

肠道菌群、循环炎症蛋白与卵巢过度刺激综合征风险的双向孟德尔随机化研究

蒋 艳¹ 姚 波^{1,2} (通讯作者)

1.贵州省兴仁市鲁础营回族乡卫生院（兴仁市鲁础营回族乡妇幼保健计划生育服务站） 贵州 兴仁 562309

2.遵义医科大学附属医院全科医学科 贵州 遵义 563000

【摘 要】：目的：采用双向两样本孟德尔随机化（MR）评价肠道菌群性状、循环炎症蛋白与卵巢过度刺激综合征（OHSS）风险的遗传关联，并探索候选菌群-炎症蛋白链路。方法：纳入 473 项肠道菌群 GWAS 性状、91 种循环炎症蛋白及 OHSS GWAS（695 例病例、290 351 例对照）。以逆方差加权法（IVW）为主，对菌群和蛋白主分析 P 值分别行 Benjamini-Hochberg 错误发现率（FDR）校正，并开展敏感性、反向 MR 和两步 MR。结果：FDR 校正后 23 项菌群性状与 OHSS 相关，其中 13 项呈风险方向、10 项呈保护方向；CX3CL1、IL-24、LIF-R 呈保护方向，NRTN 呈风险方向（均 $P_{FDR} < 0.05$ ）。反向 MR 未获得 FDR 校正后的显著关联。Chromatiales 丰度升高与 NRTN 水平升高相关（ $OR=1.8059$, 95%CI: 1.0716~3.0436, $P=0.0265$ ），但间接效应不显著（ $\beta=0.3342$, 95%CI: -0.0665~0.7349, $P=0.102$ ）。结论：部分肠道菌群性状及循环炎症蛋白与 OHSS 易感性存在遗传关联，Chromatiales-NRTN-OHSS 可作为候选链路，但尚无显著中介证据。

【关键词】：卵巢过度刺激综合征；肠道菌群；循环炎症蛋白；孟德尔随机化

DOI:10.12417/2705-098X.26.18.031

OHSS 是控制性卵巢刺激后可能发生的严重医源性并发症，重症可出现腹水、血栓形成及肾功能损害^[1]。炎症、免疫和代谢异常可能参与其发生，既往蛋白质组 MR 亦提示部分免疫及代谢相关蛋白与 OHSS 风险有关^[2]。肠道菌群可通过代谢物、黏膜屏障及免疫调控影响全身炎症，宿主遗传背景亦可影响菌群丰度。现有肠道菌群、循环炎症蛋白与 OHSS 之间的方向性证据有限。本研究整合三类 GWAS 数据开展双向两样本 MR，并探索候选菌群-炎症蛋白链路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

肠道菌群 GWAS 来源于 Qin 等 FINRISK 研究，共 5 959 人，采用宏基因组测序，本研究纳入 473 项公开性状^[3]。循环炎症蛋白来源于 Zhao 等 11 个队列共 14 824 名欧洲祖源参与者的 Olink pQTL 数据，共 91 种蛋白^[4]。OHSS 采用 Pujol Gualdo 等女性生殖健康 GWAS 中 GCST90454226（ICD-10 N98.1），含 695 例病例和 290 351 例对照^[5]。

1.2 MR 分析

以 $P < 5 \times 10^{-6}$ 筛选工具 SNP，连锁不平衡标准为 $r^2 < 0.001$ 、窗口 10 000 kb，F 统计量均 > 10 。协调效应等位基因后，以 IVW 为主，采用 Cochran Q 和 MR-Egger 截距检验评价异质性及水平多效性。473 项菌群和 91 种蛋白主分析 P 值分别行 BH-FDR 校正，以 $P_{FDR} < 0.05$ 为显著。对显著暴露行反向 MR；两步 MR 以乘法估计间接效应及 95%CI。

2 结果

2.1 肠道菌群与 OHSS

FDR 校正后 23 项菌群性状与 OHSS 风险相关，其中 13 项呈风险方向、10 项呈保护方向（图 1）。Faecalicatena sp002397985（ $OR=8.2862$ ）和 Comamonas B（ $OR=5.4203$ ）风险方向较突出；Chloroflexales（ $OR=0.0670$ ）和 Aneurinibacillaceae（ $OR=0.0927$ ）呈较强保护方向。显著结果未见明显异质性或水平多效性，部分性状 95%CI 较宽。

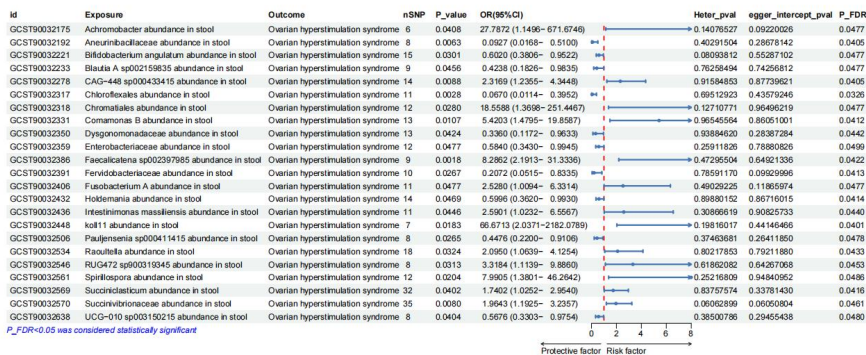


图 1 遗传预测的肠道菌群性状与 OHSS 风险的 MR 结果

2.2 循环炎症蛋白、反向 MR 及候选链路

FDR 校正后 4 种蛋白与 OHSS 相关 (图 2): CX3CL1 (OR=0.5878, P_FDR=0.0318)、IL-24 (OR=0.4051, P_FDR=0.0236) 和 LIF-R (OR=0.7213, P_FDR=0.0319) 呈保护方向,

