山西大学学报(自然科学版)49(5):721—731,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026017

肠道菌群抗疲劳机制的孟德尔随机化及网络药理学研究

赵婧琦[1],宋佳瑶[1],秦雪梅[1,2*],李震宇[1,2*]
(1.山西中医药大学 太行本草研究院,山西 晋中 030619;
2.山西大学 中医药现代研究中心,山西 太原 030006)

摘　要:为了研究肠道菌群在抗疲劳中的因果关系和分子机制,本研究利用双样本孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)进行因果推断,并联合网络药理学开展机制探究。首先,利用GWAS Catalog和IEU OpenGWAS数据库获取肠道菌群和疲劳的全基因组关联研究(GenomeWide Association Study,GWAS)汇总统计数据,以肠道菌群为暴露因素、疲劳为结局变量,分析两者的因果效应。其次,通过相关数据库收集降低疲劳风险的肠道菌群的特征代谢产物与作用靶点以及疲劳靶点,经相互作用基因/蛋白质检索工具(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins,STRING)和Cytoscape插件分析蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein Interaction,PPI)网络,筛选关键基因。随后,利用注释、可视化和整合发现数据库(Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery,DAVID)数据库进行基因本体(Gene Ontology,GO)功能分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)通路分析,进一步解析关键基因所涉及的相关通路。研究结果表明,*g_Akkermansia*、*s_Bifidobacterium_bifidum*、*s_Akkermansia_muciniphila*、*s_Roseburia_hominis*等8种菌群与疲劳发生呈负相关,在gutMGENE数据库收集特征代谢产物9种,作用靶点40个;其次,在疾病数据库中筛选到3 553个疲劳基因,获得特定菌群抗疲劳的交集基因30个,其中白细胞介素6(Interleukin 6,*IL6*)、叉头框蛋白P3(Forkhead Box P3,*FOXP3*)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,*TNF*)等9个基因为核心靶点,特定菌群抗疲劳主要涉及Toll样受体信号通路、白细胞介素17(Interleukin 17,IL-17)信号通路等。综上所述,肠道菌群中*s_Akkermansia_muciniphila*等物种通过多靶点及多通路发挥抗疲劳作用。这一发现为深入探讨靶向肠道菌群抗疲劳的策略提供了遗传学证据和新的研究方向。

关键词:孟德尔随机化;网络药理学;肠道菌群;疲劳
中图分类号:R259　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:0253-2395(2026)05-0721-11

The Mechanisms of Gut Microbiota in Anti-fatigue Based on Mendelian Randomization and Network Pharmacology

Zhao Jingqi[1], Song Jiayao[1], Qin Xuemei[1,2*], Li Zhenyu[1,2*]
(1. *Institute of Taihang Materia Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong* 030619*, China;*
2. *Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

Abstract: To investigate the causal relationship and molecular mechanisms of gut microbiota in combating fatigue, this study utilized two-sample Mendelian randomization (MR) for causal inference and network pharmacology for mechanistic exploration. Firstly, GWAS summary statistics for gut microbiota and fatigue were sourced from the GWAS Catalog and IEU OpenGWAS database, with gut microbiota

收稿日期:2025-10-31;**修回日期**:2026-03-23
基金项目:山西省基础研究计划青年项目(202403021222289);山西中医药大学博士启动基金(2023BK29);山西中医药大学优秀博士毕业生来晋工作奖励经费科研启动基金(2023BKS18);山西省卫生健康委科研课题(2024164);中药生命组学与创新药物研发研究室(zyyyjs2024019)
作者简介:赵婧琦(1993—),女,山西晋中人,博士,讲师,研究方向为肠道菌群靶向治疗。E-mail:zhaojingqi@sxtcm.edu.cn
* **通信作者**:李震宇(Li Zhenyu),E-mail: lizhenyu@sxu.edu.com;秦雪梅(Qin Xuemei),E-mail: qinxm@sxu.edu.com
引文格式:赵婧琦,宋佳瑶,秦雪梅,等.肠道菌群抗疲劳机制的孟德尔随机化及网络药理学研究[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(5):721-731. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026017.

as the exposure factor and fatigue as the outcome variable. The causal relationship between them was then assessed. Subsequently, characteristic metabolites of gut microbiota and their corresponding targets, along with fatigue-related targets, were retrieved from relevant databases. Following this, a Protein-protein Interaction (PPI) network was constructed using Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) and analyzed with Cytoscape to identify key genes. Subsequently, gene ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were conducted using the DAVID database to delve into the relevant pathways involved in key genes. The results indicated that eight microbial taxa, including *g_Akkermansia*, *s_Bifidobacterium_bifidum*, *s_Akkermansia_muciniphila*, and *s_Roseburia_hominis*, were inversely associated with fatigue. Based on these findings, subsequent analysis identified 9 characteristic metabolites and 40 target genes from the gutMGENE database. From the disease database, 3 553 fatigue-related genes were screened. Their intersection with targets from specific anti-fatigue bacterial taxa yielded 30 overlapping genes. Among these, nine genes, including *IL6*, *FOXP3*, and *TNF*, were pinpointed as core targets. Pathway enrichment analysis further revealed that the anti-fatigue effect of these bacteria is primarily associated with the Toll-like receptor signaling pathway, and the IL-17 signaling pathway. In summary, gut microbiota species such as *s_Akkermansia_muciniphila* mediate anti-fatigue effects via a multi-target and multi-pathway mechanism. This discovery lends robust genetic support for future investigations into microbiota-targeted therapeutic strategies against fatigue.

Keywords: Mendelian randomization; network pharmacology; gut microbiota; fatigue

0 引言

疲劳是一种常见的生理与病理交叉性症状。世界卫生组织将其描述为个体在体力活动、脑力运转或情绪调节过程中,出现的持续性功能衰退状态,表现为躯体乏力、精神萎靡、注意力涣散及工作效率显著下降,且无法通过短期休息完全缓解[1]。随着社会节奏加快、工作压力增大及生活方式改变,我国疲劳人群规模持续扩大,并且疲劳对个体与社会的多重影响已成为不容忽视的公共卫生问题[2-3]。疲劳病因复杂,缺乏针对性治疗[4-5],亟须探索安全、有效且针对性强的治疗手段。

肠道菌群是环境因素影响人类健康与疾病的核心枢纽,其组成或功能的失调是引发多种病理状态的直接推动因素[6-7]。近年来,研究者发现肠道菌群与疲劳之间存在密切关系。研究结果显示,乳酸菌与双歧杆菌通过良性调节肠道微生态、维护屏障完整性,协同改善肠道症状和机体疲劳[8-11]。此外,肠道中厚壁菌门数目减少,变形杆菌门增加,肠道屏障被破坏引起患者产生疲劳感[12-13]。由此可知,肠道菌群失调可引发肠道局部代谢异常与物理屏障破坏,促使菌群及其代谢产物易位入血;进而触发系统性炎症与免疫失衡,引起疲劳[14]。因此,通过靶向调节肠道菌群可能是缓解疲劳的有效治疗手段。

