

# 基于双向两样本孟德尔随机化方法分析皮肤菌群与乳腺炎的关联

王大垒<sup>1\*</sup>, 梁美怡<sup>1</sup>, 陈仙丽荣<sup>1</sup>, 李文清<sup>1</sup>, 郭璐<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学第一临床医学院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院甲状腺乳腺外科, 广西 南宁

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

## 摘要

目的: 通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法从遗传学角度分析皮肤菌群与乳腺炎之间的因果关联。方法: 使用双向两样本MR方法, 利用皮肤菌群和FinnGen数据库中乳腺炎的全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)的汇总数据探究皮肤菌群与乳腺炎的关系。运用5种MR方法包括逆方差加权法(Inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger法、加权中位数法(Weighted median, WME)、简单模式法(Simple mode, SM)以及加权模式法(Weighted mode, WM)从遗传学角度评估皮肤菌群与乳腺炎的潜在因果关联, 其中IVW为主方法。此外, 进行了敏感性分析检验异质性和水平多效性以增强结果稳健性。结果: 正向MR分析结果显示, 遗传预测的人葡萄球菌和不动杆菌属与乳腺炎风险增加相关, 栖水菌属和微球菌属与乳腺炎风险降低相关, 反向MR分析结果显示遗传预测的乳腺炎与 $\beta$ -变形菌纲及奈瑟菌属水平降低相关, 以上结果的敏感性分析均未显示异质性和水平多效性。结论: 本研究提供了遗传学证据支持人葡萄球菌和不动杆菌属为乳腺炎的风险因素, 微球菌属和不动杆菌属为乳腺炎的保护因素, 乳腺炎对 $\beta$ -变形菌纲及奈瑟菌属具有抑制作用。鉴于数据来源存在异质性(如皮肤采样部位及乳腺炎亚型存在差异), 上述发现仅具探索性意义, 后续仍需开展大规模全基因组关联研究及功能实验加以验证。

## 关键词

乳腺炎, 皮肤菌群, 孟德尔随机化, 因果关系

# Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis of the Association between Skin Microbiota and Mastitis

Dalei Wang<sup>1\*</sup>, Meiyi Liang<sup>1</sup>, Xianlirong Chen<sup>1</sup>, Wenqing Li<sup>1</sup>, Lu Guo<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical Faculty, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王大垒, 梁美怡, 陈仙丽荣, 李文清, 郭璐. 基于双向两样本孟德尔随机化方法分析皮肤菌群与乳腺炎的关联[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1504-1516. DOI: 10.12677/acm.2026.1662364

<sup>2</sup>Department of Thyroid and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the potential causal relationship between skin microbiota and mastitis from a genetic perspective using Mendelian randomization (MR). **Methods:** A bidirectional two-sample MR approach was employed to explore the causal relationships between skin microbiota and mastitis. Summary-level data from genome-wide association studies (GWAS) of skin microbiota and mastitis from the FinnGen database were utilized. Five MR methods were employed to evaluate the potential causal associations from a genetic standpoint: Inverse variance weighted (IVW), MR-Egger, Weighted median (WME), Simple mode (SM), and Weighted mode (WM), with IVW as the primary method. Sensitivity analyses were performed to assess heterogeneity and pleiotropy, thereby strengthening the robustness of the findings. **Results:** Forward MR analysis indicated that genetically predicted *Staphylococcus hominis* and *Acinetobacter* were associated with increased mastitis risk, while *Enhydrobacter* and *Micrococcus* were associated with decreased mastitis risk. Reverse MR analysis suggested that genetically predicted mastitis was associated with reduced levels of  $\beta$ -proteobacteria and *Neisseriaceae*. Sensitivity analyses indicated no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy for the aforementioned results. **Conclusion:** This study provides genetic evidence supporting that *Staphylococcus hominis* and *Acinetobacter* may be risk factors for mastitis, while *Enhydrobacter* and *Micrococcus* may be protective factors, and that mastitis may exert an inhibitory effect on  $\beta$ -proteobacteria and *Neisseriaceae*. These findings should be interpreted as exploratory, given the heterogeneity in data sources (e.g., variation in skin sites and mastitis subtypes). Further validation through larger-scale GWAS and functional experiments is warranted.

## Keywords

Mastitis, Skin Microbiota, Mendelian Randomization, Causality

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

乳腺炎是乳腺组织的炎症性疾病，根据发病时间的不同，可分为哺乳期乳腺炎(Lactational mastitis, LM)和非哺乳期乳腺炎(Non-lactational mastitis, NLM) [1]。研究表明，哺乳期女性罹患乳腺炎的比例约为2.5%至20%，非哺乳期女性的患病率则约为3%至10% [2] [3]。尽管乳腺炎诊断的临床准确率较高，但由于对其病理机制的研究不足，乳腺炎的病因仍不明确[4]。因此，LM的常规治疗方法多为抗生素及手术治疗，NLM则为激素、免疫抑制剂及手术治疗[5]-[8]。这些治疗方法往往周期长、疗效不佳且易于复发，甚至引起局部组织坏死、脓肿和瘘管形成等不良反应，严重影响患者的身心健康，加重了社会的经济负担[9] [10]。世界卫生组织建议婴儿出生后前6个月至1年内进行母乳喂养，这对母亲的乳房结构稳态和婴儿的免疫系统有益，然而相关研究发现受LM的影响，全球仅有半数哺乳期女性能够达成至少6个月的母乳喂养[11]-[13]。鉴于此，为探寻更为合适的治疗方案，深入探究乳腺炎的病因至关重要。此外，由于目前风险因素尚不明确，还需开展更多研究以识别这些风险因素，从而有效预防潜在风险。

皮肤微生物组是一个至关重要且复杂的生态系统，其重要性仅次于肠道微生物组，在维持宿主免疫系统的稳态中发挥着关键作用。该生态系统包含种类繁多的微生物，涵盖细菌、病毒、真菌及节肢动物等[14][15]。在生理状态下，这些微生物通过形成物理屏障抵御病原体入侵、产生抗菌活性物质抑制有害微生物增殖及参与免疫应答的调控从而与宿主组织之间维持着动态平衡。然而，当这一平衡因长期暴露于各类危险因素和致病因子而遭到破坏时，则可能诱发包括过敏性疾病、感染性疾病及自身免疫性疾病[16]。既往研究发现皮肤固有微生物组的紊乱可能是乳腺炎发病的诱因之一，如金黄色葡萄球菌等皮肤定植菌可通过乳头破损处侵入乳腺组织引发 LM，这提示了皮肤微生物组与乳腺炎之间可能存在因果关联[17][18]。然而如基于细菌 16S 核糖体 RNA 的焦磷酸测序分析等菌群前沿技术尚未在此领域普及，因此相较于肠道微生物组，人类皮肤微生物组的研究进展较缓[19]。迄今为止，皮肤微生物组与乳腺炎之间的关联尚未被充分阐明。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种已在现代医学研究中得到广泛应用的基于遗传变异的因果推断方法。该方法以与暴露因素强相关的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量(Instrumental variable, IV)，利用减数分裂过程中等位基因的随机分配特性，模拟随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)的设计原则，从而评估暴露因素与结局变量之间的因果关系[20][21]。相较于传统观察性研究，MR 能够有效规避混杂因素、反向因果关联及测量误差等系统性偏倚；与 RCT 相比，MR 具有更广泛的适用场景和更高的成本效益比[22][23]。此外，随着大规模全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)数据的不断积累，MR 分析结果的可靠性与稳定性亦得到显著提升[24]。基于此，本研究采用 MR 方法系统评估皮肤菌群与乳腺炎之间的潜在因果效应，旨在深化对该疾病发病机制的理解，为早期风险预测与精准防控提供依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究设计

