

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.014

论著 • 临床

特发性肺纤维化与脂质代谢物关系的孟德尔随机化调控网络分析

万乃琿, 庄谊, 仲冠宁, 代静泓

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82170076)

作者单位: 210008 江苏南京 徐州医科大学南京鼓楼临床学院(万乃琿、代静泓); 210008 江苏南京 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科(万乃琿、庄谊、仲冠宁、代静泓)

通信作者: 代静泓 E-mail: daijinghong@nju.edu.cn



【摘要】 目的 运用孟德尔随机化(MR) 方法识别与特发性肺纤维化(IPF) 发病风险相关的脂质代谢物及其相关调控蛋白。方法 基于两项大型代谢物全基因组关联研究(GWAS) 及 Lipid Maps、HMDB 和 SwissLipids 数据库筛选脂质代谢物。应用来源于 FinnGen 与 UK Biobank 的 IPF 数据分别用于开发与验证队列。通过两样本 MR 探究脂质代谢物与 IPF 的因果关联, 使用 Cochran's Q、MR-Egger 和贝叶斯共定位评估结果稳健性。通过 IPF 肺组织蛋白组学与 GEO 数据库 GSE70866 转录组学筛选共有蛋白, 并与目标脂质代谢物进行 MR 分析。结果 MR 分析显示, 开发队列中识别出 2 种与 IPF 存在显著关联的脂质代谢物, 分别为 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油(oleoyl-linoleoyl-glycerol, 18: 1/18: 2) ($OR=0.659$ $P=0.041$) 和异丁酰肉碱(isobutyrylcarnitine, C4) ($OR=1.165$ $P=0.025$) ; Cochran's Q、MR-Egger 排除了异质性与多效性($P>0.05$) , 贝叶斯共定位后验概率 $PPH4=92.2\%$ 。多组学分析共筛选出 132 个具有 GWAS 的候选调控蛋白, 最终识别出 NT5E($OR=1.000$ $P=0.004$) 、RNASET2($OR=1.000$ $P=0.013$) 、MYL3($OR=0.998$ $P=0.003$) 、SERPIND1($OR=0.999$ $P=0.035$) 、PLG($OR=1.000$ $P=0.002$) 、CKAP4($OR=0.999$ $P=0.040$) 和 ITIH1($OR=1.000$ $P=0.001$) 等 7 种调控 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油的关键蛋白。结论 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油水平的降低可增加 IPF 发病风险, 其水平可能受 NT5E、RNASET2、MYL3、SERPIND1、PLG、CKAP4 和 ITIH1 等 7 种蛋白调控。

【关键词】 特发性肺纤维化; 脂质代谢物; 调控蛋白; 孟德尔随机化

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

Lipid metabolite pathways in idiopathic pulmonary fibrosis: A Mendelian randomization and regulatory network analysis Wan Naihui*, Zhuang Yi, Zhong Guanning, Dai Jinghong. Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 210008, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82170076)

Corresponding author: Dai Jinghong E-mail: daijinghong@nju.edu.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to identify lipid metabolites associated with the risk of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and investigate their upstream regulatory proteins. **Methods** Lipid metabolites were selected as candidates based on two published genome-wide association studies (GWAS) on metabolites along with the Lipid Maps, HMDB, and SwissLipids databases. The FinnGen cohort and UK Biobank cohort were used as the discovery cohort and replication cohort for IPF, respectively. Two-sample Mendelian randomization (MR) was utilized to assess the causal associations between lipid metabolites and IPF. Cochran's Q, MR-Egger, and colocalization analyses were performed to evaluate the robustness of the results. Overlapping proteins were screened by integrating IPF lung tissue proteomics data with transcriptomics data from the GEO dataset GSE70866. Subsequent MR was conducted to verify causal associations between candidate proteins and lipid metabolites. **Results** MR analysis identified two lipid metabolites significantly associated with IPF in the discovery cohort: 1-oleoyl-2-linoleoyl-sn-glycerol (18: 1/18: 2) ($OR=0.659$, $P=0.041$) and isobutyrylcarnitine (C4) ($OR=1.165$, $P=0.025$). Cochran's Q and MR-Egger excluded heterogeneity and pleiotropy ($P>0.05$), and the posterior probability of Bayesian colocalization $PPH4=92.2\%$. Multi-omics analysis screened a total of 132 candidate regulatory proteins with GWAS data, including NT5E ($OR=1.000$, $P=0.004$), RNASET2 ($OR=1.000$, $P=0.013$), MYL3 ($OR=0.998$, $P=0.003$), SERPIND1 ($OR=0.999$, $P=0.035$), PLG ($OR=1.000$, $P=0.002$), and CKAP4 ($OR=1.000$, $P=0.002$). **Conclusion** A decreased level of

1-oleoyl-2-linoleoyl-sn-glycerol is associated with an elevated risk of IPF, and its level may be regulated by the following proteins: NT5E, RNASET2, MYL3, SERPIND1, PLG, CKAP4, and ITIH1.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Lipid metabolites; Regulatory proteins; Mendelian randomization

