

基于孟德尔随机化和中介分析探讨慢性阻塞性肺疾病与肠道菌群的关联



周子津¹, 华琳²

1. 首都医科大学公共卫生学院 (北京 100069)
2. 首都医科大学生物医学工程学院 (北京 100069)

【摘要】目的 通过孟德尔随机化分析探索慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和肠道菌群的关系。**方法** 将肠道菌群作为暴露因素, COPD 作为结局因素, 以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量, 采用孟德尔随机化分析探讨肠道菌群与 COPD 的关系。**结果** 识别了 13 种 COPD 相关的细菌, 研究结果发现毛螺菌 ($P=0.023$)、梭状芽孢杆菌 ($P=0.039$) 和阿克曼菌 ($P=0.047$) 与 COPD 的相关性最为显著。白介素 4 (interleukin-4, IL-4) 为关联细菌种类最多的炎症因子, 通过中介分析发现, IL-4 在三种细菌 (梭状芽孢杆菌、肠杆菌和瘤胃球菌) 与 COPD 之间存在中介效应。**结论** 肠道菌群对 COPD 的气道炎症反应和肺功能等方面具有影响, 如吸烟或哮喘的人群毛螺菌丰度会大量减少, 瘤胃球菌和细胞炎症因子水平具有明显相关性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 单核苷酸多态性; 孟德尔随机化; 中介分析

Exploring the correlation between chronic obstructive pulmonary disease and gut microbiota based on mendelian randomization and mediation analysis

ZHOU Zijin¹, HUA Lin²

1. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2. School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: HUA Lin, Email: hualin7750@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the correlation between gut microbiota and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on Mendelian randomization. **Methods** Gut microbiota was used as exposure factors, COPD as an outcome factor, and single nucleotide polymorphisms (SNPs) as instrumental variables to explore the relationship between gut microbiota and COPD using Mendelian randomization analysis. **Results** 13 kinds of COPD-associated bacteria were found, and *Lachnospiraceae* ($P=0.023$), *Clostridium sensu stricto* ($P=0.039$) and *Akkermansia* ($P=0.047$) were the most significant bacteria associated with COPD. Interleukin-4 (IL-4) was the inflammatory factor which was associated with the greatest number of bacteria. By the mediation analysis, it was found that IL-4 mediated the relationship between three bacteria (*Clostridium sensu stricto*, *Enterorhabdus*, *Ruminococcaceae*) and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202405005

通信作者: 华琳, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: hualin7750@ccmu.edu.cn

COPD. Conclusion Gut microbiota has an impact on airway inflammation and lung function in COPD. For example, the population with smoke or asthma may experience a significant decrease in the abundance of *Lachnospiraceae*, and there is a significant correlation between *Ruminococcaceae* and cellular inflammatory cytokine levels.

【Keywords】 Chronic obstructive pulmonary disease; Single nucleotide polymorphisms; Mendelian randomization; Mediation analysis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是临床常见的一种呼吸道疾病, 具有较高的患病率和致残率, 严重危害人类健康^[1]。COPD 是一种异质性疾病, 致病机制较为复杂。尽管吸烟被认为是较为重要的危险因素, 但仅有不到四分之一的吸烟者最终发展为 COPD^[2]。研究发现, COPD 患者存在肠道菌群失调的情况, 其肠道菌群的组成、丰度及多样性与健康人群存在明显差异^[3]。炎症因子是加重 COPD 肺部慢性损伤的因素, 已有研究发现双歧杆菌等与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白介素 8 (interleukin-8, IL-8) 呈负相关关系, 可以抑制肺部炎症^[1,4]。

肠道菌群丰度主要通过采用 16srRNA 测序和宏基因组测序获得。16srRNA 测序速度快, 价格适中, 能够提供物种水平信息, 适用于快速了解肠道菌群状态, 但是不能提供深层次的研究。宏基因组测序虽然能够深入获取菌群组成、功能富集及菌株水平信息, 但耗时长且价格昂贵。由于大量样本检测需要高投入的经费, 因此, 国内很多研究机构均无法获得大量样本的肠道菌群数据, 特别是 COPD 方面的研究更少。随着最新的国际肠道微生物菌群的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 汇总数据公开, 利用一些因果推断方法可以在没有原始肠道菌群测序数据的情况下获得细菌与疾病的关联。作为因果推断的方法之一, 孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 在消除混杂因素的影响下推断暴露与结局之间的因果关联^[5]。本研究将肠道菌群作为暴露因素, 以 COPD 和炎症因子作为结局因素, 以 SNPs 作为 IVs, 采用 MR 以及中介分析探讨肠道菌群与 COPD 和炎症因子的关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源

