

肠道菌群与光化性角化病的因果关联：双向孟德尔随机化分析

陈伟 李保强*

承德医学院附属医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18595

[摘要] 目的：采用两样本双向孟德尔随机化(MR)方法，探讨肠道菌群与光化性角化病(AK)之间的因果关系。方法：正向MR分析以GWAS数据中的肠道菌群为暴露变量、AK为结局变量；反向MR分析以AK为暴露变量，将正向分析中与AK显著相关的肠道菌群作为结局。因果效应主要通过逆方差加权(IVW)法估计，并结合多种MR方法，辅以异质性检验、多效性评估和敏感性分析，以验证结果的稳健性。结果：正向分析识别出12种风险菌群(如短芽孢杆菌目等)及15种保护菌群(如醋杆菌目等)(均 $P < 0.05$)。反向MR分析显示，AK仅对RC9sp900317925存在轻度正向调控($P < 0.05$)。敏感性分析结果支持上述结论的稳健性。结论：短芽孢杆菌目等12种肠道菌群可能与AK发病风险升高相关，而醋杆菌目等15种菌群可能对AK具有保护作用，为AK的预防和干预提供了潜在的微生物靶点。

[关键词] 光化性角化病；肠道菌群；孟德尔随机化；肠-皮肤轴

中图分类号：R378.2 文献标识码：A

Causal Association Between Gut Microbiota and Actinic Keratosis: A Bidirectional Mendelian Randomization Study

Wei Chen Baoqiang Li*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Objective: To investigate the causal relationship between gut microbiota and actinic keratosis (AK) using a two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) approach. Methods: For the forward MR analysis, gut microbiota from GWAS data were used as the exposure and AK as the outcome. Regarding the reverse MR analysis, AK was treated as the exposure, and gut microbial taxa that were significantly associated with AK in the forward analysis were used as outcomes. Causal effects were primarily estimated using the inverse-variance weighted (IVW) method. Multiple MR methods were additionally applied, together with heterogeneity tests, assessments of horizontal pleiotropy, and sensitivity analyses to evaluate the robustness of the results. Results: The forward analysis identified 12 risk-associated taxa (e.g., Bacillales) and 15 protective taxa (e.g., Acetobacterales) (all $P < 0.05$). The reverse MR analysis indicated that AK exerted a modest positive effect only on RC9 sp900317925 ($P < 0.05$). Sensitivity analyses supported the robustness of these findings. Conclusion: Twelve gut microbial taxa, including Bacillales, may be associated with an increased risk of AK, whereas 15 taxa, including Acetobacterales, may confer protective effects, providing potential microbiome-related targets for the prevention and intervention of AK.

[Key words] actinic keratosis; gut microbiota; Mendelian randomization; gut-skin axis

引言

光化性角化病(AK)是皮肤科常见疾病之一，在50岁以上白人男性中的患病率可达37.5%^[1]。临床评估主要依赖肉眼观察、触诊及皮肤镜检查^[2]。AK多发生于长期日晒、肤色较浅的老年人，常累及头面部，表现为粗糙的鳞屑性皮损，被认为是皮肤鳞状细胞癌(cSCC)的潜在前驱病变。近年来，AK的发病率在全球范围内持续上升^[3]。除环境和个体因素外，肠道菌群作为机体稳态

的重要调节者，可能在皮肤疾病的发生发展中发挥作用，并为AK的防治提供新的潜在靶点。

在生理状态下，肠道微生物群通过调节全身免疫反应参与维持皮肤稳态；而菌群失衡可能削弱皮肤屏障功能并损害皮肤健康^[4]。研究显示，肠道Th17细胞的发育依赖特定菌群(如梭状芽孢杆菌、双歧杆菌)，这些微生物通过与肠上皮细胞互作促进免疫细胞生成^[5,6]。肠道与皮肤均具备丰富的血管网络及相似的

