DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.022

# 炎症因子指标介导高脂血症与2型糖尿病因果关系的两样本双向孟德尔随机化研究

毛清雯,石岩,杨宇峰
(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

**摘要**:目的 借助孟德尔随机化(Mendelian Randomization,MR)方法,探究高脂血症与2型糖尿病间的遗传关联,明确循环炎症因子在二者关系里的潜在中介作用。方法 运用公开全基因组关联研究(Genome-wide association study,GWAS)数据,高脂血症数据源自GCST90475724(含436 724例,其中病例17 425例),2型糖尿病数据取自LOH P R等人针对468 298例欧洲人群的研究,炎症因子数据源于TRAYLOR M的血浆蛋白质组研究(筛选出91个可分析的炎症因子)。通过两样本双向MR分析评估高脂血症与2型糖尿病的总效应,采用两步MR法开展中介分析:先确定高脂血症对炎症因子的因果效应,再评估炎症因子对2型糖尿病的影响,进而量化直接效应与中介效应。工具变量单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)选取以$P < 5 \times 10^{-8}$为显著关联标准,经连锁不平衡筛选($R^2 < 0.001$,阈值10 000 kb)及$F$统计量(>10)保障工具变量有效性。以逆方差加权(inverse variance weighted,IVW)为主要分析方法,辅以最大似然法、加权中位数法、MR-Egger回归及MR-PRESSO等敏感性分析验证结果稳健性。结果 高脂血症与2型糖尿病存在显著关联($OR=1.748$,95% $CI=1.013-3.015$,$P=0.044$),且无显著异质性与水平基因多效性。中介分析发现7种炎症因子与2型糖尿病相关,其中成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor21,FGF21,$OR=1.595$,$P=0.009$)为风险因素,成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor19,FGF19,$OR=0.807$,$P=0.001$)为保护因素。进一步分析表明,白细胞介素-4(Interleukin-4,IL-4,$OR=1.089$,$P=0.012$)和FGF19($OR=0.863$,$P=0.043$)或可作为中介因子,参与高脂血症对2型糖尿病的因果路径。结论 研究揭示高脂血症与2型糖尿病的遗传因果关系,证实特定炎症因子在两者关联中的中介作用。同时,中医药在治疗两疾病中发挥重要作用,为通过调控炎症因子预防或治疗2型糖尿病提供遗传学证据及重要手段。

**关键词**:高脂血症;2型糖尿病;孟德尔随机化;炎症因子;中介效应;遗传关联;公开全基因组关联研究(Genome-wide association study,GWAS);中医药

**中图分类号**:R255.4 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0114-08

## Mediating Effect of Inflammatory Factor Indicators on Causal Relationship Between Hyperlipidemia and Type 2 Diabetes by Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization

MAO Qingwen,SHI Yan,YANG Yufeng
(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

**Abstract**:*Objective* To explore the genetic association between hyperlipidemia and type 2 diabetes mellitus using the Mendelian randomization(MR) method,and to clarify the potential mediating role of circulating inflammatory factors in the relationship between them. *Methods* Public Genome-wide association study(GWAS) data was used. The hyperlipidemia data was obtained from GCST90475724(including 436 724 cases,with 17 425 cases of hyperlipidemia). The T2DM data was from a study by Loh PR and other authors on 468 298 European individuals. The inflammatory factor data was derived from the plasma proteome study

**基金项目**:国家中医药管理局青年岐黄学者项目(国中医药人教函[2022]256号);辽宁省中央引导地方科技发展专项-辽宁省糖尿病中医病证结合重点实验室(2019JH6/10200009);辽宁省科技计划联合计划自然科学基金项目(2024-BSLH-152);辽宁省科学技术计划项目(2023JH2/101300050);辽宁省教育厅高校基本科研项目(JYTZD2023197)

**作者简介**:毛清雯(1997-),女,辽宁沈阳人,博士在读,研究方向:中医内科学。

**通讯作者**:石岩(1963-),男,辽宁沈阳人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:糖尿病及代谢综合征中西医结合基础与临床。E-mail:shi_yan0705@163.com

杨宇峰(1979-),男,辽宁凌源人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:糖尿病及代谢综合征中西医结合基础与临床。E-mail:yangyufeng5698@163.com。

by TRAYLOR M(91 analyzable inflammatory factors were screened out). A two-sample bidirectional MR analysis was conducted to evaluate the total effect between hyperlipidemia and T2DM. A two-step MR method was used for mediation analysis. First, the causal effect of hyperlipidemia on inflammatory factors was determined, and then the impact of inflammatory factors on T2DM was assessed, so as to quantify the direct effect and mediating effect. For the selection of instrumental variables single nucleotide polymorphisms(SNPs), a significant association criterion of $P < 5 \times 10^{-8}$ was adopted. Linkage disequilibrium screening ($R^2 < 0.001$, threshold of 10 000 kb) and $F$-statistic(>10) were used to ensure the validity of instrumental variables. The inverse variance weighting(IVW) was used as the main analysis method, supplemented by sensitivity analyses such as maximum likelihood method, weighted median method, MR-Egger regression and MR-PRESSO to verify the robustness of the results. *Results* There was a significant association between hyperlipidemia and T2DM($OR = 1.748$, 95% $CI = 1.013-3.015$, $P = 0.044$), and there was no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy. Mediation analysis found that 7 inflammatory factors were associated with T2DM. Among them, fibroblast growth factor 21(FGF21, $OR = 1.595$, $P = 0.009$) was a risk factor, and fibroblast growth factor 19(FGF19, $OR = 0.807$, $P = 0.001$) was a protective factor. Further analysis showed that interleukin-4(IL-4, $OR = 1.089$, $P = 0.012$) and FGF19($OR = 0.863$, $P = 0.043$) might act as mediating factors and participate in the causal pathway from hyperlipidemia to T2DM. *Conclusion* This study reveals the genetic causal relationship between hyperlipidemia and T2DM, confirms the mediating role of specific inflammatory factors in the association between the two. At the same time, traditional Chinese medicine plays an important role in the treatment of both diseases, providing genetic evidence and important means for preventing or treating T2DM by regulating inflammatory factors.