肠道微生物菌群的 GWAS 汇总数据来自包含 25 个队列及 11 个国家的大规模多种族全基因组关联研究^[6] (<https://mibiogen.gcc.rug.nl>)。通过靶向 *16S rRNA* 基因的三个不同的可变区域 (V4、V3-V4 和 V1-V2) 来描述微生物的构成。肠道菌群的细菌分类依次为门、纲、目、科、属、种 (亚种)。门和种分别是细菌分类中最大和最小的层面, 即门包含的细菌类别最少, 而种包含的细菌类别最多。本研究选择了属水平上的 131 种菌群进行分析, 其中 12 种菌群未通过微生物菌群鉴定, 予以排除, 最终共有 119 种属水平的菌群进入 MR 分析。

1.2 IVs 选取

基于孟德尔遗传学定律, 亲代的等位基因会随机分配给子代, 那么基因与结局的关系不会受到出生后环境、社会经济、行为习惯等常见混杂因素的干扰^[7]。因此, 在以 SNPs 作为 IVs 的 MR 分析中, 利用自然的遗传变异来模拟随机化实验, 从而推断疾病与性状之间的因果关系。本研究中, 对于肠道菌群的 GWAS 数据, 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 作为 SNPs 的筛选标准, 通过连锁不平衡分析确保 SNPs 的独立性。计算 F 值并排除弱 IVs, $F < 10$ 的 SNPs 被认为是弱 IVs 而被排除^[8]。

1.3 MR 分析

MR 分析法需要满足 3 个假设条件^[9]: ① IVs 与暴露因素之间具有较强的关联性; ② IVs 与结局不存在直接关联, 即不存在基因多效性; ③ IVs 与混杂因素相互独立。MR 分析的常用方法包括逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法 (weighted median, WME)、MR-Egger 法、简单模式法 (simple mode, SM) 和加权模式法 (weighted mode, WM)。其中, IVW 是 MR 分析的常用方法, 该方法通过结合每个 SNPs 因果效

应的 Wald 比值来估计因果效应^[10]。由于数据库中 COPD GWAS 相关的研究较少，为进行探索性分析且避免损失潜在的阳性结果，本研究对于所有方法获得的相关系数，按照 $P < 0.1$ 的标准确定菌群与 COPD 和炎症因子的相关性。

1.4 敏感性分析及中介分析

采用异质性检验、水平多效性检验和共定位分析进行敏感性分析。异质性检验采用 Cochrane's Q 法， $P < 0.05$ 表示存在异质性^[11]。水平多效性检验采用 Egger 回归法，若 $P > 0.05$ ，表明 IVs 不存在水平多效性。共定位分析是将关联多种性状的 SNPs 筛选出来，从而剔除可能具有多效性的 SNPs。共定位分析设置以下 5 个假设：H0. 所选基因组区域的 SNPs 与菌群和 COPD 均无关；H1. 所选基因组区域有 SNPs 与 COPD 有关，与菌群无关；H2. 所选基因组区域

有 SNPs 与菌群有关，与 COPD 无关；H3. 所选基因组区域有 SNPs 与 COPD 和菌群有关，但由不同的因果变异位点驱动；H4. 所选基因组区域有 SNPs 与 COPD 和菌群都有关，且共享同一个因果变异位点。通过贝叶斯方法计算五种假设的后验概率（PP.H0-PP.H4），五种假设的后验概率和为 1，当按照某个假设计算的后验概率越高，说明该假设更可能成立。本研究中，PP.H4 > 0.7 的 SNPs 被认为是具有多效性的 IVs。此外，本研究还应用中介分析探讨肠道菌群、炎症因子和 COPD 之间的关系。全部分析采用 R 软件（<http://www.r-project.org>）的 TwoSampleMR 和 RMediation 软件包执行，研究流程见图 1，其中， $A*B$ 为间接效应（中介效应），总效应 $C =$ 直接效应 $C' +$ 间接效应 $A*B$ ，中介效应比 = 间接效应（中介效应）/ 总效应 I。

