

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.04.011

# 肠道菌群与血液疾病之间的因果关系： 一项基于孟德尔随机化的探索性分析

李忠庭<sup>1</sup> 刘乃婕<sup>1</sup> 王亭月<sup>1</sup> 刘艳玲<sup>1</sup> 尹海燕<sup>2</sup> 屈艳琳<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

**摘要** **目的** 旨在利用两样本孟德尔随机化分析肠道菌群与血液疾病之间的关系。**方法** 利用孟德尔随机化的 3 种主要分析方法, 分析肠道菌群对白血病、霍奇金淋巴瘤和再生障碍性贫血的影响。**结果** *Adlercreutzia* 属丰度升高与白血病患病风险增加有关 ( $OR=1.001, P=0.006$ )。 *Holdemania* 属 ( $OR=0.999, P=0.030$ ) 和 *Ruminococcaceae* UCG010 属 ( $OR=0.998, P=0.030$ ) 丰度升高与白血病患病风险降低有关, *Veillonella* 属 ( $OR=0.396, P=0.038$ )、*Peptococcus* 属 ( $OR=0.598, P=0.026$ ) 丰度升高与霍奇金淋巴瘤风险降低有关, *Bacteroidia* 科 ( $OR=1.386, P=0.007$ )、*Eubacteriumhallii* 属 ( $OR=1.224, P=0.041$ )、*Family XIII UCG001* 属 ( $OR=1.399, P=0.010$ )、*Bacteroidetes* 门 ( $OR=1.343, P=0.029$ )、*Intestinibacter* 属 ( $OR=1.244, P=0.021$ )、*Anaerotruncus* 属 ( $OR=1.365, P=0.027$ ) 丰度升高均会引起再生障碍性贫血患病风险提高。通过敏感性分析, MR 结果不存在异质性和多效性。**结论** 肠道微生物对白血病、霍奇金淋巴瘤和再生障碍性贫血存在一定影响。

**关键词** 肠道菌群; 血液疾病; 孟德尔随机化分析; 因果关系

中图分类号: R733.71 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2025)08-341-06

## The causal relationship between intestinal flora and blood diseases: an exploratory analysis based on Mendelian randomization

LI Zhongting<sup>1</sup>, LIU Naijie<sup>1</sup>, WANG Tingyue<sup>1</sup>, LIU Yanling<sup>1</sup>, YIN Haiyan<sup>2</sup>, QU Yanlin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;

<sup>2</sup> School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract: Objective** This study was to analyze the relationship between intestinal flora and blood diseases by using two-sample Mendelian randomization. **Methods** Three main methods of Mendelian randomization were used to analyze the effects of intestinal flora on leukemia, lymphoma and aplastic anemia. **Results** Increased abundance of *Adlercreutzia* was associated with an increased risk of leukemia ( $OR=1.001, P=0.006$ ). Increased abundance in *Holdemania* ( $OR=0.999, P=0.030$ ) and *Ruminococcaceae* UCG010 ( $OR=0.998, P=0.030$ ) was associated with reduced risk of leukemia, and the higher abundance of *Veillonella* ( $OR=0.396, P=0.038$ ) and *Peptococcus* ( $OR=0.598, P=0.026$ ) was correlated with the lower risk of Hodgkin lymphoma. Elevated level of *Bacteroidia* ( $OR=1.386, P=0.007$ ) and *Eubacteriumhallii* ( $OR=1.224, P=0.041$ ), *Family XIII UCG001* ( $OR=1.399, P=0.010$ ), *Bacteroidetes* ( $OR=1.343, P=0.029$ ), *Intestinibacter* ( $OR=1.244, P=0.021$ ) and *Anaerotruncus* ( $OR=1.365, P=0.027$ ) were associated with an increased risk of aplastic anemia. Sensitivity analysis confirmed no heterogeneity or pleiotropy in the Mendelian randomization results. **Conclusion** Intestinal microbiota has certain influence on leukemia, lymphoma and aplastic anemia.

