

DOI:10.13350/j.cjpb.260202

• 论著 •

肠道微生物多样性与糖尿病视网膜病变之间的关联分析

蒋寅*, 刘双, 王瑞

(南阳医学高等专科学校第一附属医院眼科二病区, 河南南阳 473000)

【摘要】 目的 探索肠道微生物多样性与糖尿病视网膜病变(DR)之间的关联,并评估相关功能通路和临床指标的关系。方法 于2022-2024年在本院纳入DR患者82例与健康对照50例,采集粪便样本进行V3-V4区测序并计算 α 多样性、 β 多样性,结合LEfSe分析菌群差异,基于PICRUSt工具预测功能通路;同时检测空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂及炎症因子等临床指标并行Spearman相关分析。结果 DR组Shannon指数(4.23 ± 0.38)和Simpson指数(0.79 ± 0.08)均低于对照组(均 $P < 0.05$),*Firmicutes/Bacteroidetes*比值上升,*Faecalibacterium*、*Roseburia*等益生菌属丰度下降,*Escherichia-Shigella*、*Enterococcus*等条件致病菌增多。功能通路预测显示,丙酮酸代谢与脂多糖生物合成在DR组显著上调($P < 0.05$),丁酸代谢下调;部分关键菌属与空腹血糖($r = -0.351$)、炎症因子($r = 0.424$)等指标存在显著相关。

结论 DR患者肠道微生物多样性与功能通路发生异常改变,与糖脂代谢失衡及炎症状态密切相关,为DR的早期干预及治疗策略提供了微生态学新思路。

【关键词】 糖尿病视网膜病变;肠道微生物;多样性;功能通路;相关性

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2026)02-0147-06

[Journal of Pathogen Biology. 2026 Feb.;21(02):147-152.]

Association analysis between intestinal microbial diversity and diabetic retinopathy

JIANG Yin, LIU Shuang, WANG Rui (Department 2 of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the association between gut microbial diversity and diabetic retinopathy (DR), and to evaluate the relationship between relevant functional pathways and clinical indicators. **Methods** Fifty-two DR patients and 50 healthy controls were enrolled from this hospital during 2022-2024. Fecal samples were collected for V3-V4 region sequencing to calculate α diversity, β diversity, and microbial differences were analyzed using LEfSe. Functional pathways were predicted based on the PICRUSt tool. Clinical indicators including fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipids, and inflammatory factors were measured, and Spearman correlation analysis was performed. **Results** Shannon index (4.23 ± 0.38) and Simpson index (0.79 ± 0.08) in the DR group were lower than those in the control group (both $P < 0.05$). The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio increased, while the abundance of beneficial bacteria genera such as *Faecalibacterium* and *Roseburia* decreased, and opportunistic pathogens such as *Escherichia-Shigella* and *Enterococcus* increased. Functional pathway prediction showed that pyruvate metabolism and lipopolysaccharide biosynthesis were significantly upregulated in the DR group ($P < 0.05$), while butyrate metabolism was downregulated. Some key bacterial genera were significantly correlated with fasting blood glucose ($r = -0.351$) and inflammatory factors ($r = 0.424$).

Conclusion DR patients exhibit abnormal changes in gut microbial diversity and functional pathways, which are closely related to glucose and lipid metabolism imbalance and inflammatory status, providing new microecological insights for early intervention and treatment strategies for DR.

【Keywords】 diabetic retinopathy; gut microbiota; diversity; functional pathways; correlation

* 糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见、也是最具破坏性的微血管并发症之一,常导致视力不可逆丧失,已成为全球范围内工作年龄人群失明的主要原因之一^[1]。随着2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率和患病人数的不断攀升,如何有效预测和防治糖尿病视网膜病变对公共卫生及临床实践都具有重大意义^[2]。2型糖尿病并发症主要包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病^[3]、动脉粥样硬化等,既往研究主要聚焦于高血糖、高血压、血脂

异常、遗传背景等传统危险因素,虽然这些因素与DR的发生、进展均有密切联系,但无法完全解释不同患者在病程和并发症严重程度方面的异质性。由此可见,揭示其他潜在危险因素或保护因素对于丰富DR发病机制理论、优化临床管理策略至关重要。

