

循环细胞因子和甲状腺功能减退之间的关联： 一项两样本双向孟德尔随机化分析

周保才^{1,2}, 鉴 谧¹, 杨镇菰^{1,2}, 姜芳洁^{3*}, 姜立新^{4*}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院胃肠外科, 山东 烟台

²青岛大学医学院, 山东 青岛

³青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科, 山东 烟台

⁴烟台业达医院普外科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月26日

摘 要

目的: 探讨甲状腺功能减退症风险与循环细胞因子的因果关系, 并确定用于识别甲减高危人群的生物标志物。方法: 本研究采用双向孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析, 基于欧洲人群甲状腺功能减退症的全基因组关联(genome-wide association, GWAS)研究数据。选择41种循环细胞因子相关的遗传突变作为本实验的工具变量。为确保研究结果可靠, 我们还增加了敏感性分析(基因多效性、异质性和leave-one-out测试)和反向MR评估。结果: 结果显示甲状腺功能减退症风险与白细胞介素-8 (Interleukin-8 levels, IL-8)和白细胞介素-9水平(Interleukin-9 levels, IL-9)之间存在很强的因果关系。单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1 levels, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白1b (Macrophage inflammatory protein 1b levels, MIP-1b)尽管显示出了很强的相关性, 但没有通过敏感性测试。MR分析表明IL-8和IL-9是潜在的甲状腺功能减退症预测生物标志物。结论: 本项孟德尔随机研究明确了特定循环细胞因子与甲状腺功能减退症风险之间存在因果关系, 为识别甲状腺功能减退症高风险人群提供新的可靠预测生物标志物, 并为探索免疫系统与甲状腺功能的复杂相关性提供生物学证据。

关键词

甲状腺功能减退症, 循环细胞因子, 孟德尔随机化研究, 血清标志物

Mendelian Randomization Investigation of the Causal Association between Circulating Cytokines and Hypothyroidism

Baocai Zhou^{1,2}, Mi Jian¹, Zhensong Yang^{1,2}, Fangjie Jiang^{3*}, Lixin Jiang^{4*}

*通讯作者。

文章引用: 周保才, 鉴谧, 杨镇菰, 姜芳洁, 姜立新. 循环细胞因子和甲状腺功能减退之间的关联: 一项两样本双向孟德尔随机化分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1870-1878. DOI: 10.12677/acm.2025.1592695

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Yantai Shandong

²Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Endocrinology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Yantai Shandong

⁴Department of Surgical Department, The Yeda Hospital of Yantai City, Yantai Shandong

Received: Aug. 23rd, 2025; accepted: Sep. 17th, 2025; published: Sep. 26th, 2025

Abstract

Objective: To explore the causal relationship between hypothyroidism risk and circulating cytokines and identify potential biomarkers for screening. **Methods:** This study employed a bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis based on data from genome-wide association (GWAS) studies of hypothyroidism from people of European ancestry. The genetic variants associated with 41 circulating cytokines were selected as instrumental variables for this experiment. For robustness and consistency of findings, we conducted additional sensitivity analyses (Gene pleiotropy, heterogeneity, and leave-one-out testing) and reverse Mendelian randomization assessments. **Results:** The analysis revealed a strong causal relationship between hypothyroidism risk and Interleukin-8 levels (IL-8) and Interleukin-9 levels (IL-9). We except Monocyte chemoattractant protein-1 levels (MCP-1) and Macrophage inflammatory protein 1b levels (MIP-1b), which showed a strong correlation but don't pass the sensitivity test. MR analyses indicated that IL-8 and IL-9 are potential hypothyroidism predictive biomarkers. **Conclusion:** This Mendelian randomized study offers valuable insights into the causal relationships between specific circulating cytokines and hypothyroidism risk. These findings have potential in developing new predictive biomarkers for hypothyroidism and may provide valuable information for subsequent studies to explore the complex association between the immune system and thyroid function.