研究设计如图 1 所示。本研究采用单变量两样本 MR 设计，通过双向分析系统评估皮肤菌群与乳腺炎之间的潜在因果关联。IVs 的筛选严格遵循 MR 分析的三个核心假设：(1) 相关性假设：遗传变异与暴露因素之间存在稳健关联；(2) 独立性假设：遗传变异与混杂因素相互独立；(3) 排他性假设：遗传变异仅通过暴露因素间接影响结局[25]。

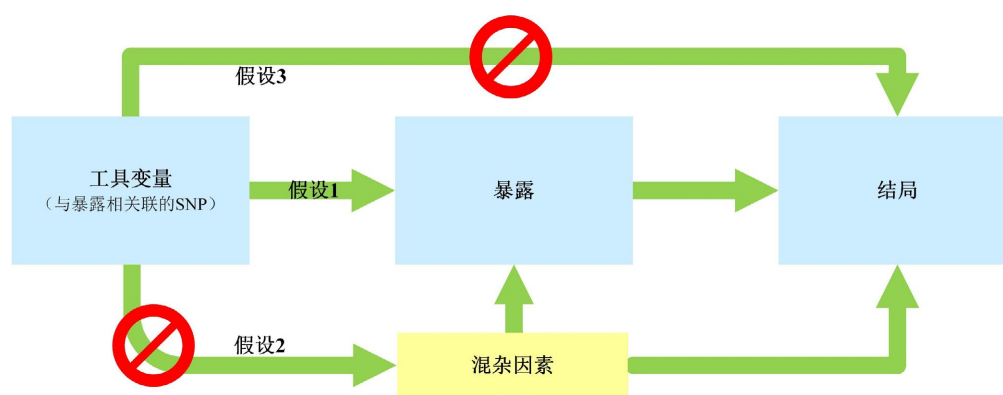


Figure 1. Study design diagram

图 1. 研究设计图

### 2.2. 暴露与结局数据

暴露数据：皮肤菌群的 GWAS 数据来源于 GWAS Catalog 数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)，样本

编号范围为 GCST90133164 至 GCST90133313。该 GWAS 研究纳入 597 名德国受试者, 共采集 1656 份不同部位的皮肤样本, 包括油性皮肤(前额和耳后)、干燥皮肤(前臂背侧与掌侧)及湿润皮肤(腋下)。样本覆盖多种皮肤微生物群, 包括 79 种门、纲、目、科及属[26]。结局数据: 乳腺炎 GWAS 数据来源于 FinnGen 数据库(<https://r12.finnngen.fi/>)的第 12 轮公开数据, 包含 2468 例乳腺炎病例及 258,508 例对照。本研究所使用 GWAS 数据均来自于欧洲人群, 以确保遗传背景的一致性。

### 2.3. 工具变量选择

基于前述 MR 三大核心假设, 本研究对 IVs 设定了如下筛选标准: (1) 遗传关联强度: 由于人体菌群的 GWAS 的遗传效应通常较弱, 采用全基因组显著性阈值  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  可能导致 IVs 数量不足、统计效能低下。结合既往菌群 MR 研究经验, 本研究采用  $P < 1.0 \times 10^{-5}$  作为 SNP 筛选的关联强度阈值, 以在控制假阳性风险的同时保证足够的 SNP 数量[27] [28]。(2) 连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD)控制: 为避免 LD 导致的 IVs 冗余及统计偏倚, 以 1000 Genomes 项目中的欧洲人群参考面板为基准[29], 首先通过聚类分析剔除 LD 高度相关的 SNP (参数设置为: 遗传距离 10,000 kb,  $r^2 < 0.001$ ), 随后在每个 LD 独立区块中保留  $P$  值最小的 SNP 作为 IV [30]。该步骤通过调用 R 软件包“ieugwasr”(版本号 1.1.0)以及“plink”软件(版本号 1.90)在本地完成。(3) 弱工具变量检验: 为排除弱工具变量偏倚, 设定  $F$  统计量  $> 10$  作为纳入标准。 $F$  统计量计算公式为:  $F = (n - k - 1) \times R^2 / (1 - R^2) \times k$ 。其中,  $n$  为暴露因素的样本量,  $k$  为纳入分析的独立 SNP 数量,  $R^2$  为工具变量解释暴露方差的比例, 其计算公式为  $R^2 = 2 \times eaf \times (1 - eaf) \times \beta^2$ ,  $eaf$  为效应等位基因频率, 即该 SNP 在研究人群中的频率,  $\beta$  为该 SNP 对暴露因素的效应值[31] [32]。此外, 为了排除已知的与乳腺炎混杂因素(如吸烟、免疫、代谢和激素等)及皮肤菌群混杂因素(如吸烟、饮食、运动和空气污染等)相关的 SNPs, 本研究使用 GWAS ATLAS 数据库的 PheWAS 工具和 GWAS Catalog 数据库进行表型扫描, 以减少水平多效性的影响和违反反排他性假设的风险, 相关性阈值为  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  [33]-[36]。最后, 为了排除暴露与结局之间反向因果关系及避免潜在的水平多效性干扰, 我们使用 Steiger 方向性检验进行验证以确保后续分析的因果推断可靠性。

### 2.4. 统计分析

为全面评估因果效应, 正向与反向 MR 分析均采用五种主流方法: IVW、MR-Egger、WME、SM 和 WM。IVW 是 MR 的标准分析方法, 其基于加权线性回归框架, 通过整合多个独立 SNP 的 Wald 比率估计值, 构建以方差倒数为权重的加权平均因果效应量。在不存在水平多效性的理想假设下, IVW 具有最高的统计效能[37], 因此本研究将其作为主要方法。综合分析上述五种方法的结果后, 因果关联的判定须同时满足以下两个条件: (1)  $P_{IVW} < 0.05$ ; (2) 以上五种方法的效应值的方向保持一致。此外, 为避免了因单一位点驱动或偶然统计波动导致的错误因果推断, 本研究设定了严格的纳入标准, 即当某种具有因果关联的细菌至少由 3 个独立的 SNP 共同支持时, 其关联结果才被视为可靠。为评估异质性与水平多效性, 本研究在 MR 主分析后进一步开展敏感性分析。具体而言, 首先采用 IVW 的 Cochran's Q 统计量定量评估工具变量间的异质性, 若 Q 检验  $P < 0.05$  则提示存在显著异质性[38]; 然后通过 MR-Egger 回归截距检验及 MR 多效性残差和与离群值检验(MR Pleiotropy RESidual Sum and Outlier, MR-PRESSO)检测水平多效性, 若  $P < 0.05$  则表明存在水平多效性[39]。此外, 本研究采用留一法分析逐一剔除单个 SNP, 以评估特定 IV 对总体因果估计的潜在影响[40]。

