

代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎的因果关系： 基于双向双样本孟德尔随机化分析

赵 瓚^{1,2}, 王春霞^{1,2}, 张彦清^{1,2}, 米莹莹^{1,2}, 郑 亚^{1,2}, 郭庆红^{1,2}

1 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2 兰州大学第一医院 消化科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 采用双向两样本孟德尔随机化(MR)探讨代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎的因果关系。**方法** 基于全基因组关联研究数据库选取代谢紊乱数据集和原发性胆汁性胆管炎数据集。以逆方差加权法(IVW)、MR-Egger回归、简单模式、加权模式、加权中位数法、最大似然比法分析两者之间是否存在因果关联。采用Cochran's Q检验单核苷酸多态性(SNP)的异质性, MR-Egger回归截距分析SNP水平多效性。为确保结果稳健,采用留一法分析敏感性。采用MR-多效性残差和离群值检测(PRESSO)所纳SNP是否有离群值。**结果** 最终纳入8个与代谢紊乱高度相关的SNP, 39个与原发性胆汁性胆管炎紧密关联的SNP。在正向MR分析中,以代谢紊乱作为暴露因素,IVW结果显示,代谢紊乱会增加原发性胆汁性胆管炎的发病风险($OR=1.258$, 95% CI : [1.016, 1.559], $P<0.05$),表明代谢紊乱会增加原发性胆汁性胆管炎的发病风险。而在反向MR分析中,当暴露因素为原发性胆汁性胆管炎时,IVW结果显示,其可增加代谢紊乱的风险($OR=1.022$, 95% CI : [1.003, 1.041], $P<0.05$),说明其可增加代谢紊乱的风险。Cochran's Q检验显示,与代谢紊乱或原发性胆汁性胆管炎相关的SNP,均未发现异质性($P>0.05$)。同时MR-Egger回归的截距项分析表明,这些SNP之间不存在水平多效性($P>0.05$)。留一法通过逐一剔除单个SNP后,MR分析结果均未见明显改变。MR-PRESSO未见离群值。**结论** 代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎发生风险存在双向因果关联,二者互为风险因果。

关键词: 代谢紊乱; 原发性胆汁性胆管炎; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R589.9; R575.7 文献标识码: A DOI: 10.13885/j.issn.2097-681X.M20250133

Causal relationship between metabolic disorder and primary biliary cholangitis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis

ZHAO Zan^{1,2}, WANG Chunxia^{1,2}, ZHANG Yanqing^{1,2}, MI Yingying^{1,2}, ZHENG Ya^{1,2}, GUO Qinghong^{1,2}

1 The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective A two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis method was adopted to explore the causal relationship between metabolic disorder and primary biliary cholangitis. **Methods** Datasets on metabolic disorder and primary biliary cholangitis were sourced from the Genome-Wide Association Study website. The causal association between the two was determined using the analysis results of the inverse variance weighted (IVW) method, MR-Egger regression, simple mode, weighted mode, weighted median, and maximum likelihood ratio methods. Cochran's Q test examined single nucleotide polymorphism (SNP) heterogeneity, while the MR-Egger regression intercept analyzed SNP horizontal pleiotropy. The leave-one-

收稿日期: 2025-02-12 修回日期: 2025-03-06 接受日期: 2025-03-26

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研资助项目(GSWSQN2023-02)

作者简介: 郭庆红,女,主任医师,博士,研究方向为消化道肿瘤, e-mail: guoza@sohu.com, 通信作者

out method was utilized for sensitivity analysis to ensure the result robustness. The Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier test detected outliers among the included SNP. **Results** This study ultimately incorporated 8 SNP strongly associated with metabolic disorders and 39 SNP closely linked to primary biliary cholangitis. In forward MR analysis, with metabolic disorders as the exposure, the IVW results were statistically significant ($OR=1.258$, 95% CI : [1.016, 1.559], $P<0.05$), indicating an increased risk of primary biliary cholangitis due to metabolic disorders. In the reverse MR analysis, when primary biliary cholangitis was the exposure, the IVW results remained significant ($OR=1.022$, 95% CI : [1.003, 1.041], $P<0.05$), suggesting it elevated the risk of metabolic disorders. Cochran's Q test revealed no statistical heterogeneity in SNP related to either condition ($P>0.05$). MR-Egger regression intercept analysis indicated no horizontal pleiotropy among these SNP ($P>0.05$). The leave-one-out method, by removing each SNP individually, showed no significant changes in MR analysis results. Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier detected no outliers. **Conclusion** Metabolic disorders increase the risk of primary biliary cholangitis, and primary biliary cholangitis also raises the risk of metabolic disorders. The two are causally related to each other.

