

两样本孟德尔随机化分析肠道菌群 与肝外胆管癌的因果关系

王小磊¹, 方骏¹, 王安¹, 朱武晖¹, 史光军²

(1. 青岛市第三人民医院肝胆外科, 山东 青岛 266041; 2. 青岛市市立医院肝胆外科, 山东 青岛 266011)

摘要: **目的** 采用两样本孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法评估肠道菌群与肝外胆管癌之间的因果关系。**方法** 从MiBioGen数据库下载人类肠道菌群的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据作为暴露因素,从GWAS Catalog官网获取肝外胆管癌GWAS数据作为结局,使用随机效应逆方差加权法、加权中位数法、MR-Egger回归、简单模式和加权模式等5种方法进行MR分析,探索肠道菌群与肝外胆管癌发病风险之间的因果关系,并对MR结果进行敏感性分析、异质性检验、多效性检验,评估结果的可靠性和准确性。**结果** 最终筛选出55个与肠道菌群有关的工具变量。MR结果显示颤螺菌属($OR=6.705, 95\%CI:1.612\sim27.890, P=0.009$)、普氏菌属7($OR=2.565, 95\%CI:1.108\sim5.940, P=0.028$)和Family_XIII_AD3011_group($OR=5.513, 95\%CI:1.186\sim25.620, P=0.029$)与肝外胆管癌之间呈正向因果关系;氨基酸球菌科($OR=0.113, 95\%CI:0.026\sim0.500, P=0.004$)、乳酸杆菌科($OR=0.349, 95\%CI:0.132\sim0.924, P=0.034$)和丁酸弧菌属($OR=0.493, 95\%CI:0.252\sim0.963, P=0.039$)与肝外胆管癌之间呈负向因果关系,同时MR Egger、加权中位数法、简单模式和加权模式与逆方差加权法的结果方向一致。敏感性分析结果提示不存在水平多效性及异质性,MR结果可靠。**结论** 颤螺菌属、普氏菌属7、Family_XIII_AD3011_group、氨基酸球菌科、乳酸杆菌科和丁酸弧菌属与肝外胆管癌之间具有潜在因果关系。

关键词: 肠道菌群;肝外胆管癌;孟德尔随机化;全基因组关联研究;因果关系

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

Two-sample Mendelian randomization of the relationship between gut microbiota and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma

WANG Xiaolei¹, FANG Jun¹, WANG An¹, ZHU Wuhui¹, SHI Guangjun²

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Third People's Hospital, Qingdao 266041, Shandong, China;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China)

Abstract: Objective To evaluate the causal relationship between gut microbiota and extrahepatic cholangiocarcinoma (ECC) by using two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data of human gut microbiota were obtained from the official website of MiBioGen Alliance as exposure factors, and GWAS data of ECC were obtained from the official website of GWAS Catalog as the outcome. Five methods, including random effect inverse variance weighting, weighted median, MR-Egger regression, simple model and weighted model, were used to conduct two-sample MR to explore the causal relationship between gut microbiota and the risk of ECC. Sensitivity analysis, heterogeneity test and pleiotropy test were also conducted to evaluate the reliability and accuracy of the results. **Results** Finally, 55 instrumental variables related to gut microbiota were selected. MR results

showed that the *Oscillospira* ($OR = 6.705$, 95% CI : 1.612-27.890, $P = 0.009$), *Prevotella 7* ($OR = 2.565$, 95% CI : 1.108-5.940, $P = 0.028$) and Family_XIII_AD3011_group ($OR = 5.513$, 95% CI : 1.186-25.620, $P = 0.029$) were positively correlated with ECC. There was a negative causal relationship between *Acidaminococcaceae* ($OR = 0.113$, 95% CI : 0.026-0.500, $P = 0.004$), *Lactobacillaceae* ($OR = 0.349$, 95% CI : 0.132-0.924, $P = 0.034$), *Butyrivibrio* ($OR = 0.493$, 95% CI : 0.252-0.963, $P = 0.039$) and ECC. The direction of MR Egger, weighted median method, simple model and weighted model was consistent with inverse variance weighted method. Sensitivity analysis showed no horizontal pleiotropy and heterogeneity, and MR results were reliable. **Conclusion** There is a potential causal relationship between *Oscillospira*, *Prevotella 7*, Family_XIII_AD3011_group, *Acidaminococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Butyrivibrio* and ECC.

