

循环代谢物与肝细胞癌风险的孟德尔随机化研究

王 剑*, 徐庆祥#

安徽医科大学第一附属医院普外科肝胆胰及移植外科二病区, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

背景: 代谢重编程是肝癌发生发展的重要特征, 但循环代谢物与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)风险之间的因果关系尚不明确。本研究旨在系统评估233种循环代谢物与HCC风险之间的潜在因果关联。方法: 本研究采用双样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)设计, 主要分析方法为逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)。代谢物的遗传工具变量来源于一项大规模全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS), HCC结局数据来自FinnGen联盟第9版数据。结果: 通过IVW分析以及异质性和水平多效性检验, 共识别出3种与HCC风险存在显著因果关联的代谢物。其中, 白蛋白水平(OR = 1.8931, P = 0.0375)和乳酸水平(OR = 3.2161, P = 0.0153)与HCC风险呈正相关, 而丙酮水平(OR = 0.3349, P = 0.0135)与HCC风险呈负相关。敏感性分析未检测到显著的水平多效性或异质性(P > 0.05)。结论: 本研究为循环代谢物与HCC风险之间的因果关联提供了遗传学证据, 鉴定出3种具有潜在相关性的代谢物, 为HCC的早期风险识别及机制探索提供了新的线索。

关键词

孟德尔随机化, 肝细胞癌, 代谢物, 因果关系, GWAS

A Mendelian Randomization Study on the Association between Circulating Metabolites and the Risk of Hepatocellular Carcinoma

Jian Wang*, Qingxiang Xu#

Department II of Hepatobiliary, Pancreatic and Transplant Surgery, General Surgery Department, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王剑, 徐庆祥. 循环代谢物与肝细胞癌风险的孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1-7.
DOI: 10.12677/acm.2026.1662187

Abstract

Background: Metabolic reprogramming is a hallmark of hepatocarcinogenesis, but the causal relationships between circulating metabolites and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) remain unclear. This study aimed to systematically evaluate the potential causal associations between 233 circulating metabolites and HCC risk. **Methods:** A two-sample Mendelian randomization (MR) design was employed, with inverse-variance weighted (IVW) as the primary analysis method. Genetic instruments for metabolites were derived from a large-scale genome-wide association study (GWAS), and HCC outcome data were obtained from the FinnGen consortium (release 9). **Results:** Through IVW analysis combined with heterogeneity and horizontal pleiotropy tests, three metabolites were identified to have significant causal associations with HCC risk. Albumin (OR = 1.8931, P = 0.0375) and lactate (OR = 3.2161, P = 0.0153) were positively associated with HCC risk, while acetone (OR = 0.3349, P = 0.0135) was negatively associated with HCC risk. Sensitivity analyses detected no significant horizontal pleiotropy or heterogeneity (P > 0.05). **Conclusion:** This study provides genetic evidence for causal associations between circulating metabolites and HCC risk, identifying three potentially relevant metabolites that offer new clues for early risk identification and mechanistic investigation of HCC.

Keywords

Mendelian Randomization, Hepatocellular Carcinoma, Metabolites, Causality, GWAS

Copyright © 2026 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

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的原发性肝癌类型,亦是癌症相关死亡的第二大病因[1]。尽管近年来诊断与治疗技术持续发展,HCC患者的5年生存率仍低于20%,凸显了早期识别高危人群与深入探索发病机制的迫切性[2][3]。

代谢重编程已被公认为癌症的核心特征之一[4][5]。肝脏作为人体代谢的中枢器官,其恶性转化过程常伴随广泛的代谢紊乱[6]。传统观察性研究发现,HCC患者外周血中存在多种代谢物水平异常,涉及氨基酸、脂质及糖代谢等多个通路[7]。然而,观察性研究易受混杂因素及反向因果关联的干扰,难以明确代谢物异常与HCC之间的因果方向——即代谢紊乱究竟是HCC发生的诱因,亦或仅为肿瘤存在所导致的下游改变。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用遗传变异(如单核苷酸多态性)作为工具变量,可有效克服传统观察性研究的内在局限[8]。由于遗传变异在配子形成时即已确定,不受后天环境暴露或疾病状态的影响,MR分析能够提供更为稳健的因果推断证据[9][10]。

近年来,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的快速发展为MR分析提供了丰富的数据资源。Karjalainen等人发表的代谢物GWAS Meta分析整合了33个队列共计136,016名参与者,系统鉴定了新的233种循环代谢物的遗传决定因素,为本研究提供了重要的工具变量来源[11]。与此同

