

基于孟德尔随机化的肠道菌群与慢性鼻窦炎鼻息肉的因果关系及代谢物中介研究

张家齐^{1,2}, 袁野^{1,2}, 洪陈³, 顾敏⁴, 程雷^{2,5,6}, 陆美萍^{1,2}

1. 南京医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029
2. 南京医科大学第一附属医院 过敏诊疗中心, 江苏 南京 210029
3. 蚌埠市第三人民医院/蚌埠市中心医院 耳鼻咽喉科, 安徽 蚌埠 233000
4. 南京医科大学附属明基医院/明基医学中心 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210029
5. 南京医科大学第一附属医院 变态反应(过敏)科, 江苏 南京 210029
6. 南京医科大学 国际变态反应研究中心, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 本研究旨在通过孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析,探讨肠道菌群与慢性鼻窦炎(chronic sinusitis, CRS)及鼻息肉之间的因果关联,并评估代谢物在其中的中介作用。**方法** 基于 MiBioGen 联盟的肠道菌群基因型数据和 FinnGen、UK Biobank 的 GWAS 数据,筛选工具变量,采用逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)、MR-Egger 回归和加权中位数法(weighted median, WM)评估因果效应。通过 Cochran's Q 检验、MR Egger 法、MR-PRESSO 检验和留一法进行敏感性分析,并使用两步法 MR 中介分析探讨代谢物的中介作用。多变量 MR 被用于评估端粒长度对双歧杆菌相关菌群与 CRS 及鼻息肉关联的影响。**结果** 肠道菌群与 CRS 及鼻息肉的 MR 分析共鉴定出 7 种与 CRS 显著相关的肠道菌群和 8 种与鼻息肉相关的菌群($P_{FDR} < 0.05$)。代谢物及通路分析发现涉及氨基酸代谢、糖类与能量代谢、脂类与类固醇代谢、短链脂肪酸代谢、胆汁酸代谢的多种代谢产物。中介分析确认了 4 组“菌群-代谢物-疾病”因果关系。同时,多变量 MR 分析显示,端粒长度的加入使双歧杆菌属和放线菌门对 CRS 的因果效应不再有统计学意义。最终,本研究发现 Family_XIII_UCG-001 属(genus.FamilyXIIIUCG001)通过调节 N- α -乙酰鸟氨酸降低 CRS 的风险(4.81%),而脱硫弧菌目(order.Desulfovibrionales)通过促进肉碱相关代谢过程对鼻息肉起保护作用(6.5%)。**结论** 肠道菌群与 CRS 及其表型之间存在复杂因果关系,代谢物在其中起重要中介作用,本研究为 CRS 的发病机制研究提供了新的视角。

关键词: 肠道菌群; 鼻窦炎; 鼻息肉; 孟德尔随机化; 循环代谢物

中图分类号: R765.4+1 文献标志码: A 文章编号: 1673-3770(2025)05-0049-12

引用格式: 张家齐, 袁野, 洪陈, 等. 基于孟德尔随机化的肠道菌群与慢性鼻窦炎鼻息肉的因果关系及代谢物中介研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(5): 49-60. ZHANG Jiaqi, YUAN Ye, HONG Chen, et al. Mendelian randomization study of gut microbiota, chronic sinusitis, and nasal polyps: Causal relationships and metabolite-mediated effects [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5): 49-60.

Mendelian randomization study of gut microbiota, chronic sinusitis, and nasal polyps: Causal relationships and metabolite-mediated effects

ZHANG Jiaqi^{1,2}, YUAN Ye^{1,2}, HONG Chen³, GU Min⁴, CHENG Lei^{2,5,6}, LU Meiping^{1,2}

1. Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China
2. Clinical Allergy Center, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China
3. Department of Otorhinolaryngology, The Third the People's Hospital of Bengbu/ Central Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, Anhui, China
4. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, BenQ Hospital (BenQ Medical Center) Affiliated with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China
5. Department of Allergology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China
6. International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

收稿日期: 2025-03-31

基金课题: 国家自然科学基金(82471187); 江苏省基础研究专项资金(软科学研究)项目(BK20241988); 江苏省科教能力提升工程(JSDW202203)

通信作者: 陆美萍. E-mail: lmp@njmu.edu.cn

Abstract: Objective This study aimed to explore the causal relationships between gut microbiota and chronic rhinosinusitis (CRS) or nasal polyps (NP) using Mendelian randomization (MR) analysis and to assess the mediating role of circulating metabolites. **Methods** Instrumental variables (IVs) were selected based on gut microbiota genotype data from the MiBioGen consortium and GWAS data from FinnGen and UK Biobank. Causal effects were evaluated using inverse variance weighting (IVW), MR-Egger regression, and weighted median (WM) methods. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's Q test, MR-Egger intercept test, MR-PRESSO global test, and leave-one-out analysis. Metabolite-mediated pathways were investigated using two-step MR mediation analysis. Multivariable MR was also applied to evaluate the impact of telomere length on the associations between Bifidobacterium-related microbiota and CRS or NP. **Results** The MR analysis revealed seven gut microbial taxa significantly associated with CRS and eight associated with NP ($P_{FDR} < 0.05$). Metabolite and pathway analyses identified key metabolic processes, including amino acid metabolism, carbohydrate and energy metabolism, lipid and steroid metabolism, short-chain fatty acid metabolism, and bile acid metabolism. Mediation analysis confirmed four causal pathways involving microbiota, metabolites, and diseases. Additionally, multivariable MR demonstrated that adjusting for telomere length attenuated the causal effects of the genus *Bifidobacterium* and phylum *Actinobacteria* on CRS, rendering them non-significant. Notably, the genus *Family_XIII_UCG-001* was observed to reduce CRS risk by modulating N- α -acetylornithine (mediation proportion: 4.81%), while the order *Desulfovibrionales* exhibited protective effects on NP through carnitine-related metabolism (mediation proportion: 6.50%). **Conclusion** There is a complex causal relationship between the gut microbiota and CRS and its phenotypes, with metabolites playing an important mediating role. This study provides a new perspective on the pathogenesis of CRS. **Key words:** Gut microbiota; Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Mendelian randomization; Circulating metabolites

