· 流行病与统计方法 ·

# HMGCR 与 2 型糖尿病胰腺 β 细胞功能障碍相关的孟德尔随机化分析与实验验证

黄春秀[1,2],周黄浩[1,2],朱景芳[1,2,3],徐颖[1,2,3],王晓丹[1,2],
吴慧娟[1,2],胡悦[1,2],陈聪[1,2,3]
1. 福建中医药大学康复医学院,福建 福州 350122;2. 福建中医药大学康复产业研究院;
3. 福建中医药大学康复医学技术国家地方联合工程研究中心

**摘要:目的**　本研究旨在通过系统筛选胰腺病变风险基因,揭示 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus,T2DM)发生发展的关键基因与分子机制。**方法**　本研究基于 T2DM 患者与健康人群的胰腺转录组数据(GSE20966 和 GSE25724),采用 R 语言筛选差异表达基因(Differentially Expressed Genes,DEGs),并构建蛋白质 - 蛋白质相互作用(Protein - Protein Interaction,PPI)网络。进一步应用孟德尔随机化(Mendelian Randomization,MR)分析验证其与 T2DM 之间的因果关联,并通过 RT - qPCR 与 Western blot 对关键候选基因的表达模式进行验证。**结果**　PPI 分析与 MR 分析共同提示,GABBR1 和 HK1 在 T2DM 患者中一致性上调,而 HMGCR、HSD17B12、VLDLR 和 WIPI1 则显著下调。其中,在高脂饮食诱导的 T2DM 小鼠模型中,HMGCR 在 mRNA 和蛋白水平均显示显著下调。上述结果提示 HMGCR 可能在 T2DM 发病过程中发挥关键调控作用。**结论**　本研究结果提示 HMGCR 是参与 T2DM 相关胰腺病理改变并可能影响 β 细胞功能的潜在关键基因。

**关键词:**2 型糖尿病;胰腺;孟德尔随机化分析;HMGCR
**中图分类号:**R587.1　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003 - 8507(2026)04 - 587 - 08
**DOI:**10.20043/j.cnki.MPM.202509230

# Experimental validation of the association between HMGCR and pancreatic β - cell dysfunction in type 2 diabetes

HUANG Chun - xiu*, ZHOU Huang - hao, ZHU Jing - fang, XU Ying, WANG Xiao - dan,
WU Hui - juan, HU Yue, CHEN Cong
* *College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian* 350122, *China*

**Abstract: Objective**　To investigate the risk genes associated with pancreatic impairments in order to elucidate the key genes and molecular mechanisms underlying the pathogenesis and progression of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). **Methods**　Analysis of pancreatic transcriptomes from T2DM patients and healthy populations (GSE20966 and GSE25724) identified differentially expressed genes (DEGs) via R - based screening, and the protein - protein interaction (PPI) network construction. Furthermore, Mendelian randomization (MR) analysis was employed to investigate the causal relationship with T2DM, and the expression patterns of key candidate genes were validated using RT - qPCR and Western blot. **Results**　Integrated PPI network and Mendelian randomization analysis revealed consistently upregulated GABBR1and HK1, while HMGCR, HSD17B12, VLDLR, and WIPI1 were significantly downregulated in T2DM versus controls. In a high - fat diet - induced T2DM mouse model, HMGCR expression was significantly downregulated at both the mRNA and protein levels. These findings indicate that HMGCR may play a critical regulatory role in the pathogenesis of T2DM. **Conclusion**　These findings suggest that HMGCR is a potential key regulator involved in pancreatic dysfunction in T2DM and may affect β - cell function.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; Pancreas; Mendelian randomization analysis; HMGCR

糖尿病是以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病,核心发病机制涉及胰岛素分泌缺陷、胰岛素作用受阻或两者并存[1]。截至 2024 年,全球糖尿病患者已达 8.28 亿,较 1990 年增长超过 6.3 亿,其中 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus,T2DM)占病例总数的 90% 以上[2]。T2DM 患者常伴多血管并发症,致残率

**基金项目:**国家自然科学基金项目(32271175);福建省自然科学基金资助项目(2025J01959)
**作者简介:**黄春秀和周黄浩为共同第一作者。黄春秀(2001—),女,硕士在读,研究方向:糖尿病运动康复的基础研究。周黄浩(1998—),男,硕士在读,研究方向:运动康复的基础研究
**通信作者:**陈聪,E - mail:ccchen2000@163.com

和死亡率显著增高,对全球公共卫生构成严峻挑战[3]。在 T2DM 发展过程中,胰腺 β 细胞功能障碍被视为核心病理环节,表现为胰岛素生物合成减少、分泌应答受损以及 β 细胞数量进行性下降[4]。这一功能障碍与遗传及环境因素密切相关,涉及多种基因的异常表达。研究表明,转录因子 PAX6 的基因突变可影响胰岛发育和 β 细胞分化过程,导致胰岛素分泌障碍[5]。而在代谢应激状态下,热休克蛋白 70(HSP70)的过度表达则会加剧 β 细胞凋亡,促进胰岛功能衰竭[6]。这些发现从分子层面揭示了 β 细胞功能障碍的基础,为理解其发病机制提供了重要线索。

尽管降糖药物持续更新,目前仍缺乏有效延缓或逆转 β 细胞功能衰竭的方法。因此,开发针对保护与再生 β 细胞的新型治疗策略具有重要临床意义。近年来,基因治疗通过递送功能基因以恢复 β 细胞功能及胰岛素分泌能力,为糖尿病功能性逆转提供了新方向。为系统评估 T2DM 的遗传基础并识别可靠治疗靶点,本研究采用两样本孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)分析方法,利用遗传变异作为工具变量,有效克服传统观察性研究中的混杂偏倚,从而推断暴露与结局之间的因果关系。

