

皮肤菌群与重症监护病房中脓毒症发生风险及 28 d 病死率关系的孟德尔随机化分析

梁卓政¹ 郭程² 郭伟光¹ 黎昌¹ 盘琳琳² 强新华¹ 周立新¹

¹ 佛山市第一人民医院重症医学科, 佛山 528000; ² 广州市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广州 510000

通信作者: 周立新, Email: drzhoulixin@gmail.com

【摘要】 目的 深入探讨重症监护病房 (ICU) 内脓毒症发病的潜在机制, 特别关注皮肤菌群的作用, 采用孟德尔随机化 (MR) 分析评估皮肤菌群与 ICU 脓毒症之间的因果关系。**方法** 利用德国人群队列的皮肤菌群全基因组关联研究 (GWAS) 汇总数据作为暴露, 结合 IEU OpenGWAS 数据库中的 ICU 脓毒症发生风险及 28 d 病死率 GWAS 汇总数据作为结局。主要采用逆方差加权法 (IVW) 进行因果效应估计, 辅以 MR-Egger 和加权中位数法验证; 同时进行异质性、多效性检验及敏感性分析评估结果的稳健性。**结果** ICU 脓毒症发生风险方面, IVW 分析显示, 假单胞菌目 [优势比 (OR) = 0.93, 95% 置信区间 (95%CI) 为 0.88 ~ 0.98], 黄杆菌科 (OR = 0.93, 95%CI 为 0.90 ~ 0.96) 和不动杆菌属 (OR = 0.96, 95%CI 为 0.93 ~ 0.99) 与 ICU 脓毒症发生风险呈显著负相关 (均 $P < 0.05$); β -变形菌纲 (OR = 1.05, 95%CI 为 1.00 ~ 1.11) 和放线菌目 (OR = 1.05, 95%CI 为 1.00 ~ 1.09) 与 ICU 脓毒症发生风险呈显著正相关 (均 $P < 0.05$)。ICU 脓毒症 28 d 病死率方面, IVW 分析显示, 拟杆菌门 (OR = 0.92, 95%CI 为 0.86 ~ 0.99), 链球菌科 (OR = 0.92, 95%CI 为 0.85 ~ 0.98), 黄杆菌科 (OR = 0.90, 95%CI 为 0.83 ~ 0.97), 链球菌属 (OR = 0.92, 95%CI 为 0.86 ~ 0.99), 栖水菌属 (OR = 0.92, 95%CI 为 0.87 ~ 0.98) 和不动杆菌属 (OR = 0.92, 95%CI 为 0.88 ~ 0.97) 与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈显著负相关 (均 $P < 0.05$); 莫拉菌科 (OR = 1.09, 95%CI 为 1.00 ~ 1.18) 和葡萄球菌属 (OR = 1.08, 95%CI 为 1.03 ~ 1.14) 与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈显著正相关 (均 $P < 0.05$)。敏感性分析和 MR-PRESSO 显示, 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险及 28 d 病死率之间不存在异质性、多效性和水平多效性。混杂因素分析显示, 与相关皮肤细菌有关的单核苷酸多态性 (SNP) 能够独立于其他混杂因素因果影响 ICU 脓毒症发生风险或 ICU 脓毒症相关病死率。Steiger 测试结果显示, 已建立的因果关系不是由于反向因果关系引起的。**结论** 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险及 28 d 病死率相关, 其中黄杆菌科对降低 ICU 脓毒症发生风险及 28 d 病死率的影响尤为明显, 为该疾病的早期检测和管理策略提供了新的方向。

【关键词】 脓毒症; 孟德尔随机化; 皮肤菌群

基金项目: 佛山市自筹科技创新项目 (2320001006439)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241023-00873

Skin microbiota and risk of sepsis in intensive care unit: a Mendelian randomization on sepsis onset and 28-day mortality

Liang Zhuozheng¹, Guo Cheng², Guo Weiguang¹, Li Chang¹, Pan Linlin², Qiang Xinhua¹, Zhou Lixin¹

¹Department of Critical Care Medicine, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: Zhou Lixin, Email: drzhoulixin@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the potential mechanisms of sepsis pathogenesis in intensive care unit (ICU), with a specific focus on the role of skin microbiota, and to evaluate the causal relationships between skin microbiota and ICU sepsis using Mendelian randomization (MR). **Methods** A two-sample MR analysis was performed using skin microbiota genome-wide association study (GWAS) summary data from German population cohorts as exposures, combined with ICU sepsis susceptibility and 28-day mortality GWAS summary data from the IEU OpenGWAS database as outcomes. The primary causal effect estimates were generated using the inverse variance weighted (IVW) method, supplemented by validation through MR-Egger and weighted median approaches. Heterogeneity and pleiotropy tests, along with sensitivity analyses, were conducted to evaluate the robustness of the results. **Results** Regarding risk of ICU sepsis, IVW analysis showed that order *Pseudomonadales* [odds ratio (OR) = 0.93, 95% confidence interval (95%CI) was 0.88–0.98], family *Flavobacteriaceae* (OR = 0.93, 95%CI was 0.90–0.96), and genus *Acinetobacter* (OR = 0.96, 95%CI was 0.93–0.99) were significantly negatively correlated with the risk of ICU sepsis (all $P < 0.05$). There was a significant positive correlation between the risk of ICU sepsis and the presence of β -*Proteobacteria* (OR = 1.05, 95%CI was 1.00–1.11) and *Actinobacteria* (OR = 1.05, 95%CI was 1.00–1.11), both $P < 0.05$. Regarding 28-day mortality of ICU sepsis, IVW analysis showed that phylum *Bacteroidetes* (OR = 0.92, 95%CI was 0.86–0.99), family *Streptococcaceae* (OR = 0.92, 95%CI was 0.85–0.98), family *Flavobacteriaceae* (OR = 0.90, 95%CI was 0.83–0.97), genus *Streptococcus* (OR = 0.92, 95%CI was 0.86–0.99), ASV016 [*Enhydrobacter*] (OR = 0.92, 95%CI was 0.87–0.98), and ASV042

