DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0399　　**文章编号** 1671-8852(2025)07-0863-07

两样本孟德尔随机化分析肠道菌群与风湿性心脏瓣膜病的因果关系

潘治豪[1]　凌　懿[1]　王扬淦[1,2,3]
武汉大学中南医院　[1]心血管内科，[2]综合医疗科　湖北　武汉　430071；
[3]武汉大学医学研究院　湖北　武汉　430071

摘要　目的：采用两样本孟德尔随机化的方法评估196种肠道菌群与风湿性心脏瓣膜病（RHVD）之间的潜在因果关系。方法：数据来源为全基因组关联研究（GWAS）汇总数据，196种肠道菌群包含5 747 754个单核苷酸多样性（SNPs）。风湿性心脏瓣膜病数据包含21 306 347个SNPs。孟德尔随机化分析采用逆方差加权法（IVW）、加权中位数、MR-Egger回归三种方法。随后采用异质性检验、水平多效性检验、MR PRESSO法和Leave-one-out分析检测离群值等进行敏感性分析。结果：IVW分析结果显示丹毒丝菌纲（*OR*=2.012，95%*CI*：1.116～3.626，*P*=0.020）、臭杆菌属（*OR*=2.350，95%*CI*：1.240～4.456，*P*=0.009）是RHVD发生的危险因素，而α-变形杆菌纲（*OR*=0.610，95%*CI*：0.384～0.967，*P*=0.036）、拟杆菌科S24-7（*OR*=0.522，95%*CI*：0.342～0.798，*P*=0.003）是RHVD的潜在保护因素。结论：丹毒丝菌纲、臭杆菌属与风湿性心脏瓣膜病存在正向因果关系，而α-变形杆菌纲、拟杆菌科S24-7与风湿性心脏瓣膜病存在反向因果关系。

关键词　风湿性心脏瓣膜病；肠道菌群；孟德尔随机化；因果关系
中图分类号　R541.2
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between intestinal flora and rheumatic heart valve disease

PAN Zhihao[1], LING Yi[1], WANG Yanggan[1,2,3]
[1]Dept. of Cardiology, [2]Dept. of Integrative Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;
[3]Medical Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the potential causal relationship between 196 species of intestinal flora and rheumatic heart valve disease (RHVD) by two-sample Mendelian randomization analysis. **Methods:** The data source was the Genome-Wide Association Study (GWAS) pooled data, and the 196 intestinal flora contained 5 747 754 single nucleotide polymorphisms (SNPs). The rheumatic heart valve disease data contained 21 306 347 SNPs. Mendelian randomization analyses were performed using three methods: inverse variance weighting(IVW), weighted median, and MR-Egger regression. Sensitivity analyses were subsequently performed using the heterogeneity test, horizontal

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：82370393；82070348）
作者简介：潘治豪，男，1999—，医学硕士生，主要从事心力衰竭的基础与临床研究，E-mail:2023203030004@whu.edu.cn
通信作者：王杨淦，男，1963—，医学博士，主任医师，教授，博士生导师，主要从事心律失常、电生理及心力衰竭等方面的研究，E-mail:wb000813@whu.edu.cn

pleiotropy test, MR Presso method, and leave-one-out analysis to detect outliers. **Results:** The results of the IWM analysis showed that *Erysipelotrichia* (*OR*=2.012, 95%*CI*:1.116-3.626, *P*=0.020) and *Odoribacter* (*OR*=2.350, 95%*CI*:1.240-4.456, *P*=0.009) were the risk factors for the development of RHVD, whereas *Alphaproteobacteria* (*OR*=0.610, 95%*CI*:0.384-0.967, *P*=0.036) and *Bacteroidales* S24.7 group (*OR*=0.522, 95%*CI*:0.342-0.798, *P*=0.003) were potential protective factors for RHVD. **Conclusion:** *Erysipelotrichia* and *Odoribacter* have a positive causal relationship with RHVD, while *Alphaproteobacteria* and *Bacteroidales* S24.7 group have a negative causal relationship with RHVD

Key Words Rheumatic Heart Valve Disease; Intestinal Flora; Mendelian Randomization; Causality