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 作为以鼻腔鼻窦黏膜炎症为特征的异质性疾病,其全球患病率约 5%~12%^[1-2]。该疾病以鼻腔鼻窦黏膜的免疫失衡-组织重塑为病理核心,约 30% 的 CRS 患者伴有鼻息肉表型^[3-4]。尽管现有诊疗方案不断优化,高共病率、高复发率以及人群治疗反应的显著差异,对患者生活质量及社会经济造成双重负担^[4,5]。然而 CRS 的发病机制仍未完全阐明。近年来,肠道菌群在上下气道免疫平衡中的关键作用受到广泛关注。Michalik 等^[6]通过宏基因组测序揭示了 CRS 患者双歧杆菌、乳酸菌改变等肠道菌群失调特征。动物实验进一步证实,菌群代谢产物(如短链脂肪酸)能够抑制鼻黏膜的 Th2 反应^[7-8]。这些发现为理解 CRS 的发病机制提供了重要线索,然而现有的小样本、横断面研究难以规避抗生素暴露、饮食模式等混杂因素的干扰,更无法解析微生物群与 CRS 间的因果关系。

孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 作为新兴的因果推断工具,通过遗传变异作为工具

变量,来规避传统观察性研究中的混杂偏倚,近年来已成功揭示了哮喘、特应性皮炎等疾病与菌群之间的因果关系^[9]。本研究拟采用 MR 方法,通过整合多中心的大规模基因组数据,结合物种学及微生物-代谢的视角,探索肠道菌群在 CRS 发病机制中的潜在作用,为该疾病的预防和治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

肠道菌群基因型数据来自 MiBioGen 联盟 (<http://www.mibiogen.org/>)。该研究汇集了 24 个队列的 18 340 例受试者的粪便 16S rRNA 基因测序数据,鉴定出包括 9 个门、16 个纲、20 个目、35 个科和 131 个属的肠道菌群分类特征^[10]。本研究排除了 15 个未知特征,按层次结构将菌群分类特征纳入研究。CRS 和鼻息肉的 GWAS 数据来源于芬兰数据库 (FinnGen) 和英国生物数据库 (UK Biobank)^[11-12], 见表 1。

表 1 GWAS 数据的详细信息
Table 1 Detailed information of GWAS data

数据来源	性状描述	样本量	nSNPs	PMID
MiBioGen	Gut microbiota	24 cohorts, 18,340 participants	5,717,754	33462485
FinnGen	Chronic sinusitis (J10_CHRONIC-SINUSITIS)	17,987 cases, 308,457 controls	16,380,288	36653562
FinnGen	Nasal polyp (J10_NASALPOLYP)	6,841 cases, 308,457 controls	16,380,270	36653562
UK Biobank	Non-cancer illness code, self-reported; chronic sinusitis	2,257 cases, 358,884 controls	13,770,979	25826379
UK Biobank	Non-cancer illness code, self-reported; nasal polyps	1,587 cases, 359,554 controls	13,791,467	25826379
UK Biobank	Telomere length (ieu-b-4879)	472,174 participants	20,134,421	8492471
GWAS catalog	GCST90201021-90204063	8,299 participants	约 15,400,000	7614162

其中 CRS 主要指具有诊断码的鼻窦炎患者,不区分是否伴有鼻息肉;而鼻息肉表型则指具有医师/自报鼻息肉诊断。端粒长度研究(ieu-b-4879)也来自英国数据库^[13]。循环代谢物的 GWAS 数据来自 Chen 等^[14]研究,该研究纳入了 8 299 名受试者,提供包括 1 091 种代谢物和 309 种代谢物比率的代谢相关表型。

1.2 方法

1.2.1 工具变量筛选

以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 为标准筛选与暴露显著相关的 SNP 作为工具变量。基于 MiBioGen 联盟肠道菌群 GWAS 数据的特征,本研究参考近年来针对低统计效力微生物特征的 MR 研究^[15-18],将工具变量筛选阈值设置为 1×10^{-5} 。为了避免连锁不平衡的干扰,采用 $r^2 > 0.001$,在 10 000 kb 范围内对工具变量进行二次筛选,并剔除次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF) $< 1\%$ 的 SNPs^[19]。由于回文序列定向困难,我们剔除所有回文 SNPs。使用 F 统计量来评估 SNPs 和暴露之间的统计强度^[20-22],这里采用 F 值的化简计算公式 $F = \frac{\beta^2}{Se^2}$ 。若 $F < 10$,则认定该工具变量与暴露因素弱相关,予以剔除^[20,23-24]。

1.2.2 MR 分析

本研究使用逆方差加权法(inverse variance-weighted, IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数法(weighted median)来评估因果效应^[25]。其中

IVW 法使用 Wald 估计量和 Delta 算法首先估算每个 SNP 的 Wald 比率,通过将效应的方差的倒数作为权重来累计每个工具变量的 Wald 比率,可以显著改善检验效率^[26-27]。故本研究选用 IVW 法作为评估因果效应的主要方法,其余 4 种方法补充分析。同时进行反向 MR 分析,以发现反向因果的干扰。

1.2.3 敏感性分析

使用 Cochran's Q 法检测 MR 结果的异质性^[25,28]。使用 MR-Egger 检验水平基因多效性,若截距不等于 0 且截距的 P 值 < 0.05 ,说明存在其他混杂效应影响结果的呈现;反之,认为不存在水平多效性^[29-30]。并使用 MR-PRESSO 进行水平多效性全局检验,剔除导致多效性的异常 SNPs。最后,采用留一法,计算逐一剔除每个 SNP 后的总体效应,以评估 MR 结果的稳健性,剔除影响结果稳健性的 SNP^[31]。

1.2.4 中介分析

进一步筛选出与 CRS 有关的代谢物,并以代谢物为中介,使用两步法 MR 中介分析探讨肠道菌群、血清代谢物和 CRS 的关系。中介效应(β_{AB})采用乘法($\beta_{AB} = \beta_A \times \beta_B$),总效应(β_C) = 直接效应($\beta_{C'}$) + 中介效应(β_{AB})。使用 Delta 法估计标准误,估算中介效应占比,并采用 Sobel 检验评估中介效应是否有统计学意义^[32]。见图 1。

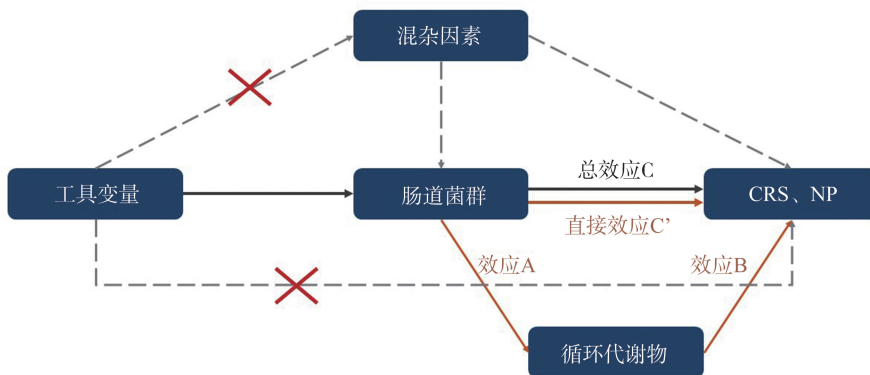


图 1 中介 MR 分析示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mediation MR analysis

