

# 精氨酸与结直肠癌之间的双向因果关联的 孟德尔随机化研究

王雨珂<sup>1</sup>, 王艺锦<sup>2</sup>, 韩韬<sup>1</sup>, 徐珏<sup>1</sup>, 杨文勇<sup>2</sup>, 蒋静文<sup>1</sup>, 姜侠<sup>1</sup>

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041; 2. 西南交通大学医学院/附属医院 (成都市第三人民医院)

**摘要:目的** 采用两样本双向孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 研究探讨血浆精氨酸 (Arginine, Arg) 水平与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病风险的因果关联, 为血浆 Arg 与 CRC 发病关联提供遗传层面证据支持。**方法**

基于公开的大型全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 数据, 分别以 Arg 与 CRC 作为暴露与结局进行双向 MR 分析。主要采用逆方差加权法 (IVW) 进行因果估计, 以加权中位数法 (weighted median method, WM) 和 MR-Egger 法作为敏感性分析, 并通过异质性检验、水平多效性检验、留一法分析等评估结果的稳健性。**结果** 正向 MR 结果表明, 血浆 Arg 与 CRC 发生风险之间存在负向因果关联 ( $OR = 0.762, 95\% CI: 0.589 \sim 0.986, P = 0.039$ ), 且未发现显著的异质性 (Cochran  $Q P = 0.222$ ) 和水平多效性 (MR-Egger 截距  $P = 0.991$ )。反向 MR 分析未发现 CRC 与 Arg 之间存在显著的因果关联 ( $P > 0.05$ )。**结论** 血浆 Arg 水平与 CRC 发病风险呈现负向因果关联, 提示 Arg 可能是 CRC 发病的保护因素, 且未发现反向因果关系, 为进一步探索 Arg 在 CRC 预防或干预中的潜在作用提供了遗传学依据。

**关键词:** 精氨酸; 结直肠癌; 孟德尔随机化; 因果推断

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)14-2510-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202601462

## A mendelian randomization study on the bidirectional causal relationship between arginine and colorectal cancer

WANG Yu-ke\*, WANG Yi-jin, HAN Tao, XU Jue, YANG Wen-yong,

JIANG Jing-wen, JIANG Xia

\* West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract: Objective** To investigate the causal relationship between plasma arginine (Arg) levels and colorectal cancer (CRC) risk using a bidirectional two-sample mendelian randomization (MR) approach, thereby providing genetic evidence for this association. **Methods** Based on publicly available large-scale Genome-Wide Association Study (GWAS) data, bidirectional MR analysis was conducted with Arg and CRC. In the forward analysis, genetic variants associated with plasma Arg levels were used as instrumental variables to estimate their causal effect on CRC risk. The reverse analysis assessed the effect of genetic predisposition to CRC on Arg levels. The primary causal estimate, derived via the inverse-variance weighted (IVW) method, was supplemented by the weighted median (WM) and MR-Egger approaches for sensitivity analyses. Robustness was evaluated through heterogeneity tests (Cochran Q), assessments of horizontal pleiotropy (MR-Egger intercept), and leave-one-out sensitivity analyses. **Results** The forward MR analysis revealed an inverse causal association between genetically predicted plasma Arg levels and CRC risk ( $OR = 0.762, 95\% CI: 0.589 \sim 0.986, P = 0.039$ ). Sensitivity analyses showed no significant heterogeneity (Cochran  $Q P = 0.222$ ) or evidence of horizontal pleiotropy (MR-Egger intercept  $P = 0.991$ ). In the reverse direction, MR analysis found no significant causal effect of genetic liability for CRC on plasma Arg levels ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Genetically elevated plasma arginine levels are causally associated with a reduced risk of colorectal cancer, suggesting a potential protective role. No reverse causal relationship was found. This provides genetic evidence for further exploration of the potential role of arginine in the prevention or intervention of colorectal cancer.

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82373336、82303238); 四川省科学技术厅 (2025NSFJQ0035、2024NSFSC1945); 天府锦城实验室转化基金 (2025ZH001)

**作者简介:** 王雨珂和王艺锦为共同第一作者。王雨珂 (2000—), 女, 硕士在读, 研究方向: 肿瘤与免疫; 王艺锦 (1996—), 男, 硕士在读, 研究方向: 癌症基因组学与生物信息学

**通信作者:** 姜侠和蒋静文为共同通讯作者。姜侠, E-mail: xiajiang@scu.edu.cn; 蒋静文, E-mail: jjwen@foxmail.com

**Keywords:** Arginine; Colorectal cancer; Mendelian randomization; Causal inference

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见肿瘤, 年新增病例接近 200 万, 新增死亡人数也接近 100 万, 其发病率和患病率居高不下, 由此造成的疾病负担逐年增加<sup>[1]</sup>。尽管现代医学对于 CRC 已经有了一些诸如化疗、放疗、免疫检查点抑制剂疗法等治疗方案, 但由于肿瘤异质性高, 传统放化疗药物的毒性累积明显且易出现耐药性等问题, 对于 CRC 治疗新方法的探索仍是当前研究的热点<sup>[2-3]</sup>。

