

遗传学视角下皮肤菌群与痤疮的因果关联： 两样本孟德尔随机化研究

陈思沿, 车宇慧, 陈木兰, 韩 雯, 郭 静*

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘 要

背景: 皮肤微生物群(SM)与痤疮发展风险之间的因果关系仍不确定。通过进行一项单变量和多变量孟德尔随机化(MR)研究, 以调查它们是否与痤疮有因果关系。方法: 进行双样本MR分析, 以调查SM和痤疮之间的潜在因果关系。MR分析主要采用逆方差加权法, 以及加权中位数法、MR-Egger回归和加权模式。此外, 采用Cochran's Q、MR-Egger截距、MR-PRESSO和留一分析检验MR分析结果的可靠性。结果: 逆方差加权法显示微球菌属、ASV004、ASV008和ASV070是痤疮的保护因素。相反, 杆菌类和葡萄球菌属是痤疮的危险因素。此外, 金黄杆菌属、不动杆菌属、拟杆菌属、ASV001、ASV003和ASV016与痤疮有潜在关联。此外, 在门、目和科水平上, 没有发现SM和痤疮之间的因果关系。结论: 双样本MR分析揭示了SM和痤疮之间的因果关系, 可能为未来SM介导的痤疮发病机制的机制和临床研究提供有价值的见解。

关键词

因果效应, 痤疮, 皮肤微生物群, GWAS, 孟德尔随机化

The Causal Relationship between Skin Microbiota and Acne from a Genetic Perspective: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Siyan Chen, Yuhui Che, Mulan Chen, Wen Han, Jing Guo*

Clinical Medicine College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈思沿, 车宇慧, 陈木兰, 韩雯, 郭静. 遗传学视角下皮肤菌群与痤疮的因果关联: 两样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 363-369. DOI: 10.12677/acm.2025.1561734

Abstract

Background: The causal relationship between skin microbiota (SM) and the risk of acne development remains uncertain. We performed a univariate and multivariate Mendelian randomization (MR) study to investigate whether they are causally related to acne. **Methods:** We performed two-sample MR analysis to investigate the potential causal relationship between SM and acne. The MR analysis was performed primarily using the inverse variance weighting method, and secondarily using the weighted median method, MR-Egger regression, and weighted mode. In addition, the reliability of the MR analysis results was tested using Cochran's Q, MR-Egger intercept, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis. **Results:** The inverse variance weighting method showed that *Micrococcus*, ASV004, ASV008, and ASV070 were protective factors for acne. In contrast, *Bacillus* and *Staphylococcus* were risk factors for acne. In addition, *Chryseobacterium*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, ASV001, ASV003, and ASV016 were suggestive associations with acne. Furthermore, no causal relationship between SM and acne was found at the phylum, order, and family levels. **Conclusion:** Our MR analysis revealed a causal relationship between SM and acne, which may provide valuable new insights into the mechanistic and clinical studies of SM-mediated acne pathogenesis in the future.

Keywords

Causal Effect, Acne, Skin Microbiota, GWAS, Mendelian Randomization

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病，主要影响青少年和年轻成年人，在全球范围内位居第八大常见疾病，影响全球约 9.4% 的人口[1]。痤疮的病理特征为毛囊皮脂腺单位内病变的形成，这一过程涉及皮脂过度分泌、毛囊角化异常、痤疮丙酸杆菌的积聚以及随后引发的炎症反应[2]。其中，痤疮丙酸杆菌过度生长所引发的炎症反应，在痤疮的发病机制中占据核心地位。近年来的研究[3]强调了皮肤微生物群 (SM) 及其与免疫系统的复杂相互作用在痤疮发展中的关键作用。SM 是一个由多种微生物组成的复杂生态系统，包括细菌、病毒和真菌，它们与人类宿主在微妙的平衡中共存，以维持皮肤的稳定生态。这种平衡的破坏可能导致炎症和疾病的发生[4]。研究表明[5]，与健康个体相比，痤疮患者表现出独特的 SM 组成。痤疮丙酸杆菌的特定菌株过度生长及表皮葡萄球菌均被认为是痤疮的潜在致病因素，提示该疾病的病因中存在更复杂的微生物动态变化[6]。

