

# 多不饱和脂肪酸与结直肠癌的关系： 一项两样本孟德尔随机化研究



杨宇琳<sup>1</sup>, 沈瑞博<sup>2</sup>, 李振翔<sup>3</sup>, 赵 鑫<sup>4</sup>

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
2. 甘肃中医药大学第一临床医学院 (兰州 730000)
3. 甘肃中医药大学公共卫生学院 (兰州 730000)
4. 甘肃省第三人民医院重症医学科 (兰州 730010)

**【摘要】目的** 通过两样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究评估多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 之间的因果关系。**方法** 基于全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据, 以 PUFA 相关遗传变异为工具变量, 从 GWAS 数据集提取 CRC 作为结局指标。采用逆方差加权法、MR-Egger 回归和加权中位数法作为主要分析方法, 评价  $\omega$ -3 脂肪酸、 $\omega$ -6 脂肪酸、 $\omega$ -3 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值与 CRC 风险的因果关系。**结果** 逆方差加权法分析结果显示,  $\omega$ -3 脂肪酸 [OR=1.14, 95%CI (1.06, 1.23),  $P=0.014$ ]、 $\omega$ -6 脂肪酸 [OR=1.10, 95%CI (1.03, 1.18),  $P=0.007$ ]、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值 [OR=0.91, 95%CI (0.84, 0.99),  $P=0.006$ ] 与 CRC 有直接因果关系。 $\omega$ -3 脂肪酸 / 总脂肪酸比值 [OR=1.09, 95%CI (0.94, 1.26),  $P=0.164$ ]、 $\omega$ -6 脂肪酸 / 总脂肪酸比值 [OR=1.07, 95%CI (0.97, 1.18),  $P=0.226$ ] 与 CRC 不存在因果关系。**结论** MR 分析结果表明,  $\omega$ -3 脂肪酸、 $\omega$ -6 脂肪酸、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值与 CRC 之间存在因果关系, 而  $\omega$ -3 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6 脂肪酸 / 总脂肪酸比值无因果关系。

**【关键词】** 结直肠癌; 多不饱和脂肪酸; 孟德尔随机化; 因果推断

## The relationship between polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer: a two-sample Mendelian randomization study

YANG Yulin<sup>1</sup>, SHEN Ruibo<sup>2</sup>, LI Zhenxiang<sup>3</sup>, ZHAO Xin<sup>4</sup>

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
  2. First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
  3. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
  4. Intensive Care Unit, Third People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730010, China
- Corresponding author: ZHAO Xin, Email: zhaoxin\_gssy@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the causal relationship between polyunsaturated fatty acids (PUFA) and colorectal cancer (CRC) through a two-sample Mendelian randomization (MR)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202405001

通信作者: 赵鑫, Email: zhaoxin\_gssy@163.com

study. **Methods** Based on genome-wide association study (GWAS) data, genetic variations related to PUFA were used as instrumental variables, and CRC was extracted from the GWAS dataset as the outcome indicator. The inverse-variance weighted method MR-Egger regression and weighted median method were used as the main analytical method to assess the causal relationship between omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, the ratio of omega-3 to total fatty acids, the ratio of omega-6 to total fatty acids, and the omega-6 to omega-3 ratio with CRC risk. **Results** The inverse variance weighting analysis showed that omega-3 fatty acids [OR=1.14, 95%CI(1.06, 1.23),  $P=0.014$ ], omega-6 fatty acids [OR=1.10, 95%CI(1.03, 1.18),  $P=0.007$ ], and the omega-6 to omega-3 ratio [OR=0.91, 95%CI(0.84, 0.99),  $P=0.006$ ] have direct causal relationships with CRC. The ratio of omega-3 to total fatty acids [OR=1.09, 95%CI(0.94, 1.26),  $P=0.164$ ] and the ratio of omega-6 to total fatty acids [OR=1.07, 95%CI(0.97, 1.18),  $P=0.226$ ] have no causal relationship with CRC. **Conclusion** The MR analysis results suggest that there are causal relationships between omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, and the omega-6 to omega-3 ratio with CRC, while there is no causal relationship for the ratio of omega-3 to total fatty acids and the ratio of omega-6 to total fatty acids.

**【Keywords】** Colorectal cancer; Polyunsaturated fatty acids; Mendelian randomization; Causal inference

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床较常见的消化系统恶性肿瘤之一, 目前已是全球第三大最常诊断的癌症<sup>[1]</sup>。在中国, CRC 的死亡率位居所有恶性肿瘤第四位<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化和发病人群年轻化, CRC 进一步威胁着人类的生命安全。CRC 的发病原因复杂, 与饮食习惯、年龄、遗传因素等密切相关<sup>[3]</sup>。有研究指出,  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3 PUFA) 可以调控细胞凋亡, 对 CRC 有一定的抑制作用<sup>[4]</sup>, 但其结论存在争议。 $\omega$ -6 多不饱和脂肪酸 (omega-6 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -6 PUFA) 在细胞凋亡中的调控作用仍未确定, 有研究指出其可以激活细胞凋亡, 也有研究表明其对细胞凋亡有抑制作用<sup>[5]</sup>。可以明确的是, PUFA 与 CRC 微环境的形成、肿瘤细胞的生命活动有密切联系<sup>[6-7]</sup>。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是流行病学领域一种新兴的数据分析方法, 利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 使用暴露因素强相关的遗传变异作为工具变量, 以评估暴露因素与结局之间的因果关系<sup>[8-9]</sup>。探讨 PUFA 对 CRC 的影响, 对于非药物防治 CRC 具有重要意义。本研究利用大规模开放性全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 数据进行双样本 MR 分析, 旨在探索 PUFA 与 CRC 的因果关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

