· 论　　著 · Original Article ·

中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年6月　第28卷　第6期　Jun. 2025　Vol. 28　No. 6

孟德尔随机化揭示血浆脂质组学对胰腺炎的影响

姜其镕　牛哲禹　杨发基　郝以杰　张士哲　卢俊

山东第一医科大学附属省立医院　胆胰外科　（山东　济南　250000）

【摘要】**目的：**利用孟德尔随机化方法调查血浆脂质组学对胰腺炎的影响，并评估胰腺内脂肪沉积（IPFD）、胆石症在这一关系中的作用。**方法：**采用双向德尔随机化分析，将179种血浆脂质作为暴露因素，急性胰腺炎（AP）和慢性胰腺炎（CP）作为结局变量。数据来源包括GWAS、英国生物银行（UK Biobank）和FinnGen项目。采用两步法中介孟德尔随机化和多变量孟德尔随机化分析，评估IPFD、胆石症在血浆脂质与胰腺炎关系中的作用。**结果：**孟德尔随机化分析发现有2种甾醇与AP呈负相关（$P<0.05$），7种甾醇与CP呈负相关（$P<0.05$），1种磷脂与CP呈正相关（$P<0.05$）。以IPFD为暴露因素，以AP和CP为结局进行分析，结果显示IPFD对AP和CP呈正相关。胆石症是AP的危险因素。两步中介孟德尔随机化分析表明IPFD、胆石症并非血浆脂质与胰腺炎关系中的中介因素。**结论：**血浆脂质组学与胰腺炎存在因果关系，IPFD、胆石症与胰腺炎亦存在因果关联，部分血浆脂质可成为胰腺炎新的风险因素和潜在生物标志物，用于支持胰腺炎的早期诊断和干预。

【关键词】胰腺炎•血浆脂质组学•胰腺内脂肪沉积•胆石症•孟德尔随机化方法

【中图分类号】R

【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.06.003

【文章编号】1009-9905（2025）06-0436-08

Mendelian randomization reveals the effect of plasma lipidomics on pancreatitis

JIANG Qi-rong, NIU Zhe-yu, YANG Fa-ji, HAO Yi-jie, ZHANG Shi-zhe, LU Jun

Department of Biliary and Pancreatic Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University(Jinan 250000, China)

【ABSTRACT】***Objective:*** To investigate the causal effects of plasma lipidomics on pancreatitis using Mendelian randomization(MR) and evaluate the roles of intra-pancreatic fat deposition(IPFD) and gallstone disease in this relationship. ***Methods:*** A bidirectional MR analysis was conducted, with 179 plasma lipids as exposures and acute pancreatitis(AP) and chronic pancreatitis(CP) as outcomes. Data were sourced from genome-wide association studies(GWAS), the UK Biobank, and the FinnGen project. Two-step Mendelian randomization(TSMR) and multivariable Mendelian randomization(MVMR) analyses were applied to assess the mediating roles of IPFD and gallstone disease in the association between plasma lipids and pancreatitis. ***Results:*** MR analysis identified two sterols negatively associated with AP ($P<0.05$) and seven sterols negatively associated with CP($P<0.05$). One phospholipid showed a positive association

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目（No. 82200706）

[通信作者] 卢俊，E-mail: lujunsd@126.com

with CP($P<0.05$). IPFD was positively associated with both AP and CP. Gallstone disease was confirmed as a risk factor for AP. However, TSMR analysis indicated that neither IPFD nor gallstone disease mediated the relationship between plasma lipids and pancreatitis. ***Conclusion:*** The causal relationship exists among plasma lipomics and AP/CP, also between IPFD, cholelithiasis and pancreatitis. These findings highlight novel risk factors and potential biomarkers to support early diagnosis and intervention for pancreatitis.

【KEY WORDS】Pancreatitis•Plasma lipidomics•Intra-pancreatic fat deposition•Gallstone disease•Mendelian randomizatio

胰腺炎是常见消化系统疾病，根据病程和病因的不同，可分为急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）和慢性胰腺炎（chronic pancreatitis，CP）。近年来胰腺内脂肪沉积（intra-pancreatic fat deposition，IPFD）在胰腺炎发病机制中的作用受到关注，被认为是影响胰腺功能的关键因素[1-2]。此外，血脂水平与胰腺炎发生风险相关[3-5]。血浆脂质组学能够对血液循环中的脂质进行详细分类，可能有助于更准确地评估胰腺炎的风险和严重程度[6-7]。然而，病例对照研究往往难以确定暴露因素与疾病发生的时间顺序[8]；而观察性研究中，环境、年龄、饮食和生活方式等混杂因素可能影响血浆脂质组学与胰腺炎[9]、IPFD与胰腺炎的关系分析。本研究采用孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）方法探索血浆脂质组学对IPFD的影响，并检验IPFD与胰腺炎之间的因果关系。MR方法利用遗传变异（主要是单核苷酸多态性，SNP）作为工具变量（instrumental variables，IV）来替代目标暴露因素，以评估暴露因素与特定结局之间的因果关联。由于遗传变异由父母随机传递给子代，因此遗传变异与结局之间的关联不受常见混杂因素的影响[10]。MR方法已被广泛应用于各种疾病因果关系的研究[11-12]。本研究通过对IPFD和血浆脂质的综合分析，识别可用于胰腺炎早期诊断的潜在生物标志物，以期为临床治疗提供新的潜在靶点。

