

DOI:10.13350/j.cjpb.241010

• 论著 •

两样本孟德尔随机化方法对甲状腺功能减退症 与肠道菌群因果关系研究^{*}

徐剑春¹, 张秀琴², 曹煜^{1*}

(1. 贵州医科大学大健康研究院, 贵州贵阳 550025; 2. 贵阳市第六医院)

【摘要】 目的 通过孟德尔随机化研究(Mendelian randomization, MR)分析肠道菌群和甲状腺功能减退症之间的因果关系。**方法** 从 MiBioGen 数据库下载人类肠道菌群数据集, 保留 196 个已知菌群(9 个门、16 个纲、20 个目、32 个科和 119 个属)用作暴露因素, 工具变量为与暴露因素强相关且相互独立的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。从全基因组关联研究数据库下载包含 30 155 例患者和 379 986 例对照的甲状腺功能减退症数据集用作结局变量。分别采用逆方差加权(IVW)法、加权中位数(WM)法、MR-Egger 检验进行两样本 MR 分析, 以优势比(odds ratio, OR)评估肠道菌群与甲状腺功能减退症的因果关联; 利用留一法进行敏感性分析, 采用 MR-Egger 截距测试和 MR-PRESSO 全局检验来检测水平多效性, Cochran Q 检测异质性。**结果** 共发现 196 个肠道微生物群类中有 6 菌类与甲状腺功能减退症发病风险有因果关联($P < 0.05$), 共纳入分析 SNP152 个。IVW 分析结果显示慢球菌纲[OR = 1.003, 95% 置信区间(confidence interval, CI) (1.001, 1.005), $P < 0.05$]、巴氏杆菌科[OR = 1.003, 95% CI (1.001, 1.006), $P = 0.005$]、斯莱克菌属[OR = 1.002, 95% CI (1.000, 1.005), $P = 0.0048$]和脱硫弧菌目[OR = 1.003, 95% CI (1.002, 1.006), $P = 0.0349$]、放线菌门[OR = 1.004, 95% CI (1.002, 1.006), $P = 0.0385$]、与甲状腺功能减退症呈正相关; 消化球菌科[OR = 0.995, 95% CI (0.992, 0.998), $P = 0.0031$]与甲状腺功能减退症呈负相关。此外, 留一法敏感性分析结果稳定, MR-Egger 截距测试和 MR-PRESSO 全局检验无水平多效性, Cochran Q 检验不存在异质性。**结论** 肠道菌群和甲状腺功能减退症之间存在因果关系, 慢球菌纲、放线菌门、巴氏杆菌科、斯莱克菌属和脱硫弧菌目可增加甲状腺功能减退症发病风险, 消化球菌科可降低甲状腺功能减退症发病风险。

【关键词】 甲状腺功能减退症; 肠道菌群; 孟德尔随机化研究; 因果关系

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)10-1167-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.; 19(10):1167-1171.]

Exploring the causal relationship between hypothyroidism and intestinal microbiota based on two-sample Mendelian randomization method

XU Jianchun¹, ZHANG Xiuqin², CAO Yu¹ (1. Institute of Health Research of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China; 2. Guiyang Sixth Hospital) ***

【Abstract】 Objective To analyze the causal relationship between intestinal flora and hypothyroidism through Mendelian randomization (MR) study. **Methods** The human intestinal flora data set was downloaded from the MiBioGen database, and 196 known flora (9 phyla, 16 classes, 20 orders, 32 families and 119 genera) were retained as exposure factors, and those related to exposure were screened out. Single nucleotide polymorphism (SNP) with strongly correlated and independent factors is used as an effective instrumental variable. A hypothyroidism data set containing 30 155 patients and 379 986 controls was downloaded from the Genome-Wide Association Study Database and used as outcome variables. Two-sample MR analysis was performed using the inverse variance weighting (IVW) method, the weighted median (WM) method, and the MR-Egger test, respectively, and the odds ratio (odds ratio, OR) was used to evaluate the causality between intestinal flora and hypothyroidism. Association; sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method, MR-Egger intercept test and MR-PRESSO global test were used to detect horizontal pleiotropy, and Cochran Q was used to detect heterogeneity. **Results** A total of 6 out of 196 intestinal microbiota categories were found to be causally associated with the risk of hypothyroidism ($P < 0.05$), and a total of 152 SNPs were included in the analysis. IVW analysis results showed that *Bradyococcus* [OR = 1.003, 95% confidence interval (CI) (1.001, 1.005), $P <$