孟德尔随机化、网络药理学等生物信息学方法的快速发展,为疾病诊断、药物研发、靶点筛选等领域提供了高效的技术支撑,尤其在复杂疾病机制解析与创新治疗策略探索中发挥着不可替代的作用。孟德尔随机化(Mendelian Randomization,MR)是以遗传学原理为基础,利用单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms,SNPs)作为工具变量(Instrumentalvariables,IVs)进行因果推断的流行病学方法[15-16]。其核心优势在于能通过遗传工具变量模拟随机对照试验,从而在关联估计中有效避免混杂偏倚和反向因果。本研究以肠道菌群为暴露因素,疲劳作为结局变量,分析两者的因果关联。网络药理学可构建化合物-靶点-疾病的相互作用网络,整合多数据库信息筛选肠道菌群抗疲劳的关键靶点。

因此,本研究旨在利用孟德尔随机化方法确定具有抗疲劳作用的肠道菌群,其次利用网络药理学深入探究肠道菌群在抗疲劳中的作用机制,为靶向肠道菌群以缓解疲劳的潜在干预策略提供了初步的理论依据。

1 资料与方法

1.1 孟德尔随机化研究设计

两样本 MR 分析的 3 个关键假设:①相关性假设:IVs 与肠道菌群密切相关;②独立性假设:IVs 独立于已知的混杂因素;③排他性假设:IVs 不能直接影响结局,只能通过与肠道菌群的关联间接影响疲劳。

1.2 孟德尔随机化数据来源

本研究中以肠道菌群作为暴露因素,疲劳

作为结局变量进行MR分析。肠道菌群遗传基因数据来自荷兰微生物组项目(Dutch Microbiome Project),队列包含7 738名参与者,测定了207个微生物分类群。所有数据在NHGRI-EBI GWAS Catalog上的编号为GCST90027446-GCST90027857。疲劳GWAS数据来源于IEU OpenGWAS数据库,数据集为finn-b-R18_MALAI_FATIG,该研究共有180 362个样本,包括7 363例疲劳人群和172 999例对照,所有样本为欧洲血统。

1.3 工具变量选择

为了满足MR分析的三个假设,通过质控筛选与暴露因素密切相关并符合标准的IVs。筛选标准:① 使用$P<1\times10^{-5}$进行IVs筛选。② 采用R包ieugwasr的ld clump函数去除连锁不平衡的工具变量,疲劳参数设置:r^2=0.001;kb=10 000,肠道菌群参数设置:r^2=0.001;kb=10 000。③采用F统计量测量IVs强度,去除F统计值小于10的弱工具变量。

1.4 分析方法

为了保证结果的可靠性,本研究使用Inverse Variance Weighted(IVW)、MR Egger、Weighted median、Simple mode、Weighted mode这5种方法评估潜在的因果效应,以IVW方法为主。通过Egger回归等方法进行敏感性分析,以确认结果的可靠性。

1.5 菌群特征代谢物及靶点筛选

利用gutMGENE数据库获取与疲劳呈负相关肠道菌群的代谢产物及作用靶点。

1.6 疲劳相关靶点筛选

以“fatigue”为关键词,在DrugBank、Genecard、OMIM数据库中筛选相关疾病靶点,获得疲劳相关靶点。之后,利用R语言绘制疾病靶点与代谢产物靶点Venn图,获得交集靶点。

1.7 特征代谢产物抗疲劳核心靶点的筛选

将特征代谢产物作用靶点与疲劳共有靶点输入STRING数据库,获得PPI网络。然后将数据导入Cytoscape.3.10.3,运用CentiScape插件进行拓扑分析。依据度中心值(Degree>48.94)、紧密中心值(Closeness>0.003 1)、中介中心值(Betweenness>297.16)等3个指标筛选核心靶点。

1.8 富集分析

基于DAVID数据库对交集基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,所得结果利用微生信平台(https://www.bioinformatics.com.cn/)进行可视化。

表1 MR分析评估肠道菌群与疲劳之间因果关系的IVW结果

Table 1 The IVW results of MR analysis evaluating the causal relationship between gut microbiota and fatigue