Keywords

Hypothyroidism, Circulating Cytokines, Mendelian Randomization, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

甲状腺功能减退症(简称甲减)是一种由于甲状腺激素合成和分泌不足或甲状腺激素作用降低而引起的代谢低下的综合征[1], 根据流行病学目前主要分为临床甲减和亚临床甲减。大多数临床性甲减患者由于其典型的临床症状和体征能够得到早期诊断和治疗。但亚临床甲减常由于没有明显的临床体征或症状, 从而忽视相关筛查, 这可能对他们的身体健康造成不可忽视的影响[2]。最新的甲减治疗指南描述了甲减的并发症[3]。除反应迟钝、呆滞等典型症状外, 部分患者还会出现心包积液、心力衰竭, 严重者甚至会出现粘液性水肿昏迷, 危及生命。同时, 妊娠期亚临床甲减可影响后代的神经发育[4]-[6]。结合当前甲减的诊断手段已有较高的性价比, 本研究拟从基因水平找出与甲减发生的相关因素, 对正常人群进行甲减发病风险分层, 识别高危人群并及早预防和筛查, 以减少甲减的发生。

目前,在社区人群中筛查甲减尚未达成共识,最新的指南也仅对高危人群推荐筛查。考虑到自身免疫是甲减的重要病因[1],本研究认为甲减患者中免疫系统的异常激活可能与细胞因子、趋化因子、自身抗体等多种因素有关[7]-[10]。这些循环细胞因子可能通过影响甲状腺激素合成、分泌和活性、调节免疫和炎症细胞功能或者直接影响甲状腺组织来影响甲减的发生和发展[11]-[14]。因此,本研究希望通过该途径找到甲减相关的特异标志物从而达到早期筛查。尽管已经有相关研究证实了部分循环因子和甲状腺功能是存在联系的,但循环因子和甲减之间的因果关系仍不明确。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析作为一种近年来兴起的强大遗传学工具,可以通过利用遗传变异作为工具变量来评估特定因子对甲减发生的影响,从而提供更可靠的证据[15]。本研究首先使用了 41 个循环细胞因子相关的遗传突变作为工具变量,例如白细胞介素-8 (Interleukin-8 levels, IL-8),白细胞介素-9 (Interleukin-9 levels, IL-9),单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1 levels, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-1b (Macrophage inflammatory protein 1b levels, MIP-1b)。随后我们使用甲减 GWAS 数据,评估了循环细胞因子对甲减发生风险的影响,并建立了相关的因果效应。本研究旨在通过 MR 分析确认循环细胞因子与甲减的因果关系,为人群中甲减的筛查和分层提供有价值的证据。

2. 方法

2.1. 研究设计

本研究采用双向 MR 分析,利用甲减人群的 GWAS 数据,探讨循环细胞因子与甲减发生风险之间的因果关系。我们选择了 41 种循环细胞因子作为暴露因素,并使用已知与循环细胞因子水平相关的遗传变异作为工具变量。此外,还进行了敏感性分析和反向 MR 评估,以排除研究中的异常结果。

2.2. 数据的获取

我们利用开放的 GWAS 数据库提取了欧洲人群甲减风险的汇总数据,该数据库包括 662,933 名个体(22,687 例病例和 440,246 名对照)。41 种循环细胞因子炎症细胞因子相关数据基于 Ari V. Ahola-Olli 等人的研究被筛选出,并针对年龄、性别和主要成分等混杂因素进行了调整[16]。GWAS 中包含的所有研究均获得了相关审查委员会的批准。

2.3. 主要分析

我们通过 MR 分析中的主要方法逆方差加权(inverse variance weighted, IVW)方法来评估工具变量对甲减风险的影响以及循环细胞因子对所述风险的影响[17]。我们使用 R 包 TwoSampleMR 来实现 IVW,计算优势比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)作为效果度量。

2.4. 敏感性和反向孟德尔随机分析

本研究应用 MR-Egger 回归、Weighted model 和 Weighted median 这三种方法来估计因果效应[18]。当直接影响假设成立时我们使用 MR-Egger,并且根据截距与 0 的相关性判断是否存在水平多效性[19]。Weighted media 方法在 50%的工具变量无效的情况下可以准确地估计因果关系。但在违背了直接影响假设的情况下,我们则使用 Weight model 方法而不是 MR Egger,因为此时 Weight model 表现出更高的因果效应检测能力[20]。