## 3. 结果

### 3.1. MR 分析

本研究首先对 IV 进行筛选, 符合纳入标准的 SNP 见表 1 和表 2, 表型扫描后排除的 SNP 见表 3, 符

合纳入标准的 SNP 用来进行后续 MR 分析。

**Table 1.** SNPs used in the forward MR analysis  
**表 1.** 正向 MR 使用的 SNPs

皮肤菌群	SNP	b	se	<i>P</i>	or	or_lci95	or_uci95
	rs10932590	-0.001	0.067	0.989	0.999	0.876	1.139
	rs1385350	0.026	0.058	0.655	1.026	0.916	1.15
	rs17261683	0.048	0.063	0.443	1.05	0.928	1.188
	rs2068662	0.053	0.074	0.471	1.055	0.913	1.219
	rs34506659	0.006	0.057	0.922	1.006	0.899	1.125
人葡萄球菌	rs640994	0.081	0.058	0.159	1.085	0.969	1.215
	rs6433023	0.022	0.053	0.679	1.022	0.922	1.133
	rs6439010	0.021	0.06	0.731	1.021	0.908	1.147
	rs7491076	0.102	0.063	0.103	1.108	0.98	1.253
	rs777644	0.119	0.062	0.054	1.127	0.998	1.272
	rs7784246	0.029	0.047	0.53	1.03	0.94	1.128
	rs1219571	0.036	0.052	0.482	1.037	0.937	1.148
	rs1869246	-0.066	0.058	0.259	0.937	0.836	1.05
	rs2062360	0.153	0.053	0.004	1.165	1.05	1.293
不动杆菌属	rs2567503	0.048	0.058	0.412	1.049	0.936	1.176
	rs55705411	0.055	0.061	0.369	1.056	0.937	1.19
	rs55826714	0.119	0.054	0.028	1.126	1.013	1.252
	rs62116326	0.028	0.05	0.573	1.028	0.933	1.134
	rs6992214	0.05	0.046	0.28	1.051	0.96	1.15
	rs10179400	-0.108	0.052	0.039	0.898	0.81	0.995
	rs34581318	-0.027	0.057	0.639	0.973	0.87	1.089
栖水菌属	rs5768971	-0.057	0.061	0.347	0.944	0.838	1.064
	rs62014062	-0.059	0.059	0.316	0.942	0.839	1.058
	rs716073	-0.065	0.061	0.289	0.938	0.832	1.056
	rs73111893	-0.078	0.077	0.306	0.925	0.796	1.074
	rs10803453	-0.044	0.059	0.45	0.957	0.852	1.073
	rs1466547	-0.086	0.065	0.185	0.918	0.808	1.042
	rs175160	-0.046	0.06	0.444	0.955	0.848	1.075
微球菌属	rs2117317	-0.082	0.056	0.145	0.922	0.826	1.028
	rs4722881	-0.054	0.058	0.347	0.947	0.846	1.06
	rs72755442	-0.021	0.061	0.735	0.979	0.868	1.105
	rs7546440	-0.034	0.052	0.507	0.966	0.873	1.07

注: b 为效应值, se 为标准误, or 为效应值, or\_lci95 和 or\_uci95 为 95%置信区间。

在皮肤菌群与乳腺炎的正向 MR 分析中, 我们共发现 4 个与乳腺炎具有显著因果关联的菌群(见图 2)。其中, 2 种菌群与乳腺炎呈正相关, 提示其可能为乳腺炎的危险因素: 人葡萄球菌(*Staphylococcus hominis*,  $P_{IVW} = 0.013$ , OR = 1.045, 95% CI = 1.009~1.082), 不动杆菌属(*Acinetobacter*,  $P_{IVW} = 0.014$ , OR = 1.056, 95% CI = 1.011~1.103)。另有 2 种菌群与乳腺炎呈负相关, 提示其可能具有保护作用: 栖水菌属(*Enhydrobacter*,  $P_{IVW} = 0.007$ , OR = 0.936, 95% CI = 0.892~0.982)、微球菌属(*Micrococcus*,  $P_{IVW} = 0.019$ , OR = 0.950, 95% CI = 0.909~0.991)。

**Table 2.** SNPs used in the reverse MR analysis

**表 2.** 反向 MR 使用的 SNPs

皮肤菌群	SNP	b	se	P	or	or_lci95	or_uci95
$\beta$ -变形菌纲 (油性皮肤)	rs285808	-0.71	0.544	0.192	0.492	0.169	1.428
	rs35373938	-0.463	0.571	0.417	0.629	0.205	1.927
	rs6075563	-1.762	0.592	0.003	0.172	0.054	0.548
	rs8036757	-0.93	0.638	0.145	0.395	0.113	1.378
$\beta$ -变形菌纲 (湿润皮肤)	rs285808	-0.37	0.567	0.513	0.69	0.227	2.097
	rs35373938	-0.531	0.598	0.375	0.588	0.182	1.899
	rs6075563	-1.571	0.611	0.01	0.208	0.063	0.688
	rs8036757	-0.414	0.686	0.546	0.661	0.172	2.534
奈瑟菌属	rs285808	-0.422	0.471	0.371	0.656	0.261	1.652
	rs35373938	-0.575	0.507	0.256	0.562	0.208	1.518
	rs6075563	-0.339	0.528	0.521	0.712	0.253	2.006
	rs80367570	-0.996	0.568	0.08	0.369	0.121	1.125

