

# 孟德尔随机化揭示磷脂酰胆碱对克罗恩病的因果保护作用及其潜在炎症调节机制

徐晴<sup>1</sup>, 李沛鸿<sup>2</sup>, 林展铖<sup>1</sup>

1. 上海中医药大学附属龙华医院重症医学科, 上海 200032; 2. 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科

**摘要:** **目的** 探讨血浆脂质组与克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 之间的因果关联, 并结合炎症因子全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据, 进一步揭示炎症因子在脂质-CD 发病机制中可能发挥的潜在中介作用。 **方法** 基于 GeneRISK ( $n = 7\ 174$ )、SCALLOP ( $n = 14\ 824$ ) 及 FinnGen ( $n = 395\ 179$ ) 的 GWAS 汇总统计数据, 采用两样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究设计。以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为工具变量, 首先评估 179 种血浆脂质代谢物对 CD 的总因果效应。随后, 采用分步 MR 及交集筛选策略, 探究 91 种循环炎症因子在其中的调控路径。主要统计方法采用逆方差加权法 (Inverse variance weighting, IVW), 并辅以敏感性分析及多重检验校正。 **结果** MR 初筛鉴定出 19 种与 CD 发病风险显著相关的脂质组表型。进一步分析锁定磷脂酰胆碱 (Phosphatidylcholine, PC 18:1\_20:4) 为 CD 发病的显著保护因素, 其水平升高与 CD 风险降低存在稳健的因果关联。在机制探索中, 发现该脂质显著下调了 T 细胞表面糖蛋白 CD6 的表达水平 ( $\beta = -0.054, P < 0.05$ ), 而 CD6 水平的遗传性升高则显著增加 CD 发病风险 ( $\beta = 0.179, P < 0.05$ )。中介效应分析显示, CD6 介导的效应方向与总效应一致, 效应占比约为 6.9% (间接效应值  $\beta_{\text{indirect}} = -0.010, P = 0.396$ )。反向 MR 分析不支持 CD 对该脂质存在反向因果效应。 **结论** 本研究从遗传学角度证实磷脂酰胆碱 (PC 18:1\_20:4) 对克罗恩病具有显著的保护作用。CD6 被识别为受该脂质负向调控、且能促进 CD 风险的关键下游应答分子。结果提示“磷脂酰胆碱—CD6—CD”可能是一条潜在的生物学致病轴线, 为深入解析 CD 的免疫代谢机制及挖掘干预靶点提供了新的理论依据。

**关键词:** 克罗恩病; 脂质组; 炎症因子; 孟德尔随机化; 中介效应

中图分类号: R574 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)12-2139-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202601080

## Mendelian randomization reveals the causal protective effect of phosphatidylcholine on Crohn's disease and its potential inflammatory regulatory mechanism

XU Qing\*, LI Pei-hong, LIN Zhan-cheng

\* Department of Critical Care Medicine, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the causal relationship between plasma lipidome and Crohn's disease (CD), and further reveal the potential mediating role of inflammatory factors in the lipid-CD pathogenesis mechanism by integrating genome-wide association study (GWAS) data of inflammatory factors. **Methods** Based on GWAS summary statistics from GeneRISK ( $n = 7\ 174$ ), SCALLOP ( $n = 14\ 824$ ), and FinnGen ( $n = 395\ 179$ ), a two-sample Mendelian randomization (MR) study design was adopted. Using single nucleotide polymorphisms (SNPs) as instrumental variables, the total causal effects of 179 plasma lipid metabolites on CD were first evaluated. Subsequently, a stepwise MR and intersection screening strategy was employed to explore the regulatory pathways involving 91 circulating inflammatory factors. The main statistical method used was the inverse variance weighting (IVW) method, supplemented by sensitivity analyses and multiple testing correction. **Results** The initial MR screening identified 19 lipid phenotypes significantly associated with CD risk. Further analysis pinpointed Phosphatidylcholine (PC 18:1\_20:4) as a significant protective factor against CD, with elevated levels robustly causally associated with reduced CD risk. In exploring the mechanism, it was found that this lipid significantly downregulated the expression level of the T-cell surface glycoprotein CD6 ( $\beta = -0.054, P < 0.05$ ), while genetically elevated CD6 levels

基金项目: 2025 年学科人才建设费 (XH40204-20250471)

作者简介: 徐晴 (1995-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药干预各类慢性疾病研究

通信作者: 林展铖, E-mail: 421463089@qq.com

significantly increased CD risk ( $\beta = 0.179$ ,  $P < 0.05$ ). Mediation effect analysis indicated that the CD6-mediated effect direction was consistent with the total effect, accounting for approximately 6.9% of the effect (indirect effect  $\beta$  indirect =  $-0.010$ ,  $P = 0.396$ ). Reverse MR analysis did not support a reverse causal effect of CD on this lipid. **Conclusion** This study provides genetic evidence confirming the significant protective effect of Phosphatidylcholine (PC 18:1\_20:4) against Crohn's disease. CD6 is identified as a key downstream responder molecule that is negatively regulated by this lipid and promotes CD risk. The results suggest that "phosphatidylcholine—CD6—CD" may be a potential biological pathogenic axis, offering new theoretical foundations for in-depth analysis of the immunometabolic mechanisms of CD and the exploration of intervention targets.