1 材料和方法

1.1 数据来源 血浆脂质组学的SNP数据来自Linda Ottensmann等[7]的研究，可在GWAS目录中获取（https://www.ebi.ac.uk/gwas/），数据集编号：GCST90277238到GCST90277416。该研究对7174名芬兰个体的179种脂质进行了单变量和多变量全基因组分析，采用“shotgun”脂质组学技术鉴定了13个类别的共179种脂质，涵盖4大主要脂质组类别：甘油酯类、磷脂类、鞘脂类和甾醇类。在本研究中，仅纳入满足以下标准的SNP作为IV：（1）与暴露显著相关的SNP（$P<1\times10^{-5}$）；（2）去除存在连锁不平衡的SNP（$r^2<0.01$，且<10 000 kb）。IPFD数据来自Liu等[13]的研究，该研究基于英国生物银行超过38 000份腹部MRI扫描数据对胰腺实质内脂肪含量进行了定量。当IPFD作为暴露因素时，IV的筛选标准为：$P<5\times10^{-8}$，$r^2<0.001$，且<10 000 kb。胆石症的数据来自Saori Sakaue等[14]的研究，当胆石症作为暴露因素时，IV的筛选标准为：$P<5\times10^{-8}$，$r^2<0.001$，且<10 000 kb。

AP和CP数据来源于FinnGen项目。FinnGen是一项大规模基因组学研究计划，分析了超过50万份芬兰生物样本，将基因变异与健康数据相关联，以揭示疾病的发病机制和易感因素。该项目由芬兰国内研究机构、生物样本库与国际产业合作伙伴共同开展。本研究使用了FinnGen数据的R10版本[15]，其中AP的数据包括6 787例病例和361 641例对照（https://risteys.finregistry.fi/endpoints/K11_ACUTPANC），CP数据包括3 875例病例和361 641例对照（https://risteys.finregistry.fi/endpoints/K11_CHRONPANC）。当AP和CP作为暴露因素时，IV的筛选标准为：$P<5\times10^{-6}$，$r^2<0.001$，且<10 000 kb。FinnGen项目的所有GWAS数据均获得了FinnGen指导委员会的伦理批准，并且所有参与者均签署了知情同意书。

1.2 IV强度评估 通过计算F统计量评估工具SNP的强度，并排除弱IV（$F<10$）[16]。计算公式为：$F=R^2\times(N-2)/(1-R^2)$，其中$R^2=2\times(1-\mathrm{MAF})\times\mathrm{MAF}\times\beta^2$。$N$表示暴露样本量，$R^2$表示IV解释的暴露变异比例，MAF为次要等位基因频率，β为效应值。

1.3 Steiger检验 在提取暴露的IV时，确保满足MR方法的第三条假设——排除限制假设。该假设要求遗传工具仅通过暴露影响结局，而不存在其他途径。为此，本研究除筛除与结局显著相关的SNP（$P>5\times10^{-5}$）外，还应用Steiger检验排除与结局的相关性强于与暴露的相关性的SNP。这一措施强化了

MR 分析三大核心假设之一的排除限制假设[17]。

1.4　双样本 MR 分析与反向因果检验　本研究将 179 种血浆脂质作为暴露因素、以胰腺炎为结局进行双样本 MR 分析，主要采用逆方差加权（IVW）方法评估暴露与结局之间的因果关系[18-19]。随后采用 3 种敏感性分析方法——加权中位数法[20]、加权众数法[21]和 MR-Egger 方法[22]检验结果的一致性。采用 MR-PRESSO 方法识别存在水平多效性的 SNP 异常值，去除这些异常值后再使用 IVW 方法重新计算因果效应估计值[23]。通过 MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 检验评估水平多效性，并使用 Cochran′s Q 检验评估异质性。

本研究同时探讨血浆脂质与胰腺炎之间的潜在反向因果关系。为控制多重比较带来的假发现率（FDR），采用 Benjamini-Hochberg 校正方法并报告校正后的 q 值。经过 FDR 校正后仍显著的结果被认为具有较强的因果关联。所有分析均使用 R 4.3.0 软件中的 TwoSampleMR（v0.5.8）、Mendelian-Randomization（v0.9.0）和 MRPRESSO（v1.0）软件包完成，热图使用 ChiPlot 在线工具绘制（访问日期：2024 年 8 月 21 日）。

1.5　两步法中介孟德尔随机化分析　本研究采用两步法中介孟德尔随机化（Two-Step Mediation MR，TSMR）探究暴露因素（X）通过中介变量（M）对结局（Y）的间接因果效应，同时评估暴露对结局的直接效应[24]。第一步，使用 IVW 方法评估暴露（X）对中介（M）的效应（$\beta_{X\to M}$）；第二步，使用 IVW 方法评估中介（M）对结局（Y）的效应（$\beta_{M\to Y}$）。间接效应=$\beta_{X\to M}\times\beta_{M\to Y}$；直接效应=$\beta_{X\to Y}$-（间接效应）；中介比例=间接效应/总效应。应用多变量孟德尔随机化（MVMR）校正中介对暴露和结局的影响[25]。本研究整体工作流程见图 1。

2　结果

2.1　血浆脂质组学对 AP 和 CP 的双向 MR 分析　血浆脂质分为甘油酯类、磷脂类、鞘脂类和甾醇类 4 类，根据设置的相关参数去除连锁不平衡以及弱工具变量后，从这 4 类中各筛选出 1187、2925、575 和 509 个 SNPs。过滤掉与 AP、CP 相关的 SNPs，所有的 SNPs 均经过 Steiger 检验，且通过 MR-PRESSO 检验没有异常值。

血浆脂质组学与 AP、CP 之间的 MR 分析结果（IVW 为主要方法）见图 2。经过 FDR 校正后，甾醇酯（SE）（27:1/20:2）和 SE（27:1/20:4）2 种甾醇与 AP 风险呈显著负相关；1 种甾醇和 6 种磷脂与 CP 风险

