

肠道菌群与腰痛的因果关系：一项两样本孟德尔随机化研究

周赤腾

金华职业技术大学医学院, 浙江 金华

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月22日

摘要

目的: 通过孟德尔随机化方法, 明确肠道菌群是否对腰痛的发生具有因果影响, 以为腰痛的预防和管理提供新的理论依据。方法: 在MiBioGen GWAS中提取肠道菌群数据, IEU Open GWAS (ukb-b-1557)中提取腰痛数据。筛选与肠道菌群相关的SNP ($P < 1e-05$)。使用逆方差加权法分析因果关系。通过Cochrane Q检验、MR-Egger回归、加权中值法和MR-PRESSO检验水平多效性, 并进行leave-one-out敏感性分析。所有分析使用R语言及相关软件包。结果: 根据IVW结果, 研究发现4个肠道菌群(*Prevotella9*、*Eubacterium rectale group*、*Romboutsia*、*Eggerthella*)与腰痛之间存在负相关的潜在因果关系。结论: 本研究结果表明肠道菌群与腰痛之间可能存在潜在的因果关系, 为后续腰痛机制的研究提供了新的视角。与此同时, 这一发现为通过靶向干预肠道菌群来预防和治疗腰痛奠定了理论基础, 并为相关治疗策略的开发提供了一定的科学依据。

关键词

孟德尔随机化, 腰痛, 肠道菌群, 因果关系

Causal Relationship between Gut Microbiota and Low Back Pain: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Chiteng Zhou

Medical College of Jinhua University of Vocational Technology, Jinhua Zhejiang

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 22, 2026

文章引用: 周赤腾. 肠道菌群与腰痛的因果关系: 一项两样本孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1955-1963. DOI: 10.12677/acm.2026.1652001

Abstract

Objective: To determine whether gut microbiota has a causal impact on the occurrence of low back pain (LBP) using Mendelian randomization, providing new theoretical insights for the prevention and management of LBP. **Methods:** Gut microbiota data were extracted from the MiBioGen GWAS, and LBP data were extracted from the IEU Open GWAS (ukb-b-1557). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with gut microbiota were selected with a threshold of $P < 1e-05$. Causal relationships were analyzed using inverse variance weighted (IVW) method. Horizontal pleiotropy was tested using Cochran's Q test, MR-Egger regression, weighted median method, and MR-PRESSO. Leave-one-out sensitivity analysis was also performed. All analyses were conducted using R software and relevant packages. **Results:** Based on the IVW results, four gut microbiota species (*Prevotella9*, *Eubacterium rectale group*, *Romboutsia*, *Eggerthella*) were found to have a potential causal relationship with LBP, showing a negative correlation. **Conclusion:** The findings of this study suggest a potential causal relationship between gut microbiota and low back pain, providing new perspectives for future research on the mechanisms of LBP. Additionally, these findings lay a theoretical foundation for targeted interventions on gut microbiota in the prevention and treatment of LBP and offer scientific evidence for the development of related therapeutic strategies.

Keywords

Mendelian Randomization, Low Back Pain, Gut Microbiota, Causal Relationship

Copyright © 2026 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

腰痛(low back pain, LBP)是全球最常见的脊柱相关疾病之一,通常指发生于腰椎区域的疼痛。根据流行病学研究,LBP在全球范围内具有较高的患病率,约56%的成年人在其一生中会经历不同程度的LBP[1]。在我国,LBP患病人数已超过9500万,已成为重要的公共卫生问题之一[2]。与其他类型的疼痛相比,LBP对个体的日常生活和工作能力的影响更为深远,尤其是在身体活动、站立、坐姿等方面,会造成显著的限制和不便。严重的患者往往感到难以维持日常的工作与生活节奏,甚至无法从事简单的家务劳动或社交活动。LBP不仅会带来疼痛的不适感,显著降低个体生活质量,还常导致患者工作缺勤及社会功能受损,进而造成沉重的社会与经济负担[3]。作为全球最常见、医疗支出最高且致残率最高的肌肉骨骼疾病之一,探索其潜在致病机制并制定有效的预防与干预策略,对于减轻全球公共卫生负担具有重要意义。

