



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250449

China Journal of General Surgery, 2025, 34(9):1965-1974.

· 专题研究 ·

基于孟德尔随机化的基因-代谢物-胰腺癌风险因果链解析

周女樱¹, 孙晶², 杨开焰², 刘敏³

(中南大学湘雅三医院 1. 血液透析室 2. 胃肠外科 3. 护理部, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 胰腺癌(PC)是预后极差的恶性肿瘤,早期诊断与风险预测仍面临巨大挑战。既往研究提示多种血清代谢物与PC风险相关,但因观察性研究受混杂因素影响,其因果性尚未明确。本研究基于大规模基因组数据,系统评估血清代谢物与PC风险的遗传因果关系,筛选PC风险相关基因,并构建基因-代谢物-PC的因果关联网络。

方法: 利用双样本孟德尔随机化(TSMR)和基于汇总数据的孟德尔随机化(SMR),分析方法,整合325种血清代谢物的GWAS数据、胰腺组织eQTL数据及FinnGen R12 PC GWAS数据,分析代谢物与PC风险的遗传因果关联,筛选PC风险基因,并进一步探讨代谢物在基因与PC风险间的潜在中介作用。

结果: TSMR分析共鉴定出4种血清代谢物与PC风险存在显著因果关系。血清白蛋白水平($OR=1.456$, $P=0.003$)及小高密度脂蛋白(HDL)中游离胆固醇比例($OR=1.189$, $P=0.005$)升高显著增加PC风险,而中间密度脂蛋白(IDL)与小HDL中磷脂比例升高则具有保护作用($OR=0.792$ 和 0.836 , 均 $P<0.01$)。SMR分析进一步识别出196个与PC风险显著相关的基因,其中包括*DGKQ*、*CDC37P1*、*SULT1A2*等风险基因及*PALMD*、*HEG1*等保护性基因。最终共确立32对显著的基因-代谢物因果配对,揭示特定代谢物在基因与PC风险之间可能发挥中介作用。

结论: 本研究系统描绘了血清代谢物与胰腺癌风险之间的因果关联及其基因调控网络,提示脂质代谢相关通路在PC发生中的核心作用。所得代谢物及基因线索为胰腺癌的早期诊断、分层筛查及个体化干预策略提供了科学依据。

关键词

胰腺肿瘤; 代谢物; 基因; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.9

Causal chain linking genes, metabolites, and pancreatic cancer risk based on Mendelian randomization

ZHOU Nuying¹, SUN Jing², YANG Kaiyan², LIU Min³

(1. Hemodialysis Room 2. Department of Gastrointestinal Surgery 3. Nursing Department, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer (PC) is a highly lethal malignancy with poor prognosis and limited early diagnostic tools. Although numerous serum metabolites have been associated with PC risk in observational studies, the causal nature of these associations remains uncertain. This study aimed to

收稿日期: 2025-08-13; 修订日期: 2025-09-17。

作者简介: 周女樱, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事重症学科护理方面的研究。

通信作者: 刘敏, Email: Liuminnesu@163.com

evaluate the genetic causal relationships between serum metabolites and PC risk, identify PC-related risk genes, and elucidate the gene-metabolite-PC causal network.

Methods: Two-sample Mendelian randomization (TSMR) and summary-data-based Mendelian randomization (SMR) analyses were performed by integrating GWAS data of 325 serum metabolites, GTEx v8 pancreatic tissue eQTL data, and FinnGen R12 PC GWAS data. The study assessed causal effects of metabolites on PC risk, identified risk-associated genes, and explored the potential mediating role of metabolites between genes and PC.

Results: Four serum metabolites showed significant causal relationships with PC risk. Elevated serum albumin ($OR=1.456$, $P=0.003$) and free cholesterol percentage in small high-density lipoprotein (HDL) ($OR=1.189$, $P=0.005$) were associated with increased PC risk, whereas higher phospholipid percentages in intermediate-density lipoprotein (IDL) and small HDL were protective ($OR=0.792$ and 0.836 , respectively; both $P<0.01$). SMR analysis identified 196 PC-related genes, including risk genes such as *DGKQ*, *CDC37P1*, and *SULT1A2*, and protective genes such as *PALMD* and *HEG1*. Thirty-two significant gene-metabolite causal pairs were further confirmed, indicating potential mediation of PC genetic risk through specific metabolic pathways.

Conclusion: This study systematically clarified the causal relationships between serum metabolites and pancreatic cancer risk and established a gene-metabolite regulatory network. The findings highlight the central role of lipid metabolism in PC development and provide molecular evidence for early detection and personalized prevention strategies.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Metabolites; Genes; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.9

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是世界范围内最致命的恶性肿瘤之一, 以其发病隐匿、进展迅速和治疗效果差而著称。2022年全球PC新发病例数超过49万例, 死亡病例数约46万例, 其年龄标化发病率在北美、欧洲等高发展水平地区较高, 且不同国家PC的5年净生存率普遍低于10%^[1], 提示明显的人群和地区差异, 并反映全球诊疗水平不均^[2]。目前, 手术切除仍是PC唯一有望实现治愈的治疗方法, 但超过80%的患者在诊断时已为晚期, 丧失了手术机会^[3]。尽管近年来治疗技术不断进步, 但PC的总体预后仍未获得明显改善。因此, 深入探讨PC发病机制、识别早期诊断标志物及潜在治疗靶点至关重要。

血清代谢物是机体代谢状态的直接反映, 已被广泛应用于肿瘤风险评估与生物标志物开发^[4-5]。多项前瞻性研究表明, 部分代谢物在PC临床确诊前数年已出现异常, 如支链氨基酸和能量代谢相关代谢物与PC风险呈稳健关联^[6-9]。然而, 该领域仍存在若干关键争议, 例如不同研究平台和质控流程导致结果复现性受限^[10-12]; 代谢物易受炎症、