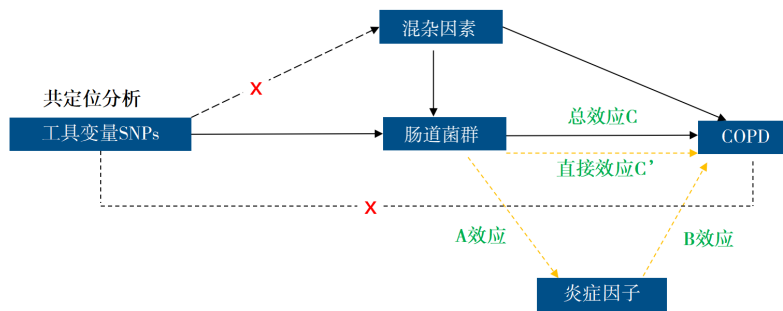


图1 研究流程图

Figure 1. Flow chart of the research

2 结果

2.1 COPD相关的菌群

以 119 种属水平上的肠道菌群作为暴露变量，COPD 为结局变量（研究编号：ukb-b-20464）进

行 MR 分析。以 $P < 0.1$ 为标准，采用 5 种 MR 方法识别了 13 种与 COPD 相关的细菌，见表 1，其中毛螺菌（ $P=0.023$ ）、梭状芽孢杆菌（ $P=0.039$ ）和阿克曼菌（ $P=0.047$ ）与 COPD 的相关最为显著。图 2 为毛螺菌和梭状芽孢杆菌的线性回归图。

表1 13种与COPD相关的细菌

Table 1. 13 COPD-associated bacteria

细菌	MR方法	SNPs个数	b	se	P值
毛螺菌 (<i>Lachnospiraceae</i>)	IVW	11	-0.290	0.128	0.023*
梭状芽孢杆菌 (<i>Clostridium sensu stricto</i>)	IVW	4	0.349	0.170	0.039*
	WME	4	0.372	0.225	0.098
阿克曼菌 (<i>Akkermansia</i>)	IVW	9	0.314	0.158	0.047*
	WME	9	0.398	0.211	0.059
瘤胃球菌 (<i>Ruminococcaceae</i>)	MR-Egger	10	1.166	0.522	0.056
腹足真杆菌 (<i>Eubacterium ventriosum</i>)	IVW	9	0.302	0.166	0.069
肠杆菌 (<i>Intestinimonas</i>)	IVW	13	-0.184	0.105	0.081
丹毒梭菌 (<i>Erysipelatoclostridium</i>)	MR-Egger	13	0.751	0.401	0.087

续表1

细菌	MR方法	SNPs个数	b	se	P值
食物谷菌 (<i>Victivallis</i>)	MR-Egger	9	-1.331	0.672	0.088
艾里森氏菌 (<i>Allisonella</i>)	MR-Egger	7	-0.139	0.082	0.092
考拉杆菌 (<i>Phascolarctobacterium</i>)	WME	7	-0.398	0.237	0.092
肠杆菌 (<i>Enterorhabdus</i>)	WME	5	-0.235	0.142	0.097
链球菌 (<i>Streptococcus</i>)	MR-Egger	12	0.973	0.534	0.098
肠杆菌 (<i>Intestinibacter</i>)	MR-Egger	10	0.965	0.516	0.098