**Keywords:** Crohn's disease; Lipidome; Inflammatory factors; Mendelian randomization; Mediation effect

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 是一种病因未明、主要累及回肠末端和结肠的慢性炎症性肉芽肿性疾病。其临床病程呈慢性复发性特征,病变呈跳跃性分布,除典型的腹痛、腹泻及肠梗阻等消化道症状外,常伴有多器官的肠外表现<sup>[1]</sup>。据统计,北美和欧洲地区的 CD 患病率约为 29.3/10 万,近年来亚洲地区的发病率亦呈迅速上升趋势,且呈现发病年轻化的特征<sup>[2]</sup>。目前学术界公认 CD 是由环境、肠道微生态、免疫调节以及遗传易感性多因素交互作用所致,但具体启动机制尚未完全阐明<sup>[3]</sup>。

近年来,脂质组学在肠道黏膜屏障功能中的核心地位逐渐显现。脂质不仅是细胞膜结构的基础成分,更作为信号分子参与炎症级联反应。脂质代谢紊乱可能通过改变膜流动性、增加上皮渗透性以及诱导促炎细胞因子释放,成为 CD 发病的潜在始动因素之一<sup>[4]</sup>。然而,目前研究结果充满了复杂性和矛盾性。一方面,系统性炎症状态会继发性地干扰脂质代谢;另一方面,临床观察得出的脂质特征并不一致<sup>[5-6]</sup>。这种临床表型的不一致性主要归因于传统观察性研究无法克服的局限性,包括样本量不足、混杂因素、反向因果偏倚。因此目前研究很难区分血脂异常究竟是 CD 导致的“果”,还是诱发 CD 的“因”,这阻碍了基于脂质代谢途径的治疗策略开发。因此,在排除了环境和生活方式混杂干扰的前提下,从遗传学角度探究脂质组与 CD 之间真实的因果关联显得尤为迫切。

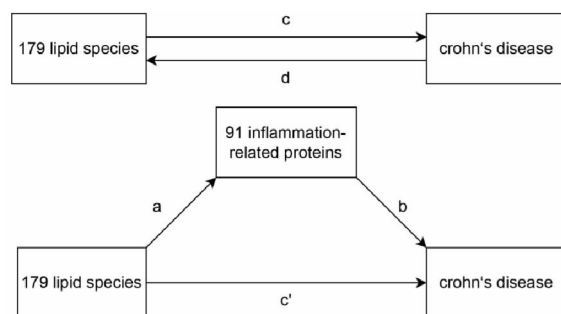
随着全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 的进展,超过 300 个与 CD 风险相关的遗传位点已被识别,为孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 分析提供了基础。MR 方法遵循“亲代等位基因随机分配”的法则,将与暴露因素 (如:血脂水平) 强相关的遗传变异作为工具变量 (Instrumental Variables, IVs)。MR 能够有效地推断暴露与结局之间的因果关系,在证据等级上优于观察性研究<sup>[7]</sup>。

本研究旨在利用两样本 MR 分析系统评估不同血脂性状与 CD 发病风险之间的因果关系。考虑到脂质可能通过调节免疫炎症反应发挥作用,本研究还

采用中介分析探讨炎症因子的中介效应。通过阐明“脂质代谢—炎症因子—CD”这一潜在轴线,本研究期望为 CD 的早期风险分层及代谢干预靶点提供新的理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究采用两样本孟德尔随机化设计,以遗传变异作为 IVs,探究脂质组与 CD 之间的因果关联,并进一步分析炎症因子在其中的中介作用。本研究严格遵循 MR 分析的三大核心假设:(1)关联性假设:工具变量与暴露因素 (脂质组) 呈强相关;(2)独立性假设:工具变量与混杂因素无相关性;(3)排他性假设:工具变量仅通过暴露因素影响结局,而不涉及其他途径。研究流程分为三个阶段:第一阶段,评估 179 种脂质组表型对 CD 发病风险的总因果效应;第二阶段,分析具有显著因果效应的脂质组表型对 91 种炎症因子的影响;第三阶段,将脂质组作为暴露、炎症因子作为中介变量、CD 作为结局,进行中介 MR 分析。此外,在所有步骤中均进行反向 MR 分析,以排除因果倒置的可能性 (研究设计流程详见图 1)。



注:a: 179 种脂质组对 91 种炎症相关蛋白的总效应;b: 91 种炎症相关蛋白对 CD 的总效应;c: 179 种脂质组对 CD 的总效应;d: CD 对 179 种脂质组的总效应;c': 179 种脂质组对 CD 的直接效应 ( $c' = c - a \times b$ )。

图 1 研究设计流程

Fig. 1 Research design flowchart

**1.2 数据来源** 本研究使用的所有 GWAS 汇总数据均来源于 OpenGWAS 数据库,本研究无需通过额外的伦理委员会审批。脂质组学数据来源于 GeneRISK 队列,在脂质组学 GWAS 数据中,其通常遵循 LIPID MAPS 命名规范,其中斜杠前方的数字代表脂质骨架碳原子总数:双键数量。斜杠后面的数字代表脂肪酸侧链,同样遵循以上格式。中介以及结局数据集详细信息见表 1。为了避免两样本 MR 分析中因样本重

叠导致的弱工具偏倚和 I 类错误膨胀,本研究详细评估了暴露与结局数据集之间的重叠情况。虽然脂质组数据和结局数据均来自芬兰人群,但前者(N = 7 174)仅占后者样本量(N = 395 179)的约 1.8%,远低于 10% 样本重叠率,其对因果推断的潜在偏倚影响可忽略。此外,中介数据与结局在人群构成上差异显著,无明显重叠。因此,本研究满足两样本 MR 设计的样本独立性假设。

表 1 纳入分析的 GWAS 汇总统计数据详细信息

Table 1 Details of GWAS summary statistics included in the analysis

| 性状           | 研究联盟/机构       | 族裔  | 样本量     |
|--------------|---------------|-----|---------|
| 179 种血浆脂质代谢物 | 芬兰健康与福利研究所生物库 | 欧洲裔 | 7 174   |
| 91 种炎症相关蛋白   | 心血管流行病学研究组    | 欧洲裔 | 14 824  |
| 克罗恩病         | FinnGen 项目    | 欧洲裔 | 395 178 |

