

· 论著 · 腹部 ·

基于两样本孟德尔随机化研究肠道菌群与胰腺癌的因果关联*

陈雅莹* 张海燕 罗水妹

福建医科大学肿瘤临床医学院, 福建省肿瘤医院(福建 福州 350000)

【摘要】目的 已有研究报道胰腺癌与肠道微生物群可能有关, 本文旨在通过孟德尔随机化方法探讨肠道微生物群与胰腺癌之间是否存在因果关系。方法 我们从已发表的全基因组关联研究(GWAS)中获取了欧洲人群(605例患者和218187例对照)胰腺癌的统计数据。肠道微生物群(211种)的统计数据来自于由MiBioGen联盟进行的最大规模的全基因组关联研究荟萃分析。本文采用两样本孟德尔随机化研究, 运用逆方差加权法、MR-Egger法、加权中位数法和加权模型, 评估胰腺癌与肠道微生物群之间的因果效应。此外, 还进行了敏感性分析以验证结果的稳健性。通过对发现的相关细菌进行反向孟德尔随机化分析, 评估其与胰腺癌反向因果关系的可能性。结果 研究发现柔膜菌纲RF9、土孢子杆菌属和丹毒丝菌科与胰腺癌的高风险相关, 而放线菌科、另枝菌属、毛螺菌科UCG010和考拉杆菌属与胰腺癌的低风险相关。反向孟德尔随机化分析未发现胰腺癌对上述肠道微生物丰度有显著影响。结论 本研究揭示了特定的肠道菌群可能参与胰腺癌的发生发展, 为未来胰腺癌的防治提供了新的思路。

【关键词】胰腺癌; 肠道微生物群; 因果推断; 孟德尔随机化研究

【中图分类号】R735.9

【文献标识码】A

【基金项目】2024 年福建医科大学启航基金项目(2024QH1181)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.6.031

Two-Sample Mendelian Randomization Assessment of Gut Microbiota Effects on Pancreatic Cancer*

CHEN Ya-ying*, ZHANG Hai-yan, LUO Shui-mei.

Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Abstract: Objective Previous studies have reported a possible association between pancreatic cancer and the gut microbiota. This study aims to explore whether there is a causal relationship between the gut microbiota and pancreatic cancer through the Mendelian randomization method. **Methods** We retrieved genome-wide association study (GWAS) statistics on pancreatic cancer in the European population (605 patients and 218,187 controls) from published GWAS datasets. Statistical data on the gut microbiota, encompassing 211 bacterial traits, were obtained from the largest meta-analysis of GWAS conducted by the MiBioGen Consortium. A two-sample Mendelian randomization (MR) study was employed, utilizing the inverse-variance weighted method, MR-Egger regression, weighted median method, and weighted mode approach to assess the causal effects between pancreatic cancer and the gut microbiota. Sensitivity analyses were also performed to validate the robustness of the results. Reverse MR analyses were conducted on the identified associated bacteria to evaluate the potential for reverse causality with pancreatic cancer. **Results** The results showed that Mollicutes RF9, Terrisporobacter and Erysipelotrichaceae were associated with a high risk of pancreatic cancer, while Actinomycetaceae, Alistipes, Lachnospiraceae UCG010, and Phascolarctobacterium were associated with a low risk of pancreatic cancer. Reverse-MR did not find a significant effect of pancreatic cancer on the abundance of gut microbiota. **Conclusion** This study reveals that specific gut microbiota may be involved in the occurrence and development of pancreatic cancer, providing new ideas for future prevention and treatment strategies of pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic Cancer; Gut Microbiota; Causal Inference; Mendelian Randomization Study

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是全球癌症相关死亡的第三大原因, 90%的患者5年生存率仅有8%, 被称为“癌中之王”, 给社会和经济带来了巨大损失^[1-2]。早期识别和诊断胰腺癌至关重要, 25%的局限性患者在确诊后可存活3年^[2]。

胰腺癌的发病机制目前尚不明确, 许多研究表明, 人体微生物群与癌症之间存在显著关联^[3]。一旦菌群发生失调, 就有可能诱发包括肿瘤在内的多种疾病的发生^[4-5]。随着测序技术的提高, 人们对于肠道菌群的认识也在不断提升。Pushalkar等人分析了胰腺癌患者粪便样本中的细菌组成和结构, 发现变形菌门、互养菌门和广古菌门在胰腺癌患者中显著富集^[6]。而在另一项研究中则发现子囊菌门和担子菌门是胰腺癌患者粪便中最常见的门类^[7]。