[*Acinetobacter*] ($OR = 0.92$, 95%CI was 0.88–0.97) were significantly negatively correlated with the 28-day mortality of ICU sepsis (all $P < 0.05$); family *Moraxellaceae* ($OR = 1.09$, 95%CI was 1.00–1.18) and ASV008 [*Staphylococcus*] ($OR = 1.08$, 95%CI was 1.03–1.14) was significantly positively correlated with the 28-day mortality of ICU sepsis (both $P < 0.05$). Sensitivity analysis and MR-PRESSO showed no heterogeneity, pleiotropy, or horizontal pleiotropy between skin microbiota and ICU sepsis risk and 28-day mortality rate. Analysis of confounding factors showed that single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with relevant skin bacteria could independently and causally affect the risk of ICU sepsis or ICU sepsis related mortality rate, independent of other confounding factors. The Steiger test results indicated that the established causal relationship was not due to reverse causality. **Conclusions** Skin microbiota composition may influence both sepsis susceptibility and 28-day mortality in ICU settings. Family *Flavobacteriaceae* demonstrated protective effects against sepsis onset and mortality. These findings provide new perspectives for early detection and management strategies.

【Key words】 Sepsis; Mendelian randomization; Skin microbiota

Fund program: Self-Funded Science and Technology Innovation Projects of Foshan (2320001006439)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241023-00873

脓毒症是一种以严重器官功能障碍和组织损伤为特征的疾病,通常由细菌引起^[1-2]。尽管现代医学取得了进步,脓毒症的院内病死率仍可高达 20%~30%^[3]。因此,脓毒症需要及时诊断和治疗,否则将面临显著的死亡风险。深入了解脓毒症发病机制并探索新的治疗方法至关重要。

人体皮肤上存在着多样且动态的微生物生态系统,称为皮肤菌群^[4-5]。特别是细菌群落的组成受到宿主特征的强烈影响,如皮肤微环境、性别、年龄和体质指数,在一定程度上还受到生活方式和环境暴露的影响^[6]。

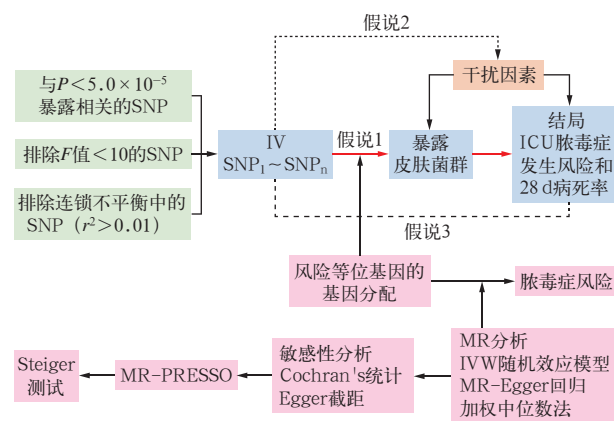
近年来,越来越多的研究表明皮肤菌群在脓毒症的发生发展中起着至关重要的作用^[7]。当皮肤屏障受损时,这些细菌可能进入血流并引发全身性感染^[8]。此外,研究显示皮肤菌群的多样性和丰度与感染之间存在关联^[9-11]。一项观察性研究描述了重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者入院时 5 个不同身体部位的皮肤微生物组,研究提示,皮肤可能是 ICU 患者肠道细菌传播到不同身体部位的潜在储存库和额外途径^[12]。然而,目前关于皮肤菌群与感染关系的研究主要集中在动物模型上,如大鲵^[13]和蝾螈^[14],关于皮肤菌群与人类感染之间关系的研究仍然较少。由于皮肤菌群研究中的干扰因素众多,皮肤菌群与 ICU 感染性疾病之间的关系尚未得到证实。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)提供了一种评估因果关系的替代方法,该方法利用遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)来估计暴露因素与结果之间的因果效应,有助于消除混杂因素并提高因果推断的准确性^[15]。目前,关于皮肤菌群与脓毒症关系的研究寥寥无几。因此,本研究选择利用最新的脓毒症全基因组关联研

究(genome-wide association study, GWAS)结果数据进行 MR 分析,以探索皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险以及 ICU 脓毒症相关病死率之间的潜在因果联系。

1 材料与方法

1.1 研究设计: 利用 GWAS 中获得的汇总统计数据进行分析。IV 需满足以下 3 个关键假设:与所研究的暴露有强关联、与未测量的混杂因素无关、仅通过所研究的暴露影响结果^[16]。在本次 MR 研究中,皮肤菌群被视为暴露变量,而 ICU 脓毒症及其相关类别则作为结果变量,具体流程图见图 1。本研究使用公开数据库内容进行分析,已通过佛山市第一人民医院伦理委员会批准(审批号: 2025-195)。



注: ICU 为重症监护病房, MR 为孟德尔随机化, SNP 为单核苷酸多态性, IV 为工具变量, PRESSO 为多效性残差和异常值, IVW 为逆方差加权法

图 1 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险及其 28 d 病死率的 MR 研究流程图

1.2 皮肤菌群样本: 共从 2 个基于人群的德国队列中收集 1 656 个皮肤样本: KORA FF4 ($n=324$) 和 PopGen ($n=273$)^[17]。皮肤样本来自不同的微环

境,包括干燥区域(PopGen 的前臂背侧和掌侧)、潮湿区域(KORA FF4 和 PopGen 的肘窝)以及皮脂腺丰富区域(KORA FF4 的耳后皱襞和 PopGen 的前额)。共鉴定出 79 个分类单元,包括 3 个门、4 个纲、7 个目、7 个科、15 个属和 43 个扩增子序列变异(amplicon sequence variant, ASV)。

1.3 脓毒症样本:脓毒症表型的数据包括 ICU 脓毒症(ID:ieu-b-4982)及 ICU 脓毒症 28 d 病死率(ID:ieu-b-4981),均来自 IEU OpenGWAS 汇总统计数据。根据国际疾病分类-10(international classification of diseases-10, ICD-10)定义脓毒症病例组和对照组,并对人口统计因素和遗传谱系进行调整。使用 Regenie v2.2.4 软件进行分析。所有研究参与者均为欧洲人群。