**Keywords:** Intestinal flora; Blood disorders; Mendelian randomization analysis; Causality

血液系统疾病, 如白血病、霍奇金淋巴瘤和再

生障碍性贫血, 是严重威胁人类健康的重大疾病。白血病是造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 表现为异常增殖和分化受阻, 可累及髓系或淋巴系<sup>[1-3]</sup>。

[基金项目] 济宁医学院大学生创新训练项目 (cx2024225z)

霍奇金淋巴瘤是一种独特的 B 细胞淋巴瘤,病理特征为散在的肿瘤性巨细胞及其变异型,周围伴有大量反应性炎症细胞浸润<sup>[4]</sup>。再生障碍性贫血是一种骨髓衰竭综合征,以全血细胞减少和骨髓造血功能低下为特征,发病机制涉及免疫异常或造血干细胞缺陷<sup>[5]</sup>。这些疾病的发病机制均涉及免疫系统异常,而肠道菌群作为宿主免疫调节的关键参与者,通过短链脂肪酸代谢、模式识别受体激活等途径影响系统性免疫稳态,可能构成疾病发生的重要外源性调控因素<sup>[6-8]</sup>。本研究采用两样本孟德尔随机化方法,系统评估肠道菌群组成与白血病、霍奇金淋巴瘤及再生障碍性贫血的因果关联,旨在揭示菌群失调对血液系统疾病的潜在驱动机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究完全基于公开数据开展,因此无需伦理审批问题。研究所涉及的肠道细菌数据广泛涵盖了 9 个门、16 个纲、20 个目、35 个科以及 131 个属,共计 211 种,这些数据来源于 MiBioGen 财团,各血液疾病相关的数据则取自 IEU GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。见表 1。

表 1 数据来源

数据	ID/来源	病例数	对照数	人种
白血病	ieu-b-4914	1260	372016	欧洲
霍奇金淋巴瘤	finn-b-CD2_HODGKIN_LYMPHOMA_EXALLC	369	180756	
再生障碍性贫血	ebi-a-GCST90018794	4128	469372	
肠道菌群	MiBioGen 财团 <a href="https://mibiogen.gcc.nug.nl">https://mibiogen.gcc.nug.nl</a>			

### 1.2 方法

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种基于遗传变异的因果推断方法其有效性和可靠性建立在三大核心假设的基础之上<sup>[9]</sup>。相关性假设:工具变量(instrumental variable, IV)必须与暴露因素强相关。排他性假设:IVs 不能直接影响结局只能通过影响暴露因素来间接影响结局。独立性假设:IVs 与结局关联不能受到混杂因素的影响,否则会造成虚假关联。

### 1.3 IV 选择

为了进行 MR 分析我们首先筛选了合适的 IV,确保它们与暴露因素之间展现出强相关性。我们采用了  $P < 1 \times 10^{-5}$  作为筛选的阈值,以在确保筛选的严格性的同时,尽可能保留更多的有效信息。

此外,我们采用了  $r^2 = 0.001$  和  $kb = 10000$  作为阈值以去除 IVs 中可能存在的连锁不平衡现象。计算  $F$  值,只将  $F > 10$  的 IVs 纳入本研究。

### 1.4 统计学方法

**1.4.1 MR 分析** 本研究采用逆方差加权法(inverse-variance weighting, IVW)、MR-Egger 法、加权中位数法进行 MR 分析。其中以 IVW 是 MR 分析的金标准,其他方法作为补充。若 IVW 方法与其他方法得出的结果方向一致,并且 IVW 方法的  $P < 0.05$  则认为结果具有统计学意义。所有的分析均使用 R 软件 4.3.2 版本完成,利用 R 包 TwoSampleMR 进行双样本 MR 分析。