瓣膜性心脏病(valvular heart disease,VHD)是各种原因导致的心脏瓣膜病理性损害,是导致身体机能、生活质量下降和寿命丧失的主要原因[1]。风湿性心脏瓣膜病(rheumatic heart valve disease,RHVD)是其最普遍的形式。RHVD是儿童和年轻人心血管死亡的主要原因,主要发生在低收入和中等收入国家的妇女中[2]。据估计,2019年全球有4 050万(95%*CI*:3 210万~5 010万)人患RHVD,新发病例数约为280万(95%*CI*:215万~345万),2019年全球死亡人数为306 000人[3]。此外,心脏瓣膜病的患病率呈逐年上升趋势,RHVD主要影响较年轻的患者,低收入和中等收入国家的患病中位年龄为28岁[4]。据估计,每年有868万生命年和1 070万伤残调整生命年因RHVD而损失[3],可见RHVD对于低收入和中等收入国家的负面影响是沉重的。

现代肠-心轴概念指出,肠道并不是孤立的,它和人体的免疫系统、神经系统、循环系统、内分泌系统都息息相关。已有研究[5]揭示肠道菌群与心力衰竭、冠心病、心律失常之间的关系,且可以将肠道菌群当做人体一大内分泌器官,其产生生物活性代谢物,通过多种途径与宿主相互作用,包括三甲胺(TMA)/三甲胺N-氧化物(TMAO)途径、短链脂肪酸途径以及次胆汁酸途径[6]。肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比例升高与心血管疾病有关[7]。KOLIADA等[8]发现,去除年龄或吸烟等其他混杂因素后,随着成年身体质量指数(BMI)的增加,他们的F/B比值也同样升高,这些都表明肠道菌群是心血管疾病风险的基因外因素。然而,目前尚未见通过孟德尔随机化方法来评估心脏瓣膜病与肠道菌群间因果关系的研究报道。因此,本研究采用孟德尔随机化方法,利用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)作为工具变量(instrumental variables,IVs)探讨肠道菌群与RHVD之间潜在的因果关系,以期从微生物标志物和微生物群修饰疗法方面为RHVD提供新的思路。

1 材料与方法

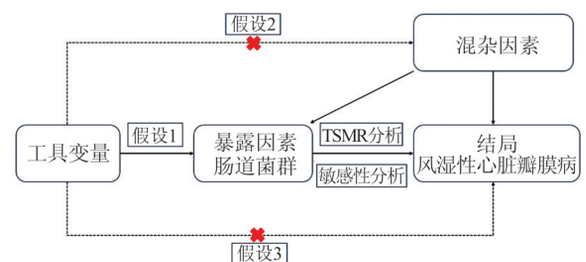
1.1 全基因组关联研究(GWAS)数据来源 暴露数据:肠道菌群的IVs来自MiBioGen联盟中KURILSHIKOV等[9]的研究,数据总样本量18 340例,共纳入了24个队列(欧洲、北美等11个国家),共有5 747 754个SNPs。结局数据:从FinnGen(https://www.finngen.fi/fi)数据库R10的出版物数据中获得心脏瓣膜病的GWAS汇总统计。本研究使用了"风湿性心脏瓣膜病"表型,GWAS包括242 607名芬兰受试者,病例组741例,对照组411 147例,共有21 306 347个SNPs。值得一提的是,尽管一小部分芬兰人中含有少量的亚洲基因,但是目前认为芬兰人属于欧罗巴人种的北欧类型,在基因上仍与欧洲人种接近[10-11]。本研究所有分析基于公开数据,不需要额外的伦理批准。

1.2 双样本孟德尔随机化研究设计 双样本孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization,TSMR)是孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)分析的几种方法之一。与其他类型的MR相比,TSMR可以提高检测效率[12]。GWAS汇总数据通常具有较大的样本量,这些来自大规模全基因组关联研究的现有汇总数据使得统计功效通常更强。并且可选IVs的数量庞大,这可以增加暴露工具变量的遗传解释可信度。

