



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240369
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240369
China Journal of General Surgery, 2025, 34(6):1301-1306.

· 简要论著 ·

肠道菌群与胆石症因果关系的孟德尔随机化研究

黄博^{1,2}, 李浩^{1,2}, 王硕晨^{1,2}, 胡佳凤^{1,2}, 严晓成^{1,2}, 任宾²

(1. 青海大学 研究生院, 青海 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院 肝胆胰外科, 青海 西宁 810001)

摘要

背景与目的: 肠道菌群作为人体最大的微生物群落, 与宿主健康密切相关。孟德尔随机化 (MR) 是探索肠道菌群与疾病因果关系的有效方法。因此, 本研究运用MR评估肠道菌群失调与胆石症发生之间的因果关联。

方法: 以肠道菌群作为暴露因素、胆石症作为结局因素、单核苷酸多态性作为工具变量, 进行两样本MR分析。

结果: 共筛选出16种与胆石症发生相关的肠道菌群。其中, 红螯菌纲与胆石症存在显著因果关联 ($OR=0.995$, $95\% CI=0.991\sim0.999$, $P=0.018$), 是胆石症的保护因素。其余菌群基于现有数据, 未能确立与胆石症发生的明确因果关联。

结论: 本研究通过MR分析证实肠道菌群中的红螯菌纲是胆石症的保护因素, 强调了其在胆石症发病机制中的潜在作用。其余菌群与胆石症的因果关联尚不明确, 需进一步研究。

关键词

胆石症; 胃肠道微生物组; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R575.6

肠道菌群作为人体最大的微生物群落, 与宿主之间存在着密切的相互作用。胆石症是消化系统的常见疾病, 在人群中患病率为10%~20%, 并且呈上升趋势^[1]。近年来, 最前沿的胆肠菌群研究^[2], 运用细菌16S rRNA测定技术和细菌末端操作分类单元的分类统计等手段, 证明胆石症形成与患者肠道菌群紊乱相关。既往研究报道多以在肠道和胆道中共同发现了大肠杆菌、幽门螺杆菌等细菌, 即推断其与胆结石的形成有关, 而目前的最新研究通过多种先进的菌群分析手段发现它们仅为胆石症患者结石及胆囊中的稀有类群。孟德尔随机化分析 (Mendelian randomization analysis, MR) 已被广泛用于探索肠道菌群与疾病间的因果关系^[3]。本研究使用来自MiBioGen和R9版本的芬

兰数据库 (Finngen) 的全基因组关联研究 (genome wide association study, GWAS) 汇总统计数据, 进行MR以评估肠道菌群与胆石症之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究运用MR方法, 通过GWAS数据库获得与肠道菌 (暴露因素) 的关联数据, 筛选出与其密切相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP); 再获取与胆石症 (疾病结局) 的关联数据; 最后将这些SNP作为工具变量 (instrumental variable, IV), 采用5种互补的MR方法分析肠道菌群与胆石症是否存在因果关系。

1.2 数据源

Kurilshikov等^[4]发布了最大的肠道微生物群组成的全基因组Meta分析, 其中包括肠道微生物群的遗传变异数据。该研究包含来自美国、英国、芬兰、瑞典、丹麦、荷兰和其他国家/地区的18 340例

基金项目: 2021年度青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”基金资助项目。

收稿日期: 2024-07-12; **修订日期:** 2025-06-05。

作者简介: 黄博, 青海大学/青海大学附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 任宾, Email: renbing51@aliyun.com

个体的16S rRNA基因测序图谱和基因分型数据。本研究汇总资料中对细菌的9门、16纲、20目、35科、131属进行了分类。然后排除了3个未知科和12个未知属。由于属是细菌分类的最低水平，在随后的MR分析中招募了9门、16类、20目、32科和119属。胆石症的统计数据来自GWAS数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-a-559>)。使用表型“胆石病”，该GWAS有337 199名欧洲成年受试者，包括6 986例病例和330 213名对照。