**Keywords**: hyperlipidemia; type 2 diabetes mellitus; Mendelian randomization; inflammatory factor; mediating effect; genetic association; GWAS; traditional Chinese medicine

2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)作为全球范围内最普遍的代谢性疾病之一,已演变为重大公共卫生挑战。国际糖尿病联盟数据显示,2024 年全球 20~79 岁成人糖尿病患者达 5.89 亿,T2DM 占比超 90%,预计 2050 年增至 8.53 亿。地域分布上,低至中等收入国家承受着超 80% 的病例负担,中国和印度是全球 T2DM 流行的核心区域。年龄分布方面,40~59 岁人群患病率最高,男性略高于女性,但青少年发病率呈上升趋势,男性(11.3%)略高于女性(10.9%)。2024 年全球相关医疗支出 1.015 万亿美元,较 17 年增 338%[1]。

高脂血症与 T2DM 存在紧密的代谢关联,是疾病进展的关键驱动因素[2-5]。T2DM 患者常伴有血脂异常,表现为胆固醇升高、甘油三酯升高、高密度脂蛋白(High-Density Lipoprotein, HDL)降低及低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)增加[6-9]。这种脂质代谢紊乱不仅加剧胰岛素抵抗,还通过脂毒性机制损害胰腺 β 细胞功能:过量游离脂肪酸在肌肉、肝脏等组织积累,激活蛋白激酶 C 通路,抑制胰岛素信号传导[10-13]。同时,肝脏中脂质沉积引发非酒精性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD),进一步恶化糖代谢,形成"糖-脂代谢紊乱恶性循环"[15]。研究表明,T2DM 患者中约 70% 合并 NAFLD,而血脂异常是预测 T2DM 发生的独立危险因素[16]。有研究指出,胰岛素抵抗引发的脂代谢异常,以及内脏脂肪堆积加剧的糖脂代谢紊乱,都促进了两者的关联[17]。

慢性炎症是连接高脂血症与 T2DM 的核心病理机制,多种炎症因子在其中扮演关键角色[18]。T2DM 患者处于慢性低炎症状态,肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等促炎因子水平升高,调节性 T 细胞和白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)等抗炎因素减少[19]。高脂血症通过激活 NLRP3 炎症小体促进白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)释放,后者直接损伤 β 细胞功能并诱导胰岛素抵抗[20]。此外,脂肪组织功能异常释放的炎症因子(如 TNF-α)可抑制胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化,阻断胰岛素信号通路[21]。长期高血糖状态引发的氧化应激反应,刺激单核细胞浸润脂肪组织,巨噬细胞极化产生的炎症因子,破坏了脂肪细胞正常功能,既加重胰岛素抵抗,又促进 LDL 氧化修饰[22]。表明炎症失衡是两疾病共病的重要特征。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)方法为解析上述疾病的因果关系提供了有力手段。该方法利用基因变异作为工具变量,模拟随机对照试验的设计逻辑,有效规避传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果问题[23]。在代谢疾病研究中,MR 通过分析 HFE、TMPRSS6 等铁代谢相关基因,揭示了铁过载与 T2DM、血脂异常的因果关联[23];针对 APOE、PCSK9 等脂质相关基因的研究证实,LDL 升高是 T2DM 心血管并发症的危险因素[23-24]。相比传统流行病学方法,MR 能更精准地验证"高脂血症→炎症激活→T2DM"等潜在病理链,为开发靶向治疗提供遗传学证据。

综上,T2DM 与高脂血症的共病机制涉及免疫失衡的复杂交互,而孟德尔随机化方法为解析其因果关系、识别潜在治疗靶点提供了创新视角。深入探索这一交叉领域,对制定精准防控策略意义重大。

## 1 材料与方法

1.1 研究设计 在研究中,使用了公开可获得的公开全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)数据(其本身已获得伦理批准和受试者知情同意),探讨高脂血症与 2 型糖尿病之间的遗传关联。将高脂血症对 2 型糖尿病的整体效应分解为两个部分:直接效应和间接(中介)效应。高脂血症对 2 型糖尿病的直接效应通过多次 MR 方法确定,同时调整

了炎症因子的影响。此外,还评估了由炎症因子介导的间接效应。

为了探索循环炎症因子在高脂血症与 2 型糖尿病之间关系中的潜在中介作用,进行了两步 MR 研究。首先评估高脂血症对炎症因子的因果效应,然后调查这些炎症因子对 2 型糖尿病的因果影响。随后,使用多次 MR 方法量化高脂血症对 2 型糖尿病的直接效应,同时考虑潜在的中介因素。本研究遵循了“加强观察性研究报告的孟德尔随机化(STROBE - MR)”报告指南[25]。图 1 展示了研究设计的示意图。

1.2 数据来源 高脂血症数据源于在线 GWAS 数据库,源自 Verma A 等人 2024 年发表在《Science》的一项研究[26],共纳入 17 425 例病例,涉及 419 299 个对照(https://www.ebi.ac.uk/gwas/studies/GCST90475724),数据的具体信息及来源见表 1。

2 型糖尿病数据同样来源于 GWAS Catalog 数据库,纳入了 468 298例欧洲人群,Loh PR 等人在《Nature》上发布了此项数据[27]。本研究使用的炎症因子 GWAS 数据来源于 Nature 发表的一篇有关人血浆蛋白质组基因组图谱的 GWAS 研究,该研究表征了来自 INTERVAL 试验的血液中血浆蛋白质的遗传基因结构[28]。本研究从该血浆蛋白数据库中筛选出可用的炎症因子数据,共筛选出 91 个可分析的炎症因子数据。