有研究表明,与健康人相比,糖尿病患者肠道菌群

* **【通信作者(简介)】** 蒋寅(1983-),女,河南南阳人,本科,主管护师,主要研究眼科方向。E-mail:13938991724@163.com

组成可能发生明显变化,包括某些菌群丰度增加与炎症状态的加剧、短链脂肪酸产生能力降低等^[4]。部分研究推测肠道微生物通过“肠-视网膜轴”在低度炎症、氧化应激、内皮功能障碍等路径上与视网膜微血管损伤产生相互耦合^[5-6]。虽然若干初步研究提示,DR患者的肠道微生物多样性和特定菌群分布可能与病变严重程度存在一定关联^[7-8],但其内在机制尚未得到系统阐明。对肠道微生物变化与糖尿病视网膜病变发生、发展的关联进行深入分析,能够为DR的早期预测和精细化管理提供新的思路和潜在干预靶点。

本研究通过对来自健康对照及不同分期DR患者的粪便及血液样本进行系统分析,比较肠道微生物多样性和群落构成特点,并结合糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖以及炎症标志物等传统临床指标,期望从微生态学角度阐明肠道微生物在糖尿病视网膜病变中的作用,进一步丰富肠道微生物在代谢性疾病合并微血管并发症中的作用证据。

对象与方法

1 研究对象

研究纳入2022年至2024年在南阳医学高等专科学校第一附属医院眼科二病区招募糖尿病视网膜病变患者82例(DR组),确诊为2型糖尿病,伴或不伴非增殖性、增殖性及黄斑水肿等分期,符合ETDRS分级诊断标准并经眼底照相和光学相干断层扫描(OCT)等检查证实。患者主要来自门诊和住院部,年龄40~75岁,记录病程和血糖控制情况,均未在近3个月内使用广谱抗生素或益生菌制剂。健康对照组(HC组)为同期在体检中心招募的50名年龄和性别匹配个体,无糖尿病及其他严重慢性病史,排除高血压、血脂异常和其他可影响肠道菌群的因素。

所有受试者在纳入前签署知情同意书,研究方案由本单位医学伦理委员会审查批准同意,研究过程遵循赫尔辛基宣言医学伦理准则。

2 样本采集与处理

粪便样本在医师指导下于清晨自取适量中段粪便置于无菌采样管,尽快送至实验室。血液样本于空腹状态下通过静脉采集,分离后立即进行部分指标的常规检测,并于-80℃储存用于后续炎症因子和代谢标志物检测。所有糖尿病视网膜病变患者在相同检查条件下完成眼科评估,包括眼底照相和光学相干断层扫描,以明确病变区域、病变程度及其合并症状,并按照ETDRS标准分期。健康对照组遵循相同的取样及检测流程。

3 微生物组学测序与分析

粪便DNA采用专用试剂盒提取并经V3-V4区特

异性引物扩增后构建文库,使用Illumina平台实施双端测序。原始数据在对接头和低质量片段进行过滤并去除嵌合体后,基于DADA2算法完成OTU或ASV聚类 and 物种注释,参照Greengenes和SILVA数据库识别不同水平的分类学单位。使用QIIME生物信息学工具进行微生物多样性和功能分析,计算Shannon或Simpson等指标以获得 α 多样性信息,同时利用Bray-Curtis和UniFrac距离进行 β 多样性测度并通过PCoA或NMDS可视化。微生物功能通路推断基于PICRUSt和KEGG数据库,识别差异代谢通路并结合临床指标进行关联分析。

4 临床指标与问卷调查

糖代谢指标包括空腹血糖、糖化血红蛋白和餐后2h血糖。血脂检测涵盖总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇。炎症因子(C反应蛋白和白细胞计数)结合血常规结果进行评估。问卷调查收集基本人口学信息、药物使用情况、饮食结构、运动习惯和吸烟饮酒等生活方式。

5 统计学分析

所有数据由R语言(版本4.3.3)和SPSS 23统计软件进行分析。计量资料使用 t 检验进行差异比较,非参数分布采用Mann-Whitney U 检验。相关分析基于Spearman方法评估主要菌群、临床指标与炎症因子的关联程度。统计结果显著性水平设置为 $\alpha = 0.05$ 。