面对传统治疗策略的瓶颈, 研究视角正从直接杀伤肿瘤向调控肿瘤生存的微环境从而抑制肿瘤生长拓展<sup>[4-5]</sup>。越来越多研究显示, 肿瘤细胞的增殖、转移及耐药并非独立发生, 而是高度依赖于其所处的环境——肿瘤微环境 (Tumor Microenvironment, TME)。在这一背景下, TME 中的各类被肿瘤细胞与免疫细胞所争夺的营养素已经成为了肿瘤发生进展过程中的关键信号分子与代谢底物<sup>[6-8]</sup>。因此, 精准调控肿瘤细胞与免疫细胞之间的营养争夺成为了可能的干预策略。流行病学研究显示, 以高脂、低纤维、过量红肉及精制糖摄入为特点的西方饮食可使 CRC 发生风险升高, 而以高海产品与不饱和脂肪酸摄入为特点的地中海式饮食或镁、钙、维生素 D 充足摄入则呈剂量依赖性保护趋势<sup>[9-11]</sup>。营养与代谢已不再是辅助支持, 而是与基因突变同等重要的肿瘤发生进展相关因素<sup>[6,12]</sup>。更深入来看, 饮食对 CRC 的影响是一种长期性的效应, 其核心作用界面在于肠道。肠道不仅是营养吸收的主要场所, 更是人体内规模最大的免疫组织——肠道相关淋巴组织和复杂的微生态系统所在<sup>[13]</sup>。特定的饮食模式通过改变肠道菌群结构、影响肠屏障功能、调节局部及全身免疫反应, 并直接向肠道上皮细胞及 TME 提供特定的代谢底物与信号分子, 从而影响 CRC 的发生发展。因此, 饮食 - 营养 - 肠道 - 肿瘤这一代谢轴可能是决定 CRC 发生与进展的关键, 精准调控营养素可用性, 正成为破解 CRC 异质性、克服耐药的新视野。

在肿瘤细胞与宿主免疫细胞高度依赖同一微环境的代谢竞争模式下, 有限的营养素与关键代谢中间产物成为决定细胞命运走向的核心资源, 因而在面对相同的营养环境时, 被双方激烈竞争的营养素与代谢物就成为了理想的干预靶点<sup>[14-15]</sup>。而在众多可干预的膳食氨基酸中, 精氨酸 (Arginine, Arg) 因其独特的代谢特性与多重生物学功能而备受关注。作为一氧化氮、多胺与肌酸合成的共同前体, Arg 可直接为核苷酸、蛋白质及生物膜合成提供氮源与碳骨架, 支持肿瘤细胞的快速增殖与恶性进展, 是驱动肿瘤发生发展

的重要代谢底物<sup>[16]</sup>。此外, 精氨酸可通过 iNOS - NO、ARG - 鸟氨酸 - 多胺以及 PRMT 介导的蛋白质甲基化三条关键代谢分支, 深度调控免疫细胞活化、细胞因子分泌与肿瘤微环境重塑, 进而启动或增强机体抗肿瘤免疫应答, 发挥抑制肿瘤的生物效应<sup>[17-18]</sup>。由于 Arg 在体内可通过不同代谢通路对肿瘤的发生发展产生截然相反的生物学效应, 因此 Arg 在 TME 中兼具促癌与抑癌的双重潜在作用, 其具体效应高度依赖代谢通路选择与细胞背景差异。这种双向、矛盾且尚未明确的代谢效应, 使得 Arg 在 CRC 发生发展中的真实作用与调控机制, 成为当前肿瘤代谢领域亟待阐明的关键科学问题。

在肿瘤与免疫系统双方营养竞争的这一复杂局面中, Arg 代谢所展现出的双重调控特性, 使其成为干预 CRC 的可能靶点。然而, 传统流行病学研究往往难以完全避免混杂因素与反向因果关系的干扰, 无法确认血浆 Arg 水平与 CRC 发病风险之间是否存在直接的因果关联。为明确这一核心问题, 我们采用孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 分析这一可靠的因果推断方法, 利用与血浆 Arg 水平这一暴露因素密切关联的遗传变异作为工具变量, 从遗传学角度系统评估血浆 Arg 水平与 CRC 发病风险之间的因果关联及潜在的双向性, 从而为基于 Arg 代谢干预的 CRC 精准预防策略提供坚实的遗传学证据。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究采用两样本双向 MR 分析方法, 分析血浆 Arg 与 CRC 之间的双向因果关系。分析流程见图 1。该研究方法遵循以下三个基本假设: (1) 工具变量与暴露显著相关; (2) 工具变量与潜在混杂因素不相关; (3) 工具变量不通过除暴露以外的其他途径影响结局。

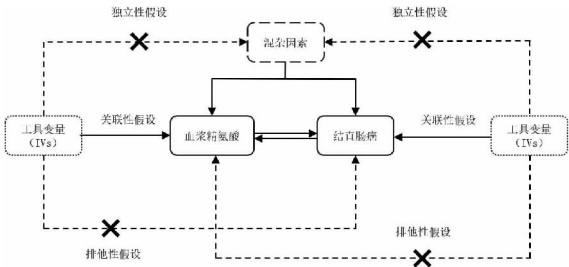


图 1 MR 分析示意图

Fig. 1 Schematic diagram of MR analysis

1.2 数据来源 本研究的暴露 (血浆 Arg 水平) 与结

局(CRC)数据均来源于已发表的全基因组关联研究(Genome – Wide Association Study, GWAS)的汇总统计数据。

血浆 Arg 水平数据:Arg 的遗传工具变量来源于一项总样本量为 30 724 的欧洲血统人群大规模的代谢组学 GWAS 荟萃分析<sup>[19]</sup>,其中包括 Twins – UK、KORA、Fenland、EPIC – Norfolk 及 INTERVAL 数据,相关汇总统计数据可从公开资源(<https://omicscience.org/apps/crossplatform/>)获取。该研究已对人群分层、遗传背景等混杂因素进行严格控制,保证了遗传工具变量的可靠性。

