



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250294

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250294>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1440-1450.

· 临床研究 ·

核磁共振脂质代谢物与胰腺癌因果关系的双样本孟德尔随机化分析

孙晶¹, 刘娇艳¹, 刘雍容¹, 朱红伟², 杨开焰², 张文秀¹

(中南大学湘雅三医院 1. 护理部 2. 普通外科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的:胰腺癌 (PC) 是一种预后极差的消化系统恶性肿瘤, 其发生机制尚未完全明确。现有研究提示血浆代谢组学改变与 PC 发生可能存在关联, 但传统观察性研究易受混杂因素和反向因果关系干扰, 难以明确代谢物与 PC 的因果联系。本研究基于双样本孟德尔随机化 (MR) 方法, 系统评估 325 种核磁共振代谢物与 PC 风险之间是否存在潜在的因果关系。

方法:整合 UK Biobank 中 325 种核磁共振代谢物的 GWAS 数据与 FinnGen 胰腺癌 GWAS 数据, 筛选与代谢物显著相关的单核苷酸多态性作为工具变量。以逆方差加权法为主, 结合 MR-Egger、加权中位数、加权模式、贝叶斯加权孟德尔随机化 (BWMR) 和约束最大似然法 (cML) 等方法进行验证, 并开展多重敏感性分析以评估结果稳健性。

结果:共发现 4 项代谢物与胰腺癌风险存在显著因果关联。其中, 中密度脂蛋白 (IDL) 中磷脂与总脂质的比值 (GCST90445881)、小高密度脂蛋白 (HDL) 中磷脂/总脂质比值 (GCST90446027), 以及极大极低密度脂蛋白 (VLDL) 中游离胆固醇/总脂质比值 (GCST90446151) 升高均与 PC 风险降低相关; 相反, 乳糜微粒和极大 VLDL 中甘油三酯/总脂质比值 (GCST90446157) 升高则增加 PC 风险。多种敏感性分析均支持结果的稳健性。

结论:本研究从遗传学角度揭示脂质代谢异常与 PC 风险之间的因果关系, 提示磷脂及游离胆固醇比例升高具有保护作用, 而甘油三酯水平升高则为危险因素。相关代谢特征有望成为 PC 早期诊断与干预的重要生物标志物, 为临床风险评估和代谢靶向治疗提供新思路。

关键词

胰腺肿瘤; 脂质代谢物; 因果关系; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.9

A two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between NMR-based lipid metabolites and pancreatic cancer risk

SUN Jing¹, LIU Jiaoyan¹, LIU Yongrong¹, ZHU Hongwei², YANG Kaiyan², ZHANG Wenxiu¹

(1. Department of Nursing 2. Department of General Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

收稿日期: 2025-05-27; 修订日期: 2025-07-23。

作者简介: 孙晶, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事临床护理方面的研究。

通信作者: 张文秀, Email: 13787064113@163.com

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer (PC) is a highly lethal gastrointestinal malignancy with poorly understood pathogenesis. Previous studies suggest that alterations in plasma metabolomics may be associated with PC development; however, traditional observational studies are prone to confounding and reverse causation, making it difficult to establish causal relationships. This study employed a two-sample Mendelian randomization (MR) approach to systematically evaluate the potential causal relationship between 325 nuclear magnetic resonance (NMR) metabolites and PC risk.

Methods: Genome-wide association study (GWAS) data of 325 NMR metabolites from the UK Biobank were integrated with GWAS data of PC from FinnGen. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with metabolites were selected as instrumental variables. The inverse variance weighted method served as the primary analysis, supplemented by MR-Egger regression, weighted median, weighted mode, Bayesian weighted Mendelian randomization (BWMR), and constrained maximum likelihood (cML) for validation. Multiple sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the results.

Results: Four metabolites were identified to have significant causal associations with PC risk. Higher phospholipid-to-total lipid ratios in intermediate-density lipoproteins (IDL) (GCST90445881) and small high density lipoproteins (HDL) (GCST90446027), as well as higher free cholesterol-to-total lipid ratios in extremely large very-low-density lipoproteins (VLDL) (GCST90446151), were inversely associated with PC risk. Conversely, an elevated triglyceride-to-total lipid ratio in chylomicrons and extremely large VLDL (GCST90446157) was positively associated with increased PC risk. The findings were consistently supported by multiple sensitivity analyses.

Conclusion: This study provides genetic evidence linking lipid metabolism alterations to PC risk. Elevated phospholipid and free cholesterol ratios appear protective, whereas increased triglyceride levels act as risk factors. These metabolite profiles may serve as promising biomarkers for early diagnosis and intervention in PC, offering novel insights for risk assessment and potential metabolic-targeted therapies.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Lipid Metabolites; Causal Relationship; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 因其临床症状隐匿、进展节奏快且治疗选择有限而居全球恶性肿瘤病死率前列。根据最新的流行病学数据, PC 的 5 年总体生存率不足 10%^[1]。大约 80%~90% 的患者在首次就诊时已处于局部晚期或伴随远处转移, 导致失去手术机会; 即使接受手术切除, 术后复发情况仍屡见不鲜, 此外, 现有的放疗、化疗和免疫治疗对延长总体生存期的效果仍然有限^[2-3]。因此, 寻找新的早期诊断标志物和靶向治疗策略是提高 PC 患者生存率的迫切需求。

近年来, 代谢重编程已被证明是 PC 发生、进展以及耐药的关键分子特征之一, 成为早期诊断和靶向干预的新研究方向。代谢重编程是指肿瘤细胞为适应自身快速生长需求, 通过调节代谢途径而产生代谢模式变化的过程, 因此代谢物的水

平变化能够反映肿瘤在发生发展过程中的代谢状态^[4-7], 其中又以脂质代谢异常尤为突出^[8]。脂质代谢物通常指脂肪酸、甘油三酯、磷脂、胆固醇等脂类分子及其代谢产物^[6,9], 其水平变化与肿瘤进展密切相关。例如 Shu 等^[7]通过分析 167 种血清代谢物, 发现多种脂质代谢物与 PC 风险存在显著相关性。然而, 这些发现主要依赖于观察性研究, 难以排除混杂偏倚和反向因果的影响, 因此尚缺乏遗传因果关系的有力证据。一项通过核磁共振 (NMR) 分析血液样本的研究^[6], 评估了 PC 确诊前 1 个月至 17 年内采集的血液样本, 但未能证实之前认为的支链氨基酸作为 PC 潜在标志物的假设。

