

口腔菌群与银屑病关系的两样本双向孟德尔随机化研究

苏清¹, 王婧宇², 马冠毅², 刘承灵², 梁小强², 宋翠豪², 孙玉发³, 赵华²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心皮肤科, 北京 100853; ³中央军委联合参谋部警卫局保健处, 北京 100853

摘要: **背景** 研究发现肠道菌群与银屑病的发生密切相关, 但口腔菌群与银屑病的关系尚不明确。**目的** 利用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究探讨口腔菌群与银屑病之间的关联。**方法** 在国家基因库生命大数据平台中获取暴露因素口腔菌群的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数据, 在公开的全基因组关联研究目录中获取结局变量银屑病的SNP数据; 采用逆方差加权法、MR-Egger、加权中位数法、简单模型、加权模型5种回归模型进行MR分析; Cochran's Q检验、MR-PRESSO和MR-Egger截距等检验水平多效性和异质性。**结果** 口腔菌群中链球菌属.婴儿链球菌.1655($OR=1.347, P=0.005$)、韦荣球菌属.1075($OR=1.243, P=0.009$)与银屑病的发生呈正相关; 保罗詹森菌属.1019($OR=0.767, P=0.039$)、假丙酸杆菌属.291($OR=0.769, P=0.036$)、石胡荽属.389($OR=0.797, P=0.006$)、未知菌群.3196($OR=0.799, P=0.008$)、链球菌属.假肺炎链球菌.G.1360($OR=0.833, P=0.034$)与银屑病的发生呈负相关。**结论** 韦荣球菌属.1075增加银屑病发病风险, 保罗詹森菌属.1019、假丙酸杆菌属.291和石胡荽属.389降低银屑病发病风险, 但均与银屑病无反向因果效应。

关键词: 口腔菌群; 银屑病; 孟德尔随机化研究; 流行病学; 全基因组关联研究

中图分类号: R758.63

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)03-0262-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.24122503

引用本文: 苏清, 王婧宇, 马冠毅, 等. 口腔菌群与银屑病关系的两样本双向孟德尔随机化研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (3): 262-270.

Oral microbiome and psoriasis: A two-sample bidirectional mendelian randomization study

SU Qing¹, WANG Jingyu², MA Guanyi², LIU Chengling², LIANG Xiaoqiang², SONG Cuihao², SUN Yufa³, ZHAO Hua²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Dermatology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Central Guard Bureau of Joint Staff Security, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHAO Hua. Email: luckhua301@163.com

Abstract: Background Studies have found that there is relationship between intestinal flora and the occurrence of psoriasis, but the causal relationship between oral flora and psoriasis is not clear. **Objective** To explore the relationship between the oral microbiome and psoriasis using two-sample Mendelian randomization method. **Methods** Single nucleotide polymorphism (SNP) data for oral microbiome exposure and psoriasis outcomes were sourced from China National GeneBank DataBase and NHGRI-EBI GWAS Catalog. MR analysis was conducted using five regression models: MR-Egger, weighted median, inverse variance weighted (IVW), simple, and weighted models. Cochran's Q test, MR-PRESSO, and MR-Egger intercept were used to assess horizontal pleiotropy and heterogeneity. **Results** This study revealed that *Streptococcus infantis*.1655 ($OR=1.347, P=0.005$) and *Veillonella*.1075 ($OR=1.243, P=0.009$) were positively correlated with psoriasis. In contrast, *Pauljensenia*.1019 ($OR=0.767, P=0.039$), *Pseudopropionibacterium*.291 ($OR=0.769, P=0.036$), *Centipeda*.389 ($OR=0.797, P=0.006$), an unclassified microbiota.3196 ($OR=0.799, P=0.008$), and *Streptococcus pseudopneumoniae*.G.1360 ($OR=0.833, P=0.034$) were negatively correlated with psoriasis. **Conclusion** *Veillonella*.1075 increases the risk of psoriasis, while *Pauljensenia*.1019, *Pseudopropionibacterium*.291, and *Centipeda*.389 reduce the risk of psoriasis, however, they show no reverse causal relationship with psoriasis.

Keywords: oral microbiota; psoriasis; mendelian randomization; epidemiology; genome-wide association studies

Cited as: Su Q, Wang JY, Ma GY, et al. Oral microbiome and psoriasis: A two-sample bidirectional mendelian randomization study[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(3): 262-270.

银屑病是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病, 成年人患病率为0.14%~1.99%, 儿童病率为

0.02%~0.22%^[1]。其主要临床特征为红斑, 其上覆厚层鳞屑, 常伴瘙痒和疼痛。与一般人群比较, 银屑病患者抑郁概率更高^[2]。银屑病的发病机制主要为遗传、免疫、环境和行为等因素的相互作用, 驱动因素为异常激活固有免疫系统和获得性免疫系统, 导致皮肤独特临床表现, 全身低度炎症反

收稿日期: 2024-12-25

基金项目: 北京市自然科学基金项目(7244298); 省部级课题

第一作者: 苏清, 在读硕士, 主治医师。Email: 2669702723@qq.com

通信作者: 赵华, 博士, 主任医师。Email: luckhua301@163.com

应伴循环炎症细胞因子水平升高,如白细胞介素23(interleukin-23, IL-23)、IL-17和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等都与发病密切相关。银屑病不仅影响皮肤,还可导致共病,如银屑病关节炎、代谢综合征及心血管疾病等^[3]。

随着微生物组学研究的兴起,人们发现肠道菌群与银屑病的发病密切相关。肠道菌群受到口腔菌群调节,口腔菌群也是人体微生物组的重要组成部分,与宿主的健康状态相关^[4]。目前认为,辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)与介导保护性免疫和多个屏障部位(包括口腔、皮肤和肠道)的致病性炎症反应有关^[5]。研究表明,银屑病患者表现出不同于健康人群的唾液微生物群特征,唾液炎症相关蛋白水平显著低于牙周炎患者和口腔健康对照组^[6-7]。口腔微生物群丰度的失衡可能通过Toll样受体、分子模仿、表位扩散和抗原持久性影响宿主免疫系统,口腔菌群的某些成员也可能通过Th17细胞活化和IL-17表达增加影响局部及全身免疫反应以影响银屑病患者病情进展^[7-9]。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究是一种基于遗传变异作为工具变量来评估暴露与结局因果关系的流行病学方法^[10]。在现有的观察性研究中,混杂因素较多,不能明确因果推断。根据孟德尔遗传定律,等位基因从父母传递给子女过程中是随机分配的;通常后代的基因型在形成受精卵时就已经确定,不会受到其他的影响,这种确定性的基因型相比观察到的变量更早,可避免反向因果关系的问题^[11]。本研究通过MR方法,利用遗传工具变量(instrumental variables, IVs)评估口腔菌群与银屑病之间的因果关系。

