文章编号:1671-7554(2025)12-0044-09 DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.1248

东亚人肠道菌群与胰腺癌关系：基于孟德尔随机化方法的遗传学证据

杜凯豪[1],侯立朝[2],东小鸽[1],薛伟伟[1],何洁洁[1],罗兰明慧[1],蒋威[1],汪占金[1],王展[2,3]

(1.青海大学临床医学院,青海 西宁 810016; 2.青海大学附属医院肝胆胰外科,青海 西宁 810001;
3.青海大学附属医院医工结合与转化应用部,青海 西宁 810001)

摘要:目的 探讨东亚人群中肠道菌群(gut microbiota, GM)与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)之间的因果关系,揭示 PC 的潜在病理机制,为临床干预提供理论依据。**方法** 采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析方法,利用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据库中的数据,以单核苷酸多态性作为工具变量,通过逆方差加权、加权中位数法、贝叶斯加权 MR 等多种 MR 方法评估析 500 种东亚人群 GM 与 PC 之间的因果关系。**结果** 逆方差加权法结果显示,厄雷莫球菌属[日本生物银行(Biobank Japan, BBJ):OR=0.847,95%CI:0.734~0.978,P=0.024;欧洲生物信息研究所(European Bioinformatics Institute, EBI):OR=0.829,95%CI:0.727~0.945,P=0.005)]、鲍曼不动杆菌种(BBJ:OR=0.775,95%CI:0.667~0.900,P=0.001;EBI:OR=0.828,95%CI:0.731~0.937,P=0.003)、甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)(BBJ:OR=0.299,95%CI:0.097~0.917,P=0.035;EBI:OR=0.260,95%CI:0.110~0.615,P=0.002)、螺杆菌属(BBJ:OR=0.771,95%CI:0.657~0.905,P=0.001;EBI:OR=0.807,95%CI:0.700~0.930,P=0.003)与 PC 的发生风险降低相关;阿姆尼普雷沃菌种(BBJ:OR=1.328,95%CI:1.086~1.623,P=0.006;EBI:OR=1.258,95%CI:1.041~1.520,P=0.018)、沙利特罗拟杆菌种(BBJ:OR=1.473,95%CI:1.150~1.887,P=0.002;EBI:OR=1.242,95%CI:1.030~1.497,P=0.023)、食酸菌属(BBJ:OR=1.184,95%CI:1.021~1.374,P=0.026;EBI:OR=1.166,95%CI:1.015~1.339,P=0.030)与 PC 的发生风险增加相关。贝叶斯加权 MR 结果显示,厄雷莫球菌属(BBJ:OR=0.844,95%CI:0.725~0.983,P=0.029;EBI:OR=0.825,95%CI:0.717~0.949,P=0.007)、鲍曼不动杆菌种(BBJ:OR=0.766,95%CI:0.647~0.906,P=0.002;EBI:OR=0.823,95%CI:0.720~0.939,P=0.004)、甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)(BBJ:OR=0.270,95%CI:0.082~0.0888,P=0.031;EBI:OR=0.245,95%CI:0.098~0.610,P=0.003)、螺杆菌属(BBJ:OR=0.768,95%CI:0.647~0.912,P=0.003;EBI:OR=0.802,95%CI:0.689~0.934,P=0.004)与 PC 的发生风险降低相关;阿姆尼普雷沃菌种(BBJ:OR=1.340,95%CI:1.076~1.668,P=0.009;EBI:OR=1.262,95%CI:1.030~1.547,P=0.025)、沙利特罗拟杆菌种(BBJ:OR=1.487,95%CI:1.145~1.931,P=0.003;EBI:OR=1.256,95%CI:1.031~1.531,P=0.024)、食酸菌属(BBJ:OR=1.189,95%CI:1.017~1.390,P=0.029;EBI:OR=1.170,95%CI:1.011~1.353,P=0.036)与 PC 的发生风险增加相关。敏感性分析提示研究结果稳健。**结论** 厄雷莫球菌属、鲍曼不动杆菌种、甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)和螺杆菌属是 PC 的保护因素,而阿姆尼普雷沃菌种、沙利特罗拟杆菌种、食酸菌属会增加 PC 的发生风险。

关键词:肠道菌群;胰腺癌;孟德尔随机化;全基因组关联研究;单核苷酸多态性
中图分类号:R735.9 **文献标志码:**A

Relationship between gut microbiota and pancreatic cancer in East Asians: genetic evidence based on Mendelian randomization

DU Kaihao[1], HOU Lizhao[2], DONG Xiaoge[1], XUE Weiwei[1], HE Jiejie[1], LUO Lanminghui[1],

收稿日期:2024-11-14
基金项目:国家自然科学基金(82160131)
通信作者:王展。E-mail:ufofu01@163.com

JIANG Wei[1], WANG Zhanjin[1], WANG Zhan[2,3]

(1. Qinghai University Clinical Medical College, Xining 810016, Qinghai, China;
2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai, China;
3. Department of Medical Engineering Integration and Translational Application, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, Qinghai, China)