1.3 工具变量(Instrumental Variable,IV)选择与数据协调 在 MR 分析中,使用工具变量单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)作为工具变量,以研究基因水平上暴露与结果之间的因果关系。最初,计划选择与高脂血症和炎症因子显著相关的 SNPs($P < 5 \times 10^{-8}$)。为 SNPs 选择制定了具体标准,使用 $R^2 < 0.001$ 和10 000 kb 的阈值,排除了位于 10 Mb 区域内并与最显著 SNPs($R^2 > 0.001$)表现出连锁不平衡的 SNPs。这一策略有效排除了容易受到连锁不平衡效应影响的 SNPs。为了防止弱工具变量偏倚,还计算了 $F$ 统计量(单个 SNP 的 $F$ 值计算公式为 $\beta^2$/标准误差 2)[29]。

1.4 孟德尔随机化分析与中介分析 进行全面的两样本双向 MR 分析,以评估高脂血症与 2 型糖尿病之间的相互因果关系,称为“总效应”。之后,使用两步 MR 方法进行了中介分析,以识别在高脂血症与 2 型糖尿病之间关系中起中介作用的炎症因子。首先,通过孟德尔随机化方法确定了高脂血症对 2 型糖尿病的直接效应,同时考虑了炎症因子的作用。接下来,通过将 $\beta_1$ 与 $\beta_2$ 相乘来计算间接效应,称为“中介效应”。其中,$\beta_1$ 表示高脂血症对中介因子的 MR 效应,$\beta_2$ 则表示中介因子对 2 型糖尿病的 MR 效应。为了量化中介效应的程度,将间接效应除以高脂血症对 2 型糖尿病的总效应。此分析提供了高脂血症在因果路径中通过炎症因子所介导的对 2 型糖尿病影响的比例。

1.5 敏感性分析 在单变量 MR 分析中,由于逆方差加权(inverse variance weighted,IVW)方法在将单个 SNP 的效应估算整合为一个汇总效应大小时的鲁棒性,它作为主要方法被采用。当不存在水平基因效应时,这种方法特别有优势,因为它使用随机效应元分析框架来有效地适应不同 SNPs 效应之间的变异。因此,除非有证据表明存在水平基因效应,否则来自 IVW 方法的结果被视为我们研究的主要发现。为了支持 IVW 结果的鲁棒性并提供全面的分析,还包括了几个互补的 MR 方法。最大似然法通过优化模型与观测数据的拟合,补充了 IVW,尤其在 SNPs 效应呈正态分布的情况下特别有用。加权

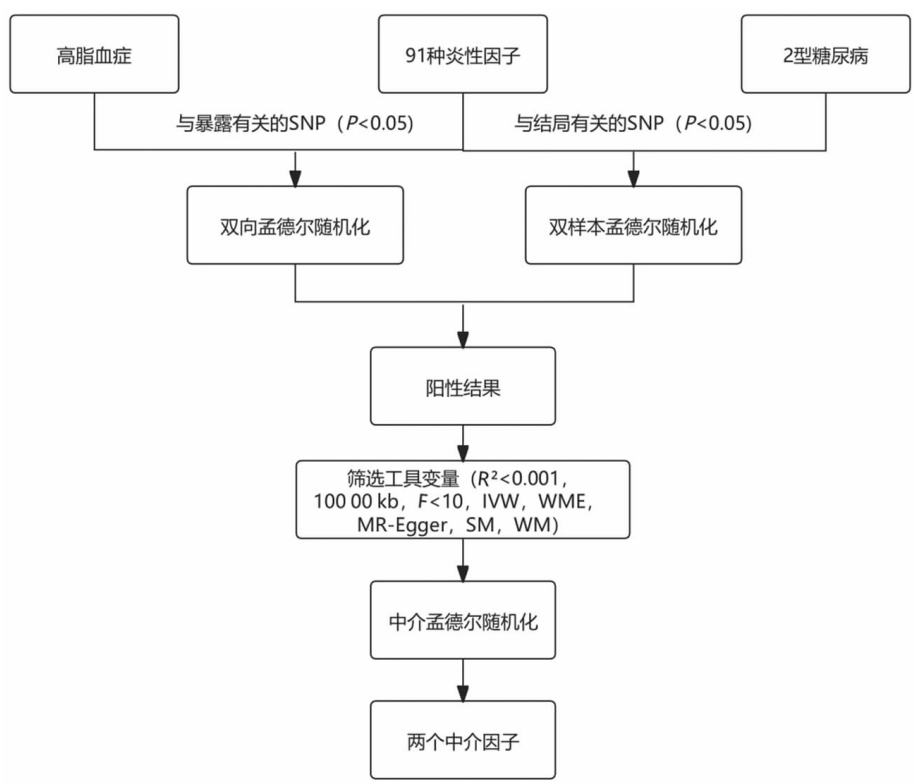



图 1 研究设计和流程图

表 1 高脂血症与疾病的 GWAS 数据信息

| 变量 | 样本量/（例） | 研究作者 | 研究人群 | 发表年份 | 数据编号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 高脂血症 | 436 724 | VERMA A,et al. | 欧洲 | 2024 年 7 月 | GCST90475724 |
| 2 型糖尿病 | 468 298 | LOH P R,et al. | 欧洲 | 2018 年 6 月 | PMID:29892013 |
| 炎症因子 | 17 663 | TRAYLOR M,et al. | 欧洲 | 2021 年 5 月 | PMID:32358547 |