1 对象与方法

1.1 数据来源

口腔菌群数据采用2023年公开发表的专注于口腔微生物组与宿主基因组之间关联分析的大规模宏基因组-全基因组关联研究(metagenome-genome-wide association studies, mgGWAS)数据集,该研究对2 984例健康中国人的2 017个舌苔样本和1 915个唾液样本进行大规模mgGWAS研究^[12]。银屑病(GCST90018907)数据来自2021年公开发表的欧洲人群全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)统计结果,总样本量483 174例,其中病例组5 072例,单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism,

SNP)共24 191 364个。

1.2 筛选工具变量

本研究用孟德尔随机化推断口腔菌群与银屑病之间的因果关系。暴露因素为口腔菌群,筛选出与口腔菌群相关的SNP作为工具变量,以银屑病作为结果变量。

工具变量必须满足以下假设。相关性假设:遗传变异必须与口腔菌群具有显著相关性;独立性假设:遗传变异与口腔菌群及银屑病之间的潜在混杂因素不存在多效性关联;排他性假设:遗传变异只能通过影响口腔菌群对银屑病产生影响,而不能通过其他途径对银屑病产生影响^[13]。

为了确保工具变量有效性,避免弱工具变量带来的偏差,并保证变量之间的独立性,需要按照以下流程筛选工具变量。(1)设定统计显著性阈值,为筛选出更多与口腔菌群显著相关SNP,将 P 值阈值设定为较为宽松条件,故设置 $P < 5.0 \times 10^{-6}$ 。(2)连锁不平衡参数设置,以连锁不平衡参数 $r^2 = 0.001$ 和遗传距离(kb)=10 000作为筛选标准,确保所选SNP之间相互独立,避免连锁不平衡导致的变量相关性^[14]。(3) F 统计量筛选,通过 F 统计量筛选工具变量,要求每个SNP的 F 值大于10($F = \beta^2 / S_x^2$)。这样使得工具变量与口腔菌群之间有稳定的关联强度,有效降低弱工具变量可能引起的偏差。(4)去除混杂因素,为满足MR分析的独立性假设,通过Pheno Scanner V2数据库去除与暴露工具变量位点相关的潜在混杂因素,确保工具变量的独立性^[15]。(5)整理口腔菌群和银屑病数据中的相同等位基因,将所有回文SNP删除,确保数据的一致性和准确性。

1.3 统计学方法

本研究主要的统计分析方法为逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW),通过加权整合多遗传变异位点的因果效应估计值,构建暴露因素与结局变量的因果关联模型。同时,采用加权中位数法、MR-Egger法、加权众数法及简单众数法作为辅助分析手段,主要分析结果的稳健性和可靠性,确保分析的全面性^[16]。MR结果以 OR 、95% CI 、 β 值(95% CI)、 P 值、 S_x 等表示,因果关系的检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $\beta > 0$,表明口腔细菌与银屑病呈正相关; $\beta < 0$,表明口腔细菌与银屑病并未呈负相关; $OR > 1$,表明口腔细菌与银屑病呈正相关; $OR < 1$,表明口腔细菌与银屑病呈负相关^[17]。

为确保孟德尔随机化分析结果的稳健性和可

信度，本研究进一步开展了以下敏感性分析。水平多效性检验：对于评估研究结果的可靠性至关重要，研究主要使用MR-Egger截距法对水平多效性进行检验，若检验结果显示 $P \leq 0.05$ ，则表明存在水平多效性，进而提示研究结果可能受到多效性偏差的影响，可信度降低^[18]。异质性检验：分别针对IVW和MR-Egger回归法结果，通过Cochran Q检验对异质性进行评估；当异质性检验的 $P > 0.05$ 时，说明结果不存在显著的异质性，结果较为一致^[19]。单个SNP影响检测：评估是否存在某个SNP对结果产生显著偏差，采用“留一法”逐一检测每个SNP对整体分析结果的影响^[20]。偏倚评估：主要通过目测漏斗图的方法，漏斗图的对称性可以反映研究结果是否存在发表偏倚或其他系统性偏差。采用MR-PRESSO方法检测和校正

研究的多效性，其通过识别和剔除异常工具变量提高口腔菌群与银屑病因果效应估计的准确性。所有MR的统计分析均采用“Two Sample MR”“MR-PRESSO”软件包在R软件(V 4.4.1)中进行。为使研究更全面，进行反向MR分析，探讨银屑病与口腔菌群中保罗詹森菌属、假丙酸杆菌属、石胡荽属、链球菌属、韦荣球菌属的因果关系。

2 结果

2.1 口腔菌群与银屑病的因果效应分析

2.1.1 工具变量的评估 在设定的阈值($P < 5.0 \times 10^{-6}$)和连锁不平衡聚类后，每个细菌最终SNP的详细信息见表1。所有工具变量的F值均超过10，表明没有弱工具偏差。

