

肠道菌群与非感染性胃肠炎的双向孟德尔随机化研究

查杰, 王达

泰州市疾病预防控制中心, 江苏 泰州 225300

摘要: **目的** 采用双向孟德尔随机化(MR)方法分析肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系, 为非感染性胃肠炎防控提供参考。**方法** 肠道菌群全基因组关联研究(GWAS)资料来源于MiBioGen数据库, 包括18 340名研究对象; 非感染性胃肠炎GWAS资料来源于IEU OpenGWAS数据库, 包括416例成人病例和7 235名成人对照。采用逆方差加权法进行肠道菌群与非感染性胃肠炎的双向MR分析; 采用Cochran Q检验、MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验进行敏感性分析。**结果** 正向MR分析结果显示, 坏疽毒素梭状芽胞杆菌属($OR=2.201$, $95\%CI: 1.295\sim3.740$)和瘤胃菌科UCG-013属($OR=2.683$, $95\%CI: 1.258\sim5.720$)与较高的非感染性胃肠炎发病风险存在统计学关联; 真杆菌属hallii群($OR=0.534$, $95\%CI: 0.307\sim0.927$)、拉氏梭菌属NK4A136群($OR=0.490$, $95\%CI: 0.252\sim0.953$)和产气草酸杆菌群($OR=0.561$, $95\%CI: 0.348\sim0.903$)与较低的非感染性胃肠炎发病风险存在统计学关联。反向MR分析结果显示上述5种肠道菌群与非感染性胃肠炎不存在统计学关联(均 $P>0.05$)。敏感性分析未发现异质性和水平多效性(均 $P>0.05$)。**结论** 坏疽毒素梭状芽胞杆菌属和瘤胃菌科UCG-013属是非感染性胃肠炎发病的危险因素; 真杆菌属hallii群、拉氏梭菌属NK4A136群及产气草酸杆菌群是非感染性胃肠炎发病的保护因素。

关键词: 肠道菌群; 非感染性胃肠炎; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R183.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 08-0814-04

Gut microbiota and noninfectious gastroenteritis: a bidirectional Mendelian randomization study

ZHA Jie, WANG Da

Taizhou Center for Disease Control and Prevention, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract: Objective To examine the causal relationship between gut microbiota and noninfectious gastroenteritis using bidirectional Mendelian randomization (MR) approach, so as to provide the basis for the prevention and treatment of non-infectious gastroenteritis. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data of gut microbiota were obtained from the MiBioGen database, comprising 18 340 participants. GWAS data of noninfectious gastroenteritis were obtained from the IEU OpenGWAS database, including 416 adult cases and 7 235 adult controls. The bidirectional MR analysis between gut microbiota and noninfectious gastroenteritis was conducted using inverse-variance weighted method. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's Q test, MR-Egger regression, and the MR-PRESSO test. **Results** Forward MR analyses demonstrated statistically significant associations between a higher risk of noninfectious gastroenteritis and *Clostridium gangrenexotoxin* genus ($OR=2.201$, $95\%CI: 1.295\sim3.740$) and *Ruminococcaceae* UCG-013 genus ($OR=2.683$, $95\%CI: 1.258\sim5.720$). Conversely, statistically significant associations were observed between a lower risk of noninfectious gastroenteritis and *Eubacterium hallii* group ($OR=0.534$, $95\%CI: 0.307\sim0.927$), *Lachnospiraceae* NK4A136 group ($OR=0.490$, $95\%CI: 0.252\sim0.953$), and *Oxalobacter formigenes* group ($OR=0.561$, $95\%CI: 0.348\sim0.903$). Reverse MR analysis showed no evidence for the causal association between the aforementioned five types of gut microbiota and noninfectious gastroenteritis (all $P>0.05$). Sensitivity analyses revealed no evidence of heterogeneity or horizontal pleiotropy (all $P>0.05$). **Conclusion** *Clostridium gangrenexotoxin* genus and *Ruminococcaceae* UCG-013 genus were risk factors for the

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.08.012

基金项目: 江苏省第六期“333工程”科研项目(苏人才办[2022]21号)

作者简介: 查杰, 硕士, 高级工程师, 主要从事病原微生物检测工作

通信作者: 王达, E-mail: dawangscience@163.com

noninfectious gastroenteritis, while *Eubacterium hallii* group, *Lachnospiraceae* NK4A136 group and *Oxalobacter formigenes* group were protective factors for the noninfectious gastroenteritis.