许多关于 SM 与痤疮之间关系的研究采用了病例对照研究的设计，这使得明确因果关系的建立变得复杂。因为观察性研究容易受到多种外部变量的混杂影响，这些因素都可能对研究结果产生干扰[7]。在观察性研究的背景下，仔细控制所有潜在的混杂因素是一项极具挑战性的任务。因此，迫切需要采用替代方法来推断 SM 与痤疮发作之间的因果关系。

孟德尔随机化(MR)是一种强有力的流行病学技术，能够阐明各种遗传表型与疾病之间的关系。迄今为止，大规模全基因组关联研究(GWAS)已被用于研究一系列皮肤病，包括银屑病[8]、扁平苔藓[9]、面部皮肤老化[10]和荨麻疹[11]。MR 分析为研究人员提供了确定 SM 是否对痤疮风险有因果影响的途径，并探索 SM 对皮肤病发病机制的更广泛影响，最终为新的治疗策略的发展提供信息。这种策略可能包括痤

疮的免疫疗法[12]和益生菌的局部应用[13]，以重建 SM 的平衡。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计

在本研究中，采用双样本 MR 方法，以识别特定 SM 分类群与痤疮发病率之间的潜在因果关系。为了通过 MR 进行稳健的因果推断，必须满足三个基本原则[14]：(1) 遗传变异与暴露的 SM 密切相关；(2) 遗传变异与暴露结果独立于潜在的混杂因素；(3) 遗传变异仅通过暴露影响结果。

2.2. 暴露和结局数据来源

研究从 GWAS 的 Meta 分析[15]中获取了 SM 的数据，该数据包括来自欧洲队列的 597 个样本，具体为 KORAF4 队列的 324 个样本和 PopGen 队列的 273 个样本。该分析涵盖了总共 4,685,714 个人类常染色体单核苷酸多态性(SNP)。微生物特征按其分类学水平分类，表示为扩增子变异序列(AVS)、属、科、目、纲或门。对 270 个 SM 分类群进行了全面检查，其中包括 133 个 AVS、52 个属、28 个科、23 个目、20 个纲和 14 个门。

从最近的 GWAS 对九个独立的欧洲祖先队列的痤疮 Meta 分析中获得评估痤疮的遗传工具变量，该队列包括 20,165 例病例和 595,231 例对照[16]。总共 46 个独立的、全基因组显著的 SNP 用于定义痤疮。

2.3. 工具变量选择

选择显著的 SNP 作为 SM 的工具变量(IVs)进行进一步研究。对于 IVs 的选择，遵循以下要求：(1) 过滤显著 SNP：设置 $p < 1 \times 10^{-5}$ 的阈值以筛选出具有显著关联的 SNP；(2) 确保 SNP 独立性：将连锁不平衡系数设置为标准参数(阈值设置为 $R^2 = 0.001$ ，窗口大小为 10,000 kb)；以及(3) 检验关联假设：采用 F 统计公式： $F = R^2(n - k - 1)/k(1 - R^2)$ ，用于测量 IVs 的功效并确定 MR 分析结果中是否存在任何潜在的弱工具偏倚。F 统计量超过 10 表示稳健的 IV，意味着结果不会受到弱工具偏差的影响[17]。

2.4. MR 分析

在研究中，利用双样本 MR 方法来仔细检查 SM 成分与痤疮风险之间的因果关系。逆方差加权(IVW)方法因其对有效工具的假设而流行[18]，与 MR-Egger 回归相平衡，尽管存在潜在的精度权衡，但对无效工具具有较强的稳健性[19]。加权中位数(WM)方法也因其面对无效变量时的可靠性而被采用，其准确性通常优于 MR-Egger。加权模式技术因其广泛的适用性而被包括在内，仅需在多个工具变量之间达成多数共识[20]。优势比(OR)和 95%置信区间(CI)用于量化影响，确保全面的评估。

2.5. 敏感性分析

敏感性分析在评估效应估计的稳健性以及识别潜在的偏倚来源和方向方面起着关键作用。它有助于确认本研究发现与其他分析策略和假设的一致性，从而证实结论可靠性。为了评估异质性，使用 MR-Egger 检验，其中 Cochran's Q 统计量的 p 值低于 0.05 被认为具有显著性[21]。MR-Egger 回归的截距项在 IVs 中的多效性方面至关重要。p 值 < 0.05 表明可能存在多效性效应，如果存在，可能会使排除限制和数据的独立性失效，从而对结果的稳健性产生怀疑。为了解决这个问题，需要通过 MR-PRESSO 方法识别和校正 MR 分析中的水平多效性异常值[22]。此外，我们还进行了逐一排除法分析，以排除有任何 SNP 对因果估计产生不成比例的影响。