虽然以往多数研究集中于探讨腰痛(LBP)与肌肉骨骼系统之间的直接关系,但近年来,越来越多的研究表明,肠道菌群在LBP的发生与发展中可能发挥着重要的潜在作用。肠道菌群是由共生于人体肠道的微生物组成,其数量超过10万亿,远超人体细胞数量,并在营养代谢、免疫调节和药物代谢等方面发挥重要作用,这些微生物不仅有助于消化和吸收营养,还在维持人体免疫平衡、调节神经系统以及代谢废物方面扮演着重要角色[4]。Rajasekaran等人[5]研究发现,椎间盘与肠道菌群中存在多组同类菌群,这揭示了肠道菌群可能影响椎间盘退变和LBP的发生。Li等[6]则指出,肠道菌群可能通过影响肠上皮屏障功能、调节免疫系统及代谢物质的释放,间接影响椎间盘的退变过程,促进LBP的发生。这些研究结果为

理解 LBP 的发生机制提供了新的思路,表明肠道菌群的变化可能是该疾病的一个重要病理生理因素。因此,探索肠道菌群与 LBP 之间的因果关系,不仅为 LBP 的发生机制提供了新的理论框架,也为其治疗和预防提供了潜在的干预靶点。

为了进一步明确这一关系,孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为一种强有力的因果推断工具,已被广泛应用于研究暴露因素与疾病之间的因果关系。MR 最早是被 Smith 等[7]提出并应用于暴露因素对疾病的因果关联研究。通过借助遗传变异工具变量,消除混杂偏倚与因果倒置[8]。因此,我们收集 GWAS 数据库中的肠道菌群与 LBP 的相关数据并进行 MR 分析,以确定两者间的因果关系,期望为 LBP 的预防和管理提供新的理论依据和治疗策略。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

为了探讨肠道菌群是否对 LBP 的发生具有保护作用或促进作用,本研究将肠道菌群作为暴露因素,LBP 作为结局。根据 Davies 等人的研究[9],双样本 MR 方法需满足以下三个基本假设:(1)作为工具变量的遗传变异与肠道菌群存在显著关联;(2)遗传变异与除肠道菌群与 LBP 之间的任何潜在混杂因素无关;(3)遗传变异对 LBP 的影响仅通过肠道菌群这一途径介导,不存在通过其他途径的影响。

2.2. 数据来源

本研究使用的肠道菌群汇总数据来源于 MiBioGen 联盟于 2021 年发布的全基因组关联研究(GWAS)[10]。该研究共纳入 18,340 名个体,鉴定出了 211 个肠道菌群分类群,涵盖 9 个门、16 个纲、20 个目、35 个科和 131 个属。由于“属”是分类中最精确的层次,为了更准确地识别每个病原微生物组,本研究仅保留了“属”级别的数据用于后续分析。

LBP 的 GWAS 数据来自 IEU Open GWAS (ukb-b-1557),共纳入 463,010 名样本,其中包括 2,439 例诊断为 LBP 的患者和 460,571 例对照组,所有样本均为欧洲人群。该数据集包含的总 SNP 数量为 9,851,867 个。

2.3. 工具变量

为了确保本研究结果的准确性与有效性,选择了与暴露因子显著相关的 SNP。为控制假阳性率,通常会将筛选阈值设定为 $P < 5e-08$,但在这一条件下筛选出的 SNP 数量较为有限。因此,本研究将阈值设定为 $P < 1e-05$,以增加筛选出的 SNP 数量,从而提高结果的可信度[11]。其次,为了确保工具变量的独立性,剔除了位于 10,000 kb 聚集窗口内的 SNP,以减少连锁不平衡(LD),即仅纳入 $R^2 < 0.001$ 的 SNP。此外,计算了每个 SNP 的 F 统计量,剔除了 $F < 10$ 的弱工具变量。最后,对暴露和结局 SNP 的效应等位基因进行了统一,并剔除了不兼容的等位基因(如 A/C 与 A/G 配对)或具有中间等位基因频率的等位基因。

2.4. 统计分析

使用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)方法分析肠道菌群与 LBP 之间的因果关系。当 $P < 0.05$ 时,认为肠道菌群与 LBP 之间存在潜在的因果关系。然而,该结论的有效性依赖于不存在水平多效性[12]。因此,采用了以下多种方法来检验水平多效性的存在与否。