1.4 IV 的选择:在多个分类水平(门、目、科和属)进行皮肤细菌分类单元的评估。由于符合显著性标准($P < 5.0 \times 10^{-8}$)的独立变量数量有限,故采用较为宽松的阈值($P < 5.0 \times 10^{-5}$)^[18]。质量控制措施如下:链锁不平衡阈值设为 0.001,分群窗口为 10 Mb, F 值 < 10 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被排除。去除次等等位基因频率 ≤ 0.01 的 SNP、歧义和回文序列以及与结果相关的皮肤菌群关联($P < 5.0 \times 10^{-5}$)和少于 3 个 SNP 的情况。符合标准的剩余 SNP 作为 IV 用于分析。

1.5 主要分析:使用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)估计进行主要分析。该方法结合每个 SNP 对结果的 Wald 比值,假设所有遗传变异的有效性。尽管 IVW 估计在 MR 分析中提供了很高的统计功效,但也容易受到多向性偏倚的影响^[19]。因此,在分析过程中同时使用 MR-Egger 回归及加权中位数方法以增强结果的稳健性。MR-Egger 回归可以检测工具中可能的多效性和显著的异质性,需要更大的样本量才能检测到相同暴露变化幅度的效应^[20]。加权中位数法在至少 50% 权重来自有效工具时,提供一致的效应估计^[21]。在主要的 IVW 分析中采用 Benjamini-Hochberg 法来纠正多重比较过程中产生错误发现率(false discovery rate, FDR), FDR 调整后 $P < 0.05$ 认为差异显著。

1.6 敏感性分析:敏感性分析用于评估对显著估计($P < 0.05$)的 MR 假设的稳健性。采用 Cochran's Q 值和 MR-Egger 截距检验来检测结果的异质性和多效性。采用孟德尔随机化多效性残差和异常值(Mendelian randomization with pleiotropy residual sum

and outlier, MR-PRESSO) 全局检验来识别水平多效性的潜在异常值。在检测到异常变量时删除,从而在异常值校正的 MR 分析中获得无偏因果估计, $P > 0.05$ 说明不存在水平多效性。使用 R 4.3.3 软件中的两样本 MR 0.5.11、MR 0.8.0 进行分析。

1.7 混杂分析和 Steiger 测试:为评估 MR 假设的潜在违反,不仅在敏感性分析中应用各种统计方法,还使用 PhenoScanner V2 网站检查与皮肤菌群相关的 SNP 是否与性别^[22]、肥胖和糖尿病^[23]等多个常见风险因素相关,这些因素可能影响 MR 估计。如果 SNP 与这些可能的混杂因素之间的关联显示 $P < 1.0 \times 10^{-5}$,在排除这些 SNP 后重复 IVW 方法,以确保结果的可靠性。此外,对涉及 ICU 脓毒症发生风险和 28 d 病死率相关的皮肤菌群进行 MR Steiger 测试,以确认研究结果的方向是由暴露引起的,检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 ICU 脓毒症发生风险:IVW 主要分析结果显示(图 2~3),皮肤菌群中的 β -变形菌纲、放线菌目、假单胞菌目、黄杆菌科和不动杆菌属与 ICU 脓毒症发生风险之间存在显著关联(均 $P < 0.05$),其中假单胞菌目、黄杆菌科和不动杆菌属可能降低 ICU 脓毒症的发生风险。值得注意的是,仅黄杆菌科的 FDR 调整后 $P < 0.01$,而其他皮肤菌群的 FDR 调整后 $P > 0.05$ 。IVW 分析中有 9 种皮肤细菌与 ICU 脓毒症发生风险存在显著关联,但其中只有上述的 5 种与 ICU 脓毒症发生风险具有稳固的关系(图 4)。

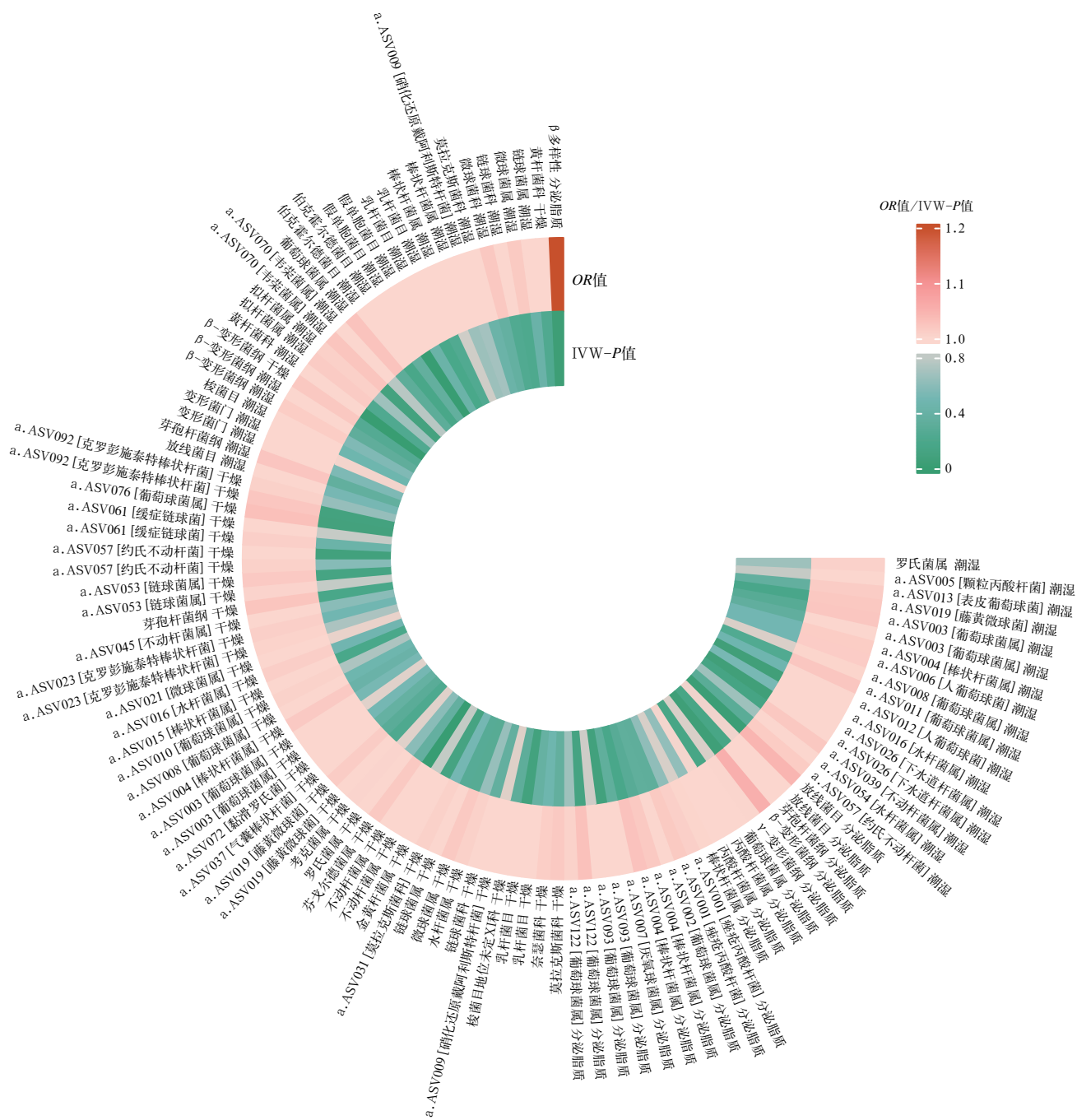
敏感性分析和 MR-PRESSO 显示,皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险之间不存在异质性、多效性和水平多效性(表 1)。