2.1.2 IVW分析结果 保罗詹森菌属.1019($OR =$

表 1 用于代理口腔菌群的遗传工具变量

Tab. 1 Genetic instrumental variables used as proxies for oral microbiota

| 暴露因素 | SNP | 效应位点 | 其他位点 | β 值 | EAF | SE | P值 | F值 |
|-------------|-------------|------|--------|-----------|----------|-----------|-----------|----|
| 保罗詹森菌属.1019 | rs12969382 | G | A | 0.105 | 0.230 | 0.022 79 | 4.281e-06 | 21 |
| | rs145555305 | T | G | 0.109 | 0.029 | 0.023 40 | 3.261e-06 | 22 |
| | rs28381250 | A | G | 0.117 | 0.206 | 0.022 71 | 2.675e-07 | 27 |
| | rs58105747 | A | G | -0.107 | 0.499 | 0.022 80 | 3.046e-06 | 22 |
| | rs60700940 | C | T | 0.106 | 0.408 | 0.022 67 | 3.515e-06 | 22 |
| | rs62433593 | C | A | -0.105 | 0.022 | 0.022 60 | 3.458e-06 | 22 |
| 假丙酸杆菌属.291 | rs114379875 | T | C | 0.106 | 0.090 | 0.022 59 | 3.01e-06 | 22 |
| | rs6046024 | C | T | -0.106 | 0.345 | 0.022 59 | 3.12e-06 | 22 |
| | rs6086688 | A | G | 0.109 | 0.479 | 0.022 62 | 1.615e-06 | 23 |
| | rs72639058 | T | C | -0.104 | 0.250 | 0.022 66 | 4.995e-06 | 21 |
| | rs7313698 | T | C | -0.104 | 0.080 | 0.022 62 | 4.555e-06 | 21 |
| | rs76438938 | T | C | 0.108 | 0.011 | 0.022 62 | 3.937e-06 | 21 |
| 石胡荽属.389 | rs10497520 | C | T | 0.106 | 0.198 | 0.022 59 | 2.764e-06 | 22 |
| | rs11131082 | A | G | 0.106 | 0.112 | 0.022 63 | 3.205e-06 | 22 |
| | rs535076 | C | T | -0.127 | 0.077 | 0.022 57 | 2.136e-08 | 32 |
| | rs6069979 | A | G | 0.104 | 0.251 | 0.022 54 | 4.022e-06 | 21 |
| | rs7709479 | T | G | -0.106 | 0.323 | 0.022 58 | 2.879e-06 | 22 |
| | rs80147405 | C | T | -0.107 | 0.481 | 0.022 76 | 2.534e-06 | 22 |
| 未知菌群.3196 | rs985288 | G | A | 0.104 | 0.357 | 0.022 59 | 4.706e-06 | 21 |
| | rs12348945 | G | T | 0.105 | 0.197 | 0.022 81 | 4.866e-06 | 21 |
| | rs1449916 | T | C | 0.106 | 0.397 | 0.022 66 | 3.099e-06 | 22 |
| | rs2656057 | T | C | 0.109 | 0.189 | 0.022 64 | 1.723e-06 | 23 |
| | rs34541164 | T | C | 0.108 | 0.381 | 0.022 71 | 2.344e-06 | 22 |
| | rs371345000 | T | G | 0.112 | 0.111 | 0.022 78 | 1.017e-06 | 24 |
| | rs58536081 | T | C | -0.106 | 0.015 | 0.022 67 | 2.994e-06 | 22 |
| | rs72682783 | G | T | 0.116 | 0.087 | 0.022 65 | 3.215e-07 | 26 |
| | rs74644514 | C | T | -0.105 | 0.274 | 0.022 66 | 3.639e-06 | 22 |
| | rs77302826 | C | T | -0.105 | 0.010 | 0.022 74 | 4.192e-06 | 21 |
| | rs80296682 | T | C | -0.111 | 0.009 | 0.022 69 | 1.003e-06 | 24 |
| rs9483815 | C | T | -0.111 | 0.014 | 0.022 64 | 9.367e-07 | 24 | |

续表

| 暴露因素 | SNP | 效应位点 | 其他位点 | β 值 | EAF | Sr | P值 | F值 |
|--------------------|-------------|------|--------|-----------|----------|-----------|-----------|----|
| 链球菌属.假肺炎链球菌.G.1360 | rs16923988 | T | C | -0.111 | 0.142 | 0.021 96 | 4.942e-07 | 25 |
| | rs1794888 | G | A | 0.102 | 0.119 | 0.022 04 | 4.405e-06 | 21 |
| | rs2931408 | T | G | -0.102 | 0.318 | 0.022 03 | 3.669e-06 | 22 |
| | rs334046 | A | G | -0.104 | 0.035 | 0.021 98 | 2.534e-06 | 22 |
| | rs58773013 | T | C | -0.104 | 0.275 | 0.021 95 | 2.338e-06 | 22 |
| | rs635368 | A | G | -0.103 | 0.203 | 0.022 02 | 3.176e-06 | 22 |
| | rs649419 | G | A | 0.107 | 0.216 | 0.021 99 | 1.229e-06 | 24 |
| | rs721518 | A | C | 0.106 | 0.145 | 0.021 98 | 4.111e-06 | 21 |
| | rs77796714 | A | G | -0.105 | 0.014 | 0.021 94 | 1.776e-06 | 23 |
| rs80229242 | C | T | -0.102 | 0.158 | 0.021 95 | 3.822e-06 | 21 | |
| 链球菌属.婴儿链球菌.1655 | rs10019166 | T | C | 0.104 | 0.462 | 0.022 11 | 2.866e-06 | 22 |
| | rs11864822 | A | G | 0.108 | 0.010 | 0.022 15 | 1.183e-06 | 24 |
| | rs144711360 | T | C | 0.103 | 0.152 | 0.022 09 | 3.487e-06 | 22 |
| | rs1913263 | A | G | -0.130 | 0.492 | 0.022 04 | 4.003e-09 | 35 |
| | rs2716556 | G | T | 0.106 | 0.045 | 0.022 10 | 1.846e-06 | 23 |
| | rs55798378 | T | C | -0.102 | 0.032 | 0.022 14 | 4.167e-06 | 21 |
| | rs58459070 | A | C | 0.103 | 0.224 | 0.022 15 | 3.397e-06 | 22 |
| | rs62273354 | T | C | -0.103 | 0.279 | 0.022 13 | 3.147e-06 | 22 |
| | rs74783030 | A | G | -0.104 | 0.066 | 0.022 15 | 2.984e-06 | 22 |
| 韦荣球菌属.1075 | rs10424632 | C | T | 0.102 | 0.468 | 0.021 90 | 3.737e-06 | 22 |
| | rs13123385 | C | T | -0.102 | 0.009 | 0.021 91 | 3.669e-06 | 22 |
| | rs34694235 | A | G | 0.108 | 0.076 | 0.021 95 | 1.045e-06 | 24 |
| | rs36067748 | C | T | -0.120 | 0.276 | 0.021 94 | 4.968e-08 | 30 |
| | rs4295665 | G | A | 0.104 | 0.244 | 0.021 90 | 2.369e-06 | 22 |
| | rs7710824 | A | C | -0.102 | 0.029 | 0.021 90 | 3.525e-06 | 22 |
| | rs9321724 | G | A | 0.102 | 0.234 | 0.021 91 | 3.465e-06 | 22 |

0.767, $P=0.039$)、假丙酸杆菌属.291($OR=0.769$, $P=0.036$)、石胡荽属.389($OR=0.797$, $P=0.006$)、未知菌群.3196($OR=0.799$, $P=0.008$)、链球菌属.假肺炎链球菌.G.1360($OR=0.833$, $P=0.034$)与银屑病呈负相关;链球菌属.婴儿链球菌.1655($OR=1.347$, $P=0.005$)、韦荣球菌属.1075($OR=1.243$, $P=0.009$)与银屑病呈正相关(表2)。森林图更直观地表现出IVW的口腔菌群与银屑病的关系(图1)及各种细菌的每个SNP与银屑病的因果效应(图2)。