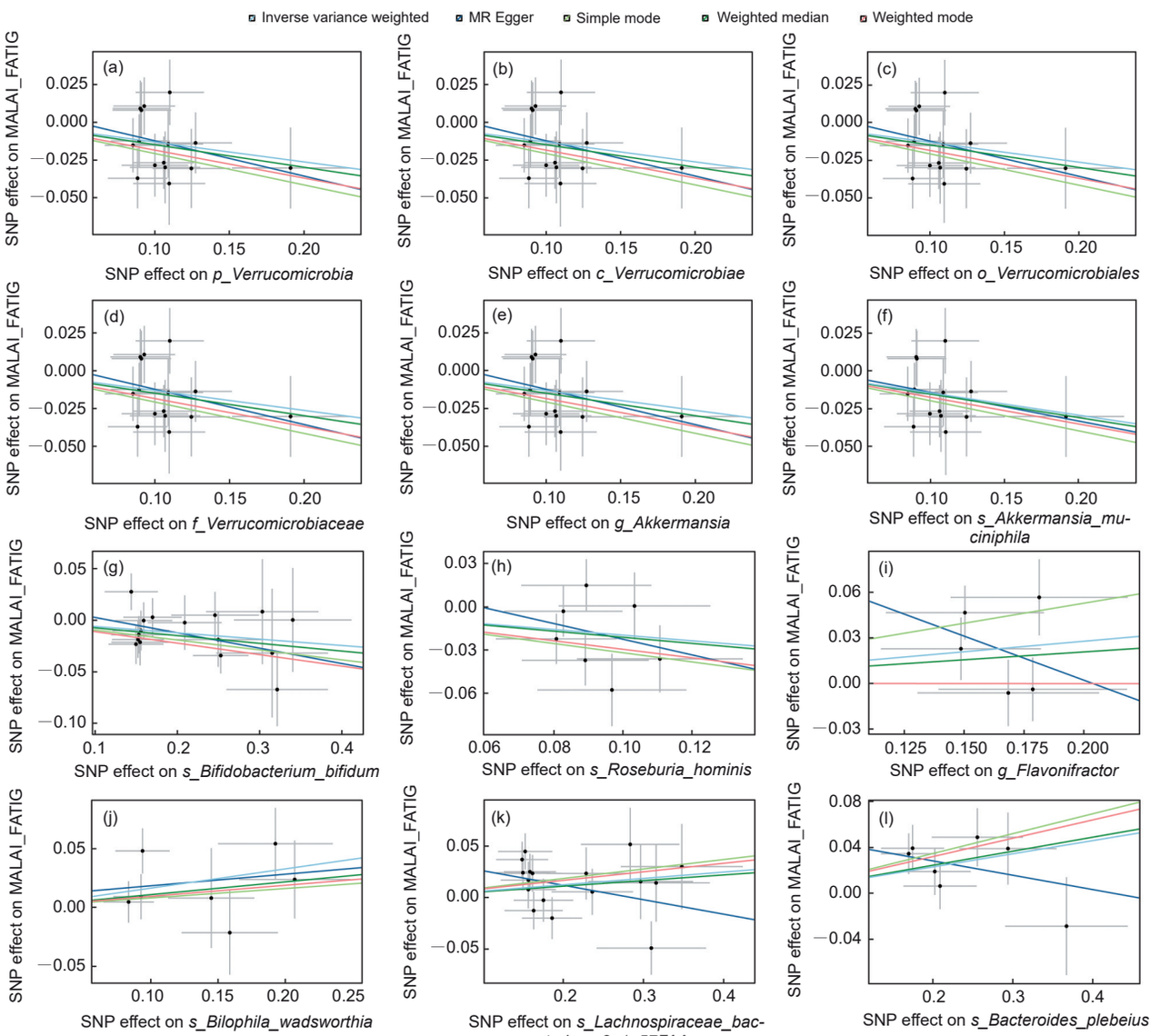
exposure	outcome	n_{SNP}	P	OR(95% CI)	P_{pleio}
c_Verrucomicrobiae	MALAI_FATIG	15	0.008 8	0.877 (0.795～0.967)	0.680
f_Verrucomicrobiaceae	MALAI_FATIG	15	0.008 8	0.877 (0.795～0.967)	0.680
g_Flavonifractor	MALAI_FATIG	5	0.015 0	1.149 (1.027～1.285)	0.517
g_Akkermansia	MALAI_FATIG	15	0.008 8	0.877 (0.795～0.967)	0.678
o_Verrucomicrobiales	MALAI_FATIG	15	0.008 8	0.877 (0.795～0.967)	0.680
p_Verrucomicrobia	MALAI_FATIG	15	0.008 8	0.877 (0.795～0.967)	0.680
s_Bifidobacterium_bifidum	MALAI_FATIG	16	0.031 8	0.940 (0.889～0.995)	0.416
s_Bilophila_wadsworthia	MALAI_FATIG	7	0.028 5	1.178 (1.017～1.363)	0.773
s_Akkermansia_muciniphila	MALAI_FATIG	14	0.004 4	0.863 (0.780～0.955)	0.863
s_Bacteroides_plebeius	MALAI_FATIG	7	0.003 9	1.122 (1.038～1.213)	0.221
s_Lachnospiraceae_bacterium_8_1_57FAA	MALAI_FATIG	17	0.022 3	1.064 (1.009～1.122)	0.070
s_Roseburia_hominis	MALAI_FATIG	7	0.015 8	0.821 (0.700～0.964)	0.746

2 结果

2.1 MR分析

为判断肠道菌群与疲劳之间的因果关系,进行两样本MR分析。IVW结果显示,12种肠道菌群与疲劳之间存在因果关系(表1)。其中包括8种保护因素,即OR<1,包括*g_Akkermansia*(OR:0.877, 95%CI:0.795～0.967)、*s_Bifidobacterium_bifidum*(OR:0.940, 95%CI:0.889～0.995)、*s_Akkermansia_muciniphila*(OR:0.863, 95%CI:

0.780～0.955）、*s_Roseburia_hominis*（OR：0.821，95%CI:0.700～0.964）等，与疲劳呈负相关；以及4种危险因素，即OR>1，包括*g_Flavonifractor*（OR：1.149，95%CI：1.027～1.285）、*s_Bilophila_wadsworthia*（OR:1.178，95%CI:1.017～1.363）、*s_Bacteroides_plebeius*（OR:1.122，95%CI:1.038～1.213）、*s_Lachnospiraceae_bacterium_8_1_57FAA*（OR:1.064，95%CI:1.009～1.122）等，与疲劳呈正相关。此外，5种不同分析方法中，上述12种肠道菌群的所有因果效应方向基本一致（图1）。



注：X轴表示：每一个SNP对暴露因素的效应大小。Y轴表示：同一个SNP对结局因素的效应大小。

图1 与疲劳相关的12种肠道菌群的MR分析结果散点图

Fig. 1 Scatter plot of MR analysis results of 12 gut microbiota associated with fatigue

2.2 敏感性分析

为确认上述结果的可靠性，进行了以下敏感性分析：异质性检验、水平多效性检验、逐一剔除检验[17-19]。异质性检验旨在识别群体间因果效应的不一致性，结果如表2所示，各菌群与疲劳之间的异质性检验$P>0.05$，表明不存在异质性。水平多效性检验用于评价因果效应估计偏差，结果如表3所示，肠道菌群的MR分析水平多效性$P>0.05$，说明没有水平多效性效应。逐一剔除检验用于评估单个SNP是否对整体MR产生了过度影响，结果如图2所示，通过逐步剔除每个SNP，其剩余SNP对结局变量的效应变化不大。由此可知，本研究中不存在混杂因素，且结果可靠、稳定性良好。

表 2 MR 分析结果异质性检验

Table 2 Heterogeneity test for MR analysis results

结局变量	暴露因素	方法	*Q*	Q_{df}	*P*
疲劳	*c_Verrucomicrobiae*	MR Egger	10.635	13	0.641
		IVW	10.813	14	0.701
疲劳	*f_Verrucomicrobiaceae*	MR Egger	10.635	13	0.641
		IVW	10.813	14	0.701
疲劳	*g_Flavonifractor*	MR Egger	6.266	3	0.099
		IVW	7.383	4	0.117
疲劳	*g_Akkermansia*	MR Egger	10.631	13	0.642
		IVW	10.812	14	0.701
疲劳	*o_Verrucomicrobiales*	MR Egger	10.635	13	0.641
		IVW	10.813	14	0.701
疲劳	*p_Verrucomicrobia*	MR Egger	10.634	13	0.641
		IVW	10.813	14	0.701
疲劳	*s_Bifidobacterium_bifidum*	MR Egger	9.889	14	0.770
		IVW	10.592	15	0.781
疲劳	*s_Bilophila_wadsworthia*	MR Egger	5.689	5	0.338
		IVW	5.795	6	0.447
疲劳	*s_Akkermansia_muciniphila*	MR Egger	9.229	12	0.683
		IVW	9.261	13	0.753
疲劳	*s_Bacteroides_plebeius*	MR Egger	3.830	5	0.574
		IVW	5.785	6	0.448
疲劳	*s_Lachnospiraceae_bacterium_8_1_57FAA*	MR Egger	17.055	15	0.316
		IVW	21.378	16	0.164
疲劳	*s_Roseburia_hominis*	MR Egger	8.494	5	0.131
		IVW	8.694	6	0.192