1.3 过滤IV

肠道菌群和胆石症分别是暴露因素和结局。有效的IV必须满足三个关键假设^[5]：(1)相关性假设：IV与暴露密切相关。(2)排他性假设：IV与结果无关。(3)独立性假设：IV与混杂因素无关。因此，制定了以下标准：(1)选择 $P < 1 \times 10^{-5}$ 为显著性阈值，以避免SNP过少^[6]。(2)连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)是一种现象，其中种群中不同位置的2个基因的遗传频率明显高于随机预期的频率^[7]。为了避免LD，可以将链不平衡阈值 $r^2 < 0.001$ 和距离设置为10 000 kb。

1.4 统计学处理

采用逆方差加权(inverse variance weighting, IVW)方法作为主要分析方法^[8]，MR-Egger回归、加权中位数法、简单模式法以及加权模式四种方法作为次要参考。MR-Egger回归用于测试水平多效性。如果MR-Egger截距的 $P > 0.05$ ，那么每个SNP满足孟德尔假说，并且使用IVW获得的结果是可靠的^[9]，对于MR-Egger截距， $P < 0.05$ 表示潜在的方向多效性。使用Cochrane's Q检验进行异质性检验。进行留一法敏感度分析是为了验证显著影响因果效应估计的异常IV的存在^[10]。只有当IVW结果有意义时，才进行进一步的敏感度分析。利用F统计量确定IV的强度^[11]，当SNP的F统计量 > 10 时，假设没有实质性的弱工具偏倚。否则，应省略IV。

在去除不符合上述条件的相应IV后，重新运行MR分析以获得最终的MR估计值。当不存在异质性和多效性时，IVW结果是可信的。使用R软件包“TwoSampleMR”进行MR分析。所有统计分析和数据可视化均在R软件4.2.0^[12]。

2 结果

本研究从196个肠道微生物群中筛选了2 104个SNP作为IV。计算所有IV的F统计量。共发现16种肠道菌群与胆石症发生相关：放线菌纲、 α -变形菌、芽孢杆菌、拟杆菌纲、 β -变形菌、梭菌纲、红螺菌纲、 δ -变形菌、红皮菌纲、 γ -变形菌、凹球菌纲、黑菌纲、甲烷菌纲、软壁菌纲、阴性菌纲、疣微菌纲。森林图显示，肠道菌群与胆石症的发生风险相关，充分证实了肠道微生物群与胆石症之间存在多维关联，同时阐明了红螺菌纲与胆石症存在因果关系，可以降低胆石症的风险($OR=0.995$, $95\% CI=0.991\sim 0.999$, $P=0.018$) (图1A)；敏感度分析中，MR-Egger数据结果跨过0点，显示SNP不存在多效性。MR-Egger回归分析的结果为 $P=0.449$ ，证实本研究IV不存在异质性(图1B)。漏斗图显示因果效应呈对称分布，证实结果无偏倚影响，肠道菌群与胆石症发生风险的结果较为稳定且可靠(图1C)。肠道菌群与胆石症因果关系的MR分析散点图显示不同分析方法的直线斜率方向相同，支持两者的因果关系，可以认为关联是可靠的(图1D)。采用留一法分析针对单个遗传变异对整体结果影响的评估。结果表明，倘若剔除任一遗传IV，总体效应估计值均未出现实质性改变(图1E)。以上表明，所选取的IV组合可切实把握肠道菌群与胆石症间的因果联系，并非存在由单一变量起主导性作用的情形。