2.2 口腔菌群与银屑病孟德尔随机化研究的敏感性/可靠性分析

本研究中, Cochran Q 检验的 P 值均大于 0.05, 表明所筛选出的工具变量未表现出显著的异质性, 验证了孟德尔随机化分析结果的可靠性。Egger 截距标准误差较小, 估计值可靠 ($P>0.05$), 截距偏离零不显著, 故不存在水平多效性。MR-PRESSO 全局检验(Global test $P>0.05$), 提示水平多效性不显著(表3)。从每种菌群与银屑病关系的 5 种 MR 分析方法结果中可见 OR 值方向一致, 可见不存在显

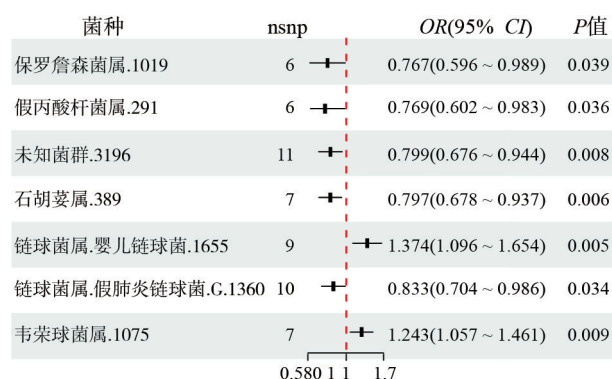


图1 逆方差加权法分析口腔菌群与银屑病关系的森林图

Fig. 1 Forest plot of the relationship between oral microbiome and psoriasis using inverse variance weighted method

著多效性。采用“留一法”逐一剔除每个工具变量(IV)后, 整体分析结果的变化幅度较小, 表明研究中不存在显著的潜在干扰因素(图3)。此外, 为进一步验证结果的可靠性, 我们绘制了与银屑病相关的口腔菌群的漏斗图。结果显示, 漏斗图基本呈现对称分布, 表明因果效应未因潜在因素的干扰而发生偏移, 从而证明了研究结果的稳健性

表 2 口腔菌群和银屑病孟德尔随机化分析

Tab. 2 Mendelian randomization analysis for oral microbiome and psoriasis

| 阳性菌属(暴露) | 检验方法 | SNP 数 | P 值 | OR(95% CI) |
|---------------------|-------------|-------|--------|------------------------|
| 保罗詹森菌属 .1019 | MR-Egger 回归 | 6 | 0.179 | 0.002 (0.000 ~ 3.686) |
| | 加权中值法 | | 0.443 | 0.875 (0.623 ~ 1.230) |
| | 逆方差加权法 | | 0.039 | 0.767(0.596 ~ 0.986) |
| | 简单模式法 | | 0.468 | 0.854 (0.575 ~ 1.268) |
| | 加权模式法 | | 0.375 | 0.847 (0.606 ~ 1.184) |
| 假丙酸杆菌属 .291 | MR-Egger 回归 | 6 | 0.145 | 0.000(0.000 ~ 2.440) |
| | 加权中值法 | | 0.571 | 0.900(0.625 ~ 1.296) |
| | 逆方差加权法 | | 0.036 | 0.769 (0.602 ~ 0.983) |
| | 简单模式法 | | 0.761 | 0.920 (0.553 ~ 1.530) |
| | 加权模式法 | | 0.701 | 0.907 (0.568 ~ 1.449) |
| 石胡荽属 .389 | MR-Egger 回归 | 7 | 0.155 | 0.125 (0.011 ~ 1.425) |
| | 加权中值法 | | 0.055 | 0.819 (0.668 ~ 1.004) |
| | 逆方差加权法 | | 0.006 | 0.797 (0.678 ~ 0.937) |
| | 简单模式法 | | 0.332 | 0.853 (0.635 ~ 1.146) |
| | 加权模式法 | | 0.253 | 0.842 (0.645 ~ 1.099) |
| 未知菌群 .3196 | MR-Egger 回归 | 11 | 0.208 | 0.038 (0.000 ~ 4.284) |
| | 加权中值法 | | 0.092 | 0.824 (0.658 ~ 1.032) |
| | 逆方差加权法 | | 0.008 | 0.799 (0.676 ~ 0.944) |
| | 简单模式法 | | 0.254 | 0.838 (0.629 ~ 1.116) |
| | 加权模式法 | | 0.140 | 0.828 (0.658 ~ 1.043) |
| 链球菌属.假肺炎链球菌 .G.1360 | MR-Egger 回归 | 10 | 0.131 | 0.010 (0.000 ~ 2.120) |
| | 加权中值法 | | 0.115 | 0.833 (0.664 ~ 1.045) |
| | 逆方差加权法 | | 0.034 | 0.833 (0.704 ~ 0.986) |
| | 简单模式法 | | 0.096 | 0.714 (0.500 ~ 1.019) |
| | 加权模式法 | | 0.112 | 0.737 (0.524 ~ 1.036) |
| 链球菌属.婴儿链球菌 .1655 | MR-Egger 回归 | 9 | 0.620 | 1.728 (0.219 ~ 13.612) |
| | 加权中值法 | | 0.014 | 1.393 (1.071 ~ 1.813) |
| | 逆方差加权法 | | 0.005 | 1.347 (1.096 ~ 1.654) |
| | 简单模式法 | | 0.0933 | 1.436 (0.990 ~ 2.083) |
| | 加权模式法 | | 0.035 | 1.417 (1.082 ~ 1.854) |
| 韦荣球菌属 .1075 | MR-Egger 回归 | 7 | 0.988 | 1.020 (0.086 ~ 12.078) |
| | 加权中值法 | | 0.042 | 1.243 (1.008 ~ 1.532) |
| | 逆方差加权法 | | 0.009 | 1.243 (1.057 ~ 1.461) |
| | 简单模式法 | | 0.114 | 1.306 (0.984 ~ 1.733) |
| | 加权模式法 | | 0.149 | 1.248 (0.960 ~ 1.622) |