Abstract: Objective To explore the causal relationship between gut microbiota (GM) and pancreatic cancer (PC) in East Asians to reveal the potential pathological mechanisms of PC and provide a theoretical basis for clinical interventions. **Methods** Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using data from genome-wide association studies (GWAS) databases to analyze the relationships between 500 gut microbiota features and PC in East Asians. Single nucleotide polymorphisms were used as instrumental variables, and various MR methods, including inverse variance weighting (IVW), weighted median method, and Bayesian weighted MR, were employed to assess the causal relationship between GM and PC. **Results** The results of the inverse-variance weighted method showed that *g_Eremococcus* [Biobank Japan (BBJ): OR = 0.847, 95% CI: 0.734-0.978, *P* = 0.024; European Bioinformatics Institute (EBI): OR = 0.829, 95% CI: 0.727-0.945, *P* = 0.005), *s_Acinetobacter_baumannii* (BBJ: OR = 0.775, 95% CI: 0.667-0.900, *P* = 0.001; EBI: OR = 0.828, 95% CI: 0.731-0.937, *P* = 0.003), methionine metabolism I (MF0038) (BBJ: OR = 0.299, 95% CI: 0.097-0.917, *P* = 0.035; EBI: OR = 0.260, 95% CI: 0.110-0.615, *P* = 0.002), and *g_Helicobacter* (BBJ: OR = 0.771, 95% CI: 0.657-0.905, *P* = 0.001; EBI: OR = 0.807, 95% CI: 0.700-0.930, *P* = 0.003) were associated with a reduced risk of PC, whereas *s_Prevotella_amnii* (BBJ: OR = 1.328, 95% CI: 1.086-1.623, *P* = 0.006; EBI: OR = 1.258, 95% CI: 1.041-1.520, *P* = 0.018), *s_Bacteroides_salanitronis* (BBJ: OR = 1.473, 95% CI: 1.150-1.887, *P* = 0.002; EBI: OR = 1.242, 95% CI: 1.030-1.497, *P* = 0.023), and *g_Acidovorax* (BBJ: OR = 1.184, 95% CI: 1.021-1.374, *P* = 0.026; EBI: OR = 1.166, 95% CI: 1.015-1.339, *P* = 0.030) were associated with an increased risk of PC, and the results of the Bayesian weighted MR method similarly showed that *g_Eremococcus* (BBJ: OR = 0.844, 95% CI: 0.725-0.983, *P* = 0.029; EBI: OR = 0.825, 95% CI: 0.717-0.949, *P* = 0.007), *s_Acinetobacter_baumannii* (BBJ: OR = 0.766, 95% CI: 0.647-0.906, *P* = 0.002; EBI: OR = 0.823, 95% CI: 0.720-0.939, *P* = 0.004), methionine metabolism I (MF0038) (BBJ: OR = 0.270, 95% CI: 0.082-0.888, *P* = 0.031; EBI: OR = 0.245, 95% CI: 0.098-0.610, *P* = 0.003), and *g_Helicobacter* (BBJ: OR = 0.768, 95% CI: 0.647-0.912, *P* = 0.003; EBI: OR = 0.802, 95% CI: 0.689-0.934, *P* = 0.004) were associated with a reduced risk of PC, while *s_Prevotella_amnii* (BBJ: OR = 1.340, 95% CI: 1.076-1.668, *P* = 0.009; EBI: OR = 1.262, 95% CI: 1.030-1.547, *P* = 0.025), *s_Bacteroides_salanitronis* (BBJ: OR = 1.487, 95% CI: 1.145-1.931, *P* = 0.003; EBI: OR = 1.256, 95% CI: 1.031-1.531, *P* = 0.024), and *g_Acidovorax* (BBJ: OR = 1.189, 95% CI: 1.017-1.390, *P* = 0.029; EBI: OR = 1.170, 95% CI: 1.011-1.353, *P* = 0.036) were associated with an increased risk of PC. Sensitivity analyses suggested that the results were robust. **Conclusion** *g_Eremococcus*, *s_Acinetobacter_baumannii*, methionine metabolism pathway I (MF0038), and *g_Helicobacter* may serve as protective factors for PC, while *s_Prevotella_amnii*, *s_Bacteroides_salanitronis*, and *g_Acidovorax* may increase the risk of PC.

Key words: Gut microbiota; Pancreatic cancer; Mendelian randomization; Genome-wide association study; Single nucleotide polymorphisms

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是预后最差的恶性肿瘤之一。流行病学数据显示,2021 年中国 PC 的年龄标准化发病率为 5.64/100 000,新发病例为 118 665 例[1]。根据国家癌症中心统计,胰腺癌患者的 5 年生存率仅为 7.2%[2]。随着发病数量逐年增加,预计到 2025 年,PC 将成为我国癌症相关死亡的第 3 大原因[3]。导致这一临床困境的主要原因包括 PC 早期症状不典型以及缺乏有效的早期筛查与诊断方法[4-5]。因此,探讨 PC 的新型风险因素和生物标志物,对于突破其防治瓶颈、改善患者预后具有重要意义。

肠道菌群(gut microbiota, GM)失调与肠外疾病的关联已成为新的研究热点。研究表明,GM 失调不仅影响肠道局部,还可通过多种远程调控机制参与胰腺的生理与病理过程[6-8]。与健康人群相比,PC 患者的 GM 组成存在显著差异,表明 GM 可能在 PC 的发病进程中起重要作用[9-11]。Papa 等[12]研究表明,革兰阴性菌来源的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过结合 Toll-样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4),激活核因子 κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)/信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路,从而诱发慢性胰腺炎症、抑制肿瘤抑制蛋白表达,并上调程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1),最终促进肿瘤免疫逃逸与生长。然而,当

前关于 GM 与 PC 关联的研究多基于欧洲人群，缺少针对东亚人群的探讨。鉴于东亚与欧洲人群在 GM 组成尚存在显著差异，这种差异可能进一步影响 GM 与 PC 之间的相关性[13-15]。因此，在东亚人群中对这一关联进行验证和深入探索显得尤为必要。

孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种基于遗传变异作为工具变量（instrumental variables，IVs）进行因果推断的分析方法。该方法以单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）作为 IVs，可有效规避传统观察性研究中常见的混杂偏倚和反向因果问题[16-18]。本研究采用 MR 方法，整合全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）数据，系统评估东亚人群 GM 与 PC 之间的潜在因果关系，旨在从遗传层面提供因果性证据，并为未来筛选治疗靶点与制定精准干预策略提供新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究使用的 GM 与 PC 的 GWAS 数据均来源于公开数据库。GM 数据来自 Liu 等[19]发布的一项中国人群研究（n=3 432），涵盖了 500 种肠道微生物特征。PC 数据来自 IEU Open GWAS Project（https://gwas.mrcieu.ac.uk/），包括日本生物银行（Biobank Japan，BBJ，n = 196 187，GWAS ID 为 bbj-a-140）和欧洲生物信息研究所（European Bioinformatics Institute，EBI，n = 159 700，GWAS ID 为 ebi-a-GCST90018673）。