采用两样本 MR 分析评估 PUFA 与 CRC 间的因果关系, MR 需要满足三个关键假设<sup>[10]</sup>: ①相关性假设: 工具变量必须与暴露之间强相关; ②独立性假设: 所选工具变量与暴露和结局之间的混淆因素不相关; ③排他性假设: 工具变量不会直接影响结果, 只能通过暴露影响结局。本研究所使用的数据库是 MR BASE 数据库 (<http://www.mrbase.org/>), 此数据库包含了大规模全基因组关联研究 GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 中的数据。选择公开可用的数据集  $\omega$ -3 脂肪酸、 $\omega$ -6 脂肪酸、 $\omega$ -3 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值 ([https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/met-d-Omega\\_6\\_by\\_Omega\\_3/](https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/met-d-Omega_6_by_Omega_3/)) 中的 SNPs 作为工具变量, CRC 作为结局变量, 见图 1、表 1。

### 1.2 筛选工具变量

在显著性阈值水平上 ( $P < 5 \times 10^{-6}$ ) 确定与工具和结局变量相关的独立 SNPs, 工具变量<sup>[14]</sup>限制为连锁不平衡水平较低的独立 SNPs, 以  $LD-R^2 < 0.001$  为截断值, 设置 Clumping distance 为 10 000 kb, 以保证 SNPs 之间的独立性, 一定程度上防止具有对称等位基因的 SNPs 颠倒因果效应的方向。经数据分析与筛选, 本

研究 5 个暴露因素最终分别纳入 19、33、72、121、79 个 SNPs。

### 1.3 MR分析方法

本研究主要采用的分析方法为随机效应模型逆方差加权法<sup>[15]</sup> (inverse-variance weighted, IVW), 同时使用 MR-Egger 回归法、加权中位数法 (weighted median method, WME)、单

纯模型 (simple mode) 和加权模型 (weighted mode) 四种方法<sup>[16-19]</sup> 作为补充, 进一步保证 MR 结果的有效性和稳健性。若 IVW 方法的  $P$  值小于 0.05, 且与 MR-Egger 回归法、WME、单纯模型和加权模型的 Beta 值正负方向大致一致或完全一致, 则认为本研究的因果估计是显著的。

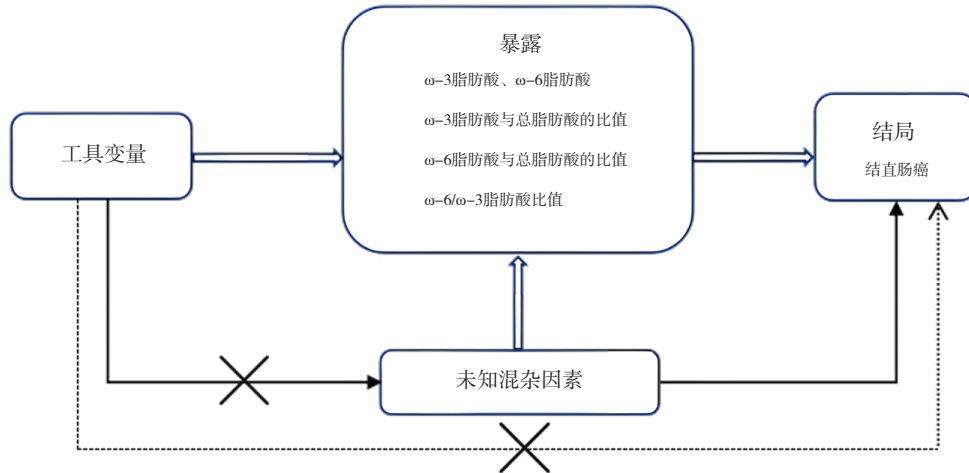


图1 多不饱和脂肪酸与结直肠癌两样本MR分析模型示意图

Figure 1. Schematic of the two-sample MR analysis of PUFA and CRC

表1 MR研究中的GWAS数据汇总信息

Table 1. Summary of GWAS data in MR research

暴露或结局	ID号	第一作者	年份	人群	样本量	SNPs
结直肠癌	ebi-a-GCST90018808	Sakaue S <sup>[11]</sup>	2021	欧洲	470 002	24 182 361
ω-3脂肪酸	met-c-855	Kettunen <sup>[12]</sup>	2016	欧洲	13 544	11 401 623
ω-6脂肪酸	met-c-856	Kettunen <sup>[12]</sup>	2016	欧洲	13 506	11 398 837
ω-3/总脂肪酸比值	ebi-a-GCST90092932	Richardson TG <sup>[13]</sup>	2022	欧洲	115 006	11 590 399
ω-6/总脂肪酸比值	ebi-a-GCST90092935	Richardson TG <sup>[13]</sup>	2022	欧洲	115 006	11 590 399
ω-6/ω-3脂肪酸比值	met-d-Omega_6_by_Omega_3	Borges CM	2020	欧洲	114 999	12 321 875

### 1.4 异质性检验

采用 Cochran Q 检验评估 SNPs 间的统计学异质性, 主要关注 IVW 结果, 以  $P < 0.05$  为截断值, 认为 SNPs 间存在统计学异质性。

