

基于孟德尔随机化分析全身炎症因子与肝癌发生风险的因果关系



李欣雨^{1,2}, 聂多锐¹, 肖婷芬^{1,2}, 曹俊^{1,2}, 王志琪^{1,2}, 徐菲^{1,2}, 陈畅¹

1. 湖南中医药大学药学院 (长沙 410208)
2. 湖南中医药大学中药学国家一流专业建设点 (长沙 410208)

【摘要】目的 探究全身炎症因子与肝癌发生风险之间的因果关系。**方法** 本研究基于公开的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库, 以 41 个全身炎症因子为暴露因素, 数据来源于一项样本量为 8 293 人的芬兰研究; 以肝癌为结局变量, 数据来源于芬兰数据库 (FINNGen)。分别采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数 (weighted median estimator, WME)、加权模式法 (weighted mode, WM) 进行两样本孟德尔随机化分析, 采用 MR-Egger 回归进行多效性分析, 利用 Cochran's Q 检验进行异质性分析, 采用“留一法”进行敏感性分析。**结果** 两样本孟德尔随机化分析的 IVW 法结果显示, 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 水平 (OR=0.77, 95%CI: 0.61~0.97, $P=0.025$)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-stimulating factor, MCSF) 水平 (OR=0.69, 95%CI: 0.50~0.95, $P=0.024$) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 水平 (OR=0.77, 95%CI: 0.61~0.97, $P=0.026$) 与肝癌发生风险呈负相关关系。**结论** TRAIL、IL-18、MCSF 与肝癌存在潜在的负向因果关联, 可能为肝癌的保护因素。

【关键词】 炎症因子; 肝癌; 孟德尔随机化分析; GWAS

Causal association between systemic inflammatory factors and the risk of hepatocellular carcinoma based on Mendelian randomization

LI Xinyu^{1,2}, NIE Duorui¹, XIAO Tingfen^{1,2}, CAO Jun¹, WANG Zhiqi^{1,2}, XU Fei^{1,2}, CHEN Chang¹

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. National First-Class Major Construction Point of Chinese Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: CHEN Chang, Email: 004022@hnuocm.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the causal relationship between systemic inflammatory factors and the risk of hepatocellular carcinoma. **Methods** This study was based on the published genome-wide association study (GWAS) database. The exposure factor was 41 systemic inflammatory regulators. The data were derived from a Finland study with a sample size of 8 293 people. The outcome variable was hepatocellular carcinoma, which was derived from the Finnish database (FINNGen). Two-sample Mendelian randomization analysis was

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202405145

基金项目: 湖南省教育厅优秀青年项目 (23B0392); 湖南省中医药科研课题一般项目 (B2023010); 湖南中医药大学 2023 年度大学本科科研创新基金项目 (2023BKS116); 湖南中医药大学校级科研项目 (Z2023YJ08)

通信作者: 陈畅, Email: 004022@hnuocm.edu.cn

performed using inverse variance weighted (IVW), MR-Egger, weighted median estimator (WME), and weighted mode (WM) MR-Egger was carried out for pleiotropy analysis, Cochran's Q test was used for heterogeneity analysis, and leave-one-out method was used for sensitivity analysis. **Results** IVW results of two-sample Mendelian randomization analysis showed that TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) level (OR=0.77, 95%CI=0.61-0.97, $P=0.025$), macrophage-stimulating factor (MCSF) level (OR=0.69, 95%CI=0.50-0.95, $P=0.024$) and interleukin-18 (IL-18) level (OR=0.77, 95%CI=0.61-0.97, $P=0.026$) were negatively correlated with the risk of hepatocellular carcinoma. **Conclusion** TRAIL, IL-18 and MCSF had potential negative causal association with hepatocellular carcinoma, which might be protective factors for hepatocellular carcinoma.

