

DOI:10.13350/j.cjpb.250204

• 论著 •

肠道微生物群与动脉粥样硬化的因果关系： 双样本孟德尔随机化研究*

黄淼¹,李志英¹,朱晓艳¹,徐雪飞²,张占海^{1**}

(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院心内科,河南南阳 473000;2. 河南省胸科医院心内科)

【摘要】 **目的** 通过孟德尔随机化研究(Mendelian randomization, MR)探究肠道微生物群和动脉粥样硬化之间的因果关系。**方法** 从 MiBioGen 数据库下载人类肠道微生物群数据集,保留 196 个已知菌群用作暴露因素,工具变量为与暴露因素强相关且相互独立的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。结局变量为从全基因组关联研究数据库下载的包含 10 006 例患者和 446 342 例对照的动脉粥样硬化数据集。分别采用逆方差加权(IVW)法、加权中位数法、MR-Egger 检验进行两样本 MR 分析,以优势比(odds ratio, OR)评估肠道微生物群与动脉粥样硬化的因果关系;敏感性分析通过留一法进行,水平多效性通过 MR-Egger 截距测试和 MR-PRESSO 全局检验检测,异质性通过 Cochran Q 法检测。**结果** 共发现 9 类菌群与动脉粥样硬化发病有因果关联($P < 0.05$),纳入 SNP 402 个。IVW 分析结果显示,放线菌科[OR=2.311,95%置信区间(confidence interval, CI)(1.546,2.911), $P < 0.001$]、克里斯滕森菌科[OR=1.956,95%CI(1.194,3.099), $P = 0.024$]、毛螺菌科[OR=1.793,95%CI(1.192,2.561), $P < 0.001$]、芽孢杆菌目[OR=1.769,95%CI(1.320,2.371), $P < 0.001$]以及厚壁菌门[OR=2.399,95%CI(1.597,3.247), $P = 0.028$]与动脉粥样硬化呈正相关;瘤胃球菌科[OR=0.447,95%CI(0.300,0.667), $P = 0.0031$]、脱硫弧菌目[OR=0.165,95%CI(0.065,0.416), $P < 0.001$]、粪杆菌属[OR=0.246,95%CI(0.122,0.495), $P < 0.001$]以及蓝藻菌门[OR=0.249,95%CI(0.164,0.376), $P < 0.001$]与动脉粥样硬化呈负相关。此外,留一法分析提示结果稳定,且未发现水平多效性和异质性。**结论** 肠道微生物群和动脉粥样硬化之间存在因果关系,放线菌科、克里斯滕森菌科、毛螺菌科、芽孢杆菌目和厚壁菌门丰度升高可增加动脉粥样硬化发病风险,提高瘤胃球菌科、脱硫弧菌目、粪杆菌属和蓝藻菌门丰度可降低动脉粥样硬化发病风险。

【关键词】 动脉粥样硬化;肠道微生物群;孟德尔随机化研究;因果关系

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)02-0147-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Feb. ;20(02):147-152,157.]

Causal relationship between gut microbiota and atherosclerosis: a two-sample Mendelian randomization study

HUANG Miao¹, LI Zhiying¹, ZHU Xiaoyan¹, XU Xuefei², ZHANG Zhanhai¹ (1. *The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan, China*; 2. *Henan Chest Hospital*)***

【Abstract】 **Objective** To explore the causal relationship between gut microbiota and atherosclerosis by Mendelian randomization (MR). **Methods** The human gut microbiota dataset was downloaded from the MiBioGen database, and 196 known bacterial communities were retained as exposure factors. The instrumental variables were single nucleotide polymorphisms (SNPs) that were strongly correlated with the exposure factors and independent of each other. The outcome variable was an atherosclerosis dataset containing 10 006 patients and 446 342 controls downloaded from the genome-wide association study database. Two-sample MR analysis was performed using the inverse variance weighted (IVW) method, weighted median method, and MR-Egger test, respectively. The odds ratio (OR) was used to evaluate the causal association between gut microbiota and atherosclerosis. Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method, horizontal pleiotropy was tested using the MR-Egger intercept test and the MR-PRESSO global test, and heterogeneity was tested using the Cochran Q method. Two-sample MR analysis was performed using the inverse variance weighted (IVW) method, weighted median method, and MR-Egger test, respectively. The odds ratio (OR) was used to evaluate the causal association between gut microbiota and atherosclerosis. Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method, horizontal pleiotropy was tested using the MR-Egger intercept test and the MR-PRESSO global test, and heterogeneity was tested using the Cochran Q method. **Results** A total of 9 types of bacteria were found

* **【基金项目】** 2019 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No. LHGJ20190735)。