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因不明的进行性纤维化性肺病,发病机制涉及内质网应激、端粒缩短、线粒体功能障碍等多种生物学过程^[1]。IPF 患者确诊后的中位生存期为 2~4 年^[2-3],未经治疗者 5 年生存率约为 45.6%^[4]。循证证据表明,抗纤维化药物尼达尼布、吡非尼酮可延缓患者用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的下降^[5],但无法逆转已形成的纤维化病变,不能阻止疾病的进展。对于终末期 IPF 患者,肺移植是唯一有效的治疗手段^[6]。脂质代谢是指机体对脂质吸收、合成、转运、储存与分解等一系列生物化学过程的总称,既往研究表明,脂质代谢及其稳态异常与肾纤维化、肝纤维化、肺纤维化等多种纤维化性疾病存在关联^[7-9]。近年来遗传学方法被广泛应用于因果推断研究。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种基于遗传变异的分析方法,具备最大程度减少混杂干扰和反向因果影响的双重优势,在流行病学研究中得到广泛应用^[10]。目前,部分脂质代谢物与 IPF 的因果关联尚不清晰,为系统探究脂质代谢物与 IPF 的因果关联并减少偏倚,本研究拟整合人类代谢组数据与大规模全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据,应用单变量 MR、共定位分析、转录组学、蛋白组学等方法,系统筛选与 IPF 具有因果关联的血、尿脂质代谢物,并探究其相关调控蛋白,报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究设计 研究基于两项大规模代谢组学 GWAS 所获得的代谢物数量性状基因座 (metabolite quantitative trait locus, mQTL) 数据,通过在 Lipid Maps、HMDB 和 SwissLipids 数据库中逐一检索所有血液和尿液代谢物,筛选出其中的脂质代谢物。IPF 数据分别来自 FinnGen 与 UK Biobank 2 个数据库。开展分阶段的两样本 MR 分析 (开发阶段与验证阶段),并进行异质性与多效性检验,以系统评估血、尿脂质代谢物与 IPF 发病风险的潜在因果效应。在开发队列和验证队列中均表现出显著因果关系的脂质代谢物被定义为目标脂质代谢物。研究框架图见图 1。为验证目标脂质代谢物是否与 IPF 共享相同的因果遗传变异,本研究采用贝叶斯共定位分析,以 $PPH4 > 80\%$ 为阳性结果。随后,为了探究调控目标脂质代谢物的上游蛋白,本研究使用来自 GEO 数据库的 IPF 转录组学数据进行差

异分析,并与 IPF 蛋白质组学的差异蛋白进行交集,获得可能调控代谢物的候选蛋白。随后,采用单变量 MR 方法,评估候选蛋白对目标脂质代谢物的因果影响,从而构建“调控蛋白-脂质代谢物-IPF”的路径。单变量 MR 分析的三大核心假设见图 2^[11]。

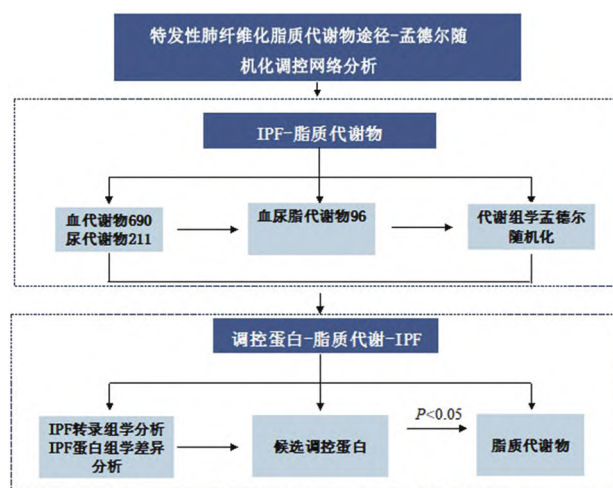


图 1 研究框架图

Fig.1 Research framework

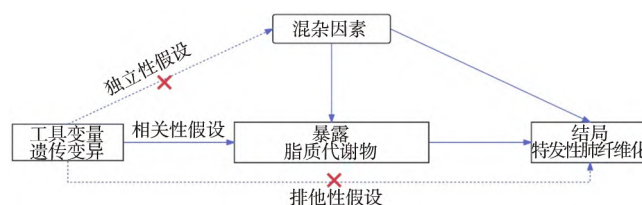


图 2 单变量孟德尔随机化三大核心假设

Fig.2 Three core assumptions of univariate Mendelian randomization

1.2 数据来源 来自 FinnGen 队列的 IPF 数据库 (包括 2 700 例患者和 494 583 例对照者) 用于 MR 分析的开发阶段,通过 <https://www.finnngen.fi/en> 下载获得。验证阶段的 IPF GWAS 数据来源于 UK Biobank 队列,包括 IPF 患者 338 例和对照者 360 856 例,通过 <https://www.ukbiobank.ac.uk/> 下载获得。脂质代谢物的遗传关联信息来源于 Nature Genetics 发表的两项大型代谢组学研究,共包括 690 种血代谢物^[12]和 211 种尿液代谢物^[13]的 GWAS 汇总数据。通过在 Lipid

