

基于孟德尔随机化探析肠道菌群与甲状腺功能亢进症的因果关系

樊毓运^{1,2}, 魏军平², 车峰远³

1. 临沂市人民医院中医内科, 山东 临沂 276000; 2. 中国中医科学院广安门医院内分泌科, 北京 100053;
3. 临沂市人民医院神经内科

摘要: **目的** 探索肠道菌群(GM)与甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)的相关性。**方法** 以 MiBioGen 数据库的肠道菌群为暴露因素,以甲状腺功能亢进症为结局变量。从 IEU OpenGWAS 数据库下载甲状腺功能亢进症的 UKB 数据,以逆方差加权法(IVW)为主,辅助以 MR-Egger 回归和加权众数法(WM)等进行双样本孟德尔随机化分析,采用 β 值、OR 值等指标评估 GM 与甲亢之间的因果关系,并进行异质性检验、多效性检验和敏感性分析,然后验证 MR 分析结果的稳定性和可靠性。**结果** 经孟德尔随机化(MR)分析,发现在 119 个属水平的肠道菌群中,与甲亢有关且呈负相关的肠道细菌分别为戴阿利斯特杆菌属($OR=0.998, 95\% CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.037, \beta=-0.002$)、肠杆菌科的志贺菌属($OR=0.998, 95\% CI: 0.995 \sim 1.000, P=0.026, \beta=-0.002$)和瘤胃球菌科 UCG014 属($OR=0.998, 95\% CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.032, \beta=-0.002$),其 β 值均 <0 , OR 值均 <1 且 $P<0.05$, 说明以上 3 个菌属可能是患者发生甲亢风险的保护性因素。异质性检验($P>0.05$)、水平基因多效性检验($P>0.05$)和敏感性分析结果证明结果可靠。**结论** 戴阿利斯特杆菌属、肠杆菌科的志贺菌属、瘤胃球菌科 UCG014 属可能减少甲亢发病风险,初步发现了肠道菌群和甲亢间的潜在因果关系。

关键词: 甲状腺功能亢进症;孟德尔随机化;逆方差加权法;肠道菌群;因果关系

中图分类号: R581.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2025)06-0923-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.004033

Analysis of causal relationship between gut microbiota and hyperthyroidism based on Mendelian randomization

FAN Yuyun*, WEI Junping, CHE Fengyuan

* Department of Traditional Chinese Internal Medicine, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between human gut microbiota and hyperthyroidism. **Methods** The gut microbiota of the MiBioGen database was used as the exposure factor, and hyperthyroidism was used as the outcome variable. The GWAS data of hyperthyroidism were downloaded from the IEU Open GWAS database. Two-sample Mendelian randomization analysis was performed using regression models such as inverse variance weighting method, MR-Egger regression and weighted median method. The causal relationship between GM and intestinal flora was evaluated by β -value and odds ratio of effect index and so on. The stability and reliability of the results were verified by leave-one-out method, heterogeneity test and horizontal gene pleiotropic test. **Results** Mendelian randomization (MR) analysis revealed that, among 119 gut microbiota at the genus level, three bacterial taxa showed a negative association with hyperthyroidism: *Dialister* ($OR=0.998, 95\% CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.037, \beta=-0.002$), *Escherichia. Shigella* ($OR=0.998, 95\% CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.032, \beta=-0.002$), and *Ruminococcaceae UCG014* ($OR=0.998, 95\% CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.032, \beta=-0.002$). All three genera exhibited $\beta<0$, $OR<1$, and $P<0.05$, suggesting they may serve as protective factors against hyperthyroidism risk. The results of heterogeneity test ($P>0.05$), horizontal gene pleiotropic test ($P>0.05$) and sensitivity analysis proved that the formal results were reliable. **Conclusion** *Dialister*, *Escherichia. Shigella* and *Ruminococcaceae UCG014* can reduce the risk of hyperthyroidism, the potential relationship between gut microbiota and hyperthyroidism is found preliminarily.