**1.3 工具变量筛选** 本研究采用严格的质控标准筛选 IVs:(1)设定全基因组显著性阈值为  $P < 5e-08$ ,筛选与暴露强相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP);(2)设定聚类窗口为 10 000 kb,连锁不平衡系数  $r^2 < 0.001$ ,剔除存在连锁效应的 SNPs;(3)计算每个 SNP 的  $F$  统计量( $F = \beta^2 / SE^2$ ),仅保留  $F > 10$  的 SNP;(4)剔除等位基因频率(EAF)  $> 0.42$  的回文 SNP,并协调暴露数据集与结局数据集的等位基因方向,剔除不兼容的变异位点。

**1.4 数据分析** 本研究基于 R software(版本 4.3.1)进行统计分析,主要调用“TwoSampleMR”(版本 0.4.3)及“MendelianRandomization”数据包完成。采用 IVW 作为评估因果效应的主要模型,辅以 MR-Egger 回归、加权中位数法(Weighted Median)、简单模式(Simple Mode)和加权模式(Weighted Mode)进行补充分析。对于多重检验,采用 Bonferroni 法对  $P$  值进行校正。采用 MR-Egger 回归的截距项评估是否存在水平多效性( $P > 0.05$  视为不存在);使用 MR-PRESSO 方法检测并校正潜在的离群值。利用 Cochran  $Q$  统计量评估的异质性,若  $P < 0.05$  表明存在显著异质性。

采用两步法进行中介分析<sup>[8]</sup>。首先计算脂质组对炎症因子的因果效应( $\beta_1$ ),其次计算炎症因子对 CD 的因果效应( $\beta_2$ )。中介效应计算为  $\beta_{\text{indirect}} = \beta_1 \times \beta_2$ 。直接效应则通过脂质组对 CD 的总效应( $\beta_{\text{direct}} = \beta_{\text{total}} - \beta_{\text{indirect}}$ )减去间接效应得出。采用 Delta 法估算中介效应的 95% 置信区间,并计算中介效应占总效应的比例( $Proportion = \beta_{\text{indirect}} / \beta_{\text{total}}$ )。

## 2 结果

**2.1 脂质组与 CD 的因果关联分析** 本研究鉴定出

19 种脂质代谢物与 CD 发病风险存在潜在的因果关联(IVW 结果见图 2,异质性检验结果见表 2)。这些脂质主要包括二酰甘油、甾醇酯、磷脂酰胆碱、醚型磷脂酰胆碱、溶酶体磷脂酰胆碱等亚类。最终,本研究筛选出磷脂酰胆碱 18:1/20:4 (Phosphatidylcholine, PC 18:1/20:4, GCST90277313)作为与 CD 关联最强的暴露因素,并进行后续的中介分析。MR-Egger 截距项  $P$  值  $> 0.05$ ,未发现明显的水平多效性偏差,MR-PRESSO 结果进一步验证了结果的稳健性。

| 暴露因素               | snp数量 | 统计学方法                     | P 值    | OR(95% CI)            |
|--------------------|-------|---------------------------|--------|-----------------------|
| 甾醇酯 27:1/20:5      | 26    | Weighted median           | 0.003  | 0.818 (0.715 ~ 0.935) |
|                    | 26    | Inverse variance weighted | 0.006  | 0.833 (0.732 ~ 0.948) |
| 二酰甘油 16:0/18:2     | 28    | Weighted median           | 0.323  | 1.102 (0.909 ~ 1.337) |
|                    | 28    | Inverse variance weighted | 0.017  | 1.184 (1.030 ~ 1.360) |
| 溶酶体磷脂酰胆碱 20:4      | 27    | Weighted median           | 0.013  | 0.877 (0.791 ~ 0.973) |
|                    | 27    | Inverse variance weighted | 0.019  | 0.903 (0.829 ~ 0.983) |
| 磷脂酰胆碱 14:0/18:2    | 26    | Weighted median           | 0.003  | 1.360 (1.108 ~ 1.671) |
|                    | 26    | Inverse variance weighted | 0.031  | 1.207 (1.017 ~ 1.432) |
| 磷脂酰胆碱 16:0/20:4    | 24    | Weighted median           | 0.014  | 0.880 (0.795 ~ 0.974) |
|                    | 24    | Inverse variance weighted | 0.020  | 0.894 (0.813 ~ 0.982) |
| 磷脂酰胆碱 16:0/20:5    | 24    | Weighted median           | 0.008  | 0.814 (0.699 ~ 0.949) |
|                    | 24    | Inverse variance weighted | 0.044  | 0.880 (0.777 ~ 0.997) |
| 磷脂酰胆碱 18:0/20:4    | 27    | Weighted median           | 0.008  | 0.885 (0.808 ~ 0.968) |
|                    | 27    | Inverse variance weighted | 0.019  | 0.887 (0.802 ~ 0.980) |
| 磷脂酰胆碱 18:1/18:3    | 18    | Weighted median           | 0.039  | 0.782 (0.619 ~ 0.988) |
|                    | 18    | Inverse variance weighted | 0.030  | 0.814 (0.675 ~ 0.981) |
| 磷脂酰胆碱 18:1/20:4    | 28    | Weighted median           | 0.005  | 0.854 (0.764 ~ 0.955) |
|                    | 28    | Inverse variance weighted | 0.004  | 0.869 (0.789 ~ 0.957) |
| 醚型磷脂酰胆碱 17:0/17:1  | 33    | Weighted median           | 0.355  | 1.090 (0.909 ~ 1.307) |
|                    | 33    | Inverse variance weighted | 0.011  | 1.195 (1.042 ~ 1.372) |
| 醚型磷脂酰胆碱 18:0/18:2  | 21    | Weighted median           | 0.005  | 0.779 (0.653 ~ 0.928) |
|                    | 21    | Inverse variance weighted | 0.012  | 0.827 (0.714 ~ 0.959) |
| 磷脂酰乙醇胺 16:0/18:1   | 28    | Weighted median           | 0.003  | 0.739 (0.604 ~ 0.905) |
|                    | 28    | Inverse variance weighted | <0.001 | 0.806 (0.712 ~ 0.912) |
| 磷脂酰乙醇胺 18:1/20:4   | 22    | Weighted median           | 0.094  | 0.827 (0.693 ~ 1.033) |
|                    | 22    | Inverse variance weighted | 0.042  | 0.830 (0.694 ~ 0.999) |
| 醚型磷脂酰乙醇胺 16:0/18:1 | 24    | Weighted median           | 0.291  | 1.121 (0.907 ~ 1.386) |
|                    | 24    | Inverse variance weighted | 0.036  | 1.205 (1.012 ~ 1.435) |
| 醚型磷脂酰乙醇胺 18:1/20:4 | 30    | Weighted median           | 0.476  | 1.071 (0.887 ~ 1.293) |
|                    | 30    | Inverse variance weighted | 0.020  | 1.193 (1.029 ~ 1.384) |
| 磷脂酰肌醇 16:0/18:1    | 25    | Weighted median           | 0.095  | 1.194 (0.969 ~ 1.471) |
|                    | 25    | Inverse variance weighted | 0.019  | 1.238 (1.035 ~ 1.481) |
| 磷脂酰肌醇 16:0/20:4    | 30    | Weighted median           | 0.155  | 1.149 (0.949 ~ 1.391) |
|                    | 30    | Inverse variance weighted | <0.001 | 1.256 (1.104 ~ 1.428) |
| 磷脂酰肌醇 18:0/18:1    | 27    | Weighted median           | 0.424  | 1.083 (0.890 ~ 1.319) |
|                    | 27    | Inverse variance weighted | 0.018  | 1.181 (1.029 ~ 1.357) |
| 磷脂酰肌醇 18:1/20:4    | 19    | Weighted median           | 0.238  | 1.128 (0.924 ~ 1.378) |
|                    | 19    | Inverse variance weighted | 0.050  | 1.149 (1.000 ~ 1.320) |