中位数法增加了额外的鲁棒性，即使当高达 50% 的工具变量因基因多效性或其他偏倚而无效时，仍能得出有效的估算[30]。此外，使用了 MR－Egger 回归，它不仅提供了 MR 估算，还通过截距项能够检测方向性基因多效性。该方法为使用的遗传变异作为工具的平均多效应提供了见解[31]。然而，由于其较大的标准误差，MR－Egger 方法通常被认为在没有基因多效性证据时为次要方法。还使用了孟德尔随机化基因多效性残差和离群值（MR－PRESSO）方法，因其能够检测和调整由于其他方法未能考虑的基因多效性效应而可能影响结果的离群值。最后，进行了 Cochran Q 分析，以评估每个 SNP 估算的个体因果效应之间的异质性。在该分析中，$P$ 值 > 0.05 表明异质性在统计上不显著，支持不同遗传变异之间结果的一致性[32]。所有统计分析均使用 R 版本 4.2.2（R 统计计算基金会，奥地利维也纳）进行。MR 分析使用 TwosampleMR（版本 0.5.7）、MR－PRESSO（版本 1.0）和 MVMR（版本 0.4）R 软件包进行。

## 2 结果

2.1 暴露的遗传工具 作为工具变量的 SNPs 数量在不同数据集中有所不同。对于 91 种血浆代谢物，SNPs 的数量范围为 5～21 个（中位数为 13）。在 2 型糖尿病对高脂血症的反向 MR 分析中，2 型糖尿病的 SNPs 数量范围为 1～8 个（中位数为 8）。通常，$F$ 统计量大于 10 对 MR 分析有信息价值，所有 IV 的 $F$ 统计量均大于 10，表明不存在由弱 IV 引起的偏倚。这些结果确认了 IV 的鲁棒性，使得这些数据适用于 MR 研究。

2.2 高脂血症与 2 型糖尿病的关联 在对与 2 型糖尿病相关的具体分类单元的遗传分析中，找到了 6 个 SNP 与高脂血症强相关。其中具体结果为（$OR$：1.748，95% $CI$ = 1.013－3.015，$P$ = 0.044）。通过结果与散点图可知高脂血症与 2 型糖尿病呈现正相关，代表高脂血症是 2 型糖尿病的危险因素（插页ⅩⅩⅩⅨ图 2）。

针对高脂血症和 2 型糖尿病的异质性检验显示，所有 $P$ 值均大于 0.05，且使用 MR－Egger 方法未发现水平基因多效性证据。同时 Leave－one－out 图也可知道所有的 SNPs 均在数据线同一侧，也能证明此次 MR 结果不受其他混杂因素的影响（插页ⅩⅩⅩⅨ图 2）。MR－PRESSO 分析确认没有离群值，进一步增强了 IVW 分析结果的可靠性，详细结果可见表 2、表 3。

2.3 高脂血症、炎症因子与 2 型糖尿病的中介分析 在中介 MR 分析中，有 7 种炎症因子与 2 型糖尿病有阳性结果（插页ⅩⅩⅩⅨ图 3）。IVW 分析显示，*Fibroblast growth factor* 21 *levels*（$OR$：1.595，95% $CI$ = 1.120－2.271，$P$ = 0.009）与 *Fibroblast growth factor* 19 *levels*（$OR$：0.807，95% $CI$ = 0.702－0.928，$P$ = 0.001）是与这表型最相关的炎症因子，其中 *Fibroblast growth factor* 19 *levels* 与 2 型糖尿病呈现负相关，也是保护因素。而 *Fibroblast growth factor* 21 *levels* 则是正相关，提示与 2 型糖尿病的风险增加相关。类似地，以上分析均未发现异质性或水平基因多效性的证据，且 MR－PRESSO 分析未识别出离群值。

最后，在高脂血症与上述炎症因子中进一步进行了 MR 分析，以找到最相关的中介炎症因子。通过两步法 MR 显示，共计 2 种炎症因子与 2 型糖尿病存在因果关系，其中包括 *Interleukin－4 levels*（$OR$：1.089，95% $CI$ = 1.018－1.165，$P$ = 0.012）和 *Fibroblast growth factor* 19 *levels*（$OR$：0.863，95% $CI$ = 0.748－0.995，$P$ = 0.043）。以上 2 种炎症因子均可作为中介因素影响高脂血症与 2 型糖尿病的风险，具体结果见插页ⅩⅩⅩⅨ图 3，具体散点图可见插页ⅩⅬ图 4。类似地，未发现异质性或水平基因多效性的证据，Leave－one－out 图较为稳健（插页ⅩⅬ图 5）。且 MR－PRESSO 分析未识别出离群值，详细结果可见表 2、表 3。

## 3 讨论

3.1 结果分析 本研究通过 MR 方法，系统探究了高脂血症与 T2DM 的遗传因果关联，并明确了特定炎症因子的中介作用。结果显示，高脂血症是 T2DM 的显著危险因素，这一发现与多项基于欧洲人群的队列研究结论一致，如 PENG 等（2021）通过分析证实血脂异常与 T2DM 风险升高存在因果关联，且排除了饮食、运动等混杂因素的干扰[33]。国内的研究同样支持这一观点，《糖尿病患者血脂管理中国专家共识（2024 版）》指出，在糖尿病患者尤其 T2DM 患者中，血脂异常的患病率明显高于非糖尿病人群，血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病发生、发展和恶化的首要危险因素，而 T2DM 患者又常伴有血脂异常，如空腹和餐后高甘油三酯血症、高密度脂蛋白胆固醇水平降低等[34]。

本研究的炎症因子中介效应中发现，FGF21 被识别为 T2DM 的风险因素。这与其他人的研究结果吻合，其通过代谢组学分析发现，FGF21 在肥胖人群中表达上调，且通过抑制胰岛素信号通路加重胰岛素抵抗[35]。而 FGF19 作为保护因素，其机制可能与调节胆汁酸代谢相关：SONG 等（2025）发现 FGF19 可激活肝脏法尼醇 X 受体，减少糖异生并改善 β 细胞功能，从而降低 T2DM 风险[36]。

