·论著·一次研究·

肠道菌群和血液代谢物与功能性消化不良的因果关系：一项中介孟德尔随机化研究

雷　佳[1]，王飞勇[2]，何宏伟[1]，张　谦[3]，刘　静[3]，张越迪[4]，谭壮忱[1]

1. 巴彦淖尔市医院消化内科（内蒙古巴彦淖尔 015000）
2. 巴彦淖尔市医院病理科（内蒙古巴彦淖尔 015000）
3. 内蒙古医科大学药学院（呼和浩特 010110）
4. 内蒙古医科大学中医学院（呼和浩特 010110）

【摘要】**目的** 采用孟德尔随机化（MR）分析肠道菌群与功能性消化不良（FD）之间的因果关系及血液代谢物的潜在中介效应。**方法** 利用公开的全基因组关联研究（GWAS）网站的汇总数据，提取 473 种肠道菌群及 233 种血液代谢物，FD 的 GWAS 数据来源于芬兰数据库。采用两样本 MR 分析探究肠道微生物和血液代谢物与 FD 之间的潜在关联，敏感性分析检验 MR 分析结果是否可靠，中介 MR 探究血液代谢物的潜在效应。**结果** 共发现 29 个肠道菌群、2 个血液代谢物与 FD 存在可靠因果关系（$P < 0.05$）；中介分析发现，高密度脂蛋白中总胆固醇比例在劳森氏菌与 FD 风险的因果关系中存在中介效应。**结论** 劳森氏菌与 FD 存在正相关关系，高密度脂蛋白中总胆固醇比例在其中起到中介作用。

【关键词】肠道菌群；功能性消化不良；血液代谢物；孟德尔随机化；中介效应
【中图分类号】R573　　【文献标识码】A

Causal relationships between gut microbiota and blood metabolites in functional dyspepsia: a mediation Mendelian randomization study

LEI Jia[1], WANG Feiyong[2], HE Hongwei[1], ZHANG Qian[3], LIU Jing[3], ZHANG Yuedi[4], TAN Zhuangchen[1]

1. Department of Gastroenterology, Bayannur Hospital, Bayannur 015000, Inner Mongolia Autonomous Region, China
2. Department of Pathology, Bayannur Hospital, Bayannur 015000, Inner Mongolia Autonomous Region, China
3. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China
4. College of Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China
Corresponding author: TAN Zhuangchen, Email: 17604788509@163.com

【Abstract】Objective To investigate the causal relationship between gut microbiota and functional dyspepsia (FD) and the potential mediating effects of blood metabolites using Mendelian randomization (MR). Methods Summary-level data were obtained from publicly available genome-wide association studies (GWAS) databases. Genetic instruments were extracted for 473 gut microbial taxa and 233 blood metabolites, and FD GWAS data were sourced from a Finnish database. Two-sample MR was performed to assess the potential associations of gut microbiota and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202502065
基金项目：内蒙古自治区自然科学基金项目（2023QN08050）；内蒙古自治区高等学校科学研究项目（NJZY23135）；巴彦淖尔市科技计划项目（K202532）
通信作者：谭壮忱，主任医师，Email：17604788509@163.com

blood metabolites with FD. Sensitivity analyses were conducted to evaluate the robustness of the MR results. Mediation MR was used to explore the potential mediating effects of blood metabolites. **Results** A total of 29 gut microbial taxa and 2 blood metabolites showed reliable causal relationships with FD (P<0.05). Mediation analysis indicated that the proportion of total cholesterol in high-density lipoprotein (HDL) mediated the causal relationship between *Lawsonibacter* and FD risk. **Conclusion** *Lawsonibacter* was positively correlated with FD, and the proportion of total cholesterol in HDL played a mediating role in this relationship.

【Keywords】Gut microbiota; Functional dyspepsia; Blood metabolites; Mendelian randomization; Mediating effect