传统的观察性研究容易受到混杂因素和反向因果的影响, 难以确立代谢物与疾病之间明确的因果关系。而孟德尔随机化 (Mendelian

randomization, MR) 作为一种新兴的因果推断方法, 通过选择与暴露因素(如代谢物)显著相关的遗传变异[通常是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)]作为工具变量, 可以有效控制混杂因素和避免反向因果关系, 从而更加可靠地推断暴露与疾病之间的因果关系^[10]。目前已有研究运用MR方法证实了某些代谢特征与癌症风险之间的因果联系^[11-12], 为进一步探索PC代谢领域的研究奠定了方法学基础。

然而, 目前国内外针对血清NMR代谢物与PC脂质代谢异常之间的因果研究仍较为有限^[13-14], 仅有部分研究如Qin等^[15]利用动物模型和临床样本, 明确提出脂质代谢异常在PC进展过程中的关键作用。这些前期工作提示通过遗传学手段进一步验证相关代谢标志物与PC风险的因果联系具有重要的研究价值和前沿性。

因此, 本研究创新性地整合了UK Biobank数据库中325种血清NMR代谢物的大型GWAS结果^[16], 并结合芬兰数据库中PC的GWAS数据^[17], 采用双样本MR分析方法, 系统评估了不同代谢特征对PC风险的遗传因果效应。研究旨在揭示PC潜在的代谢诊断标志物及治疗靶点, 为提高PC患者早期诊断和精准治疗水平提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本MR设计, 旨在评估325种NMR生物标志物与PC风险之间的潜在因果关系。MR研究通过SNP作为工具变量, 能够克服传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果问题, 为因果推断提供可靠依据。MR研究应满足以下三个核心假设: (1) 相关性假设: 工具变量与暴露因素之间应具有强相关性, 即所选择的SNP应能显著影响相关代谢物的水平, 从而确保暴露与工具变量之间的关系明确; (2) 排他性假设: 工具变量与结局(PC风险)之间不应存在直接关系, 而应仅通过暴

露(代谢物)间接影响结局; (3) 独立性假设: 工具变量与任何影响暴露和结局的混杂因素无关。为了确保这一点, 本研究利用公共数据库中的遗传数据, 严格控制可能存在的混杂偏倚。整体分析流程见图1。

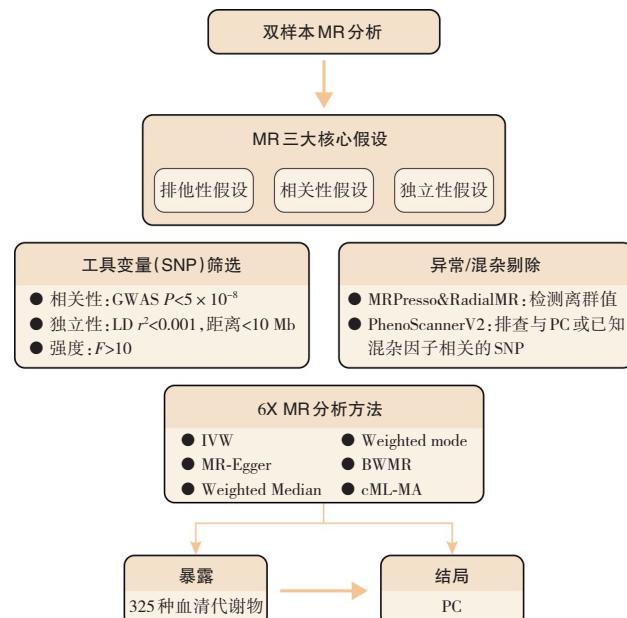


图1 基于双样本MR的分析流程
Figure 1 Analysis workflow based on two-sample MR

1.2 数据来源

325种NMR代谢物数据来自于UK Biobank^[16], 覆盖了约27.5万名参与者, 包含脂肪酸、氨基酸、酮体、炎症指标等多个维度的生物标志物信息, 该数据最终纳入95 372例具备高质量全基因组测序数据的欧洲个体, 可通过GWAS Catalog网站下载数据。PC GWAS数据来源于FinnGen生物库第11轮, GWAS ID为finngen_R11_C3_PANCREAS_EXALLC, 该数据共纳入347 110例受试者, 其中病例(PC阳性)1 992例, 对照345 118例, 共分析20 092 400个SNP。由于暴露与结局GWAS数据皆源于欧洲人群, 本研究避免了跨族群遗传结构差异带来的偏倚^[18], 可提高因果推断的可靠性。具体数据信息来源见表1。

表1 研究使用数据来源
Table 1 Data sources used in the study

GWAS数据名称	样本量(病例/对照)	SNP数量	数据来源	数据编号
GWAS Analysis of 325 NMR Based Metabolomic Biomarkers	95 372	15 023 312	GWAS Catalog	GCST90445833-GCST90446157
Malignant neoplasm of pancreas	347 110(1 992/345 118)	20 092 400	finngen_R11_C3_PANCREAS_EXALLC	

1.3 工具变量的选择

在本研究中,为了评估代谢物与PC风险之间的因果关系,选择与暴露因素相关的SNP作为工具变量,为确保其有效性并减少潜在的偏倚影响,需遵循以下严格的筛选标准。首先通过设置P值阈值为 5×10^{-8} ,确保所选SNP与暴露因素(代谢物)之间具有显著的相关性。为了避免连锁不平衡偏倚的影响,进一步剔除了 $r^2 > 0.001$ 的SNP,同时限制SNP之间的遗传距离不超过10 000 kb。此外,确保所选工具变量与暴露因素之间具有强关联性,计算了每个SNP的F统计量,并以 $F > 10$ 为标准,排除了F值较小的工具变量,从而确保所选工具变量的解释力足够强,不易受到弱工具变量偏倚的干扰。

为了进一步去除潜在的混杂偏倚和离群值,采用了多种方法进行严格筛选。使用MR-PRESSO和RadialMR^[19]去除离群值,该方法广泛用于识别和剔除MR分析中的异常值。之后利用PhenoScanner V2网站对所选SNP进行核查,确保它们与PC结局变量之间没有显著的混杂关系。通过这三种方法的结合,确保了所选SNP不仅与暴露因素具有强关联,同时与结局变量(PC)没有直接关系,从而增强了MR分析的可靠性与准确性。

