

肠道菌群和血浆脂质组与胃癌之间的关联： 一项中介孟德尔随机化研究

刘文浩，余昌俊*

安徽医科大学第一附属医院胃肠外科，安徽 合肥

收稿日期：2025年3月27日；录用日期：2025年4月22日；发布日期：2025年4月28日

摘要

目的：采用孟德尔随机化方法(MR)研究肠道菌群与胃癌之间的因果关系，并探讨血浆脂质组在其中潜在的中介作用。方法：本研究通过访问GWAS Catalog及IEU OpenGWAS项目数据库收集肠道菌群、血浆脂质组以及胃癌的样本数据。通过双样本双向MR，筛选出与胃癌存在正向因果关系的肠道菌群。通过两步孟德尔随机化(Two-Step MR)筛选出在肠道菌群与胃癌之间起到中介作用的脂质并计算其中介效应及中介比例。结果：本研究通过双样本双向MR分析发现共有4种肠道菌群和8条菌群代谢通路与胃癌存在正向因果关系。在血浆脂质组与胃癌的MR分析结果中，有4种脂质与胃癌显著相关。Two-Step MR分析结果显示，粪拟杆菌与胃癌之间存在显著的因果关系，磷脂酰胆碱(18:0_22:6)在其中起到中介作用[中介比例 = 7.51%，95%CI (-1.84%, 16.87%)]。同时，L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度与胃癌之间也存在显著的因果关系，磷脂酰胆碱(0-16:0_18:1)在其中起到中介作用[中介比例 = -13.57%，95%CI (-30.65%, 3.50%)]。结论：本研究结果揭示了肠道菌群与胃癌之间的因果关系，证实了两种肠道菌群及代谢通路对胃癌的影响受到两种脂质的介导，为胃癌的防治策略提供了新的思路和方法。

关键词

肠道菌群，血浆脂质组，胃癌，孟德尔随机化

Associations of Gut Microbiota and Plasma Lipidome with Gastric Cancer: A Mediation Mendelian Randomization Study

Wenhao Liu, Changjun Yu*

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Mar. 27th, 2025; accepted: Apr. 22nd, 2025; published: Apr. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用：刘文浩，余昌俊. 肠道菌群和血浆脂质组与胃癌之间的关联：一项中介孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3200-3208. DOI: 10.12677/acm.2025.1541287

Abstract

Objective: To investigate the causal relationship between gut microbiota and gastric cancer using Mendelian randomization (MR) and explore the potential mediating role of plasma lipidome in this association. **Methods:** Data on gut microbiota, plasma lipidome, and gastric cancer were collected from the GWAS Catalog and IEU OpenGWAS Project databases. Two-sample bidirectional MR was applied to identify gut microbiota with positive causal effects on gastric cancer. Two-Step MR was used to screen lipids mediating the relationship between gut microbiota and gastric cancer, and to calculate mediation effects and proportions. **Results:** Two-sample bidirectional MR analysis identified 4 gut microbiota species and 8 microbial metabolic pathways with positive causal relationships to gastric cancer. Four plasma lipids were significantly associated with gastric cancer in MR analysis. Two-Step MR results showed that *Bacteroides faecis* had a significant causal effect on gastric cancer, mediated by phosphatidylcholine (18:0_22:6) [mediation proportion: 7.51%, 95%CI (−1.84%, 16.87%)]. Additionally, the L-phenylalanine biosynthesis pathway was significantly associated with gastric cancer, with phosphatidylcholine (0-16:0_18:1) acting as a mediator [mediation proportion: −13.57%, 95%CI (−30.65%, 3.50%)]. **Conclusion:** This study reveals causal relationships between gut microbiota and gastric cancer, and confirms that the effects of two gut microbiota species and metabolic pathways on gastric cancer are mediated by two lipids, providing new insights and methods for gastric cancer prevention and treatment.