然而, 目前仍不清楚观察到的微生物群特征与胰腺癌之间是否存在因果关系。以往的大多数研究都是横断面研究, 难以确定观察到的微生物群特征是先于癌变发生并促进癌变, 还是癌症导致了微生物群的变化。此外, 在观察性研究中, 微生物群与胰腺癌之间的关联往往受到年龄、环境、饮食习惯和生活方式等混杂因素的影响, 而这些因素在观察性研究中往往难以有效控制。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)通过利用遗传变异构建工具变量(instrumental variables, IVs), 以评估暴露

因素与结局之间的因果关联^[8]。MR已广泛应用于多种疾病的研究, 不仅包括癌症, 还涉及其他疾病, 如炎症性肠病、糖尿病, 甚至子痫前期-子痫等^[9]。通过MR方法, 许多研究探索了不同癌症中潜在有效的微生物群。

在本研究中, 我们收集了全基因组关联研究(genome-wide associated study, GWAS)的汇总统计数据, 以探究肠道微生物群与胰腺癌风险之间的潜在因果关联。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究通过两样本MR分析评估肠道微生物群与胰腺癌之间的因果关系。该分析基于三个关键假设: (1)IVs与肠道微生物群高度相关; (2)IVs与其他混杂因素相互独立; (3)IVs不会通过其他途径影响胰腺癌。

1.2 数据来源与工具 包括肠道微生物群和胰腺癌的遗传变异数据均来自GWAS汇总统计数据。肠道微生物群组成数据来自Mibiogen, 涵盖211种细菌特征。由于缺少物种名称的具体信息, 首先排除了15种细菌特征。剩余的196种细菌特征被分为五个生物学分类。本研究收集了 $p < 1 \times 10^{-5}$ 的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为潜在的工具变

【第一作者】陈雅莹, 女, 医师, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: 619336791@qq.com

【通讯作者】陈雅莹

量。为了消除SNPs之间的连锁不平衡,我们在 $R^2 < 0.001$ (聚类窗口大小为10,000 kb)的条件下进行连锁不平衡聚类分析。最终,将p值最低的SNPs纳入MR分析。

本研究采用“胰腺恶性肿瘤/胰腺癌”这一表型。该GWAS数据来自IEU开放GWAS项目。我们纳入了两个队列,欧洲人群队列包含218,792例样本(其中有605例患者和218,187例对照,共计16,380,466个SNPs)。由于我们使用的统计数据是从公开的在线数据中获取的,且参与者的个人信息已进行匿名化处理,因此无需额外的伦理审批或知情同意。

1.3 MR分析 在本研究中,MR分析主要采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW),同时,研究还运用了MR-Egger法、加权中位数法和加权模型法,对IVW的分析结果进行交叉验证。若某种肠道微生物群的相关分析中P值 < 0.05 ,则判定其与胰腺癌存在显著关联。

本研究采用Cochran的IVW Q检验和MR-Egger法量化异质性效应。通过MR-Egger和MR-PRESSO检验检测广泛存在的水平多效性偏差,并通过去除异常值来校正多效性效应。此外,本研究还进行了留一法敏感性分析,以识别潜在的异质性SNPs。为了评估胰腺癌与肠道微生物群之间的因果关联,我们进行了反向MR分析。反向MR分析所采用的方法和设置与正向MR分析一致。所有MR分析均使用R语言(版本4.2.2)完成。通过其中的“MendelR”和“TwoSampleMR”软件包完成所有研究分析。

2 结 果

如表S1和图1所示,通过IVW方法发现7种细菌属(2个科、4个属、1个目),共67个SNPs与胰腺癌相关。其中,3种细菌属促进胰腺癌的发展,另外4种则起到保护作用。本研究发现柔膜菌纲RF9、土孢子杆菌属和丹毒丝菌科与胰腺癌的高风险相关。放线菌科、另枝菌属、毛螺菌科UCG010和考拉杆菌属与胰腺癌的低风险相关。

经Cochran的IVW Q检验和MR-Egger法检测,这些工具变量不存在显著的异质性。进一步MR-Egger分析未观察到显著的定向水平多效性。如图1散点图和图2留一法图所示,放线菌科和丹毒丝菌科可能是工具变量中的异常值。然而,MR-PRESSO进一步分析显示,针对每种肠道细菌的全局检验,其P值均 > 0.05 ,这意味着不存在具有统计学意义的异常值。因此,我们认为这7种肠道细菌与胰腺癌之间不存在水平多效性关联。