1.2.5 多变量 MR

为进一步探索双歧杆菌对 CRS 的作用,使用多变量 MR 评估端粒长度与双歧杆菌相关菌群分类性状对 CRS 的因果关联,以探索年龄相关因素对双歧杆菌对 CRS 的效应中的混杂影响^[33]。

1.3 统计学处理

应用 R 4.4.1 中 TwoSampleMR 包、Mendelian-Randomization 包、ieugwasr 包进行 MR 分析,检验水准选取 $\alpha = 0.05$ 。进行连锁不平衡分析时,调用 Plink(1.9)并参考了 1000 Genome Project 中的基因

数据。通过 MetalGWAS 包中的标准误方法对两组数据的 SNP 逐一 Meta 分析,以提升统计功效,增强因果效应普适性。考虑到小部分 SNP 的 I^2 统计量 $>50\%$ 以及潜在的临床异质性,数据首先根据基因组膨胀因子(λ GC)在必要时对统计量进行校正,再通过异质性敏感的 DerSimonian-Laird 法随机效应模型进行整合^[34-35]。

为了更好地理解肠道菌群之间的关系,本研究参考 NCBI 物种分类信息以及 GTDB 基因组分类数据库,将物种分类信息与双向 MR 的结果相结合。对与目、科、属性状分级进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正,并使用 Chiplot 网站绘制了发育树热图^[36]。采用 MetaboAnalyst 6.0 对代谢物进行通路分析,以进一步理解肠道菌群对 CRS 患者代谢的潜在影响^[37]。

2 结果

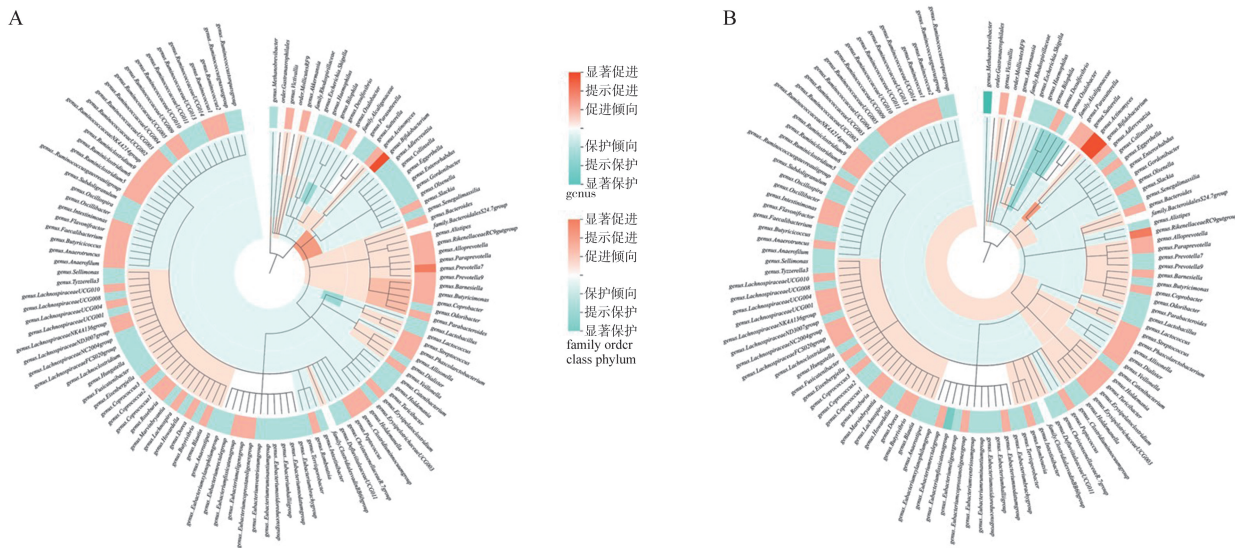
2.1 工具变量筛选

根据前文设定的筛选条件,肠道菌群在门、

纲、目、科和属的层次上,分别筛选出 124 个 SNPs、233 个 SNPs、279 个 SNPs、489 个 SNPs 和 1 531 个 SNPs 作为工具变量。CRS 作为暴露,从 FinnGen、UKB 以及 Meta 数据中分别获取了 60 个、19 个以及 29 个 SNPs,鼻息肉则分别获取了 97 个、36 个以及 35 个 SNPs。在循环代谢物中筛选出 1 722 个 SNPs。

2.2 肠道菌群与 CRS 的因果关联

以肠道菌群为暴露,CRS 性状为结局,在 UKB 组、FinnGen 组及 Meta 组共发现 21 个肠道菌群性状与 CRS 存在因果关系($P < 0.05$),16 个肠道菌群性状与鼻息肉存在因果关系($P < 0.05$)。筛选逆方差加权法、MR-Egger 法及加权中位数法方向一致的结果,通过敏感性分析,并对纲以下的菌群性状分级 FDR 校正后,仍有 10 种肠道菌群与 CRS 因果关联差异有统计学意义($P_{FDR} < 0.05$),8 种肠道菌群与鼻息肉因果关联差异有统计学意义($P_{FDR} < 0.05$)。结合物种分类学信息,绘制发育树热图,见图 2。



显著促进:OR >1 , $P_{FDR} < 0.05$;提示促进:OR >1 , $P < 0.05 < P_{FDR}$;促进倾向:OR >1 , $P > 0.05$;显著保护:OR <1 , $P_{FDR} < 0.05$;提示保护:OR <1 , $P < 0.05 < P_{FDR}$;保护倾向:OR <1 , $P > 0.05$ 。

图 2 发育树热图

A:展示肠道菌群与 CRS (FinnGen) 因果关联的发育树热图; B:展示肠道菌群与 NP (FinnGen) 的因果关联的发育树热图

Figure 2 Phylogenetic heatmaps

A: Phylogenetic heatmap illustrating the causal associations between gut microbiota and CRS (FinnGen); B: Phylogenetic heatmap illustrating the causal associations between gut microbiota and NP (FinnGen)

剔除潜在反向因果混杂,最终发现 7 个菌群性状与 CRS 存在因果关联,8 个菌群性状与鼻息肉存

在因果关联。见表 2。

表 2 肠道菌群与 CRS 及 NP 的因果关联
Table 2 Causal associations of gut microbiota with CRS and NP