Key words: Gut microbiota; Extrahepatic cholangiocarcinoma; Mendelian randomization; Genome-wide association study; Causal relationship

胆管癌根据发病的解剖部位不同,可分为肝内胆管癌和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)两种主要类型,其中 ECC 更为常见,约占胆管癌的 90%^[1]。ECC 起源于肝外胆管上皮细胞,是一种恶性程度较高的消化系统恶性肿瘤。ECC 发病率和死亡率逐年升高,早期即可发生浸润转移^[2]。ECC 起病隐匿、预后较差,据统计,其 5 年生存率不足 5%^[3]。尽管在肿瘤学领域,ECC 的诊断技术和治疗方式有了显著进步,但 ECC 的确切病因和关键致病机制尚未明确,探索 ECC 的潜在病因是当前研究的重要方向^[4]。研究表明,ECC 的发生与多种危险因素相关,包括慢性胆道感染、胆管结石、原发性硬化性胆管炎以及某些遗传易感因素等^[5-6]。环境因素(如饮食和生活方式)也在 ECC 的发生中起到一定作用。探索潜在的致病因素并深入阐明其与 ECC 的因果关系具有重要意义。

肠道菌群由数万亿存在于胃肠道的微生物组成在维持宿主健康方面起着至关重要的作用^[7-9]。肠道菌群不仅参与消化吸收和营养代谢,还在调节免疫功能、维持肠道屏障完整性以及影响宿主整体健康等方面发挥关键作用^[10-11]。肠道菌群失衡与多种疾病的发生和发展密切相关,包括肠道炎症性疾病、肠道肿瘤以及代谢性疾病等^[12]。尽管肠道菌群与多种疾病的关系已有初步认识,但其与 ECC 是否具有因果关系仍需进一步深入研究和阐明。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)^[13-14]是一种基于遗传变异的因果推断方法,利用遗传变异对潜在暴露进行随机分配,以探索暴露与疾病之间的因果关系,避免了混杂因素引起的偏倚。MR 的应用已经从遗传学扩展到流行病学研究,它作为推断风险因素与疾病因果关系的强大工具,现已被应用于多个领域。本研究旨在通过两样本 MR 方法,利用大规模全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,探

索肠道菌群与 ECC 发病风险之间的关系,以期提供新的预防和治疗策略。

1 资料与方法

1.1 资料与设计

1.1.1 研究设计

本研究采用两样本 MR 设计,按照 STROBE-MR^[15]指南操作。利用 GWAS 数据库中的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量,评估肠道菌群与 ECC 发病风险之间的因果关系。本研究中主要应用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)推断肠道菌群特定成分与 ECC 的因果效应。进行 MR 研究需满足 3 个核心假设:①所选的 SNP 位点需与肠道菌群特定成分显著相关;②这些 SNP 位点不应与潜在混杂因素相关,包括暴露和结局间的关系;③这些位点与 ECC 无直接关联,仅通过肠道菌群的影响产生因果联系。

1.1.2 资料

1.1.2.1 暴露数据

MiBioGen 联盟的官方网站(<https://mibiogen.gcc.rug.nl/>)收集了多种族的全基因组肠道菌群数据,其中包括人类肠道菌群的 GWAS 数据。在排除了 15 个未有特定种名的细菌类群(包括 3 个未知科和 12 个未知属)后,暴露组数据集中包含了来自 9 个门、16 个纲、20 个目、32 个科和 119 个属的菌类信息。