基于来自 GSE20966 和 GSE25724 数据集的胰岛转录组数据,本研究识别出一组差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs),并发现这些 DEGs 在多个关键信号通路中显著富集。进一步通过孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)分析筛选出与 T2DM 发生具有因果关联的核心基因,随后利用 STRING 数据库构建了蛋白质 - 蛋白质相互作用(Protein - Protein Interaction, PPI)网络以验证其相互作用关系,并在 TADM 小鼠模型中完成了实验验证。本研究为理解 T2DM 的分子机制提供了新的视角,也为后续相关研究奠定了坚实的理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 GEO 数据收集** 为筛选与 T2DM 相关基因表达谱,在 GEO 数据库中检索“type 2 diabetes mellitus”,“Homo sapiens”及“expression profiling by array”,最终选取两个 T2DM 胰腺组织数据集 GSE20966 和 GSE25724,包含 16 例 T2DM 患者和 17 例健康对照样本。采用 R 4.4.0 对原始数据进行背景校正、标准化及 ComBat 批次效应校正,详见表 1。随后,基于“limma”经验贝叶斯方法进行差异表达分析,经批次效应校正后,以 Benjamini - Hochberg 方法进行 FDR 多重检验校正,筛选标准为 FDR - adjusted $P < 0.05$ 且 $|\log2FC|$ 大于预设阈值,共识别出 370 个 DEGs。为全面展示基因表达特征,利用“Pheatmap”包绘制热图与火山图,并采用“prcomp”函数进行主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)评估样本组间差异。

**表 1** GEO 数据集的特征

**Table 1** Characteristics of the GEO datasets

| GSE ID | 样品 | | 组织 | 平台 | 实验类型 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 病例组 | 对照组 | | | |
| GSE20966 | $n = 10$ | $n = 10$ | 胰腺 | GPL1352 | 微阵列 |
| GSE25724 | $n = 6$ | $n = 7$ | 胰腺 | GPL96 | 微阵列 |

**1.2 MR 分析** 本研究的暴露数据来自 IEU GWAS 数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/)中公开的基因表达数量性状位点(expression quantitative trait loci, eQTL)研究,研究对象为欧洲人群。从中提取与目标基因表达显著相关的个体基因型信息作为暴露来源。对于具备胰腺或胰岛组织 eQTL 信息的基因,优先选取胰腺/胰岛 eQTL 作为工作变量。在胰腺 eQTL 样本量有限或无法获得满足 $P < 5 \times 10^{-8}$ 且 $F > 10$ 要求的 SNP 时,采用同为欧洲人群的全血或其他外周组织 eQTL 作为替代。利用 TwoSampleMR R 包筛选与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)作为工具变量(Instrumental Variables, IVs),设定基因组学水平的显著性阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$。为保证工作变量的独立性,采用 $r^2 < 0.001$、区域宽度 10 000 kb,并计算 $F$ 统计量评估工具强度,排除 $F < 10$ 的 SNP 以降低弱工具偏倚风险。本研究 T2DM 结局数据选自 IEU GWAS 数据库中 2021 年发布的欧洲裔人群 T2DM 全基因组关联汇总数据(ID: ebi - a - GCST90018926),共纳入 38 841 例病例和 451 248 例对照,覆盖 24 167 560 个 SNP 位点。经检索比较,该数据集为当前可公开获取的样本量较大且版本较新的欧洲人群 T2DM GWAS 之一,并与本研究所用 eQTL 资源在人群背景和数据结构上具有良好兼容性,故作为本研究 MR 分析的结局数据来源。暴露 eQTL 研究与 T2DM 结局 GWAS 分别来自独立项目,研究对象间不存在系统性样本重叠,从而降低了样本重叠对 MR 估计的潜在偏倚风险。

在 R 4.4.0 中使用 TwoSampleMR 软件包进行 MR 分析,评估胰腺相关基因与 T2DM 的因果关联。本研究主要采用逆方差加权(Inverse - Variance Weighted, IVW)法进行因果效应评估,该方法在所有工具变量均有效的前提下具有最高统计效能,同时辅以 MR - Egger 回归、加权中位数法(weighted median)、简单模型(Simple mode)和加权模型(Weighted mode)等方法进行稳健性检验。MR - Egger 回归通过截距项检验并部分校正定向水平多效

性,加权中位数法在超过 50% 工具变量有效时仍能提供一致估计。对 370 个候选 DEGs 的 MR $P$ 值采用 Benjamini – Hochberg 方法进行 FDR 多重检验校正,以控制假阳性率,效应量以比值比(odds ratio,$OR$)及其 95% 置信区间(confidence interval,$CI$)表示。

为进一步评估结果的可靠性,本研究进行了敏感性分析:采用 MR – Egger 截距检验水平多效性,Cochran $Q$ 检验评估工具变量间的异质性,并通过留一法逐一剔除单个 SNP,识别对整体效应具有过度影响的变异。整个分析过程严格遵循 MR 三项核心假设:工具变量与暴露显著相关(相关性)、与已知混杂因素无关联(独立性)、且仅通过暴露影响结局(排他性)。

**1.3** PPI 网络分析　本研究使用 STRING 数据库构建 DEGs 的蛋白互作网络,结果导入 Cytoscape 3.10.1 进行可视化。运用 CytoHubba 插件,结合六种拓扑算法(MCC、MNC、Degree、EPC、Betweenness 和 Stress),提取各算法中排名前 30 的基因经交集分析确定关键枢纽基因。

**1.4** 实验动物与模型构建　12 只 5 周龄雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠随机分为两组:对照组(饲喂标准饲料)与 T2DM 模型组(通过高脂饲料诱导 16 周)。饲养条件为恒温(24 ± 0.5°C)、湿度 60%、12 h 光/暗循环。所有操作经福建中医药大学实验动物伦理委员会批准(2020092),并遵循动物福利伦理准则。

