为甲状腺外科常见的手术适应证, 尤其在 GD 严重或 HT 合并结节、恶变时, 手术干预仍具有重要意义^[8-9]。

尽管 AITD 的免疫发病机制已部分明确, 如 TRAb、TPOAb 等被广泛用于临床诊断^[10], 但其代

谢基础尚不清晰。已有研究提示, 代谢异常可能在免疫激活、炎症信号放大以及靶器官损伤等病程中发挥重要作用^[11-12]。血液代谢物作为机体状态的直接反映, 在多种自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎) 中具有重要生物学意义^[13-14]。然而, 针对 AITD 的系统代谢组学研究仍相对稀缺, 尤其是代谢物与疾病的因果关系尚缺乏有力证据。

代谢组学通过对内外源性小分子代谢物进行定量分析, 能敏感反映病理状态, 广泛应用于疾病早筛、风险预测及个体化治疗^[15]。相较于其他组学, 代谢组更贴近表型, 能动态反映生理病理变化, 尤其在自身免疫病、肿瘤及代谢综合征研究中显示出独特价值^[16]。已有研究初步提示 AITD 患者血浆中存在酰基肉碱、多胺、脂质等代谢谱异常^[17-18], 但现有研究大多为横断面设计, 易受到混杂因素和反向因果的影响, 难以明确代谢物变化与疾病之间的因果顺序。同时, 代谢物水平易受年龄、性别、饮食结构、生活方式及肠道微生物等的影响^[19-20], 存在显著个体差异, 限制了传统代谢组学研究的可重复性与解释力。因此, 亟须

引入新型方法明确其因果联系。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variable, IV), 模拟随机分组、推断因果关系的遗传流行病学方法, 能有效克服观察研究的偏倚^[21]。随着代谢组与全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 数据库的丰富, MR 已成为揭示复杂疾病代谢机制的重要工具。因此, 本研究基于公开代谢物与 AITD 的 GWAS 数据, 选取与血液代谢物水平显著相关的 SNP 作为 IV, 以 GD 和 HT 为结局, 系统评估 1 400 种血液代谢物与 GD 和 HT 的因果关系, 研究旨在筛选具有潜在风险或保护效应的代谢物, 探索 AITD 的代谢机制, 为疾

病的早期识别、术前评估与靶向干预提供新的理论依据与生物学线索。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本 MR 分析方法, 以 1 400 种血液代谢物为暴露因素, HT 和 GD 为结局变量, SNP 作为工具变量。MR 分析需满足以下三项基本假设: (1) IV 需与暴露因素密切相关; (2) IV 不受混杂因素影响, 以确保因果推断的稳健性; (3) IV 仅通过暴露因素作用于结局, 不直接影响结局, 从而确保因果推断的有效性。本研究严格遵循 STROBE-MR 指南^[22], 整体研究设计流程详见图 1。

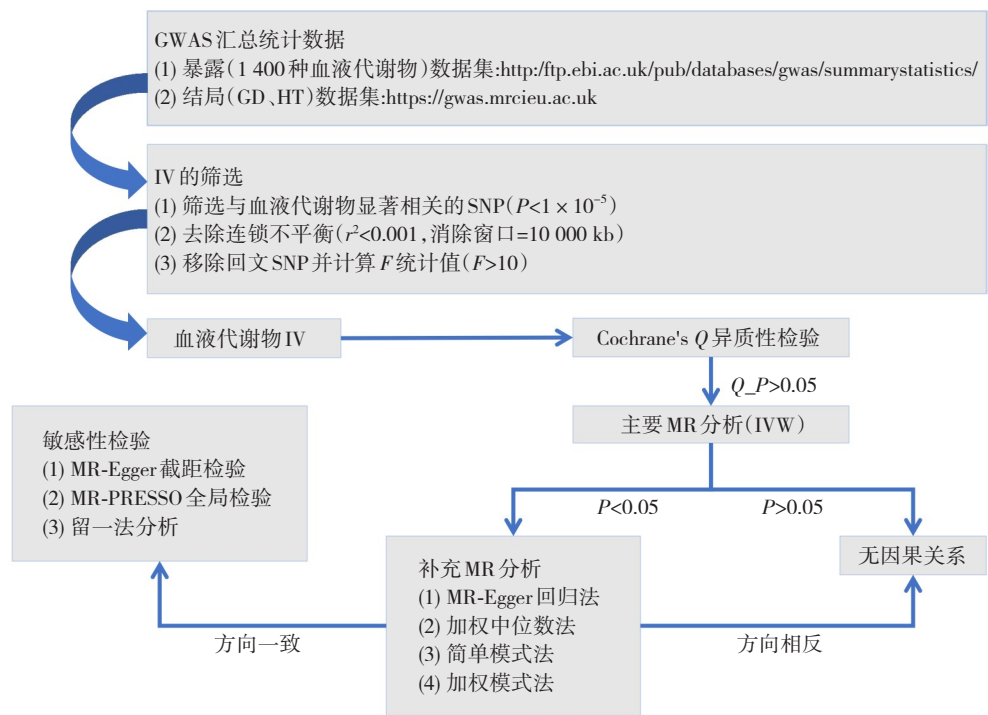


图1 研究总设计流程图
Figure 1 Overall flow chart of this study

1.2 数据来源

本研究所采用的 1 400 种血液代谢物的 GWAS 数据来源于 Chen 等^[23]开展的一项基于加拿大老龄化纵向研究队列, 该研究共纳入 8 299 名受试者, 最终共获得 1 091 种代谢物和 309 种代谢物比值的 GWAS 汇总数据。此原始研究的 GWAS 分析过程中, 已对年龄、性别、研究中心、技术批次以及前若干遗传主成分等潜在混杂因素进行校正, 生活方式变量如 BMI、吸烟状态、饮酒等, 在部分数

据集中也作为协变量纳入线性模型, 控制人群分层和环境暴露的干扰。对于未公开化学性质的代谢物, 以字母“X”表示。完整数据可通过以下链接获取: http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics。

GD 和 HT 的 GWAS 数据由 Sakaue 等^[24]提供。GD 的样本数据包含 3 557 例欧洲血统病例, 456 942 名对照; 994 例东亚血统病例, 172 656 名对照。HT 样本包括 30 155 例欧洲病例和 379 986 名健康对照,