在进一步的分析结果表明，白细胞介素－4 和 FGF19 是高脂血症影响 T2DM 的关键中介因子。其中 IL－4 的作用机制可能与免疫调节相关，JI 等（2012）指出，高脂饮食可诱导脂肪组织 IL－4 分泌增加，促进 M2 型巨噬细胞极化失衡，进而加剧脂肪炎症和胰岛素抵抗[37]。而 FGF19 的中介作用提示，高脂血症可能通过抑制 FGF19 表达削弱其保护效应，这与 HUANG 等（2025）的发现一致，即血脂异常人群血清 FGF19 水平显著降低，且与糖化血红蛋白呈负相关[38]。一项纳入 232 例 T2DM 患者的国内研究指出，T2DM 患者血糖水平越高越易发生血脂异常，如甘油三酯、LDL 水平升高，HDL 水平降低，且甘油三酯、LDL、HDL 是糖尿病视网膜病变发生的独立危险因素，侧面反映了糖脂代谢异常在 T2DM 发病机制中的紧密联系[39]。

3.2 中医药对以炎症因子为中介的两疾病作用 在中医学上，高脂血症根据临床表现，普遍将其归属于“膏”“脂”等范畴。《说文·肉部》言“膏”为“肥也”，《广苍》言“脂”为“肪也”，后世常以“膏脂”并称，即表示脂肪[40]。2 型糖尿病被称

表2 主要结果的多效性和异质性检验结果

| 暴露 | 结局 | 水平多效性检验 | | | 异质性检验 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MR－Egger | | | MR－Egger | | IVW | |
| | | Intercept | SE | *P* 值 | Q | Q_pval | Q | Q_pval |
| 高脂血症 | 2型糖尿病 | －0.013 | 0.026 | 0.621 | 2.059 | 0.724 | 2.344 | 0.799 |
| 高脂血症 | *Interleukin*－4 *levels* | 0.005 | 0.013 | 0.676 | 9.319 | 0.592 | 9.502 | 0.659 |
| 高脂血症 | Fibroblast growth factor 19 levels | －0.009 | 0.012 | 0.439 | 13.757 | 0.616 | 14.384 | 0.639 |

表3 敏感性分析 MR－PRESSO 结果

| 暴露 | 结局 | MR－PRESSO 结果 Pvalue |
|---|---|---|
| 高脂血症 | 2型糖尿病 | 0.751 |
| 高脂血症 | *Interleukin*－4 *levels* | 0.636 |
| 高脂血症 | Fibroblast growth factor 19 levels | 0.653 |

为“消渴”，饮食失节是其重要病因之一。《素问·奇病论篇》曰：“此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。”长期过食肥甘，致脾胃运化失职，阴虚燥热，发为消渴。炎症在中医上多被称为“热毒”“火热”“湿热”，而引起炎症的炎症因子则是所谓的“热毒之邪”“湿热之邪”，膏脂以津液为体、以气为用，向痰、湿、热、瘀、毒等病邪转变提供了基础。消渴病机以阴虚为本，燥热为标。膏脂的病理变化过程与其消渴的发生、发展、转归极为相似[41]。因此，在一定程度上，高脂血症与2型糖尿病互为因果。

2型糖尿病患者合并高脂血症的占比高达40%～50%，两种疾病同属于内分泌疾病，同时以胰岛素抵抗为病理基础。其中医证型多属本虚标实，本虚以气阴两虚为主，标实以湿热、血瘀、痰湿多见。研究发现，葛根芩连汤通过调控TNF－α、核因子κB等炎症因子表达，减轻全身慢性炎症反应，改善胰岛素抵抗、降低血糖以改善糖脂代谢[42]。丹参酮类复方通过抑制核因子κB、核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3炎性小体，从而抑制炎症反应，调节血糖、血脂[43－44]。芩连红曲汤通过激活FXR/ FGF19通路，有效改善高脂血症等糖脂代谢病[45]。

中医药在干预“炎症因子”以调控高脂血症、2型糖尿病以及糖脂共病起到重要作用。以活血化瘀、清热化湿治其标，益气养阴治其本，所用方剂主要以补虚药、活血化瘀药、清热药、利水渗湿药为主[46－47]。

综上，本研究为“高脂血症→炎症因子→T2DM”的因果链提供了遗传学证据。临床转化方面，中医药在治疗高脂血症以及T2DM中发挥重要作用，可靶向FGF19开发激动剂，或通过调节IL－4水平改善脂肪炎症，调节血糖。

**参考文献**

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [R]. Brussels: International Diabetes Federation, 2025.
[2] 马尧，姜维娜，江红. 2型糖尿病伴高脂血症患者氧化应激反应与血脂代谢紊乱的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志，2017，16(11)：1102－1104.
[3] GUPTA R, MISRA A. Hyperlipidemia management in diabetes: First line or supportive therapy? [J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(4): 102470.
[4] ROBINSON K A, AKBAR N, BAIDŽAJEVAS K, et al. Trained immunity in diabetes and hyperlipidemia: Emerging opportunities to target cardiovascular complications and design new therapies [J]. FASEB J, 2023, 37(11): e23231.
[5] HAZRA S, CHAKRABORTHY G. Effects of diabetes and hyperlipidemia in physiological conditions － a review [J]. Curr Diabetes Rev, 2025, 21(3): 24－34.
[6] PATEL S, YAN Z, REMEDI M S. Intermittent fasting protects β－cell identity and function in a type－2 diabetes model [J]. Metabolism, 2024, 153: 155813.
[7] ZHANG H, WANG L J, ZHANG Q Y, et al. Non－linear association of triglyceride－glucose index with cardiovascular and all－cause mortality in T2DM patients with diabetic kidney disease: NHANES 2001－2018 retrospective cohort study [J]. Lipids in health and disease, 2024, 23(1): 253.
[8] PAN Y, ZHAO M, SONG T, et al. Role of triglyceride－glucose index in type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 3325－3333.
[9] SANGUINETTI S M, BRITES F D, FASULO V, et al. HDL oxidability and its protective effect against LDL oxidation in Type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Nutr Metab, 2001, 14(1): 27－36.
[10] PLÖTZ T, LENZEN S. Mechanisms of lipotoxicity－induced dysfunction and death of human pancreatic beta cells under obesity and type 2 diabetes conditions [J]. Obes Rev, 2024, 25(5): e13703.
[11] YAZICI D, DEMIR S Ç, SEZER H. Insulin resistance, obesity, and lipotoxicity [J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1460: 391－430.
[12] JABŮREK M, KLÖPPEL E, PRŮCHOVÁ P, et al. Mitochondria to plasma membrane redox signaling is essential for fatty acid β－oxidation－driven insulin secretion [J]. Redox Biol, 2024, 75: 103283.
[13] JEŽEK P. Physiological fatty acid－stimulated insulin secretion and redox signaling versus lipotoxicity [J]. Antioxid Redox Signal, 2025, 42(10－12): 566－622.
[14] CHAO H W, CHAO S W, LIN H, et al. Homeostasis of glucose and lipid in non－alcoholic fatty liver disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(2): 298.
[15] TILG H, ADOLPH T E, DUDEK M, et al. Non－alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity [J]. Nat Metab, 2021, 3(12): 1596－1607.
[16] 曾佳玲，蒙艳，邓婷婷，等. 2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝与内脏脂肪面积及甲状腺结节的相关性研究[J]. 中国全科医学，2025，28(9)：1072－1083.

