DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0212 文章编号 1671-8852(2025)05-0619-06

基于孟德尔随机化的血浆脂质与结直肠癌因果关系及代谢物中介研究

陈 鑫 王 尤 周福祥
武汉大学中南医院放化疗科/湖北省肿瘤医院临床研究中心 湖北 武汉 430071

摘要 目的：孟德尔随机化探讨血浆脂质与结直肠癌之间的因果关系，并评估血液代谢物在血浆脂质对结直肠癌风险的中介作用。方法：基于全基因组关联分析(GWAS)数据库，对血浆脂质与结直肠癌进行双样本孟德尔随机化分析。设置最显著因素磷脂酰胆碱(20:4_0:0)为结局进行反向孟德尔随机化分析和并估算代谢物中介作用，采用5种孟德尔随机化分析方法(逆方差加权法、MR-Egger回归法、加权中位数法、加权模型法和简单模型法)。结果：33种血浆脂质和结直肠癌具有潜在的因果关系($P<0.05$)，亚油醇乙醇胺、N-乙酰天冬氨酰谷氨酸在磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结直肠癌风险的机制中起到中介作用。结论：33种血浆脂质可能与结直肠癌存在因果关联。

关键词 结直肠癌；血浆脂质；孟德尔随机化分析
中图分类号 R735.3
文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

A Mendelian randomization study on the causal relationship between plasma lipidomes and colorectal cancer, and the mediating effect of metabolites

CHEN Xin, WANG You, ZHOU Fuxiang
Dept. of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University & Hubei Oncology Clinical Research Center, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the causal relationship between plasma lipidomes and colorectal cancer based on the Mendelian randomization method, and to evaluate the mediating role of blood metabolites in the association between plasma lipidomes and colorectal cancer risk. **Methods:** A two-sample Mendelian randomisation analysis of plasma lipids and colorectal cancer was conducted based on genome-wide association analysis (GWAS) database. Inverse variance-weighted method, MR-Egger regression, weighted median, weighted model, and simple model were adopted for Mendelian randomization analysis, with the most significant factor, phosphatidylcholine (20:4_0:0), set as the outcome for reverse Mendelian randomization analysis and estimation of metabolite mediation. **Results:** It was observed that 33 plasma lipids showed potential causal relationships with colorectal cancer ($P<0.05$). Linoleoyl ethanolamide and N-acetyl-aspartyl-glutamate mediated the effect of phosphatidylcholine

课题来源：武汉大学中南医院转化医学与交叉学科研究联合基金资助项目(编号：ZNJC202006)
作者简介：陈鑫，男，1998—，医学硕士生，主要从事消化道肿瘤的研究，E-mail：xin.chen@whu.edu.cn
通信作者：周福祥，男，1968—，医学博士，主任医师，教授，主要从事恶性肿瘤综合治疗、肿瘤生物治疗、放射损伤机制及其防护等相关研究，E-mail：happyzhoufx@sina.com

(20:4_0:0) on colorectal cancer. **Conclusion:** Thirty-three plasma lipids have a potential causal relationship with colorectal cancer.

Key Words Colorectal Cancer; Plasma Lipidomes; Mendelian Randomization Analysis

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是最常见的癌症之一,在癌症相关死亡率中排名第二。全球范围内,2020年估计有90万CRC相关死亡[1]。在中国,结直肠癌的发病率和死亡率也令人担忧。根据2022年的数据,我国新发结直肠癌病例51.71万,死亡病例24万[2],中国防治结直肠癌形势严峻。结直肠癌作为一种与代谢密切相关的疾病,代谢重编程在结直肠癌的发生和发展中起到重要作用,尤其是脂质代谢重编程。