【Keywords】 Inflammatory factors; Hepatocellular carcinoma; Mendelian randomization analysis; GWAS

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌) 是一种常见的消化道恶性肿瘤, 具有发病隐匿、进展迅速、治疗效果不佳、预后极差的特点, 死亡率居全球第三^[1]。HCC 的高致死率对人类健康构成严重威胁, 因此寻找针对 HCC 的有效治疗方法已成为当前医学领域面临的重大挑战。

炎症因子是一种由免疫细胞和组织细胞分泌的蛋白质分子, 可通过细胞之间的信息交流来调节机体的免疫和炎症反应。根据炎症因子不同的免疫调节作用, 可将其分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子^[2]。Virchow 于 1863 年首次阐述了炎症在癌症发展中的潜在作用: 炎症细胞会浸润肿瘤细胞, 并且慢性炎症与肿瘤间存在密切的相关性^[3]。在肿瘤形成的早期, 炎症细胞与促炎细胞因子作为启动因子显著影响肿瘤的发生与生长^[4], 因此炎症因子在 HCC 的发生、侵袭和转移过程中发挥着重要作用。研究表明, HCC 患者白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、转化生长因子- β (transforming growth factors- β , TGF- β)^[5]、白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22)^[6] 的表达水平升高, 而白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12)^[7]、白细胞介素-36 (interleukin-36, IL-36)^[8] 表达水平降低。然而, 由于既往相关研究的样本量较小, 统计效力受限, 不同炎症因子与 HCC 之间的因果关系有待验证。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 以遗传变异为工具变量来估计和量化表型与结局间的因果关系, 具有样本量大、能够免受混

杂及其他因素的影响等优点^[9]。本研究采用两样本 MR 分析法对全身炎症因子与 HCC 的因果关系进行验证, 为预防及治疗 HCC 提供有力的循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

以 41 个全身炎症因子为暴露因素, 与 41 个炎症因子相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为 MR 分析的工具变量 (instrumental variables, IVs), 以 HCC 为结局变量, 运用两样本 MR 分析的方法进行因果分析。MR 分析中选择的 IVs 必须满足以下 3 个假设: ① IVs 与暴露因素显著相关; ② IVs 只能通过暴露因素影响结局, 对结局无直接影响; ③ IVs 在暴露因素与结局的关联性中无混杂因素^[10], 见图 1。

1.2 数据来源

本研究数据均来源于公开可用的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据库。HCC 的遗传数据来自于 FINNGen 数据库^[11]。41 个全身炎症因子的 SNPs 来自于 Ahola-Olli AV 等的 GWAS^[12], 该研究纳入三项独立人群队列的 8 293 名芬兰人, 包括芬兰年轻人的心血管风险研究、FINRISK1997 研究和 FINRISK2002 研究。

1.3 IVs 的选择

为满足 MR 分析的第一大假设, IVs 需满足以下条件: ① 在全基因组水平上有意义 ($P < 5 \times 10^{-8}$); ② 连锁不平衡参数 (R^2) < 0.001 , 碱基物理距离 (distance) $< 10\ 000\ \text{kb}$ ^[13]; ③ 代表

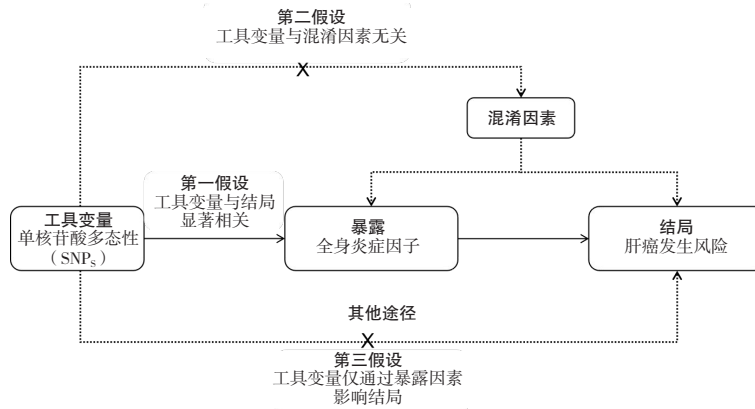


图1 两样本MR分析研究示意图

Figure 1. Schematic diagram of a two-sample MR analysis

MR 的强度 F 值 $> 10^{[14]}$, $F=R^2(N-2)/(1-R^2)$;
 ④排除与混杂因素（乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病等）有关的 SNPs。

1.4 MR分析

采用逆方差加权法（inverse variance weighted, IVW）、MR-Egger、加权中位数（weighted median estimator, WME）、加权模式法（weighted mode, WM）进行两样本 MR 分析。以 IVW 法的结果为准（ $P < 0.05$ 为具有统计学意义），采用 MR-Egger 回归进行多效性分析（ $P < 0.05$ 说明存在水平多效性），通过多效性残差和离群值（MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO）检验剔除影