**1.4.2 敏感性分析** 运用 Cochran Q 检验法进行异质性检测,检测结果  $P > 0.05$  说明没有异质性,并且使用 MR-Egger 回归法检查了结果中是否存在多效性的可能性。如果 MR-Egger 回归法测得截距 ( $P > 0.05$ ) 则表明不存在水平多效性。为了确保结果的稳定性,我们进一步采用了 leave-one-out 进行分析。这种方法能够全面评估每一个 SNP 对结果的影响程度,从而增强结果的可靠性。当结果顺利通过了敏感性分析、异质性检测和多效性检测后,可以认为 MR 结果是可靠的。

## 2 结果

### 2.1 MR 分析结果

IVW 结果表明 *Adlercreutzia* 属可能是白血病的危险因素 ( $P = 0.06$ ), *Holdemania* 属、*Ruminococcaceae* UCG010 属可能是白血病的保护因素, *Veillonella* 属、*Peptococcus* 属可能是霍奇金淋巴瘤的保护因素, *Bacteroidia* 科、*Eubacteriumhallii* 属、*Family XIII UCG001* 属、*Bacteroidetes* 门、*Intestinibacter* 属、*Anaerotruncus* 属是再生障碍性贫血的危险因素。见表 2。

### 2.2 敏感性分析结果

通过 MR-Egger 回归法检验多效性, Cochran Q 检验法进行异质性检,结果显示 MR 结果不存在异质性和多效性(表 3、表 4、表 5)。留一法显示不存在任何一个 SNP 会对结果产生重大影响(图 1、图 2、图 3)。

## 3 讨论

本研究通过 MR 分析揭示了肠道菌群与血液系统疾病的因果关联。从疾病分类角度对关键菌

群的病理机制进行整合分析,并结合现有研究提出可能的分子通路模型。

表 2 MR 分析的主要结果

菌种	$\beta$	Se	P	OR	95%CI
<b>白血病</b>					
<i>Adlercreutzia</i> 属					
MR-Egger	0.005	0.003	0.126	1.005	1.000~1.011
Weighted median	0.003	<0.001	0.002	1.003	1.001~1.005
IVW	0.002	<0.001	0.006	1.001	1.001~1.003
<i>Holdemania</i> 属					
MR-Egger	-0.003	0.001	0.033	0.997	0.994~0.999
Weighted median	<-0.001	<0.001	0.163	0.999	0.998~1.000
IVW	-0.001	<0.001	0.030	0.999	0.998~1.000
<i>Ruminococcaceae</i> UCG010 属					
MR-Egger	-0.006	0.003	0.156	0.994	0.989~1.000
Weighted median	-0.003	0.001	0.047	0.997	0.995~1.000
IVW	-0.002	<0.001	0.030	0.998	0.996~1.000
<b>霍奇金淋巴瘤</b>					
<i>Veillonella</i> 属					
MR-Egger	-2.947	3.550	0.453	0.052	4.990×10 <sup>-5</sup> ~55.173
Weighted median	-1.115	0.548	0.042	0.328	0.112~0.96
IVW	-0.926	0.447	0.038	0.396	0.165~0.951
<i>Peptococcus</i> 属					
MR-Egger	-1.458	0.895	0.134	0.233	0.049~1.661
Weighted median	-0.730	0.312	0.021	0.482	0.289~0.982
IVW	-0.514	0.232	0.026	0.598	0.395~0.98
<b>再生障碍性贫血</b>					
<i>Bacteroidia</i> 科					
MR-Egger	0.261	0.275	0.360	1.298	0.757~2.225
Weighted median	0.310	0.160	0.053	1.363	0.996~1.864
IVW	0.327	0.121	0.007	1.386	1.094~1.757
<i>Eubacterium hallii</i> 属					
MR-Egger	0.067	0.208	0.754	1.069	0.711~1.607
Weighted median	0.183	0.132	0.165	1.201	0.927~1.557
IVW	0.202	0.099	0.041	1.224	1.008~1.488
<i>Family XIII</i> UCG001 属					
MR-Egger	0.166	0.392	0.687	1.180	0.548~2.544
Weighted median	0.268	0.171	0.117	1.308	0.933~1.804
IVW	0.336	0.130	0.010	1.399	1.085~1.804
<i>Bacteroidetes</i> 门					
MR-Egger	0.457	0.295	0.152	1.580	0.886~2.816
Weighted median	0.306	0.182	0.093	1.358	0.950~1.941
IVW	0.295	0.135	0.029	1.343	1.030~1.752
<i>Intestinibacter</i> 属					
MR-Egger	0.135	0.309	0.670	1.144	0.629~2.087
Weighted median	0.177	0.127	0.162	1.194	0.934~1.525
IVW	0.218	0.094	0.021	1.244	1.035~1.498
<i>Anaerotruncus</i> 属					
MR-Egger	0.422	0.432	0.349	1.526	0.654~3.558
Weighted median	0.397	0.176	0.024	1.487	1.059~2.087
IVW	0.311	0.141	0.027	1.365	1.036~1.799