近年来,越来越多的研究关注肿瘤中异常的脂质代谢,癌细胞表现出多种异常特征,包括脂肪酸的从头合成能力增强、清除环境中脂质的能力增加、脂肪酸氧化增强等,以满足其无法控制的细胞增殖、免疫逃避、肿瘤形成、血管生成、转移和侵袭需求[3]。一项结直肠癌脂质组学测序研究[4]发现结直肠癌和正常组织之间的甘油、甘油磷酸和鞘脂存在显著差异。前瞻性研究[5-6]表明,饮食和血液来源的脂肪与结直肠癌存在联系。然而,不同来源的脂肪的测量和评估方法不同,因此所获得数据的准确性各不相同。一项综合性研究[7]回顾了58篇关于血浆脂质与结直肠癌之间关联的文献,结果表明血浆脂质的各种来源与结直肠癌相关,但结论并不一致。因此,有必要深入、全面探讨血浆脂质与结直肠癌之间的关系,从而能更早、更积极地预防结直肠癌的发生发展。

在传统观察性流行病学研究中,暴露和结局的关系受到许多因素影响,例如混杂因素和反向因果关系,这种研究具有耗时、费力、观察周期长等不利因素。孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)是一种新的流行病学方法,可以有效避免混杂因素影响,其核心思想是利用与暴露因素具有较强关系的工具变量(instrumental variables,IVs)来探讨暴露与结局的因果关系[8]。本研究拟通过孟德尔随机化探索血浆脂质与结直肠癌风险之间的因果关系,并进一步考察代谢物是否在这种潜在关系中起到了中介作用。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从芬兰R9数据库(https://www.finngen.fi/en)的汇总数据中获取结直肠癌相关数据,其中包括6 509例结直肠癌患者和287 137例对照。血浆脂质和代谢物的全基因组关联研究(genome-wide association study,GWAS)汇总数据集分别从OTTENSMANN等[9]和CHEN等[10]研究中获取。GWAS汇总统计数据可以从GWAS目录(https://www.ebi.ac.uk/gwas/)中获得。179种血浆脂质的目录号为GCST90277238~GCST90277416,1 400种血液代谢物的目录号为GCST90199621~GCST90201020。考虑到血浆脂质和结局数据之间存在参与者重叠的可能,使用在线网站(https://sb452.shinyapps.io/overlap/)进行了评估,结果显示在样品重叠率为10%时,系统性偏差为0.002,1型错误率为0.05。因此我们认为尽管暴露和结局GWAS数据存在参与者重叠的可能,但结果仍具有可靠性。本研究中使用的汇总数据均来源于公共数据,可免费下载。由于分析是在已发表的研究和公共数据库中进行的,因此不需要伦理批准。

1.2 研究方法 本研究采用两样本孟德尔随机化方法来探究血浆脂质与结直肠癌发病风险的因果关系。首先,主要使用逆方差加权法进行两样本孟德尔随机化分析,以评估血浆脂质与结直肠癌发生之间的因果关系,采用5种孟德尔随机化分析方法(逆方差加权法、MR-Egger回归法、加权中位数法、加权模型法和简单模型法),敏感性分析包括孟德尔随机化多效性残差和离群值检验、MR-Egger检验、Cochran Q检验和逐个剔除检验方法。最后通过两步法分析中介效应。

1.3 工具变量 首先,对筛选出与血浆脂质具有全基因组意义,即$P<5\times10^{-6}$的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)位点进行汇总,作为工具变量,设置连锁不平衡参数(linkage disequilibrium,LD)为"$r^2<0.001$,kb=10 000",从而确保工具变量满足独立性。其次,从两个数据库中提取数据并整理合并,使暴露与结局的效应值对应同一效应等位基因。为了避免微弱的工具变量的偏差,使用F统计量评估工具变量的强度,将$F>10$定义为无弱工具变量偏移[12]。