** **【通讯作者】** 张占海, E-mail:15637777049@163.com

【作者简介】 黄淼(1984-)女,河南南阳人,本科,主管护师,主要从事心血管内科相关研究。E-mail:HuangMiao369258@163.com

to be causally associated with the onset of atherosclerosis ($P < 0.05$), and 402 SNPs were included. The results of IVW analysis showed that *Actinomycetes* [OR = 2.311, 95% confidence interval (CI) (1.546, 2.911), $P < 0.001$], *Christensenaceae* [OR = 1.956, 95% CI (1.194, 3.099), $P = 0.024$], *Lachnospiraceae* [OR = 1.793, 95% CI (1.192, 2.561), $P < 0.001$], *Bacillales* [OR = 1.769, 95% CI (1.320, 2.371), $P < 0.001$] and *Firmicutes* [OR = 2.399, 95% CI (1.597, 3.247), $P = 0.028$] were positively correlated with atherosclerosis; *Ruminococcaceae* [OR = 0.447, 95% CI (0.300, 0.667), $P = 0.0031$], *Desulfovibrionales* [OR = 0.165, 95% CI (0.065, 0.416), $P < 0.001$], *Faecalibacterium* [OR = 0.246, 95% CI (0.122, 0.495), $P < 0.001$], and *Cyanobacteria* [OR = 0.249, 95% CI (0.164, 0.376), $P < 0.001$]

were negatively correlated with atherosclerosis. In addition, the leave-one-out analysis suggested that the results were stable, and no horizontal pleiotropy and heterogeneity were found. **Conclusion** There is a causal relationship between intestinal microbiota and atherosclerosis. Increased abundance of *Actinomycetes*, *Christensenaceae*, *Lachnospiraceae*, *Bacillales*, and *Firmicutes* can increase the risk of atherosclerosis, while increased abundance of *Ruminococcaceae*, *Desulfovibrionales*, *Faecalibacterium*, and *Cyanobacteria* can reduce the risk of atherosclerosis.

【Keywords】 atherosclerosis; intestinal microbiota; mendelian randomization study; causality

动脉粥样硬化是由于脂质和坏死细胞碎片等聚集而形成的粥样斑块沉积在血管壁引起的一种内膜损伤性疾病,其病程可经历脂质条纹、纤维斑块、粥样斑块等过程,严重者可出现斑块内出血、破裂、形成血栓等情况,是多种心脑血管疾病的共同病理基础^[1]。据统计,我国40~60岁的人群中,有77%的人有不同程度的动脉粥样硬化,60~70岁的老年人中比例增至87%,70岁以上的老年人中,动脉粥样硬化的发病率甚至达到100%,且该病发病率仍呈逐年递增趋势^[2]。动脉粥样硬化的危险因素较多,包括吸烟、高血压病、高脂血症和糖尿病,以及超重肥胖等因素^[3-4]。目前该病的发病机制尚未完全明确,临床上该病的治疗主要有以抗血小板聚集、降脂稳斑、抗氧化等为主的药物治疗,以及以微创介入为主的手术治疗^[5]。

肠道微生物群主要指定植在人体消化道的肠道菌群,与机体免疫系统的稳定与调节、各类激素的生成与分泌以及营养物质的消化吸收均相关^[6,7]。有研究表明,肠道微生物群与动脉粥样硬化发生和发展有密切联系^[8-9],多种肠道微生物参与了动脉粥样硬化的发生及发展,肠道菌群失调可能是动脉粥样硬化的一个重要影响因素^[10],但目前两者因果关系尚无明确定论。

孟德尔随机化研究(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量,探索结局变量和暴露因素之间因果关系的统计学研究方法^[11]。因为自然界的遗传变异是随机且独立的,所以MR分析提示的结局变量与暴露因素之间的因果关联事实上比临床随机对照试验揭露的结果说服力更强^[12],目前MR分析已被广泛应用于各种疾病之间潜在因果关联的推断^[13]。因此,本研究拟利用全基因组关联研究数据等公共数据库,进行双样本MR分析,以探讨肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果关系。

材料与方法

1 研究设计

逆方差加权平均法(Inverse variance weighted, IVW)是基于不同的基因型组合对暴露因素与结果之间的关联进行分析,并通过加权平均提供总体的因果效应估计,IVW方法假设各个基因型组合的效应都来自于同一个因果效应,且不受其他因素的影响。因为IVW方法可提供最精确的因果效应估计,所有研究方法以分析为主,并以MR-Egger回归、加权中位数法(Weighted median, WME)作为补充,利用优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)评估肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果关联。暴露因素为肠道微生物群,工具变量为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),结局变量为动脉粥样硬化。MR分析方法的真实性和准确性基于以下3个假设:①SNP与肠道微生物群强关联。②SNP与动脉粥样硬化以及混杂因素无关联。③SNP仅经由对肠道微生物群的干预进而对动脉粥样硬化产生影响。

2 数据来源

研究共纳入211个肠道微生物群,包含9个门、16个纲、20年目、35个科和131个属,数据集下载自MiBioGen数据库^[14],该数据库整理了MiBioGen数据库具有丰富的数据资源、高质量的数据处理、强大的分析工具以及促进创新研究的特点,是孟德尔肠道菌群研究中的重要工具,包含来自24个队列的18340个个体的全基因组基因型^[15]。其中,将196个已知菌群用作暴露因素,剔除余下的15个未知菌群。结局变量为动脉粥样硬化的数据集,从GWAS数据库^[16]中下载,共纳入456348例参与者,包含患者10006例及对照人群446342例患者,删除其中含有缺失值的样本。对照人群平均年龄62.72±4.1岁,患者人群平均年龄64.25±3.2岁,差异无统计学意义,对照组人群男性占比为46.25%,患者人群男性占比为47.12%,