时, FinnGen 联盟发布了第 9 版大规模 HCC 遗传关联数据(包含 453 例病例) [12]。

基于上述背景,本研究采用双样本 MR 设计,系统评估上述 233 种循环代谢物与 HCC 风险之间的潜在因果关联,旨在识别可作为 HCC 风险生物标志物的关键代谢物,为 HCC 的早期预防与机制研究提供遗传学证据。

2. 方法

2.1. 研究设计

本研究采用 MR 设计,以 233 种循环代谢物作为暴露因素, HCC 作为结局变量。MR 分析的有效性依赖于三个核心假设:(1) 遗传变异与代谢物之间存在强关联;(2) 遗传变异独立于可能影响结局的混杂因素;(3) 遗传变异仅通过所研究的代谢物影响 HCC 风险,即不存在水平多效性。

2.2. 数据来源

代谢物的遗传关联数据源自 Karjalainen 等人于 2024 年 3 月发表于《Nature》杂志的研究。该研究对大量循环代谢物开展了全基因组关联研究 Meta 分析,代谢物浓度采用高通量核磁共振波谱法测定,样本来自 33 个队列,共计 136,016 例欧洲血统参与者。研究共鉴定出 400 余个独立遗传位点,并提供了每种代谢物的全基因组显著单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)及其效应估计值。代谢物 GWAS 汇总统计数据获取自 NHGRI-EBI GWAS 目录(登记号: GCST90301941-GCST90302173)及相关公开数据库。

HCC 的结局数据来源于 FinnGen 联盟第 9 版数据发布(FinnGen R9)。该数据集包含 453 例 HCC 病例(其中男性 400 例,女性 53 例)与 287,137 例对照,所有参与者均为欧洲血统。HCC 诊断依据国际疾病分类第 10 版(ICD-10)编码 C22.0、国际肿瘤疾病分类第 3 版(ICD-O-3)形态学编码(8170-8175)及拓扑学编码 C22 进行,所有病例均经癌症登记系统确认。

2.3. 工具变量选择

为确保 MR 分析的有效性,针对每种代谢物按以下标准筛选遗传工具变量:首先,筛选与暴露显著相关的单核苷酸多态性(SNP),显著性阈值设为 $P < 1 \times 10^{-5}$;其次,采用聚类算法排除连锁不平衡区域内的冗余 SNP(聚类窗口: 10,000 kb, R^2 阈值 < 0.001);最后,计算每个工具变量的 F 统计量以评估其强度,并剔除 F 统计量小于 10 的弱工具变量。

2.4. 统计方法

本研究采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)、加权中位数法(Weighted median)和加权众数法(Weighted mode)三种方法作为 MR 分析方法,但 IVW 为主要分析方法。同时为评估 MR 结果的稳健性,开展以下敏感性分析:采用 Cochran's Q 检验评估工具变量间的异质性($P > 0.05$ 提示无异质性);利用 MR-Egger 回归的截距项检验水平多效性($P > 0.05$ 提示无显著水平多效性)。所有 MR 分析均使用 R 软件(版本 4.4.3)中的“TwoSampleMR”软件包(版本 0.5.8)完成。

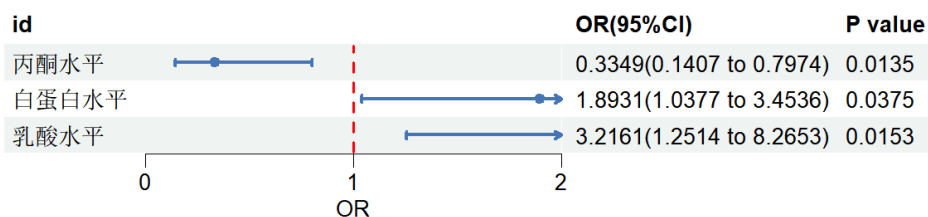
2.5. 工具变量与混杂因素的关联核查

基于 GWAS Catalog 数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>),对丙酮(54 个 SNP)、白蛋白(69 个 SNP)、乳酸(36 个 SNP)的工具变量进行系统性查询,检查其是否与肥胖(BMI)、糖尿病(血糖、胰岛素)、脂代谢(甘油三酯、HDL/LDL、VLDL)、饮酒、吸烟、肝病(ALT/AST)等 HCC 已知风险因素存在关联。

3. 结果

3.1. 代谢物与 HCC 的因果关联

IVW 分析结果显示, 在设定的显著性水平($P < 0.05$)下, 共有 33 种代谢物与 HCC 风险存在统计上显著的关联。为进一步控制假阳性风险并筛选出具有稳健因果关联的代谢物, 我们依次对上述 33 种代谢物进行了异质性检验与水平多效性检验。经上述逐层筛选后, 最终确定 3 种代谢物——丙酮、白蛋白及乳酸, 它们与 HCC 风险之间存在较为可靠的因果关联(图 1)。