响多效性的离群 SNPs，采用 Cochran's Q 检验进行异质性分析（ $P < 0.05$ 说明存在异质性），采用“留一法”进行敏感性分析。

2 结果

2.1 IVs的选择

在 41 个全身炎症因子中，只有 27 个具有至少一个全基因组显著 SNPs（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ），而 41 个在使用较高临界值时均至少具有一个 SNPs（ $P < 5 \times 10^{-6}$ ）^[15]。这些所有 SNPs 均包含在分析中，见表 1， F 统计量均大于 10，表明结果受到弱 IVs 影响的概率较小。

表1 41种炎症因子

Table 1. 41 inflammatory factors

名称	简称	独立SNPs	OR (95%CI)
β神经生长因子	β-NGF	9	0.86 (0.57, 1.30) *
成纤维细胞生长因子	FGFBasic	8	1.02 (0.49, 2.14)
肝细胞生长因子	HGF	9	1.72 (0.98, 3.03) *
血小板衍生生长因子BB	PDGF-BB	14	0.82 (0.60, 1.13) *
干细胞因子	SCF	11	1.52 (0.81, 2.84) *
干细胞生长因子β	SCGF-β	15	1.03 (0.80, 1.31) *
血管内皮生长因子	VEGF	12	1.08 (0.80, 1.46) *
趋化因子配体27	CTACK	12	1.28 (0.85, 1.92) *
趋化因子CXC配体9	MIG	17	0.91 (0.63, 1.31) *
趋化因子配体5	RANTES	11	0.90 (0.61, 1.33) *
γ干扰素诱导蛋白10kDA	IP-10	11	0.83 (0.62, 1.10)
单核细胞趋化蛋白1	MCP-1	15	0.93 (0.61, 1.40) *
单核细胞趋化蛋白3	MCP-3	4	0.84 (0.52, 1.35)
人嗜酸细胞活化趋化因子	Eotaxin	17	0.79 (0.56, 1.10) *
巨噬细胞炎症蛋白1α	MIP-1α	9	0.95 (0.61, 1.48)

续表1

名称	简称	独立SNPs	OR (95%CI)
巨噬细胞炎症蛋白1β	MIP-1β	21	1.13 (0.94, 1.36) *
生长调节致癌基因α	GRO-α	10	0.81 (0.65, 1.01) *
基质细胞衍生因子1α	SDF-1α	10	0.51 (0.23, 1.10)
白细胞介素-1β	IL-1β	5	1.25 (0.70, 2.22)
白细胞介素-1受体拮抗剂	IL-1RA	9	1.19 (0.75, 1.90)
白细胞介素-2	IL-2	12	0.96 (0.69, 1.34)
白细胞介素-2受体拮抗剂	IL-2RA	9	1.02 (0.75, 1.41) *
白细胞介素-4	IL-4	12	0.67 (0.37, 1.20)
白细胞介素-5	IL-5	6	0.88 (0.56, 1.39) *
白细胞介素-6	IL-6	8	0.93 (0.45, 1.93)
白细胞介素-7	IL-7	13	1.07 (0.82, 1.40) *
白细胞介素-8	IL-8	4	0.84 (0.45, 1.57)
白细胞介素-9	IL-9	8	1.25 (0.78, 2.01)
白细胞介素-10	IL-10	12	1.06 (0.73, 1.54) *
白细胞介素-12	IL-12	14	1.15 (0.80, 1.65) *
白细胞介素-13	IL-13	12	0.99 (0.77, 1.26) *
白细胞介素-16	IL-16	11	0.94 (0.72, 1.23) *
白细胞介素-17	IL-17	12	0.94 (0.60, 1.46) *
白细胞介素-18	IL-18	19	0.77 (0.61, 0.97) *
肿瘤坏死因子-α	TNF-α	5	1.34 (0.77, 2.34)
肿瘤坏死因子-β	TNF-β	5	0.96 (0.69, 1.32) *
肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体	TRAIL	19	0.77 (0.61, 0.97) *
干扰素γ	IFNγ	13	0.69 (0.37, 1.29) *
粒细胞集落刺激因子	GCSF	11	0.80 (0.45, 1.41)
巨噬细胞集落刺激因子	MCSF	9	0.69 (0.50, 0.95) *
巨噬细胞迁移抑制因子	MIF	9	1.28 (0.83, 1.97) *