Maps、HMDB 和 SwissLipids 等 3 个数据库中逐一检索所有代谢物,在 690 种血代谢物和 211 种尿液代谢物中确定 96 种为脂质代谢物,作为本研究的候选脂质代谢物。这些代谢物均通过超高效液相色谱-串联质谱进行定量检测。

为识别与目标脂质代谢物相关的调控蛋白,研究采用 GEO 数据库中 IPF 转录组数据集 GSE70866 进行差异表达分析。该数据集基于 Affymetrix Human Gene 1.1 ST Array 平台(GPL17077),包含 IPF 患者支气管肺泡灌洗液(BALF) 样本的表达数据。样本分组包括 IPF 患者 212 例及健康对照者 20 例。此外,还收集了来自南京鼓楼医院的 IPF 肺组织与对照肺组织样本开展蛋白质组学分析,其中 IPF 组包含 8 例 IPF 患者的纤维化肺组织,对照组包含 8 例肺癌患者的癌旁正常肺组织(本研究遵循《赫尔辛基宣言》),蛋白质组学数据采集前,所有患者已签署知情同意书,并获南京鼓楼医院伦理委员会批准,协议编号 2022-067-02)。IPF 的诊断依据 2018 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 指南^[1]。显著差异蛋白的筛选标准为 fold change>1,且 $P<0.05$ 。将转录组与蛋白组的共有蛋白作为候选调控蛋白。在 deCODE 数据库中获取候选蛋白的 GWAS 数据,进行候选调控蛋白与目标脂质代谢物的单变量 MR 确定目标脂质代谢物的调控蛋白。

1.3 工具变量的选择

1.3.1 代谢组范围孟德尔随机化分析:遗传工具变量(IVs)筛选标准如下:(1)单核核苷酸多态性(SNP)与任一脂质代谢物显著关联($P<5\times 10^{-8}$);(2)利用连锁不平衡聚类($r^2<0.001$)筛选各脂质代谢物的独立工具变量;(3)计算 R^2 与 F 统计量评估工具变量强度。

1.3.2 贝叶斯共定位分析:采用 coloc 软件包对目标脂质代谢物与 IPF 进行 ± 1 MB 基因组窗口的共定位分析,判断是否共享因果变异位点,并排除连锁不平衡所致的偏倚。强共定位证据定义为后验概率 $PPH4>80\%$ 。共定位假设包括: H_0 ,无因果位点; H_1/H_2 ,仅代谢物或仅 IPF 有因果位点; H_3 ,二者各自独立因果位点; H_4 ,二者共享因果位点。

1.3.3 筛选调控蛋白:采用 oligo 包读取 CEL 文件,并使用 RMA 算法完成背景校正、标准化和对数转换。利用 limma 包构建线性模型进行组间差异分析,筛选标准为 $|\log_2FC|>1$ 并且 $FDR<0.05$ 。与蛋白质组学的差异蛋白交集后,界定为调控目标脂质代谢物的候选蛋白。

1.4 统计学方法 使用 TwoSampleMR 软件包(0.6.8 版本)开展 MR 分析,采用逆方差加权(IVW)法与 MR-

Egger 方法估算脂质代谢物对 IPF 风险的因果效应。异质性通过 Cochran's Q 统计量检验,多效性通过 MR-Egger 评估。使用 R 语言(4.2.2 版本)与 Bioconductor 平台进行数据预处理与差异分析。以 $P<0.05$ 为显著性判断标准。

2 结果

2.1 识别与 IPF 发病风险存在因果关联的脂质代谢物 开发队列中识别出 2 种与 IPF 存在显著关联的脂质代谢物,分别为 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油(oleoyl-linoleoyl-glycerol, 18:1/18:2) ($OR=0.659$, $P=0.041$) 和异丁酰肉碱(isobutyrylcarnitine, C4) ($OR=1.165$, $P=0.025$)。