本研究基于公共 GWAS 数据库，所有原始研究都获得了伦理批准，不需要额外的知情同意或伦理批准。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

采用双样本 MR 方法来评估 500 种 GM 与东亚人群 PC 之间的因果关联。以 500 种 GM 为暴露因素，PC 为结局变量进行 MR 分析。为获得可靠的因果效应估计值，MR 研究基于以下 3 个核心假设[20-22]：① IVs必须与暴露因素强相关（相关性假设，假设 1）；② IV 与混淆因素无关（独立性假设，假设 2）；③ IV 与结局无关（排他性假设，假设 3）。见图 1。

1.2.2 工具变量的筛选

本研究下载了 500 种 GM 的 GWAS 数据，从中筛选出与暴露因素显著相关性（$P<1\times10^{-5}$）的 SNPs 作为 IVs。为确保 IVs 的独立性和排除连锁不平衡效应，本研究基于 1 000 Genomes 项目中东亚人群（East Asians samples，EAS）的基因组参考数据，采用 PLINK 1.90 beta 软件，设定 SNPs 的连锁不平衡参数 R^2 阈值为 0.001，遗传距离为 10 000 千碱基对[23]（kilobase pairs，kb），对候选 IVs 进行聚类和筛选。为进一步消除弱工具变量可能带来的偏倚，所有 $F<10$ 的 SNPs 均被剔除。F 值计算公式为

$$F=[(R^2/(1-R^2)]\times[(N-K-1)/K][24],$$

其中，N 为样本量，K 为自由度等于 1，R^2 为第一阶段回归中工具变量对内生解释变量的决定系数，衡量工具变量对内生变量的解释力度。

R^2 的计算公式为

$$R^2=2\times EAF\times(1-EAF)\times\beta^2,$$

其中，EAF 为效应等位基因频率，β 为等位基因效应值。

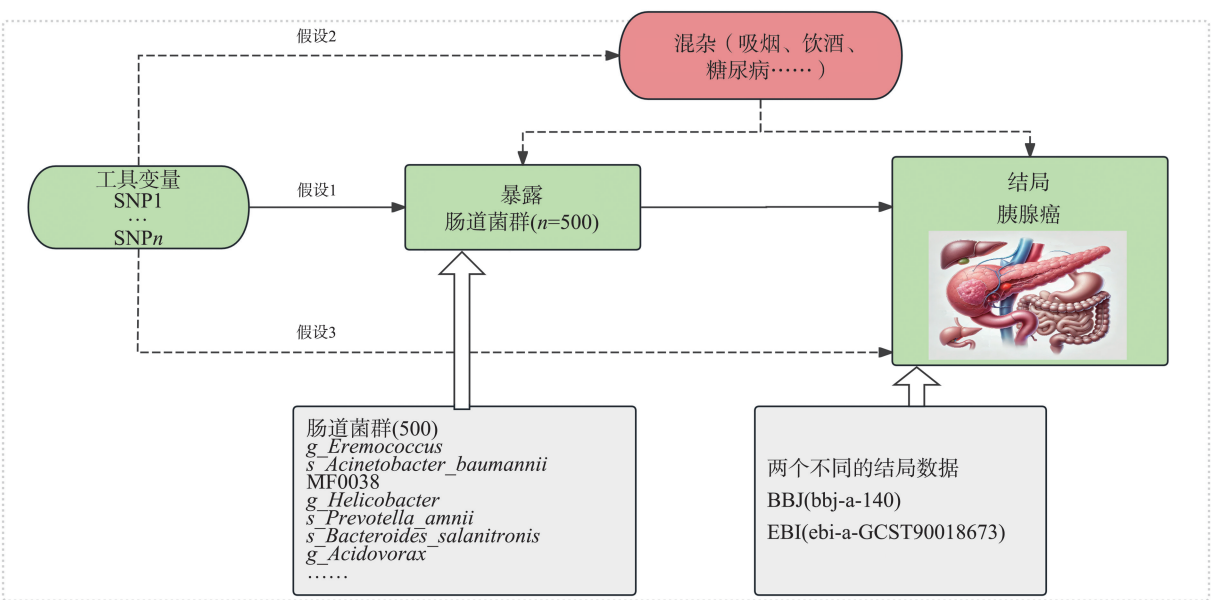

图 1 双样本孟德尔随机化分析设计

Figure 1 Two-sample Mendelian randomization analysis design

1.3 统计学处理

1.3.1 MR 分析方法

采用 R 软件(版本 4.4.1)进行统计分析。MR 分析主要基于 TwoSampleMR(版本 0.6.8)和 MR-PRESSO(版本 1.0)等 R 语言包进行数据提取与处理。采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median, WM)、MR-Egger 法、简单众数法及加权众数法以评估暴露因素与结局之间的因果关系。其中,IVW 法通过对各工具变量的 Wald 比率估计值进行加权线性回归,提供主要因果效应估计;MR-Egger 法基于 inSIDE假设,在允许存在一定水平多效性的前提下进行因果推断[25];Weighted Mode 法对异常 IV 具有较好的稳健性,有助于降低 I 型错误并提高估计的稳健性。若不同方法结果存在不一致,则以 IVW 法的结果为主要参考。