1.4 统计学处理

因逆方差加权(IVW)法^[20]在双样本MR分析中具有卓越的因果关系检测能力,被广泛应用于此类分析,所以在本研究中使用IVW法作为主要的MR分析方法。同时,为了验证结果的稳健性和可靠性,采用了MR-Egger回归法^[21]、加权中位数法^[22](weighted median)、加权模式法^[23](weighted mode)、贝叶斯加权孟德尔随机化^[24](Bayesian weighted Mendelian randomization, BWMR)和约束最大似然法(constrained maximum likelihood estimation, cML)^[25]作为辅助分析方法。最终的MR分析结果选取了6种MR方法的 β 值同向的结果,以确保分析的可靠性和一致性。

为了检测潜在的多效性问题,使用了MR-Egger回归法和MR-PRESSO法进行水平多效性检测,若截距项的 $P < 0.05$,则表明存在水平多效性。

此外,研究通过Cochran's Q检验用于评估工具变量之间的异质性,当 $P > 0.05$ 时,表明存在异质性。

为规避反向因果偏倚,本研究使用Steiger方向性检验对每对暴露与结局进行评估,验证所选工具变量的合理性,确保暴露与结局不存在反向因果关系,提高因果推断的有效性。

所有的统计分析均在R(版本4.2.2)环境中进行,主要使用TwoSample MR和MR-PRESSO等R包进行双样本MR分析。

2 结 果

2.1 MR分析揭示NMR生物标志物与PC风险的因果关系

通过6种MR方法评估了325项NMR血清生物标志物与PC发生风险之间的因果联系。分析最终锁定4项显著关联的代谢物,其效应方向在全部方法中保持一致(图2),表明结果的稳健性。

在这些代谢物中,有3种代谢物与PC风险呈显著的保护性关联。其中,中密度脂蛋白(IDL)中磷脂与总脂质的比值(GCST90445881)升高与PC发生呈明显负相关,IVW结果显示每升高1单位可使风险降低约降0.741倍($OR=0.741$, 95% CI=0.612~0.897, $P=0.002$)。小高密度脂蛋白(HDL)中磷脂与总脂质的比值(GCST90446027)同样表现出保护效应,IVW结果表明其增加会使PC风险降低0.816倍($OR=0.816$, 95% CI=0.676~0.984, $P=0.033$)。此外,极大极低密度脂蛋白(VLDL)中游离胆固醇与总脂质的比值(GCST90446151)与PC风险呈负相关,IVW分析显示该代谢物每增加1个单位,PC的风险大约降低0.702倍($OR=0.702$, 95% CI=0.537~0.917, $P=0.009$)。相反,乳糜微粒和极大VLDL中甘油三酯占总脂质比值(GCST90446157)则与PC呈正相关,每单位增幅使发病风险上升1.355倍($OR=1.355$, 95% CI=1.069~1.718, $P=0.012$)。整体来看,磷脂和游离胆固醇相关比例的升高倾向于降低PC风险,而甘油三酯比例的增加则可能促进疾病发生,这为代谢物介导的风险评估和干预提供了新的线索。

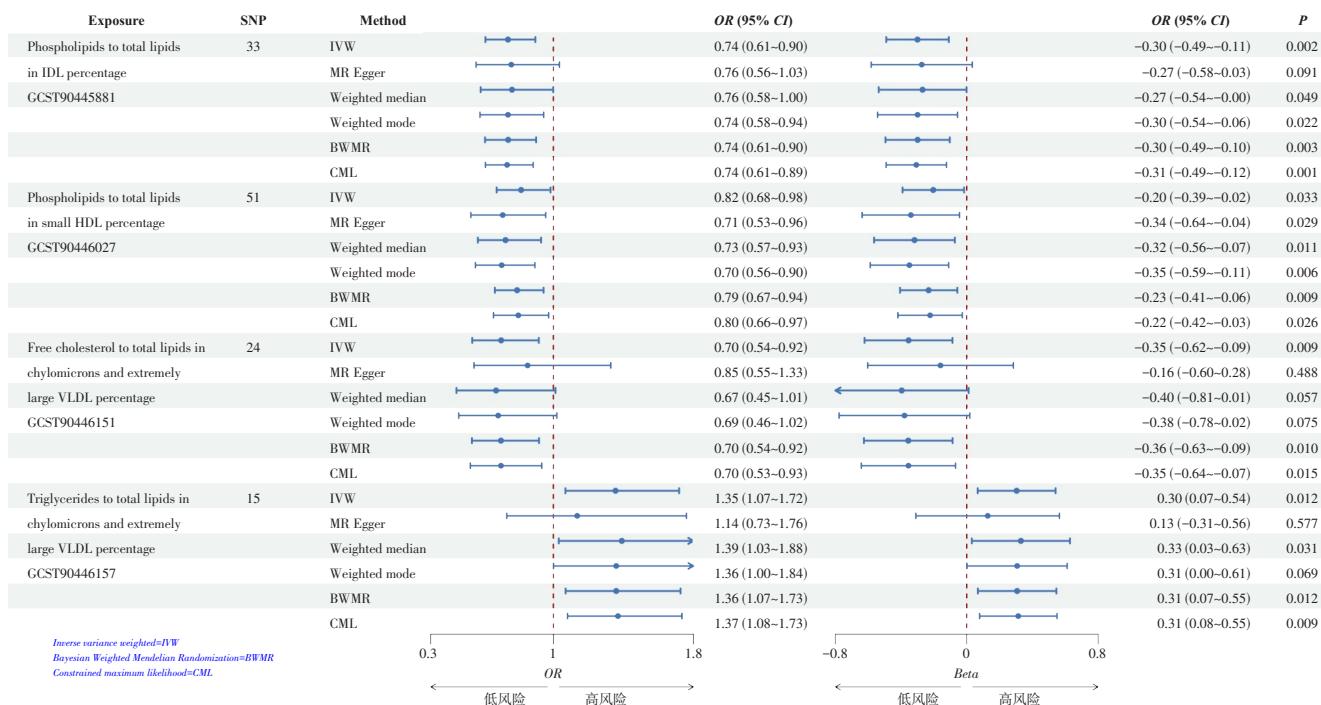


图2 四种显著代谢物与PC风险的MR森林图

Figure 2 MR forest plot of four significant metabolites associated with PC risk

2.2 敏感性分析结果

为进一步观察各工具变量的单独效应，首先绘制了单一SNP效应森林图（图3），结果显示4种显著代谢物的所有SNP效应方向基本一致，与总体IVW估计保持同向。随后，我们对显著关联的代谢物进行了多重敏感性分析，验证结果的稳健性与可信度。MR-Egger截距项检验显示，所有模型的截距均 $P>0.05$ ，提示未检测到显著的水平多效性；MR-PRESSO全局检验亦无异常（ $P>0.05$ ），进一步排除了潜在多效性或离群值对结果的干扰。Steiger检验结果显示不存在反向因果关系（表2）。