Keywords: metabolic disorder; primary biliary cholangitis; Mendelian randomization; causal relationship

若人体在进行蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质代谢时出现异常,所呈现的病理状态被称作代谢紊乱,其本质是一组复杂的代谢综合征^[1]。原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以血清抗线粒体抗体阳性、碱性磷酸酶升高为特征^[2]、基于免疫反应与胆道途径之间相互作用的一种疾病,其发病机制尚不完全清楚^[3]。研究^[4]表明,PBC患者代谢合并症与更严重的肝病^[5]和更高的肝细胞癌风险^[6]相关。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析,是流行病学的重要方法,核心在于以遗传变异为工具变量,推断暴露因素与结局间的因果关系^[7]。相较于以往的观察性研究以及随机对照试验,该方法既能避免混杂因素的干扰,还可克服研究成本高昂、周期冗长等难题^[8]。本研究采用双向两样本MR分析方法,进一步探究代谢紊乱与PBC之间是否存在因果关系。

1 研究资料及方法

1.1 研究思路

从全基因组关联研究数据库选取代谢紊乱与PBC相关数据集,运用双向两样本MR分析,正

向分析以代谢紊乱为暴露因素,PBC为结局,反向分析则以PBC为暴露因素,代谢紊乱为结局,以探究二者之间的双向因果关系。

1.2 数据来源

在OpenGWAS公开可获取的疾病数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)中获取代谢紊乱数据和PBC数据,具体信息见表1。

1.3 筛选工具变量

作为工具变量,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)需满足以下3大假设。(1)关联性假设:工具变量的SNP与暴露因素强相关,设 $P<5\times 10^{-8}$,进行连锁不平衡分析,设置 r^2 阈值为0.001,遗传距离为10 000 kb。用 F 统计量评估关联强度,若 $F\leq 10$,认为是弱工具变量,可能会使结果有所偏倚,故剔除^[9];当 $F>10$ 时,表明结果不受弱工具变量带来的偏倚^[10]。(2)独立性假设:SNP独立于混杂因素,且不会受到任何与结局存在关联的混杂因素影响。(3)排他性假设:工具变量与结局之间不存在关联,SNP只能通过影响暴露影响结局^[11]。最后,利用MR-多效性残差和离群值检测(pleiotropy residual sum and outlier, PRESSO)检验筛选离群SNP。反向MR研

表1 本研究中全基因组关联研究数据库研究数据简要信息

变量	全基因组关联分析标识	样本量/人	单核苷酸多态性/个	人群	年份
代谢紊乱	finn-b-E4_METABOLIA	218 792	16 380 466	欧洲	2021
原发性胆汁性胆管炎	ebi-a-GCST90061440	24 510	5 004 018	欧洲	2021

究以PBC作为暴露变量,代谢紊乱作为结局变量,但仍遵循以上假设。

1.4 MR分析过程

在R(4.3.3)软件中,使用“TwoSampleMR”包进行MR分析。主要分析方法为逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW),同时辅以其他几种方法,包括MR-Egger回归、简单模式、加权模式、加权中位数法和最大似然比法(maximum likelihood estimation, MLE)。利用Cochran's Q 检验评估SNP间的统计学异质性^[12]; MR-Egger回归的截距项分析SNP间的水平多效性^[13]; 留一法逐一排除SNP,进一步验证结果的稳定性^[14]。通过绘制漏斗图分析MR结果是否受潜在因素的影响^[15]。若IVW结果 $P < 0.05$,且多种方法的因果效应方向同IVW一致时,仍可认为存在因果关联^[16]。

2 结果

2.1 工具变量

共纳入14个与代谢紊乱高度相关的SNP,均 $F > 10$,从结局数据中提取出10个与暴露高度相关的SNP作为工具变量。合并数据集时剔除2个回文SNP(rs115478735、rs964184),MR-PRESSO无离群值,最终共纳入8个与代谢紊乱相关的SNP。

同理从PBC数据中筛选出符合条件的47个与其高度相关的SNP,均 $F > 10$,有1个SNP(rs11390003)未在结局数据集中找到,合并数据集时剔除7个回文SNP(rs10802191、rs11601860、rs12123169、rs12419634、rs2197017、rs3913893、rs945635),MR-PRESSO未见离群值,最终共纳入39个与PBC相关的SNP(表2)。

表2 与原发性胆汁性胆管炎相关的39个单核苷酸多态性

单核苷酸多态性	效应等位基因	非效应等位基因	β 值	β 标准误	P 值	F 值
rs6679356	T	C	0.439 362	0.026 143 4	6.61×10^{-63}	282.436 518 50
rs867436	T	C	0.134 167	0.022 616 0	2.99×10^{-9}	35.193 286 66
rs859767	G	A	0.139 305	0.023 064 6	1.54×10^{-9}	36.478 884 95
rs34655300	T	C	0.136 669	0.022 000 9	5.23×10^{-10}	38.588 610 37
rs3771317	C	T	0.289 503	0.029 771 9	2.40×10^{-22}	94.556 858 24
rs589446	T	G	0.353 093	0.022 439 6	1.96×10^{-55}	247.598 491 00
rs6550965	A	C	0.163 094	0.021 536 5	3.65×10^{-14}	57.348 982 60
rs2293370	A	G	0.299 009	0.028 939 3	5.54×10^{-25}	106.756 045 30
rs7674640	T	C	0.216 421	0.022 089 8	1.56×10^{-22}	95.987 621 70
rs35467801	GT	G	0.223 662	0.025 155 3	6.15×10^{-19}	79.054 283 35
rs2546890	G	A	0.144 233	0.021 614 2	2.50×10^{-11}	44.529 820 25
rs35127065	T	C	0.159 067	0.028 927 5	3.82×10^{-08}	30.236 977 46
rs3131789	G	A	0.180 174	0.021 912 3	2.00×10^{-16}	67.609 591 24
rs7774434	C	T	0.470 454	0.021 655 6	3.68×10^{-104}	471.947 716 30
rs928976	T	C	0.410 549	0.022 469 0	1.50×10^{-74}	333.858 554 60
rs2327832	G	A	0.161 159	0.025 421 6	2.31×10^{-10}	40.188 645 19
rs7805218	A	G	0.128 538	0.023 431 3	4.12×10^{-08}	30.093 334 14
rs12531711	G	A	0.420 200	0.031 345 2	8.57×10^{-41}	179.709 073 70
rs60600003	G	T	0.253 264	0.035 012 0	4.70×10^{-13}	52.325 463 49
rs7097397	A	G	0.143 772	0.022 705 5	2.42×10^{-10}	40.094 655 70
rs4936443	T	C	0.367 095	0.029 743 2	5.39×10^{-35}	152.328 636 80
rs7130339	A	G	0.121 645	0.022 264 2	4.66×10^{-08}	29.852 062 09
rs35350651	AC	A	0.191 253	0.021 480 6	5.50×10^{-19}	79.272 708 42
rs1800693	C	T	0.179 759	0.021 699 0	1.19×10^{-16}	68.628 079 74
rs9533122	G	A	0.155 125	0.021 532 0	5.83×10^{-13}	51.903 285 14
rs9591325	C	T	0.451 884	0.050 169 0	2.14×10^{-19}	81.130 292 14
rs72699866	A	G	0.195 158	0.029 337 8	2.89×10^{-11}	44.250 443 76