神经和信号传导系统,为免疫与神经内分泌调节提供基础^[7],其正常功能对机体稳态至关重要^[8]。

孟德尔随机化(MR)是一种结合流行病学与遗传学的因果推断方法,用于评估风险因素与疾病之间的因果关系^[9]。其核心理念基于等位基因在配子形成过程中的随机分配,类似于随机对照试验,从而在一定程度上降低混杂因素和反向因果的影响。MR分析需满足工具变量的相关性、独立性和排他性等基本假设,否则可能引入偏倚。基于上述优势,本研究采用两样本双向MR方法系统探讨了肠道菌群与AK之间的因果关联。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用两样本双向孟德尔随机化(MR)方法分析肠道菌群与AK的因果关系。MR分析遵循工具变量相关性、独立性和排他性三项基本假设。正向MR以肠道菌群为暴露、AK为结局,评估其对AK风险的因果效应;反向MR以AK为暴露、正向分析中显著的肠道菌群为结局,用于检验反向因果关系并验证结果的稳健性。

1.2 数据来源及IVs的选择

疾病相关GWAS数据来自FinnGen数据库(<https://www.finnngen.fi/en>),共纳入15,597例患者和482,972名对照。肠道微生物群GWAS数据来源于EBIGWAS Catalog(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>),基于5,959名芬兰个体粪便样品的遗传分析,涵盖473个微生物分类单元(GCST90032172-GCST90032644)^[10]。为保证工具变量的可靠性,肠道菌群特征的筛选阈值设定为 $P < 5 \times 10^{-6}$,且每个特征至少包含3个SNP。同时采用F统计量评估工具变量强度,仅保留 $F > 10$ 的SNP用于后续分析。SNP信息整合自IEU OpenGWAS与FinnGen数据集。

1.3 MR分析

本研究基于R软件(4.5.0版),采用TwoSampleMR和MR-PRESSO程序包分析肠道菌群与AK之间的潜在因果关系。为提高结果的稳健性,综合使用方差加权法(IVW)等五种MR方法。同时开展多项敏感性分析以评估潜在偏倚:①采用MR-Egger截距检验检测水平多效性;②通过Cochran's Q检验评估IVW与MR-Egger结果的异质性;③使用留一法逐一剔除单个工具变量,以检验因果关联的稳定性。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

基于显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-6}$,共纳入与AK存在潜在关系的473个肠道菌群,根据筛选标准筛选后有27种肠道菌群的225个SNP用于后续的因果关联分析。

2.2 正向MR分析结果

MR分析结果显示,共有27种肠道菌群与AK发病风险存在统计学意义上的因果关联(表2)。其中,短芽孢杆菌目和地杆菌科丰度升高与AK风险增加相关;而醋杆菌目及UBA1448 sp0023294051等菌群丰度增加则与AK风险降低相关。稳健性分析显示,所有菌群均未检测到显著的水平多效性或异质性($P > 0.05$) (表1),且

MR-Egger与IVW方法的效应方向一致。留一法分析未发现单个SNP对结果产生显著影响,提示上述因果关联具有较好的稳健性。

2.3 反向MR分析结果

以AK的SNP位点作为工具变量,将正向MR分析中与AK存在因果关系的肠道菌群作为结局变量进行反向MR分析。结果显示,仅有一种肠道菌群(RC9 sp900317925)与AK存在反向因果关系($OR = 0.9724$, 95%CI: 0.9524-0.9929),其余菌群均未发现显著的反向因果关联($P > 0.05$) (表3)。