本研究使用 MR-PRESSO 方法来识别异常值或者是与其他变量相比具有显著不同影响的工具变量[21][22]。

本研究应用 Q 检验和 Leave-one-out 检验来评估工具变量之间的异质性[18]。

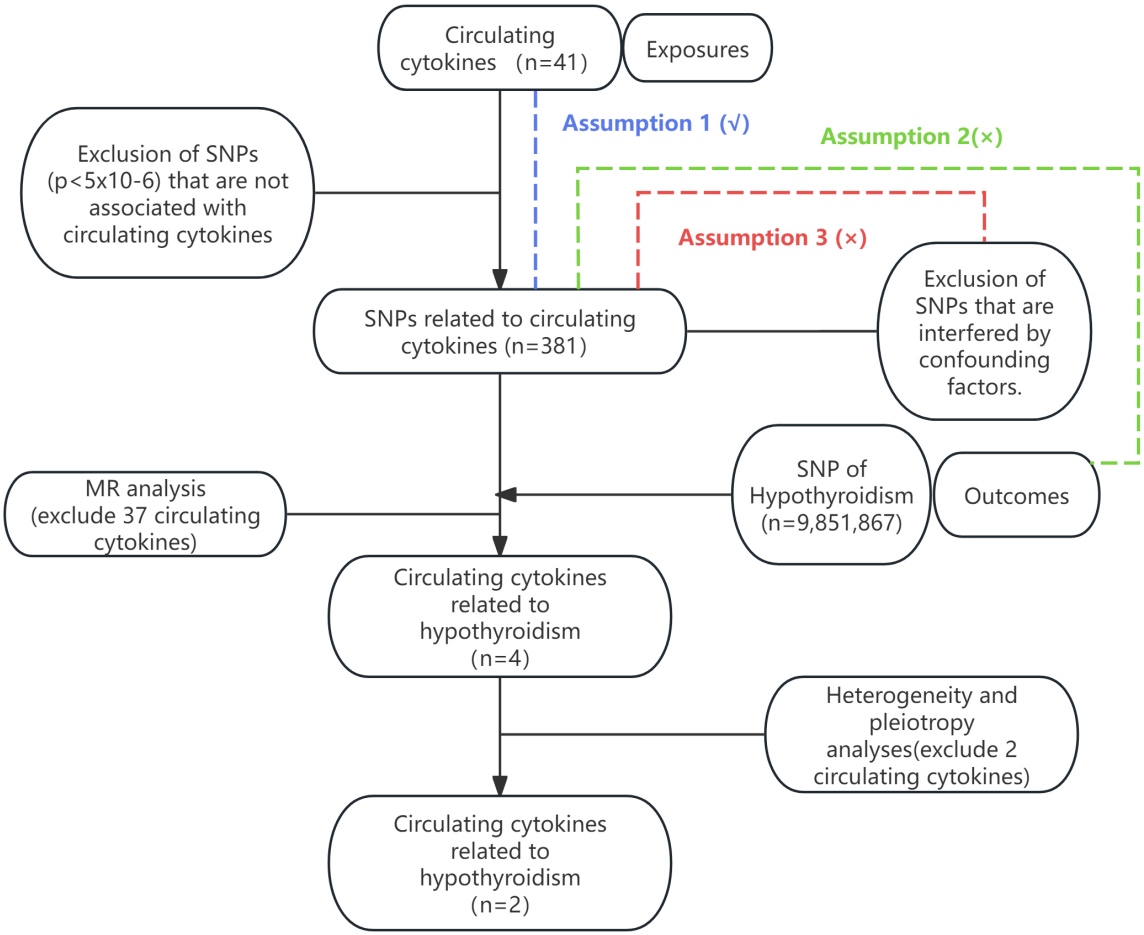
本研究最后还将甲减作为暴露,将循环细胞因子作为结果进行了反向 MR 分析来检查是否有反向因

果关系, 并使用其回归系数及其 95% CI 作为效果衡量标准, 采用 Wald 检验来确定效果的显著性($p < 0.05$) [23]。

3. 结果

3.1. 主要研究方法

基于细胞因子 GWAS 的有效遗传位点较少, 为提高工具数量及统计功效我们使用了相对较低的阈值 ($p < 5 \times 10^{-6}$) 获得了更大的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数据。同时, 我们通过连锁不平衡筛选出独立的 SNP, 在检查并丢弃混杂因素相关的 SNP 后, 纳入 381 个 SNP 作为工具变量 (图 1)。