吸烟、药物等多因素干扰, 存在残余混杂^[13-14]; 不同脂质组分与癌症风险的关联在观察性研究与遗传学研究中结论不一等等^[15-17]。因此, 利用遗传工具进行因果推断, 对阐明代谢物在PC发生中的具体作用具有重要意义^[18]。

在此背景下, 本研究基于大规模GWAS数据与胰腺组织eQTL数据, 综合运用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法^[19], 系统评估325种血清代谢物与PC风险的因果关联, 筛选PC风险相关基因, 并进一步构建基因-代谢物-PC的因果链条, 以期在跨人群适用性与方法学稳健性兼顾的前提下, 为PC的早期标志物遴选与可干预代谢靶点提供新的证据支撑。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究综合应用双样本孟德尔随机化 (two-sample Mendelian randomization, TSMR) 分析和基于汇总数据的孟德尔随机化 (summary-data-based

Mendelian randomization, SMR) 分析, 以系统探讨血清代谢物、PC 风险基因与 PC 之间的因果关系, 并表征与代谢物相关通路的因果联系。具体步骤如下: 首先使用 TSMR 分析确定 325 种血清代谢物与 PC 风险之间的因果关联, 筛选出与 PC 显著相关的代谢物; 利用 SMR 分析方法, 以 PC GWAS 数据和胰腺组织的 eQTL 数据为基础, 筛选 PC 风险相关的基因 (阈值设为 $P_{\text{SMR}} < 0.05$ 且 $P_{\text{HEIDI}} > 0.05$); 最后使用上述筛选得到的 PC 风险基因的 eQTL 数据, 与第一步中的阳性血清代谢物进行 TSMR 分析, 确定显著的基因-代谢物因果配对, 据此描绘基因、代谢物及 PC 的因果关联链。

1.2 数据来源

为确保 TSMR 分析中因果推断的稳健性, 数据

均限定于欧洲血统样本, 以降低由连锁不平衡结构和等位基因频率差异导致的估计偏倚。其中, 风险基因 eQTL 数据来源于 GTEx v8 数据库的胰腺组织 eQTL 数据, 避免跨组织信号引入的混杂, 共纳入 670 个欧洲血统个体。血清代谢物 GWAS 数据 (GCST90445833–GCST90446157) 来自 GWAS Catalog 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>), 涵盖 325 种核磁共振技术检测的血清代谢物, 包括脂质、脂蛋白及代谢产物, 共纳入 94 711 个欧洲血统个体, 涉及 15 039 063 个单核苷酸多态性 (SNP)。PC GWAS 数据来源于芬兰生物库 FinnGen 第 12 轮数据, GWAS 编号为 finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC, 涵盖 381 888 例欧洲个体, 共包含 20 111 170 个 SNP 位点 (表 1)。

表1 数据信息表
Table 1 Summary of data sources

数据名称	样本量	SNP数量	数据来源	数据编号
风险基因 eQTL	31 684	NA	GTEx v8 eQTL	Pancreas
325 种血清代谢物	94 711	15 039 063	GWAS Catalog	GCST90445833–GCST90446157
胰腺恶性肿瘤	381 888	20 111 170	Finnngen-R12	finngen_R12_C3_PANCREAS_EXALLC

1.3 工具变量筛选

工具变量筛选严格遵循 MR 分析的三个基本假设: (1) 工具变量与暴露因素显著相关; (2) 工具变量与潜在混杂因素无关; (3) 工具变量仅通过暴露因素影响结局变量。TSMR 分析中, 采用 $P < 5 \times 10^{-8}$ 阈值筛选显著 SNP; SMR 分析中, 采用 $P_{\text{SMR}} < 0.05$ 且 $P_{\text{HEIDI}} > 0.05$ 作为筛选风险基因的标准。通过连锁不平衡筛选确保 SNP 独立性 ($r^2 < 0.001$, 窗口大小为 10 000 kb), 并计算工具变量 F 统计量 ($F > 10$) 确保有效性。

1.4 统计学处理

本研究中, TSMR 分析主要采用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW), 同时进行 MR Egger 回归 (MR-Egger)、加权中位数法 (weighted median) 及加权模式 (weighted mode) 作为敏感性分析。SMR 分析用于筛选 PC 风险基因, 采用 SMR 工具对 PC GWAS 数据与胰腺 eQTL 数据进行分析。使用 MR-PRESSO 进行多效性检验, Steiger 检验验证因果方向, Cochran Q 统计量进行异质性检验。所有统计分析均在 R 软件 (版本 4.3.2) 环境中完成, 主要使用 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 软件包。

2 结 果

2.1 与 PC 风险呈显著因果关联代谢物筛选

本研究利用 TSMR 方法, 系统分析 325 种血清代谢物与 PC 风险之间的潜在因果关系。最终鉴定出 4 种血清代谢物与 PC 风险显著相关 (图 1)。其中 GCST90445837 (血清白蛋白水平) 与 GCST90446023 (小高密度脂蛋白 (HDL) 中游离胆固醇占总脂质的百分比) 表现为 PC 的危险因素。具体而言, 血清白蛋白水平每增加 1 个单位, PC 风险增加 45.6% ($OR=1.456$, 95% $CI=1.139\sim1.862$, $P=0.003$); 小 HDL 中游离胆固醇占总脂质的百分比每增加 1 个标准差, PC 风险增加 18.9% ($OR=1.189$, 95% $CI=1.054\sim1.340$, $P=0.005$)。

相反, GCST90445881[中间密度脂蛋白 (IDL) 中磷脂占总脂质的百分比]和 GCST90446027[小 HDL 中磷脂占总脂质的百分比]则表现出显著的保护作用。其中, IDL 中磷脂占总脂质的百分比每增加 1 个标准差, PC 风险降低 20.8% ($OR=0.792$, 95% $CI=0.685\sim0.916$, $P=0.002$); 小 HDL 中磷脂占总脂质的百分比每增加 1 个标准差, PC 风险降低 16.4% ($OR=0.836$, 95% $CI=0.718\sim0.973$, $P=0.002$)。