* **【基金项目】** 2023 年度贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No. gzwkj2023-222)。

** **【通讯作者】** 曹煜, E-mail: 2692327139@qq.com

【作者简介】 徐剑春(1973-), 男, 江苏南京人, 硕士研究生, 主任医师, 主要研究方向: 流行病学与卫生统计学。
E-mail: 15383810190@163.com

0.05], *Pasteurellaceae* [OR = 1.003, 95% CI (1.001, 1.006), $P = 0.005$], *Schleickella* [OR = 1.002, 95% CI (1.000, 1.005), $P = 0.0048$] and *Desulfovibrio* [OR = 1.003, 95% CI (1.002, 1.006), $P = 0.0349$], *Actinobacteria* [OR = 1.004, 95% CI (1.002, 1.006), $P = 0.0385$], positively correlated with hypothyroidism; *Peptococcaceae* [OR = 0.995, 95% CI (0.992, 0.998), $P = 0.0031$] was negatively correlated with hypothyroidism. In addition, the results of the leave-one-out sensitivity analysis were stable, there was no horizontal pleiotropy in the MR-Egger intercept test and the MR-PRESSO global test, and there was no heterogeneity in the Cochran Q test. **Conclusion** There is a causal relationship between intestinal flora and hypothyroidism. The class *Bradyrhizobium*, *Actinobacteria*, *Pasteurellaceae*, *Schleickella* and *Desulfovibrio* can increase the risk of hypothyroidism. *Peptococcus* family May reduce the risk of hypothyroidism.

【Keywords】 hypothyroidism; intestinal flora; Mendelian randomization study; causal relationship

甲状腺功能减退症是一种由于甲状腺激素的生成减少或作用抵抗引起的全身低水平代谢综合征, 临床主要表现为畏寒、乏力、手足肿胀感、嗜睡、和体重增加等症, 以女性和老年人为主要发病群体^[1]。据统计, 我国甲状腺功能减退症患病率约为 17.8%, 其中亚临床甲状腺功能减退症患病率为 16.7%, 临床甲状腺功能减退症患病率为 1.1%, 且该病发病率仍呈逐年递增趋势^[2-3]。目前该病的发病机制尚未完全明确, 临床上治疗该病主要以补充甲状腺激素为主的替代疗法为主^[4]。

肠道菌群主要是指在定植在人体消化道的微生物群, 机体的免疫系统的稳定与调节、各类激素的生成与分泌以及营养物质的消化吸收均与肠道菌群相关, 其与人体诸多免疫和内分泌系统疾病的发生和发展相关^[5-6]。有研究提示, 肠道菌群与甲状腺功能减退症发病有一定联系^[7], 肠道菌群失调可能是甲状腺功能减退症的一个重要危险因素^[8-9], 但目前两者间的因果关系尚无明确定论。

孟德尔随机化研究 (Mendelian randomization, MR) 是一种通过以自然界的遗传变异为工具变量, 进而探索各种暴露因素与结局变量之间因果关联的统计学研究方法^[10]。由于自然界的遗传变异是随机且独立的, 因而 MR 分析提示的暴露因素与结局变量之间的关联性实际上比临床随机对照试验揭示的结果更具有说服力^[11]。目前 MR 分析已被广泛应用于各种疾病的潜在因果推理, 探索从暴露到结局的单向因果关联^[12]。

本研究拟利用来自全基因组关联研究数据的公共

数据, 进行双样本 MR 分析, 以探讨肠道菌群与甲状腺功能减退症之间的关系。

材料与方法

1 研究设计

通过两样本 MR 方法探究肠道菌群与甲状腺功能减退症间的因果联系, 暴露因素为肠道菌群, 工具变量为单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 结局变量为甲状腺功能减退症。MR 分析方法的真实性和准确性基于以下 3 个假设: ① SNP 与肠道菌群强关联。② SNP 与甲状腺功能减退症以及混杂因素无关联, 即排除与如营养不良、高龄、病毒感染等因素关联。③ SNP 仅经由对肠道菌群的干预进而对甲状腺功能减退症产生影响, 不通过其他方式对甲状腺功能减退症产生影响。