注：*具有至少一个全基因组显著SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$) 的炎症因子。

2.2 MR分析结果

当使用具有较高显著性临界值的 SNPs 时 ($P < 5 \times 10^{-6}$)，IVW 法分析结果显示，肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 水平 (OR=0.77, 95%CI: 0.61~0.97, $P=0.025$)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-stimulating factor, MCSF) 水平 (OR=0.69, 95%CI: 0.50~0.95, $P=0.024$) 和白细胞介素-18 (interleukin-1beta, IL-18) 水平 (OR=0.77, 95%CI: 0.61~0.97, $P=0.026$) 与 HCC 发生风险呈负相关关系，见图 2。MR-Egger 和 MR-PRESSO 未检测到 TRAIL、MCSF

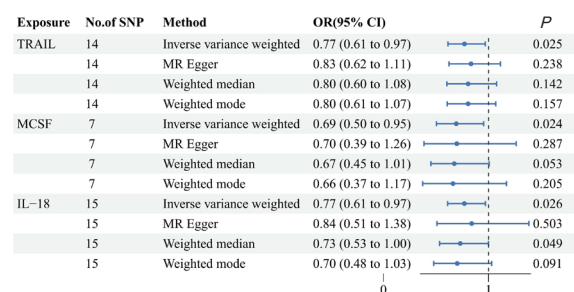


图2 与HCC发生风险具有因果联系的炎症因子效应值森林图

Figure 2. Forest plot of inflammatory factor effector values with causal association to the risk of HCC

和 IL-18 的潜在水平多效性 ($P > 0.05$), MR-Egger 回归结果见图 3。采用 Cochran's Q 检验未检测到 TRAIL ($P=0.699$)、MCSF ($P=0.974$) 和 IL-18 ($P=0.978$) 的异质性, 见表 2。在使用 WME 法的 MR 分析中, IL-18 水平 (OR=0.73,

95%CI: 0.53~1.00, $P=0.049$) 与 HCC 发生风险呈负相关, 而 TRAIL 水平和 MCSF 水平与 HCC 发生风险无显著相关性。但经“留一法”分析, 结果显示有个别 SNPs 对 MR 分析具有显著影响, 见图 4。

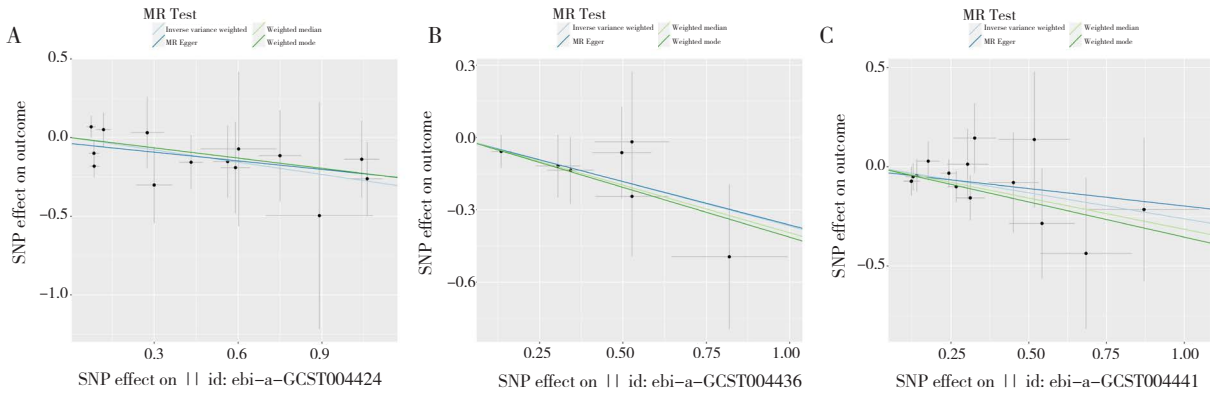


图3 炎症因子与HCC发生风险的MR散点图

Figure 3. MR scatter plot of inflammatory factors and risk of HCC

注: A. TRAIL与HCC发生风险; B. MCSF与HCC发生风险; C. IL-18与HCC发生风险。

表2 敏感性分析结果

Table 2. Results of sensitivity analysis

炎症因子	MR-Egger		Cochran's Q 检验	
	截距	P 值	Q 值	P 值
TRAIL	-0.037 8	0.407	9.940	0.699
MCSF	-0.002 6	0.979	1.247	0.974
IL-18	-0.022 0	0.708	5.473	0.978