考虑到疾病的多基因遗传背景和广泛存在的多效性可能带来的偏倚(如多基因性、水平多效性、连锁不平衡、样本重叠和选择偏倚等),传统 MR 方法在因果推断中面临诸多挑战。为此,本研究进一步引入 Zhao 等[26]提出的贝叶斯加权孟德尔随机化(Bayesian weighted Mendelian randomization, BWMR)方法,以增强因果估计的稳健性和结果的可信度。检验水准 $\alpha=0.05$(双侧)。

1.3.2 偏倚控制

为控制潜在混杂因素对因果推断的影响,本研究采取了一系列严格的 IVs 筛选步骤。首先,排除了回文结构 SNPs(action = 2)以及在结局中显著相关的($P<5\times10^{-8}$)的 SNPs;其次,通过 Steiger 过滤剔除了存在反向因果关系的 SNPs,保留 Steiger 检验 $P<0.05$且方向性为真(steiger_dir = "TRUE")的位点。为进一步减少混杂,采用 LDlink 工具识别并剔除了与已知 PC 风险因素(如体质量指数、维生素 D、吸烟、糖尿病和饮酒等)相关的 SNPs[27-28]。同时,采用 MR-Egger 和 MR-PRESSO 方法检验水平多效性并识别离群变异,其中 MR-PRESSO 检测参数设定为 NbDistribution = 10 000,并循环执行直至无新增离群值被检出[29]。

1.3.3 敏感性分析

在存在异质性($P<0.05$)的情况下,若继续使用 IVW 固定效应模型,因假设所有工具变量效应一致而低估标准误,导致因果效应估计过于乐观[30-32]。因此,本研究根据 Cochran's Q 检验结果灵活选用 IVW 随机效应模型,以提供更保守的估计和更宽的置信区间,来更好地反映效应中的不确定性与变异。此外,本研究采用留一法检验和散点图等多种方式进行敏感性分析,全面评估因果关系的稳健性与结果的一致性。为增强结果的可靠性和泛化性,并尽量避免样本人群重叠带来的偏倚,本研究整合了两个不同来源的 PC 数据进行分析。所有 MR 分析均遵循 STROBE-MR 声明[33]。

2 结 果

2.1 GM 与 PC 关系的 SNPs 筛选情况

共纳入 3~128 个与 500 种 GM 相关的 IVs。IVs 的 F 值范围为 19~48。其中,BBJ 数据集保留了 8 个与厄雷莫球菌属(*g_Eremococcus*)相关、8 个与鲍曼不动杆菌种(*s_Acinetobacter_baumannii*)相关、17 个与甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)相关、5 个与螺杆菌属(*g_Helicobacter*)相关、4 个与阿姆尼普雷沃菌种(*s_Prevotella_amnii*)相关、11 个与沙利特罗拟杆菌种(*s_Bacteroides_salanitronis*)相关、8 个与食酸菌属(*g_Acidovorax*)相关的 SNPs;EBI 数据集保留了 9 个与厄雷莫球菌属相关、10 个与鲍曼不动杆菌种相关、25 个与甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)相关、6 个与螺杆菌属相关、4 个与阿姆尼普雷沃菌种相关、17 个与沙利特罗拟杆菌种相关、8 个与食酸菌属相关的 SNPs 用于后续分析。

2.2 GM 与 PC 因果关联的 MR 分析结果

IVW 结果显示,bbj-a-140 有 25 种、ebi-a-GCST90018673 有 24 种 GM 与 PC 的因果关联有统计学意义($P<0.05$)。BWMR 结果显示,两个数据集中各有 20 种 GM 与 PC 的因果关联有统计学意义($P<0.05$)。

对两种不同 PC 数据集中 IVW 和 BWMR 结果进行交叉验证,最终选取在两种分析方法中与 PC 的因果关联均有统计学意义($P<0.05$)的 7 种 GM 作为研究对象进一步分析。IVW 结果显示,厄雷莫球菌属(BBJ:OR = 0.847,95% CI:0.734~0.978,P = 0.024;EBI:OR = 0.829,95% CI:0.727~0.945,P = 0.005)、鲍曼不动杆菌种(BBJ:OR = 0.775,95% CI:0.667~0.900,P = 0.001;EBI:OR = 0.828,95% CI:0.731~0.937,P = 0.003)、甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)(BBJ:OR = 0.299,95% CI:0.097~0.917,

$P=0.035$；EBI：OR=0.260，95%CI：0.110～0.615，$P=0.002$）、螺杆菌属（BBJ：OR=0.771，95%CI：0.657～0.905，$P=0.001$；EBI：OR=0.807，95%CI：0.700～0.930，$P=0.003$）与PC的发病风险降低之间的因果关联有统计学意义；阿姆尼普雷沃菌种（BBJ：OR=1.328，95%CI：1.086～1.623，$P=0.006$；EBI：OR=1.258，95%CI：1.041～1.520，$P=0.018$）、沙利特罗拟杆菌种（BBJ：OR=1.473，95%CI：1.150～1.887，$P=0.002$；EBI：OR=1.242，95%CI：1.030～1.497，$P=0.023$）、食酸菌属（BBJ：OR=1.184，95%CI：1.021～1.374，$P=0.026$；EBI：OR=1.166，95%CI：1.015～1.339，$P=0.030$）与PC发病风险增加之间的因果关联有统计学意义。BWMR结果显示，厄雷莫球菌属（BBJ：OR=0.844，95%CI：0.725～0.983，$P=0.029$；EBI：OR=0.825，95%CI：0.717～0.949，$P=0.007$）、鲍曼不动杆菌种（BBJ：OR=0.766，95%CI：0.647～0.906，$P=0.002$；EBI：OR=0.823，95%CI：0.720～0.939，$P=0.004$）、甲硫氨酸代谢途径I（MF0038）（BBJ：OR=0.270，95%CI：0.082～0.0888，$P=0.031$；EBI：OR=0.245，95%CI：0.098～0.610，$P=0.003$）、螺杆菌属（BBJ：OR=0.768，95%CI：0.647～0.912，$P=0.003$；EBI：OR=0.802，95%CI：0.689～0.934，$P=0.004$）与PC的发病风险降低之间的因果关联有统计学意义；阿姆尼普雷沃菌种（BBJ：OR=1.340，95%CI：1.076～1.668，$P=0.009$；EBI：OR=1.262，95%CI：1.030～1.547，$P=0.025$）、沙利特罗拟杆菌种（BBJ：OR=1.487，95%CI：1.145～1.931，$P=0.003$；EBI：OR=1.256，95%CI：1.031～1.531，$P=0.024$）、食酸菌属（BBJ：OR=1.189，95%CI：1.017～1.390，$P=0.029$；EBI：OR=1.170，95%CI：1.011～1.353，$P=0.036$）与PC发病风险增加之间的因果关联有统计学意义。