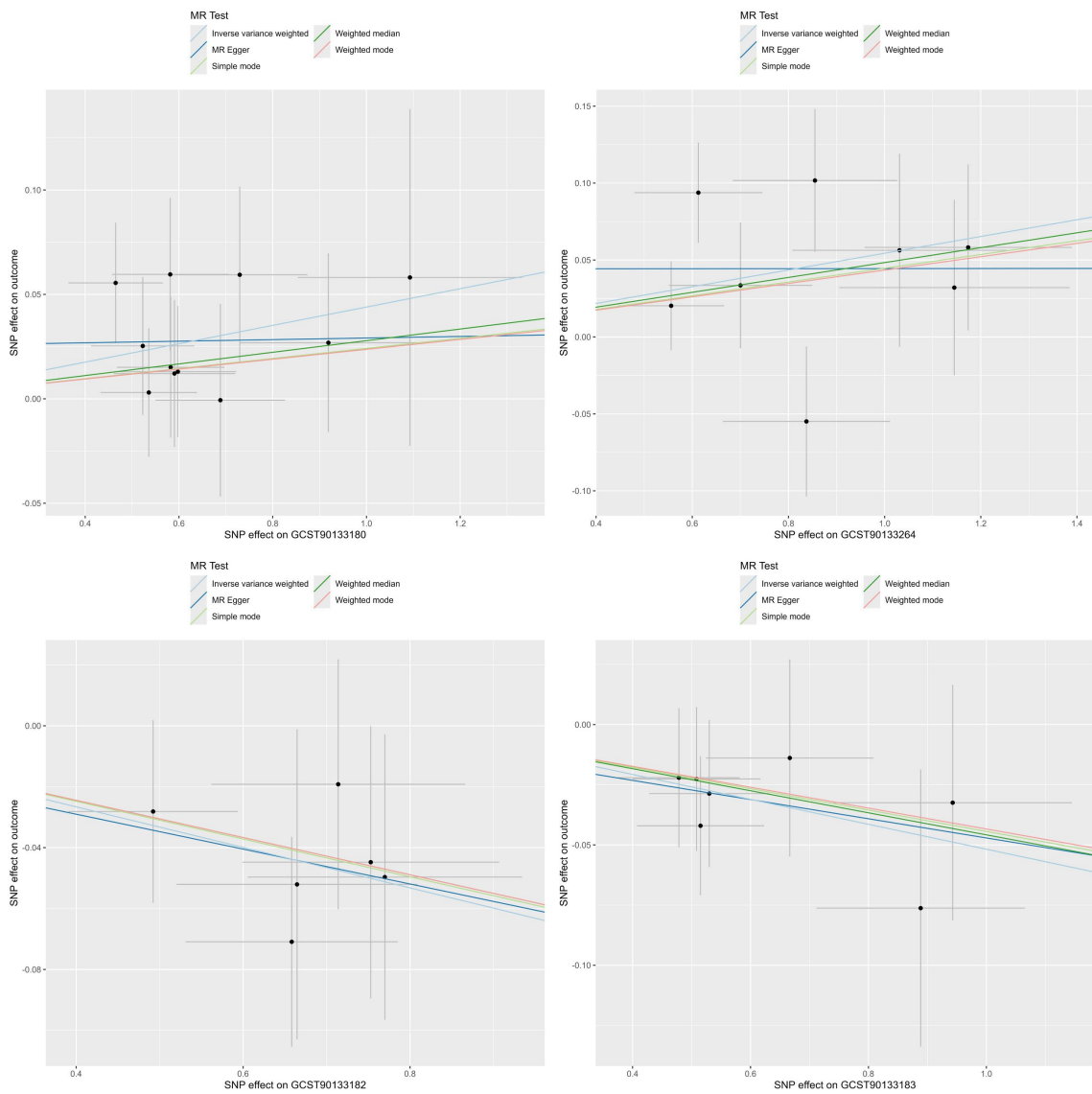
**Table 3.** SNPs excluded after phenotypic scanning of the exposure

**表 3.** 对暴露进行表型扫描后去除的 SNPs

暴露	SNP	关联混杂因素	表型数据来源
人葡萄球菌	rs13022107	Heart rate recovery at 10 seconds	GWAS ATLAS
		Heart rate recovery at 20 seconds	
		Heart rate recovery at 30 seconds	
		Heart rate recovery at 40 seconds	
		Heart rate recovery at 50 seconds	
人葡萄球菌	rs13022107	Ever smoker	GWAS Catalog
		Resting heart rate	
栖水菌属	rs10747263	Pulse rate (automated reading)	GWAS ATLAS
微球菌属	rs10485394	Sitting height	GWAS ATLAS
		Height	

续表

		Sum eosinophil basophil count	
		Eosinophil count	
		Eosinophil percentage of white cells	
乳腺炎	rs16849519	Eosinophil percentage of granulocytes	GWAS ATLAS
		Neutrophil percentage of granulocytes	
		Sum eosinophil basophil count	
		Eosinophil count	
乳腺炎	rs3745220	Cigarettes per day	GWAS ATLAS

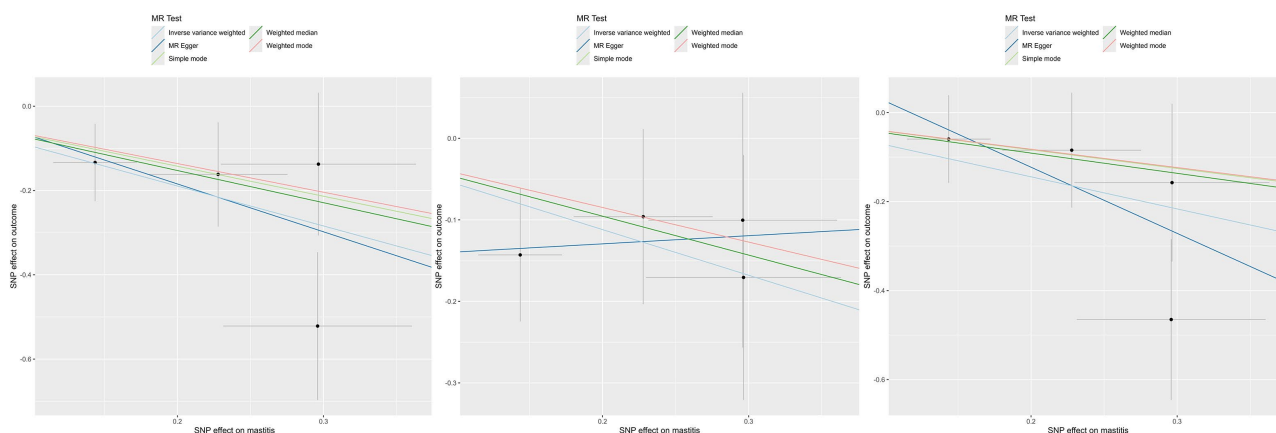


注：左上为人葡萄球菌，右上为不动杆菌属，左下为栖水菌属，右下为微球菌属。

Figure 2. Scatter plot of forward MR analysis: skin microbiota vs. mastitis

图 2. 皮肤菌群与乳腺炎正向 MR 分析散点图

在反向 MR 分析中, 乳腺炎作为暴露因素对 3 种皮肤菌群具有负向因果效应(见图 3): 位于油性皮肤的  $\beta$ -变形菌纲(*Betaproteobacteria*,  $P_{IVW} = 0.001$ , OR = 0.388, 95% CI = 0.219~0.687)、位于湿润皮肤的  $\beta$ -变形菌纲(*Betaproteobacteria*,  $P_{IVW} = 0.018$ , OR = 0.486, 95% CI = 0.267~0.885)以及奈瑟菌属(*Neisseriaceae*,  $P_{IVW} = 0.030$ , OR = 0.571, 95% CI = 0.345~0.946)。