### 1.5 敏感性分析

敏感性分析主要采用 3 种方法: ①计算去除回文 SNPs 或多效性 SNPs 后的效应值, 规避效应等位基因识别错误导致的结果不准确; ②采用 MR-Egger 截距法检测水平多效性 (即在水平方向上的不一致性), 以  $P > 0.05$  为截断值, 认为结果不存在明显的水平多效性; ③采用留一法<sup>[20]</sup> 进行敏感性分析, 判断 MR 结果对单个工具变量

的敏感性, 以评估 MR 分析结果的稳健性。

### 1.6 统计学方法

利用 MR base 平台 (App version: 1.4.3 8a77eb, R version: 4.0.3) 完成数据导入、工具变量筛选, 并进行 MR 分析、异质性检验和敏感性分析, 同时绘制森林图、散点图、漏斗图。

## 2 结果

### 2.1 MR分析

IVW 结果显示, ω-3 脂肪酸、ω-6 脂肪酸、ω-6/ω-3 脂肪酸比值与 CRC 发病风险的关联效应具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中, ω-3 脂肪

酸的 MR-Egger 回归法、WME、单纯模型、加权模型， $\omega-6$  脂肪酸的 MR-Egger 回归法、单纯模型， $\omega-6/\omega-3$  脂肪酸比值的单纯模型均显示其与 CRC 发病风险之间不存在关联 ( $P > 0.05$ )。但是， $\omega-3$  脂肪酸检验方法的 Beta 值正负方向基本一致， $\omega-6$  脂肪酸和  $\omega-6/\omega-3$  脂肪酸比值检验方法的 Beta 值正负方向完全一致，则认为  $\omega-3$  脂肪酸和  $\omega-6$  脂肪酸升高是 CRC 的危险因素， $\omega-6/$

$\omega-3$  脂肪酸比值升高是 CRC 的保护因素，即  $\omega-3$  脂肪酸水平每增加一个标准差，CRC 的风险增加 14%； $\omega-6$  脂肪酸水平每增加一个标准差，CRC 的风险增加 10%； $\omega-6/\omega-3$  脂肪酸比值每升高一个标准差，CRC 的风险降低 8%。IVW 结果显示， $\omega-3/$  总脂肪酸比值和  $\omega-6/$  总脂肪酸比值与 CRC 发病风险的关联效应无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表 2、图 2、图 3。

表2 暴露因素与CRC的MR结果

Table 2. MR estimates for the relationship between exposure factors and CRC

暴露因素	方法	SNPs	OR值	95%CI	P值	Beta值
$\omega-3$ 脂肪酸	MR-Egger	18	1.00	(0.92, 1.13)	0.874	0.02
	WME	18	1.12	(1.03, 1.21)	0.093	0.11
	IVW	18	1.14	(1.06, 1.23)	0.014	0.13
	simple mode	18	1.25	(1.03, 1.52)	0.171	0.23
	weighted mode	18	0.96	(0.79, 1.07)	0.796	-0.04
$\omega-6$ 脂肪酸	MR-Egger	33	1.18	(1.00, 1.39)	0.054	0.17
	WME	33	1.14	(1.04, 1.24)	0.005	0.13
	IVW	33	1.10	(1.03, 1.18)	0.007	0.10
	simple mode	33	1.14	(0.97, 1.34)	0.125	0.13
	weighted mode	33	1.14	(1.03, 1.27)	0.022	0.13
$\omega-3/$ 总脂肪酸比值	MR-Egger	72	1.07	(0.93, 1.24)	0.314	0.07
	WME	72	1.13	(1.00, 1.26)	0.036	0.12
	IVW	72	1.09	(0.94, 1.26)	0.164	0.06
	simple mode	72	1.13	(0.84, 1.67)	0.353	0.12
	weighted mode	72	1.13	(1.00, 1.27)	0.014	0.12
$\omega-6/$ 总脂肪酸比值	MR-Egger	121	1.14	(1.02, 1.26)	0.071	0.13
	WME	121	1.08	(0.96, 1.20)	0.262	0.07
	IVW	121	1.07	(0.97, 1.18)	0.226	0.05
	simple mode	121	1.14	(0.89, 1.45)	0.298	0.13
	weighted mode	121	1.09	(0.98, 1.23)	0.284	0.07
$\omega-6/ \omega-3$ 脂肪酸比值	MR-Egger	79	0.85	(0.71, 0.95)	<0.001	-0.16
	WME	79	0.86	(0.77, 0.95)	<0.001	-0.15
	IVW	79	0.91	(0.84, 0.99)	0.006	-0.09
	simple mode	79	0.85	(0.58, 1.25)	0.279	-0.17
	weighted mode	79	0.87	(0.78, 0.95)	<0.001	-0.14

## 2.2 异质性检验

Cochran Q 检验结果显示， $\omega-3$  脂肪酸、 $\omega-3/$  总脂肪酸比值、 $\omega-6/$  总脂肪酸比值和  $\omega-6/\omega-3$  脂肪酸比值的 SNPs 之间存在显著的统计学异质性 ( $P < 0.05$ )，而  $\omega-6$  脂肪酸的 SNPs 之间不存

在显著的统计学异质性 ( $P > 0.05$ )，见表 3。

## 2.3 敏感性分析

在去除回文 SNPs 或多效性 SNPs 后，发现各暴露因素结果稳健。MR-Egger 截距在一定程度上表明  $\omega-3$  脂肪酸、 $\omega-6$  脂肪酸、 $\omega-3/$  总脂