注: * $P < 0.05$ 。

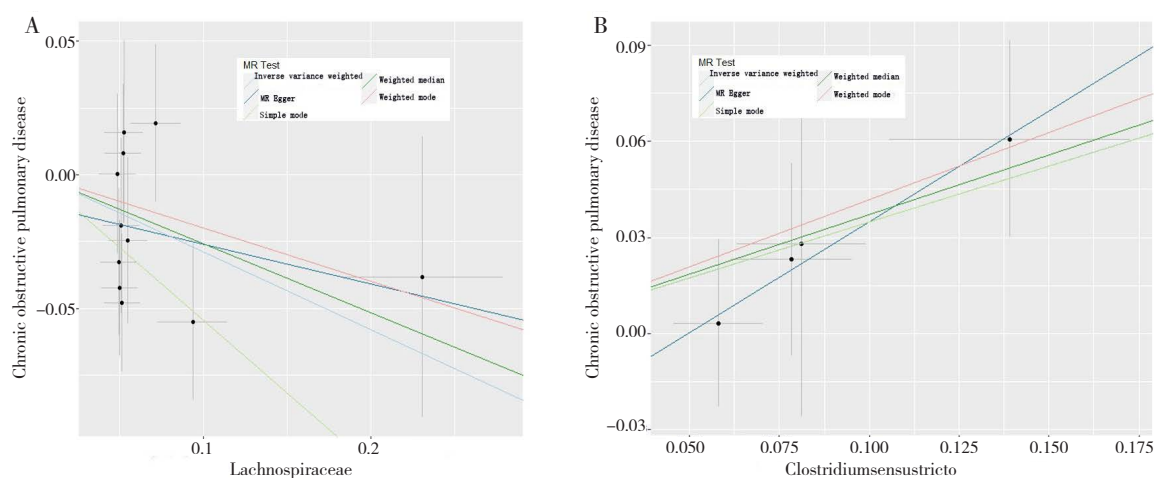


图2 基于MR获得的两种与COPD关联最显著细菌的线性回归图

Figure 2. Linear regression plots of two bacteria with the most significant association with COPD based on MR

注: A. 毛螺菌; B. 梭状芽孢杆菌。

2.2 敏感性分析

对识别的 13 种细菌进行敏感性分析, 在异质性检验中, IVW 方法显示 P 值的范围为 0.081~0.894, MR-Egger 方法显示 P 值的范围为 0.083~0.982, 说明研究不存在异质性。在水平多效性检验中, P 值的范围在 0.091~0.962, 均大于 0.05, 表明 IVs 不存在水平多效性, 见表 2。此外, 对 13 种细菌的留一法 (leave-one-out) 检验结果证实去除任意一个 SNPs 均不会对回归系数

产生较大的影响, 说明 MR 分析结果是稳健的, 留一法结果见图 3, 图中红色圆点表示采用留一法后获得每种细菌与糖尿病关联的回归系数平均值, 黑色横线表示回归系数的范围。通过对 13 种 COPD 相关的细菌进行共定位分析, 结果发现, 所有的 SNPs (对应 13 种细菌) 的 PP.H4 均小于 0.4, 因此可以认为这些 SNPs 作为 IVs, 不是由同一个因果变异位点驱动, 因此不存在基因多效性, 结果见表 3。

表2 异质性检验和水平多效性检验结果

Table 2. Results of heterogeneity tests and horizontal pleiotropy tests

细菌	异质性检验		水平多效性检验 P 值
	IVW P 值	MR-Egger P 值	
毛螺菌 (<i>Lachnospiraceae</i>)	0.821	0.742	0.213
梭状芽孢杆菌 (<i>Clostridium sensu stricto</i>)	0.894	0.982	0.534
阿克曼菌 (<i>Akkermansia</i>)	0.322	0.323	0.351
瘤胃球菌 (<i>Ruminococcaceae</i>)	0.271	0.223	0.442
腹足真杆菌 (<i>Eubacterium ventriosum</i>)	0.353	0.274	0.752

续表2

细菌	异质性检验		水平多效性检验 P值
	IVW P值	MR-Egger P值	
肠杆菌 (<i>Intestinimonas</i>)	0.393	0.314	0.962
丹毒梭菌 (<i>Erysipelatoclostridium</i>)	0.414	0.533	0.141
食物谷菌 (<i>Victivallis</i>)	0.441	0.732	0.113
艾里森氏菌 (<i>Allisonella</i>)	0.862	0.901	0.383
考拉杆菌 (<i>Phascolarctobacterium</i>)	0.081	0.083	0.494
肠杆菌 (<i>Enterorhabdus</i>)	0.643	0.492	0.721
链球菌 (<i>Streptococcus</i>)	0.504	0.632	0.152
肠杆菌 (<i>Intestinibacter</i>)	0.491	0.794	0.091