Keywords

Gut Microbiota, Plasma Lipidome, Gastric Cancer, Mendelian Randomization

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

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

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



Open Access

1. 引言

胃癌是全球第五大常见癌症,同时也是第五大常见癌症死因,其存在始终威胁着人们的健康[1]。近年来全球范围内青壮年的胃癌发病率处于逐步上升状态。尽管胃癌发病率很高,但因为其隐匿的早期症状以及未普及的筛查手段,许多胃癌患者在确诊时已进展到晚期,这显著影响了患者的预后[2]。随着临床技术的进步,免疫治疗和靶向治疗在晚期胃癌的一线治疗中取得了不错的成果,但胃癌的5年生存率仍处于较低水平[3]。因此,深入研究胃癌的发生发展机制,提高早期发现率以及寻找新的治疗方法仍迫在眉睫。

人体内存在着大量的微生物群,其中绝大多数成员位于消化道内,我们将其称为肠道菌群[4]。随着人们对肠道菌群研究的深入,其在人类健康和疾病状态中的作用也在被不断揭示。肠道菌群对维持人体的稳定和平衡发挥着重要作用,菌群失调引起的机体生理功能紊乱会导致多种疾病的发生。新的证据表明,肠道菌群与包括结直肠癌、肝癌以及胰腺癌在内的多种消化系统癌症的发生发展存在着重要联系[5][6]。

肠道菌群可通过诱导慢性炎症、影响免疫调节以及微生物代谢物等多种途径调控着癌症的发生、发展,影响癌症的预后。脂质作为一种重要的代谢物对人体起着关键的调节作用,而肠道菌群在脂质的摄入、转化以及合成过程中发挥着重要的作用[7]。这些脂质具有结构和信号功能,介导人体内多种代谢途径和先天性以及适应性免疫途径。这使得某些脂质成为影响慢性炎症、自身免疫病以及癌症等多种疾病的重要因素[8]。肠道菌群是否能够通过调节脂质的代谢来影响胃癌的发生发展,其中的因果关系和机制尚

未明确。中介孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)通过结合 MR 和中介分析的优势, 能够揭示暴露、中介变量和结局之间的因果机制, 识别和量化中介变量在因果路径中的作用。因此, 本研究通过 MR 方法来探讨肠道菌群与胃癌之间的因果关系, 并明确血浆脂质组是否在其中起介导作用。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

在本研究中, 我们使用全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据, 将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(instrumental variables, IVs)进行 MR 分析。通过双样本双向 MR 来探究肠道菌群与胃癌之间的因果关系, 并以此筛选出与胃癌存在显著相关性的肠道菌群。之后, 采用 Two-Step MR 方法明确脂质是否参与介导肠道菌群对胃癌的影响, 筛选出具有中介效应的脂质, 并计算出每个脂质参与肠道菌群对胃癌作用的中介比例。详见图 1。

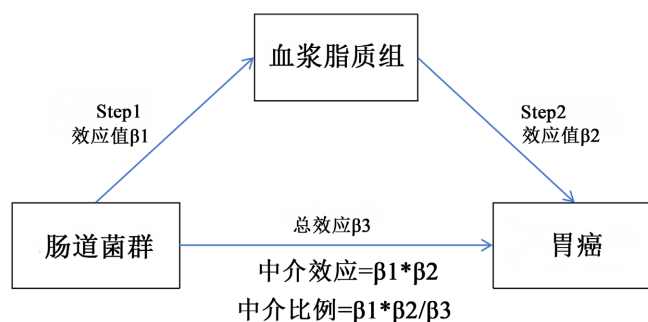


Figure 1. Flow chart of the Two-Step MR analysis

图 1. Two-Step MR 分析流程图

2.2. 数据来源

本研究中肠道菌群的数据来自于 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), 共包括 207 个分类群以及 205 条菌群代谢通路(编号为: ebi-a-GCST90027446 至 ebi-a-GCST90027857)。胃癌数据来源于 IEU OpenGWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>), 包含 1029 例胃癌病例和 475,087 例对照病例。血浆脂质组数据(编号为: GCST90277238 至 GCST902774)来源于 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。该数据通过对 7174 名芬兰人血浆脂质组进行全基因组分析并结合 377,277 名 FinnGen 数据库中的参与者数据检测了 179 种脂质, 涵盖 13 个脂质类别。