表 1 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险的敏感性分析和 MR-PRESSO

皮肤菌群	异质性		多效性		MR-PRESSO	
	Q 值	P 值	Egger 截距	P 值	全局检验	P 值
β -变形菌纲	29.18	0.14	0.01	0.63	31.99	0.15
放线菌目	43.83	0.12	-0.02	0.82	46.45	0.12
假单胞菌目	16.66	0.86	0.06	0.15	18.05	0.87
黄杆菌科	24.23	0.51	0.05	0.22	26.15	0.56
不动杆菌属	26.42	0.90	0.01	0.97	27.90	0.90

注:ICU 为重症监护病房,MR-PRESSO 为孟德尔随机化多效性残差和异常值

2.2 ICU 脓毒症 28 d 病死率:IVW 主要分析结果显示(图 5~6),有 8 种皮肤菌群与 ICU 脓毒症 28 d



注: ICU 为重症监护病房, IVW 为逆方差加权法, OR 为优势比

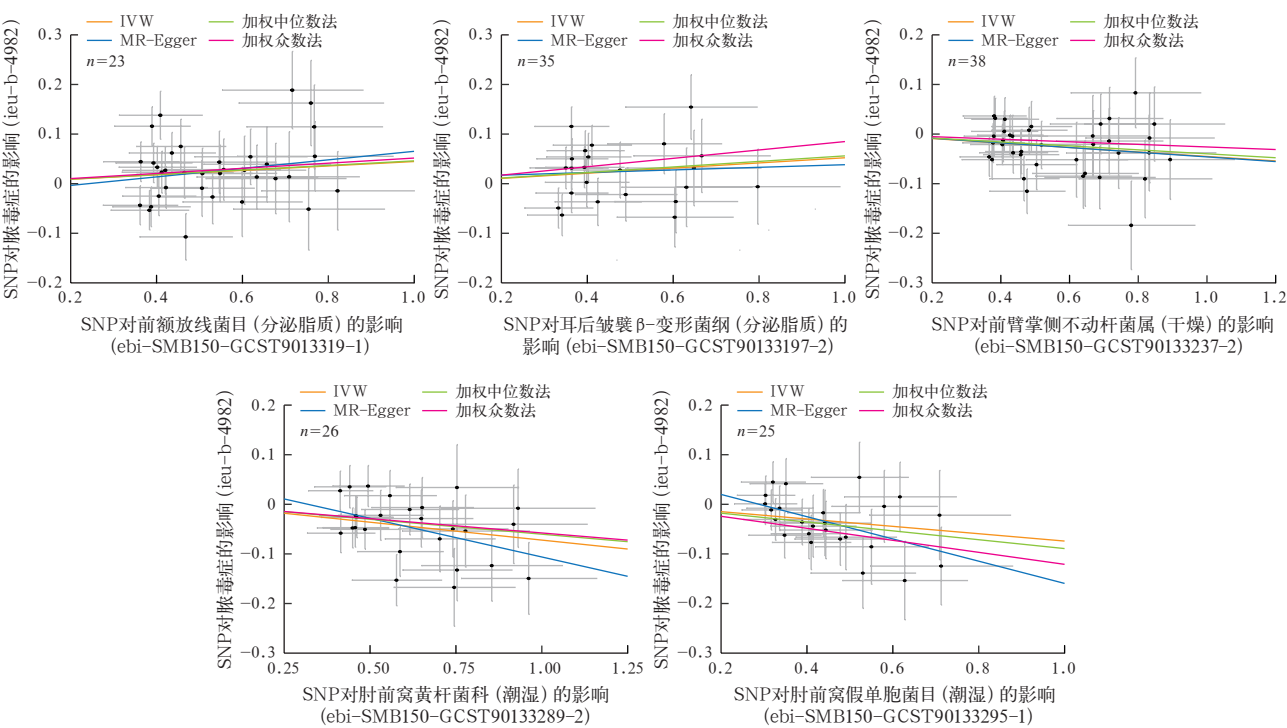
图2 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险之间的完整 IVW 结果