[17] RADER D J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra – abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus[J]. Am J Med, 2007, 120(3 Suppl 1): S12 – 18.

[18] TARABEIH N, KALINKOVICH A, ASHKENAZI S, et al. Analysis of the associations of measurements of body composition and inflammatory factors with cardiovascular disease and its comorbidities in a community – based study[J]. Biomedicines, 2024, 12(5): 1066.

[19] WANG J F, FENG Y T, ZHANG Y, et al. TNF – α and IL – 1β promote renal podocyte injury in T2DM rats by decreasing glomerular VEGF/eNOS expression levels and altering hemodynamic parameters. [J]. Journal of Inflammation Research, 2022, 15: 6657 – 6673.

[20] SATHEESAN A, KUMAR J, LEELA K V, et al. Review on the role of nucleotide – binding oligomerization domain – like receptor protein 3(NLRP3) inflammasome pathway in diabetes: mechanistic insights and therapeutic implications [J]. Inflammopharmacology, 2024 32(5): 2753 – 2779.

[21] LI Y R, CHEN X Q, CHEN Y L, et al. Berberine improves TNF – α – induced hepatic insulin resistance by targeting MEKK1/MEK pathway. [J]. Inflammation, 2022, 45(5): 2016 – 2026.

[22] QIAO Y C, SHEN J, HE L, et al. Changes of regulatory t cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta – analysis. [J]. Journal of Diabetes Research, 2016, 2016: 3694957.

[23] ZEITOUN T, EL – SOHEMY A. Using mendelian randomization to study the role of iron in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13458.

[24] TAVORI H, GIUNZIONI I, PREDAZZI I M, et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE – and LDLR – mediated mechanisms[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(2): 268 – 278.

[25] SMITH G D, DAVIES N M, DIMOU N, et al. STROBE – MR: guidelines for strengthening the reporting of Mendelian randomization studies [R]. Peer J Preprints, 2019.

[26] VERMA A, HUFFMAN J E, RODRIGUEZ A, et al. Diversity and scale: Genetic architecture of 2068 traits in the VA Million Veteran Program[J]. Science, 2024, 385(6706): eadj1182.

[27] LOH P R, KICHAEV G, GAZAL S, et al. Mixed – model association for biobank – scale datasets[J]. Nature genetics, 2018, 50(7): 906 – 908.

[28] SUN B B, MARANVILLE J C, PETERS J E, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome [J]. Nature, 2018, 558(7708): 73 – 79.

[29] BURGESS S, THOMPSON S G, COLLABORATION C C G. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(3): 755 – 764.

[30] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two – sample summary data Mendelian randomization [J]. Statistics in Medicine, 2017, 36(11): 1783 – 1802.

[31] SLOB E A W, BURGESS S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data [J]. Genet Epidemiol, 2020, 44(4): 313 – 329.

[32] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304 – 314.

[33] PENG J, ZHAO F, YANG X, et al. Association between dyslipidemia and risk of type 2 diabetes mellitus in middle – aged and older Chinese adults: a secondary analysis of a nationwide cohort[J]. BMJ open, 2021, 11(5): e042821.

[34] 肖扬,于碧莲. 糖尿病患者血脂管理中国专家共识(2024版)[J]. 中国循环杂志,2024,39(4): 322 – 341.

[35] ZHANG X M, YEUNG C Y D, KARPISEK M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. Diabetes, 2008, 57(5): 1246 – 1253.

[36] SONG L T, HOU Y S, XU D, et al. Hepatic FXR – FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4 – LRH – 1 signal node under cholestatic stress [J]. Cell metabolism, 2024, 37(1): 104 – 120.

[37] JI Y W, SUN S Y, XIA S, et al. Short term high fat diet challenge promotes alternative macrophage polarization in adipose tissue via natural killer T cells and interleukin – 4[J]. The Journal of biological chemistry, 2012, 287(29): 24378 – 23486.

[38] 肖艳新,赵新翠,边志颖,等. 代谢综合征患者血清FGF19水平变化及相关影响因素分析[J]. 中国医师杂志,2020,22(8): 1208 – 1211.

[39] 孙佩翠,李强. 血脂与糖尿病视网膜病变的关系研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(6): 569 – 572.

[40] 周琴宜,陶志娟,程绍民,等. 中医药治疗高脂血症的临床研究进展[J]. 内蒙古中医药,2025,44(6): 161 – 163.

[41] 李明珠,陈谦峰,陶文娟,等. 基于"膏脂"生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治[J]. 中医杂志,2022,63(4): 307 – 311.

[42] 朱旭,王新蕊,文毅,等. 黄芪葛根汤治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中草药,2025,56(15): 5699 – 5708.