**1.5** qRT – PCR　采用 TRIzol 法提取小鼠胰腺组织总 RNA,经反转录试剂盒合成 cDNA 后,使用 SYBR Green qPCR 系统进行扩增反应。以 β – 肌动蛋白(Actb)作为内参基因,通过 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 方法计算目标基因 mRNA 的相对表达水平。

**1.6** Western Blot　于预冷的 RIPA 裂解液中匀浆胰腺组织,4 ℃、14 000 × g 离心 30 min 取上清,采用 BCA 法测定总蛋白浓度。取 30 μg 蛋白样品经 10% SDS – PAGE 电泳分离,并转印至 PVDF 膜。使用 5% 脱脂奶粉封闭,依次孵育 HMGCR 一抗(1∶1000,Abcam, ab242315)与 β – actin 一抗(1∶10 000,Proteintech,66009 – 1 – Ig)及相应 HRP 标记二抗,ECL 显影后用 ImageJ 定量分析。

**1.7** 数据分析　所有数据均应用 GraphPad Prism 9.5.1 进行处理与分析,并以均值 ± 标准差表示。小鼠实验末期体重、血糖水平及通过 qPCR 和 Western blot 测得的分子表达数据,采用非配对 $t$ 检验进行组间比较。口服葡萄糖耐量试验(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)及胰岛素耐量试验(Insulin Tolerance Test,ITT)数据,则通过双因素重复测量方差分析进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结　果

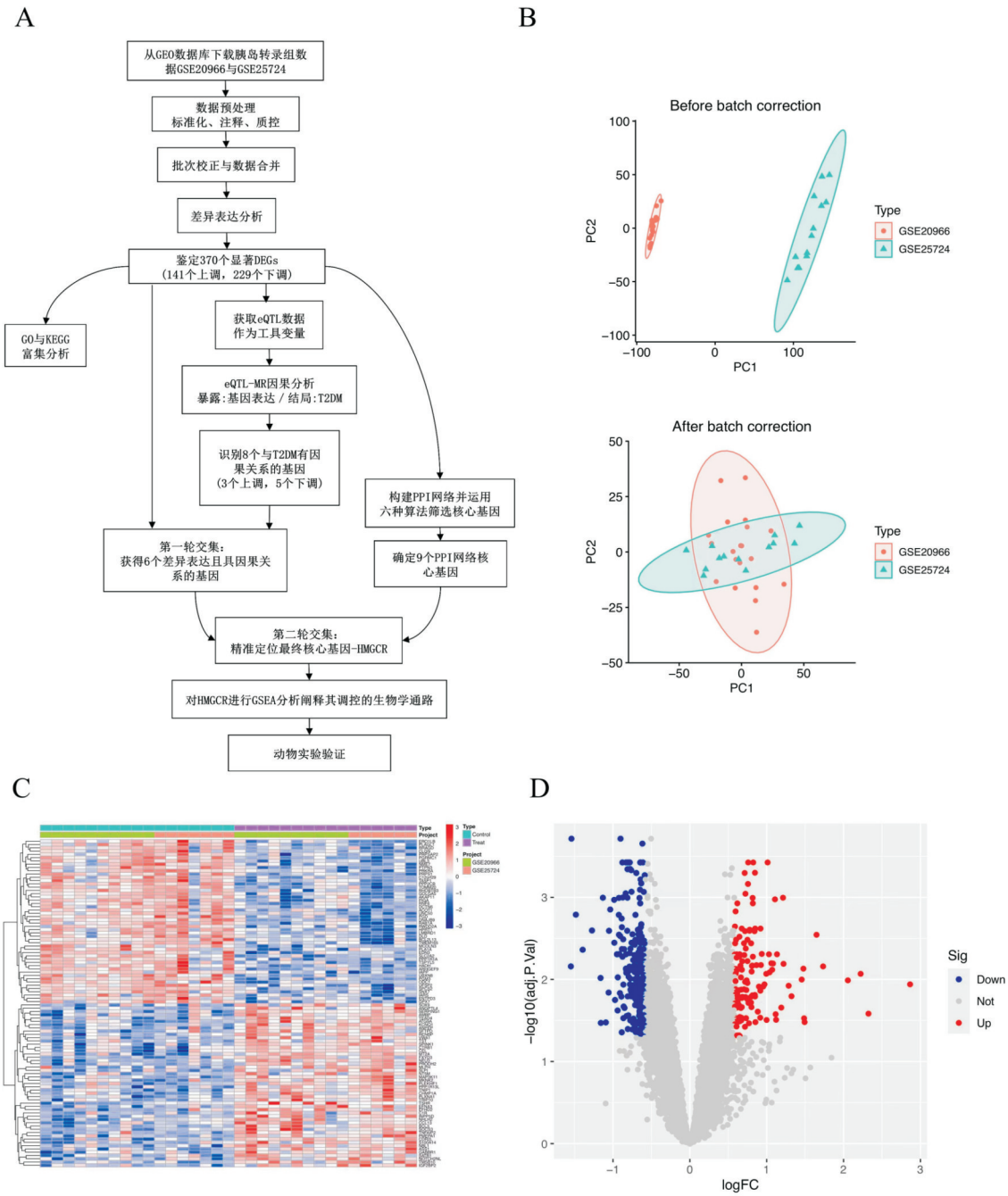
**2.1** T2DM 患者与健康对照胰腺组织中 DEGs 的鉴定　本研究遵循图 1A 所示流程,首先对 GSE20966 和 GSE25724 数据集进行了整合,并采用了 PCA 分析(图 1B)。结果显示,在校正批次效应前,样本聚类效果不佳;而在校正后,样本则实现了良好的聚类。在此基础上,经 FDR 校正后共筛选出 370 个显著 DEGs,其中 141 个基因表达上调,229 个基因表达下调(FDR – adjusted $P < 0.05$, $|\log2FC| > 0.585$)。其表达模式通过热图(图 1C)与火山图(图 1D)展示。