暴露因素	微环境	SNP	OR值	95%CI	P值
β-变形菌纲	分泌脂质	23	1.05	1.00~1.11	0.047
放线菌目	分泌脂质	35	1.05	1.00~1.09	0.028
假单胞菌目	潮湿	25	0.93	0.88~0.98	0.004
黄杆菌科	潮湿	26	0.93	0.90~0.96	0.001
不动杆菌属	干燥	38	0.96	0.93~0.99	0.005

注: ICU 为重症监护病房, IVW 为逆方差加权法, SNP 为单核苷酸多态性, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

图3 与 ICU 脓毒症发生风险有因果联系的特定皮肤菌群分类单元的 IVW 结果

病死率相关,其中 6 种皮肤菌群(包括拟杆菌门、链球菌科、黄杆菌科、链球菌属、栖水菌属和不动杆菌属)与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈显著负相关(均 $P < 0.05$), 2 种皮肤菌群(包括莫拉菌科和葡萄球菌属)与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈显著正相关(均 $P < 0.05$)。IVW 分析中有 14 种皮肤细菌与 ICU 脓毒症 28 d 病死率相关,其中只有上述的 8 种与 ICU 脓毒症 28 d 病死率具有稳固的关系(图 7)。



注：ICU 为重症监护病房，MR 为孟德尔随机化，SNP 为单核苷酸多态性，IVW 为逆方差加权法

图 4 皮肤菌群与 ICU 脓毒症发生风险之间因果关系的 MR 分析散点图

暴露因素	微观环境	SNP	OR值	95%CI	P值
拟杆菌门	干燥	34	0.92	0.86~0.99	0.020
莫拉菌科	干燥	30	1.09	1.00~1.18	0.044
链球菌科	干燥	30	0.92	0.85~0.98	0.015
黄杆菌科	潮湿	26	0.90	0.83~0.97	0.006
链球菌属	干燥	29	0.92	0.86~0.99	0.028
栖水菌属	潮湿	34	0.92	0.87~0.98	0.010
不动杆菌属	潮湿	34	0.92	0.88~0.97	0.001
葡萄球菌属	干燥	35	1.08	1.03~1.14	0.004

注：ICU 为重症监护病房，IVW 为逆方差加权法，SNP 为单核苷酸多态性，OR 为优势比，95%CI 为 95% 置信区间

图 5 与 ICU 脓毒症 28 d 病死率有因果联系的特定皮肤菌群分类单元的 IVW 结果

敏感性分析和 MR-PRESSO 显示，皮肤菌群与 ICU 脓毒症 28 d 病死率之间不存在异质性、多效性和水平多效性（表 2）。

2.3 混杂分析和 Steiger 测试：为评估潜在混杂因素的影响，利用 PhenoScanner V2 网站分析多项与 ICU 脓毒症相关的已识别的混杂因素，包括性别、肥胖和糖尿病相关的 IV，结果显示，与相关皮肤细菌有关的 SNP 能够独立于其他混杂因素因果影响 ICU 脓毒症发生风险或 ICU 脓毒症 28 d 病死率。此外，进行 Steiger 测试以确认皮肤菌群对 ICU 脓毒症发生风险及与 ICU 脓毒症 28 d 病死率的影响方向性，结果显示，所有菌群的 SNP 对应的 Steiger 测试均 $P<0.05$ ，表明已建立的因果关系不是由于反向因果关系引起的。

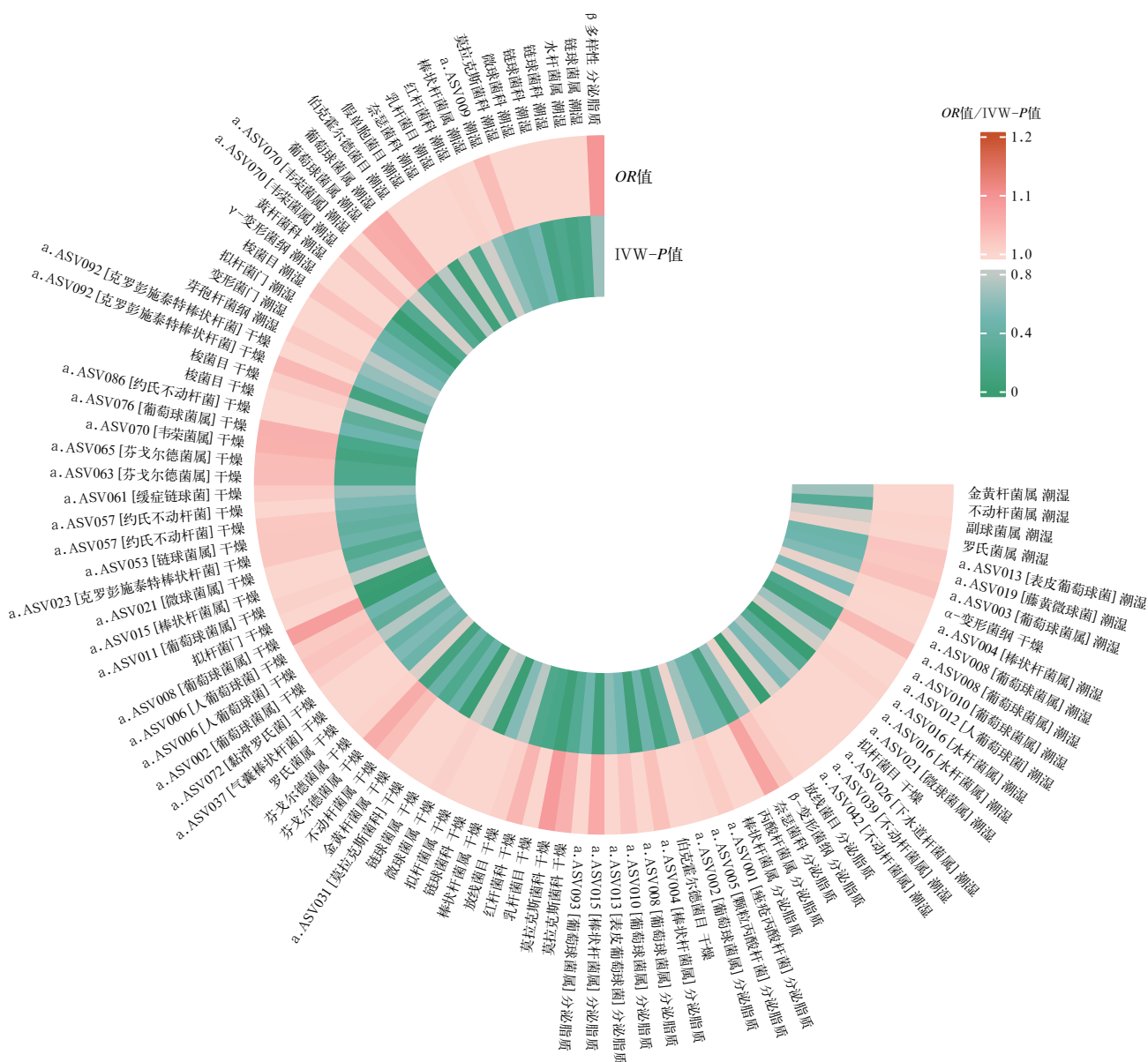
表 2 皮肤菌群与 ICU 脓毒症 28 d 病死率的敏感性分析和 MR-PRESSO						
皮肤菌群	异质性		多效性		MR-PRESSO	
	Q 值	P 值	Egger 截距	P 值	全局检验	P 值
拟杆菌门	27.75	0.73	0.01	0.88	29.53	0.74
链球菌科	24.13	0.72	0.01	0.91	25.86	0.72
黄杆菌科	30.11	0.22	0.04	0.67	32.59	0.24
链球菌属	26.65	0.54	0.04	0.64	28.56	0.15
栖水菌属	21.52	0.94	-0.01	0.91	22.78	0.95
不动杆菌属	33.67	0.43	0.03	0.71	35.77	0.47
莫拉菌科	33.35	0.26	-0.07	0.50	35.62	0.27
葡萄球菌属	23.28	0.92	0.01	0.87	24.77	0.92