注:*Q*:Cochran's Q异质性统计量;Q_{df}:自由度;*P*:显著性。

表 3 MR 分析结果水平多效性检验

Table 3 Horizontal pleiotropy test for MR analysis results

结局变量	暴露因素	egger_intercept	SE	*P*
疲劳	*c_Verrucomicrobiae*	0.011	0.026	0.680
疲劳	*f_Verrucomicrobiaceae*	0.011	0.026	0.680
疲劳	*g_Flavonifractor*	0.118	0.162	0.517
疲劳	*g_Akkermansia*	0.011	0.026	0.678
疲劳	*o_Verrucomicrobiales*	0.011	0.026	0.680
疲劳	*p_Verrucomicrobia*	0.011	0.026	0.680
疲劳	*s_Bifidobacterium_bifidum*	0.017	0.021	0.416
疲劳	*s_Bilophila_wadsworthia*	0.009	0.028	0.773
疲劳	*s_Akkermansia_muciniphila*	0.005	0.026	0.863
疲劳	*s_Bacteroides_plebeius*	0.053	0.038	0.221
疲劳	*s_Lachnospiraceae_bacterium_8_1_57FAA*	0.040	0.021	0.070
疲劳	*s_Roseburia_hominis*	0.032	0.093	0.746

注:egger_intercept:截距;SE:截距的标准误差;*P*:显著性。

2.3 菌株特征代谢物及作用靶点确定

基于孟德尔随机化结果,以降低疲劳风险的肠道菌群进行深入探究,在gutMGENE数据库筛选特征代谢产物及作用靶点。其中,*c_Verrucomicrobiae*,*f_Verrucomicrobiaceae*,*o_Verrucomicrobiales*,*p_Verrucomicrobia*四个水平微生物未查到对应特征代谢物,*g_Akkermansia*,*s_Akkermansia_muciniphila*,*s_Bifidobacterium_bifidum*,*s_Roseburia_ hominis*分

别查找到4、2、2、1种代谢产物,其次,分别查找特征代谢产物对应基因靶点,共40个(图3)。由图3可知,这40个靶点主要是Acetate、Proplonate、Trimethylamine oxide三种代谢产物的作用靶点。

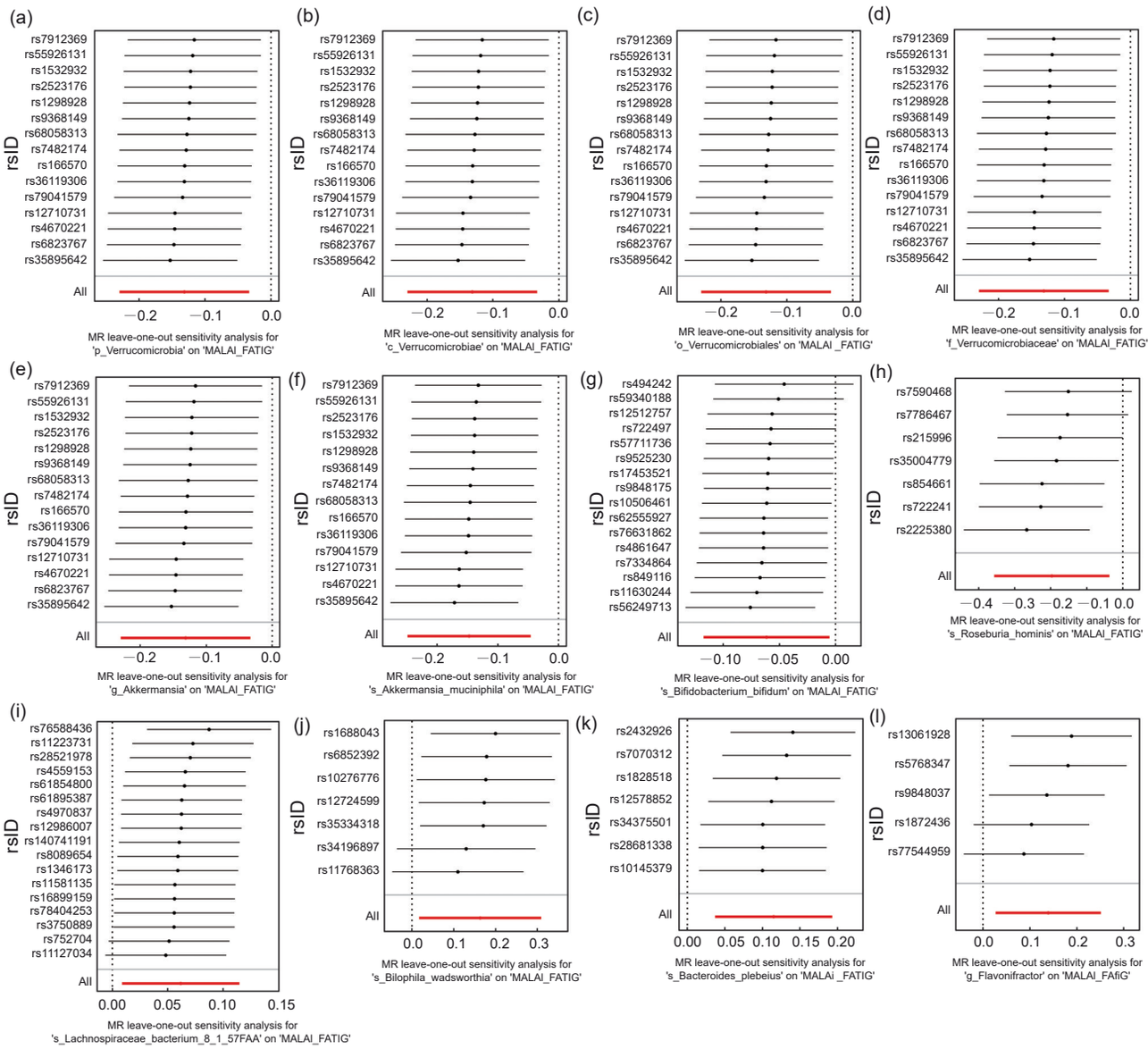


图2 MR分析结果逐一剔除检验森林图

Fig. 2 Forest plot of MR analysis results of leave-one-out analysis

2.4 疲劳靶点筛选

以fatigue为关键词筛选疲劳靶点。在DrugBank、Genecard、OMIM数据库中筛选疾病靶点,共得到3 571个,去除重复基因后,得到疲劳疾病靶点3 553个。