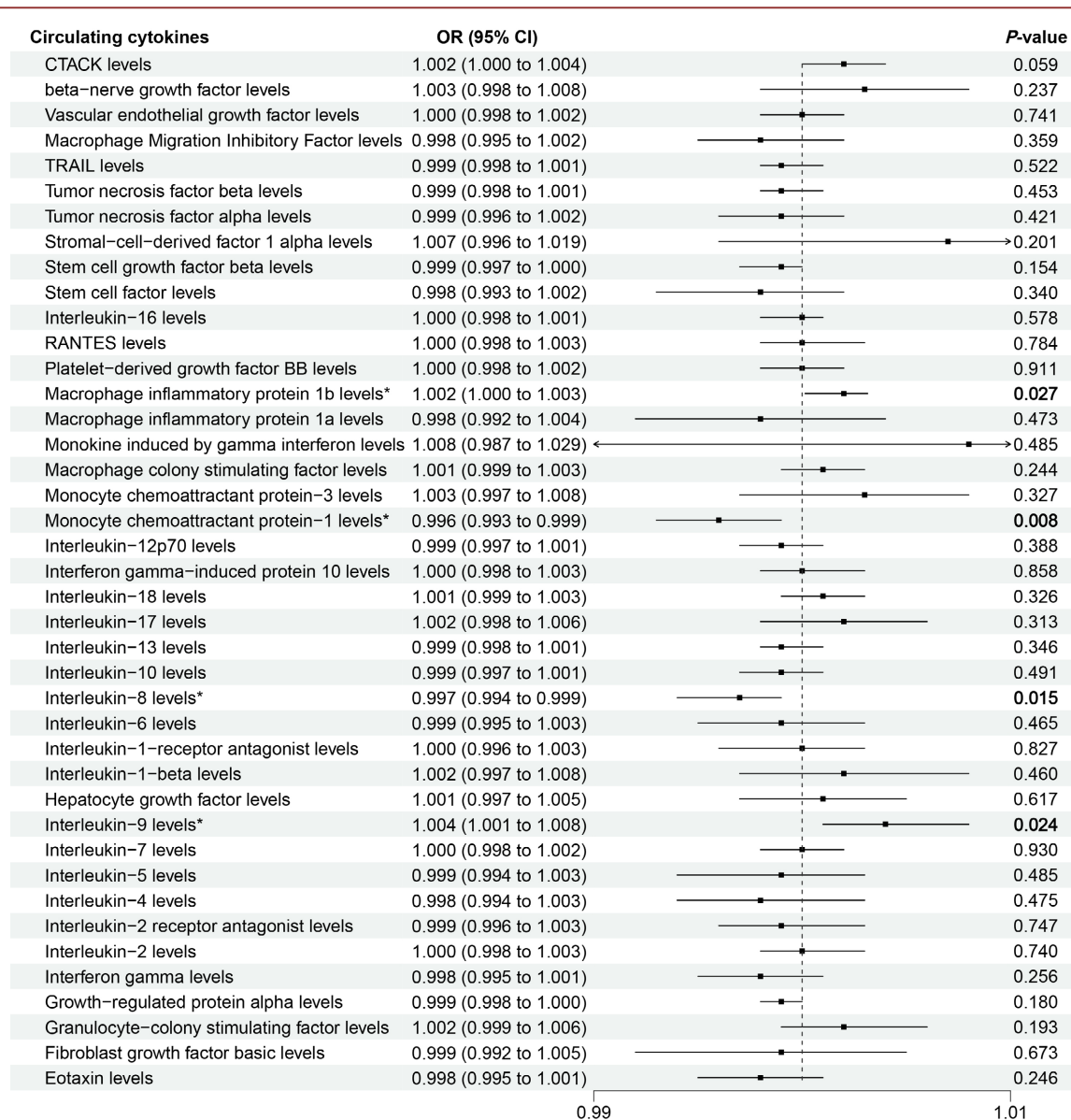
(1): 暴露与相关基因的强因果效应; (2): 基因与结果的直接因果效应; (3): 基因与混杂因素的因果效应。

