



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250643  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250643  
China Journal of General Surgery, 2026, 35(3):470-479.

· 专题研究 ·

## 基于孟德尔随机化与多维微生物组整合分析的肠道菌群 与慢性胰腺炎因果关联研究

王凤仪<sup>1,2</sup>, 隋宇航<sup>1,2</sup>, 孙备<sup>1,2</sup>, 李乐<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院 胰胆外科, 黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学 肝脾外科教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150081)

### 摘要

**背景与目的:** 肠道微生物紊乱被认为参与慢性胰腺炎 (CP) 的发生发展, 但其因果关系尚未明确。本研究基于孟德尔随机化 (MR) 联合多维度微生物组学分析, 系统评估肠道菌群与 CP 的因果关联, 并筛选关键菌属。

**方法:** 基于大规模全基因组关联研究 (GWAS) 汇总数据, 采用双样本 MR 分析评估属水平肠道微生物对 CP 及血浆代谢物的因果效应。同步收集 CP 患者及小鼠模型粪便样本, 进行 16S rRNA 测序分析菌群结构差异, 并结合公共数据库数据进行交叉验证, 以筛选与 CP 密切相关的关键菌属。

**结果:** MR 分析识别出 8 个与 CP 风险存在潜在因果关联的菌属, 其中乳球菌属、考拉杆菌属、罗斯氏菌属等为潜在危险因素, 而甲烷短杆菌属、毛螺菌科 FCS020 群等表现为保护因素。进一步发现 22 种血浆代谢物与 CP 显著相关。16S rRNA 测序显示, CP 患者及模型小鼠均存在明显肠道菌群失调, 分别鉴定出 59 个和 52 个差异菌属。交叉验证结果表明, 乳球菌属在 MR 分析、人群样本 ( $P=0.008$ ) 及小鼠模型 ( $P=0.003$ ) 中均具有一致性关联, 为最关键候选菌属。

**结论:** 本研究整合遗传因果推断与多维微生物组证据, 证实肠道菌群紊乱与 CP 之间存在潜在因果关系。乳球菌属可能在 CP 发生早期发挥促发作用, 而在疾病进展阶段呈现耗竭, 提示其在不同阶段具有动态调控作用。

### 关键词

胰腺炎, 慢性; 胃肠道微生物组; 孟德尔随机化分析; RNA, 核糖体, 16S

中图分类号: R657.5

## Causal associations between gut microbiota and chronic pancreatitis: an integrative analysis using Mendelian randomization and multi-omics data

WANG Fengyi<sup>1,2</sup>, SUI Yuhang<sup>1,2</sup>, SUN Bei<sup>1,2</sup>, LI Le<sup>1</sup>

(1 Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China;

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (82270666); 中国科协青年科技人才托举工程基金资助项目 (2023QNRC001); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (YQ2023H007); 哈尔滨医科大学附属第一医院杰出青年科学基金资助项目 (2024JQ16)。

**收稿日期:** 2025-11-17; **修订日期:** 2026-03-18。

**作者简介:** 王凤仪, 哈尔滨医科大学附属第一医院/哈尔滨医科大学硕士研究生, 主要从事慢性胰腺炎方面的研究。

**通信作者:** 李乐, Email: lile@hrbmu.edu.cn

2. Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery, Ministry of Education, Harbin 150007, China)

## Abstract

**Background and Aims:** Gut microbiota dysbiosis is implicated in the pathogenesis of chronic pancreatitis (CP), yet its causal relationship remains unclear. This study aimed to systematically evaluate the causal associations between gut microbiota and CP using Mendelian randomization (MR) integrated with multi-dimensional microbiome analyses.

**Methods:** Summary-level data from large-scale genome-wide association studies (GWAS) were used to perform two-sample MR analyses to assess the causal effects of gut microbial genera on CP and plasma metabolites. Fecal samples from CP patients and mouse models were subjected to 16S rRNA sequencing to characterize microbial alterations. Public datasets were incorporated for cross-validation to identify key CP-associated genera.

**Results:** MR analysis identified eight microbial genera with potential causal associations with CP. *Lactococcus*, *Phascolarctobacterium*, and *Roseburia* were identified as potential risk factors, whereas *Methanobrevibacter* and *Lachnospiraceae* FCS020 group showed protective effects. Additionally, 22 plasma metabolites were associated with CP. 16S rRNA sequencing revealed significant microbial dysbiosis, with 59 and 52 differentially abundant genera identified in humans and mice, respectively. Cross-validation consistently identified *Lactococcus* as the most critical genus across MR, human ( $P=0.008$ ), and mouse ( $P=0.003$ ) datasets.

**Conclusion:** By integrating genetic causal inference with microbiome profiling, this study provides evidence supporting a causal link between gut microbiota and CP. *Lactococcus* may exert stage-dependent effects, acting as a potential risk factor in disease susceptibility while being depleted during disease progression.

## Key words

Pancreatitis, Chronic; Gastrointestinal Microbiome; Mendelian Randomization Analysis; RNA, Ribosomal, 16S

CLC number: R657.5

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 是一种以胰腺进行性纤维化和功能不可逆丧失为特征的慢性炎症性疾病<sup>[1-3]</sup>。患者常表现为反复发作的上腹部疼痛及胰腺内、外分泌功能不全, 生活质量受到显著影响。近年来, 我国 CP 患病率呈持续上升趋势, 其防治已成为一项重要的公共卫生挑战<sup>[4-6]</sup>。肠道微生物被称为“第二基因组”<sup>[7]</sup>, 其组分的变化与急性、CP 的发生、进展密切相关<sup>[8]</sup>。尽管已有研究提示肠道微生物改变与 CP 密切相关, 但目前证据多基于相关性分析, 二者之间的因果关系、参与 CP 发生与进展的关键菌株及具体功能尚不明确<sup>[9]</sup>。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种利用基因变异作为工具变量来推断暴露与结局之间因果关系的分析方法, 其能够有效推断暴露因素与结局之间的因果关系, 并减少传统观察性研究中的混杂偏倚<sup>[10-11]</sup>。本研究采用 MR 分析方法, 系统探讨肠道微生物对 CP 的潜在