使用Ensembl[11]数据库(https://asia.ensembl.org/index.html)搜索所有符合条件的SNPs,排除与

结直肠癌相关的混杂因素（年龄、遗传因素、饮食习惯、肠道疾病、肥胖、吸烟、饮酒）和与结直肠癌相关的SNPs。

1.4　统计学分析　本研究主要采用逆方差加权法分析血浆脂质与结直肠癌的关系。此外，本研究还使用贝叶斯加权法、MR-Egger回归法、加权中位数法、加权模型法和简单模型法进行额外分析，以进一步验证逆方差加权法结果的可靠性。统计分析均在TwoSampleMR软件包中进行，检验水准$\alpha=0.05$。敏感性分析包括异质性检验、水平多效性检验和逐个剔除检验。异质性检验主要检测各个工具变量之间的差异，采用Cochran's Q检验方法评估异质性，通过MR-Egger回归进行水平多效性检验。使用MR-PRESSO检测了异常值，并将异常值移除后对剩余的IVs进行重新分析。血浆脂质与结直肠癌的风险关系以*OR*值以及95%置信区间（*CI*）表示，以$P<0.05$为差异有统计学意义。最后，本研究通过两步法中介分析来验证排他性假设，若满足以下条件，认为存在中介：①暴露因素与结局相关（β_0）；②暴露因素与中介相关性设为β_1；③中介与结局相关性为β_2。中介比计算为（$\beta_1\times\beta_2/\beta_0$）。

2　结果

2.1　血浆脂质与结直肠癌的因果关系　采用逆方差加权法（Inverse Variance Weighted Method，IVW）首先评估179种血浆脂质与结直肠癌的因果关系，以$P<0.05$为差异有统计学意义。MR分析显示33种血浆脂质与结直肠癌存在潜在的因果关系，其中包括23种磷脂酰胆碱、4种磷脂酰乙醇胺、1种磷脂酰肌醇、3种鞘磷脂、2种胆固醇酯。通过Ensembl网站查询与这些血浆脂质相关的SNPs，发现1个SNP跟混杂因素相关，rs11591147，其多效性特征为高乙醇量摄入，排除后重新运用MR分析方法计算，结果见表1。磷脂酰胆碱（20:4_0:0）与结直肠癌潜在因果关系最为显著（$OR=1.12$，95%*CI*：1.07～1.18），呈正相关。留一法结果表明未见明显离群值。MR-Egger回归法、加权中位数法、加权模型法和简单模型法显示因果关系方向一致。

2.2　反向MR结果　通过设置结直肠癌为暴露因素，磷脂酰胆碱（20:4_0:0）为结果进行反向MR分析。结果显示磷脂酰胆碱（20:4_0:0）与结直肠癌发生不存在反向因果关系（$P=0.304$）。反向MR结果敏感性分析结果显示，均未发现存在异质性或水平多效性。多种方法显示结果一致，具体结果见图1。

2.3　代谢物中介分析　我们评估了血液代谢物是否作为中介影响两者之间的发生风险，首先评估了脂质体与代谢物的潜在联系并进行了筛选（$P<0.05$），结果显示磷脂酰胆碱（20:4_0:0）与25种代谢物存在潜在联系。我们随后评估了25种代谢物与结直肠癌之间的潜在联系，通过敏感性分析，留一法检验以及MR-PRESSO全局检验的分析结果，设置筛选标准为逆方差分析法$P<0.05$，MR-Egger的$P>0.05$，MR-PRESSO检验$P>0.05$，我们最终筛选到亚油酰乙醇胺（linoleoyl ethanolamide，LEA）、N-乙酰天冬氨酰谷氨酸（N-acetyl aspartyl glutamate，NAAG）可能作为中介因素影响了磷脂酰胆碱（20:4_0:0）与结直肠癌的风险，具体结果见表2。

2.4　中介效应分析　磷脂酰胆碱（20:4_0:0）在LEA发生的效应值（β_1）为－0.087，LEA在结直肠癌发生的效应值（β_2）为－0.096，中介效应比为（$\beta_1\times\beta_2$）/β_0=7.2%。磷脂酰胆碱（20:4_0:0）在NAAG发生的效应值（β_1）为0.049，NAAG在结直肠癌发生的效应值（β_2）为－0.090，与β_0方向不一致，因此未计算中介效应比。

