

# 基于孟德尔随机化探讨肠道菌群与胆囊炎的因果关系

彭林娟<sup>1\*</sup>, 王娅梅<sup>1</sup>, 孟祥博<sup>2</sup>, 席佳丽<sup>1</sup>, 聂佳慧<sup>1</sup>, 黄克江<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院外科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

## 摘要

目的: 采用孟德尔随机化方法来探索肠道菌群与胆囊炎之间是否存在因果关系。方法: 从MiBioGen联盟中选择合适的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量与IEU数据库中胆囊炎的GWAS数据进行孟德尔随机化分析。采用MR-Egger回归法、加权中位数法、逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权模型法和简单模型法, 来研究肠道菌群与胆囊炎之间的因果关系。敏感性分析用于检验分析结果的可靠性。结果: (1) IVW结果显示, 黏胶球形菌门(Beta = 0.066, 95% CI: 1.003~1.139, P = 0.041), 梭状芽孢杆菌属1 (Beta = 0.142, 95% CI: 1.024~1.297, P = 0.018), 与胆囊炎发病呈正相关; 甲烷杆菌纲、目、科(Beta = -0.068, 95% CI: 0.874~0.999, P = 0.047), 瘤胃球菌科(Beta = -0.152, 95% CI: 0.741~0.997, P = 0.045), 毛螺菌属UCG010组(Beta = -0.152, 95% CI: 0.759~0.973, P = 0.016), 瘤胃球菌属NK4A214组(Beta = -0.132, 95% CI: 0.780~0.985, P = 0.027), 与胆囊炎发病呈负相关。(2) 敏感性分析均未发现存在异质性或水平多效性。(3) 胆囊炎与肠道菌群无反向孟德尔随机化因果关系。结论: 黏胶球形菌门和梭状芽孢杆菌属1丰度的增加可能增加胆囊炎患病风险, 而甲烷杆菌纲、目、科, 瘤胃球菌科、毛螺菌属UCG010组以及瘤胃球菌属NK4A214组丰度的增加可能对胆囊炎具有抑制作用。这些发现为肠道菌群在胆囊炎发病机制中的潜在作用提供了新的因果证据, 并为未来的干预研究提供了理论依据。

## 关键词

胆囊炎, 肠道菌群, 孟德尔随机化, 因果关系

## Exploring the Causal Relationship between Intestinal Flora and Cholecystitis Based on Mendelian Randomisation

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 彭林娟, 王娅梅, 孟祥博, 席佳丽, 聂佳慧, 黄克江. 基于孟德尔随机化探讨肠道菌群与胆囊炎的因果关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1755-1767. DOI: 10.12677/acm.2025.1561911

Linjuan Peng<sup>1\*</sup>, Yamei Wang<sup>1</sup>, Xiangbo Meng<sup>2</sup>, Jiali Xi<sup>1</sup>, Jiahui Nie<sup>1</sup>, Kejiang Huang<sup>2#</sup><sup>1</sup>Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang<sup>2</sup>Surgery Department, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin HeilongjiangReceived: May 27<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jun. 19<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** Mendelian randomization was used to explore whether there is a causal relationship between intestinal flora and cholecystitis. **Methods:** Appropriate single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected from the MiBioGen consortium as instrumental variables for Mendelian randomization analysis with GWAS data of cholecystitis in the IEU database. MR-Egger regression, weighted median, inverse variance weighted (IVW), weighted modeling, and simple modeling were used to investigate the causal relationship between gut flora and cholecystitis. Sensitivity analysis was used to test the reliability of the analyzed results. **Results:** (1) The IVW results showed that the phylum Lentisphaerae (Beta = 0.066, 95% CI: 1.003~1.139, P = 0.041) and the genus Clostridiaceae (Beta = 0.142, 95% CI: 1.024~1.297, P = 0.018), were positively correlated with the onset of cholecystitis; and that the phylum Methanobacteria, order and family (Beta = -0.068, 95% CI: 0.874~0.999, P = 0.047), the family Rumococcaceae (Beta = -0.152, 95% CI: 0.741~0.997, P = 0.045), the genus Lachnospiraceae UCG010 (Beta = -0.152, 95% CI: 0.759~0.973, P = 0.016), the genus Ruminococcaceae NK4A214 group (Beta = -0.132, 95% CI: 0.780~0.985, P = 0.027), were negatively associated with the development of cholecystitis. (2) None of the sensitivity analyses showed the presence of heterogeneity or horizontal pleiotropy. (3) No reverse Mendelian randomised causality between cholecystitis and gut flora. **Conclusion:** Increased abundance of the phylum Lentisphaerae and the genus Clostridiaceae may increase the risk of developing biliary flatulence, whereas increased abundance of the phylum Methanobacteria, order and family, the family Rumococcaceae, the family Ruminococcaceae, the genus Lachnospiraceae UCG010, and the genus Ruminococcaceae NK4A214 group, may have a protective effect against biliary flatulence. These findings provide new causal evidence for the potential role of gut flora in the pathogenesis of biliary flatulence and provide a theoretical basis for future intervention studies.

## Keywords

Cholecystitis, Intestinal Flora, Mendelian Randomization, Causal Relationship

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

胆囊炎自古困扰患者的生活，《黄帝内经》中记载：“胆胀者，胁下满而痛引小腹。”主要临床表现是右肋肋区胀满疼痛不适，对应西医疾病属慢性胆囊炎与胆石症[1]。其发病机制可能与胆汁成分异常、胆囊收缩功能障碍及部分炎症反应有关[2]。现中医治疗胆囊炎多以清肝利胆为治疗原则，以《伤寒论》中小柴胡汤为代表方剂。存在于人类肠道中的肠道菌群，能够与人类基因组共同进化，现研究表明

人类疾病可能与肠道菌群具有相关性[3]。胆囊储存的胆汁经胆总管进入十二指肠,肠道中的肠道菌群可能经胆总管存在于胆囊而产生影。孟德尔随机化[4] (Mendelian randomization, MR)是一种基于遗传变异的因果推断方法,使用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为暴露的工具变量来推断与结局之间的因果关系。本研究采用全基因组关联研究(genome wide association studies, GWAS)数据,运用双样本孟德尔随机化分析,探讨胆囊炎和肠道菌群之间的因果关系,研究结果不仅有助于阐明胆囊炎的发病机制,还可能为临床提供新的靶点,具有重要的理论和实践意义。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究设计