和可靠性(图 4)。

2.3 反向因果效应的 MR 分析结果

MR 分析表明, 银屑病对筛选的口腔微生物群无反向因果效应。见表 4。

3 讨论

已有研究表明, 肠道菌群失衡与银屑病的发生密切相关, 可通过改变肠道菌群共生关系破坏肠道屏障完整性, 产生神经活性代谢产物和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等, 诱导宿

主免疫应答反应, 引起角质细胞活化与增殖, 形成斑块等皮损表现^[21]。口腔菌群与肠道微生物组之间的关系密切, 即口腔微生物可传播至大肠并在其中定植, 改变肠道菌群的共生关系^[22]。口腔微生物群的失衡也可通过影响全身免疫反应导致慢性炎症性疾病、癌症、精神疾病等的发生, 口腔微生物群的组成被认为是口腔和全身健康状况的一个指标^[23-25]。口腔细菌触发促炎细胞因子的释放, 显著影响免疫反应^[26]。银屑病患者唾液中的促炎细胞因子水平更高, 包括 TNF- α 、IL-1 β 、转

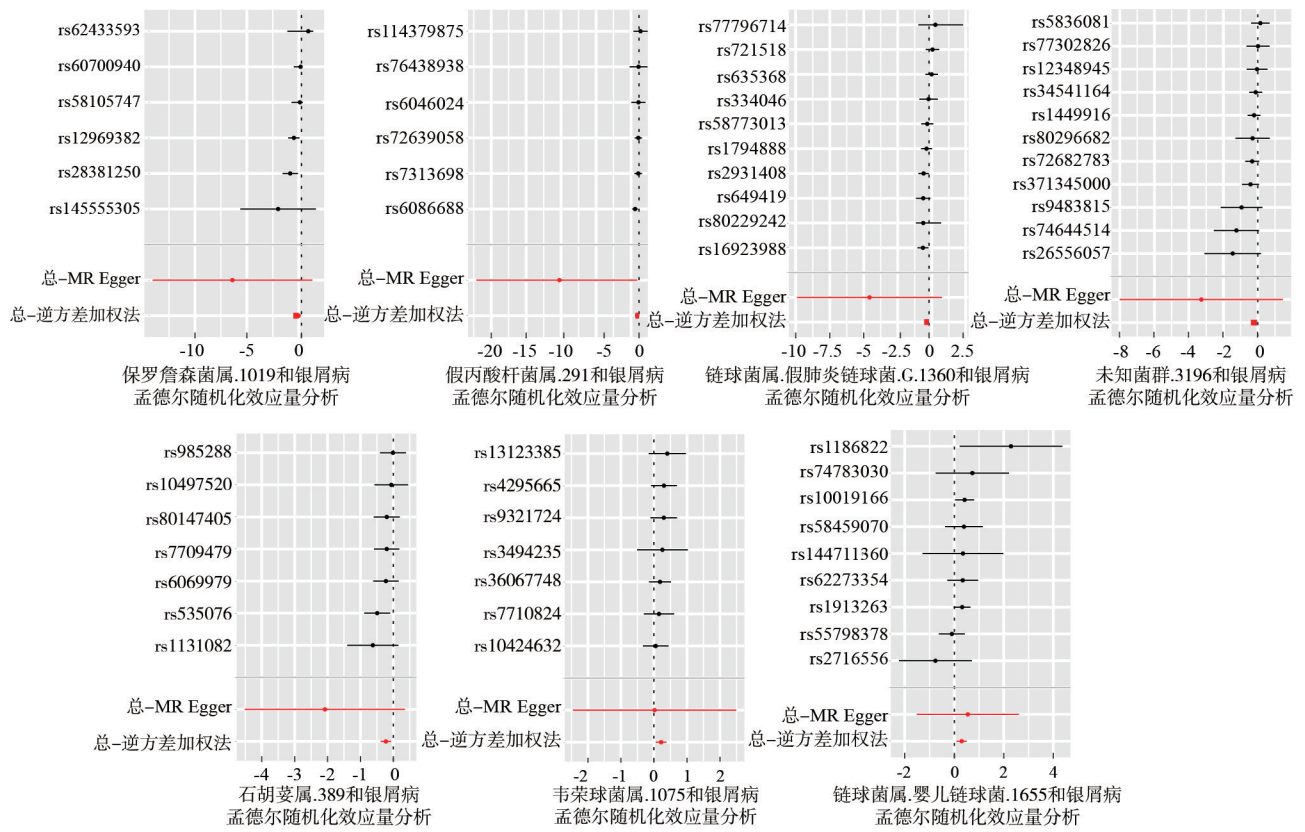


图2 口腔菌群各菌属每个SNP与银屑病因果关系的森林图

Fig. 2 Forest plot of the causal relationship between each SNP of oral microbiota genera and psoriasis