结局	暴露	方法	B	SE	OR(95%CI)	P	P _{FDR}	Cochran's Q 检验	多效性检验	MR PRESSO 全局检验	
CRS FinnGen	genus.Bifidobacterium	IVW	0.110	0.048	1.116(1.015~1.227)	0.024	0.047	0.471	0.568	0.359	
		MR Egger	0.043	0.122	1.044(0.822~1.327)	0.730					
		WM	0.055	0.069	1.057(0.923~1.209)	0.424					
	genus.FamilyXIIIUCG001	IVW	-0.138	0.064	0.871(0.769~0.986)	0.030	0.030	0.962	0.367	0.981	
		MR Egger	-0.321	0.198	0.726(0.493~1.069)	0.156					
		WM	-0.147	0.079	0.863(0.739~1.008)	0.063					
	phylum.Actinobacteria	IVW	0.111	0.055	1.118(1.003~1.246)	0.044	0.044	0.706	0.699	0.758	
		MR Egger	0.202	0.234	1.223(0.773~1.936)	0.405					
		WM	0.072	0.077	1.075(0.925~1.249)	0.345					
CRS Meta	family.Desulfovibrionaceae	IVW	-0.003	0.001	0.997(0.995~1.000)	0.032	0.032	0.673	0.711	0.129	
		MR Egger	-0.004	0.003	0.996(0.991~1.002)	0.233					
		WM	-0.003	0.002	0.997(0.993~1.000)	0.040					
	family.Methanobacteriaceae	IVW	-0.002	0.001	0.998(0.997~1.000)	0.038	0.038	0.566	0.887	0.569	
		MR Egger	-0.001	0.003	0.999(0.993~1.005)	0.742					
		WM	-0.001	0.001	0.999(0.998~1.001)	0.592					
	order.Methanobacteriales	IVW	-0.002	0.001	0.998(0.997~1.000)	0.038	0.038	0.566	0.887	0.591	
		MR Egger	-0.001	0.003	0.999(0.993~1.005)	0.742					
		WM	-0.001	0.001	0.999(0.998~1.001)	0.575					
	class.Methanobacteria	IVW	-0.002	0.001	0.998(0.997~1.000)	0.038	0.038	0.566	0.887	0.592	
		MR Egger	-0.001	0.003	0.999(0.993~1.005)	0.742					
		WM	-0.001	0.001	0.999(0.998~1.001)	0.602					
	NP FinnGen	genus.Actinomyces	IVW	0.185	0.081	1.203(1.027~1.410)	0.022	0.022	0.898	0.800	0.901
			MR Egger	0.137	0.197	1.147(0.780~1.687)	0.518				
			WM	0.226	0.107	1.254(1.017~1.546)	0.034				
genus.Bifidobacterium		IVW	0.248	0.077	1.281(1.101~1.491)	0.001	0.003	0.797	0.416	0.744	
		MR Egger	0.397	0.192	1.488(1.021~2.168)	0.066					
		WM	0.238	0.106	1.268(1.030~1.561)	0.025					
genus.Methanobrevibacter		IVW	-0.214	0.093	0.807(0.673~0.968)	0.021	0.021	0.125	0.210	0.211	
		MR Egger	-0.666	0.314	0.514(0.278~0.950)	0.101					
		WM	-0.154	0.094	0.857(0.713~1.031)	0.102					
family.Alcaligenaceae		IVW	-0.276	0.105	0.759(0.618~0.931)	0.008	0.017	0.814	0.292	0.250	
		MR Egger	-0.800	0.48	0.449(0.175~1.150)	0.130					
		WM	-0.294	0.136	0.745(0.571~0.972)	0.030					
family.Desulfovibrionaceae		IVW	-0.196	0.092	0.822(0.687~0.983)	0.032	0.032	0.91	0.372	0.907	
		MR Egger	-0.007	0.22	0.993(0.645~1.528)	0.975					
		WM	-0.134	0.121	0.875(0.690~1.109)	0.268					
order.Desulfovibrionales		IVW	-0.180	0.086	0.836(0.705~0.990)	0.038	0.038	0.924	0.559	0.906	
		MR Egger	-0.060	0.216	0.942(0.617~1.438)	0.787					
		WM	-0.132	0.121	0.876(0.691~1.112)	0.277					
class.Actinobacteria		IVW	0.163	0.077	1.177(1.012~1.368)	0.035	0.035	0.463	0.207	0.283	
		MR Egger	0.440	0.222	1.552(1.004~2.401)	0.070					
		WM	0.208	0.116	1.231(0.981~1.545)	0.073					
class.Deltaproteobacteria		IVW	-0.221	0.084	0.801(0.679~0.946)	0.009	0.009	0.947	0.378	0.940	
		MR Egger	-0.033	0.221	0.967(0.627~1.493)	0.883					
		WM	-0.137	0.114	0.872(0.697~1.091)	0.231					