outcome	exposure	method	n	pval	OR(95%CI)
Cholelithiasis	Actinobacteria	MR Egger	21	0.4716	1.0025 (0.9959-1.0092)
		Weighted median	21	0.4803	1.0012 (0.9978-1.0047)
		Inverse variance weighted	21	0.3443	1.0013 (0.9986-1.0039)
		Simple mode	21	0.9154	1.0003 (0.9946-1.0060)
Alphaproteobacteria	MR Egger	7	0.2776	1.0009 (0.9963-1.0055)	
		Weighted median	7	0.3551	1.0023 (0.9975-1.0071)
		Inverse variance weighted	7	0.1912	1.0025 (0.9987-1.0064)
		Simple mode	7	0.4261	1.0030 (0.9982-1.0098)
Bacilli	MR Egger	7	0.3966	1.0032 (0.9963-1.0101)	
		Weighted median	18	0.8126	0.9900 (0.9909-1.0072)
		Inverse variance weighted	18	0.4588	0.9985 (0.9944-1.0025)
		Simple mode	18	0.0728	0.9973 (0.9943-1.0003)
Bacteroidia	MR Egger	18	0.5671	0.9979 (0.9908-1.0050)	
		Weighted median	18	0.5882	0.9982 (0.9920-1.0045)
		Inverse variance weighted	14	0.7955	0.9990 (0.9914-1.0066)
		Simple mode	14	0.8967	0.9997 (0.9948-1.0045)
Betaproteobacteria	MR Egger	14	0.6401	1.0008 (0.9974-1.0043)	
		Weighted median	14	0.2326	1.0065 (0.9963-1.0168)
		Inverse variance weighted	14	0.3396	0.9962 (0.9888-1.0037)
		Simple mode	12	0.2505	1.0085 (0.9949-1.0222)
Clostridia	MR Egger	12	0.7566	1.0008 (0.9955-1.0062)	
		Weighted median	12	0.7903	1.0005 (0.9967-1.0044)
		Inverse variance weighted	12	0.7622	1.0014 (0.9924-1.0106)
		Simple mode	12	0.7987	1.0014 (0.9925-1.0103)
Coriobacteria	MR Egger	12	0.8451	1.0022 (0.9809-1.0240)	
		Weighted median	12	0.8893	1.0004 (0.9951-1.0057)
		Inverse variance weighted	12	0.5770	1.0012 (0.9971-1.0053)
		Simple mode	12	0.9251	0.9966 (0.9907-1.0085)
Deltaproteobacteria	MR Egger	12	0.9048	0.9995 (0.9912-1.0078)	
		Weighted median	18	0.4498	0.9937 (0.9780-1.0097)
		Inverse variance weighted	18	0.1318	0.9965 (0.9920-1.0010)
		Simple mode	18	0.0182	0.9954 (0.9917-0.9992)
Erysipelotrichia	MR Egger	18	0.7907	0.9999 (0.9910-1.0088)	
		Weighted median	18	0.7424	0.9987 (0.9810-1.0064)
		Inverse variance weighted	13	0.9189	1.0002 (0.9969-1.0035)
		Simple mode	13	0.8812	0.9994 (0.9921-1.0068)
Gammaproteobacteria	MR Egger	13	0.9630	0.9998 (0.9931-1.0066)	
		Weighted median	13	0.8607	0.9985 (0.9825-1.0148)
		Inverse variance weighted	13	0.8003	0.9994 (0.9944-1.0043)
		Simple mode	13	0.9224	0.9998 (0.9890-1.0038)
Lentisphaeria	MR Egger	13	0.6404	0.9980 (0.9897-1.0063)	
		Weighted median	13	0.6926	0.9983 (0.9899-1.0067)
		Inverse variance weighted	7	0.5314	1.0054 (0.9897-1.0214)
		Simple mode	7	0.2212	1.0038 (0.9977-1.0099)
Melainabacteria	MR Egger	7	0.4352	1.0029 (0.9981-1.0077)	
		Weighted median	7	0.4342	1.0037 (0.9950-1.0125)
		Inverse variance weighted	8	0.4342	1.0037 (0.9950-1.0125)
		Simple mode	8	0.3844	0.9991 (0.9879-1.0044)
Methanobacteria	MR Egger	8	0.5544	0.9991 (0.9861-1.0021)	
		Weighted median	8	0.5353	0.9992 (0.9968-1.0016)
		Inverse variance weighted	8	0.6229	0.9987 (0.9938-1.0036)
		Simple mode	8	0.5277	0.9985 (0.9939-1.0030)
Mollicutes	MR Egger	10	0.2672	0.9959 (0.9892-1.0026)	
		Weighted median	10	0.7408	0.9995 (0.9963-1.0026)
		Inverse variance weighted	10	0.6808	0.9995 (0.9971-1.0019)
		Simple mode	10	0.8352	0.9994 (0.9944-1.0045)
Negativicutes	MR Egger	10	0.8426	0.9995 (0.9946-1.0044)	
		Weighted median	10	0.7614	1.0016 (0.9816-1.0117)
		Inverse variance weighted	10	0.8920	1.0002 (0.9979-1.0024)
		Simple mode	10	0.4549	1.0018 (0.9972-1.0065)
Verrucomicrobiae	MR Egger	10	0.4861	1.0017 (0.9971-1.0063)	
		Weighted median	13	0.4984	1.0064 (0.9885-1.0246)
		Inverse variance weighted	13	0.7125	1.0008 (0.9964-1.0053)
		Simple mode	13	0.5798	0.9994 (0.9929-1.0040)
Actinobacteria	MR Egger	13	0.3830	1.0038 (0.9956-1.0121)	
		Weighted median	13	0.9131	1.0004 (0.9935-1.0073)
		Inverse variance weighted	12	0.7020	1.0031 (0.9878-1.0187)
		Simple mode	12	0.0928	0.9953 (0.9898-1.0008)
Actinobacteria	MR Egger	12	0.0934	0.9958 (0.9909-1.0007)	
		Weighted median	12	0.1228	0.9924 (0.9835-1.0013)
		Inverse variance weighted	12	0.4201	0.9965 (0.9885-1.0047)
		Simple mode	12	0.3547	0.9944 (0.9832-1.0057)
Actinobacteria	MR Egger	12	0.8407	1.0011 (0.9966-1.0055)	
		Weighted median	12	0.7659	1.0005 (0.9973-1.0037)
		Inverse variance weighted	12	0.6956	1.0017 (0.9933-1.0102)
		Simple mode	12	0.6854	1.0017 (0.9939-1.0095)