CRC 数据:CRC 的 GWAS 汇总数据来源于两项大规模欧洲人群队列研究的泛癌症全基因组关联分析,分别为英国生物样本库(UK Biobank)和凯撒永久健康研究院成人健康与衰老遗传流行病学队列(GERA)。其中,英国生物样本库包含 408 786 名欧洲血统个体,其中癌症病例 48 961 例;凯撒永久队列包含 66 526 名欧洲血统个体,其中癌症病例 16 001 例。两项队列均基于人群设计,所有 CRC 病例(包含结肠癌病例与直肠癌病例)均经过严格的疾病登记与病理确诊,数据质量可靠,为后续孟德尔随机化分析提供了高质量的遗传数据<sup>[20]</sup>。本研究使用其公开的汇总统计数据进行分析。

1.3 工具变量筛选 为了确保血浆 Arg 与 CRC 之间的关联可靠性,我们提取了与血浆 Arg 水平显著相关的单核苷酸多态性(SNPs),采用  $P < 1e - 5$  的标准进行初步筛选。为进一步确保工具变量的独立性,我们使用 PLINK 软件进行了连锁不平衡(LD)聚类分析:以  $P < 1e - 8$  作为选择索引 SNP 的显著性阈值,并剔除在 10 000 kb 范围内与索引 SNP 的 LD 值( $r^2$ )大于 0.1 的其他 SNP。最终,共纳入 16 个  $F$  值大于 10 的 SNP 作为工具变量,其  $F$  统计量的平均值 = 22.735。

反向 MR 分析以同样的标准(以  $P < 1e - 8$  作为选择索引 SNP 的显著性阈值,并剔除在 10 000 kb 范围内与索引 SNP 的 LD 值( $r^2$ )大于 0.1 的其他 SNP)筛选了与 CRC 显著相关的 SNPs,最终纳入 48 个  $F$  值大于 10 的 SNP 作为工具变量,其  $F$  统计量的平均值

= 22.760。

1.4 MR 分析 本研究以逆方差加权法(inverse variance weighted method, IVW)为主分析方法。在水平多效性为零的严格假设下,IVW 通过逆方差加权平均给出暴露对结局的因果估计,其统计期望等于真实效应量。同时也进行了加权中位数法(weighted median method, WM)和 MR – Egger 法分析作为 IVW 分析的补充,以检验结果的可靠性与稳定性。

1.5 敏感性分析 为检验工具变量核心假设并评估结果稳健性,本研究实施系列敏感性分析,以 Cochran  $Q$  检验量化各 SNP 估计值间的异质性(当  $P > 0.05$  时,认为结果不存在异质性),并通过 MR – Egger 回归截距检验评估是否存在水平多效性(当  $P > 0.05$  时,满足排他性假设),后进一步开展单 SNP 分析以看清各遗传变异对总估计的贡献,最后采用留一法(Leave – one – out)分析,评估总体结果是否受某一潜在多效性 SNP 主导,从而综合判定因果关联的稳健性。

1.6 统计分析 本研究采用 R 语言(v 4.3.3)进行孟德尔随机化分析。期间使用 ieuGWAS 包从 IEU GWAS 数据库提取全基因组关联研究数据;使用 data.table 包进行数据整理、清洗与格式转换;使用 VariantAnnotation 包对基因变异位点进行注释;使用 MRInstruments 包进行工具变量的筛选与预处理;最终通过 TwoSampleMR 包执行孟德尔随机化主分析及各项敏感性分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 正向 MR 分析结果 以血浆 Arg 为暴露因素, CRC 为结局变量进行正向 MR 分析,其 IVW 分析结果显示,较高的 Arg 水平与较低的 CRC 风险存在因果关联( $OR = 0.762, 95\% CI: 0.589 \sim 0.986, P = 0.039$ ),提示 Arg 对 CRC 具有保护效应。尽管加权中位数法结果( $OR = 0.756, 95\% CI: 0.545 \sim 1.048, P = 0.104$ )与 MR – Egger 法结果( $OR = 0.760, 95\% CI: 0.429 \sim 1.346, P = 0.365$ )估计值未达到显著水平,但其均显示出与 IVW 分析方向一致的保护性趋势(图 2 ~ 3,表 1)。

表 1 MR 分析的主要结果及补充结果

Table 1 Primary analysis results and supplement results of the MR analysis

| Exposure | Outcome | Method   | nSNP | Beta   | SE    | P     |
|----------|---------|----------|------|--------|-------|-------|
| Arg      | CRC     | IVW      | 14   | -0.271 | 0.131 | 0.039 |
|          |         | WM       | 14   | -0.280 | 0.172 | 0.104 |
|          |         | MR Egger | 14   | -0.274 | 0.292 | 0.365 |