3　讨论

结直肠癌长期被视为一种与代谢紧密相关疾的病，其特征之一是代谢重编程。这种看法不仅基于发现的多种代谢紊乱，而且还因为近年来不断有新的相关代谢物和代谢途径被识别[13]。本研究发现，33种血浆脂质与结直肠癌存在潜在因果联系，其中涉及了5种血浆脂质类别：磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、鞘磷脂以及胆固醇酯。进一步的中介分析揭示了LEA、NAAG在最为显著的血浆脂质——磷脂酰胆碱（20:4_0:0）对结直肠癌风险中的作用，“20:4”表示该分子含有一个长链脂肪酸，该脂肪酸链长为20个碳原子，其中含有4个双键；“0:0”表示在相对位置的另一条脂肪酸链上没有脂肪酸。中介分析结果表明LEA中介效应仅为7.2%，而NAAG β值方向不一致，这可能是因为磷脂酰胆碱（20:4_0:0）对NAAG起正调节，而NAAG对结直肠癌风险起负调控的原因。总之，推测磷脂酰胆碱（20:4_0:0）可能还存在和其他因素相关的调控作用。本文提供了关于结直肠癌发病

表1 基于逆方差加权法分析血浆脂质与结肠癌的因果关系

暴露因素	SNP位点数量	β	标准误	OR(95%CI)	P	贝叶斯加权P值
磷脂酰胆碱(20:4_0:0)	27	0.12	0.03	1.12(1.07～1.18)	<0.001	<0.001
磷脂酰胆碱(16:0_20:2)	27	−0.13	0.04	0.88(0.82～0.94)	<0.001	<0.01
固醇酯(27:1/20:4)	31	0.08	0.02	1.08(1.04～1.13)	<0.001	<0.01
磷脂酰胆碱(18:1_18:2)	22	−0.12	0.04	0.89(0.83～0.95)	<0.001	<0.01
鞘磷脂(d38:1)	38	0.11	0.03	1.11(1.04～1.19)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(18:1_20:2)	23	−0.10	0.03	0.90(0.84～0.96)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(18:0_22:5)	28	0.11	0.04	1.12(1.04～1.20)	<0.01	<0.001
磷脂酰乙醇胺(O-18:1_20:4)	28	0.11	0.04	1.12(1.04～1.21)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(O-16:1_20:4)	23	0.09	0.03	1.09(1.03～1.16)	<0.01	<0.05
磷脂酰胆碱(16:0_20:4)	24	0.07	0.03	1.12(1.04～1.20)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(18:0_20:4)	27	0.08	0.03	1.08(1.02～1.14)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(18:1_20:4)	28	0.08	0.03	1.09(1.02～1.15)	<0.01	<0.01
磷脂酰乙醇胺(O-18:2_20:4)	26	0.13	0.05	1.14(1.04～1.25)	<0.01	<0.05
磷脂酰胆碱(17:0_20:4)	30	0.08	0.03	1.09(1.02～1.16)	<0.01	<0.01
磷脂酰胆碱(16:1_20:4)	21	0.10	0.04	1.11(1.03～1.20)	<0.01	<0.05
磷脂酰胆碱(O-16:0_20:4)	29	0.08	0.03	1.09(1.02～1.16)	<0.01	<0.05
磷脂酰胆碱(16:1_18:2)	25	−0.08	0.03	0.92(0.86～0.98)	<0.05	<0.01
磷脂酰胆碱(O-16:0_18:2)	20	−0.14	0.06	0.87(0.78～0.97)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(16:0_18:2)	36	−0.07	0.03	0.93(0.88～0.98)	<0.05	<0.05
鞘磷脂(d40:2)	36	0.09	0.04	1.10(1.02～1.19)	<0.05	<0.05
磷脂酰乙醇胺(18:2_0:0)	27	−0.08	0.03	0.92(0.86～0.98)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(O-18:2_18:1)	17	−0.13	0.05	0.88(0.79～0.98)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(15:0_18:2)	39	−0.07	0.03	0.93(0.88～0.99)	<0.05	<0.05
磷脂酰乙醇胺(16:0_18:2)	21	−0.08	0.03	0.92(0.86～0.99)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(18:0_20:5)	25	0.10	0.04	1.10(1.02～1.20)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(16:0_22:4)	27	0.11	0.05	1.12(1.02～1.23)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(18:0_20:2)	17	−0.12	0.05	0.89(0.80～0.98)	<0.05	<0.01
磷脂酰胆碱(O-18:1_20:4)	21	0.11	0.05	1.11(1.01～1.22)	<0.05	<0.01
磷脂酰肌醇(18:0_20:3)	32	−0.08	0.03	0.92(0.86～0.99)	<0.05	0.07
鞘磷脂(d36:1)	35	0.09	0.04	1.09(1.01～1.18)	<0.05	<0.05
磷脂酰胆碱(16:1_18:1)	28	−0.09	0.04	0.91(0.84～0.99)	<0.05	0.07
固醇酯(27:1/20:5)	26	0.08	0.04	1.09(1.00～1.18)	<0.05	0.06
磷脂酰胆碱(16:0_18:0)	38	−0.08	0.04	0.92(0.85～1.00)	<0.05	<0.05