基于公开的GWAS汇总数据,首先排除15个未知名称的肠道菌群,随后使用双样本孟德尔随机化方法分析包含5个生物学分类等级的共196个肠道菌群(9门、16纲、20目、32科、119属)与风湿性心脏瓣膜病之间的潜在因果关系。最后再进行敏感

性分析以确保因果关系的稳健性。

本研究遵循最新的孟德尔随机化分析的STROBE-MR指南[13]，并在三个核心工具变量假设下进行：①关联性假设：工具变量与肠道菌群强相关；②独立性假设：工具变量与混杂因素之间是独立的；③排他性假设：工具变量只能通过肠道菌群对结局风湿性心脏瓣膜病产生作用（图1）。



TSMR: 两样本孟德尔随机化

图1　孟德尔随机化的3种主要假设

TMSR：两样本孟德尔随机化

1.3　工具变量（IVs）的筛选　（1）IVs与暴露因素肠道菌群必须是强相关。而为了保证肠道菌群和RHVD之间因果联系的真实与准确，使用以下步骤来选择与暴露因素强相关的SNPs：①肠道菌群SNPs数量较少，只有少量SNPs能够达到全基因组统计意义阈值结果（$P<5\times10^{-8}$），因此在参考相关文献后将阈值调整为$P<1\times10^{-5}$来获得完整可靠的结果[14-15]。②由于连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）可能会导致结果偏倚。所以设定LD系数$R^2=0.001$，宽度10 000 kb的标准来尽可能排除基因多效性对结果的影响。选择与肠道菌群相关P值最低的SNPs。（2）计算F统计量评估SNP的强度。以$F=10$为标准，若$F\geqslant10$，则说明所选工具变量不存在弱工具变量偏倚[16]。此外，本研究还应用了孟德尔随机化多效性残差和异常值法（MR PRESSO）检测MR分析中的异常值，并删除异常值提供校正的MR估计以消除水平多效性的影响。（3）为了满足孟德尔三大假设之一的独立性假设，消除可能存在的混杂因素，本研究还在GWAS Catalog网站（https://www.ebi.ac.uk/gwas/）对筛选出的与肠道菌群相关的每一个SNP进行了手动检索。

1.4　孟德尔随机化分析　本研究采用孟德尔随机化随机效应逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）、加权中位数法（Weighted median）、MR-Egger回归法验证196个类群的肠道微生物与RHVD的因果关系[17-19]。IVW是一种常用的孟德尔随机化分析方法，是目前主流的分析方法，可以得到总体的因果效应估计值[20]。这种方法基于SNPs对基因表达或功能的突变模拟随机化过程对受试者分组，以避免遗传变异与其他潜在混杂因素间共线性，从而提高因果推断的效力。加权中位数法是所有的个体SNP效应值按照权重排序后得到的分布函数的中位数，当至少50%的信息来自于有效的工具变量时，加权中位数法便可以得到稳健的估计值；即使有超过一半的无效工具变量，仍可以一致地估计因果关系[21]。MR-Egger回归则最多用于解决水平多效性问题。相较于IVW法，加权中位数法的平均标准误差更低，通常具有更大的功效[21]。而且考虑到本研究在后续的敏感性分析中会使用MR-Egger回归分析进行水平多效性的检验。因此在孟德尔随机化分析中，研究结果以IVW法和加权中位数法有统计学意义为主要筛选依据，MR-Egger回归则作为补充。

1.5　敏感性分析　为确保孟德尔随机化结果的稳健性和可靠性，并检测潜在的偏倚和工具变量对结局变量的影响，本研究进行了一系列敏感性分析及质量控制，包括异质性检验、水平多效性检验、leave-one-out逐个剔除检验（“留一法”）。异质性检验通过Cochran′s Q统计进行量化，检验结果$P>0.05$则认为工具变量间没有显著的异质性，可以忽略异质性对结果产生的偏倚。水平多效性检验采用MR-Egger回归分析，MR-Egger回归提供了一个截距项，可用来检测基因多效性产生的偏倚。截距项egger_intercept和0进行统计检验，若$P>0.05$则没有统计学差异，可以认为不存在水平多效性。检测离群值采用MR PRESSO法，其通过剔除异常SNPs估计校正后的结果，并检验校正前和校正后的结果是否存在差异。最后采用“留一法”评估稳定性，通过依次删除单个的SNP计算剩余SNPs的meta效应来观察结果在移除特定SNP后是否会有显著变动[22]。理想情况是逐一移除任何SNP后，结果仍保持相对稳定，整体的误差线变动范围较小。