2.3. 遗传工具变量的选择

本研究将 SNP 作为肠道菌群和血浆脂质组的 IVs 的筛选条件设为 $P < 1 \times 10^{-5}$ 。而在胃癌的 IVs 的选择中, 则使用了 $P < 5 \times 10^{-8}$ 这一更为严格的筛选条件。在去除连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)时, 我们将聚类的窗口大小设为 $KB = 10,000$, 阈值设为 $r^2 < 0.001$ 来作为 LD 的筛选条件。筛选后的结果中如果不存在符合条件的 SNP, 则寻找代理 SNP 代替。之后, 对数据进行协调和标准化处理, 去除回文序列和错误数据。最后以 $F = R^2(n-k-1)/(1-R^2)k$, (n 代表样本量, k 代表 SNPs 的数量)这一计算公式作为筛选条件, 以 $F > 10$ 为标准, 筛选出与暴露强相关的 SNP 作为 IVs。

2.4. 数据分析

所有的统计分析过程均在 R 4.3.2 (<http://www.r-project.org>)中进行, 在进行 MR 分析的过程中, 本研

究使用了“TwoSampleMR”包中的逆方差加权法(inverse variance weighted analysis, IVW)、MR-Egger、加权众数法(Weighted mode)、加权中位数法(weighted median method)以及简单模型(Simple mode)法这五种分析方法。其中 IVW 是最主要的因果分析方法, 若有 IVs 满足 IVW 的 $P < 0.05$ 且五种分析方法估计的因果方向一致, 可以认为暴露与结局之间存在显著关联。

本研究采用双样本 MR 分析数据得到暴露与结局之间的因果关系, 通过反向孟德尔随机化确定暴露与结局之间不存在反向因果关系。得出的肠道菌群与胃癌之间的因果效应为总效应。使用 Two-Step MR 方法分别计算出肠道菌群与脂质的因果效应和脂质与胃癌的因果效应, 利用“系数乘积”法计算中介效应。中介效应比例 = 中介效应/总效应 $\times 100\%$ 。最后, delta 法计算中介比例的 95%置信区间(confidence interval, CI)。

研究使用 Q 检验来评估数据的异质性。通过 MR-Egger 截距法和 MR-PRESSO 法评估数据的水平多效性。使用留一检验评估单个 SNP 对整体因果效应的影响。