本研究用肠道菌群作为暴露因素,将筛选后的 SNPs 作为工具变量,以胆囊炎作为结局变量,采用双样本 MR 分析测定 211 个类群的肠道菌群与胆囊炎之间的因果关系。使用异质性检验和水平多效性检验等方法验证因果关系的可靠性。

选定工具变量应满足以下三个假设:(1) 选定的工具变量与肠道菌群密切相关;(2) 独立性假设:选定的工具变量与所有肠道菌群-胆囊炎的混杂因素均无关;(3) 排他性假设:选定的工具变量与胆囊炎无直接关联,仅通过肠道菌群影响胆囊炎,没有其他任何途径作用于胆囊炎。如图 1 所示。

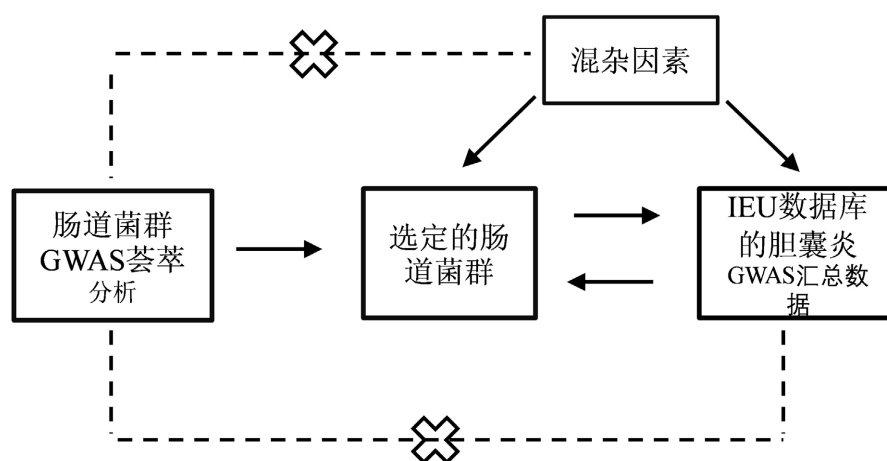


Figure 1. Legend of MR analysis assumptions

图 1. MR 分析假设图例

### 2.2. 数据获取

暴露因素遗传数据来源于现规模最大的肠道菌群数据库: MiBioGen 联盟所发表的 GWAS 荟萃分析 (<https://mibiogen.gcc.rug.nl/>)。MiBioGen 联盟收录了全球 18 个不同人群的肠道菌群和基因组数据,对肠道菌群的特征位点进行分析,汇总包含了 211 个肠道菌群类群(131 属、35 科、20 目、16 纲、9 门),共计 112110 个 SNPs。本研究胆囊炎的遗传数据来源于 IEU 数据库中的胆囊炎 GWAS 数据 ([https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn-b-CHOLELITH\\_BROAD/](https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn-b-CHOLELITH_BROAD/)),该数据库整合了胆囊炎遗传数据,在线可获得 SNPs 位点的关联统计信息和相关的遗传学数据,包含了胆囊炎患者 19,833 例,正常健康对照者 195,144 例,共计 214,977 例样本量,16,380,454 个 SNPs,均来自欧洲人群。本研究均使用的是公共数据,都得到了各机构的伦理批准且可免费下载,故不再提供原始数据列表(结局变量 id: finn-b-CHOLELITH\_BROAD)。

### 2.3. 遗传工具变量的选择

(1) 设置 P 值: 经过大量文献查询, 本研究预先按常规设置, 选定  $P < 5 \times 10^{-8}$  的肠道菌群相关的 SNPs, 筛选出的肠道菌群 SNPs 在某些种群中数量不足或无法提取, 从而影响 MR 分析结果。因此, 为使结果更全面且可靠, 参考相关 MR 研究后, 以  $P < 1.0 \times 10^{-8}$  为筛选条件, 从 MiBioGen 联盟的 GWAS 汇总数据中挑选符合的 SNPs 位点作为初步筛选的工具变量。(2) 消除连锁不平衡(Linkage Disequilibrium, LD): 根据常规 MR 研究, 设定 LD 系数( $r^2$ )为 0.001, 遗传距离设为 10,000 kb, 最大可能消除基因多效性对本研究结果的影响。(3) 去除弱工具变量: 为不低估两样本关联强度, 计算 F 统计量[5], 剔除  $F < 10$  的工具变量。(4) 为保证等位基因方向一致性, 删除回文 SNPs。(5) 为排除某个 SNPs 对胆囊炎密切相关, 消除混杂因素, 本研究对每个 SNPs 的二级表型在 Phenoscanner 网站 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>)中进行手动检索。

### 2.4. 统计学分析

本研究使用 R 软件(版本 4.2.3)中的软件包 TwoSample MR (V.0.5.10)和 MR-PRESSO (1.0)进行 MR 分析和敏感性分析,  $P < 0.05$  为具有统计学意义, 以研究肠道菌群和胆囊炎之间的因果关系。

### 2.5. 孟德尔随机化分析

MR 分析采用 5 种方法: MR-Egger 回归法[6]、逆方差加权法(inverse variance weight, IVW) [7]、加权模型(weighted mode, WM)、加权中位数估计法(weighted median estimation, WME)和简单模式(simple mode, SM) [8], 用于验证 211 个种群的肠道菌群与胆囊炎的因果关系。IVW 法是目前对于 MR 分析较为主流的研究方法, 是将每个 SNPs 的 Wald 估计值合并从而获得总体估计值, 该方法提供了准确的估计值, 故而本研究以 IVW 法作为主要衡量方法。MR-Egger 回归法是通过基因-结局与基因-暴露的关联效应拟合回归模型, 检验并校正由工具变量多效性所产生的偏倚[9]。如果工具变量不具有多效性, 模型的截距为零, 其常用以检验工具变量是否存在多效性。MR-Egger 回归的斜率反映暴露对结局的因果关联效应。加权中位数法在 50%以下的遗传变异违背 MR 核心假设的情况下, 仍然能够准确计算因果关联效应[10]。因此, 本文在 MR 分析中, 以 IVW 检验的结果  $P < 0.05$  为具有统计学意义, MR-Egger 回归法、WM 法、WME 法、SM 法结果为辅助验证。