结果

1 一般资料

本研究共纳入糖尿病视网膜病变(DR)患者82例和健康对照(HC)50例。2组在年龄、性别以及BMI方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而DR组的空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、血脂指标及炎症指标均显著高于健康对照组(均 $P < 0.05$)。见表1。

2 肠道微生物多样性分析

α 多样性分析采用Shannon和Simpson指数评估,DR组Shannon、Simpson指数分别为 4.23 ± 0.38 、 0.79 ± 0.08 ,HC组分别为 4.56 ± 0.28 、 0.84 ± 0.07 ,DR组2指数均显著低于HC组($t = 3.245$ 、 2.983 ,均 $P < 0.05$)。 β 多样性分析基于Bray-Curtis和Weighted UniFrac距离的PCoA及NMDS分析表明(图1),DR组与HC组在微生物群落结构上存在显著分离(PERMANOVA $F = 3.176$, $P < 0.001$),提示DR组肠道菌群多样性降低且群落结构发生改变。

3 肠道微生物群落结构差异

从门水平(Phylum)分析,DR组中Firmicutes所

占比显著高于 HC 组 ($P < 0.05$), 而 *Bacteroidetes* 比例显著低于 HC 组 ($P < 0.05$), 表现为更高的 *Firmicutes/Bacteroidetes* 占比; *Proteobacteria* 和 *Actinobacteria* 等其他菌门在 DR 组也出现一定程度升高(图 2)。见表 2。在属水平上, HC 组优势菌属主要为 *Faecalibacterium* 和 *Roseburia* 等产短链脂肪酸菌, 而在 DR 组中, 这些益生菌属的丰度显著下降 ($P < 0.05$)。同时, DR 组中 *Escherichia-Shigella*、*Enterococcus* 等条件致病菌相对丰度升高, 并且还观察到部分与炎症相关的菌属(如 *Ruminococcus_gnavus_group*) 也出现一定程度增加(图 3)。

表 1 糖尿病视网膜病变组(DR 组)和健康对照组(HC 组)基本人口学与临床特征比较

Table 1 Comparison of basic demographic and clinical characteristics between the diabetic retinopathy group (DR group) and the healthy control group (HC group)

指标	DR 组(n=82)	HC 组(n=50)	t 值/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	61.35±7.34	60.18±6.92	0.887	0.378
男性/女性(例)	44/38	24/26	0.264	0.792
BMI(kg/m ²)	25.12±3.06	24.86±2.78	0.512	0.610
空腹血糖(mmol/L)	7.64±0.92	5.22±0.46	16.257	<0.01
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	9.72±1.28	6.39±0.81	17.124	<0.01
HbA1c(%)	7.98±1.26	5.63±0.28	14.641	<0.01
总胆固醇(mmol/L)	5.10±0.87	4.72±0.59	2.684	<0.01
甘油三酯(mmol/L)	2.41±0.70	1.70±0.55	5.940	<0.01
LDL-C(mmol/L)	3.07±0.71	2.61±0.54	3.784	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.23±0.31	1.42±0.26	3.650	<0.01
CRP(mg/L)	5.36±2.23	3.85±1.61	4.048	<0.01

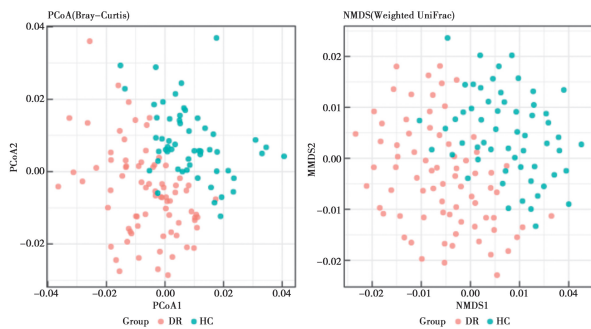


图 1 糖尿病视网膜病变组(DR 组)和健康对照组(HC 组)肠道微生物群的 β 多样性分析

Fig. 1 β -diversity analysis of intestinal microbiota in the diabetic retinopathy group (DR group) and the healthy control group (HC group)

表 2 糖尿病视网膜病变组(DR 组)和健康对照组(HC 组)主要菌门的相对丰度比较(%)

Table 2 Comparison of relative abundance of major bacterial phyla between diabetic retinopathy group (DR group) and healthy control group (HC group)