3. 结果

3.1. 肠道菌群与胃癌的因果效应

为了研究肠道菌群与胃癌的因果关系, 本研究采用双样本双向 MR 分析方法, 在 $P_{IVW} < 0.05$ 的标准下, 发现共有 4 种肠道菌群及 8 种菌群代谢通路与胃癌存在显著的正向因果关系。其中有 2 种肠道菌群和 6 条菌群代谢通路与胃癌的发生风险呈正相关: L-苯丙氨酸(L-phenylalanine)生物合成通路的丰度[OR = 1.091, 95%CI (1.011, 1.176), $P = 0.025$]; 甲基萘醌醇-8 (Menaquinol-8)生物合成通路的丰度[OR = 1.146, 95%CI (1.010, 1.299), $P = 0.034$]; 韦荣氏菌(Veillonellaceae) [OR = 1.167, 95%CI (1.045, 1.303), $P = 0.006$]; 己糖醇发酵生成乳酸、甲酸、乙醇和乙酸代谢通路的丰度[OR = 1.175, 95%CI (1.030, 1.339), $P = 0.016$]; 长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*) [OR = 1.189, 95%CI (1.031, 1.371), $P = 0.017$]; 甘露聚糖(Mannan)降解代谢通路的丰度[OR = 1.210, 95%CI (1.050, 1.394), $P = 0.009$]; 粪拟杆菌(*Bacteroides stercoris*) [OR = 1.225, 95%CI (1.018, 1.475), $P = 0.032$]; 尿苷单磷酸(Uridine Monophosphate, UMP)生物合成通路的丰度[OR = 1.387, 95%CI (1.064, 1.808), $P = 0.016$]。有 1 种肠道菌群和 3 条代谢通路与胃癌的发生风险呈负相关: 糖酵解和 Entner-Doudoroff 代谢通路的丰度[OR = 0.836, 95%CI (0.707, 0.987), $P = 0.035$]; 6-羟甲基二氢蝶呤二磷酸(6-hydroxymethyl-dihydropterin diphosphate)生物合成通路的丰度[OR = 0.888, 95%CI (0.802, 0.984), $P = 0.023$]; L-色氨酸(L-tryptophan)生物合成通路的丰度[OR = 0.890, 95%CI (0.811, 0.978), $P = 0.015$]; 戈氏副拟杆菌(*Parabacteroides goldsteinii*) [OR = 0.910, 95%CI (0.839, 0.988), $P = 0.025$], 详见表 1。其中所有结果均通过 Q 检验证实不存在异质性, MR-Egger 截距法评估无水平多效性。留一分析显示逐步剔除一个 SNP, 结果不会发生显著变化。

Table 1. MR analysis results of gut microbiota and gastric cancer

表 1. 肠道菌群与胃癌的 MR 分析结果

暴露	结局	方法	SNP	OR 值(95%CI)	P 值
己糖醇发酵生成乳酸、甲酸、乙醇和乙酸代谢通路的丰度	胃癌	IVW	17	1.175 (1.030, 1.339)	0.016
	胃癌	MR Egger		1.340 (0.871, 2.063)	0.202
	胃癌	Simple mode		1.197 (0.966, 1.483)	0.118
	胃癌	Weighted median		1.205 (1.034, 1.404)	0.017
	胃癌	Weighted mode		1.235 (1.041, 1.466)	0.028

续表

尿苷单磷酸生物合成通路的丰度	胃癌	IVW	6	1.387 (1.064, 1.808)	0.016
	胃癌	MR Egger		1.399 (0.500, 3.917)	0.558
	胃癌	Simple mode		1.397 (0.914, 2.134)	0.183
	胃癌	Weighted median		1.391 (1.005, 1.926)	0.046
	胃癌	Weighted mode		1.386 (0.956, 2.009)	0.145
甲基萘醌醇-8 生物合成通路的丰度	胃癌	IVW	6	1.146 (1.010, 1.299)	0.034
	胃癌	MR Egger		1.262 (0.661, 2.411)	0.520
	胃癌	Simple mode		1.178 (0.934, 1.485)	0.224
	胃癌	Weighted median		1.160 (0.984, 1.368)	0.077
	胃癌	Weighted mode		1.182 (0.992, 1.407)	0.120
L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度	胃癌	IVW	15	1.091 (1.011, 1.176)	0.025
	胃癌	MR Egger		1.210 (0.865, 1.692)	0.286
	胃癌	Simple mode		1.077 (0.940, 1.235)	0.303
	胃癌	Weighted median		1.083 (0.975, 1.202)	0.137
	胃癌	Weighted mode		1.068 (0.942, 1.212)	0.322
甘露聚糖降解代谢通路的丰度	胃癌	IVW	7	1.210 (1.050, 1.394)	0.009
	胃癌	MR Egger		1.878 (0.902, 3.912)	0.153
	胃癌	Simple mode		1.275 (0.951, 1.710)	0.155
	胃癌	Weighted median		1.292 (1.067, 1.563)	0.009
	胃癌	Weighted mode		1.286 (0.963, 1.718)	0.140
韦荣氏菌	胃癌	IVW	12	1.167 (1.045, 1.303)	0.006
	胃癌	MR Egger		1.122 (0.699, 1.802)	0.644
	胃癌	Simple mode		1.182 (0.967, 1.446)	0.131
	胃癌	Weighted median		1.154 (0.990, 1.346)	0.066
	胃癌	Weighted mode		1.156 (0.963, 1.388)	0.147
长双歧杆菌	胃癌	IVW	11	1.189 (1.031, 1.371)	0.017
	胃癌	MR Egger		1.613 (0.859, 3.030)	0.171
	胃癌	Simple mode		1.170 (0.914, 1.497)	0.242
	胃癌	Weighted median		1.147 (0.957, 1.374)	0.139
	胃癌	Weighted mode		1.222 (0.981, 1.521)	0.104