注: 左为位于油性皮肤的  $\beta$ -变形菌纲, 中为位于湿润皮肤的  $\beta$ -变形菌纲, 右为奈瑟菌属。

Figure 3. Scatter plot of reverse MR analysis: skin microbiota vs. mastitis

图 3. 皮肤菌群与乳腺炎反向 MR 分析散点图

### 3.2. 敏感性分析

敏感性分析结果如表 4 和表 5 所示, Cochran's Q 异质性检验的所有  $P$  值均大于 0.05, 未发现显著异质性。此外, MR-Egger 回归截距检验与 MR-PRESSO 多效性检验亦未检出显著水平多效性。留一法分析进一步证实, 单个 SNP 的剔除未对因果估计产生显著影响(见图 4 和图 5)。综上所述, 上述 7 种皮肤菌群与乳腺炎之间的因果关联结果稳健可靠。

Table 4. Sensitivity analyses of the forward MR analysis

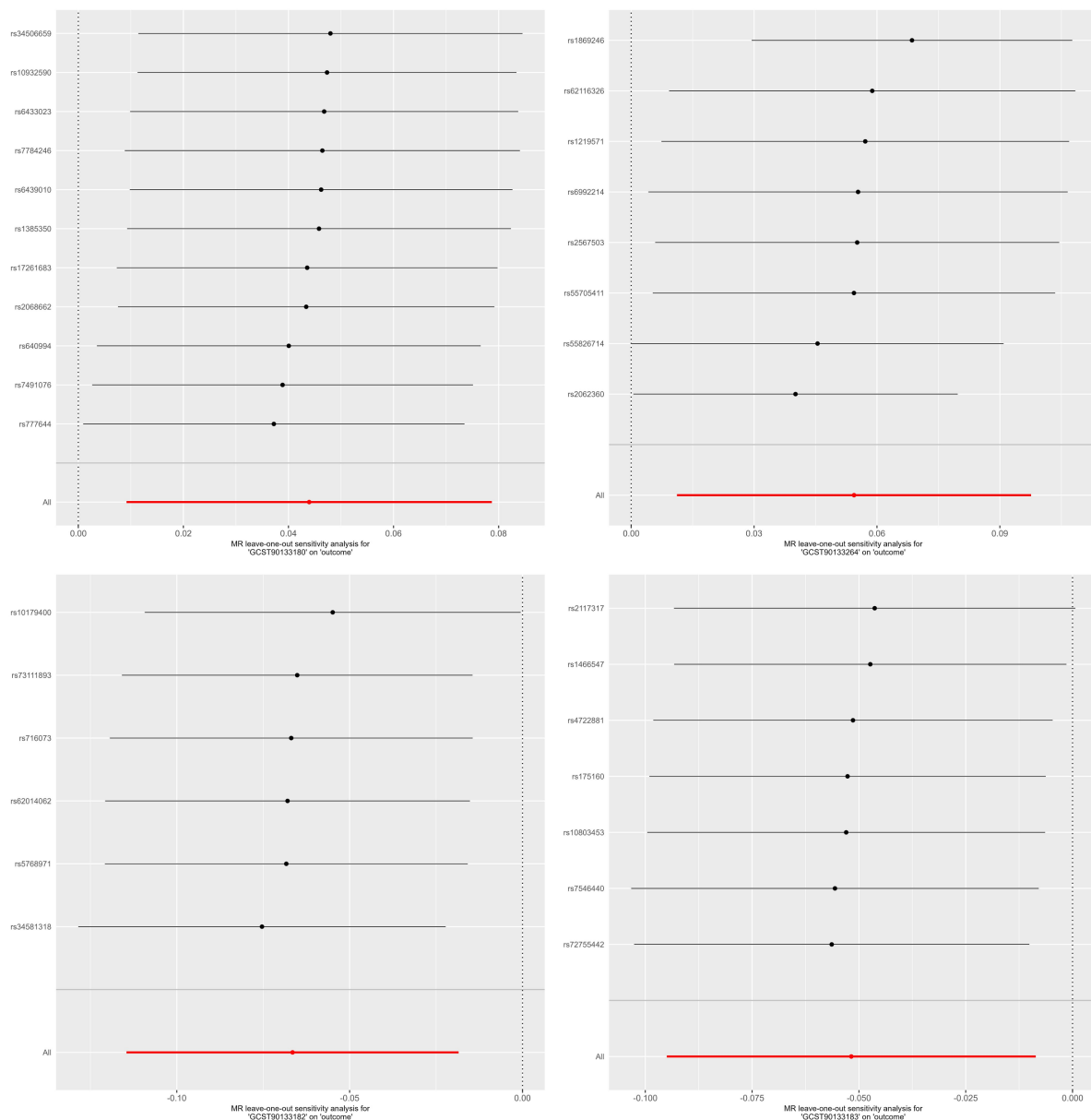
表 4. 正向 MR 的敏感性检测

皮肤菌群	Heterogeneity (IVW <sub>Q</sub> , IVW <sub>P</sub> )	MR-Egger ( $P$ )	MR-PRESSO ( $P$ )
人葡萄球菌	4.332, 0.959	0.664	0.970
不动杆菌属	9.552, 0.215	0.535	0.264
栖水菌属	3.490, 0.745	0.402	0.758
微球菌属	1.051, 0.993	0.849	0.996

Table 5. Sensitivity analyses of the reverse MR analysis

表 5. 反向 MR 的敏感性检测

皮肤菌群	Heterogeneity (IVW <sub>Q</sub> , IVW <sub>P</sub> )	MR-Egger ( $P$ )	MR-PRESSO ( $P$ )
$\beta$ -变形菌纲(油性)	5.060, 0.409	0.606	0.470
$\beta$ -变形菌纲(湿润)	1.142, 0.950	0.509	0.667
奈瑟菌属	3.316, 0.651	0.537	0.957