菌门	DR 组(n=82)	HC 组(n=50)	t 值	P 值
<i>Bacteroidetes</i>	40.12±4.36	46.08±4.92	5.253	<0.01
<i>Firmicutes</i>	54.71±5.15	50.26±4.79	4.300	<0.01
<i>Proteobacteria</i>	3.28±0.87	2.52±0.62	5.046	<0.01
<i>Actinobacteria</i>	1.89±0.61	1.14±0.59	2.485	0.020

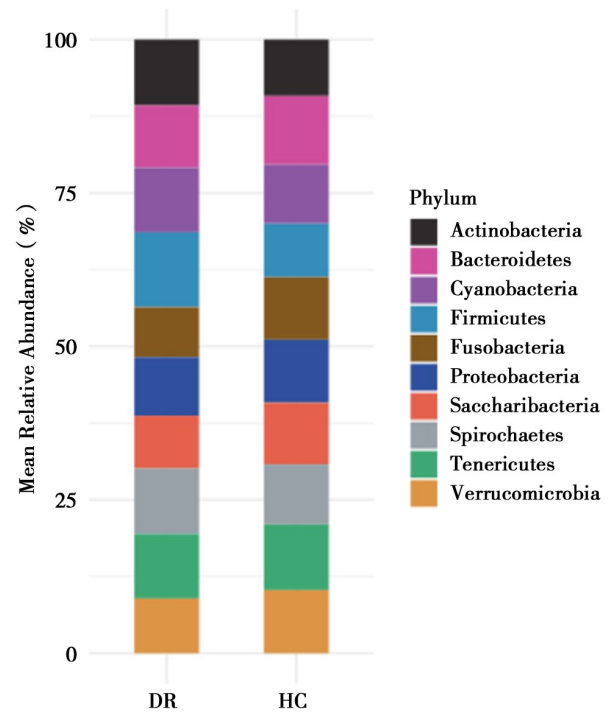


图 2 糖尿病视网膜病变组(DR 组)和健康对照组(HC 组) Top10 菌门的平均相对丰度

Fig. 2 Average relative abundance of the top 10 bacterial phyla in the diabetic retinopathy group (DR group) and the healthy control group (HC group)

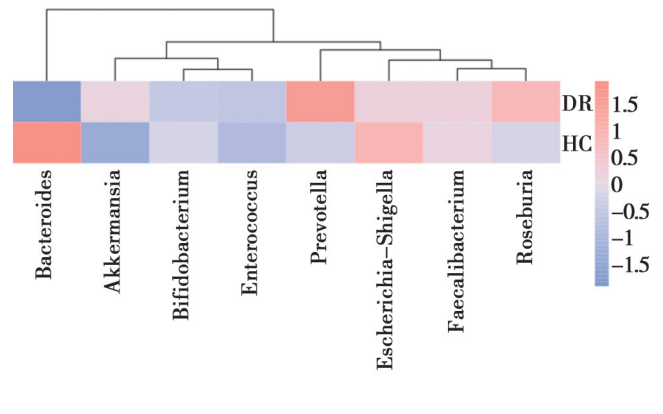


图 3 Top8 肠道微生物菌属(Genus)在糖尿病视网膜病变组(DR 组)和健康对照组(HC 组)的平均相对丰度热图

Fig. 3 Heat map of the average relative abundance of the top 8 intestinal microbial genera in the diabetic retinopathy group (DR group) and the healthy control group (HC group)

基于 LEfSe(线性判别分析效应值, LDA Effect Size)方法对不同分组的肠道菌群进行差异丰度分析, 结果显示(表 3, 图 4), 在 DR 组中 *Escherichia-Shigella* 及 *Enterococcus* 等菌属的 LDA 评分(>3.0) 均显著高于 HC 组 ($P < 0.05$), 而 *Faecalibacterium* 和 *Roseburia* 的 LDA 评分明显偏低 ($P < 0.05$)。这些差异菌在功能上与短链脂肪酸合成、肠道屏障功能维护及炎症敏感性调控等过程密切相关, 提示 DR 组患者肠道微生物组生态位发生显著改变。

表 3 糖尿病视网膜病变组 (DR 组) 和健康对照组 (HC 组) 关键差异菌 LefSe 分析

Table 3 LefSe analysis of key differential bacteria between diabetic retinopathy group (DR group) and healthy control group (HC group)