2.3 代谢物与 CRS 的因果关联

为了探讨代谢物在肠道菌群与 CRS 中的中介作用,我们首先评估各代谢物与 CRS 及鼻窦炎的因果关联。在 FinnGen 组、UKB 组及 Meta 组分别发

现了与 CRS 表型相关的 158、93、81 种循环代谢物以及鼻息肉表型相关的 166、127、150 种循环代谢物。见图 3、表 2。

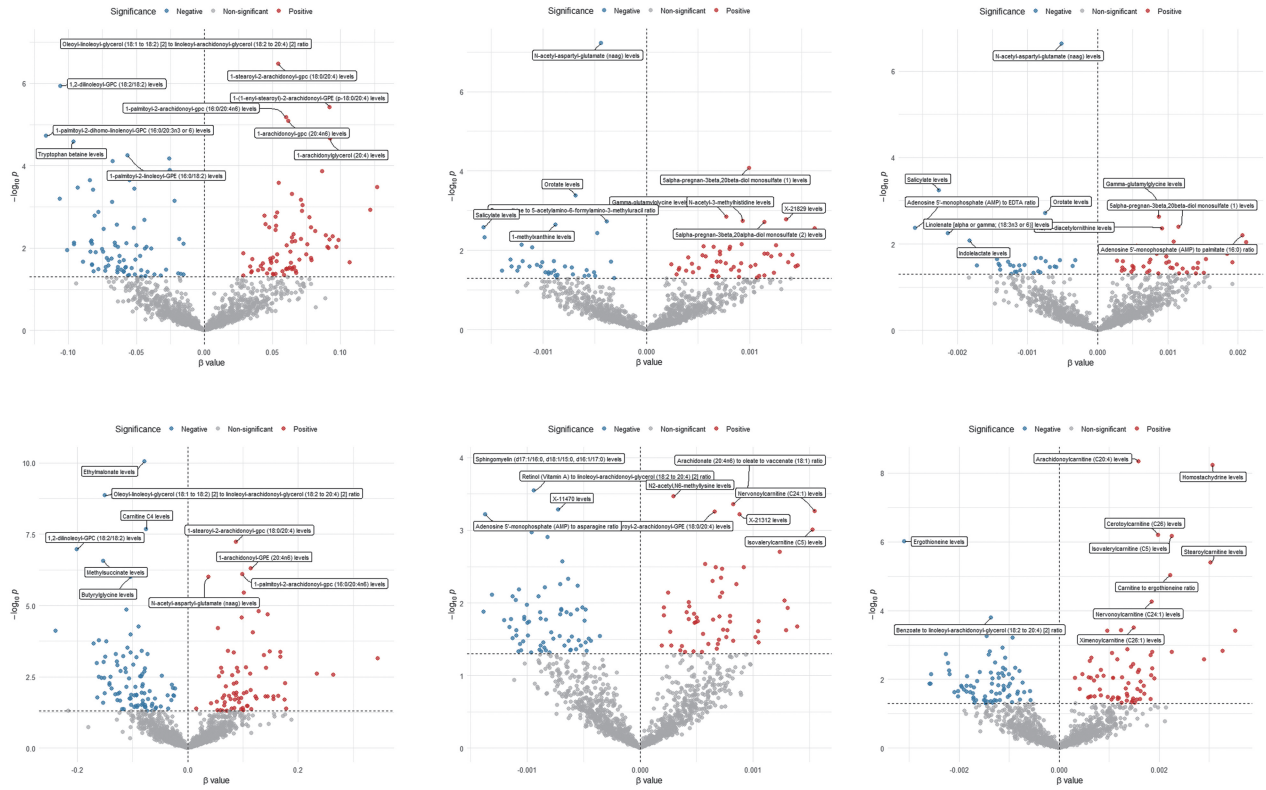


图 3 与 CRS 及 NP 相关的循环代谢物
Figure 3 Circulating metabolites associated with CRS and NP

对这些代谢产物进行代谢通路分析,发现这些代谢物涉及氨基酸代谢、糖类与能量代谢、脂类与类

固醇代谢、短链脂肪酸代谢、胆汁酸代谢等多方面重要通路。见表 3。

表 3 与 CRS 及 NP 相关的代谢通路
Table 3 Metabolic pathways associated with CRS and NP

表型	通路	个数	期望	PFDR
CRS	Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	0.332	0.000 4
	Arginine biosynthesis	14	0.580	0.000 4
	Arginine and proline metabolism	36	1.493	0.001 8
	Glutathione metabolism	28	1.161	0.001 8
	Cysteine and methionine metabolism	33	1.368	0.024 7
	Glycine, serine and threonine metabolism	33	1.368	0.024 7
NP	Alanine, aspartate and glutamate metabolism	28	1.143	0.000 3
	Arginine biosynthesis	14	0.572	0.000 3
	Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	8	0.327	0.003 1
	Taurine and hypotaurine metabolism	8	0.327	0.003 1
	Glycine, serine and threonine metabolism	33	1.347	0.003 4
	Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis	4	0.163	0.003 4
	Caffeine metabolism	10	0.408	0.004 5
	Arginine and proline metabolism	36	1.470	0.004 5
	Glutathione metabolism	28	1.143	0.006 1
	Starch and sucrose metabolism	18	0.735	0.040 3

2.4 中介分析

进一步分析以上代谢物与对应的菌群性状的因果关联,经敏感性分析,并去除与上述因果效应方向不一致的情况,最终确定了 12 组“菌群-代谢物-疾病”关系(见表 3)。最终通过 Sobel 检验,我们确认了以下 4 组因果关系:双歧杆菌属(*genus.Bifidobacterium*)、放线菌门(*phylum.Actinobacteria*)是 CRS

的风险因素,*Family_XIII_UCG-001* 属(*genus.Family XIIIUCG001*)则对 CRS 有保护作用,N- α -乙酰鸟氨酸起中介效应,中介效应比分别为 11.49%、8.84% 和 4.81%。脱硫弧菌目(*order.Desulfovibrionales*)通过促进肉碱水平增加,对鼻息肉存在保护作用,肉碱的中介效应比为 6.50%。见表 4。

表 4 循环代谢物的中介效应表
 Table 4 Mediation effects of circulating metabolites

暴露	中介	结局	B	SE	95%CI	Z	Sobel 检验	中介效应比
genus.Bifidobacterium	N-alpha-acetylornithine levels	CRS FinnGen	0.013	0.005	0.003~0.022	2.693	0.007	0.115
genus.FamilyXIIIUCG001	N-alpha-acetylornithine levels	CRS FinnGen	-0.007	0.003	-0.012~-0.002	-2.638	0.008	0.048
phylum.Actinobacteria	N-alpha-acetylornithine levels	CRS FinnGen	0.010	0.004	0.003~0.017	2.681	0.007	0.088
order.Desulfovibrionales	Carnitine levels	NP FinnGen	-0.012	0.006	-0.023~-0.0002	-1.961	0.050	0.065

端粒长度与双歧杆菌相关分析:考虑到年龄对双歧杆菌的影响,端粒长度和双歧杆菌属与 CRS 表型的多变量 MR 显示,加入端粒长度因素后,端粒长度和双歧杆菌属对 CRS 和鼻息肉的因果效应差异

没有统计学意义,且 β 趋近于 0。进一步对双歧杆菌属所属的放线菌门进行多变量 MR 分析发现,放线菌门与鼻息肉的因果关联同样差异没有统计学意义。见表 5。

表 5 端粒长度及双歧杆菌相关菌群的多变量 MR
 Table 5 Multivariable MR analysis of telomere length and bifidobacterium-related microbiota