1.1.2.2 结局数据

ECC 的 GWAS 数据来源于 GWAS Catalog(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>),检索词:extrahepatic cholangiocarcinoma。检索后发现仅有一项研究符合要求(GCST90013662),该项研究包括 148 例欧洲人群 ECC 患者和 408 035 名对照人群。

以上所有数据均来自公开的 GWAS 数据,包含了各自机构的伦理批准和知情同意。

1.2 方法

1.2.1 工具变量的选择

工具变量需符合严格的选择标准,以确保准确评估肠道菌群成分与 ECC 发生之间的因果效应。工具变量选择的具体步骤和策略:①工具变量必须与暴露(肠道菌群的特定成分)密切相关。从 GWAS 数据库中挑选 $P < 1 \times 10^{-5}$ 的 SNPs。评估这些位点的连锁不平衡($r^2 < 0.001$, kb = 5 000),以确保工具变量之间的独立性。②在选择了工具变量后,利用 PhenoScanner 数据库(<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>)手动剔除与 ECC 混杂因素相关的工具变量,如胆道感染、原发性硬化性胆管炎和胆管结石等。这一步骤旨在确保所选工具变量不会受到未考虑的潜在混杂因素的影响。③为了保证工具变量与暴露(肠道菌群)之间的稳健关联,评估了每个 SNP 的强度,并计算了其 F 统计量。选择 $F > 10$ 的工具变量,以减少因弱工具变量偏差对 MR 分析结果的影响。④在进行 MR 分析之前,进行 MR 多效性和异质性检验,以检测和校准工具变量的水平多效性和可能存在的异常值。通过模型中的离群值校正方法,排除工具变量中的离群值,从而确保 MR 评估的稳健性和可靠性。

1.2.2 MR 分析

主要观察指标为肠道菌群与 ECC 的因果关联。使用 IVW 作为主要的 MR 分析方法,旨在评估肠道菌群与 ECC 发生的因果关系。为确认主要结果的稳健性,采用加权中位数估计法、MR-Egger 回归、简单模式和加权模式等多种方法进行二次分析验证,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。使用 Steiger 检验判断暴露与结局有无反向因果关系。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。分析

OR(95%CI),显著性水平设定为 $P = 0.05$ (双侧检验)。使用留一法进行敏感性分析,通过逐一排除单个 SNP 并重新计算剩余 SNP 的因果效应,以检验单个 SNP 对整体结果的影响。

2 结果

2.1 工具变量

根据工具变量的选择筛选标准,196 个肠道菌群(9 门,16 纲,20 目,32 科,119 属),经过去除连锁不平衡、PhenoScanner 数据库剔除与 ECC 具有关系的 SNP、离群值检验、评估单个单核苷酸多态性的强度、多效性和离群值检验,最终共纳入 55 个 SNP,包括氨基酸球菌科(7 个 SNP),乳酸杆菌科(10 个 SNP),丁酸弧菌属(13 个 SNP),颤螺菌属(7 个 SNP)、普氏菌属 7(8 个 SNP)和 Family_XIII_AD3011_group(10 个 SNP)。

2.2 MR 分析结果

IVW 法分析结果显示,3 个科、3 个属的肠道菌群与 ECC 发病风险有因果关系(表 1)。氨基酸球菌科($OR = 0.113$, 95%CI: 0.026 ~ 0.500, $P = 0.004$)、乳酸杆菌科($OR = 0.349$, 95%CI: 0.132 ~ 0.924, $P = 0.034$)、丁酸弧菌属($OR = 0.493$, 95%CI: 0.252 ~ 0.963, $P = 0.039$)与 ECC 之间呈负向因果关系,且具有统计学意义,同时 MR Egger、加权中位数法、简单模式和加权模式与 IVW 法的结果方向一致(OR 均 < 1)。颤螺菌属($OR = 6.705$, 95%CI: 1.612 ~ 27.890, $P = 0.009$)、普氏菌属 7($OR = 2.565$, 95%CI: 1.108 ~ 5.940, $P = 0.028$)、Family_XIII_AD3011_group($OR = 5.513$, 95%CI: 1.186 ~ 25.620, $P = 0.029$)与 ECC 之间呈正向因果关系,且具有统计学意义,同时 MR Egger、加权中位数法、简单模式和加权模式与 IVW 法的结果方向一致(OR 均 > 1)(图 1)。Steiger 方向检验结果提示方向性正确,暴露与结局无反向因果关系。