机制中基因遗传作用的新见解,并为未来的精准治疗方向提供了依据。

具体而言,磷脂酰胆碱不仅是细胞膜双层结构的重要构件,参与细胞膜的构建和功能性角色,而且还涉及胆碱的合成和代谢,对神经递质的传递和脂质代谢具有显著影响。磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和鞘磷脂同样作为细胞膜的关键成分,对其形成和稳定至关重要[14]。胆固醇酯是胆固醇与脂肪酸形成的酯化合物。胆固醇酯在脂质代谢中发挥重要作用,不仅是脂质颗粒、细胞膜、脂质滴的组成部分,还在维持细胞膜的稳定性、调节胆固醇代谢以及能量存储等方面发挥重要作用[15]。这些发现不仅深化了我们对结直肠癌代谢特征的理解,而且指向了新的研究方向和治疗可能性。

先前的研究已经揭示了这些代谢物与肿瘤发生之间的关联。例如,在一项针对肺癌的研究中,通过单细胞RNA测序和脂质组学方法识别出9种脂质,包括5种磷脂酰胆碱,它们被认为可以用于早期癌症的检测。这一发现在一项包含1 036名肺癌筛查队列的患者和109名前瞻性临床队列的参与者中得到了验证,检测的灵敏度超过了90%,特异性超过了92%[16]。同样,在结直肠癌领域的一项多模态代谢组学研究[17]中,磷脂酰胆碱和鞘磷脂的水平在肿瘤组织及其匹配的健康对照组织中显示出显

