

· 数据库研究 ·

肠道菌群与膝骨关节炎因果关系的 双向孟德尔随机化分析

张云辉¹, 郭慧¹, 朱瑞征¹, 王莹¹, 唐广君¹, 莫星杰², 陈少佳², 陈兆军¹

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;

2. 北京中医药大学第三临床医学院, 北京 100029)

摘要 目的:探讨肠道菌群与膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的因果关系。方法:分别从 MiBioGen 和 IEU OpenGWAS project 数据库中筛选获得肠道菌群的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据集和 KOA 的 GWAS 数据集。在分析工具 R 包中从肠道菌群的 GWAS 数据集中筛选符合要求的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量,根据筛选出的工具变量从 KOA 数据集中匹配相应的 SNP 位点。采用逆方差加权法、加权模式、简单模式、加权中位数和孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)-Egger 回归法进行 MR 分析。采用 MR-Egger 截距检验检测水平多效性。采用 Cochran's Q 检验评估 MR-Egger 和逆方差加权法分析结果的异质性。采用 MR-Steiger 方向性检验判断 2 个变量之间是否存在显著的线性趋势。采用留一法评估 MR 分析结果的稳定性。以 KOA 的 SNP 位点作为工具变量,以正向 MR 分析中逆方差加权法所确定的与 KOA 存在因果关联的肠道菌群作为结局进行反向 MR 分析。结果:共筛选 144 个肠道菌群的 SNP 位点作为工具变量, F 值范围为 15.064~25.838;共筛选 11 个 KOA 的 SNP 位点作为工具变量, F 值范围为 19.102~35.742。正向 MR 分析结果显示,布劳特氏菌属、阿德勒菌属和土孢杆菌属与 KOA 发生风险呈负相关。MR-Egger 截距检验和 Cochran's Q 检验结果显示,肠道菌群与 KOA 的因果关系均不存在水平多效性和异质性。MR-Steiger 方向性检验结果表明,从肠道菌群到膝关节炎的方向上是稳健的。留一法检验结果显示,不存在对肠道菌群与 KOA 的因果关系造成严重影响的 SNP 位点,MR 分析结果稳健。反向 MR 分析结果显示肠道菌群与 KOA 不存在反向因果关系。结论:布劳特氏菌属、阿德勒菌属及土孢杆菌属可能是对降低 KOA 风险有益的肠道菌群,这可作为通过肠道菌群干预 KOA 研究的线索和方向。

关键词 骨关节炎;膝;胃肠道微生物群;孟德尔随机化分析;全基因组关联研究

Investigation on the causal relationship between gut microbiota and knee osteoarthritis: a bidirectional mendelian randomization analysis

ZHANG Yunhui¹, GUO Hui¹, ZHU Ruizheng¹, WANG Ying¹, TANG Guangjun¹, MO Xingjie², CHEN Shaojia², CHEN Zhaojun¹

1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. The Third Clinical Medical College of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

ABSTRACT Objective: To investigate the causal relationship between gut microbiota (GM) and knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** The genome-wide association study (GWAS) datasets about GM and KOA were extracted from the MiBioGen database and IEU OpenGWAS project database, respectively. The eligible single nucleotide polymorphism (SNP) loci were screened as instrumental variables from the GM GWAS datasets, and the SNP loci matched with the instrumental variables were selected from the KOA GWAS datasets in the analysis tool R package. After that, a mendelian randomization (MR) analysis was conducted by using inverse variance weighted (IVW), weighted mode (WM), simple mode (SM), weighted median estimator (WME) and MR-Egger regression. The horizontal pleiotropy was examined by MR-Egger intercept test, and Cochran's Q test was performed on the heterogeneity of the results analyzed by IVW method and MR-egger method. MR-Steiger directionality test was performed to judge whether there was obvious linear trend between the two variables. In addition, the stability of the MR analysis results was evaluated by leave-one-out (LOO) test. Furthermore, a reverse MR analysis was conducted by taking the screened KOA SNP loci as instrumental variable, and the GM having a reliable causal relationship to KOA obtained from the IVW

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(2022-2-7033);北京中医药大学第三附属医院“新药研发”培育项目(BZYSY-2022-XYF-22)

通讯作者:陈兆军 E-mail:zhaojunchen66@126.com

forward MR analysis as the outcome variable. **Results:** One hundred and forty-four GM SNP loci and 11 KOA SNP loci were included and served as the instrumental variables (F value of 15.064 – 25.838 and 19.102 – 35.742). The results of forward MR analysis showed an inverse causal relationship between GM (including genus *blautia*, genus *adlercreutzia* and genus *terrisporonacter*) and KOA. The results of MR-Egger intercept test and Cochran's Q test indicated that there was no horizontal pleiotropy and heterogeneity in the causal relationship between GM and KOA. MR-Steiger directionality test results showed a stable and reliable direction from GM to KOA. The results of LOO test showed none of SNP loci could bring a serious impact on the causal relationship between GM and KOA, indicating a stable and reliable MR analysis result. The reverse MR analysis results showed there was no reverse causal relationship between GM and KOA. **Conclusion:** Genus *blautia*, genus *adlercreutzia* and genus *terrisporonacter* may be the GM which is beneficial to reduce the risk of KOA, and it can provide the clues and directions for the research on intervention of KOA via GM.

Keywords osteoarthritis, knee; gastrointestinal microbiome; Mendelian randomization analysis; genome-wide association study

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种慢性骨关节疾病,其主要临床表现为膝关节疼痛、肿胀和活动受限^[1-2]。该病的患病率随着年龄的增长而上升,且该病具有高致残性的特点^[3-5]。目前, KOA 的治疗目的是缓解疼痛和改善关节功能,其治疗方法主要包括物理疗法、药物治疗、手术干预等,但疗效并不尽如人意^[6]。因此,迫切需要探索新的致病机制及潜在的可干预的治疗靶点,以探寻更有效的治疗方法,从而改善 KOA 患者的生活质量。

肠道菌群是指寄居于肠道内的正常菌群、条件致病菌、致病菌等,它们与宿主共生并影响健康。肠道菌群生态平衡失调可能损伤肠道屏障,并通过产生多种代谢产物引起机体的免疫反应^[7-10]。然而, KOA 通常表现为低度炎症,涉及多种免疫细胞和炎症介质的参与^[11]。有研究已验证了肠道菌群和关节炎症之间的潜在联系,并提出了肠道黏膜免疫细胞转移至滑膜炎部位可能是肠-关节轴中的一个重要环节^[12-13]。但是,仍需要更多的研究进一步探索不同类型的肠道菌群在 KOA 的发生和发展中所起的独特作用。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种利用遗传变异作为工具变量来评估暴露因素与结局变量之间潜在在因果关系的研究方法。此方法不仅能揭示遗传变异如何塑造个体的遗传特征,还能深入分析这些变异如何影响疾病的易感性。由于遗传变异的随机分配特性, MR 研究结果通常具有较高的可靠性和准确性。本研究采用两样本双向 MR 评估肠道菌群与 KOA 之间的因果关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