表 1 肠道菌群与 ECC 风险的 MR 结果
Table 1 The MR results of gut microbiota on the risk of ECC

暴露	MR 方法	工具变量数量	OR	95%CI	P	FDR
氨基酸球菌科	MR Egger	7	0.581	0.009 ~ 38.569	0.810	0.810
	加权中位数法		0.220	0.033 ~ 1.460	0.117	0.293
	IVW		0.113	0.026 ~ 0.500	0.004	0.020
	简单模式		0.248	0.019 ~ 3.274	0.331	0.446
	加权模式		0.248	0.016 ~ 3.843	0.357	0.446

续表

暴露	MR 方法	工具变量数量	OR	95% CI	P	FDR
乳酸杆菌科	MR Egger	10	0.935	0.069~12.718	0.961	0.961
	加权中位数法		0.374	0.105~1.340	0.131	0.218
	IVW		0.349	0.132~0.924	0.034	0.170
	简单模式		0.161	0.021~1.224	0.111	0.218
	加权模式		0.380	0.052~2.807	0.368	0.460
丁酸弧菌属	MR Egger	13	0.195	0.006~6.784	0.386	0.544
	加权中位数法		0.545	0.222~1.342	0.187	0.468
	IVW		0.493	0.252~0.963	0.039	0.195
	简单模式		0.590	0.141~2.468	0.484	0.544
	加权模式		0.654	0.172~2.484	0.544	0.544
颤螺菌属	MR Egger	7	50.378	0.149~17 000	0.244	0.407
	加权中位数法		3.791	0.626~22.969	0.147	0.368
	IVW		6.705	1.612~27.890	0.009	0.045
	简单模式		2.179	0.143~33.271	0.596	0.616
	加权模式		2.179	0.122~38.928	0.616	0.616
普氏菌属 7	MR Egger	8	2.795	0.009~850.243	0.737	0.737
	加权中位数法		1.738	0.551~5.484	0.346	0.737
	IVW		2.565	1.108~5.940	0.028	0.140
	简单模式		1.386	0.232~8.289	0.731	0.737
	加权模式		1.498	0.284~7.896	0.648	0.737
Family_XIII_AD3011_group	MR Egger	10	311.408	0.051~1.90×10 ⁶	0.233	0.467
	加权中位数法		3.054	0.403~23.150	0.280	0.467
	IVW		5.513	1.186~25.620	0.029	0.145
	简单模式		1.687	0.076~37.326	0.748	0.748
	加权模式		1.779	0.062~50.798	0.744	0.748