功能性消化不良（functional dyspepsia，FD）是一种由胃和十二指肠功能紊乱引起的非器质性疾病，主要表现为上腹部不适和疼痛[1]。传统研究认为，胃肠动力异常、内脏高敏感性及神经系统功能障碍等因素是 FD 的主要发病机制，然而近年研究提出，低度炎症反应及肠道微生物群的组成变化在 FD 的发生发展中可能发挥重要作用[2-3]。肠道菌群主要由人体肠道内生存的多种微生物组成，在维持人体健康、调节免疫功能及神经内分泌活动中具有重要作用，是人体健康和疾病调控的关键调节器之一[4]。研究表明，FD 患者肠道菌群失调主要表现为菌群丰度和多样性的降低以及小肠细菌过度生长[5]。肠道菌群不仅参与食物的消化和营养吸收，还在能量代谢、脂质代谢和葡萄糖代谢等方面发挥重要作用。菌群失衡可能通过改变肠道内短链脂肪酸、胆汁酸和氨基酸等代谢产物，影响宿主的代谢状态。同时，肠道菌群的代谢产物还可能通过肠–脑轴调节中枢神经系统，进一步影响患者的情绪和认知功能。肠道菌群失调不仅与胃肠功能的紊乱相关，还与宿主的整体代谢状态紧密相连，但此类研究多基于观察性数据，缺乏明确的因果推断。

孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种遗传流行病学研究方法，由于遗传变异在受孕时就已经确定，因此与观察性研究相比，MR 不易受环境混杂因素和反向因果关系的影响[6]。本研究采用 MR 方法分析肠道菌群与 FD 之间的关系，并进一步探讨血液代谢物在其中是否发挥中介作用，旨在阐明肠道菌群、血液代谢物及疾病之间的相互作用，为 FD 的诊断和治疗提供新的研究思路和方向。

1 资料与方法

1.1 数据来源

肠道菌群的全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）数据来源于 NHGRI-EBI GWAS Catalog（https://www.ebi.ac.uk/gwas/），由 Qin 等[7]在 Nature Genetics 发表并上传（项目编号 GCST90032172–GCST90032644），原始数据来自 FINRISK 2002 队列，涵盖 5 959 名芬兰成年人。肠道菌群通过浅层宏基因组测序获得，共纳入 473 种类群（包括 10 个门，18 个纲，24 个目，58 个科，143 个属，213 个种及 7 种未分类）进行分析[8]；FD 数据来源于芬兰数据库 R12（https://www.finngen.fi/en），数据均来自欧洲血统个体，包括 12 179 例 FD 患者和 423 785 例对照；血液代谢物的 GWAS 数据基于 Karjalainen 等[9]研究，涵盖 33 个队列的 136 016 名参与者，通过核磁共振波谱量化了 233 种代谢物，包括 213 个脂质代谢物（脂蛋白、脂肪酸等）和 20 个非脂质代谢物（氨基酸、酮体、炎症相关代谢物等），包含 13 389 637 个单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms，SNPs）。

1.2 工具变量的筛选

本研究预先根据 $P < 5\times10^{-8}$ 选择与肠道菌群具有显著意义的 SNPs 位点，由于提取不到部分菌群的显著位点或菌群 SNPs 个数较少，因此放宽阈值要求，根据 $P < 1\times10^{-5}$ 选择显著相关的 SNPs 作为遗传工具变量（instrumental variables，IVs）评估暴露与结局的因果关联[10]。为确保纳入的 SNP 之间相互独立，减少等位基因关联引起的潜在影响，以 $R^2 < 0.001$，kb=10 000 为条件去除连锁不平衡。选择 $F > 10$ 的工具变量以排除弱 IVs。

1.3 统计学分析

使用 R 4.3.2 中的 Two Sample MR 软件包进行 MR 分析，采用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）、MR-Egger 回归（MR-Egger）以及加权中位数法、简单模型法和加权模型法五

种方法评估肠道菌群与 FD 之间是否存在因果关系，以 IVW 作为主要分析方法，其他四种方法作为补充。使用优势比（odds ratio，OR）及 95% 置信区间（confidence interval，CI）评估因果效应，OR ＞ 1 提示正向因果关系，OR ＜ 1 提示负向因果关系。为确保结果稳健性，开展敏感性分析：通过 Cochran's Q 检验评估异质性，通过 MR-Egger 截距和 MR-PRESSO 检验判断多效性；留一法用于识别影响显著的单个 SNP；Steiger 检验用于验证因果方向。

如果满足以下条件，则认为存在中介效应：①暴露因素与研究结局相关，但未调整中介（beta all）；②暴露因素与中介之间存在相关性（beta 1）；③中介与研究结局相关（beta 2）[11-12]。研究通过两步法 MR 中介分析计算肠道菌群对 FD 的总效应（beta all）、对中介血清代谢物的因果效应（beta 1）、中介血清代谢物对 FD 的因果效应（beta 2），进而估算中介效应（beta 12=beta 1 × beta 2）、直接效应（beta direct=beta all-beta 12）以及中介效应占比。总效应反映肠道菌群对 FD 的整体影响，可分解为中介路径上的间接效应与非中介路径的直接效应。若中介效应与总效应的方向不一致，则不可计算中介效应比[13]。