续表

单核苷酸多态性	效应等位基因	非效应等位基因	β 值	β 标准误	P 值	F 值
rs3784099	A	G	0.203 016	0.024 369 7	8.31×10^{-17}	69.400 111 40
rs59643720	C	A	0.316 412	0.024 452 4	2.73×10^{-38}	167.441 424 00
rs1119132	G	A	0.202 640	0.032 811 7	6.58×10^{-10}	38.141 071 48
rs9652601	A	G	0.239 954	0.023 791 9	6.69×10^{-24}	101.717 982 20
rs4780355	C	T	0.199 551	0.024 018 6	1.01×10^{-16}	69.025 957 20
rs79577483	G	A	0.211 743	0.031 246 0	1.23×10^{-11}	45.922 895 91
rs11117432	A	G	0.273 228	0.026 862 0	2.82×10^{-24}	103.460 296 00
rs8067378	G	A	0.259 633	0.021 525 8	1.75×10^{-33}	145.479 292 90
rs1808094	C	T	0.127 739	0.021 492 1	2.79×10^{-09}	35.325 581 43
rs3745516	G	A	0.274 319	0.023 974 7	2.65×10^{-30}	130.919 824 60
rs2304256	A	C	0.205 245	0.024 429 5	4.43×10^{-17}	70.585 584 50
rs137687	A	G	0.217 763	0.021 872 4	2.37×10^{-23}	99.123 197 41

2.2 正向MR分析结果

IVW结果显示, $OR=1.258$, 95% CI : [1.016, 1.559], $P<0.05$, 说明代谢紊乱与PBC呈正相关关系; MLE分析结果显示: $OR=1.260$, 95% CI : [1.016, 1.565], $P<0.05$, 亦提示代谢紊乱增加了PBC发生的风险; MR-Egger回归、简单模式、加权模式、加权中位数法虽未发现两者之间明显的相关性, 但其因果效应方向均与IVW一致, 故可认为该结果是稳健的(表3、图1)。

Cochran's Q 结果显示, IVW: $Q=4.278$, $P=$

表3 代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎因果关系的正向孟德尔随机化分析结果

孟德尔随机化方法	β 值	β 标准误	OR 值	95% CI	P 值
逆方差加权法	0.229	0.109	1.258	[1.016, 1.559]	0.036
MR-Egger回归	0.131	0.255	1.140	[0.692, 1.880]	0.625
简单模式	0.079	0.200	1.083	[0.731, 1.604]	0.702
加权模式	0.147	0.179	1.158	[0.815, 1.645]	0.440
加权中位数法	0.197	0.143	1.217	[0.920, 1.611]	0.170
最大似然比法	0.232	0.110	1.260	[1.016, 1.565]	0.036

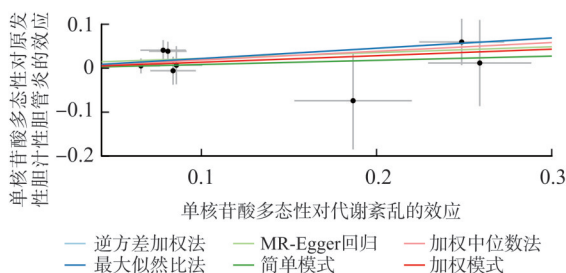


图1 代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎因果关系的散点图

$0.75>0.05$; MR-Egger: $Q=4.096$, $P=0.66>0.05$, 说明SNP间不存在异质性。MR-Egger回归的截距项结果: $P=0.68$, 即 $P>0.05$, 证明SNP间无水平多效性。漏斗图结果分布大致对称, 说明结果稳定(图2)。留一法逐一剔除高度相关的SNP后, 总体误差线变化不大, 提示分析结果较为可靠(图3)。MR-PRESSO分析结果显示 $P=0.775$, 即 $P>0.05$, 未见离群值, 说明结果较为稳健。