图 2 19 种脂质代谢物与 CD 发病风险的孟德尔随机化分析  
Fig. 2 Mendelian randomization analysis of 19 lipid metabolites and the risk of CD onset

表 2 19 种脂质代谢物对克罗恩病因果效应的异质性检验与多效性分析

Table 2 Heterogeneity tests and pleiotropy analyses for the causal effects of 19 lipid metabolites on Crohn’s disease

| 暴露因素               | MR – PRESSO<br><i>P</i> 值 | 异质性检验            |            | 多效性检验           |            | BWMR<br><i>P</i> 值 |
|--------------------|---------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|--------------------|
|                    |                           | Cochran <i>Q</i> | <i>P</i> 值 | Egger intercept | <i>P</i> 值 |                    |
| 磷脂酰胆碱 18:0/20:4    | 0.303                     | 32.642           | 0.292      | 0.009           | 0.682      | 0.007              |
| 磷脂酰乙醇胺 16:0/18:1   | 0.514                     | 26.791           | 0.475      | 0.006           | 0.747      | 0.019              |
| 磷脂酰胆碱 18:1/20:4    | 0.284                     | 32.644           | 0.209      | 0.013           | 0.376      | 0.007              |
| 甾醇酯 27:1/20:5      | 0.067                     | 39.123           | 0.036      | 0.005           | 0.757      | 0.027              |
| 醚型磷脂酰胆碱 17:0/17:1  | 0.263                     | 37.693           | 0.225      | 0.004           | 0.841      | 0.006              |
| 醚型磷脂酰胆碱 18:0/18:2  | 0.153                     | 27.995           | 0.110      | 0.024           | 0.287      | 0.036              |
| 二酰甘油 16:0/18:2     | 0.177                     | 34.175           | 0.161      | −0.010          | 0.632      | 0.025              |
| 磷脂酰肌醇 18:0/18:1    | 0.221                     | 32.037           | 0.192      | −0.008          | 0.744      | 0.038              |
| 磷脂酰肌醇 16:0/20:4    | 0.556                     | 49.423           | 0.004      | 0.008           | 0.607      | 0.002              |
| 溶酶磷脂酰胆碱 20:4       | 0.490                     | 25.203           | 0.508      | 0.003           | 0.818      | 0.019              |
| 磷脂酰肌醇 16:0/18:1    | 0.600                     | 47.407           | 0.003      | 0.024           | 0.419      | 0.005              |
| 磷脂酰乙醇胺 18:1/20:4   | 0.035                     | 45.140           | 0.029      | 0.027           | 0.235      | 0.001              |
| 磷脂酰胆碱 16:0/20:4    | 0.244                     | 29.702           | 0.158      | −0.003          | 0.836      | 0.016              |
| 磷脂酰胆碱 18:1/20:4    | 0.252                     | 20.577           | 0.246      | −0.002          | 0.933      | 0.070              |
| 磷脂酰胆碱 14:0/18:2    | 0.022                     | 41.319           | 0.021      | −0.048          | 0.072      | 0.036              |
| 醚型磷脂酰乙醇胺 16:0/18:1 | 0.110                     | 31.573           | 0.109      | 0.042           | 0.120      | 0.018              |
| 磷脂酰乙醇胺 18:1/20:4   | 0.064                     | 31.809           | 0.061      | 0.030           | 0.304      | 0.002              |
| 磷脂酰胆碱 16:0/20:5    | 0.259                     | 27.727           | 0.226      | 0.006           | 0.719      | 0.024              |
| 磷脂酰胆碱 18:1/18:3    | 0.557                     | 16.254           | 0.575      | 0.022           | 0.398      | 0.049              |