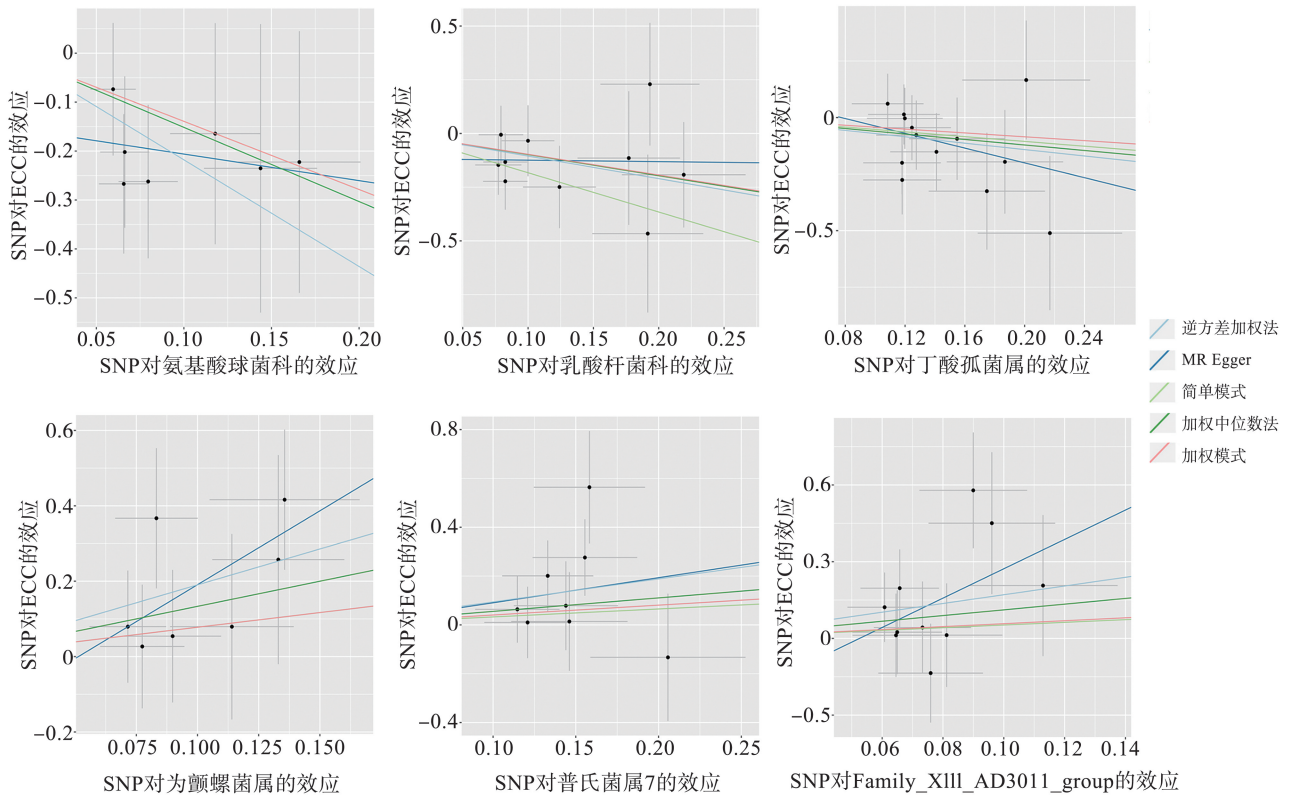


图1 肠道菌群和 ECC 风险的 MR 分析散点图

Figure 1 Scatter plots of MR analysis for gut microbiota and ECC

2.3 异质性和多效性分析

异质性检验结果显示所选的工具变量之间没有

明显的异质性($P>0.05$),水平多效性检验结果显示不存在水平多效性($P>0.05$)(表2)。

表2 肠道菌群与ECC风险的多效性和异质性检验

Table 2 Pleiotropy and heterogeneity tests for gut microbiota on the risk of ECC

暴露	异质性检验		水平多效性检验	
	IVW Q 检验 P 值	MR Egger Q 检验 P 值	MR Egger Intercep t 值	MR Egger Intercept P 值
氨基酸球菌科	0.929	0.942	-0.152	0.451
乳酸杆菌科	0.818	0.805	-0.118	0.449
丁酸弧菌属	0.812	0.768	0.126	0.613
颤螺菌属	0.755	0.711	-0.201	0.515
普氏菌属 7	0.446	0.336	-0.012	0.977
Family_XIII_AD3011_group	0.531	0.517	-0.302	0.384