**2.2** DEGs 与 T2DM 的 MR 分析　本研究的暴露变量采用与结局数据同源的欧洲血统人群数据,基于 370 个 T2DM 相关差异表达基因(DEGs)的 eQTL,以此控制人群结构偏倚。依据严格筛选条件($P < 5 \times 10^{-8}$,LD $r^2 = 0.001$,窗口距离 = 10 000 kb),共选取 752 个 SNP 作为 IVs。所有 IVs 均满足孟德尔随机化三大核心假设,且 F 值介于 30.2 至7 105.6之间,表明其为强工具变量。

在 MR 分析识别的关键基因中,IVW 分析显示(图 2):上调基因 GABBR1($OR$ = 1.044, 95% $CI$: 1.020 ~ 1.068)可调节 β 细胞基因表达及胰岛素分泌[7];糖酵解关键酶 HK1($OR$ = 1.079, 95% $CI$: 1.044 ~ 1.116)与 T2DM 表现出显著关联。在下调基因中,他汀类药物靶点 HMGCR($OR$ = 0.796, 95% $CI$: 0.742 ~ 0.850)与 T2DM 风险呈负相关;WIPI1($OR$ = 0.937, 95% $CI$: 0.909 ~ 0.965)通过自噬调节代谢应激;HSD17B12($OR$ = 0.946, 95% $CI$: 0.926 ~ 0.960)和 VLDLR($OR$ = 0.961, 95% $CI$: 0.936 ~ 0.980)则分别通过脂肪酸代谢和脂质代谢途径影响 T2DM 发生。上述 6 个基因均通过 FDR(Benjamini – Hochberg 法)校正($P$(FDR – adj.) < 0.05),其中,GABBR1 和 HK1 为风险增加相关基因,HMGCR、WIPI1、HSD17B12 和 VLDLR 为保护相关基因。

多种 MR 方法(包括 MR – Egger 和加权中位数等)结果一致支持上述因果关联(图 2)。敏感性分析显示,工具变量之间无明显异质性:除 GABBR1 外,其余基因在 MR – Egger 截距检验 $P > 0.05$(图 2);所有基因的 Cochran $Q$ 检验 $P > 0.05$。MR – PRESSO 全局检验未发现定向水平多效性证据($P > 0.05$)。留一法分析进一步显示,逐一剔除各 SNP 后因果估计值未发生显著变化,结果稳健。

最后,通过将 MR 分析结果与差异表达分析取交集,最终筛选出 6 个具有因果关系的 DEGs。




注:A 为本文研究流程图;B 为主成分分析(PCA)结果图;C 为差异表达基因(DEGs)的表达热图;D 为差异表达基因(DEGs)的表达火山图。

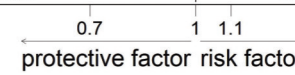
**图 1**　胰腺转录组数据整合与差异基因鉴定流程及质控

**Fig. 1**　Pancreatic transcriptome data integration and differential gene identification workflow and quality control

**2.3**　MR 分析整合 PPI 网络锁定候选核心基因 HMGCR　基于 STRING 与 Cytoscape 构建 PPI 网络，纳入综合评分 > 0.4 的 DEGs（图 3A）。通过 CytoHubba 六种拓扑算法筛选各算法前 30 位基因并取交集，得到九个核心基因：CD74、PSMD14、OAT、PAICS、HMGCR、FASN、CD8A、ISG15 和 DLD（图 3B）。这些基因在 T2DM 发病中具有多重作用。在免疫调节方面：CD74 缺失可抑制 T2DM 诱导的心脏重构与收缩功能障碍[8]；CD8A 作为 $CD8^+$ T 细胞的关键表面标志物，参与胰腺 β 细胞破坏过程[9]；ISG15 作为干扰素刺激基因，可通过调节炎症反应影响糖尿病进展[10]。在代谢调控方面，HMGCR 和 FASN 作为胆固醇与脂肪酸合成限速酶，通过脂毒性应激影响胰岛素分泌及 β 细胞功能[11-12]，DLD 则在线粒体能量代谢中发挥关键作用[13]。胰腺病理方面，PSMD14 影响 β 细胞蛋白质稳态，OAT 和 PAICS 分别通过多胺代谢与嘌呤合成通路促进胰腺星状细胞活化及纤维化进程[14-15]。这些发现系统揭示了 T2DM 中免疫失调、