2.5 核心靶点筛选

利用R语言绘制代谢产物靶点和疲劳靶点Venn图。由图4可知,代谢产物和疲劳共有靶点30个。取交集靶点上传至STRING构建PPI网络,结果显示共有30个节点,186条边,平均度值12.4。经拓扑分析,得到9个核心靶点(图5)。基于图2,推测这9个靶点可能是*s_Akkermansia_muciniphila*和*s_Roseburia_hominis*抗疲劳的关键靶点。

2.6 富集分析

利用DAVID数据库对交集基因进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。GO分析包括生物过程(Biological Process,BP)、细胞组分(Cellular Component,CC)、分子功能(Molecular Function,MF)三个方面。结果如图6所

示,在BP中,交集基因主要富集于炎症反应(Inflammatory Response)、基因表达的正向调控(Positive Regulation of Gene Expression)等过程;在CC中,交集基因主要富集于胞外区(Extracellular Region)、细胞外间隙(Extracellular Space)等组分;在MF中,交集基因主要富集于细胞因子活性(Cytokine Activity)、蛋白连接(Protein Binding)等功能。以Fold Enrichment为依据对交集基因富集的KEGG通路进行排名,前20的通路结果如图7所示,关键通路包括疟疾(Malaria)、炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease)、类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis)、Toll样受体信号通路(Toll-like Receptor Signaling Pathway)等。

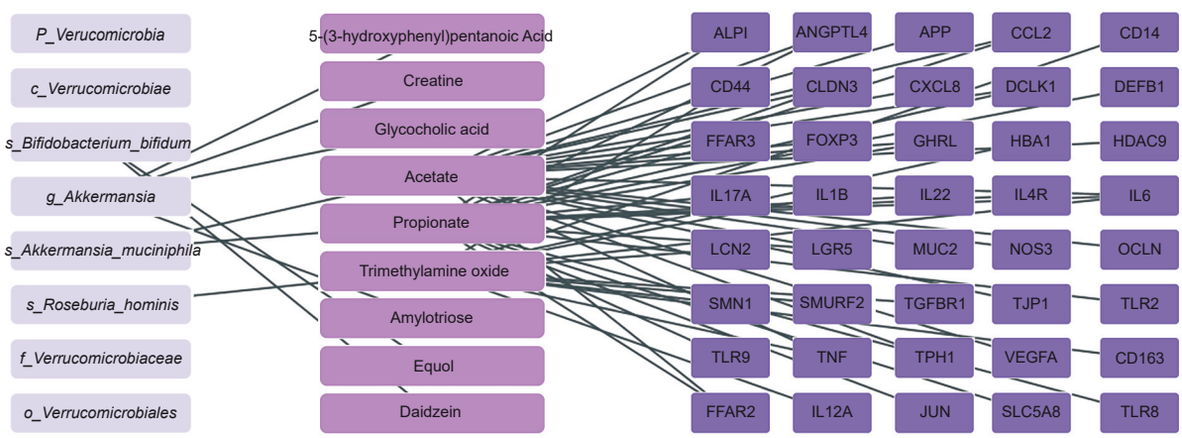


图3 肠道菌群-代谢产物-基因靶点网络图

Fig. 3 Network diagram of gut microbiota-metabolite-gene targets

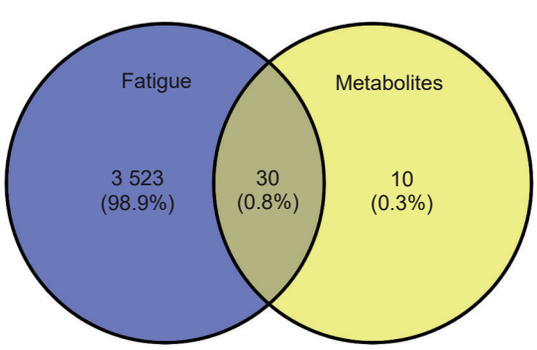


图4 特征代谢产物对应靶点与疲劳靶点韦恩图

Fig. 4 Venn diagrams of characteristic metabolites and fatigue targeted

3 讨论

随着生活节奏加快、竞争压力增大,疲劳成为常见的亚健康状态,其特征是疲惫乏力、能量不足等,严重影响人们的日常生活[20-21]。近年来,以肠道菌群为靶点探究抗疲劳方式的研究日益增多。早期研究显示疲劳患者肠道菌群多样性降低,组成及丰富度改变,随着研究的深入发现,疲劳还与肠道菌群代谢功能紊乱有关[22-23]。为进一步研究肠道菌群抗疲劳作用机制,本文整合MR分析和网络药理学方法,系统研究了肠道菌群抗疲劳的作用机制,为靶向肠道菌群抗疲劳提供了新的研究思路。结果表明,肠道中*s_Akkermansia_muciniphila*等微生物的特征代谢产物可作用于核心靶点,调节相关信号通路发挥抗疲劳作用。

首先,利用MR分析,阐释肠道菌群与疲劳之间的因果关系。通过GWAS数据,发现*g_Akkermansia*、*s_Bifidobacterium_bifidum*、*s_Akkermansia_muciniphila*、*s_Roseburia_hominis*等12种与疲劳呈负相关的肠道菌群,以及*g_Flavonifractor*、*s_Bilophila_wadsworthia*、*s_Bacteroides_plebeius*、*s_Lachnospiraceae_bacterium_8_1_57FAA*等4种与疲劳呈正相关的肠道菌群,这一结果从遗传学角度识别了与疲劳风险相关的肠道微生物。*s_Bifidobacterium_bifidum*属于双歧杆菌属,具有调节肠道免疫、改善肠道屏障损伤等功能[24-25],虽然尚未见直接报道与抗疲劳相关的内容,但其作为传统益生菌具有较大的潜力。*s_Roseburia_hominis*是一种新型益生菌,当前研究主要集中于改善肠炎,可作为改善肠道疾病的潜在靶点[26-27]。除了这三种微生物之外,其余微生物是疣微菌门(*p_Verrucomicrobia*)到嗜黏蛋白阿克曼菌(*s_Akkermansia_muciniphila*)不同分类水平的物种,

表明嗜黏蛋白阿克曼菌可能是抗疲劳的关键菌种。*s_Akkermansia_muciniphila* 是肠道中调节宿主代谢功能的潜在益生菌,在缓解多种疾病中具有重要作用[28]。MR 分析确立了肠道菌群与疲劳间的因果关联。该方法有效控制了因素混杂偏倚,弥补了传统观察性研究的固有局限。