本研究的连锁不平衡分析，MR分析和敏感性分析使用R 4.3.2软件中TwoSample MR 0.5.6版本[23]和MR-PRESSO 1.0版本等R包进行的。

2　结果

2.1　工具变量选择结果　对196种肠道菌群以$P<1\times10^{-5}$为标准筛选，共有13 672个独立SNPs，包括门、纲、目、科、属5个生物学分类水平。对这些SNPs去除连锁不平衡，设定LD系数$R^2=0.001$，宽

度为10 000 kb,得到可以代表196种肠道菌群的工具变量,且每个工具变量均满足F值>10。

2.2 两样本孟德尔随机化分析 利用筛选出来的工具变量,采用三种TSMR方法对196种肠道菌群进行分析(图2)。在IVW方法中,本研究发现13种肠道菌群符合要求(P<0.05),去除掉孟德尔随机化IVW、MR-Egger、加权中位数法三种分析结果方向不一致的肠道菌群,得到11种肠道菌群。按要求采用加权中位数方法整合后[24],筛选出IVW和加权中位数法两种孟德尔随机化分析均有意义(P<0.05)的菌,最终得到4种与RHVD存在关联的肠道菌群。值得一提的是,本研究虽然用IVW和加权中位数法筛选肠道菌群,但分析结果还是以IVW方法为主。IVW结果显示:丹毒丝菌纲(OR=2.012,95%CI:1.116~3.626,P=0.02)、臭杆菌属(OR=2.350,95%CI:1.240~4.456,P=0.009)是RHVD发生的危险因素,而α-变形杆菌纲(OR=0.610,95%CI:0.384~0.967,P=0.036)、拟杆菌科S24-7(OR=0.522,95%CI:0.342~0.798,P=0.003),是RHVD的潜在保护因素(表1)。三种MR分析的散点图更能直观看出丹毒丝菌纲,臭杆菌属与RHVD呈正相关,而α-变形杆菌纲,拟杆菌科S24-7则呈负相关(图3)。

为了消除可能存在的混杂因素,排除水平多效性对因果关系的影响,本研究使用GWAS网站(https://www.ebi.ac.uk/gwas/)查询与这4个肠道菌群相关的共42个SNPs是否与混杂因素有关,发现有3个SNPs与其他性状相关,rs6831034与平均血小板体积相关,rs689695与肠道微生物群相对丰度相关,rs74553962与整体精神认知相关,但是这三者均不属于影响结局RHVD的混杂因素。因此,未发现这4个细菌相关的SNPs与混杂因素有关。