森林图展示了通过逆方差加权(IVW)方法估计的代谢物水平对 HCC 风险的因果效应。蓝色圆点和水平线代表每个基因的比值比(OR)及其对应的 95% 置信区间(CI)。垂直红色虚线表示无效线($OR = 1$)。 $OR > 1$ 的代谢物与 HCC 风险增加相关, $OR < 1$ 的代谢物与 HCC 风险降低相关。 P 值 < 0.05 被认为具有统计学显著性。

Figure 1. Mendelian randomization of metabolites and hepatocellular carcinoma (HCC) (IVW method)

图 1. 代谢物与肝细胞癌(HCC)的孟德尔随机化分析(IVW 方法)

在因果效应方向上, 不同代谢物表现出相异的关联模式。具体而言, 白蛋白水平与 HCC 风险呈正相关: 白蛋白每升高一个标准差, HCC 风险的比值比(odds ratio, OR)为 1.8931 (95% CI: 1.0377~3.4536, $P = 0.0375$)。乳酸水平同样呈现出与 HCC 风险的正向因果关联, 其效应估计值为 3.2161 (95% CI: 1.2514~8.2653, $P = 0.0153$), 在所有分析代谢物中效应强度最为突出。与之相反, 丙酮水平表现为 HCC 风险的保护性因素: 其 OR 为 0.3349 (95% CI: 0.1407~0.7974, $P = 0.0135$), 提示丙酮水平升高与 HCC 风险降低存在因果关联。上述结果均达到统计学显著性(均 $P < 0.05$), 且置信区间未跨越无效线($OR = 1$), 进一步支持了效应估计的可靠性。

此后, 补充了加权中位数法(Weighted median)和加权众数法(Weighted mode)两种方法, 详细结果见补充表 1。结果可见三种 MR 分析方法的结果高度一致。对于丙酮, IVW 分析显示 $OR = 0.335$ (95% CI: 0.141~0.797, $P = 0.013$), 加权中位数法($OR = 0.278$, $P = 0.044$)和加权众数法($OR = 0.143$, $P = 0.032$)均支持丙酮水平与 HCC 风险呈负相关。对于白蛋白, IVW 分析显示 $OR = 1.893$ (95% CI: 1.038~3.454, $P = 0.037$), 加权中位数法($OR = 2.152$, $P = 0.149$)和加权众数法($OR = 1.799$, $P = 0.277$)效应方向一致。对于乳酸, IVW 分析显示 $OR = 3.216$ (95% CI: 1.251~8.265, $P = 0.015$), 加权中位数法($OR = 6.238$, $P = 0.013$)和加权众数法($OR = 4.601$, $P = 0.118$)效应方向一致。三种方法的一致性表明因果估计未受到水平多效性的显著影响。不过注意的是, 白蛋白的加权中位数($P = 0.149$)和加权众数($P = 0.277$)分析和乳酸的加权众数法($P = 0.118$)分析未达到统计学显著性。

3.2. 敏感性分析

重点评估工具变量间的异质性及潜在的水平多效性。详细结果见表 1 和表 2, 丙酮、白蛋白及乳酸与 HCC 风险之间的因果关联未受到显著的异质性或水平多效性干扰, 所获得的效应估计值具有较好的稳健性与可信度。

Table 1. Heterogeneity tests for MR analysis of metabolite levels and HCC**表 1.** 代谢物水平与 HCC 的 MR 分析的异质性检验

暴露	结局	Q	Q_df	Q_pval	方法
丙酮水平	HCC	69.3473	53	0.0653	IVW
白蛋白水平	HCC	63.7558	68	0.6233	IVW
乳酸水平	HCC	35.6492	35	0.4377	IVW

Q: 用于检验异质性的科克伦 Q 统计量。Q_df: Q 检验的自由度, 其值等于工具变量数量减 1。Q_pval: Q 检验的 P 值, 若 $P > 0.05$ 提示研究间无明显异质性, 可采用固定效应模型; 反之则提示存在异质性。IVW: 反方差加权法(Inverse-variance weighted), 是孟德尔随机化分析中常用的方法。

Table 2. Pleiotropy tests for MR analysis of metabolite levels and HCC**表 2.** 代谢物水平与 HCC 的 MR 分析的多效性检验