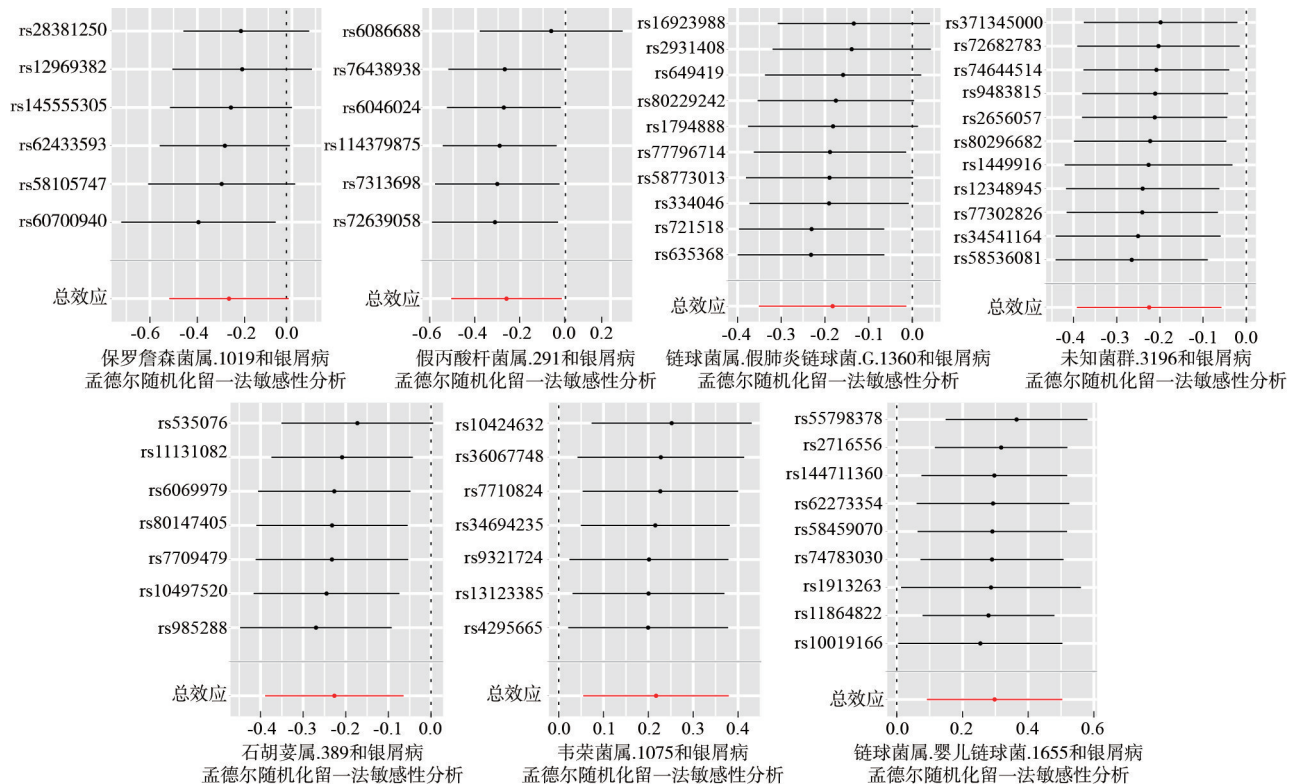


图3 口腔菌群与银屑病的留一法敏感性分析

Fig. 3 MR Leave-One-Out sensitivity analysis for oral microbiome and psoriasis

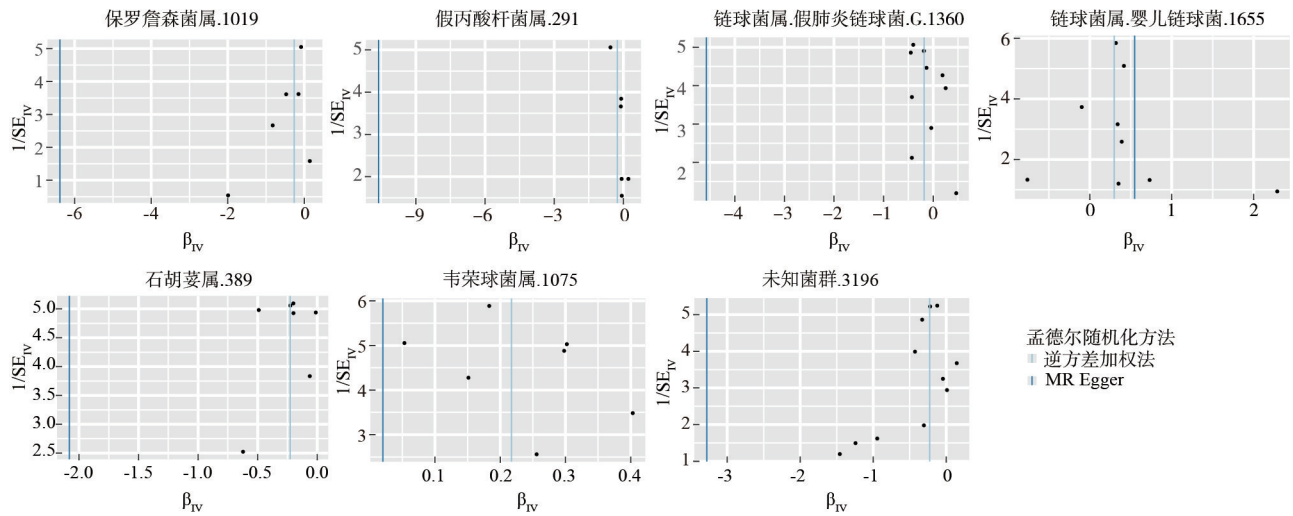


图 4 银屑病相关口腔菌群的漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of psoriasis-associated oral microbiome

表 3 七种与银屑病存在因果关系的口腔菌群的质量控制结果

Tab. 3 Quality control results of 7 oral microbiome with causal relationships to psoriasis

| 暴露因素 | 异质性检验(Cochran Q) | | 多效性检验 | | | MR-PRESSO全局检验 (Global test P值) |
|--------------------|------------------|-------|---------|-------|-------|-----------------------------------|
| | Q值 | P值 | Egger截距 | Sx | P值 | |
| 保罗詹森菌属.1019 | 5.091 | 0.405 | 0.654 | 0.419 | 0.194 | 0.490 |
| 假丙酸杆菌属.291 | 4.099 | 0.535 | 1.098 | 0.623 | 0.153 | 0.443 |
| 石胡荽属.389 | 4.287 | 0.638 | 0.201 | 0.135 | 0.195 | 0.727 |
| 未知菌群.3196 | 9.731 | 0.464 | 0.332 | 0.262 | 0.238 | 0.517 |
| 链球菌属.假肺炎链球菌.G.1360 | 10.304 | 0.326 | 0.457 | 0.283 | 0.145 | 0.380 |
| 链球菌属.婴儿链球菌.1655 | 8.513 | 0.385 | -0.028 | 0.117 | 0.819 | 0.487 |
| 韦荣球菌属.1075 | 1.574 | 0.954 | 0.021 | 0.134 | 0.882 | 0.860 |

表 4 口腔菌群和银屑病反向孟德尔随机化分析结果

Tab. 4 Results of reverse mendelian randomization analysis for oral microbiome and psoriasis

| 结局 | 检验方法 | SNP数 | P值 | OR(95% CI) |
|--------|------------|------|-------|----------------------|
| 保罗詹森菌属 | MR-Egger回归 | | 0.271 | 1.025(0.982 ~ 1.069) |
| | 加权中值法 | 24 | 0.223 | 1.027(0.988 ~ 1.066) |
| | 逆方差加权法 | | 0.364 | 1.018(0.987 ~ 1.050) |
| 假丙酸杆菌属 | MR-Egger回归 | | 0.414 | 0.987(0.956 ~ 1.018) |
| | 加权中值法 | 24 | 0.453 | 0.990(0.966 ~ 1.015) |
| | 逆方差加权法 | | 0.548 | 0.993(0.971 ~ 1.018) |
| 石胡荽属 | MR-Egger回归 | | 0.121 | 0.960(0.913 ~ 1.009) |
| | 加权中值法 | 25 | 0.061 | 0.957(0.914 ~ 1.002) |
| | 逆方差加权法 | | 0.173 | 0.975(0.941 ~ 1.011) |
| 链球菌属 | MR-Egger回归 | 25 | 0.800 | 0.991(0.921 ~ 1.065) |
| | 加权中值法 | | 0.628 | 0.984(0.923 ~ 1.050) |
| | 逆方差加权法 | | 0.686 | 0.989(0.939 ~ 1.042) |
| 韦荣球菌属 | MR-Egger回归 | | 0.638 | 0.990(0.952 ~ 1.030) |
| | 加权中值法 | 24 | 0.873 | 0.997(0.962 ~ 1.033) |
| | 逆方差加权法 | | 0.697 | 1.006(0.977 ~ 1.035) |