Keywords: gut microbiota; noninfectious gastroenteritis; Mendelian randomization; causal relationship

非感染性胃肠炎是由于饮食不当、过敏反应和非特异性溃疡等非感染性因素导致的胃肠黏膜炎症, 主要症状包括腹痛、腹泻、恶心及呕吐等^[1], 是常见的胃肠炎类型, 但具体病因及发病机制尚未明确。人体自身内部因素(遗传易感性)和外界环境暴露(如饮食不当)所致的肠道稳态失衡在非感染性胃肠炎发生发展中可能起到关键作用。研究显示, 高糖食物摄入引起的肠道微生物组成改变可能与胃肠炎易感性增加相关^[2]。肠道菌群可通过调控能量代谢、物质交换、免疫应答等过程与肠道稳态产生双向调节关系^[3]。研究显示, 益生菌可用于治疗非感染性胃肠炎, 且疗效良好, 对非感染性胃肠炎患者实施肠道益生菌补充治疗能促进患者较快康复^[4]。目前, 肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系尚不清楚, 孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是将单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量, 按照随机、均等、独立分配的原则, 有效排除了混杂因素和反向因果关系的影响, 可探究暴露与结局之间的因果关系^[5]。本研究采用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据, 以SNP作为工具变量, 采用双向MR方法分析肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系, 为非感染性胃肠炎防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

肠道菌群GWAS资料来自MiBioGen数据库(<https://mibiogen.gcc.rug.nl>)。2021年该数据库发表最大的肠道菌群GWAS资料, 包括24个基于人群的队列, 共18 340名研究对象, 纳入211种肠道菌群(9门、16纲、20目、35科和131属)的122 110个SNP, 排除15种未知科或属后, 利用196种肠道菌群进行MR分析。非感染性胃肠炎GWAS资料来源于IEU OpenGWAS数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-e-558_CSA), 包括416例成人病例和7 235名成人对照。病例纳入标准:(1)出现腹泻、腹痛、恶心和呕吐等临床症状;(2)通过粪便培养或分子检测排除细菌、病毒和寄生虫等病原体感染。本研究基于公开数据, 每个GWAS资料均已获得各自机构的伦理批准。

1.2 方法

1.2.1 MR分析假设

MR分析基于3个重要假设:(1)纳入的工具变量(SNP)与暴露(肠道菌群)强关联;(2)工具变量(SNP)与已知混杂因素(影响肠道菌群和非感染性胃肠炎的因素)无关联性;(3)工具变量(SNP)仅通过暴露(肠道菌群)影响结局(非感染性胃肠炎)^[5]。

1.2.2 工具变量筛选

本研究中有有效的工具变量需满足下列筛选条件:(1)与肠道菌群显著相关的SNP作为工具变量($P < 1 \times 10^{-5}$);(2)设置区域宽度 $kb=10\ 000$ 和系数 $r^2 < 0.001$ 以去除连锁不平衡的工具变量, 同时仅保留显著性较高的工具变量;(3)排除统计能力较弱的工具变量($F \leq 10$)^[6]。

1.2.3 双向MR分析

以逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)为主, 以MR-Egger回归法、加权中位数法、简单模式及加权模式为辅的方法分析肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系。IVW法在全部SNP有效的前提下, 依据每个样本大小和效应估计的方差进行加权平均, 在无异质性和水平多效性时, 可给出相对稳健且准确的因果评估结果^[5]。