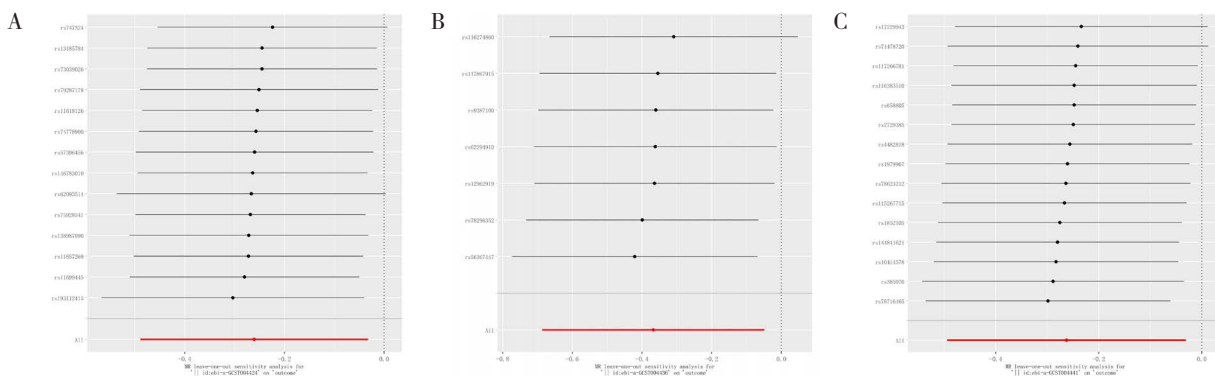


图4 炎症因子与HCC发生风险的“留一法”敏感性分析结果

Figure 4. Results of leave-one-out analysis of inflammatory factors and risk of HCC

注: A. TRAIL与HCC发生风险; B. MCSF与HCC发生风险; C. IL-18与HCC发生风险。

3 讨论

本研究通过 MR 分析系统评估了全身 41 种炎症因子与 HCC 发生风险间的因果关系, 结果提示 TRAIL、IL-18、MCSF 的表达水平与 HCC 发生风

险呈负相关关系。

TRAIL 是肿瘤坏死因子超家族中的一员, 是一种由 281 个氨基酸构成的 II 型跨膜蛋白。胸腺、脾脏、小肠、结肠等多种人类组织以及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、B 细胞、单核

细胞、树突状细胞等免疫细胞中均有 TRAIL 的表达, TRAIL 在免疫调节、炎症反应和细胞凋亡等活动中也起到关键作用^[16-17]。TRAIL 通过诱导细胞凋亡来特异性杀伤多种肿瘤细胞,但对非肿瘤细胞无明显细胞毒性^[18]。Piras-Straub 等检测到在 66% 肝癌的肿瘤中, TRAIL 表达水平显著低于周围非癌性肝组织^[19], 这提示 TRAIL 表达水平的降低可能是 HCC 发生的标志。推测高水平 TRAIL 降低 HCC 发生风险的机制可能是其与肝癌细胞中 DR4、DR5 促凋亡受体结合触发细胞凋亡,也可能是诱导肝癌细胞中 RIP 与 *c-FLIP* 基因沉默,从而诱导 HCC 细胞凋亡^[20-21]。因此, TRAIL 可作为 HCC 治疗的重要靶点。Helmy 等的研究表明,上调 TRAIL 的表达可以改善 HCC 大鼠的肝功能,减缓 HCC 进展^[22];冯全林等运用重组人 TRAIL 蛋白有效地诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡^[23]。以上研究均提示 TRAIL 是 HCC 的保护因素。

IL-18 是细胞因子 IL-1 家族的成员之一,最早被描述为“干扰素- γ 诱导因子”,与 IL-1 β 密切相关,作为无活性前体合成,由 Caspase-1 进行切割,可经蛋白酶-3 胞外加工,且具有诱饵受体。IL-18 是 NK 细胞与极化 Th1 细胞、巨噬细胞相互作用的重要介质,能够增强 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞毒活性^[24]。转染了 *IL-18* 基因的 Lewis 肺癌细胞株 LLC^[25]、C6 胶质瘤细胞^[26] 和小鼠卵巢癌细胞 OVHM^[27] 的体内致瘤性均显著降低。临床数据显示,原发性 HCC 患者血清中的 IL-18 表达量明显低于正常人^[28],该研究为本研究结果提供了有力支持。研究表明,IL-18 在 HCC 肿瘤生长中总体发挥抑制作用,调节淋巴细胞的积累及其功能^[29]。对 H22 荷瘤小鼠应用不同剂量的 rmIL-18,结果表明,对肿瘤生长速度的抑制作用和小鼠的存活率与剂量呈正相关关系;另外,使用相同剂量的 rmIL-18,肿瘤内应用的抗肿瘤效果较腹腔内应用更为显著^[30]。据此推测 IL-18 对 HCC 的保护机制主要是通过促进肿瘤浸润性 T 细胞的分化、活性和存活来抑制肿瘤生长。