差异无统计学意义。数据集来源详见表1。MiBioGen 05月24日。数据库及 GWAS 数据库检索下载时间均为 2024 年

表 1 全基因组关联研究的细节与分析中使用的数据集
Table 1 Details of the genome-wide association study and datasets used in the analysis

暴露或结局	样本量	样本来源	数据下载地址
肠道微生物群	18 340 例	混合(72.3%为欧洲人)	https://mibiogen.gcc.rug.nl
动脉粥样硬化	456 348 例(患者:10 006 例; 对照人群:446 342 例)	欧洲	http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics/GCST90044001-GCST90045000/GCST90044006/

3 工具变量选择

首先,依据以下标准进行 SNP 初步筛选:(1)显著性阈值($P < 0.001$);(2)连锁不平衡阈值 $r^2 < 0.001$, 聚集窗口大小设为 1 0000 kb,为了保证工具变量之间的独立性,选择 P 值最小的 SNP;(3)为了使工具变量效应等位与效应量保持统一,排除回文 SNP,即 A/T 和 A/C 的等位基因;(4)利用异质性检验、多效性检验和留一法评估结果的稳定性,并通过去除异常值消除多效性的影响;之后,再从结局变量中提取以上选定的 SNP。最后,使用 F 值检验 SNP 的强度,若 $F < 10$,则表明肠道微生物群与 SNP 间关联性较弱,排除相应的工具变量。 F 值的计算公式: $F = R^2(n-k-1)/k(1-R^2)$ 。 R^2 代表工具变量解释暴露的程度, n 代表暴露 GWAS 研究的样本数, k 代表 SNP 的个数。

4 统计学方法

孟德尔随机化分析采用 R 软件(4.3.3)的“TwoSampleMR”包进行。研究方法以 IVW 分析为主,以 MR-Egger 回归、加权中位数法(Weighted median, WM)为辅,肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果关联。IVW 方法通过加权平均每个 SNP 的因果效应估计值,从而得到一个综合的因果效应估计,这种方法考虑了每个 SNP 对总体因果效应的贡献,确保了估计的方差最小,提高了估计的精度。WM 为所有研究范围内 SNP 的比率估计值的加权经验分布函数,可减少因果效应估计中的偏倚。MR-Egger 回归法将 SNP-肠道菌群与 SNP-肠道菌群效应估计进行加权线性回归,能在所有 SNP 都是无效工具时也能提供有效的因果效果的评估。利用优势比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)进行评估,当 OR 大于 1 时,代表肠道菌群是动脉粥样硬化的危险因素,OR 小于 1 时,代表肠道菌群是动脉粥样硬化的保护因素。当 $P < 0.05$ 时认为结局变量与暴露因素间有因果关系。敏感性分析包括水平多效性、异质性及数据的稳健性分析。水平多效性通过 MR-Egger 检验检测,若截距的 $P > 0.05$,则说明不存在水平多效性,而多效性偏差的异常值则通过 MR-PRSSO 检测;异质性通过 Cochran's Q 检验评估,当 $P > 0.05$ 时则认为 SNP 没有异质性;数据的稳健性通过留一分

析法进行评估。

结果

1 工具变量的筛选结果

211 个肠道微生物群中,共初筛得到 14 286 个 SNP 作为潜在工具变量,进一步筛选后,共得到 2 681 个 SNP 作为合格的工具变量。

2 肠道微生物群与动脉粥样硬化之间因果效应的两样本 MR 分析结果

196 个肠道微生物群中,IVW 结果提示具有显著相关性的肠道微生物群共有 16 个,包含 946 个 SNP。进行敏感性分析后,排除了 7 个具有水平多效性或异质性的肠道微生物群,最终纳入 9 个肠道微生物群(包含 402 个 SNP)来评估其与动脉粥样硬化的关系。其中,放线菌科[OR = 2.311, 95% 置信区间(confidence interval, CI)(1.546, 2.911), $P < 0.001$]、克里斯滕森菌科[OR = 1.956, 95% CI(1.194, 3.099), $P = 0.024$]、毛螺菌科[OR = 1.793, 95% CI(1.192, 2.561), $P < 0.001$]、芽孢杆菌目[OR = 1.769, 95% CI(1.320, 2.371), $P < 0.001$]、厚壁菌门[OR = 2.399, 95% CI(1.597, 3.247), $P = 0.028$]与动脉粥样硬化呈正相关;瘤胃球菌科[OR = 0.447, 95% CI(0.300, 0.667), $P = 0.003$]、脱硫弧菌目[OR = 0.165, 95% CI(0.065, 0.416), $P < 0.001$]、粪杆菌属[OR = 0.246, 95% CI(0.122, 0.495), $P < 0.001$]、蓝藻菌门[OR = 0.249, 95% CI(0.164, 0.376), $P < 0.001$]与动脉粥样硬化呈负相关。见表 2、图 1 和图 2。