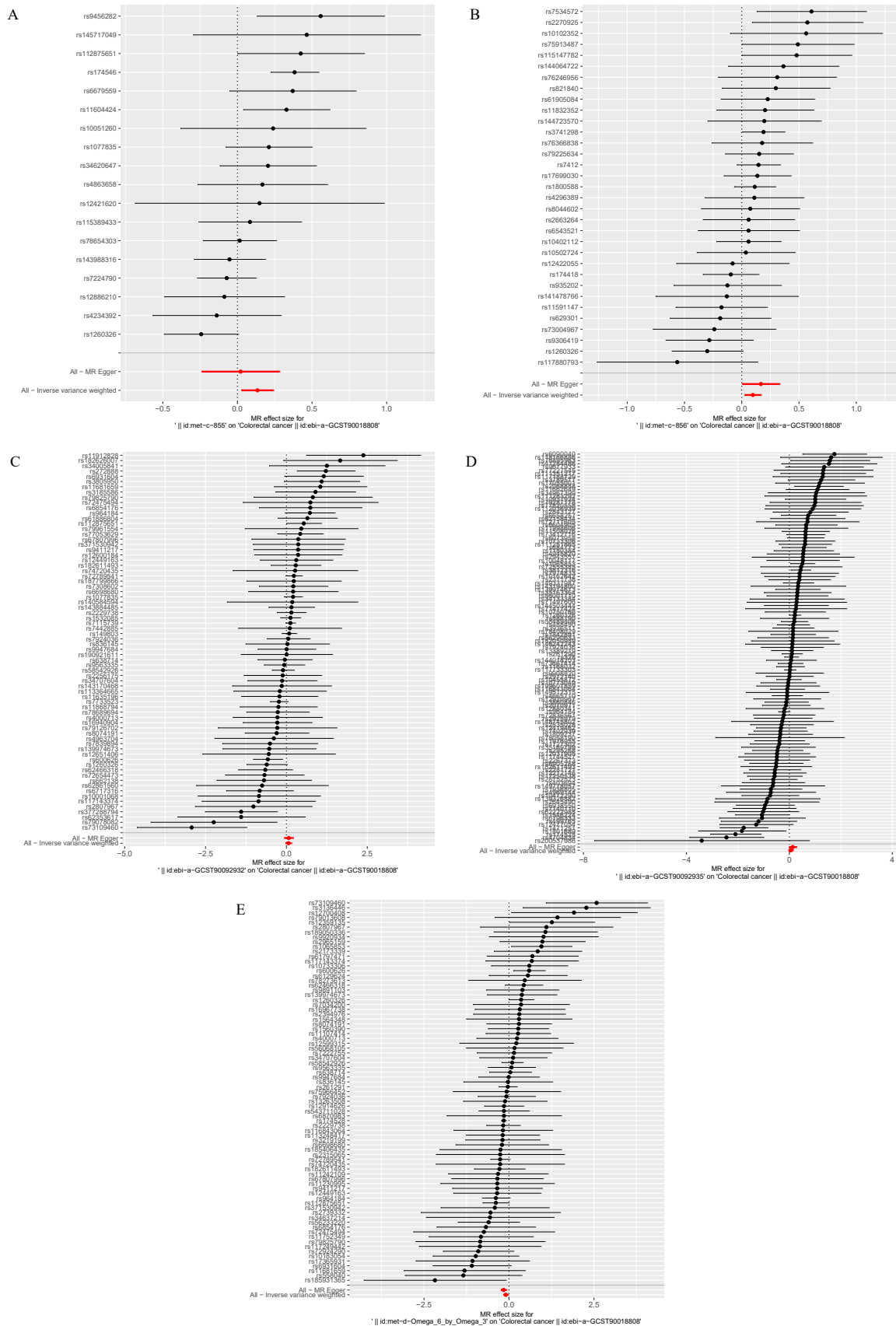


图2 多不饱和脂肪酸与结直肠癌关系的森林图

Figure 2. Forest plot of the relationships between PUFA and CRC

注: A.  $\omega$ -3脂肪酸; B.  $\omega$ -6脂肪酸; C.  $\omega$ -3/总脂肪酸比值; D.  $\omega$ -6/总脂肪酸比值; E.  $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值。