| exposure | nsnp | method | pval | P (FDR-adj.) | OR(95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| GABBR1 | 6 | MR Egger | **0.027** | **0.042** | 1.057 (1.024 to 1.091) |
| | 6 | Weighted median | **<0.001** | **<0.001** | 1.046 (1.021 to 1.072) |
| | 6 | Inverse variance weighted | **<0.001** | **<0.001** | 1.044 (1.021 to 1.068) |
| | 6 | Simple mode | 0.058 | 0.076 | 1.070 (1.014 to 1.130) |
| HK1 | 7 | MR Egger | **0.038** | 0.054 | 1.131 (1.038 to 1.232) |
| | 7 | Weighted median | **<0.001** | **<0.001** | 1.080 (1.036 to 1.125) |
| | 7 | Inverse variance weighted | **<0.001** | **<0.001** | 1.080 (1.044 to 1.117) |
| | 7 | Simple mode | 0.139 | 0.174 | 1.051 (0.993 to 1.113) |
| HMGCR | 3 | MR Egger | 0.390 | 0.404 | 0.846 (0.673 to 1.065) |
| | 3 | Weighted median | **<0.001** | **<0.001** | 0.792 (0.741 to 0.847) |
| | 3 | Inverse variance weighted | **<0.001** | **<0.001** | 0.797 (0.742 to 0.855) |
| | 3 | Simple mode | **0.035** | 0.052 | 0.770 (0.699 to 0.849) |
| HSD17B12 | 4 | MR Egger | 0.173 | 0.207 | 0.960 (0.924 to 0.998) |
| | 4 | Weighted median | **<0.001** | **<0.001** | 0.947 (0.926 to 0.968) |
| | 4 | Inverse variance weighted | **<0.001** | **<0.001** | 0.947 (0.926 to 0.967) |
| | 4 | Simple mode | 0.051 | 0.069 | 0.945 (0.912 to 0.979) |
| VLDLR | 7 | MR Egger | 0.261 | 0.280 | 0.973 (0.932 to 1.015) |
| | 7 | Weighted median | **0.002** | **0.005** | 0.963 (0.940 to 0.986) |
| | 7 | Inverse variance weighted | **0.002** | **0.005** | 0.961 (0.936 to 0.986) |
| | 7 | Simple mode | 0.740 | 0.740 | 0.991 (0.940 to 1.044) |
| WIPI1 | 5 | MR Egger | 0.226 | 0.251 | 0.953 (0.895 to 1.014) |
| | 5 | Weighted median | **<0.001** | **<0.001** | 0.937 (0.907 to 0.967) |
| | 5 | Inverse variance weighted | **<0.001** | **<0.001** | 0.937 (0.910 to 0.966) |
| | 5 | Simple mode | 0.189 | 0.218 | 0.955 (0.901 to 1.011) |

P (FDR-adj.)<0.05 was considered statistically significant




注：nSNP, number of single nucleotide polymorphisms; *OR*, odds ratio; *CI*, confidence interval。

**图 2**　胰腺差异表达基因与 2 型糖尿病因果关联的孟德尔随机化森林图

**Fig. 2**　Forest plot of Mendelian randomization analysis for causal associations between pancreatic differentially expressed genes and type 2 diabetes

代谢紊乱与纤维化进程相互交织的分子网络。

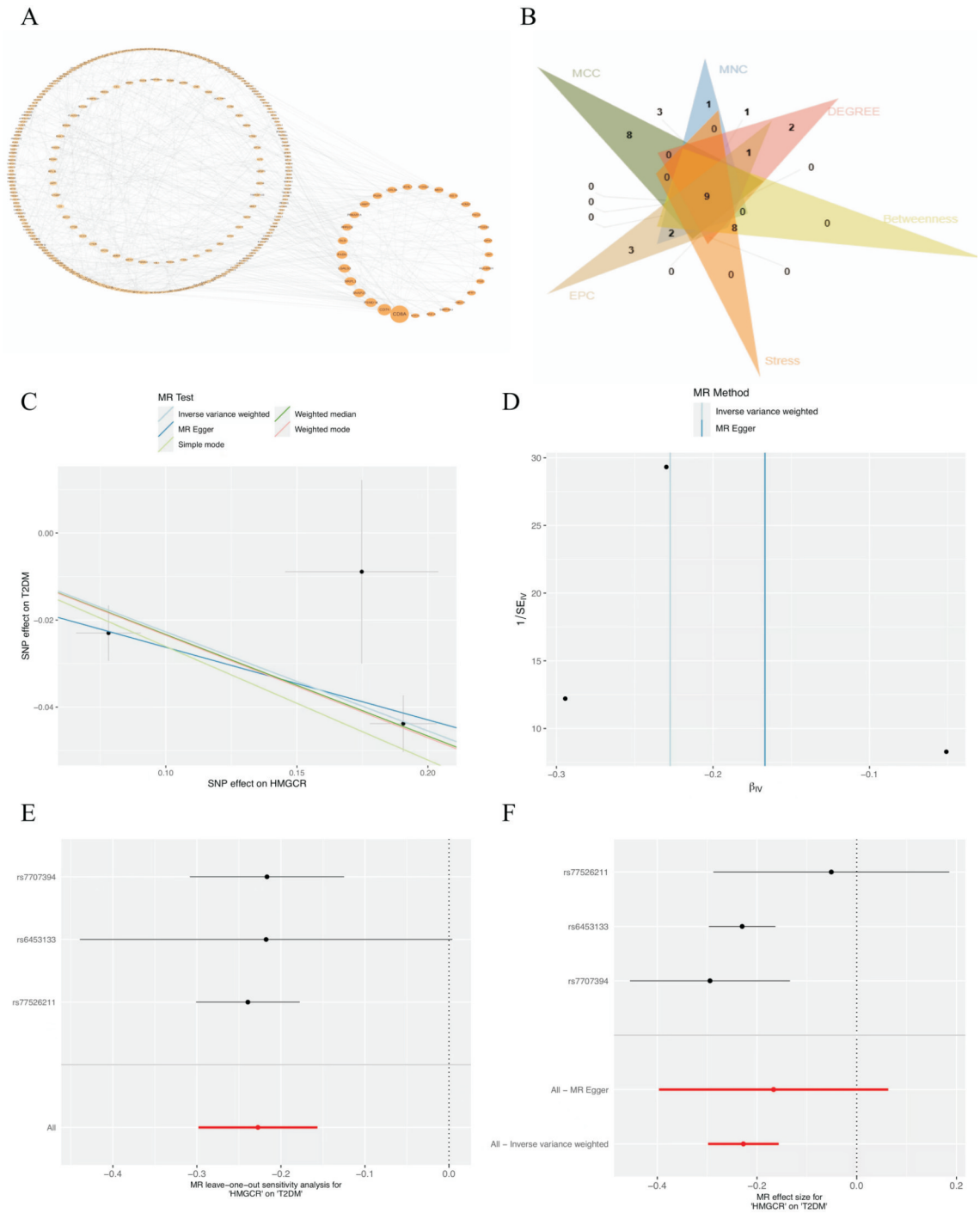
通过整合 PPI 与 MR 分析，本研究进一步识别了与 T2DM 胰腺功能障碍相关的核心基因。其中，PPI 网络筛选出 9 个核心基因（如 CD74、HMGCR 等），MR 分析则鉴定出 6 个具潜在因果关系的基因（如 HK1、HMGCR 等）。HMGCR 是唯一在两种分析中均显著重叠的基因。MR 结果显示，HMGCR 表达与 T2DM 风险呈负相关（$OR = 0.796$, 95% $CI$: 0.742 ~ 0.850, $P = 3.04 \times 10^{-8}$），且检测到显著异质性（Cochran $Q = 2.81$, $P = 0.25$）或水平多效性（MR - Egger 截距 $P = 0.68$; MR - PRESSO $P = 0.91$），提示 HMGCR 可能是调控 T2DM 胰腺功能的关键候选基因。