Keywords: Hyperthyroidism; Mendelian randomization; Inverse variance weight; Gut microbiota; Causal relationship

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢, hyperthyroidism, HT)是一种内分泌系统的常见病理综合征,严重影响患者的生活质量与身心健康^[1]。未经治疗的甲亢会威胁人体多个器官及系统,如眼、甲状腺、骨骼、心

脏、生殖系统等^[2]。但是其危险因素及发病机制尚未完全阐明。人类肠道菌群是由数万亿细菌组成的高度多样化的生态系统^[3],近年研究发现许多内分泌代谢病的发生发展与肠道菌群(gut microbiota, GM)紊乱存在相关性,这逐渐成为甲状腺疾病的防治新思路。既往观察性研究的结果易受到混杂因素干扰,未能说明 GM 和甲亢之间的因果关系。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)法是利用单核苷酸多态性(sin-

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074412);齐鲁卫生与健康杰出青年人才专项(鲁卫人字[2020]3号);山东省中医临床优秀人才项目(鲁卫函[2022]233号)

通信作者: 车峰远, E-mail: che1971@126.com

gle nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs) 来推断暴露与结局之间的因果关联, 可以避免混杂因素和反向因果关联对因果推断的影响^[4]。本研究以全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 的数据为分析对象, 运用 MR 方法, 探讨 GM 与甲亢之间的因果关系, 为从肠道菌群角度认识甲亢的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究将 GM 作为暴露因素, 选取强相关的 SNPs 作为工具变量 (IV), 甲状腺功能亢进症则作为结局变量, 利用双样本 MR 的方法进行因果分析。以 MR 分析的 3 个假设^[5] 进行工具变量 (IVs) 的筛选 (图 1)。(1) 关联性假设: SNPs 即工具变量, 与肠道菌群密切相关; (2) 独立性假设: 作为工具变量的 SNPs 独立于混杂因素; (3) 排他性假设: SNPs 与作为结局的甲状腺功能亢进症无直接关联。通过逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 和 MR-Egger 检验评估异质性, $P < 0.05$ 说明研究中存在异质性, “留一法” 敏感性分析验证结果的稳定性和可靠性。根据 MR 分析法的 3 个假设条件对工具变量的筛选, 首先进行关联性分析: 为获得足够多 SNPs^[6], 筛选 IVs 采用显著性阈值定为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ 。采用 R 包的 clump_data (exposure_dat, clump_kb = 10 000, clump_r² = 0.001), 去除连锁不平衡的 SNP。本研究以 F 统计量来评估工具变量与肠道菌群的关联强度, 通过计算 IVs 的 F 检验值, 保留 $F > 10$ 的 IVs, 去除弱工具变量, 避免弱 IVs 引起偏倚^[7], 并去除和混杂因素相关的 SNPs。其中 F 统计量的计算公式^[8] 为: $F = [R^2 \times (N - 1 - K)] / [K \times (1 - R^2)]$, 其中 $R^2 = \beta^2 \times 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF})$ 。此处, R^2 代表遗传变异解释暴露的水平; N 代表肠道菌群的样本量; K 代表遗传变异的个数; β 代表与肠道菌群相关的 SNP 的效应值; MAF 代表最小等位基因频率。 F 统计量 > 10 , 认为是强工具变量, 否则为弱工具变量。

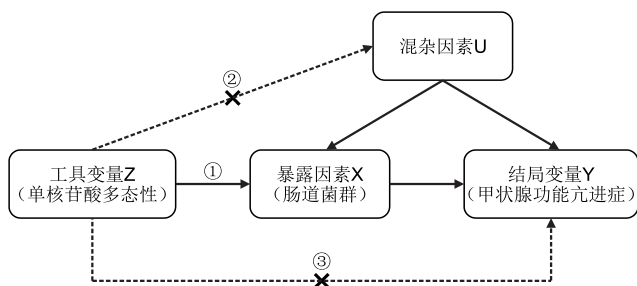


图 1 孟德尔随机化分析流程

Figure 1 Flow chart of MR analysis

1.2 数据下载 本研究中的肠道微生物群数据主要采用 MiBioGen 的一项研究利用 16S 核糖体 RNA 基因测序图谱和基因分型数据。包括来自 24 个混合血统队列的 18 340 名个体, 共有 5 747 754 个 SNPs 产生

的人类肠道微生物群组成汇总^[9]。下载阈值 ($P < 1 \times 10^{-4}$) 过滤后的数据 MBG. allHits. p1e4. tx, 选择“属” (genus) 水平的数据进行分析。