为验证上述关联的稳健性与可靠性，研究进一步开展敏感性分析。留一法分析显示，当逐个剔除单个 SNP 后，4 种代谢物的因果效应估计结果未发生明显改变，表明单个 SNP 并未过度影响整体结果（图 2A）。漏斗图分析结果呈现出良好的对称性，未发现明显的横向多效性和异质性（图 2B）。此外，散点图分析进一步表明各遗传工具变量效应大小与总体效应方向一致（图 2C）。森林图分析也证实了各个 SNP 在效应估计中的一致性（图 2D），进一步保证了结果的稳健性与可靠性。

2.2 SMR 分析鉴定 PC 风险基因

为进一步揭示 PC 风险的潜在遗传机制，研究结合 PC GWAS 数据与 GTEx v8 胰腺组织的 eQTL 数据，利用 SMR 分析共鉴定出 196 个与 PC 风险显著相关的基因（图 3）。其中 111 个基因表现为保护性基因，即其表达升高与 PC 风险显著降低相关；

另有 85 个基因表现为风险基因，即其表达升高与 PC 风险显著升高相关。具体而言，*CDC37P1*、*DGKQ*、*SULT1A2*、*CDYL2* 等基因的高表达显著提高 PC 的发生风险，而 *PALMD*、*SULT1A1*、*HEG1*、*UCA1* 等基因的高表达则显著降低 PC 的风险。

2.3 PC 风险基因与代谢物因果关系对

为进一步探讨 PC 风险基因与关键血清代谢物之间的调控机制，研究再次进行 TSMR 分析，以筛选出的 196 个 PC 风险基因的 eQTL 数据作为暴露因素，以显著相关的 4 个血清代谢物为结局变量。结果最终明确了 32 对显著的基因-代谢物因果关系（图 4A）。其中 16 对的基因表达升高显著促进代谢物浓度升高（*OR*>1），另有 16 对基因表达升高则显著降低代谢物浓度（*OR*<1）。图 4B 通过桑基图进一步直观地展示了这些显著基因-代谢物配对的相互作用关系，线条粗细代表效应大小。

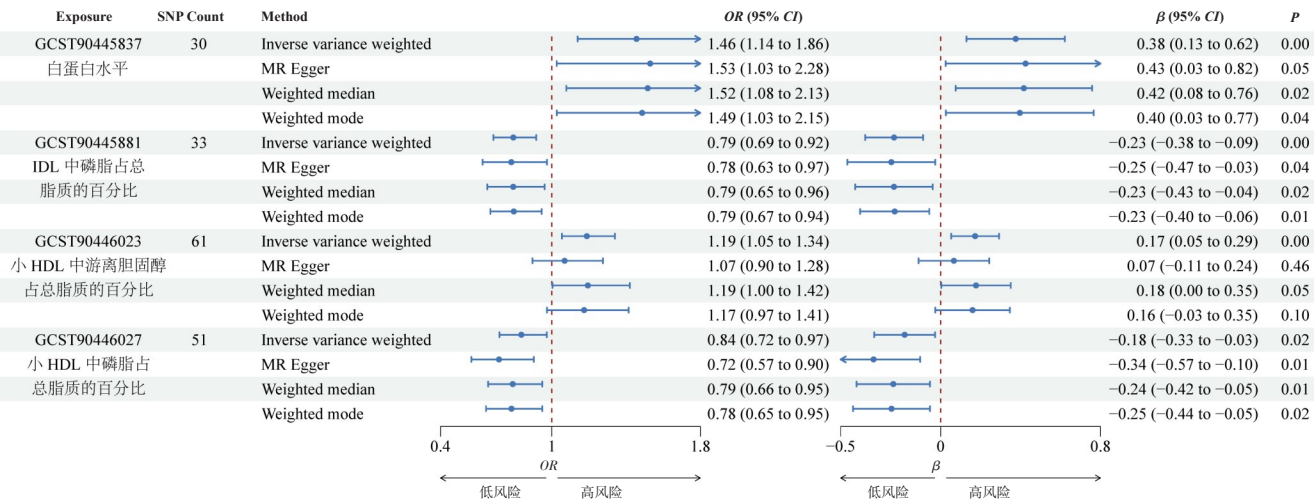


图 1 4 种显著相关血清代谢物与 PC 风险的遗传因果效应（图左侧显示基于 IVW、MR-Egger、加权中位数法和加权模式 4 种方法得到的 *OR* 和 95% *CI*，右侧为对应的 β 和 95% *CI* 与显著性水平）

Figure 1 Genetic causal effects of four significant serum metabolites on pancreatic cancer risk (left: odds ratios and 95% *CI* obtained using IVW, MR-Egger, weighted median, and weighted mode methods; right: corresponding β values and 95% *CI* with significance levels)