1.2.4 敏感性分析

采用Cochran Q 检验评估异质性, $P > 0.05$ 表示工具变量不存在异质性。采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验评估水平多效性, MR-Egger回归截距 $P > 0.05$ 表示工具变量无水平多效性; MR-PRESSO检验用于检测离群值, 并剔除 $P < 0.05$ 的离群值后重新进行因果分析^[7]。

1.3 统计分析

采用R 4.3.1软件的Two-Sample-MR 0.6.2程序包和MR-PRESSO 1.0程序包统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肠道菌群与非感染性胃肠炎的正向MR分析

196种肠道菌群中共纳入1 531个有效工具变量进行MR分析(均 $F > 10$)。IVW法结果显示, 坏疽毒素梭状芽胞杆菌属、瘤胃菌科UCG-013属与较高

的非感染性胃肠炎发病风险存在统计学关联（均 $P<0.05$ ）；真杆菌属 *hallii* 群、拉氏梭菌属 NK4A136 群和产气草酸杆菌群与较低的非感染性胃肠炎发病风险存在统计学关联（均 $P<0.05$ ）。其他 4 种方法分析结

果基本与 IVW 法结果方向一致。Cochran Q 检验结果表明无异质性，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果表明不存在水平多效性和离群值（均 $P>0.05$ ）。见表 1。

表 1 肠道菌群与非感染性胃肠炎的正向 MR 分析结果
Table 1 Forward MR analysis results of the association between gut microbiota and noninfectious gastroenteritis

暴露	SNP 数量	方法	OR 值 (95%CI)	P 值	Cochran Q 检验 P 值	MR-Egger 回归 截距 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
坏疽毒素梭状芽胞杆菌属	16	IVW	2.201 (1.295~3.740)	0.004	0.497	0.089	0.485
瘤胃菌科 UCG-013 属	13	IVW	2.683 (1.258~5.720)	0.011	0.956	0.737	0.962
真杆菌属 <i>hallii</i> 群	16	IVW	0.534 (0.307~0.927)	0.026	0.878	0.681	0.903
拉氏梭菌属 NK4A136 群	16	IVW	0.490 (0.252~0.953)	0.036	0.364	0.938	0.407
产气草酸杆菌群	12	IVW	0.561 (0.348~0.903)	0.017	0.736	0.155	0.791

2.2 肠道菌群与非感染性胃肠炎的反向 MR 分析

以非感染性胃肠炎作为暴露，以与非感染性胃肠炎发病风险存在统计学关联的坏疽毒素梭状芽胞杆菌属、瘤胃菌科 UCG-013 属、真杆菌属 *hallii* 群、拉氏梭菌属 NK4A136 群和产气草酸杆菌群作

为结局进行反向 MR 分析。结果显示，5 种肠道菌群与非感染性胃肠炎发病风险不存在统计学关联（均 $P>0.05$ ）。Cochran Q 检验结果表明无异质性，MR-Egger 回归法、MR-PRESSO 检验结果表明不存在水平多效性和离群值（均 $P>0.05$ ）。见表 2。

表 2 肠道菌群与非感染性胃肠炎的反向 MR 分析结果
Table 2 Reverse MR analysis results of the association between gut microbiota and noninfectious gastroenteritis

结局	SNP 数量	方法	OR 值 (95%CI)	P 值	Cochran Q 检验 P 值	MR-Egger 回归 截距 P 值	MR-PRESSO 检验 P 值
坏疽毒素梭状芽胞杆菌属	6	IVW	1.015 (0.989~1.042)	0.255	0.586	0.519	0.245
瘤胃菌科 UCG-013 属	6	IVW	0.994 (0.974~1.014)	0.551	0.823	0.698	0.408
真杆菌属 <i>hallii</i> 群	6	IVW	1.011 (0.990~1.032)	0.304	0.661	0.212	0.259
拉氏梭菌属 NK4A136 群	6	IVW	0.987 (0.967~1.007)	0.191	0.575	0.997	0.195
产气草酸杆菌群	5	IVW	0.982 (0.945~1.020)	0.349	0.355	0.547	0.402