2.3 质量控制与敏感性分析

Cochran's Q检验的结果显示，最终鉴定的7种GM均不存在异质性（$P>0.05$），故采用IVW的固定效应模型对其因果效应进行检验。MR-Egger回归截距分析的结果显示未发现水平多效性（$P>0.05$），见表1。散点图（图2）、留一法图（图3）及MR-PRESSO分析的结果显示未发现显著的异常值。其中，留一法分析结果显示，剔除任意一个SNP后，MR结果依然稳定，表明MR分析结果不受任何特定SNP的影响。WM、MR-Egger、简单众数和加权众数方法的斜率方向除了甲硫氨酸代谢途径I（MF0038）中的MR-Egger方法外，其他均与IVW方法观察到的斜率方向相同，见表1。

表1 异质性检验及多效性检验结果

Table 1 Results of heterogeneity and pliotropy tests

暴露因素	结局	异质性检验				多效性检验		MR-PRESSO
		MR Egger		IVW		MR Egger		
		Q	P	Q	P	截距	P	P
厄雷莫球菌属	PC（BBJ数据集）	5.328	0.503	5.386	0.613	0.052	0.818	0.673
鲍曼不动杆菌种		5.835	0.442	5.955	0.545	−0.043	0.742	0.596
甲硫氨酸代谢途径I（MF0038）		13.955	0.529	15.517	0.487	−0.067	0.231	0.492
螺杆菌属		1.185	0.757	1.194	0.849	0.103	0.693	0.880
阿姆尼普雷沃菌种		2.161	0.339	2.421	0.490	−0.233	0.673	0.576
沙利特罗拟杆菌种		6.385	0.701	6.468	0.775	0.024	0.779	0.792
食酸菌属		3.900	0.690	3.979	0.782	0.034	0.788	0.822
厄雷莫球菌属	PC（EBI数据集）	7.126	0.416	7.127	0.523	0.003	0.980	0.569
鲍曼不动杆菌种		5.927	0.655	5.928	0.747	−0.004	0.975	0.772
甲硫氨酸代谢途径I（MF0038）		18.346	0.738	18.667	0.769	−0.022	0.577	0.783
螺杆菌属		3.353	0.501	3.355	0.645	0.006	0.968	0.681
阿姆尼普雷沃菌种		0.278	0.870	0.479	0.924	−0.192	0.698	0.935
沙利特罗拟杆菌种		16.009	0.381	17.093	0.380	0.062	0.329	0.414
食酸菌属		4.127	0.660	4.261	0.749	−0.042	0.726	0.780

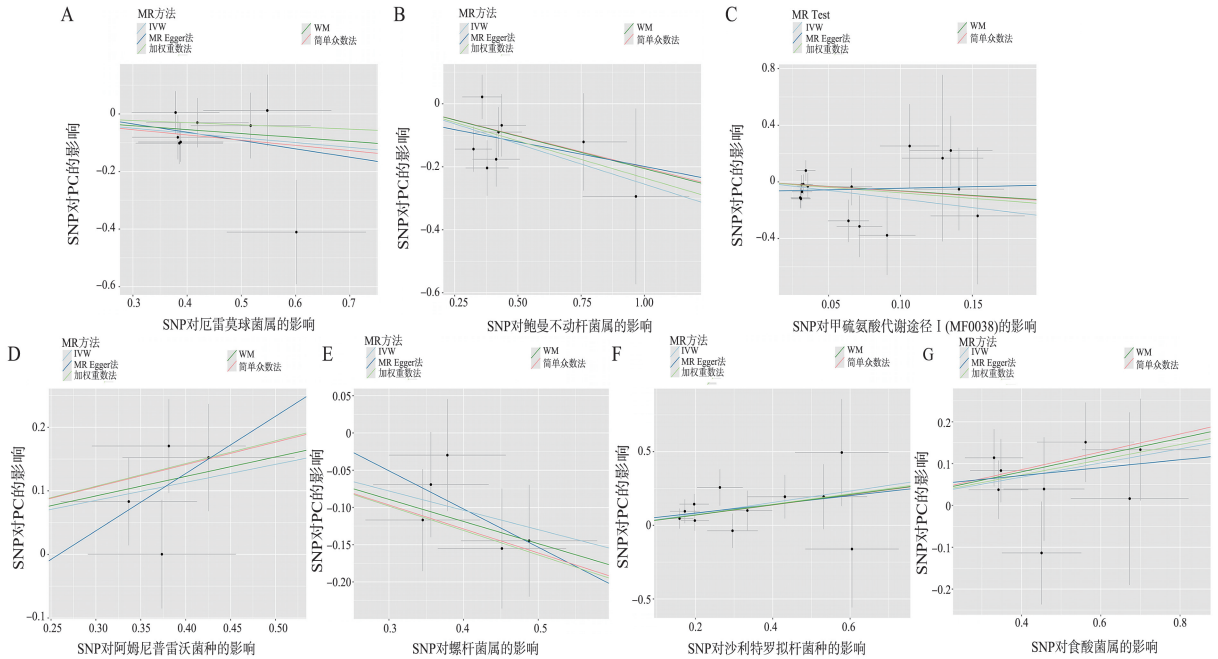

图 2　GM 对 PC 因果效应 MR 分析的散点图

A:厄雷莫球菌属与 PC;B:鲍曼不动杆菌种与 PC;C:甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)与 PC;D:阿姆尼普雷沃菌种与 PC;E:螺杆菌属与 PC;F:沙利特罗拟杆菌种与 PC;G:食酸菌属与 PC。