为了解决多重比较问题，采用假发现率(FDR)方法进行调整，将显著性设定在 FDR 校正后的 q 值 < 0.1 的阈值上[23]。如果 p 值 < 0.05 且 q 值 > 0.1 ，则认为皮肤微生物群与痤疮之间存在潜在相关性。

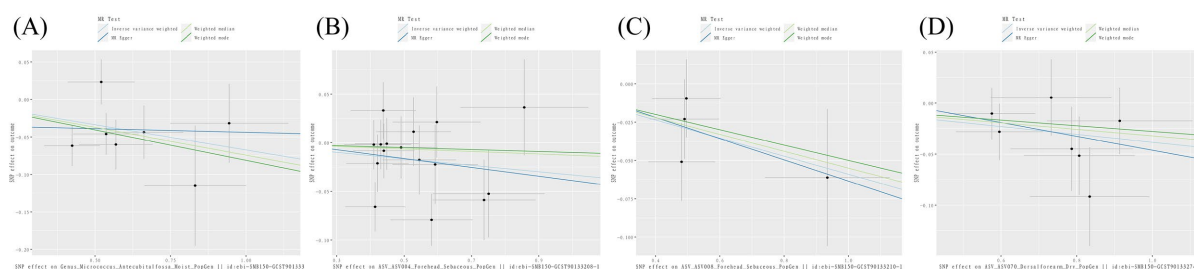
所有统计分析均使用 R 软件中的“Mendelian Randomization”和“Two sample MR”包进行。统计显著性定义为 p 值 < 0.05 。

3. 结果

3.1. SM 对痤疮的因果作用

在 270 个 SM 分类群中, 研究确定了 12 个不同分类群与痤疮的显著因果联系, 包括一个纲、五个属和六个 ASV。相反, 在门、目和科水平上没有检测到因果关系。

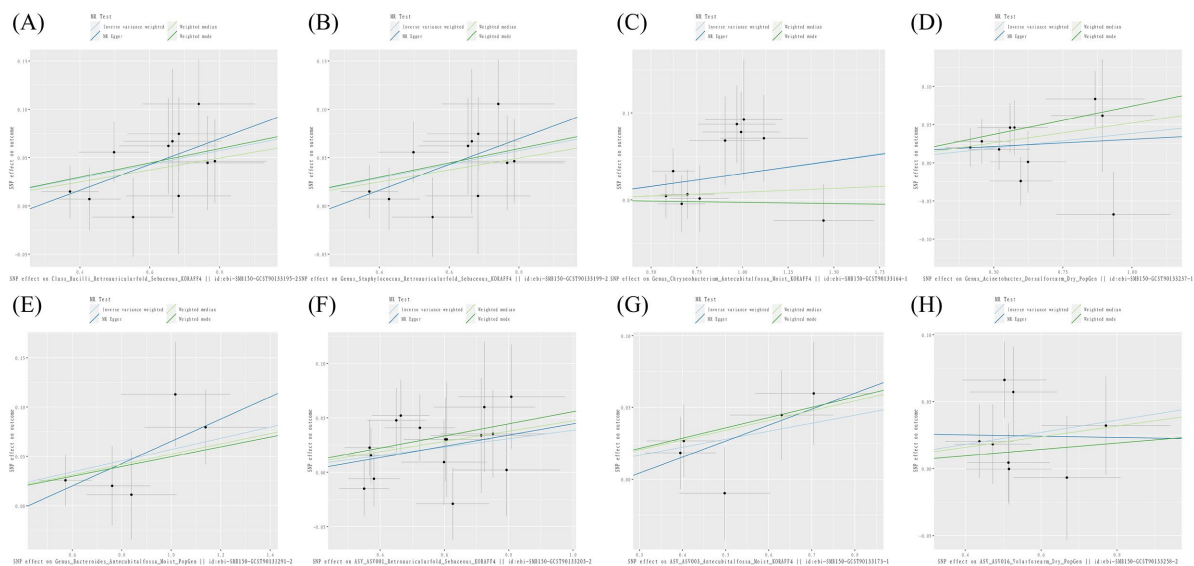
基于 MR 分析结果, IVW 方法初步确定了 12 个可能与痤疮具有潜在因果关系的 SM 分类群, 其中 4 个分类群与痤疮呈负相关, 提示对痤疮具有潜在的保护作用。在属水平上, 较高水平的遗传预测微球菌与较低的痤疮风险相关; 在 ASV 水平上, 3 种 ASV 被确定为潜在保护因素: ASV004、ASV008 和 ASV070。MR-Egger、WM 和加权模式分析的因果评估支持一致的相关性。详细统计结果如图 1 所示。