注：左上为人葡萄球菌，右上为不动杆菌属，左下为栖水菌属，右下为微球菌属

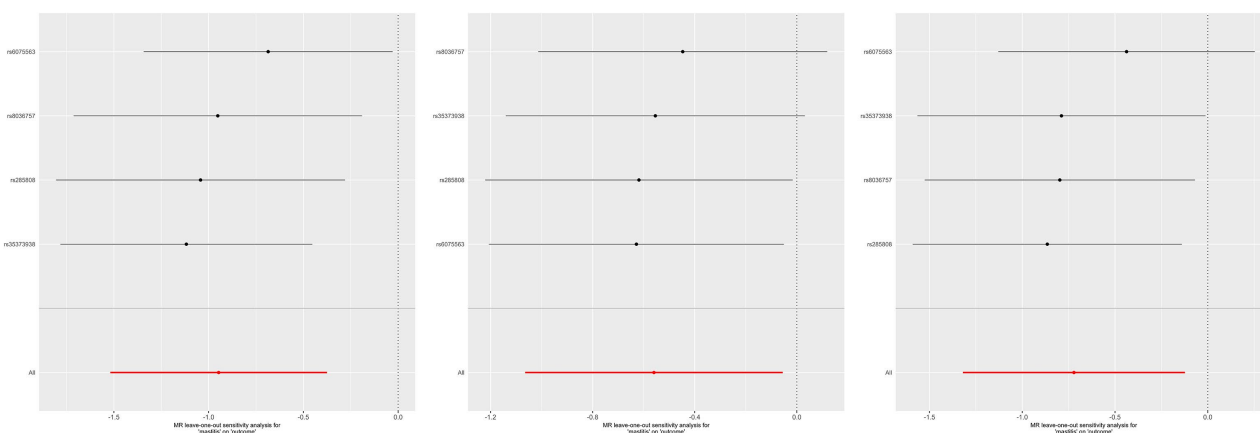
Figure 4. Leave-one-out analysis plot for the forward MR analysis

图 4. 正向 MR 的留一法分析图

### 4. 讨论

皮肤菌群与乳腺炎的关联主要通过共生菌失衡与皮肤来源致病菌入侵两条路径实现。凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS, 如人葡萄球菌等)是皮肤常驻共生菌, 研究表明其偶可导致严重感染, 如免疫抑制患者的败血症、感染性心内膜炎及眼内炎等[41]-[43]。其在乳腺导管受损或免疫力下降时可转化为条件致病菌, 通过生物膜形成逃避免疫清除并引发慢性感染[44]。既往研究报道该菌在乳腺炎患者乳汁中丰度显著升高, 而健康状态下其可通过信号转导及等位基因变异实现竞争性抑制乳腺炎致病菌如金黄色葡萄球菌的定植, 这一复杂的竞争关系也体现了维持皮肤菌群的稳态对于乳腺炎防治的重要性[45]。正向 MR 鉴定乳

腺炎的另一致病因素为不动杆菌属，该属为革兰氏阴性条件致病菌，广泛定植于人体皮肤、黏膜及潮湿环境表面。在牛乳腺炎动物模型中研究人员发现乳头拭子中不动杆菌属的相对丰度显著高于健康对照，提示该菌可能通过导管逆行途径突破皮肤屏障，实现从共生定植到侵袭感染的转变[46]。此外，作为革兰氏阴性菌，不动杆菌属的外膜脂多糖可激活宿主固有免疫炎症通路，诱导促炎因子释放；其生物膜形成能力可增强对宿主免疫清除及抗生素的耐药性。上述毒力特征已在呼吸机相关肺炎模型中被充分证实，这些机制可能共同促进不动杆菌属在乳腺组织中的持续定植和加剧炎症反应，这有待后续实验验证[47]。



注：左为位于油性皮肤的 $\beta$ -变形菌纲，中为位于湿润皮肤的 $\beta$ -变形菌纲，右为奈瑟菌属。

Figure 5. Leave-one-out analysis plot for the reverse MR analysis

图 5. 反向 MR 的留一法分析图

本研究鉴定的乳腺炎保护因素为微球菌属与栖水菌属。微球菌属为皮肤常驻革兰氏阳性菌，其代谢过程中产生的类胡萝卜素及活性氧类物质具有抑菌活性，使其形成定植抗性并维持皮肤屏障的完整性及免疫稳态[48]-[50]。相关研究将其作为乳腺健康的潜在生物标志物，但其与乳腺炎作用机制的研究相对较少[45]。栖水菌属为环境来源的革兰氏阴性菌，针对其抑菌机制的研究较少，推测其可能通过竞争性占据生态位或分泌抗菌代谢物抑制病原菌定植。

反向 MR 结果显示乳腺炎可能对油性皮肤及湿润皮肤处的 $\beta$ -变形菌纲及奈瑟菌属具有抑制作用。在油性皮肤处， $\beta$ -变形菌纲在健康皮肤中参与脂质代谢与微生态平衡，乳腺炎引发的系统性炎症反应可能导致皮脂腺分泌紊乱及皮肤 pH 改变，破坏 $\beta$ -变形菌纲偏好的弱酸性富脂环境[49]。乳腺炎对湿润部位的 $\beta$ -变形菌纲的抑制作用可能通过炎症状态下角质形成细胞过度表达抗菌肽如 LL-37 来实现[51]。奈瑟菌属主要定植于口腔及鼻咽黏膜，乳腺炎抑制该菌属的机制尚不明确，考虑系统性炎症性疾病(如特应性皮炎、银屑病)作用于奈瑟菌属的机制，笔者认为乳腺炎对其抑制作用可能涉及炎症状态下宿主免疫应答改变及皮肤微环境重塑，具体途径有待实验验证[52]。反向 MR 揭示了乳腺炎不仅是皮肤菌群失调的结果，更是驱动特定菌群丰度下降的原因，形成从菌群失调到乳腺炎再到更严重菌群失调的恶性循环。 $\beta$ -变形菌纲与奈瑟菌属的减少可能削弱皮肤的定植抗性，使金黄色葡萄球菌等致病菌获得生态位扩张机会，增加复发性乳腺炎风险。这一发现提示乳腺炎治疗需兼顾皮肤微生态修复，避免过度使用广谱抗生素导致保护性菌群进一步耗竭[53]。

本研究存在以下局限性：在数据方面，皮肤菌群 GWAS 数据来源于不同皮肤部位(如油性、湿润、干燥部位)，而乳腺炎主要累及乳腺组织，皮肤与乳腺组织微环境存在差异，这种解剖部位的异质性限制了结果的外推性。乳腺炎 GWAS 数据可能包含不同病因亚型如 LM 与 NLM，本研究未能区分这些亚型，

表型异质性可能影响关联的特异性。由于缺乏其他人种的皮肤菌群 GWAS 数据, 所有样本均来源于欧洲人种, 结论的普适性有限。皮肤菌群的 GWAS 样本量为 1656 例, SNP 对皮肤微生物组变异的解释度有限, 统计效能尚显不足, 更大规模、更高分辨率的遗传学研究和功能性实验有待开展以验证本研究的探索性发现。在工具变量的选择方面, 由于符合严格 IV 筛选标准( $P < 5 \times 10^{-8}$ )的 SNP 数量不足, 本研究采用  $P < 1 \times 10^{-5}$  作为关联强度阈值, 未达到常规 GWAS 显著性水平, 弱工具变量偏倚的潜在风险难以完全排除, 效应估计值可能存在方向偏倚。此外, 虽然我们使用 GWAS ATLAS 和 GWAS Catalog 数据库对 IVs 进行表型扫描并剔除与混杂因素相关联的 SNP, 但以上数据库的覆盖范围仍有限, 可能存在尚未被 GWAS 发现的表型关联, 因此排他性假设仍可能受到潜在水平多效性的威胁, 这是本研究无法彻底规避的重要方法学局限。