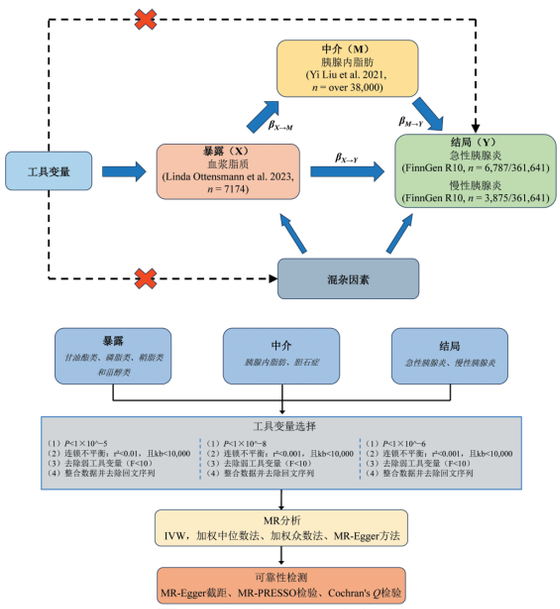


图 1　本研究的工作流程

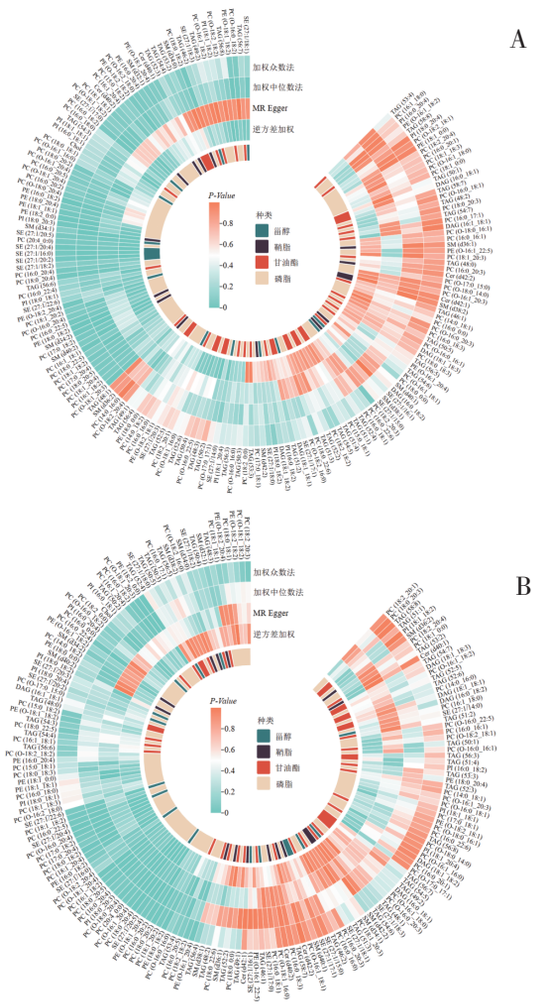


图 2　血浆脂质与胰腺炎的 MR 分析

A：血浆脂质组学与 AP 的 MR 分析结果；B：血浆脂质组学和 CP 的 MR 分析结果。Cer：神经酰胺；Chol：胆固醇；PC：磷脂酰胆碱；PE：磷脂酰乙醇胺；DAG：二酰基甘油；PI：磷脂酰肌醇；SM：鞘磷脂；TAG：三酰基甘油；SE：甾醇酯。

呈显著负相关，分别为SE(27:1/20:4)、磷脂酰胆碱(PC)(20:4_0:0)、PC(16:0_22:5)、PC(17:0_20:4)、PC(O-16:0_20:4)、PC(O-16:1_20:4)以及磷脂酰乙醇胺(PE)(O-18:1_20:4)；有1种磷脂PE(18:2_0:0)与CP风险呈正相关(图3)。上述阳性结果的其余3种敏感性分析方法与IVW法趋势相同，见图4。

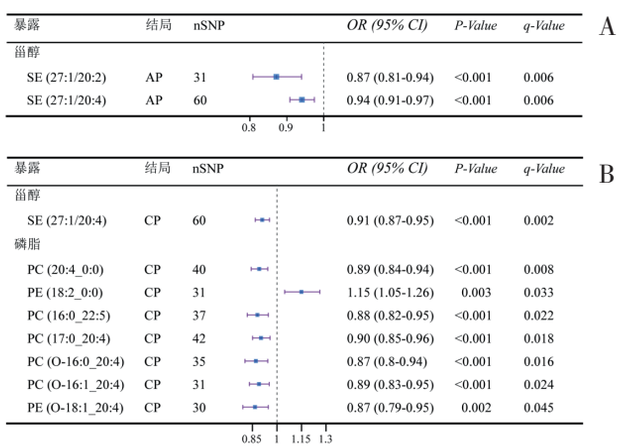


图3　FDR校正血浆脂质和胰腺炎的MR分析结果(IVW)

A：评估血浆脂质组学与AP风险之间的因果关系(q-Value<0.05)；B：评估血浆脂质组学与CP风险之间的因果关系(q-Value<0.05)；nSNP：SNP个数；*OR*>1：暴露会增加结果的风险；*OR*<1：暴露可以降低结果的风险；q-Value：FDR校正的p值。

可靠性检测分析结果发现PC(18:0_20:4)对CP的MR-PRESSO检验的*P*值<0.05，提示存在水平多效性，因此将该结果予以排除。其余血浆脂质MR-Egger回归截距、MR-PRESSO检验的*P*值均>0.05，说明其余结果不存在水平多效性，MR分析结果可靠(表1)。Cochran Q检验中，除PE(18:2_0:0)*P*值<0.05外，其余结果均未显示出明显的异质性(表1)。反向MR分析中未观察到显著的关联(表2)。