### 2.6. 敏感性分析

敏感性分析包括异质性检验和水平多效性检验和留一法。Cochran's Q 检验用于分析工具变量之间的异质性,  $P < 0.05$  提示存在异质性。水平多效性检验用 MR-Egger 回归法,  $P > 0.05$  表示不存在水平多效性。此外, 为确定显著结果是否为单一 SNP 主导, 采用留一法逐步剔除每个 SNP, 计算剩余 SNPs 效应值, 比较剔除每个 SNP 后结果是否显著变化。

### 2.7. 反向 MR 分析

把来自 IEU 数据库的胆囊炎 SNPs 作为工具变量, 肠道菌群作为结局变量, 反向进行 MR 分析, 步骤如前, 以此来判断胆囊炎与肠道菌群是否有反向孟德尔随机化关系。

## 3. 结果

### 3.1. 工具变量

本研究对 211 个类群的肠道菌群的 GWAS 数据进行了工具变量的筛选, 最终共计 2944 个 SNPs 符

合作为暴露因素条件，用于 MR 分析。所有 SNPs 的 F 统计量值均 > 10，显示本研究结果无弱工具偏倚。

3.2. MR 分析

将筛选出的暴露因素与胆囊炎结局变量进行协调效应，最终筛选出 2881 个 SNPs 用于 MR 分析。结果显示：124 个 SNPs 来自 9 个门，220 个 SNPs 来自 16 个纲，285 个 SNPs 来自 20 个目，519 个 SNPs 来自 37 个科，1760 个 SNPs 来自 131 个属。以 IVW 法中  $P < 0.05$  作为具有统计学意义的筛选条件，结果显示：8 个细菌类群共计 94 个 SNPs 与胆囊炎可能具有因果关系，包括：1 门(14 个 SNPs)，1 纲(11 个 SNPs)，1 目(11 个 SNPs)，2 科(21 个 SNPs)，3 属(36 个 SNPs)。分别是黏胶球形菌门，甲烷杆菌纲，甲烷杆菌目，甲烷杆菌科，瘤胃球菌科，梭状芽孢杆菌属 1，毛螺菌属 UCG010 组，瘤胃球菌属 NK4A214 组。

根据 IVW 检验结果显示，黏胶球形菌门( $\text{Beta} = 0.066$ , 95% CI: 1.003~1.139,  $P = 0.041$ )，梭状芽孢杆菌属 1 ( $\text{Beta} = 0.142$ , 95% CI: 1.024~1.297,  $P = 0.018$ )，与胆囊炎发病呈正相关；甲烷杆菌纲、目、科( $\text{Beta} = -0.068$ , 95% CI: 0.874~0.999,  $P = 0.047$ )，瘤胃球菌科( $\text{Beta} = -0.152$ , 95% CI: 0.741~0.997,  $P = 0.045$ )，毛螺菌属 UCG010 组( $\text{Beta} = -0.152$ , 95% CI: 0.759~0.973,  $P = 0.016$ )，瘤胃球菌属 NK4A214 组( $\text{Beta} = -0.132$ , 95% CI: 0.780~0.985,  $P = 0.027$ )，与胆囊炎发病呈负相关，即对胆囊炎的治疗具有正面作用。且 MR-Egger 回归、WME、WM、SM 的  $\beta$  值与 IVW 的  $\beta$  值方向一致，如表 1。

Table 1. Main results of MR analysis

表 1. MR 分析主要结果

| 工具变量   | 方法       | SNPs | Beta 值  | OR (95% CI)          | P 值   |
|--------|----------|------|---------|----------------------|-------|
| 黏胶球形菌门 | MR Egger | 14   | 0.0566  | 1.058 (0.819, 1.368) | 0.673 |
|        | WME      |      | 0.0537  | 1.055 (0.968, 1.150) | 0.222 |
|        | IVW      |      | 0.0663  | 1.069 (1.003, 1.139) | 0.041 |
|        | SM       |      | 0.0592  | 1.061 (0.893, 1.261) | 0.513 |
|        | WM       |      | 0.0804  | 1.084 (0.927, 1.267) | 0.331 |
| 甲烷杆菌纲  | MR Egger | 11   | -0.0683 | 0.934 (0.720, 1.211) | 0.619 |
|        | WME      |      | -0.0774 | 0.925 (0.850, 1.008) | 0.075 |
|        | IVW      |      | -0.0676 | 0.935 (0.874, 0.999) | 0.047 |
|        | SM       |      | -0.0598 | 0.942 (0.827, 1.073) | 0.389 |
|        | WM       |      | -0.0928 | 0.911 (0.795, 1.045) | 0.212 |
| 甲烷杆菌目  | MR Egger | 11   | -0.0683 | 0.934 (0.720, 1.211) | 0.619 |
|        | WME      |      | -0.0774 | 0.925 (0.851, 1.006) | 0.069 |
|        | IVW      |      | -0.0676 | 0.935 (0.874, 0.999) | 0.047 |
|        | SM       |      | -0.0598 | 0.942 (0.824, 1.076) | 0.399 |
|        | WM       |      | -0.0928 | 0.911 (0.798, 1.041) | 0.201 |
| 甲烷杆菌科  | MR Egger | 11   | -0.0683 | 0.934 (0.720, 1.211) | 0.619 |
|        | WME      |      | -0.0774 | 0.925 (0.850, 1.008) | 0.077 |
|        | IVW      |      | -0.0676 | 0.935 (0.874, 0.999) | 0.047 |
|        | SM       |      | -0.0598 | 0.942 (0.825, 1.075) | 0.396 |
|        | WM       |      | -0.0928 | 0.911 (0.806, 1.031) | 0.171 |
| 瘤胃球菌科  | MR Egger | 10   | -0.3002 | 0.741 (0.527, 1.042) | 0.123 |
|        | WME      |      | -0.1153 | 0.891 (0.749, 1.060) | 0.192 |