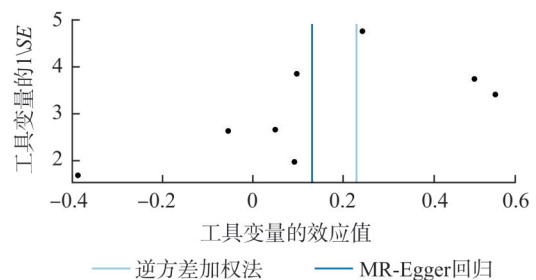


图2 代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎因果关系的漏斗图

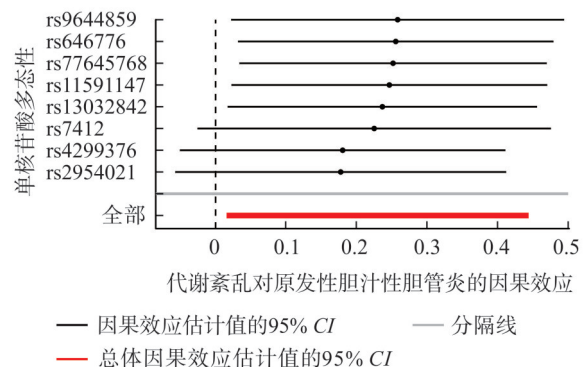


图3 代谢紊乱与原发性胆汁性胆管炎因果关系的留一图

2.3 反向MR分析结果

IVW 结果显示： $OR=1.022$ ，95% CI : [1.003, 1.041]， $P<0.05$ ，提示PBC与代谢紊乱发生呈正相关关系；MLE分析结果显示： $OR=1.023$ ，95% CI : [1.006, 1.040]， $P<0.05$ ，也说明PBC可导致代谢紊乱发生；其余方法未见明显关联，但其因果效应方向均一致，见表4、图4。

表4 原发性胆汁性胆管炎与代谢紊乱因果关系的反向孟德尔随机化分析结果

孟德尔随机化方法	β 值	β 标准误	OR值	95% CI	P值
逆方差加权法	0.022	0.009	1.022	[1.003, 1.041]	0.022
MR-Egger回归	0.428	0.256	1.043	[0.992, 1.097]	0.104
简单模式	0.014	0.024	1.013	[0.967, 1.062]	0.569
加权模式	0.016	0.021	1.015	[0.974, 1.059]	0.467
加权中位数法	0.020	0.013	1.020	[0.994, 1.047]	0.121
最大似然比法	0.022	0.008	1.023	[1.006, 1.040]	0.007

Cochran's Q结果显示，IVW： $Q=51.258$ ， $P>0.05$ ；MR-Egger回归： $Q=50.235$ ， $P>0.05$ ，说明SNP间不存在异质性。MR-Egger回归的截距项结果显示($P=0.39>0.05$)，证实SNP间不存在水平多效性。漏斗图可见因果效应的分布呈现近似对称的程度，表明因果关系所受潜在偏倚的影响

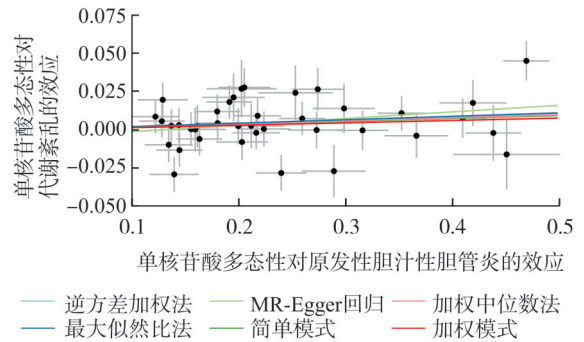


图4 原发性胆汁性胆管炎与代谢紊乱因果关系的散点图

较小(图5)。留一法分析显示，没有单个SNP对整体的结果有较大影响(图6)。且MR-PRESSO分析的结果显示 $P>0.05$ ，未见离群值，因此可认为该阳性结果是可靠的。