2.2　IPFD、胆石症对AP和CP的双向MR分析　共

表1　脂质与胰腺炎的异质性和水平多效性分析结果

暴露	结局	Q-pval (IVW)	Egger截距-pval	presso-pval
SE(27:1/20:2)	AP	0.068	0.136	0.070
SE(27:1/20:4)	AP	0.554	0.915	0.631
SE(27:1/20:4)	CP	0.327	0.286	0.366
PC(20:4_0:0)	CP	0.582	0.737	0.641
PC(16:0_22:5)	CP	0.301	0.902	0.353
PC(17:0_20:4)	CP	0.349	0.431	0.393
PC(18:0_20:4)	CP	0.019	0.836	0.030
PC(O-16:0_20:4)	CP	0.226	0.780	0.282
PC(O-16:1_20:4)	CP	0.527	0.156	0.581
PE(O-18:1_20:4)	CP	0.721	0.450	0.723
PE(18:2_0:0)	CP	0.048	0.385	0.061

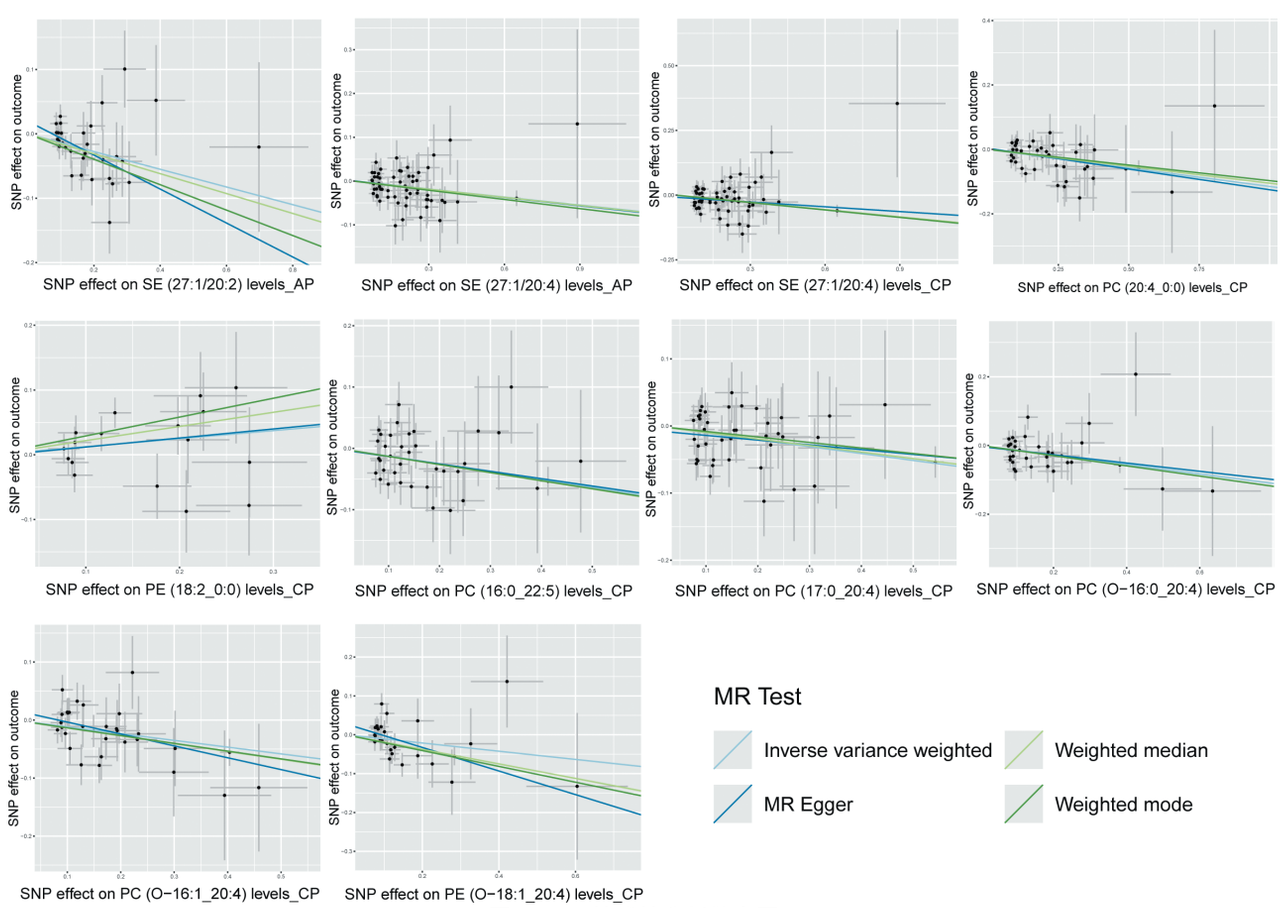


图4　MR敏感性分析散点图

表2　脂质与胰腺炎的反向MR分析

暴露	结局	方法	SNP个数	*OR*(95%*CI*)	*P*值
AP	SE(27:1/20:2)	IVW	9	0.99(0.87-1.12)	0.843
AP	SE(27:1/20:4)	IVW	9	0.96(0.87-1.05)	0.359
CP	SE(27:1/20:4))	IVW	15	0.95(0.89-1.02)	0.158
CP	PC(20:4_0:0)	IVW	10	0.99(0.90-1.09)	0.812
CP	PC(16:0_22:5)	IVW	16	1.02(0.95-1.09)	0.661
CP	PC(17:0_20:4)	IVW	16	0.99(0.92-1.05)	0.670
CP	PC(O-16:0_20:4)	IVW	14	0.98(0.91-1.06)	0.677
CP	PC(O-16:1_20:4)	IVW	8	1.03(0.93-1.15)	0.546
CP	PE(O-18:1_20:4)	IVW	14	0.98(0.91-1.05)	0.522
CP	PE(18:2_0:0)	IVW	15	1.01(0.94-1.08)	0.875