Figure 1. Overview of the study design

图 1. 研究设计概述

3.2. 主要分析

我们的研究揭示了甲减的发生与 MIP-1b (OR, 1.002; 95% CI, 1.000 至 1.003; $p = 0.027$)、MCP-1 (OR, 0.996; 95% CI, 0.993 至 0.999; $p = 0.008$)、IL-8 (OR, 0.997; 95% CI, 0.994 to 0.999; $p = 0.015$)和 IL-9 (OR, 1.004; 95% CI, 1.001 to 1.008; $p = 0.024$)这四种循环细胞因子之间的因果关系(图 2)。



甲减发生的遗传易感性与 MIP-1b、MCP-1 和 IL-9 呈正相关, 与 IL-8 呈负相关。缩写: 甲状腺功能减退症(简称甲减), 白细胞介素-8(Interleukin-8 levels, IL-8), 白细胞介素-9(Interleukin-9 levels, IL-9), 单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1 levels, MCP-1), 巨噬细胞炎症蛋白-1b (Macrophage inflammatory protein 1b levels, MIP-1b)。

Figure 2. Summary of MR analysis results
图 2. MR 分析结果汇总

3.3. 敏感性和反向孟德尔随机分析

表 1 显示了 MR-Egger、Weight median 和 Weight model 方法的敏感性分析结果。其中 MIP-1 b 和 MCP-1 在 Weight median 方法和 MR-Egger 中均显示 $p > 0.05$, 这意味着这两个因子不存在水平多效性。

表 2 的 Q 检验、MR-PRESSO 和 MR-Egger intercept 方法以及 Leave-one-out 的结果显示这 4 个循环细胞因子均不存在潜在的异质性和水平多效性。

反向 MR 分析的结果显示(表 2), MCP-1、IL8 和 IL-9 不受反向因果关系的影响。但 MIP-1b 在反向 MR 分析中 $p < 0.05$, 该因子可能存在潜在的反向因果关系。

Table 1. Associations between circulating cytokines and the risk of hypothyroidism in MR analysis
表 1. MR 分析中循环细胞因子与甲减风险之间的关联

	Method	Beta	SE	Pvalue	OR	95%CI
MIP-1beta	MR Egger	0.002	0.001	0.118	1.002	1.000~1.004
	Weighted median	0.002	0.001	0.061	1.002	1.000~1.003
	Inverse variance weighted	0.002	0.001	0.027	1.002	1.000~1.003
	Simple mode	0.001	0.002	0.441	1.001	0.998~1.004
	Weighted mode	0.002	0.001	0.083	1.002	1.000~1.003
MCP-1	MR Egger	-0.004	0.004	0.287	0.996	0.988~1.003
	Weighted median	-0.003	0.002	0.137	0.997	0.994~1.001
	Inverse variance weighted	-0.004	0.002	0.008	0.996	0.993~0.999
	Simple mode	-0.002	0.003	0.526	0.998	0.992~1.004
	Weighted mode	-0.002	0.002	0.256	0.998	0.994~1.001
IL-8	MR Egger	-0.004	0.002	0.220	0.996	0.991~1.000
	Weighted median	-0.004	0.002	0.021	0.996	0.993~0.999
	Inverse variance weighted	-0.003	0.001	0.015	0.997	0.994~0.999
	Simple mode	-0.004	0.002	0.197	0.996	0.991~1.001
	Weighted mode	-0.004	0.002	0.154	0.996	0.992~1.000
IL-9	MR Egger	0.006	0.005	0.376	1.006	0.995~1.017
	Weighted median	0.004	0.002	0.044	1.004	1.000~1.009
	Inverse variance weighted	0.004	0.002	0.024	1.004	1.001~1.008
	Simple mode	0.004	0.003	0.237	1.004	0.998~1.010
	Weighted mode	0.004	0.003	0.230	1.004	0.998~1.010

缩写：略语词同图 2。

Table 2. Results of heterogeneity analyses from the Q test and MR-Egger intercept
表 2. Q 检验和 MR-Egger 截距的异质性分析结果