和来自日本人群的1 114例病例与172 656名对照，共计约240万个SNP位点。相关的汇总统计数据可在IEU OpenGWAS数据库中公开获取，GWAS ID: GD: ebi-a-GCST90018860; HT: ebi-a-GCST90018862。

1.3 IV的选择

本研究以1 400种血液代谢物为暴露因素，设定 $P < 1 \times 10^{-5}$ 作为初步筛选显著SNP的阈值。为确保每个IV之间相互独立，设置连锁不平衡去除标准为： $R^2 < 0.001$ ，窗口长度为10 000 kb。随后，对每个SNP计算 F 统计值以评估IV的强度^[25]，排除弱工具变量偏倚，计算公式为： $F = [R^2 \times (N - 1 - K)] / [K \times (1 - R^2)]$ ，其中 $F > 10$ 的SNP被纳入后续MR分析，并排除回文SNP。

1.4 统计学处理

本研究主要使用逆方差加权法（inverse variance weighted, IVW）评估代谢物与疾病之间的因果关系^[26]。为增强结果的稳健性与可信度，辅以MR-Egger法^[27]、加权中位数法（weighted median）^[28]，简单模式法（simple mode）和加权模式法（weighted mode）^[29]进行综合分析。依据以下两个标准来判断代谢物和HT和GD之间存在因果关系：(1) IVW分析结果具有统计学意义 $P < 0.05$ ；(2) 各MR方法所得效应方向一致。

研究通过敏感性分析验证MR结果的稳健性，采用Cochran's Q 检验评估工具变量间是否存在显著异质性（ $P < 0.05$ ）；采用MR-Egger法和MR-PRESSO法^[30]检验水平多效性， $P < 0.05$ 表示可能通过非因果路径；最后使用留一法分析逐一排除单个SNP，评估其对因果效应的影响，以进一步验证

结果的稳健性。

所有统计分析均在R软件（版本4.2.1）中完成。MR分析和敏感性检验使用TwoSample MR包（<https://mrcieu.github.io/TwoSampleMR>）和MR-PRESSO包（<https://github.com/rondolab/MR-PRESSO>）进行。使用Complex Heatmap和Circlize R包绘制Circos图。GD和HT为结局，MR效应估计值以比值比（odds ratio, OR）及其95%置信区间（CI）表示。为控制多重比较带来的假阳性风险，本研究使用R软件中的p.adjust函数，采用Benjamini-Hochberg方法对所有因果效应的 P 值进行FDR校正，校正后的 $P < 0.05$ 被视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MR分析

经过严格的质量控制，筛选出1 400种血液代谢物符合条件的IV，其对应的SNP数量从3~500个不等。其中，代表4-甲基-2-氧戊酸酯的SNPs为12个，代表1-（1-烯基-棕榈酰）-2-花生四烯酰基-gpc（p-16:0/20:4）的SNP最多，共36个。所有代谢物相关SNP的 F 统计值均 > 10 ，表明其未受弱工具变量偏倚的影响。图2展示了1 400种代谢物对GD和HT进行MR分析的环形热图结果。本研究主要采用IVW评估因果效应，初步识别出49种与GD可能具有因果关系的代谢物（均 $P < 0.05$ ），其中38种已明确化学结构，11种尚未定性。另有89种代谢物与HT可能存在因果关联，包括81种已知代谢物与8种未知代谢物。

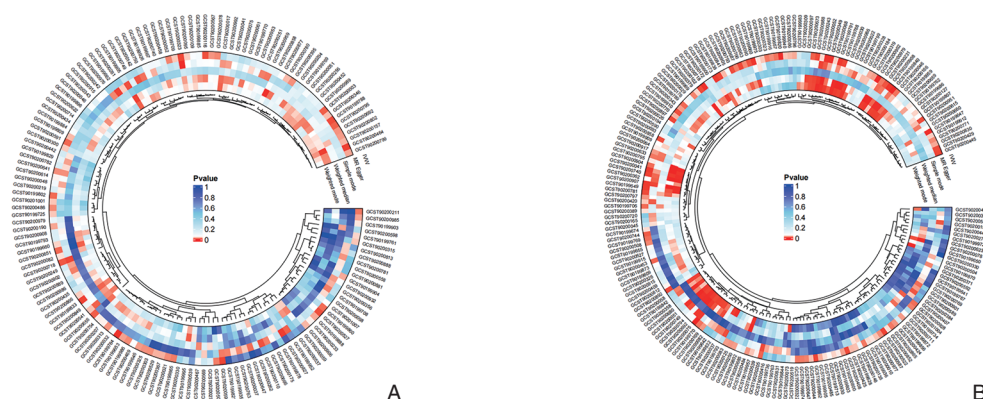


图2 MR分析的环形热图 A: GD; B: HT

Figure 2 Circular heatmap of MR analysis A: GD; B: HT

其中对于 GD, 己酰谷氨酰胺 ($OR_{IVW}=1.135$, 95% $CI=1.041\sim1.238$, $P=0.004\ 3$), 1-花生四烯酰-gpc (20:4n6) ($OR_{IVW}=1.090$, 95% $CI=1.025\sim1.160$, $P=0.006\ 2$), X-13866 ($OR_{IVW}=1.184$, 95% $CI=1.048\sim1.337$, $P=0.006\ 8$) 和神经酰胺 (d18:1/16:0) ($OR_{IVW}=1.161$, 95% $CI=1.042\sim1.294$, $P=0.006\ 8$) 等被确定为与 GD 显著相关的风险因素。相反, N2, N2-二甲基鸟苷 ($OR_{IVW}=0.780$, 95% $CI=0.667\sim0.911$, $P=0.001\ 8$), X-11849 ($OR_{IVW}=0.859$, 95% $CI=0.776\sim0.952$, $P=0.003\ 6$), X-25371 ($OR_{IVW}=0.859$, 95% $CI=0.765\sim0.964$, $P=0.009\ 7$) 和 β -羟基异戊酰肉碱 ($OR=0.892$, 95% $CI=0.815\sim0.976$, $P=0.013\ 0$) 等代谢物可能与降低 GD 的发生风险密切相关 (图 3)。对于 HT, 孕二醇硫酸盐 ($OR_{IVW}=1.068$, 95% $CI=1.032\sim1.106$, $P=0.000\ 2$), 茶碱 ($OR_{IVW}=1.116$, 95% $CI=1.045\sim1.191$, $P=0.001\ 0$) 和 1-(1-烯基-棕榈酰)-2-花生四烯酰-gpc (p-16:0/20:4) ($OR_{IVW}=1.056$, 95% $CI=1.021\sim1.092$, $P=0.001\ 5$) 等被发现是增加其发生风险的相关代谢物。相反, 1-(1-烯基-棕榈酰)-2-亚麻油酰-GPE (p-16:0/