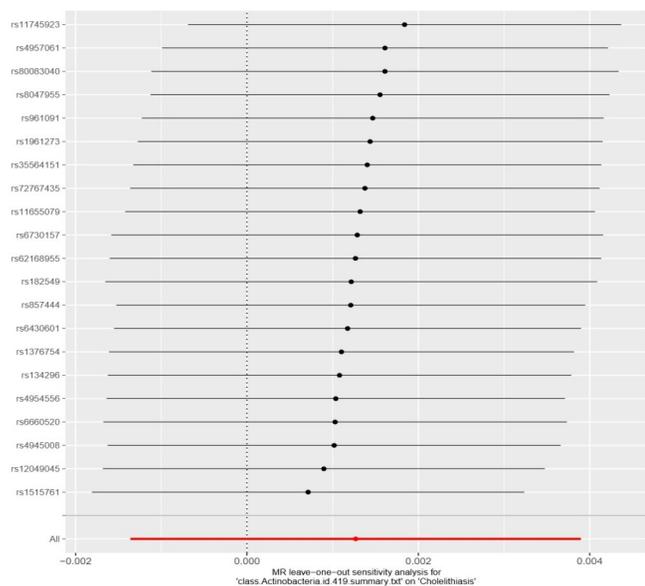
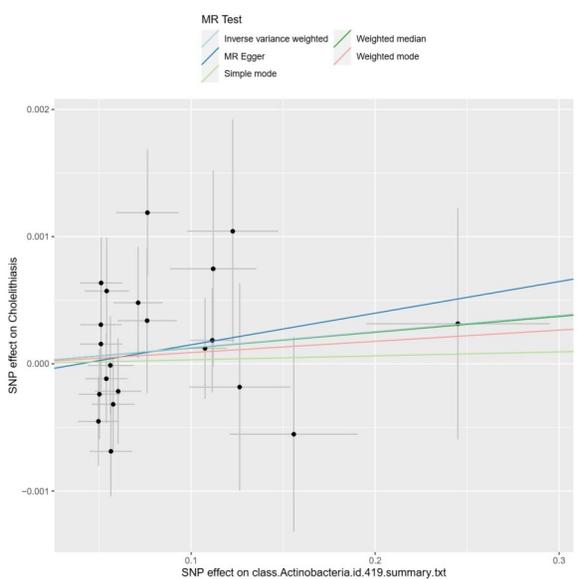
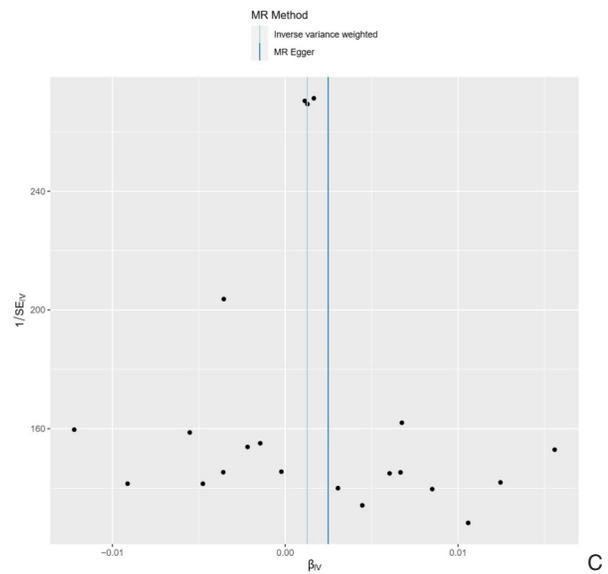
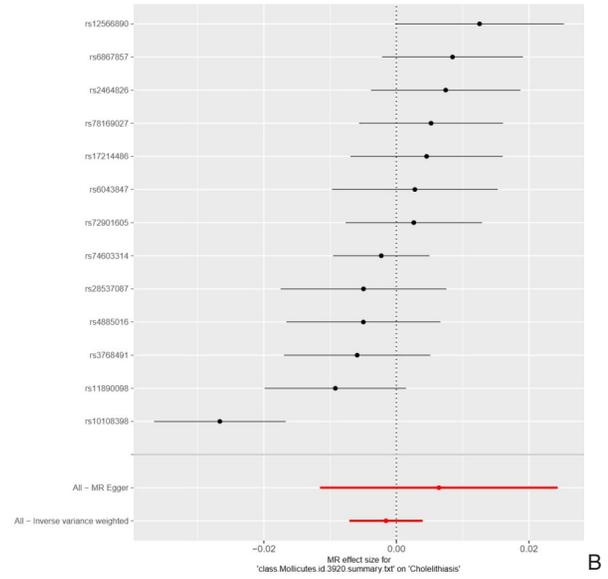