Figure 2　Scatter plots for MR analyses of the causal effect of GM on PC

A: *g_Eremococcus* and PC; B: *s_Acinetobacter_baumannii* and PC; C: Methionine metabolism pathway I (MF0038) and PC; D: *s_Prevotella_amnii* and PC; E: *g_Helicobacter* and PC; F: *s_Bacteroides_salanitronis* and PC; G: *g_Acidovorax* and PC.

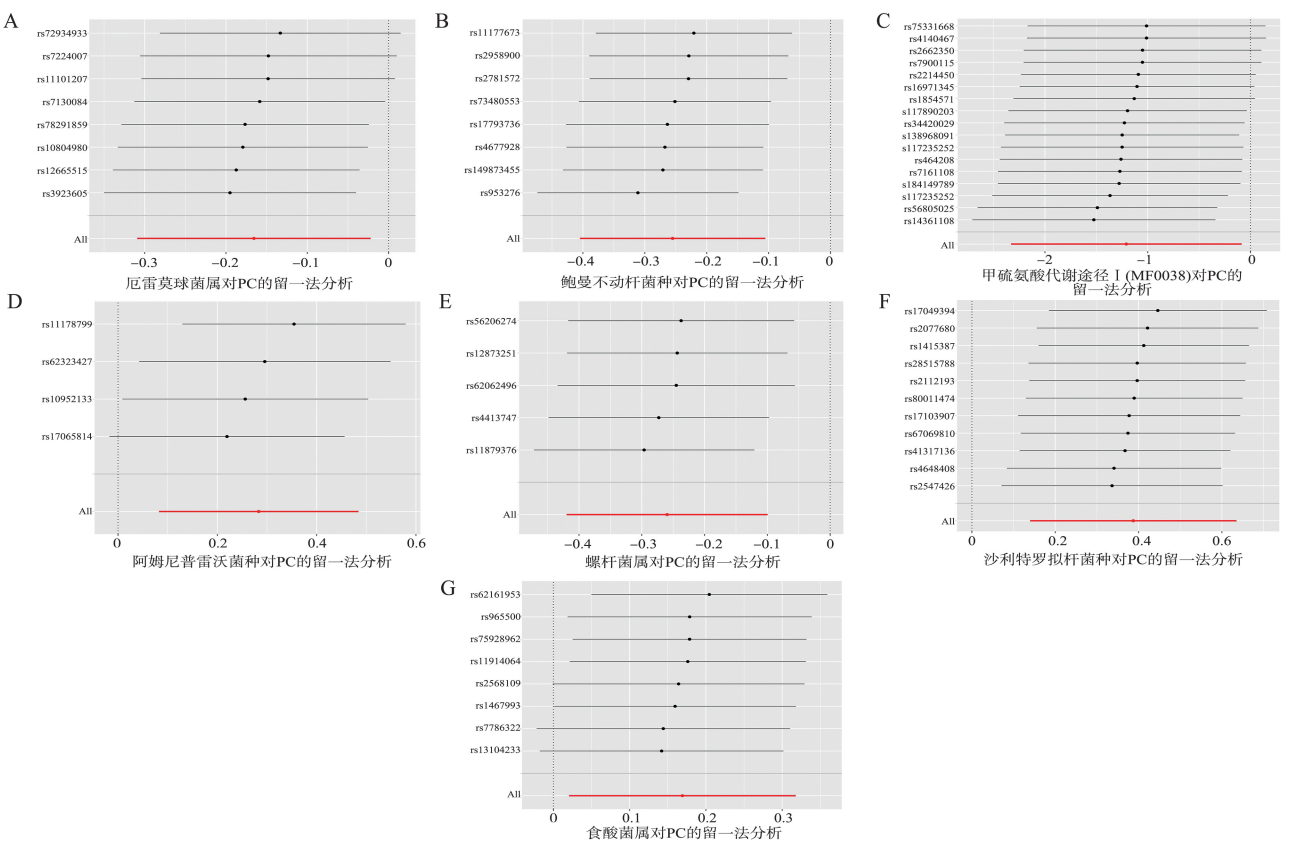

图 3　GM 对 PC 因果效应的 MR 分析的留一法图

A:厄雷莫球菌属与 PC;B:鲍曼不动杆菌种与 PC;C:甲硫氨酸代谢途径 I(MF0038)与 PC;D:阿姆尼普雷沃菌种与 PC;E:螺杆菌属与 PC;F:沙利特罗拟杆菌种与 PC;G:食酸菌属与 PC。

Figure 3　Leave-one-out plots for MR analyses of the causal effect of GM on PC

A: *g_Eremococcus* and PC; B: *s_Acinetobacter_baumannii* and PC; C: Methionine metabolism pathway I (MF0038) and PC; D: *s_Prevotella_amnii* and PC; E: *g_Helicobacter* and PC; F: *s_Bacteroides_salanitronis* and PC; G: *g_Acidovorax* and PC.