**2.2 脂质组对炎症因子的调控作用** 探究 PC (18:1/20:4) 发挥保护作用的潜在机制,本研究确定了 14 种受该脂质显著调控的下游炎症因子(详见图 3 和表 3):TNF 相关凋亡诱导配体(TNF – Related Apoptosis – Inducing Ligand, TRAIL)、C – X – C 基序趋化因子 9(C – X – C Motif Chemokine Ligand 9, CXCL9)、制瘤素 M(Oncostatin M, OSM)、Delta 和 Notch 样表皮生长因子相关受体(Delta and Notch – like Epidermal Growth Factor – related Receptor, DNER)、干细胞因子(Stem Cell Factor, SCF)、β – 神经生长因子(Beta – Nerve Growth Factor, Beta – NGF)、T 细胞表面糖蛋白 CD6(Cluster of Differentiation 6, CD6)、基质金属蛋白酶 – 1(Matrix Metalloproteinase – 1, MMP – 1)、Fms 相关酪氨酸激酶 3 配体(Fms – related Tyrosine Kinase 3 Ligand, Flt3L)、尿激酶型纤溶酶原激活物(Urokinase – type Plasminogen Activator, uPA)、血管内皮生长因子 A(Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGF – A)、C – X – C 基序趋化因子 6(CXCL6)、骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)以及 C – X – C 基序趋化因子

10(CXCL10)。

| 结局因素     | snp数量 | 统计学方法                     | <i>P</i> 值 | OR(95% CI)            |
|----------|-------|---------------------------|------------|-----------------------|
| Beta-NGF | 27    | Weighted median           | 0.009      | 0.943 (0.903 ~ 0.985) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.026      | 0.958 (0.922 ~ 0.995) |
| CD6      | 27    | Weighted median           | 0.020      | 0.948 (0.906 ~ 0.992) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.027      | 0.947 (0.903 ~ 0.992) |
| CXCL9    | 27    | Weighted median           | <0.001     | 0.922 (0.881 ~ 0.965) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.003      | 0.948 (0.916 ~ 0.982) |
| DNER     | 27    | Weighted median           | 0.007      | 0.942 (0.902 ~ 0.984) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.017      | 0.958 (0.925 ~ 0.992) |
| FIBL     | 27    | Weighted median           | 0.049      | 0.957 (0.915 ~ 1.000) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.030      | 0.952 (0.911 ~ 0.995) |
| MMP-1    | 27    | Weighted median           | 0.048      | 0.954 (0.911 ~ 1.000) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.029      | 0.959 (0.924 ~ 0.996) |
| OSM      | 27    | Weighted median           | 0.272      | 1.025 (0.980 ~ 1.072) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.011      | 1.021 (1.011 ~ 1.031) |
| SCF      | 27    | Weighted median           | <0.001     | 0.874 (0.835 ~ 0.914) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.017      | 0.899 (0.824 ~ 0.981) |
| TRAIL    | 27    | Weighted median           | <0.001     | 0.889 (0.825 ~ 0.951) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | <0.001     | 0.914 (0.875 ~ 0.956) |
| uPA      | 27    | Weighted median           | 0.151      | 0.988 (0.925 ~ 1.052) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.032      | 0.954 (0.914 ~ 0.996) |
| CXCL10   | 27    | Weighted median           | 0.010      | 0.944 (0.903 ~ 0.986) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.047      | 0.964 (0.930 ~ 1.000) |
| CXCL8    | 27    | Weighted median           | 0.005      | 0.937 (0.895 ~ 0.981) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.039      | 0.963 (0.929 ~ 0.998) |
| OPG      | 27    | Weighted median           | 0.020      | 0.982 (0.913 ~ 0.992) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.042      | 0.954 (0.912 ~ 0.998) |
| VEGF-A   | 27    | Weighted median           | 0.005      | 0.937 (0.895 ~ 0.980) |
|          | 27    | Inverse variance weighted | 0.033      | 0.962 (0.929 ~ 0.997) |

图 3 PC (18:1/20:4) 显著调控的 14 种潜在下游炎症靶点概览

Fig. 3 Overview of the 14 potential downstream inflammatory targets significantly regulated by PC (18:1\_20:4)

表 3 PC (18:1/20:4) 对鉴定的下游炎症因子影响的孟德尔随机化异质性检验与多效性分析

Table 3 Heterogeneity tests and pleiotropy analyses for Mendelian randomization estimates for the impact of PC (18:1/20:4) on the identified downstream inflammatory factors

| 结局因素  | MR – PRESSO<br><i>P</i> 值 | 异质性检验            |            | 多效性检验           |            | BWMR<br><i>P</i> 值 |
|-------|---------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|--------------------|
|       |                           | Cochran <i>Q</i> | <i>P</i> 值 | Egger intercept | <i>P</i> 值 |                    |
| TRAIL | 0.049                     | 42.360           | 0.023      | 0.012           | 0.066      | <0.001             |
| CXCL9 | 0.694                     | 17.721           | 0.886      | 0.005           | 0.289      | 0.003              |
| OSM   | 0.341                     | 28.611           | 0.329      | 0.010           | 0.058      | 0.011              |