遗传数据集均来自全基因组关联研究 (genome-

wide association study, GWAS) 数据库。肠道菌群的遗传数据集来源于 MiBioGen 数据库 (<https://mibiogen.gcc.rug.nl/>), 该数据库共纳入 211 个肠道菌群类群 (131 属、35 科、20 目、16 类和 9 门); KOA 的遗传数据集来源于 IEU OpenGWAS project 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)。肠道菌群和 KOA 的 GWAS 数据集具体信息见表 1。

1.2 工具变量筛选

1.2.1 工具变量筛选标准 ①工具变量和暴露因素之间有很强的相关性;②工具变量与混杂因素之间是独立的;③工具变量只能通过暴露因素对结局产生影响。

1.2.2 工具变量筛选方法 将肠道菌群数据集导入分析工具 R 包,以 $P < 1 \times 10^{-5}$ 为条件^[14-16] 筛选差异显著的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点。采用 clump_data 函数,以 $r^2 < 0.001$ 、连锁不平衡的区域长度为 10 000 kb^[17-18] 为条件去除连锁不平衡的 SNP 位点。计算 F 值以评估选定的 SNP 位点的强度,并剔除弱工具变量。 $F = [(N - K - 1)/K] \times [R^2/(1 - R^2)]$, 其中 N 为暴露 GWAS 总样本量, K 为暴露中筛选出的 SNP 数量, R^2 为由 SNP 解释的暴露数据库中的变异比例,剔除 $F < 10$ 的 SNP 位点。采用 Phenoscanner 数据库 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 识别所有合格的 SNP 位点^[19], 评估是否有单个的 SNP 位点与 KOA 密切相关,消除可能存在的混杂因素,如年龄、性别^[20] 被排除在 MR 分析之外。将筛选出的 SNP 位点作为工具变量用于正向 MR 分析。将 KOA 的遗传数据集导入分析工具 R 包,以 $P < 1 \times 10^{-5}$ 为条件筛选差异显著的 SNP 位点。其他筛选流程及参数同正向 MR 分析。将筛选出的 KOA 的 SNP 位点作为工具变量用于反向 MR 分析。

表 1 肠道菌群和膝骨关节炎的全基因组关联研究数据集信息

研究对象	发布机构	发布年份	样本来源	样本量/名	SNP ³⁾ 位点数量/个
肠道菌群	MiBioGen 联盟	2021	欧洲和亚洲	18 340 ¹⁾	89 439
膝骨关节炎	Neale lab	2019	欧洲	403 124 ²⁾	29 999 696

注:1)包含 13 266 名欧洲人和 5074 名亚洲人;2)包含 24 955 名膝骨关节炎患者和 378 169 名健康人;3)单核苷酸多态性。

1.3 正向 MR 分析

将筛选的工具变量与 KOA 数据集导入分析工具 R 包,根据筛选出的工具变量运行程序从 KOA 数据集中匹配相应的 SNP 位点。采用 TwoSampleMR 0.5.7 软件和 Mendelian Randomization 0.8.0 软件包进行分析。采用逆方差加权法作为主要分析方法(检验水准 $\alpha=0.05$),采用加权模式、简单模式、加权中位数法和 MR-Egger 法作为辅助分析方法。当辅助方法分析结果与逆方差加权法分析结果方向一致时(OR 值均 >1 或均 <1),表明暴露与结局之间存在因果关系。肠道菌群与 KOA 的具体因果关系依据 OR 值判定, $OR>1$ 提示肠道菌群与 KOA 呈正向因果关系, $OR<1$ 提示肠道菌群与 KOA 呈负向因果关系。

1.4 敏感性分析

采用 MR-Egger 截距检验^[21]检测水平多效性。采用 Cochran's Q 检验评估 MR-Egger 和逆方差加权法分析结果的异质性^[22]。采用 MR-Steiger 定向性测试判断 2 个变量之间是否存在显著的线性趋势^[23]。采用留一法评估 MR 分析结果的稳定性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.5 反向 MR 分析

以 KOA 的 SNP 位点作为工具变量,以正向 MR 分析获得的肠道菌群为结局进行 MR 分析。MR 分析方法同 1.3,敏感性分析方法同 1.4。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

共筛选 144 个肠道菌群的 SNP 位点作为工具变量, F 值范围为 15.064~25.838;共筛选 11 个 KOA 的 SNP 位点作为工具变量, F 值范围为 19.102~35.742。均未发现与混杂因素相关的 SNP。

2.2 正向 MR 分析结果

基于逆方差加权法的 MR 分析结果显示,10 种肠道菌群(布劳特氏菌属、阿德勒菌属、土孢杆菌属、变形菌纲、脱硫弧菌目、梭菌科、丹毒梭菌属、毛螺菌属、瘤胃梭菌属和脱硫弧菌科)与 KOA 发生风险呈负相关(表 2)。布劳特氏菌属的 MR-Egger 法和加权中位

数法分析结果支持上述关联,丹毒梭菌属的加权中位数法分析结果支持上述关联,其余菌群的 MR-Egger、简单模式、加权中位数法和加权模式分析结果均不支持上述关联(表 2)。综合逆方差加权法、MR-Egger 法、简单模式、加权中位数法和加权模式 5 种分析方法,只有布劳特氏菌属、阿德勒菌属和土孢杆菌属与 KOA 发生风险呈负相关(图 1)。

2.3 敏感性分析结果

MR-Egger 截距检验结果表明,肠道菌群与 KOA 的因果关系不存在水平多效性(表 3)。异质性检验结果显示,肠道菌群 SNP 位点不存在异质性(表 4)。MR-Steiger 方向性检验结果表明,从肠道菌群到膝关节炎的方向上是稳健的(表 5)。留一法检验结果显示,不存在对肠道菌群与 KOA 的因果关系造成严重影响的 SNP 位点,MR 分析结果稳健(图 2)。

2.4 反向 MR 分析结果

以 KOA 的 SNP 位点作为工具变量,以正向 MR 分析中逆方差加权法所确定的与 KOA 存在因果关联的肠道菌群(布劳特氏菌属、阿德勒菌属、土孢杆菌属、变形菌纲、脱硫弧菌科、梭菌科、丹毒梭菌属、毛螺菌属、瘤胃梭菌属和脱硫弧菌目)作为结局进行了反向 MR 分析。结果显示肠道菌群与 KOA 均不存在反向因果关系(表 6)。