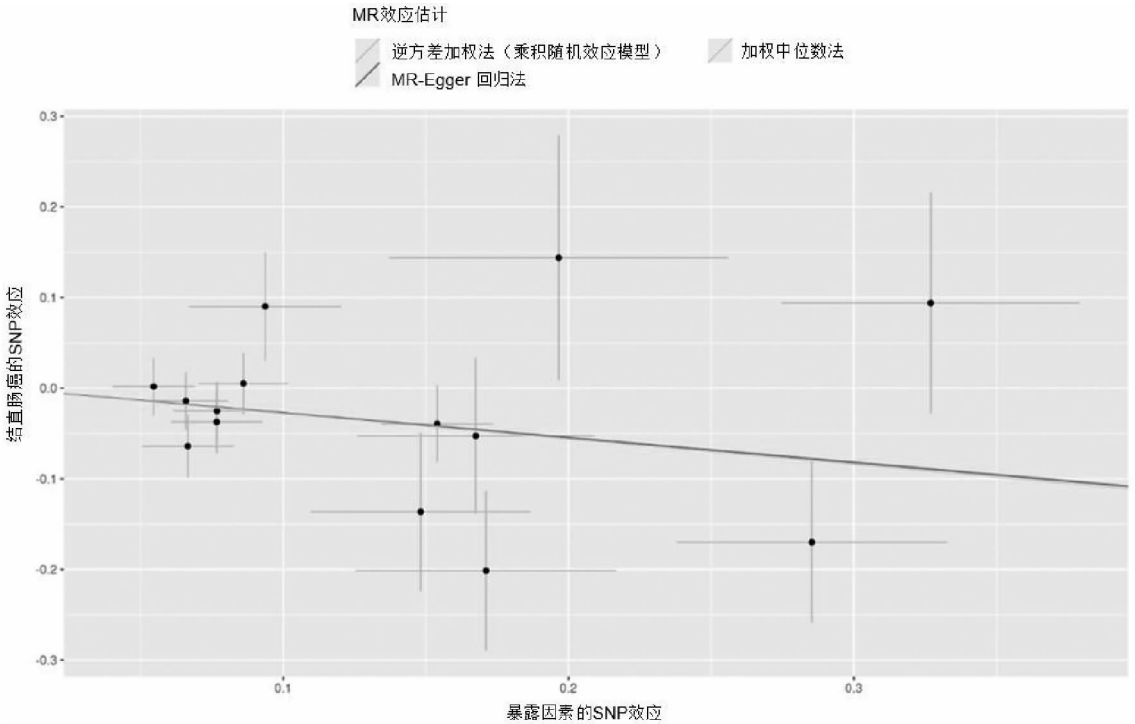


图 2 正向 MR 分析的散点图

Fig. 2 Scatter plot of the forward MR analysis

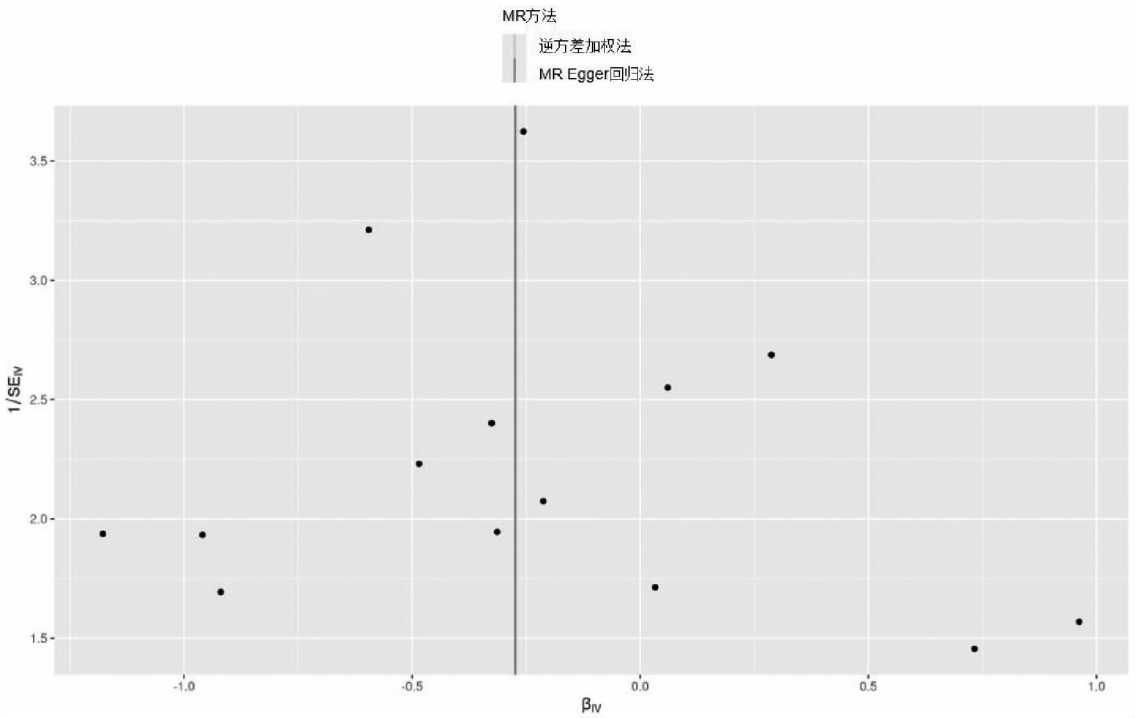


图 3 正向 MR 分析的漏斗图

Fig. 3 Funnel plot for the forward MR analysis

**2.2 正向 MR 敏感性分析** Cochran *Q* 检验提示筛选后的工具变量之间无显著异质性 ( $P = 0.222$ ) (表 2)。MR - Egger 回归截距检验未发现水平多效性证据 (截距 = 0.000 3,  $P = 0.991$ ) (表 3)。单 SNP 分析显示,所有 19 个独立工具变量的效应方向高度一致

(效应量  $\beta$  均为负值),其中 rs28505379 等位点达到名义显著性 ( $P < 0.05$ ),表明正向关联并非由单一 SNP 驱动。用留一法敏感性分析进一步证实了结果的稳健性,在依次剔除任一 SNP 后,效应估计波动范围稳定在  $-0.314 \sim -0.219$ ,方向保持一致,且多数

结果仍具有统计学显著性(图 4)。综上,正向 MR 分析的主要结论不受异质性、多效性或单一强效工具变量的影响,结果稳健。

表 2 MR 异质性分析结果

| Table 2 MR heterogeneity analysis results in the MR study |         |          |        |      |       |
|-----------------------------------------------------------|---------|----------|--------|------|-------|
| Exposure                                                  | Outcome | Method   | Q      | Q_df | P     |
| Arg                                                       | CRC     | MR Egger | 16.532 | 12   | 0.168 |
|                                                           |         | IVW      | 16.532 | 13   | 0.222 |

2.3 反向 MR 分析结果 以 CRC 为暴露因素,血浆 Arg 为结局变量进行反向 MR 分析,其 IVW 分析结果显示,CRC 对血浆 Arg 水平的影响没有显著差异( $\beta = -0.005, P = 0.743$ )(图 5~6)。