(续表)

| 结局因素       | MR - PRESSO<br><i>P</i> 值 | 异质性检验            |            | 多效性检验           |            | BWMR<br><i>P</i> 值 |
|------------|---------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|--------------------|
|            |                           | Cochran <i>Q</i> | <i>P</i> 值 | Egger intercept | <i>P</i> 值 |                    |
| DNER       | 0.859                     | 17.167           | 0.904      | 0.003           | 0.567      | 0.017              |
| SCF        | 0.958                     | 155.376          | <0.001     | 0.006           | 0.651      | 0.017              |
| Beta - NGF | 0.236                     | 32.037           | 0.192      | 0.006           | 0.307      | 0.026              |
| CD6        | 0.385                     | 46.576           | 0.008      | -0.008          | 0.215      | 0.027              |
| MMP - 1    | 0.477                     | 27.409           | 0.388      | 0.007           | 0.167      | 0.029              |
| Flt3L      | 0.087                     | 39.861           | 0.040      | -0.009          | 0.162      | 0.030              |
| uPA        | 0.120                     | 37.618           | 0.066      | -0.005          | 0.425      | 0.032              |
| VEGF - A   | 0.416                     | 23.449           | 0.607      | 0.010           | 0.052      | 0.033              |
| CXCL6      | 0.582                     | 22.025           | 0.687      | 0.008           | 0.107      | 0.039              |
| OPG        | 0.040                     | 44.550           | 0.013      | 0.002           | 0.801      | 0.042              |
| CXCL10     | 0.775                     | 19.035           | 0.835      | 0.007           | 0.176      | 0.047              |

**2.3 关键中介因素的鉴定** 本研究分析了上述 14 种炎症因子对 CD 的影响,结果显示,仅有 CD6 和 Flt3L 与 CD 存在因果关联(见图 4、表 4)。通过将“脂质→炎症因子”与“炎症因子→CD”的两步分析结

果进行交叉比对,发现 CD6 同时满足中介路径:既显著受上游 PC (18:1/20:4) 调控,又能显著影响下游 CD 的发病风险。

表 4 炎症因子对克罗恩病影响的 MR 分析异质性与多效性检验

Table 4 Heterogeneity and pleiotropy tests in the MR analyses of inflammatory factors on Crohn's disease

| 暴露因素  | MR - PRESSO<br><i>P</i> 值 | 异质性检验            |            | 多效性检验           |            | BWMR<br><i>P</i> 值 |
|-------|---------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|--------------------|
|       |                           | Cochran <i>Q</i> | <i>P</i> 值 | Egger intercept | <i>P</i> 值 |                    |
| CD6   | 0.164                     | 32.598           | 0.088      | -0.009          | 0.597      | 0.005              |
| Flt3L | 0.276                     | 50.115           | 0.244      | 0.008           | 0.520      | 0.045              |

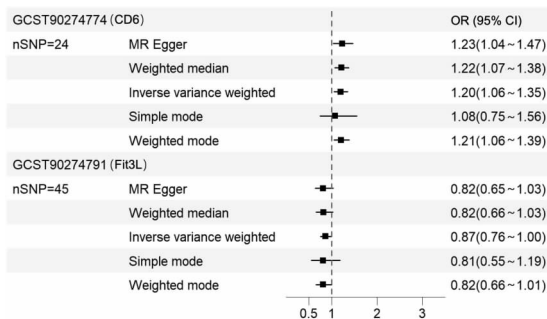


图 4 针对炎症因子与克罗恩病之间潜在因果关系的孟德尔随机化分析

Fig. 4 Mendelian randomization analyses for potential causal links between inflammatory factors and Crohn's disease

**2.4 因果方向验证排除反向因果偏移** 为排除反向因果偏移,本研究以 CD 为暴露、PC (18:1/20:4) 为结局进行了反向 MR 分析。IVW 结果显示  $OR = 0.977$ ,  $95\% CI: 0.927 \sim 1.029$ ,  $P = 0.379$ ,表明 CD 疾病状态不会反向导致该脂质水平的改变。

**2.5 中介效应量化分析** 基于“PC (18:1/20:4) → CD6 → CD”的中介模型,在暴露→中介路径( $\beta_1$ )中,PC (18:1/20:4) 水平的升高显著降低了血浆 CD6 的水平( $\beta_1 = -0.054$ ,  $P < 0.05$ )。而在中介→结局路径( $\beta_2$ )中,血浆 CD6 水平的降低显著减少了 CD 的发病

风险( $\beta_2 = 0.197$ ,  $P < 0.05$ )。因此,经由 CD6 介导的间接效应值  $\beta_{\text{indirect}}$  为  $-0.010$ ,与总因果效应的( $\beta_{\text{total}} = -0.140$ )向一致,提示存在部分中介趋势,效应占比约为 6.9%。然而,该间接路径的统计学显著性不足( $Z$  值 =  $-0.849$ ,  $P = 0.396$ ,  $95\% CI: -0.032 \sim 0.013$ )。虽然正式的中效应检验未达统计学显著水平,这可能与样本量限制导致的统计效力不足有关,但两步法的显著结果提示脂质代谢异常通过调节 CD6 表达进而影响 CD 风险可能是一条具有生物学合理性的潜在致病通路。

### 3 讨论

近年来,脂质组学在 CD 病理生理中的关键角色日益凸显,特定脂质代谢物被认为直接参与了肠道黏膜屏障的维护及免疫信号的调控<sup>[5,9]</sup>。本研究利用两样本 MR 分析,为磷脂酰胆碱(PC 18:1/20:4)作为 CD 发病的潜在保护因素提供了进一步的遗传学证据,这一结论与近期研究结果一致<sup>[10-11]</sup>。本研究初步揭示了 T 细胞表面糖蛋白 CD6 可能参与了该脂质的免疫调节过程,为理解“脂质代谢—免疫应答”在 CD 中作用提供了新视角。

在本研究筛选出的 19 种相关脂质中,特定结构的 PC 亚型显示出显著的 CD 保护效应,这一结果得到了近期多项独立 MR 研究的支持。Long 等人<sup>[11]</sup>发