3 讨论

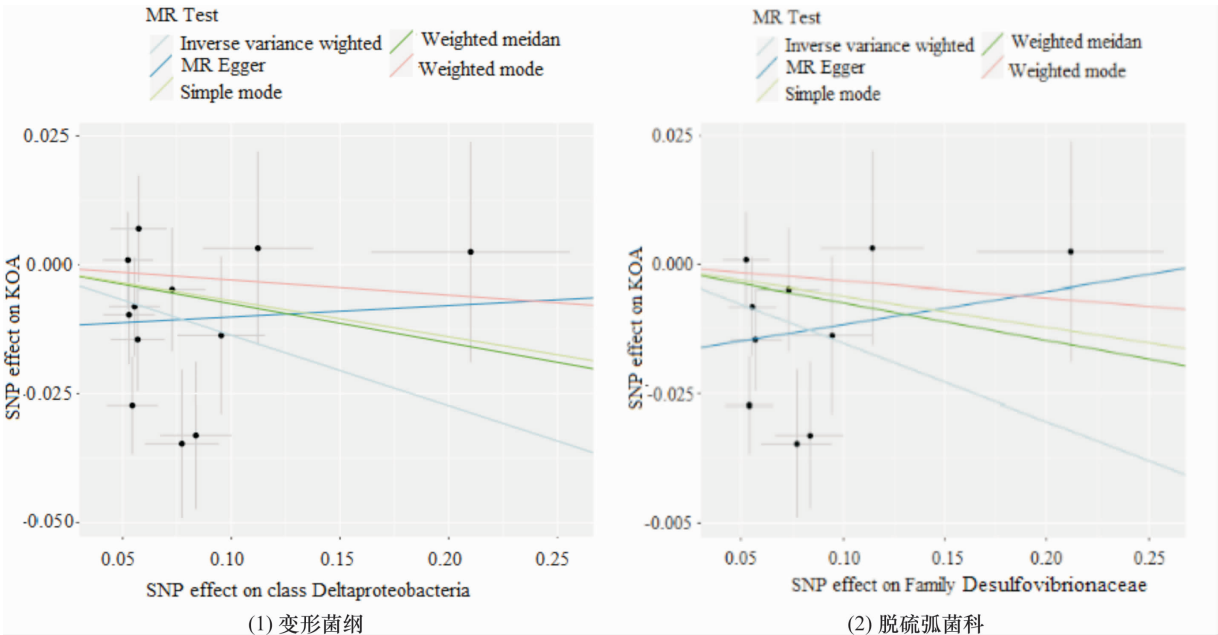
人体肠道内存在多种微生物群落,它们在维持肠道与关节稳态中发挥着重要作用,这种关联状态被称为肠-关节轴。当肠道菌群的数量或构成比发生变化时,机体的肠-关节轴平衡可能会遭到破坏,从而引起局部或全身的免疫反应,导致类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎等疾病的发生^[24-26]。然而,目前关于肠道菌群对 KOA 影响的研究仍没有得出一致的结论^[27-29]。这可能是由于肠道菌群的复杂多样性及微生物之间复杂的相互作用关系所导致的。基于逆方差加权法的 MR 分析结果显示,10 种肠道菌群(布劳特氏菌属、阿德勒菌属、土孢杆菌属、变形菌纲、脱硫弧菌目、梭菌科、丹毒梭菌属、毛螺菌属、瘤胃梭菌属

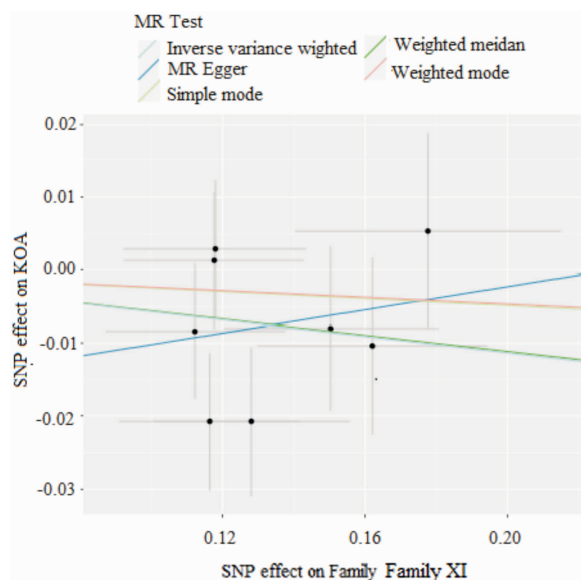
和脱硫弧菌科) 和 KOA 发生风险之间存在负向因果关系,但综合逆方差加权法、MR-Egger 法、简单模式、加权中位数法和加权模式这 5 种分析方法,最终只有

布劳特氏菌属、阿德勒菌属和土孢杆菌属与 KOA 发生风险呈负相关。

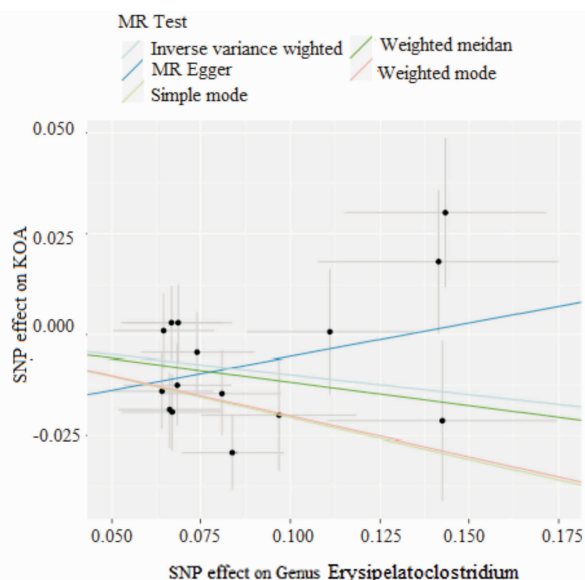
表 2 肠道菌群与膝骨关节炎因果关系的正向孟德尔随机化分析结果

肠道菌群	方法	P 值	OR 值(95% CI)	肠道菌群	方法	P 值	OR 值(95% CI)
变形菌纲	逆方差加权法	0.036	0.892(0.801,0.993)	丹毒梭菌属	逆方差加权法	0.045	0.906(0.830,0.989)
	MR-Egger	0.986	1.003(0.740,1.359)		MR-Egger	0.331	1.181(0.855,1.630)
	加权中位数法	0.535	0.960(0.846,1.091)		加权中位数法	0.034	0.900(0.796,0.994)
	简单模式	0.973	1.004(0.821,1.226)		简单模式	0.097	0.815(0.650,1.021)
	加权模式	0.974	1.003(0.811,1.241)		加权模式	0.096	0.815(0.650,1.020)
脱硫弧菌科	逆方差加权法	0.014	0.859(0.760,0.970)	毛螺菌属	逆方差加权法	0.049	0.897(0.805,0.998)
	MR-Egger	0.667	1.067(0.804,1.413)		MR-Egger	0.113	1.642(0.927,2.911)
	加权中位数法	0.304	0.929(0.808,1.068)		加权中位数法	0.274	0.920(0.793,1.068)
	简单模式	0.616	0.941(0.749,1.183)		简单模式	0.284	0.862(0.664,1.119)
	加权模式	0.671	0.941(0.718,1.234)		加权模式	0.295	0.862(0.660,1.126)
梭菌科	逆方差加权法	0.043	0.944(0.894,0.998)	瘤胃梭菌属	逆方差加权法	0.008	0.853(0.758,0.961)
	MR-Egger	0.682	1.083(0.754,1.556)		MR-Egger	0.739	1.087(0.676,1.751)
	加权中位数法	0.127	0.946(0.754,1.556)		加权中位数法	0.075	0.867(0.741,1.014)
	简单模式	0.708	0.976(0.754,1.556)		简单模式	0.268	0.862(0.674,1.103)
	加权模式	0.705	0.976(0.754,1.556)		加权模式	0.320	0.863(0.654,1.136)
阿德勒菌属	逆方差加权法	0.039	0.909(0.831,0.995)	土孢杆菌属	逆方差加权法	0.040	0.904(0.822,0.995)
	MR-Egger	0.569	0.882(0.588,1.326)		MR-Egger	0.290	0.842(0.648,1.095)
	加权中位数法	0.068	0.909(0.814,1.007)		加权中位数法	0.099	0.906(0.806,1.019)
	简单模式	0.229	0.895(0.758,1.056)		简单模式	0.284	0.902(0.766,1.062)
	加权模式	0.213	0.895(0.762,1.049)		加权模式	0.283	0.902(0.766,1.062)
布劳特氏菌属	逆方差加权法	0.012	0.856(0.758,0.966)	脱硫弧菌目	逆方差加权法	0.015	0.852(0.781,0.973)
	MR-Egger	0.047	0.748(0.595,0.940)		MR-Egger	0.884	1.022(0.767,1.363)
	加权中位数法	0.024	0.819(0.690,0.971)		加权中位数法	0.284	0.927(0.807,1.065)
	简单模式	0.171	0.823(0.641,1.057)		简单模式	0.566	0.933(0.740,1.175)
	加权模式	0.137	0.823(0.656,1.033)		加权模式	0.551	0.933(0.746,1.165)