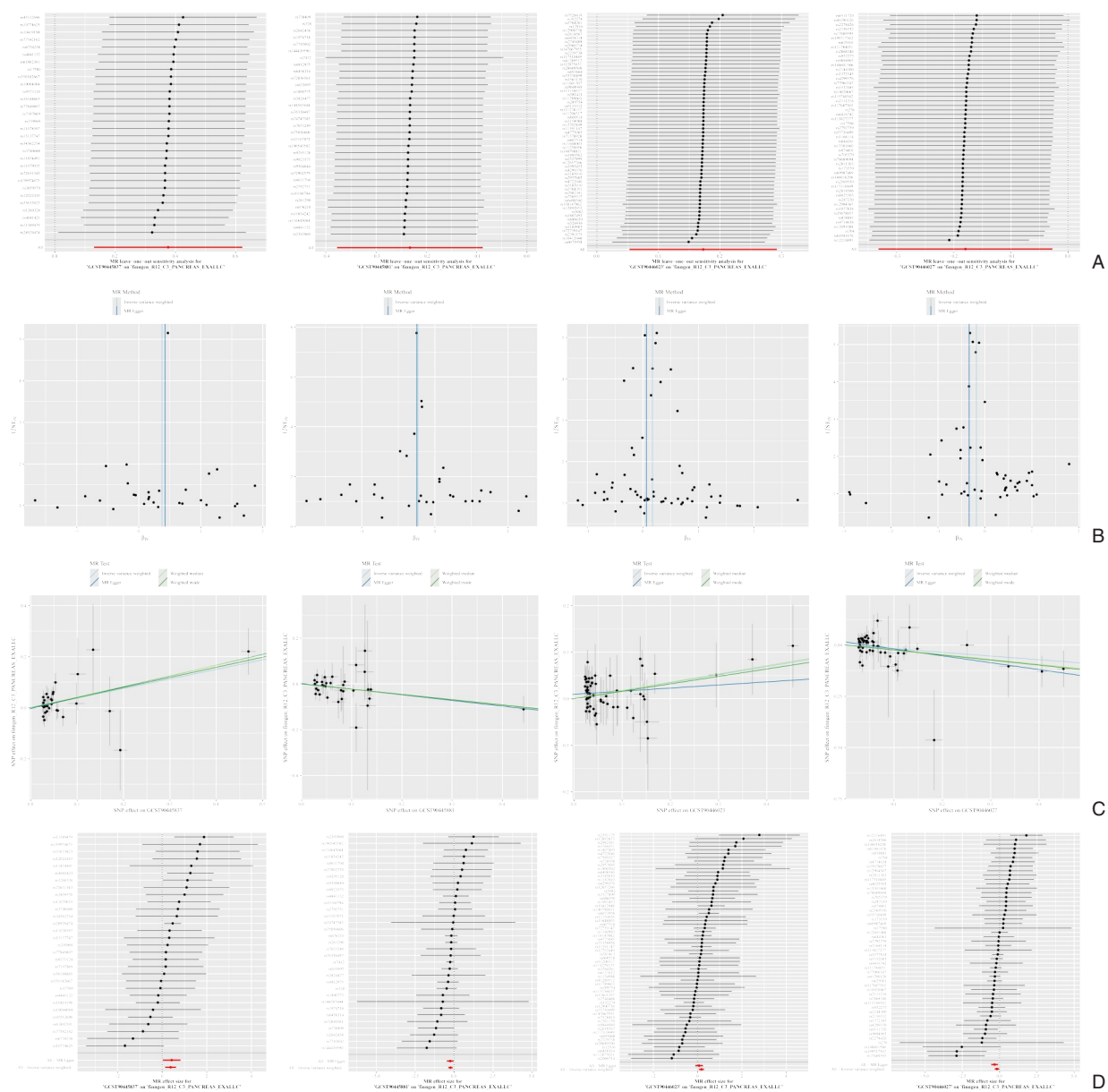


图2 敏感性分析验证4种代谢物-PC因果关联稳健性 A: 留一法分析; B: 漏斗图; C: 散点图; D: 单个SNP森林图
Figure 2 Sensitivity analyses confirming the robustness of metabolite-PC causal associations A: Leave-one-out analyses; B: Funnel plots; C: Scatter plots; D: Forest plots of individual SNP effects

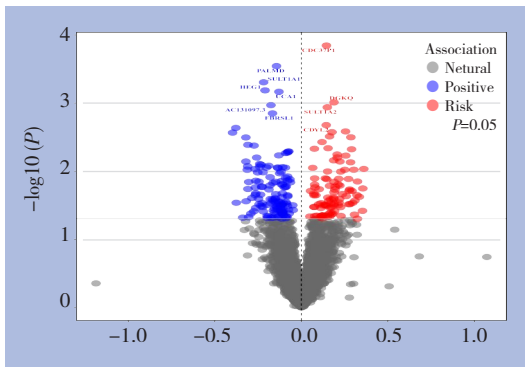


图3 PC风险相关基因鉴定(红点代表表达增加与PC风险增加显著相关的基因;蓝色点代表表达增加与PC风险降低显著相关的基因;灰色点代表无显著相关的基因)
Figure 3 Identification of PC risk-associated genes (red dots: genes with increased expression associated with higher PC risk; blue dots: genes with increased expression associated with lower PC risk; gray dots: non-significant genes)