2.3 敏感性分析 对TSMR中筛选出的4种肠道菌群进行敏感性分析,通过Cochran's Q统计量检验

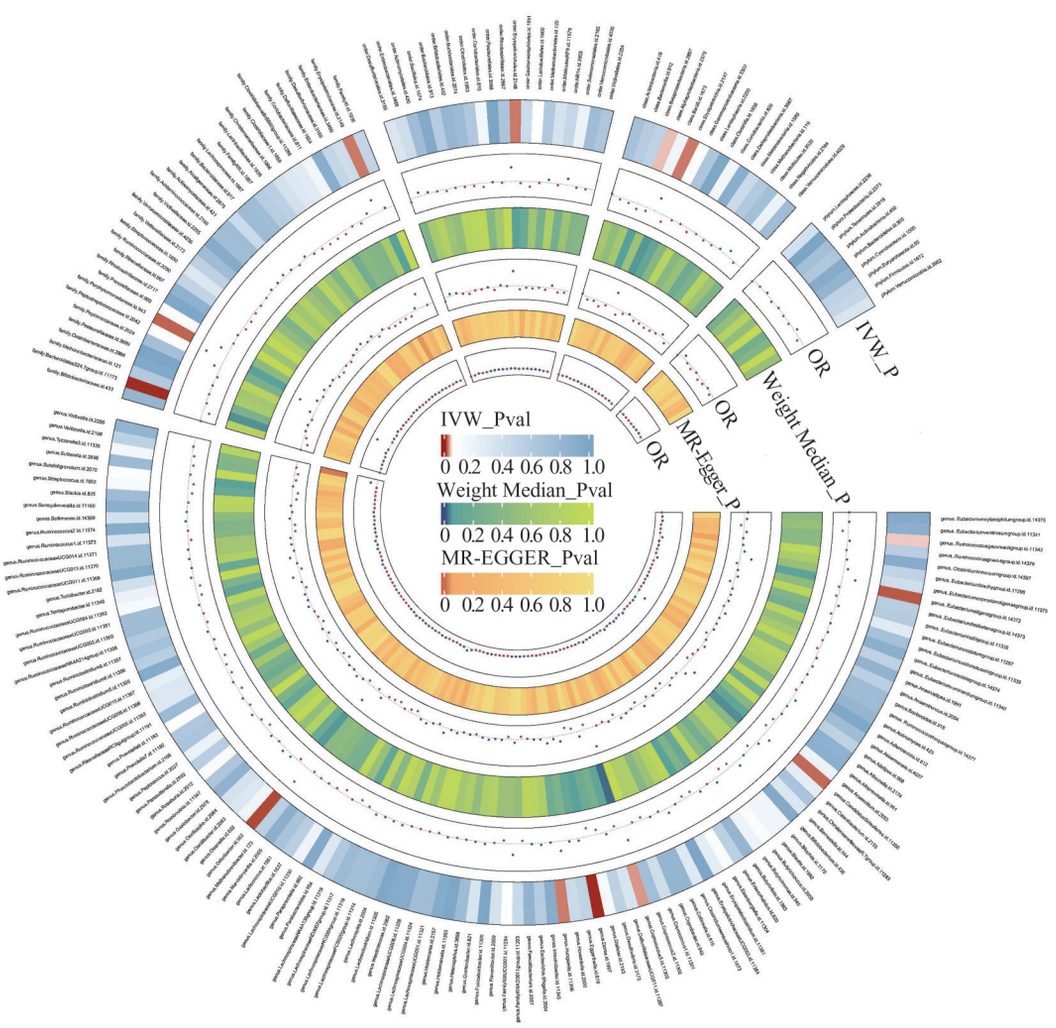


图2 196种肠道菌群MR结果

表 1　MR 分析结果

分类	菌群	方法	SNPs 数量	*OR*(95%*CI*)	*P*
纲	α-变形杆菌纲	IVW	10	0.610(0.384～0.967)	0.036*
		Weighted median	10	0.554(0.307～0.998)	0.049*
		MR Egger	10	0.581(0.090～3.743)	0.583
纲	丹毒丝菌纲	IVW	13	2.012(1.116～3.626)	0.020*
		Weighted median	13	2.241(1.024～4.906)	0.043*
		MR Egger	13	1.437(0.113～18.314)	0.785
科	拟杆菌科 S24-7	IVW	10	0.522(0.342～0.798)	0.003*
		Weighted median	10	0.548(0.310～0.971)	0.039*
		MR Egger	10	0.484(0.080～2.945)	0.454
属	臭杆菌属	IVW	9	2.350(1.240～4.456)	0.009*
		Weighted median	9	2.436(1.020～5.817)	0.045*
		MR Egger	9	1.666(0.171～16.190)	0.673