验证队列共识别出 10 种与 IPF 相关的脂质代谢物,包括 1-(1-烯基棕榈酰)-2-花生四烯酰甘油磷酸胆碱 [1-(1-enyl-palmitoyl)-2-arachidonoyl-GPC, P-16:0/20:4] ($OR=1.000$, $P=0.023$)、1-(1-烯基棕榈酰)-2-油酰甘油磷酸胆碱 [1-(1-enyl-palmitoyl)-2-oleoyl-GPC, P-16:0/18:1] ($OR=1.001$, $P=0.019$)、1-(1-烯基棕榈酰)-2-棕榈油酸酰甘油磷酸胆碱 [1-(1-enyl-palmitoyl)-2-palmitoleoyl-GPC, P-16:0/16:1] ($OR=1.001$, $P=0.006$)、1-(1-烯基棕榈酰)-2-棕榈酰甘油磷酸胆碱 [1-(1-enyl-palmitoyl)-2-palmitoyl-GPC, P-16:0/16:0] ($OR=1.001$, $P=0.004$)、1-(1-烯基棕榈酰)甘油磷酸胆碱 [1-(1-enyl-palmitoyl)-GPC, P-16:0] ($OR=1.001$, $P=0.010$)、1-硬脂酰-2-亚油酰甘油磷酸胆碱 (1-stearoyl-2-linoleoyl-GPC, 18:0/18:2) ($OR=0.999$, $P=0.025$)、1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油(oleoyl-linoleoyl-glycerol, 18:1/18:2) ($OR=0.999$, $P=0.026$)、神经酰胺(sphingomyelin, d18:0/20:0, d16:0/22:0) ($OR=1.000$, $P=0.042$)、神经酰胺(sphingomyelin, d18:1/20:0, d16:1/22:0) ($OR=0.999$, $P=0.018$) 及神经酰胺(sphingomyelin, d18:1/20:2, d18:2/20:1, d16:1/22:2) ($OR=0.999$, $P=0.019$)。其中仅 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油在两阶段 MR 中均与 IPF 风险呈显著负相关。所有代谢物工具变量的 F 统计量均大于 10,异质性检验与多效性分析结果的 P 值均大于 0.05。

2.2 共定位证据支持目标脂质代谢物与 IPF 共享因果变异 共定位分析结果显示,目标脂质代谢物 1-油酰-2-亚油酰-sn-甘油与 IPF 的后验概率 $PPH4$ 为 92.2%,见图 3。

2.3 识别目标脂质代谢物相关调控蛋白 转录组学差异表达分析共获得 5 205 个差异表达蛋白,与本研究蛋白质组学差异表达蛋白取交集,最终获得 231 个共有蛋白。将共有蛋白在 deCODE 数据库中进行检

索 ,其中 132 个具有 GWAS 数据 ,列为候选调控蛋白。将候选调控蛋白与 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油进行单变量 MR 分析 ,识别出 NT5E($OR = 1.000$, $P = 0.004$) 、RNASET2($OR = 1.000$, $P = 0.013$) 、MYL3($OR = 0.998$, $P = 0.003$) 、SERPIND1($OR = 0.999$, $P = 0.035$) 、PLG($OR = 1.000$, $P = 0.002$) 、CKAP4($OR = 0.999$, $P = 0.040$) 和 ITIH1($OR = 1.000$, $P = 0.001$) 7 个调控 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油的关键蛋白。敏感性分析提示异质性 > 0.05 ,见表 1、表 2 ,留一法见图 4 ,散点图见图 5。

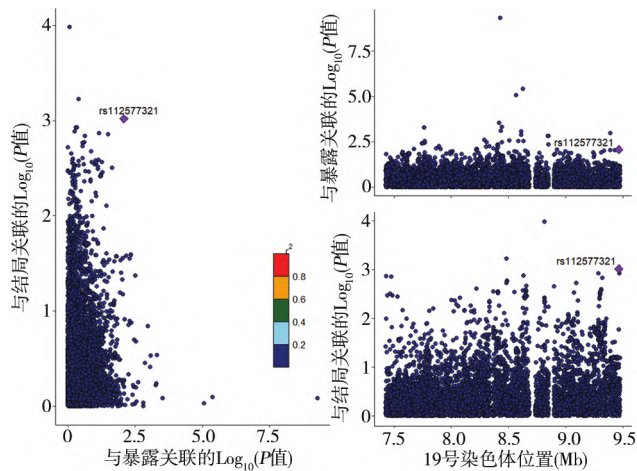


图 3 目标脂质代谢物与 IPF 共享因果变异的共定位图
Fig.3 Co-localization map of causal variation shared by target lipid metabolites and IPF

3 讨论

本研究发现脂质代谢物 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油

表 1 孟德尔随机化水平多效性检验

Tab.1 Multi-effect test of Mendelian randomization level

暴露	结局	截距	标准误	P 值
SERPIND1	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.438
PLG	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.611
CKAP4	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.180
ITIH1	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.455
NT5E	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.790
RNASET2	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.196
MYL3	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	0.000	0.000	0.622

与 IPF 发病风险呈负相关 ,该脂质代谢物受 NT5E、RNASET2、MYL3、SERPIND1、PLG、CKAP4 和 ITIH1 蛋白的调控 ,为探究发病机制与开发潜在治疗靶点提供启发。