关键差异菌属	组别优势	LDA 评分(均值±SD)	P 值
<i>Escherichia-Shigella</i>	DR 组	3.52±0.21	0.004
<i>Enterococcus</i>	DR 组	3.14±0.16	0.009
<i>Faecalibacterium</i>	HC 组	3.28±0.24	0.010
<i>Roseburia</i>	HC 组	3.06±0.19	0.022
<i>Ruminococcus_gnavus_group</i>	DR 组	2.98±0.17	0.035

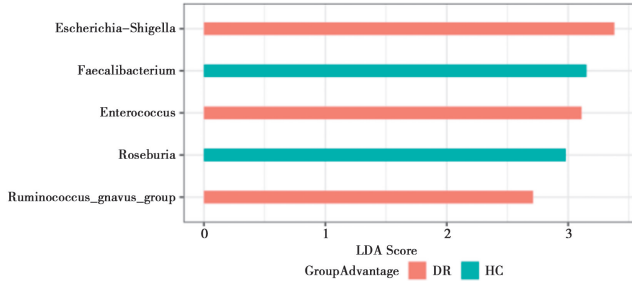


图 4 糖尿病视网膜病变组 (DR 组) 和健康对照组 (HC 组) 关键差异菌 LefSe 分析 (LDA>2)

Fig. 4 LefSe analysis of key differential bacteria between the diabetic retinopathy group (DR group) and the healthy control group (HC group) (LDA>2)

4 微生物功能通路预测

基于 PICRUS2 工具和 KEGG 数据库对测序数据进行功能预测和代谢通路及功能基因进行注释与比较。结果显示,DR 组与 HC 组在能量代谢、脂代谢和炎症通路等多个层面均存在显著差异,部分通路的相对丰度在 DR 组显著升高或降低(均 $P < 0.05$) (表 4)。在与糖代谢和炎症相关的功能通路中,DR 组关键酶基因注释丰度有明显变化,其中丙酮酸代谢、草酰乙酸转运通路以及脂多糖(LPS)生物合成途径等表达水平均有显著升高趋势($P < 0.05$),而与短链脂肪酸(SCFA)合成相关的丁酸代谢通路丰度则降低。此外,部分支链氨基酸和芳香族氨基酸的合成通路在 DR 组轻度升高,提示其可能与宿主能量代谢失衡及炎症状态持续加重有关。

表 4 Top5 微生物功能 KEGG 通路预测结果

Table 4 KEGG pathway prediction results of Top 5 microbial functions

通路名称	KEGG 通路/ KO 注释	DR 组相对 丰度(%)	HC 组相对 丰度(%)	P 值
丙酮酸代谢 (ko00620)	Carbohydrate metabolism	3.42±0.53	2.61±0.37	0.003
脂多糖生物合成 (ko00540)	Lipopolysaccharide biosynthesis	1.98±0.24	1.32±0.19	0.001
丁酸代谢 (ko00650)	Butanoate metabolism	2.76±0.41	3.49±0.45	0.012
支链氨基酸合成 (ko00290)	Valine, leucine and isoleucine biosynthesis	2.11±0.28	1.78±0.31	0.020
氧化磷酸化 (ko00190)	Oxidative phosphorylation	4.09±0.56	3.52±0.47	0.016

5 肠道微生物与临床指标的相关性

本研究选取糖脂代谢及炎症相关指标(空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂指标、炎症因子)采用 Spearman 相关分析评估主要菌属、关键差异菌以及部分功能通路丰度与临床指标的关联性。结果见图 5,部分益生菌(*Faecalibacterium*、*Roseburia*)与空腹血糖($r = -0.351$)、糖化血红蛋白($r = -0.314$)之间呈显著负相关(均 $P < 0.05$),而条件致病菌(*Escherichia-Shigella*、*Enterococcus*)则与分别炎症生物标志物[C 反应蛋白($r = 0.424$)、TNF- α ($r = 0.395$)]及血糖水平呈显著正相关(均 $P < 0.05$) (表 5)。此外,与短链脂肪酸合成相关的功能通路丰度(丁酸代谢)与糖脂水平呈显著负相关($r = -0.293$, $P < 0.05$),提示这些代谢通路的下降极可能导致能量代谢和肠道屏障功能失调。相反,脂多糖(LPS)生物合成通路丰度与多项炎症指标呈正相关($r = 0.395$, $P < 0.05$)。