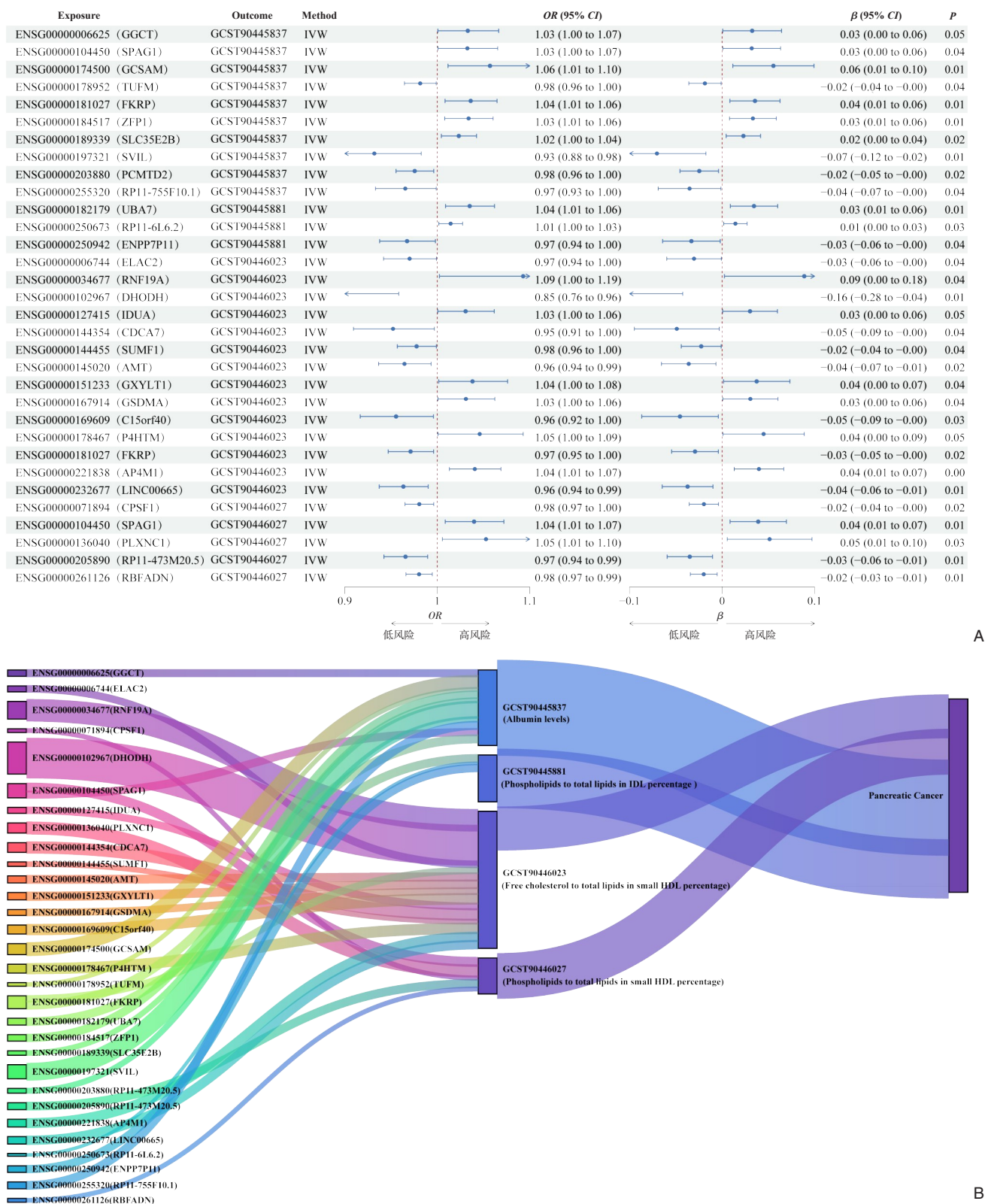


图 4 32对PC风险基因与代谢物因果关系对 A: 32对显著的基因-代谢物因果配对关系, 左侧显示OR值和95% CI, 右侧为 β 值和95% CI; B: 桑基图直观展示基因-代谢物与PC之间的相互作用, 线条粗细表示基因-代谢物因果效应的强度

Figure 4 Thirty-two significant gene-metabolite causal pairs related to PC risk A: Forest plots showing OR, β values, and 95% CI of 32 significant gene-metabolite pairs; B: Sankey diagram illustrating gene-metabolite-PC interactions, with line width indicating causal effect magnitude

3 讨论

本研究系统探讨了血清代谢物、PC风险基因及PC之间的因果关联与作用机制。研究首次利用TSMR分析明确了4种血清代谢物(血清白蛋白水平、小HDL中游离胆固醇占总脂质百分比、IDL中磷脂占总脂质百分比、小HDL中磷脂占总脂质百分比)与PC风险之间存在显著的因果关联。其中血清白蛋白水平和小HDL游离胆固醇比例的升高与PC风险显著增加相关,而IDL和小HDL磷脂比例升高则表现为保护作用。此外,研究还通过SMR分析进一步鉴定出196个显著影响PC风险的基因,并最终建立了32对显著的基因-代谢物因果关系配对,揭示PC风险基因可能通过调控特定血清代谢物,进而影响PC的发生,为深入理解PC的发病机制奠定了坚实基础。在临床转化层面,现有前瞻性与验证性研究已表明,代谢物与糖类抗原(CA19-9)联合可显著提高对PC与良性胰腺疾病的判别效能^[20-21],受试者工作特征曲线下面积可达0.90~0.94,且在确诊前多年即出现可检出的信号^[22];在此基础上,本研究所提示的小HDL与IDL相关脂质组分为构建“代谢物+CA19-9”的多模态风险评分提供了优先候选,适合用于高风险人群的分层筛查与复检转诊路径优化

近年来,大量研究提示代谢异常与癌症的发生、发展密切相关,代谢紊乱在癌症进展中的关键作用也已逐步被证实^[23-24]。本研究中发现血清白蛋白水平升高与PC风险显著增加,这与既往部分研究结论有所差异。传统观点认为,低血清白蛋白水平与癌症患者的营养不良及预后较差相关^[25-27]。这种差异可能源于测量学与生物学层面的不同:本研究基于NMR平台测定的白蛋白,其遗传工具反映的是个体长期的、固有的白蛋白水平倾向,涉及肝脏合成与代谢调控通路^[28];而临床观察中的白蛋白是典型的负急性期蛋白,在疾病晚期炎症状态往往下降^[29]。因此,遗传决定的较高基础白蛋白水平,可能反映了机体在肿瘤发生早期异常的蛋白质合成状态或特定的代谢背景,而非单纯的营养或炎症指标。不宜将NMR白蛋白的MR效应简单等同于临床时点白蛋白测值,后续需在外部队列中以靶向定量和分层分析(炎症状态、肝功能)进一步检验其稳健性^[30]。