采用 Cochrane 的 Q 检验检测工具变量的异质性,并根据结果选择合适的 IVW 模型,如果 $P < 0.05$ 则视为存在异质性,应使用随机效应 IVW 模型,反之则使用固定效应 IVW 模型[13]。同时,使用 MR-Egger 回归法和加权中值法(WM)校正水平多效性。若 MR-Egger 的 $P < 0.05$,表明存在水平多效性。MR-PRESSO

方法则进一步检验多效性并识别离群值。最后, 进行 leave-one-out 敏感性分析评估结果的稳定性。

所有统计分析均使用 R 语言(4.3.1 版)进行, 运行了以下软件包: “VariantAnnotation” “mrcieu/gwasglue” “mrcieu/ieugwasr” 和 “MRCIEU/TwoSampleMR”。

3. 结果

3.1. 工具变量的选择

在 119 个细菌属中, 共筛选出 1531 个 SNPs 被用作工具变量。它们的 F 统计量均大于 10, 处在 14.58 到 88.42 之间, 这表明并不存在弱工具变量的偏倚。

3.2. MR 分析结果

根据 IVW 分析结果, 4 个对 LBP 的发生具有保护作用的细菌属被筛选出, 分别是: *Prevotella9* ($OR: 0.998, 95\% CI 0.997\sim 0.999, P = 0.015$), *Eubacterium rectale group* ($OR: 0.997, 95\% CI 0.995\sim 1.000, P = 0.047$), *Romboutsia* ($OR: 0.998, 95\% CI 0.996\sim 1.000, P = 0.039$), *Eggerthella* ($OR: 0.998, 95\% CI 0.997\sim 1.000, P = 0.023$), 与 LBP 的风险呈负相关, 详见表 1。

Table 1. MR analysis of the relationship between gut microbiota and LBP

表 1. 肠道菌群与 LBP 关系的 MR 分析

暴露因素	结局因素	nSNP	方法	OR 值	95% CI		P 值
					下限	上限	
<i>Prevotella9</i>	LBP	11	IVW	0.998	0.997	0.999	0.015
<i>Eubacterium rectale group</i>	LBP	7	IVW	0.997	0.995	1.000	0.047
<i>Romboutsia</i>	LBP	7	IVW	0.998	0.996	1.000	0.039
<i>Eggerthella</i>	LBP	8	IVW	0.998	0.997	1.000	0.023