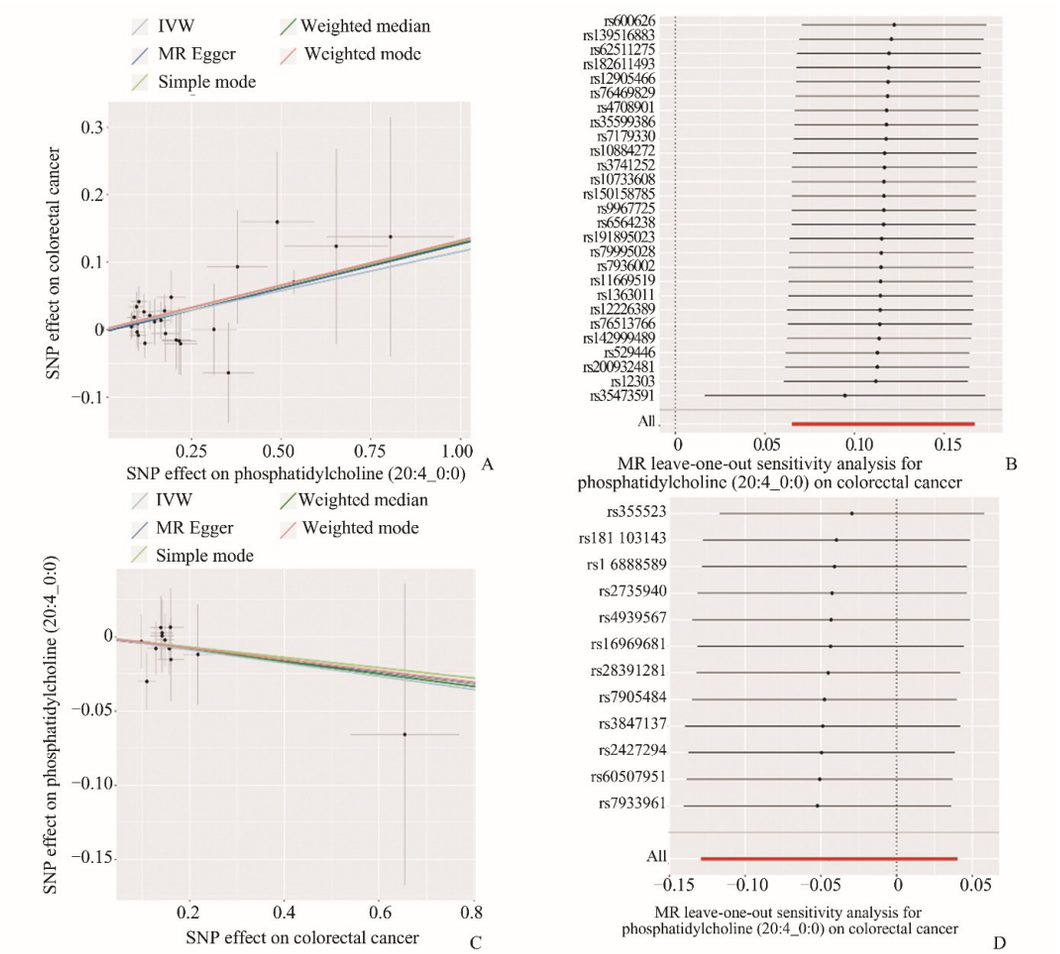


图 1　探究磷脂酰胆碱(20:4_0:0)对结直肠癌的因果关系以及逆向效应

A. 磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结肠癌因果关系的正向MR分析散点图；B. 磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结肠癌因果关系的正向MR分析森林图；C. 磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结肠癌因果关系的反向MR散点图；D. 磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结肠癌因果关系的反向MR分析森林图

著差异。此外，一项长达23年的关于卵巢癌的前瞻性研究[18]发现，诊断前循环鞘磷脂水平的升高与卵巢癌风险增加有关。在胰腺导管癌的研究[19]中，包括磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、胆固醇酯和鞘磷脂在内的8个脂质类别与该疾病的发生显著相关。这表明，我们的研究结果与先前的发现大体一致，进一步强调了深入探索的必要性。

本研究揭示了LEA和NAAG在磷脂酰胆碱(20:4_0:0)对结直肠癌风险中的起到了中介作用。LEA作为一种具有生物活性的脂肪酸西酰胺，已在若干研究中展示其对食欲的抑制作用，主要是通过调节脂肪摄入的信号途径实现的[20]。尽管对LEA的研究相对有限，但其在结直肠癌中可能的作用仍然值得深入探究。与此同时，NAAG作为以肽为基础的神经递质，在中枢神经系统中的广泛分布使其在癌症研究中引起了新的关注。NAAG主要位于突触前神经元的胶质囊泡中，其释放和再摄取受到胶质转运体的调控。近期研究发现，NAAG在肿瘤中作为谷氨酸的一个重要储存库，其在癌症细胞中的产生与肿瘤的恶性程度呈正相关。通过谷氨酰胺肽酶Ⅱ(GCPⅡ)的作用，NAAG可以分解为谷氨酸，为肿瘤细胞的生长提供所需的碳和氮源。抑制GCPⅡ的活性能够减少谷氨酸的浓度，从而抑制肿瘤生长，且与其他抑制剂联用时效果更加显著。此外，NAAG的产生还与葡萄糖代谢相关，提示了一个潜在的葡萄糖-NAAG-谷氨酸代谢循环的存在[21-22]。未来研究应进一步探索这些化合物在癌症发展中的具体角色和机制。