有7个IPFD的SNPs通过筛选纳入分析，结果显示IPFD与AP、CP存在因果关系（图5）。可靠性分析显示上述结果的Cochran′s Q检验、MR-Egger回归截距和MR-PRESSO的*P*值均＞0.05，表明分析不存在显著的异质性或多效性（表3）。AP、CP的反向MR分析未显示显著关联（表4）。

表3　IPFD、胆石症与胰腺炎的异质性和水平多效性分析结果

暴露	结局	Q-pval (IVW)	Egger截距-pval	presso-pval
IPFD	AP	0.429	0.917	0.455
IPFD	CP	0.066	0.836	0.089
胆石症	AP	0.103	0.422	0.132
胆石症	CP	0.002	0.825	0.002

表4　IPFD、胆石症与胰腺炎的反向MR分析

暴露	结局	方法	SNP个数	*OR*(95%*CI*)	*P*值
AP	IPFD	IVW	19	1.01(0.97-1.06)	0.511
CP	IPFD	IVW	19	1.01(0.98-1.04)	0.570
AP	胆石症	IVW	22	1.01(0.97-1.05)	0.741
CP	胆石症	IVW	22	1.01(0.96-1.05)	0.783

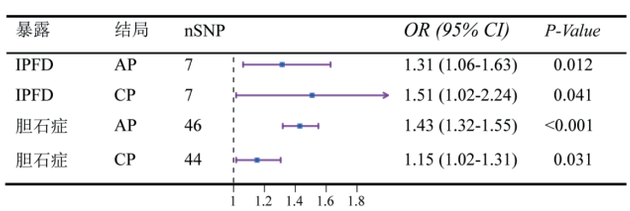


图5　IPFD、胆石症与胰腺炎的MR分析（IVW）

nSNP：SNP个数；*OR*＞1：暴露会增加结果的风险；*OR*＜1：暴露可以降低结果的风险。

去除MR-PRESSO检验中胆石症的SNPs异常值后（AP：rs4681515；CP：rs4681515，rs600038），分别有46、47个胆石症的SNPs通过筛选纳入分析，结果显示胆石症与AP、CP之间均存在因果关系（图5）。值得注意的是，在可靠性分析中，胆石症与CP的MR-PRESSO的*P*值＜0.05，表示具有水平多效性，违反了MR中的排他性假设，说明该结果不可靠。其余结果的Cochran′s Q检验、MR-Egger回归截距和MR-PRESSO的P值均＞0.05，表明其余分析不存在显著的异质性或多效性（表3）。AP、CP的反向MR分析未显示显著关联（表4）。

2.3　血浆脂质与IPFD、胆石症的双向MR分析　对上述2种甾醇和7种磷脂与IPFD、胆石症进行MR分析。FDR校正后，有1种甾醇和2种磷脂对IPFD表现出促进作用：SE(27:1/20:4)、PC(16:0_22:5)以及PC(17:0_20:4)，见表5。相反，PE(18:2_0:0)对IPFD显示出显著的保护作用（表5）。本次MR分析未观察到异质性或多效性（表6），反向MR分析也未发现IPFD与任何血浆脂质之间存在因果关联（表7）。值得注意的是，虽然Sterol ester(27:1/20:4)显示出对胆石症的保护性作用，但是经过FDR校正后*P*＞0.05，提示该结果可能为假阳性（表5）。

表5　评估部分血脂与IPFD、胆石症之间的因果关系

暴露	结局	nSNP	*OR*(95%*CI*)	*P*值	*q*值
甾醇					
SE(27:1/20:4)	IPFD	54	1.03(1.01-1.05)	0.005	0.009
SE(27:1/20:4)	胆石症	56	0.97(0.94-1.00)	0.029	0.057
磷脂					
PE(18:2_0:0)	IPFD	29	0.96(0.94-0.99)	0.015	0.034
PC(16:0_22:5)	IPFD	35	1.05(1.02-1.08)	0.003	0.020
PC(17:0_20:4)	IPFD	37	1.03(1.01-1.06)	0.008	0.027

nSNP：SNP个数；*OR*＞1：暴露会增加结果的风险；*OR*＜1：暴露可以降低结果的风险；*q*值：FDR校正的*P*值。

表6　脂质和IPFD的异质性和水平多效性分析结果

暴露	结局	Q-pval (IVW)	Egger截距-pval	presso-pval
SE(27:1/20:4)	IPFD	0.148	0.101	0.150
PE(18:2_0:0)	IPFD	0.782	0.747	0.721
PC(16:0_22:5)	IPFD	0.246	0.183	0.257
PC(17:0_20:4)	IPFD	0.293	0.190	0.263

表7　脂质和IPFD的反向MR分析

暴露	结局	方法	nSNP	*OR*(95%*CI*)	*P*值
IPFD	SE(27:1/20:4)	IVW	23	1.05(0.92-1.21)	0.467
IPFD	PE(18:2_0:0)	IVW	23	0.98(0.85-1.13)	0.798
IPFD	PC(16:0_22:5)	IVW	23	1.03(0.90-1.19)	0.673
IPFD	PC(17:0_20:4)	IVW	22	1.08(0.94-1.25)	0.294