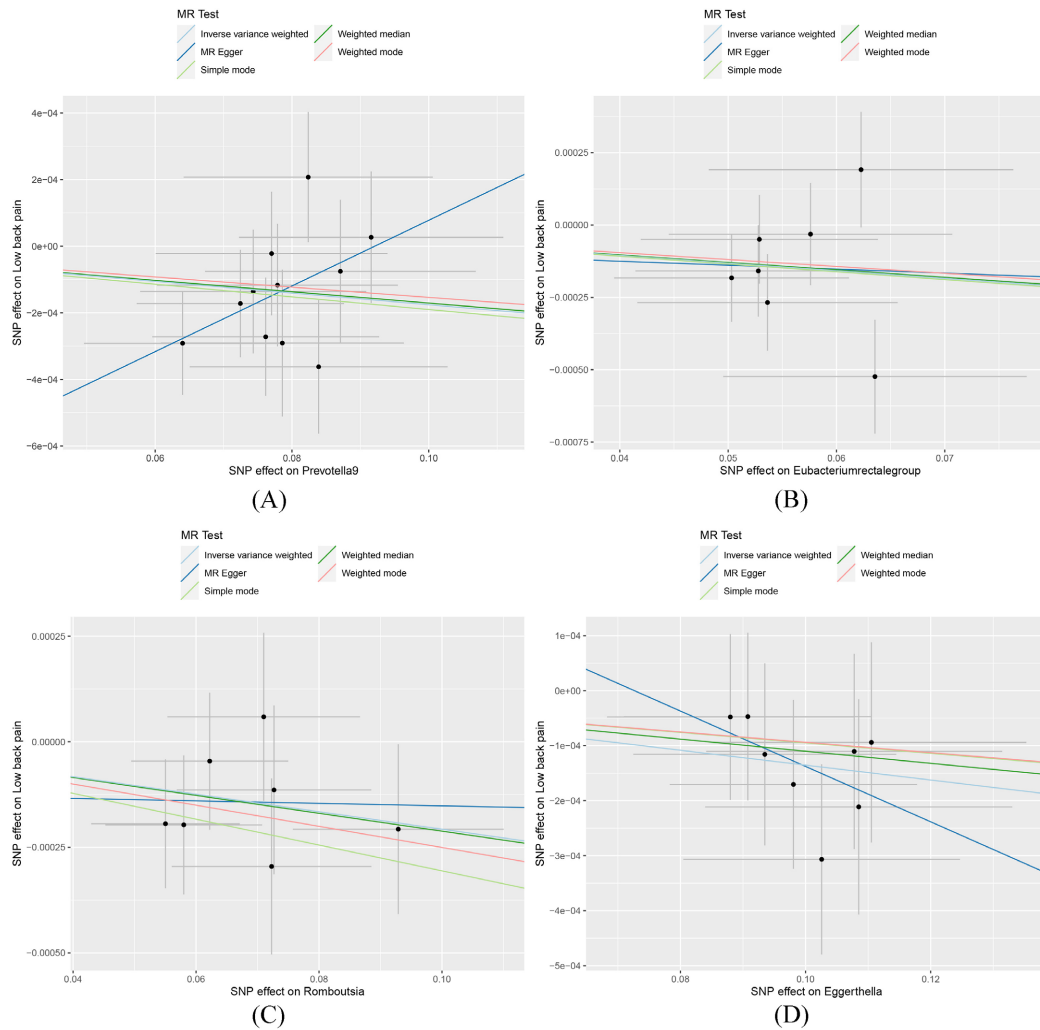
3.3. 敏感性分析

采用 IVW 检验, MR-Egger 的截距检验与 MR-PRESSO global test 对 MR 的结果进行敏感性分析。基于 Cochran's Q test 的 IVW 检验基本未检测出异质性($P > 0.05$)。MR-Egger 的截距检验与 MR-PRESSO global test 均未检测出水平多效性($P > 0.05$), 详见表 2。结果还展示了五种 MR 分析方法的散点图, 详见图 1。此外, 留一法分析显示并不存在可以显著改变总体结果的单一 SNP, 这证实了结果的稳定性与可靠性, 详见图 2。

Table 2. Sensitivity analysis of the Mendelian randomization results

表 2. MR 结果的敏感性分析

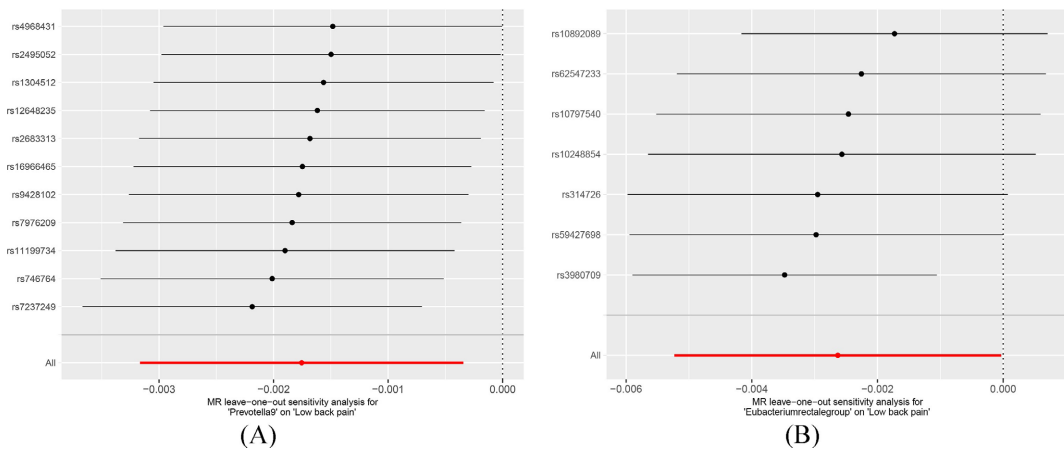
暴露因素	结局因素	敏感性分析									
		IVW			MR-Egger 回归			MR-Egger 截距			MR-PRESSO
		Q	自由度	P	Q	自由度	P	截距	SE	P	P
<i>Prevotella9</i>	LBP	8.296	10	0.600	5.894	9	0.750	0.001	0.001	0.156	0.597
<i>Eubacterium rectale group</i>	LBP	7.945	6	0.242	7.937	5	0.160	0.000	0.001	0.947	0.279
<i>Romboutsia</i>	LBP	2.352	6	0.885	2.260	5	0.812	0.000	0.000	0.774	0.922
<i>Eggerthella</i>	LBP	1.716	7	0.974	1.462	6	0.962	0.000	0.000	0.632	0.975