3 讨 论

GM在肿瘤发生发展中扮演重要角色，其在PC中的潜在影响已成为当前肿瘤学的研究热点。研究表明，GM可通过调节宿主免疫微环境、诱导慢性炎症及重塑代谢活性等多种途径，参与多种恶性肿瘤的病理进程[6-8]。基于宏基因组或16S rRNA测序的观察性研究已描绘出PC患者的特征性菌群失调图谱，例如患者肠道中普雷沃菌属、消化链球菌属等致病菌属显著富集，而具有保护作用的产丁酸菌等益生菌则相对减少[34-35]。相关动物实验表明，清除或重建GM可延缓胰腺肿瘤的进展[36-37]。尽管已有MR研究初步提示了特定菌群与PC的潜在因果关联，但这些研究多集中于欧洲人群[38]。本研究在东亚人群中系统阐释了特定GM与PC之间的因果关联，不仅为PC的微生态致病机制提供了来自东亚人群的遗传学证据，也为理解该疾病在不同种族背景下的异质性提供了重要线索。

已有研究显示，部分GM产生的短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）可通过调节炎症发挥健康效应[39-41]。然而，关于厄雷莫球菌的研究证据较为有限，目前尚无直接报道证实其能够产生SCFAs。本研究发现厄雷莫球菌属与PC风险降低有关，提示其可能通过调控炎症反应参与抗肿瘤过程，为进一步探索其潜在机制提供了新的研究方向。

多项研究显示，螺杆菌属与PC风险相关[42-44]，但不同地区的研究结论存在差异，如欧洲研究未发现两者之间存在关联[45]。这种不一致可能与样本量及研究设计的局限性有关[46]。本研究发现，在东亚人群中螺杆菌属可能对PC有保护作用，与Risch等[47-48]学者提出的幽门螺杆菌感染可能降低东亚人群PC风险的观点一致。

Wong-Rolle等[49]在综述中指出，食酸菌能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移。本研究发现，食酸菌属为PC的危险因素，与上述报道一致。其机制可能为食酸菌在PC微环境中激活多种与肿瘤相关的信号通路，从而促进肿瘤细胞的增殖和迁移。此外，食酸菌丰度的增加与促炎信号、γδT细胞活化及白介素-17分泌增加密切相关[50]，进而通过维持免疫抑制和促肿瘤环境，促进PC细胞的存活和免疫逃逸[51]。

已有研究发现鲍曼不动杆菌具有抗肿瘤作用[52-54]。本研究发现，鲍曼不动杆菌与PC风险的降低存在因果关系，与上述研究一致。鲍曼不动杆菌作为医院获得性感染的重要病原体，因其耐药性和生物膜形成能力而备受关注，也有证据提示其在免疫系统中可能发挥抗肿瘤作用[55]。结合其双重特性，该菌群可能通过调节免疫细胞功能塑造抗肿瘤环境，但其耐药风险提示在临床解读中仍需保持谨慎。

已有研究显示甲硫氨酸是PC的危险因素之一[56-58]。本研究发现，甲硫氨酸代谢途径I（MF0038）与PC风险降低相关，与上述研究一致。作为细胞生长和存活的关键因子，甲硫氨酸代谢在维持肿瘤细胞增殖和生存中发挥重要作用。该发现从菌群代谢层面为理解PC提供了新证据，并提示靶向甲硫氨酸代谢可能成为潜在的干预策略。

本研究仍存在局限性：①MR因果推断的准确性依赖于工具变量的核心假设，而部分菌群特征的遗传工具变量数量有限，可能影响结果的稳健性；②数据源于公共数据库，且菌群与疾病数据分别来自中国和日本人群，东亚内部的遗传与环境差异可能限制研究结论的外推性。

综上所述，本研究初步揭示了东亚人群中特定GM与PC之间的遗传因果关系，为解析其微生态发病机制提供了新的遗传学证据。未来可将关键菌群作为潜在靶点，开发新型胰腺癌预防和治疗策略。

参考文献：

[1] Zhan ZW, Zheng XH, Xu SH, et al. Rising burden of pancreatic cancer in China: trends, drivers, and future projections[J]. PLoS One, 2025, 20(7): e0327009. doi: 10.1371/journal.pone.0327009

[2] He Y, Zhou XL, Fan XQ, et al. Disease burden of pancreatic cancer - China, 1990-2019[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(24): 527.

[3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[4] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南（2022年版）[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1030.
General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition)[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(5): 1006-1030.

[5] Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP, et al. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel

therapies[J]. J Invest Surg, 2023, 36(1): 2129884. doi: 10.1080/08941939.2022.2129884

[6] Tong Y, Gao HR, Qi QC, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer [J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5889-5910.

[7] Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, et al. Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases [J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2174-2189.

[8] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(11): 690-704.

[9] Yang QY, Zhang JH, Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 872019. doi: 10.3389/fcimb.2022.872019

[10] Sethi V, Kurtom S, Tarique M, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response[J]. Gastroenterology, 2018, 155(1): 33-37.

[11] Yu Q, Newsome RC, Beveridge M, et al. Intestinal microbiota modulates pancreatic carcinogenesis through intratumoral natural killer cells[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2112881. doi: 10.1080/19490976.2022.2112881

[12] Papa V, Schepis T, Coppola G, et al. The role of microbiota in pancreatic cancer [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(12): 3143. doi: 10.3390/cancers15123143

[13] Jiang H, Song TJ, Li ZY, et al. Dissecting the association between gut microbiota and liver cancer in European and East Asian populations using Mendelian randomization analysis[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1255650. doi: 10.3389/fmicb.2023.1255650

[14] Yadav D, Ghosh TS, Mande SS. Global investigation of composition and interaction networks in gut microbiomes of individuals belonging to diverse geographies and age-groups[J]. Gut Pathog, 2016, 8: 17. doi: 10.1186/s13099-016-0099-z

[15] Syromyatnikov M, Nesterova E, Gladkikh M, et al. Characteristics of the gut bacterial composition in people of different nationalities and religions [J]. Microorganisms, 2022, 10(9): 1866. doi: 10.3390/microorganisms10091866

[16] 吴彤, 杨晶玉, 林盪, 等. 基于孟德尔随机化方法探讨脂质和降脂药物与慢性阻塞性肺病的遗传关联[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(5): 54-63.
WU Tong, YANG Jingyu, LIN Dang, et al. Genetic association of lipids and lipid-lowering drugs with chronic obstructive pulmonary disease based on Mendelian randomization[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2024, 62(5): 54-63.