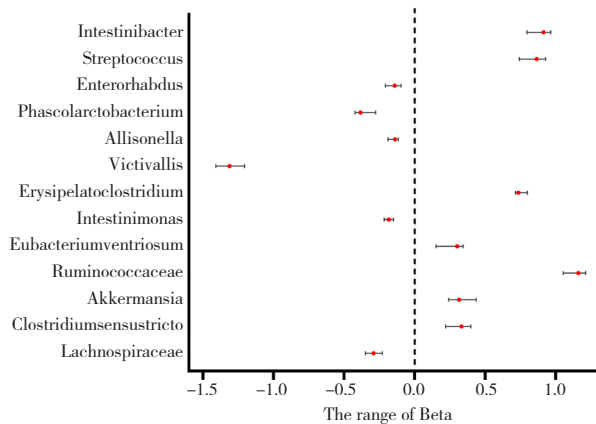


图3 13种COPD相关细菌的敏感性分析 (留一法)

Figure 3. Sensitivity analysis of 13 COPD-associated bacteria (leave-one-out)

2.3 炎症因子相关的细菌和中介分析

以 13 种 COPD 相关的菌群作为暴露变量，分别以炎症因子白介素 -4 (interleukin-4, IL-4, 研究编号: prot-c-2906_55_3)、IL-6 (研究编号: prot-c-4673_13_2)、IL-8 (研究编号: prot-c-3447_64_2) 和白介素 -17 (interleukin-17, IL-17, prot-c-3498_53_2) 作为结局变量，以 $P < 0.1$ 为标准，分析 13 种 COPD 相关的细菌和炎症因子的关系。文中仅展示 IVW 的结果，结果显示，阿克曼菌与 IL-17 呈负相关关系 ($b=-0.741, P=0.039$)；梭状芽孢杆菌与 IL-4 呈正相关关系 ($b=0.965, P=0.051$)，肠杆菌和瘤胃球菌均与 IL-4 呈负相关关系 ($b=-0.439, P=0.074$; $b=-0.804, P=0.092$)；瘤胃球菌与 IL-6 呈负相关关系 ($b=-1.047, P=0.003$)，腹足真杆菌与

表3 13种COPD相关细菌的共定位分析

Table 3. Co-localization analysis of 13 COPD-associated bacteria

细菌	SNPs	PP.H4
毛螺菌 (<i>Lachnospiraceae</i>)	rs12127733	0.231
梭状芽孢杆菌 (<i>Clostridiumsensustricto</i>)	rs12341505	0.349
阿克曼菌 (<i>Akkermansia</i>)	rs941682	0.355
瘤胃球菌 (<i>Ruminococcaceae</i>)	rs10873449	0.211
腹足真杆菌 (<i>Eubacteriumventriosum</i>)	rs13082419	0.344
肠杆菌 (<i>Intestinimonas</i>)	rs716604	0.217
丹毒梭菌 (<i>Erysipelatoclostridium</i>)	rs2901723	0.285
食物谷菌 (<i>Victivallis</i>)	rs4895919	0.326
艾里森氏菌 (<i>Allisonella</i>)	rs35778461	0.274
考拉杆菌 (<i>Phascolarctobacterium</i>)	rs130483	0.168
肠杆菌 (<i>Enterorhabdus</i>)	rs10098492	0.373
链球菌 (<i>Streptococcus</i>)	rs9903102	0.219
肠杆菌 (<i>Intestinibacter</i>)	rs9348442	0.288

注：对于每种细菌，这里仅列出PP.H4值最大的SNPs位点。

IL-6 呈正相关关系 ($b=0.559, P=0.079$)；腹足真杆菌与 IL-8 呈负相关关系 ($b=-0.888, P=0.004$)，考拉杆菌与 IL-8 呈正相关关系 ($b=0.953, P=0.055$)，见图 4。

依据上文的研究结果，关联细菌种类最多的炎症因子为 IL-4 (关联三种细菌：梭状芽孢杆菌、肠杆菌和瘤胃球菌)，以 IL-4 作为中介，采用中介分析探讨这三种细菌与 IL-4 和 COPD 之间的关系，结果见表 4。按照 $P < 0.1$ 的标准，结果显示对于这三种细菌与 COPD 之间的关联，IL-4 均存在中介效应。