MCSF 又称 CSF-1,是一种主要存在于骨髓腔内、具有谱系特异性的细胞因子,是由键间二硫键连接而成的二聚体糖蛋白。MCSF 能够刺激单核巨噬细胞生长形成集落,诱导巨噬细胞增殖分化^[31]。对于肿瘤细胞, MCSF 发挥着双重作用。

Kirma 等的研究表明, MCSF 高表达促进乳腺癌转基因小鼠癌前肿瘤变化的发展^[32]; Eubank 等的研究证实, MCSF 的表达会诱导人单核细胞产生血管内生长因子 (VEGF),促进肿瘤形成新生血管,利于肿瘤的进展^[33]。然而, Kawakami 等的研究发现, MCSF 能够在体外抑制人卵巢癌细胞的生长^[34]。国内外 MCSF 对 HCC 的相关临床研究较少,两者间的因果关系还有待进一步研究证实。

本研究利用两样本 MR 分析提供了可靠的结果,但也存在一定的局限性:首先,本研究用于 MR 分析的样本量较少,筛选出的有效 SNPs 数量较少,部分炎症因子无法筛选出符合条件的 SNPs。虽然降低临界值以助 IVs 的筛选,但可能无法完全避免弱 IVs 对结局的影响。其次,研究人群为芬兰人群,欧洲人群与其他人群存在个体差异,提示本研究结果不可直接应用于亚洲人群。最后,本研究探讨的关联较不稳健,尤其是 MCSF 与 HCC 的关联受第一个 SNP 的影响较大。

综上所述,本研究通过 MR 分析对全身炎症因子与 HCC 发生风险进行因果关系的探讨,结果显示,在欧洲人群中, TRAIL、IL-18、MCSF 与 HCC 存在潜在的负向因果关联,可能为 HCC 的保护因素。本研究结果有待进一步实验证实,但可以为 HCC 的防治提供新思路。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 张顺娟,夏运风. 炎症因子在血液透析患者合并抑郁中的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(12): 916-919. [Zhang SJ, Xia YF. Research progress in inflammatory factors in hemodialysis patients complicated with depression[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2023, 22(12): 916-919.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4091.2023.12.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4091.2023.12.007).
- 3 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1264-1273. DOI: [10.1053/j.gastro.2011.12.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061).
- 4 赵泉卿,周虎,冷静. 肝癌细胞外泌体诱导肝癌细胞炎症因子的表达[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(5):