	Heterogeneity		MR-Egger intercept		MRPRESSO analysis		reverse MR analysis	
	Q	Q_pval	intercept	pval	RSSobs	Pvalue	OR	p-value
MIP-1b	15.883	0.390	0.000	0.754	17.815	0.597	4.439	<0.001
MCP-1	15.698	0.153	0.000	0.932	12.368	0.376	1.362	0.446
IL-8	0.803	0.849	0.000	0.732	1.364	0.879	1.524	0.469
IL-9	6.552	0.162	0.000	0.821	14.288	0.158	2.371	0.169

缩写：略语词同图 2。

4. 讨论

我们的 MR 分析支持 IL-8 和 IL-9 与甲减之间的因果关系。鉴于自身免疫在甲减发病机制中的重要作用以及白细胞介素与其他甲状腺自身免疫相关疾病之间的联系，这些结果可能有助于识别有甲减风险的患者。IL-8 和 IL-9 可能作为甲减早期筛查的潜在标志物。

我们的研究得出结论：血液中 IL-8 的升高可能是甲减的保护因素。先前研究的结果表明 IL-8 主要由巨噬细胞分泌[24]，IL-8 在生成后会促进 M2 巨噬细胞极化并阻碍 CD8+ T 细胞浸润，从而产生免疫抑制。这种现象已在结直肠癌和其他恶性肿瘤的免疫逃避机制中被观察到[25]。考虑到自身免疫是甲减的重要病因，我们猜测血液中 IL-8 的升高可能同样可以诱导甲状腺组织的免疫抑制，从而减轻免疫介导的相关损伤[26]。尽管血液中高 IL-8 的潜在保护作用尚未得到临床试验的验证，但我们的研究提供了基因水平上潜在的因果关系的证据。这一发现为甲减的早期风险评估提供了一种新的可能的生物标志物。然而，IL-8 对其他病因的甲减的保护或预测价值仍不清楚。此外，考虑 IL-8 与肿瘤迁移的关联，IL-8 水平升高

的个体是否需要筛查和预防甲状腺癌或其他恶性肿瘤仍然是未知的。

此外，我们的研究结果表明，血液中 IL-9 的升高可能是甲减发生的危险因素。先前的研究尚未发现甲减与 IL-9 之间存在直接关联。然而，IL-9 在自身免疫性甲状腺炎中可以刺激 CD4⁺ T 细胞亚群 Th9 细胞，并已被证明可以浸润甲状腺，特别是在受损的甲状腺滤泡细胞附近[27] [28]。因此，我们结合既往在自身免疫性甲状腺炎(AIT)中的观察假设，IL-9 可能放大甲状腺内效应 T 细胞与 B 细胞反应，促进甲状腺滤泡周围的免疫浸润与组织损伤，从而提高甲减风险。研究 IL-9 及其相关机制可能不仅可以提供对抗自身免疫性甲状腺炎的途径，还可以防止其进展为甲减。

目前，我们的研究结果可靠地支持了 IL-8 和 IL-9 与甲减的潜在因果关系。但未来的研究仍需要解决一些局限性。首先，我们主要使用来自单一数据源的甲减 GWAS 数据，并且没有对甲减患者进行分层，这可能会限制其对其他种族或人群的适用性。此外，考虑到循环细胞因子和免疫反应之间的复杂联系，我们的分析重点是 IL-8 和 IL-9 与甲减之间潜在的自身免疫联系。但是由于缺乏广泛的研究，我们无法详细检查其他因素通过这些白细胞介素对甲减影响的可能性。最后，选择作为工具变量的遗传变异可能不是最佳选择，因为它们可能涉及基因 - 基因相互作用或基因 - 环境相互作用。未来的研究应该在更多样化的人群中使用准确的工具变量，以提高 MR 分析的功效和准确性。

同时，在甲状腺疾病的发生中也不能忽视其他内分泌疾病的发生和进展。已证实甲状腺激素在糖尿病的进展中发挥着至关重要的作用，因此对甲状腺疾病的早期预测或干预也可能有助于预防其他内分泌疾病[29]。而且遗传学是甲减发病的重要原因之一，MR 的本质是结果与暴露核苷酸序列之间的强因果关系，因此家族史和祖先遗传也可能是一个不可忽视的因素。但由于数据库的不完善和社会现状，这部分实验还需要进一步努力来完善。