续表

粪拟杆菌	胃癌	IVW	7	1.225 (1.018, 1.475)	0.032
	胃癌	MR Egger		3.885 (0.470, 32.100)	0.263
	胃癌	Simple mode		1.050 (0.702, 1.570)	0.819
	胃癌	Weighted median		1.151 (0.915, 1.447)	0.229
	胃癌	Weighted mode		1.044 (0.754, 1.445)	0.804
6-羟甲基二氢蝶呤二磷酸 生物合成通路的丰度	胃癌	IVW	14	0.888 (0.802, 0.984)	0.023
	胃癌	MR Egger		0.849 (0.588, 1.227)	0.400
	胃癌	Simple mode		0.847 (0.687, 1.044)	0.143
	胃癌	Weighted median		0.853 (0.738, 0.986)	0.032
	胃癌	Weighted mode		0.865 (0.732, 1.023)	0.115
L-色氨酸生物合成通路的丰度	胃癌	IVW	7	0.890 (0.811, 0.978)	0.015
	胃癌	MR Egger		0.788 (0.458, 1.357)	0.429
	胃癌	Simple mode		0.843 (0.712, 0.997)	0.093
	胃癌	Weighted median		0.884 (0.785, 0.996)	0.043
	胃癌	Weighted mode		0.871 (0.741, 1.024)	0.145
糖酵解和 Entner-Doudoroff 代谢通路的丰度	胃癌	IVW	9	0.836 (0.707, 0.987)	0.035
	胃癌	MR Egger		0.484 (0.042, 5.570)	0.579
	胃癌	Simple mode		0.776 (0.544, 1.108)	0.201
	胃癌	Weighted median		0.835 (0.677, 1.030)	0.092
	胃癌	Weighted mode		0.776 (0.547, 1.101)	0.193
戈氏副拟杆菌	胃癌	IVW	6	0.910 (0.839, 0.988)	0.025
	胃癌	MR Egger		0.704 (0.408, 1.213)	0.274
	胃癌	Simple mode		0.972 (0.829, 1.141)	0.743
	胃癌	Weighted median		0.951 (0.854, 1.059)	0.358
	胃癌	Weighted mode		0.980 (0.841, 1.143)	0.810

3.2. 脂质体对胃癌的效应

采用双样本 MR 方法分析血浆脂质组与胃癌之间的因果关系。筛选出 4 种脂质与胃癌存在显著的因果关系。其中, 磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1) [$OR = 0.904$, 95% CI (0.829, 0.987), $P = 0.024$]和磷脂酰乙醇胺(16:0_18:2) [$OR = 0.956$, 95% CI (0.915, 0.999), $P = 0.045$]的水平升高可降低胃癌发生的风险。与之相反, 磷脂酰胆碱(18:0_22:6) [$OR = 1.094$, 95% CI (1.011, 1.185), $P = 0.026$]和神经酰胺(d42:1) [$OR = 1.087$, 95% CI (1.008, 1.173), $P = 0.030$]的水平升高可促进胃癌的发生。详见表 2。

Table 2. MR analysis results of plasma lipidome and gastric cancer
表 2. 血浆脂质组与胃癌的 MR 分析结果