续表

|                 |          |    |         |                      |       |
|-----------------|----------|----|---------|----------------------|-------|
|                 | IVW      |    | -0.1517 | 0.859 (0.741, 0.997) | 0.045 |
|                 | SM       |    | -0.2611 | 0.772 (0.567, 1.047) | 0.130 |
|                 | WM       |    | -0.1331 | 0.875 (0.692, 1.108) | 0.297 |
| 梭状芽孢杆菌属 1       | MR Egger |    | 0.1729  | 1.189 (0.876, 1.613) | 0.299 |
|                 | WME      |    | 0.1361  | 1.146 (0.972, 1.350) | 0.104 |
|                 | IVW      | 10 | 0.1422  | 1.153 (1.024, 1.297) | 0.018 |
|                 | SM       |    | 0.2166  | 1.242 (0.952, 1.619) | 0.144 |
|                 | WM       |    | 0.1871  | 1.206 (0.971, 1.497) | 0.124 |
|                 | MR Egger |    | -0.1452 | 0.865 (0.590, 1.267) | 0.475 |
| 毛螺菌属 UCG010 组   | WME      |    | -0.1427 | 0.867 (0.732, 1.028) | 0.100 |
|                 | IVW      | 11 | -0.1519 | 0.859 (0.759, 0.973) | 0.016 |
|                 | SM       |    | -0.1284 | 0.879 (0.664, 1.165) | 0.392 |
|                 | WM       |    | -0.1261 | 0.882 (0.668, 1.163) | 0.394 |
|                 | MR Egger |    | -0.1814 | 0.834 (0.589, 1.182) | 0.325 |
| 瘤胃球菌属 NK4A214 组 | WME      |    | -0.2063 | 0.814 (0.702, 0.943) | 0.006 |
|                 | IVW      | 16 | -0.1315 | 0.877 (0.780, 0.985) | 0.027 |
|                 | SM       |    | -0.2245 | 0.799 (0.625, 1.021) | 0.093 |
|                 | WM       |    | -0.2087 | 0.812 (0.660, 0.998) | 0.066 |