总之，我们的 MR 分析为 IL-8、IL-9 与甲减之间的因果关系提供了有价值的见解，为开发新的甲减预测生物标志物提供了证据，并可能为后续研究探索免疫系统与甲状腺功能之间复杂的关联提供有价值的信息。

5. 结论

本研究基于两样本双向 MR 支持特定循环细胞因子与甲减风险之间存在因果关联：IL-8 可能为保护性关联，IL-9 可能为风险性关联。MCP-1 与 MIP-1b 的证据尚不一致，目前仅作探索性呈现。上述发现为甲减高危人群的早期识别与免疫机制研究提供了方向性线索，但其临床转化仍需前瞻性与机制学研究进一步验证。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢和作者贡献

由 5 位作者共同酝酿和设计研究，周保才、杨镇蕊进行数据的采集、分析、解释以及文章撰写工作，姜立新、鉴谧、姜芳洁负责对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费和指导工作。

基金项目

国家自然科学基金项目(ky0790)。

参考文献

- [1] Bianco, A.C. (2024) Emerging Therapies in Hypothyroidism. *Annual Review of Medicine*, 75, 307-319.

- <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060622-101007>
- [2] Calissendorff, J. and Falhammar, H. (2020) To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina*, **56**, Article 40. <https://doi.org/10.3390/medicina56010040>
 - [3] Jonklaas, J., Bianco, A.C., Bauer, A.J., Burman, K.D., Cappola, A.R., Celi, F.S., *et al.* (2014) Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, **24**, 1670-1751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
 - [4] Maraka, S., Ospina, N.M.S., O'Keeffe, D.T., Espinosa De Ycaza, A.E., Gionfriddo, M.R., Erwin, P.J., *et al.* (2016) Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, **26**, 580-590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
 - [5] Chen, J., Zhu, J., Huang, X., Zhao, S., Xiang, H., Zhou, P., *et al.* (2022) Subclinical Hypothyroidism with Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies in Pregnancy: Intellectual Development of Offspring. *Thyroid*, **32**, 449-458. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0374>
 - [6] Xie, L., Huang, Y., Ma, X., Ma, X., Wang, J., Gao, T., *et al.* (2025) Effects of Subclinical Hypothyroidism during Pregnancy on mtDNA Methylation in the Brain of Rat Offspring. *BMC Neuroscience*, **26**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12868-025-00930-2>
 - [7] Duan, J., Xu, P., Luan, X., Ji, Y., He, X., Song, N., *et al.* (2022) Hormone- And Antibody-Mediated Activation of the Thyrotropin Receptor. *Nature*, **609**, 854-859. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05173-3>
 - [8] McLachlan, S.M. and Rapoport, B. (2013) Thyrotropin-Blocking Autoantibodies and Thyroid-Stimulating Autoantibodies: Potential Mechanisms Involved in the Pendulum Swinging from Hypothyroidism to Hyperthyroidism or Vice Versa. *Thyroid*, **23**, 14-24. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0374>
 - [9] Beumer, W., Effraimidis, G., Drexhage, R.C., Wiersinga, W.M. and Drexhage, H.A. (2013) Changes in Serum Adhesion Molecules, Chemokines, Cytokines, and Tissue Remodeling Factors in Euthyroid Women without Thyroid Antibodies Who Are at Risk for Autoimmune Thyroid Disease: A Hypothesis on the Early Phases of the Endocrine Autoimmune Reaction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2460-2468. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4122>
 - [10] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Frascerra, S., Di Domenicantonio, A., Nicolini, A., Ferrari, P., *et al.* (2011) Increase of Circulating CXCL9 and CXCL11 Associated with Euthyroid or Subclinically Hypothyroid Autoimmune Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1859-1863. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2905>
 - [11] Han, C., Xia, X., Liu, A., *et al.* (2016) Circulating Betatrophin Is Increased in Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism. *BioMed Research International*, **2016**, Article ID: 5090852. <https://doi.org/10.1155/2016/5090852>
 - [12] Merakchi, K., Djerbib, S., Soleimani, M., Dumont, J., Miot, F. and De Deken, X. (2022) Murine Thyroid IL-4 Expression Worsens Hypothyroidism on Iodine Restriction and Mitigates Graves Disease Development. *Endocrinology*, **163**, bqac107. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac107>
 - [13] Zhang, Y., Zhang, H., Shi, W. and Wang, W. (2020) Mief1 Augments Thyroid Cell Dysfunction and Apoptosis through Inhibiting AMPK-PTEN Signaling Pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **40**, 15-23. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1716799>
 - [14] Clausen, C.L., Rasmussen, Å.K., Johannsen, T.H., Hilsted, L.M., Skakkebæk, N.E., Szecsi, P.B., *et al.* (2021) Thyroid Function in COVID-19 and the Association with Cytokine Levels and Mortality. *Endocrine Connections*, **10**, 1234-1242. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0301>
 - [15] Birney, E. (2022) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302>
 - [16] Ahola-Olli, A.V., Würtz, P., Havulinna, A.S., Aalto, K., Pitkänen, N., Lehtimäki, T., *et al.* (2017) Genome-Wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors. *The American Journal of Human Genetics*, **100**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.007>
 - [17] Burgess, S., Butterworth, A. and Thompson, S.G. (2013) Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genetic Epidemiology*, **37**, 658-665. <https://doi.org/10.1002/gepi.21758>
 - [18] Li, P., Wang, H., Guo, L., Gou, X., Chen, G., Lin, D., *et al.* (2022) Association between Gut Microbiota and Preeclampsia-Eclampsia: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 443. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x>
 - [19] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
 - [20] Hartwig, F.P., Davey Smith, G. and Bowden, J. (2017) Robust Inference in Summary Data Mendelian Randomization via the Zero Modal Pleiotropy Assumption. *International Journal of Epidemiology*, **46**, 1985-1998. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx102>