2.4　IPFD、胆石症中介作用的验证　本研究并未发现与胰腺炎相关的血浆脂质对胆石症的阳性关系，提示胆石症并未在上述2种甾醇和7种磷脂与胰腺炎的关系中起中介作用。

血浆脂质对胰腺炎的直接效应、间接效应和中介比例见表8。结果提示IPFD对这些血浆脂质与胰腺炎之间的因果关系具有相反的影响（图6），表

明IPFD并不作为血浆脂质与胰腺炎之间通路的中介因素。在IPFD与血浆脂质相互关联并共同影响胰腺炎的情况下，进一步应用MVMR控制IPFD对血浆脂质与胰腺炎关系的混杂影响，获得了更显著的结果（表9）。

表8　IPFD的中介效应分析

暴露	结局	中介	中介效应	直接效应	中介比例
甾醇					
SE(27:1/20:4)	AP	IPFD	0.010	−0.061	−19.0%
SE(27:1/20:4)	CP	IPFD	0.015	−0.115	−14.5%
磷脂					
PE(18:2_0:0)	CP	IPFD	−0.018	0.160	−12.5%
PC(16:0_22:5)	CP	IPFD	0.022	−0.134	−19.3%
PC(17:0_20:4)	CP	IPFD	0.015	−0.126	−13.1%

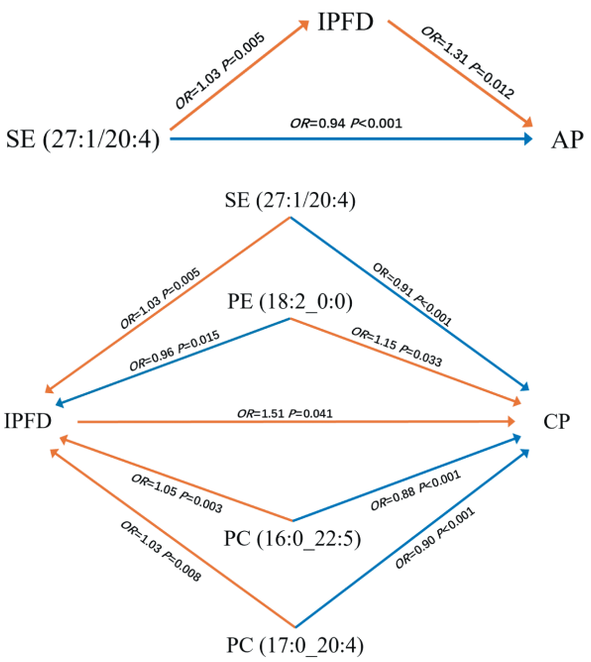


图6　IPFD、血脂和胰腺炎的因果关系图

OR>1：暴露会增加结果的风险，*OR*<1：暴露可以降低结果的风险，橙色和蓝色的字符分别表示正关联和负关联。

3　讨论

本研究利用MR方法探讨血浆脂质组与胰腺炎的因果关系，并考察了IPFD、胆石症的潜在中介作用，结果发现，SE(27:1/20:2)和SE(27:1/20:4)水平升高可降低AP风险，而SE(27:1/20:4)水平升高同样可降低CP风险。SE的保护作用源于其维持细胞膜完整性和调节免疫反应的能力[26-27]。具体而言，胆固醇酯作为一种特殊形式的甾醇酯，与细胞对游离胆固醇水平的控制密切相关，有助于防止过量游离胆固醇引起的膜损伤[28]。此外，调节胆固醇水平还能减少胆固醇对TLR信号通路的过度激活，从而限制炎症因子的释放[29]。本研究还发现，PC(20:4_0:0)、PC(16:0_22:5)和PC(17:0_20:4)水平升高与CP风险降低显著相关，这与此前有关其抗炎和组织保护作用的研究结果一致[30]。其中，PC(20:4_0:0)作为一种溶血磷脂酰胆碱，表现出抗炎特性，能够减轻白细胞外渗、血浆渗漏以及多种促炎介质（IL-5、IL-6和NO）生成[31]。最新研究表明，磷脂酰胆碱的生成可限制内质网应激和氧化应激，抑制Th17细胞的发育并促进Treg细胞的成熟[32]。PC(O-16:0_20:4)、PC(O-16:1_20:4)和PE(O-18:1_20:4)属于醚脂质，与细胞信号传导和抗氧化活性相关[33]。研究显示，醚脂质可以中和炎症诱导的活性氧自由基，其过早耗竭会加剧炎症，这与我们发现这些脂质对CP的保护作用相一致[34]。另一方面，本研究还发现PE(18:2_0:0)水平升高与CP风险增加相关。PE是生物膜的基本组成成分，参与调节腺泡细胞自噬和巨噬细胞功能，因此可能促进AP的发展[35-36]。有研究表明，磷脂酰胆碱与磷脂酰乙醇胺的比例过高或过低会影响能量代谢，并与包括动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和肥胖在内的疾病进展有关[37]。然而，对于CP，上述关系尚需进一步研究加以验证。

本研究的双样本MR分析结果证实IPFD与胰腺炎之间存在因果关系，与先前若干横断面研究[1]以及一项队列研究的结论一致[2]。胰腺受损后，腺泡细胞死亡，导致胰腺消化酶释放，造成胰腺内脂肪坏死；这一过程释放游离脂肪酸（特别是不饱和脂肪酸），加剧了对腺泡细胞的损伤[38]。此外，研究发现，CP患者的胰腺小叶间脂肪细胞被纤维组织包裹，而这一现象在AP患者的胰腺中并不存在[39]。说明胰腺纤维组织可能通过逐步的适应性反应限制