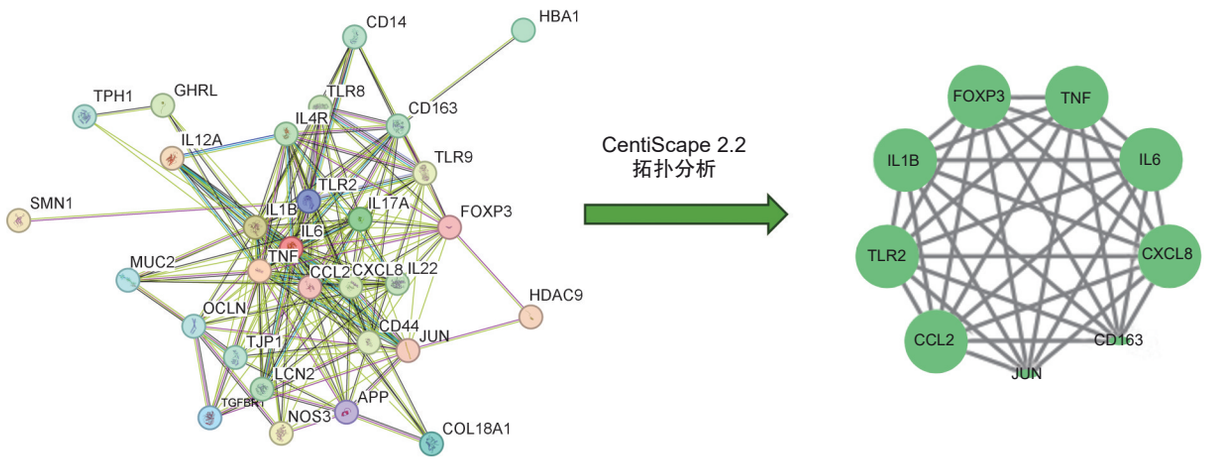


图 5 交集基因 PPI 网络及核心靶点筛选

Fig. 5 PPI network of intersection genes and core target screening

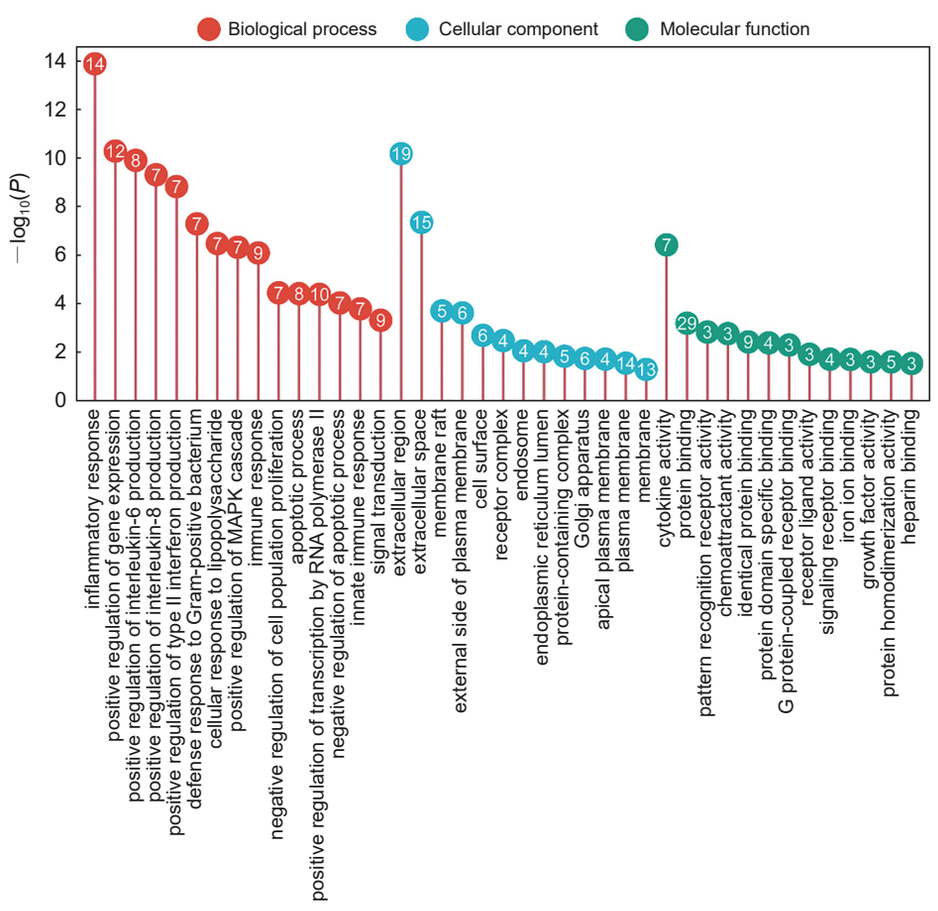


图 6 交集基因 GO 功能富集分析

Fig. 6 GO function enrichment analysis of intersection genes

其次,通过 gutMGENE 数据库获得降低疲劳风险菌群的特征代谢产物 9 种及 40 个靶点,利用多种数据库挖掘得到 3 553 个疲劳疾病靶点,并确定了与特征代谢产物的交集靶点 30 个。进一步

利用PPI网络分析得到特征代谢产物发挥作用的关键靶点,包括:IL6、TNF、CXCL8、FOXP3、IL1β、TLR2、CCL2、JUN、CD163。其中,IL6、TNF、IL1β等炎症因子在疲劳患者体内显著升高,其原因可能是肠道中致病菌增加,损害肠屏障,致使全身炎症激活,产生疲劳[29-30]。经GO功能富集分析以及KEGG通路富集分析,发现这些靶点在Toll样受体信号通路、IL 17通路等经典信号通路发挥着重要作用,阐明了肠道菌群特征代谢产物抗疲劳的多靶点及多通路的协同作用机制。

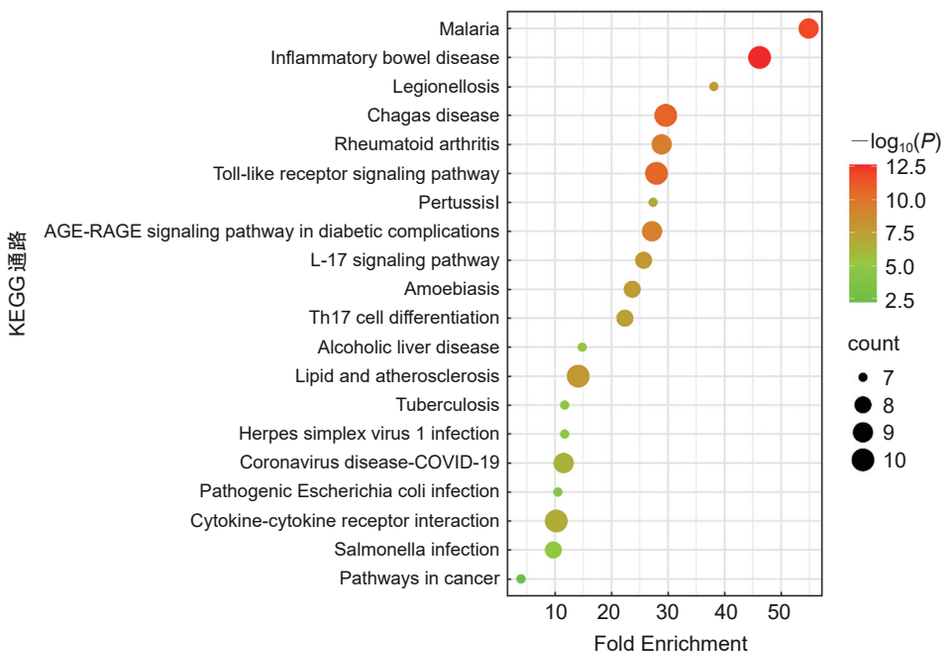


图 7 交集基因KEGG通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of intersection genes