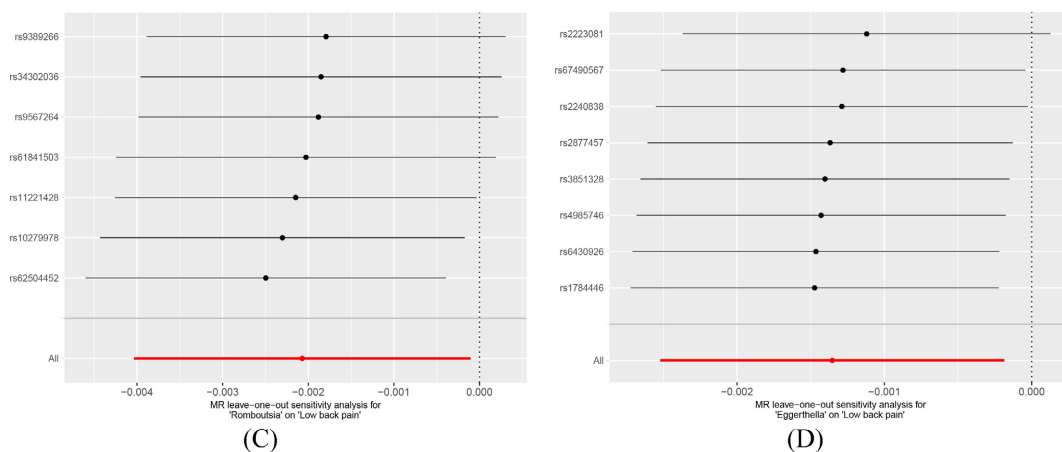


注：采用五种不同的孟德尔随机化(MR)分析方法，对暴露因素(肠道菌群)对结局(LBP)的因果影响进行全面评估。图中直线的斜率代表暴露因素对结局的特异性效应。A: *Prevotella9*, B: *Eubacterium rectale group*, C: *Romboutsia*, D: *Eggerthella*。

Figure 1. Scatter plot of the Mendelian randomization analysis for the causal relationship between gut microbiota and LBP

图 1. MR 分析肠道菌群与 LBP 因果关系的散点图





注：采用留一法评估了暴露因素(肠道菌群)与结局(LBP)之间孟德尔随机化(MR)结果的稳定性。A: *Prevotella9*, B: *Eubacterium rectale group*, C: *Romboutsia*, D: *Eggerthella*。

Figure 2. MR analysis of the causal relationship between gut microbiota and LBP (Leave-one-out analysis)

图 2. 肠道菌群与 LBP 因果关系的 MR 分析(Leave-one-out 法)

4. 讨论

本研究基于 GWAS 公开数据库, 采用两样本孟德尔随机化方法系统评估了肠道菌群与 LBP 之间的潜在因果关系。通过对 119 个细菌属的遗传工具变量进行分析, 最终筛选出 4 个与 LBP 存在潜在因果关联的菌属, 即 *Prevotella9*、*Eubacterium rectale group*、*Romboutsia* 及 *Eggerthella*。上述结果为肠道菌群参与 LBP 发生提供了新的遗传学证据, 提示肠道微生态失衡可能在腰痛的发生发展中发挥重要作用, 亦从因果推断层面补充了既往以相关性研究为主的研究证据, 为后续开展肠道菌群靶向干预提供了理论依据与研究方向, 同时也为揭示腰痛复杂病理机制提供了新的研究视角, 并有助于推动相关领域由相关性研究向因果推断研究转变。

鉴于目前相关研究仍相对有限, 上述 4 种菌属在腰痛中的具体作用机制尚未完全阐明。综合既往文献, 其潜在生物学效应可能主要涉及炎症调控、神经递质调节及骨代谢等多个方面, 并可能通过多途径协同参与腰痛的发生发展过程。