表9　经IPFD校正的血脂和胰腺炎的MVMR结果

暴露	结局	nSNP	*OR*(95%*CI*)	*P*值	Q-Pval	Egger截距-Pval
SE(27:1/20:4)	AP	61	0.94(0.90~0.97)	9.04E-04	0.319	0.924
SE(27:1/20:4)	CP	61	0.90(0.86~0.95)	1.75E-04	0.111	0.291
PE(18:2_0:0)	CP	35	1.19(1.08~1.32)	4.12E-04	0.028	0.728
PC(16:0_22:5)	CP	41	0.88(0.81~0.96)	2.44E-03	0.070	0.065
PC(17:0_20:4)	CP	43	0.90(0.84~0.96)	2.08E-03	0.051	0.742

nSNP：SNP个数；*OR*>1：暴露会增加结果的风险；*OR*<1：暴露降低了结果的风险；Q - Pval>0.05：表示没有异质性；Egger截距 - *P*>0.05：表示没有水平多效性。

小叶间脂肪沉积、腺泡细胞和胰岛细胞之间的相互作用，从而加重胰腺实质纤维化，促进CP进展[40]。本研究的敏感性分析中未发现显著的异质性或多效性，这加强了结论的可靠性，并提示降低IPFD可能是预防胰腺炎的一种可行性策略。通过TSMR分析，本研究未发现IPFD在这些血浆脂质与胰腺炎之间的关系中发挥中介作用。有趣的是，血浆脂质水平升高通过IPFD间接增加（或减少）胰腺炎风险，但同时也表现出直接保护（或损害）作用。这一矛盾提示血浆脂质对胰腺炎的影响具有双重机制。相关研究表明，不同甘油三酯水平对胰腺炎的危险度不同[41]，说明脂质水平可能在某一阈值下表现为保护作用（如维持细胞膜稳态[42]），超过阈值后通过脂肪沉积介导损伤[43]。对于这种复杂的机制，本研究利用MVMR校正IPFD对血浆脂质的影响，使血浆脂质与胰腺炎之间潜在的因果关联得到进一步强化。未来研究有必要进一步探讨不同阈值水平下脂质组分的独立效应。

综上，本研究利用公共数据库和MR分析方法证实了SE（27∶1/20∶2）和SE（27∶1/20∶4）2种血浆脂质与AP存在因果关联，SE（27∶1/20∶4）、PC（20∶4_0∶0）、PC（16∶0_22∶5）、PC（17∶0_20∶4）、PC（O-16∶0_20∶4）、PC（O-16∶1_20∶4）、PE（O-18∶1_20∶4）和PE（18∶2_0∶0）8种血浆脂质与CP之间存在因果关联，同时建立了IPFD、胆石症与胰腺炎之间的因果关系，以上血浆脂质可成为胰腺炎新的风险因素和潜在生物标志物，用于支持胰腺炎的早期诊断和干预。同时，本研究也存在局限性。首先，本研究仅针对欧洲裔人群进行分析，部分结果存在异质性，可能与遗传变异在不同个体或人群中的效应不同有关；其次，IV、暴露因素与胰腺炎之间可能存在未知机制，涉及未探明的多效性，尽管本研究进行了多种敏感性分析，仍无法完全排除潜在的混杂偏倚和水平多效性对结果的影响。

参 考 文 献

[1] PETROV MS. Fatty change of the pancreas: the Pandora′s box of pancreatology[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8: 671-682. DOI: 10.1016/s2468-1253(23)00064-x.

[2] FUJII M, OHNO Y, YAMADA M, et al. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup[J]. Environ Health Prev Med, 2019, 24:10. DOI: 10.1186/s12199-019-0763-2.

[3] HANSEN SEJ, VARBO A, NORDESTGAARD BG, LANGSTED A. Hypertriglyceridemia-Associated Pancreatitis: New Concepts and Potential Mechanisms[J]. Clin Chem, 2023, 69: 1132-1144. DOI: 10.1093/clinchem/hvad094.

[4] 刘赵东，路福兴，杨海超，等. 甘油三酯水平预测重症急性胰腺炎的价值分析[J]. 中国现代普通外科进展，2024，27：494-496. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.06.015.

[5] 吴旭婷，李昊男，侯新国. 高脂血症性急性胰腺炎致胰岛β细胞焦亡的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展，2022，25：426-431. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.06.002.

[6] HAN X, GROSS RW. The foundations and development of lipidomics [J]. J Lipid Res, 2022, 63: 100164. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100164.

[7] OTTENSMANN L, TABASSUM R, RUOTSALAINEN SE, et al. Genome-wide association analysis of plasma lipidome identifies 495 genetic associations[J]. Nat Commun, 2023, 14: 6934. DOI: 10.1038/s41467-023-42532-8.

[8] DUPÉPÉ EB, KICIELINSKI KP, GORDON AS, WALTERS BC. What is a Case-Control Study[J]. Neurosurgery, 2019, 84: 819-826. DOI: 10.1093/neuros/nyy590.

[9] TURNER DP, HOULE TT. Observational Study Designs[J]. Headache, 2019, 59:981-987. DOI: 10.1111/head.13572.

[10] DAVIES NM, HOWE LJ, BRUMPTON B, et al. Within family Mendelian randomization studies[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28: R170-r179. DOI: 10.1093/hmg/ddz204.

[11] FANG P, LIU X, QIU Y, et al. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and ankylosing spondylitis: a bidirectional mendelian-randomization study[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1285106. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1285106.

[12] KINTU C, SOREMEKUN O, KAMIZA AB, et al. The causal effects of lipid traits on kidney function in Africans: bidirectional and multivariable Mendelian-randomization study[J]. EBioMedicine, 2023, 90: 104537. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104537.