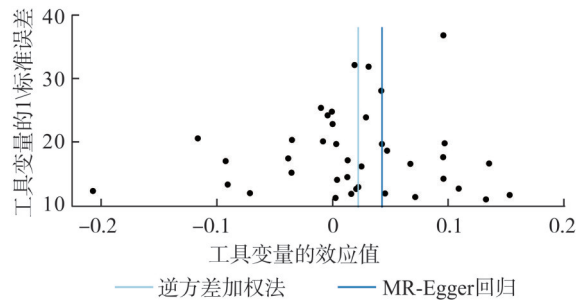


图5 原发性胆汁性胆管炎与代谢紊乱因果关系的漏斗图

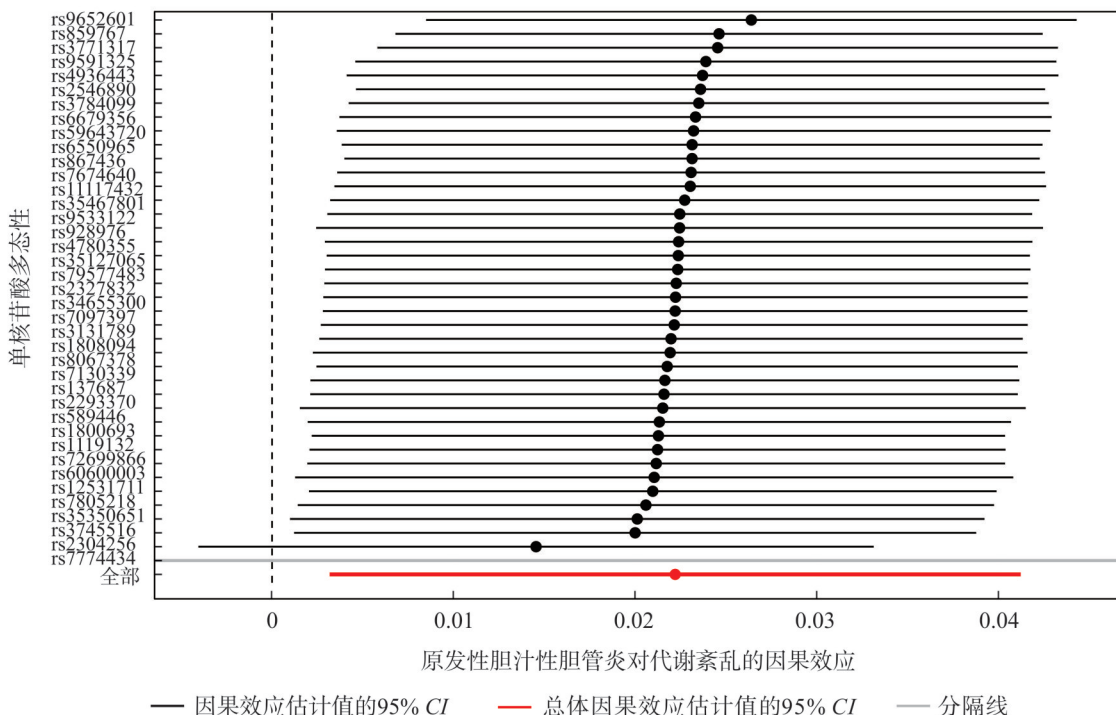


图6 原发性胆汁性胆管炎与代谢紊乱因果关系的留一法图

3 讨论

代谢综合征, 又称X综合征、胰岛素抵抗综合征, 是一类表现为腹部肥胖、胰岛素抵抗、高血压以及高脂血症等特征的病理状态^[17-18]。PBC是一种慢性胆汁淤积性肝病。本研究采用双向两样本MR分析探讨代谢紊乱与PBC之间的潜在因果关联。该方法补充了既往观察性研究的结果, 例如, 在纳入PBC患者和年龄及性别匹配的健康对照者的研究中发现, PBC患者的血脂水平通常较健康人群更高^[19]; 另一项研究^[20]表明, PBC患者总胆固醇水平显著升高, 主要是由于脂蛋白-X水平增加, 这些观察性研究结果与本研究结论一致。代谢紊乱引起PBC的具体机制尚未完全阐明, 可能的机制如下:

3.1 PBC与代谢紊乱

3.1.1 糖代谢紊乱

肝参与调节葡萄糖代谢的多条代谢途径, 并在维持葡萄糖稳态中起核心作用^[21]。(1) 胆汁酸-TGR5-GLP-1通路: PBC的特征性改变是胆汁淤积, 胆汁酸通过激活肠内分泌L细胞中的Takeda G蛋白偶联受体5, 诱导肠胰高血糖素样肽1分泌^[22], 从而增强胰岛素的葡萄糖依赖性分泌和胰高血糖素的抑制^[23]。(2) 胆汁酸-FXR-FGF-19通路: 胆汁酸通过激活肠上皮细胞中的核法尼醇X受体表达, 诱导成纤维细胞生长因子19转录^[24], 从而抑制肝糖异生, 刺激肝糖原合成, 并以胰岛素非依赖性方式增加外周葡萄糖的处理。(3) FXR-miR-22-3p-PI3K-AKT-FoxO1通路: PBC患者法尼酯X受体表达降低限制了胆汁酸的调控作用, 导致胰岛素抵抗^[25]。法尼酯X受体激动剂通过抑制肝糖异生和增加糖原合成增强胰岛素敏感性, 改善高血糖和高脂血症^[26]。法尼酯X受体拮抗剂通过FXR/miR-22-3p/PI3K/AKT/FoxO1通路抑制肝糖异生, 并通过FXR/miR-22-3p/PI3K/AKT/GSK3 β 通路促进糖原合成, 最终改善葡萄糖稳态^[27]。

3.1.2 脂质代谢紊乱

PBC患者因胆汁排泄受阻, 导致十二指肠中胆汁酸水平下降。由于胆汁酸参与肠道中脂溶性维生素的吸收, 故PBC患者会出现脂肪泻, 进而影响对脂肪的吸收^[28]; 在生理情况下, 食物摄入后, 胆汁酸从肝和胆囊流出, 激活回肠管壁细胞的法尼酯X受体, 促进FGF19的表达和分泌, 分