2 结果

2.1 肠道菌群与FD的双向因果关系

正向 MR 分析结果发现 30 个肠道菌群与 FD 存在因果关系（P ＜ 0.05），经 FDR 校正后结果一致，其中 16 个肠道菌群 OR ＞ 1，为 FD 的风险因素，14 个肠道菌群 OR ＜ 1，为 FD 的保护性因素（附件表 1）。敏感性分析提示，1 对因果关系存在水平多效性，不存在异质性，剔除后共计 29 个肠道菌群与 FD 存在可靠因果关系，见附件表 2。

通过对 FD 与 473 种肠道菌群进行反向 MR 分析，共检测到 12 种肠道菌群与 FD 变间存在反向因果关系，见附件表 3。反向 MR 结果敏感性分析未发现存在异质性或水平多效性。与正向 MR 结果绘制韦恩图，未发现交集，表明肠道菌群与 FD 之间不存在双向因果关系。

2.2 血浆代谢物与FD的因果关系

IVW 法分析 233 个血浆代谢物与 FD 的因果关系，共筛选出 2 个代谢物比率（表 1），敏感性分析未发现异质性与水平多效性（P ＞ 0.05）。Steiger 检验结果表明因果关系不受反向因果关系的影响（P ＜ 0.05）。将各项 IVW 结果的 β 值作为效应量用于中介分析。

2.3 血浆代谢物比率与肠道菌群的因果关系

对上述筛选出的 29 个肠道菌群与 2 个血浆代谢物比率进行。IVW 法分析得到 2 对因果关系，敏感性分析发现 1 对因果关系存在异质性及水平多效性（P ＜ 0.05），剔除后获得 1 对满足全部敏感性分析的关系组，见表 2。留一法结果显示，不存在单一 SNP 驱动估计值的情况。

2.4 代谢物中介分析

两步法中介分析结果显示，在劳森氏菌（Lawsonibacter sp002161175）与 FD 的因果关系中，高密度脂蛋白中总胆固醇比例（total cholesterol to total lipids ratio in very large HDL）的中介效应 β 值（beta 12）与总效应 β 值（beta all）符号相反，为遮掩效应，见表 3。

表1 血液代谢物与FD的MR结果

Table 1. MR results for blood metabolites and FD

结局	暴露因素	方法	SNPs	OR值（95%CI）	P值	P_{FDR}值	Steiger test
FD	Total cholesterol to total lipids ratio in very large HDL	IVW	118	1.093（1.019，1.173）	0.013	0.026	＜0.001
	Cholesteryl esters to total lipids ratio in very large HDL	IVW	123	1.075（1.003，1.152）	0.042	0.042	＜0.001

表2 血液代谢物与肠道菌群的MR及敏感性分析结果

Table 2. MR and sensitivity analysis results for blood metabolites and gut microbiota

血浆代谢物（结局）	肠道菌群（暴露）	SNPs	P值	OR值（95%CI）	异质性（IVW）		多效性（MR Egger）		MR-PRESSO
					Q值	P值	截距	P值	P值
Total cholesterol to total lipids ratio in very large HDL	*Lawsonibacter* sp002161175	11	0.024	0.921（0.857，0.989）	6.742	0.749	0.005	0.318	0.756
Cholesteryl esters to total lipids ratio in very large HDL	*Bifidobacterium*	15	0.043	0.955（0.914，0.999）	30.663	0.006	0.006	0.378	0.013

表3 中介分析结果

Table 3. Mediation analysis results

肠道菌群（暴露）	血浆代谢物（中介）	FD（结局）	beta all（总效应）	beta 1	beta 2	beta 12（中介效应）	beta direct（直接效应）
Lawsonibacter sp002161175	Total cholesterol to total lipids ratio in very large HDL	FD	0.219	−0.082	0.089	−0.007	0.226