IVW：逆方差加权法；*OR*：比值比；*CI*：置信区间；*$P<0.05$

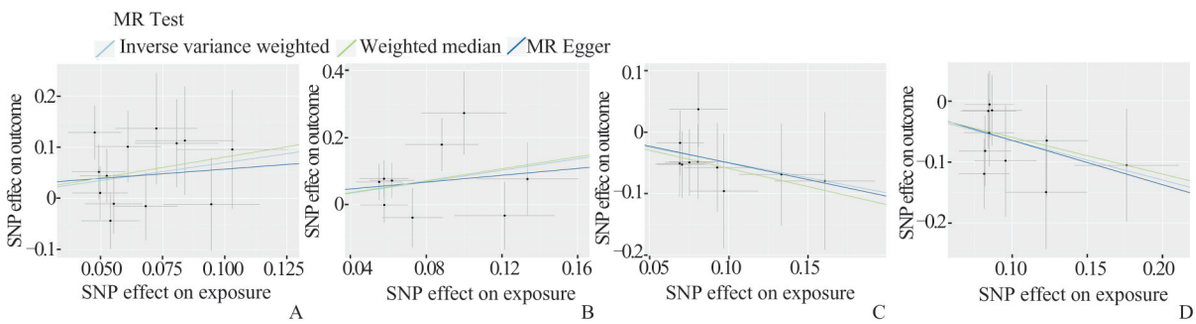


图 3　丹毒丝菌纲、臭杆菌属、α-变形杆菌纲、拟杆菌科 S24-7 与 RHVD 之间相关性散点图

A. 丹毒丝菌纲与 RHVD 之间相关性的散点图；B. 臭杆菌属与 RHVD 之间相关性的散点图；C. α-变形杆菌纲与 RHVD 之间相关性的散点图；D. 拟杆菌科 S24-7 与 RHVD 之间相关性的散点图；SNP：单核苷酸多样性；MR：孟德尔随机化分析；逆方差加权法（IVW，浅蓝色线）；MR Egger 回归（深蓝色线）；加权中位数法（weighted median，绿色线）

表 2　MR 敏感性分析

分类	菌群	Cochran′s *Q*			MR-Egger regression			MR-PRESSO	
		方法	Cochran′s *Q*	*P*	MR-Egger 截距	*SE*	*P*	RSSobs	*P*
纲	α-变形杆菌纲	MR Egger	2.31	0.97	0.004	0.08	0.96	2.82	0.99
		IVW	2.31	0.99					
纲	丹毒丝菌纲	MR Egger	10.06	0.53	0.02	0.08	0.79	11.92	0.62
		IVW	10.13	0.60					
科	拟杆菌科 S24-7	MR Egger	4.07	0.85	0.007	0.09	0.93	4.99	0.92
		IVW	4.08	0.91					
属	臭杆菌属	MR Egger	8.63	0.28	0.03	0.08	0.76	10.88	0.42
		IVW	8.75	0.36					

RSSobs（Residual Sum of Squares observed）：模型中观察到的残差平方和

异质性、MR-Egger 回归分析检验水平多效性，MR PRESSO 检测离群值，结果均为 $P>0.05$，提示结果没有统计学意义，表明各合并的工具变量间无显著异质性和水平多效性（表 2）。此外，通过 leave-one-out“留一法”评估 MR 结果的稳定性，虽然有单个 SNP 跨过“0”的情况，但最终的汇总结果“All”并未跨过“0”，且不存在单个 SNP 对研究结果的稳定性产生较大影响效应（图 4），因此认为所分析的肠道菌群和 RHVD 的因果关系具有稳定性。