泌的FGF19通过激活肝中的成纤维细胞生长因子受体与跨膜共受体Klotho (KL或KL α)或KL β (KLB), 形成FGFR4-KLB复合物, 激活pERK1/2或JNK信号通路, 抑制胆固醇7 α -羟化酶的转录^[29], 该酶是胆固醇向胆汁酸转化的限速酶^[30], 进而负向调控胆汁酸的合成。研究^[31]认为PBC患者中血脂升高是其病理特征之一, 归因于成纤维细胞生长因子19, 它在PBC患者中的表达增强, 诱导线粒体乙酰辅酶A羧化酶-2 (AAC2)的减少, 进而促进游离脂肪酸氧化^[32], 胆固醇无法有效转化为胆汁酸, 最终导致高胆固醇血症。

3.1.3 氧化应激

局部氧化应激是早期PBC的一个重要特征, 它通过促进细胞凋亡、加速细胞衰老及破坏胆管上皮细胞加剧疾病的进展^[33]。髓过氧化物酶阳性炎症细胞在导管周围的浸润与PBC早期的细胞衰老密切相关。研究^[34]表明, ATM/p53/p21WAF1/Cip1信号通路在氧化应激诱导的细胞周期停滞中发挥关键作用, 参与调控氧化应激相关的细胞衰老过程。

3.2 代谢紊乱与PBC

3.2.1 糖代谢紊乱

血糖异常可导致长期代谢失衡, 包括晚期糖基化终末产物的生成增加、蛋白激酶C亚型的异常激活以及通过多元醇和己糖胺途径的通量增加^[35], 都可能导致超氧化物的积累, 从而激活炎症途径, 导致免疫功能障碍^[36]。在具有自身免疫遗传易感性的个体中, 表观遗传机制可能参与PBC发生^[37], 该疾病通过抑制胆管细胞中Cl⁻/HCO₃⁻交换蛋白AE2的表达, 降低胆汁中的HCO₃⁻浓度, 破坏胆管细胞的保护性碱性屏障, 增加毒性胆盐的渗透^[37]。还会导致胆管细胞内pH值升高, 从而激活可溶性腺苷酸环化酶, 使胆管上皮细胞对胆汁盐诱导的细胞炎症反应敏感^[38]。研究^[39]表明, AE2可能是一种敏感的跨膜转运蛋白, 高电位能上调其表达和活性, 诱导细胞死亡并可能加剧糖尿病相关的血管病变。2型糖尿病的氧化应激、脂毒性、内质网应激可导致肝细胞和肝组织损伤, 提示高血糖状态可能加速肝病进展^[40]。

3.2.2 脂质代谢紊乱

高脂血症的PBC患者中, 存在鞘脂代谢显著上调, 鞘脂和胆固醇是共存于血浆脂蛋白单层, 参与循环中胆固醇运输的LDL和HDL, 以及细胞膜上的两种关键脂质, 两者在细胞膜上形成脂质

筏的特定微区,其相互作用对于免疫稳态至关重要,可调节先天性和获得性免疫反应^[41]。这表明胆固醇在代谢、免疫调节中发挥重要作用^[42]。实验^[43]数据表明,高胆固醇血症导致免疫细胞中过量胆固醇堆积,从而破坏T细胞稳态,进而诱发自身免疫性炎症性疾病^[44]。

3.2.3 氧化应激

胆汁淤积性疾病中,因 β -catenin的缺失,会削弱氧化应激清除能力,导致胆汁淤积期间细胞损伤和细胞死亡增加^[45]。核因子E2相关因子2是一种转录因子,驱动抗氧化、抗炎因子等细胞保护基因的表达,此过程受到microRNA和Kelch样ECH相关蛋白1的调控,Kelch样ECH相关蛋白1通过自噬途径以p62依赖性方式调控核转录因子红系2相关因子2稳定性。研究^[46]发现,与对照组相比,PBC患者中核转录因子红系2相关因子2蛋白水平升高、Kelch样ECH相关蛋白1和p62蛋白显著增加,核转录因子红系2相关因子2表达降低和自噬功能受损。PBC患者可能因核转录因子红系2相关因子2/Kelch样ECH相关蛋白1系统异常影响对氧化应激的防御机制,从而导致PBC。在氧化应激失衡的PBC患者中,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的基因表达显著下降,提示氧化应激在PBC的病理过程中发挥了重要作用。

4 结论

代谢紊乱与PBC可能存在双向因果关系,前者可提升后者的发病风险,反之亦然。本研究也存在一定局限性:首先,纳入的SNP数量较少,且缺乏最新的全基因组关联研究数据集用作研究结果验证;其次,样本量主要集中于欧洲人群,故研究成果在其他人群中普适性受限,即使所有MR方法均一致支持暴露的因果效应(所有效应方向一致且 $OR>1$),但当前样本量可能影响估计精度,因此,对本研究成果仍需谨慎解读,同时也说明未来需要扩大人群的数据集样本,进一步验证因果关系。这一结论为PBC的临床防治提供新思路。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 赵 瓚:论文撰写、研究设计;王春霞:文献调研与整理;张彦清:数据整理、研究规划;米莹莹:绘制及分析图像;郑亚、郭庆红:审核、修订论文。