其次，Cochran's *Q*检验未发现工具变量之间存在明显异质性（均 $P>0.05$ ），说明各SNP效应量的一致性良好。综合上述结果，可确认本研究的因果估计未受到水平多效性或异质性的显著影响，分析结论具有较高的稳健性与可靠性。留一法逐一剔除SNP后，剩余工具变量的效应量始终落在总体95% CI之内，误差线未越过零效应界，表明任何单一SNP均不足以主导结果（图4）。散点图和漏斗图的对称性进一步证实了结果的稳健性和一致性（图5-6）。

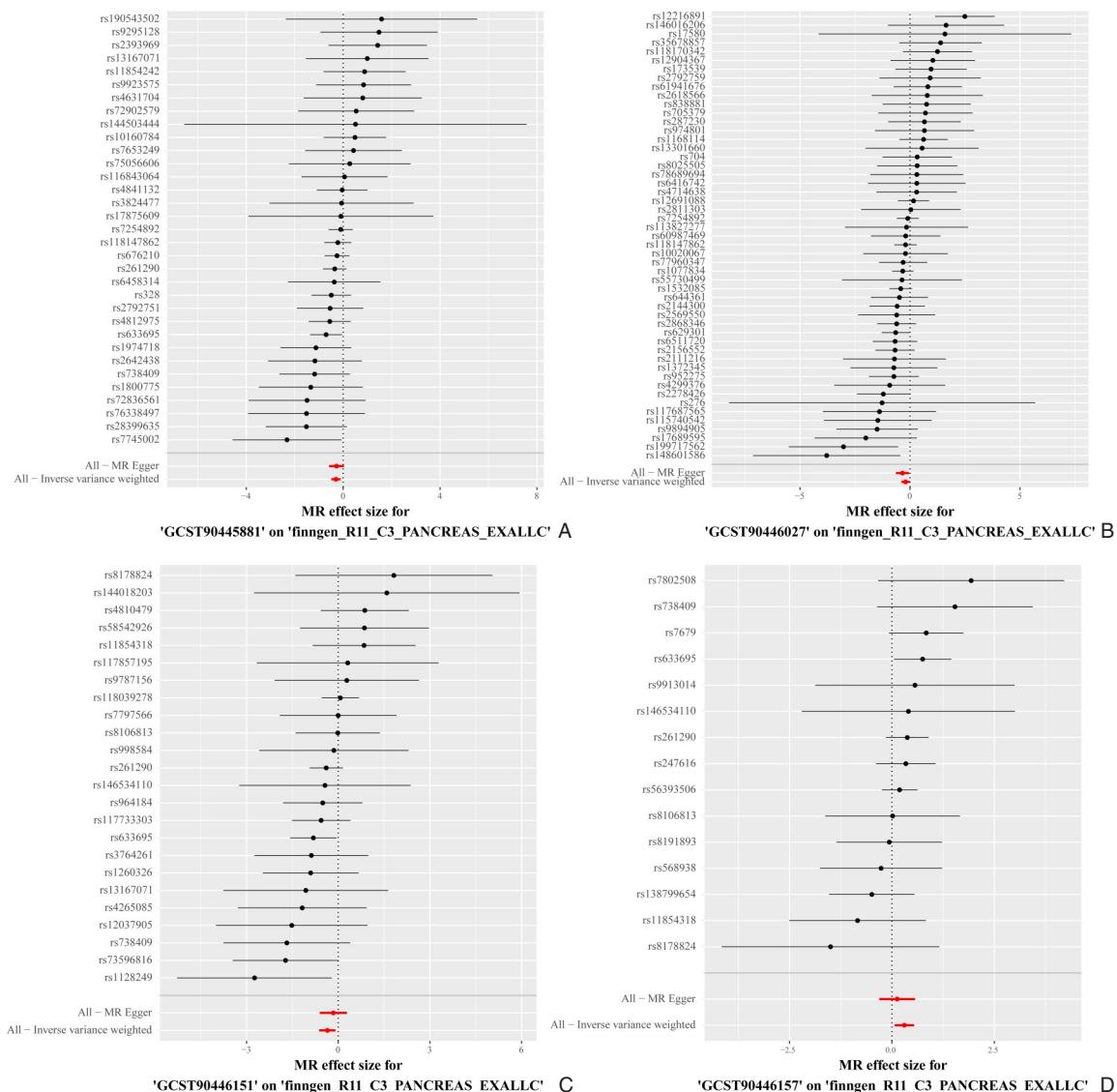


图3 四种显著代谢物的单一SNP效应森林图 A: GCST90445881 (IDL中磷脂与总脂质的比值); B: GCST90446027 (小HDL中磷脂与总脂质的比值); C: GCST90446151 (极大VLDL中游离胆固醇与总脂质的比值); D: GCST90446157 (乳糜微粒和极大VLDL中甘油三酯占总脂质的比值)

Figure 3 Forest plots of single SNP effects for four significant metabolites A: GCST90445881 (ratio of phospholipids to total lipids in IDL); B: GCST90446027 (ratio of phospholipids to total lipids in small HDL); C: GCST90446151 (ratio of free cholesterol to total lipids in extremely large VLDL); D: GCST90446157 (ratio of triglycerides to total lipids in chylomicrons and extremely large VLDL)

表2 MR分析的稳健性及方向性检验结果

Table 2 Robustness and directionality test results of MR analysis

暴露	方法	Cochran's Q			MR-PRESSO	MR-Egger			steiger test
		Q	Q_df	P		Egger 截距	S.E.	P	
GCST90445881	MR-Egger	27.92	31.00	0.63	0.707	0.00	0.01	0.84	TRUE
	IVW	27.96	32.00	0.67					
GCST90446027	MR-Egger	63.04	49.00	0.09	0.089	0.01	0.01	0.25	TRUE
	IVW	64.77	50.00	0.08					
GCST90446151	MR-Egger	21.58	22.00	0.48	0.487	-0.02	0.01	0.29	TRUE
	IVW	22.75	23.00	0.48					
GCST90446157	MR-Egger	12.81	13.00	0.46	0.522	0.02	0.02	0.36	TRUE
	IVW	13.69	14.00	0.47					