表 5 肠道微生物与临床指标的 Spearman 相关性分析
Table 5 Spearman correlation analysis between intestinal microorganisms and clinical indicators

临床指标	关键菌属/通路	相关系数(r)	P 值
空腹血糖 (mmol/L)	<i>Faecalibacterium</i>	-0.351	0.021
糖化血红蛋白 (%)	<i>Roseburia</i>	-0.314	0.030
C 反应蛋白 (mg/L)	<i>Escherichia-Shigella</i>	0.424	0.008
TNF- α (pg/mL)	LPS 生物合成通路	0.395	0.017
总胆固醇 (mmol/L)	丁酸代谢通路	-0.293	0.039

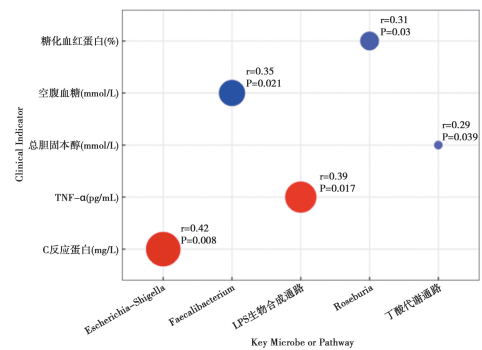


图 5 关键微生物和代谢通路与临床指标之间的 Spearman 相关性
Fig. 5 Spearman correlation between key microorganisms and metabolic pathways and clinical indicators

讨论

肠道微生态与宿主代谢及免疫状态之间的相互作用在多项代谢性疾病中展现了重要关联。DR 患者突出表现出菌群多样性下降与群落结构偏移的特征,与机体系统性炎症、胰岛素抵抗及血糖波动的关系可能比传统理念更为复杂。已有文献指出,特定产短链脂肪酸的有益菌属有利于维持肠黏膜屏障与内分泌稳态^[9-12],条件致病菌及炎症相关菌群的过度生长则容易诱发机体免疫警戒、促进低度炎症信号的传播^[9,13]。对比 DR 组与 HC 组,在微生物多样性方面的显著落

差与高水平条件致病菌比例升高,提示宿主在肠道稳态维持过程中的重要环节出现失衡,或进一步强化胰岛素抵抗与炎症反应,从而加速微血管的损害。

从菌门水平来看,DR组中 *Firmicutes* 占比升高与 *Bacteroidetes* 比例下降的模式提示出肠道内微生物互作生态位的变化。相关文献指出, *Firmicutes*/*Bacteroidetes* 比值的上升可能导致宿主在能量摄取和脂肪储存方面易于失衡^[14-16]。由于短链脂肪酸在维持肠屏障完整性和能量稳态方面具有重要功能, *Faecalibacterium*、*Roseburia* 等关键产短链脂肪酸属在DR组内丰度下降,对肠道黏膜和系统性炎症调控可能产生负面影响^[17-19]。同时, *Escherichia-Shigella*、*Enterococcus* 和其他与炎症相关的菌属增多,提示菌群失调与宿主慢性炎症间或许存在双向促进过程^[20-21]。

功能通路预测结果表明丙酮酸代谢及脂多糖生物合成通路的上调,提示炎症信号与能量利用效率增高,或可能加剧宿主的微血管损伤及内皮功能障碍^[22-24]。丁酸合成路径的下调或与机体能量代谢和肠黏膜稳态保护功能削弱密切相关^[25-26]。支链氨基酸和芳香族氨基酸合成通路的上调亦在部分糖尿病人群中得到了验证,这种变化或与胰岛素抵抗和炎症激活形成复合影响^[27-29]。

结合临床指标的相关性分析,短链脂肪酸相关菌属与血糖、糖化血红蛋白等指标的负相关关系,表明肠道中益生菌减少后对糖脂代谢的保护性作用随之被削弱。脂多糖合成通路与TNF- α 等炎性标志物的正相关提示肠屏障功能妥协时可能出现细菌内毒素易位现象,进一步加深系统性低度炎症,促进微血管结构与功能受损^[30-31]。此外,这些菌群和通路的改变并非孤立存在,或与机体免疫和代谢网络的多重失调相互促进。