结局	方法	暴露	B	SE	95%CI	P
CRS FinnGen	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	-0.024	0.038	-0.099~0.052	0.535
		Telomere Length	-0.063	0.054	-0.169~0.044	0.249
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	-0.052	0.046	-0.142~0.038	0.256
		Telomere Length	-0.059	0.054	-0.166~0.047	0.277
CRS UKB	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	0.000	0.001	-0.001~0.001	0.899
		Telomere Length	-0.001	0.001	-0.002~0.001	0.490
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.851
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.500
CRS Meta	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.482
		Telomere Length	-0.001	0.001	-0.003~0.000	0.138
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	-0.001	0.001	-0.002~0.001	0.441
		Telomere Length	-0.001	0.001	-0.003~0.000	0.129
NP FinnGen	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	0.028	0.079	-0.128~0.183	0.726
		Telomere Length	-0.022	0.104	-0.226~0.182	0.834
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	0.076	0.095	-0.111~0.262	0.427
		Telomere Length	-0.017	0.104	-0.221~0.188	0.874
NP UKB	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	0.000	0.001	-0.001~0.001	0.417
		Telomere Length	0.001	0.001	-0.001~0.002	0.371
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	0.001	0.001	-0.001~0.002	0.422
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.601
NP Meta	IVW	genus.Bifidobacterium.id.436	0.000	0.001	-0.001~0.002	0.489
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.552
	MR Egger	genus.Bifidobacterium.id.436	0.001	0.001	-0.001~0.002	0.422
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~0.001	0.601
CRS FinnGen	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.050	0.062	-0.171~0.071	0.420
		Telomere Length	-0.085	0.062	-0.206~0.037	0.171

续表

结局	方法	暴露	B	SE	95%CI	P
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.159	0.077	-0.310~-0.008	0.039
		Telomere Length	-0.085	0.061	-0.204~-0.034	0.162
CRS UKB	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.001	0.001	-0.003~-0.001	0.204
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~-0.001	0.866
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	0.000	0.001	-0.002~-0.002	0.929
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~-0.001	0.652
CRS Meta	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	0.001	0.001	-0.001~-0.002	0.522
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.001~-0.002	0.723
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	0.001	0.001	-0.002~-0.003	0.563
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.001~-0.002	0.735
NP FinnGen	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.009	0.102	-0.210~0.192	0.928
		Telomere Length	-0.019	0.102	-0.220~0.182	0.851
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.193	0.128	-0.443~-0.058	0.132
		Telomere Length	-0.020	0.101	-0.217~-0.177	0.843
NP UKB	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	0.000	0.001	-0.002~-0.001	0.715
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.002~-0.001	0.497
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.001	0.001	-0.003~-0.000	0.096
		Telomere Length	0.000	0.001	-0.001~-0.001	0.809
NP Meta	IVW	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.001	0.001	-0.003~-0.001	0.435
		Telomere Length	0.002	0.001	0.000~-0.003	0.086
	MR Egger	phylum.Actinobacteria.id.400	-0.001	0.001	-0.003~-0.001	0.431
		Telomere Length	0.002	0.001	0.000~-0.003	0.083

3 讨论

本研究采用中介 MR 等方法,系统评估了 CRS 和 NP 表型、循环代谢物与肠道菌群之间的因果关系及中介效应。通过对大型公共 GWAS 数据的 MR 分析,我们识别出多种相关的肠道微生物性状和代谢标志物,并发现了若干中介关系。

既往研究表明,CRS 患者的微生物生态系统存在显著失调。一项荟萃分析显示,CRS 患者的鼻窦细菌群落丰度有所上升,而细菌多样性显著下降^[38]。然而,现有研究主要集中在鼻腔和鼻窦内微生物的变化,关于 CRS 与肠道菌群的相关性仍待深入研究^[39-40]。Balamohan 等^[41]通过对比 CRS 患者鼻窦与肠道微生物群,发现两者之间相似性有限。本研究发现多种可能与 CRS 及鼻息肉发病相关的微生物性状。值得注意的是,这些微生物性状与短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的产生和代谢存在直接或间接的关联。SCFAs 如丁酸、乙酸和丙酸,可由肠道微生物利用未消化的碳水化合物、蛋白质、氨基酸及其他物质合成^[42-43]。丁酸是肠道上皮细胞的重要能量来源,能够通过上调 claudin-1 和 Zonula Occludens-1(ZO-1)表达以及重分布 occludin 来维持肠道屏障的完整性^[43-44]。同时丁酸能够通

过 G 蛋白偶联受体信号传导或组蛋白去乙酰化酶活性发挥抗炎作用^[45]。在 2 型炎症中,高纤维饮食通过增加 SCFAs 水平,调节 DCs 和 T 细胞的功能,影响肺部的免疫微环境,从而减轻过敏性气道炎症^[45]。此外丁酸能够激活 β -arrestin 2,抑制 NF- κ B 信号通路,从而减少 Th1 促炎细胞因子的生成。研究显示,丁酸还可以保护 DNA 免受 H₂O₂ 诱导的损伤^[46-47]。许多其他短链脂肪酸也可以通过组蛋白去乙酰化酶的抑制作用,调节基因表达,进而影响免疫反应和炎症过程^[48]。这意味着,肠道微生物产生的短链脂肪酸可能在调控 CRS 的病理生理过程中扮演重要角色。

结合肠道菌群的物种分类,尽管结果显示 CRS 表型与 NP 表型相关的菌群存在部分差异,但基本集中于放线菌(包括双歧杆菌)、脱硫弧菌以及甲烷杆菌。甲烷杆菌能够利用多糖代谢过程中产生的氢气来合成甲烷,进而促进 SCFAs 的良性循环^[49-50]。脱硫弧菌则能利用乙醇或乳酸还原硫酸盐产生 H₂S 和乙酸等代谢产物^[51-52]:①其产生的 H₂S 具有浓度依赖性双向调节作用。研究表明,低浓度时 H₂S 可以抑制 NLRP3 炎症体信号通路,限制粒细胞募集和巨噬细胞极化,从而减少炎症;而高浓度 H₂S 则可能通过激活 ERK1/2、p38 MAPK 和 ERK-NF- κ B 信

号通路促进促炎因子的合成,加剧炎症反应^[51];
②脱硫弧菌产生乙酸等 SCFAs,营养肠道上皮,尤其当脱硫梭菌与普拉梭菌共生时,这一生物效果更加显著^[53]。进一步中介分析显示,肉碱可能参与脱硫弧菌对鼻息肉的保护作用。作为脂肪酸代谢的关键中间体,肉碱既参与长链脂肪酸的转运,也可作为肠道微生物的碳源,产生 SCFAs。我们推测该中介效应可能与脱硫弧菌与产 SCFAs 菌协同作用,进而促进 SCFAs 生物合成有关,但因其置信区间上界接近于 0,提示其对鼻息肉可能影响微弱,需结合更多功能学研究验证^[54-55]。