2 数据来源

从 MiBioGen 数据库^[13]下载获得人类肠道菌群数据集, 该数据集从 24 个以人群为基础的研究队列中收集了 18 340 名参与者 (72.3% 为欧洲人, 27.7% 为中东、东亚、美洲西班牙裔/拉丁裔以及非裔美国人) 的信息, 共纳入 211 个从门到属水平的肠道微生物群^[14]。将其中 15 个未知菌群剔除, 保留 196 个已知菌群 (9 个门、16 个纲、20 个目、32 个科和 119 个属) 用作暴露因素。从 GWAS 数据库^[15]中选取甲状腺功能减退症数据集用作结局变量, 该数据集的研究对象均为欧洲人, 共纳入 410 141 例研究对象, 包括 30 155 例患者和 379 986 例对照人群。使用数据集来源详见表 1。

表 1 全基因组关联研究的细节与分析中使用的数据集
Table 1 Details of genome-wide association studies and datasets used in the analyses

暴露或结局	样本量	样本来源	数据下载地址
肠道菌群	18 340 例	混合	https://mibiogen.gcc.rug.nl
甲状腺功能减退症	410 141 例 (观察组 30 155 例, 对照组 379 986 例)	欧洲	http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics/GCST90038001-GCST90039000/GCST90038637/

3 工具变量选择

采用以下标准筛选 SNP: (1) 在基因位点范围内

显著性阈值 ($P < 1.0 \times 10^{-5}$) 的 SNPs 被选作潜在的 SNP; (2) 连锁不平衡阈值设置为 $r^2 < 0.05$; (3) 聚集窗

口大小设置为 10 000 kb,以确保纳入的 SNP 之间相互独立。最后从结局变量中提取上述选定的 SNP 数据。为排除弱工具变量偏差对关联效应估计的影响,使用 F 值来检验 SNP 的强度,若 $F>10$,则表明 SNP 与肠道菌群间有较强关联。F 值的计算公式: $F=R^2/(n-k-1)/k(1-R^2)$ 。

4 统计学方法

采用 R 软件(版本 4.3.3)的“TwoSampleMR”包进行。研究方法以 IVW 分析为主,以 MR-Egger 回归、加权中位数法(Weighted median,WME)作为补充,利用优势比(odds ratio,OR)及其 95%置信区间(confidence interval,CI)评估肠道菌群与甲状腺功能减退症之间的因果关联,当 $P<0.05$ 时认为结局指标与暴露因素间有因果关系。水平多效性通过 MR-Egger 检验完成,若截距的 $P>0.05$,则说明不存在水平多效性;通过 MR-PRSSO 检测多效性偏差的异常值;采用 Cochran’s Q 检验评估异质性,当 $P>0.05$ 时则认为工具变量没有异质性;采用留一分析评估数据的稳健性。

结 果

1 工具变量的筛选结果

211 个肠道菌群的所有 SNP 中,以全基因组显著性 $P<1.0\times10^{-5}$ 作为初步筛选条件,共有 14 587 个 SNP 达到标准,可作为潜在工具变量。进一步筛选后最终共有 2 771 个 SNP(对应 196 个肠道菌群)作为合格的工具变量,纳入两样本 MR 分析。