本研究发现 *Adlercreutzia* 属与白血病风险正相关联,其机制可能与 Th17 免疫调节失衡相关。*Adlercreutzia* 通过将胆汁酸转化 3-oxolithocholic acid (3-oxoLCA),抑制 Th17 细胞分化<sup>[10]</sup>。白血病微环境,Th17/Treg 平衡破坏可能促进免疫逃逸,而 *Adlercreutzia* 的过度增殖可能通过降低 IL-17A 分泌加剧<sup>[11]</sup>。此外,该菌属在代谢疾病中表现出的促炎特性可能通过系统炎症间接影响造血微环境<sup>[11]</sup>。*Holdemania* 属通过分泌短链脂肪酸 (SCFAs) 如丁酸和丙酸,激活 GPR41/43 受体,抑制 HDAC 活性并上调 IL-10 表达,从而发挥抗炎作用<sup>[12-13]</sup>。*Ruminococcaceae* UCG010 属则可能通过调节脂代谢(降低 APOB 水平)和增强 SCFAs 合成,改善造血干细胞(HSC)的代谢微环境<sup>[14]</sup>。霍奇金淋巴瘤方面,*Veillonella* 属作为口腔-血液轴的关键介质,通过代谢乳酸生成丙酸和乙酸盐,降低局部 pH 值以抑制病原体定植<sup>[15]</sup>。其表面黏附蛋白 Hag1 可与 *Porphyromonas gingivalis* 等促炎菌竞争性结合,减少 TLR2 介导的慢性炎症<sup>[16]</sup>。这种口腔菌群稳态的维持可能降低淋巴组织异常增殖风险。既往研究多聚焦 *Peptococcus* 属的促瘤作用,但本研究发现其与淋巴瘤风险呈负相关联。*Peptococcus* 可能通过合成甲硫氨酸等必需氨基酸,维持 T 细胞代谢活性;同时其代谢产物可激活 NLRP3 炎症小体,增强 CD8<sup>+</sup> T 细胞对肿瘤相关抗原的识别<sup>[17-18]</sup>。在结直肠癌模型中,该菌属通过抑制 STAT3-EMT 通路显示出抗转移特性,提示类似机制可能在淋巴瘤中发挥作用<sup>[19]</sup>。对于再生障碍性贫血相关菌群的影响,*Bacteroidia* 科,*Bacteroidetes* 门,*Eubacterium hallii* 属,*Family XIII* UCG001 属,*Intestinibacter* 属与 *Anaerotruncus* 属是再生障碍性贫血的危险因素。其中 *Bacteroidia* 科,*Bacteroidetes* 门产生的脂多糖(LPS)通过 TLR4/MyD88 信号通路激活 NF- $\kappa$ B,诱导促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)释放,直接抑制红系祖细胞分化和骨髓基质细胞支持功能<sup>[20-21]</sup>。动物实验表明,LPS 暴露可导致红细胞生成岛结构破坏,且此效应独立于 G-CSF 等经典造血负调控因子<sup>[21]</sup>。*Eubacterium hallii* 通过色氨酸代谢途径消耗宿主必需氨基酸,导致 5-HT 合成减少,进而影响血小板生成<sup>[22-23]</sup>。同时,其过量的硫化氢(H<sub>2</sub>S)生成可竞争性抑制铁硫簇蛋白功能,导致线粒体铁代谢紊乱。*Family XIII* UCG001 属则通过硫代硫酸盐还原酶途径产生 H<sub>2</sub>S,激活 HIF-1 $\alpha$  信