现,甘油磷酸胆碱作为 PC 的主要代谢骨架,与 CD 风险呈显著负相关;而 Ling 等人<sup>[10]</sup>也鉴定出特定的磷脂亚型(如:1-stearoyl-2-arachidonoyl-GPI)具有保护效应,并强调了不同脂质亚型作用的异质性,这些研究提示胆碱能脂质代谢的稳态对于维持肠道健康至关重要。PC 作为肠道黏液层和上皮细胞膜的主要磷脂成分,其在维持肠道疏水屏障功能中起着决定性作用<sup>[12]</sup>。然而,上述研究主要侧重于代谢组学的广泛筛选,对于脂质如何具体调控免疫系统从而影响疾病的机制仍缺乏。本研究引入了 91 种炎症因子进行中介分析,发现遗传性 PC 水平升高可能通过增强肠道黏膜屏障的完整性来抵御 CD 风险。研究表明,CD 患者常伴有结肠黏液层 PC 含量的显著减少,这直接导致了屏障通透性增加和细菌移位<sup>[13]</sup>。此外,PC 还具有明确的抗炎特性,补充 PC 能够重塑肠道菌群结构,并显著抑制促炎因子的表达,同时上调抗炎因子 IL-10 的水平<sup>[14-15]</sup>。Ben-Ami 等人<sup>[16]</sup>进一步发现,PC 可通过抑制 IL-1 $\beta$  和 Th17 反应有效缓解实验性结肠炎的病理损伤。这些证据与本研究的遗传学发现高度一致,支持外源性或内源性 PC 水平的提升可能成为 CD 潜在的治疗策略。

为了揭示 PC 发挥保护作用的具体免疫路径,MR 分析显示血浆 CD6 水平的升高是 CD 发病的独立风险因素,这与既往的免疫学研究相符<sup>[17-18]</sup>。虽然本研究针对“PC (18:1/20:4)  $\rightarrow$  CD6  $\rightarrow$  CD”之间的中介效应检验在统计学上未达到显著性,但这并不排除其生物学意义。CD6 是表达于 T 淋巴细胞表面的重要共刺激分子,它通过与配体 CD166 结合,增强 T 细胞与抗原提呈细胞的黏附,促进 T 细胞的活化增殖<sup>[19]</sup>。活动性 IBD 患者炎症黏膜中 CD6 mRNA 表达显著上调,且与 Th1/Th17 型免疫反应的强度呈正相关<sup>[20]</sup>。因此,CD6 过表达导致的 T 细胞过度激活可能是肠道炎症的重要驱动。此外,本研究发现 PC (18:1/20:4) 对 CD6 水平的负向调控作用。PC 作为膜脂的主要成分,其脂肪酸链的饱和度可改变细胞膜的流动性和微结构域,进而干扰膜表面蛋白 CD6 的分布及信号转导效率<sup>[21]</sup>;此外,脂质代谢产物可能通过影响转录后修饰或溶酶体自噬途径调节 CD6 的降解<sup>[22]</sup>。因此,现有结果为“PC 通过抑制 CD6 介导的 T 细胞过度活化从而保护 CD”这一假说提供了初步线索,这可能是区别于单纯屏障修复功能的另一重要机制。

中介分析表明,PC 可能通过下降 CD6 的水平来发挥 CD 保护作用。尽管本研究通过两步法观察到 PC 显著抑制 CD6,且 CD6 显著增加 CD 风险,但在统计学上尚未达到显著水平( $P=0.396$ )。这提示本研究需谨慎解读 CD6 的角色,这很可能归因于当前的

GWAS 汇总数据样本量限制了对微小间接效应的统计效力,导致了假阴性结果。此外,PC 对 CD 的保护作用可能主要通过其他机制实现,而 CD6 途径可能仅是多重保护机制中的一环,未来需要更大样本量的研究及体内实验来确证这一信号通路的具体贡献度。

然而,本研究也存在一定的局限性。首先,由于遗传数据主要来自欧洲人群,本研究结论推广至亚洲或其他族裔人群需谨慎。其次,虽然 MR 分析提示了因果方向,但无法完全排除基因的多效性影响,尽管本研究的敏感性分析未发现显著偏差。再者,中介分析通常需要比主效应分析更大的样本量,本研究中中介效应的不显著可能反映了当前数据的统计效力不足,而非生物学关联的缺失。最后,基于 GWAS 数据的分析无法揭示暴露与结局之间的非线性关系,也无法根据患者的年龄或疾病亚型进行分层探讨。未来的研究应结合多组学数据与功能实验,进一步解析“脂质-免疫”互作的具体分子机制。

#### 4 结 论

本研究通过两样本 MR 揭示了血浆 PC 18:1/20:4 水平升高与 CD 发病风险降低之间存在稳健的潜在因果关联。该脂质能显著下调 CD6 的水平,而 CD6 的遗传升高则是 CD 的独立危险因素。虽然 CD6 作为单一介质的统计学检验未达到显著水平,但“脂质抑制 CD6”与“CD6 促进 CD”这两个独立显著的路径提示,CD6 可能是 PC 发挥免疫保护作用的潜在下游靶点之一。本研究不仅为脂质代谢在 CD 中的保护作用提供了进一步的遗传学证据,也为未来从脂质-免疫交互作用角度开发新的干预策略提供了线索。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

#### 参考文献

- [1] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755.
- [2] Safarpour AR, Mehrabi M, Keshkar A, et al. Systematic review and meta-analysis of the incidence and prevalence and 30-year trend of inflammatory bowel diseases in Asia: a study protocol[J]. BMJ Open, 2019, 9(11): e031854.
- [3] Li N, Shi RH. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(1): 15-22.
- [4] Parada venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs) - Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 277.
- [5] Sappati biyyani RSR, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease[J]. Journal of Clinical Lipidology, 2010, 4(6): 478-482.