- 410–415. [Zhao XQ, Zhou H, Leng J. Hepatocellular carcinoma cells–derived exosomes induce the expression of inflammatory cytokines in hepatocellular carcinoma cells[J]. Immunological Journal, 2020, 36(5): 410–415.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20200066](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20200066).
- 5 沈国定, 姜润秋, 孙倍成. 炎症相关因子 IL-1 β , TGF- β 及 MCP-1 在肝细胞肝癌的表达 [J]. 江苏医药, 2011, 37(7): 797–799. [Shen GD, Jiang RQ, Sun BC. Expressions of inflammation–associated factors IL-1 β , TGF- β and MCP-1 in human hepatocellular carcinoma[J]. Jiangsu Medical Journal, 2011, 37(7): 797–799.] DOI: [10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.07.018](https://doi.org/10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.07.018).
- 6 黄高铂, 连建奇, 张野. 白细胞介素 22 与肝脏疾病关系的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(9): 1280–1283. [Huang GB, Lian JQ, Zhang Y. Research progress on the relationship between interleukin-22 and liver disease[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2015, 31(9): 1280–1283.] DOI: [10.13423/j.cnki.cjemi.007470](https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjemi.007470).
- 7 何松青, 陈孝平. 肝细胞肝癌病人血清 IL-12、IL-2、sIL-2R 水平的相关性 [J]. 中华普通外科杂志, 2002, 17(4): 18–20. [He SQ, Chen XP. Interleukin-2 in its relation with interleukin-12 and soluble interleukin-2 receptor in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2002, 17(4): 18–20.] DOI: [10.3760/j.issn:1007-631X.2002.04.007](https://doi.org/10.3760/j.issn:1007-631X.2002.04.007).
- 8 Hu M, Tong Y, Fang H, et al. IL36 indicating good prognosis in human hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(21): 6248–6255. DOI: [10.7150/jca.47106](https://doi.org/10.7150/jca.47106).
- 9 刘明, 高亚, 杨珂璐, 等. 孟德尔随机化研究的报告规范 (STROBE-MR) 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 978–987. [Liu M, Gao Y, Yang KL, et al. Interpretation of STROBE-MR: a statement for strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2022, 22(8): 978–987.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7107921163>.
- 10 Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(4): 330–345. DOI: [10.1007/s40471-017-0128-6](https://doi.org/10.1007/s40471-017-0128-6).
- 11 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/s41586-023-05837-8](https://doi.org/10.1038/s41586-023-05837-8).
- 12 Ahola-Olli AV, Würtz P, Havulinna AS, et al. Genome-wide association study identifies 27 loci influencing concentrations of circulating cytokines and growth factors[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(1): 40–50. DOI: [10.1016/j.ajhg.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.007).
- 13 Slatkin M. Linkage disequilibrium–understanding the evolutionary past and mapping the medical future[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(6): 477–485. DOI: [10.1038/nrg2361](https://doi.org/10.1038/nrg2361).
- 14 Burgess S, Thompson SG, CRP CHD genetics collaboration. Avoiding bias from weak instruments in mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755–764. DOI: [10.1093/ije/dyr036](https://doi.org/10.1093/ije/dyr036).
- 15 Chen H, Zhang Y, Li S, et al. The association between genetically predicted systemic inflammatory regulators and polycystic ovary syndrome: a mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 731569. DOI: [10.3389/fendo.2021.731569](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.731569).
- 16 Yuan X, Gajan A, Chu Q, et al. Developing TRAIL/TRAIL death receptor–based cancer therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(4): 733–748. DOI: [10.1007/s10555-018-9728-y](https://doi.org/10.1007/s10555-018-9728-y).
- 17 Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis[J]. Immunity, 1995, 3(6): 673–682. DOI: [10.1016/1074-7613\(95\)90057-8](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90057-8).
- 18 Allen JE, El-Deiry WS. Regulation of the human TRAIL gene[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(12): 1143–1151. DOI: [10.4161/cbt.21354](https://doi.org/10.4161/cbt.21354).
- 19 Piras-Straub K, Khairzada K, Trippler M, et al. TRAIL expression levels in human hepatocellular carcinoma have implications for tumor growth, recurrence and survival[J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): E154–E160. DOI: [10.1002/ijc.29139](https://doi.org/10.1002/ijc.29139).
- 20 Oikonomou E, Pintzas A. The TRAIL of oncogenes to apoptosis[J]. Biofactors, 2013, 39(4): 343–354. DOI: [10.1002/biof.1112](https://doi.org/10.1002/biof.1112).
- 21 代雪飞, 吕雄文. TRAIL 及其受体在肝脏疾病中的作用研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(2): 304–307. [Dai XF, Lyu XW. Research progress on the role of TRAIL and its receptors in liver disease[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2017, 52(2): 304–307.] DOI: [10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.037](https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.037).