3 讨论

FD 发病机制复杂且尚未完全明确，越来越多的研究表明肠道菌群失衡在 FD 的发生和发展中起着重要作用，但具体的因果关系及其机制仍未得到充分阐明[14–17]。本研究通过 MR 分析方法，探讨了肠道菌群与 FD 之间的潜在因果关系，筛选获得劳森氏菌等 16 个肠道菌群为其危险菌（OR＞1），13 个肠道菌群为其保护性菌（OR＜1），可能为 FD 的发生和发展机制提供新的视角，同时也为治疗提供新的干预靶点。采用 233 种血液代谢物作为中介变量，结果发现，在劳森氏菌与 FD 之间的因果关系中，高密度脂蛋白中总胆固醇比例起到了遮掩效应，表明劳森氏菌可能通过影响血液中高密度脂蛋白中胆固醇比例，间接影响 FD 的发生。

劳森氏菌是瘤胃菌科下一个较新的细菌属，在肠道中以发酵作用为主，产生乙酸和丁酸作为其代谢终产物[18–19]。研究表明，瘤胃菌在患有炎症性肠病、肠易激综合征、广泛性焦虑症等疾病的患者体内显著性升高[20–22]。Manghi 等[23]研究通过宏基因组测序技术分析 22 867 名参与者的粪便样本，评估了肠道微生物组的组成和多样性，结果发现劳森氏菌的丰度与咖啡摄入量呈显著正相关。本研究的 MR 结果进一步提示劳森氏菌与 FD 风险存在正向因果关联。总胆固醇（total cholesterol，TC）包括游离胆固醇和胆固醇酯，是脂蛋白中的主要脂质成分[24]。高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）具有反向运输胆固醇、抗氧化和抗炎的功能，将外周组织中的过量胆固醇带回肝脏进行代谢或排泄[25]。因此，高密度脂蛋白中胆固醇比例不仅反映胆固醇在脂蛋白中的分布，也反映脂蛋白的功能性变化[26]。当 HDL-C 比例较高时，表明脂蛋白在胆固醇的转运过程中发挥主导作用[27]。胆固醇代谢出现异常胆固醇是胆汁酸生成的前体，而胆汁酸在脂肪的消化和吸收过程中起着关键作用[28]。TC 与三酸甘油脂比值过高可能导致胆汁酸的合成与分泌失衡，影响胆汁的乳化功能，阻碍脂肪正常消化，临床上可表现为 FD。在本研究中，高密度脂蛋白中胆固醇比例在劳森氏菌与 FD 的因果关系中起到遮掩效应，但该路径的生物学机制仍需进一步功能实验验证。这一发现揭示了脂质代谢在肠道微生物引发的消化系统疾病中的潜在作用，并提示在未来的 FD 疾病研究中，可以进一步关注脂质代谢与微生物之间的复杂相互作用。

本研究存在一定局限性。首先，本研究使用群体水平的基因组关联分析数据，忽略了个体差异的可能影响。不同个体的肠道菌群和代谢物可能受到饮食、生活习惯、环境等多种因素的影响，可能导致不同群体之间的菌群和代谢物差异。此外，中介 MR 分析虽然揭示了高密度脂蛋白中总胆固醇比例在劳森氏菌与 FD 之间的中介效应，但该效应可能较为微弱或受到其他因素的影响，在 FD 复杂的病理生理过程中，单一中介变量往往难以充分解释肠道菌群与FD之间的因果关联。因此，未来研究可进一步纳入更多与代谢相关的生物标志物，系统刻画潜在的中介通路；此外，引入个体化分析策略，结合临床表型与多组学数据，从个体层面解析菌群 – 代谢物 –FD 的因果机制及可能存在的其他未知代谢途径，从而更深入地阐明 HDL 胆固醇比例影响 FD 风险的潜在生物学机制。

综上，本研究发现劳森氏菌与 FD 存在正相关关系，高密度脂蛋白中总胆固醇比例在其中起到中介作用。

附件见《医学新知》官网附录（https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/20202065.pdf）

伦理声明：不适用

作者贡献：数据获取：张谦、王飞勇；数据分析：何宏伟、张越迪；文章撰写：雷佳；论文审定：谭壮忱；研究设计、基金支持：

刘静、雷佳
数据获取：本研究中使用和（或）分析的数据可在公开数据库IEU OpenGWAS project（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）以及FinnGen数据库（https://www.finngen.fi/）网站获取
利益冲突声明：无
致谢：不适用