18:2) ($OR_{IVW}=0.891$, 95% $CI=0.840\sim0.944$, $P=0.000\ 1$), 磷酸盐/亚油酰-花生四烯酰基-甘油 (18:2 to 20:4) ($OR_{IVW}=0.923$, 95% $CI=0.885\sim0.963$, $P=0.000\ 2$), 二氢亚麻酸 (20:3n3 or n6) ($OR_{IVW}=0.899$, 95% $CI=0.845\sim0.957$, $P=0.000\ 8$), X-13728 ($OR_{IVW}=0.914$, 95% $CI=0.860\sim0.972$, $P=0.004\ 2$) 和辛酸盐 (8:0) ($OR_{IVW}=0.953$, 95% $CI=0.922\sim0.985$, $P=0.004\ 6$) 是 HT 的保护因素 (图 4)。值得注意的是, α -酮戊二酸/琥珀酸比值被发现为 GD 和 HT 的共同风险因素。补充分析的 MR-Egger 法、加权中位数法、简单模式法和加权模式法均显示出与 IVW 法方向一致的效应值, 进一步支持了分析结果的稳定性和可靠性。

2.2 敏感性检验

根据 Cochran's Q 检验结果, 各代谢物相关的 SNP 间未发现显著异质性 (均 $P>0.05$) (表 1-2)。此外, MR-Egger 截距检验分析和 MR-PRESSO 检验均未提示存在水平多效性 (均 $P>0.05$) (表 3-4)。通过散点图和留一法敏感性分析图观察, 亦未识别出潜在的异常 IV (图 5-8)。



图 3 血液代谢物与 GD 因果关系的 MR 分析森林图

Figure 3 Forest plot of the MR analysis on the causal relationship between blood metabolites and GD



图 4 血液代谢物与 HT 因果关系的 MR 分析森林图

Figure 4 Forest plot of the MR analysis on the causal relationship between blood metabolites and HT

表 1 Cochran's Q 异质性检验结果 (GD)
Table 1 Results of heterogeneity by Cochran's Q test (GD)

结局	暴露	方法	Cochran's Q test		
			Q	Q_df	P
GD	N2,N2-二甲基鸟苷	MR-Egger	10.013	16.000	0.866
		IVW	11.316	17.000	0.840
	1-花生四烯酰-gpc(20:4n6)	MR-Egger	22.280	26.000	0.673
		IVW	22.314	27.000	0.721
	β-羟基异戊酰肉碱	MR-Egger	23.764	34.000	0.905
		IVW	23.895	35.000	0.923
	己酰谷氨酰胺	MR-Egger	21.707	24.000	0.597
		IVW	21.969	25.000	0.638
	神经酰胺(d18:1/16:0)	MR-Egger	33.401	27.000	0.184
		IVW	34.521	28.000	0.184
	X-11849	MR-Egger	21.610	32.000	0.917
		IVW	21.677	33.000	0.935
	X-13866	MR-Egger	13.332	25.000	0.972
		IVW	14.345	26.000	0.968
	X-23571	MR-Egger	34.179	25.000	0.104
		IVW	35.702	26.000	0.097
	α-酮戊二酸/琥珀酸比值	MR-Egger	16.433	18.000	0.562
		IVW	20.418	19.000	0.370

表 2 Cochran's *Q* 异质性检验结果 (HT)
Table 2 Results of heterogeneity by Cochran's *Q* test (HT)

结局	暴露	方法	Cochran's <i>Q</i> test		
			<i>Q</i>	<i>Q</i> - <i>df</i>	<i>P</i>
HT	茶碱	MR-Egger	36.653	23.000	0.035
		IVW	36.700	24.000	0.047
	二氢亚麻酸 (20:3n3 or n6)	MR-Egger	31.313	23.000	0.115
		IVW	31.488	24.000	0.140
	孕二醇硫酸盐	MR-Egger	30.708	31.000	0.481
		IVW	30.813	32.000	0.527
	1-(1-烯基-棕榈酰)-2-花生四烯酰-gpc(p-16:0/20:4)	MR-Egger	42.824	34.000	0.143
		IVW	44.098	35.000	0.139
	1-(1-烯基-棕榈酰)-2-亚麻油酰-GPE(p-16:0/18:2)	MR-Egger	23.454	20.000	0.267
		IVW	27.545	21.000	0.154
	辛酸盐 (8:0)	MR-Egger	15.970	21.000	0.771
		IVW	17.862	22.000	0.714
	X-13728	MR-Egger	8.459	17.000	0.956
		IVW	9.189	18.000	0.955
	α-酮戊二酸/琥珀酸比值	MR-Egger	16.695	18.000	0.544
		IVW	17.655	19.000	0.546
	磷酸盐/亚油酰-花生四烯酰基-甘油 (18:2 to 20:4) 比值	MR-Egger	29.796	24.000	0.192
		IVW	29.942	25.000	0.226

表 3 基于 MR-Egger 分析和 MR-PRESSO 检验的水平多效性检验结果 (GD)
Table 3 Results of horizontal pleiotropy tests based on MR-Egger analysis and MR-PRESSO test (GD)

结局	暴露	MR-Egger intercept test			MR-PRESSO global test	
		Intercept	<i>S.E.</i>	<i>P</i>	RSS obs	<i>P</i>
GD	N2,N2-二甲基鸟苷	-0.027	0.023	0.271	12.761	0.845
	1-花生四烯酰-gpc (20:4n6)	0.002	0.009	0.856	23.638	0.786
	β-羟基异戊酰肉碱	0.004	0.013	0.759	24.857	0.932
	己酰谷氨酰胺	-0.007	0.014	0.613	23.176	0.678
	神经酰胺 (d18:1/16:0)	-0.015	0.016	0.350	37.613	0.194
	X-11849	0.004	0.016	0.797	22.741	0.948
	X-13866	-0.017	0.017	0.324	15.425	0.971
	X-23571	-0.016	0.015	0.301	38.084	0.126
	α-酮戊二酸/琥珀酸比值	-0.030	0.015	0.061	22.629	0.393