登录 IEU OpenGWAS, 输入疾病名称 hyperthyroidism 进行搜索, 获得甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism, HT) GWAS 数据集。该数据集的 Gwas_id 为 UKB-A-76, 所有研究参与者均来自欧洲人种, 数据从 Neale-Lab 已发表的研究中获得。该研究按照赫尔辛基宣言进行, 并获相应伦理机构的伦理批准, 包含总样本量为 337 159 例, SNPs 数量为 10 894 596, 其中包括试验组 2 547 例和对照组 334 612 例。

1.3 孟德尔随机化分析 本研究使用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权众数法 (weighted mode, WM)、简单模型法 (simple mode, SM) 和加权中位数法 (weighted median estimator, WME) 探索 GM 与甲亢的因果关系。逆方差加权法是通过 wald 比值法先关联单个 SNP, 计算每个 SNP 的估计值并进行逆方差加权合并, 得出总体估计值^[10], 该方法因为是基于所有 SNP 为有效 IVs 的假设, 从而显著增强了分析结果的准确性^[11], 为 MR 分析的金标准^[12]。MR-Egger: 回归时可用截距项来评估多效性, 如果该截距项和 0 非常接近, 那么 MR-Egger 回归模型就和 IVW 非常接近, 反之, 则这些 IVs 间可能有水平多效性。WME 可减少因遗传变异估计结果的偏倚, 简单模型法 (simple mode, SM) 是一种中位数比率估计方法, 若单个 SNP 的效应估计存在显著差异, 会降低估计效果。加权众数法 (weighted mode, WM) 估计具有最大数量 SNPs 子集的因果效应。

1.4 异质性分析 为了避免工具变量可能存在的异质性 (heterogeneity), 减少或消除对 MR 分析结果的影响, 需要对 MR 分析的异质性结果进行评估。本研究通过 IVW 和 MR-Egger 的 Cochran' Q 检验评估异质性, $P < 0.05$ 表示研究中存在异质性。

1.5 多效性检验 多效性 (pleiotropy) 会导致独立性和排他性假设不成立。如果单核苷酸多态性通过肠道菌群以外的其他因素影响甲亢发生时, 说明单核苷酸多态性具有多效性。MR-Egger 截距检测水平多效性, 该截距项和 0 非常接近, 则考虑不存在多效性; MR 多效性残差和异常值随机化 (MR-PRESSO) 检测是否存在离群值, 如果 $P > 0.05$, 则认为不存在水平多效性^[13]。如果显著性阈值 $P < 0.05$, 则表示数据存在多效性。

1.6 敏感性分析 由于异质性或多效性可能会影响孟德尔随机化的分析结果, 所以本研究通过敏感性分析来评估结果的可靠性和稳健性。本研究采用留一法 (leave-one-out) 灵敏度分析以评估结果的稳健性^[14]。

1.7 统计学方法 本研究使用 R 4.4.1 软件包,包括“Twosample MR”“devtools”“mrcieu”“ieugwasr”“VariantAnnotation”“gwasglue”和“MR-PRESSO”包进行数据分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。MR 分析的显著性阈值 $P<0.05$,说明暴露因素和疾病具有相关性;效应值 $\beta<0$,表示暴露因素是保护因素,细菌与疾病呈负相关关系,疾病发病风险减低; β 值 >0 ,表示细菌与疾病呈正相关关系,疾病发生的风险高,为危险因素;因果关系的结果表示为 OR 值和 95% CI,如果 $OR>1$,表示肠道细菌与甲亢呈正相关关系; $OR<1$,表示肠道细菌与甲亢呈负相关关系。

2 结果

2.1 工具变量的筛选结果 MiBioGen 数据库的肠道菌群经筛选后获得 119 个 genus 用于分析。过去去除连锁不平衡($clump_kb=10\ 000, clump_r^2=0.001$),去除弱工具变量(F 检验值 >10)和去除回文 SNPs 和结局相关 SNPs 后获得 1 531 个 SNPs,作为孟德尔随机化(MR)的工具变量(IVs),见表 1。

表 1 筛选后代表性工具变量 SNPs

Table 1 Representative instrumental variable SNPs after screening

工具变量(SNPs)	其他效应位点	效应位点	暴露因素	R^2	F
rs34583783	T	G	Actinomyces	0.002	22.23
rs2715439	T	C	Actinomyces	0.002	20.51
rs7680684	T	C	Adlercreutzia	0.002	24.36
rs2147798	G	C	Adlercreutzia	0.002	23.07
rs11729256	C	T	Akkermansia	0.002	24.97
rs4936098	G	A	Akkermansia	0.001	22.81
rs67281112	C	G	Alistipes	0.001	21.18
rs67705352	G	T	Alistipes	0.001	23.05
rs11769002	A	G	Alistipes	0.001	23.36