3　讨论

本研究通过 TSMR 分析，并且经过一系列严格的质量控制和敏感性分析，最终得出 4 种肠道菌群（丹毒丝菌纲、臭杆菌属、α-变形杆菌纲、拟杆菌科

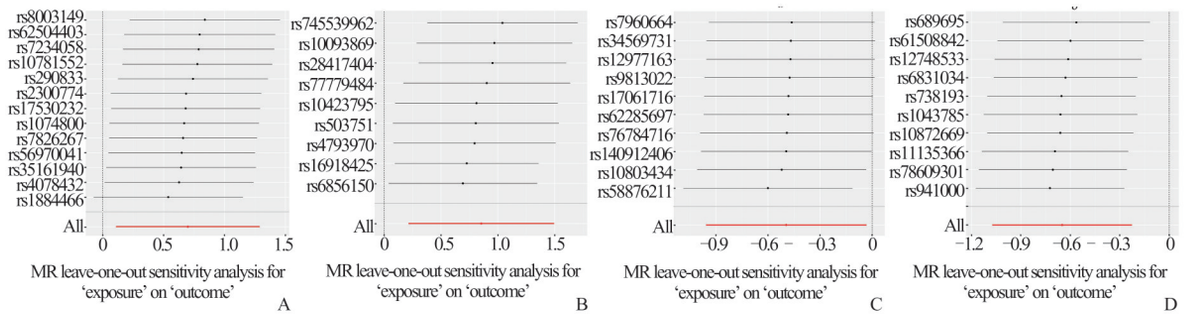


图4 丹毒丝菌纲、臭杆菌属、α-变形杆菌纲、拟杆菌科S24-7与RHVD之间相关性的留一法敏感性分析

A. 丹毒丝菌纲与RHVD之间相关性的留一法敏感性分析；B. 臭杆菌属与RHVD之间相关性的留一法敏感性分析；C. α-变形杆菌纲与RHVD之间相关性的留一法敏感性分析；D. 拟杆菌科S24-7与RHVD之间相关性的留一法敏感性分析

S24-7)与RHVD患病风险间的因果关联。这些肠道菌群可以通过改变能量的摄取，调节脂质的代谢等多种机制影响着RHVD的发生发展。

丹毒丝菌纲属于厚壁菌门下的一类，是一种革兰阳性菌。丹毒丝菌纲在人类肠道微生物群中的重要性较少探索。已有MR研究[24]发现丹毒丝菌纲与较高的血脂异常相关。而另一项临床研究表明，脂肪组织、脂肪细胞和脂质转运相关蛋白在风湿性二尖瓣中表达强烈，这表明脂肪组织的形成可能是风湿性心脏病病理学的重要途径之一。此外，脂肪组织和脂肪细胞也参与风湿性心脏病的炎症过程[25]。值得一提的是，本研究的MR分析中，使用IVW法和加权中位数法两种统计方法筛选出的丹毒丝菌纲均有统计学意义。但是如果放松筛选条件，仅使用主流的IVW法筛选，那么丹毒丝菌纲(OR=2.012，95%CI：1.116～3.626，P<0.05)，丹毒丝菌目(OR=2.012，95%CI：1.116～3.626，P<0.05)、丹毒丝菌科(OR=2.012，95%CI：1.116～3.626，P<0.05)均有统计学意义。目前尚未报道过丹毒丝菌纲与RHVD风险呈显著正相关的结论，且关于丹毒丝菌的研究还较少，未来可进一步探究其增加RHVD风险的机制，将其作为关键微生物标志物，为RHVD的预防和治疗提供新的思路。

臭杆菌属是一种严格厌氧的革兰阴性菌[26]。有临床研究[27]表明，肠道菌群臭杆菌属于儿童链球菌感染综合征有关，且臭杆菌属与患者抗链球菌溶血素O滴度呈正相关。而RHVD通常就是由A组乙型溶血性链球菌感染导致的风湿热引起的。因此可以合理推测臭杆菌属与RHVD的发生是呈正相关的，这也可为治疗研究RHVD提供新的方向。

拟杆菌科S24-7是一种严格厌氧的革兰阴性杆菌，拟杆菌保留在肠道中时，与宿主保持着复杂且通常有益的关系[28]。既往研究显示，小麦麸质可以通过调节仓鼠的肠道菌群来调节胆固醇代谢，小麦麸质的摄入，增加了肠道菌群拟杆菌科S24-7的含量，发挥了降低胆固醇、甘油三酯等的作用[29]。而上文中也提到脂质的增加与RHVD密切相关，对RHVD的发展起着负面作用[25]。

本研究首次采用TSMR的方法，以肠道菌群为暴露因素，探究其与RHVD之间的因果关系，过程中采用了严格的质控条件和分析方法，结果具有可靠性和稳健性。但是还有一些局限性：(1)本研究所有数据均来自欧洲人群，结果推广到其他人群中可能有限制；(2)196种肠道菌群并没有囊括所有肠道菌群，并且分析时并没有具体到物种或菌株的层面；(3)为了获得足够的肠道菌群工具变量，本研究的筛选标准$P<1\times10^{-5}$低于传统筛选工具变量的标准$P<5\times10^{-8}$；(4)本研究旨在尽可能多地发现潜在阳性的肠道菌群，虽然采取IVW和加权中位数法相结合的分析方法来严格筛选肠道菌群，但是未进行多重检验校正。

综上所述，本研究揭示了肠道菌群与RHVD的潜在因果关系，筛选出四种与RHVD相关的肠道菌群，这些菌群可能成为新的生物标志物，从遗传-暴露相互作用的角度，为RHVD发病机制提供了新的见解，并且有助于加深对肠-心轴的认知。

参考文献

[1] COFFEY S, ROBERTS-THOMSON R, BROWN A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(12): 853-864.