注：ICU 为重症监护病房，MR-PRESSO 为孟德尔随机化多效性残差和异常值

3 讨论

本研究强调了皮肤菌群在 ICU 脓毒症发生发展中的潜在作用，包括 ICU 脓毒症发生风险及 ICU 脓毒症 28 d 病死率。MR 分析表明，皮肤菌群的多样性与 ICU 脓毒症发生及 28 d 病死率之间存在因果联系，特别在黄杆菌科对降低 ICU 脓毒症的发生风险及 28 d 病死率方面。

本研究 MR 分析显示，2 个细菌类群（β-变形菌纲、放线菌目）与 ICU 脓毒症发生风险呈正相关；相反，皮肤菌群的 3 个菌种（假单胞菌目、黄杆菌科、不动杆菌属）与 ICU 脓毒症发生风险呈负相关。关于 β-变形菌纲和放线菌目与脓毒症的关联，文献



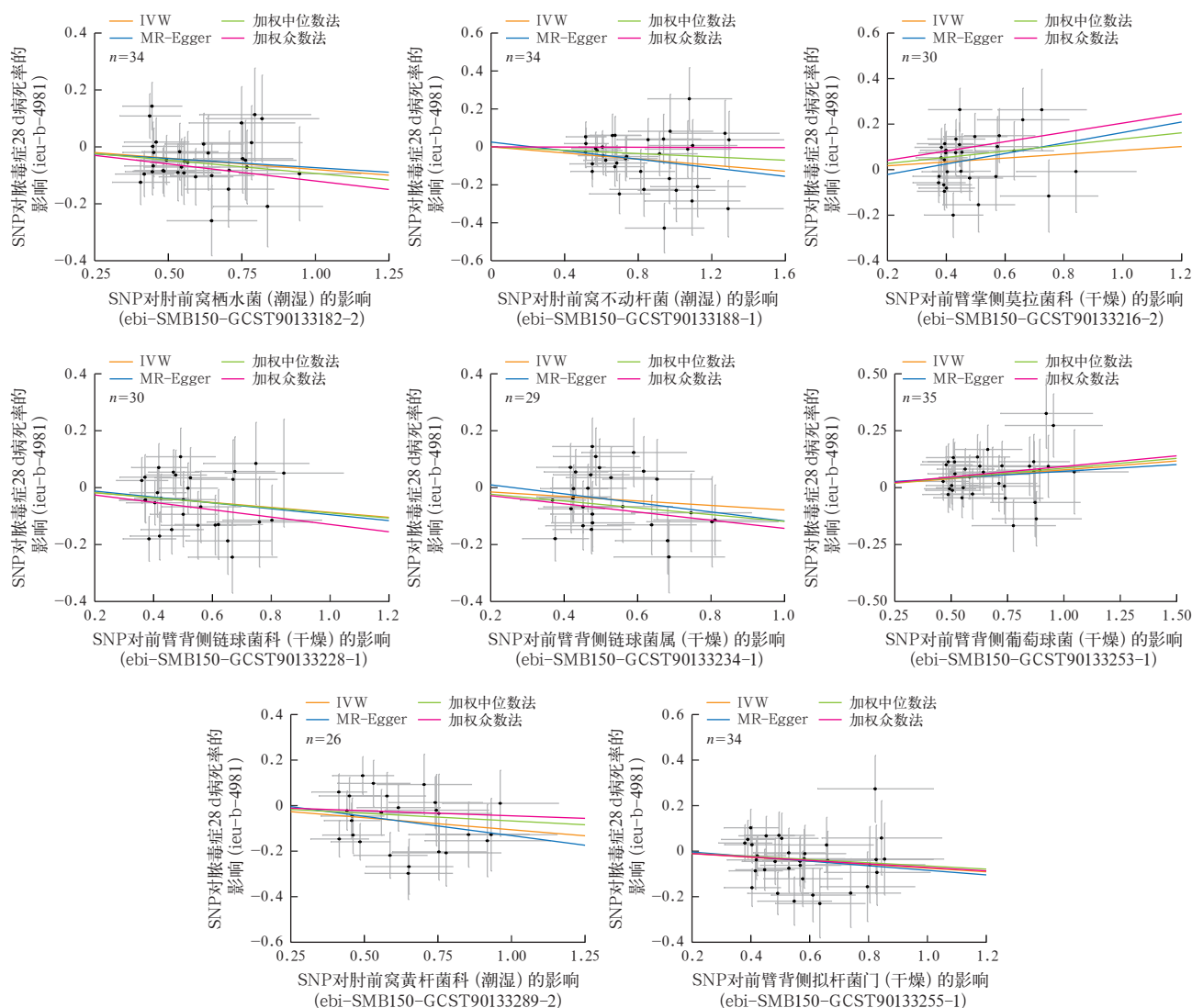
注: ICU 为重症监护病房, IVW 为逆方差加权法, OR 为优势比

图 6 皮肤菌群与 ICU 脓毒症 28 d 病死率之间的完整 IVW 结果

中很少有报道。Kyo 等^[24]的研究表明,急性呼吸窘迫综合征非存活者支气管肺泡灌洗液中 β -变形菌纲的拷贝数和相对丰度显著低于存活者,并与血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平呈负相关。然而在本研究中,皮肤菌群中的 β -变形菌纲与 ICU 脓毒症发生风险呈正相关,说明 β -变形菌纲是条件致病菌,在人体不同部位发挥不同的作用。

此外,本研究显示,2 个皮肤细菌类群(莫拉菌科和葡萄球菌属)与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈正相关;6 个皮肤细菌类群(拟杆菌门、链球菌科、黄杆菌科、链球菌属、栖水菌属和不动杆菌属)与 ICU 脓毒症 28 d 病死率呈负相关。鲍曼不动杆菌属于莫

拉菌科,是医院常见的获得性病原体之一。由于鲍曼不动杆菌对抗菌药物的高度耐药性,其感染与脓毒症患者 28 d 病死率之间的关系令人担忧。这种耐药性使得感染难以治疗,可能导致更高的病死率。研究表明,感染多重耐药菌(如多重耐药鲍曼不动杆菌)与脓毒症的不良结局相关,包括病死率的升高^[25]。然而在本研究中,皮肤菌群中的不动杆菌属与 ICU 脓毒症的发生风险及 28 d 病死率呈负相关,即不动杆菌属的丰度增加可能与脓毒症发生风险降低相关,可能机制包括微生物竞争、免疫系统调节或抗菌作用。然而,考虑到不动杆菌通常与院内感染相关,这一发现仍需要通过更多的临床或基础



注: ICU 为重症监护病房, MR 为孟德尔随机化, SNP 为单核苷酸多态性, IVW 为逆方差加权法