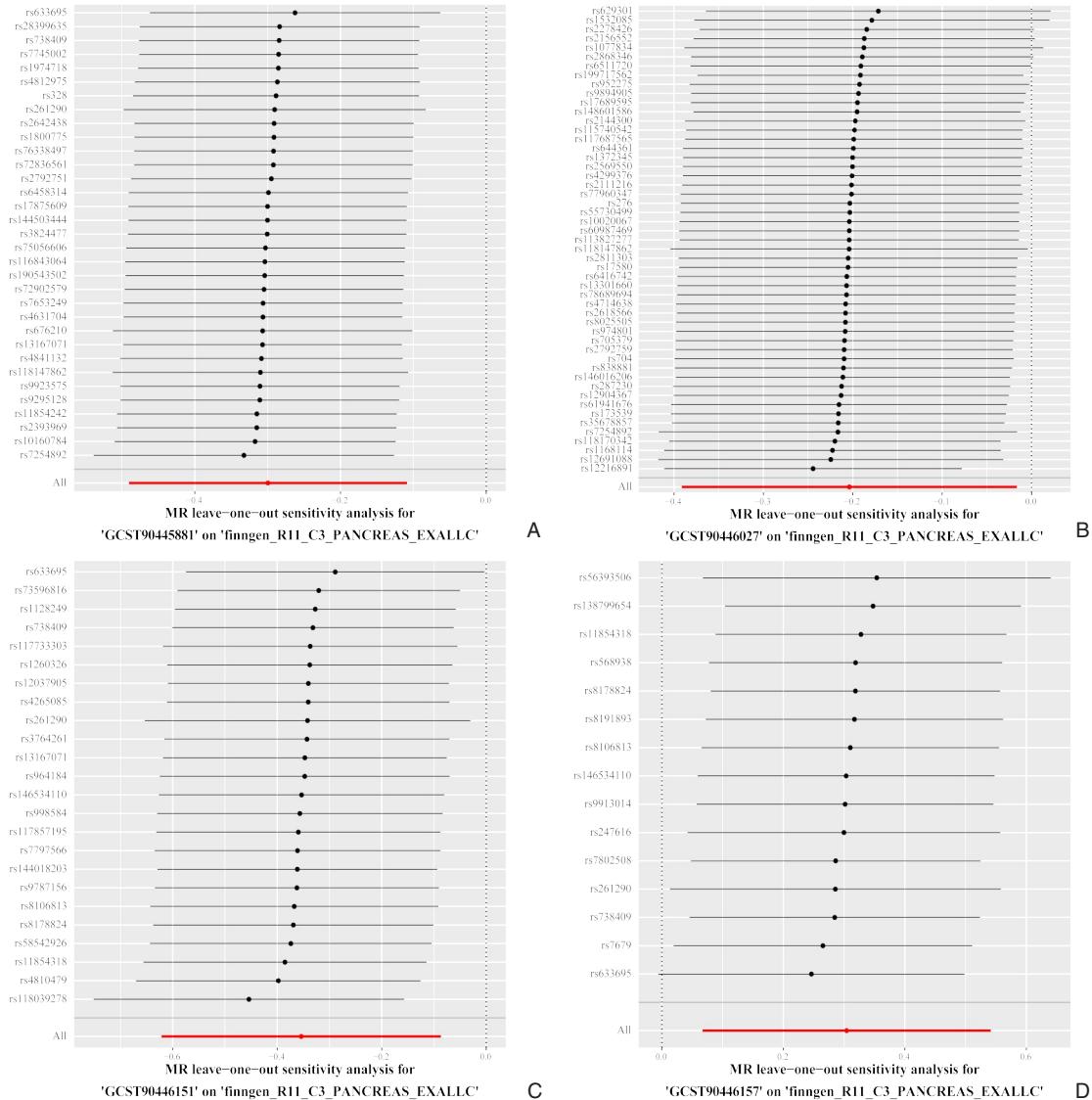


图4 四种显著代谢物的留一法分析图 A: GCST90445881 (IDL中磷脂与总脂质的比值); B: GCST90446027 (小HDL中磷脂与总脂质的比值); C: GCST90446151 (极大VLDL中游离胆固醇与总脂质的比值); D: GCST90446157 (乳糜微粒和极大VLDL中甘油三酯占总脂质的比值)

Figure 4 Leave-one-out analysis of four significant metabolites A: GCST90445881 (ratio of phospholipids to total lipids in IDL); B: GCST90446027 (ratio of phospholipids to total lipids in small HDL); C: GCST90446151 (ratio of free cholesterol to total lipids in extremely large VLDL); D: GCST90446157 (ratio of triglycerides to total lipids in chylomicrons and extremely large VLDL)