2 肠道菌群与甲状腺功能减退症之间因果效应的两样本 MR 分析结果

196 个肠道菌群中,IVW 结果提示具有显著相关性的肠道菌群共有 11 个,包含 342 个工具变量。随后进行敏感性分析,排除了 5 个具有异质性或水平多效性的肠道菌群,最终纳入 6 个肠道菌群(包含 152 个 SNP)来评估其与甲状腺功能减退症的关系。其中,慢球菌纲[OR = 1.003, 95% 置信区间(confidence interval,CI)(1.001,1.005), $P<0.05$]、巴氏杆菌科[OR = 1.003, 95% CI(1.001,1.006), $P=0.005$]、斯莱克菌属[OR = 1.002, 95% CI(1.000,1.005), $P=0.0048$]和脱硫弧菌目[OR = 1.003, 95% CI(1.002,1.006), $P=0.0349$]、放线菌门[OR = 1.004, 95% CI(1.002,1.006), $P=0.0385$]、与甲状腺功能减退症呈正相关;消化球菌科[OR = 0.995, 95% CI(0.992,0.998), $P=0.0031$]与甲状腺功能减退症呈负相关。见表 2、图 1 和图 2。

3 敏感性分析结果

Cochran’s Q 检验未发现异质性效应($P>0.05$),

MR-Egger 截距测试也未发现水平多效性($P>0.05$)。留一分析结果显示,6 个肠道菌群包含的 SNP 均对结果不敏感,肠道菌群与甲状腺功能减退症之间的因果效应不受任何单个的 SNP 驱动,表明已鉴定出的 6 个肠道菌群与甲状腺功能减退症之间存在较强的潜在因果关系。见表 3 和图 3。

表 2 两样本 MR 分析结果
Table 2 Results of MR analysis of two samples

暴露因素	SNP (个)	方法	OR	95%CI	P
慢球菌纲	20	IVW	1.0037	1.0016–1.0058	<0.05
巴氏杆菌科	30	IVW	1.0039	1.0011–1.0066	0.0059
消化球菌科	21	IVW	0.9954	0.9924–0.9985	0.0031
斯莱克菌属	25	IVW	1.0029	1.0009–1.0050	0.0048
脱硫弧菌目	24	IVW	1.0035	1.0002–1.0068	0.0349
放线菌门	32	IVW	1.0041	1.0023–1.0068	0.0385

注:IVW:Inverse variance weighted.

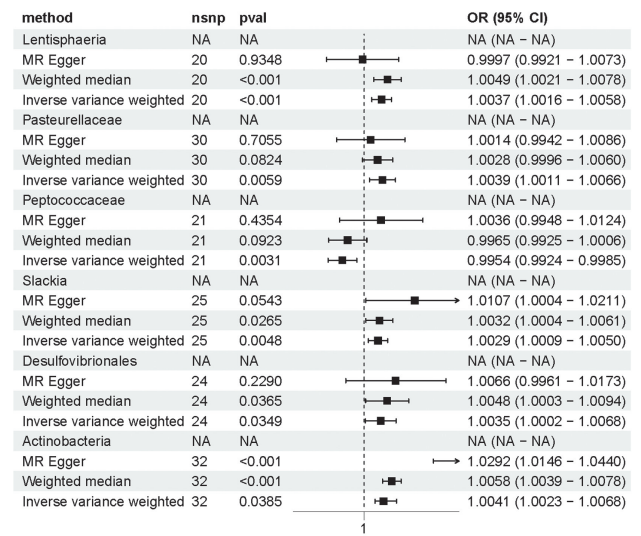
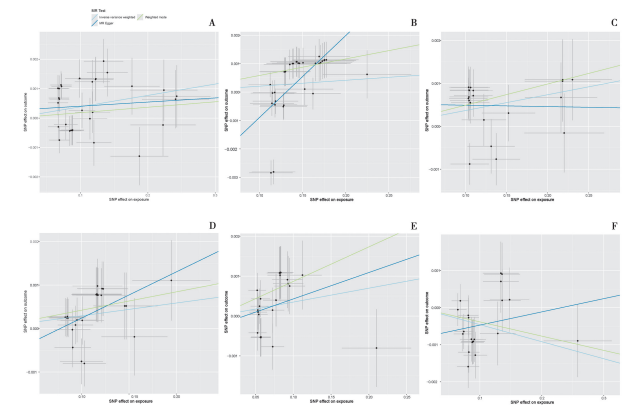