- (8): e1232 – e1243.
- [14] Jiang S, Tong XL, Yu KX, et al. Ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease mortality: a nationwide, individual – level, case – crossover study in China [J]. *eBioMedicine*, 2024, 107: 105270.
- [15] Shanley RP, Hayes RB, Cromar KR, et al. Particulate air pollution and clinical cardiovascular disease risk factors [J]. *Epidemiology*, 2016, 27(2): 291 – 298.
- [16] Shin J, Choi J, Kim KJ. Association between long – term exposure of ambient air pollutants and cardiometabolic diseases: A 2012 Korean Community Health Survey[J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2019, 29(2): 144 – 151.
- [17] Gui ZH, Yang BY, Zou ZY, et al. Exposure to ambient air pollution and blood lipids in children and adolescents: A National population based study in China [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 266(Pt 3): 115422.
- [18] Mao SY, Chen GB, Liu FF, et al. Long – term effects of ambient air pollutants to blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population[J]. *Environmental Pollution*, 2020, 256: 113403.
- [19] Hasanpour AH, Mansourzadeh MJ, Khajavi A, et al. Ambient air pollution and cardiometabolic health in the Tehran lipid and glucose study: a scoping review of two decades of evidence [J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2025, 23(4): e166630.
- [20] Kalia V, Kulick ER, Vardarajan B, et al. Linking air pollution exposure to Blood – Based metabolic features in a Community – Based aging cohort with and without dementia [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023, 96(3): 1025 – 1040.
- [21] Fedrizzi L, Carugno M, Consonni D, et al. Past exposure to PM10 and lung cancer risk in the EAGLE case – control study [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 31530.
- [22] Chen YY, Zhao CY, Zhang Y, et al. Associations of ambient particulate matter and household fuel use with chronic liver disease in China: A nationwide analysis [J]. *Environment International*, 2024, 193: 109083.
- [23] Wang L, Chen GB, Pan YY, et al. Association of long – term exposure to ambient air pollutants with blood lipids in Chinese adults: The China Multi – Ethnic Cohort study [J]. *Environmental Research*, 2021, 197: 111174.
- [24] Abed al ahad M, Demšar U, Sullivan F, et al. The spatial – temporal effect of air pollution on individuals' reported health and its variation by ethnic groups in the United Kingdom: a multilevel longitudinal analysis [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 897.
- [25] He H, Yu YQ, Li Y, et al. Dyslipidemia awareness, treatment, control and influence factors among adults in the Jilin province in China: a cross – sectional study [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2014, 13: 122.

收稿日期:2026-01-14

## (上接第 2144 页)

- [6] Koutroumpakis E, Ramos – Rivers C, Regueiro M, et al. Association between Long – Term lipid profiles and disease severity in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 61(3): 865 – 871.
- [7] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE – MR statement [J]. *the Journal of the American Medical Association*, 2021, 326(16): 1614 – 1621.
- [8] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(5): 465 – 478.
- [9] Wang B, Rong X, Duerr MA, et al. Intestinal phospholipid remodeling is required for Dietary – Lipid uptake and survival on a High – Fat Diet [J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(3): 492 – 504.
- [10] Ling K, Zhang S, Jin L, et al. Blood metabolomic and Crohn's disease: A Mendelian randomization study [J]. *Medicine*, 2025, 104(22): e42684.
- [11] Long XQ, Zhang YY, Liu MZ, et al. Causality of genetically determined blood metabolites on inflammatory bowel disease: a two – sample Mendelian randomization study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16361.
- [12] Zheng WJ, Kollmeyer J, Symolon H, et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: Lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy [J]. *BBA – Biomembranes*, 2006, 1758(12): 1864 – 1884.
- [13] Stremmel W, Ehehalt R, Staffer S, et al. Mucosal protection by phosphatidylcholine [J]. *Digestive Diseases*, 2012, 30(Suppl 3): 85 – 91.
- [14] Tan W, Zhang QJ, Dong ZJ, et al. Phosphatidylcholine ameliorates LPS – Induced systemic inflammation and cognitive impairments via mediating the Gut – Brain axis balance [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(50): 14884 – 14895.
- [15] Sanchez – Lopez E, Zhong ZY, Stubelius A, et al. Choline uptake and metabolism modulate macrophage IL – 1 $\beta$  and IL – 18 production [J]. *Cell Metabolism*, 2019, 29(6): 1350 – 1362. e7.
- [16] Ben – Ami shor D, Bashi T, Lachnish J, et al. Phosphorylcholine – tuftsin compound prevents development of dextran sulfate – sodium – salt induced murine colitis: implications for the treatment of human inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2015, 56: 111 – 117.
- [17] Yin LL, Zhu Y, Kong F, et al. Causal association of plasma lipidome with inflammatory bowel diseases and mediating role of circulating inflammatory proteins: a mendelian randomization study [J]. *Food Science & Nutrition*, 2025, 13(9): e70916.
- [18] Tian Y, Wang F, Chen L, et al. Identifying novel inflammatory protein biomarkers and drug targets of inflammatory bowel disease by integrating mendelian randomization, bioinformatics, and druggability analysis [J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2025, 186(10): 993 – 1008.
- [19] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host – microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2012, 491(7422): 119 – 124.
- [20] Bughani U, Saha A, Kuriakose A, et al. T cell activation and differentiation is modulated by a CD6 domain 1 antibody Itolizumab [J]. *PLOS One*, 2017, 12(7): e0180088.
- [21] Sarrias MR, Farnós M, Mota R, et al. CD6 binds to pathogen – associated molecular patterns and protects from LPS – induced septic shock [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(28): 11724 – 11729.
- [22] Smart CJ, Heatley RV, Trejdosiewicz LK. Expression of CD6 and the UCHL1 – defined CD45 (p180) antigen by human colonic T lymphocytes [J]. *Immunology*, 1989, 66(1): 90 – 95.

收稿日期:2026-01-06