号诱导 EPO 抵抗,加重贫血<sup>[24]</sup>。*Intestinibacter* 的维生素 B<sub>12</sub> 合成缺陷导致叶酸循环受阻,引发巨幼红细胞性贫血<sup>[25-26]</sup>。

本研究发现 *Adlercreutzia* 属是白血病的危险因素,*Holdemania* 属、*Ruminococcaceae* UCG010 属是白血病的保护因素,*Veillonella* 属、*Peptococcus* 属是霍

奇金淋巴瘤的保护因素, *Bacteroidia* 科、*Eubacteriumhallii* 属、*Family XIII UCG001* 属、*Bacteroidetes* 门、*Intestinibacter* 属、*Anaerotruncus* 属是再生障碍性贫血的危险因素。综上所述,肠道菌群对于这 3 种血液疾病均有一定影响。

表 3 肠道菌群与白血病的敏感性分析结果

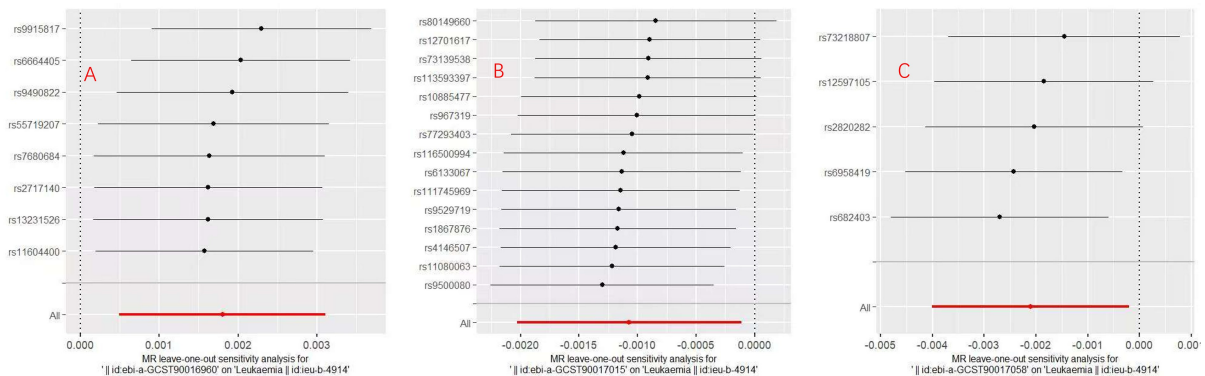
暴露因素	异质性检测						多效性检测	
	IVW			MR-Egger			MR-Egger _intercept	pval
	Q	Q_df	Q_pval	Q	Q_df	Q_pval		
<i>Adlercreutzia</i> 属	6.840	7	0.446	5.381	6	0.496	-3.203×10 <sup>-4</sup>	0.272
<i>Holdemania</i> 属	15.273	14	0.360	12.608	13	0.479	2.190×10 <sup>-4</sup>	0.127
<i>Ruminococcaceae</i> UCG010 属	2.930	4	0.570	1.381	3	0.710	2.568×10 <sup>-4</sup>	0.302

表 4 肠道菌群与淋巴瘤的敏感性分析结果

暴露因素	异质性检测						多效性检测	
	IVW			MR-Egger			MR-Egger _intercept	pval
	Q	Q_df	Q_pval	Q	Q_df	Q_pval		
<i>Veillonella</i> 属	2.353	5	0.798	2.024	4	0.731	0.155	0.597
<i>Peptococcus</i> 属	10.920	11	0.450	9.728	10	0.465	0.127	0.300