3 讨 论

本研究采用双向 MR 分析方法探讨肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系，结果显示坏疽毒素梭状芽胞杆菌属和瘤胃菌科 UCG-013 属可增加非感染性胃肠炎发病风险；真杆菌属 *hallii* 群、拉氏梭菌属 NK4A136 群和产气草酸杆菌群可降低非感染性胃肠炎发病风险，且以上 5 种肠道菌群与非感染性胃肠炎不存在反向因果关联，为预防和治疗非感染性胃肠炎提供了方向和思路。

坏疽毒素梭状芽胞杆菌属和瘤胃菌科 UCG-013 属是非感染性胃肠炎发病的危险因素。坏疽毒素梭状芽胞杆菌属是一类专性厌氧的革兰阳性杆菌，是条件致病菌，有慢性病或免疫系统受损的患者是其

易感人群^[8]。坏疽毒素梭状芽胞杆菌属与肠道代谢物甾体 A 存在相关性^[9]，甾体 A 可通过调节肠道菌群的组成或代谢产物的生成，影响肠道微环境的稳态，从而影响非感染性胃肠炎^[10]。瘤胃菌科 UCG-013 属是瘤胃菌科的肠道微生物，是一种纤维素降解细菌，其与肥胖、癌症等代谢疾病密切相关^[11]。本研究发现，瘤胃菌科 UCG-013 属与较高的非感染性胃肠炎发病风险有关，进一步揭示其作为潜在治疗靶点的可能性。

真杆菌属 *hallii* 群、拉氏梭菌属 NK4A136 群和产气草酸杆菌群是非感染性胃肠炎发病的保护因素。真杆菌属 *hallii* 群属于厚壁菌门，是人类肠道菌群的核心菌属之一，是肠道中丁酸主要的生产者之一^[12]，丁酸具有保护肠道黏膜屏障、降低肠道炎症水平和调

节免疫反应等积极作用^[12]。拉氏梭菌属 NK4A136 群是厚壁菌门毛螺菌科,也是丁酸主要的生产者之一,有助于增强肠道黏膜屏障功能,减少炎症和感染风险^[13]。有研究显示,拉氏梭菌属 NK4A136 群能够通过调节免疫细胞活性,降低促炎细胞因子水平,从而减轻肠道炎症^[14]。以上研究与本研究发现真杆菌属 hallii 群、拉氏梭菌属 NK4A136 群与较低的非感染性胃肠炎发病风险有关的结论一致。产气草酸杆菌群属于厚壁菌门瘤胃菌科,是一种厌氧菌,能够产生短链脂肪酸(如乙酸和丙酸)。这些代谢产物对肠道健康至关重要,能够为肠道上皮细胞提供能量,增强肠道屏障功能,并具有抗炎作用^[15-16]。DAI 等^[17]发现,葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型中,补充与产气草酸杆菌群同一厚壁菌门的活泼瘤胃球菌可改变肠道菌群的组成,增加有益菌的相对丰度,减少有害菌的相对丰度,有助于恢复肠道微生态平衡,从而缓解结肠炎。

本研究存在一定局限性:MR 分析基于工具变量仅通过暴露因素影响结局的假设,虽最大限度地排除混杂因素确保结果的稳健性,但仍可能存在未知的混杂因素;GWAS 数据来自于欧洲人群,且比较笼统,未含有各样本的详细信息比如性别等。本研究结果在我国人群适用性还需要进一步论证,但鉴于人类遗传学的广泛共性,本研究结果为肠道菌群与非感染性胃肠炎的因果关系和机制提供了证据和思路,为防控非感染性胃肠炎提供参考。