表 2 两样本 MR 分析结果
Table 2 MR analysis results of two samples

暴露因素	SNP (个)	方法	OR	95% CI	P
放线菌科	28	IVW	2.312	1.546-2.912	<0.001
克里斯滕森菌科	19	IVW	1.956	1.195-3.100	0.024
瘤胃球菌科	74	IVW	0.448	0.300-0.667	<0.001
脱硫弧菌目	21	IVW	0.165	0.066-0.417	<0.001
毛螺菌科	29	IVW	1.793	1.193-2.562	<0.001
粪杆菌属	61	IVW	0.246	0.122-0.496	<0.001
芽孢杆菌目	63	IVW	1.770	1.320-2.372	<0.001
蓝藻菌门	71	IVW	0.249	0.165-0.377	<0.001
厚壁菌门	64	IVW	2.400	1.597-3.248	0.028

注:IVW:Inverse variance weighted.

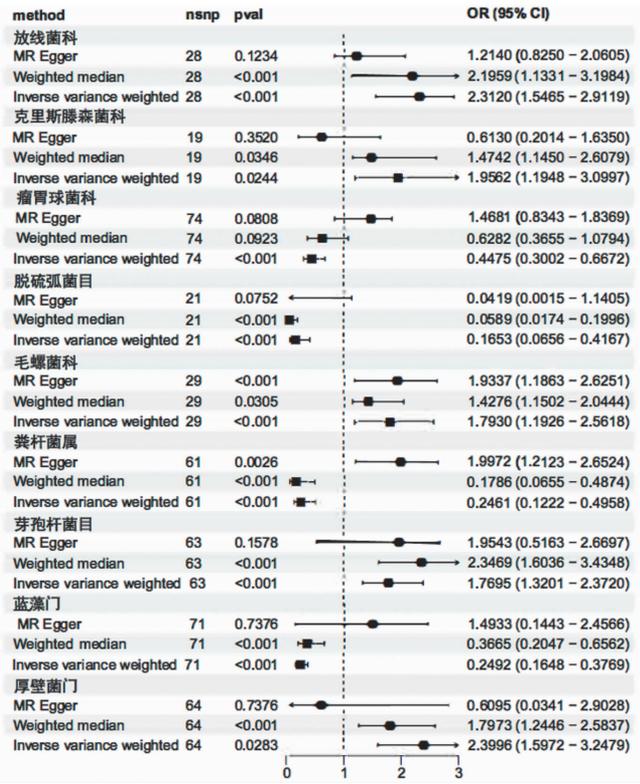
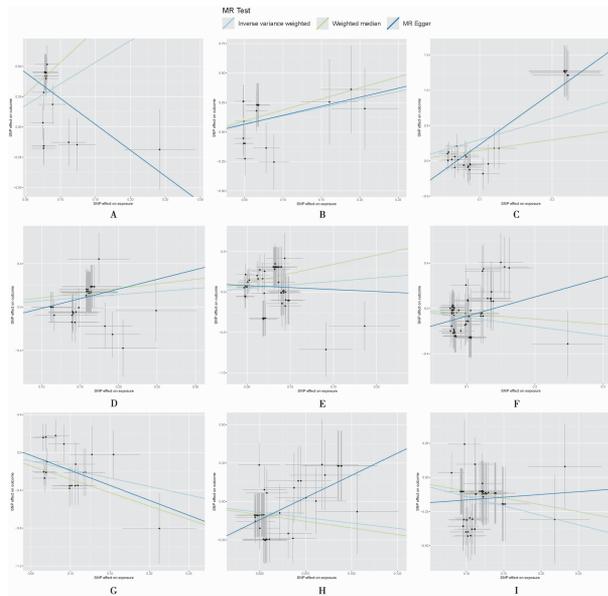


图 1 两样本 MR 分析结果森林图
Fig. 1 Forest plot of the two-sample MR analysis results



注：横坐标为 SNP 对肠道微生物群的效应，纵坐标为 SNP 对动脉粥样硬化的效应 A 放线菌科 B 克里斯滕森菌科 C 毛螺菌科 D 芽孢杆菌目 E 厚壁菌门 F 瘤胃球菌科 G 脱硫弧菌目 H 粪杆菌属 J 蓝藻菌门
图 2 肠道微生物群与动脉粥样硬化之间因果效应的散点图
Fig. 2 Scatter plot of the causal effect between gut microbiota and atherosclerosis