因果效应, 并进一步结合动物模型与临床样本的 16S rRNA 测序结果进行交叉验证, 以期 CP 的病因预防和靶向干预提供新的证据。本研究首次整合 MR 因果推断、跨物种微生物组数据及代谢组学证据, 系统解析肠道菌群-代谢物-慢性胰腺炎的潜在因果链。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究采用的人类肠道微生物组全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 汇总数据来源于两个独立数据集: (1) MiBioGen 联盟发布的研究<sup>[12]</sup>, 涵盖 211 个平均丰度高于 1% 的微生物类群; (2) 荷兰微生物组项目<sup>[13]</sup>开展的 GWAS, 共纳入 7 738 个个体的基因组与肠道微生物组数据。CP 的 GWAS 汇总统计数据分别来自

UK Biobank ( $n=361\ 194$ ) 与 FinnGen ( $n=401\ 805$ )。血液代谢物数据来源于加拿大衰老纵向研究<sup>[14]</sup>, 包括 8 299 名个体中检测到的 1 091 种代谢物。人类肠道微生物组 16S rRNA 测序数据来自 NCBI Sequence Read Archive 的公共数据集 SRP176493<sup>[15]</sup>, 共包含 71 例 CP 患者和 69 名健康对照者的粪便样本。

## 1.2 MR分析

本研究以属水平肠道微生物的丰度作为暴露因素, 以 CP 作为结局, 采用双样本 MR 分析肠道微生物对 CP 风险的因果效应。整合了来自两个微生物数据集的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量, 并严格遵循 MR 分析的三项核心假设<sup>[16]</sup>: (1) 关联性假设: SNP 与暴露因素 (肠道微生物属) 强相关; (2) 独立性假设: SNP 独立于影响暴露-结局关系的混杂因素; (3) 排他性假设: SNP 仅通过暴露因素影响 CP 风险, 不存在其他直接或间接路径。对于微生物属中 SNP 数量不足的情况, 酌情放宽了显著性阈值 ( $P < 1 \times 10^{-5}$ ) 以获取足够的工具变量。为消除连锁不平衡的影响, 设定聚类窗口  $r^2 < 0.001$ , 距离  $> 10\ 000$  kb。为评估这些工具变量的强度并避免弱工具偏倚, 笔者计算每个 SNP 的  $F$  统计量:  $[r^2 / (1-r^2)] \times [(n-2) / 1]$ 。  $F < 10$  的 SNP 被视为弱工具变量, 并从后续分析中剔除。将筛选后的工具变量分别与暴露及结局数据进行匹配后, 主要采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 进行效应估计, 并辅以加权中位数法、MR-Egger 回归等多种方法进行敏感性分析, 检验结果的稳健性。

## 1.3 人群粪便样本收集

本研究从哈尔滨医科大学附属第一医院招募 10 例符合诊断标准的 CP 患者作为 CP 组, 并纳入 10 名健康志愿者作为对照组。所有参与者均在入组前完成健康筛查, 排除标准包括合并慢性代谢性疾病、心血管或胃肠道疾病、妊娠状态, 以及在样本采集前 4 周内曾接受抗生素或益生菌治疗者。采用 Illumina HiSeq 2500 平台对人群粪便样本进行 16S rRNA 基因的测序。本研究方案经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会审批通过 (批准号: 2024HIT092), 所有患者或其家属均签署知情同意书。

## 1.4 动物实验

6~8 周龄 C57BL/6N 小鼠购自北京维通利华实

验动物技术有限公司, 饲养于无特定病原体环境中。CP 组小鼠模型通过重复腹腔注射雨蛙素 (Sigma-Aldrich, C9026) 构建, 具体方案如下: 每隔 1 d 注射 1 次 (共 3 d), 注射 6 剂/d (每 1 h 注射 1 剂), 持续 3 周。每次注射剂量为 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 末次注射 24 h 后采集小鼠粪便样本并处死动物。动物实验程序遵循哈尔滨医科大学第一医院机构动物伦理委员会批准方案 (IACUC No.2022148) 执行, 并严格依照《医学实验动物护理和使用指南》开展相关实验。

## 1.5 小鼠血浆脂肪酶及淀粉酶测量

淀粉酶 (Sigma-Aldrich, MAK118) 活性通过 EPS-G7 底物法测定, 在 405 nm 波长处检测吸光度变化; 脂肪酶 (Sigma-Aldrich, MAK046) 活性通过 1, 2-二亚油酸甘油酯底物法测定, 在 570 nm 波长处检测吸光度变化。所有操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行。

## 1.6 组织病理学染色与免疫组化

取小鼠胰腺组织, 经 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋后制备 4  $\mu\text{m}$  切片, 进行 HE 染色, 评估胰腺腺泡结构破坏、炎性细胞浸润及腺泡细胞萎缩等病理改变; 采用 Masson 染色, 评估胶原纤维沉积。采用免疫组织化学法检测胰腺组织中  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的表达。ImageJ 软件定量分析胶原纤维阳性面积百分比与  $\alpha$ -SMA 阳性面积百分比。

## 1.7 统计学处理

采用 Chao1 指数与 Shannon 指数评估微生物群落的  $\alpha$  多样性; 基于 Bray-Curtis 距离矩阵进行主坐标分析, 比较微生物群落结构的  $\beta$  多样性差异。利用 STAMP 软件 (v2.1.3) 分析组间菌属水平上的组成差异。使用 Shapiro-Wilk 检验评估数据的正态性, 组间比较根据数据分布情况分别采用双尾  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验, 显著性水平设定为  $P < 0.05$ 。

# 2 结果

## 2.1 MR分析揭示肠道微生物与CP的因果关系

为探究肠道微生物与 CP 之间的潜在因果关系, 采用 MR 分析, 以 IVW 作为主要判断依据, 识别出 8 个与 CP 风险存在潜在因果关联的肠道菌属。结果显示, 乳球菌属 (*Lactococcus*)、阿德勒克罗伊