表 2 孟德尔随机化分析后获得 3 个菌属的分析结果

Table 2 Mendelian randomization analysis yielded results for three bacterial genera

肠道菌属	方法	工具变量数量	β	P 值	OR(95% CI)
<i>Dialister</i>	Inverse variance weighted	12	-0.002	0.037	0.998(0.996~1.000)
	MR Egger	12	-0.009	0.057	0.991(0.982~0.999)
	Weighted median	12	-0.002	0.185	0.998(0.995~1.001)
	Simple mode	12	-0.002	0.400	0.997(0.993~1.002)
	Weighted mode	12	0.000	0.944	1.000(0.995~1.005)
<i>Escherichia. Shigella</i>	Inverse variance weighted	15	-0.002	0.026	0.998(0.995~1.00)
	MR Egger	15	-0.003	0.311	0.997(0.990~1.002)
	Weighted median	15	-0.002	0.158	0.998(0.995~1.000)
	Simple mode	15	-0.002	0.392	0.998(0.993~1.002)
	Weighted mode	15	-0.002	0.366	0.998(0.993~1.002)
<i>RuminococcaceaeUCG014</i>	Inverse variance weighted	18	-0.002	0.032	0.998(0.996~1.000)
	MR Egger	18	0.003	0.425	1.000(0.996~1.008)
	Weighted median	18	-0.002	0.185	0.998(0.995~1.000)
	Simple mode	18	-0.002	0.355	0.998(0.993~1.002)
	Weighted mode	18	-0.002	0.425	0.998(0.994~1.002)

2.2 孟德尔随机化分析结果 通过 5 种方法进行孟德尔随机化分析,以检验效能最高的 IVW 法的 MR 分析结果为主,发现在 119 个属水平的肠道菌群中,与甲亢有关的肠道菌群有 3 种,且呈现负相关关系,具有保护意义的肠道细菌分别为 *Dialister* ($OR=0.998, 95\% CI:0.996\sim 1.000, P=0.037, \beta=-0.002$)、肠杆菌科的志贺菌属 (*Escherichia. Shigella*, $OR=0.998, 95\% CI:0.995\sim 1.000, P=0.026, \beta=-0.002$) 和瘤胃球菌科 UCG014 属 (*RuminococcaceaeUCG014*, $OR=0.998, 95\% CI:0.996\sim 1.000, P=0.032, \beta=-0.002$),其 β 值均 $<0, OR$ 值均 <1 且 $P<0.05$,进行可视化,绘制散点图,见表 2 及图 2。

图 2 为散点图,图中每个点代表一个遗传变异(工具变量 IVs),展示了遗传变异(SNP)与暴露因素(exposure, GM)及结局(甲亢)之间的关联。不同颜色的线条,表示通过 IVW、MR-Egger 等不同模型进行的拟合,展示了基于遗传变异与暴露因素预测暴露与结局(甲亢)的关联。线条的斜率 <0 ,表示暴露因素是结局(甲亢)的有利因素,反之,则为不利因素。本图线条以 IVWs 为主要依据,斜率 <0 ,且呈下降趋势,提示 3 种肠道细菌与甲亢呈现负相关关系,说明是保护性因素。

2.3 异质性和多效性分析 将筛选得到与甲亢相关的肠道菌群进行异质性和多效性分析,通过 IVW 法和 MR Egger 两种方法检验(表 3)发现, *Dialister* ($P=0.482, 0.660$)、*Escherichia. Shigella* ($P=0.178, 0.137$)、*RuminococcaceaeUCG014* ($P=0.088, 0.156$) 的显著性阈值差异均无统计学意义($P>0.05$),结果表明这 3 种保护性肠道细菌和甲亢的因果关系不存在异质性。

MR-Egger 回归中的截距是反应水平多效性的一个有效指标,通过检验发现:*Dialister* ($P=0.121$)、*Esch-*

erichia. Shigella ($P = 0.751$)、*RuminococcaceaeUCG014* ($P = 0.117$) 的显著性阈值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 截距均接近 0。孟德尔随机化分析的多效性残差和异常值随机化 (MR-PRESSO) 检测表示不存在离