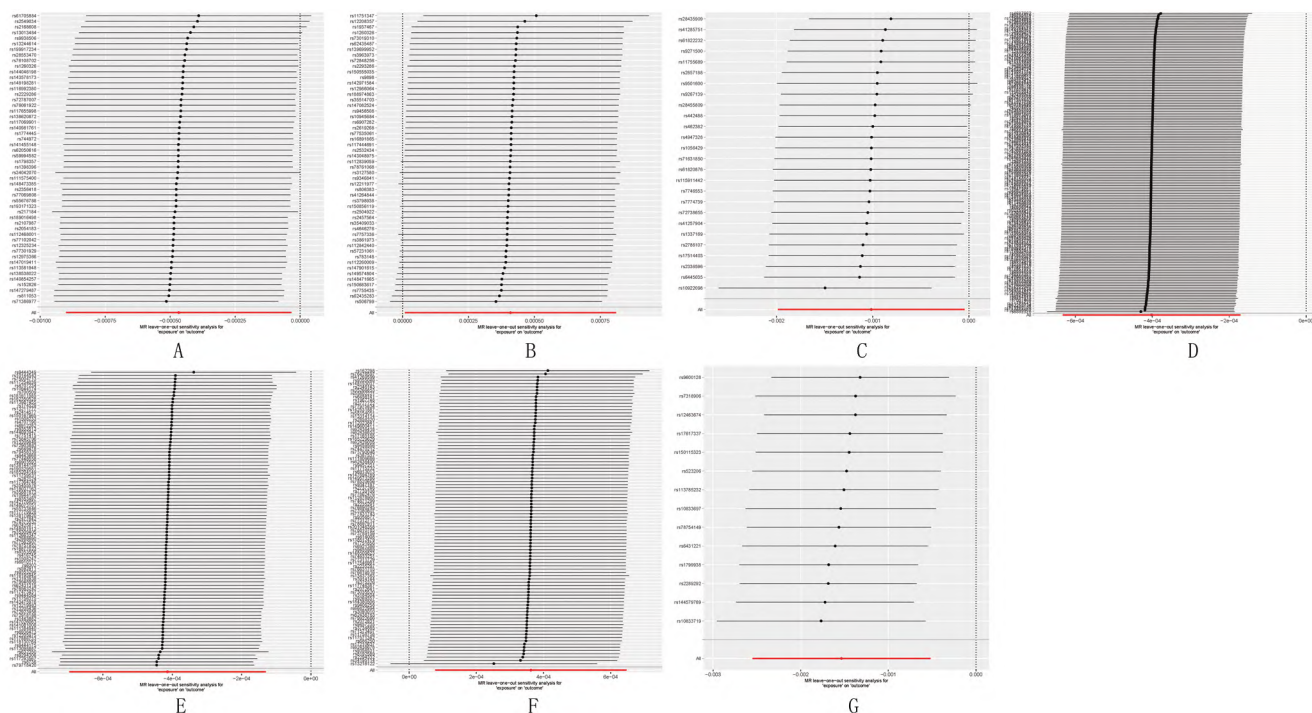
1-油酰-2-亚油酰- α -甘油是一种甘油二酯类脂质 ,其结构中含有一分子油酸(C18: 1) 和一分子亚油酸(C18: 2) (linoleic acid ,LA ,C18: 2) ,在肝脏与脂肪组织中由二羟基丙酮磷酸合成^[14] ,通常在脂质代谢通路中扮演中间代谢物角色。既往研究表明 ,1-油酰-2-亚油酰- α -甘油可通过促进 LDL 清除及抑制胆固醇合成 ,增强 HDL 生成与释放 ,从而降低总胆固醇(total cholesterol ,TC) 与 LDL 水平^[15]。甘油二酯类脂质与肥胖密切相关^[16] ,而作为甘油二酯类脂质的一种 ,1-油酰-2-亚油酰- α -甘油在多种代谢性疾病中具有生物学意义。在糖尿病中 ,该分子与胰岛素抵抗及脂质代谢重编程相关 ,同时由于其结构富含多不饱和脂肪酸 ,具备调节氧化应激与炎症反应的潜在功能^[17]。