表1 肠道菌群对AK发病风险的正向MR敏感性分析

暴露	基因多效性			异质性分析			暴露	基因多效性			异质性分析		
	Egger_in	P value	Method	Q	P	Method		Egger_in	P value	Method	Q	P value	
乳杆菌属	0.0149	0.5731	IVW	9.4490	0.1459	FM028	0.0071	0.6349	IVW	10.6176	0.5619		
梭状芽孢杆菌	0.0219	0.3762	IVW	7.0959	0.2136	Geminocystis属	-0.0101	0.6108	IVW	3.7716	0.5827		
长双歧杆菌	-0.0070	0.7825	IVW	11.318	0.2545	地杆菌科	-0.0033	0.8717	IVW	6.7547	0.6626		
反刍双歧杆菌	0.0026	0.8935	IVW	9.6418	0.2598	约输造氏菌	0.0037	0.8703	IVW	11.4612	0.7180		
短螺旋菌科	-0.0118	0.3328	IVW	8.1022	0.2327	K10 sp001941205	-0.0059	0.6839	IVW	5.6157	0.7777		
短螺旋菌目	-0.0130	0.4078	IVW	10.245	0.3310	拉赫诺螺菌属	-0.0308	0.1071	IVW	1.6641	0.7972		
短螺旋菌目	-0.0119	0.3743	IVW	5.3789	0.3714	肠系膜明串珠菌	-0.0233	0.1177	IVW	1.5359	0.8203		
短芽孢杆菌目	-0.0044	0.8776	IVW	4.1644	0.3842	假单胞菌目	-0.0280	0.2883	IVW	0.9126	0.8224		
短芽孢杆菌目	0.0011	0.9612	IVW	8.3482	0.4002	RC9 sp900317925	-0.0058	0.8807	IVW	2.1274	0.8313		
CAG-81 sp000435795	-0.0091	0.6786	IVW	10.255	0.4184	Turicibacter sp001543345	-0.0034	0.8181	IVW	2.0390	0.8437		
CAG-873 sp001701165	-0.0120	0.3353	IVW	3.6778	0.4514	UBA1191	-0.0151	0.3766	IVW	8.7706	0.8455		
色杆菌科	0.0021	0.8480	IVW	4.4720	0.4836	UBA1448 sp002329405	-0.0142	0.5435	IVW	1.8476	0.9332		
Dorea属	-0.0180	0.4366	IVW	10.428	0.4923	V9D3004	0.0068	0.6133	IVW	2.3940	0.9349		
内共生单胞菌科	-0.0132	0.4747	IVW	8.1326	0.5208								

表2 肠道菌群对AK发病风险的正向MR分析

暴露	结局	方法	n SNP	Pval	OR (95% CI)
醋杆菌目	AK	IVW	8	0.0413	0.4958 (0.2528-0.9726)
UBA1448 sp0023294051	AK	IVW	6	0.0032	0.6102 (0.4394-0.8475)
内共生单胞菌科	AK	IVW	6	0.0263	0.6515 (0.4464-0.9508)
Dorea属	AK	IVW	6	0.0096	0.6534 (0.4736-0.9015)
RC9 sp900317925	AK	IVW	4	0.0074	0.6679 (0.4971-0.8974)
约输造氏菌	AK	IVW	5	0.0154	0.6799 (0.4976-0.9290)
短螺旋菌目	AK	IVW	11	0.0238	0.7623 (0.6025-0.9646)
短螺旋菌目	AK	IVW	12	0.0161	0.7710 (0.6238-0.9529)
短螺旋菌目	AK	IVW	13	0.0105	0.7792 (0.6437-0.9433)
FM028	AK	IVW	9	0.0454	0.8320 (0.6909-0.9946)
V9D3004	AK	IVW	10	0.0307	0.8394 (0.7161-0.9838)
长双歧杆菌	AK	IVW	7	0.0234	0.8575 (0.7507-0.9794)
卡什瓦诺双歧杆菌	AK	IVW	6	0.0216	0.8780 (0.7857-0.9811)
反刍双歧杆菌	AK	IVW	7	0.0221	0.8793 (0.7876-0.9817)
CAG-873 sp001701165	AK	IVW	15	0.0172	0.9274 (0.8716-0.9867)
CAG-81 sp000435795	AK	IVW	6	0.0375	1.1103 (1.0061-1.2253)
拉赫诺螺菌属	AK	IVW	10	0.0435	1.1152 (1.0032-1.2398)
中产乳杆菌	AK	IVW	10	0.0299	1.1325 (1.0122-1.2671)
Turicibacter sp001543345	AK	IVW	10	0.0130	1.1377 (1.0276-1.2596)
K10 sp001941205	AK	IVW	10	0.0049	1.2266 (1.0638-1.4144)
UBA1191	AK	IVW	8	0.0036	1.3845 (1.1125-1.7231)
宝石藻属	AK	IVW	5	0.0295	1.4143 (1.0351-1.9324)
色球菌科	AK	IVW	16	0.0451	1.4188 (1.0072-1.9986)
假单胞菌目	AK	IVW	6	0.0329	1.4638 (1.0314-2.0774)
地杆菌科	AK	IVW	5	0.0414	1.7621 (1.0223-3.0383)
短芽孢杆菌目	AK	IVW	9	0.0206	1.7824 (1.0926-2.9077)
短芽孢杆菌科	AK	IVW	5	0.0043	2.168 (1.2796-3.7714)