3 敏感性分析结果

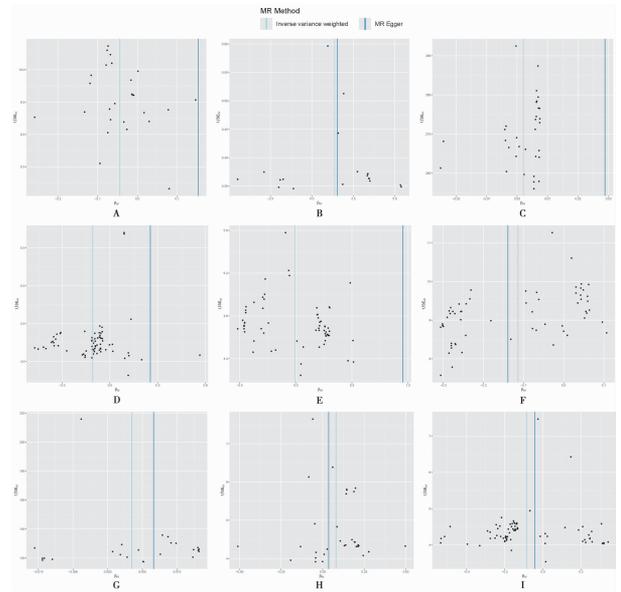
如图 3 所示，采用 IVW 进行分析时，9 个肠道菌群的 SNP 偏倚漏斗图总体上接近对称，说明偏倚较小，无明显异质性。Cochran's Q 检验未发现异质性效应 ($P > 0.05$)，MR-Egger 截距测试也未发现水平多效性 ($P > 0.05$) (表 3)。留一分析结果显示，9 个肠道微生物群包含的 SNP 均对结果不敏感，肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果效应不受任何单个的 SNP 驱动，表明已鉴定出的 9 个肠道微生物群与动脉粥样硬化之间存在较强的潜在因果关系 (图 4)。

小，无明显异质性。Cochran's Q 检验未发现异质性效应 ($P > 0.05$)，MR-Egger 截距测试也未发现水平多效性 ($P > 0.05$) (表 3)。留一分析结果显示，9 个肠道微生物群包含的 SNP 均对结果不敏感，肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果效应不受任何单个的 SNP 驱动，表明已鉴定出的 9 个肠道微生物群与动脉粥样硬化之间存在较强的潜在因果关系 (图 4)。

表 3 敏感性分析结果

暴露因素	方法	Cochran's Q 检验		MR-Egger 检验		MR-PRESSO
		Q	P	Egger-截距项	P	P
放线菌科	IVW	11.785	0.421	0.019	0.324	0.597
克里斯滕森菌科	IVW	19.514	0.360	-0.013	0.917	0.351
瘤胃球菌科	IVW	57.829	0.902	-0.023	0.381	0.256
脱硫弧菌目	IVW	22.734	0.302	0.127	0.406	0.086
毛螺菌科	IVW	20.173	0.823	-0.054	0.188	0.079
粪杆菌属	IVW	42.793	0.957	-0.048	0.268	0.148
芽孢杆菌目	IVW	22.523	0.999	-0.190	0.331	0.525
蓝藻菌门	IVW	32.137	0.999	-0.204	0.131	0.882
厚壁菌门	IVW	54.482	0.152	0.104	0.332	0.448

注：IVW: Inverse variance weighted.

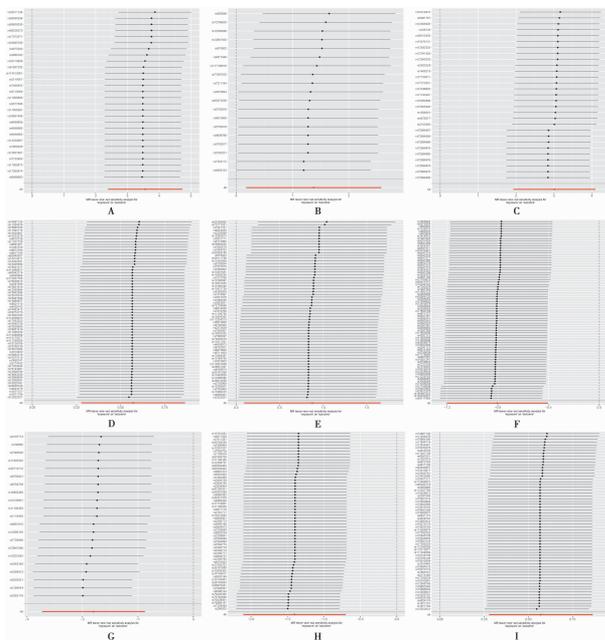


注：A 放线菌科 B 克里斯滕森菌科 C 毛螺菌科 D 芽孢杆菌目 E 厚壁菌门 F 瘤胃球菌科 G 脱硫弧菌目 H 粪杆菌属 J 蓝藻菌门。
图 3 SNP 偏倚漏斗图
Fig. 3 SNP bias funnel plot

讨论

动脉粥样硬化是世界各国高发病率和高死亡率的心脑血管病的主要病因^[17]。肠微生物群又被描述为人体的一个虚拟器官，具有包括产生生物活性代谢物、调节免疫、能量稳态和抵御病原体等多种功能^[18]。越来越多的证据表明，肠道微生物群稳态失衡与动脉粥样硬化的发生发展存在明显的相关性^[19]。但由于临床实际中开展大样本随机对照试验限制因素较多，目