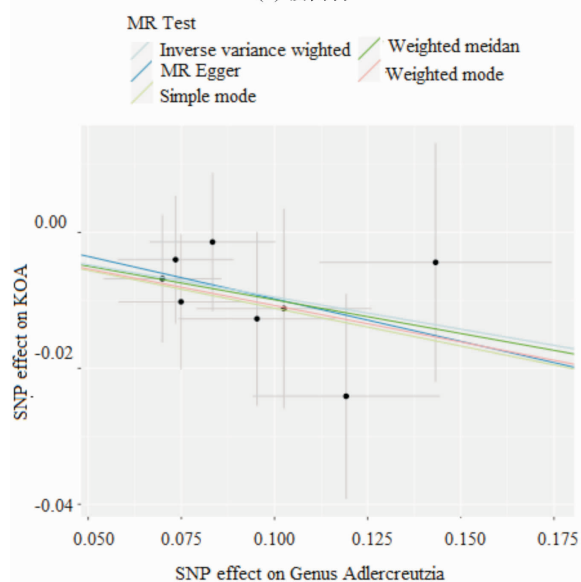




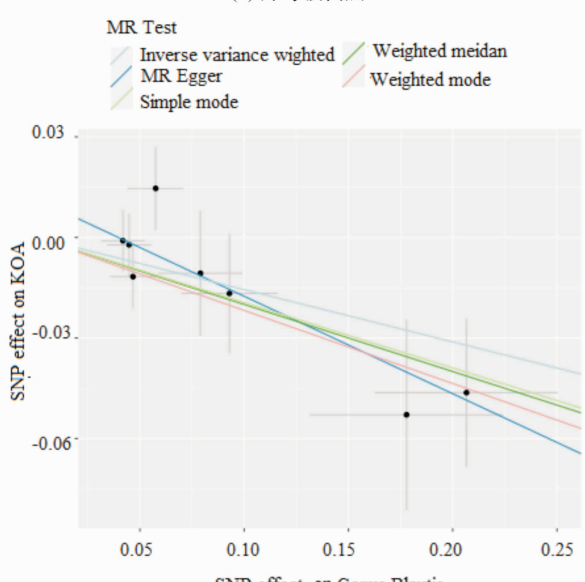
(3) 梭菌科



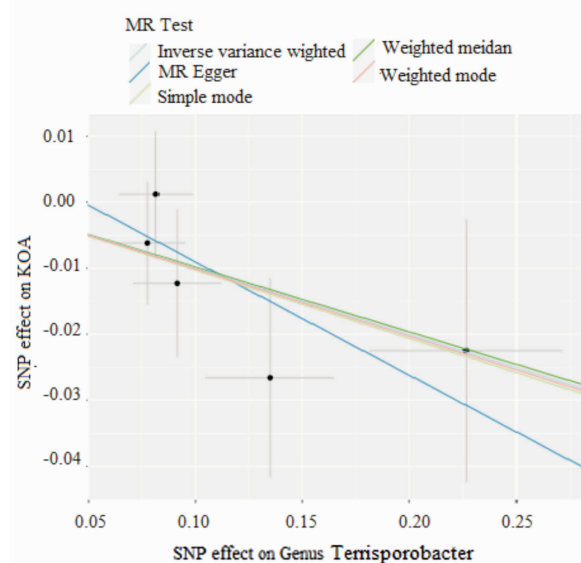
(4) 丹毒梭菌属



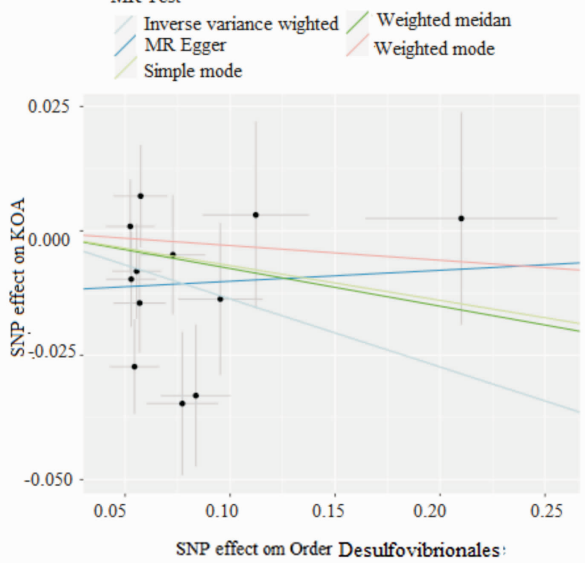
(5) 阿德勒菌属



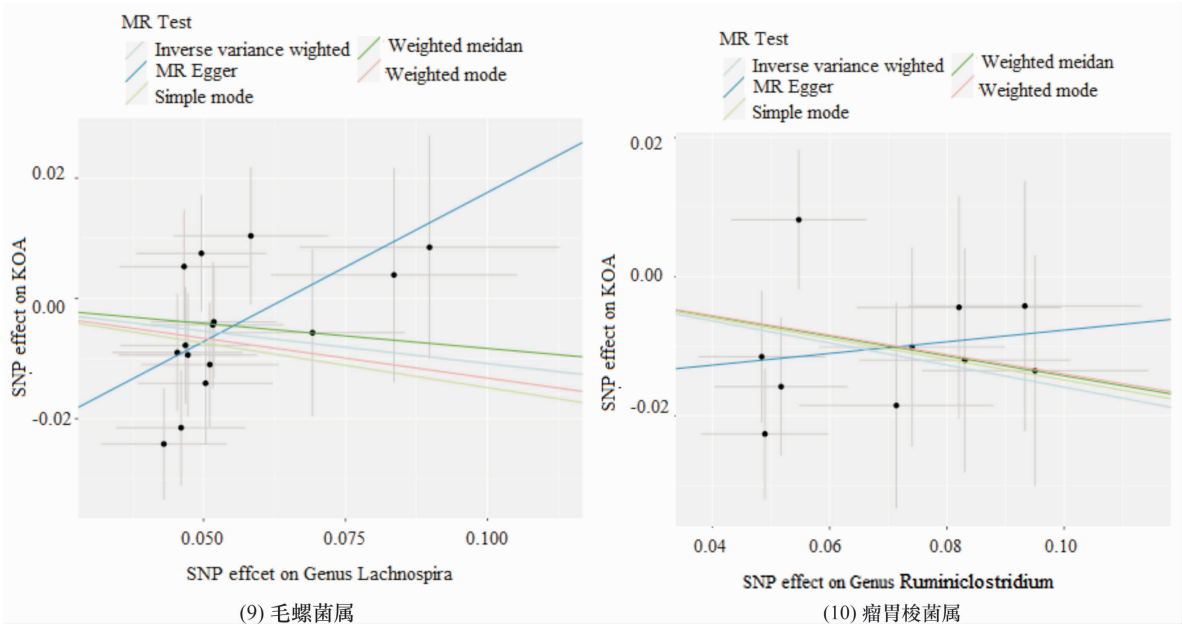
(6) 布劳特氏菌属



(7) 土孢杆菌属



(8) 脱硫弧菌目



横坐标表示单核苷酸多态性位点对暴露因素影响的效应值,纵坐标表示单核苷酸多态性位点对结局影响的效应值;黑色圆点表示单核苷酸多态性位点;不同颜色的线段表示孟德尔随机化的 5 种分析方法,线段上行表示暴露因素和结局之间呈正向因果关系,线段下行表示暴露因素和结局之间呈负向因果关系。MR 表示孟德尔随机化,SNP 表示单核苷酸多态性,KOA 表示膝骨关节炎。

图 1 肠道菌群与膝骨关节炎的因果关系散点图

表 3 肠道菌群与膝骨关节炎因果关系的水平多效性检验结果

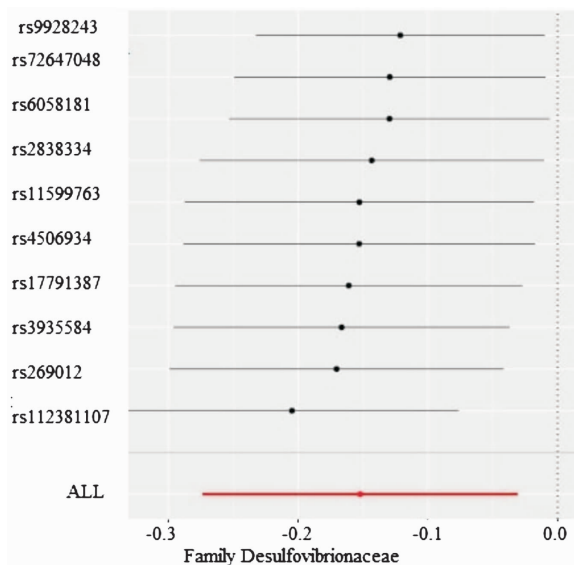
肠道菌群	截距值	<i>P</i> 值	肠道菌群	截距值	<i>P</i> 值
布劳特氏菌属	0.012	0.221	梭菌科	-0.018	0.483
阿德勒菌属	0.003	0.887	丹毒梭菌属	-0.022	0.120
土孢杆菌属	0.008	0.608	毛螺菌属	-0.032	0.055
变形菌纲	-0.009	0.435	瘤胃梭菌属	-0.016	0.332
脱硫弧菌科	-0.018	0.140	脱硫弧菌目	-0.012	0.270

表 4 肠道菌群与膝骨关节炎因果关系的异质性检验结果