综上所述,本研究运用孟德尔随机化及网络药理学方法,深入探讨了肠道菌群抗疲劳的作用机制,为治疗疲劳提供了新的科学证据。未来,我们将继续深入探索这些靶点的具体作用机制,以期开发出更加安全、有效的抗疲劳药物。

本研究的发现虽初步阐释了肠道菌群抗疲劳的分子机制,但存在一定局限性。首先,MR分析所采用的肠道菌群与疲劳GWAS数据均来自欧洲人群(荷兰微生物组项目与FinnGen研究),这可能限制结论向其他人群的外推——遗传背景、饮食及环境等因素均可影响肠道菌群构成及其与宿主表型的关联,因此本研究结果在不同人群中的普适性尚需进一步验证。需指出的是,目前大规模、高质量的非欧洲人群肠道菌群GWAS数据仍十分有限,本研究基于欧洲人群数据进行因果推断,是在现有最佳证据基础上的有益探索。此外,受限于菌群及其特征代谢物筛选的广度,本研究在机制阐释的全面性上仍有不足。未来应整合多组学技术,基于更完整的微生物及代谢物谱,系统构建肠道菌群调控疲劳的作用网络。

参考文献:

[1] 李峰, 韩晨霞, 吴凤芝, 等. 疲劳的现代研究[J]. 中国科学:生命科学, 2016, **46**(8): 903-912. DOI: 10.1360/N052016-00019.
Li F, Han C X, Wu F Z, *et al*. Modern Research of Fatigue [J]. *Sci Sin Vitae*, 2016, **46**(8): 903-912. DOI: 10.1360/N052016-00019.

[2] Hsiao C Y, Hsu Y J, Tung Y T, *et al*. Effects of *Antrodia* Camphorata and *Panax ginseng* Supplementation on Anti-fatigue Properties in Mice[J]. *J Vet Med Sci*, 2018, **80**(2): 284-291. DOI: 10.1292/jvms.17-0572.

[3] 吴姬. 人参大枣百合颗粒剂的研制及其抗体力疲劳作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
Wu J. Preparation of Ginseng, Jujube and Lily Granules and Study on Its Antibody Fatigue Effect[D]. Changchun: Jilin University, 2021.

[4] 白雪松, 刘鹤, 宋岩, 等. 基于肠道微生态研究黄芪超微粉饮片的抗疲劳作用[J]. 中国现代应用药学, 2022, **39**(20): 2578-2584. DOI: 10.13748/j. cnki. issn1007-7693.2022.20.002.

Bai X S, Liu H, Song Y, *et al*. Study on Anti-fatigue Effect of Superfine Powder of Astragali *Radix* Based on the Intestinal Microecology[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, **39** (20): 2578−2584. DOI: 10.13748/j. cnki. issn1007-7693.2022.20.002.

[5] Luo C H, Xu X R, Wei X C, *et al*. Natural Medicines for the Treatment of Fatigue: Bioactive Components, Pharmacology, and Mechanisms[J]. *Pharmacol Res*, 2019, **148**: 104409. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104409.

[6] 王嘉昊, 毋瑞朋, 梁一凡, 等. 基于“一气周流”理论探讨肠道菌群与慢性疲劳综合征的关系[J]. 世界中医药, 2025, **20**(7): 1162−1167. DOI: 10.3969/j. issn. 1673−7202.2025.07.012.
Wang J H, Wu R P, Liang Y F, *et al*. Relationship between Intestinal Flora and Chronic Fatigue Syndrome Based on "One Qi Circulation" Theory[J]. *World Chin Med*, 2025, **20**(7): 1162−1167. DOI: 10.3969/j.issn.1673−7202.2025.07.012.

[7] 高倩, 朴美子, 陈芊汝, 等. 中链甘油三酯联合复合乳酸菌的抗疲劳作用及其机制研究[J]. 中国食物与营养, 2022, **28**(11): 54−59. DOI: 10.19870/j. cnki. 11-3716/ts.2022.11.010.
Gao Q, Piao M Z, Chen Q R, *et al*. Anti-fatigue Effect and Mechanism of Medium Chain Triglycerides Combined with Lactic Acid Bacteria[J]. *Food Nutr China*, 2022, **28**(11): 54−59. DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.2022.11.010.

[8] Obermoser K, Brigo N, Schroll A, *et al*. Positive Effects of Probiotic Therapy in Patients with Post-infectious Fatigue[J]. *Metabolites*, 2023, **13**(5): 639. DOI: 10.3390/metabo13050639.

[9] 李超然, 刘德柱, 杨燕, 等. 针灸对慢性疲劳综合征及肠道菌群的作用研究[J]. 针灸临床杂志, 2018, **34**(7): 89−92. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.002.
Li C R, Liu D Z, Yang Y, *et al*. Effect of Acupuncture and Moxibustion on CFS and Intestinal Flora[J]. *J Clin Acupunct Moxibustion*, 2018, **34**(7): 89−92. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.002.

[10] Wang J H, Choi Y, Lee J S, *et al*. Clinical Evidence of the Link Between Gut Microbiome and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Retrospective Review[J]. *Eur J Med Res*, 2024, **29**(1): 148. DOI: 10.1186/s40001-024-01747-1.

[11] 韩紫薇, 赵斗, 马自强, 等. 益生菌发酵番茄汁对小鼠抗疲劳和肠道菌群的调节作用[J]. 食品研究与开发, 2024, **45**(8): 22−29. DOI:10.12161/j.issn.1005-6521.2024.08.004.
Han Z W, Zhao D, Ma Z Q, *et al*. Anti-fatigue Activity and Regulation on Intestinal Microflora of Probiotic Fermented Tomato Juice in Mice[J]. *Food Res Dev*, 2024, **45**(8): 22−29. DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2024.08.004.

