

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.017
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250208.1007.008\(2025-02-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250208.1007.008(2025-02-08))

基于孟德尔随机化探究肠道菌群与弥漫大 B 细胞淋巴瘤的相关性

刘娟¹, 陈明亮², 黄莉萍¹, 尹薇¹, 林心璐¹, 李艳秋¹, 王欣¹
(遂宁市中心医院:1. 血液科;2. 消化中心三病区肝胆外科, 四川遂宁 629000)

[摘要] **目的** 探讨肠道菌群与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)之间的因果关系。**方法** 使用两样本双向孟德尔随机化的方法,通过分析全基因组关联研究(GWAS)汇总统计数据来提取与暴露和结局相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量,根据 SNPs 的 P 值挑选暴露工具变量($P<1\times10^{-5}$)和结局工具变量($P<5\times10^{-8}$)。使用 3 种不同的孟德尔分析方法进行双向双样本孟德尔随机化分析肠道菌群与 DLBCL 之间的关系,同时进行异质性、多效性和留一法等敏感性分析。**结果** 嗜胆菌属(*Bilophila* 属, $OR=2.043, 95\%CI:1.279\sim3.264$), 粪热杆菌属(*Coprobacter* 属, $OR=1.371, 95\%CI:1.035\sim1.816$), 真杆菌属(*Eubacterium eligens* group 属, $OR=1.996, 95\%CI:1.291\sim3.087$)增加 DLBCL 的发病风险。另枝菌属(*Alistipes* 属, $OR=0.588, 95\%CI:0.359\sim0.963$), 真杆菌属(*Eubacterium eligens* group 属, $OR=1.996, 95\%CI:1.291\sim3.087$), 雷克氏菌属(*Slackia* 属, $OR=0.688, 95\%CI:0.479\sim0.988$)降低 DLBCL 的发病风险。反向孟德尔随机化分析分析,未能发现任何关于 DLBCL 与 6 种肠道菌群之间存在因果关系的证据。**结论** 肠道菌群与 DLBCL 之间存在因果关联。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;肠道菌群;孟德尔随机化;单核苷酸多态性;工具变量
[中图法分类号] R551.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0652-07

Correlation between gut microbiota and diffuse large B-cell lymphoma based on Mendelian randomization

LIU Juan¹, CHEN Mingliang², HUANG Liping¹, YIN Wei¹, LIN Xinlu¹, LI Yanqiu¹, WANG Xin¹
(1. Hematology Department; 2. Hepatobiliary Surgery, Third Ward of Digestive Center, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between gut microbiota and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Employed a two-sample bidirectional Mendelian randomization approach, using summary statistics from genome-wide association studies (GWAS) to extract single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with exposure and outcome as instrumental variables. Exposure instrumental variables ($P<1\times10^{-5}$) and outcome instrumental variables ($P<5\times10^{-8}$) were selected based on the P-values of SNPs. Three different Mendelian randomization methods were used to analyze the relationship between gut microbiota and DLBCL, with sensitivity analyses including heterogeneity, pleiotropy, and leave-one-out tests. **Results** *Bilophila* ($OR=2.043, 95\%CI:1.279-3.264$), *Coprobacter* ($OR=1.371, 95\%CI:1.035-1.816$), *Eubacterium eligens* group ($OR=1.996, 95\%CI:1.291-3.087$) increased the risk of DLBCL. *Alistipes* ($OR=0.588, 95\%CI:0.359-0.963$), *Eubacterium eligens* group ($OR=1.996, 95\%CI:1.291-3.087$), *Slackia* ($OR=0.688, 95\%CI:0.479-0.988$) reduced the risk of DLBCL. Reverse Mendelian randomization analysis failed to reveal any evidence of a causal relationship between DLBCL and the six gut microbiota. **Conclusion** There is a causal association between gut microbiota and DLBCL.

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; gut microbiota; Mendelian randomization; single nucleotide polymorphism; instrumental variable

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是世界最常见的淋巴瘤亚型,占非霍奇金淋巴瘤的 40%^[1]。DLBCL 作为一种具有高度异质性的疾病,预后呈现极大的差异。尽管 DLBCL 是淋巴瘤中最为常见的亚型,但其确切的病因及发病机制尚未充分揭示。因此,对于 DLBCL 病因及发病机制的深入研究显得尤为迫切。肠道菌群是指存在于人类肠道内的各种微生物的集合体,主要包括细菌、真菌、病毒和其他微生物,