表 3 MR 水平多效性分析结果

| Table 3 Horizontal pleiotropy analysis results in the MR study |         |                 |       |       |
|----------------------------------------------------------------|---------|-----------------|-------|-------|
| Exposure                                                       | Outcome | Egger_intercept | SE    | P     |
| Arg                                                            | CRC     | 0.000 3         | 0.030 | 0.991 |

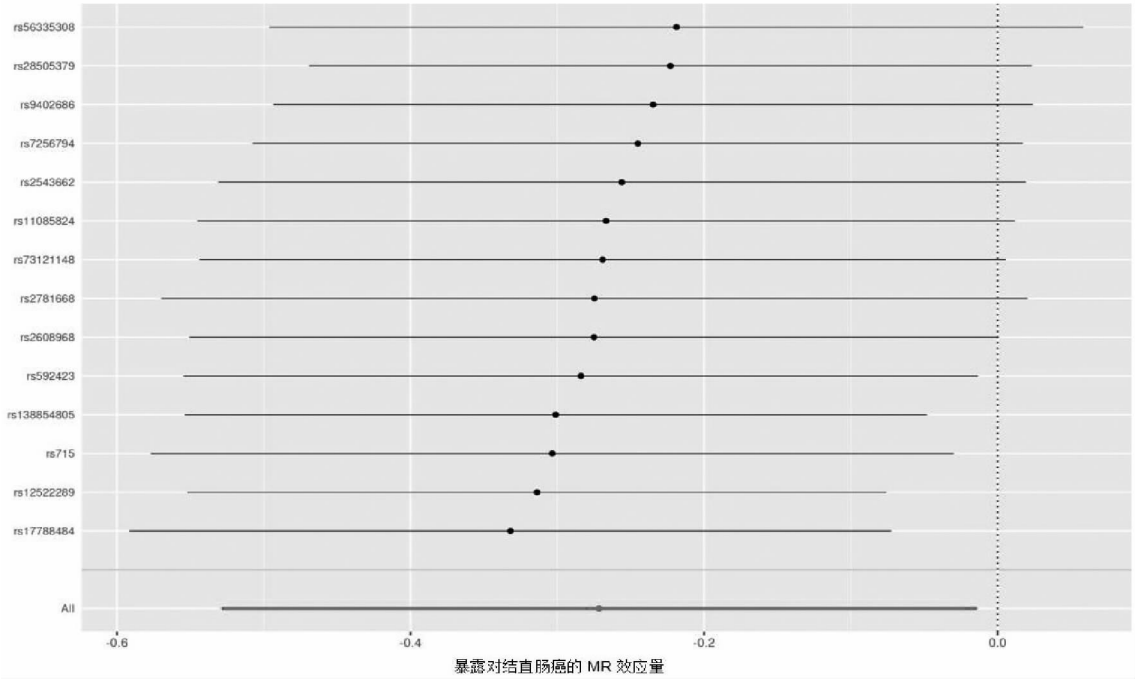


图 4 正向 MR 分析的单 SNP 分析结果

Fig. 4 The Single – SNP analysis results of the forward MR analysis

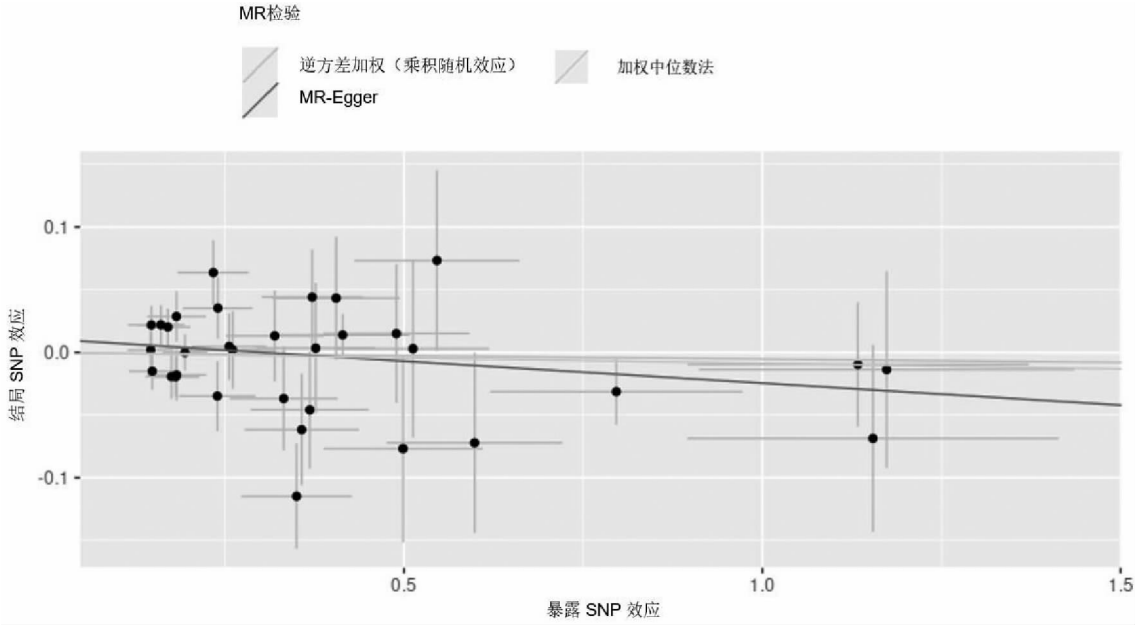