该因果关联得到多种 MR 分析结果的支持：IVW 法显示 HMGCR 表达与 T2DM 风险负相关，且与其他方法结果方向一致（图 3C）；漏斗图对称分布，提示无显著发表偏倚（图 3D）；留一法分析表明因果估计值稳定（图 3E）；森林图进一步揭示了各工具变量效应量的一致性（图 3F）。这些结果共同增强了研究结论的可靠性。

**2.4**　T2DM 小鼠模型中胰腺病变相关风险基因的实验验证　为验证生物信息学预测结果，本研究在高脂饮食诱导的 T2DM 小鼠模型中检测了关键基因的表达变化。与对照组相比，模型组小鼠空腹血糖和体重显著升高（图 4A），OGTT 和 ITT 结果显示葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗明显加重（图 4B），表明模型构建成功。基于该模型，随后对候选基因在胰腺组织中的表达进行了检测。RT - qPCR 结果显示，T2DM 小鼠胰腺组织中 GABBR1 和 HK1 的 mRNA 表达显著上调（图 4C），而 HMGCR、HSD17B12、VLDLR 及 WIPI1 的表达则明显下调。值得注意的是，候选基因 HMGCR 的蛋白水平亦显著降低（图 4D）。实验结果与预测高度一致，进一步确认了本研究结论的可靠性。需要指出的是，本研究的表达检测基于整体胰腺组织，所得结果反映的是胰腺整体水平的表达变化，尚不能区分 β 细胞、胰泡细胞及免疫细胞等不同细胞群的特异性贡献。

## 3　讨　论

T2DM 是以 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗为核心的代谢性疾病，全球患病率持续上升并带来沉重疾病负担。本研究基于 T2DM 患者胰腺转录组数据识别出 370 个 DEGs，通过对 DEGs 进行 MR 分析发现了六个与 T2DM 胰腺病变存在因果关联的基因，包括 GABBR1 和 HK1（上调）以及 HMGCR、WIPI1、HSD17B12

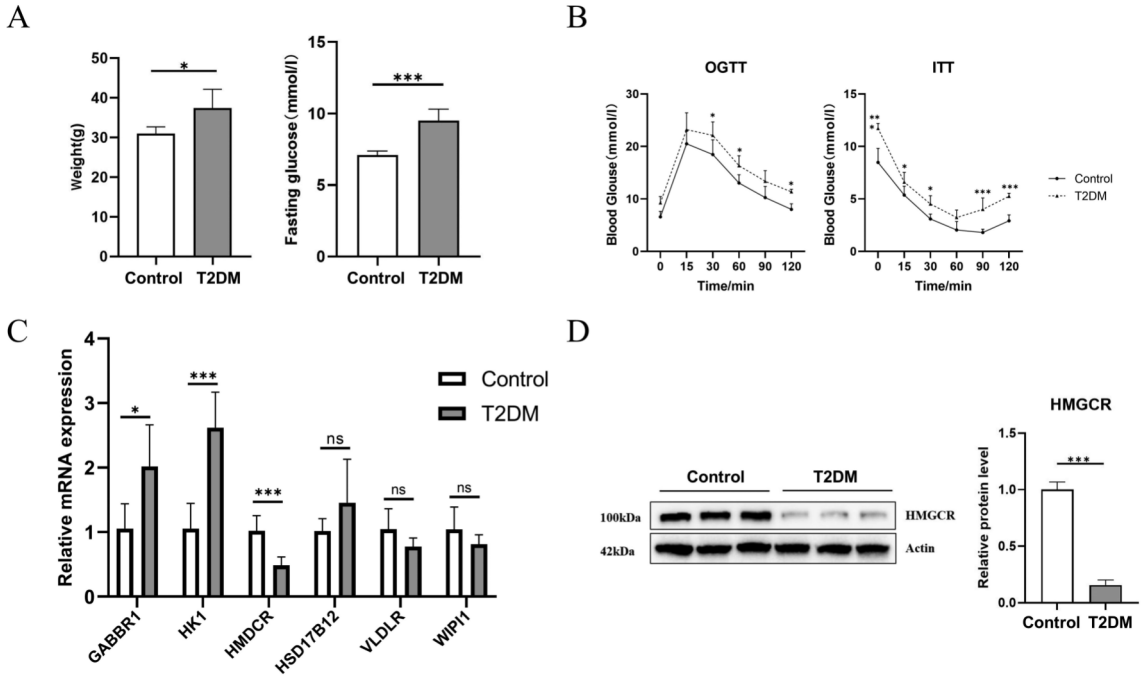



注：A 为蛋白质－蛋白质相互作用(PPI)网络分析图；B 为 CytoHubba 软件六种拓扑算法的韦恩图；C 为 HMGCR 对 T2DM 风险的因果效应散点图；D 为漏斗图；E 为留一法分析；图 F 为森林图。