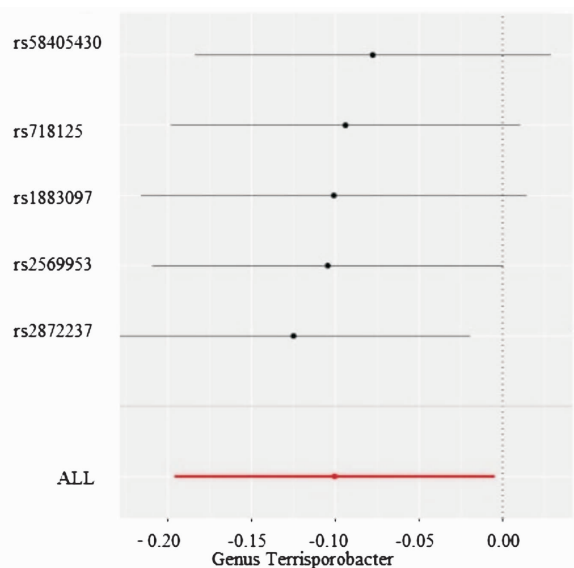
肠道菌群	检验方法	Cochran's <i>Q</i> 值	<i>P</i> 值	肠道菌群	检验方法	Cochran's <i>Q</i> 值	<i>P</i> 值
布劳特氏菌属	MR-Egger	3.790	0.705	梭菌科	MR-Egger	6.562	0.363
	逆方差加权法	5.662	0.581		逆方差加权法	7.171	0.411
阿德勒菌属	MR-Egger	1.663	0.948	丹毒梭菌属	MR-Egger	1.513	0.681
	逆方差加权法	1.694	0.975		逆方差加权法	1.834	0.766
土孢杆菌属	MR-Egger	18.936	0.127	毛螺菌属	MR-Egger	11.109	0.605
	逆方差加权法	22.901	0.062		逆方差加权法	15.540	0.345
变形菌纲	MR-Egger	16.525	0.124	瘤胃梭菌属	MR-Egger	5.931	0.655
	逆方差加权法	17.508	0.132		逆方差加权法	6.987	0.638
脱硫弧菌科	MR-Egger	10.438	0.235	脱硫弧菌目	MR-Egger	14.248	0.166
	逆方差加权法	13.926	0.124		逆方差加权法	16.144	0.138

表 5 MR-Steiger 方向性检验结果

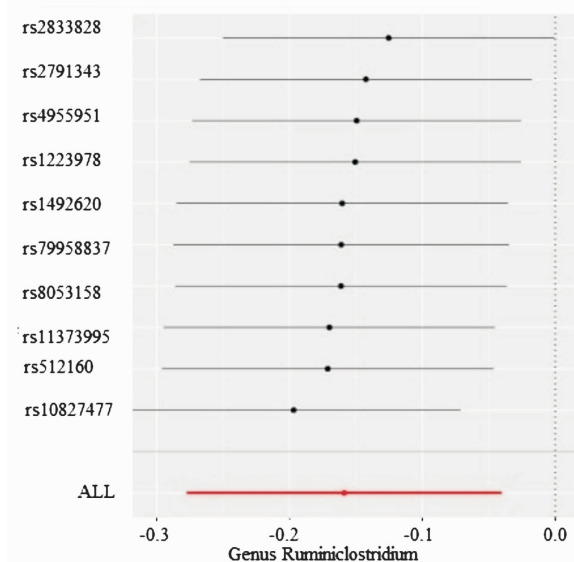
肠道菌群	<i>P</i> 值	肠道菌群	<i>P</i> 值
布劳特氏菌属	0.666	梭菌科	0.570
阿德勒菌属	0.545	丹毒梭菌属	0.466
土孢杆菌属	0.671	毛螺菌属	0.553
变形菌纲	0.539	瘤胃梭菌属	0.495
脱硫弧菌科	0.518	脱硫弧菌目	0.526