暴露	结局	方法	SNP	OR 值(95%CI)	P 值
神经酰胺(d42:1)	胃癌	IVW	27	1.087 (1.008, 1.173)	0.030
	胃癌	MR Egger		1.101 (0.929, 1.305)	0.276
	胃癌	Simple mode		1.097 (0.951, 1.265)	0.217
	胃癌	Weighted median		1.099 (0.990, 1.221)	0.076
	胃癌	Weighted mode		1.092 (1.002, 1.190)	0.056
磷脂酰胆碱(18:0_22:6)	胃癌	IVW	24	1.094 (1.011, 1.185)	0.026
	胃癌	MR Egger		1.029 (0.821, 1.289)	0.807
	胃癌	Simple mode		1.112 (0.918, 1.348)	0.289
	胃癌	Weighted median		1.071 (0.953, 1.204)	0.249
	胃癌	Weighted mode		1.057 (0.917, 1.218)	0.454
磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1)	胃癌	IVW	22	0.904 (0.829, 0.987)	0.024
	胃癌	MR Egger		0.838 (0.598, 1.175)	0.317
	胃癌	Simple mode		0.951 (0.792, 1.141)	0.593
	胃癌	Weighted median		0.949 (0.835, 1.078)	0.421
	胃癌	Weighted mode		0.951 (0.800, 1.130)	0.572
磷脂酰乙醇胺(16:0_18:2)	胃癌	IVW	20	0.956 (0.915, 0.999)	0.045
	胃癌	MR Egger		0.989 (0.902, 1.084)	0.810
	胃癌	Simple mode		0.970 (0.892, 1.054)	0.482
	胃癌	Weighted median		0.968 (0.911, 1.027)	0.281
	胃癌	Weighted mode		0.972 (0.917, 1.030)	0.348

3.3. 中介效应的计算

为验证血浆脂质组的中介作用，研究采用两步法进行中介分析，结果表明磷脂酰胆碱(18:0_22:6)正向介导了粪拟杆菌与胃癌之间的因果关系[中介比例 = 7.51%，95%CI(-1.84%, 16.87%)]。而磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1)负向介导了 L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度与胃癌之间的因果关系[中介比例 = -13.57%，95%CI(-30.65%, 3.50%)]。

4. 讨论

本研究通过双样本双向 MR 分析评估肠道菌群与胃癌之间的因果关系，确认了 4 种肠道菌群及 8 条肠道菌群代谢通路与胃癌存在显著的正向因果关系。在此基础上，通过两步法进一步分析发现，磷脂酰胆碱(18:0_22:6)参与介导了粪拟杆菌与胃癌之间的因果关系。磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1)则参与介导了 L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度与胃癌之间的因果关系。

粪拟杆菌是一种革兰阴性厌氧菌, 它可以发酵多种碳水代谢物, 产生短链脂肪酸等代谢物质, 在维持肠道屏障、调节免疫功能、代谢营养物质中均发挥作用。本研究通过 MR 分析确认, 粪拟杆菌丰度升高与胃癌的发生发展呈正相关。粪拟杆菌可能通过激活免疫反应或产生促炎因子(如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α), 诱发慢性炎症。持续的慢性炎症会损伤胃黏膜屏障, 激活 NF- κ B、STAT3 等信号通路, 促进细胞增殖并抑制凋亡[9]。还会导致调节性 T 细胞(Tregs)和髓源性抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的表达升高, 抑制抗肿瘤免疫反应[10]。这些机制可能是粪拟杆菌丰度升高促进胃癌发生发展的原因。相关研究证实, 粪拟杆菌在调节包括磷脂酰胆碱在内的脂质代谢中发挥着重要作用。粪拟杆菌可以通过影响 FXR 和 TGR5 胆汁酸受体信号来影响胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的分泌。GLP-1 作为一种激素肽, 在减少脂肪分解、参与肠道和肝脏脂质代谢中发挥作用[11]。此外, 粪拟杆菌还通过胆汁盐水解酶(BSH)调整胆汁酸的组成, 控制胆汁酸的稳态进而影响脂质的代谢[12] [13]。