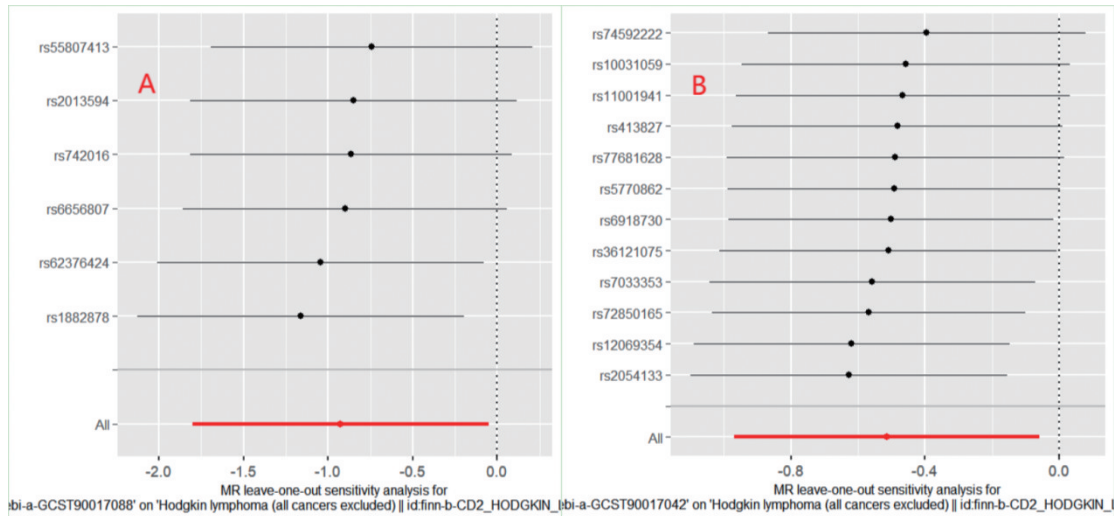
表 5 肠道菌群与再生障碍性贫血的敏感性分析结果

暴露因素	异质性检测						多效性检测	
	IVW			MR-Egger			MR-Egger _intercept	pval
	Q	Q_df	Q_pval	Q	Q_df	Q_pval		
<i>Bacteroidia</i> 科	9.568	14	0.793	9.497	13	0.734	0.005	0.794
<i>Eubacteriumhallii</i> 属	7.363	15	0.947	6.812	14	0.942	0.012	0.470
<i>Family XIII UCG001</i> 属	3.819	7	0.800	3.607	6	0.730	0.015	0.661
<i>Bacteroidetes</i> 门	7.263	11	0.777	6.880	10	0.737	0.022	0.550
<i>Intestinibacter</i> 属	8.972	14	0.832	8.891	13	0.833	0.025	0.780
<i>Anaerotruncus</i> 属	16.599	12	0.165	16.487	11	0.124	0.029	0.789