此外双样本 MR 分析结果显示双歧杆菌似乎与 CRS 和鼻息肉风险增加有关,我们意识到这与双歧杆菌增强肠道屏障功能、分泌有机酸及抗菌肽等益生特性并不相符^[56]。考虑到双歧杆菌的肠道定植具有显著年龄依赖性特征,我们加入端粒长度这一年龄相关指标,与双歧杆菌一同进行多变量 MR 分析后发现,双歧杆菌对 CRS 和鼻息肉的效应不再有统计学意义^[13,56]。这提示两样本 MR 估算的双歧杆菌属对 CRS 及鼻息肉的因果效应可能受到端粒长度这一混杂因素的影响而呈现出假阳性,且双歧杆菌属与端粒长度 2 个表型具有较高的共线性。

本研究还发现 CRS 的发生涉及多通路代谢调控通路。除 SCFAs 生物合成相关通路(如淀粉/蔗糖代谢及丁酸/丙酸代谢)外多种氨基酸代谢产物也参与了 CRS 及鼻息肉的发病机制。精氨酸代谢通路中,其衍生物一氧化氮(nitric oxide, NO)作为精氨酸代谢关键终产物,与嗜酸性气道炎症程度呈正相关,临床检测 FeNO 及 nNO 水平可作为评估 CRS 炎症状态和治疗响应的生物标志物^[57-60]。本研究发现该过程的中间代谢产物 N- α -乙酰鸟氨酸可能介导放线菌门及 Family_XIII_UCG-001 菌属对 CRS 的调控作用,但其具体分子机制仍需深入解析。缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸等支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)作为必需氨基酸,不仅参与蛋白质生物合成,还通过调控细胞代谢、信号转导及免疫应答等途径影响疾病进程^[61-62]。动物研究显示,支链氨基酸转氨酶 1 介导 BCAAs 代谢激活自噬,导致气道上皮细胞损伤,IgE 炎性细胞浸润,引起哮喘的气道炎症与重塑^[63]。此外本研究还发现谷胱甘肽/半胱氨酸代谢、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢以及牛磺酸代谢通路在 CRS 病理微环境中具有重要调控作用。Celik 团队研究表明,精氨酸、半胱氨酸、鸟氨酸及牛磺酸等氨基酸血浆浓度在 CRS 伴鼻息肉患者中呈现显著上调趋势,

与本研究发现基本吻合^[64]。上述代谢网络与鼻息肉形成的分子关联机制仍有待建立系统研究模型进行验证。

本研究采用多种孟德尔随机化及多组学整合分析方法,系统解析了肠道菌群与 CRS 之间的因果关系及代谢调控网络。研究发现,放线菌门、脱硫弧菌属及甲烷杆菌属等菌群特征可能通过 SCFAs 生物合成及氨基酸代谢通路参与 CRS 病理进程。与传统观察性研究相比,MR 分析通过遗传工具变量有效规避了混杂因素与反向因果偏倚,为因果关系推断提供了更可靠的证据。本研究结合生物分类学揭示了菌群在门、纲、属水平对 CRS 致病机制的共性与特异性;而代谢组学的整合进一步阐明菌群-宿主代谢互作在调控 Th2 型炎症微环境中的关键作用,特别是 SCFAs 通过 G 蛋白偶联受体信号及组蛋白修饰介导的免疫调节途径。

然而本研究存在以下局限性:①尽管采取多来源、大样本数据进行分析,仅 FinnGen 数据获得了最终结局。源头数据样本量、地域局限性可能放大肠道菌群的区域异质性,因此我们仅纳入与 MiBioGen 联盟人群匹配的欧美样本。未来需扩展至多地域、多种族队列以全面解析菌群-CRS 因果关联的普适性;②虽然发现 CRS 与鼻息肉表型在菌群致病特征上存在一致性趋势,但 CRS 致病因素复杂、内型机制异质,并且现有 GWAS 数据缺乏年龄、性别及炎症分型等关键协变量,限制了对菌群-宿主互作异质性的深入解析。未来需基于精准的 Th1/Th2/Th17 炎症分型建立亚组队列,结合单细胞测序与空间代谢组学技术,系统阐明菌群功能异质性在鼻窦炎病理进程中的时空动态调控网络。

综上所述,本研究揭示了肠道微生物群落特征与宿主代谢调节以及鼻窦炎、鼻息肉发生之间的复杂互作网络。未来需整合多组学技术与临床队列研究系统研究菌群代谢的动态调控机制,为生活-饮食模式调整、益生元/益生菌干预等鼻窦炎鼻息肉的预防和治疗提供新的策略。

参考文献:

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2024) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(3): 221-249. doi: 10.3760/cma.j.

- cn115330-20250116-00051
 Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2024) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2025, 60(3): 221-249. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20250116-00051
- [3] Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 740-750. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.027
- [4] Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 127-134. doi: 10.2147/JAA.S290424
- [5] Rosati D, Rosato C, Pagliuca G, et al. Predictive markers of long-term recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(1): 102286. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102286
- [6] Michalik M, Podbielska-Kubera A, Basińska AM, et al. Alteration of indicator gut microbiota in patients with chronic sinusitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e996. doi: 10.1002/iid3.996
- [7] Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 843-850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6
- [8] Ma PJ, Wang MM, Wang Y. Gut microbiota: a new insight into lung diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113810. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113810
- [9] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2233. doi: 10.1136/bmj.n2233
- [10] 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
- [11] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508-518. doi: 10.1038/s41586-022-05473-8
- [12] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(3): e1001779. doi: 10.1371/journal.pmed.1001779
- [13] Codd V, Wang QN, Allara E, et al. Polygenic basis and biomedical consequences of telomere length variation [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1425-1433. doi: 10.1038/s41588-021-00944-6
- [14] Chen YH, Lu TY, 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] Long YW, Tang LH, Zhou YY, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 66. doi: 10.1186/s12916-023-02761-6
- [16] 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
- [17] Li R, Guo Q, Zhao J, et al. Assessing causal relationships between gut microbiota and asthma; evidence from two sample Mendelian randomization analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1148684. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148684
- [18] Sun J, Wang M, Kan Z. Causal relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome: a literature review and Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1-17. doi: 10.3389/fendo.2024.1280983
- [19] Slatkin M. Linkage disequilibrium: understanding the evolutionary past and mapping the medical future [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(6): 477-485. doi: 10.1038/nrg2361
- [20] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728-742. doi: 10.1093/ije/dyy258
- [21] Wang JH, Zhao X, Luo R, et al. The causal association between systemic inflammatory regulators and primary ovarian insufficiency: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 191. doi: 10.1186/s13048-023-01272-5
- [22] Jiang DM, Hou JH, Nan HT, et al. Relationship between hearing impairment and dementia and cognitive function: a Mendelian randomization study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 215. doi: 10.1186/s13195-024-01586-6
- [23] 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
- [24] Burgess S, Thompson SG. Bias in causal estimates from Mendelian randomization studies with weak instruments