图 1 MR 分析结果 A: 森林图; B: 敏感度分析; C: 漏斗图; D: 散点图; E: 肠道菌群与胆石症的留一法结果

3 讨论

人体约有100万亿细菌,包括有害菌和有益菌。这些细菌大部分存在于肠道,因此被称为肠道菌群,对维持人体健康非常重要。正常肠道菌群具有代谢、营养、保护宿主、维持肠道黏膜完整性和调节免疫反应等功能。而肠道菌群紊乱导致的生态失衡与许多疾病相关,如代谢综合征、类风湿关节炎、克罗恩病、结直肠癌等^[13]。胆石症的发病机制可能与代谢密切相关^[14],胆固醇结石占胆石症的80%以上。自2013年首次在胆石症患者中发现肠道微生物菌群失调后,后续有关肠道菌群与胆结石形成的机制研究逐渐深入。有研究^[15]给予小鼠1.25%胆固醇和0.5%胆酸的致石饲料喂养8周后,采用16S rRNA基因测序法测定粪便微生物菌群,结果显示与对照组相比,致石饲料喂养的小鼠肠道菌群的丰度和多样性显著降低,而且厚壁菌门数量和厚壁菌门/拟杆菌门比例均下降。另有研究^[16]采用同样的测序方法对健康对照者和胆石症患者粪便中的微生物进行DNA测序,也得出与上述研究类似的结果。

胆汁胆固醇过饱和状态、在胆汁中结晶胆固醇的能力增加以及胆囊运动功能障碍目前被认为是胆石症形成的病理生理学基础^[17]。胆汁酸代谢障碍^[14]被认为是胆囊结石形成的关键步骤,肠道微生物群可能通过调节胆汁酸的肝-肠循环进一步影响胆结石形成。因此,从肠道菌群和胆汁酸的角度探讨胆石症的关系具有重要意义。研究^[18]表明,胆结石的危险因素包括:(1)不可变因素,如年龄、性别、种族、遗传;(2)可变因素,如代谢综合征、饮食结构、肠道微生态失衡等。