**图 3** 整合 PPI 网络与 MR 分析筛选并验证核心基因 HMGCR

**Fig. 3** Identification and causal validation of the hub gene HMGCR by integrating PPI network and Mendelian randomization analysis

和 VLDLR(下调)。这些基因共同参与 T2DM 病理发展过程。其中 HK1 调节葡萄糖代谢，GABBR1 调控 β 细胞胰岛素分泌[7]，HMGCR、HSD17B12 和 VLDLR 协同调控脂质稳态[11]，而 WIPI1 则介导自噬和应激响应，共同促成胰腺功能障碍。为验证上述发现，在高脂饮食诱导的 T2DM 小鼠模型中进行了 RT－qPCR 实验。结果显示，与对照组相比，T2DM 小鼠胰腺组织中 GABBR1 和 HK1 的 mRNA 表达显著上调，HMGCR、WIPI1、HSD17B12 和 VLDLR 表达则显著下降，与生物信息学预测一致。尽管上述转录组数据集的样本量相对有限，但通过批次效应校正、FDR 多重检验以及后续 MR 和动物的多




注：A：实验终点小鼠体重与空腹血糖（$n=6$）；B：口服葡萄糖耐量试验（OGTT）和胰岛素耐量试验（ITT）结果（$n=6$）；C：胰腺风险基因的 qRT－PCR 检测（$n=6$）；D：胰腺 HMGCR 蛋白的 Western blot 分析（$n=3$）。数据以 mean ± SD 表示；组间比较用非配对 $t$ 检验，OGTT/ITT 曲线采用双因素重复测量方差分析；$*P<0.05$，$**P<0.01$，$***P<0.001$。

**图 4**　胰腺风险基因在 2 型糖尿病小鼠模型中的验证

**Fig. 4**　Validation of pancreatic risk genes in a type 2 diabetes mouse model (T2DM)

层交叉验证，在一定程度上增强了差异分析结果的可靠性。

PPI 分析进一步从 DEGs 中筛选出九个与 T2DM 胰腺病变密切相关的核心基因，它们通过代谢、免疫炎症及纤维化等机制共同驱动 β 细胞功能障碍。这些基因通过代谢、免疫炎症及纤维化等机制共同驱动 β 细胞功能障碍。在免疫失调方面，CD74 增强 MHC－II 介导的抗原呈递作用，并与 CD81 依赖的 T/B 细胞调节及 ISG15 驱动的干扰素反应协同，加剧胰腺炎症和 β 细胞凋亡[8, 10]；在代谢层面，FASN 介导的脂肪生成增强和 HMGCR 调控的胆固醇合成异常共同引发脂毒性应激，干扰胰岛素分泌并加剧氧化损伤[16]；此外，DLD 缺陷与 PSMD14 失调分别损害线粒体能量代谢和蛋白酶体功能，协同诱发内质网应激，促使 β 细胞衰竭[13]；而 OAT 与 PAICS 则通过调控鸟氨酸代谢和嘌呤合成，共同促进胰腺星状细胞异常活化与纤维化重塑，凸显 T2DM 胰腺病变的进展性特征。

在本研究中，HMGCR 是唯一在 PPI 与 MR 分析中同时均显著出现的基因，提示其可能是 T2DM 相关胰腺功能障碍的关键候选基因。作为胆固醇合成的限速酶，HMGCR 活性关系到胰岛 β 细胞生理功能[17]。既往研究表明，HMGCR 在肝脏可通过 Hedgehog 通路参与肝癌发生[18]，在骨骼肌中与线粒体功能密切相关[19]，提示其作用具有组织依赖性。结合本研究在整体胰腺组织水平观察到的 HMGCR 下调以及既往 β 细胞特异性敲除研究结果，可以推测，在胰岛中 HMGCR 表达下降可能导致胆固醇供应受限，影响 β 细胞膜上电压依赖性 $Ca^{+}$ 通道和 SNARE 复合体的协同，从而削弱葡萄糖刺激胰岛素分泌。上述推断主要基于转录组、整体胰腺表达结果及文献整合，仍需在胰岛分离及 β 细胞特异性基因操作等模型中进一步验证其直接作用。

本研究整合转录组、eQTL－MR 及动物实验多维度证据提示 HMGCR 可能参与 T2DM 相关胰腺病理改变，但仍存在局限：首先，GSE20966 与 GSE25724 样本量较小，统计功效有限，部分真实效应可能被低估；其次，暴露数据虽优先采用胰腺/胰岛 eQTL，并与 T2DM GWAS 在人群祖源上匹配且样本不重叠，但受现有胰腺/胰岛 eQTL 样本量及位点覆盖不足所限，仍需部分依赖全血等外周组织 eQTL，可能削弱组织特异性并引入偏倚。未来有必要在更大规模、组织特异性更强的胰腺/胰岛 eQTL 和更新的 T2DM GWAS，以及单细胞和人胰岛功能队列中重复与拓展本研究结果，以进一步验证因果推断和机制推测的稳健性。

**利益冲突声明**　本研究不存在任何利益冲突

（下转第 622 页）

and energy metabolism in high – fat diet – induced rats[J]. Phytomedicine, 2024, 130: 155712.

[30] Horn CL, Morales AL, Savard C, et al. Role of Cholesterol – Associated steatohepatitis in the development of NASH[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(1): 12 – 35.

[31] Li YX, Yang PP, Ye JL, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis[J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 117.