1-油酰-2-亚油酰- α -甘油在肺部疾病中的研究相对有限。一项 2022 年发表的阻塞性睡眠呼吸暂停

表 2 孟德尔随机化异致性检验

Tab.2 Mendelian randomization test of heterogeneity

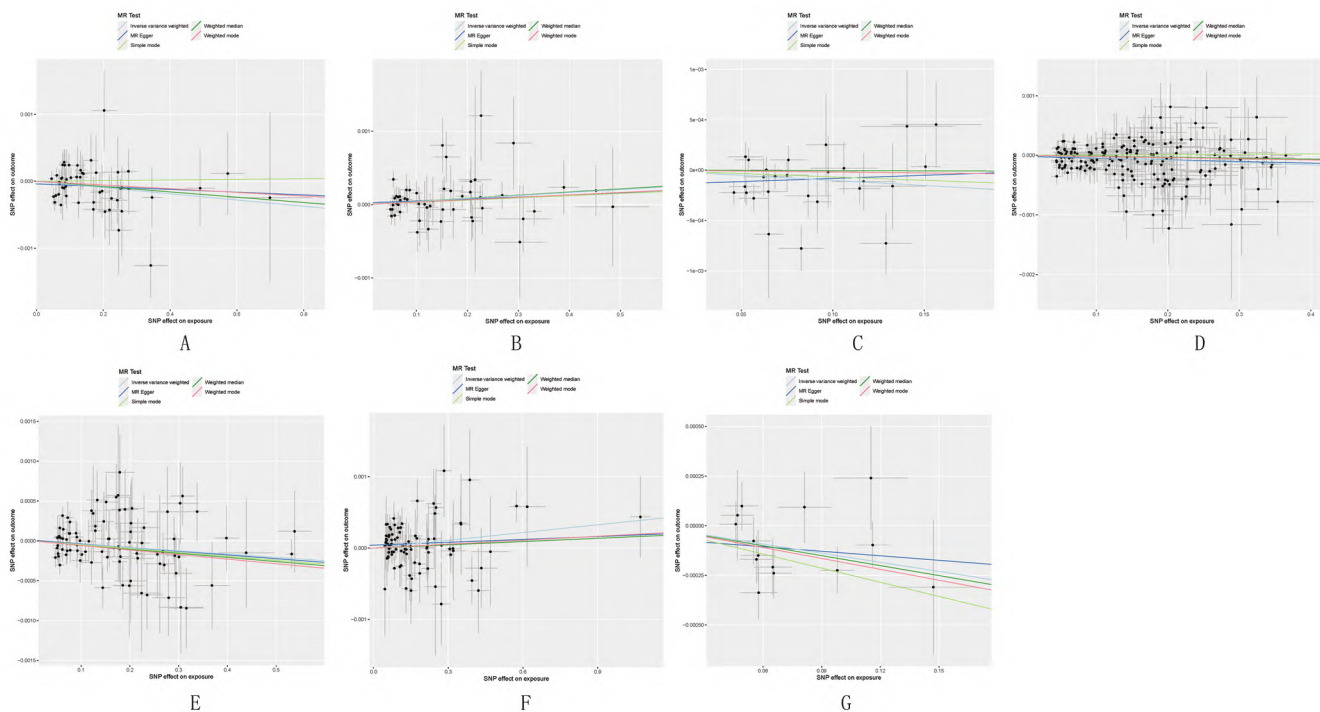
暴露	结局	方法	Q 统计量	Q 自由度	QP 值
SERPIND1		MR Egger	51.763	50.000	0.405
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	52.397	51.000	0.420
PLG		MR Egger	42.358	50.000	0.770
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	42.619	51.000	0.792
CKAP4		MR Egger	32.831	24.000	0.108
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	35.436	25.000	0.081
ITIH1		MR Egger	148.534	181.000	0.963
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	149.095	182.000	0.964
NT5E		MR Egger	91.754	87.000	0.343
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	91.830	88.000	0.369
RNASET2		MR Egger	81.717	89.000	0.695
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	83.413	90.000	0.675
MYL3		MR Egger	13.421	12.000	0.339
	oleoyl-linoleoyl-glycerol , 18: 1/18: 2	Inverse variance weighted	13.708	13.000	0.395



注: A~G 依次为 SERPIND1、PLG、CKAP4、ITIH1、NT5E、RNASET2、MYL3 与 IPF 因果关联的留一法敏感性分析。每个子图中,点代表剔除单个 SNP 后的因果效应估计值,水平线为其 95% CI,灰色垂直线为全部 SNP 的合并估计值。

图 4 7 种蛋白与 IPF 因果关联的留一法敏感性分析

Fig.4 Sensitivity analysis of the leave-one-out method for the causal association of 7 proteins with IPF



注: A~G 依次为 SERPIND1、PLG、CKAP4、ITIH1、NT5E、RNASET2、MYL3,每个散点代表一个工具变量 SNP;其横坐标值代表该 SNP 与对应蛋白的遗传关联强度,纵坐标值代表该 SNP 与 IPF 的遗传关联强度。

图 5 7 种蛋白与 IPF 因果关联的孟德尔随机化分析散点图

Fig.5 Scatter plot of Mendelian randomization analysis for the causal association of 7 proteins with IPF

(obstructive sleep apnea ,OSA) 相关代谢物的研究中,该分子在开发与验证队列中均显示出与 OSA 风险增加的关联^[18]。一项 2024 年的 MR 研究指出 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油与肺纤维化(pulmonary fibrosis ,PF) 之间存在显著负向因果关联,提示该代谢物可能在 PF 的发生发展过程中发挥保护作用^[19]。此外,以该分子作为分母的多个代谢物比值亦与 IPF 风险密切相关。磷酸盐(phosphate ,Pi)、视黄醇(retinol ,ROL) 及苯甲酸(benzoic acid ,BA) 与 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油的比值升高均与 IPF 风险升高相关,1-油酰-2-亚油酰- α -甘油与亚油酰-花生四烯酰甘油的比值升高则与 IPF 风险降低相关,进一步支持其保护效应。对 IPF 与肺功能指标(FEV1/FVC) 开展的因果分析亦显示出一致的趋势。在上述代谢物比值中,苯甲酸/1-油酰-2-亚油酰- α -甘油在 IPF 和肺功能数据库中均表现出稳定的促病作用。综上,1-油酰-2-亚油酰- α -甘油不仅在单一代谢物层面与 IPF 发病风险呈负相关,其亦可作为脂质代谢网络中的调控因子参与 IPF 的发生发展。值得注意的是,1-油酰-2-亚油酰- α -甘油分子结构中的不饱和脂肪酸 LA 和 OA 已被证实具有抗炎及抗纤维化作用^[20-21],因此 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油本身可能同时具备这两种不饱和脂肪酸的生物学功能。不饱和脂肪酸可通过调节巨噬细胞极化、抑制 NF- κ B 通路等机制减缓纤维化进程^[22-23]。