[2] PASSOS L S A, NUNES M C P, AIKAWA E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 7:612716.

[3] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors,

1990-2019: Update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
[4] ZÜHLKE L, KARTHIKEYAN G, ENGEL M E, et al. Clinical outcomes in 3 343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: Two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the REMEDY study)[J]. Circulation, 2016, 134(19): 1456-1466.
[5] BUI T V A, HWANGBO H, LAI Y M, et al. The gut-heart axis: Updated review for the roles of microbiome in cardiovascular health[J]. Korean Circ J, 2023, 53(8): 499-518.
[6] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. Circ Res, 2017, 120(7): 1183-1196.
[7] GILL S R, POP M, DEBOY R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359.
[8] KOLIADA A, SYZENKO G, MOSEIKO V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 120.
[9] 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.
[10] ZHAO Y Y, QUAN E X, ZENG T, et al. Type 1 diabetes, its complications, and non-ischemic cardiomyopathy: A Mendelian randomization study of European ancestry[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 31.
[11] MAO M H, ZHAI C L, QIAN G. Gut microbiome relationship with arrhythmias and conduction blocks: A two-sample Mendelian randomization study[J]. J Electrocardiol, 2023, 80: 155-161.
[12] LAWLOR D A. Commentary: Two-sample Mendelian randomization: Opportunities and challenges[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(3): 908-915.
[13] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: The STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621.
[14] LI P S, WANG H Y, GUO L, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: A two-sample Mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 443.
[15] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, 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.
[16] BURGESS S, THOMPSON S G, CHD Genetics Collaboration CRP. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755-764.
[17] CHEN L L, YANG H Q, LI H T, et al. Insights into modifiable risk factors of cholelithiasis: A Mendelian randomization study[J]. Hepatology, 2022, 75(4): 785-796.
[18] JIA Y M, HUI L, SUN L L, et al. Association between human blood metabolome and the risk of psychiatric disorders[J]. Schizophr Bull, 2023, 49(2): 428-443.
[19] YAVORSKA O O, BURGESS S. Mendelian Randomization: An R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1734-1739.
[20] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
[21] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.
[22] CURTIS S W, COBB D O, KILARU V, et al. Environmental exposure to polybrominated biphenyl (PBB) associates with an increased rate of biological aging[J]. Aging, 2019, 11(15): 5498-5517.
[23] 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.
[24] TENG D, JIA W J, WANG W L, et al. Causality of the gut microbiome and atherosclerosis-related lipids: A bidirectional Mendelian Randomization study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 138.
[25] XIE T, CHEN X, LIU C, et al. New insight into the role of lipid metabolism-related proteins in rheumatic heart valve disease[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 110.
[26] HARDHAM J M, KING K W, DREIER K, et al. Transfer of *Bacteroides splanchnicus* to *Odoribacter* gen. nov. as *Odoribacter splanchnicus* comb. nov., and description of *Odoribacter denticanis* sp. nov., isolated from the crevicular spaces of canine periodontitis patients[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2008, 58(Pt 1): 103-109.
[27] QUAGLIARIELLO A, DEL CHIERICO F, RUSSO A, et al. Gut microbiota profiling and gut-brain crosstalk in children affected by pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 675.
[28] WEXLER H M. *Bacteroides*: The good, the bad, and the nitty-gritty[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(4):593-621.
[29] LIANG T T, TONG L T, GENG D H, et al. Wheat gluten regulates cholesterol metabolism by modulating gut microbiota in hamsters with hyperlipidemia[J]. J Oleo Sci, 2019, 68(9): 909-922.

（2024-05-22 收稿）
编辑　袁　靓