2.4 敏感性分析

留一法敏感性分析结果显示,去除单个 SNP 后

MR 结果未发生逆转,说明本 MR 分析结果具有一定的稳健性(图2)。

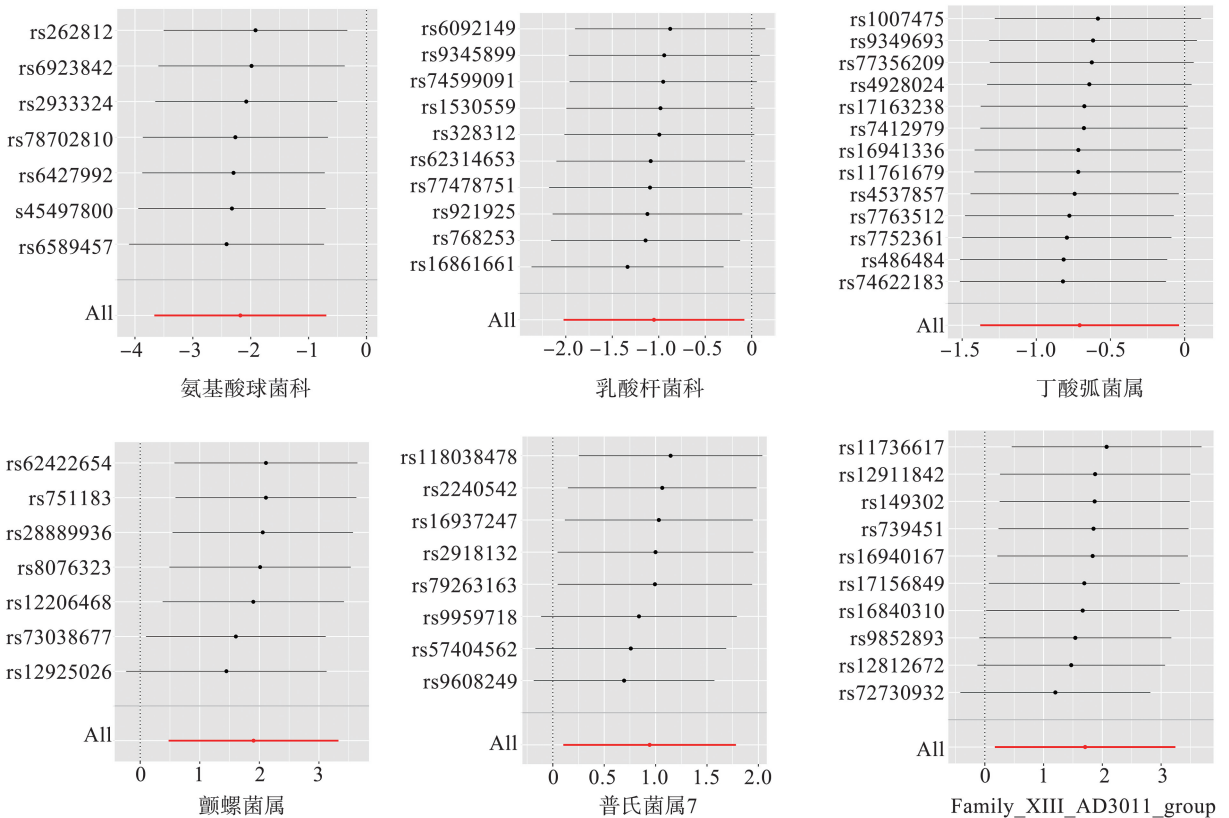


图2 留一法敏感性分析
Figure 2 Leave-one-out sensitivity analysis

3 讨论

肠道菌群失调可以影响胆管上皮细胞内信号通路,细胞增殖、细胞凋亡、DNA 损伤修复等信号通路的失调可导致胆管上皮细胞的恶性转化,特定肠道菌群可通过微生物代谢物或表面分子影响细胞信号传导并导致肿瘤形成^[16-18]。本研究通过两样本 MR

分析发现氨基酸球菌科、乳酸杆菌科、丁酸弧菌属、Family_XIII_AD3011_group、颤螺菌属及普氏菌属 7 与 ECC 的发生具有潜在因果关系。

氨基酸球菌科是一类产酸性代谢产物的细菌家族,具有酵解和发酵的能力,它对肠道内环境稳态和代谢有重要作用。氨基酸球菌科丰富度的失调可导致炎症反应和异常免疫反应^[19]。乳酸杆菌科通常被认为具有益生菌特性,它对肠道上皮的完整性具