前关于动脉粥样硬化和肠道微生物群之间因果关系的高质量随机对照试验较少^[20]。MR分析相当于自然界的随机对照试验,且遗传变异不会因为其他混杂因素而改变,所揭示的证据具有较强说服力^[21]。本研究采用两样本MR方法对211种肠道微生物群和动脉粥样硬化的因果关联进行了探索分析。在这项研究中,我们进行了双样本MR分析,使用MiBioGen联盟完成的最大的GWAS荟萃分析中的肠道微生物群汇总统计数据 and FinnGen联盟发布的动脉粥样硬化汇总统计数据来确定肠道微生物群与动脉粥样硬化之间的因果关系。



注: 横坐标代表肠道微生物群对动脉粥样硬化的MR效应大小
A 放线菌科 B 克里斯滕森菌科 C 毛螺菌科 D 芽孢杆菌目
E 厚壁菌门 F 瘤胃球菌科 G 脱硫弧菌目 H 粪杆菌属 J 蓝藻菌门

图4 留一分析结果图
Fig. 4 Leave-one-out analysis results

本研究结果显示,放线菌科、克里斯滕森菌科、毛螺菌科、芽孢杆菌目和厚壁菌门与动脉粥样硬化发病风险呈正相关,即这些菌群的丰度越大,则发生动脉粥样硬化的风险越大。放线菌是丝状革兰氏阳性细菌,该菌群是人和动物肠道的重要生理菌群,与人体血糖、血脂及尿酸等代谢密切相关^[22]。但本研究提示放线菌群丰度过大可能成为动脉粥样硬化发病的致病因素,具体机制尚不明确。克里斯滕森菌在人类和动物肠道及黏膜中广泛存在,是宿主健康的重要菌群,与肥胖、脂肪沉积等代谢疾病显著相关,其代谢产生的次级胆汁酸(酰基胆酸)可通过缓解宿主糖脂代谢异常干预宿主动脉粥样硬化进程^[23]。但本研究提示克里斯滕森菌丰度过大可能成为动脉粥样硬化发病的致病因素,具体机制有待进一步研究。毛螺菌在人类和反刍

动物的肠道中含量丰富,有研究表明该菌的菌群丰度与动脉粥样硬化性心血管疾病等疾病发病风险呈正相关^[24]。本研究提示毛螺菌科丰度过高是动脉粥样硬化的危险因素,与上述研究结果相一致,推测可能是由于其丰度过大时可增高氧化三甲胺水平,而氧化三甲胺可以通过参与机体胆固醇代谢、斑块形成及炎症反应的过程,促进动脉粥样硬化的发生发展。芽孢杆菌可通过产生乳酸、生物酶和抗菌肽等代谢产物来抑制或者杀死其他益生菌或致病菌^[25],本研究提示芽孢杆菌目是动脉粥样硬化发病的危险因素,不排除与其产生的代谢产物抑制或杀灭了对于预防动脉粥样硬化有益的菌群相关。厚壁菌是肠道和口腔中丰度最高的菌群,有研究提示,有症状的动脉粥样硬化患者(冠心病或者脑梗死)口腔中的厚壁菌群含量丰度明显高于正常者^[26]。本研究提示厚壁菌门是动脉粥样硬化发病的危险因素,与上述研究结果一致,推测其可能是通过影响短链脂肪酸的代谢,干预外周脂肪组织中的G蛋白偶联受体,进而调节外周组织的脂质与糖代谢,从而引发宿主动脉粥样硬化的发病^[27]。

此外,本研究结果提示,瘤胃球菌科、脱硫弧菌目、粪杆菌属和蓝藻菌门与动脉粥样硬化发病风险呈负相关,即该类菌群的丰度越高,则发生动脉粥样硬化的风险越小。瘤胃球菌群在消化抗性淀粉方面起着重要作用^[28],有研究提示瘤胃球菌的相对丰度与高密度脂蛋白水平呈正相关,因此瘤胃球菌科具有抑制动脉粥样硬化的作用^[29]。本研究提示,提高肠道瘤胃球菌的丰度,有利于降低动脉粥样硬化的发病风险,与上述研究结果所致。脱硫弧菌是一类还原硫酸盐产生硫化氢的厌氧菌,有研究表明脱硫弧菌的相对丰度与体重指数、腰围、甘油三酯水平和尿酸水平呈负相关,与动脉粥样硬化发病风险呈特异性负相关且具有保护作用^[30]。本研究结果提示脱硫弧菌是动脉粥样硬化的保护因素,与上述研究结果一致,推测可能与其对血脂的有效调节相关。粪杆菌属约占正常人体肠道菌群的5%,研究表明其可通过促进肠道支链氨基酸的分解代谢,降低血液支链氨基酸浓度,改善胰岛素抵抗,抑制动脉粥样硬化作用^[31]。本研究提示,粪杆菌属是动脉粥样硬化的保护因素,与上述研究结果一致。蓝藻菌占肠道菌群的比例小于0.1%,属于小众菌群,本研究提示,提高肠道蓝藻菌的丰度,有利于降低动脉粥样硬化的发病风险,具体机制尚不明确。

多种肠道微生物群与动脉粥样硬化的发病存在因果关系,但大多数机制尚不甚明确。目前有研究提示,肠道微生物群可能是通过诱导系统性炎症、生成有害的动脉硬化代谢产物、改变脂质代谢等多种途径直接