茨氏菌属 (*Adlercreutzia*)、考拉杆菌属 (*Phascolarctobacterium*)、瘤胃菌科 NK4A214 群 (*Ruminococcaceae\_NK4A214\_group*) 以及罗斯氏菌属 (*Roseburia*) 是CP的潜在危险因素 ( $OR>1$ , 且  $P<0.05$ )。相反,毛螺菌科 FCS020 群 (*Lachnospiraceae\_FCS020\_group*)、艾森伯格氏菌属 (*Eisenbergiella*) 和甲烷短杆菌属 (*Methanobrevibacter*) 则表现出保护性效

应 ( $OR<1$ ,  $P<0.05$ ) (图1)。为验证结果的可靠性,采用MR-Egger回归、加权中位数法等进行验证,得出的因果效应方向与IVW法基本一致;同时,通过Cochran's Q检验、MR-PRESSO法及MR-Egger截距检验,未发现SNP存在显著的异质性或水平多效性 ( $P>0.05$ ),进一步支持了因果推断的有效性(表1)。

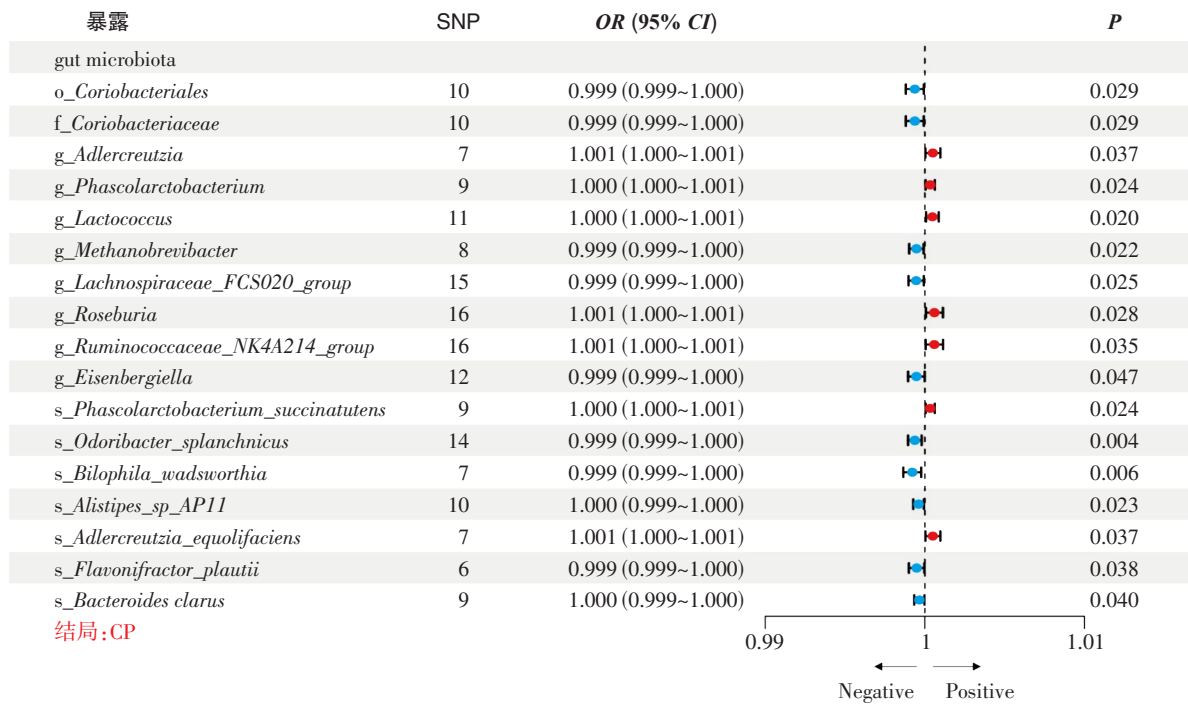


图1 肠道微生物对CP的MR分析结果森林图

Figure 1 Forest plot of MR analysis for the causal effects of gut microbiota on CP

表1 肠道菌群与CP属水平工具变量强度与多效性评估

Table 1 Strength and pleiotropy assessment of instrumental variables for gut microbiota at the genus level

暴露	SNP	F (Min~Max)	P_PRESSO	P_Egger	P_Q
罗斯氏菌属	15	19.76~26.92	0.893	0.356	0.907
阿德勒克罗伊茨菌属	6	19.77~23.23	0.355	0.766	0.401
考拉杆菌属	11	19.59~24.22	0.559	0.617	0.546
艾森伯格菌属	12	19.91~23.13	0.597	0.717	0.618
毛螺菌科FCS020群	15	19.75~25.90	0.905	0.305	0.935
乳球菌属	7	20.39~28.51	0.844	0.523	0.851
甲烷短杆菌属	7	19.36~24.05	0.454	0.142	0.384
瘤胃菌科NK4A214群	15	17.42~26.49	0.347	0.783	0.321

## 2.2 16S rRNA测序提示CP患者的肠道微生物改变

采用16S rRNA比较人群粪便肠道微生物差异。与对照组比较,CP组肠道微生物的 $\alpha$ 多样性呈降低趋势 ( $P=0.167$ ) (图2A);  $\beta$ 多样性分析显示,两组间微生物群落结构存在显著分离 ( $P=0.003$ ) (图2B)。在属水平上,CP组肠道菌群主要以拟杆

菌属 (*Bacteroides*)、埃希氏-志贺氏菌属 (*Escherichia-Shigella*)、韦荣球菌属 (*Veillonella*) 和肠球菌属 (*Enterococcus*) 为主。其中,拟杆菌属、埃希氏-志贺氏菌属和韦荣球菌属在多个CP样本中相对丰度较高,对照组则以拟杆菌属、布劳特氏菌属 (*Blautia*) 和粪杆菌属 (*Faecalibacterium*)

为主 (图 2C)。为进一步明确两组间的菌属差异,采用 STAMP 分析,识别出 59 个在属水平上存在显著差异的菌属。CP 组表现出明显的有益菌耗竭与潜在致病菌富集的特征:与对照组相比,CP 组中可产生短链脂肪酸的有益菌属,如霍氏真杆菌群 (*Eubacterium\_hallii\_group*)、厌氧棍状菌属 (*Anaerostipes*) 和布劳特氏菌属等显著减少;同时,韦荣球菌属、副萨特氏菌属 (*Parasutterella*) 和巨球形菌属 (*Megasphaera*) 等与胆汁酸代谢和支链脂肪酸产生相关的潜在致病菌显著富集 (图 2D-E)。进一步对 MR 分析得到的显著菌属与上述差异菌属列表取交集,识别出 3 个共同的关键菌属:乳球菌