-
- [21] Wu, F., Huang, Y., Hu, J. and Shao, Z. (2020) Mendelian Randomization Study of Telomere Length and Bone Mineral Density. *Aging*, **13**, 2015-2030. <https://doi.org/10.18632/aging.202197>
- [22] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [23] Chen, J., Zhou, Y., Sun, Y., Yuan, S., Kalla, R., Sun, J., *et al.* (2023) Bidirectional Mendelian Randomisation Analysis Provides Evidence for the Causal Involvement of Dysregulation of CXCL9, CCL11 and CASP8 in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **17**, 777-785. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac191>
- [24] Tarique, A.A., Logan, J., Thomas, E., Holt, P.G., Sly, P.D. and Fantino, E. (2015) Phenotypic, Functional, and Plasticity Features of Classical and Alternatively Activated Human Macrophages. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **53**, 676-688. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0012oc>
- [25] Shao, Y., Lan, Y., Chai, X., Gao, S., Zheng, J., Huang, R., *et al.* (2023) CXCL8 Induces M2 Macrophage Polarization and Inhibits CD8+ T Cell Infiltration to Generate an Immunosuppressive Microenvironment in Colorectal Cancer. *The FASEB Journal*, **37**, e23173. <https://doi.org/10.1096/fj.202201982rrr>
- [26] Kurimoto, C., Inaba, H., Ariyasu, H., Iwakura, H., Ueda, Y., Uraki, S., *et al.* (2020) Predictive and Sensitive Biomarkers for Thyroid Dysfunctions during Treatment with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Cancer Science*, **111**, 1468-1477. <https://doi.org/10.1111/cas.14363>
- [27] Li, Y., Liu, H., He, C., Lin, Y., Ma, L. and Xue, H. (2023) Il-9-Producing Th9 Cells Participate in the Occurrence and Development of Iodine-Induced Autoimmune Thyroiditis. *Biological Trace Element Research*, **201**, 5298-5308. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03598-z>
- [28] Zivancevic-Simonovic, S., Mihaljevic, O., Majstorovic, I., Popovic, S., Markovic, S., Milosevic-Djordjevic, O., *et al.* (2015) Cytokine Production in Patients with Papillary Thyroid Cancer and Associated Autoimmune Hashimoto Thyroiditis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **64**, 1011-1019. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1705-5>
- [29] Gauthier, B.R., Sola-García, A., Cáliz-Molina, M.Á., Lorenzo, P.I., Cobo-Vuilleumier, N., Capilla-González, V., *et al.* (2020) Thyroid Hormones in Diabetes, Cancer, and Aging. *Aging Cell*, **19**, e13260. <https://doi.org/10.1111/acer.13260>