参考文献

- [1] FAHED G, AOUN L, BOU ZERDAN M, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 [J]. International journal of molecular sciences, 2022, 23(2): 786.
- [2] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis [J]. The lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575.
- [3] COSSIGA V, CAZZAGON N, MONTALTI R, et al. The unhealthy lifestyle in primary biliary cholangitis: an enemy to fight [J]. Digestive and liver disease, 2023, 55(6): 778-784.
- [4] LLEO A, LEUNG P S C, HIRSCHFIELD G M, et al. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review [J]. Seminars in liver disease, 2020, 40(1): 34-48.
- [5] HÍNDI M, LEVY C, COUTO C A, et al. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients [J]. Journal of clinical gastroenterology, 2013, 47(3): e28-e32.
- [6] RONG G H, WANG H, BOWLUS C L, et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis [J]. Clinical reviews in allergy & immunology, 2015, 48(2-3): 132-141.
- [7] RICHMOND R C, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. Cold spring harbor perspectives in medicine, 2022, 12(1): a040501.
- [8] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES M V, et al. Mendelian randomization [J]. Nature reviews methods primers, 2022, 2: 6.
- [9] BURGESS S, THOMPSON S G, CHD Genetics Collaboration C R P. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. International Journal of epidemiology, 2011, 40(3): 755-764.
- [10] CHEN L L, YANG H Q, LI H T, et al. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: a Mendelian randomization study [J]. Hepatology, 2022, 75(4): 785-796.
- [11] 张彦清, 张永霞, 赵瓚, 等. 二甲双胍使用与胃癌发生风险的两样本双向孟德尔随机化分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(7): 816-821.
- [12] SANDERSON E, SPILLER W, BOWDEN J. Testing and correcting for weak and pleiotropic instruments in two-sample multivariable Mendelian randomization [J]. Statistics in medicine, 2021, 40(25): 5434-5452.
- [13] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nature genetics, 2012, 44(10): 1078-1082.

- 2018,50(5):693-698.
- [14] 张帅帅,黄宇靖,贾肖扬,等. 虚弱与癫痫发生风险的因果关系:孟德尔随机化分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2025,33(1):67-70.
- [15] 姜清陆,郑在勇,李妍漫,等. 代谢紊乱与心肌梗死的因果关系:双向两样本孟德尔随机化分析[J]. 实用心脑血管病杂志,2024,32(8):37-42.
- [16] 冯昌强,林燕妮,梁霞,等. 吸烟、饮酒与偏头痛关系的多变量孟德尔随机化研究[J]. 中国医药导报,2024,21(26):104-110.
- [17] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Current hypertension reports*,2018,20(2):12.
- [18] 吕小斌,罗和生. 结直肠腺瘤临床特点及其与代谢综合征相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(8):853-858.
- [19] ALEMPIJEVIC T, SOKIC-MILUTINOVIC A, PAVLOVIC MARKOVIC A, et al. Assessment of metabolic syndrome in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Wiener klinische wochenschrift*,2012,124(7-8):251-255.
- [20] SOLAYMANI-DODARAN M, AITHAL G P, CARD T, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study [J]. *The American journal of gastroenterology*,2008,103(11):2784-2788.
- [21] PETERSEN M C, VATNER D F, SHULMAN G I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease[J]. *Nature reviews endocrinology*,2017,13(10):572-587.
- [22] BRIGHTON C A, RIEVAJ J, KUHRE R E, et al. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors[J]. *Endocrinology*,2015,156(11):3961-3970.
- [23] HARE K J, VILSBØLL T, ASMAR M, et al. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action[J]. *Diabetes*,2010,59(7):1765-1770.
- [24] AHMAD T R, HAEUSLER R A. Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling-mechanisms and research needs [J]. *Nature reviews endocrinology*,2019,15(12):701-712.
- [25] JUNG H, CHEN J J, HU X M, et al. BRD4 inhibition and FXR activation, individually beneficial in cholestasis, are antagonistic in combination [J]. *JCI insight*,2020,6(1):e141640.
- [26] LU D, WANG H, LENG Y, et al. Association between diabetes mellitus and primary biliary cholangitis: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in endocrinology*,2024,15:1362584.
- [27] ZHAO T, WANG J, HE A X, et al. Mebhydrolin ameliorates glucose homeostasis in type 2 diabetic mice by functioning as a selective FXR antagonist [J]. *Metabolism*,2021,119:154771.
- [28] RESHETNYAK V I, MAEV I V. Features of lipid metabolism disorders in primary biliary cholangitis [J]. *Biomedicines*,2022,10(12):3046.
- [29] LI X K, LU W Q, KHARITONENKOV A, et al. Targeting the FGF19-FGFR4 pathway for cholestatic, metabolic, and cancerous diseases [J]. *Journal of internal medicine*,2024,295(3):292-312.
- [30] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Up to date on cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis [J]. *Liver research*,2020,4(2):47-63.
- [31] ZHANG Y, HU X, CHANG J, et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis [J]. *BMC gastroenterology*,2021,21(1):395.
- [32] FIORUCCI S, CIPRIANI S, BALDELLI F, et al. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders [J]. *Progress in lipid research*,2010,49(2):171-185.
- [33] ABOUTWERAT A, PEMBERTON P W, SMITH A, et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis [J]. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*,2003,1637(2):142-150.
- [34] SASAKI M, IKEDA H, NAKANUMA Y. Activation of ATM signaling pathway is involved in oxidative stress-induced expression of mito-inhibitory p21WAF1/Cip1 in chronic non-suppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical study [J]. *Journal of autoimmunity*,2008,31(1):73-78.
- [35] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*,2001,414(6865):813-820.
- [36] HAMEED I, MASOODI S R, MIR S A, et al. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition [J]. *World journal of diabetes*,2015,6(4):598-612.
- [37] PRIETO J, BANALES J M, MEDINA J F. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms [J]. *Current opinion in gastroenterology*,2021,37(2):91-98.
- [38] 聂伟杰. 原发性胆汁性胆管炎患者的临床特点、预后及生活质量相关分析 [D]. 延安:延安大学,2021.
- [39] HUANG Q R, LI Q, CHEN Y H, et al. Involvement of anion exchanger-2 in apoptosis of endothelial cells induced by high glucose through an mPTP-ROS-Caspase-