属 ( $\text{Log}_2\text{FC}=-5.99, P<0.01$ )、艾森伯格氏菌属 ( $\text{Log}_2\text{FC}=3.00, P<0.01$ ) 和考拉杆菌属 ( $\text{Log}_2\text{FC}=-1.04, P<0.05$ ) (图 2F)。为克服小样本带来的偏倚风险,引入了独立的公共数据集 (SRP176493),对 MR 识别出的 8 个菌属的相对丰度进行验证。由于未识别出瘤胃菌科 NK4A214 群,仅比较了其余 7 个菌属的丰度变化。结果显示,被识别为 CP 潜在危险因素的乳球菌属、罗斯氏菌属、考拉杆菌属及阿德勒克罗伊茨氏菌属,在独立数据集的 CP 患者组丰度水平呈现出高于健康对照组的趋势 (图 2G)。

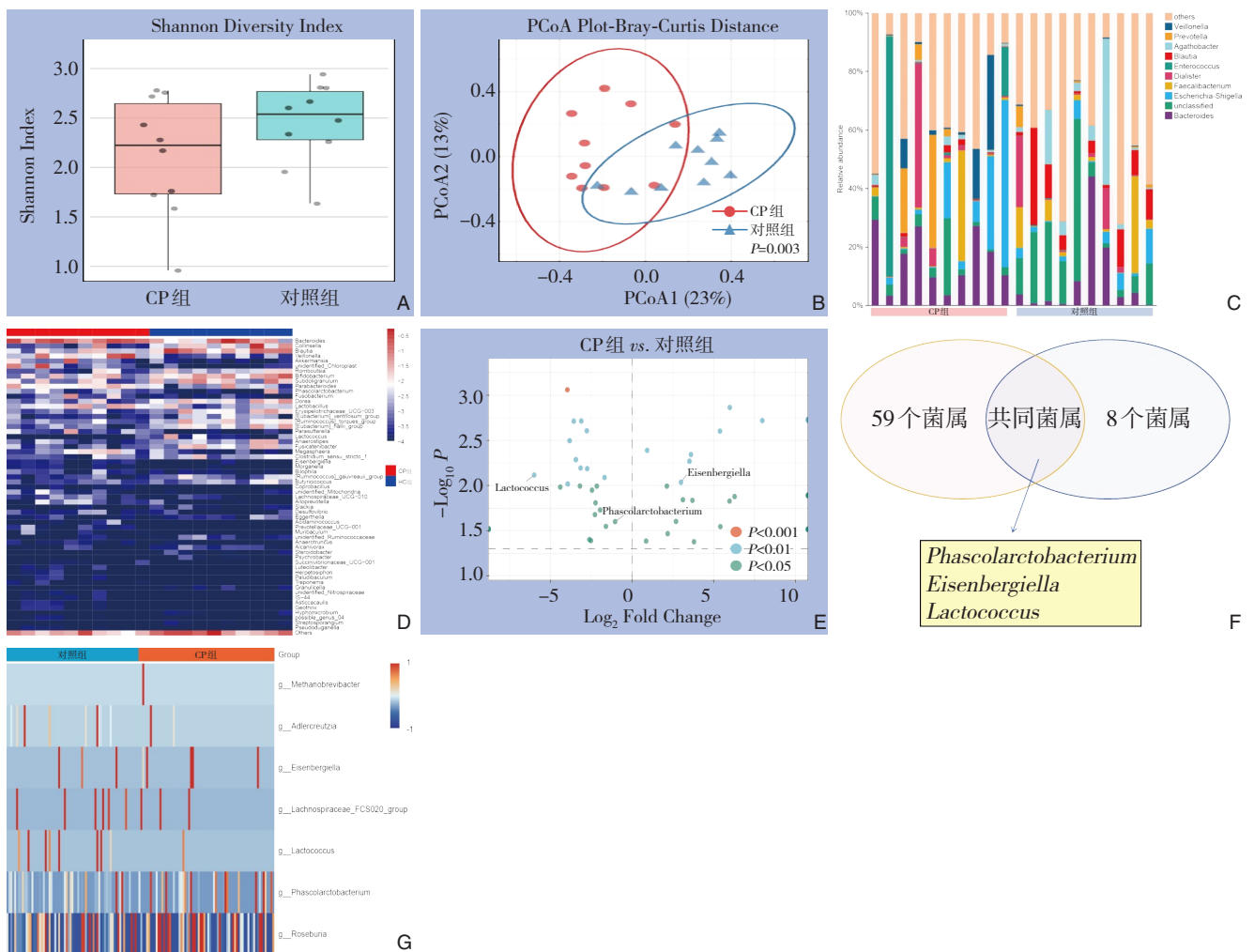


图 2 CP 组对照组肠道微生物组成的比较 A:  $\alpha$  多样性比较分析; B:  $\beta$  多样性比较分析; C: 肠道菌群属水平主要细菌分类群的相对丰度堆叠图; D: 组间显著差异菌属的相对丰度热图; E: 组间显著差异菌属的相对丰度火山图; F: 16s 显著差异菌与 MR 分析结果韦恩图; G: MR 识别的 7 个因果关联菌属在独立验证队列中的丰度热图

Figure 2 Comparison of gut microbiota composition between CP and control groups A:  $\alpha$  diversity analysis; B:  $\beta$  diversity analysis; C: Relative abundance of major genera (stacked bar plot); D: Heatmap of differentially abundant genera; E: Volcano plot of differential genera; F: Venn diagram of overlapping genera between 16S and MR analyses; G: Heatmap of MR-identified genera in validation cohort