与人体维持着一种共生关系。肠道菌群在人体肠道内形成一个复杂的微生态系统,不仅参与消化、代谢和能量转换,还在肠道完整性、调节肠上皮功能、抵抗病原体、支持脂质代谢、血管生成、调节先天性和适应性免疫中发挥重要作用^[2-6]。肠道菌群被发现与糖尿病、肥胖、心血管疾病、炎症性肠病、肠易激综合征以及肿瘤等多种疾病具有相关性^[7-10]。肠道菌群在血液系统恶性肿瘤的发生和发展同样发挥重要作用^[11]。研究显示,DLBCL 患者的肠道菌群结构发生明显变化,细菌丰度也发生改变^[12-14]。微生物可能直接或间接诱发淋巴瘤的发生^[15],作用机制可能涵盖炎症、免疫、物质代谢以及遗传物质的变异等多个方面^[16-17]。鉴于生活方式、环境、宿主基因突变以及潜在的因果关系等混杂因素,肠道菌群与 DLBCL 之间的确切联系有待进一步研究和明确。为此,本研究采用了一种稳健的方法,即基于两样本分析的孟德尔随机化(MR)方法。该方法利用遗传变异作为工具变量,深入探索暴露因素与结果特征之间的因果关系。尽管现有的研究结果已初步揭示了肠道菌群与 DLBCL 存在相互作用^[12-14],但这一领域的研究潜力仍然巨大。因此,本研究旨在通过 MR 分析,进一步探究肠道菌群与 DLBCL 之间的因果关系,以期为该疾病的预防和治疗提供更为科学的依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究通过分析全基因组关联研究(GWAS)汇总统计数据来提取与相应暴露相关的遗传变异。根据严格的标准挑选工具变量。使用 3 种不同的 MR 方法进行双向双样本 MR 分析。同时进行敏感性分析,包括异质性、多效性和留一法分析,以评估研究的稳健性。

1.2 数据来源

肠道菌群的汇总数据来源于国际 MiBioGen 联盟^[18]进行的 GWAS 调查,包括 24 个队列和 18 340 例研究对象。对每个队列的定量微生物组性状位点(mbQTL)进行了定位分析,只考虑超过 10% 的样本中发现的分类群。共获得 211 个分类类群,包括 35 科、20 目、16 纲、9 门、131 属。DLBCL 的数据从芬兰数据库获得,包括病例组($n = 675$)和对照组($n = 488\ 749$),总样本量为 489 424 例,且均为欧洲人群,总的单核苷酸多态性(SNPs)数量为 24 199 770。

1.3 工具变量的选择

采用 SNPs 作为工具变量,GWAS 检测 P 值阈值($P < 1 \times 10^{-5}$)和效应等位基因频率(EAF) > 0.01 的微生物区系类群的 SNPs。工具变量包含的阈值 $P < 1 \times 10^{-5}$ 是通过最大限度地增加遗传预测因素解释的遗传方差来确定的。DLBCL 的遗传工具变量选择过程中,使用全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)。为了防止连锁不平衡导致结果偏倚,使用两样本 MR 的软件包对 1 000 基因组项目的欧洲样本进行了聚集

分析,并具有严格的标准($r^2 < 0.001$ 和窗口大小为 $10\ 000 \times 10^3$)。当 $r^2 < 0.001$ 时,只保留了具有最低 P 值的 SNPs。此外,排除了连锁不平衡参考基因组中未发现的 SNPs。为了衡量工具变量的强度,使用提供的公式:

$$r^2 = 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \beta^2 \quad (1)$$

$$F = \frac{N - k - 1}{k} \times \frac{r^2}{1 - r^2} \quad (2)$$

计算了 F 统计量,其中 MAF 表示次等位基因频率, β 表示 SNPs 对暴露因素的效应值, r^2 表示工具变量解释的方差, N 表示数据样本量, k 表示仪器中包含的 SNPs 数量^[19-20]。最终,选择与 DLBCL 相关的独立 SNPs 作为工具变量,采用 P 阈值为 1.0×10^{-5} 。在反向 MR 分析中,将阈值 $P < 5.0 \times 10^{-8}$ 的结果作为暴露因素的筛选标准。然后,分别使用 1 000 个基因组欧洲参考面板将所有这些遗传变异聚为 $\pm 10\ 000$ kb 距离内的 r^2 小于连锁不平衡阈值。对于回文 SNPs,利用等位基因频率信息确定正向链等位基因。如果结果 GWAS 汇总数据中不存在则直接删除。最后,计算分析中所有 SNPs 的 F 统计量。