肠道菌群失调会影响胆汁酸和胆固醇的代谢。在解剖上,胆道系统作为消化道的重要组成部分,是联系肝脏与肠道的重要枢纽。胆汁酸由肝细胞以胆固醇为原料在胆固醇7 α -脱羟基酶活动的作用下合成结合胆汁酸,然后排入肠道。结合胆汁酸被肠道中产胆汁酸盐水解酶的细菌催化为游离胆汁酸,游离胆汁酸再被7 α -脱羟基酶转化为次级胆汁酸,最后各种类型的胆汁酸被肠上皮细胞吸收并穿过基底外侧膜进入门静脉返回肝脏,完成肠肝循环^[19]。次级胆汁酸调节7 α -脱羟基酶活性,并且这种酶活性的增加促进了次级胆汁酸的产生^[20]。胆汁酸的肠肝循环使肝脏、胆道系统和肠道产生天然的联系,在整个过程中,胆固醇

7 α -脱羟基酶活动是胆汁酸生成的限速步骤,肠道菌群通过调节此酶的基因表达水平来调控胆汁酸的合成,从而引起胆结石的形成。

肠道菌群或许经由多种途径参与胆石症的形成。肠道微生物会对胆汁酸的组成与循环产生影响,亦参与次级胆汁酸生成。芽孢杆菌、拟杆菌纲、红蜡菌纲、红皮菌纲、凹球菌纲、黑菌纲、疣微菌纲可能与胆汁酸代谢的优化存在关联,可使胆固醇饱和度降低,降低结石生成的风险。放线菌纲、 α -变形菌、 β -变形菌、梭菌纲、 δ -变形菌、 γ -变形菌、甲烷菌纲、软壁菌纲、阴性菌纲或许经由改变胆汁酸的转化进程,致使胆汁成分失衡,推动胆石症的进展。这表明肠道菌群并非仅直接作用于胆汁酸代谢,亦有可能借助其他代谢产物,对胆石症的发生予以间接调控。同时胆石症也是胆囊癌的重要危险因素^[21],增加了社会的经济负担,它已成为一个日益受到关注的公共卫生问题。

比如芽孢杆菌具有强大的代谢活性,其代表性菌种如枯草芽孢杆菌已被证实可通过调节宿主胆汁酸代谢影响胆固醇稳态。此外,芽孢杆菌的抗炎特性^[22](如抑制TLR4/NF- κ B通路)可能减少胆道炎症反应,间接抑制结石形成。机制研究^[23]表明,胆固醇7 α -脱羟基酶活动可以促进胆固醇结石的形成。并且芽孢杆菌代谢产生的短链脂肪酸(如丁酸)可增强肠道屏障功能,减少内毒素易位至肝脏,从而缓解胆道炎症。相关实验显示,补充芽孢杆菌可使胆囊组织中促炎因子IL-6和TNF- α 水平下降50%以上。

拟杆菌纲以拟杆菌属为代表,具有强大的多糖分解能力和胆盐水解酶活性。胆盐水解酶可将结合型胆汁酸(如牛磺胆酸)转化为游离型胆汁酸(如胆酸),进而影响肠道胆汁酸池组成^[24]。

γ -变形菌具有强环境适应性,其成员如大肠杆菌可分泌脂多糖和 β -葡萄糖醛酸酶。脂多糖通过激活Toll样受体4(TLR4)信号通路^[25],驱动胆囊黏膜炎症; β -葡萄糖醛酸酶则能水解结合型胆汁酸,生成游离型胆汁酸(如脱氧胆酸),后者可能通过抑制法尼醇X受体减少胆汁酸合成,导致胆固醇过饱和。胆石症患者的肠道和胆囊黏膜中 γ -变形菌丰度显著升高。胆石症患者胆汁中脱氧胆酸比例升高,而 γ -变形菌的 β -葡萄糖醛酸酶活性与脱氧胆酸浓度显著相关,提示其可能通过胆汁酸去结合化促进胆固醇结晶。