参考文献

- [1] REISINGER E C, FRITZSCHE C, KRAUSE R, et al. Diarrhea caused by primarily non-gastrointestinal infections [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005, 2 (5): 216-222.
- [2] LAFFIN M, FEDORAK R, ZALASKY A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice [J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 1-11.
- [3] YANG L, SAKANDAR H A, SUN Z H, et al. Recent advances of intestinal microbiota transmission from mother to infant [J/OL]. J Funct Foods, 2021, 87 [2025-07-17]. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104719>.
- [4] 刘宇畅. 肠道益生菌补充治疗在小儿非感染性腹泻中的临床效果分析 [J]. 实用妇科内分泌杂志 (电子版), 2017, 4 (35): 180, 182.
LIU Y Y. Clinical effect analysis of intestinal probiotic supplement therapy in children with noninfectious diarrhea [J]. J Pract Gynecol Endocrinol (Electron Ed), 2017, 4 (35): 180, 182. (in Chinese)
- [5] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. JAMA, 2021, 326 (16): 1614-1621.
- [6] 陈海苗, 马岩, 刘明奇, 等. 膳食成分与肠道微生物的孟德尔随机化研究 [J]. 预防医学, 2025, 37 (1): 73-76, 81.
CHEN H M, MA Y, LIU M Q, et al. Association between dietary components and gut microbiota: a Mendelian randomization study [J]. China Prev Med J, 2025, 37 (1): 73-76, 81. (in Chinese)
- [7] 蒋舒颀, 郭婷, 凌军军, 等. 初次性行为年龄与妇科恶性肿瘤的孟德尔随机化研究 [J]. 预防医学, 2025, 37 (5): 516-520.
JIANG S D, GUO T, LING J J, et al. Association between age at first sexual intercourse and gynecologic malignant tumors: a Mendelian randomization study [J]. China Prev Med J, 2025, 37 (5): 516-520. (in Chinese)
- [8] RAMPHAL W, RAAIJMAKERS N J, VAN DER KLIFT M, et al. Mycotic aneurysm caused by *Clostridium septicum* in a patient with colorectal cancer [J]. Infection, 2018, 46 (5): 711-716.
- [9] CAI S, YANG Y Q, KONG Y H, et al. Gut bacteria *Erysipelatoclostridium* and its related metabolite ptilosteroid a could predict radiation-induced intestinal injury [J/OL]. Front Public Health, 2022, 10 [2025-07-17]. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.862598>.
- [10] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (4): 223-237.
- [11] FENG J, MA H, HUANG Y, et al. Ruminococcaceae_UCG-013 promotes obesity resistance in mice [J]. Biomedicines, 2022, 10 (12): 1-14.
- [12] MUKHERJEE A, LORDAN C, ROSS R P, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health [J]. Gut Microbes, 2020, 12 (1): 1-28.
- [13] YAN C, HUANG S H, DING H F, et al. Adverse effect of oxidized cholesterol exposure on colitis is mediated by modulation of gut microbiota [J/OL]. J Hazard Mater, 2023, 459 [2025-07-17]. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132057>.
- [14] CHASSARD C, DAPOIGNY M, SCOTT K P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35 (7): 828-838.
- [15] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. Nature, 2009, 461 (7268): 1282-1286.
- [16] 邹艳, 黄恩善, 赵栋, 等. 益生菌改善高尿酸血症的作用研究进展 [J]. 预防医学, 2025, 37 (1): 36-39.
ZOU Y, HUANG E S, ZHAO D, et al. The role of probiotics in ameliorating hyperuricemia: a review [J]. China Prev Med J, 2025, 37 (1): 36-39. (in Chinese)
- [17] DAI J J, JIANG M J, WANG X X, et al. Human-derived bacterial strains mitigate colitis via modulating gut microbiota and repairing intestinal barrier function in mice [J]. BMC Microbiol, 2024, 24 (1): 1-16.

收稿日期: 2025-05-06 修回日期: 2025-07-17 本文编辑: 徐亚慧