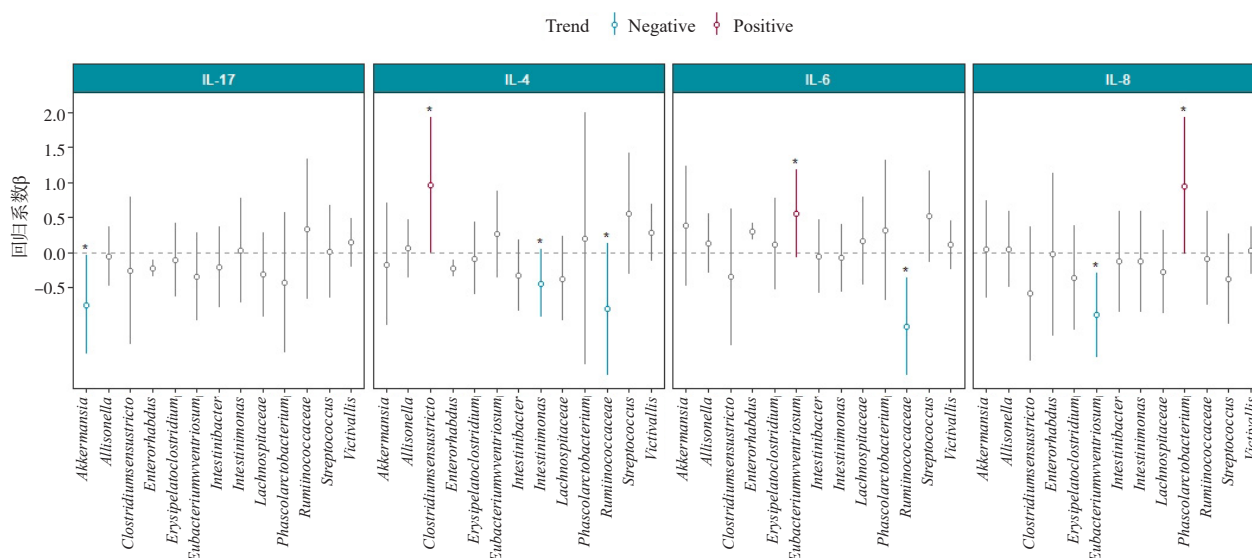


图4 13种COPD相关细菌与炎症因子关联的森林图

Figure 4. Forest plots for the associations between 13 COPD-associated bacteria and inflammatory factors

表4 肠道菌群通过IL-4与COPD的中介效应

Table 4. The mediation effect of IL-4 between gut microbiota and COPD

菌群	总效应 [β (95%CI)]	A效应 [β (95%CI)]	B效应 [β (95%CI)]	IL-4的中介效应		IL-4中介 效应比 (%)
				β (95%CI)	P值	
<i>Clostridium sensu stricto</i>	0.349 (0.016, 0.682)	0.965 (-0.004, 1.933)	0.014 (0.010, 0.018)	0.014 (-0.000 04, 0.028 49)	0.051	4.01
<i>Intestinimonas</i>	-0.184 (-0.390, 0.022)	-0.439 (-0.922, 0.043)	0.014 (0.010, 0.018)	-0.006 (-0.013 5, 0.000 6)	0.075	3.26
<i>Ruminococcaceae</i>	1.166 (0.143, 2.189)	-0.804 (-1.738, 0.130)	0.014 (0.010, 0.018)	-0.011 (-0.026, 0.002)	0.092	0.94

3 讨论

本研究以 SNPs 作为 IVs, 采用 MR 分析探讨了肠道菌群与 COPD 的关联, 发现 13 种细菌与 COPD 关联, 其中毛螺菌、梭状芽孢杆菌和阿克曼菌与 COPD 的相关性最为显著, 且链球菌在 COPD 人群中有较高的丰度。Bowerman 等研究发现, COPD 患者肠道中的链球菌水平较正常人高^[3]。有研究已证实链球菌和毛螺菌科的多重细菌与肺功能减退密切相关^[12]。研究还发现, 梭状芽孢杆菌在 COPD 人群中丰度较高^[13]。COPD 与吸烟具有相关性, 而吸烟会导致梭状芽孢杆菌的水平升高, 在患者戒烟后梭状芽孢杆菌的丰度会降低^[14]。此外, 吸烟会导致肠道微生物构成发生显著变化, 如吸烟者链球菌的丰度增加, 而厚壁菌门的丰度, 特别是毛螺菌属的丰度会大幅降低^[15]。本研究显