L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度的升高是胃癌的另一个危险因素。L-苯丙氨酸生物合成通路的丰度升高常表现为参与苯丙氨酸合成的酶、基因和代谢中间产物的表达或活性水平升高。作为苯丙氨酸代谢的关键酶, 苯丙氨酸羟化酶(Phenylalanine Hydroxylase, PAH)已被证实可促进癌症的发生发展。PAH 活性的升高会促进神经递质的合成和肿瘤细胞表面整合素的表达来促进肿瘤细胞的增殖、转移及侵袭[14]。同时其表达的上调还会改变肿瘤微环境, 影响 T 细胞的活性及功能, 抑制机体的抗肿瘤免疫反应, 为癌症的发生发展创造有利条件。苯丙氨酸代谢产物的表达水平异常升高也可能是影响胃癌发生发展的潜在机制。如苯丙酮酸可参与细胞内活性氧(ROS)的生成, 损伤 DNA 和蛋白质等生物大分子, 导致基因突变以及细胞功能紊乱[15]。既往的研究表明, 肠道菌群中的部分氨基酸代谢与肝脂肪变性存在关联, 其中作为苯丙氨酸代谢产物之一的苯乙酸已被明确可以触发脂肪变性, 这可能是肠道菌群通过苯丙氨酸合成通路调节机体脂质代谢的潜在作用机制[16]。

本研究证明了磷脂酰胆碱是肠道菌群与胃癌之间因果关系的重要中介因素。其中, 磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1)起到负向的介导作用, 而磷脂酰胆碱(18:0_22:6)则是正向的介导作用。磷脂酰胆碱(O-16:0_18:1)抑制胃癌发生的机制可能与其参与调节炎症和氧化应激反应以及维持细胞膜结构的稳定有关[17]。而磷脂酰胆碱(18:0_22:6)促进胃癌的发生则可能与其代谢产物的水平变化以及代谢过程异常有关。若磷脂酰胆碱出现代谢异常, 可能导致细胞膜功能紊乱、抗炎和抗氧化能力下降进而影响癌症的发生发展。磷脂酰胆碱代谢产生的多种生物活性分子(如溶血磷脂酰胆碱和甘油磷酸胆碱)可以通过激活炎症信号通路或作为能量来源和信号分子来影响癌细胞的增殖和代谢[18]; 磷脂酶 D2 (PLD2)可通过水解磷脂酰胆碱产生磷脂酸, 磷脂酸作为 PI3K/AKT 信号通路的关键激活剂, 其表达水平的上升会促进癌症的发生[19]。这为我们研究磷脂酰胆碱与胃癌之间的作用机制提供了新的思路。

本研究仍存在一定的局限性。(1) 本文的数据来源均为欧洲人群, 所得结论可能无法适用于亚洲人群。未来应该在不同种族群体中进行研究, 增加结论的可信度。(2) 基于 GWAS 数据水平进行的研究, 无法完全消除多效性的影响。(3) 在我们选择的 GWAS 数据中, 胃癌的病例数量较少, 结论可能具有局限性, 未来研究可以选择更大样本量的数据进行验证。(4) 本研究中介因素的中介效应比例较小, 且 95% 置信区间跨越零点。因此, 相关脂质参与介导肠道菌群与胃癌之间因果关系的证据仍需后续研究进一步明确。

5. 结论

本研究采用双样本双向 MR 及 Two-Step MR 方法确定了肠道菌群与胃癌之间的因果关系, 阐明了血浆脂质组在其中的介导作用。为胃癌的发生发展机制研究提供了新的思路, 也为胃癌的治疗找到了新的潜在靶点。但仍需进一步的研究证实, 为其提供更全面的理论依据。