既往研究表明, *Prevotella* 属丰度与维生素 D 水平之间存在一定相关性[14]。Ng 等研究表明[15], 维生素 D 在纤维化调节及姿势控制中具有重要作用, 可能参与脊柱相关疾病的发生发展; Jahani 等亦发现维生素 D 缺乏小鼠体内 *Prevotella* 丰度降低, 且伴随炎症反应增强[16]。需要指出的是, 本研究所识别的 *Prevotella9* 为 *Prevotella* 属下的特定分类单元, 不同亚群之间在代谢功能及宿主相互作用方面可能存在显著差异, 因此基于属水平研究结果对其功能进行推断仍需保持谨慎。值得注意的是, 近期一项基于两样本孟德尔随机化的研究显示, *Prevotella9* 在青少年特发性脊柱侧弯(AIS)中可能发挥保护作用, 提示该菌群在脊柱相关疾病中的潜在有益效应[17]。结合上述研究结果推测, *Prevotella9* 可能在一定程度上共享 *Prevotella* 属参与维生素 D 代谢及炎症调控的部分功能特征, 从而通过影响宿主炎症状态或代谢环境参与脊柱相关疾病的发生发展, 但其具体作用机制仍有待进一步研究加以阐明。

Eubacterium rectale group 作为重要的丁酸盐产生菌, 其代谢产物丁酸盐具有明确的抗炎及神经调节作用[18]。一方面, 丁酸盐可作为结肠上皮细胞的重要能量来源, 增强肠道屏障功能, 减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平入血, 调节全身的炎症反应[19]; 另一方面, 丁酸盐可穿过血脑屏障, 通过作用于 G 蛋白偶联受体(如 GPR41/43)参与神经递质调控[20], 从而可能在疼痛调节过程中发挥作用。

Romboutsia 在骨质疏松相关研究中的变化亦提示其潜在意义, 研究显示其在骨质疏松模型中丰度下

降, 而经干预后可有所恢复, 提示其可能参与骨代谢调控过程[21]。鉴于骨质疏松与慢性腰痛密切相关, *Romboutsia* 可能通过影响“肠-骨轴”在骨形成与骨吸收中的平衡, 从而间接参与骨源性疼痛的发生发展。进一步而言, 肠道菌群代谢产物, 尤其是短链脂肪酸如丁酸盐, 在骨代谢调节中具有重要作用。研究表明, 丁酸盐可通过抑制破骨细胞的分化与活性, 同时促进成骨细胞功能及骨基质合成, 从而有助于维持骨量稳态[22]。基于此, *Romboutsia* 可能通过调控丁酸盐的产生或相关代谢过程, 间接参与骨密度维持, 进而降低骨质疏松及椎体压缩性骨折发生风险, 对预防骨质疏松相关腰痛具有潜在意义。

Eggerthella 菌属可能通过其代谢产物调节神经递质代谢, 从而在 LBP 的调控过程中发挥作用。研究表明, *Eggerthella* 可能通过影响相关酶活性增强多巴胺的代谢, 进而降低多巴胺水平[23][24]。多巴胺作为调节疼痛感知的重要神经递质, 其水平变化通常与疼痛阈值密切相关, 因此, *Eggerthella* 可能通过调节神经递质代谢, 尤其是多巴胺代谢, 在一定程度上参与 LBP 的调控。此外, 从代谢功能角度来看, *Eggerthella* 具有较强的代谢转化能力, 可能在宿主内发挥“代谢清道夫”的作用, 通过降解某些具有致炎或致痛潜能的代谢产物(如毒性物质或炎症介质前体), 从而减少相关不良刺激对机体的影响。有研究发现, *Eggerthella* 相关菌株可将白藜芦醇代谢为二氢白藜芦醇, 后者在炎症模型中表现出更强的抗炎效应, 提示其代谢转化过程可能产生具有抗炎或镇痛潜力的活性物质; 同时, 该类代谢产物还可能通过调节肠道菌群结构, 促进抗炎因子的表达, 进一步改善机体炎症状态[25]。基于此, *Eggerthella* 除通过神经递质调节外, 亦可能通过代谢转化及微生态调节等途径间接影响 LBP 的发生发展。