表 4 基于 MR-Egger 分析和 MR-PRESSO 检验的水平多效性检验结果 (HT)
Table 4 Results of horizontal pleiotropy tests based on MR-Egger analysis and MR-PRESSO test (HT)

结局	暴露	MR-Egger intercept test			MR-PRESSO global test	
		Intercept	<i>S.E.</i>	<i>P</i>	RSS obs	<i>P</i>
HT	茶碱	0.002	0.009	0.845	40.105	0.052
	二氢亚麻酸 (20:3n3 or n6)	-0.003	0.010	0.723	34.863	0.143
	孕二醇硫酸盐	-0.001	0.005	0.748	32.472	0.564
	1-(1-烯基-棕榈酰)-2-花生四烯酰-gpc(p-16:0/20:4)	-0.004	0.004	0.322	48.891	0.153
	1-(1-烯基-棕榈酰)-2-亚麻油酰-GPE(p-16:0/18:2)	-0.016	0.009	0.077	33.192	0.121
	辛酸盐 (8:0)	-0.006	0.004	0.184	21.497	0.707
	X-13728	-0.010	0.011	0.405	10.139	0.973
	α-酮戊二酸/琥珀酸比值	0.007	0.007	0.340	19.339	0.593
	磷酸盐/亚油酰-花生四烯酰基-甘油 (18:2 to 20:4) 比值	0.002	0.006	0.735	33.597	0.224

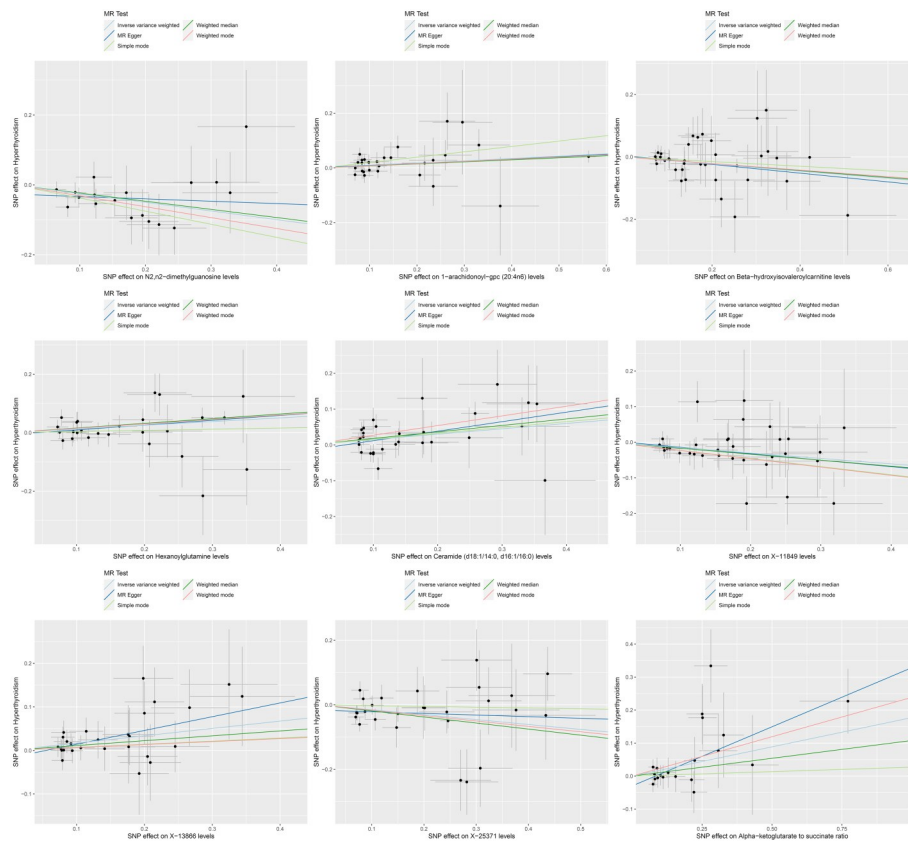


图 5 血液代谢物与GD因果关系的MR分析散点图

Figure 5 Scatter plots for the causal association between serum metabolites and GD

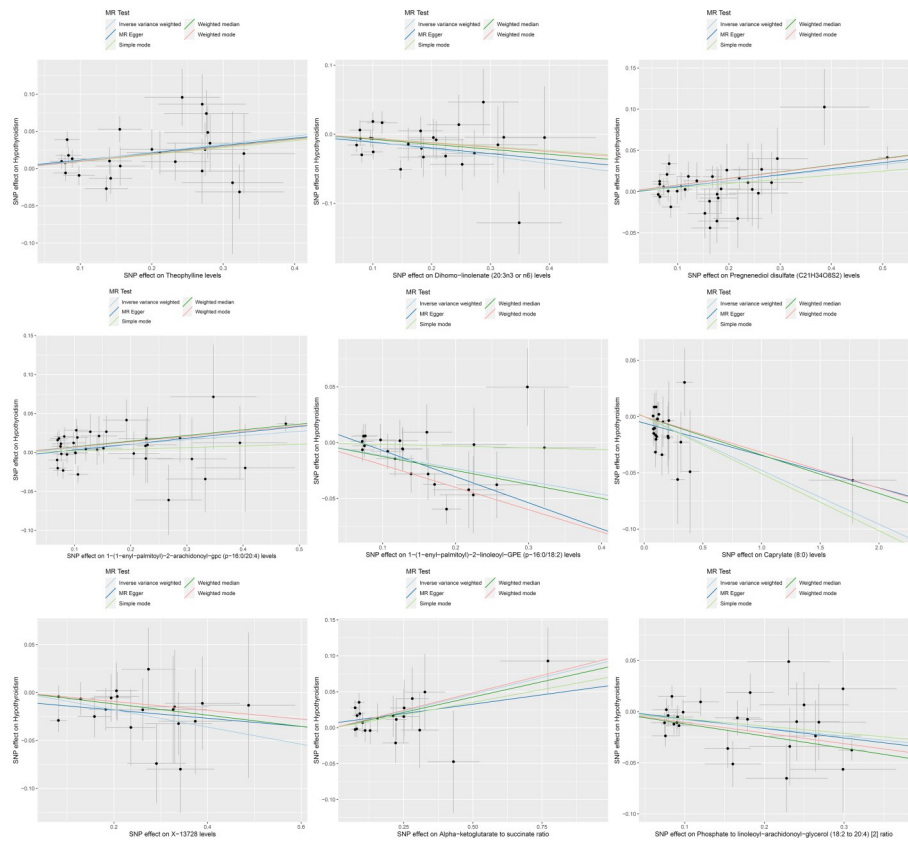


图 6 血液代谢物与HT因果关系的MR分析散点图

Figure 6 Scatter plots for the causal association between serum metabolites and HT