[43] 李新星. 丹参酮类成分抗炎作用及机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2021.

[44] 赵仲秋,张诏. 丹参及其有效成分治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 环球中医药,2024,17(11): 2368 – 2374.

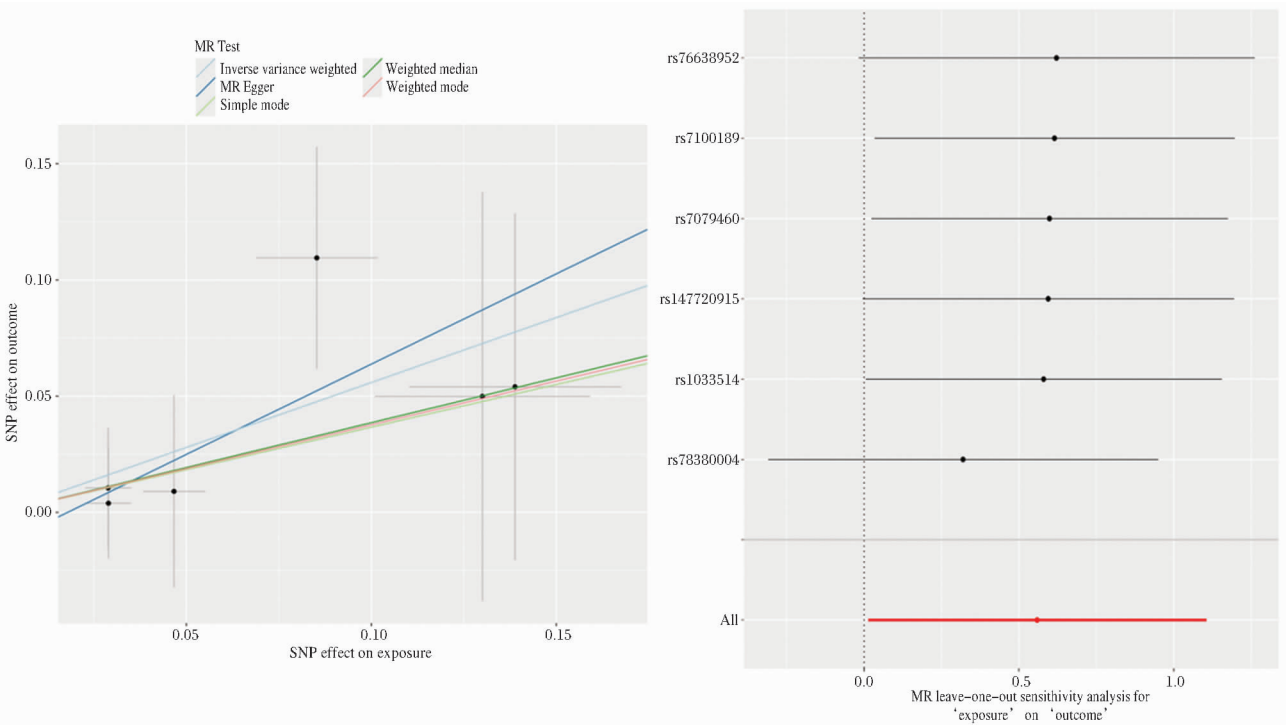
[45] 郭志清,张小波,罗雅琪,等. 芩连红曲汤对高脂血症大鼠氧化应激和肠道FXR/ FGF19信号通路的影响[J]. 中药药理与临床,2022,38(6): 20 – 24.

[46] 何淑妍,阮广新. 中医药治疗2型糖尿病合并高脂血症用药规律分析[J]. 中国民族民间医药,2018,27(12): 8 – 10.

[47] 黄寅莹. 2型糖尿病并脂代谢紊乱的中医证候及相关因素的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.

# 炎症因子指标介导高脂血症与 2 型糖尿病因果关系的两样本双向孟德尔随机化研究

（正文见 114－119 页）




注：左为散点图，右为 LOO 图。

图 2　高脂血症与 2 型糖尿病 MR 结果

| exposure | outcome | pval | method | nsnp | BETA | SE | or（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hyperlipidemia | Type 2 diabetes | 0.044 | Inverse variance weighted | 6 | 0.559 | 0.278 | 1.749（1.014-3.016） |
| Fibroblast growth factor 19 levels | Type 2 diabetes | 0.001 | Inverse variance weighted | 35 | -0.288 | 0.090 | 0.749（0.628-0.894） |
| Fibroblast growth factor 21 levels | Type 2 diabetes | 0.010 | Inverse variance weighted | 27 | 0.467 | 0.180 | 1.595（1.12-2.271） |
| Interleukin-4 levels | Type 2 diabetes | 0.026 | Inverse variance weighted | 26 | -0.170 | 0.076 | 0.844（0.726-0.98） |
| Monocyte chemoattractant protein-3 levels | Type 2 diabetes | 0.020 | Inverse variance weighted | 31 | -0.137 | 0.059 | 0.872（0.777-0.979） |
| TNF-beta levels | Type 2 diabetes | 0.048 | Inverse variance weighted | 9 | -0.116 | 0.059 | 0.89（0.793-0.999） |
| TNF-related apoptosis-inducing ligand levels | Type 2 diabetes | 0.013 | Inverse variance weighted | 39 | -0.129 | 0.052 | 0.879（0.795-0.973） |
| TNF-related activation-induced cytokine levels | Type 2 diabetes | 0.007 | Inverse variance weighted | 54 | -0.138 | 0.051 | 0.871（0.788-0.963） |
| Hyperlipidemia | Interleukin-4 levels | 0.013 | Inverse variance weighted | 13 | 0.086 | 0.034 | 1.09（1.019-1.166） |
| Hyperlipidemia | Fibroblast growth factor 19 levels | 0.044 | Inverse variance weighted | 18 | -0.147 | 0.073 | 0.863（0.748-0.996） |