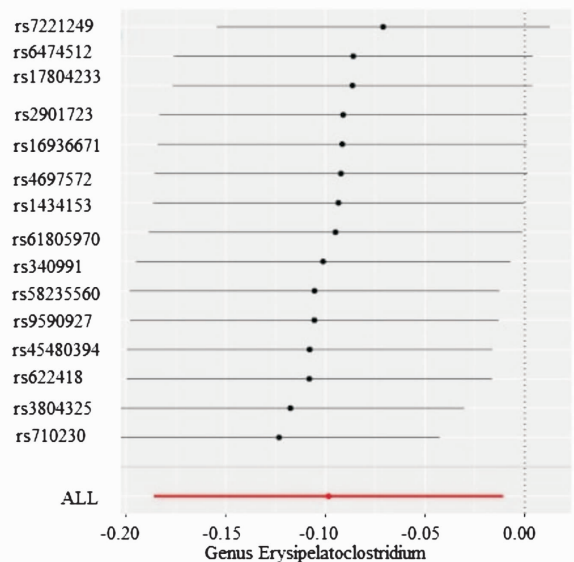
(1) 脱硫弧菌科



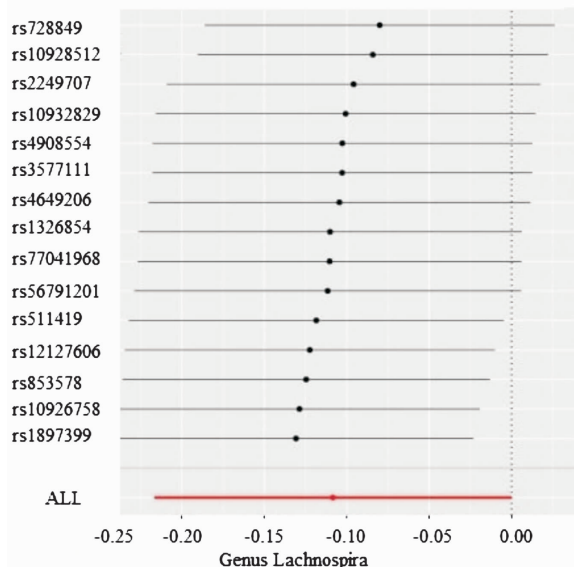
(2) 土孢杆菌属



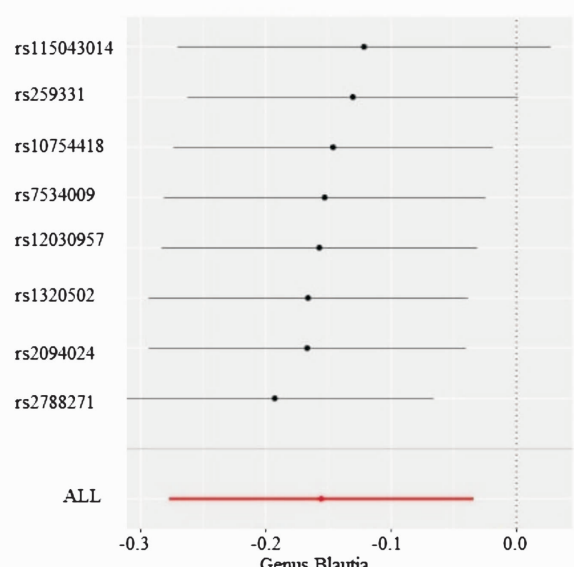
(3) 瘤胃梭菌属



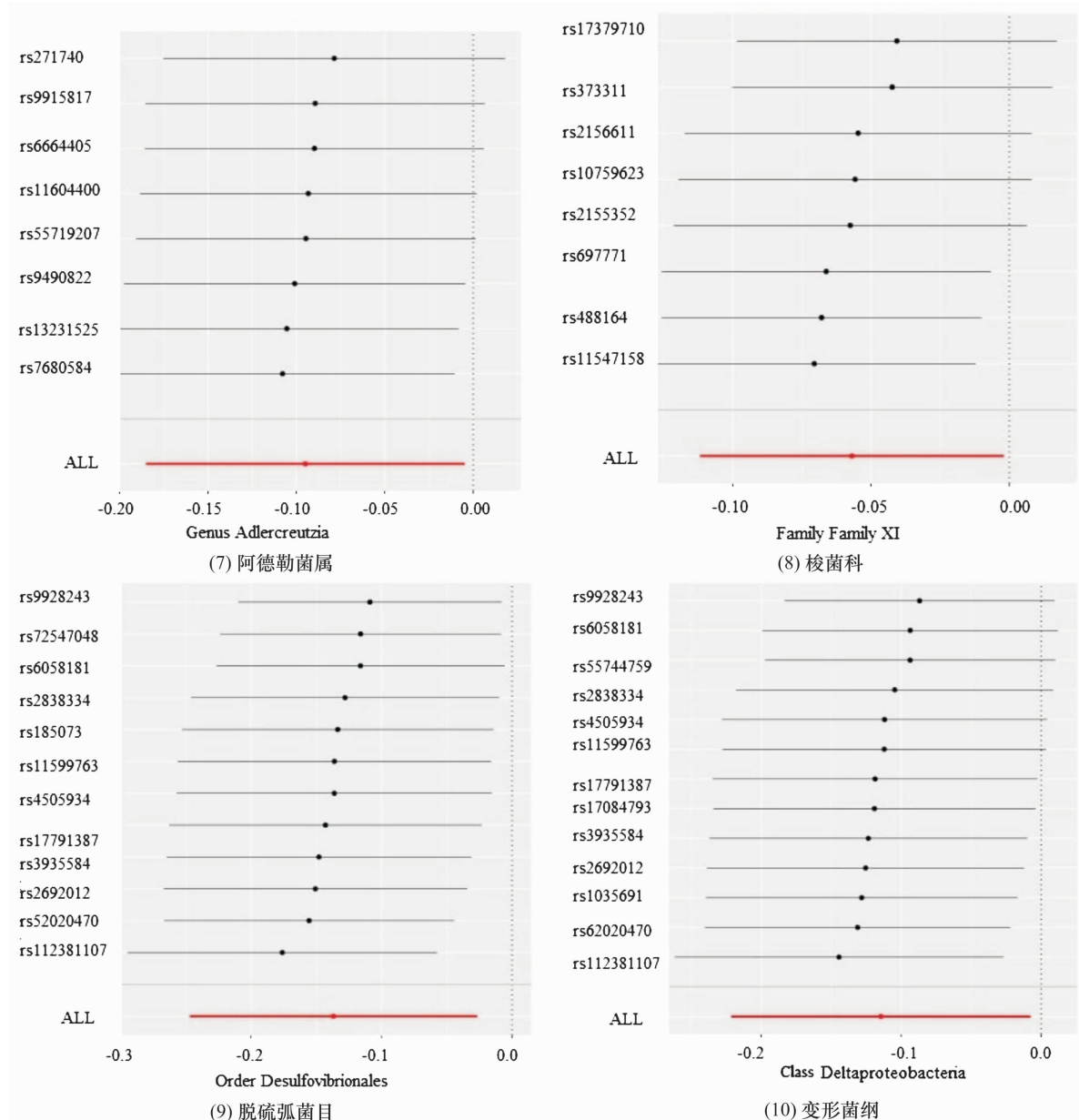
(4) 丹毒梭菌属



(5) 毛螺菌属



(6) 布劳特氏菌属



横坐标表示工具变量中单核苷酸多态性位点对结局变量的效应值,纵坐标表示工具变量中单核苷酸多态性位点名称;每条水平实线表示单个单核苷酸多态性位点的效应值;实线位于 0 点左侧,表示肠道菌群与膝骨关节炎呈负向因果关系;实线位于 0 点右侧,表示肠道菌群与膝骨关节炎呈正向因果关系;实线过 0 点表示肠道菌群与膝骨关节炎因果关系不明确;红色线段表示所有单核苷酸多态性位点的综合效应值;红色线段位于 0 点左侧,提示肠道菌群与膝骨关节炎呈负向因果关系。