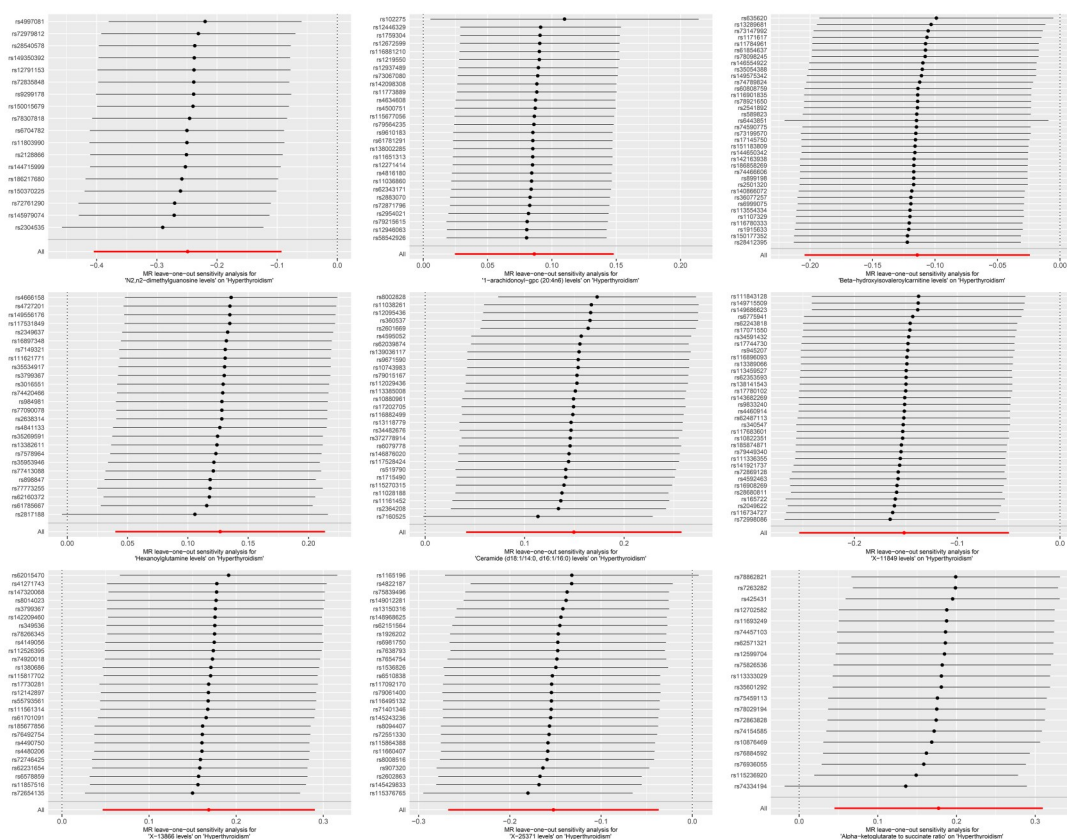


图7 血液代谢物与GD因果关系的留一法图

Figure 7 Leave-one-out plots for the causal association between serum metabolites and GD

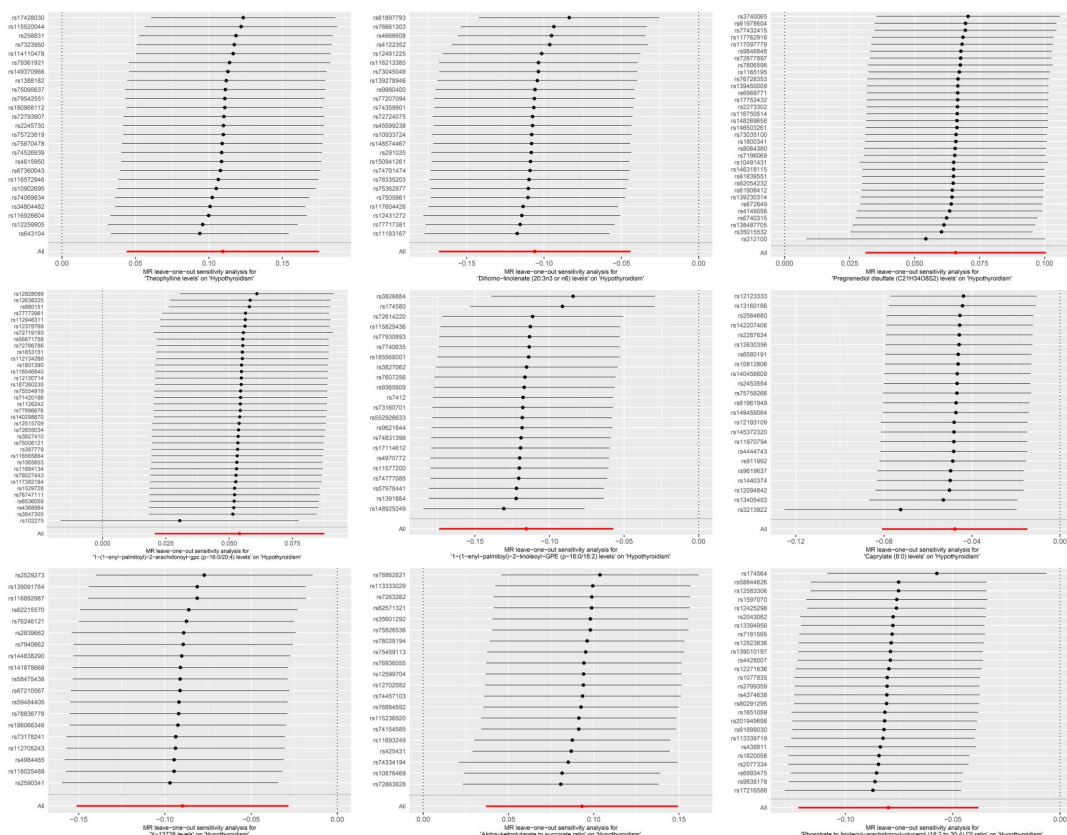


图8 血液代谢物与HT因果关系的留一法图

Figure 8 Leave-one-out plots for the causal association between serum metabolites and HT