注：SNPs = 单核苷酸多态性，WME = 加权中位数法，IVW = 逆方差加权法，SM = 简单模型法，WM = 加权众数法。

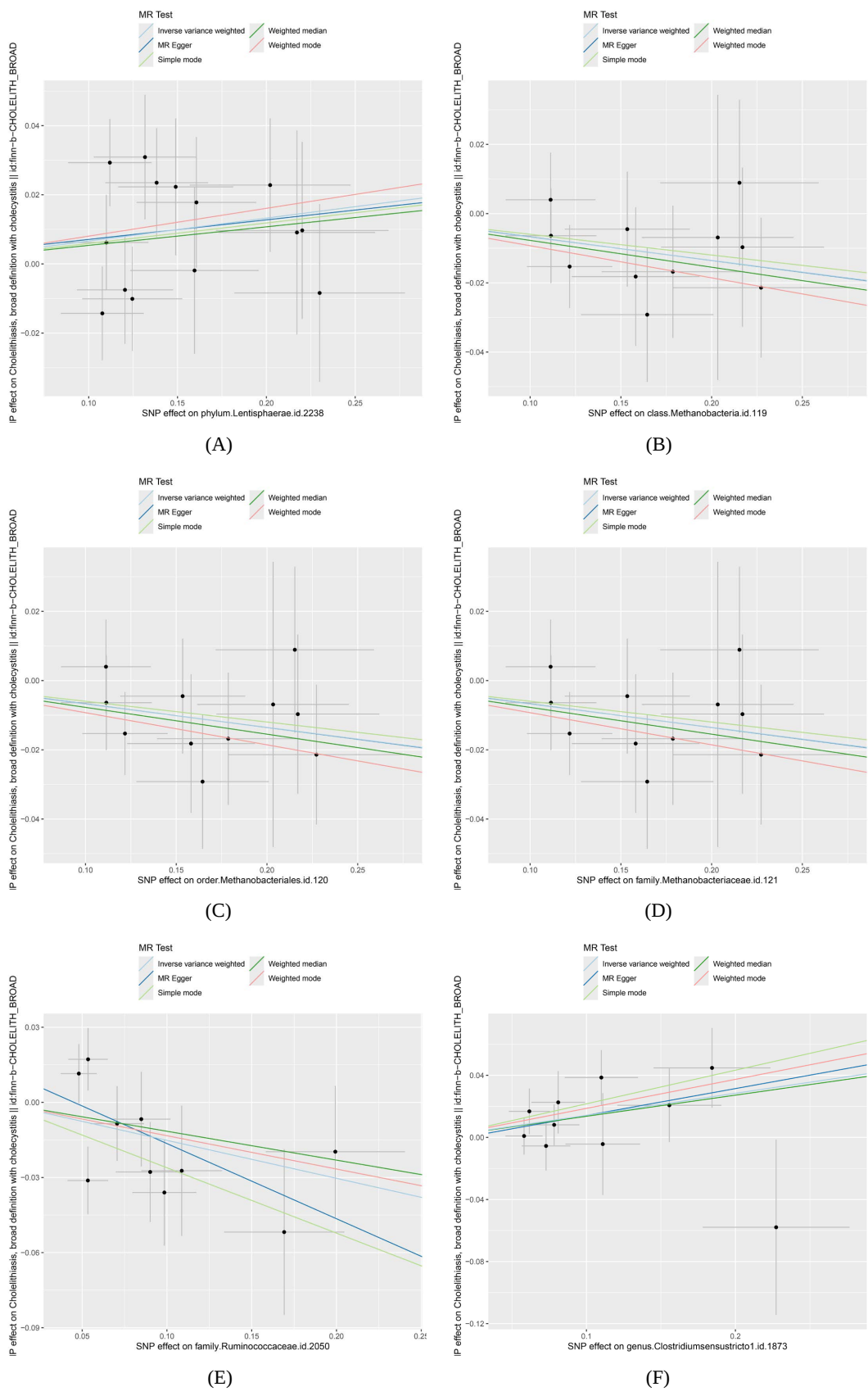
### 3.3. 敏感性分析

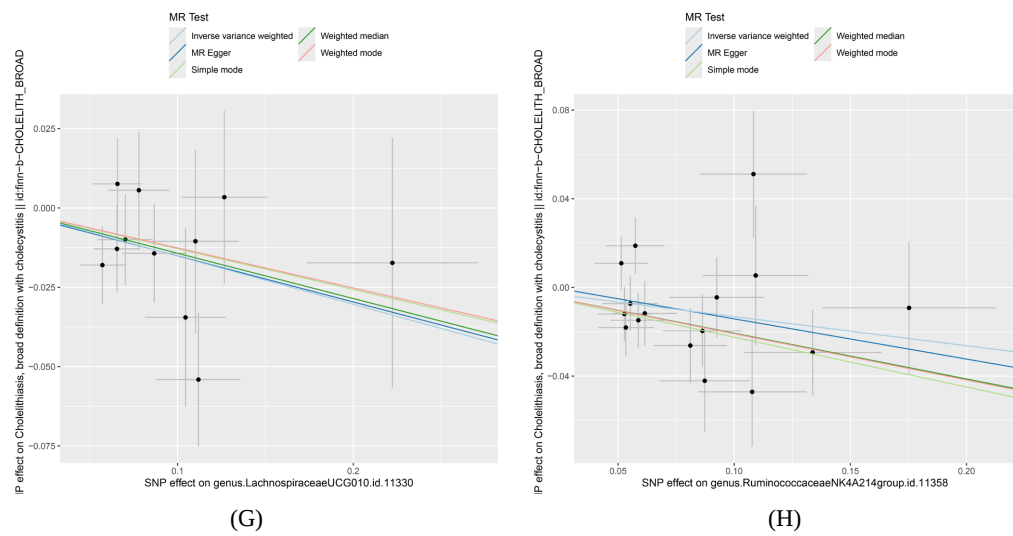
(1) 异质性检验：分别采用 IVW 法的 Q 检验，8 个肠道菌群的 SNPs 的 P 值均 > 0.05，表示所选的工具变量之间不存在明显的异质性。(2) 水平多效性检验：多效性分析 MR-Egger 的 egger-intercept 截距项和 0 进行统计检验，P 均 > 0.05，表示不存在水平多效性。如表 2。(3) 留一法：敏感性分析采用留一法逐一排除各 SNPs 后，未发现对因果关系估计值影响较大的 SNPs。MR 分析结果如图 2~4。

Table 2. Results of heterogeneity test and horizontal multiple validity test

表 2. 异质性检验和水平多效性检验结果

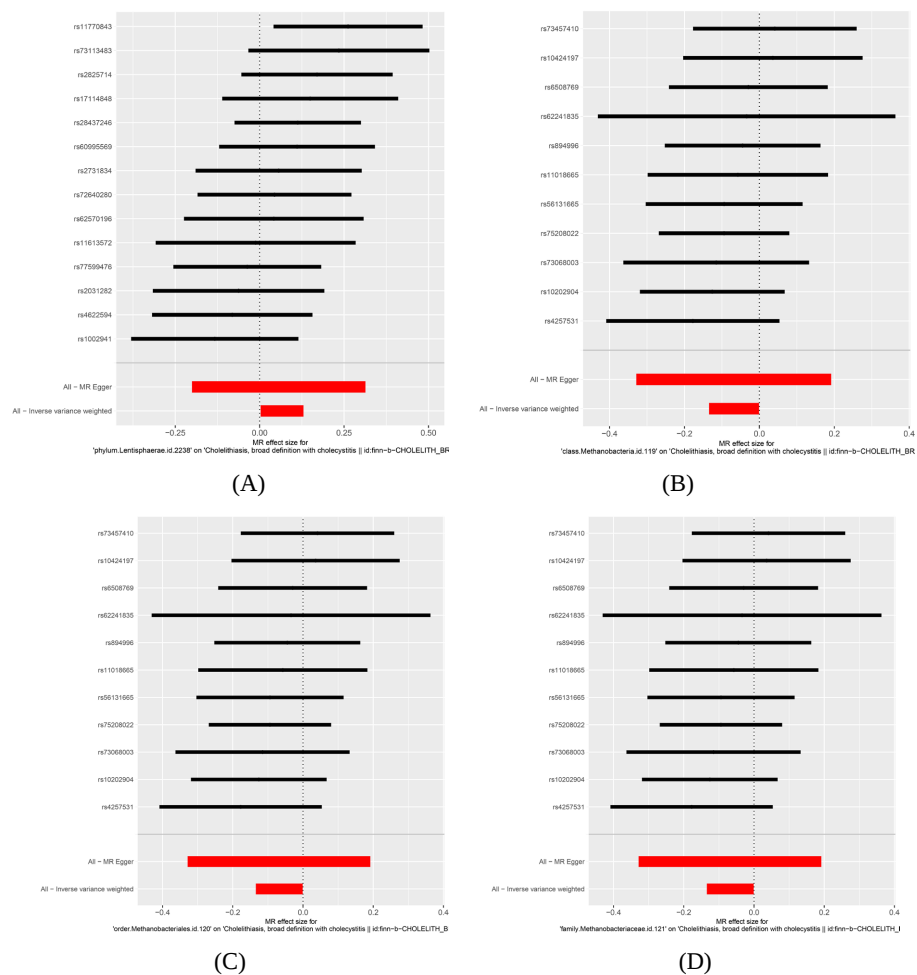
| 暴露因素            | Cochrane's Q 检验 |       | MR-Egger 检验 |       |
|-----------------|-----------------|-------|-------------|-------|
|                 | Q 值             | P 值   | MR-Egger 截距 | P 值   |
| 黏胶球形菌门          | 12.2628         | 0.425 | 0.001437    | 0.941 |
| 甲烷杆菌纲           | 3.3866          | 0.947 | 0.000114    | 0.996 |
| 甲烷杆菌目           | 3.3866          | 0.947 | 0.000114    | 0.996 |
| 甲烷杆菌科           | 3.3866          | 0.947 | 0.000114    | 0.996 |
| 瘤胃球菌科           | 10.9088         | 0.207 | 0.013571    | 0.371 |
| 梭状芽孢杆菌属 1       | 7.1474          | 0.521 | -0.003111   | 0.836 |
| 毛螺菌属 UCG010 组   | 7.5106          | 0.584 | -0.000589   | 0.972 |
| 瘤胃球菌属 NK4A214 组 | 18.6556         | 0.179 | 0.003965    | 0.769 |