本研究结果发现,NT5E、RNASET2、MYL3、SERPIND1、PLG、CKAP4 和 ITIH1 这 7 类蛋白可能参与 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油水平的调控,进而参与 IPF 的发生发展。NT5E 主要分布于肠道、肺部等黏膜上皮表面,是催化 AMP 生成腺苷的关键酶之一。腺苷可通过激活 A1R、A2aR、A2bR 及 A3R 等腺苷受体发挥抗炎或促炎效应^[24]。在缺氧环境中,NT5E 可经由缺氧诱导因子-1 诱导,呈现快速且持续的升高^[25-26]。因此,在 IPF 这一典型的缺氧环境中,NT5E 可能调控腺苷表达进而通过 A2aR 等途径发挥抗炎和组织保护作用,进而调控 IPF 相关的炎症反应和组织修复过程。MYL3 即编码肌球蛋白轻链 3,为一种碱性轻链蛋白,参与 cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA) 通路,能够抑制 NF- κ B 与 MAPK 等炎症信号,降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子的表达,可能在 IPF 的慢性炎症反应调控中发挥潜在作用。在成纤维细胞中,PKA 可抑制 TGF- β_1 信号通路,进而减少 α -SMA 表达与胶原沉积,从而减轻纤维化程度^[27]。纤溶酶原(PLG) 为一种在血浆中以非活性形式循环的丝氨酸蛋白酶,其可被 tPA、uPA、激肽释放酶及第 XII 因子等激活为纤溶酶。活化后的纤溶

酶不仅降解纤维蛋白,还可切割纤维连接蛋白、血小板反应蛋白、层粘连蛋白及 vWF 因子,参与细胞外基质降解、细胞迁移、炎症反应调节等过程。ITIH1 属于干扰素- α -胰蛋白酶抑制剂家族,可与透明质酸共价结合,维持细胞外基质结构稳定。在肺纤维化的研究中,ITIH1 被发现与成纤维细胞的活化和细胞外基质的过度沉积相关。

本研究也存在一定局限性。首先,所采用的代谢物和蛋白质 GWAS 数据主要来源于欧洲人群,限制了研究结论的普适性;其次,脂质代谢物的多样性和结构异质性较高,尚不完全清楚部分脂质代谢物的功能;其三,由于转录组学数据为 mRNA 表达数据,而蛋白质组学数据反映的是蛋白表达水平,转录组学和蛋白质组学数据直接取交集可能存在偏倚;最后,虽然 MR 具备较强的因果推断能力,但仍需结合实验进一步验证。

4 结 论

本研究通过 MR 方法发现脂质代谢物 1-油酰-2-亚油酰- α -甘油与 IPF 发病风险呈负相关,该脂质代谢物受 NT5E、RNASET2、MYL3、SERPIND1、PLG、CKAP4 和 ITIH1 等 7 种蛋白的调控,为开发基于脂质代谢的早期诊断标志物及探索潜在治疗靶点提供了启发。未来需通过功能实验验证该代谢物在 IPF 中的具体机制,推动其向临床应用的转化。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

万乃璋:论文撰写,方法设计,数据校核;庄谊:论文撰写及修改;仲冠宁:数据校核,论文修订;代静泓:课题构思,研究监督,结果验证

参考文献

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [2] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [3] Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK [J]. Adv Ther, 2018, 35(5): 724-736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.
- [4] Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. ERJ open research, 2022, 8(1): 00591-02021. DOI: 10.1183/23120541.00591-2021.
- [5] Maher TM. Interstitial Lung Disease: A Review [J]. JAMA, 2024, 331(19): 1655-1665. DOI: 10.1001/jama.2024.3669.
- [6] Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An up-