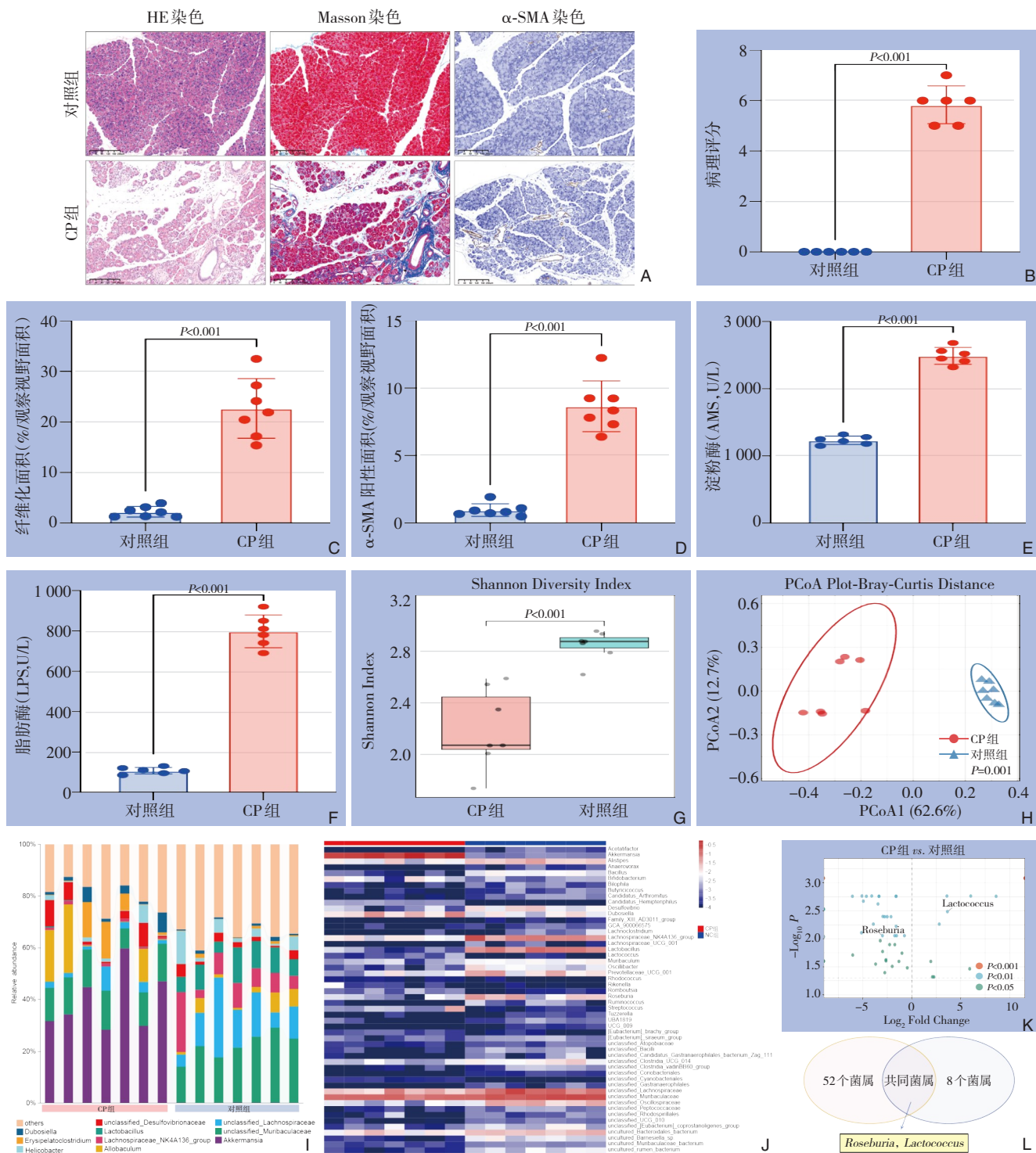
### 2.3 16S rRNA 测序揭示 CP 小鼠中的肠道微生物变化

首先对 CP 组与对照组小鼠的胰腺组织进行 HE 染色和 Masson 染色,提示 CP 组小鼠胰腺正常腺泡结构破坏,伴有明显的炎性细胞浸润、腺泡细胞萎缩及空泡化,同时伴有大量胶原纤维沉积(图 3A-C);免疫组化染色结果显示,CP 组  $\alpha$ -SMA 阳性面积百分比显著高于对照组(图 3D)。血清学检测提示,CP 组小鼠的血清淀粉酶活性[ $(2\,490 \pm 121)$  U/L vs.  $(1\,233 \pm 64)$  U/L,  $P < 0.001$ ]和脂肪酶活性明显升高[ $(798 \pm 83)$  U/L vs.  $(108 \pm 16)$  U/L,  $P < 0.001$ ](图 3E-F),证实 CP 小鼠造模成功。进一步分析小鼠肠道微生物改变, $\alpha$ -多样性分析显示,CP 组的 Shannon 指数显著低于对照组( $P=0.000\,9$ )(图 3G);PCoA 分析显示,两组小鼠的肠道微生物群落结构存在显著差异( $P=0.001$ )(图 3H)。在属水平上,CP 组中阿克曼菌属(*Akkermansia*)的相对丰度显著升高,而对照组中乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和毛螺菌科\_NK4A136 群(*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group*)的相对丰度较高(图 3I)。笔者进一步鉴定出 52 个在属水平上存在显著差异的菌属:在对照组中,阿克曼菌属( $P=0.002$ )、乳酸杆菌属( $P=0.002$ )、毛螺菌科\_NK4A136 群( $P=0.002$ )、罗斯氏菌属( $P=0.009$ )和别样杆菌属(*Alistipes*)( $P=0.009$ )等有益菌的相对丰度均显著高于 CP 组。相反,一些潜在的机会致病菌,如链霉菌属(*Streptococcus*)( $P=0.002$ )和杜波氏菌属(*Dubosiella*)( $P=0.025$ )在 CP 组中显著富集(图 3J-K)。通过整合 MR 分析结果,筛选出 2 个交集菌属:乳球菌属和罗斯氏菌属(图 3L)。乳球菌属在 CP 组中显著富集( $\text{Log}_2\text{FC}=3.65$ ,  $P < 0.01$ );相反,罗斯氏菌属则表现出显著的消耗趋势( $\text{Log}_2\text{FC}=-2.99$ ,  $P < 0.01$ )。其中,乳球菌属在患