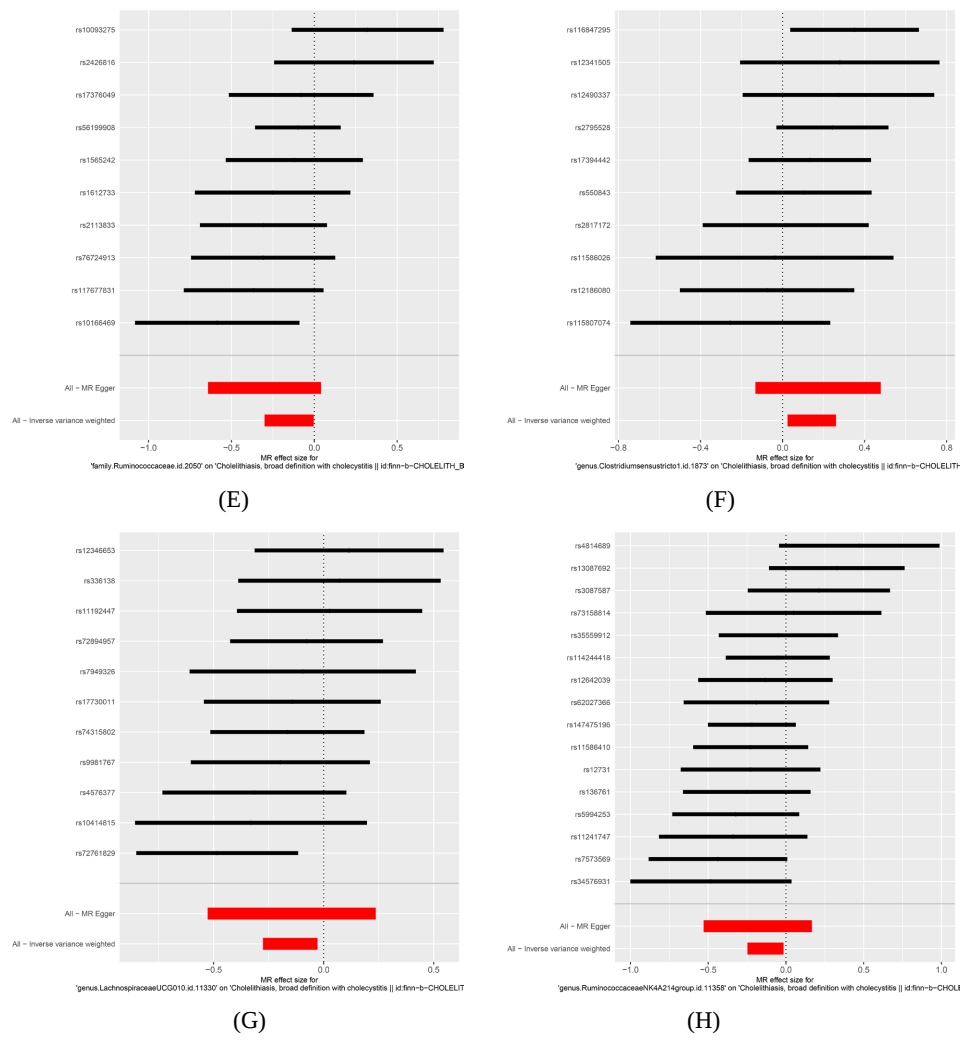




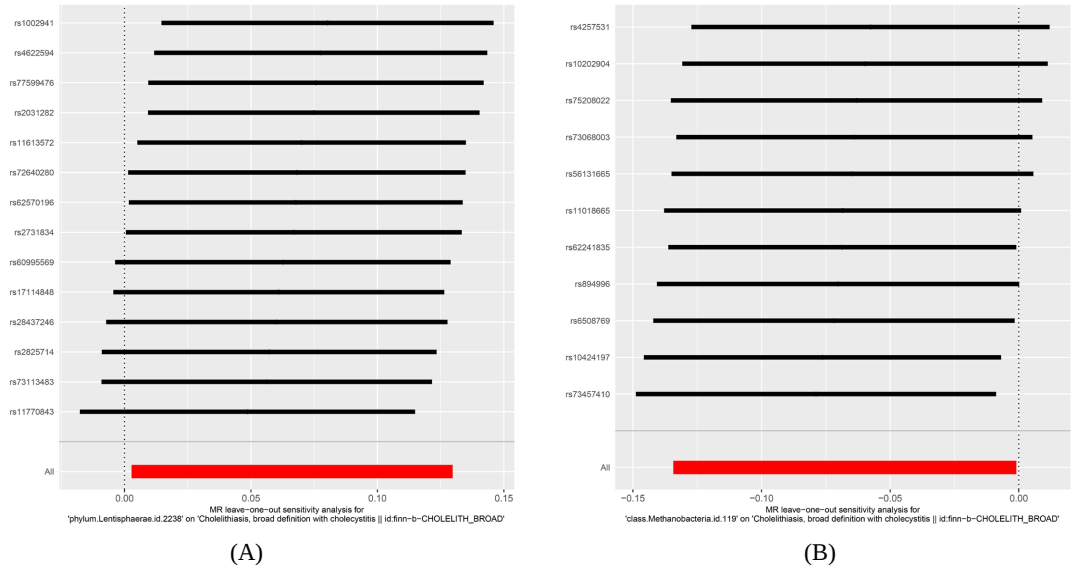
注: A 为黏胶球形菌门; B 为甲烷杆菌纲; C 为甲烷杆菌目; D 为甲烷杆菌科; E 为瘤胃球菌科; F 为梭状芽孢杆菌属 1; G 为毛螺菌属 UCG010 组; H 为瘤胃球菌属 NK4A214 组。下图同理。