图 1 两样本 MR 分析结果森林图
Fig. 1 Forest plot of MR analysis results for both samples



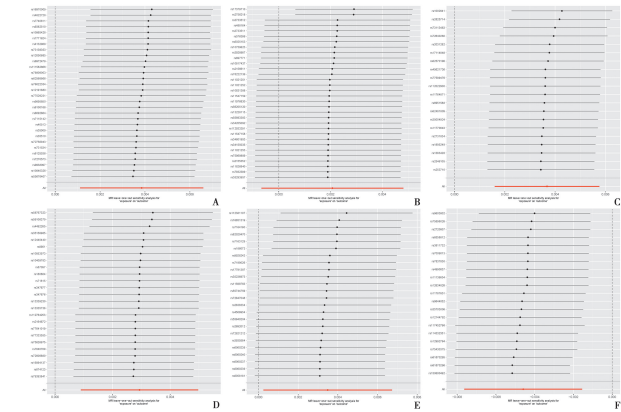
注:横坐标为 SNP 对肠道菌群的效应,纵坐标为 SNP 对甲状腺功能减退症的效应; A 巴氏杆菌科; B 放线菌门; C 慢球菌纲; D 斯莱克菌属; E 脱硫弧菌目; F 消化球菌科。

图 2 肠道菌群与甲状腺功能减退症之间因果效应的散点图
Fig. 2 Scatterplot of causal effect between gut flora and hypothyroidism

表 3 敏感性分析结果
Table 3 Results of sensitivity analysis

暴露因素	方法	异质性检验		基因多效性检验		MR-PRESSO
		Q	P	Egger-intercept	P	P
慢球菌纲	IVW	21.56	0.306	0.0005	0.298	0.934
巴氏杆菌科	IVW	22.45	0.325	0.0002	0.472	0.705
消化球菌科	IVW	21.58	0.305	-0.0008	0.068	0.435
斯莱克菌属	IVW	17.937	0.806	0.0008	0.147	0.054
脱硫弧菌目	IVW	25.404	0.329	0.0003	0.543	0.228
放线菌门	IVW	15.245	0.945	0.0005	0.352	0.094

注:IVW;Inverse variance weighted.



注:横坐标代表肠道菌群对甲状腺功能减退症的 MR 效应大小;
A 巴氏杆菌科; B 放线菌门; C 慢球菌纲; D 斯莱克菌属;
E 脱硫弧菌目; F 消化球菌科。

图 3 留一分析结果图
Fig. 3 The result of leave-one-out analysis

讨论

甲状腺功能减退症和肠道菌群之间的因果关系被关注已久,目前肠道菌群与甲状腺功能减退关系的研究局限于小样本随机对象试验和动物试验,需要大样本随机试验证实“甲状腺-肠道轴”干预的可能性,但由于临床实际中大样本的随机对照试验的开展有较多限制因素,目前具有较强说服力的说明甲状腺功能减退症和肠道菌群之间因果关系的随机对照试验甚少^[16]。MR 分析中 SNP 的随机分配类似于随机对照试验中暴露因素的随机分配,并且遗传变异不会因为其他混杂因素而改变,相当于自然界的随机对照试验^[17]。本研究采用两样本 MR 方法对 211 种肠道菌群和甲状腺功能减退症的因果关联进行了探索分析。

本研究结果显示,慢球菌纲、放线菌门、巴氏杆菌科、斯莱克菌属和脱硫弧菌目与甲状腺功能减退症呈正相关,即这些菌群的丰度越大,则发生甲状腺功能减退症的风险越大。慢球菌纲是研究相对较少的细菌群,然而最近的研究表明这些微生物群落与免疫调节密切相关,如在炎症性肠病克罗恩病和类风湿性关节炎患者中,球菌的含量更为丰富^[18-19]。本研究中提示慢球菌是甲状腺功能减退症发病的危险因子,推测其可能是通过影响免疫功能的调节进而间接导致甲状腺功