化生长因子-1β(transforming growth factor-1β, TGF-1β)和单核细胞化学引诱蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)^[27]。因此,银屑病与口腔菌群可能相关。本研究利用孟德尔随机化方法,借助遗传工具变量,明确了口腔菌群与银屑病之间的潜在因果联系。结果表明,韦荣球菌属.1075增加银屑病发病风险,保罗詹森菌属.1019、假丙酸杆菌属.291和石胡荽属.389降低银屑病发病风险,提示口腔菌群可能通过特定的生物学途径影响银屑病的发病过程。

本研究使用的口腔菌群GWAS数据库分为唾液菌群和舌苔菌群两种菌群,唾液菌群中保罗詹森菌属.1019、假丙酸杆菌属.291、石胡荽属.389、未知菌群.3196与银屑病呈负相关,对银屑病具有保护作用。研究表明,保罗詹森菌属可抑制支气管炎、扁桃体炎和肺炎^[28]。假丙酸杆菌属.291(属于放线菌门,丙酸杆菌科),丙酸杆菌以其产生丙酸和自由基加氧酶的能力而闻名,能够减轻氧化

应激, 增强屏障抵御外部威胁, 并抑制皮肤炎症。本研究发现, 该菌可降低银屑病风险, 与该理论符合。放线菌门的丰度与较高水平的抗炎细胞因子(如IL-10、IL-33、IL-1 α 、IL-13、TGF- α)呈正相关, 而与促炎细胞因子(如CCL23、CCL19、RANKL、TSLP)呈负相关, 可能在调节免疫反应中起到一定作用^[29]。我们认为, 保罗詹森菌属.1019和假丙酸杆菌属.291也可能通过调节抗炎因子, 降低促炎因子降低银屑病风险。与银屑病皮损菌群特征 α 多样性降低、厚壁菌门的相对丰度较高和放线菌门的相对丰度较低的结果一致^[30]。

本研究结果表明, 链球菌属.假肺炎链球菌.G.1360($OR=0.833$, $P=0.034$)与银屑病呈负相关, 对银屑病具有保护作用; 链球菌属.婴儿链球菌.1655($OR=1.347$, $P=0.005$)与银屑病呈正相关, 是银屑病发生的危险因素。链球菌包括100余种, 主要定植于鼻咽、呼吸道、胃肠道、泌尿生殖系统和皮肤组织; 链球菌菌株在物种内具有很高的遗传同一性, 但不同的菌株可能表达不同的细胞表面蛋白和补体, 导致菌株之间在表面附着、形成生物膜和定植宿主的能力方面存在相当大的表型异质性^[31-32]。链球菌的M蛋白与50 kU的I型角蛋白具有序列同源性, 表明链球菌超级抗原诱导的T细胞通过分子模拟靶向皮肤特异性抗原, 从而导致慢性炎症^[33]。不同种类的链球菌作用于机体后, 产生的影响不同。假肺炎链球菌是一种在病原体与共生体之间游走的菌群, 环境不同, 作用不同, 当口腔环境变化时, 该菌与其他菌群共生, 降低有害菌群比例, 该理论可以解释我们研究中的链球菌属.假肺炎链球菌.1360降低银屑病风险这一结果^[34]。链球菌属与银屑病的关系, 既有促进作用也有保护作用。因此不同种类链球菌的作用机制不同, 对银屑病进展的作用也就不同。

口腔菌群中的石胡荽属被称为“蜈蚣状菌属”, 属于厚壁菌门, 阴性球菌纲, 链球菌目, 链球菌目科, 螺旋状杆菌。丙酸是其主要的降解产物, 并伴有少量的乙酸、乳酸或琥珀酸, 丙酸在各种疾病中具有显著的抗炎作用^[35]。慢性牙周炎患者牙周蜈蚣菌出现率显著高于牙周健康/牙龈炎个体^[36]。既往研究表明, 牙周炎与银屑病无因果关系^[37]。但牙周蜈蚣菌可引起针对淋巴细胞和单核细胞的选择性细胞毒性的免疫抑制(局部或全身或两者兼而有之)^[38]。蜈蚣状菌属不利于牙周疾病, 但对银屑病是一种保护因素, 可能发挥了

免疫抑制作用。

广泛分布于人类口腔、肠道和呼吸道的韦荣球菌属.1075(属于厚壁菌门, 阴性球菌纲, 韦荣球菌目, 韦荣球菌科), 参与微生物群落的稳态维持。Kircher等^[35]研究表明, 链球菌属、弯曲杆菌属和韦荣球菌属与狼疮的活动性呈正相关, 链球菌和韦荣球菌联合抑制IL12p70的产生, 提高TNF- α 、IL-8、IL-6和IL-10水平, 链球菌属和韦荣球菌属具有促炎作用, 我们的研究结果与之一致。通过乳酸代谢产生短链脂肪酸(如丙酸), 具有显著的抗炎作用。Zhao等^[39]研究表明, 银屑病患者口腔韦荣球菌属丰度的减少可能导致丙酸水平部分降低, 从而加剧银屑病的严重程度, 可能是因为韦荣球菌属细菌有不同种群, 其作用途径不同。口腔菌群中韦荣球菌属是银屑病危险因素, 其机制还需要进一步研究。

本研究的创新性在于通过遗传工具变量直接评估口腔菌群与银屑病之间的关系, 而不是依赖于口腔健康指标。我们的研究通过提升对微生物物种的识别能力, 显著深化和细化了对口腔微生物组影响银屑病机制的理解, 通过突破传统属水平分析的局限, 深入到物种水平的鉴定。但仍存在一些局限性: (1)遗传工具变量的选择可能受限于现有GWAS数据的可用性, 尽管MR-Egger回归分析未发现显著的多效性, 但不能完全排除所有遗传工具变量的多效性; (2)口腔菌群的GWAS数据来自中国人群, 而银屑病GWAS数据库来自欧洲, 数据结果可能出现偏倚; (3)由于研究样本的限制, 无法评估不同人群或不同环境因素对结果的影响。考虑到遗传工具变量的局限性, 未来的MR研究可利用更大规模、同质性更高的GWAS数据, 或结合多种研究设计以增强因果推断的强度。