- 22 Helmy SA, El-Mesery M, El-Karef A, et al. Thymoquinone upregulates TRAIL/TRAILR2 expression and attenuates hepatocellular carcinoma in vivo model[J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116673. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.116673](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116673).
- 23 冯全林, 曹晓蕾. TRAIL 重组蛋白诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡的研究 [J]. *苏州大学学报 (医学版)*, 2009, 29(6): 1072-1075. [Feng QL, Cao XL. Apoptosis-inducing effect of HrsTRAIL on hepatoma cell line HepG2[J]. *Suzhou University Journal of Medical Science*, 2009, 29(6): 1072-1075.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTMV3UzIwMjQwNzA0EhBzenl4eXhiMjAwOTA2MDE0GghpcGdiYWVjcA%3D%3D>.
- 24 Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future[J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1003-1018. DOI: [10.1016/j.immuni.2013.11.010](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010).
- 25 杨升, 卢辉山, 陈湘琦, 等. 白细胞介素-18 对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤生长及移植瘤细胞凋亡的作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(7): 563-565. [Yang S, Lu HS, Chen XQ, et al. Effect of IL-18 on growth and apoptosis of Lewis lung cancer xenografts in C57BL/6 mice[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2009, 36(7): 563-565.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2009.07.007](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2009.07.007).
- 26 李文玲, 赵文清, 周娜静, 等. 外源性 IL-18 基因对 C6 胶质瘤细胞体内致瘤抑制作用 [J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(1): 95-99. [Li WL, Zhao WQ, Zhou NJ, et al. The exogenous IL-18 gene inhibits C6 glioma cell tumorigenesis in vivo[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2008, 30(1): 95-99.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7666.2008.01.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7666.2008.01.019).
- 27 崔激, 郝淑维, 李新伟, 等. IL-18 基因转染对小鼠卵巢癌 OVHM 体外增殖及体内成瘤的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(6): 577-580. [Cui C, Hao SW, Li XW, et al. Effects of IL-18 gene transfection on the proliferation in vitro and tumorigenesis in vivo of mouse ovarian cancer cell line OVHM[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2008, 24(6): 577-580.] DOI: [10.3321/j.issn:1007-8738.2008.06.011](https://doi.org/10.3321/j.issn:1007-8738.2008.06.011).
- 28 官成浓, 廖湘晖, 罗海清, 等. 良恶性原发性肝癌患者血 IL-18 及 IL-18BP 含量测定及临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(7): 365-367. [Guan CN, Liao XH, Luo HQ, et al. Clinical significance of serum IL-18 and IL-18BP in patients with benign or malignant primary liver tumor[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 36(7): 365-367.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2009.07.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2009.07.002).
- 29 Markowitz GJ, Yang P, Fu J, et al. Inflammation-dependent IL18 signaling restricts hepatocellular carcinoma growth by enhancing the accumulation and activity of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2394-2405. DOI: [10.1158/0008-5472.can-15-1548](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-1548).
- 30 方艳秋, 米旭光, 李首庆, 等. 重组鼠白细胞介素 18 在肝癌小鼠体内的抗肿瘤作用 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2017, 43(3): 550-554. [Fang YQ, Mi XG, Li SQ, et al. Anti-tumor effect of rmIL-18 in mice with hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2017, 43(3): 550-554.] DOI: [10.13481/j.1671-587x.20170317](https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.20170317).
- 31 刘磊玉, 唐圣松. 巨噬细胞集落刺激因子与肿瘤 [J]. *国外医学 (肿瘤学分册)*, 2005, 32(7): 499-503. [Liu LY, Tang SS. Macrophage colony-stimulating factor and tumors[J]. *Journal of International Oncology*, 2005, 32(7): 499-503.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2005.07.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2005.07.006).
- 32 Kirma N, Luthra R, Jones J, et al. Overexpression of the colony-stimulating factor (CSF-1) and/or its receptor c-fms in mammary glands of transgenic mice results in hyperplasia and tumor formation[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12): 4162-4170. DOI: [10.1158/0008-5472.can-03-2971](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-2971).
- 33 Eubank TD, Galloway M, Montague CM, et al. M-CSF induces vascular endothelial growth factor production and angiogenic activity from human monocytes[J]. *J Immunol*, 2003, 171(5): 2637-2643. DOI: [10.4049/jimmunol.171.5.2637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2637).
- 34 Kawakami Y, Nagai N, Ohama K, et al. Macrophage-colony stimulating factor inhibits the growth of human ovarian cancer cells in vitro[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(15): 1991-1997. DOI: [10.1016/s0959-8049\(00\)00282-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00282-3).

收稿日期: 2024 年 05 月 23 日 修回日期: 2024 年 07 月 12 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 李欣雨, 聂多锐, 肖婷芬, 等. 基于孟德尔随机化分析全身炎症因子与肝癌发生风险的因果关系[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(8): 592-599. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405145](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405145).
 Li XY, Nie DR, Xiao TF, et al. Causal association between systemic inflammatory factors and the risk of hepatocellular carcinoma based on Mendelian randomization[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(8): 592-599. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405145](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405145).