[32] Shi SJ, Wang L, van der Laan LJW, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in liver transplantation and underlying diseases: new insights and therapeutics [J]. Transplantation, 2021, 105(11): 2362 – 2373.

[33] Li YF, Xie ZF, Song Q, et al. Mitochondria homeostasis: Biology and involvement in hepatic steatosis to NASH[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(5): 1141 – 1155.

[34] Huang SR, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, et al. Saturated fatty acids activate TLR – mediated proinflammatory signaling pathways [J]. Journal of Lipid Research, 2012, 53(9): 2002 – 2013.

[35] Ma WX, Wang YL, Liu JF. NLRP3 inflammasome activation in liver disorders: from molecular pathways to therapeutic strategies [J]. Journal of Inflammation Research, 2025, 18: 8277 – 8294.

[36] Zheng RY, Xiang XW, Shi Y, et al. Gut microbiota and mycobiota change with feeding duration in mice on a high – fat and high – fructose diet[J]. BMC Microbiology, 2024, 24(1): 504.

[37] Liu YH, Liu JQ, Ren RT, et al. Short – term and long – term high – fat diet promote metabolic disorder through reprogramming mRNA m6A in white adipose tissue by gut microbiota[J]. Microbiome, 2025, 13(1): 75.

[38] Velázquez KT, Enos RT, Bader JE, et al. Prolonged high – fat – diet feeding promotes non – alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice[J]. World Journal of Hepatology, 2019, 11(8): 619 – 637.

[39] Dmytriv TR, Storey KB, Lushchak VI. Intestinal barrier permeability: The influence of gut microbiota, nutrition, and exercise[J]. Frontiers in Physiology, 2024, 15: 1380713.

[40] Vajro P, Paolella G, Fasano A. Microbiota and gut – liver axis: A mini – review on their influences on obesity and obesity related liver disease[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2013, 56(5): 461 – 468.

收稿日期:2025-10-01

(上接第 593 页)

**参考文献**

[1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes – 2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1): S20 – S42.

[2] Anonym. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population – representative studies with 141 million participants[J]. Lancet, 2024, 404(10467): 2077 – 2093.

[3] Ali MK, Pearson – Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality [J]. Diabetologia, 2022, 65(1): 3 – 13.

[4] Cohrs CM, Panzer JK, Drotar DM, et al. Dysfunction of persisting β cells is a key feature of early type 2 diabetes pathogenesis[J]. Cell Reports, 2020, 31(1): 107469.

[5] RADIANT Study Group. The rare and atypical diabetes network (RADIANT) study: design and early results[J]. Diabetes Care, 2023, 46(6): 1265 – 1270.

[6] Krause M, Bock PM, Takahashi HK, et al. The regulatory roles of NADPH oxidase, intra – and extra – cellular HSP70 in pancreatic islet function, dysfunction and diabetes [J]. Clinical Science (London, England : 1979), 2015, 128(11): 789 – 803.

[7] Rachdi L, Maugein A, Pechberty S, et al. Regulated expression and function of the GABAB receptor in human pancreatic beta cell line and islets[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 13469.

[8] Chen L, Yin ZQ, Qin X, et al. CD74 ablation rescues type 2 diabetes mellitus – induced cardiac remodeling and contractile dysfunction through pyroptosis – evoked regulation of ferroptosis [J]. Pharmacological Research : the Official Journal of the Italian Pharmacological Society, 2022, 176: 106086.

[9] Su ZY, Bian LL, Zhao H, et al. KIR2DL5 + CD8 + T cells associate with dietary lipid intake and are active in type 1 diabetes [J]. International Immunopharmacology, 2024, 141: 112971.

[10] Yan S, Kumari MJ, Xiao HP, et al. IRF3 reduces adipose thermogenesis via ISG15 – mediated reprogramming of glycolysis [J]. Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(7): 144888.

[11] Takei S, Nagashima S, Takei A, et al. beta – Cell – Specific deletion of HMG – CoA (3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl – coenzyme a) reductase causes overt diabetes due to reduction of beta – Cell mass and impaired insulin secretion[J]. Diabetes, 2020, 69(11): 2352 – 2363.

[12] Ling C, Bacos K, Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change – a tool for precision medicine? [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2022, 18(7): 433 – 448.

[13] Shin D, Lee J, You JH, et al. Dihydrolipoamide dehydrogenase regulates cystine deprivation – induced ferroptosis in head and neck cancer[J]. Redox Biology, 2020, 30: 101418.

[14] Lee MS, Dennis C, Naqvi I, et al. Ornithine aminotransferase supports polyamine synthesis in pancreatic cancer[J]. Nature, 2023, 616(7956): 339 – 347.

[15] Wang D, Han S, Lv G, et al. Pancreatic acinar Cells – Derived sphingosine – 1 – Phosphate contributes to fibrosis of chronic pancreatitis via inducing autophagy and activation of pancreatic stellate cells[J]. Gastroenterology, 2023, 165(6): 1488 – 1504.

[16] Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of β – Cell lipo – and glucolipotoxicity in type 2 diabetes[J]. Journal of Molecular Biology, 2020, 432(5): 1514 – 1534.

[17] Soremekun O, Karhunen V, He YY, et al. Lipid traits and type 2 diabetes risk in African ancestry individuals: A Mendelian Randomization study[J]. EBioMedicine, 2022, 78: 103953.

[18] Zhang ZR, Yang JY, Liu R, et al. Inhibiting HMGCR represses stemness and metastasis of hepatocellular carcinoma via Hedgehog signaling[J]. Genes Dis, 2024, 11(5): 101285.

[19] Gunasekaran M, Littel HR, Wells NM, et al. Effects of HMG CoA reductase (HMGCR) deficiency on skeletal muscle development [J]. FEBS Journal, 2025, 292(18): 4854 – 4869.

收稿日期:2025-09-13