综上所述, 本研究提供了初步的遗传学证据支持皮肤菌群与乳腺炎之间存在潜在关联: 遗传预测的人葡萄球菌和不动杆菌属水平升高可能与乳腺炎风险增加相关, 而微球菌属与栖水菌属可能与乳腺炎风险降低相关; 反向分析亦提示乳腺炎的遗传易感性与  $\beta$ -变形菌纲和奈瑟菌属水平降低存在关联, 未来研究需要多元人群、更大规模与更精细表型分层的 GWAS 数据和功能性实验来验证。

## 基金项目

广西中医药大学校级面上项目(编号: 2022MS046); 广西中医药大学第一附属医院博士科研启动基金(编号: 2020BS007)。

## 参考文献

- [1] Scott, D.M. (2022) Inflammatory Diseases of the Breast. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **83**, 72-87. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.11.013>
- [2] Wilson, E., Woodd, S.L. and Benova, L. (2020) Incidence of and Risk Factors for Lactational Mastitis: A Systematic Review. *Journal of Human Lactation*, **36**, 673-686. <https://doi.org/10.1177/0890334420907898>
- [3] 胡玥, 奚佩雯, 石靓, 等. 非哺乳期乳腺炎的分类和诊治进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(5): 769-773.
- [4] Costa Morais Oliveira, V., Cubas-Vega, N., López Del-Tejo, P., Baía-da-Silva, D.C., Araújo Tavares, M., Picinin Safe, I., et al. (2021) Non-Lactational Infectious Mastitis in the Americas: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 672513. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.672513>
- [5] 汪如庆, 李琼, 杨涛, 等. 中医外治法治疗哺乳期乳腺炎的研究进展[J]. 中外医疗, 2024, 43(14): 190-194.
- [6] Yin, Y., Liu, X., Meng, Q., Han, X., Zhang, H. and Lv, Y. (2022) Idiopathic Granulomatous Mastitis: Etiology, Clinical Manifestation, Diagnosis and Treatment. *Journal of Investigative Surgery*, **35**, 709-720. <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.1894516>
- [7] Taffurelli, M., Pellegrini, A., Santini, D., Zanotti, S., Di Simone, D. and Serra, M. (2016) Recurrent Periductal Mastitis: Surgical Treatment. *Surgery*, **160**, 1689-1692. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.048>
- [8] Kilic, M.O., Sağlam, C., Ağca, F.D. and Terzioğlu, S.G. (2016) Clinical, Diagnostic and Therapeutic Management of Patients with Breast Tuberculosis: Analysis of 46 Cases. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **32**, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2015.12.005>
- [9] Shi, L., Wu, J., Hu, Y., Zhang, X., Li, Z., Xi, P., et al. (2022) Biomedical Indicators of Patients with Non-Puerperal Mastitis: A Retrospective Study. *Nutrients*, **14**, Article 4816. <https://doi.org/10.3390/nu14224816>
- [10] Grzeskowiak, L.E., Saha, M.R., Ingman, W.V., Nordeng, H., Ystrom, E. and Amir, L.H. (2022) Incidence, Antibiotic Treatment and Outcomes of Lactational Mastitis: Findings from the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MOBA). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **36**, 254-263. <https://doi.org/10.1111/ppe.12824>
- [11] Pevzner, M. and Dahan, A. (2020) Mastitis While Breastfeeding: Prevention, the Importance of Proper Treatment, and Potential Complications. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2328. <https://doi.org/10.3390/jcm9082328>
- [12] Omranipour, R. and Vasigh, M. (2020) Mastitis, Breast Abscess, and Granulomatous Mastitis. In: Alipour, S. and Omranipour, R., Eds., *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*, Springer, 53-61. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_7)

- [13] Louis-Jacques, A.F., Berwick, M. and Mitchell, K.B. (2023) Risk Factors, Symptoms, and Treatment of Lactational Mastitis. *JAMA*, **329**, 588-589. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0004>
- [14] 马丽英, 张子龙, 鲁松松. 人体健康皮肤微生物组的研究进展及前景[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(10): 632-637.
- [15] Chen, H., Zhao, Q., Zhong, Q., Duan, C., Krutmann, J., Wang, J., *et al.* (2022) Skin Microbiome, Metabolome and Skin Phenome, from the Perspectives of Skin as an Ecosystem. *Phenomics*, **2**, 363-382. <https://doi.org/10.1007/s43657-022-00073-y>
- [16] Byrd, A.L., Belkaid, Y. and Segre, J.A. (2018) The Human Skin Microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- [17] 葛洪达, 石铭, 李华军, 等. 母乳微生物群及其对婴儿肠道微生物群影响的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2025, 37(11): 1355-1359.
- [18] Saifi, F., Jeoboam, B., Demory Beckler, M. and Costin, J.M. (2024) The Association between Lactational Infective Mastitis and the Microbiome: Development, Onset, and Treatments. *Cureus*, **16**, e62717. <https://doi.org/10.7759/cureus.62717>
- [19] Dréno, B., Araviiskaia, E., Berardesca, E., Gontijo, G., Sanchez Viera, M., Xiang, L.F., *et al.* (2016) Microbiome in Healthy Skin, Update for Dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **30**, 2038-2047. <https://doi.org/10.1111/jdv.13965>
- [20] 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>
- [21] Bennett, D.A. and Du, H. (2022) An Overview of Methods and Exemplars of the Use of Mendelian Randomisation in Nutritional Research. *Nutrients*, **14**, Article 3408. <https://doi.org/10.3390/nu14163408>
- [22] Boehm, F.J. and Zhou, X. (2022) Statistical Methods for Mendelian Randomization in Genome-Wide Association Studies: A Review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **20**, 2338-2351. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.05.015>
- [23] Hoek, A.G., van Oort, S., Mukamal, K.J. and Beulens, J.W.J. (2022) Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Placing New Data in Context. *Current Atherosclerosis Reports*, **24**, 51-59. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-00992-1>
- [24] Sanderson, E., Glymour, M.M., Holmes, M.V., Kang, H., Morrison, J., Munafò, M.R., *et al.* (2022) Mendelian randomization. *Nature Reviews Methods Primers*, **2**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5>
- [25] Emdin, C.A., Khera, A.V. and Kathiresan, S. (2017) Mendelian Randomization. *JAMA*, **318**, 1925-1926. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17219>
- [26] 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>
- [27] Gu, Y., Hou, M., Chu, J., Wan, L., Yang, M., Shen, J., *et al.* (2023) The Cause and Effect of Gut Microbiota in Development of Inflammatory Disorders of the Breast. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 324. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01281-6>
- [28] 杜凯豪, 侯立朝, 东小鸽, 等. 东亚人肠道菌群与胰腺癌关系: 基于孟德尔随机化方法的遗传学证据[J]. 山东大学学报(医学版), 2025, 63(12): 44-52, 73.
- [29] Hanchard, N.A. and Choudhury, A. (2022) 1000 Genomes Project Phase 4: The Gift That Keeps on Giving. *Cell*, **185**, 3286-3289. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.001>
- [30] Myers, T.A., Chanoock, S.J. and Machiela, M.J. (2020) LDlinkR: An R Package for Rapidly Calculating Linkage Disequilibrium Statistics in Diverse Populations. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 157. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00157>
- [31] Tin, A. and Köttgen, A. (2021) Mendelian Randomization Analysis as a Tool to Gain Insights into Causes of Diseases: A Primer. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 2400-2407. <https://doi.org/10.1681/asn.2020121760>
- [32] Shim, H., Chasman, D.I., Smith, J.D., Mora, S., Ridker, P.M., Nickerson, D.A., *et al.* (2015) A Multivariate Genome-Wide Association Analysis of 10 LDL Subfractions, and Their Response to Statin Treatment, in 1868 Caucasians. *PLOS ONE*, **10**, e0120758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120758>
- [33] Liu, H., Wang, B., Wang, H., Wang, T. and Wu, J. (2025) Risk Factors for Non-Puerperal Mastitis: A Meta-Analysis. *BMC Women's Health*, **25**, Article No. 562. <https://doi.org/10.1186/s12905-025-04110-6>
- [34] Kortekaas Krohn, I., Callewaert, C., Belasri, H., De Pessemier, B., Diez Lopez, C., Mortz, C.G., *et al.* (2024) The Influence of Lifestyle and Environmental Factors on Host Resilience through a Homeostatic Skin Microbiota: An EAACI Task Force Report. *Allergy*, **79**, 3269-3284. <https://doi.org/10.1111/all.16378>