图 2 肠道菌群与膝骨关节炎因果关系留一法分析结果

布劳特氏菌属和土孢杆菌属属于厚壁菌门,而阿德勒菌属属于放线菌门。Collins 等^[30-31]的实验研究结果显示,骨关节炎模型小鼠的肠道中厚壁菌门的丰度会增加,同时骨关节炎的严重程度也会相应增加。本研究发现,布劳特氏菌属和土孢杆菌属可能是降低 KOA 发生风险的有益菌群,这与 Collins 等^[30-31]的研究结果不一致。其原因可能在于:一方面,不同的菌株分型和物种对 KOA 的影响存在差异;另一方面,布

劳特氏菌属和土孢杆菌属可能与短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 的产生有关。SCFAs 不仅可以减少促炎性细胞因子的产生,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6),还可以减低基质金属蛋白酶-13 的产生并减轻软骨损伤^[32]。Sitolo 等^[33]研究发现,布劳特氏菌属相对丰度的增加可以通过激活 Janus 激酶信号转导和转录激活因子信号通路,参与机体的炎症反

表 6 肠道菌群与膝骨关节炎因果关系的反向孟德尔随机化分析结果

肠道菌群	方法	P 值	OR 值(95% CI)	肠道菌群	方法	P 值	OR 值(95% CI)
变形菌纲	逆方差加权法	0.075	1.304(0.973,1.750)	丹毒梭菌属	逆方差加权法	0.587	0.971(0.872,1.080)
	MR-Egger	0.099	0.843(0.699,1.032)		MR-Egger	0.677	1.072(0.772,1.490)
	加权中位数法	0.113	0.801(0.609,1.055)		加权中位数法	0.689	1.074(0.757,1.524)
	简单模式	0.172	0.885(0.742,1.055)		简单模式	0.734	1.023(0.896,1.168)
	加权模式	0.173	1.104(0.957,1.275)		加权模式	0.755	1.055(0.753,1.478)
脱硫弧菌科	逆方差加权法	0.185	1.128(0.944,1.351)	毛螺菌属	逆方差加权法	0.770	0.981(0.865,1.114)
	MR-Egger	0.215	1.141(0.926,1.407)		MR-Egger	0.784	0.974(0.806,1.177)
	加权中位数法	0.250	1.271(0.845,1.914)		加权中位数法	0.792	1.055(0.710,1.568)
	简单模式	0.252	1.183(0.887,1.580)		简单模式	0.830	1.048(0.685,1.603)
	加权模式	0.253	1.132(0.915,1.400)		加权模式	0.842	0.976(0.773,1.234)
梭菌科	逆方差加权法	0.260	0.848(0.637,1.130)	瘤胃梭菌属	逆方差加权法	0.883	0.982(0.770,1.253)
	MR-Egger	0.275	0.915(0.780,1.073)		MR-Egger	0.899	0.983(0.759,1.273)
	加权中位数法	0.283	1.069(0.946,1.209)		加权中位数法	0.916	1.013(0.790,1.300)
	简单模式	0.298	0.803(0.532,1.213)		简单模式	0.948	1.007(0.827,1.225)
	加权模式	0.334	1.083(0.922,1.272)		加权模式	0.960	1.005(0.816,1.239)
阿德勒菌属	逆方差加权法	0.412	1.083(0.895,1.309)	土孢杆菌属	逆方差加权法	0.843	1.007(0.933,1.089)
	MR-Egger	0.415	0.926(0.770,1.114)		MR-Egger	0.852	0.984(0.831,1.165)
	加权中位数法	0.443	1.161(0.793,1.700)		加权中位数法	0.871	0.992(0.902,1.092)
	简单模式	0.454	0.950(0.831,1.086)		简单模式	0.877	0.978(0.737,1.298)
	加权模式	0.468	1.098(0.853,1.411)		加权模式	0.910	0.992(0.858,1.146)
布劳特氏菌属	逆方差加权法	0.469	0.947(0.817,1.097)	脱硫弧菌目	逆方差加权法	0.922	1.010(0.825,1.237)
	MR-Egger	0.502	0.900(0.662,1.224)		MR-Egger	0.928	1.010(0.807,1.264)
	加权中位数法	0.557	1.049(0.890,1.230)		加权中位数法	0.956	1.003(0.905,1.111)
	简单模式	0.582	0.960(0.814,1.122)		简单模式	0.964	1.000(0.913,1.091)
	加权模式	0.586	1.056(0.869,1.282)		加权模式	0.987	1.002(0.821,1.222)

应和自身免疫反应。此外, Li 等^[34]在关节炎患者肠道菌群及其与外周淋巴细胞亚群和细胞因子相关性的研究中发现, 布劳特氏菌属的丰度与 B 细胞和 CD4⁺T 细胞, 以及促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 的水平呈负相关, 这表明布劳特氏菌属对关节炎患者具有保护作用。Li 等^[35]研究发现, 土孢杆菌属与 SCFAs 的产生呈正相关。Yao 等^[36]研究发现, 土孢杆菌属可能对骨关节炎患者具有保护作用。

Hao 等^[37]的一项关于运动对创伤后骨关节炎患者及小鼠肠道菌群影响的研究发现, 在属的分类水平上, 创伤后骨关节炎动物模型中乳杆菌属、铜绿假单胞菌、阿德勒菌属和醋酸杆菌的丰度有所增加, 而作为对运动的反应, 阿德勒菌属和醋酸杆菌的丰度增加趋势有所减弱; 同时, 还发现乳杆菌属和阿德勒菌属的丰度与创伤后骨关节炎患者的结构性骨关节炎表型之间存在相关性。此外, Dekker 等^[38]通过测量血清中的瘦素和脂肪酶浓度, 发现阿德勒克氏菌的丰度与体质量指数和炎症水平呈正相关。El Menofy 等^[39]研究发现, 较高的阿德勒克氏菌丰度与较低的非必需

氨基酸循环水平相关, 这些氨基酸包括脯氨酸和丙氨酸, 它们对骨骼健康有促进作用。然而, 本研究却发现, 阿德勒菌属可能是降低 KOA 发生风险的有益菌群。这种不一致的研究结果提示, 肠道菌群多样性对宿主健康的重要性, 因此, 建立标准化且更具体的肠道菌群分类系统对于后续的研究和临床指导至关重要。