NRTN 呈风险方向 (OR=1.7602, P_FDR=0.0209)。反向 MR 未获得 FDR 校正后的显著关联。两步 MR 显示 Chromatiales 丰度升高与 NRTN 水平升高相关 (OR=1.8059, P=0.0265), 但间接效应 $\beta=0.3342$ (95%CI: -0.0665~0.7349, P=0.102), 描述性中介比例 11.44%, 未达到统计学显著。

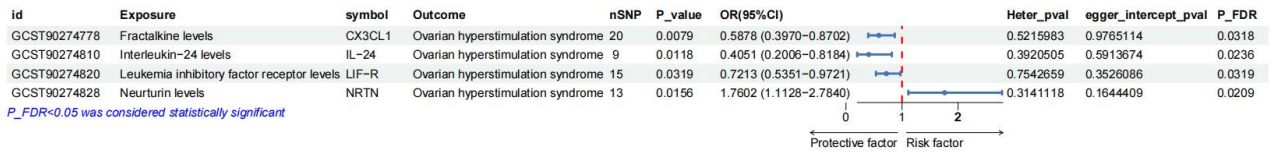


图 2 遗传预测的循环炎症蛋白与 OHSS 风险的 MR 结果

3 讨论

本研究在 FDR 校正后识别出 23 项菌群性状和 4 种炎症蛋白与 OHSS 风险相关, 并发现 Chromatiales-NRTN-OHSS 候选链路, 但中介效应未达到统计学显著。

CX3CL1 兼具趋化和黏附功能, 可在卵巢及黄素化颗粒细胞中表达并影响孕酮合成^[6]; 动物 OHSS 模型观察到疾病发生后 CX3CL1/CX3CR1 升高^[7]。本研究中遗传预测的较高 CX3CL1 与较低 OHSS 风险相关, 提示疾病后的反应性升高不能简单等同于长期遗传效应。IL-24 亦呈保护方向, 但目前缺乏 OHSS 直接研究, 宜视为待验证信号; LIF-R 呈保护方向, LIF/LIF-R 系统参与卵泡发育和类固醇生成^[8]。NRTN 属于 GDNF 家族, 该家族信号参与卵泡发育、卵母细胞成熟及类固醇生成^[9]; 本研究同时观察到 NRTN 与 OHSS 风险升高及 Chromatiales 与 NRTN 升高相关, 使该链路具有一定生物学连贯性, 但仅可视

为候选机制。

MR 可降低传统观察性研究中的混杂及反向因果影响^[10], 本研究同时从菌群和炎症蛋白两层进行 FDR 控制, 并结合反向及两步 MR。菌群暴露为 CLR 转换性状, 且部分 95%CI 较宽, OR 主要反映遗传关联方向和相对强度, 不宜直接解释为临床风险倍数。局限性在于 OHSS 病例仅 695 例; 数据主要为欧洲祖源, 外推需谨慎; 部分 GTDB 菌群功能注释不足; MR 仍可能受残余多效性及工具变量假设影响, 且未开展共定位分析。

综上所述, 多项肠道菌群性状及 CX3CL1、IL-24、LIF-R 和 NRTN 与 OHSS 风险存在遗传关联。Chromatiales 与 NRTN 呈正向 MR 关联, 但未获得显著中介证据, 为 OHSS 微生态与炎症机制提供了候选线索。

参考文献:

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome:a guideline[J].Fertil Steril,2024,121(2):230-245.
- [2] Yao B,Chen S,Chen X,et al.Potential therapeutic targets for ovarian hyperstimulation syndrome revealed by proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analysis[J].J Reprod Immunol,2025,169:104537.
- [3] Qin Y,Havulinna AS,Liu Y,et al.Combined effects of host genetics and diet on human gut microbiota and incident disease in a single population cohort[J].Nat Genet,2022,54(2):134-142.
- [4] Zhao JH,Stacey D,Eriksson N,et al.Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J].Nat Immunol,2023,24:1540-1551.
- [5] Pujol Gualdo N,Džigurski J,Rukins V,et al.Atlas of genetic and phenotypic associations across 42 female reproductive health diagnoses[J].Nat Med,2025,31:1626-1634.
- [6] Huang S,Zhao P,Yang L,et al.Fractalkine is expressed in the human ovary and increases progesterone biosynthesis in human luteinised granulosa cells[J].Reprod Biol Endocrinol,2011,9:95.
- [7] Akverdi G,PalaŞ,Atılğan R,et al.Fractalkine/CX3CL1 and macrophage inflammatory protein-1β/CCL4 activity in the rat ovary with induced ovarian hyperstimulation[J].Turk J Obstet Gynecol,2024,21(4):220-226.

- [8] Peña S,Rubio M,Vargas C,et al.Participation of leukaemia inhibitory factor in follicular development and steroidogenesis in rat ovaries[J].J Endocrinol,2023,258(1):e220255.
- [9] Chang HM,Wu HC,Sun ZG,et al.Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary:physiological and pathophysiological implications[J].Hum Reprod Update,2019,25(2):224-242.
- [10] Sanderson E,Glymour MM,Holmes MV,et al.Mendelian randomization[J].Nat Rev Methods Primers,2022,2:6.