图 7 皮肤菌群与 ICU 脓毒症 28 d 病死率之间因果关系的 MR 分析散点图

实验研究进一步验证,特别是探索其潜在的保护作用或感染双向调节机制。有研究表明,新生儿金黄色葡萄球菌感染发生率升高与低出生体重、低胎龄、中央导管的使用和脓毒症显著相关^[26]。有学者证明,在新生儿 ICU 中,表皮葡萄球菌是迟发脓毒症最常见的病原体,超过 90% 的血液分离株对苯唑西林耐药^[27]。皮肤菌群中存在鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的感染,可能提示着皮肤菌群失调,细菌移位或菌群入侵至体内导致脓毒症发生。6 种皮肤菌群中,黄杆菌科对降低 ICU 脓毒症 28 d 病死率的影响尤为显著。然而,目前关于黄杆菌科与感染关联的报道很少。黄杆菌科是以产生黄色素为特征的一类非发酵的革兰阴性杆菌,菌体多呈杆状或球杆状,包含多个种群,在临床上以产吡啶金黄色杆菌和脑膜败血性黄杆菌最为常见。该菌

科在医院及自然界中广泛存在,如氧气湿化瓶、水龙头及水池中等^[28-29]。本研究 MR 分析显示,皮肤菌群中的黄杆菌科可降低 ICU 脓毒症的发生风险及 28 d 病死率,这可能与黄杆菌科有助于维护皮肤的健康微生物平衡,以增强皮肤的防御能力,进而抵抗病原微生物的入侵有关。

先前的研究主要集中于肠道菌群在脓毒症和其他全身性感染中的作用,往往忽视了皮肤菌群。Nakatsuji 等^[30]的研究表明,特定的皮肤共生菌可以对抗某些病原体。革兰阳性细菌如葡萄球菌,以及新生儿皮肤上常见的念珠菌,可以在皮下导管上形成混合菌-真菌生物膜。这些生物膜可以保护病原体免受抗菌药物和宿主免疫防御的影响,导致广泛的感染和脓毒症^[31]。本研究结果拓展了这一观点,表明皮肤菌群的紊乱可能引发严重的全身系统性反

应,如脓毒症。

尽管本研究采用了创新的方法,但必须承认以下两个局限性:①遗传变异和人群偏倚:本研究主要分析了欧洲群体的数据,可能无法推广到具有不同遗传背景或环境暴露的人群。②时间关系的不确定性:虽然MR可以提示因果关系,但不能明确建立ICU脓毒症发展前皮肤菌群的时间关系或动态变化。

4 结 论

本研究表明,皮肤菌群中的黄杆菌科可降低ICU脓毒症的发生风险及28 d病死率,为脓毒症新的预防和治疗策略提供了思路,这些策略可能在改善公共健康结果方面具有一定的参考价值。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 梁卓政:文章撰写、实验设计;郭程:数据分析;郭伟光、黎昌、强新华:审阅和编辑;盘琳琳:软件使用;周立新:研究指导、论文审阅