P<0.05为差异有统计学意义

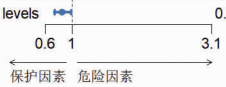
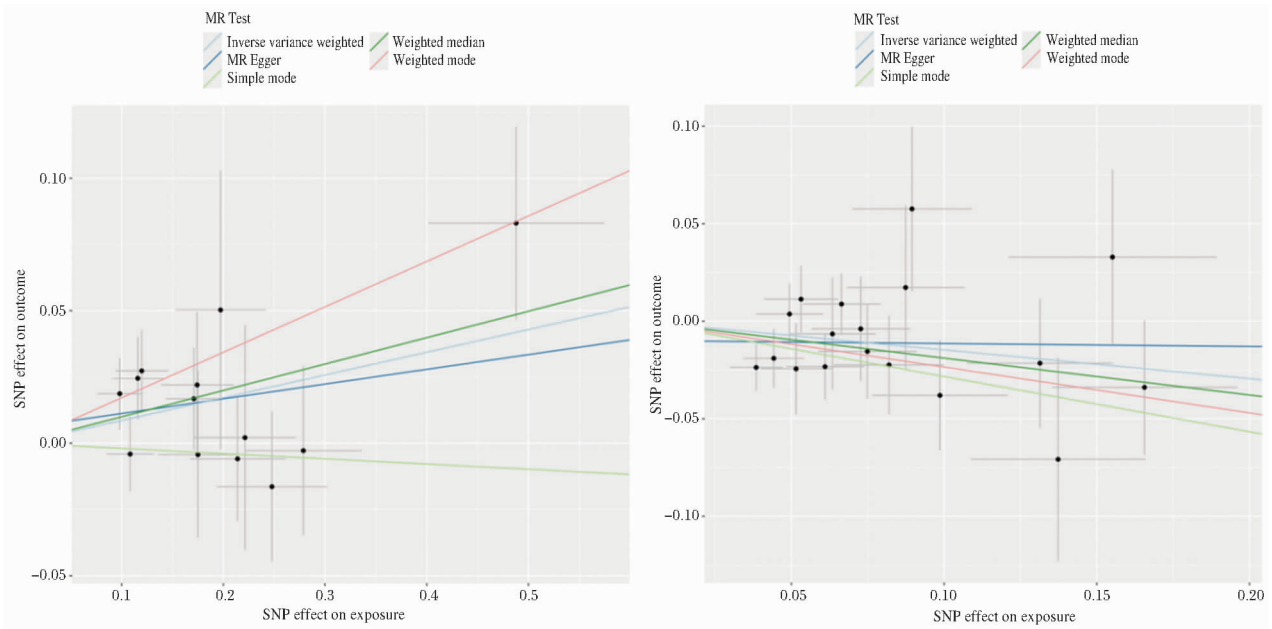
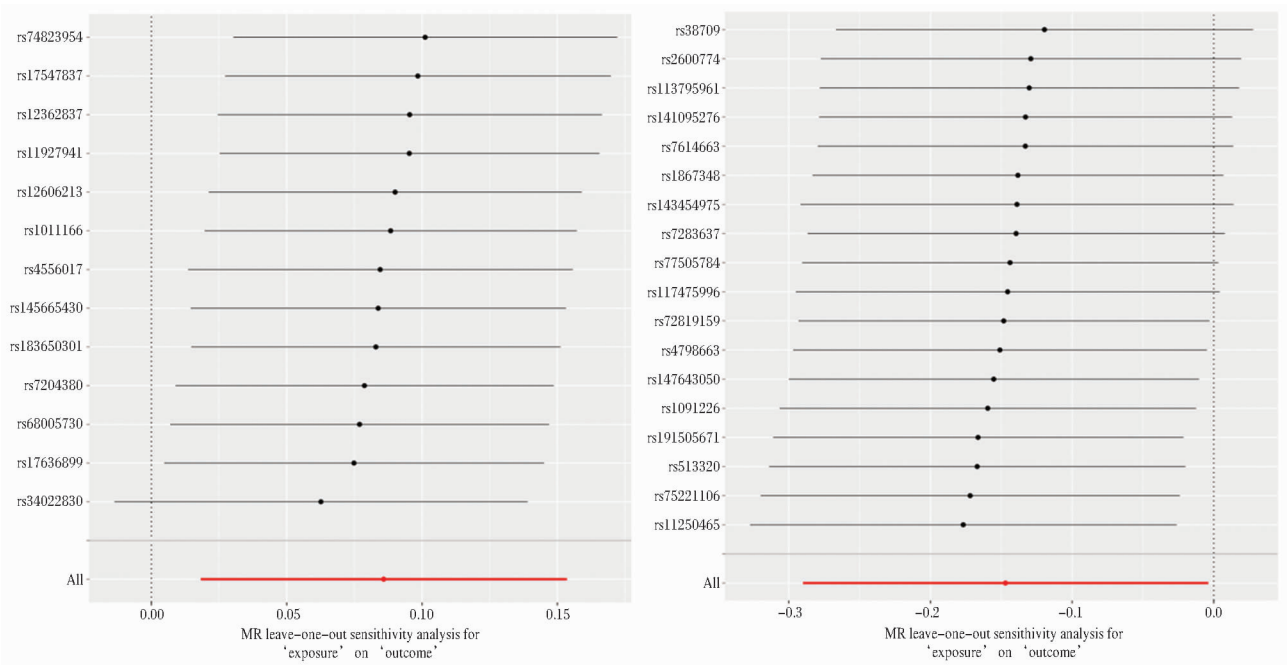



图 3　MR 主要结果散点




注:左为 *Interleukin* −4 *levels*,右为 *Fibroblast growth factor* 19 *levels*。

图 4 MR 中介结果散点




注:左为 *Interleukin* −4 *levels*,右为 *Fibroblast growth factor* 19 *levels*。

图 5 MR 中介结果 LOO