图 5 反向 MR 分析的散点图

Fig. 5 Scatter plot of the reverse MR analysis

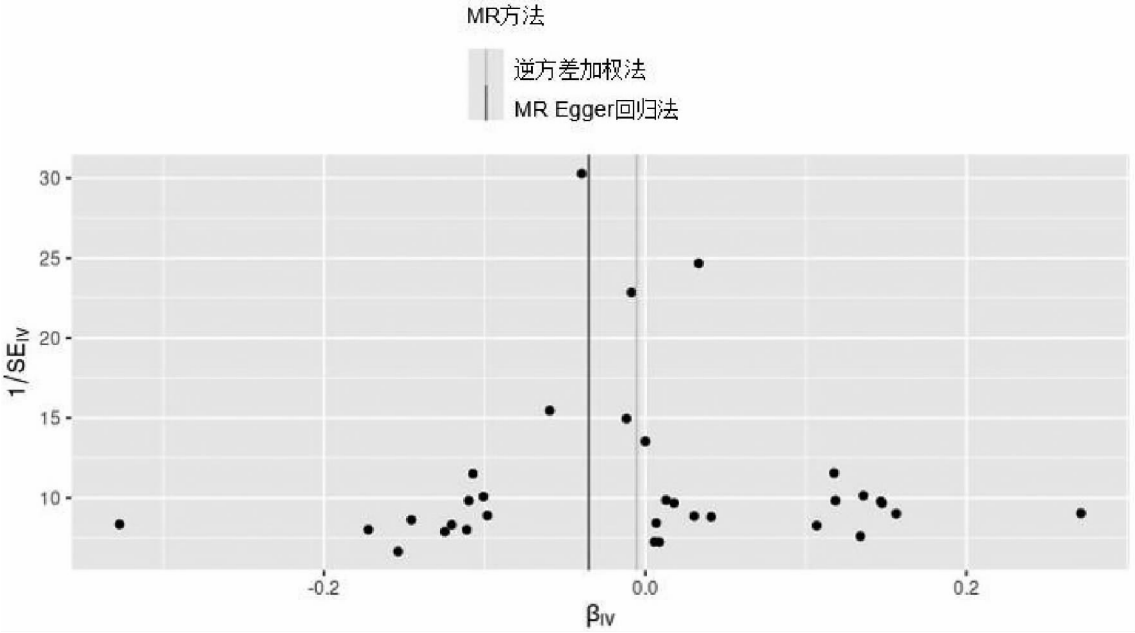


图 6 反向 MR 分析的漏斗图

Fig. 6 Funnel plot for the forward MR Analysis

**2.4 反向 MR 敏感性分析** Cochran *Q* 检验显示,筛选后的 SNP 之间未发现显著异质性 ( $P = 0.126$ ); MR - Egger 截距检验未检测到显著多效性 (截距 =  $0.011, P = 0.219$ ), IVW 结果稳健; 单 SNP 分析结果显示, 用于评估 CRC 对 Arg 水平因果效应的工具 SNP 并未呈现一致的效应方向, 且整体上无显著意义 (多数  $P > 0.05$ )。尽管个别 SNP 在单独检验中达到名义

显著性, 但这些位点的效应方向相互抵消, 未能形成统一的因果估计。这一结果进一步支持反向 MR 主分析的结论, 即未发现 CRC 遗传易感性对血浆 Arg 水平存在显著因果效应的证据。经过留一法分析结果稳健性, 在剔除任一 SNP 后, 效应估计波动范围稳定在  $-0.011 \sim 0.003$ , 且全部不显著, 因而反向 MR 分析结果稳健可信 (图 7)。