者与小鼠模型中均表现出显著差异,提示其可能在 CP 的发生、发展中扮演关键角色。

### 2.4 血浆代谢物与 CP 因果关系的 MR 分析

肠道微生物群通过其代谢产物影响疾病的发生与发展<sup>[17-19]</sup>。为系统评估血液代谢物与 CP 的潜在因果关系,借助加拿大纵向衰老研究队列,对血浆代谢物与 CP 风险进行了双样本 MR 分析,发现 15 种代谢物在遗传预测水平上与 CP 风险存在显著的因果关联(图 4A)。MR 分析显示,12 种代谢物可能增加 CP 的发生风险,包括十二烷二烯二酸、二十碳烯二酸等脂肪酸  $\omega$ -氧化途径的中间产物,以及糖鹅去氧胆酸葡萄糖苷酸、硫酸牛磺胆烯酸等多种经结合或硫酸化修饰的胆汁酸。胆汁酸和脂肪酸代谢产物是乳球菌属、艾森伯格氏菌属等的重要代谢输出物,笔者发现其遗传预测水平的升高均与 CP 风险呈显著正相关。同时还发现,赤藓糖醇、核糖醇,以及 N-甲酰氨基茵酸可能对 CP 具有保护作用。为了进一步探究上述代谢物的生物学功能,采用 MetaboAnalyst 平台对差异代谢物进行通路富集分析。结果显示,初级胆汁酸生物合成通路( $P=0.008$ )为最显著富集的信号通路,提示胆汁酸代谢失调可能与 CP 发生密切关联。在差异代谢物中,发现多种结合型胆汁酸,如甘氨酸鹅脱氧胆酸葡萄糖苷酸、牛磺胆烯酸硫酸盐、12-硫酸脱氧胆酸及 3-硫酸牛磺脱氧胆酸被证实为 CP 发病的潜在风险因素。色氨酸代谢( $P=0.013$ )代谢物与免疫调节、肠道屏障功能密切相关。在 CP 患者中, N-甲酰基邻氨基苯甲酸和吡啶乙酰肉碱显著上调(图 4B)。上述结果提示,特定肠道微生物,如乳球菌属、艾森伯格氏菌属、考拉杆菌属和罗斯氏菌属等,可能通过影响代谢,参与 CP 发生与发展。



**图3 CP组与对照组小鼠肠道微生物组成的比较** A: 胰腺组织HE染色、Masson染色以及 $\alpha$ -SMA染色代表性图(比例尺: 200  $\mu$ m); B: 对照组与CP组胰腺病理学评分的定量比较; C: 胶原沉积定量分析; D:  $\alpha$ -SMA表达定量分析; E: 血清淀粉酶表达的定量分析; F: 血清脂肪酶表达的定量分析; G:  $\alpha$ 多样性比较分析; H:  $\beta$ 多样性比较分析; I: 肠道菌群属水平主要细菌分类群的相对丰度堆叠图; J: 组间显著差异菌属的相对丰度热图; K: 组间显著差异菌属的相对丰度火山图; L: 16s rRNA与MR分析结果韦恩图

**Figure 3 Comparison of gut microbiota and pancreatic pathology between CP and control mice** A: Representative HE, Masson, and  $\alpha$ -SMA staining (scale bar: 200  $\mu$ m); B: Histopathological score; C: Collagen deposition quantification; D:  $\alpha$ -SMA expression quantification; E: Serum amylase levels; F: Serum lipase levels; G:  $\alpha$  diversity; H:  $\beta$  diversity; I: Relative abundance of major genera; J: Heatmap of differential genera; K: Volcano plot; L: Venn diagram of MR and 16S results

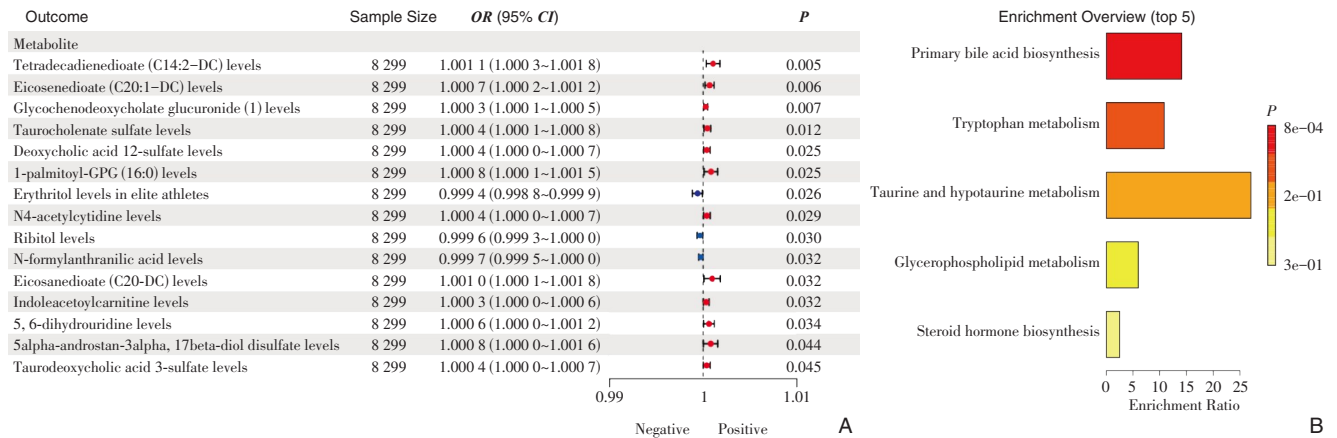


图 4 代谢物对 CP 相关差异代谢物 A: 代谢物对 CP 风险的 MR 分析结果; B: 差异代谢物的 KEGG 通路富集分析结果  
 Figure 4 Causal associations between plasma metabolites and CP A: MR analysis results of metabolites for CP risk; B: KEGG pathway enrichment analysis