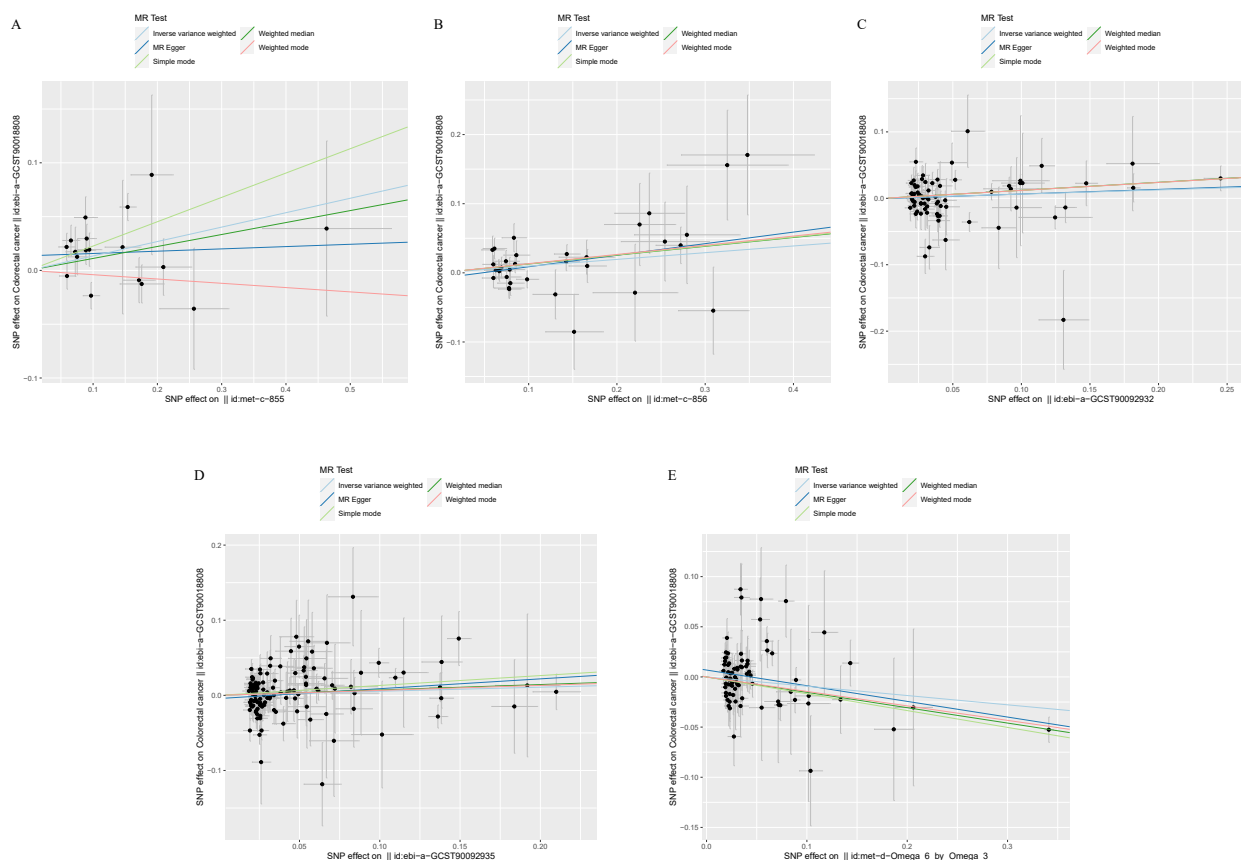


图3 暴露因素与CRC的散点图

Figure 3. Scatter plot of the relationships between exposure factors and CRC

注：A.  $\omega$ -3脂肪酸；B.  $\omega$ -6脂肪酸；C.  $\omega$ -3/总脂肪酸比值；D.  $\omega$ -6/总脂肪酸比值；E.  $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值。

表3 异质性检验与敏感性分析结果

Table 3. Results of heterogeneity test and sensitivity analysis

暴露因素	Q	Q_df <sup>①</sup>	Q_pval <sup>②</sup>	egger_intercept <sup>③</sup>	Egger-pval <sup>④</sup>
$\omega$ -3脂肪酸	38.08	17	0.002	0.01	0.365
$\omega$ -6脂肪酸	42.90	32	0.094	-0.009	0.359
$\omega$ -3/总脂肪酸比值	103.45	71	0.007	-0.000 5	0.896
$\omega$ -6/总脂肪酸比值	175.82	120	<0.001	-0.004	0.178
$\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值	107.30	78	0.016	0.007	0.021

注：<sup>①</sup>Q统计量的自由度；<sup>②</sup>Q统计量的P值；<sup>③</sup>Egger回归截距；<sup>④</sup>Egger回归截距的P值。

脂肪酸比值、 $\omega$ -6/总脂肪酸比值不存在水平多效性 ( $P > 0.05$ )， $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值存在水平多效性 ( $P=0.021$ )，见表3。留一法分析结果显示，各个暴露因素纳入分析的SNPs对结果无显著影响，表明总体结果不是由单个基因驱动，无单一SNPs对结果产生实质性影响，结果具有显著的可靠性，见图4。虽然暴露因素 $\omega$ -3脂肪酸的整体结果在一定程度上受rs174546影响，但影响程度较小，故认为结果未产生实质性偏差。

漏斗图分析结果显示， $\omega$ -3脂肪酸漏斗图不存在对称性， $\omega$ -3/总脂肪酸比值、 $\omega$ -6/总脂肪酸比值和 $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值的漏斗图存在较为理想的对称性， $\omega$ -6脂肪酸的漏斗图存在一定程度的对称性，但对称性不理想，提示本研究中 $\omega$ -6脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸/总脂肪酸比值、 $\omega$ -6脂肪酸/总脂肪酸比值、 $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值使用的工具变量SNPs推断出的因果关系受潜在因素的影响相对较小，见图5。