- [J]. *Stat Med*, 2011, 30(11): 1312-1323. doi: 10.1002/sim.4197
- [25] 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. doi: 10.1001/jama.2021.18236
- [26] Hartwig FP, Davies NM, Hemani G, et al. Two-sample mendelian randomization: avoiding the downsides of a powerful, widely applicable but potentially fallible technique[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1717-1726. doi: 10.1093/ije/dyx028
- [27] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552. doi: 10.1007/s10654-015-0011-z
- [28] 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. doi: 10.1038/s41588-018-0099-7
- [29] 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. doi: 10.1093/ije/dyv080
- [30] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389. doi: 10.1007/s10654-017-0255-x
- [31] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30-42. doi: 10.1097/EDE.0000000000000559
- [32] Carter AR, Sanderson E, Hammerton G, et al. Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465-478. doi: 10.1007/s10654-021-00757-1
- [33] Sanderson E, Davey Smith G, Windmeijer F, et al. An examination of multivariable Mendelian randomization in the single-sample and two-sample summary data settings[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 713-727. doi: 10.1093/ije/dyy262
- [34] Willer CJ, Li Y, Abecasis GR. METAL: fast and efficient meta-analysis of genomewide association scans[J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(17): 2190-2191. doi: 10.1093/bioinformatics/btq340
- [35] Bourgault J, Abner E, Manikpurage HD, et al. Pro-teome-wide mendelian randomization identifies causal links between blood proteins and acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): 953-965.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2023.01.028
- [36] Xie JM, Chen YR, Cai GJ, et al. Tree visualization by one table (tvBOT): a web application for visualizing, modifying and annotating phylogenetic trees[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(1): 587-592. doi: 10.1093/nar/gkad359
- [37] Pang ZQ, Lu Y, Zhou GY, et al. MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(1): 398-406. doi: 10.1093/nar/gkae253
- [38] Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, et al. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS)[J]. *Clin Experimental Allergy*, 2016, 46(1): 21-41. doi: 10.1111/cea.12666
- [39] Yamanishi S, Pawankar R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(1): 30-35. doi: 10.1097/ACI.0000000000000604
- [40] Rawls M, Ellis AK. The microbiome of the nose[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(1): 17-24. doi: 10.1016/j.anaai.2018.05.009
- [41] Balamohan SM, Tate AD, Dobson BC, et al. Comparison between the sinus and gut microbiome in patients with chronic sinus disease[J]. *Otolaryngology*, 2018, 8(3): 1-4. doi: 10.4172/2161-119x.1000349
- [42] Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2211. doi: 10.3390/nu15092211
- [43] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
- [44] Wang HB, Wang PY, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(12): 3126-3135. doi: 10.1007/s10620-012-2259-4
- [45] Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595. doi: 10.1038/s41577-024-01014-8
- [46] Liu PY, Wang YB, Yang G, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105420. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105420

- [47] Blaak EE, Canfora EE, Theis S, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health[J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(5): 411-455. doi: 10.3920/BM2020.0057
- [48] McBride DA, Dorn NC, Yao MN, et al. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells *in vitro* [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(7): 1912-1924. doi: 10.1007/s13346-022-01284-6
- [49] Mafra D, Ribeiro M, Fonseca L, et al. Archaea from the gut microbiota of humans: could be linked to chronic diseases? [J]. *Anaerobe*, 2022, 77: 102629. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102629
- [50] Sereme Y, Mezouar S, Grine G, et al. Methanogenic Archaea: emerging partners in the field of allergic diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(3): 456-466. doi: 10.1007/s12016-019-08766-5
- [51] Zhou HY, Huang DD, Sun ZT, et al. Effects of intestinal *Desulfovibrio* bacteria on host health and its potential regulatory strategies: a review [J]. *Microbiol Res*, 2024, 284: 127725. doi: 10.1016/j.micres.2024.127725
- [52] Hong Y, Sheng LL, Zhong J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-20. doi: 10.1080/19490976.2021.1930874
- [53] Khan MT, Dwivedi C, Sundh D, et al. Synergy and oxygen adaptation for development of next-generation probiotics [J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 381-385. doi: 10.1038/s41586-023-06378-w
- [54] Ghonimy A, Zhang DM, Farouk MH, et al. The impact of carnitine on dietary fiber and gut bacteria metabolism and their mutual interaction in monogastrics[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1008. doi: 10.3390/ijms19041008
- [55] Zahedi E, Sadr SS, Sanaeierad A, et al. Chronic acetyl-L-carnitine treatment alleviates behavioral deficits and neuroinflammation through enhancing microbiota in valproate model of autism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114848. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114848
- [56] Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, et al. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. the role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 946. doi: 10.3390/nu12040946
- [57] Maniscalco M, Fuschillo S, Mormile I, et al. Exhaled nitric oxide as biomarker of type 2 diseases[J]. *Cells*, 2023, 12(21): 2518. doi: 10.3390/cells12212518
- [58] Olonisakin TF, Moore JA, Barel S, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a marker of mucosal inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(4): 465-472. doi: 10.1177/19458924221080260
- [59] Liu AL, Ma T, Xu N, et al. Adjunctive probiotics alleviates asthmatic symptoms via modulating the gut microbiome and serum metabolome[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2): e0085921. doi: 10.1128/Spectrum.00859-21
- [60] Benedict JJ, Lelegren M, Han JK, et al. Nasal nitric oxide as a biomarker in the diagnosis and treatment of sinonasal inflammatory diseases: a review of the literature [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2023, 132(4): 460-469. doi: 10.1177/00034894221093890
- [61] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders [J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174-1182. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071
- [62] Yahsi B, Gunaydin G. Immunometabolism-the role of branched-chain amino acids[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:1-20. doi: 10.3389/fimmu.2022.886822
- [63] Li J, Chen MX, Lu LL, et al. Branched-chain amino acid transaminase 1 inhibition attenuates childhood asthma in mice by effecting airway remodeling and autophagy [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 306: 103961. doi: 10.1016/j.resp.2022.103961
- [64] Celik M, Şen A, Koyuncu İ, et al. Plasma-free amino acid profiling of nasal polyposis patients [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2019, 22(9): 657-662. doi: 10.2174/1386207322666190920110324

(编辑:李纬)