另外,肠道菌群代谢产生的小分子物质,如短链脂肪酸、氧化三甲胺等也会参与机体的代谢而引起胆石症的发生。丁酸是短链脂肪酸的主要成员之一,主要通过膳食纤维的酶消化在肠中产生,并用作肠上皮^[26]。产生丁酸盐的细菌包括乳球菌科^[27],丁酸弧菌等,增加肠道内丁酸盐的含量,增强胆盐水解酶的活性,增加肠腔内游离胆汁酸,而疏水性游离胆汁酸不易被肠道重吸收,排泄于粪便。为弥补胆汁酸的损失,肝脏以血液中的胆固醇为原料合成胆汁酸,从而加快胆固醇转化为胆汁酸的过程,导致血液中的胆固醇降低,减少胆囊结石的形成^[28]。短链脂肪酸不仅可提供肠道上皮细胞所需的能量,还可被吸收入机体参与调节机体的能量代谢^[29]。肠道菌群失调时短链脂肪酸的产量异常,可能与糖尿病、脂肪肝等代谢异常疾病相关。这些疾病均为胆石症的独立危险因素^[30],间接增加了胆石症的患病风险。氧化三甲胺也可通过影响胆汁酸及胆固醇的代谢从而影响胆石症的发生。最后一项研究^[31]发现了粪便中结合牛磺酸的鹅去氧胆酸与糖尿病相关的假单胞菌属,这可能会启发未来假单胞菌属和胆结石的研究。

综上所述,本研究采用MR分析确认肠道微生物群与胆石症之间的因果关系,筛选出16种肠道菌群,其中红螯菌纲与胆石症发病风险间存在明确的因果关联,是胆石症的保护因素。目前可用的GWAS数据多源于欧洲人群,本研究对中国人群的适用性有待考证;GWAS数据统计较为笼统,未包括各样本年龄、性别、受教育程度等一般信息,可能造成潜在的非线性关系,有必要进一步结合多组学数据深入挖掘肠道菌群接到胆石症发生发展的生物学机制。

作者贡献声明:黄博提出研究概念与设计,负责数据获取、孟德尔随机化分析核心方法的实施,并撰写论文初稿;李浩和王硕晨参与研究设计优化,完成敏感度分析、结果可视化及统计验证,协助数据解释;胡家凤和严晓成负责文献综述、数据清理及结果稳健性检验;任宾提供领域专业知识、参与结果讨论与临床意义解读、监督研究全过程、指导分析方法、负责论文修改与最终定稿。所有作者审阅并认可最终稿件,同意对研究内容负责。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16024. doi:10.1038/nrdp.2016.24.
 - [2] Wu T, Zhang ZG, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:669. doi:10.1186/1471-2164-14-669.
 - [3] Xu Q, Zhang SS, Wang RR, et al. Mendelian randomization analysis reveals causal effects of the human gut microbiota on abdominal obesity[J]. *J Nutr*, 2021, 151(6):1401-1406. doi:10.1093/jn/nxab025.
 - [4] 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.
 - [5] Chen M, Xie CR, Shi YZ, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: a bidirectional Mendelian randomization[J]. *J Affect Disord*, 2022, 316:187-193. doi:10.1016/j.jad.2022.08.012.
 - [6] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4):600-605. doi:10.1038/s41588-019-0350-x.
 - [7] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10):e1003288. doi:10.1371/journal.pmed.1003288.
 - [8] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2017, 36(11):1783-1802. doi:10.1002/sim.7221.
 - [9] 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.
 - [10] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081. doi:10.1371/journal.pgen.1007081.
 - [11] Burgess S, Thompson SG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):755-764. doi:10.1093/ije/dyr036.
 - [12] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *eLife*, 2018, 7:e34408. doi:10.7554/eLife.34408.
 - [13] 文泓, 杨哲, 李可晴, 等. 肠道菌群调控结肠炎相关结肠癌进展的研究现状[J]. *生命科学研究*, 2025, 29(2):115-122. doi:10.16605/j.cnki.1007-7847.2024.04.0147.
- Wen H, Yang Z, Li KQ, et al. Research Advances in the Role of