在反向MR分析中,未发现这7种细菌与胰腺癌有正向关联结果。在反向MR分析中,发现黑素杆菌属、奥尔森氏菌属和蓝藻菌属与胰腺癌相关。通过Cochran的IVW Q检验和MR-Egger法估计,不存在显著的异质性。通过MR-Egger和MR-PRESSO检测,也未发现显著的定向水平多效性。

3 结 论

在本研究中,我们开展了两样本孟德尔随机化分析,以评估肠道微生物群与胰腺癌之间的因果关系。通过使用来自IEU开放GWAS项目和MiBioGen GWAS的数据,我们发现了7种与胰腺癌相关的肠道细菌。其中,柔膜菌纲RF9、丹毒丝菌科和土孢子杆菌属显示出较高的胰腺癌发病风险,而放线菌科、另枝菌属、毛螺菌科UCG010和考拉杆菌属则提示对胰腺癌有一定的保护作用。

人体肠道微生物群构成了一个复杂的肠道微生态系统。它已被证实与多种疾病相关,如自闭症、自身免疫性疾病和糖尿病。近年来,肠道微生物群与肿瘤之间的关系也备受关注。研究表明,通过16S rRNA扩增子测序定量的肠道微生物组成,此前已被发现与胰腺癌风险有关^[7,10]。小鼠模型也证实,肠道微生物群有助于胰腺导管发生癌变^[7,11]。Lesina等人发现,肠道抗原可以激活巨噬细胞,以及IL-6-Jak-2和STAT3信号通路,及NF- κ B信号通路^[12]。肠道微生物群引发的炎症加剧可能会导致KRAS基因突

变,这些均已被证实对胰腺癌的发展有促进作用^[13]。

考拉杆菌属是维持肠道菌群动态平衡的核心细菌之一,参与棕榈酸生物合成和嘧啶代谢途径,能够保护肝功能并促进肿瘤细胞增殖,在肝细胞癌患者体内发现考拉杆菌属数量比健康人少^[14]。在我们的研究中,考拉杆菌属的风险比降低了0.49。此外考拉杆菌属能够产生短链脂肪酸^[15],能够促进上皮细胞的增殖和分化,并调节宿主的代谢和免疫系统^[16]。短链脂肪酸可作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导细胞周期停滞和细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用^[17]。另有研究发现,结直肠癌的肿瘤大小与粪便中的丁酸盐水平呈负相关^[18]。通过调节Treg/IL-10/Th17轴,短链脂肪酸可以调控结肠癌的发生发展^[19]。放线菌能够预防便秘、改善肠道功能,帮助营养物质的消化与吸收,同时也是生产短链脂肪酸的主要菌群之一^[20],提示放线菌科对肿瘤可能起到抑制作用。放线菌科作为一种丝状革兰阳性菌,研究也发现了其对胃癌的保护作用^[21]。我们的研究也发现,放线菌科对胰腺癌具有保护作用。

此前关于毛螺菌科UCG010的研究报道较少。毛螺菌科在健康肠道菌群中含量丰富,它通过将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸、产生短链脂肪酸以及抵抗肠道病原体定植等方式,对宿主产生影响^[22]。孙等人发现,毛螺菌科UCG010与荷叶碱在胆汁酸代谢方面密切相关。荷叶碱可以增强肠道屏障功能并改善炎症^[23],这可能有助于预防胰腺癌。此外,毛螺菌科可以促进CD8⁺ T细胞的募集和激活,从而增强抗肿瘤免疫力^[24]。在肿瘤组织中,高水平的毛螺菌科与CD8⁺ T细胞浸润以及趋化因子CXCL9、CXCL10和CCL5的表达呈正相关^[25]。

与此同时,厚壁菌门中也存在致病菌,其中许多能够形成芽孢,处于不活动、严重脱水且对环境压力具有高度抗性的休眠状态。我们的研究结果表明,柔膜菌纲RF9、丹毒丝菌科和土孢子杆菌属与较高的胰腺癌风险相关。柔膜菌纲可引发持续的炎症反应,损伤组织细胞,促进细胞异常增殖,为肿瘤的发生创造条件^[26]。最近的几项研究也显示出柔膜菌纲RF9与肝癌等疾病的相关性^[27]。