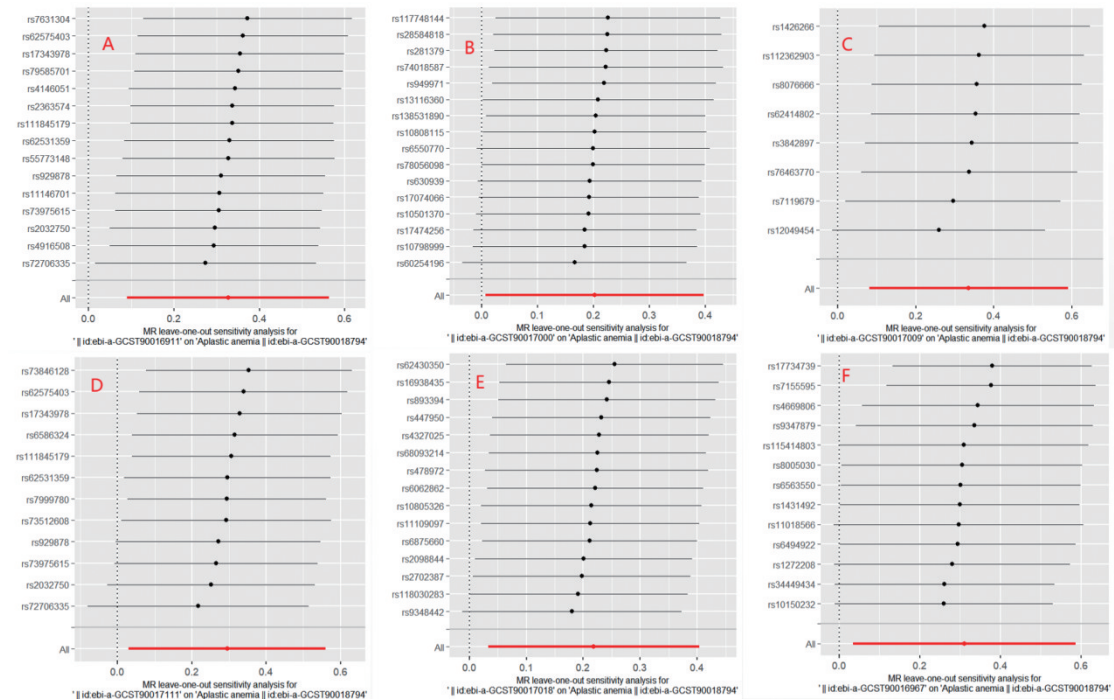


注: A 图为 *Adlercreutzia* 属、B 图为 *Holdemania* 属、C 图为 *Ruminococcaceae* UCG010。

图 1 以白血病为结局的 leave-one-out 分析图



注:A 图为 *Veillonella* 属、B 图为 *Peptococcus* 属。  
图 2 以霍奇金淋巴瘤为结局的 leave-one-out 分析图



注:A 图为 *Bacteroidia* 科、B 图为 *Eubacteriumhallii* 属、C 图为 *Family XIII UCG001* 属、D 图为 *Bacteroidetes* 门、E 图为 *Intestibacter* 属、F 图为 *Anaerotruncus* 属。  
图 3 以再生障碍性贫血为结局的 leave-one-out 分析图

本研究的局限性如下:第一,各种疾病目前仍存在一些混杂因素尚未明确。从而给研究结果带来潜在的误差。第二,本研究所使用的样本均来自欧洲人群,不同人群之间在很多方面往往存在着显著的差异。这些差异可能会对人体健康、疾病易感性以及疾病进程产生深远的影响,因此对于其他非欧洲人群本研究结论并不可靠。第三,本研究纳入

研究的数据的来源可能包括自我报告、电子病历等多种途径,对结果会产生一定误差。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Zhu Y, Yang Q, Yang Q, et al. Intestinal microbes and hematological malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (8) : 2284. DOI:10.3390/cancers15082284.