1.4 统计学处理

采用多种方法研究肠道菌群与 DLBCL 之间的因果关系,如逆方差加权法(IVW 法)、加权中位数法和 MR-Egger 回归法。本研究 MR 分析主要依赖于 IVW 法^[19]。如果没有水平多效性,IVW 法结果保持无偏倚。通过使用 Q 统计量测量遗传变异异质性并检查 MR-Egger 回归法中的截距来验证 MR 假设^[20],从而评估整体水平多效性的存在。为了评估结果的稳健性,采用留一法进行敏感性分析,来确定因果信号是否由单个 SNPs 驱动。此外,通过研究与用作工具变量的每个 SNPs 相关的次级表型来探索定向多效性的潜在影响。采用 PhenoScanner 数据库进行分析,数据于 2023 年 8 月 30 日通过以下链接访问:<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>。通过 MR 分析确认菌群特征与 DLBCL 之间的联系后,进行了反向 MR 分析。在这项分析中,以 DLBCL 为暴露变量,微生物特征为结局变量。MR 分析采用了开源统计软件 R4.3.2 中的“孟德尔随机化”“TwoSampleMR”软件包。使用 95%CI 的 OR 量化肠道菌群与 DLBCL 风险之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

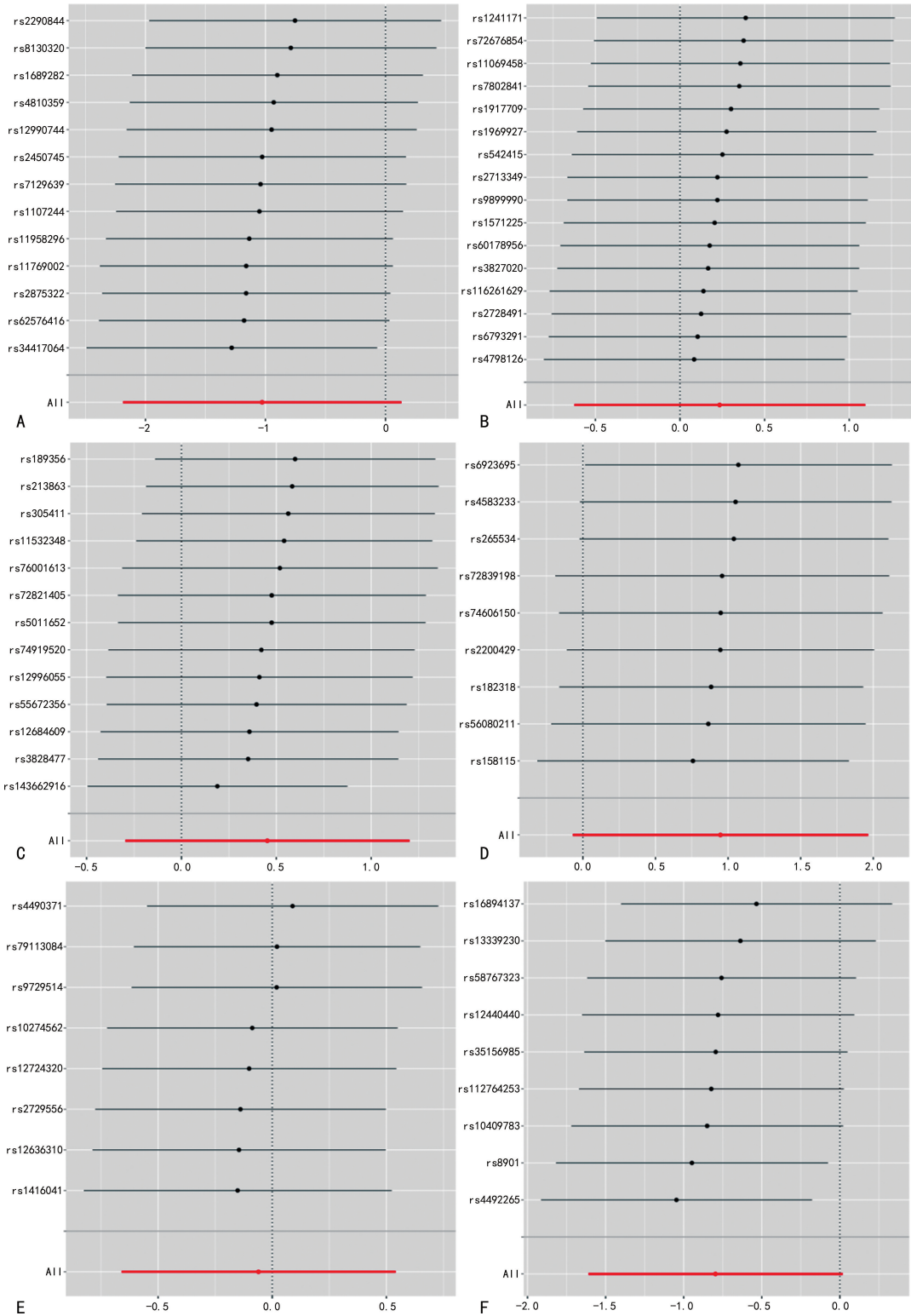
2 结果

2.1 肠道菌群对 DLBCL 的因果效应

在正向 MR 分析中,采用 IVW 法确定了 6 种特定菌群与 DLBCL 发病风险之间的因果关系,见表 1。以下肠道菌群导致 DLBCL 发病风险增加:嗜胆菌属(Bilophila 属,OR = 2.043,95%CI:1.279~3.264),粪热杆菌属(Coprobacter 属,OR = 1.371,95%CI:1.035~1.816),真杆菌属(Eubacterium eligens

group 属, $OR = 1.996, 95\%CI: 1.291 \sim 3.087$)。同时发现以下菌群可降低 DLBCL 发病风险: 另枝菌属 (*Alistipes* 属, $OR = 0.588, 95\%CI: 0.359 \sim 0.963$), 厚壁菌门 (*Ruminococcaceae*) UCG011 属 ($OR = 0.749, 95\%CI: 0.574 \sim 0.978$), 雷克氏菌属 (*Slackia* 属, $OR = 0.688, 95\%CI: 0.479 \sim 0.988$)。此外, 应用

加权中位数法进行分析, *Bilophila* 属、*Coprobacter* 属和 DLBCL 之间的关联保持一致。工具变量最低 $F = 19.5$, 表明所有工具变量与肠道菌群之间存在强烈的关联。研究结果并未表明在 MR-Egger 回归法的截距中存在水平多效性, 异质性及多效性检验显示没有异质性及多效性。留一法分析结果见图 1。



A、B、C、D、E、F 分别为 *Alistipes*、*Bilophila*、*Coprobacter*、*Eubacterium eligens* group、*Ruminococcaceae* UCG011、*Slackia* 属对 DLBCL 因果效应的敏感性。