需要指出的是, 在本研究纳入的 119 个肠道菌属中, 仅有 4 个菌属被识别为与腰痛存在潜在因果关联, 其余多数菌属未观察到显著因果效应。这一结果可能提示肠道菌群与腰痛之间的关系具有较高的特异性, 并非广泛存在于所有菌群层面。一方面, 孟德尔随机化方法主要反映遗传层面的长期因果效应, 对于部分受环境因素驱动较强或作用效应较弱的菌群, 可能因统计效能不足而未能检出显著关联; 另一方面, 不同菌群在功能层级及宿主相互作用中的作用方向可能并不一致, 部分在其他炎症性疾病中被报道相关的菌群, 其作用可能具有疾病特异性或依赖于宿主微环境, 从而在腰痛这一特定表型中未表现出稳定的因果效应。因此, 阴性结果同样提示腰痛相关肠道菌群可能存在一定的“核心菌群”特征, 而非普遍性改变, 这为进一步聚焦关键功能菌群提供了依据。

综上所述, 上述 4 种细菌属在腰痛的潜在保护机制中可能发挥重要作用, 但相关推论仍有赖于进一步的基础研究与临床证据加以验证。本研究为后续深入探讨肠道菌群与腰痛之间的因果关系提供了新的研究思路与分析路径。本研究的优势在于采用孟德尔随机化方法评估肠道菌群与腰痛之间的因果关系, 借助遗传变异作为工具变量所具有的自然随机分配及相对独立于环境因素的特性, 在一定程度上减少了混杂因素和反向因果关系的干扰, 从而提高了因果推断的内部效度。然而, 本研究亦存在一定局限性。首先, 研究数据来源于公开数据库而非原始数据, 可能受到数据质量及收集方法差异的影响; 其次, 纳入的研究人群主要来自欧洲地区, 本研究所得孟德尔随机化结果在中国人群中的适用性仍需进一步验证; 此外, 尽管本研究采用多种统计方法对水平多效性进行了评估, 但仍难以完全排除潜在偏倚及混杂因素的干扰; 同时, 本研究未对未达显著差异的菌群进行分层功能分析, 可能限制了对阴性结果生物学意义的进一步解释, 因此本研究得出的相关结论有一定参考性但尚需谨慎解读。

基金项目

金华市科技计划项目(编号 2024-4-033)。

参考文献

- [1] Manchikanti, L., Boswell, M.V., Singh, V., Pampati, V., Damron, K.S. and Beyer, C.D. (2004) Prevalence of Facet Joint