口腔菌群中特定菌种通过调控免疫因子、菌群共生关系及代谢产物等途径影响银屑病的发生发展。进一步研究口腔菌群与银屑病之间的生物学机制, 包括特定的细菌种类如何影响免疫反应, 可探索调节口腔菌群是否能够预防或治疗银屑病。

作者贡献 苏清: 文章数据分析, 文章撰写; 刘承灵、孙玉发、赵华: 文章设计与指导; 王婧宇、马冠毅: 文章修改与校正; 梁小强、宋翠豪: 数据验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: 2669702723@qq.com。

参考文献

- 1 Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m1590.
- 2 Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10281): 1301-1315.
- 3 Aksentijevich M, Lateef SS, Anzenberg P, et al. Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30 (8): 472-478.
- 4 Devaraja K, Aggarwal S. Dysbiosis of oral microbiome: a key player in oral carcinogenesis? A critical review [J]. *Biomedicines*, 2025, 13 (2): 448.
- 5 Park YJ, Lee HK. The role of skin and orogenital microbiota in protective immunity and chronic immune-mediated inflammatory disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1955.
- 6 Belström D, Eiberg JM, Enevold C, et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis [J]. *Oral Dis*, 2020, 26 (3): 677-687.
- 7 Fan W, Lei N, Zheng YJ, et al. Oral microbiota diversity in moderate to severe plaque psoriasis, nail psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 18402.
- 8 Macklis P, Adams KM, Li D, et al. The impacts of oral health symptoms, hygiene, and diet on the development and severity of psoriasis [J]. *Dermatol Online J*, 2019, 25 (7): 13030/qt85z4t7hq.
- 9 Ferrara F, Verduci C, Laconi E, et al. Current therapeutic overview and future perspectives regarding the treatment of psoriasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143 (Pt 1): 113388.
- 10 Spiller W, Bowden J, Sanderson E. Estimating and visualising multivariable Mendelian randomization analyses within a radial framework [J]. *PLoS Genet*, 2024, 20 (12): e1011506.
- 11 Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in mendelian randomization studies [J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2017, 4 (4): 330-345.
- 12 Liu XM, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-genome-wide association studies reveal human genetic impact on the oral microbiome [J]. *Cell Discov*, 2021, 7 (1): 117.
- 13 Power GM, Sanderson E, Pagoni P, et al. Methodological approaches, challenges, and opportunities in the application of Mendelian randomisation to lifecourse epidemiology: a systematic literature review [J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39 (5): 501-520.
- 14 Liu CL, Liu XC, Li X. Causal relationship between gut microbiota and hidradenitis suppurativa: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1302822.
- 15 Liu JY, Chen YY, Peng C. Causal relationship between gut microbiota and diabetic complications: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16 (1): 202.
- 16 Cao JY, Du TT, He KM, et al. Mendelian randomization and colocalization analysis reveal the role of IL-6 signaling pathway in psoriasis and potential therapeutic targets [J]. *Arch Dermatol Res*, 2025, 317 (1): 468.
- 17 陶丽宇, 陆灏. 肠道菌群与2型糖尿病关系的两样本孟德尔随机化研究 [J]. *现代预防医学*, 2024, 51 (12): 2152-2158.
- 18 任向前, 杨素清. 银屑病与阿尔茨海默病: 一项两样本双向孟德尔随机化研究 [J]. *华西医学*, 2024, 39 (8): 1212-1221.
- 19 Zhong M, An HJ, Gan HT. Unraveling the causal association between inflammatory bowel diseases and uveitis through mendelian randomization analysis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 5686.
- 20 Dong YK, Zou ZX, Deng P, et al. Circulating metabolites and depression: a bidirectional Mendelian randomization [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1146613.
- 21 朱智佳, 马淑霞, 张昆. 肠道微生物与银屑病相互作用的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36 (7): 843-846.
- 22 Cheung MK, Tong SLY, Wong MCS, et al. Extent of oral-gut transmission of bacterial and fungal microbiota in healthy Chinese adults [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11 (1): e0281422.
- 23 Feng KX, Ren F, Shang QY, et al. Association between oral microbiome and breast cancer in the east Asian population: a Mendelian randomization and case-control study [J]. *Thorax Cancer*, 2024, 15 (12): 974-986.
- 24 Li CE, Chen YJ, Wen Y, et al. A genetic association study reveals the relationship between the oral microbiome and anxiety and depression symptoms [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 960756.
- 25 Gu YH, Jiang L, Shui M, et al. Revealing the association between East Asian oral microbiome and colorectal cancer through Mendelian randomization and multi-omics analysis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1452392.
- 26 Scannapieco FA, Wang B, Shiau HJ. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production [J]. *Ann Periodontol*, 2001, 6 (1): 78-86.
- 27 Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A, et al. Involvement of the oral cavity in psoriasis: results of a clinical study [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (1): 282-285.
- 28 He JW, Mao NF, Lyu WL, et al. Association between oral microbiome and five types of respiratory infections: a two-sample Mendelian randomization study in east Asian population [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1392473.
- 29 Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Rivera-Ruiz I, et al. Association between scalp microbiota imbalance, disease severity, and systemic inflammatory markers in alopecia areata [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024, 14 (11): 2971-2986.
- 30 Yerushalmi M, Elalouf O, Anderson M, et al. The skin microbiome in psoriatic disease: a systematic review and critical appraisal [J]. *J Transl Autoimmun*, 2019, 2: 100009.
- 31 Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. Streptococcus adherence and colonization [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2009, 73 (3): 407-450.
- 32 Andam CP, Hanage WP. Mechanisms of genome evolution of Streptococcus [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 33: 334-342.
- 33 Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I, et al. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? [J]. *Immunol Today*, 1995, 16 (3): 145-149.
- 34 Dupont C, Michon AL, Normandin M, et al. Streptococcus pseudopneumoniae, an opportunistic pathogen in patients with cystic fibrosis [J]. *J Cyst Fibros*, 2020, 19 (4): e28-e31.
- 35 Kircher B, Woltemate S, Gutzki F, et al. Predicting butyrate- and propionate-forming bacteria of gut microbiota from sequencing data [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14 (1): 2149019.