注: (A) 微球菌属与痤疮有因果关系。(B) ASV ASV004 与痤疮有因果关系。(C) ASV ASV008 与痤疮有因果关系。(D) ASV ASV070 与痤疮有因果关系。从左到右下倾斜的线代表 SM 与痤疮的负关联, 表明保护性因果效应, 水平线和垂直线显示每种关联的 95% 置信区间。

Figure 1. Scatterplot of four taxa of GM negatively associated with acne

图 1. 与痤疮负相关的 SM 的 4 个分类群的散点图



注: (A) 与痤疮因果相关的杆菌类和(B) 对痤疮有不良影响的葡萄球菌属。(C-H) 与痤疮因果相关的其他 6 个 SM 分类群。从左到右对角向上移动的线表明分类群与痤疮正相关, 代表致病因果关系。水平线和垂直线显示每个关联的 95% 置信区间。

Figure 2. Scatterplot of eight taxa of GM positively associated with acne

图 2. 与痤疮正相关的 8 个 SM 分类群的散点图

相反，IVW 分析显示 8 个 SM 分类群与痤疮风险增加相关($p < 0.05$)，其中：2 个确认具有致病性，6 个需进一步验证。在类别水平上，杆菌被确定为痤疮的危险因素；在属水平上，葡萄球菌也被认为是痤疮的危险因素，而金黄杆菌，不动杆菌和拟杆菌显示出潜在的相关性；在 ASV 水平，初步分析表明 3 种 ASV 具有潜在危害作用：ASV001、ASV003 和 ASV016。详细统计结果如图 2 所示。

3.2. 敏感性分析

为了确定 MR 分析中是否存在潜在偏倚，需要进行敏感性分析，异质性和多效性评估的结果合并见表 1 中。MR-Egger、MR-PRESSO 及异质性检验在与痤疮呈负相关的四个皮肤微生物群分类群中没有发现水平多效性的迹象和显著的异质性($p > 0.05$)。这些集体发现强化了与皮肤微生物群相关的痤疮风险因素可能来自上述 8 个 SM 分类群。

Table 1. Sensitivity analysis results
表 1. 敏感性分析结果

SM 菌属分类	基因多效性分析				异质性分析			
	MR-Egger		MR-PRESSO		MR-Egger		IVW	
	Intercept	SE	p	Global test	Q	p	Q	p
微球菌属(Micrococcus)	-0.034	0.065	0.623	0.030	6.457	0.264	6.811	0.339
ASV ASV004	0.006	0.041	0.880	0.062	17.525	0.229	17.555	0.287
ASV ASV008	0.006	0.058	0.929	0.045	1.437	0.487	1.447	0.695
ASV ASV070	0.022	0.072	0.776	0.025	3.202	0.669	3.293	0.771
芽孢杆菌纲(Bacilli)	-0.037	0.048	0.455	0.001	5.532	0.478	5.933	0.548
葡萄球菌属(Staphylococcus)	-0.037	0.048	0.455	0.001	4.473	0.878	5.082	0.886
金黄杆菌属(Chryseobacterium)	0.001	0.038	0.982	0.037	9.091	0.429	9.091	0.523
不动杆菌属(Acinetobacter)	0.012	0.046	0.803	0.067	9.262	0.413	3.361	0.762
拟杆菌属(Bacteroides)	-0.048	0.062	0.498	0.020	1.693	0.639	2.283	0.684
ASV ASV001	-0.007	0.030	0.817	0.007	8.772	0.845	8.828	0.886
ASV ASV003	-0.029	0.056	0.641	0.032	1.548	0.671	1.816	0.770
ASV ASV016	0.027	0.065	0.691	0.037	5.051	0.537	5.226	0.632