- [2] Liu X, Zhang H, Shi G, et al. The impact of gut microbial signals on hematopoietic stem cells and the bone marrow microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1338178. DOI: 10. 3389/fimmu. 2024. 1338178.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405. DOI: 10. 1182/blood-2016-03-643544.
- [4] Opinto G, Agostinelli C, Ciavarella S, et al. Hodgkin lymphoma: a special microenvironment [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4665. DOI: 10. 3390/jcm10204665.
- [5] 李静, 贾国荣, 刘学文. 再生障碍性贫血的发病机制的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(1): 165-168. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2017. 01. 062.
- [6] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 00575.
- [7] Kim S, Seo SU, Kweon MN. Gut microbiota-derived metabolites tune host homeostasis fate [J]. *Semin Immunopathol*, 2024, 46(1-2): 2. DOI: 10. 1007/s00281-024-01012-x.
- [8] Yoo JY, Groer M, Dutra S, et al. Gut microbiota and immune system interactions [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10): 1587. DOI: 10. 3390/microorganisms8101587.
- [9] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors [J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7): 543-552. DOI: 10. 1007/s10654-015-0011-z.
- [10] Wekema L, Schoenmakers S, Schenkelaars N, et al. Diet-induced obesity in mice affects the maternal gut microbiota and immune response in mid-pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9076. DOI: 10. 3390/ijms25169076.
- [11] Ikeda T, Nishida A, Yamano M, et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108273. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2022. 108273.
- [12] Du Y, Wang S, Zhou T, et al. Causal effects of gut microbiota and metabolites on chronic obstructive pulmonary disease: a bidirectional two sample mendelian randomization study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 2153-2167. DOI: 10. 2147/COPD. S472218.
- [13] Liu XF, Shao JH, Liao YT, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186892. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1186892.
- [14] Zhou X, Lian P, Liu H, et al. Causal associations between gut microbiota and different types of dyslipidemia: a two-sample mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4445. DOI: 10. 3390/nu15204445.
- [15] Zhou P, Manoil D, Belibasakis GN, et al. Veillonellae: beyond bridging species in oral biofilm ecology [J]. *Front Oral Health*, 2021, 2: 774115. DOI: 10. 3389/froh. 2021. 774115.
- [16] Zhou P, Liu J, Merritt J, et al. A YadA-like autotransporter, HagI in *Veillonella atypica* is a multivalent hemagglutinin involved in adherence to oral streptococci, *Porphyromonas gingivalis*, and human oral buccal cells [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(4): 269-279. DOI: 10. 1111/omi. 12091.
- [17] Charles A, Thomas RM. The Influence of the microbiome on the innate immune microenvironment of solid tumors [J]. *Neoplasia*, 2023, 37: 100878. DOI: 10. 1016/j. neo. 2023. 100878.
- [18] Qiu Q, Lin Y, Ma Y, et al. Exploring the emerging role of the gut microbiota and tumor microenvironment in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 612202. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 612202.
- [19] Wang Z, Sun W, Hua R, et al. Promising dawn in tumor microenvironment therapy: engineering oral bacteria [J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1): 24. DOI: 10. 1038/s41368-024-00282-3.
- [20] Huang RL, Yuan Y, Zou GM, et al. LPS-stimulated inflammatory environment inhibits BMP-2-induced osteoblastic differentiation through crosstalk between TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B and BMP/Smad signaling [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(3): 277-289. DOI: 10. 1089/scd. 2013. 0345.
- [21] Bisht K, Tay J, Wellburn RN, et al. Bacterial lipopolysaccharides suppress erythroblastic islands and erythropoiesis in the bone marrow in an extrinsic and G-CSF-, IL-1-, and TNF-independent manner [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583550. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 583550.
- [22] Muñoz-Tamayo R, Laroche B, Walter E, et al. Kinetic modelling of lactate utilization and butyrate production by key human colonic bacterial species [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2011, 76(3): 615-624. DOI: 10. 1111/j. 1574-6941. 2011. 01085. x.
- [23] Engels C, Ruscheweyh HJ, Beerenwinkel N, et al. The common gut microbe *eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 713. DOI: 10. 3389/fmicb. 2016. 00713.
- [24] Doong RA, Schink B. Cysteine-mediated reductive dissolution of poorly crystalline iron (III) oxides by *Geobacter sulfurreducens* [J]. *Environ Sci Technol*, 2002, 36(13): 2939-2945. DOI: 10. 1021/es0102235.
- [25] Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58(6): 399-429. DOI: 10. 1080/10408363. 2021. 1885339.
- [26] Wan Z, Zheng J, Zhu Z, et al. Intermediate role of gut microbiota in vitamin B nutrition and its influences on human health [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1031502. DOI: 10. 3389/fnut. 2022. 1031502.

(收稿日期 2024-06-19)

(本文编辑: 甘慧敏)