[12] Guo C, Che X Y, Briese T, *et al*. Deficient Butyrate-producing Capacity in the Gut Microbiome Is Associated with Bacterial Network Disturbances and Fatigue Symptoms in ME/CFS[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, **31**(2): 288−304.e8. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.004.

[13] Giloteaux L, Goodrich J K, Walters W A, *et al*. Reduced Diversity and Altered Composition of the Gut Microbiome in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome[J]. *Microbiome*, 2016, **4**(1): 30. DOI: 10.1186/s40168-016-0171-4.

[14] Li J Q, Hu X Y, Tao X Y, *et al*. Deconstruct the Link Between Gut Microbiota and Neurological Diseases: Application of Mendelian Randomization Analysis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, **15**: 1433131. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1433131.

[15] Cao Z H, Zhao S K, Wu T, *et al*. Potential of Gut Microbiota Metabolites in Treating COPD: Network Pharmacology and Mendelian Randomization Approaches[J]. *Front Microbiol*, 2024, **15**: 1416651. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1416651.

[16] 朱虹蓉, 冷岳奇, 孙嘉岑, 等. 昼夜节律紊乱、肠道菌群和炎症性肠病之间的因果关系分析: 一项孟德尔随机化研究[J]. 海军军医大学学报, 2025, **46**(9): 1138−1147. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250282.
Zhu H R, Leng Y Q, Sun J C, *et al*. Causal Relationship among Circadian Rhythm Disruption, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Disease: A Mendelian Randomization Study[J]. *Acad J Nav Med Univ*, 2025, **46**(9): 1138−1147. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250282.

[17] Ye C L, Li Z Q, Ye C, *et al*. Association between Gut Microbiota and Biological Aging: A Two-sample Mendelian Randomization Study[J]. *Microorganisms*, 2024, **12** (2): 370. DOI: 10.3390/microorganisms12020370.

[18] Zhang G L, Lu Y Q, Wang Z, *et al*. Causal Relationship between Gut Microbiota and Ageing: A Multi-omics Mendelian Randomization Study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, **131**: 105765. DOI: 10.1016/j. archger.2025.105765.

[19] Wang Y H, Sun Y Z, Liao H X. Causal Associations between 26 Musculoskeletal Disorders and Gut Microbiota: A Mendelian Randomization Analysis with Bayesian Validation[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2025, **41**(3): 106. DOI: 10.1007/s11274-025-04318-6.

[20] Lim E J, Ahn Y C, Jang E S, *et al*. Systematic Review and Meta-analysis of the Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) [J]. *J Transl Med*, 2020, **18**(1): 100. DOI: 10.1186/s12967-

020-02269-0.

[21] Sun Z, Zeng Z, Chen L X, *et al*. Integrated Anti-fatigue Effects of Polysaccharides and Small Molecules Coexisting in Water Extracts of Ginseng: Gut Microbiota-mediated Mechanisms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, **337**: 118958. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118958.

[22] 徐艺园, 王凯, 王佳音, 等. 疲劳产生相关机制研究进展[J]. 科学技术创新, 2019, **23**: 50−51. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1328.2019.23.030.
Xu Y Y, Wang K, Wang J Y, *et al*. Research Progress on Related Mechanisms of Fatigue[J]. *Sci Technol innovationInformation*, 2019, **23**: 50−51. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1328.2019.23.030.

[23] Hu X R, Zhong Z, Yu L H, *et al*. *Millettia speciosa* Champ. Root Extracts Relieve Exhaustive Fatigue by Regulating Gut Microbiota in Mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, **203**: 115557. DOI: 10.1016/j.fct.2025.115557.

[24] 贾晓蒙, 路江浩, 李思童, 等. 两歧双歧杆菌B11调控肠道屏障的体外研究[J]. 中国乳品工业, 2024, **52**(5): 11−15. DOI: 10.19827/j.issn1001-2230.2024.05.002.
Jia X M, Lu J H, Li S T, *et al*. Study on the Regulation of Intestinal Barrier by *Bifidobacterium bifidum* B11 in Vitro [J]. *China Dairy Ind*, 2024, **52**(5): 11−15. DOI: 10.19827/j.issn1001-2230.2024.05.002.

[25] 余强庆, 唐楠, 王嘉良, 等. 两歧双歧杆菌调控肠道生物屏障改善抗生素引起的肠动力及结构损伤[J]. 食品与发酵工业, 2023, **49**(24): 21−28. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.035073.
Yu Q Q, Tang N, Wang J L, *et al*. *Bifidobacterium bifidum* Modulates the Intestinal Biological Barrier to Improve Antibiotic-induced Intestinal Dynamics and Structural Impairment[J]. *Food Ferment Ind*, 2023, **49**(24): 21−28. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.035073.

[26] 张宇琦, 乔奇, 汪金方. *Roseburia hominis*介导System Xc-/GPX4通路改善新生大鼠坏死性小肠结肠炎肠屏障功能的机制研究[J]. 解剖科学进展, 2024, **30**(4): 371−374. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.04.010.
Zhang Y Q, Qiao Q, Wang J F. The Mechanism of *Roseburia hominis* Mediating System XC-/ GPX4 Pathway to Improve Intestinal Barrier Function in Neonatal Rats with Necrotizing Enterocolitis[J]. *Prog Anat Sci*, 2024, **30**(4): 371−374. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.04.010.

[27] 黄桥深, 张永康, 汪水平, 等. 嗜黏蛋白阿克曼氏菌治疗疾病的潜力与作用机制研究进展[J]. 微生物学报, 2023, **63**(9): 3360−3373. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.20230011.
Huang Q S, Zhang Y K, Wang S P, *et al*. Potential and Mechanism of *Akkermansia muciniphila* in Disease Treatment[J]. *Acta Microbiol Sin*, 2023, **63**(9): 3360−3373. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20230011.

[28] 崔鑫, 张阳阳, 陈莉娜. 嗜黏蛋白阿克曼氏菌对代谢性疾病的治疗作用及机制的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, **41**(11): 1501−1506. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.009.
Cui X, Zhang Y Y, Chen L N. Research Progress on the Therapeutic Effect and Mechanism of *Akkermansia* Muciniphila on Metabolic Diseases[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2024, **41**(11): 1501−1506. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.009.

[29] Weinstein A A, Seth K, Gordy S, *et al*. A Pilot Investigation of the Impact of Acute Mental and Physical Fatigue Exposure on Inflammatory Cytokines and State Fatigue Level in Breast Cancer Survivors[J]. *BMC Womens Health*, 2025, **25**(1): 263. DOI: 10.1186/s12905-025-03758-4.

[30] Rohrhofer J, Wolflehner V, Schweighardt J, *et al*. Gastrointestinal Barrier Disruption in Post-COVID Syndrome Fatigue Patients[J]. *Allergy*, 2025, **80**(9): 2610−2621. DOI: 10.1111/all.16593.