暴露	结局	egger_intercept	se	pval	方法
丙酮水平	HCC	-0.0386	0.0316	0.2272	IVW
白蛋白水平	HCC	0.0176	0.0182	0.3354	IVW
乳酸水平	HCC	0.0001	0.0356	0.9969	IVW

egger_intercept: MR-Egger 回归的截距项。se: 截距项的标准误, 反映其估计精度。pval: 截距项的显著性 P 值, 若 $P < 0.05$, 提示存在显著的多效性偏倚; 若 $P \geq 0.05$, 则表明未检测到明显的多效性。IVW: 反方差加权法(Inverse-variance weighted), 为 MR 分析中的常用方法。

3.3. 工具变量与混杂因素的关联分析结果

对于丙酮, rs1800588、rs964184、rs687339、rs2642438 四个 SNP 存在与脂代谢或 BMI 的关联, 但未发现与饮酒、吸烟、肝病的关联; 对于白蛋白, rs1260326 (GCKR 基因)存在与 BMI、脂代谢、空腹血糖的关联, 其余 68 个 SNP 无显著混杂关联。对于乳酸, rs1260326 和 rs964184 存在与 BMI、脂代谢、空腹血糖的关联, 其余 32 个 SNP 无显著混杂关联。

4. 讨论

本研究采用双样本孟德尔随机化方法, 系统评估了 233 种循环代谢物与 HCC 风险之间的因果关联, 最终鉴定出白蛋白、乳酸及丙酮三种代谢物。上述发现为代谢物在 HCC 发生发展中的潜在因果作用提供了遗传学证据。

白蛋白传统上被视为反映营养状态的生物标志物[13] [14], 但本研究发现其水平与 HCC 风险呈正相关。这一结果与常规认知存在一定差异。对此, 一种可能的解释是: 在慢性肝病向 HCC 转化的过程中, 可能存在尚未明确的生物学机制, 将白蛋白水平与肝癌风险联系起来。此外, 部分研究提示白蛋白可能参与某些生物活性分子的结合与运输[15], 但相关机制仍需进一步验证。需要强调的是, 本研究的因果关系推断基于遗传学证据, 具体的生物学通路仍有待基础实验研究加以阐明。

乳酸是糖酵解途径的关键终产物, 其在肿瘤微环境中的积累与 Warburg 效应密切相关[16] [17]。本研究中乳酸水平升高与 HCC 风险增加之间存在因果关联, 这一发现与现有肿瘤代谢理论高度一致。既往研究已表明, 乳酸可能参与缺氧信号通路的调控及免疫微环境的调节[18]。本研究从遗传学角度为乳酸在肝癌发生中的作用提供了新的独立证据支持。

丙酮作为酮体代谢的重要中间产物[19], 其水平与 HCC 风险呈负相关。这一结果提示酮体代谢途径可能与 HCC 的保护机制存在关联。近年来, 生酮饮食在癌症管理中的潜在作用受到一定关注[20], 本研

究为此领域提供了初步的遗传学线索, 但尚不能将其直接推广至饮食干预的临床效果。

本研究的主要优势包括: 采用孟德尔随机化设计, 有效避免了混杂偏倚与反向因果关系的干扰; 使用大规模、高质量的最新全基因组关联研究数据; 并开展了系统的敏感性分析以评估结果的稳健性。

然而, 本研究亦存在一定局限性。首先, 尽管本研究对 233 种代谢物进行了系统筛查, 但未对多重比较进行严格校正(如 Bonferroni 校正, 显著性阈值应为 $P < 2.14 \times 10^{-4}$)。因此, 本研究所报道的阳性发现(丙酮、白蛋白、乳酸)存在假阳性的风险。这些结果应被视为探索性发现, 而非确证性证据, 未来需要在独立、更大样本的外部队列中进行验证。其次, 本研究的工具变量特异性验证发现, 白蛋白的关键工具变量 rs1260326 (GCKR 基因)同时与 BMI、甘油三酯、VLDL 及空腹血糖存在显著关联。GCKR 是已知的代谢调控枢纽基因, 其变异通过影响葡萄糖激酶活性进而调控多条代谢通路。因此, 白蛋白与 HCC 的因果关联可能部分或完全由 rs1260326 的水平多效性所驱动, 而非反映白蛋白本身的独立致病作用。这一解释与加权中位数法($P = 0.149$)和加权众数法($P = 0.277$)未达到统计学显著性的观察结果相一致, 因此白蛋白与 HCC 的因果关联未来需采用更精细的遗传设计进一步验证。最后, 本研究结论在人群和临床应用上存在显著局限性。由于所有样本均来自欧洲血统人群, 结论向其他种族人群的外推性尚不明确。此外, 基于遗传变异的 MR 分析估计的是终生暴露效应, 而非短期干预效果, 因此本研究结果是否可作为风险预测指标仍需进一步评估。