群值: *Dialister* ($P = 0.515$)、*Escherichia. Shigella* ($P = 0.197$)、*RuminococcaceaeUCG014* ($P = 0.120$) 的显著性阈值差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果表明因果效应不受多效性的影响 ($P > 0.05$), 见表 3。

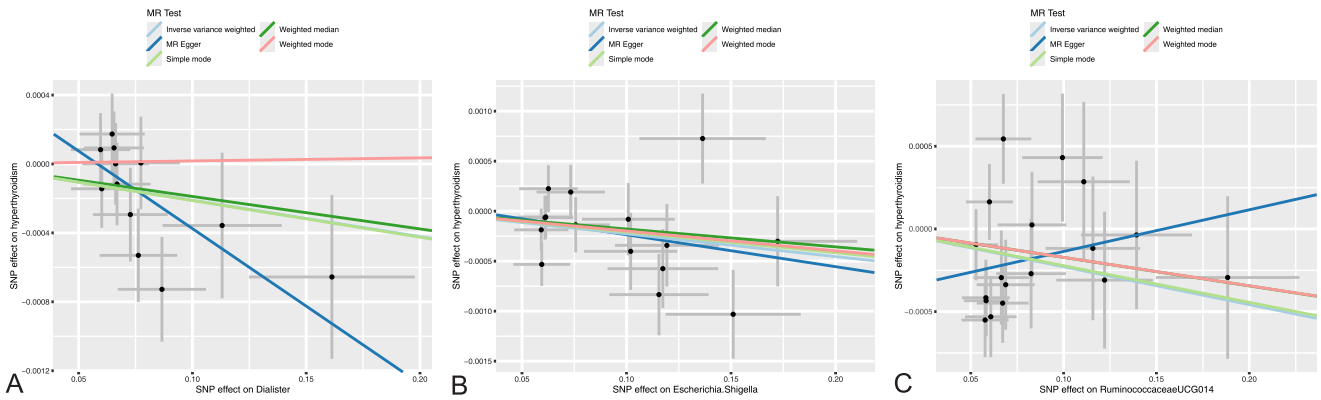


图 2 肠道菌群与甲亢关联的孟德尔随机化分析效应量散点图

Figure 2 Scatter plot of MR effect size for causal association between gut microbiota and Hyperthyroidism

表 3 甲亢相关肠道细菌的异质性和多效性分析结果

Table 3 Heterogeneity and pleiotropy analysis of GM related with hyperthyroidism

肠道菌属	方法	异质性检验		多效性检验			
		Q	P 值	RSS	P 值	Egger_截距	P 值
<i>Dialister</i>	Inverse variance weighted	10.546	0.482				
	MR Egger	7.680	0.660			0.000	0.121
	MR-PRESSO			12.580	0.515		
<i>Escherichia. Shigella</i>	Inverse variance weighted	18.673	0.178				
	MR Egger	18.524	0.137			0.000	0.751
	MR-PRESSO			21.445	0.197		
<i>RuminococcaceaeUCG014</i>	Inverse variance weighted	25.318	0.088				
	MR Egger	21.615	0.156			0.000	0.117
	MR-PRESSO			28.091	0.120		

2.4 敏感性评估 通过留一法 (leave-one-out) 进行敏感性评估, 评估单个工具变量 IVs (SNP) 对结局 (甲亢) 的影响, 检验结果的稳健性和可靠性, 排除结果是否受特定假设的影响。在逐个剔除每个 SNP 后, 分别对剩余的 SNP 重新进行 MR 分析, 实验结果未发现对结论有显著影响的单个 SNP, 敏感性可接受, 前述 MR 分析的结果可靠。

3 讨论

3.1 研究结果分析 甲状腺功能亢进症可从多器官、多组织层面对机体产生影响, 尤其对胃肠道影响最为直接而明显。有学者采用 16S rRNA 测序法对肠道菌群进行分析, 发现妊娠期甲状腺功能减退患者肠道菌群存在明显失调^[15], 肠道菌群与甲状腺功能异常具有相关性。尽管有研究发现 Graves 病患者免疫失衡与肠道菌群之间存在关联, 肠道菌群可能通过介导体液免疫参与 GD 的发生发展^[16], 但目前还没有完全确定肠道菌群与甲亢之间可能存在的因果关系。

孟德尔随机化法是一种旨在研究因果关系的生物统计学方法^[17]。本研究通过 MR 分析法, 全面评估了 MiBioGen 和 UKBiobank 的 GWAS 汇总数据的肠道菌群