### 3 讨论

本研究通过整合 MR 分析与 16S rRNA 测序数据, 揭示了乳球菌属与 CP 之间的复杂关联。尽管观察性数据显示在 CP 患者及 CP 小鼠肠道中乳球菌属的丰度均显著低于健康对照组, 但 MR 分析提示遗传预测的较高丰度可能增加 CP 风险。上述差异可能与疾病不同阶段的动态变化、微生物功能异质性以及代偿性菌群调节等多方面机制有关。

MR 分析所捕捉的是基于终身遗传倾向的、在疾病发生前的微生物特征, 而横断面研究捕捉到的是疾病状态所致的菌群变化结果<sup>[20]</sup>。CP 相关临床干预, 如药物干预、生活习惯改变以及饮食影响等可能显著改变肠道微环境<sup>[21-24]</sup>。胰腺外分泌功能不全是 CP 常见的并发症, 胰酶分泌不足导致肠道内食物消化不良, 直接改变了肠道内可供微生物利用的营养物质, 进而选择性促进某些蛋白发酵菌和胆汁酸转化菌的生长, 而可能不利于以碳水化合物发酵见长的乳球菌属等微生物的存活, 导致其丰度被动下降。因此, 观察性研究在 CP 患者中检测到的低乳球菌丰度, 可能是疾病病理生理及其治疗所致的综合结果。

肠道菌群属水平的异质性不容忽视。肠道乳球菌可能包含多个尚未被充分培养和表征的物种或亚种<sup>[25-27]</sup>, 这些内源性菌株在进化上适应了肠道厌氧、复杂竞争的环境, 其代谢偏好和宿主互作特性可能截然不同。MR 分析所识别的风险信号可能来源于具有促炎潜力或特定代谢活性的菌株, 在疾病早期作为风险因素存在; 而在 CP 进展期, 具有保护作用的乳球菌菌株可能被选择性消耗,

从而导致观察性研究中整体属水平丰度的下降。

在人群数据中筛选出的三种与 CP 相关的菌属 (乳球菌属、艾森伯格氏菌属和考拉杆菌属) 与 MR 分析结果表现出“方向背离”类似现象: 观察性数据显示上述菌属在 CP 组中显著富集, 而 MR 分析则提示其为 CP 的保护因素。笔者推测导致这种现象的原因在于, 在 CP 进展过程中, 机体为抑制有害菌定植与生长, 触发了保护性代偿机制<sup>[28-29]</sup>, 代偿性菌群通过营养竞争<sup>[30]</sup>、产生细菌素和短链脂肪酸等抑菌物质, 或占据肠道黏膜空间以阻止有害菌黏附等途径, 发挥抗炎、抗纤维化作用<sup>[31]</sup>。然而, 在持续且强烈的病理刺激下, 代偿机制最终将失代偿。

本研究存在以下局限性。首先, 尽管已采用多种分析方法, 但 MR 分析仍无法完全排除未知混杂因素或水平多效性的潜在影响, 并且本研究使用的暴露与结局数据均源于欧洲人群, 人种异质性可能限制了研究结果的普适性。其次, 本研究所有达到统计学显著的 MR 因果关联的效应量均接近 1, 提示单个肠道菌属对 CP 发病的独立贡献较为有限, CP 的发病并非由单一“关键”菌属驱动<sup>[32]</sup>, 而是肠道微生物群落整体结构紊乱、宿主遗传背景及环境因素共同作用的结果<sup>[33]</sup>。最后, 临床验证队列样本量相对较小, 尽管本研究观察到了乳球菌属两组间的丰度存在显著差异, 但小样本量可能导致统计效力不足。

综上, 乳球菌属与 CP 的关系具有多层次、多因素的复杂性。后续研究需要借助宏基因组测序, 在菌株水平上解析乳球菌属的功能异质性。同时, 采用大样本临床队列, 确认这些菌属可作为 CP 诊

断与监测的生物标志物。结合代谢组学分析,系统揭示相关菌群影响下游代谢通路在CP发生、发展中的分子机制。

作者贡献声明:王凤仪负责设计研究方案和步骤,采集数据,撰写论文,定稿;隋宇航负责实施研究,采集数据,修改论文,定稿;孙备负责技术支持和指导,分析解释实验数据,修改论文,定稿;李乐负责确定选题思路和设计,研究质量控制,修改论文,定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] DE Thierens N, Verdonk RC, Löhr JM, et al. Chronic pancreatitis[J]. *Lancet*, 2025, 404(10471):2605–2618. doi:10.1016/S0140-6736(24)02187-1.
- [2] Cohen SM, Kent TS. Etiology, diagnosis, and modern management of chronic pancreatitis: a systematic review[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(6):652. doi:10.1001/jamasurg.2023.0367.
- [3] Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis[J]. *BMJ*, 2024, 384:e070920. doi:10.1136/bmj-2023-070920.
- [4] 徐金杰,刘雨,胡良皞. 全球慢性胰腺炎流行病学研究进展[J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(2):206–211. doi:10.16781/j.CN31-2187/R.20220870.  
Xu JJ, Liu Y, Hu LH. Epidemiology of chronic pancreatitis in the world: research progress[J]. *Academic Journal of Naval Medical University*, 2024, 45(2): 206–211. doi: 10.16781/j. CN31-2187/R.20220870.
- [5] 汤承基,周佳,宋颖辉,等. 胰腺外分泌功能不全的病因、诊断及治疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(3):572–578. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240517.  
Tang CJ, Zhou J, Song YH, et al. Advances in the etiology, diagnosis, and treatment of exocrine pancreatic insufficiency[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(3): 572–578. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240517.
- [6] 张学明,陈亮,王好好,等. 背侧胰腺发育不全的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(9):2007–2015. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250274.  
Zhang XM, Chen L, Wang HH, et al. Recent advances in agenesis of the dorsal pancreas[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(9):2007–2015. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250274.
- [7] 侯晓凡,刘林勋,赵占学,等. 益生菌在急性胰腺炎治疗中应用的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(3):454–459. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.016.  
Hou XF, Liu LX, Zhao ZX, et al. Research progress in application of probiotics for treatment of acute pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(3): 454–459. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.016.
- [8] 杨子涵,吴东. 肠道微生态与胰腺疾病[J]. *中华胰腺病杂志*, 2024, 24(1):5–10. doi:10.3760/cma.j.cn115667-20231021-00047.  
Yang ZH, Wu D. Gut microbiota and pancreatic diseases[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2024, 24(1):5–10. doi:10.3760/cma.j.cn115667-20231021-00047.
- [9] Pan LL, Ren ZN, Yang J, et al. Gut microbiota controls the development of chronic pancreatitis: a critical role of short-chain fatty acids-producing Gram-positive bacteria[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(10):4202–4216. doi:10.1016/j.apsb.2023.08.002.
- [10] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253–3265. doi: 10.1681/asn.2016010098.
- [11] Neeland IJ, Kozlitina J. Mendelian randomization: using natural genetic variation to assess the causal role of modifiable risk factors in observational studies[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):755–758. doi:10.1161/circulationaha.117.026857.
- [12] 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. doi:10.1038/s41588-020-00763-1.
- [13] Lopera-Maya EA, Kurilshikov A, van der Graaf A, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7, 738 participants of the Dutch Microbiome Project[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(2):143–151. doi:10.1038/s41588-021-00992-y.
- [14] Chen Y, Lu T, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(1):44–53. doi:10.1038/s41588-022-01270-1.
- [15] Xu JJ, Meng YT, Zou WB, et al. Cross-sectional evaluation of gut microbial-host cometabolites in patients with chronic pancreatitis[J]. *J Dig Dis*, 2023, 24(1):51–59. doi:10.1111/1751-2980.13162.
- [16] 黄博,李浩,王硕晨,等. 肠道菌群与胆石症因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(6):1301–1306. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240369.  
Huang B, Li H, Wang SC, et al. A Mendelian randomization analysis of the causal relationship between gut microbiota and cholelithiasis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(6): 1301–1306. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240369.
- [17] Mahajan UM, Oehrle B, Sirtl S, et al. Independent validation and assay standardization of improved metabolic biomarker signature to

- differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1407–1422. doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.047.
- [18] 杨鸣, 高依莎, 吕狄亚, 等. 胰腺癌与慢性胰腺炎患者血清代谢组学研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2025, 25(2):97–103. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20250117-00011.
- Yang M, Gao YS, Lyu DY, et al. Serum metabolomic study of patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2025, 25(2):97–103. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20250117-00011.
- [19] 周女樱, 孙晶, 杨开焰, 等. 基于孟德尔随机化的基因-代谢物-胰腺癌风险因果链解析[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(9):1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449.
- Zhou NY, Sun J, Yang KY, et al. Causal chain linking genes, metabolites, and pancreatic cancer risk based on Mendelian randomization[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(9): 1965–1974. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250449.
- [20] Chaudhari SN, McCurry MD, Devlin AS. Chains of evidence from correlations to causal molecules in microbiome-linked diseases[J]. *Nat. Chem. Biol.*, 2021, 17(10): 1046–1056. doi: 10.1038/s41589-021-00861-z.
- [21] Kesh K, Tao J, Ghosh N, et al. Prescription opioids induced microbial dysbiosis worsens severity of chronic pancreatitis and drives pain hypersensitivity[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2310291. doi:10.1080/19490976.2024.2310291.
- [22] Sui Y, Zhang T, Ou S, et al. Statin therapy associated *Lactobacillus intestinalis* attenuates pancreatic fibrosis through remodeling intestinal homeostasis[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025, 11(1): 59. doi:10.1038/s41522-025-00695-w.
- [23] Parizadeh M, Arrieta MC. The global human gut microbiome: genes, lifestyles, and diet[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(10): 789–801. doi:10.1016/j.molmed.2023.07.002.
- [24] Mao X, Mao S, Sun H, et al. Causal associations between modifiable risk factors and pancreatitis: a comprehensive Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1091780. doi:10.3389/fimmu.2023.1091780.
- [25] Francés-Cuesta C, Ansari I, Fernández-Garayzábal JF, et al. Comparative genomics and evolutionary analysis of *Lactococcus garvieae* isolated from human endocarditis[J]. *Microb Genom*, 2022, 8(2):000771. doi:10.1099/mgen.0.000771.
- [26] Deng FS, Lin MH, Huang CL, et al. Effects of *Lactococcus cremoris* PS133 in 5-hydroxytryptophan-induced irritable bowel syndrome model rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2464. doi: 10.3390/ijms26062464.
- [27] Kleerebezem M, Bachmann H, van Pelt-KleinJan E, et al. Lifestyle, metabolism and environmental adaptation in *Lactococcus lactis*[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2020, 44(6):804–820. doi:10.1093/femsre/fuaa033.
- [28] 陶晴, 王嫻, 彭宇明, 等. 嗜黏蛋白阿克曼菌在疾病中的保护作用及机制研究进展[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(5):1912–1926. doi:10.13344/j.microbiol.china.210812.
- Tao Q, Wang L, Peng YM, et al. Protective effect of *Akkermansia muciniphila* in diseases and the mechanisms[J]. *Microbiol China*, 2022, 49(5):1912–1926. doi:10.13344/j.microbiol.china.210812.
- [29] Liu P, Yang JL, Chen Y, et al. Alterations of gut microbiota and metabolome in early chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9):e20328. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20328.
- [30] Jacobson A, Lam L, Rajendram M, et al. A gut commensal-produced metabolite mediates colonization resistance to *Salmonella* infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2):296–307. doi:10.1016/j.chom.2018.07.002.
- [31] Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1): 1–9. doi: 10.1038/s41385-018-0053-0.
- [32] de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5):1020–1032. doi:10.1136/gutjnl-2021-326789.
- [33] Ru N, Xu XN, Cao Y, et al. The impacts of genetic and environmental factors on the progression of chronic pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(6):e1378–e1387. doi:10.1016/j.cgh.2021.08.033.

(本文编辑 姜晖)

**本文引用格式:**王凤仪, 隋宇航, 孙备, 等. 基于孟德尔随机化与多维微生物组整合分析的肠道菌群与慢性胰腺炎因果关联研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(3): 470–479. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250643

**Cite this article as:** Wang FY, Sui YH, Sun B, et al. Causal associations between gut microbiota and chronic pancreatitis: an integrative analysis using Mendelian randomization and multi-omics data[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(3): 470–479. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250643