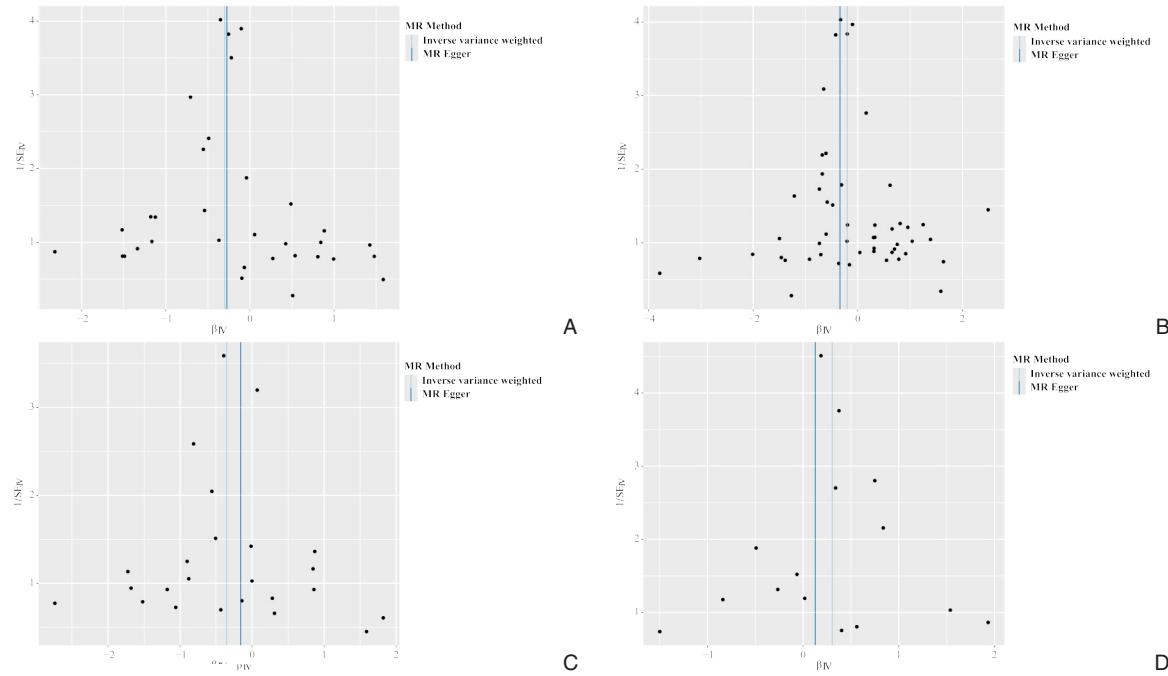


图5 四种显著代谢物的MR散点分析图 A: GCST90445881 (IDL中磷脂与总脂质的比值); B: GCST90446027 (小HDL中磷脂与总脂质的比值); C: GCST90446151 (极大VLDL中游离胆固醇与总脂质的比值); D: GCST90446157 (乳糜微粒和极大VLDL中甘油三酯占总脂质的比值)

Figure 5 MR scatter plots of four significant metabolites A: GCST90445881 (ratio of phospholipids to total lipids in IDL); B: GCST90446027 (ratio of phospholipids to total lipids in small HDL); C: GCST90446151 (ratio of free cholesterol to total lipids in extremely large VLDL); D: GCST90446157 (ratio of triglycerides to total lipids in chylomicrons and extremely large VLDL)

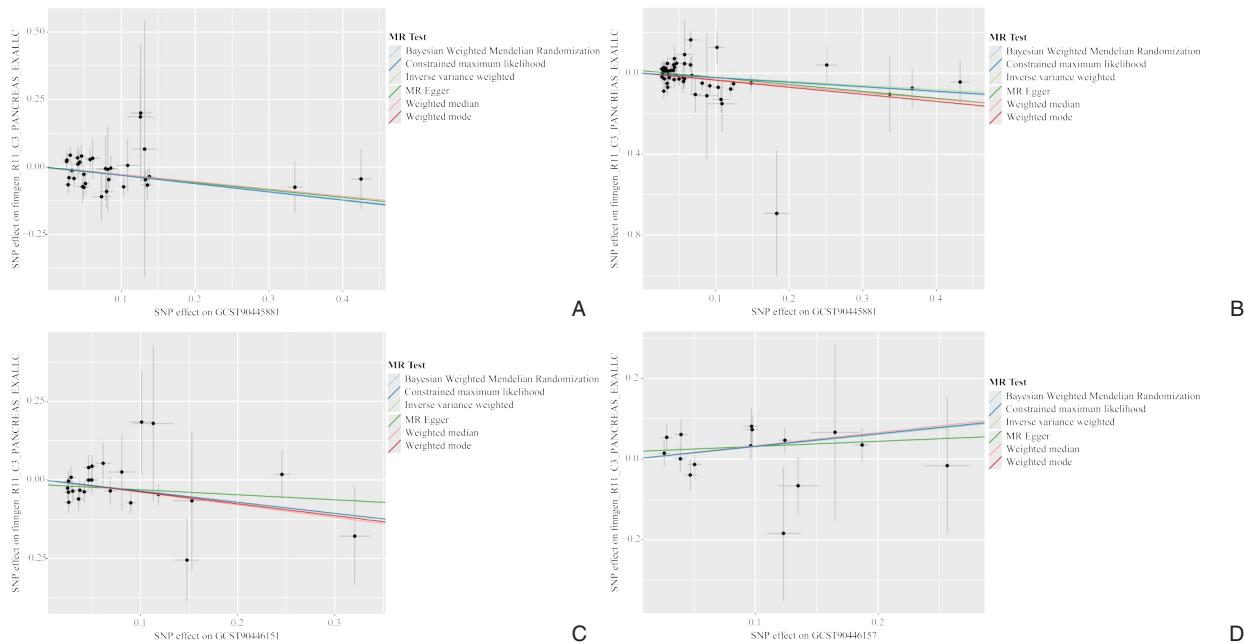


图6 四种显著代谢物的MR漏斗分析图 A: GCST90445881 (IDL中磷脂与总脂质的比值); B: GCST90446027 (小HDL中磷脂与总脂质的比值); C: GCST90446151 (极大VLDL中游离胆固醇与总脂质的比值); D: GCST90446157 (乳糜微粒和极大VLDL中甘油三酯占总脂质的比值)

Figure 6 MR funnel plots of four significant metabolites A: GCST90445881 (ratio of phospholipids to total lipids in IDL); B: GCST90446027 (ratio of phospholipids to total lipids in small HDL); C: GCST90446151 (ratio of free cholesterol to total lipids in extremely large VLDL); D: GCST90446157 (ratio of triglycerides to total lipids in chylomicrons and extremely large VLDL)

3 讨 论

本研究系统地利用 MR 方法, 结合来自 UK Biobank 和 FinnGen 的大规模 GWAS 数据, 评估了 325 项 NMR 血清生物标志物与 PC 风险之间的因果关系。结果确认 4 项脂质代谢物与 PC 风险显著相关, 其中磷脂/总脂质比例 (GCST90445881、GCST90446027) 和游离胆固醇比例 (GCST90446151) 的升高与 PC 风险显著负相关, 提示这些代谢物具有保护作用, 而甘油三酯 (GCST90446157) 的增高则促进 PC 的发生。这一发现为理解 PC 的代谢重编程提供了新的视角, 也为脂质代谢指标成为 PC 早期诊断标志物及潜在治疗靶点奠定了重要基础。与现有文献相比, 本研究通过遗传工具克服了传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果关系问题, 提供了更为强有力的因素证据。此外, 研究利用 6 种不同的 MR 方法验证了结果的稳健性, 通过多重敏感性分析排除了潜在的多效性和异质性, 确保了因果推断的准确性与可靠性。