本研究的优势主要体现在以下几个方面: ①本研究采用遗传变异作为暴露因素, 这一因素具有长期稳定性且可直接测量。这一特性显著降低了社会环境、生活方式等混杂因素的干扰, 从而增强了研究的可靠性。②本研究使用的与肠道菌群相关的 SNP 数据来源于迄今最大的 GWAS 荟萃分析, 这确保了工具变量的强度和有效性。③本研究采用了较新的 MR-Steiger 方向性测试方法, 所确定的因果效应方向是从肠道菌群到 KOA, 从而避免了反向因果关系的干扰, 进一步提高了结果的准确性和可靠性。④本研究阐述了特定肠道菌群与 KOA 之间的相互作用机制, 为后续研究提供了有价值的参考。与已有研究相比, 本

研究在样本量、研究人群、数据库选取及遗传变异的选择等方面可能存在差异,这些差异可能导致研究结果的细微差别或不一致性。然而,通过对比分析这些异同点,我们可以更全面地了解肠道菌群与 KOA 之间的复杂关系,为未来的研究提供更深入的见解。但本研究仍存在一定的局限性:①本研究随机分析所使用的样本主要来源于欧洲人群,因此目前尚不清楚如果在其他种族或地域的人群中重复上述研究,其结果是否保持一致。②本研究采用的双样本 MR 方法主要探索的是暴露因素与结局之间的线性关系,对于可能存在非线性关系则无法进行分析。③鉴于肠道菌群数据集和 KOA 数据集的不断更新,本研究所用的数据可能有一定的滞后性,导致研究结果可能不够完善。④本研究通过 MR 分析发现了可能降低 KOA 发生风险的菌群,但这些发现尚缺乏实验依据。为了验证这些菌群与 KOA 之间是否真正存在因果关系,还需要进一步的研究加以证实。

本研究结果表明,布劳特氏菌属、阿德勒菌属及土孢杆菌属可能是对降低 KOA 风险有益的肠道菌群,这可作为通过肠道菌群干预 KOA 研究的线索和方向。

参考文献

- [1] 邓程远,周桂娟,王甜甜,等. 膝关节关节炎的物理治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(8): 1756-1760.
- [2] 王猛,李鹏. 温肾宣痹方联合超声脉冲射频对膝关节关节炎患者关节活动度及炎症因子的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(5): 140-142.
- [3] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2619.
- [4] REN Y, HU J, TAN J, et al. Incidence and risk factors of symptomatic knee osteoarthritis among the Chinese population: analysis from a nationwide longitudinal study[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1): 1491.
- [5] KATANO H, OZEKI N, KOHNO Y, et al. Trends in arthroplasty in Japan by complete survey, 2014—2017[J]. J Orthop Sci, 2021, 26(5): 812-822.
- [6] 中华中医药学会. 膝关节关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.
- [7] KAMADA N, SEO S U, CHEN G Y, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. Nat. Rev. Immunol, 2013, 13(5): 321-335.
- [8] ANSALDO E, FARLEY T K, BELKAID Y. Control of immunity by the microbiota[J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 449-479.
- [9] SINGH M, TELES F, UZEL N G, et al. Characterizing microbiota from sjögren's syndrome patients[J]. JDR Clin Trans Res, 2021, 6(3): 324-332.
- [10] GENTILE C L, WEIR T L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health[J]. Science, 2018, 362(6416): 776-780.
- [11] 陈杰,翟景波,吕昌龙,等. 基于“肠-关节轴”探讨中药-肠道菌群互作治疗自身免疫性关节炎研究新进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(11): 2434-2439.
- [12] 江胜虎,沈彬. 肠道菌群失调与骨关节炎关系的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2023, 37(3): 371-376.
- [13] BRANDTZAEG P. Review article: homing of mucosal immune cells—a possible connection between intestinal and articular inflammation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(Suppl 3): 24-37.
- [14] 陶丽宇,陆灏. 肠道菌群与 2 型糖尿病关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学, 2024, 51(12): 2152-2158.
- [15] YU X H, YANG Y Q, CAO R R, et al. The causal role of gut microbiota in development of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(12): 1741-1750.
- [16] LEE Y H, SONG G G. The gut microbiome and osteoarthritis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. J Rheum Dis, 2021, 28(2): 94-100.
- [17] 王洪伟,张钊银,黄雄,等. 肠道微生物群与口腔癌发生风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(3): 390-396.
- [18] 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.
- [19] KAMAT M A, BLACKSHAW J A, YOUNG R, et al. Phenoscanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2019, 35(22): 4851-4853.
- [20] YANG J, LIU P, WANG S, et al. Causal relationship between sarcopenia and osteoarthritis: a bi-directional two-sample Mendelian randomized study[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 327.
- [21] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-egger regression: the role of the I² statistic[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1961-1974.
- [22] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. Impro-

- ving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization; moving beyond the NOME assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728 – 742.
- [23] HEMANI G, TILLING K, DAVEY S G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081.
- [24] 李甜, 刘君, 董秋梅. 基于肠道菌群探讨中药防治类风湿关节炎研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2023, 37(6): 99 – 102.
- [25] 张红林, 蒋海旭, 韦秋竹, 等. 基于肠-关节轴探讨中药治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 262 – 268.
- [26] 王怡, 谢艺, 王冰. 基于肠-关节轴探讨肠道菌群在 RA 发病及治疗中的潜在作用 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(10): 1089 – 1094.
- [27] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072.
- [28] WEI J, ZHANG C, ZHANG Y, et al. Association between gut microbiota and symptomatic hand osteoarthritis: data from the XiangYa osteoarthritis study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(9): 1656 – 1662.
- [29] BOER C G, RADJABZADEH D, MEDINAGOMEZ C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4881.
- [30] COLLINS K H, PAUL H A, REIMER R A, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(11): 1989 – 1998.
- [31] RIOS J L, BOMHOF M R, REIMER R A, et al. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3893.
- [32] ROGIER R, EVANS-MARIN H, MANASSON J, et al. Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15613.
- [33] SITOLO G C, MITARAI A, ADESINA P A, et al. Fermentable fibers upregulate suppressor of cytokine signaling1 in the colon of mice and intestinal Caco-2 cells through butyrate production [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(11): 2337 – 2346.
- [34] LI Y, ZHANG S X, YIN X F, et al. The gut microbiota and its relevance to peripheral lymphocyte subpopulations and cytokines in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6665563.
- [35] LI H, SHANG Z, LIU X, et al. Clostridium butyricum alleviates enterotoxigenic escherichia coli K88-induced oxidative damage through regulating the p62-Keap1-Nrf2 signaling pathway and remodeling the cecal microbial community [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 771826.
- [36] YAO X, ZHANG R, WANG X. The gut-joint axis: genetic evidence for a causal association between gut microbiota and seropositive rheumatoid arthritis and seronegative rheumatoid arthritis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(8): e37049.
- [37] HAO X, ZHANG J, SHANG X, et al. Exercise modifies the disease-relevant gut microbial shifts in post-traumatic osteoarthritis rats [J]. *Bone Joint Res*, 2022, 11(4): 214 – 225.
- [38] DEKKER NITERT M, MOUSA A, BARRETT H L, et al. Altered gut microbiota composition is associated with back pain in overweight and obese individuals [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 605.
- [39] EL MENOFY N G, RAMADAN M, ABDELBAR Y E R, et al. Bacterial compositional shifts of gut microbiomes in patients with rheumatoid arthritis in association with disease activity [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1820.

(收稿日期: 2024-06-30 本文编辑: 时红磊)