[13] LIU Y, BASTY N, WHITCHER B, et al. Genetic architecture of 11 organ traits derived from abdominal MRI using deep learning[J]. Elife, 2021, 10. DOI: 10.7554/eLife.65554.

[14] SAKAUE S, KANAI M, TANIGAWA Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet, 2021, 53: 1415-1424. DOI: 10.1038/s41588-021-00931-x.

[15] KURKI MI, KARJALAINEN J, PALTA P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. Nature, 2023, 613:508-518. DOI: 10.1038/s41586-022-05473-8.

[16] BURGESS S, THOMPSON SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40:755-764. DOI: 10.1093/ije/dyr036.

[17] HEMANI G, TILLING K, DAVEY SMITH G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. PLoS Genet, 2017, 13: e1007081. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007081.

[18] 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, 30:543-552. DOI: 10.1007/s10654-015-0011-z.

[19] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37: 658-665. DOI: 10.1002/gepi.21758.

[20] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK PC, BURGESS S. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40:304-314. DOI: 10.1002/gepi.21965.

[21] 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: 1985-1998. DOI: 10.1093/ije/dyx102.

[22] 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: 512-525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.

[23] VERBANCK M, CHEN CY, NEALE B, DO R. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50:693-698. DOI: 10.1038/s41588-018-0099-7.

[24] CARTER AR, SANDERSON E, HAMMERTON G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36: 465-478. DOI: 10.1007/s10654-021-00757-1.

[25] SANDERSON E, DAVEY SMITH G, WINDMEIJER F, BOWDEN J. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48: 713-727. DOI: 10.1093/ije/dyy262.

[26] VAN MEER G, VOELKER DR, FEIGENSON GW. Membrane lipids: where they are and how they behave[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9: 112-124. DOI: 10.1038/nrm2330.

[27] DANCU G, TARTA C, SOCACIU C, et al. Unraveling the Metabolic Changes in Acute Pancreatitis: A Metabolomics-Based Approach for Etiological Differentiation and Acute Biomarker Discovery[J]. Biomolecules, 2023, 13. DOI: 10.3390/biom13101558.

[28] ZHOU X, JIN S, PAN J, et al. Relationship between Cholesterol-Related Lipids and Severe Acute Pancreatitis: From Bench to Bedside [J]. J Clin Med, 2023, 12. DOI: 10.3390/jcm12051729.

[29] CARDOSO D, PERUCHA E. Cholesterol metabolism: a new molecular switch to control inflammation[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135: 1389-1408. DOI: 10.1042/cs20201394.

[30] MECATTI GC, SáNCHEZ-VINCES S, FERNANDES A, et al. Potential Lipid Signatures for Diagnosis and Prognosis of Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome[J]. Metabolites, 2020, 10. DOI: 10.3390/metabo10090359.

[31] HUNG ND, SOK DE, KIM MR. Prevention of 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine-induced inflammation by polyunsaturated acyl lysophosphatidylcholine[J]. Inflamm Res, 2012, 61: 473-483. DOI: 10.1007/s00011-012-0434-x.

[32] CHEN Y, CHEN K, ZHU H, et al. Methyltransferase Setd2 prevents T cell-mediated autoimmune diseases via phospholipid remodeling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121: e2314561121. DOI: 10.1073/pnas.2314561121.

[33] DEAN JM, LODHI IJ. Structural and functional roles of ether lipids [J]. Protein Cell, 2018, 9: 196-206. DOI: 10.1007/s13238-017-0423-5.

[34] HORNBURG D, WU S, MOQRI M, et al. Dynamic lipidome alterations associated with human health, disease and ageing[J]. Nat Metab, 2023, 5: 1578-1594. DOI: 10.1038/s42255-023-00880-1.

[35] SHI C, LIU S, ZHENG M, et al. Phospholipid and glycerolipid metabolism as potential diagnostic biomarkers for acute pancreatitis[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23: 223. DOI: 10.1186/s12944-024-02217-7.

[36] ROCKENFELLER P, KOSKA M, PIETROCOLA F, et al. Phosphatidylethanolamine positively regulates autophagy and longevity[J]. Cell Death Differ, 2015, 22: 499-508. DOI: 10.1038/cdd.2014.219.

[37] VAN DER VEEN JN, KENNELLY JP, WAN S, et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2017, 1859: 1558-1572. DOI: 10.1016/j.bbamem.2017.04.006.

[38] DE OLIVEIRA C, KHATUA B, NOEL P, et al. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation[J]. J Clin Invest, 2020, 130: 1931-1947. DOI: 10.1172/jci132767.

[39] ACHARYA C, CLINE RA, JALIGAMA D, et al. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans[J]. Gastroenterology, 2013, 145: 466-475. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.012.

[40] PETROV MS, TAYLOR R. Intra-pancreatic fat deposition: bringing hidden fat to the fore[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19: 153-168. DOI: 10.1038/s41575-021-00551-0.

[41] PEDERSEN SB, LANGSTED A, NORDESTGAARD BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176: 1834-1842. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6875.

[42] ESCRIBÁ PV, BUSQUETS X, INOKUCHI J, et al. Membrane lipid therapy: Modulation of the cell membrane composition and structure as a molecular base for drug discovery and new disease treatment [J]. Prog Lipid Res, 2015, 59: 38-53. DOI: 10.1016/j. plipres.2015.04.003.

[43] RAN T, WANG Y, YUAN F, et al. Gender-specific correlations between serum lipid profiles and intra-pancreatic fat deposition: a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2025, 23: 384. DOI: 10.1186/s12944-024-02355-y.

（收稿日期：2025-03-06）