在之前进行的一项研究中,发现丹毒丝菌科是直肠癌的保护因素^[28]。然而,在我们的研究中,丹毒丝菌科与胰腺癌的高风险相关。丹毒丝菌科作为一种促炎因子,在增加肠道通透性和降低肠上皮屏障表达方面发挥着重要作用,这可能会使有害细菌通过肠道屏障进入胰腺^[29]。土孢子杆菌属的丰度与F2-异前列腺素水平呈正相关。F2-异前列腺素被认为是评估氧化应激和脂质过氧化的可靠生物标志物^[30],与肿瘤的发生和发展密切相关^[31]。

另枝菌属是拟杆菌门中的革兰氏阴性菌,常定植于肠道黏膜表面^[32]。先前的研究表明,另枝菌属的菌群失调既可能展现出有利的一面也可能显示出有害的方面^[33]。例如,A. Finegoldii可通过IL-6/STAT3途径促进结直肠癌的发生^[34]。然而,其他研究则显示另枝菌属在癌症中具有保护作用,这与我们的研究结果一致。一方面另枝菌属能够产生乙酸发挥抗炎作用。另一方面,研究发现A. shahii可以通过调节肿瘤微环境,发挥出类似癌症免疫治疗的作用^[35]。在肝癌小鼠模型中,在A. shahii显著增加的小鼠群中观察了肿瘤缩小^[36]。A. shahii与Toll样受体4(TLR4)结合,可启动肿瘤坏死因子的产生和表达,从而促进微炎症和血管内皮功能障碍^[37]。

微生物群在胰腺癌发生过程中的作用机制很复杂,可能会受到饮食和生活方式的影响。我们通过两样本孟德尔随机化方法在基因层面评估了微生物群与胰腺癌之间的关系,排除了混杂因素的干扰,还对因果推断进行了反向验证。肠道微生物群的数据来自大规模的全基因组关联研究汇总统计,这保证了研究中工具变量的可靠性。

我们的研究也存在一些局限性。首先,目前肠道微生物群的全基因组关联研究汇总统计在样本量方面尚处于起步阶段,在物种或菌株层面提供的信息不足。研究使用的是汇总统计数据而非原始数据,这就限制了进一步的亚组分析,也限制了研究结果在

不同人群和分类水平上的普遍性。其次，与胰腺癌全基因组关联研究领域相比，已识别的基因位点仍然极为有限，这限制了开展反向两样本孟德尔随机化分析的能力。最后，我们没有探究肠道微生物群在胰腺癌发生中的作用机制，这一问题需要进一步的研究来解答。

总之，通过基于全基因组关联研究汇总统计进行两样本孟德尔随机化分析，我们探究了肠道微生物群与胰腺癌之间的关系，并确定了某些可能存在因果关系的细菌种类。这项研究可能有助于筛选出有效的基于微生物群的标志物，以便早期发现胰腺癌并检测潜在的治疗靶点。