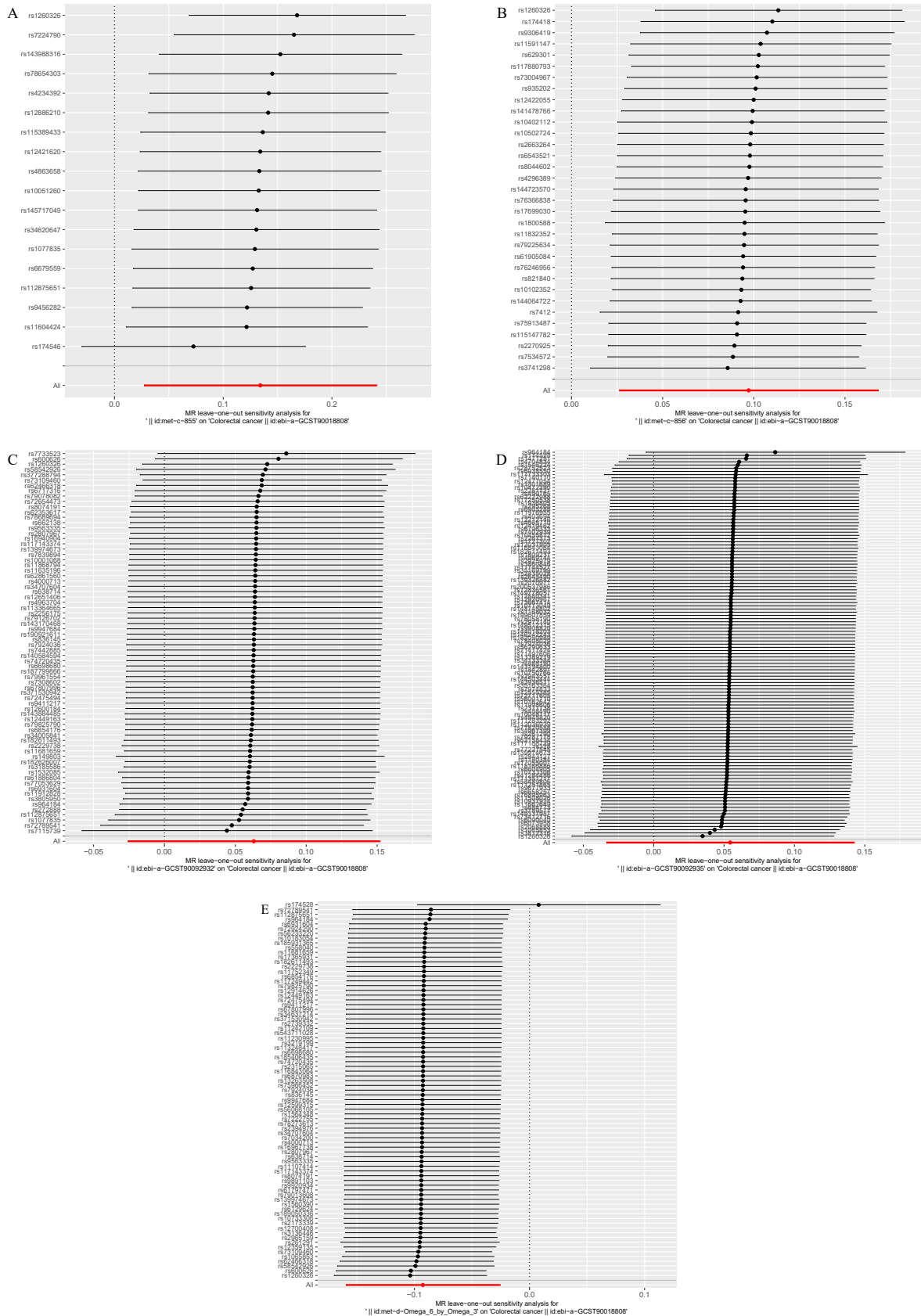


图4 留一法分析结果

Figure 4. Results of leave-one-out sensitivity analysis

注：A.  $\omega-3$  脂肪酸；B.  $\omega-6$  脂肪酸；C.  $\omega-3$ /总脂肪酸比值；D.  $\omega-6$ /总脂肪酸比值；E.  $\omega-6/\omega-3$  脂肪酸比值。