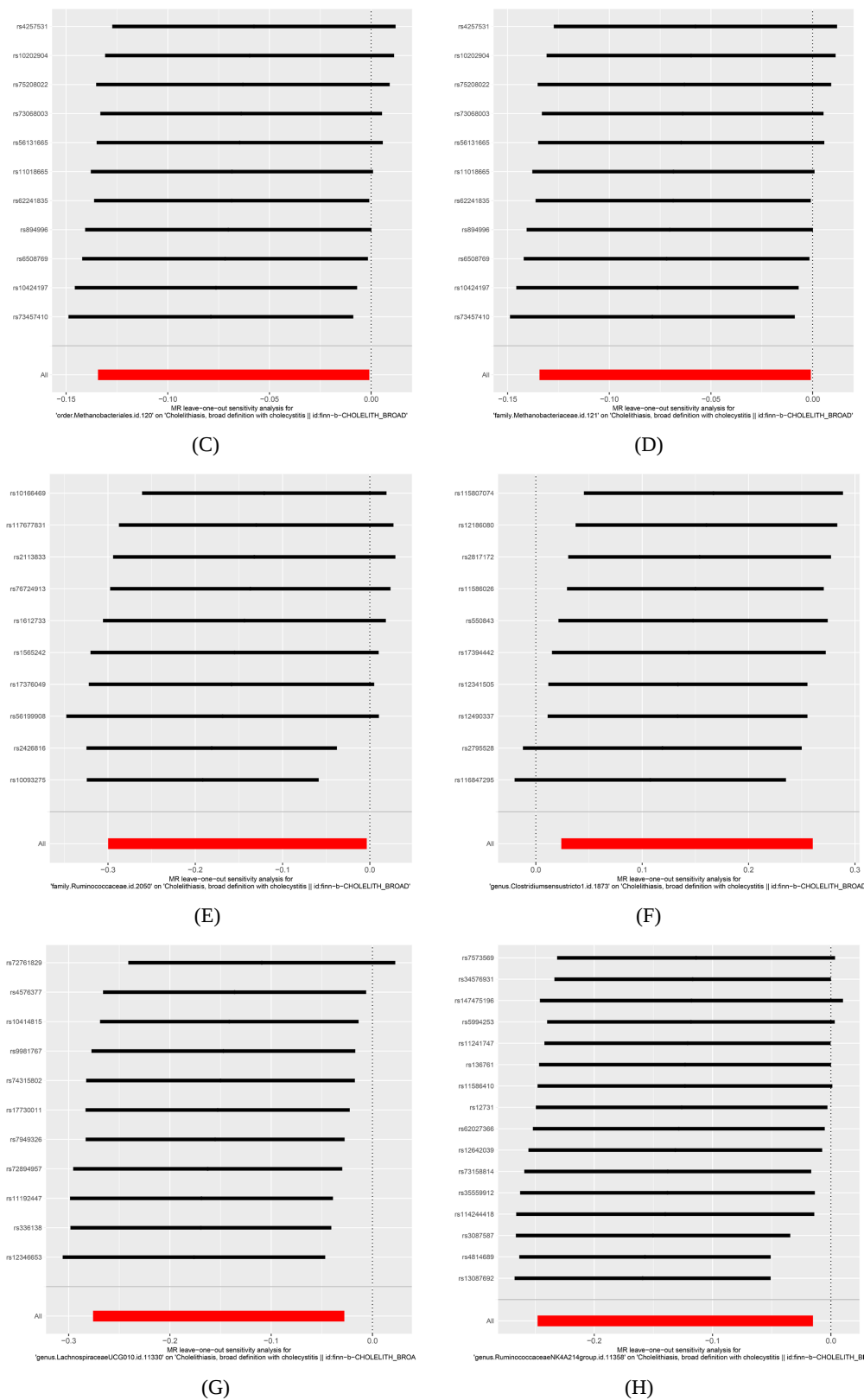
**Figure 2.** Scatter plot of MR results of intestinal flora with significant causal association with cholecystitis  
**图 2.** 与胆囊炎存在显著因果关系的肠道菌群 MR 结果散点图





**Figure 3.** Forest plot of MR results of intestinal flora with significant causal relationship with cholecystitis  
**图 3.** 与胆囊炎存在显著因果关系的肠道菌群 MR 结果森林图





**Figure 4.** Results of the “leave-one-out” method for intestinal flora with a significant causal relationship with cholecystitis  
**图 4.** 与胆囊炎存在显著因果关系的肠道菌群“留-法”结果图

### 3.4. 反向 MR 分析

将正向 MR 分析得到的肠道菌群(1 门、1 纲、1 目、2 科、3 属)进行反向 MR 分析,即胆囊炎的 GWAS 数据作为工具变量,肠道菌群(1 门、1 纲、1 目、2 科、3 属)作为结局变量,如前法进行 MR 分析。没有发现胆囊炎与肠道菌群(1 门、1 纲、1 目、2 科、3 属)具有显著因果关系( $P > 0.05$ )。

## 4. 讨论

胆囊炎的治疗自古就有详细记载,《伤寒论》中“往来寒热,胸胁苦满”,小柴胡汤主之;《诸病源候论》中胆病治则为胆气实则泻,胆气虚则补。胆囊炎,在现代医学中症状类似慢性胆囊炎、胆石症,作为外科常见病[11],其极高的发病率影响着患者的生活质量。如若治疗不及时,会引起胆囊穿孔、胆囊组织坏死、局限性腹膜炎等严重并发症[12]。从中医基础理论的角度来看,胆囊炎的发生与肝胆湿热、气滞血瘀等病理状态密切相关,多因情志不畅、饮食不洁或外感湿热,导致肝胆疏泄失常,湿热蕴结于胆腑,从而致病。肠道菌群作为人体内环境的重要组成部分,其病理状态与中医中的“湿热内蕴”类似,所以肠道菌群和胆囊炎之间的因果关系可以从中医理论中得到解释,为后续胆囊炎进一步研究提供可靠的理论基础。

本研究发现,某些特定的肠道菌群与胆囊炎之间存在相关性,分别为:黏胶球形菌门和梭状芽孢杆菌属 1 的丰度与胆囊炎是正相关,增加了胆囊炎发病风险;甲烷杆菌纲、目和科、瘤胃球菌科、毛螺菌属 UCG010 组和瘤胃球菌属 NK4A214 组与胆囊炎是负相关,降低了胆囊炎发病风险,故关于胆囊炎治疗的后续相关研究可以从这些肠道菌群进行。

黏胶球形菌门是一种条件致病菌,其丰度增加可能导致患者产生炎症反应[13],其丰度增加可能导致肠道屏障功能受损,促进炎症因子的释放,进而诱发或加重胆囊炎;而梭状芽孢杆菌属 1 可能会通过产生次级胆汁酸,改变胆汁的理化性质,增加胆石症的患病风险,从而间接导致胆囊炎的发生[14]。同时,梭状芽孢杆菌属 1 可以产生  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶,能够使胆红素二葡萄糖苷酸解离[15],可导致胆红素钙沉淀,进而加剧导致胆石症的形成。现代医学研究和中医“湿热内蕴”理论相似,黏胶球形菌门可能导致肠道湿热内蕴,湿热之邪循经上行,影响肝胆疏泄,进而致病。梭状芽孢杆菌属 1 因产生湿热之泄而阻滞气机,加重湿热内蕴,导致胆汁淤积,胆道不通,从而加重胆囊炎症状。