伦理声明

本研究使用的数据均来自于公开的 GWAS 数据库, 无需开展额外的伦理审批流程。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Thrift, A.P., Wenker, T.N. and El-Serag, H.B. (2023) Global Burden of Gastric Cancer: Epidemiological Trends, Risk Factors, Screening and Prevention. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 338-349. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0>
- [3] Guan, W., He, Y. and Xu, R. (2023) Gastric Cancer Treatment: Recent Progress and Future Perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01451-3>
- [4] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, **14**, e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- [5] Meng, C., Bai, C., Brown, T.D., Hood, L.E. and Tian, Q. (2018) Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **16**, 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
- [6] Peters, B.A., Dominianni, C., Shapiro, J.A., Church, T.R., Wu, J., Miller, G., *et al.* (2016) The Gut Microbiota in Conventional and Serrated Precursors of Colorectal Cancer. *Microbiome*, **4**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0218-6>
- [7] Lamichhane, S., Sen, P., Alves, M.A., Ribeiro, H.C., Raunio, P., Hyötyläinen, T., *et al.* (2021) Linking Gut Microbiome and Lipid Metabolism: Moving Beyond Associations. *Metabolites*, **11**, Article 55. <https://doi.org/10.3390/metabol11010055>
- [8] Brown, E.M., Clardy, J. and Xavier, R.J. (2023) Gut Microbiome Lipid Metabolism and Its Impact on Host Physiology. *Cell Host & Microbe*, **31**, 173-186. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.01.009>
- [9] Sethi, G., Shanmugam, M.K., Ramachandran, L., Kumar, A.P. and Tergaonkar, V. (2011) Multifaceted Link between Cancer and Inflammation. *Bioscience Reports*, **32**, 1-15. <https://doi.org/10.1042/bsr20100136>
- [10] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- [11] Farr, S., Taher, J. and Adeli, K. (2014) Glucagon-Like Peptide-1 as a Key Regulator of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Fasting and Postprandial States. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*, **14**, 126-136. <https://doi.org/10.2174/1871529x14666140505125300>
- [12] Yu, Y., Raka, F. and Adeli, K. (2019) The Role of the Gut Microbiota in Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 2227. <https://doi.org/10.3390/jcm8122227>
- [13] Jones, B.V., Begley, M., Hill, C., Gahan, C.G.M. and Marchesi, J.R. (2008) Functional and Comparative Metagenomic Analysis of Bile Salt Hydrolase Activity in the Human Gut Microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 13580-13585. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804437105>
- [14] Balakrishna, P., George, S., Hatoum, H. and Mukherjee, S. (2021) Serotonin Pathway in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1268. <https://doi.org/10.3390/ijms22031268>
- [15] Wyse, A.T.S., dos Santos, T.M., Seminotti, B. and Leipnitz, G. (2021) Insights from Animal Models on the Pathophysiology of Hyperphenylalaninemia: Role of Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Inflammation. *Molecular Neurobiology*, **58**, 2897-2909. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02304-1>
- [16] Hoyle, L., Fernández-Real, J., Federici, M., Serino, M., Abbott, J., Charpentier, J., *et al.* (2018) Molecular Phenomics and Metagenomics of Hepatic Steatosis in Non-Diabetic Obese Women. *Nature Medicine*, **24**, 1070-1080. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0061-3>
- [17] Elblehi, S.S., Hafez, M.H. and El-Sayed, Y.S. (2019) L- α -Phosphatidylcholine Attenuates Mercury-Induced Hepato-Renal Damage through Suppressing Oxidative Stress and Inflammation. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**, 9333-9342. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04395-9>
- [18] Ridgway, N.D. (2013) The Role of Phosphatidylcholine and Choline Metabolites to Cell Proliferation and Survival. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **48**, 20-38. <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.735643>
- [19] Yalcin, A., Clem, B., Makoni, S., Clem, A., Nelson, K., Thornburg, J., *et al.* (2009) Selective Inhibition of Choline Kinase Simultaneously Attenuates MAPK and PI3K/AKT Signaling. *Oncogene*, **29**, 139-149. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.317>