- [35] Sallis, E., Mosaku, A., Abid, A., Buniello, A., Cerezo, M., Gil, L., *et al.* (2023) The NHGRI-EBI GWAS Catalog: Knowledge-base and Deposition Resource. *Nucleic Acids Research*, **51**, D977-D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
- [36] Watanabe, K., Umičević Mirkov, M., de Leeuw, C.A., van den Heuvel, M.P. and Posthuma, D. (2019) Genetic Mapping of Cell Type Specificity for Complex Traits. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11181-1>
- [37] Slob, E.A.W. and Burgess, S. (2020) A Comparison of Robust Mendelian Randomization Methods Using Summary Data. *Genetic Epidemiology*, **44**, 313-329. <https://doi.org/10.1002/gepi.22295>
- [38] 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>
- [39] 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>
- [40] Burgess, S., Bowden, J., Fall, T., Ingelsson, E. and Thompson, S.G. (2017) Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology*, **28**, 30-42. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000559>
- [41] Ahmed, N.H., Baruah, F.K. and Grover, R.K. (2017) *Staphylococcus hominis* subsp. *Novobiosepticus*, an Emerging Multidrug-Resistant Bacterium, as a Causative Agent of Septicaemia in Cancer Patients. *Indian Journal of Medical Research*, **146**, 420-425. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_1362\\_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1362_15)
- [42] Cunha, B.A., Esrick, M.D. and LaRusso, M. (2007) *Staphylococcus hominis* Native Mitral Valve Bacterial Endocarditis (SBE) in a Patient with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Heart & Lung*, **36**, 380-382. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.11.002>
- [43] Iyer, M.N., Wirotko, W.J., Kim, S.H. and Simons, K.B. (2005) *Staphylococcus hominis* Endophthalmitis Associated with a Capsular Hypopyon. *American Journal of Ophthalmology*, **139**, 930-932. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.10.060>
- [44] Patel, M. and Patel, K. (2025) Emerging Insights of *Staphylococcus* spp. in Human Mastitis. *Microbial Pathogenesis*, **205**, Article ID: 107685. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107685>
- [45] Matera, M., Palazzi, C.M., Bertuccioli, A., Di Pierro, F., Zerbinati, N., Cazzaniga, M., *et al.* (2025) The Role of Targeted Microbiota Therapy in the Prevention and Management of Puerperal Mastitis. *Diseases*, **13**, Article 176. <https://doi.org/10.3390/diseases13060176>
- [46] Derakhshani, H., Plaizier, J.C., De Buck, J., Barkema, H.W. and Khafipour, E. (2020) Composition and Co-Occurrence Patterns of the Microbiota of Different Niches of the Bovine Mammary Gland: Potential Associations with Mastitis Susceptibility, Udder Inflammation, and Teat-End Hyperkeratosis. *Animal Microbiome*, **2**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s42523-020-00028-6>
- [47] Marion, C.R., Lee, J., Sharma, L., Park, K., Lee, C., Liu, W., *et al.* (2019) Toll-Like Receptors 2 and 4 Modulate Pulmonary Inflammation and Host Factors Mediated by Outer Membrane Vesicles Derived from *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Immunity*, **87**, e00243-19. <https://doi.org/10.1128/iai.00243-19>
- [48] Chang, Y., Lee, P., Hsu, C., Wang, W., Chang, Y. and Chuang, H. (2024) Decoding the Impact of a Bacterial Strain of *Micrococcus luteus* on *Arabidopsis* Growth and Stress Tolerance. *Microorganisms*, **12**, Article 2283. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112283>
- [49] Wojciechowska, K. and Dos Santos Szewczyk, K. (2025) The Skin Microbiome and Bioactive Compounds: Mechanisms of Modulation, Dysbiosis, and Dermatological Implications. *Molecules*, **30**, Article 4363. <https://doi.org/10.3390/molecules30224363>
- [50] Mercer, S.D., McBain, A.J. and O'Neill, C. (2025) The Skin Microbiome, Microbial Metabolites and the Epidermal Response to Ultraviolet Radiation—Towards Next Generation Sun care. *Experimental Dermatology*, **34**, e70142. <https://doi.org/10.1111/exd.70142>
- [51] Svensson, D. and Nilsson, B. (2025) Human Antimicrobial/Host Defense Peptide LL-37 May Prevent the Spread of a Local Infection through Multiple Mechanisms: An Update. *Inflammation Research*, **74**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s00011-025-02005-8>
- [52] Smythe, P. and Wilkinson, H.N. (2023) The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3950. <https://doi.org/10.3390/ijms24043950>
- [53] Xu, L.D., Shi, F., Ye, D.L., Dong, L.Q. and Wu, Y.N. (2026) Antimicrobial Resistance and Virulence Gene Patterns of *Staphylococcus aureus* in Infectious Mastitis: Implications for Inflammatory Myopathies of the Lactating Breast. *European Journal of Translational Myology*, **36**, Article No. 14261. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2025.14261>