表3 肠道菌群对AK发病风险的反向MR分析

暴露	结局	方法	n SNP	Pval	OR (95% CI)
AK	CAG-873 sp001701165	IVW	76	0.1526	0.9824 (0.9133-1.0443)
AK	RC9 sp900317925	IVW	76	0.0084	0.9724 (0.9524-0.9929)
AK	UBA1191	IVW	76	0.0762	0.9786 (0.9556-1.0023)
AK	CAG-81 sp000435795	IVW	76	0.4886	0.9847 (0.9425-1.0287)
AK	内共生单胞菌科	IVW	76	0.1031	0.9896 (0.9773-1.0021)
AK	Turicibacter sp001543345	IVW	76	0.6043	0.9903 (0.9544-1.0275)
AK	反刍双歧杆菌	IVW	76	0.6491	0.9917 (0.9566-1.0280)
AK	Dorea属	IVW	74	0.5734	0.9943 (0.9749-1.0142)
AK	地杆菌科	IVW	76	0.2515	0.9944 (0.9850-1.0040)
AK	醋杆菌目	IVW	76	0.2070	0.9952 (0.9877-1.0027)
AK	长双歧杆菌	IVW	76	0.8315	0.9957 (0.9565-1.0364)
AK	K10 sp001941205	IVW	76	0.8734	0.9977 (0.9694-1.0267)
AK	假单胞菌目	IVW	76	0.7629	0.9977 (0.9830-1.0126)
AK	卡什瓦诺双歧杆菌	IVW	76	0.9308	0.9984 (0.9623-1.0358)
AK	色球菌科	IVW	76	0.9033	0.9994 (0.9905-1.0085)
AK	约输造氏菌	IVW	76	0.9273	1.0008 (0.9836-1.0183)
AK	宝石藻属	IVW	76	0.7893	1.0024 (0.9848-1.0204)
AK	UBA1448 sp002329405	IVW	76	0.6527	1.0038 (0.9875-1.0203)
AK	短芽孢杆菌目	IVW	76	0.3476	1.0045 (0.9952-1.0139)
AK	短芽孢杆菌科	IVW	76	0.3664	1.0047 (0.9945-1.0149)
AK	中产乳杆菌	IVW	76	0.6474	1.0083 (0.9731-1.0448)
AK	短螺旋菌目	IVW	76	0.1877	1.0108 (0.9948-1.0272)
AK	短螺旋菌目	IVW	76	0.2045	1.0111 (0.9940-1.0284)
AK	短螺旋菌科	IVW	76	0.2207	1.0114 (0.9932-1.0299)
AK	拉赫诺螺菌属	IVW	76	0.5004	1.0141 (0.9736-1.0562)
AK	V9D3006	IVW	76	0.1636	1.0191 (0.9923-1.0467)
AK	FM028	IVW	76	0.1162	1.0217 (0.9947-1.0495)