有有益作用^[20],这也与本研究的结果一致。本研究结果表明丁酸弧菌属与 ECC 之间呈负向因果关系,丁酸弧菌属是已知的丁酸盐产生菌,它们与恶性肿瘤发病风险之间存在复杂的关系。丁酸盐是一种短链脂肪酸,对宿主细胞具有多种作用,包括抗炎特性和调节细胞增殖和凋亡^[21]。

本研究发现 Family_XIII_AD3011_group、颤螺菌属及普氏菌属 7 会增加 ECC 的发病风险。胆汁酸是脂质消化和营养吸收过程中的重要物质,肠道菌群失调可引起胆汁酸组成改变,从而导致胆汁酸积聚或胆汁酸池异常^[22-23]。胆汁酸异常可导致胆管上皮细胞损伤、组织炎症,最终引发恶性肿瘤。研究发现,特定微生物类群,如 Family_XIII_AD3011_group,可通过与肠道环境中的胆汁酸产生相互作用直接或间接影响胆汁酸代谢^[24]。肠道菌群的组成与饮食习惯有着复杂的联系,食物是微生物代谢的底物。颤螺菌属与膳食纤维摄入有关,可通过其发酵产物调节宿主代谢^[25]。衍生的代谢物可以影响宿主的免疫反应和上皮屏障功能,这些都与恶性肿瘤的发展息息相关。肠道菌群失调可导致慢性炎症,这是胆管癌发展过程中一个公认的危险因素。研究发现普氏菌属 7 与促炎反应和免疫失调有关^[26],普氏菌属 7 的失调可破坏免疫稳态,促进慢性炎症,导致恶性肿瘤的发生。

肠道菌群介导的胆管癌的发生机制是多方面的,涉及微生物生态失调、炎症、免疫调节、胆汁酸代谢、微生物-饮食相互作用和宿主上皮细胞信号通路之间的相互作用等多个方面^[17,23,27]。调节肠道微生物群在个体化治疗 ECC 方面具有极大的潜力。未来的研究可以集中于如何通过特异性抑制这些致病菌群或其代谢通路,减少其对宿主胆管上皮细胞的致癌影响。例如,开发靶向抑制致病菌代谢产物的药物或分子疗法,或设计能够重建菌群平衡的精确干预措施,如个体化微生物组疗法。本研究的临床意义在于为 ECC 的预防和治疗提供了新的方向和工具:①早期筛查与风险预测。肠道菌群的组成特征可作为 ECC 的潜在生物标志物,通过检测特定菌群的丰度或功能代谢产物,帮助早期识别高危人群。②个性化治疗。基于肠道菌群失衡模式的个性化干预策略有望成为 ECC 治疗的重要补充。例如,联合益生菌治疗、微生物代谢物补充与现有治疗方法(如靶向治疗和化疗)结合,可增强治疗效果并改善患者预后。③肠道菌群与其他生物标志物整合。结合肠道菌群数据与患者的临床参数(如肿瘤分期和治疗反应),可以进一步优化 ECC 的诊疗流程,制

定更精准的个体化治疗方案。

尽管本研究利用了两样本 MR 设计,减少了混杂因素的干扰,并通过因果推断增强了结果的可靠性,但仍存在一定的局限性。例如,菌群的组成受遗传、饮食、药物使用等多因素影响,这些潜在的复杂交互作用可能尚未被完全控制。此外,由于本研究主要基于特定人群的 GWAS 数据,遗传变异的种族偏倚可能限制结果的普适性。未来需在更大样本量和多种族人群中验证本研究结果,以确保其推广和应用价值。