能减退症的发病。放线菌是丝状革兰阳性细菌,双歧杆菌则是放线菌代表性菌群之一,该菌群是人和动物肠道的重要生理菌群,有助于改善消化问题,改善血糖控制,降低血脂水平,提高免疫力等^[20],但本研究中放线菌群丰度过大亦可能成为甲状腺功能减退症发病的重要因素,具体机制仍不明确。巴氏杆菌科的微生物包括多种属的微生物,由巴氏杆菌感染引起的巴氏杆菌病可导致败血症和出血性炎症^[21]。本研究中巴氏杆菌感染导致的该菌群肠道丰度过大是导致甲状腺功能减退症的一个重要因素,推测可能与该菌群感染直接或者间接破坏甲状腺腺体的功能相关。斯莱克菌属由 6 个菌种组成,其中仅有小斯莱克菌报道与人类疾病有关,该细菌是人类口腔微生物菌群的一部分,主要在肠道中茁壮成长,最近的研究表面其可能与龋齿和牙周病等口腔疾病有关^[22]。本研究中斯莱克菌群丰度过高是导致甲状腺功能减退症的危险因素,具体机制有待进一步考证。脱硫弧菌目是一类还原硫酸盐产生硫化氢的厌氧菌,该菌群释放硫化氢作为硫酸盐还原的产物,内源性的硫化氢会毒害肠道上皮细胞,造成肠道敏感性、肠漏或者腹痛等^[23]。本研究提示脱硫弧菌目是甲状腺功能减退症的危险因子,不排除与其产生的内源性硫化氢破坏甲状腺细胞相关。

此外,本研究结果显示,消化球菌科与甲状腺功能减退症发病风险呈负相关,即该类菌群的丰度越高,则发生甲状腺功能减退症的风险越小。消化球菌是人体正常菌群成员之一,通常寄生在人的体表和与外界相同的腔道中,瘤胃球菌即是消化球菌科的一属革兰阳性厌氧细菌,该菌群在消化抗性淀粉方面起着重要作用^[24]。本研究提示,提高肠道消化球菌的丰度,有利于降低甲状腺功能减退症的发病风险。

由上可知,多种肠道菌群与甲状腺功能减退症的发病存在因果关系,但大多数机制尚不明确,目前有研究提示,肠道菌群可能是通过影响甲状腺所需微量元素的吸收利用以及通过其代谢产物诱发自身免疫性疾病,进而直接或者间接导致甲状腺功能减退症的发生发展。人体中肠道菌群中 90% 以上的菌群为拟杆菌门和厚壁菌门,还有少部分是梭菌门、变形菌门等菌群^[25]。肠道菌群及其代谢产物导致机体发病的机制除了通过与机体基因组产生联系外,还可通过影响机体免疫功能间接导致各种疾病的发生^[26]。适量的微量元素对维持甲状腺功能至关重要,肠道菌群会影响机体铁、碘和硒等微量元素的吸收利用^[27],碘元素过量或缺乏、硒元素缺乏都会导致甲状腺疾病或者自身免疫紊乱,铁缺乏会降低血红素依赖性甲状腺过氧化物酶的活性,影响甲状腺激素的合成^[28]。维生素 D 水平与甲状腺功能密切相关,肠道菌群可能通过影响机

体维生素 D 的吸收,间接导致甲状腺功能减退症的发生^[29]。因此,通过服用益生菌和粪菌移植等方式干预肠道菌群,进而促进机体对微量元素如维生素 D、硒、铁等的吸收,可能成为辅助治疗甲状腺功能减退症的潜在方法。

本研究有以下优势:(1)基于 GWAS 数据进行分析,样本量大,结论可靠;(2)MR 分析遵循孟德尔随机分配原则,符合基因固定性,可有效避免混杂因素的干扰;(3)选取的甲状腺功能减退症样本均为欧洲人群,人种较为固定,可以减少偏倚。本研究也存在一些局限:(1)选取的甲状腺功能减退症样本均为欧洲人群,无法将结论推广至其他种族人群;(2)获取的数据无年龄、性别等更详细的队列数据,无法进行亚组分析;(3)本研究虽然确定了多种肠道菌群与甲状腺功能减退症间存在因果关联,但具体发生机制不明,有待开展基础及临床试验进行进一步探究验证。