图 1 留一法分析 6 种肠道菌群对 DLBCL 因果效应的敏感性

表 1 肠道菌群对 DLBCL 的影响

暴露变量	方法	SNPs 数量(<i>n</i>)	β	SE	<i>P</i>	OR	95%CI	异质性		多效性		
								<i>Q</i>	<i>Q-P</i>	Egger 截距	SE	<i>P</i>
Alistipes 属	MR-Egger 回 归法	14	1.086	1.260	0.406	2.961	0.250~35.005	7.256	0.84	−0.097	0.074	0.215
	IVW 法	14	−0.531	0.252	0.035	0.588	0.359~0.963	8.970	0.775			
	加权中位数法	14	−0.512	0.343	0.136	0.599	0.306~1.174					
Bilophila 属	MR-Egger 回 归法	15	1.599	1.005	0.136	4.951	0.691~35.492	18.993	0.123	−0.068	0.075	0.381
	IVW 法	15	0.715	0.239	0.003	2.043	1.279~3.264	20.195	0.124			
	加权中位数法	15	1.013	0.294	0.001	2.754	1.547~4.900					
Coprobacter 属	MR-Egger 回 归法	14	0.266	0.465	0.578	1.304	0.524~3.245	8.949	0.707	0.006	0.052	0.911
	IVW 法	14	0.316	0.143	0.028	1.371	1.035~1.816	8.961	0.776			
	加权中位数法	14	0.386	0.189	0.041	1.471	1.016~2.128					
Eubacterium eligens group 属	MR-Egger 回 归法	10	0.527	0.606	0.410	1.693	0.517~5.548	7.342	0.500	0.017	0.059	0.778
	IVW 法	10	0.691	0.222	0.002	1.996	1.291~3.087	7.427	0.593			
	加权中位数法	10	0.593	0.318	0.062	1.810	0.970~3.379					
Ruminococcaceae UCG011 属	MR-Egger 回 归法	8	−0.785	0.681	0.293	0.456	0.120~1.732	1.057	0.983	0.067	0.09	0.485
	IVW 法	8	−0.289	0.136	0.034	0.749	0.574~0.978	1.611	0.978			
	加权中位数法	8	−0.295	0.170	0.082	0.745	0.534~1.038					
Slackia 属	MR-Egger 回 归法	9	−0.102	0.860	0.909	0.903	0.167~4.872	1.057	0.983	−0.030	0.092	0.756
	IVW 法	9	−0.374	0.185	0.043	0.688	0.479~0.988	1.611	0.978			
	加权中位数法	9	−0.454	0.251	0.071	0.635	0.388~1.040					