参考文献

1 Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis, and management of that cursed dyspepsia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(4): 467–479.
2 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV–functional GI disorders: disorders of gut–brain interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257–1261.
3 康朝霞，司原成，韩永丽，等．电针对功能性消化不良大鼠肠道菌群的影响 [J]. 上海针灸杂志，2024, 43(7): 791–798. [Kang CX, Si YC, Han YL, et al. Effect of electroacupuncture on gut microbiota in rats with functional dyspepsia[J]. Shanghai Journal of Acupuncture, 2024, 43(7): 791–798.]
4 赵雅淇，陈梅，白俊，等．基于 " 心合小肠 " 探讨中医药调控肠道菌群治疗围绝经期失眠 [J]. 实用中医内科杂志，2024, 38(9): 87–90. [Zhao YQ, Chen M, Bai J, et al. Exploration of traditional Chinese medicine regulation of gut microbiota in the treatment of perimenopausal insomnia based on the "Heart and Small Intestine Connection"[J]. Practical Journal of Traditional Chinese Internal Medicine, 2024, 38(9): 87–90.]
5 程俊，江政，吕翌阳，等．肠道菌群与功能性胃肠病发生与治疗的研究进展 [J]. 联勤军事医学，2024, 38(11): 997–1001. [Cheng J, Jiang Z, Lyu YY, et al. Research progress on gut microbiota in the occurrence and treatment of functional gastrointestinal diseases[J]. Joint Military Medical Journal, 2024, 38(11): 997–1001.]
6 Ji D, Chen WZ, Zhang L, et al. Gut microbiota, circulating cytokines and dementia: a Mendelian randomization study[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 2.
7 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.
8 王梓焜，李树栋，高泷，等．椎间盘退行性变与 473 种肠道菌群的关系：芬兰数据库大数据信息可借鉴的意义 [J]. 中国组织工程研究，2025, 29(20): 4369–4378. [Wang ZK, Li SD, Gao L, et al. The relationship between intervertebral disc degeneration and 473 species of gut microbiota: implications of Finnish database big data information[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29(20): 4369–4378.]
9 Karjalainen MK, Karthikeyan S, Oliver–Williams C, et al. Genome–wide characterization of circulating metabolic biomarkers[J]. Nature, 2024, 628(8006): 130–138.
10 杨振国，王蕾．两样本孟德尔随机化：肠道菌群与偏头痛 [J]. 现代预防医学，2023, 50(20): 3656–3662. [Yang ZG, Wang L. Two–sample Mendelian randomization: intestinal flora and migraine[J]. Modern Preventive Medicine, 2023, 50(20): 3656–3662.]
11 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.
12 张辉，耿杰，侯传东，等．基于孟德尔随机化的静脉炎与多发性骨髓瘤因果关联双向分析及血管生成素 –1 受体的中介效应研究 [J]. 解放军医学院学报，2025, 46(5): 435–441. [Zhang H, Geng J, Hou CD, et al. Two–way analysis of causal association between phlebitis and multiple myeloma and mediating effect of angiopoietin–1 receptor based on Mendelian randomization[J]. Academic Journal of Chinese Pla Medical School, 2025, 46(5): 435–441.]
13 朱赟，魏佳明，林瑞芳，等．免疫细胞与冠心病风险——基于血清代谢物介导的孟德尔随机化研究 [J]. 中国循环杂志，2025, 40(5): 508–515. [Zhu Y, Wei JM, Lin RF, et al. Immune cells and the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization study mediated by serum metabolites[J]. Chinese Circulation Journal, 2025, 40(5): 508–515.]
14 王晓杰，刘素彤，焦艺苑，等．胆汁酸 – 肠道菌群轴与功能性消化不良肝郁脾虚证相关性探讨 [J]. 中西医结合肝病杂志，2024, 34(5): 469–472. [Wang XJ, Liu ST, Jiao YY, et al. Study on the correlation between the bile acid–gut microbiota axis and functional dyspepsia with liver stagnation and spleen deficiency syndrome[J]. Journal of Chinese and Western Medicine in Hepatology, 2024, 34(5): 469–472.]
15 阎婷婷，聂莹，杨莹．赖氨酸维 B12 合剂联合西沙比利对功能性消化不良腹痛患儿肠道菌群及胃肠功能的影响 [J]. 中国微生态学杂志，2024, 36(2): 201–205. [Yan TT, Nie Y, Yang Y. Effect of lysine–vitamin B12 compound combined with cisapride on gut microbiota and gastrointestinal function in children with functional dyspepsia and abdominal pain[J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(2): 201–205.]
16 于金玲，张海鹏．乳果糖联合莫沙必利治疗功能性消化不良的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. 广州医药，2023, 54(11): 42–45. [Yu JL, Zhang HP. Efficacy of lactulose combined with mosapride in the treatment of functional dyspepsia and its effect on gut microbiota[J]. Guangzhou Medicine, 2023, 54(11): 42–45.]
17 罗月，李开楊，赵琦．基于肠道菌群紊乱探讨中医药干预功能性消化不良的研究进展 [J]. 基层中医药，2024, 3(1): 99–104. [Luo Y, Li KY, Zhao Q. Research progress on traditional Chinese medicine intervention in functional dyspepsia based on gut microbiota dysbiosis[J]. Grassroots Traditional Chinese Medicine, 2024, 3(1): 99–104.]
18 Sakamoto M, Ikeyama N, Yuki M, et al. Draft genome sequence of lawsonibacter asaccharolyticus jcm 32166t, a butyrate–producing bacterium, isolated from human feces[J]. Genome Announc, 2018, 6(25): e00563–18.
19 刘翠，杜小正，井维尧，等．基于“肠 – 关节”轴探讨电针对类风湿关节炎模型家兔肠道菌群及血清炎症因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志，2024, 31(4): 124–131. [Liu C, Du XZ, Jing WY, et al. Effects of electroacupuncture on gut microbiota and serum inflammatory factors in rheumatoid arthritis model rabbits based on the "Gut–Joint" axis[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2024, 31(4): 124–131.]
20 Sokol H, Jegou S, McQuitty C, et al. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection[J]. Gut Microbes, 2018, 9(1): 55–60.
21 Grahnemo L, Nethander M, Coward E, et al. Cross–sectional associations between the gut microbe Ruminococcus gnavus and features of the metabolic syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10: 481–483.
22 Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder[J]. J Psychiatr Res, 2018, 104: 130–136.
23 Manghi P, Bhosle A, Wang K, et al. Coffee consumption is associated