- date on pathogenesis [J]. *Front Pharmacol.* , 2021 , 12: 797292. DOI: 10.3389/fphar.2021.797292.
- [7] Li H , Dixon EE , Wu H , et al. Comprehensive single-cell transcriptional profiling defines shared and unique epithelial injury responses during kidney fibrosis[J]. *Cell Metabolism* , 2022 , 34(12) : 1977–1998.e9.DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.026.
- [8] Pawlak M , Lefebvre P , Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism , inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol* , 2015 , 62(3) : 720–33.DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039.
- [9] Chen R , Dai J. Lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis: From pathogenesis to therapy [J]. *J Mol Med (Berl)* , 2023 , 101(8) : 905–915.DOI: 10.1007/s00109-023-02336-1.
- [10] Gupta V , Walia GK , Sachdeva MP. “Mendelian randomization”: an approach for exploring causal relations in epidemiology [J]. *Public Health* , 2017 , 145: 113–119.DOI: 10.1016/j.puhe.2016.12.033.
- [11] Swerdlow DI , Kuchenbaecker KB , Shah S , et al. Selecting instruments for Mendelian randomization in the wake of genome-wide association studies [J]. *Int J Epidemiol* , 2016 , 45(5) : 1600–1616.DOI: 10.1093/ije/dyw088.
- [12] Chen Y , Lu T , Pettersson-Kymmer U , et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. *Nat Genet* , 2023 , 55(1) : 44–53. DOI: 10.1038/s41588-022-01270-1.
- [13] Schlosser P , Li Y , Sekula P , et al. Genetic studies of urinary metabolites illuminate mechanisms of detoxification and excretion in humans[J]. *Nat Genet* , 2020 , 52(2) : 167–176. DOI: 10.1038/s41588-019-0567-8.
- [14] Rahman ML , Doyon M , Arguin M , et al. A prospective study of maternal adiposity and glycemic traits across pregnancy and mid-childhood metabolomic profiles [J]. *Int J Obes (Lond)* , 2021 , 45(4) : 860–869. DOI: 10.1038/s41366-021-00750-4.
- [15] Guo Q , Xu X , Li X , et al. Assessing the relationships of 1 ,400 blood metabolites with abdominal aortic aneurysm: a Mendelian randomization study [J]. *Front Pharmacol* , 2025 , 15: 1514293.DOI: 10.3389/fphar.2024.1514293.
- [16] Yin X , Willinger CM , Keefe J , et al. Lipidomic profiling identifies signatures of metabolic risk [J]. *EBioMedicine* , 2019 , 51: 102520. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.046.
- [17] Silva LF , Vangipurapu J , Kuulasmaa T , et al. An intronic variant in the GCKR gene is associated with multiple lipids [J]. *Sci Rep* , 2019 , 9(1) : 10240. DOI: 10.1038/s41598-019-46750-3.
- [18] Zhang Y , Ngo D , Yu B , et al. Development and validation of a metabolite index for obstructive sleep apnea across race/ethnicities [J]. *Sci Rep* , 2022 , 12(1) : 21805. DOI: 10.1038/s41598-022-26321-9.
- [19] Tang W , Jiang H , Wu X , et al. Metabolomic insights into pulmonary fibrosis: a mendelian randomization study [J]. *BMC Pulm Med* , 2024 , 24(1) : 271. DOI: 10.1186/s12890-024-03079-6.
- [20] Shrestha N , McCarron A , Rout-Pitt N , et al. Essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis disease progression: Role of genotype and sex [J]. *Nutrients* , 2022 , 14 (21) : 4666. DOI: 10.3390/nu14214666.
- [21] Yan D , Ye S , He Y , et al. Fatty acids and lipid mediators in inflammatory bowel disease: from mechanism to treatment [J]. *Front Immunol* , 2023 , 14: 1286667. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1286667.
- [22] Li G , Liu B , Yang H , et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids alleviate renal fibrosis in chronic kidney disease by reducing macrophage activation and infiltration through the JAG1-NOTCH1/2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol* , 2025 , 152: 114454. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114454.
- [23] Chen J , Jayachandran M , Bai W , et al. A critical review on the health benefits of fish consumption and its bioactive constituents [J]. *Food Chem* , 2022 , 369: 130874. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130874.
- [24] Pelleg A. Extracellular adenosine 5'-triphosphate in pulmonary disorders [J]. *Biochem Pharmacol* , 2021 , 187: 114319. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114319.
- [25] Eltzschig HK , Ibla JC , Furuta GT , et al. Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A2B receptors [J]. *J Exp Med* , 2003 , 198(5) : 783–96. DOI: 10.1084/jem.20030891.
- [26] Synnestvedt K , Furuta GT , Comerford KM , et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia [J]. *J Clin Invest* , 2002 , 110(7) : 993–1002. DOI: 10.1172/JCI15337.
- [27] 李雅亭 , 岳红梅 , 刘苗苗 , 等.磷酸二酯酶 4 抑制剂作为特发性肺纤维化药物治疗的可能性 [J]. *中国临床药理学与治疗学* , 2023 , 28(7) : 818–823.DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.07.013.

(收稿日期: 2025-07-08)

作者 • 编者 • 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况 , 我刊为此郑重声明如下: (1) 疑难病杂志社地址设在石家庄 , 我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动 , 任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2) 根据国家新闻出版署的有关规定 , 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部 , 其他任何冒用本刊名义 , 在网上进行征稿及组稿的活动 , 均属非法行为。(3) 作者来稿 , 请直接通过本刊投稿网址进行投稿 , 禁止发给个人 , 收稿后本刊将尽快给予处理 , 谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735 , 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>