或者间接导致动脉粥样硬化的发生发展^[32-33]。此外,肠道菌群参与维持肠道屏障完整性,肠道菌群失衡可导致肠道屏障功能受损,从而引起肠道通透性改变,影响菌群代谢产物的吸收和内毒素进入体内血液循环,这些代谢产物包括氧化三甲胺、胆汁酸、脂多糖、短链脂肪酸等,均对动脉粥样硬化的发生发展有影响^[34-35]。因此,通过服用益生菌和粪菌移植等方式干预肠道微生物群,可能成为辅助治疗动脉粥样硬化的潜在方法。

本研究有以下优势:(1)MR分析遵循孟德尔随机分配原则,混杂因素的干扰较小;(2)数据来源于GWAS数据库,样本量较大,证据强度较高;(3)选取的动脉粥样硬化样本均为欧洲人群,偏倚风险较小。本研究也存在一些局限:选取的动脉粥样硬化样本来自欧洲人群,研究结论是否适用于其他种族人群有待验证。

综上所述,本研究确定了9种可能与动脉粥样硬化有关的肠道微生物,其中放线菌科、克里斯滕森菌科、毛螺菌科、芽孢杆菌目和厚壁菌门是促进动脉粥样硬化发生的菌群,而瘤胃球菌科、脱硫弧菌目、粪杆菌属和蓝藻菌门则是抑制动脉粥样硬化发生的肠道微生物群。该研究结果初步揭示了动脉粥样硬化与肠道微生物间因果关系,然而肠道微生物群对动脉粥样硬化的致病或保护的具体机制尚需开展更多研究进行进一步验证。

【参考文献】

- [1] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis; known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [2] 梁峰翎,周艳,李华桦. 肠道微生物组成与冠状动脉疾病患者对他汀类药物反应及心血管事件关系研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(8): 896-900.
- [3] 张瑜,涂均楚,李玉洁,等. 动脉粥样硬化危险因素:衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(11): 924-928.
- [4] Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 154: 107255.
- [5] 王玲玲,谢慧仪,陈绮玲,等. 动脉粥样硬化发病机制与治疗药物的研究进展[J]. *广东医科大学学报*, 2023, 41(5): 589-594.
- [6] Xu Q, Ni JJ, Han BX, Yan SS, et al. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases: A two-sample mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 12: 746998.
- [7] Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992.
- [8] Salazar J, Morillo V, Suarez MK, et al. Role of gut microbiome in atherosclerosis: molecular and therapeutic aspects [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2023, 19(4): e020223213408.
- [9] Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Diaz J, et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 605.
- [10] Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8074.
- [11] 刘明,高亚,杨珂璐,等. 孟德尔随机化研究的报告规范(STROBE-MR)解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(8): 978-987.
- [12] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302.
- [13] 于天琦,徐文涛,苏雅娜,等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10): 1227-1234.
- [14] Van der Velde KJ, Imhann F, Charbon B, et al. MOLGENIS research: advanced bioinformatics data software for nonbioinformaticians[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(6): 1076-1078.
- [15] 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.
- [16] Elsworth B, Lyon M, Alexander T, et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure[J]. *bioRxiv*, 2020: 1-22.
- [17] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis; Known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160.
- [18] Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision nutrition and the microbiome, Part I: Current state of the science[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 923.
- [19] Zou Y, Song X, Liu N, et al. Intestinal flora: a potential new regulator of cardiovascular disease[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 753-772.
- [20] Virili C, Stramazzo I, Bagolini MF, et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota: A systematic review of reviews[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, 25(1): 215-237.
- [21] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [22] Kim ES. Recent advances of actinomycetes[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 134.
- [23] Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24420.
- [24] Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human gut microbiota in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1165.
- [25] Sun Y, Wu D, Zeng W, et al. The role of intestinal dysbacteriosis induced arachidonic acid metabolism disorder in inflammaging in atherosclerosis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 618265.
- [26] Liu L, He X, Feng Y. Coronary heart disease and intestinal microbiota[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(5): 384-389.
- [27] Wang Y, Xu Y, Xu X, et al. Ginkgo biloba extract ameliorates atherosclerosis via rebalancing gut flora and microbial metabolism[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2463-2480.