3 讨论

本研究整合大规模 GWAS 数据,应用多种 MR 方法并结合严格的敏感性检验,系统评估了 1 400 种血液代谢物与 GD 和 HT 之间的潜在因果关系。研究结果共识别出 49 种与 GD 显著相关的代谢物,89 种与 HT 显著相关的代谢物,丰富了 AITD 的代谢机制图谱,并为个体化干预提供了新思路。

多种代谢物在本研究中显示出与 GD 风险正相关,如己酰谷氨酰胺、神经酰胺 (d18:1/16:0)、1-花生四烯酰-gpc (20:4n6)。谷氨酰胺代谢在 T 细胞激活中发挥关键作用,其通过 mTOR 通路促进 Th17 细胞分化和炎症反应^[31-32]。己酰谷氨酰胺作为该通路中重要中间产物,其水平升高可能提示免疫激活增强,进而参与 GD 的免疫应答过程^[33],本研究揭示的因果效应与谷氨酰胺代谢在自身免疫中的关键作用一致。神经酰胺是一类关键的鞘脂代谢产物^[34],研究表明其可通过诱导线粒体外膜通透化并激活 BAX/BAK 寡聚化,促进细胞凋亡^[35],其在 GD 中的升高,或通过增强免疫细胞活化及炎症信号参与疾病进程^[36]。1-花生四烯酰-gpc (20:4n6) 为磷脂代谢产物,通过释放花生四烯酸促进前列腺素 E2 生成,进而激活 NF- κ B 信号通路,促进 Th17 分化,在 GD 中可能发挥促炎效应^[37]。

相反,N2,N2-二甲基鸟苷、X-11849、X-25371 和 β -羟基异戊酰肉碱等代谢物显示出潜在保护作用,提示其可能参与能量代谢的补偿调节或抗炎机制。值得注意的是,一项代谢组学研究曾观察到 GD 患者外周血中 N2,N2-二甲基鸟苷水平升高^[17],这可能反映出机体在疾病状态下的一种代偿性免疫调节机制。作为 RNA 修饰产物^[38],N2,N2-二甲基鸟苷可能通过抑制 TLR7/8 通路降低自身抗体的产生^[39],从而缓解免疫过度反应。

在 HT 中,孕二醇硫酸盐、茶碱和磷脂类代谢物 1-(1-烯基-棕榈酰)-2-花生四烯酰-gpc (p-16:0/20:4) 与发病风险显著相关。孕二醇硫酸盐可能通过干扰类固醇代谢及内分泌轴影响免疫调节^[40]。茶碱是一种甲基黄嘌呤类化合物,研究表明其作为腺苷受体拮抗剂,可通过增加细胞内 cAMP 和 cGMP 浓度,发挥抗炎和免疫调节作用^[41]。但在本研究与 HT 风险升高相关,提示其可能具有双向效应^[42]。相反,1-(1-烯基-棕榈酰)-2-亚麻油

酰-GPE (p-16:0/18:2)、二氢亚麻酸 (20:3n3 or n6) 和辛酸盐等脂类代谢物表现出潜在的保护作用。作为质醚型磷脂,1-(烯基-棕榈酰)-2-亚麻油酰-GPE (p-16:0/18:2) 可中和氧化应激^[43],在 HT 中可能通过缓解甲状腺细胞氧化损伤发挥作用。研究表明,亚麻酸及其衍生物有助于维持细胞膜结构和抗氧化功能^[44],推测相关代谢物可能通过稳定膜结构、抑制氧化应激和免疫活化来减缓 HT 进展。

本研究还观察到 GD 与 HT 在代谢通路上存在异质性:GD 多涉及氨基酸及鞘脂通路,而 HT 则表现为脂类与嘌呤代谢异常。值得注意的是,三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸/琥珀酸比值在两者中均显示出风险关联,提示线粒体能量代谢紊乱^[45]可能是 AITD 共同的潜在发病机制。

近年来,代谢组学的发展揭示了多种代谢物与免疫性疾病之间的潜在关联。多项研究表明,AITD 患者存在显著的血清代谢异常。Liu 等^[17]发现,GD 患者中精氨酸代谢、胆汁酸合成及脂质代谢显著紊乱,HT 则伴随氨基酸、脂肪酸和磷脂类代谢异常。Jiang 等^[18]进一步发现,随着 HT 由正常甲状腺功能进展至亚临床甲减,磷脂酰胆碱、鞘磷脂及溶血磷脂水平逐步升高,提示磷脂代谢可能在疾病进展中发挥关键作用。本研究的 MR 结果与既往观察结果在一定程度上相一致。GD 相关代谢物富含鞘脂类、谷氨酰胺代谢产物及甘油磷脂,支持脂类代谢紊乱可能通过调控免疫及炎症反应参与其发病;而 HT 中多种磷脂、脂肪酸类物质亦呈现风险或保护效应,进一步强调脂质代谢异常在其发病机制中的重要作用。与传统观察性代谢组学研究相比,本研究基于 MR 方法从遗传层面验证了代谢物与 GD 及 HT 之间的因果联系,避免了混杂偏倚和反向因果的干扰,强化了这些代谢异常的致病潜力,为后续代谢靶向干预与早期风险预测提供了更坚实的理论依据。

此外,相较 Zhang 等^[46]的关联研究,本研究涵盖了更大规模的代谢物谱系,评估了约 1 400 种血清代谢物与疾病的潜在因果关系,并通过多种 MR 方法与系统敏感性检验确保了结果的稳健性,提高了研究的广度与可信度。除复现了部分已知关联,如氨基酸、磷脂与鞘脂等代谢路径的异常,还识别出若干新型因果代谢因子,如己酰谷氨酰胺、N2,N2-二甲基鸟苷以及 1-花生四烯酰-gpc