脂质代谢在 PC 的发生和进展中扮演着重要作用。PC 细胞的生长离不开磷脂、胆固醇及脂滴存储, 因此其对外源脂质摄取与内源脂质合成高度依赖^[26]。磷脂和胆固醇不仅是细胞膜的关键成分^[19], 也与细胞的生物膜流动性、信号转导及抗凋亡能力密切相关^[27]。其中, 磷脂/总脂质比例的升高可通过增强膜流动性和稳定性, 改善细胞在应激环境中的生存能力, 从而对 PC 形成一定的保护作用^[28]; 此外, 在很多肿瘤细胞中都能观察到大量的脂滴积累, 如乳腺癌^[29]、PC^[30]等, 而磷脂含量增加还会降低脂滴生成, 限制肿瘤细胞获得氧化脂肪酸^[31]。值得一提的是, 近期有研究证实磷脂代谢与铁死亡之间的重要联系^[32], 磷脂代谢重塑可以调控铁死亡的敏感性, 从而获得肿瘤细胞对放化疗的抗性。游离胆固醇与总脂质的比例升高也与 PC 风险呈负相关, 该比例的升高通常与胆固醇酯化程度下降相伴, 而 PC 常通过 ACAT1 介导的胆固醇酯化来维持内质网稳态和转移潜能^[33], 例如, Sun 等^[34]指出, 抑制 ACAT1 可增强 CD8⁺ T 细胞抗肿瘤活性并抑制肿瘤生长, 同时促进肿瘤微环境中免疫反应的活化。因此游离胆固醇比值升高可能破坏肿瘤细胞的代谢适应性^[35], 进而抑制肿瘤生长。这一发现与现有文献一致, 例如 Bilen

等^[36]和 Gutierrez 等^[35]就已发现治疗高胆固醇血症的药物 bempedoic acid (ETC-1002), 它在肝脏中被激活后通过抑制 ACLY 并激活 AMPK, 从而降低胆固醇和脂肪酸合成。这些发现为我们观察到的游离胆固醇/总脂质水平升高与 PC 风险负相关提供了机制支撑, 为未来胆固醇代谢作为靶点的治疗策略提供了理论支持。

甘油三酯/总脂质比例的增加则反映肿瘤细胞对高能量供给的依赖, 通过活化 PPAR δ 通路, 促进了肿瘤细胞的快速增殖^[37], 增强癌细胞的存活能力^[38-39]。此外, 甘油三酯丰富的脂蛋白可被脂蛋白脂酶^[39]及 CD36^[40-41]高效水解摄取, 为快速增殖的 PC 细胞提供 β -氧化底物与炎症脂质介质。同时, Guerrero-Rodríguez 等^[42]表明, 若在小鼠模型中敲除或抑制 CD36 可减缓肿瘤的生长, 肿瘤生长将显著减缓, 进一步验证了脂质代谢在肿瘤生长中的重要作用。本研究的遗传证据与上述代谢依赖性高度吻合, 并支持“脂质重编程”是 PC 发生的关键节点。

综上所述, 本研究利用 MR 方法, 首次从遗传角度揭示了脂质代谢与 PC 风险之间的因果关系。特定脂质组分的增加可能有助于减少 PC 的发生, 而甘油三酯的增加则可能促进疾病进展。这些结果提示, 脂质代谢相关的血清标志物, 如磷脂/胆固醇比值和甘油三酯/总脂质比值, 可能成为 PC 早期诊断的潜在生物标志物。临幊上可以通过血液检测这些代谢物, 结合其他风险因素 (如 CA19-9、家族史等), 提高高危人群的早期筛查效率。此外, 针对脂质代谢的干预, 如降低甘油三酯水平或调节胆固醇代谢, 可能为未来 PC 的早期诊断、预防和治疗提供了新的理论依据和方向, 并为未来的多组学研究和临幊干预提供了潜在方向。

然而, 本研究也存在一些局限性。首先, 本研究的数据来源于欧洲人群, 结果的普适性需要通过多族群的验证, 未来研究应在不同种族人群中复现这些发现, 进一步验证跨族群的一致性与普适性。其次, 尽管研究通过敏感性分析排除了潜在的多效性问题, 仍可能存在遗传背景和环境因素未被完全控制的情况, 例如代谢物水平还可能受到饮食、用药史、合并疾病等生活方式和临幊因素的影响, 当前 MR 设计因缺乏个体水平数据而无法完全调整上述潜在混杂因素。未来可以通过整合个体层面临幊、生活方式和环境暴露信息,

进一步提高因果推断的精度。第三,本研究结局数据的病例数相对有限,可能限制了检测低效应量暴露的统计效能。因此,未来研究中有必要增加更大的PC队列数据,以确保结果的统计效力和稳健性。并进一步探讨这些脂质代谢物的具体分子机制,并结合单细胞、多组学分析揭示其具体的肿瘤微环境调控作用,或能开发针对脂质代谢通路的临床干预策略,以期在PC早期诊断和精准治疗中实现临床转化应用。