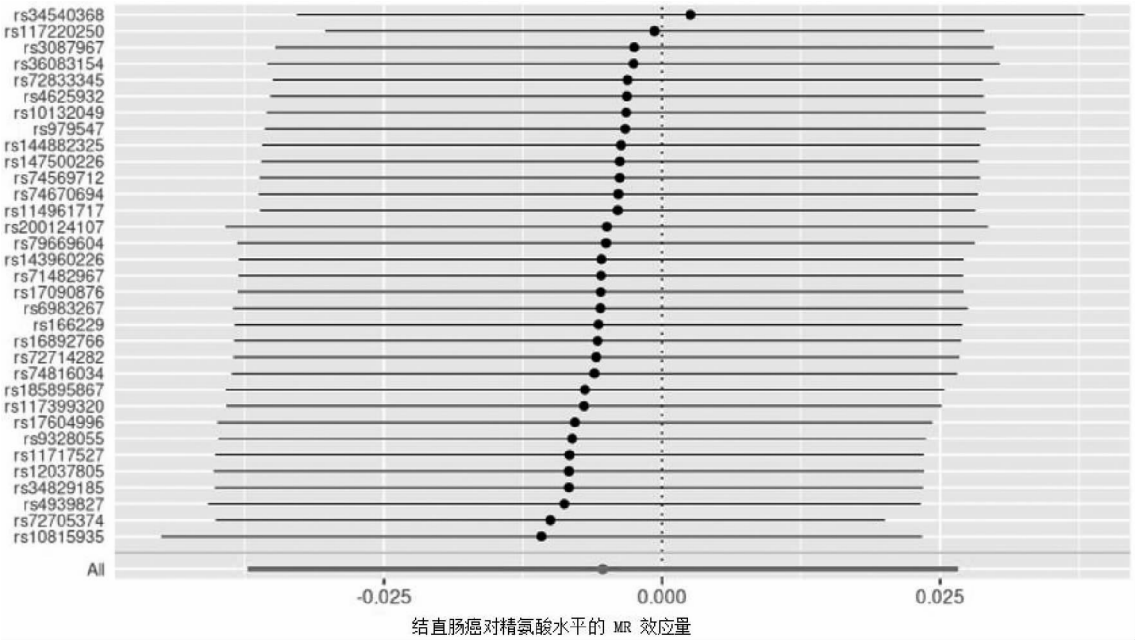


图 7 反向 MR 单 SNP 分析结果

Fig. 7 The Single - SNP analysis results of the reverse MR analysis

### 3 讨 论

尽管 Arg 在 CRC 中的代谢作用日益受到关注,但其在肿瘤微环境中展现的双刃剑效应及其调控网络仍有待系统揭示。本研究通过两样本双向 MR 分析研究了 Arg 与 CRC 在遗传层面的因果关联,结果显示 Arg 与 CRC 之间的负相关性且结果具有稳健性,提示 Arg 可能在 CRC 的发生进展过程中起到保护性作用。我们的发现也与部分临床及临床前证据相吻合,一项随机临床试验表明,相较于安慰剂组,口服 L-Arg 的患者肿瘤组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加,血清一氧化氮(NO)水平升高,从而抑制了 CRC 细胞的增殖,阻止了 CRC 的形成与发展<sup>[21]</sup>;也有研究曾报道 L-Arg 补充能增强分泌免疫球蛋白 A(sIgA)的产生,激活肠道先天免疫,增加肿瘤特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的比例,并提高肿瘤内浸润的 T 细胞比例<sup>[22]</sup>。而更深入的机制研究也表明,提升微环境中的 L-Arg 水平能够有效促进 T 细胞的代谢重编程,诱导 T 细胞从糖酵解转向氧化磷酸化,并促进具有更强生存能力和抗肿瘤潜力的中枢记忆样 T 细胞(T<sub>CM</sub>)的生成<sup>[23]</sup>。此外,多项体内外研究还证实,Arg 及其代谢物能安全有效地抑制结肠隐窝细胞的过度增殖,而这一过程在 CRC 发生发展的中常被认为是关键的早期驱动事件<sup>[24]</sup>。这些机制共同为 Arg 的系统性保护作用提供了坚实的生物学解释。

然而,我们所发现的保护趋势也与部分体外及人群观察性研究的促癌证据相矛盾。多项体外实验发现,Arg 剥夺(如使用无 Arg 培养基)可导致 CRC 细胞 DNA 复制停滞、细胞周期蛋白表达下调,从而抑制其生长<sup>[25]</sup>;嵌套病例对照研究也提示,减少富含 Arg 食物的摄入可能与较低的 CRC 发病率相关<sup>[26]</sup>,这些发现展现了 Arg 作为促癌细胞增殖的关键代谢物的另一面。之所以出现这样的矛盾,可能是人群观察性研究使用的数据为短期饮食 Arg 摄入,在饮食调查过程中可能存在回忆偏倚,且结直肠癌癌前病变所引发的饮食行为改变等因素可能反向干扰结果,而本研究通过 MR 分析,使用的 Arg 数据是遗传调控下人体终生生理水平 Arg,且聚焦于结直肠癌发生的初始阶段。且体外实验仅以结直肠癌细胞为研究对象,体现的是肿瘤细胞增殖对 Arg 的代谢依赖,其抑癌效应是细胞层面的营养阻断结果,不能代表人体整体的免疫调控、黏膜保护等生理过程。而在各种生理过程中,Arg 可通过修复肠道黏膜屏障、增强肠道局部免疫、维持肠上皮细胞增殖凋亡平衡等途径发挥保护作用,这与前者聚焦肿瘤增殖进展阶段的促癌效应形成阶段特异性差异。这些差异并非真正的结论冲突,而是从不

同维度反映了 Arg 与结直肠癌之间复杂的代谢关联和阶段特异性作用特征。

之所以出现这样的双刃剑效应,是因为 Arg 在 CRC 发生发展过程中扮演的角色并非是一成不变的。其效应是 TME 中肿瘤细胞与免疫细胞对 Arg 的代谢竞争所决定的。在肿瘤发生的早期阶段(如隐窝细胞异常增生),或体外培养的孤立癌细胞模型中,Arg 主要作为支持细胞生物合成与增殖的关键代谢底物。此时,其促癌的一面占主导,Arg 剥夺可直接切断癌细胞的燃料供应,抑制其生长。然而,在体内复杂的免疫微环境中,尤其在肿瘤已建立之后,系统或局部提升的 Arg 水平,其生物学效应发生了根本性转变。此时,Arg 的核心作用对象从肿瘤细胞转向了免疫系统。一方面,Arg 通过代谢产生的一氧化氮(NO)可直接抑制肿瘤细胞增殖。另一方面,Arg 对维持肠道屏障功能与激活先天免疫具有支持作用。尤其值得注意的是,Arg 可调节 T 细胞的代谢状态,促进其向具有持久记忆特性和更强抗肿瘤潜力的 T<sub>CM</sub>表型分化。换言之,在完整的生物系统中,充足的 Arg 可能增强了免疫系统,使其能够更有效地识别和清除癌细胞,其带来的免疫增益效应超越了直接促进癌细胞增殖的潜在风险。我们的 MR 分析所揭示的终身性遗传暴露与 CRC 风险之间的负相关关系,恰恰可能反映了这种系统性、长期的免疫监视增强效应。它捕捉了 Arg 在个体整个生命周期中,通过支持免疫稳态和功能(包括抑制早期病变),最终在统计学上体现出的净保护作用。这也解释了为何短期、局部的体外实验与长期、系统的人群遗传证据会得出不同结论。未来的研究核心,在于精确解析在肿瘤演进的不同时空节点上,肿瘤细胞与免疫细胞如何动态争夺并利用 Arg,从而为开发阶段特异性的精准代谢干预策略奠定基础。