[17] Burgess S, Dudbridge F, Thompson SG. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods[J]. Stat Med, 2016, 35(11): 1880-1906.

[18] 柴红强, 庞磊, 吴明, 等. 利用两样本孟德尔随机化方法探究茶摄入量与膀胱癌发病风险的因果关系[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18): 3450-3454.
CHAI Hongqiang, PANG Lei, WU Ming, et al. Using two sample Mendelian randomization method to explore the causal relationship between tea intake and the risk of bladder cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2023, 31(18): 3450-3454.

[19] Liu XM, Tong X, Zou YQ, et al. Mendelian randomization analyses support causal relationships between blood metabolites and the gut microbiome [J]. Nat Genet, 2022, 54(1): 52-61.

[20] 张展, 李建锋, 李燕玲, 等. 饮食因素与子痫前期因果关系的孟德尔随机化分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(8): 59-66.
ZHANG Zhan, LI Jianfeng, LI Yanling, et al. Mendelian randomization analysis of causality between dietary factors and preeclampsia [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2024, 62(8): 59-66.

[21] 吴飞, 李清丽, 肖振卫. 孟德尔随机化探究细胞因子与慢性肾脏病的因果关系[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(11): 85-95.
WU Fei, LI Qingli, XIAO Zhenwei. Causal association between cytokines and chronic kidney disease based on Mendelian randomization [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2024, 62(11): 85-95.

[22] 冯悦, 俞一凡, 吴思佳, 等. 内脏脂肪组织与肺部疾病的孟德尔随机化研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(7): 48-55.
FENG Yue, YU Yifan, WU Sijia, et al. Mendelian randomization study of visceral adipose tissue and lung diseases[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2024, 62(7): 48-55.

[23] Wang CD, Zhu DD, Zhang DJ, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study[J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 590. doi: 10.1186/s12888-023-05081-4

[24] 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.

[25] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.

[26] Zhao J, Ming JS, Hu XH, et al. Bayesian weighted Mendelian randomization for causal inference based on summary statistics[J]. Bioinformatics, 2020, 36(5): 1501-1508.

[27] Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(4): 439-457.

[28] Seo MS, Yeo J, Hwang IC, et al. Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3109-3116.

[29] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.

[30] Wu FS, Huang Y, Hu JL, et al. Mendelian randomization study of inflammatory bowel disease and bone mineral density[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 312. doi: 10.1186/s12916-020-01778-5

[31] Dong Y, Hu AQ, Han BX, et al. Mendelian randomization analysis reveals causal effects of blood lipidome on gestational diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 335. doi: 10.1186/s12933-024-02429-2

[32] Zhang TL, Cao YN, Zhao JQ, et al. Assessing the causal effect of genetically predicted metabolites and metabolic pathways on stroke[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 822. doi: 10.1186/s12967-023-04677-4

[33] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621.

[34] Ertz-Archambault N, Keim P, Von Hoff D. Microbiome and pancreatic cancer: a comprehensive topic review of literature[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(10): 1899-1908.

[35] Hong JZ, Fu YF, Chen XQ, et al. Gut microbiome changes associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2024, 110(9): 5781-5794.

[36] Dickson I. Microbiome promotes pancreatic cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(6): 328. doi: 10.1038/s41575-018-0013-x

[37] Attebury H, Daley D. The gut microbiome and pancreatic cancer development and treatment[J]. Cancer J, 2023, 29(2): 49-56.

[38] Zhou CF, Xu XJ. Causal relationship between gut microbiota and pancreatic cancer: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. Ann Pancreat Cancer, 2024, 7: 1. doi: 10.21037/apc-23-15

[39] Zhang ZL, Zhang H, Chen T, et al. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 64. doi: 10.1186/s12964-022-00869-5

[40] Liu HY, Lu HD, Wang YX, et al. Unlocking the power of short-chain fatty acids in ameliorating intestinal mucosal immunity: a new porcine nutritional approach[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1449030. doi: 10.3389/fcimb.2024.1449030

[41] Li QX, Jin M, Liu YH, et al. Gut microbiota: its potential roles in pancreatic cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 572492. doi: 10.3389/fcimb.2020.572492

[42] Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and *pancreatic cancer*[J]. Oncology, 1998, 55(1): 16-19.

[43] Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of Helicobacter pylori infection: a cohort study[J]. Int J Cancer, 2011, 128(2): 433-439.

[44] 窦逾常, 王江滨. 胰腺癌患者幽门螺杆菌感染的检测及临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2008, 34(2): 317-319.
DOU Yuchang, WANG Jiangbin. Detection of *H. pylori* infection in patients with pancreatic cancer and clinical significance[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2008, 34(2): 317-319.

[45] Lindkvist B, Johansen D, Borgström A, et al. A prospective study of *Helicobacter pylori* in relation to the risk for pancreatic cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 321. doi: 10.1186/1471-2407-8-321

[46] Rundle A, Ahsan H, Vineis P. Better cancer biomarker discovery through better study design[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(12): 1350-1359.

[47] Risch HA, Lu LG, Kidd MS, et al. *Helicobacter pylori* seropositivities and risk of pancreatic carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(1): 172-178.

[48] Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2, 049 cases and 2, 861 controls[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11): 4449-4454.

[49] Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer[J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 426-435.

[50] Gao F, Yu B, Rao BC, et al. The effect of the intratumoral microbiome on tumor occurrence, progression, prognosis and treatment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1051987.

[51] Tabrizi E, Pourteymour Fard Tabrizi F, Mahmoud Khaled G, et al. Unraveling the gut microbiome's contribution to pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanistic insights and therapeutic perspectives[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1434771.

(下转第 73 页)