此外,研究发现的小HDL游离胆固醇比例升

高与PC风险增加的结论,与前期已有研究提出的脂质代谢紊乱与多种癌症风险升高一致^[23, 31-32],进一步证实其在癌症风险中的重要性。脂质代谢紊乱不仅与癌细胞的能量代谢重塑有关^[33],还可能调节肿瘤细胞的增殖、迁移及凋亡过程^[31]。而IDL与小HDL中磷脂比例的升高则表现为保护性因素,这可能与磷脂在维持细胞膜结构稳定、细胞凋亡、炎症调节、抑制癌细胞的侵袭及转移有关^[34-35]。以上发现进一步凸显了脂质代谢在PC发生中的重要性,不仅为风险筛查提供了线索,也提示了潜在的干预方向。在药物干预层面,激活LXR-ABCA1轴以促进胆固醇外排^[36-37]或抑制脂肪酸合成酶^[38],已在临床前研究中显示出抗肿瘤潜力;而流行病学研究提示他汀类药物与PC风险小幅下降相关,但其预防价值尚需在特定代谢亚群中进一步验证^[39]。在生活方式层面,有氧运动与体质量管理被证实能改善脂蛋白功能,为通过非药物途径调控代谢、预防PC提供了可能^[40]。

研究还通过SMR分析揭示了PC风险相关的基因特征,特别是*CDC37P1*、*DGKQ*、*SULT1A2*、*CDYL2*等基因的表达与PC风险显著升高的关系值得关注。已有研究表明,*DGKQ*和*SULT1A2*在乳腺癌、胃癌等其他肿瘤中的异常表达与患者预后不良密切相关,可能通过调控细胞周期及代谢途径影响肿瘤发生与进展^[41-43]。与之相对,*PALMD*、*HEG1*、*UCA1*在肿瘤研究中多表现出肿瘤抑制作用,通过抑制细胞迁移、促进细胞凋亡发挥保护作用^[44-46],提示这些基因可能在PC中也具有重要的保护作用。结合PC以纤维化反应强、脂质代谢重编程显著为特征的生物学背景,本研究的基因信号与4种关键代谢物所代表的脂蛋白与磷脂谱改变在通路层面具有一致性,如*DGKQ*所属的二酰甘油-磷脂酸信号轴关联膜磷脂重塑与mTOR相关代谢调控^[47-48],*SULT1A2*的硫酸化酶活性影响胆固醇衍生物与药物内源性代谢^[49],*CDC37P1*可能反映*CDC37-HSP90*伴侣轴对KRAS依赖性激酶的稳定维持^[50-51],*HEG1*与细胞黏附及脂筏结构相关^[52]等等,这些机制恰与本研究在小HDL游离胆固醇比例、IDL与小HDL磷脂比例以及白蛋白表型上观察到的方向性变化相吻合,提示风险基因通过调控胆固醇外排与膜磷脂组成、信号脂质周转及炎症相关的蛋白合成状态,进而影响PC易感与进展。

更重要的是,本研究建立的32对基因-代谢

物因果关系对揭示了PC发生发展的基因-代谢网络调控机制。从机制层面来看,许多风险基因本身编码蛋白直接参与脂质、氨基酸等关键代谢途径的调控,影响细胞能量供应、膜结构、信号传导、炎症微环境等多个癌症相关生物过程。此前,尽管已有少数研究提示部分代谢物可能介导遗传因素对癌症风险的影响^[53-54],但基因-代谢物-PC风险的整体因果链条尚未被全面探索与验证。通过本研究的系统分析,不仅发现了单基因与单代谢物的作用,还揭示了多基因、多代谢物交织形成的复杂调控网络,为此,在后续的转化研究中,或可以在患者来源类器官与癌相关成纤维细胞共培养体系中,以与膜磷脂重塑与胆固醇外排密切相关的基因组分作为优先级入口,分别对基因实施基因编辑或小分子抑制,观察小HDL与IDL相关磷脂与游离胆固醇表型的可逆性及对化疗敏感性的影响;继而将经体外验证的基因-代谢标志整合进“代谢物+CA19-9”的临床风险评分,用于外科手术前分层与随访决策^[55]。在不扩大数据分析范围的前提下,上述路径将研究所见的因果对从通路层面连到病理特征层面并进一步连到可干预与可测量的临床场景,从而使本研究结果对临床实践具有明确的解释力与可操作性。

当然,本研究亦存在若干局限。首先,所用eQTL数据为胰腺组织数据,但组织异质性及转录调控复杂性仍需结合更大规模、多区域、多节点的组织样本加以佐证,未来可结合多组织eQTL及pQTL数据,在遗传层面构建“基因-蛋白-代谢物”的一致性因果链条。其次,MR分析虽揭示了因果关系,但缺乏实验验证。未来计划通过收集临床标本(如术前血浆与配对肿瘤组织)来初步验证关键的基因-代谢物关联,并利用患者来源类器官模型,对核心通路进行功能干预,以直接评估其生物学效应。最后,本研究样本主要源于欧洲血统,结论的普适性有待确认。后续将在多祖源队列中重复上述分析,进行交叉验证以评估结果的跨人群适用性。

综上所述,本研究通过MR分析方法明确了PC风险基因、血清代谢物与PC风险之间的因果关系,为PC的发病机制研究提供了新的见解,也为PC的早期诊断、生物标志物筛选及个体化治疗策略的开发提供了重要科学依据。