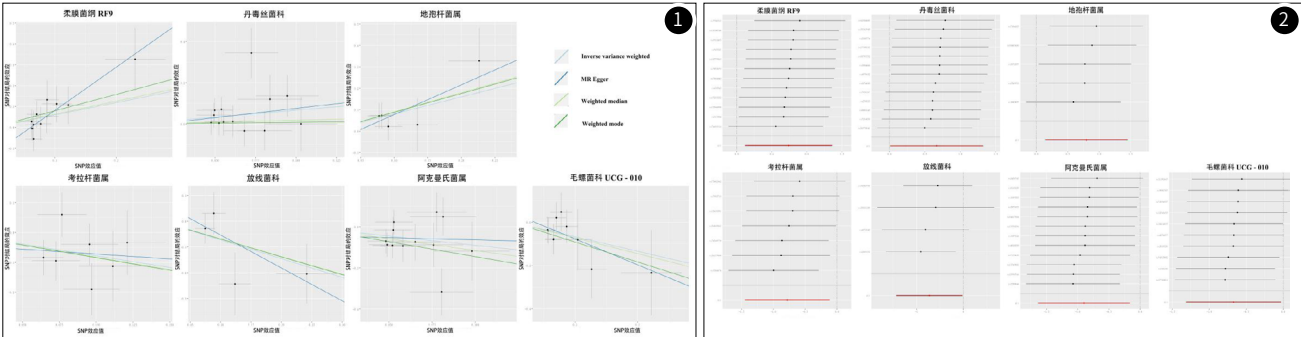


图1 欧洲人群中肠道微生物群与胰腺癌因果关联的散点图。图2 欧洲人群中肠道微生物群与胰腺癌因果关联的留一法图。

表S1 欧洲人群中与胰腺癌相关的肠道菌群的4种MR分析结果

细菌分类群	MR方法	相关SNP数量	β	SE	P值	OR	95%CI
(暴露)							
柔膜菌纲 RF9	IVW	12	0.59	0.25	0.02	1.81	1.10~2.97
	MR Egger	12	2.08	0.77	0.02	7.97	1.74~36.5
	WM	12	0.63	0.34	0.07	1.87	0.95~3.67
	加权模型	12	0.79	0.54	0.17	2.20	0.76~6.34
放线菌科	IVW	4	-0.73	0.36	0.04	0.48	0.24~0.98
	MR Egger	4	-1.28	1.86	0.27	0.28	0.05~1.50
	WM	4	-0.69	0.45	0.12	0.50	0.21~1.21
	加权模型	4	-0.69	0.47	0.24	0.50	0.20~1.26
丹毒丝菌科	IVW	13	0.67	0.34	0.046	1.95	1.01~3.76
	MR Egger	13	0.90	1.45	0.55	2.46	0.14~42.50
	WM	13	0.18	0.44	0.67	1.20	0.51~2.84
	加权模型	13	0.08	0.68	0.91	1.08	0.29~4.07
另枝菌属	IVW	12	-0.90	0.38	0.02	0.41	0.19~0.85
	MR Egger	12	-0.21	1.86	0.91	0.81	0.02~30.94
	WM	12	-1.15	0.53	0.03	0.32	0.11~0.89
	加权模型	12	-1.44	0.88	0.13	0.23	0.04~1.32
毛螺菌科	IVW	10	-0.67	0.33	0.04	0.51	0.27~0.97
	MR Egger	10	-1.20	1.01	0.27	0.30	0.04~2.17
	WM	10	-0.73	0.43	0.09	0.48	0.21~1.13
	加权模型	10	-0.92	0.66	0.20	0.40	0.11~1.45
考拉杆菌属	IVW	7	-0.78	0.34	0.02	0.46	0.24~0.89
	MR Egger	7	-0.33	1.72	0.86	0.72	0.02~21.00
	WM	7	-0.83	0.43	0.06	0.44	0.19~1.02
	加权模型	7	-0.85	0.66	0.25	0.43	0.12~1.57
土孢子杆菌属	IVW	5	0.80	0.33	0.02	2.22	1.15~4.28
	MR Egger	5	1.39	1.01	0.26	4.02	0.55~29.35
	WM	5	0.90	0.45	0.045	2.45	1.02~5.90
	加权模型	5	0.88	0.60	0.22	2.41	0.74~7.83

注：MR：mendelian randomization，孟德尔随机化；IVW：inverse variance weighted，逆方差加权法；WM：weighted median，加权中位数法。

参考文献

[1] Rebecca L S, Tyler B K, Angela N G, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75 (1): 10-45.

[2] Hrudka J. Pancreatic carcinoma, its variants and precursors: overview of the current WHO classification [J]. Rozhl Chir, 2024, 103 (6): 208-218.

[3] Indranil C, Rohit G, Ashwin R. Diversification and deleterious role of microbiome in gastric cancer [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2023, 6 (11): e1878.

[4] Nyssa C, Camila AA, Ravid S, et al. Microbiome and cancer [J]. Cancer Cell, 2021, 39 (10).

[5] 王萍, 李强, 何小群, 等. 肠道菌群失调对2型糖尿病患者生物钟信号通路的影响 [J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31 (5): 100-101.

[6] Smruti P, Mautin H, Donnelle D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. Cancer Discov, 2018, 8 (4): 403-416.

[7] Berk A, Smruti P, Ruonan C, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL [J]. Nature, 2019, 574 (7777): 264-267.

[8] 詹含韵, 林敏, 王世彪. 孟德尔随机化分析: 发现新的哮喘生物标志物 [J]. 罕少疾病杂志, 2025, 32 (8): 67-70.

[9] Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists [J]. Int J Epidemiol, 2000, 29 (4): 722-729.

[10] Half E, Keren N, Reshef L, et al. Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients [J]. Scientific Reports, 2019, 9 (1): 16801.

[11] Thomas R, Gharaibeh R, Gauthier J, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic

carcinogenesis in preclinical models [J]. Carcinogenesis, 2018, 39 (8): 1068-1078.