4. 讨论

本研究首次采用 MR 方法探讨 SM 与痤疮的因果关系。基于最大规模的 GWAS 数据，通过双样本 MR 分析 270 个 SM 分类群，结合敏感性分析验证，最终确定 12 个 SM 分类群(6 个 ASV、1 个纲和 5 个属)与痤疮存在显著因果关系，为理解 SM-痤疮的相互作用提供了新证据。

结果表明，微球菌属、ASV004、ASV008 和 ASV070 可能是痤疮的保护因素，而芽孢杆菌纲、葡萄球菌属、不动杆菌属、拟杆菌属、ASV001、ASV003 和 ASV016 可能是痤疮的危险因素。这些结果与敏感性分析的结果一致。

研究发现 4 个与痤疮负相关的皮肤微生物群分类群，其中微球菌可能通过竞争或代谢产物影响痤疮丙酸杆菌的生长及皮肤免疫反应，从而调节痤疮发展。

研究发现 8 个微生物群(如芽孢杆菌纲、葡萄球菌属等)与痤疮风险相关，其中痤疮丙酸杆菌的不同菌

株类型(如 IA-2、IB-1 等致病型, II 型共生型)决定其致病或共生状态。Tomida [24]研究发现痤疮丙酸杆菌的致病菌株比共生菌株缺失毒力基因, 但产生更多卟啉和活性氧, 从而刺激角质细胞引发炎症。另一个与现有研究结果一致的细菌是葡萄球菌。表皮葡萄球菌通过分泌抗菌物质(如琥珀酸、多形毒素)抑制痤疮丙酸杆菌, 维持皮肤稳态。值得注意的是, 这些发现表明微生物平衡与痤疮之间可能存在潜在的联系, 然而, 这些皮肤菌群有害影响的具体机制需要进一步研究。

同时, 本研究也存在一些局限性。本研究存在一定局限性: (1) GWAS 数据难以完全解析痤疮的多因素遗传特征, MR 方法可以减少混杂因素的影响, 但并非完全消除。例如, 饮食、生活习惯、环境因素等都可能影响 SM 的组成和痤疮的发生, 而这些因素在研究中并未得到充分的控制; (2) 尽管研究使用了大规模的 GWAS 数据, 但对于某些低丰度的 SM 分类群, 其遗传变异的效应量可能较小, 导致统计功效不足, 难以检测到真实的因果关系; (3) 多数发现的 SM-痤疮关联需进一步验证, MR 研究主要基于统计学关联, 并不能直接证明因果关系。为了进一步验证研究结果, 需要进行体外或体内实验。未来研究需深入探索 SM-痤疮关联机制, 扩大人群样本以增强遗传-SM 关系评估, 为阐明皮肤微生物与痤疮的复杂互作提供更可靠证据。

5. 结论与展望

本研究通过双样本 MR 分析首次证实 12 种皮肤微生物(4 种保护性、8 种致病性)与痤疮存在因果关联, 其中 2 种为明确风险因子。该发现不仅为阐明 SM 在痤疮发病中的作用机制提供了新视角, 更为开发靶向调节微生物组的精准治疗方案奠定了理论基础, 推动了精准皮肤病学的发展。未来研究需进一步验证这些微生物标记物的临床价值, 并探索其潜在的治疗应用前景。