(属级) 与甲亢的因果效应, 发现 3 个属的肠道菌群与甲亢之间存在因果联系, 其中 *Dialister*、*Escherichia. Shigella*、*RuminococcaceaeUCG014* 与甲亢的发生风险呈负相关关系。*Dialister* (戴阿利斯特杆菌属, 或小杆菌属) 是人体肠道菌群中的一种常见菌种, 出现在人体全身各个部位, 属于人体肠道核心菌, 可产生琥珀酸、乙酸、丙酸、丁酸、组胺和过氧化氢酶等。有研究^[18] 表明, 一定条件下增加低、中、高强度活动时长可能提高 *Lactobacillales* 和 *Dialister* 的丰度, 进而延缓身体机能下降。*Escherichia* 菌参与好氧代谢和发酵代谢, 并与其他菌群共同维持平衡的肠道稳态, 可参与食物消化和营养吸收过程, 间接影响短链脂肪酸的生成。*Shigella* (志贺菌) 是人类细菌性痢疾 (bacillary dysentery) 的病原菌^[19], 目前该细菌与甲状腺疾病的研究资料较少。

3.2 本研究的优势和不足 与既往观察性研究相比, 本研究首次采用 MR 方法, 分析结果显示肠道菌群与甲亢存在相关性, 既减少了混杂因素对研究结果的影响, 提高了研究的准确性, 又减少了人种因素造成的偏倚。从 GWAS 获取的肠道菌群的遗传变异具有样本量大的优点, 通过筛选确保了 MR 工具变量 (SNP) 的

强相关性及分析结果的稳健性和可靠性。但是本研究仍有局限性,更深层次的研究需要综合来自亚洲等其他人类种族的数据库进行全面研究。另外,受数据库来源的限制,未能分析患者的病程及甲亢并发症等差异导致的分层效应。