染风险,对后续治疗具有一定指导作用。感染性肺炎是引发儿童胸腔积液重要原因,支原体是引发胸腔积液的常见病原体,近期研究表明,ADV感染与胸腔积液存在密切联系,重症ADV感染患儿并发胸腔积液具有较高的发生率,可作为早期识别ADV感染的一个重要因素^[19]。本研究结果显示,MPP合并ADV感染患儿发生胸腔积液的占比明显高于未感染患儿,说明胸腔积液是MPP合并ADV感染的影响因素,并且发生胸腔积液会增加21.3分对MPP合并ADV感染的权重,可作为预测风险的重要因素,早期识别胸腔积液,及时采取干预措施,对缓解病情发展有重要作用。

本研究中,将单因素分析中筛选的影响因素纳入多因素Logistic回归分析中,并构建列线图风险预测模型,进行内部验证及外部验证,结果显示,本研究构建的列线图模型一致性和区分度良好,说明对MPP患儿合并ADV感染具有较高的预测价值,临床医护人员可依据预测模型预测MPP患儿并发ADV的风险,依据各项指标制定针对性治疗方案,做好早期防治措施。

综上所述,血清CRP、ALT、呼气相哮鸣音、肺实变、胸腔积液均为MPP患儿合并ADV感染的危险因素,基于以上危险因素构建列线图预测模型能较好的评估ADV感染的风险。但是本研究仍存在一定局限性,纳入的样本量及有关因素有限,后续将增加多中心样本及可能因素,进一步对各项危险因素及列线图模型进行验证。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2023,50(2):79-85.

[2] Fan F, Lv J, Yang Q, et al. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* in children[J]. Clin Respir J,2023,17(7):607-617.

[3] Yi X, Jia W, Li W, et al. Diagnostic value of cytokines in severe childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia combined with Adenovirus infection[J]. Ital J Pediatr,2024,50(1):92-106.

[4] Zhou Y, Wang J, Chen W, et al. Impact of viral coinfection and

macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. BMC Infect Dis,2020,20(1):633-645.

[5] Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus; Epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment[J]. Semin Respir Crit Care Med,2021,42(6):800-821.

[6] Chen X, Lv J, Qin L, et al. Severe adenovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation support in immunocompetent children[J]. Front Pediatr,2020,8(1):162-175.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2023,50(2):79-85.

[8] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 传染病信息,2019,32(4):293-298.

[9] 薛婧如,孙素真. 儿童肺炎支原体肺炎的临床特征及预后不良危险因素分析[J]. 中国全科医学,2023,26(17):2125-2131.

[10] Li F, Zhang Y, Shi P, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus coinfection cause pediatric severe community-acquired pneumonia[J]. Microbiol Spectr,2022,10(2):2622-2635.

[11] 沈玥彤,许巍. 影响儿童腺病毒肺炎的严重程度及不良预后的危险因素研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2022,49(12):819-823.

[12] 陈玉婷,张诗海,霍星星,等. 支气管哮喘急性发作患儿SAA/CRP与气道炎症及病情严重程度的关系[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(14):1670-1674.

[13] 彭力,钟礼立,黄振,等. 儿童肺炎支原体肺炎合并腺病毒感染的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志,2021,23(10):1033-1037.

[14] 李洪娜,郭艳霞,谢金霞,等. 肺炎支原体肺炎患儿血清ALT、AST水平变化及其对预后的预测价值[J]. 山东医药,2023,63(23):55-57.

[15] 涂莉莉,章曼曼,潘亚囡,等. 支原体合并腺病毒感染肺炎患儿临床特征及危险因素分析[J]. 医学研究杂志,2022,51(9):149-153.

[16] 陈奇洪,林晓亮,张宁,等. 儿童肺炎支原体肺炎及腺病毒肺炎的临床特征比较[J]. 中华全科医师杂志,2020,19(12):1152-1156.

[17] Liu YN, Zhang YF, Xu Q, et al. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020: a national surveillance study[J]. Lancet Microbe,2023,4(5):330-339.

[18] 于雅彬,刘佳,王兰,等. 血清miR-338-3p和miR-495-3p水平在重症腺病毒肺炎患儿诊断及病情评估中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(11):1322-1326.

[19] Lou Q, Zhang SX, Yuan L. Clinical analysis of adenovirus pneumonia with pulmonary consolidation and atelectasis in children[J]. J Int Med Res,2021,49(2):244-256.

【收稿日期】 2024-09-19 【修回日期】 2024-12-07

(上接 152 页)

[28] Holland SI, Ertan H, Montgomery K, et al. Novel dichloromethane-fermenting bacteria in the Peptococcaceae family[J]. ISME J,2021,15(6):1709-1721.

[29] Liu Q, Li Y, Song X, et al. Both gut microbiota and cytokines act to atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Microbial Pathogenesis,2020,138:103827.

[30] Petersen C, Bell R, Klag KA, et al. T cell-mediated regulation of the microbiota protects against obesity[J]. Science,2019,365(6451):eaat9351.

[31] Yang HT, Jiang ZH, Yang Y, et al. Faecalibacterium prausnitzii as a potential Antiatherosclerotic microbe[J]. Cell Commun Signal,2024,22(1):54.

[32] 师柳明,张玮,郝兴,等. 动脉粥样硬化与肠道菌群的研究进展[J]. 中国临床研究,2023,36(10):1585-1588.

[33] Cao H, Zhu Y, Hu G, et al. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? [J]. Pharmacol Res,2023,187:106586.

[34] 翟佳诚,王婷,刘富强,等. 肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病发病影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2023,31(11):995-1000.

[35] Canyelles M, Borrás C, Rotllán N, et al. Gut microbiota-derived tmao: a causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease? [J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):1940.

【收稿日期】 2024-10-11 【修回日期】 2024-12-25