作者贡献声明: 孙晶负责研究设计和论文撰写;刘娇艳、刘雍容负责数据整理和分析;朱红伟、杨开焰负责数据收集和论文修改;张文秀负责论文指导与修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Luo WH, Wang J, Chen H, et al. Epidemiology of pancreatic cancer: New version, new vision[J]. Chin J Cancer Res, 2023, 35(5):438–450. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2023.05.03.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1):12–49. doi:10.3322/caac.21820.
- [3] Ian Hu Z, O’ Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(1): 7–24. doi:10.1038/s41575-023-00840-w.
- [4] Stolzenberg-Solomon R, Derkach A, Moore S, et al. Associations between metabolites and pancreatic cancer risk in a large prospective epidemiological study[J]. Gut, 2020, 69(11): 2008–2015. doi:10.1136/gutjnl-2019-319811.
- [5] Jiao L, Maity S, Coarfa C, et al. A prospective targeted serum metabolomics study of pancreatic cancer in postmenopausal women[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2019, 12(4): 237–246. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0201.
- [6] Fest J, Vijfhuizen LS, Goeman JJ, et al. Search for early pancreatic cancer blood biomarkers in five European prospective population biobanks using metabolomics[J]. Endocrinology, 2019, 160(7): 1731–1742. doi:10.1210/en.2019-00165.
- [7] Shu X, Zheng W, Yu DX, et al. Prospective metabolomics study identifies potential novel blood metabolites associated with pancreatic cancer risk[J]. Int J Cancer, 2018, 143(9): 2161–2167. doi:10.1002/ijc.31574.
- [8] Pavlova NN, Zhu JJ, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism: still emerging[J]. Cell Metab, 2022, 34(3): 355–377. doi:10.1016/j.cmet.2022.01.007.
- [9] Pirhonen J, Szkaliszky Á, Hagström J, et al. Lipid metabolic reprogramming extends beyond histologic tumor demarcations in operable human pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2022, 82(21): 3932–3949. doi:10.1158/0008-5472.CAN-22-0396.
- [10] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1):R89–R98. doi:10.1093/hmg/ddu328.
- [11] Chen Y, Xie Y, Ci H, et al. Plasma metabolites and risk of seven cancers: a two-sample Mendelian randomization study among European descendants[J]. BMC Med, 2024, 22(1):90. doi:10.1186/s12916-024-03272-8.
- [12] Wang M, Yin Z, Xu H, et al. Plasma L-aspartic acid predicts the risk of gastric cancer and modifies the primary prevention effect: a multistage metabolomic profiling and Mendelian randomization study[J]. Cancer Biol Med, 2025, 22(5): 525–538. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0523.
- [13] Yin X, Xu R, Song J, et al. Lipid metabolism in pancreatic cancer: emerging roles and potential targets[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(12):1234–1256. doi:10.1002/cac2.12360.
- [14] Qin C, Yang G, Yang J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):50. doi:10.1186/s12943-020-01169-7.
- [15] Qin L, Sun K, Shi L, et al. High-fat mouse model to explore the relationship between abnormal lipid metabolism and enolase in pancreatic cancer[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023:4965223. doi:10.1155/2023/4965223.
- [16] Zhang S, Wang Z, Wang Y, et al. A metabolomic profile of biological aging in 250, 341 individuals from the UK Biobank[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8081. doi:10.1038/s41467-024-52310-9.
- [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] Wang SC, Liao JY. Epidemiologic Implication of the Association between Herpes Simplex Virus Infection and the Risk of Type 1 Diabetes Mellitus: A Nationwide Case-Control Study in Taiwan[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(13): 7832. doi:10.3390/ijerph19137832.
- [19] Bowden J, Spiller W, Del Greco M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(6): 2100. doi:10.1093/ije/dyy265.
- [20] 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.

- [21] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2):512–525. doi:10.1093/ije/dyv080.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Zhao J, Ming J, Hu X, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(5): 1501–1508. doi: 10.1093/bioinformatics/btz749.
- [25] Yin Q, Zhu L. Does co-localization analysis reinforce the results of Mendelian randomization? [J]. *Brain*, 2024, 147(1): e7–e8. doi: 10.1093/brain/awad295.
- [26] Koundouros N, Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 4–22. doi: 10.1038/s41416-019-0650-z.
- [27] Anastasi F, Botto A, Immordino B, et al. Proteomics analysis of circulating small extracellular vesicles: Focus on the contribution of EVs to tumor metabolism[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 73:3–19. doi:10.1016/j.cytogfr.2023.08.003.
- [28] Kamphorst JJ, Cross JR, Fan J, et al. Hypoxic and Ras-transformed cells support growth by scavenging unsaturated fatty acids from lysophospholipids[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 8882–8887. doi:10.1073/pnas.1307237110.
- [29] De Bortoli M, Taverna E, Maffioli E, et al. Lipid accumulation in human breast cancer cells injured by iron depleters[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):75. doi:10.1186/s13046-018-0737-z.
- [30] Gotvaldová K, Špačková J, Novotný J, et al. BCAA metabolism in pancreatic cancer affects lipid balance by regulating fatty acid import into mitochondria[J]. *Cancer Metab*, 2024, 12(1): 10. doi: 10.1186/s40170-024-00335-5.
- [31] Zhao S, He L, Zhang M, et al. Effect of salt promote the muscle triglyceride hydrolysis during dry-salting by inducing the phosphorylation of adipose tissue triglyceride lipase (ATGL) and hormone-sensitive lipase (HSL) and lipid droplets splitting[J]. *Food Chem*, 2020, 327:127061. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127061.
- [32] Li Z, Xu ZM, Chen WP, et al. Tumor-repopulating cells evade ferroptosis via PCK2-dependent phospholipid remodeling[J]. *Nat Chem Biol*, 2024, 20(10): 1341–1352. doi: 10.1038/s41589-024-01612-6.
- [33] Li J, Gu D, Lee SS, et al. Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(50):6378–6388. doi:10.1038/onc.2016.168.
- [34] Sun T, Xiao X. Targeting ACAT1 in cancer: from threat to treatment[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1395192. doi: 10.3389/fonc.2024.1395192.
- [35] Gutierrez MJ, Rosenberg NL, MacDougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3):676–683. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302677.
- [36] Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(10):61. doi:10.1007/s11883-016-0611-4.
- [37] Kim G, Chen ZJ, Li J, et al. Gut-liver axis calibrates intestinal stem cell fitness[J]. *Cell*, 2024, 187(4): 914–930. doi: 10.1016/j.cell.2024.01.001.
- [38] Xiang K, Wang P, Xu Z, et al. Causal effects of gut microbiome on systemic lupus erythematosus: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667097. doi: 10.3389/fimmu.2021.667097.
- [39] Casciano JC, Perry C, Cohen-Nowak AJ, et al. MYC regulates fatty acid metabolism through a multigenic program in claudin-low triple negative breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(6): 868–884. doi:10.1038/s41416-019-0711-3.
- [40] Su X, Abumrad NA. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(2):72–77. doi: 10.1016/j.tem.2008.11.001.
- [41] Acharya R, Shetty SS, Kumari N S. Fatty acid transport proteins (FATPs) in cancer[J]. *Chem Phys Lipids*, 2023, 250: 105269. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2022.105269.
- [42] Guerrero-Rodríguez SL, Mata-Cruz C, Pérez-Tapia SM, et al. Role of CD36 in cancer progression, stemness, and targeting[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1079076. doi:10.3389/fcell.2022.1079076.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:孙晶, 刘娇艳, 刘雍容, 等. 核磁共振脂质代谢物与胰腺癌风险因果关系的双样本孟德尔随机化分析[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1440–1450. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250294

Cite this article as: Sun J, Liu JY, Liu YR, et al. A two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between NMR-based lipid metabolites and pancreatic cancer risk[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7): 1440–1450. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.250294