- 3 dependent pathway[J]. *Apoptosis*, 2010, 15(6): 693-704.
- [40] BAE C S, LEE Y, AHN T. Therapeutic treatments for diabetes mellitus-induced liver injury by regulating oxidative stress and inflammation[J]. *Applied microscopy*, 2023, 53(1):4.
- [41] JIANG X C, LI Z. Sphingolipids and cholesterol[J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2022, 1372: 1-14.
- [42] ZHENG L H, TIAN S Y, YANG C M, et al. Hypercholesterolemia is associated with dysregulation of lipid metabolism and poor prognosis in primary biliary cholangitis [J]. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2024, 22(6):1265-1274.e19.
- [43] ITO A, HONG C, OKA K, et al. Cholesterol accumulation in CD11c⁺ immune cells is a causal and targetable factor in autoimmune disease[J]. *Immunity*, 2016, 45(6): 1311-1326.
- [44] PROTO J D, DORAN A C, SUBRAMANIAN M, et al. Hypercholesterolemia induces T cell expansion in humanized immune mice[J]. *The journal of clinical investigation*, 2018, 128(6):2370-2375.
- [45] BALOGUN O, SHAO D, CARSON M, et al. Loss of β -catenin reveals a role for glutathione in regulating oxidative stress during cholestatic liver disease[J]. *Hepatology communications*, 2024, 8(7):e0485.
- [46] WASIK U, MILKIEWICZ M, KEMPINSKA-PODHO-RODECKA A, et al. Protection against oxidative stress mediated by the Nrf2/Keap1 axis is impaired in Primary Biliary Cholangitis [J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 44769.

(责任编辑:王春燕)

(上接第43页)

- [7] 陈鹏,刘冰,魏博,等.老年口腔颌面部多间隙感染的诊治分析[J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2021, 19(3): 145-148.
- [8] 孙静,徐亿普,田宝莹,等.糖尿病并发颌面部间隙感染患者临床资料的回顾性分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2015, 41(5):49-52.
- [9] 代天国,徐波,冉红兵,等.攀西地区115例重症口腔颌面部多间隙感染临床回顾性分析[J]. *实用口腔医学杂志*, 2023, 39(2):260-263.
- [10] 华文哲,李娜,岳海泉,等.改良封闭负压引流术在口腔颌面部感染中的临床应用[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2014, 40(3):12-16.
- [11] GAO W X, LIN Y, YUE H J, et al. Bacteriological analysis based on disease severity and clinical characteristics in patients with deep neck space abscess[J]. *BMC infectious diseases*, 2022, 22:280.
- [12] 李惠玲,李生梅,程丽东,等.口腔颌面部间隙感染病原学及其影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(8):1180-1184.
- [13] CAPRIOLI S, TAGLIAFICO A, FIANNACCA M, et al. Imaging assessment of deep neck spaces infections: an anatomical approach[J]. *La radiologia Medica*, 2023, 128(1):81-92.
- [14] FURUHOLM J, RAUTAPORRAS N, UITTAMO J, et al. Health status in patients hospitalised for severe odontogenic infections[J]. *Acta odontologica scandinavica*, 2021, 79(6):436-442.
- [15] LIAO T I, HO C Y, CHIN S C, et al. Sequential impact of diabetes mellitus on deep neck infections: comparison of the clinical characteristics of patients with and without diabetes mellitus[J]. *Healthcare*, 2024, 12(14): 1383.
- [16] 张银银,郑纪伟,朱岩岩,等.IL-6 IL-10 WBC/LYM在口腔颌面部间隙感染患者中的表达差异及临床价值[J]. *安徽医学*, 2024, 45(9):1094-1099.
- [17] KOÇ R H, ABAKAY M A, SAYN İ. Determining the prognostic value of CRP and neutrophil lymphocyte ratio in patients hospitalized for deep neck infection[J]. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2024, 90(6): 101492.
- [18] URECHESCU H, GHERAN-VIDA E, CUZIC C, et al. Inflammatory markers as predictors for prolonged duration of hospitalization in maxillofacial infections [J]. *Journal of clinical medicine*, 2023, 12(3):871.
- [19] RAUTAPORRAS N, UITTAMO J, FURUHOLM J, et al. Deep odontogenic infections-Computed tomography imaging-based spreading routes and risk for airway obstruction[J]. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 2023, 124(4):101424.
- [20] CORP F, KHOLEIF S, PERVEZ B, et al. Deep neck infections: a single-centre analysis of 100 cases in the West of Scotland[J]. *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 2025, 63(7):509-513.

(责任编辑:王春燕)