示, 阿克曼菌与 COPD 相关联。一项研究通过香烟烟雾暴露和连续感染甲型 H1N1 流感病毒和不可分型流感嗜血杆菌 (*NTHi*) 建立急性加重期 COPD 的小鼠模型, 发现 H1N1 和 *NTHi* 共同感染增加了细胞因子和粘附分子及免疫细胞的水平, 并导致肠道细菌多样性下降, 其中阿克曼菌和毛螺菌与细胞因子水平呈负相关关系^[16]。此外, 病毒和细菌感染是 COPD 加重的诱因, 研究显示, 合并肺部感染的 COPD 患者血清中的 IL-4、IL-6 和 IL-8 水平显著增加, 提示炎症反应加重, 这些感染也会导致肠道菌群失调^[17]。在 COPD 急性加重期, 患者血清中的沉默信息调控因子 SIRT1 与 IL-6 等炎症因子具有相关性^[18]。本研究还发现瘤胃球菌、腹足真杆菌与炎症因子 IL-6 相关。IL-6 主要由巨噬细胞、T 细胞、B 细胞和血管内皮细胞等多种细胞产生, 其水平可反映患者的病情变化。

有研究报道, IL-6 水平在 COPD 患者中显著升高, 且与肺功能下降有关^[19]。COPD 是由慢性气道炎症导致, 有动物实验研究发现小鼠肠道瘤胃球菌的丰度与气道炎症相关^[20]。因此, 瘤胃球菌的丰度对气道性疾病的发生发展可能产生潜在影响, 这些影响有待进一步的生物学机制研究阐明。

通过中介分析发现, 在梭状芽孢杆菌、肠杆菌和瘤胃球菌与 COPD 的关联中, IL-4 存在中介效应。研究发现, IL-4 的下游效应细胞能够影响嗜酸性粒细胞的成熟和募集, 还能够发挥更全面的抗炎作用以减轻肺部炎症和肺功能下降^[21]。而最近的研究又发现肠杆菌的丰度与 IL-4 水平也具有相关性^[22]。因此, 肠杆菌的丰度影响了 IL-4 水平, 而 IL-4 水平对气道性疾病的炎症和肺功能均有潜在影响, 但其生物机制有待进一步的研究。

本研究通过 MR 分析和中介分析发现了 13 种与 COPD 存在潜在关联的细菌, 且 IL-4 在三种细菌(梭状芽孢杆菌、肠杆菌和瘤胃球菌)与 COPD 之间存在中介效应。本研究存在一定局限性, 由于 GWAS 汇总数据库中 COPD 相关的研究较少, 为进行探索性分析, 将显著性阈值扩大为 0.1, 可能产生假阳性结果; 此外, 计算得出的中介效应比也相对较低。随着 COPD GWAS 研究的增加, 未来将进行持续的分析并对本研究结果进一步验证, 通过 COPD 相关的肠道菌群和代谢组学的大数据分析及生物实验进行更深入的机制研究。

参考文献

- 何佳英, 罗曼, 雷翊柔, 等. 肠道菌群在慢性阻塞性肺疾病中研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(11): 1736-1739. [He JY, Luo M, Lei YR, et al. Research progress on gut microbiota in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2023, 28(11): 1736-1739.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2023.11.024.
- Upadhyay P, Wu CW, Pham A, et al. Animal models and mechanisms of tobacco smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2023, 26(5): 275-305. DOI: 10.1080/10937404.2023.2208886.
- Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5886. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0.
- 吴永红, 陈军, 罗洲. 慢性阻塞性肺疾病肠道微生物与炎症因子及临床指标的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 634-638, 644. [Wu YH, Chen J, Luo Z. Correlation of intestinal micro-ecology with inflammatory factors and clinical indicators in chronic obstructive pulmonary disease[J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36(5): 634-638, 644.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.05.018.
- Birney E. Mendelian randomization[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(4): a041302. DOI: 10.1101/cshperspect.a041302.
- Xu Q, Ni JJ, Han BX, et al. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2022, 12: 746998. DOI: 10.3389/fimmu.2021.746998.
- Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926. DOI: 10.1001/jama.2017.17219.
- Pierce BL, Ahsan H, Vanderweele TJ. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 740-752. DOI: 10.1093/ije/dyq151.
- 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. [Yu TQ, Xu WT, Su YN, et al. Mendelian randomization: the basic principles, methods and limitations[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(10): 1227-1234.] DOI: 10.7507/1672-2531.202107008.
- Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I^2 statistic[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1961-1974. DOI: 10.1093/ije/dyw220.
- Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. Wellcome Open Res, 2023, 4: 186. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15555.3.
- 吴劼, 李宏云. 肠道菌群与慢性阻塞性肺疾病的相关性[J]. 河南医学研究, 2022, 31(21): 4023-4028. [Wu J, Li H. Correlation between intestinal flora and chronic