本研究也存在一定的局限性。本研究主要基于欧洲人群的遗传数据,结论向其他人群的外推性还需进一步验证,未来应扩展多种族的数据进行分析以跨种族验证相关结论,并开展多变量 MR 分析,以进一步校正饮食摄入、炎症因子、肠道菌群等潜在混杂因素的影响,更精准地描述 Arg 对结直肠癌的独立因果效应,避免因未观测混杂导致的效应估计偏倚。本研究涉及的 CRC 数据未明确区分 CRC 各个亚型,即使 *F* 值远大于 10,但无法表明血浆 Arg 对每一种 CRC 亚型的影响,因此未来需要运用更多细分到 CRC 亚型的数据进行相应的分析,以明确血浆 Arg 对每一种 CRC 亚型的影响。此外,MR 分析反映的是基因预测的终身 Arg 暴露效应,无法直接阐明其发挥保护作用的具体生物学机制和时空动态,这有待未来结合实验研究进行深入探索。尽管如此,本研究在现有

方法学框架内提供了相对稳健的遗传学证据,支持较高的 Arg 水平可能是 CRC 的一个保护性因素。

综上所述,本研究采用遗传学角度的双向孟德尔随机化分析,为 Arg 与 CRC 之间的双向关联提供了可靠的因果证据,证实了血浆 Arg 水平对 CRC 发生风险的因果效应,同时也明确了 CRC 对 Arg 代谢水平的反向因果影响。这一发现为理解 CRC 的代谢免疫调控提供了新视角。未来的研究需要进一步阐明 Arg 在肿瘤细胞与免疫细胞之间竞争摄取与代谢的精确动态,并探索基于 Arg 代谢干预的精准治疗策略。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229 – 263.

[2] Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer; rationale, challenges and potential[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(6): 361 – 375.

[3] Shinji S, Yamada TKH, Matsuda A, et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer; a review[J]. Journal of Nippon Medical School, 2022, 89(3): 246 – 254.

[4] Bejarano L, Jordão MJC, Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. Cancer Discovery, 2021, 11(4): 933 – 959.

[5] Zhang XJ, Tang BF, Luo JH, et al. Cuproptosis, ferroptosis and PANoptosis in tumor immune microenvironment remodeling and immunotherapy; culprits or new hope[J]. Molecular Cancer, 2024, 23(1): 255.

[6] Arner EN, Rathmell JC. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 421 – 433.

[7] Wang YK, Zeng Y, Yang WY, et al. Targeting CD8(+) T cells with natural products for tumor therapy: Revealing insights into the mechanisms[J]. Phytomedicine, 2024, 129(2): 155608.

[8] Wang YK, He JQ, Lian S, et al. Targeting Metabolic – Redox nexus to regulate drug resistance; from mechanism to tumor therapy[J]. Antioxidants, 2024, 13(7): 828.

[9] Castelló A, Rodríguez – Barranco M, Fernández de Larrea N, et al. Adherence to the western, prudent and mediterranean dietary patterns and colorectal cancer risk; findings from the spanish cohort of the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC – Spain)[J]. Nutrients, 2022, 14(15).

[10] Meng Y, Sun JT, Yu J, et al. Dietary intakes of calcium, iron, magnesium, and potassium elements and the risk of colorectal cancer; a meta – analysis[J]. Biological Trace Element Research, 2019, 189(2): 325 – 335.

[11] Zhao J, Giri A, Zhu XZ, et al. Calcium; magnesium intake ratio

and colorectal carcinogenesis, results from the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial[J]. British Journal of Cancer, 2019, 121(9): 796 – 804.

[12] Pavlova NN, Zhu JJ, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism; Still emerging[J]. Cell Metabolism, 2022, 34(3): 355 – 377.

[13] Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system[J]. Nature Reviews Immunology, 2014, 14(10): 667 – 685.

[14] Xia LZ, Oyang LD, Lin JG, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1): 28.

[15] McIntyre CL, Temesgen A, Lynch L. Diet, nutrient supply, and tumor immune responses[J]. Trends Cancer, 2023, 9(9): 752 – 763.

[16] Bai DY, Zhou YX, Jing LJ, et al. Arginine metabolism in cancer biology and immunotherapy[J]. Immune Network, 2025, 25(4): e30.

[17] Chen CL, Hsu SC, Ann DK, et al. Arginine signaling and cancer metabolism[J]. Cancers, 2021, 13(14): 3541.

[18] Dai WJ, Zhang JG, Li SQ, et al. Protein arginine methylation; an emerging modification in cancer immunity and immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13(2): 865964.

[19] Lotta LA, Pietzner M, Stewart ID, et al. A cross – platform approach identifies genetic regulators of human metabolism and health[J]. Nature Genetics, 2021, 53(1): 54 – 64.

[20] Rashkin SR, Graff RE, Kachuri LD, et al. Pan – cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 4423.

[21] Ma Q, WANG Y, GAO X, et al. L – arginine reduces cell proliferation and ornithine decarboxylase activity in patients with colorectal adenoma and adenocarcinoma [J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13(24): 7407 – 7412.

[22] Nan K, Zhong Z, Yue Y, et al. Fasting – mimicking diet – enriched bifidobacterium pseudolongum suppresses colorectal cancer by inducing memory CD8(+) T cells[J]. Gut, 2025, 74(5): 775 – 786.

[23] Geiger R, Rieckmann JC, Wolf T, et al. L – Arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti – tumor activity[J]. Cell, 2016, 167(3): 829 – 842. e13.

[24] Karimian J, Hadi A, Salehi – Sahlabadi A, et al. The effect of arginine intake on colorectal cancer; a systematic review of literatures[J]. Clinical Nutrition Research, 2019, 8(3): 209 – 218.

[25] Alexandrou C, Al – Aqbi SS, Higgins JA, et al. Sensitivity of colorectal cancer to arginine deprivation therapy is shaped by differential expression of Urea cycle enzymes [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 12096.

[26] Liu T, Wang X, Jia P, et al. Association between serum arginine levels and cancer risk; a community – based nested case – control study[J]. Front Nutr, 2022, 9(2): 1069113.