综上所述,本研究确定了 6 种可能与甲状腺功能减退症有关的肠道细菌类群,其中慢球菌纲、放线菌门、巴氏杆菌科、斯莱克菌属和脱硫弧菌目是促进甲状腺功能减退症发生的肠道菌群,而消化球菌科是抑制甲状腺功能减退症发生的肠道菌群,这一结果或许可为肠道菌群和甲状腺功能减退症的因果关系提供潜在的证据。然而,未来仍需要更多的研究来探索肠道菌群与甲状腺功能减退症之间确切的因果效应,并阐明肠道菌群对甲状腺功能减退症的致病或保护的具体作用机制。

【参考文献】

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:724-726.
- [2] 唐国华,李佩娟,杨文铭,等. 老年亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 浙江医学,2024,46(6):657-661.
- [3] 李雪,吴文轩,赵婧含,等. 甲状腺功能减退症的中西医结合诊疗现状与展望[J]. 中国临床保健杂志,2023,26(6):861-864.
- [4] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 成人原发性甲状腺功能减退症病证结合诊疗指南[J]. 世界中医药,2023,18(16):2265-2272.
- [5] Xu Q, Ni JJ, Han BX, et al. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases: A two-sample mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2022, 12: 746998.
- [6] Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 733992.
- [7] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. Cells, 2023, 12(5): 793.
- [8] Su X, Zhao Y, Li Y, et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(12): 1521-1535.
- [9] 杨双竹,兰丽珍. 肠道菌群与甲状腺疾病的关系[J]. 医学综述, 2021, 27(8): 1512-1516.
- [10] 刘明,高亚,杨珂璐,等. 孟德尔随机化研究的报告规范 (STROBE-MR)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 978-987.
- [11] Birney E. Mendelian randomization[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(4): a041302.
- [12] 于天琦,徐文涛,苏雅娜,等. 孟德尔随机化研究基本原理、方法和局限性[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1227-1234.
- [13] van der Velde KJ, Imhann F, Charbon B, et al. MOLGENIS research: advanced bioinformatics data software for nonbioinformaticians[J]. Bioinformatics, 2019, 35(6): 1076-1078.
- [14] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 156-165.
- [15] Elsworth B, Lyon M, Alexander T, et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure[J]. bioRxiv, 2020: 1-22.
- [16] Virili C, Stramazzo I, Bagaglini MF, et al. The relationship between thyroid and human-associated microbiota: A systematic review of reviews[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024, 25(1): 215-237.
- [17] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications[J]. Eur Heart J, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [18] Fan HN, Zhu P, Lu YM, et al. Mild changes in the mucosal microbiome during terminal ileum inflammation[J]. Microb Pathog, 2020, 142: 104104.
- [19] Salem F, Kindt N, Marchesi JR, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences[J]. United Eur Gastroenterol J, 2019, 7(8): 1008-1032.
- [20] Kim ES. Recent advances of actinomycetes[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 134.
- [21] Peng Z, Lin L, Wang X, et al. The public health concern of *Pasteurella multocida* should not be ignored[J]. Lancet Microbe, 2022, 3(8): e560.
- [22] Shen C, Simpson J, Clawson JB, et al. Prevalence of oral pathogen *Slackia exigua* among clinical orthodontic and non-orthodontic saliva samples[J]. Microorganisms, 2023, 11(4): 867.
- [23] Hu H, Shao W, Liu Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 252.
- [24] Holland SI, Ertan H, Montgomery K, et al. Novel dichloromethane-fermenting bacteria in the Peptococcaceae family[J]. ISME J, 2021, 15(6): 1709-1721.
- [25] 巩家慧,孔令斌,张帆. 肠道微生物介导的色氨酸代谢与肠粘膜屏障研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(9): 1110-1113.
- [26] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. Cells, 2023, 12(5): 793.
- [27] Liu JH, Chen CY, Liu ZZ, et al. Extracellular vesicles from child gut microbiota enter into bone to preserve bone mass and strength[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(9): 2004831.
- [28] Knezevic J, Starchl C, Tmava BA, et al. Thyroid-gut-axis: how does the microbiota influence thyroid function? [J] Nutrients, 2020, 12(6): 1769.
- [29] Zhang L, Shi WY, Zhang LL, et al. Effects of selenium-cadmium co-enriched Cardamine hupingshanensis on bone damage in mice [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 272: 116101.

【收稿日期】 2024-06-05 【修回日期】 2024-08-25