3 讨论

本研究采用孟德尔随机化方法系统评估了肠道菌群与光化性角化病(AK)之间的潜在因果关系。AK是一种由长期紫外线暴露引起的常见皮肤病,被认为是皮肤鳞状细胞癌(cSCC)的主要前驱病变,但现有治疗手段常伴随副作用或费用较高,患者依从性有限^[11]。既往研究提示,肠道微生物群在紫外线照射后皮肤稳态的恢复中发挥重要作用^[12]。

正向MR分析显示,共有27种肠道菌群与AK存在统计学显著的因果关联。其中,12种菌群丰度升高与AK风险增加相关,而其余15种菌群则与AK风险降低相关。为深入理解肠道菌群在AK发生发展中的作用提供了依据。

反向MR分析显示,在正向分析筛选的潜在因果菌群中,仅RC9_sp900317925与AK存在显著的反向因果关系。该结果提示,肠道菌群对AK的影响可能占主导地位,但AK亦可能通过特定途径对部分菌群产生调节作用。例如,AK相关的皮肤炎症反应或紫外线诱导的免疫微环境改变,可能间接影响宿主肠道生态,从而改变特定菌群的丰度。总体而言,结果支持肠道-皮肤轴可能存在双向调控,但以肠道菌群对AK的作用更为显著。

综上,本研究系统评估了肠道菌群与AK之间的因果关联,结果提示部分特定菌群可能在AK的发生与进展中发挥重要作用,为疾病的预防与干预提供了新的研究方向。进一步阐明这些菌群的生物学功能及其与宿主免疫系统的相互作用,有助于加深对肠道-皮肤轴在AK发病机制中作用的认识。与此同时,基于肠道菌群调控的干预策略有望为高风险人群提供更加安全且可行的预防选择,并为个体化防治策略的制定奠定基础。

[参考文献]

- [1] Flohil Sophie C et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study[J]. The Journal of investigative dermatology, 2013, 133(8): 1971-8.
- [2] Marques E, Chen TM. Actinic Keratosis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed December 29, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557401/>.
- [3] Rymsza Aleksandra et al. Expression of MCM2 as a Proliferative Marker in Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma[J]. In vivo (Athens, Greece), 2022, 36(3): 1245-1251.
- [4] Kim Ha Jung and Lee Seung Hwa and Hong Soo Jong. Antibiotics-Induced Dysbiosis of Intestinal Microbiota Aggra-

vates Atopic Dermatitis in Mice by Altered Short-Chain Fatty Acids.[J]. Allergy, asthma & immunology research, 2020, 12(1): 137-148.

[5] Koji Atarashi et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells[J]. Cell, 2015, 163(2): 367-380.

[6] Ivaylo I. Ivanov et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria[J]. Cell, 2009, 139(3): 485-498.

[7] Mahmud Md Rayhan et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases[J]. Gut microbes, 2022, 14(1): 2096995.

[8] O'Neill Catherine A et al. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications.[J]. BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 2016, 38(11): 1167-1176.

[9] Davey Smith George and Hemani Gibran. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies.[J]. Human molecular genetics, 2014, 23(R1): R89-98.

[10] Qin Youwen et al. Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort[J]. Nature genetics, 2022, 54(2): 134-142.

[11] Theo Vos et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. The Lancet, 2013, 380(9859): 2163-2196.

[12] 郭晨琪, 李俊辰, 张秀君, 等. 肠道菌群与银屑病因果关联: 一项两样本双向孟德尔随机化研究[J]. 华西医学, 2025, 40(8): 1276-1282.

作者简介:

陈伟(1995-), 男, 汉族, 江西南昌人, 硕士研究生在读, 研究方向: 皮肤鳞癌。

*通讯作者:

李保强(1969-), 男, 汉族, 河北承德人, 硕士研究生, 主任医师、教授, 研究方向: 皮肤血管炎、皮肤肿瘤。