[12] Lesina M, Kurkowski M, Ludes K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2011, 19 (4): 456-469.

[13] Ryan D, Hong T, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. The New England Journal of Medicine, 2014, 371 (11): 1039-1049.

[14] Peng Y, Xu J, Zeng C, et al. Operable hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: gut microbiota profile of patients at different ages [J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10 (8): 477.

[15] Wu F, Guo X, Zhang J, et al. Phascolarctobacterium faecium abundant colonization in human gastrointestinal tract [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14 (4): 3122-3126.

[16] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. Cell, 2016, 165 (6): 1332-1345.

[17] Jeannette K, Gabriele B-S, Beatrice L P-Z. Mixtures of SCFA, composed according to physiologically available concentrations in the gut lumen, modulate histone acetylation in human HT29 colon cancer cells [J]. Br J Nutr, 2006, 96 (5): 803-810.

[18] Tingting W, Guoxiang C, Yunping Q, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers [J]. ISME J, 2012, 6 (2): 320-329.

[19] Wang Y, Zhu X, Liang Y, et al. Sishen Wan treats ulcerative colitis in rats by regulating gut microbiota and restoring the Treg/Th17 balance [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2022, 2022: 1432816.

[20] Cecilia B, Loris Riccardo L, Gianrico R, et al. Actinobacteria: a relevant minority for the maintenance of gut homeostasis [J]. Dig Liver Dis, 2018, 50 (5): 421-428.

[21] Yuan C, Guanzhuang G, Cuncheng F. Association between gut microbiota and gastric cancers: a two-sample Mendelian randomization study [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1383530.

[22] Sorbara M, Littmann E, Fontana E, et al. Functional and genomic variation between human-derived isolates of Lachnospiraceae reveals inter- and intra-species diversity [J]. Cell Host & Microbe, 2020, 28 (1): 134-146. e4.

[23] Sun J, Fan J, Li T, et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis modulation of gut microbiota and bile acid metabolism in rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70 (38): 12014-12028.

[24] Xusheng Z, Dou Y, Di W, et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31 (3): 418-432.

[25] Zhang X, Yu D, Wu D, et al. Tissue-resident Lachnospiraceae family bacteria protect against colorectal carcinogenesis by promoting tumor immune surveillance [J]. Cell Host & Microbe, 2023, 31 (3): 418-432. e8.

[26] Xiuxia L, Yanping W, Yilan X, et al. Changes of gut microbiota during silybin-mediated treatment of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. Hepatol Res, 2020, 50 (1): 5-14.

[27] Hua J, Tianjun S, Zhongyi L, et al. Dissecting the association between gut microbiota and liver cancer in European and East Asian populations using Mendelian randomization analysis [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1255650.

[28] Li H, Sheng D, Jin C, et al. Identifying and ranking causal microbial biomarkers for colorectal cancer at different cancer subsites and stages: a Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1224705.

[29] Jin W, Li T, Huo D, et al. Genetic manipulation of gut microbes enables single-gene interrogation in a complex microbiome [J]. Cell, 2022, 185 (3): 547-562. e22.

[30] Cai C, Zhang Z, Morales M, et al. Feeding practice influences gut microbiome composition in very low birth weight preterm infants and the association with oxidative stress: a prospective cohort study [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2019, 142: 146-154.

[31] Milatovic D, Montine T, Aschner M. Measurement of isoprostanes as markers of oxidative stress [J]. Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ), 2011, 758: 195-204.

[32] Andrei N S, Andrei V C, Ekaterina V K, et al. Alistipes inops sp. nov. and Coprobacter secundus sp. nov., isolated from human faeces [J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2015, 65 (12): 4580-4588.

[33] Bianca J P, Pamela A W, Alida C M V, et al. The genus alistipes: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health [J]. Front Immunol, 2020, 11: 906.

[34] Alexander R M, Romana R G, Jun W, et al. Lipocalin 2 protects from inflammation and tumorigenesis associated with gut microbiota alterations [J]. Cell Host Microbe, 2016, 19 (4): 455-469.

[35] Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, et al. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver [J]. Br J Cancer, 2012, 107 (8): 1337-1344.

[36] Jun L, Cecilia Ying Ju S, Nikki L, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (9): E1306-E1315.

[37] Parker B, Wearsch P, Veloo A, et al. Alistipes the genus: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 906.

(收稿日期: 2025-06-08)
(校对编辑: 江丽华)
(排版编辑: 刘维嘉)