- Intestinal Flora in Regulating the Progression of Colitis-associated Colorectal Cancer[J]. *Life Science Research*, 2025, 29(2):115-122. doi:10.16605/j.cnki.1007-7847.2024.04.0147.
- [14] Hu H, Shao WT, Liu Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):252. doi:10.1038/s41467-021-27758-8.
- [15] Wang Q, Jiao L, He C, et al. Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1):74. doi:10.1186/s12876-017-0629-2.
- [16] Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients[J]. *Environ Microbiol Rep*, 2015, 7(6): 874-880. doi: 10.1111/1758-2229.12319.
- [17] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2): 71-80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
- [18] Pak M, Lindseth G. Risk factors for cholelithiasis[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2016, 39(4):297-309. doi:10.1097/SGA.0000000000000235.
- [19] Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(6): 1085-1099. doi: 10.1194/jlr.R054114.
- [20] Kriaa A, Bourgin M, Potiron A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(2): 323-332. doi: 10.1194/jlr.R088989.
- [21] Mhatre S, Richmond RC, Chatterjee N, et al. The role of gallstones in gallbladder cancer in India: a mendelian randomization study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(2): 396-403. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0919.
- [22] Liu Y, Liu S, Wan S, et al. Anti-inflammatory properties of *Bacillus pumilus* TS1 in lipopolysaccharide-induced inflammatory damage in broilers[J]. *Anim Biotechnol*, 2024, 35(1):2418516. doi:10.1080/10495398.2024.2418516.
- [23] Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(1):22-39. doi:10.1080/19490976.2015.1127483.
- [24] 李胜鹏, 肖续, 周安, 等. 肝硬化患者 TIPS 术后肠道菌群特征性改变及其与临床指标的相关性研究[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(12):1425-1433. doi:10.16016/j.2097-0927.202309122.
- Li SP, Xiao X, Zhou A, et al. Changes in characteristics of gut microbiota and their correlation with clinical indicators in cirrhosis patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(12):1425-1433. doi: 10.16016/j.2097-0927.202309122.
- [25] 王超, 巩志国, 刘鑫焜, 等. 基于网络药理学和分子对接探究中药复方防治奶牛乳房炎的作用机制[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(9): 3842-3852. doi:10.16431/j.cnki.1671-7236.2023.09.040.
- Wang C, Gong ZG, Liu XY, et al. Exploring of the Mechanism of Traditional Chinese Medicine Compounds in Preventing and Treating Dairy Cows Mastitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2023, 50(9): 3842-3852. doi: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2023.09.040.
- [26] Ye X, Shen S, Xu Z, et al. Sodium butyrate alleviates cholesterol gallstones by regulating bile acid metabolism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908:174341. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174341.
- [27] Su J, Li F, Wang Y, et al. Investigating Ramadan Like Fasting Effects on the Gut Microbiome in BALB/c Mice[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:832757. doi:10.3389/fnut.2022.832757.
- [28] Wang J, Zhang H, Chen X, et al. Selection of potential probiotic lactobacilli for cholesterol-lowering properties and their effect on cholesterol metabolism in rats fed a high-lipid diet[J]. *J Dairy Sci*, 2012, 95(4):1645-1654. doi:10.3168/jds.2011-4768.
- [29] 姜胜男, 吴琦峰, 王紫柠, 等. 丹皮酚通过调节肠道菌群介导的 SCFAs-GPR43/MAPK 信号通路减轻小鼠酒精性肝损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12): 129-139. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250406.
- Jiang SN, Wu QF, Wang ZN, et al. Mechanism of paeonol in alleviating alcohol-induced liver injury in mice through regulating SCFAs-GPR43/MAPK signaling pathway mediated by intestinal flora[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2025, 31(12): 129-139. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250406.
- [30] 刘昌, 孟凡迪, 王瑞涛. 胆石症基础研究现状与展望[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1): 48-51. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.07.
- Liu C, Meng FD, Wang RT. Current status and prospects of fundamental researches on cholelithiasis[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(1): 48-51. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.07.
- [31] Yang X, Jiang W, Cheng J, et al. Reductions in intestinal taurine-conjugated bile acids and short-chain fatty acid-producing bacteria might be novel mechanisms of type 2 diabetes mellitus in otsuka long-Evans tokushima fatty rats[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(4):237-247. doi:10.1055/a-1643-1689.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 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

Cite this article as: Huang B, Li H, Wang SC, et al. A Mendelian randomization analysis of the causal relationship between gut microbiota and cholelithiasis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(6):1301-1306. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240369