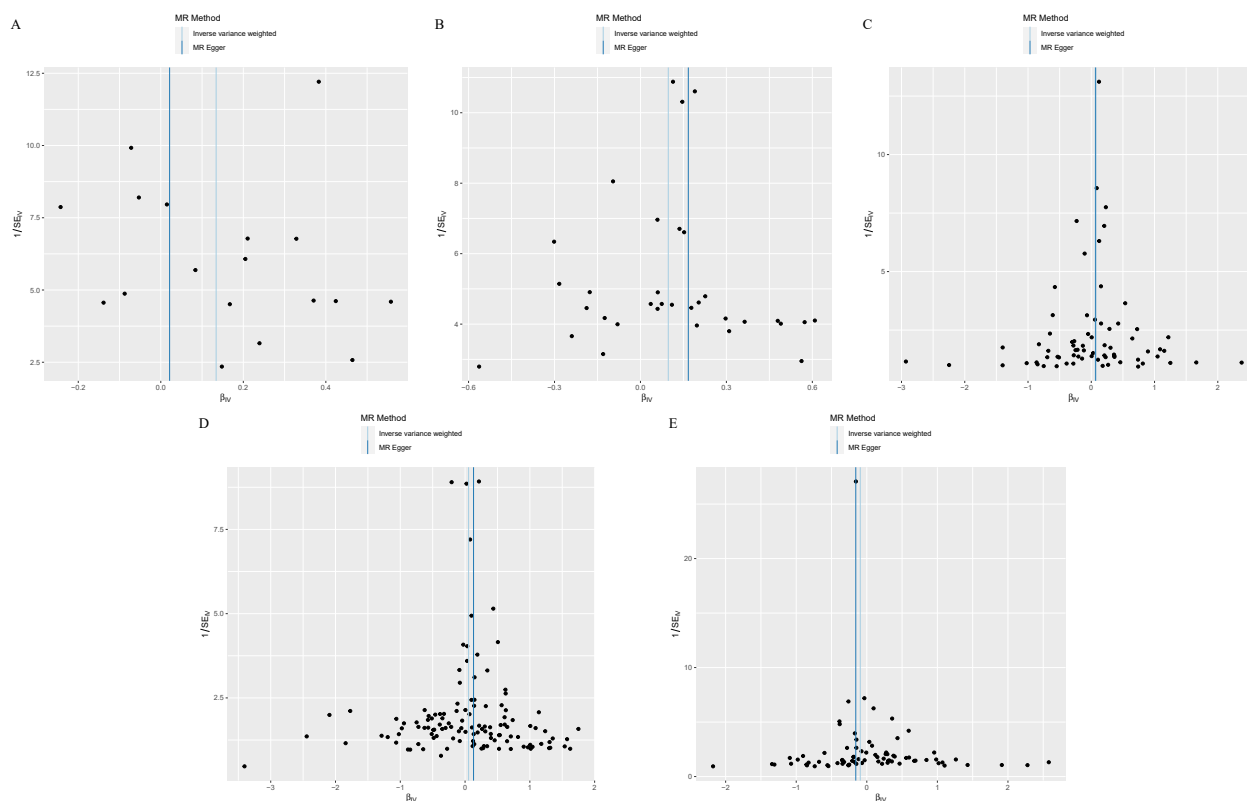


图5 漏斗图

Figure 5. Funnel plot

注：A.  $\omega$ -3脂肪酸；B.  $\omega$ -6脂肪酸；C.  $\omega$ -3/总脂肪酸比值；D.  $\omega$ -6/总脂肪酸比值；E.  $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值。

### 3 讨论

本研究采用MR模型系统评估了PUFA与CRC的因果关联，结果表明， $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -6脂肪酸升高是CRC的危险因素， $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值升高是CRC的保护因素。但 $\omega$ -6/ $\omega$ -3脂肪酸比值的SNPs间存在一定程度的水平多效性，该结果有待未来的研究进一步探讨。

PUFA是人的重要组成部分，同时也参与多种代谢。一项纳入1 613名患者的Meta分析结果显示， $\omega$ -3脂肪酸显著提高了体液免疫功能指标，可能用于术后治疗CRC患者的免疫支持<sup>[21]</sup>，这与本研究中 $\omega$ -3脂肪酸为CRC的危险因素的结论并不一致。有研究认为， $\omega$ -3脂肪酸作为免疫营养素，可能通过提高T细胞的免疫功能指标抬高体液免疫功能指标，以改善CRC患者的免疫状况<sup>[22]</sup>。本研究与部分研究<sup>[23-24]</sup>的结果相符合，Zhou等的研究发现，在一定条件下， $\omega$ -3脂肪酸水平升高会增加CRC的发病风险，同时也提出 $\omega$ -6/ $\omega$ -3比值在CRC发展中起保护作用<sup>[23]</sup>；Khankari等的研究也发现，特定的 $\omega$ -3脂肪酸

二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸可能增加CRC的发病风险<sup>[24]</sup>。 $\omega$ -3脂肪酸对CRC的调控是多途径、多步骤、多因素的，其干预CRC发生与发展的机制仍需进一步的研究与探讨。相关研究表明， $\omega$ -6脂肪酸水平与CRC的发生相关<sup>[25]</sup>。既往研究发现， $\omega$ -6脂肪酸及代谢产物形成促进炎症发生及肿瘤生长的微环境，促进癌症的发展<sup>[26]</sup>，调整 $\omega$ -6脂肪酸水平对于防治CRC具有积极作用。Yang等的研究发现， $\omega$ -6脂肪酸的代谢可能在CRC炎症驱动的肿瘤发生演变中发挥重要作用，并且可能是预后的潜在标志物<sup>[27]</sup>。

本研究具有一定的临床意义，明确了调节饮食中的PUFA摄入，特别是调整饮食中 $\omega$ -3脂肪酸和 $\omega$ -6脂肪酸的比例，可能有助于降低CRC的风险。本研究将在一定程度上指导CRC的预防和治疗，为临床实践和科学研究提供参考。本研究具有一定优势，与传统观察性研究相比，MR研究与随机对照试验类似且更不容易被混杂因素影响，同时能够避免反向因果关系<sup>[28]</sup>。横断面研究与小样本数据研究易于遭受外界无关因素干扰且通常花费巨大，而MR基于GWAS等公共数据



库, 样本量大, 能尽可能避免混杂因素。本研究也存在一定局限性: 一是所有的 GWAS 数据均来自欧洲血统的个体, 不同血统人群之间的生活习惯、环境因素、遗传变异等存在差异, 无法确定研究结论是否具有普遍性以用于其他人群; 二是本研究使用了汇总数据而非个体级别的数据, 因此无法进行亚组分析以细化因果关系。

综上所述, 本研究提供的遗传学证据支持 CRC 与  $\omega$ -3 脂肪酸水平、 $\omega$ -6 脂肪酸水平和  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值之间存在因果关联, 但 CRC 与  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 脂肪酸比值之间的因果关系尚不能很好地解释, CRC 与  $\omega$ -3 脂肪酸 / 总脂肪酸比值、 $\omega$ -6 脂肪酸 / 总脂肪酸比值之间尚未发现因果关联。未来有待进一步研究 PUFA 与 CRC 之间的因果关联, 探究 PUFA 在防治 CRC 上的潜力。