参考文献

- [1] Zheng YY, Gao YY, Zhu WR, et al. Advances in molecular agents targeting toll-like receptor 4 signaling pathways for potential treatment of sepsis [J]. Eur J Med Chem, 2024, 268: 116300. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116300.
- [2] Zhang YY, Han JH. Rethinking sepsis after a two-year battle with COVID-19 [J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19 (11): 1317-1318. DOI: 10.1038/s41423-022-00909-7.
- [3] Chen L, Huang Q, Zhao TJ, et al. Nanotherapies for sepsis by regulating inflammatory signals and reactive oxygen and nitrogen species: new insight for treating COVID-19 [J]. Redox Biol, 2021, 45: 102046. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102046.
- [4] Galvan A, Pellicciari C, Calderan L. Recreating human skin *in vitro*: should the microbiota be taken into account? [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (2): 1165. DOI: 10.3390/ijms25021165.
- [5] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome [J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9 (4): 244-253. DOI: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: Nat Rev Microbiol, 2011, 9 (8): 626.
- [6] Moitinho-Silva L, Boraczynski N, Emmert H, et al. Host traits, lifestyle and environment are associated with human skin bacteria [J]. Br J Dermatol, 2021, 185 (3): 573-584. DOI: 10.1111/bjd.20072.
- [7] Praderio L, Dagna L, Beretta G, et al. Propionibacterium acnes sepsis in a previously healthy man [J]. Clin Infect Dis, 1998, 27 (5): 1330-1331. DOI: 10.1093/clinids/27.5.1330.
- [8] Bates M. The role of the skin microbiome in health and disease [J]. IEEE Pulse, 2022, 13 (4): 8-13. DOI: 10.1109/MPULS.2022.3191384.
- [9] Severn MM, Horswill AR. Staphylococcus epidermidis and its dual lifestyle in skin health and infection [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21 (2): 97-111. DOI: 10.1038/s41579-022-00780-3.
- [10] Lu SF, Zhang WG, Li XJ, et al. Skin bacterial richness and diversity in intensive care unit patients with severe pneumonia [J]. Int J Infect Dis, 2022, 121: 75-84. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.006.
- [11] Yue H, Umehara Y, Trujillo-Paez JV, et al. Exogenous factors in the pathogenesis of atopic dermatitis: irritants and cutaneous infections [J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51 (3): 382-392. DOI: 10.1111/cea.13820.
- [12] Klassert TE, Zubiria-Barrera C, Denkel L, et al. Skin dysbiosis and loss of microbiome site specificity in critically ill patients [J]. Microbiol Spectr, 2024, 12 (3): e0307823. DOI: 10.1128/spectrum.03078-23.
- [13] Zhang H, Ma HY, Jiang W, et al. Bacterial community analysis of the skin microbiota of cultured Chinese giant salamander infected with *Ranavirus* [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1356161. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1356161.
- [14] Wan BW, Chen GL, Poon ESK, et al. Environmental factors and host sex influence the skin microbiota structure of Hong Kong newt (*Paramesotriton hongkongensis*) in a coldspot of chytridiomycosis in subtropical East Asia [J]. Integr Zool, 2025, 20 (2): 236-255. DOI: 10.1111/1749-4877.12855.
- [15] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization [J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2: 6. DOI: 10.1038/s43586-021-00092-5.
- [16] Boef AG, Dekkers OM, le Cessie S. Mendelian randomization studies: a review of the approaches used and the quality of reporting [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44 (2): 496-511. DOI: 10.1093/ije/dyv071.
- [17] Moitinho-Silva L, Degenhardt F, Rodriguez E, et al. Host genetic factors related to innate immunity, environmental sensing and cellular functions are associated with human skin microbiota [J]. Nat Commun, 2022, 13 (1): 6204. DOI: 10.1038/s41467-022-33906-5.
- [18] Ni JJ, Xu Q, Yan SS, et al. Gut microbiota and psychiatric disorders: a two-sample mendelian randomization study [J]. Front Microbiol, 2022, 12: 737197. DOI: 10.3389/fmicb.2021.737197.
- [19] Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators [J]. Am J Epidemiol, 2013, 178 (7): 1177-1184. DOI: 10.1093/aje/kwt084.
- [20] 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.
- [21] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genet Epidemiol, 2016, 40 (4): 304-314. DOI: 10.1002/gepi.21965.
- [22] Thompson KJ, Finfer SR, Woodward M, et al. Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: a prospective cohort study [J]. J Infect, 2022, 84 (6): 770-776. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.04.035.
- [23] Wang HE, Griffin R, Judd S, et al. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study [J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21 (12): E762-E769. DOI: 10.1002/oby.20468.
- [24] Kyo M, Nishioka K, Nakaya T, et al. Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome [J]. Respir Res, 2019, 20 (1): 246. DOI: 10.1186/s12931-019-1203-y.
- [25] Lan M, Dongmei K, Guodong S, et al. Risk factors for bacteremic pneumonia and mortality (28-day mortality) in patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia [J]. BMC Infect Dis, 2024, 24 (1): 448. DOI: 10.1186/s12879-024-09335-8.
- [26] Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Center variation in intestinal microbiota prior to late-onset sepsis in preterm infants [J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0130604. DOI: 10.1371/journal.pone.0130604.
- [27] Huang YH, Yeh YR, Lien RI, et al. Molecular characteristics and clinical features of *Staphylococcus epidermidis* healthcare-associated late-onset bacteremia among infants hospitalized in neonatal intensive care units [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56 (6): 1214-1225. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.08.005.
- [28] 冯加喜, 金先富. 黄杆菌致下呼吸道感染的危险因素和耐药性分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (6): 345-347. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2001.06.013.
- [29] 赵松, 王小文, 陈惠德, 等. 外科ICU黄杆菌科致呼吸机相关性肺炎的危险因素及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17 (4): 391-393. DOI: 10.3321/j.issn:1005-4529.2007.04.009.
- [30] Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis [J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (378): eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
- [31] Pammi M, Liang R, Hicks J, et al. Biofilm extracellular DNA enhances mixed species biofilms of *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans* [J]. BMC Microbiol, 2013, 13: 257. DOI: 10.1186/1471-2180-13-257.

(收稿日期: 2024-10-23)

(本文编辑: 张耘菲)