参考文献

- [1] Ipci, K., Altintoprak, N., Muluk, N.B., Senturk, M. and Cingi, C. (2016) The Possible Mechanisms of the Human Microbiome in Allergic Diseases. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **274**, 617-626. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4058-6>
- [2] Titus, S. and Hodge, J. (2012) Diagnosis and Treatment of Acne. *American Family Physician*, **86**, 734-740.
- [3] Dréno, B., Dagnelie, M.A., Khammari, A. and Corvec, S. (2020) The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 18-24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>
- [4] Yang, Y., Qu, L., Mijakovic, I. and Wei, Y. (2022) Advances in the Human Skin Microbiota and Its Roles in Cutaneous Diseases. *Microbial Cell Factories*, **21**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>
- [5] Dreno, B., Dekio, I., Baldwin, H., Demessant, A.L., Dagnelie, M., Khammari, A., *et al.* (2023) Acne Microbiome: From Phyla to Phylotypes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **38**, 657-664. <https://doi.org/10.1111/jdv.19540>
- [6] Dréno, B. (2017) What Is New in the Pathophysiology of Acne, an Overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **31**, 8-12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>
- [7] Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A., *et al.* (2019) What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, **7**, Article 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- [8] Zang, C., Liu, J., Mao, M., Zhu, W., Chen, W. and Wei, B. (2023) Causal Associations between Gut Microbiota and Psoriasis: A Mendelian Randomization Study. *Dermatology and Therapy*, **13**, 2331-2343. <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01007-w>
- [9] Yan, M., Ouyang, Y., Xiao, L., Ao, M., Gosau, M., Friedrich, R.E., *et al.* (2023) Correlations between Gut Microbiota and Lichen Planus: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1235982. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1235982>
- [10] Chen, M., Che, Y., Liu, M., Xiao, X., Zhong, L., Zhao, S., *et al.* (2024) Genetic Insights into the Gut Microbiota and Risk of Facial Skin Aging: A Mendelian Randomization Study. *Skin Research and Technology*, **30**, e13636. <https://doi.org/10.1111/srt.13636>

-
- [11] Shi, Y., Tao, Q., Qin, H., Li, Y. and Zheng, H. (2023) Causal Relationship between Gut Microbiota and Urticaria: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1189484. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1189484>
- [12] Contassot, E. (2018) Vaccinating against Acne: Benefits and Potential Pitfalls. *Journal of Investigative Dermatology*, **138**, 2304-2306. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.177>
- [13] França, K. (2020) Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and Therapy*, **11**, 71-77. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00476-7>
- [14] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [15] Moitinho-Silva, L., Degenhardt, F., Rodriguez, E., Emmert, H., Juzenas, S., Möbus, L., *et al.* (2022) Host Genetic Factors Related to Innate Immunity, Environmental Sensing and Cellular Functions Are Associated with Human Skin Microbiota. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6204. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33906-5>
- [16] Mitchell, B.L., Saklatvala, J.R., Dand, N., Hagenbeek, F.A., Li, X., Min, J.L., *et al.* (2022) Genome-Wide Association Meta-Analysis Identifies 29 New Acne Susceptibility Loci. *Nature Communications*, **13**, Article No. 702. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28252-5>
- [17] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2011) Avoiding Bias from Weak Instruments in Mendelian Randomization Studies. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 755-764. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr036>
- [18] Burgess, S., Foley, C.N., Allara, E., Staley, J.R. and Howson, J.M.M. (2020) A Robust and Efficient Method for Mendelian Randomization with Hundreds of Genetic Variants. *Nature Communications*, **11**, Article No. 376. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14156-4>
- [19] Burgess, S. and Thompson, S.G. (2017) Interpreting Findings from Mendelian Randomization Using the MR-Egger Method. *European Journal of Epidemiology*, **32**, 377-389. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
- [20] Bowden, J., Davey Smith, G., Haycock, P.C. and Burgess, S. (2016) Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator. *Genetic Epidemiology*, **40**, 304-314. <https://doi.org/10.1002/gepi.21965>
- [21] Long, Y., Tang, L., Zhou, Y., Zhao, S. and Zhu, H. (2023) Causal Relationship between Gut Microbiota and Cancers: A Two-Sample Mendelian Randomisation Study. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02761-6>
- [22] Verbanck, M., Chen, C., Neale, B. and Do, R. (2018) Detection of Widespread Horizontal Pleiotropy in Causal Relationships Inferred from Mendelian Randomization between Complex Traits and Diseases. *Nature Genetics*, **50**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0099-7>
- [23] Storey, J.D. and Tibshirani, R. (2003) Statistical Significance for Genomewide Studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 9440-9445.
- [24] Tomida, S., Nguyen, L., Chiu, B., Liu, J., Sodergren, E., Weinstock, G.M., *et al.* (2013) Pan-Genome and Comparative Genome Analyses of *Propionibacterium Acnes* Reveal Its Genomic Diversity in the Healthy and Diseased Human Skin Microbiome. *mBio*, **4**, e00003-13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00003-13>