作者贡献声明:周女樱负责数据收集与论文撰写;孙晶负责研究设计与文章修改;杨开焰负责数据收集;刘敏负责数据整理、分析及论文指导、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] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Nikšić M, Matz M, Valkov M, et al. World-wide trends in net survival from pancreatic cancer by morphological sub-type:an analysis of 1, 258, 329 adults diagnosed in 58 countries during 2000-2014 (CONCORD-3) [J]. *Cancer Epidemiol*, 2022, 80:102196. doi:10.1016/j.canep.2022.102196.
- [3] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [4] Zhu JJ. New metabolomic insights into cancer[J]. *Cancer J*, 2024, 30(5):301-306. doi:10.1097/PPC.0000000000000740.
- [5] Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(4):333-358. doi:10.3322/caac.21670.
- [6] Katagiri R, Goto A, Nakagawa T, et al. Increased levels of branched-chain amino acid associated with increased risk of pancreatic cancer in a prospective case-control study of a large cohort[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5):1474-1482. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.033.
- [7] Zhang T, Moore SC, Fu S, et al. Association between prediagnostic serum metabolites and pancreatic ductal adenocarcinoma risk in two prospective cohorts[J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(7):1304-1315. doi:10.1002/ijc.35479.
- [8] Terry AR, Hay N. Emerging targets in lipid metabolism for cancer therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(6): 537-551. doi: 10.1016/j.tips.2024.04.007.
- [9] 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.
- [10] Zhao SY, Giles C, Huynh K, et al. Personalized profiling of lipoprotein and lipid metabolism based on 1018 measures from combined quantitative NMR and LC-MS/MS platforms[J]. *Anal Chem*, 2024, 96(52):20362-20370. doi:10.1021/acs.analchem.4c03229.
- [11] Mosley JD, Dunn WB, Kuligowski J, et al. Metabolomics 2023 workshop report: moving toward consensus on best QA/QC

- practices in LC-MS-based untargeted metabolomics[J]. *Metabolomics*, 2024, 20(4):73. doi:10.1007/s11306-024-02135-w.
- [12] Emwas AH, Zacharias HU, Alborghetti MR, et al. Recommendations for sample selection, collection and preparation for NMR-based metabolomics studies of blood[J]. *Metabolomics*, 2025, 21(3):66. doi:10.1007/s11306-025-02259-7.
- [13] Bae G, Yang ZQ, Bucci D, et al. Longitudinal lipoprotein and inflammatory mediators analysis uncover persisting inflammation and hyperlipidemia following SARS-CoV-2 infection in long COVID-19[J]. *Metabolomics*, 2025, 21(3):65. doi:10.1007/s11306-025-02262-y.
- [14] Saballs M, Parra S, Martínez N, et al. Lipidomic and metabolomic changes in community-acquired and COVID-19 pneumonia[J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(9):100622. doi:10.1016/j.jlr.2024.100622.
- [15] Nowak C, Ärnlov J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3957. doi:10.1038/s41467-018-06467-9.
- [16] Tan VY, Bull CJ, Biernacka KM, et al. Investigation of the interplay between circulating lipids and IGF-I and relevance to breast cancer risk: an observational and mendelian randomization study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(12):2207-2216. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0315.
- [17] Johnson KE, Siewert KM, Klarin D, et al. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(9):e1003302. doi:10.1371/journal.pmed.1003302.
- [18] 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.
- [19] Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. *Stat Med*, 2008, 27(8):1133-1163. doi:10.1002/sim.3034.
- [20] Borgmästars E, Jacobson S, Simm M, et al. Metabolomics for early pancreatic cancer detection in plasma samples from a Swedish prospective population-based biobank[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2024, 15(2):755-767. doi:10.21037/jgo-23-930.
- [21] Mahajan UM, Oehrle B, Goni E, et al. Validation of two plasma multimetabolite signatures for patients at risk of or with suspected pancreatic ductal adenocarcinoma (METAPAC): a prospective, multicentre, investigator-masked, enrichment design, phase 4 diagnostic study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(7):634-647. doi:10.1016/S2468-1253(25)00056-1.
- [22] Eze-Odurukwe A, Rehman A, Ayinla L, et al. Metabolite biomarkers for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review[J]. *Cureus*, 2024, 16(11):e74528. doi:10.7759/cureus.74528.
- [23] Jonker PB, Muir A. Metabolic ripple effects-deciphering how lipid metabolism in cancer interfaces with the tumor microenvironment[J]. *Dis Model Mech*, 2024, 17(9):dmm050814. doi:10.1242/dmm.050814.
- [24] 王云峰, 夏俊伟, 徐白莹. 脂代谢异常在胰腺癌发生发展中作用的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(3):416-423. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013.
- Wang YF, Xia JW, Xu BY. Role of lipid metabolism disorders in the occurrence and development of pancreatic cancer: a review of research progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(3):416-423. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.013.
- [25] Yamamoto M, Saito H, Uejima C, et al. Combination of serum albumin and cholinesterase levels as prognostic indicator in patients with colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2):1085-1090. doi:10.21873/anticancerres.13217.
- [26] Zhao H, Yin B, Li XR, et al. The CRP-albumin-lymphocyte index provides enhanced prognostic value in liver cancer compared to the TNM staging system[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):20090. doi:10.1038/s41598-025-03985-7.
- [27] Tang Q, Li X, Sun CR. Predictive value of serum albumin levels on cancer survival: a prospective cohort study[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1323192. doi:10.3389/fonc.2024.1323192.
- [28] Zhang SY, Wang Z, Wang YJ, 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.
- [29] Julkunen H, Cichońska A, Tiainen M, et al. Atlas of plasma NMR biomarkers for health and disease in 118, 461 individuals from the UK Biobank[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):604. doi:10.1038/s41467-023-36231-7.
- [30] Gremese E, Bruno D, Varriano V, et al. Serum albumin levels: a biomarker to be repurposed in different disease settings in clinical practice[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18):6017. doi:10.3390/jcm12186017.
- [31] Winkelkotte AM, Al-Shami K, Chaves-Filho AB, et al. Interactions of fatty acid and cholesterol metabolism with cellular stress response pathways in cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2025, 15(3):a041548. doi:10.1101/cshperspect.a041548.
- [32] Currie E, Schulze A, Zechner R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(2):153-161. doi:10.1016/j.cmet.2013.05.017.
- [33] 毕崇尧, 赫长胜, 季志刚, 等. 肝癌切除术患者围手术期血脂代谢的变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(1):36-38. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2011.01.009.
- Bi CY, He CS, Ji ZG, et al. The perioperative changes and clinical significance of blood lipids in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy[J]. *China Journal of General Surgery*, 2011, 20(1):36-38. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2011.01.009.
- [34] Beloribi-Djefafli S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(1):e189.