上述发现为“肠-视网膜轴”在糖尿病视网膜病变中的可能作用提供了新证据。微生物相关代谢物或可调控炎症路径、氧化应激和血管通透性,从而在视网膜微循环环境中发挥促炎或保护功能。本研究揭示的菌群结构特征、关键差异菌与功能通路,为进一步探索肠道微生态在微血管并发症中的干预价值提供了潜在线索。结合既往关于饮食、生活方式及临床干预的文献,未来有必要针对不同DR分期的菌群特征和功能差异开展进一步纵向追踪和干预试验,并以更大规模多中心人群验证相关结论,为糖尿病视网膜病变的个体化防治提供新的方向。

【参考文献】

[1] Cioana M, Deng J, Nadarajah A, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy in pediatric type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3):

e231887.
[2] Mesinovic J, Fyfe JJ, Talevski J, et al. Type 2 diabetes mellitus and sarcopenia as comorbid chronic diseases in older adults: Established and emerging treatments and therapies [J]. Diabetes Metab J, 2023, 47(6):719-742.
[3] 印红爱, 向家强. 左归降糖益肾方改善2型糖尿病肾病MKR小鼠肾损害机制研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6):642-647, 652.
[4] Wu J, Yang K, Fan H, et al. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(1):1114424.
[5] Prasad R, Adu-Agyeiwaah Y, Floyd JL, et al. Sustained ACE2 expression by probiotic improves integrity of intestinal lymphatics and retinopathy in type 1 diabetic model [J]. J Clin Med, 2023, 12(5):1771.
[6] 刘心怡, 刘堃. 肠道菌群在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(3):260-264.
[7] Huang Y, Wang Z, Ye B, et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids [J]. J Transl Med, 2023, 21(1):451.
[8] Cai Y, Kang Y. Gut microbiota and metabolites in diabetic retinopathy: Insights into pathogenesis for novel therapeutic strategies [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164(1):114994.
[9] Owens J, Qiu H, Knoblich C, et al. Feeding intolerance after pediatric cardiac surgery is associated with dysbiosis, barrier dysfunction, and reduced short-chain fatty acids [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2024, 327(5):G685-G696.
[10] 潘通. 基于肠道菌群探究黄芪灵芝散改善2型糖尿病的机制[D]. 吉林:吉林大学, 2022.
[11] Guo C, Li Q, Chen R, et al. Baicalein alleviates non-alcoholic fatty liver disease in mice by ameliorating intestinal barrier dysfunction [J]. Food Funct, 2023, 14(4):2138-2148.
[12] Cheng F, Qiao Z, Liang G, et al. Polysaccharide from *Sparassis latifolia* alleviates intestinal barrier dysfunction in mice exposed to lead [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 8):127615.
[13] Ismael M, Huang M, Zhong Q. The bacteriocins produced by lactic acid bacteria and the promising applications in promoting gastrointestinal health [J]. Foods, 2024, 13(23):3887.
[14] Tsai YC, Tai WC, Liang CM, et al. Alternations of the gut microbiota and the *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ratio after biologic treatment in inflammatory bowel disease [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2024, S1684-1182(24):181-184.
[15] Yuan Y, Yang J, Zhuge A, et al. Gut microbiota modulates osteoclast glutathione synthesis and mitochondrial biogenesis in mice subjected to ovariectomy [J]. Cell Prolif, 2022, 55(3):e13194.
[16] Guan Z, Xuanqi Z, Zhu J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss through the gut microbiota [J]. Pharmacol Res, 2023, 196(1):106930.
[17] 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
[18] Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity [J]. Nat Rev Immunol,