另一方面,甲烷杆菌是人类肠道里的古细菌[16],甲烷杆菌在人体肠道中表明与结肠严重疾病有间接关系[17],能够产生短链脂肪酸,如丁酸,有助于调节肠道屏障功能、抑制病原菌的生长和促进免疫系统的正常运作,从而减少炎症因子向胆囊的扩散[18]。瘤胃球菌科菌、瘤胃球菌属 NK4A214 组和毛螺菌属 UCG010 组可能通过调节胆汁酸代谢,降低胆汁中胆固醇的饱和度,减少结石的形成,从而降低胆囊炎的患病风险[19]。中医理论里,甲烷杆菌产生短链脂肪酸,调节肠道屏障功能与“健脾化湿”理念一致,清除体内湿热之邪从而固护卫气,调节免疫系统来“扶正祛邪”。瘤胃球菌科菌、瘤胃球菌属 NK4A214 组和毛螺菌属 UCG010 组“疏肝利胆”,恢复肝胆疏泄功能,来调节胆汁酸,减少胆结石形成。

本研究的主要优势在于采用孟德尔随机化方法,通过遗传工具变量有效减少了混杂因素对结果的干扰,显著提高了研究的可靠性和稳定性。这一方法为探索肠道菌群与胆囊炎之间的因果关系提供了强有力的证据,并为今后科研和临床实践中胆囊炎的预防和治疗提供了新的思路 and 理论依据。然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,由于使用的是公开的在线汇总统计数据,无法对胆囊炎的不同分期进行亚组分析。胆囊炎各分期的临床表现和病理机制可能存在差异,肠道菌群与胆囊炎各期的关系是否一致尚不明确,这可能对研究结果产生潜在的偏倚。其次,本研究的数据主要来源于欧洲人群,尚未涵盖其他种族或地区的人群。由于人群之间的遗传背景、饮食习惯和生活方式可能存在差异,这些因素是否会影响研究结果的普适性仍需进一步验证。未来,随着更多样化人群数据的积累和统计量的扩大,可进一步

开展跨人群的对比研究，以验证和优化本研究的结论。

综上所述，本研究采用了双样本双向 MR 分析来探讨肠道菌群和胆囊炎的因果关系。研究结果表明二者存在因果关系。虽然肠道菌群对于胆囊炎发病过程的作用机制尚不明确，但本研究为未来肠道菌群与胆囊炎的研究提供了参考。

## 参考文献

- [1] 赵文霞, 郭绍举, 马素平, 等. (急、慢性)胆囊炎、胆石症中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(10): 839-848.
- [2] 杨胜兰, 李民, 李军祥, 等. 胆囊炎中西医结合诊疗专家共识(2025 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(4): 351-370.
- [3] Chen, Y., Zhou, J. and Wang, L. (2021) Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 625913. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
- [4] Sekula, P., Del Greco M, F., Pattaro, C. and Köttgen, A. (2016) Mendelian Randomization as an Approach to Assess Causality Using Observational Data. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3253-3265. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010098>
- [5] Kurilshikov, A., Medina-Gomez, C., Bacigalupe, R., Radjabzadeh, D., Wang, J., Demirkan, A., *et al.* (2021) Large-Scale Association Analyses Identify Host Factors Influencing Human Gut Microbiome Composition. *Nature Genetics*, **53**, 156-165. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1>
- [6] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [7] Burgess, S., Butterworth, A. and Thompson, S.G. (2013) Mendelian Randomization Analysis with Multiple Genetic Variants Using Summarized Data. *Genetic Epidemiology*, **37**, 658-665. <https://doi.org/10.1002/gepi.21758>
- [8] Hartwig, F.P., Davey Smith, G. and Bowden, J. (2017) Robust Inference in Summary Data Mendelian Randomization via the Zero Modal Pleiotropy Assumption. *International Journal of Epidemiology*, **46**, 1985-1998. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx102>
- [9] 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>
- [10] 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>
- [11] 赵瀚东, 高鹏, 詹丽. 肠道菌群及其代谢物在胆囊胆固醇结石形成中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 947-950.
- [12] Maddu, K., Phadke, S. and Hoff, C. (2021) Complications of Cholecystitis: A Comprehensive Contemporary Imaging Review. *Emergency Radiology*, **28**, 1011-1027. <https://doi.org/10.1007/s10140-021-01944-z>
- [13] Fan, H., Zhu, P., Lu, Y., Guo, J., Zhang, J., Qu, G., *et al.* (2020) Mild Changes in the Mucosal Microbiome during Terminal Ileum Inflammation. *Microbial Pathogenesis*, **142**, Article 104104. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104104>
- [14] Zheng, C., Wang, L., Zou, T., Lian, S., Luo, J., Lu, Y., *et al.* (2024) Ileitis Promotes MASLD Progression via Bile Acid Modulation and Enhanced TGR5 Signaling in Ileal CD8<sup>+</sup> T Cells. *Journal of Hepatology*, **80**, 764-777. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.12.024>
- [15] Hu, X., Binxu, Q., Shao, G., Huang, Y. and Qiu, W. (2024) Gut Microbiota, Circulating Metabolites, and Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1336673. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1336673>
- [16] Medvedeva, S., Borrel, G., Krupovic, M. and Gribaldo, S. (2023) A Compendium of Viruses from Methanogenic Archaea Reveals Their Diversity and Adaptations to the Gut Environment. *Nature Microbiology*, **8**, 2170-2182. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01485-w>
- [17] Chaudhary, P.P., Conway, P.L. and Schlundt, J. (2018) Methanogens in Humans: Potentially Beneficial or Harmful for Health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **102**, 3095-3104. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8871-2>
- [18] Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blotti re, H.M., Larraufie, P. and Lapaque, N. (2020) SCFA: Mechanisms and Functional Importance in the Gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, **80**, 37-49. <https://doi.org/10.1017/s0029665120006916>

- 
- [19] Liu, X., Qi, X., Han, R., Mao, T. and Tian, Z. (2023) Gut Microbiota Causally Affects Cholelithiasis: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1253447. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1253447>