#### 参考文献

- 1 Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 164. DOI: [10.3390/nu11010164](https://doi.org/10.3390/nu11010164).
- 2 Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035).
- 3 Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274. DOI: [10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X).
- 4 Aldoori J, Cockbain AJ, Toogood GJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: moving towards precision use for prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 822-837. DOI: [10.1136/gutjnl-2021-326362](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326362).
- 5 Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodríguez B, Huerta-Yepez S. The involvement of polyunsaturated fatty acids in apoptosis mechanisms and their implications in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11691. DOI: [10.3390/ijms241411691](https://doi.org/10.3390/ijms241411691).
- 6 Dierge E, Debock E, Guilbaud C, et al. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1701-1715. DOI: [10.1016/j.cmet.2021.05.016](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.016).
- 7 Lange M, Olzmann JA. Ending on a sour note: lipids orchestrate ferroptosis in cancer[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(8): 1507-1509. DOI: [10.1016/j.cmet.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.011).
- 8 Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253-3265. DOI: [10.1681/ASN.2016010098](https://doi.org/10.1681/ASN.2016010098).
- 9 谢朝荣, 陶庆锋, 胡缤予, 等. 孟德尔随机化研究及其在中医药领域的应用展望[J]. *中医杂志*, 2023, 64(5): 438-442, 447. [Xie CR, Tao QF, Hu BY, et al. Mendelian randomization and its application in traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 64(5): 438-442, 447.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2023.05.002](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2023.05.002).
- 10 Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. *Res Synth Methods*, 2019, 10(4): 486-496. DOI: [10.1002/jrsm.1346](https://doi.org/10.1002/jrsm.1346).
- 11 Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415-1424. DOI: [10.1038/s41588-021-00931-x](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x).
- 12 Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11122. DOI: [10.1038/ncomms11122](https://doi.org/10.1038/ncomms11122).
- 13 Richardson TC, Leyden GM, Wang Q, et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation[J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(2): e3001547. DOI: [10.1371/journal.pbio.3001547](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001547).
- 14 Xu Q, Ni JJ, Han BX, et al. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 746998. DOI: [10.3389/fimmu.2021.746998](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746998).
- 15 Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665. DOI: [10.1002/gepi.21758](https://doi.org/10.1002/gepi.21758).
- 16 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J*

- Epidemiol, 2015, 44(2): 512–525. DOI: [10.1093/ije/dyv080](https://doi.org/10.1093/ije/dyv080).
- 17 Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304–314. DOI: [10.1002/gepi.21965](https://doi.org/10.1002/gepi.21965).
- 18 CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组 . 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识 [J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 471–475, 480. [CSCO Biostatistics Expert Committee RWS Methodology Group. Consensus on statistical methods for Mendelian randomization models and their standardized application[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2021, 38(3): 471–475, 480.] DOI: [10.11783/j.issn.1002-3674.2023.01.036](https://doi.org/10.11783/j.issn.1002-3674.2023.01.036).
- 19 Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. Stat Med, 2017, 36(11): 1783–1802. DOI: [10.1002/sim.7221](https://doi.org/10.1002/sim.7221).
- 20 Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian leave-one-out cross-validation for model selection[J]. Comput Brain Behav, 2019, 2(1): 1–11. DOI: [10.1007/s42113-018-0011-7](https://doi.org/10.1007/s42113-018-0011-7).
- 21 Yue T, Xiong K, Deng J, et al. Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer[J]. Front Nutr, 2022, 9: 945590. DOI: [10.3389/fnut.2022.945590](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.945590).
- 22 Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits[J]. Annu Rev Food Sci Technol, 2018, 9: 345–381. DOI: [10.1146/annurev-food-111317-095850](https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850).
- 23 Zhou Y, Lin Z, Xie S, et al. Interplay of chronic obstructive pulmonary disease and colorectal cancer development: unravelling the mediating role of fatty acids through a comprehensive multi-omics analysis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 587. DOI: [10.1186/s12967-023-04278-1](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04278-1).
- 24 Khankari NK, Banbury BL, Borges MC, et al. Mendelian randomization of circulating polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2020, 29(4): 860–870. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-19-0891](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0891).
- 25 王思平, 谢杰, 李红, 等. 结直肠癌患者血中多不饱和脂肪酸水平与其疾病的相关性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11): 810–811, 817. [Wang SP, Xie J, Li H, et al. Analysis the relationship between the levels of blood polyunsaturated fatty acid in patients with colorectal cancer and its cause of colorectal cancer[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2013, 29(11): 810–811, 817.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2013.11.013](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2013.11.013).
- 26 董岩, 周迪, 谢亚书, 等. 多不饱和脂肪酸对结直肠癌细胞生物学功能的影响及其生物信息学分析 [J]. 广东医学, 2023, 44(12): 1485–1491. [Dong Y, Zhou D, Xie YS, et al. Effect of polyunsaturated fatty acid on biological function of colorectal cancer cells and bioinformatics analysis[J]. Guangdong Medical Journal, 2023, 44(12): 1485–1491.] DOI: [10.13820/j.cnki.gdyx.20230711](https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20230711).
- 27 Yang K, Li H, Dong J, et al. Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2405–2412. DOI: [10.3748/wjg.v21.i8.2405](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2405).
- 28 Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian randomization to improve the design of randomized trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980. DOI: [10.1101/cshperspect.a040980](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040980).

收稿日期: 2024 年 05 月 04 日 修回日期: 2024 年 06 月 06 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 杨宇琳, 沈瑞博, 李振翔, 等. 多不饱和脂肪酸与结直肠癌的关系: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(7): 490–499. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405001).  
Yang YL, Shen RB, Li ZX, et al. The relationship between polyunsaturated fatty acids and colorectal cancer: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(7): 490–499. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405001).