- 2024,24(8):577-595.
- [19] 林晓倩. 人肠道益生菌 *Faecalibacterium* 分离株基因组的遗传多样性及生物学功能研究[D]. 广东:华南理工大学,2023.
- [20] Staude B, Gschwendtner S, Frodermann T, et al. Microbial signatures in amniotic fluid at preterm birth and association with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):248.
- [21] Yu W, Huang G, Wang J, et al. Imperata cylindrica polysaccharide ameliorates intestinal dysbiosis and damage in hyperuricemic nephropathy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278 (Pt 1):134432.
- [22] Chen T, Xie Q, Tan B, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 protects cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage by reducing lactate accumulation [J]. *Inflammation*, 2024, 47(4):1356-1370.
- [23] Jia B, Tang L, Liu H, et al. Potential roles of the interactions between gut microbiota and metabolites in LPS-induced intrauterine inflammation (IUI) and associated preterm birth (PTB) [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):7.
- [24] Luo P, Zhang Q, Zhong TY, et al. Celastrol mitigates inflammation in sepsis by inhibiting the PKM2-dependent Warburg effect [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):22.
- [25] Handa O, Miura H, Gu T, et al. Reduction of butyric acid-producing bacteria in the ileal mucosa-associated microbiota is associated with the history of abdominal surgery in patients with Crohn's disease [J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1):2241615.
- [26] Cao Y, Chen J, Xiao J, et al. Butyrate: a bridge between intestinal flora and rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15(1):1475529.
- [27] Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase (BCKD), in Human pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):4022.
- [28] 张天鑫, 张婷, 黄鑫, 等. 氨基酸与2型糖尿病因果关系的孟德尔随机化分析[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2023, 61(5):102-107.
- [29] Blair MC, Neinast MD, Jang C, et al. Branched-chain amino acid catabolism in muscle affects systemic BCAA levels but not insulin resistance [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4):589-606.
- [30] He Y, Li Z, Xu T, et al. Polystyrene nanoplastics deteriorate LPS-modulated duodenal permeability and inflammation in mice via ROS driven-NF-kappaB/NLRP3 pathway [J]. *Chemosphere*, 2022, 307(Pt 1):135662.
- [31] Qi-Xiang M, Yang F, Ze-Hua H, et al. Intestinal TLR4 deletion exacerbates acute pancreatitis through gut microbiota dysbiosis and paneth cells deficiency [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2112882.

【收稿日期】 2025-06-13 【修回日期】 2025-09-07

(上接 146 页)

- [12] Avitabile E, Menotti L, Croatti V, et al. Protective mechanisms of vaginal lactobacilli against sexually transmitted viral infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17):9168.
- [13] Wei W, Xie L Z, Xia Q, et al. The role of vaginal microecology in the cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(9):2237-2254.
- [14] 王嘉浩, 张明璇, 张乐, 等. 宫颈细胞学异常妇女不同 HPV16 感染状态下阴道菌群特征及功能分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, 27(3):268-273, 325.
- [15] Mancilla V, Jimenez NR, Bishop NS, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection, and cervical carcinogenesis: A systematic review in the latina population [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2024, 14(2):480-497.
- [16] Kamel M, Aleya S, Alsubih M, et al. Microbiome dynamics: A paradigm shift in combatting infectious diseases [J]. *J Pers Med*, 2024, 14(2):217.
- [17] Manore SG, Doheny DL, Wong GL, et al. IL-6/JAK/STAT3 signaling in breast cancer metastasis: Biology and treatment [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1):866014.
- [18] Dong B, Huang Y, Cai H, et al. Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of childbearing age via host NF-kappaB/C-myc [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(11):5519-5534.
- [19] Pavitra E, Kancharla J, Gupta VK, et al. The role of NF-kappaB in breast cancer initiation, growth, metastasis, and resistance to chemotherapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163(1):114822.
- [20] 杜娟, 王瀚, 刘晓丽, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道菌群分布特点分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(06):781-785.
- [21] Wen Q, Wang S, Min Y, et al. Associations of the gut, cervical, and vaginal microbiota with cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Womens Health*, 2025, 25(1):65.
- [22] Shen S, Zhao S, Shan J, et al. Metabolomic and microbiota profiles in cervicovaginal lavage fluid of women with high-risk human papillomavirus infection [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):796.
- [23] 章昉, 寿坚, 周建英, 等. 基于 ADP-heptose/ALPK1 通路探讨阴道微生态对 HPV 感染的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(5):514-519, 523.
- [24] Liu Y, Wang S, Liu J, et al. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):816.
- [25] 纪桢, 祁美霞, 田秀芳, 等. HPV 感染对慢性宫颈炎患者阴道微生态及 miR-21、COX-2 和炎症因子表达的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(2):243-247.

【收稿日期】 2025-06-28 【修回日期】 2025-09-10