等。同时发现 α -酮戊二酸/琥珀酸比值与GD和HT均显著相关,提示线粒体能量代谢障碍可能为两者的共性发病机制,进一步拓展了AITD代谢机制的研究视角,为后续机制研究和靶点开发提供新线索。

AITD虽主要属于内分泌及自身免疫疾病范畴,但在发展至甲状腺结节、甲亢难治或癌前病变阶段时,常需外科干预。GD患者在甲亢反复、药物控制效果不佳时或需考虑手术切除或接受放射性碘(RAI)治疗^[47];而HT患者如合并可疑结节,也常通过手术实现诊断与干预^[48]。有研究表明,RAI治疗前后刺激性甲状腺球蛋白水平可预测分化型甲状腺癌复发风险^[49],提示功能性生物标志物在术前评估和个体化决策中具有应用前景。此外,神经酰胺和磷脂代谢通路的激活与局部炎症反应和瘢痕形成密切相关^[50],为手术切缘的判断与术后恢复预测提供生物学参考^[51]。因此,本研究识别的因果代谢物或可为术前风险评估,术后恢复预测及远期预后判断提供了新的生物学基础。未来针对因果代谢物的功能验证及机制研究,将有助于推进AITD精准诊疗。

在难以开展大规模随机对照试验的情境中,MR提供了一种可行的替代方法。由于遗传变异SNP在受精时即已确定,MR能避免混杂因素和反向因果关系的干扰,增强因果推断的可靠性。本研究基于双样本MR设计,系统评估了约1400种血液代谢物与GD和HT之间的因果关系,样本量大、代谢谱覆盖广,并联合多种MR分析方法与敏感性检验,确保了研究结论的稳健性。结果不仅从遗传角度支持并拓展了既往代谢组学观察,还识别出多个潜在代谢因子,揭示了GD与HT之间的部分共性与特异代谢机制。

然而,尽管本研究具有上述优势,仍存在若干局限性。本研究所采用的AITD GWAS数据主要来自欧洲人群,虽包含部分亚洲样本(如日本),但不同种族间遗传和环境差异可能影响因果效应的稳定性。因此,研究结果在其他族群中的适用性仍需进一步验证。未来研究应整合更多独立的亚洲和非洲人群GWAS数据,开展跨人群的重叠分析和比较研究,以评估不同种族背景下的因果效应一致性,从而增强结论的稳健性与普适性。此外,结合临床研究与功能实验,进一步阐明不同人群中代谢通路的潜在调控机制,将有助于推动

AITD的精准防治。

其次,尽管MR能控制混杂偏倚,其结果仍需通过功能实验进一步验证,以明确代谢物对甲状腺功能的具体作用机制。未来研究应围绕关键代谢物开展跨学科、跨人群的前瞻性研究,并深入探讨其生物学功能与调控机制,从而更全面地理解其在AITDs发病与诊疗中的潜在意义。

综上所述,本研究基于对1400种血液代谢物的MR分析,分别确定了49种与GD和89种与HT具有因果关联的代谢物,验证并拓展了既有研究结论。研究发现,神经酰胺、磷脂酸衍生物、 α -酮戊二酸等代谢通路可能在AITD的发病机制中发挥重要作用,其中部分代谢物在两种疾病中呈现共同因果效应,提示GD与HT在代谢调控层面可能存在交叉机制。本研究成果不仅加深了对AITD病因机制的理解,也为早期诊断标志物的识别、个体化干预策略的制定及代谢相关治疗靶点的开发提供了关键线索。未来应结合真实世界数据和实验功能验证,进一步拓展其临床转化潜力。

作者贡献声明:蒙怡负责撰写论文初稿,并进行数据分析;蒋明浩和张彦新负责收集并整理研究所需的数据资料;曾友捷负责核对数据分析结果与文中结论的一致性;徐素梅和李岱负责论文撰写的指导和最终审校。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, et al. Autoimmune thyroid diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1):44-48. doi:10.1097/bor.0b013e3280113d1a.
- [2] McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27(1):73-89. doi:10.1016/s0889-8529(05)70299-1.
- [3] Paknys G, Kondrotas AJ, Kevelaitis E. Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2009, 45(7):574-583.
- [4] Aversa T, Corica D, Zirilli G, et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 476. doi: 10.3389/fendo.2019.00476.
- [5] Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1):