- Pain in Chronic Spinal Pain of Cervical, Thoracic, and Lumbar Regions. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **5**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-5-15>
- [2] 魏军, 柴润东, 罗贝尔, 等. 1990-2023 年中国下腰痛疾病负担、归因危险因素及 2030 年预测分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2026, 40(3): 414-421.
- [3] 牛升波, 杨桓, 吴江红, 等. 慢性腰痛诊断与治疗的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(6): 726-732.
- [4] 张紫莹, 成延萍, 宋昕瑶, 等. 丁酸产生菌在神经退行性变性疾病演进中的作用[J/OL]. 微生物学报: 1-10. <https://link.cnki.net/doi/10.13343/j.cnki.wsxb.20260021>, 2026-05-19.
- [5] Rajasekaran, S., Soundararajan, D.C.R., Tangavel, C., Muthurajan, R., Sri Vijay Anand, K.S., Matchado, M.S., *et al.* (2020) Human Intervertebral Discs Harbour a Unique Microbiome and Dysbiosis Determines Health and Disease. *European Spine Journal*, **29**, 1621-1640. <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06446-z>
- [6] Li, W., Lai, K., Chopra, N., Zheng, Z., Das, A. and Diwan, A.D. (2022) Gut-Disc Axis: A Cause of Intervertebral Disc Degeneration and Low Back Pain? *European Spine Journal*, **31**, 917-925. <https://doi.org/10.1007/s00586-022-07152-8>
- [7] Davey Smith, G. and Ebrahim, S. (2003) 'Mendelian Randomization': Can Genetic Epidemiology Contribute to Understanding Environmental Determinants of Disease? *International Journal of Epidemiology*, **32**, 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
- [8] Soremekun, O., Slob, E.A.W., Burgess, S., Romuald Boua, P., Fatumo, S. and Gill, D. (2022) Genetically Predicted Lipid Traits, Diabetes Liability, and Carotid Intima-Media Thickness in African Ancestry Individuals: A Mendelian Randomization Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **15**, e003910. <https://doi.org/10.1161/circgen.122.003910>
- [9] 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>
- [10] 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>
- [11] Xie, L., Zhao, H. and Chen, W. (2023) Relationship between Gut Microbiota and Thyroid Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1240752. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1240752>
- [12] Burgess, S., Dudbridge, F. and Thompson, S.G. (2016) Combining Information on Multiple Instrumental Variables in Mendelian Randomization: Comparison of Allele Score and Summarized Data Methods. *Statistics in Medicine*, **35**, 1880-1906. <https://doi.org/10.1002/sim.6835>
- [13] Greco M, F.D., Minelli, C., Sheehan, N.A. and Thompson, J.R. (2015) Detecting Pleiotropy in Mendelian Randomisation Studies with Summary Data and a Continuous Outcome. *Statistics in Medicine*, **34**, 2926-2940. <https://doi.org/10.1002/sim.6522>
- [14] Luthold, R.V., Fernandes, G.R., Franco-de-Moraes, A.C., Folchetti, L.G.D. and Ferreira, S.R.G. (2017) Gut Microbiota Interactions with the Immunomodulatory Role of Vitamin D in Normal Individuals. *Metabolism*, **69**, 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.007>
- [15] Ng, S., Bettany-Saltikov, J., Cheung, I.Y.K. and Chan, K.K.Y. (2018) The Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Asian Spine Journal*, **12**, 1127-1145. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.12.6.1127>
- [16] Jahani, R., Fielding, K.A., Chen, J., Villa, C.R., Castelli, L.M., Ward, W.E., *et al.* (2014) Low Vitamin d Status Throughout Life Results in an Inflammatory Prone Status but Does Not Alter Bone Mineral or Strength in Healthy 3-Month-Old CD-1 Male Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **58**, 1491-1501. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300928>
- [17] Luo, K., Zeng, W., Li, Q., Zhang, Y., Liu, S., Liu, X., *et al.* (2024) Causal Effects of Specific Gut Microbiota on Spinal Stenosis Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **15**, Article ID: 1400847. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1400847>
- [18] Zheng, H., Shi, F., Li, J., Bian, X., Wu, S. and Li, X. (2025) The Dose-Dependent Influence of Type 2 Resistant Starch on Gut Microbial Communities and Metabolic Outputs: An *in Vitro* Simulation. *Foods*, **14**, Article 3255. <https://doi.org/10.3390/foods14183255>
- [19] O. Sheridan, P., Martin, J.C., Lawley, T.D., Browne, H.P., Harris, H.M.B., Bernalier-Donadille, A., *et al.* (2016) Polysaccharide Utilization Loci and Nutritional Specialization in a Dominant Group of Butyrate-Producing Human Colonic Firmicutes. *Microbial Genomics*, **2**, e000043. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000043>
- [20] Rivière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F. and De Vuyst, L. (2016) Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article ID: 979. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00979>
- [21] 梁周, 张驰, 潘成镇, 等. 基于肠道菌群和广泛靶向代谢组学的山柰酚抗骨质疏松的作用机制[J]. 中国组织工程

研究, 2025, 29(20): 4190-4204.

- [22] Chen, M., Li, Y., Zhai, Z., Wang, H., Lin, Y., Chang, F., *et al.* (2025) Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis A6 Ameliorates Bone and Muscle Loss via Modulating Gut Microbiota Composition and Enhancing Butyrate Production. *Bone Research*, **13**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00381-1>
- [23] Goudman, L., Demuyser, T., Pilitsis, J.G., Billot, M., Roulaud, M., Rigoard, P., *et al.* (2024) Gut Dysbiosis in Patients with Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1342833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342833>
- [24] Nagamine, T. (2024) Commentary: Gut Dysbiosis in Patients with Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1445334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1445334>
- [25] Dong, Z., Yu, P., Zhou, H., Li, R., Sun, Q., Yang, Y., Gu, Y. and Jiang, W. (2024) Gut *Eggerthella lenta* Promotes the Efficacy of Resveratrol through Reductive Metabolism. Biorxiv.