5. 结论

本研究为部分循环代谢物与 HCC 风险的潜在因果关联提供了遗传学证据。这些发现提示丙酮、白蛋白及乳酸可能参与肝癌的代谢重组过程, 但上述关联可能存在假阳性或受水平多效性干扰。未来需要进行的功能实验和独立队列验证, 以明确这些代谢物在 HCC 发生发展中的具体作用。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [3] Giannini, E.G., Farinati, F., Ciccarese, F., Pecorelli, A., Rapaccini, G.L., Di Marco, M., *et al.* (2015) Prognosis of Untreated Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **61**, 184-190. <https://doi.org/10.1002/hep.27443>
- [4] Faubert, B., Solmonson, A. and DeBerardinis, R.J. (2020) Metabolic Reprogramming and Cancer Progression. *Science*, **368**, eaaw5473. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5473>
- [5] Vander Heiden, M.G. and DeBerardinis, R.J. (2017) Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*, **168**, 657-669. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>
- [6] Beyoğlu, D. and Idle, J.R. (2013) The Metabolomic Window into Hepatobiliary Disease. *Journal of Hepatology*, **59**, 842-858. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.030>
- [7] Satriano, L., Lewinska, M., Rodrigues, P.M., Banales, J.M. and Andersen, J.B. (2019) Metabolic Rearrangements in Primary Liver Cancers: Cause and Consequences. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 748-766. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0217-8>
- [8] Davey Smith, G. and Ebrahim, S. (2003) 'Mendelian Randomization': Can Genetic Epidemiology Contribute to Understanding Environmental Determinants of Disease? *International Journal of Epidemiology*, **32**, 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
- [9] Smith, G.D. and Ebrahim, S. (2004) Mendelian Randomization: Prospects, Potentials, and Limitations. *International Journal of Epidemiology*, **33**, 30-42. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh132>
- [10] Davey Smith, G. and Hemani, G. (2014) Mendelian Randomization: Genetic Anchors for Causal Inference in Epidemiological Studies. *Human Molecular Genetics*, **23**, R89-R98. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328>
- [11] Karjalainen, M.K., Karthikeyan, S., Oliver-Williams, C., Sliz, E., Allara, E., Fung, W.T., *et al.* (2024) Genome-Wide

-
- Characterization of Circulating Metabolic Biomarkers. *Nature*, **628**, 130-138.
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07148-y>
- [12] Kurki, M.I., Karjalainen, J., Palta, P., Sipilä, T.P., Kristiansson, K., Donner, K.M., *et al.* (2023) FinnGen Provides Genetic Insights from a Well-Phenotyped Isolated Population. *Nature*, **613**, 508-518.
- [13] Garcia-Martinez, R., Caraceni, P., Bernardi, M., Gines, P., Arroyo, V. and Jalan, R. (2013) Albumin: Pathophysiologic Basis of Its Role in the Treatment of Cirrhosis and Its Complications. *Hepatology*, **58**, 1836-1846.
<https://doi.org/10.1002/hep.26338>
- [14] Fu, X., Yang, Y. and Zhang, D. (2022) Molecular Mechanism of Albumin in Suppressing Invasion and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **42**, 696-709. <https://doi.org/10.1111/liv.15115>
- [15] Abboud, R., Charcosset, C. and Greige-Gerges, H. (2017) Interaction of Triterpenoids with Human Serum Albumin: A Review. *Chemistry and Physics of Lipids*, **207**, 260-270. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.05.011>
- [16] Warburg, O. (1925) The Metabolism of Carcinoma Cells. *The Journal of Cancer Research*, **9**, 148-163.
<https://doi.org/10.1158/jcr.1925.148>
- [17] Racker, E. (1972) Bioenergetics and the Problem of Tumor Growth. *American Scientist*, **60**, 56-63.
- [18] Barba, I., Carrillo-Bosch, L. and Seoane, J. (2024) Targeting the Warburg Effect in Cancer: Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3142. <https://doi.org/10.3390/ijms25063142>
- [19] Kalapos, M.P. (1997) Aceton-Anyagcsere: Biokémia, toxikológia és klinikai vonatkozások. *Orvosi Hetilap*, **138**, 1187-1193.
- [20] Santangelo, A., Corsello, A., Spolidoro, G.C.I., Trovato, C.M., Agostoni, C., Orsini, A., *et al.* (2023) The Influence of Ketogenic Diet on Gut Microbiota: Potential Benefits, Risks and Indications. *Nutrients*, **15**, Article 3680.
<https://doi.org/10.3390/nu15173680>