本研究虽然提供了重要的见解，但存在若干不足。首先，所依赖的全基因组关联研究数据主要源自欧洲人群，这可能限制了我们发现的遗传变异对其他种族群体的适用性。因此，未来研究应当在不同种族间进行，以探讨是否存在相似的遗传变异及其对结直肠癌风险的影响。其次，尽管识别了与结

表2 MR中介筛选结果

暴露因素	结局因素	方法	*n*(SNP)	*P*	*OR*(95%*CI*)	*Q*	Egger-intercept	Intercept(se)	MR-Egger *P*	MR-PRESSO *P*
磷脂酰胆碱(20:4_0:0)	LEA	IVW	27	<0.001	0.92(0.88~0.96)	0.62				0.43
		MR Egger	27	<0.05	0.91(0.84~0.97)	0.57	0.003	0.007	0.70	
		Simple mode	27	0.92	1.01(0.86~1.18)					
		Weighted median	27	<0.001	0.88(0.83~0.94)					
		Weighted mode	27	<0.001	0.87(0.82~0.93)					
磷脂酰胆碱(20:4_0:0)	NAAG	IVW	27	<0.05	1.05(1.00~1.10)	0.53				0.52
		MR Egger	27	0.20	1.05(0.98~1.12)	0.48	0.001	0.007	0.91	
		Simple mode	27	0.28	1.08(0.94~1.22)					
		Weighted median	27	0.50	1.02(0.96~1.08)					
		Weighted mode	27	0.41	1.02(0.97~1.08)					
结直肠癌	LEA	IVW	23	<0.05	0.91(0.84~0.98)	0.47				0.48
		MR Egger	23	0.59	0.96(0.82~1.12)	0.44	−0.008	0.011	0.45	
		Simple mode	23	0.33	0.91(0.76~1.09)					
		Weighted median	23	0.22	0.93(0.83~1.04)					
		Weighted mode	23	0.31	0.93(0.80~1.07)					
结直肠癌	NAAG	IVW	23	<0.05	0.91(0.85~0.98)	0.35				0.36
		MR Egger	23	<0.05	0.88(0.81~0.97)	0.37	0.015	0.013	0.27	
		Simple mode	23	0.82	0.96(0.72~1.30)					
		Weighted median	23	<0.001	0.89(0.82~0.96)					

直肠癌存在因果联系的多种代谢物,其中一些代谢物的功能和作用机制仍然未知,需要进一步的研究来揭示。最后,孟德尔随机化(MR)分析的有效性在很大程度上依赖于所选工具变量对暴露因素的准确反映。为了提高分析的准确性和可靠性,未来研究中需要扩大样本量。

综上所述,通过两样本孟德尔分析,本研究发现了33种血浆脂质与结直肠癌风险之间的潜在因果关系,特别是磷脂酰胆碱(20:4_0:0)与结直肠癌的显著因果联系,并揭示了LEA和NAAG在其中潜在的中介作用。这些发现强化了将血浆脂质视为结直肠癌发病机制中潜在生物标志物的理论基础,可能为未来开发针对结直肠癌的靶向治疗策略提供了新的方向。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27-47.

[4] ECKER J, BENEDETTI E, KINDT A S D, et al. The colorectal cancer lipidome: Identification of a robust tumor-specific lipid species signature[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3):910-923. e19.

[5] AGLAGO E K, MURPHY N, HUYBRECHTS I, et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort[J]. Int J Cancer, 2021, 149(4): 865-882.

[6] KIM Y, KIM J. Intake or blood levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(2): 288-299.

[7] LU Y, LI D, WANG L, et al. Comprehensive investigation on associations between dietary intake and blood levels of fatty acids and colorectal cancer risk[J]. Nutrients, 2023, 15(3):730.

[8] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.

[9] OTTENSMANN L, TABASSUM R, RUOTSALAINEN S E, et al. Genome-wide association analysis of plasma lipidome identifies 495 genetic associations [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6934.

(下转第629页)