综上所述,本研究采用双样本孟德尔随机化分析方法探究肠道菌群与甲亢之间的因果关系,结果显示 *Dialister*、*Escherichia*、*Shigella*、*Ruminococcaceae* UCG014 是甲亢发生的保护因素,为从肠道菌群角度预防和治疗甲亢提供理论依据。有研究表明健脾益气类中药能改善微生物群失调,调节肠道微生物群结构及多样性,维持微生物群的动态平衡,调节机体代谢^[20],这有助于为研究中药治疗甲状腺功能亢进症的机制提供参考。但肠道菌群在甲亢发病过程中的作用机制还不清楚,今后需要进一步实验研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会核医学分会,等.中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(8):700-748.
Chinese Society of Endocrinology, Endocrinology and Metabolism Branch of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis in China[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2022, 38(8): 700-748.
- [2] 李雪彧,刘庆阳.甲状腺功能亢进症的治疗现状与展望[J].中外医学研究,2022,20(6):170-172.
LI X Y, LIU Q Y. Treatment status and prospect of hyperthyroidism [J]. Chinese and foreign medical research, 2022, 20(6): 170-172.
- [3] 周文月,梁家浩,李泽豪,等.肠道菌群与抽动障碍的因果关联:孟德尔随机化研究[J].华西医学,2024,39(8):1195-1203.
ZHOU W Y, LIANG J H, LI Z H, et al. Causal association between intestinal flora and tic disorder: Mendelian randomization study [J]. Huaxi Medicine, 2024, 39(8): 1195-1203.
- [4] 杨璇,李岩志,马伟,等.基于两样本孟德尔随机化的肺功能与新型冠状病毒肺炎病死风险的因果关系[J].山东大学学报(医学版),2021,59(7):104-111.
YANG X, LI Y Z, MA W, et al. Causal relationship between lung function based on two-sample Mendelian randomization and mortality risk of COVID-19 [J]. Journal of Shandong University (Medical Edition), 2021, 59(7): 104-111.
- [5] 郑乾,余彩遥,李浩云,等.系统性红斑狼疮与重症肌无力:一项双向孟德尔随机化研究[J].中华全科医学,2024,22(12):2020-2024.
ZHENG Q, YU C Y, LI H Y, et al. Systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a two-way Mendelian randomized study [J]. Chinese Journal of General Practice, 2024, 22(12): 2020-2024.
- [6] SHIN H. XGBoost regression of the most significant photoplethysmogram features for assessing vascular aging [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2022, 26(7): 3354-3361.
- [7] 李金菊,杨浩,阮诺冰,等.肠道菌群与糖尿病神经病变的因果关系:双样本孟德尔随机化分析[J].中国微生态学杂志,2024,36(7):761-768.
LI J J, YANG H, RUAN N B, et al. Causal relationship between gut microbiota and diabetic neuropathy: two-sample Mendelian randomization analysis [J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(7): 761-768.
- [8] 赵文生,李孝林,彭昌华,等.肠道菌群与骨质疏松性骨折[J].中国组织工程研究,2025,29(6):1296-1304.
ZHAO W S, LI X L, PENG C H, et al. Intestinal flora and osteoporotic fractures [J]. Chinese Tissue Engineering Research, 2025, 29(6): 1296-1304.
- [9] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition [J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 156-165.
- [10] YANG Y, XIAN W, WU D D, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: a Mendelian randomization study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(8): 917056. DOI: 10.3389/fendo.2022.917056.
- [11] 陈继鑫,周沁心,郭天赐,等.白细胞介素-1受体拮抗剂与骨关节炎及亚型的孟德尔随机化研究[J].医学研究杂志,2024,53(4):46-51.
CHEN J X, ZHOU Q X, GUO T C, et al. Mendelian randomization study of interleukin-1 receptor antagonists and osteoarthritis and its subtypes [J]. Medical Research Journal, 2024, 53(4): 46-51.
- [12] 黎征鹏,章晓云,武瑞骥,等.甲状腺功能障碍与骨质疏松症的因果关系:双向两样本孟德尔随机化研究[J].华西医学,2024,39(10):1617-1624.
LI Z P, ZHANG X Y, WU R Q, et al. Causality between thyroid dysfunction and osteoporosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Huaxi Medicine, 2024, 39(10): 1617-1624.
- [13] XIANG K, WANG P, XU Z W, et al. Causal effects of gut microbiome on systemic lupus erythematosus: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Immunol, 2021, 12(9): 667097. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667097.
- [14] XUE Y, ZHANG L Z, CHEN Y J, et al. Gut microbiota and atopic dermatitis: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Med, 2023, 10(6): 1174331. DOI: 10.3389/fmed.2023.1174331.
- [15] 唐冬梅,郭艳杰,关怀,等.妊娠期合并甲状腺功能减退患者肠道菌群的研究[J].中国微生态学杂志,2022,34(2):179-182.
TANG D M, GUO Y J, GUAN H, et al. Study on intestinal flora in patients with hypothyroidism during pregnancy [J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(2): 179-182.
- [16] 冯雨.肠道菌群介导体液免疫参与Graves病的机制研究[D].郑州:郑州大学,2022.
FENG Y. The mechanism of intestinal flora-mediated humoral immunity involved in Graves' disease [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2022.
- [17] 李岩,张宇霞,单海燕.基于两样本孟德尔随机化分析空腹血糖与冠心病的因果关系[J].中华全科医学,2025,23(1):50-54.
LI Y, ZHANG Y X, SHAN H Y. The causal relationship between fasting blood glucose and coronary heart disease was analyzed based on two-sample Mendelian randomization [J]. Chinese Journal of General Practice, 2025, 23(1): 50-54.

- [18] 陈桂蓉,宋锦彬,潘丹旎,等. 高校女性日常能耗与肠道菌群的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志,2024,36(3):255-263.
CHEN G R, SONG J B, PAN D Y, et al. Study on the correlation between daily energy consumption and intestinal flora in college women[J]. Chinese Journal of Microecology,2024,36(3):255-263.
- [19] 廖驰真,曾竣. 志贺菌流行耐药现状及溯源研究进展[J]. 中国卫生检验杂志,2023,33(16):2046-2048.
LIAO C Z, ZENG J. Research progress on epidemic resistance status and traceability of Shigella[J]. Chinese Journal of Health Inspection, 2023,33(16):2046-2048.
- [20] 谭艳,贾思锋,左新河,等. 从肠道微生物论健脾益气法治疗桥本甲状腺炎[J]. 中国微生态学杂志,2024,36(5):617-621.
TAN Y, JIA S F, ZUO X H, et al. Treatment of Hashimoto's thyroiditis with Jianpi Yiqi method from the perspective of intestinal microorganisms[J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(5): 617-621.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2024-12-26