- doi:10.1038/onscis.2015.49.
- [35] Gutierrez-Sandoval R, Gutierrez-Castro F, Muñoz-Godoy N, et al. Phospholipid-rich DC-vesicles with preserved immune fingerprints: a stable and scalable platform for precision immunotherapy[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(6): 1299. doi: 10.3390/biomedicines13061299.
- [36] Wu K, Zou L, Lei X, et al. Roles of ABCA1 in cancer[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(4):349. doi:10.3892/ol.2022.13469.
- [37] Oberle R, Kühner K, Österreicher T, et al. The HDL particle composition determines its antitumor activity in pancreatic cancer[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(9):e202101317. doi:10.26508/lsa.202101317.
- [38] Steen TV, Espinoza I, Duran C, et al. Fatty acid synthase (FASN) inhibition cooperates with BH3 mimetic drugs to overcome resistance to mitochondrial apoptosis in pancreatic cancer[J]. *Neoplasia*, 2025, 62:101143. doi:10.1016/j.neo.2025.101143.
- [39] Karbowska E, Swieczkowski D, Gasecka A, et al. Statins and the risk of pancreatic cancer:a systematic review and meta-analysis of 2, 797, 186 patients[J]. *Cardiol J*, 2024, 31(2): 243–250. doi: 10.5603/CJ.a2022.0014.
- [40] Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, et al. The impact of aerobic exercise on HDL quantity and quality:a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4653. doi: 10.3390/ijms24054653.
- [41] Petrosyan V, Dobrolecki LE, Thistlethwaite L, et al. Identifying biomarkers of differential chemotherapy response in TNBC patient-derived xenografts with a CTD/WGCNA approach[J]. *iScience*, 2023, 26(1):105799. doi:10.1016/j.isci.2022.105799.
- [42] Li Q, Zhang C, Ren YL, et al. A novel platelets-related gene signature for predicting prognosis, immune features and drug sensitivity in gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1477427. doi:10.3389/fimmu.2024.1477427.
- [43] Giannitrapani L, Di Gaudio F, Cervello M, et al. Genetic biomarkers of sorafenib response in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2197. doi: 10.3390/ijms25042197.
- [44] Xie N, Mei S, Dai C, et al. Palmdelphin inhibits ovarian cancer cell stem specification via downregulating ring finger protein 145[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2024, 34(8): 13–24. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2024053542.
- [45] Xiao T, Rahhal O, Wang LP, et al. TPPP3, a good prognostic indicator, suppresses cell proliferation and migration in OSCC[J]. *Int Dent J*, 2025, 75(2):970–983. doi:10.1016/j.identj.2024.09.035.
- [46] Abdelrahman AE, Elbadry FA, Ibrahim TR, et al. Role of HEG1 and claudin-4 immunohistochemistry in the differential diagnosis of lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma in pleural effusion cytology[J]. *Turk Patoloji Derg*, 2025, 41(2): 42–50. doi: 10.5146/tjpath.2025.13801.
- [47] Torres-Ayuso P, Daza-Martín M, Martín-Pérez J, et al. Diacylglycerol kinase α promotes 3D cancer cell growth and limits drug sensitivity through functional interaction with Src[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20):9710–9726. doi:10.18632/oncotarget.2344.
- [48] Hernandez-Lara MA, Richard J, Deshpande DA. Diacylglycerol kinase is a keystone regulator of signaling relevant to the pathophysiology of asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2024, 327(1):L3–L18. doi:10.1152/ajplung.00091.2024.
- [49] Li Y, Ding Q, Xiong Z, et al. Overexpression of steroid sulfotransferase genes is associated with worsened prognosis and with immune exclusion in clear cell-renal cell carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 9209–9219. doi: 10.18632/aging.102392.
- [50] Wang L, Zhang Q, You Q. Targeting the HSP90-CDC37-kinase chaperone cycle: a promising therapeutic strategy for cancer[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1):156–182. doi:10.1002/med.21807.
- [51] Dernovšek J, Gradišek N, Zajec Ž, et al. Discovery of new Hsp90-Cdc37 protein-protein interaction inhibitors:in silico screening and optimization of anticancer activity[J]. *RSC Adv*, 2024, 14(39): 28347–28375. doi:10.1039/d4ra05878j.
- [52] Hiroshima K, Wu D, Koh E, et al. Membranous HEG1 expression is a useful marker in the differential diagnosis of epithelioid and biphasic malignant mesothelioma versus carcinomas[J]. *Pathol Int*, 2021, 71(9):604–613. doi:10.1111/pin.13140.
- [53] 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.
- [54] Zhao G, Cai Y, Wang Y, et al. Genetically predicted blood metabolites mediate the association between circulating immune cells and pancreatic cancer:a Mendelian randomization study[J]. *J Gene Med*, 2024, 26(5):e3691. doi:10.1002/jgm.3691.
- [55] 范红星, 倪建勋, 薄彪, 等. 术前白蛋白-胆红素评分以及其与CA19-9联合作为胰腺癌患者预后指标的临床价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(3): 310–316. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.03.008.
- Fan HX, Ni JX, Bo B, et al. Clinical value of preoperative albumin-bilirubin score and its combination with CA19-9 as prognostic indicators for pancreatic cancer patients[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(3): 310–316. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.03.008.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:周女樱,孙晶,杨开焰,等.基于孟德尔随机化的基因-代谢物-胰腺癌风险因果链解析[J].中国普通外科杂志,2025,34(9):1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449

Cite this article as: Zhou NY, Sun J, Yang KY, et al. Causal chain linking genes, metabolites, and pancreatic cancer risk based on Mendelian randomization[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(9): 1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449