- obstructive pulmonary disease[J]. Henan Medical Research, 2022, 31(21): 4023–4028] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2022.21.051](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2022.21.051).
- 13 de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Esteban-Vasallo MD, et al. Clostridium difficile infection in hospitalized patients with COPD in Spain (2001–2015)[J]. Eur J Intern Med, 2018, 57: 76–82. DOI: [10.1016/j.ejim.2018.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.06.022).
- 14 Barker AK, Van Galen A, Sethi AK, et al. Tobacco use as a screener for Clostridium difficile infection outcomes[J]. J Hosp Infect, 2018, 98(1): 36–39. DOI: [10.1016/j.jhin.2017.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.026).
- 15 Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Smoking and the intestinal microbiome[J]. Arch Microbiol, 2018, 200(5): 677–684. DOI: [10.1007/s00203-018-1506-2](https://doi.org/10.1007/s00203-018-1506-2).
- 16 Wu X, Li RF, Lin ZS, et al. Coinfection with influenza virus and non-typeable Haemophilus influenzae aggregates inflammatory lung injury and alters gut microbiota in COPD mice[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1137369. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1137369](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1137369).
- 17 陶赞臻, 赵晓秋, 刘晓倩, 等. 慢性阻塞性肺部疾病患者肺部感染危险因素分析及炎症因子水平变化 [J]. 中国消毒学杂志, 2023, 40(6): 448–452. [Tao YZ, Zhao XQ, Liu XQ, et al. Analysis of risk factors of pulmonary infection and changes in inflammatory factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Disinfection, 2023, 40(6): 448–452.] DOI: [10.11726/j.issn.1001-7658.2023.06.014](https://doi.org/10.11726/j.issn.1001-7658.2023.06.014).
- 18 黄长明, 吴瑕, 张冉, 等. COPD 急性加重期患者血清 SIRT1 与炎症因子水平的相关性及临床意义 [J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(6): 931–933. [Huang CM, Wu X, Zhang R, et al. Correlation and clinical significance of serum SIRT1 and inflammation cytokines levels in acute exacerbation of COPD patients[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2023, 51(6): 931–933.] DOI: [10.15972/j.cnki.43-1509/r.2023.06.032](https://doi.org/10.15972/j.cnki.43-1509/r.2023.06.032).
- 19 Gorska K, Nejman-Gryz P, Paplinska-Goryca M, et al. Comparative study of IL-33 and IL-6 levels in different respiratory samples in mild-to-moderate asthma and COPD[J]. COPD, 2018, 15(1): 36–45. DOI: [10.1080/15412555.2017.1416074](https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1416074).
- 20 Chua HH, Chou HC, Tung YL, et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of Ruminococcus gnavus associated with allergic diseases in infants[J]. Gastroenterology, 2018, 154(1): 154–167. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.09.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.006).
- 21 Scott G, Asrat S, Allinne J, et al. IL-4 and IL-13, not eosinophils, drive type 2 airway inflammation, remodeling and lung function decline[J]. Cytokine, 2023, 162: 156091. DOI: [10.1016/j.cyto.2022.156091](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156091).
- 22 Du G, Dong W, Yang Q, et al. Altered gut microbiota related to inflammatory responses in patients with Huntington's disease[J]. Front Immunol, 2021, 11: 603594. DOI: [10.3389/fimmu.2020.603594](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603594).

收稿日期: 2024 年 05 月 06 日 修回日期: 2024 年 06 月 26 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 周子津, 华琳. 基于孟德尔随机化和中介分析探讨慢性阻塞性肺疾病与肠道菌群的关联[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 584–591. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405005](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405005).
Zhou ZJ, Hua L. Exploring the correlation between chronic obstructive pulmonary disease and gut microbiota based on mendelian randomization and mediation analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(8): 584–591. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405005](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405005).