101387. doi:10.1016/j.beem.2020.101387.
- [6] Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: a review[J]. JAMA, 2023, 330(15):1472–1483. doi:10.1001/jama.2023.19052.
- [7] Hu X, Chen Y, Shen Y, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10:1020709. doi:10.3389/fpubh.2022.1020709.
- [8] 伦语, 吴小雨, 辛世杰, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):584–590. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.004.
- Lun Y, Wu XY, Xin SJ, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: a clinical analysis[J]. China Journal of General Surgery, 2014, 23(5): 584–590. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.004.
- [9] Gan T, Randle RW. The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(4):633–648. doi:10.1016/j.suc.2019.04.005.
- [10] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2015, 64:82–90. doi:10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- [11] Lei Y, Yang J, Li H, et al. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7): e22929. doi:10.1002/jcla.22929.
- [12] Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, et al. Metabolic characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in the disease management-an overview[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6580. doi:10.3390/ijms23126580.
- [13] Chen Y, Lin Q, Cheng H, et al. Immunometabolic shifts in autoimmune disease: mechanisms and pathophysiological implications[J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(3):103738. doi:10.1016/j.autrev.2024.103738.
- [14] Hu T, Liu CH, Lei M, et al. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):268. doi:10.1038/s41392-024-01954-6.
- [15] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(7):451–459. doi:10.1038/nrm.2016.25.
- [16] Wei Y, Jasbi P, Shi X, et al. Early breast cancer detection using untargeted and targeted metabolomics[J]. J Proteome Res, 2021, 20(6):3124–3133. doi:10.1021/acs.jproteome.1c00019.
- [17] Liu J, Fu J, Jia Y, et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease[J]. Endocr Pract, 2020, 26(1):82–96. doi:10.4158/ep-2019-0162.
- [18] Jiang X, Zhao X, Gu X, et al. Serum metabolomic analysis in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:1046159. doi:10.3389/fendo.2022.1046159.
- [19] Chen L, Zhernakova DV, Kurilshikov A, et al. Influence of the microbiome, diet and genetics on inter-individual variation in the human plasma metabolome[J]. Nat Med, 2022, 28(11):2333–2343. doi:10.1038/s41591-022-02014-8.
- [20] Vignoli A, Tenori L, Luchinat C, et al. Age and sex effects on plasma metabolite association networks in healthy subjects[J]. J Proteome Res, 2018, 17(1):97–107. doi:10.1021/acs.jproteome.7b00404.
- [21] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3253–3265. doi:10.1681/ASN.2016010098.
- [22] 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, 2021, 326(16):1614–1621. doi:10.1001/jama.2021.18236.
- [23] 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.
- [24] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet, 2021, 53(10):1415–1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x.
- [25] Yang M, Wan X, Zheng H, et al. No evidence of a genetic causal relationship between ankylosing spondylitis and gut microbiota: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Nutrients, 2023, 15(4):1057. doi:10.3390/nu15041057.
- [26] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(7):543–552. doi:10.1007/s10654-015-0011-z.
- [27] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5):377–389. doi:10.1007/s10654-017-0255-x.
- [28] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4):304–314. doi:10.1002/gepi.21965.
- [29] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6):1985–1998. doi:10.1093/ije/dyx102.
- [30] 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. doi: [10.1038/s41588-018-0099-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7).
- [31] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1564. doi: [10.3390/nu10111564](https://doi.org/10.3390/nu10111564).
- [32] Shi Y, Zhang H, Miao C. Metabolic reprogram and T cell differentiation in inflammation: current evidence and future perspectives[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 123. doi: [10.1038/s41420-025-02403-1](https://doi.org/10.1038/s41420-025-02403-1).
- [33] Bahn RS. Clinical review 157: pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5): 1939–1946. doi: [10.1210/jc.2002-030010](https://doi.org/10.1210/jc.2002-030010).
- [34] Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic messengers: ceramides[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(11): 1051–1058. doi: [10.1038/s42255-019-0134-8](https://doi.org/10.1038/s42255-019-0134-8).
- [35] Patwardhan GA, Beverly LJ, Siskind LJ. Sphingolipids and mitochondrial apoptosis[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2016, 48(2): 153–168. doi: [10.1007/s10863-015-9602-3](https://doi.org/10.1007/s10863-015-9602-3).
- [36] Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 58–67. doi: [10.1038/nature13475](https://doi.org/10.1038/nature13475).
- [37] Medeiros A, Peres-Buzalaf C, Fortino Verdan F, et al. Prostaglandin E2 and the suppression of phagocyte innate immune responses in different organs[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 327568. doi: [10.1155/2012/327568](https://doi.org/10.1155/2012/327568).
- [38] Pallan PS, Kreutz C, Bosio S, et al. Effects of N2, N2-dimethylguanosine on RNA structure and stability: crystal structure of an RNA duplex with tandem m2 2G: a pairs[J]. *RNA*, 2008, 14(10): 2125–2135. doi: [10.1261/rna.1078508](https://doi.org/10.1261/rna.1078508).
- [39] Zhao H, Pan S, Duan J, et al. Integrative analysis of m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns and immune characteristics in lupus nephritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 724837. doi: [10.3389/fcell.2021.724837](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.724837).
- [40] El Hajj Y, Shahin T, Dieng MM, et al. Pregnenolone sulfate induces transcriptional and immunoregulatory effects on T cells[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6782. doi: [10.1038/s41598-024-57327-0](https://doi.org/10.1038/s41598-024-57327-0).
- [41] Yao PL, Tsai MF, Lin YC, et al. Global expression profiling of theophylline response genes in macrophages: evidence of airway anti-inflammatory regulation[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1): 89. doi: [10.1186/1465-9921-6-89](https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-89).
- [42] Biaggioni I, Paul S, Puckett A, et al. Caffeine and theophylline as adenosine receptor antagonists in humans[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 258(2): 588–593.
- [43] Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA. Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases[J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2020, 65(6): 451–457. doi: [10.14341/probl11827](https://doi.org/10.14341/probl11827).
- [44] 付娟. α -亚麻酸对高糖环境下人外周血红细胞抗氧化系统和膜结构的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011. doi: [10.7666/d.D231118](https://doi.org/10.7666/d.D231118).
- Fu J. Effect of α -linolenic acid on anti-oxidative system and membrane structure of human peripheral erythrocytes in high glucose level[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2011. doi: [10.7666/d.D231118](https://doi.org/10.7666/d.D231118).
- [45] Cheng D, Zhang M, Zheng Y, et al. α -Ketoglutarate prevents hyperlipidemia-induced fatty liver mitochondrial dysfunction and oxidative stress by activating the AMPK-pgc-1 α /Nrf2 pathway[J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103230. doi: [10.1016/j.redox.2024.103230](https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103230).
- [46] Zhang X, Zhou J, Xie Z, et al. Exploring blood metabolites and thyroid disorders: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1270336. doi: [10.3389/fendo.2023.1270336](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1270336).
- [47] Sherman J, Thompson GB, Lteif A, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience[J]. *Surgery*, 2006, 140(6): 1056–1061. doi: [10.1016/j.surg.2006.07.040](https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.040).
- [48] Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(9): 914–924. doi: [10.1001/jama.2018.0898](https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898).
- [49] Spaas M, Decallonne B, Laenen A, et al. Prognostic value of stimulated thyroglobulin levels at the time of radioiodine administration in differentiated thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(4): 211–217. doi: [10.1159/000489849](https://doi.org/10.1159/000489849).
- [50] Shea BS, Tager AM. Sphingolipid regulation of tissue fibrosis[J]. *Open Rheumatol J*, 2012, 6: 123–129. doi: [10.2174/1874312901206010123](https://doi.org/10.2174/1874312901206010123).
- [51] Wijesinghe DS, Brentnall M, Mietla JA, et al. Ceramide kinase is required for a normal eicosanoid response and the subsequent orderly migration of fibroblasts[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(7): 1298–1309. doi: [10.1194/jlr.M048207](https://doi.org/10.1194/jlr.M048207).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 蒙怡, 蒋明浩, 张彦新, 等. 血液代谢物与两种甲状腺自身免疫性疾病因果关联的孟德尔随机化分析[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7): 1451–1463. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250212](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250212)

Cite this article as: Meng Y, Jiang MH, Zhang YX, et al. Mendelian randomization analysis of the causal associations between blood metabolites and two autoimmune thyroid diseases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7): 1451–1463. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250212](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250212)