with intestinal Lawsonibacter asaccharolyticus abundance and prevalence across multiple cohorts[J]. Nat Microbiol, 2024, 9(12): 3120–3134.

24 马春霞，陈振东，田旭东. 非酒精性脂肪性肝病动物模型制备及病证结合研究进展 [J]. 中国实验动物学报，2024, 32(12): 1616–1625. [Ma CX, Chen ZD, Tian XD. Research progress on the preparation of animal models for non–alcoholic fatty liver disease and the integration of disease and syndrome[J]. Chinese Journal of Experimental Animals, 2024, 32(12): 1616–1625.]

25 Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High–density lipoproteins: a consensus statement from the national lipid association[J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(5): 484–525.

26 王亚杰，汪官曌，何庆华. 脂蛋白及其亚类在机体中的功能 [J]. 中国生物化学与分子生物学报，2023, 39(5): 648–654. [Wang YJ, Wang GZ, He QH. The functions of lipoproteins and their subclasses in the body[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2023, 39(5): 648–654.]

27 钟浩，王俭，冯凤琴，等. 高脂膳食、肠道菌群和胆汁酸代谢与胰岛素抵抗之间关系的研究进展 [J]. 中国食品学报，2023, 23(3): 347–364. [Zhong H, Wang J, Feng FQ, et al. Research progress on the relationship between high–fat diet, gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin resistance[J]. Journal of Chinese Food Science, 2023, 23(3): 347–364.]

28 李楠，赵雪，阿娜丽，等. 胆汁酸在酒精性肝病中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志，2024, 40(15): 2187–2193. [Li N, Zhao X, A'nali, et al. Research progress on the role of bile acids in alcoholic liver disease[J]. Practical Journal of Medicine, 2024, 40(15): 2187–2193.]

收稿日期：2025 年 02 月 18 日 修回日期：2025 年 06 月 10 日
本文编辑：李绪辉 曹 越

引用本文：雷佳, 王飞勇, 何宏伟, 等. 肠道菌群和血液代谢物与功能性消化不良的因果关系：一项中介孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2026, 36(2): 188–193. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202502065.
Lei J, Wang FY, He HW, et al. Causal relationships between gut microbiota and blood metabolites in functional dyspepsia: a mediation Mendelian randomization study[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2026, 36(2): 188–193. DOI: 10.12173/j.issn.1004–5511.202502065.