综上所述,本研究发现氨基酸球菌科、乳酸杆菌科、丁酸弧菌属、Family_XIII_AD3011_group、颤螺菌属及普氏菌属 7 在 ECC 的发生发展中具有重要作用。未来可对肠道菌群影响 ECC 发生发展的潜在机制进行进一步探索,这对疾病的预防、诊断和治疗具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] 刘洋,阮祥,段安琪,等.《英国胃肠病学学会胆管癌诊治指南(2023版)》更新解读[J].中国实用外科杂志,2024,44(3):292-299.
LIU Yang, RUAN Xiang, DUAN Anqi, et al. Update and interpretation of British gastroenterology association guidelines for diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma (2023 edition) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2024, 44(3): 292-299.
- [2] Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in western countries [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1690-1698.
- [3] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN guidelines® insights: biliary tract cancers, version 2.2023 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(7): 694-704.
- [4] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 65. doi:10.1038/s41572-021-00300-2
- [5] 彭彬彬,周智.胆管癌危险因素研究进展[J].临床医学进展,2023,13(3):4025-4031.
- [6] 龙祯,孔棣.肝外胆管癌致病因素的研究进展[J].江西中医药,2017,48(8):72-75.
LONG Zhen, KONG Di. Research progress on pathogenic factors of extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 48(8): 72-75.
- [7] Qiu P, Ishimoto T, Fu LF, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 733992. doi:10.3389/fcimb.2022.733992
- [8] Zhang LL, Chu JJ, Hao WH, et al. Gut microbiota and

- type 2 diabetes mellitus: association, mechanism, and translational applications [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5110276. doi:10.1155/2021/5110276
- [9] Pant A, Maiti TK, Mahajan D, et al. Human gut microbiota and drug metabolism [J]. *Microb Ecol*, 2023, 86(1): 97-111.
- [10] Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: impact on inflammation and immunotherapy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 294. doi:10.3390/biomedicines11020294
- [11] Quaglio AEV, Grillo TG, De Oliveira ECS, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(30): 4053-4060.
- [12] Cai J, Sun LL, Gonzalez FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 289-300.
- [13] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302. doi:10.1101/cshperspect.a041302
- [14] 王莉娜, Zhang Zuofeng. 孟德尔随机化法在因果推断中的应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 547-552. WANG Lina, ZHANG Zuofeng. Mendelian randomization approach, used for causal inferences [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2017, 38(4): 547-552.
- [15] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [16] Zheng ZM, Hou XX, Bian ZX, et al. Gut microbiota and colorectal cancer metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2023, 555: 216039. doi:10.1016/j.canlet.2022.216039
- [17] Matsushita M, Fujita K, Hayashi T, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote prostate cancer growth via IGF1 signaling [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(15): 4014-4026.
- [18] Long YW, Tang LH, Zhou YY, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 66. doi:10.1186/s12916-023-02761-6
- [19] Ai DM, Xing YL, Zhang QC, et al. Joint analysis of microbial and immune cell abundance in liver cancer tissue using a gene expression profile deconvolution algorithm combined with foreign read remapping [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 853213. doi:10.3389/fimmu.2022.853213
- [20] Guo H, Yu LL, Tian FW, et al. The potential therapeutic role of *Lactobacillaceae rhamnosus* for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Foods*, 2023, 12(4): 692. doi:10.3390/foods12040692
- [21] Stoeva MK, Garcia-So J, Justice N, et al. Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-28.
- [22] Jia W, Xie GX, Jia WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [23] Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(4): 236-247.
- [24] Song YC, Wang XC, Lu XH, et al. Exposure to microcystin-LR promotes colorectal cancer progression by altering gut microbiota and associated metabolites in APC^{min/+} mice [J]. *Toxins*, 2024, 16(5): 212. doi:10.3390/toxins16050212
- [25] Yang JP, Li YN, Wen ZQ, et al. *Oscillospira*-a candidate for the next-generation probiotics [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1987783. doi:10.1080/19490976.2021.1987783
- [26] Wu J, Xu S, Xiang CJ, et al. Tongue coating microbiota community and risk effect on gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(21): 4039-4048.
- [27] Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, et al. Inflammatory bowel diseases and gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3817. doi:10.3390/ijms24043817

(编辑:房红娟)