2.2 DLBC 对肠道菌群的因果效应

之间因果关系的证据,敏感性分析的结果保持一致,反向 MR 分析未能揭示 DLBCL 与 6 种肠道菌群

见表 2。

表 2 DLBCL 对肠道菌群的因果效应

结局变量	方法	SNPs 数量(<i>n</i>)	β	SE	<i>P</i>	OR	95%CI	异质性		多效性		
								<i>Q</i>	<i>Q-P</i>	Egger 截距	SE	<i>P</i>
Alistipes 属	MR-Egger 回 归法	7	−0.052	0.113	0.665	0.949	0.760~1.186	6.387	0.270	0.020	0.029	0.530
	IVW 法	7	0.023	0.020	0.254	1.023	0.984~1.065	6.967	0.324			
	加权中位数法	7	0.023	0.026	0.366	1.024	0.973~1.077					
Bilophila 属	MR-Egger 回 归法	7	−0.044	0.117	0.722	0.957	0.760~1.204	2.816	0.728	0.001	0.03	0.974
	IVW 法	7	−0.040	0.022	0.067	0.961	0.920~1.003	2.817	0.831			
	加权中位数法	7	−0.028	0.028	0.324	0.973	0.921~1.028					
Coprobacter 属	MR-Egger 回 归法	7	0.125	0.203	0.566	1.133	0.761~1.688	8.059	0.153	−0.030	0.053	0.587

续表 2 DLBCL 对肠道菌群的因果效应

结局变量	方法	SNPs 数量(<i>n</i>)	β	SE	<i>P</i>	OR	95%CI	异质性		多效性		
								<i>Q</i>	<i>Q-P</i>	Egger 截距	SE	<i>P</i>
Eubacterium eligens group 属	IVW 法	7	0.009	0.036	0.795	1.009	0.941~1.083	8.600	0.197			
	加权中位数法	7	0.023	0.042	0.584	1.023	0.942~1.111					
	MR-Egger 回 归法	7	0.135	0.152	0.414	1.145	0.850~1.540	9.525	0.090	-0.034	0.039	0.430
	IVW 法	7	0.007	0.028	0.791	1.007	0.954~1.063	10.924	0.091			
	加权中位数法	7	0.002	0.030	0.939	1.002	0.946~1.062					
	MR-Egger 回 归法	7	-0.222	0.222	0.362	0.801	0.518~1.236	3.354	0.646	0.062	0.057	0.325
Ruminococcaceae UCG011 属	IVW 法	7	0.015	0.041	0.713	1.015	0.937~1.100	4.543	0.604			
	加权中位数法	7	0.027	0.053	0.608	1.028	0.926~1.141					
	MR-Egger 回 归法	7	0.036	0.170	0.839	1.037	0.744~1.446	3.139	0.679	0.004	0.044	0.929
	IVW 法	7	0.052	0.032	0.101	1.053	0.990~1.121	3.148	0.790			
	加权中位数法	7	0.049	0.039	0.208	1.050	0.973~1.133					
	MR-Egger 回 归法	7	0.036	0.170	0.839	1.037	0.744~1.446	3.139	0.679	0.004	0.044	0.929

3 讨 论

本研究运用两样本 MR 法,探讨了肠道菌群与 DLBCL 之间的联系,揭示了 6 种肠道菌群与 DLBCL 存在因果关系。

有观察性研究发现,DLBCL 患者的肠道菌群结构发生变化,DLBCL 高危人群乙型溶血性链球菌和唾液链球菌丰度增加^[21];变形菌门在 DLBCL 中占优势,拟杆菌门丰度显著降低^[13];变形菌门和肠杆菌科在未经治疗 DLBCL 患者中的丰度较高^[14];韦荣氏菌科属(*Allisonella*)、毛螺菌属(*Lachnospira*)和罗氏菌属(*Roseburia*)的丰度比健康者更高^[12]。此外,肠道菌群可调节外周血的免疫细胞^[13,21]、免疫状态及疗效^[14,22]。本研究显示,*Alistipes* 属、*Ruminococcaceae* UCG011 属、*Slackia* 属降低 DLBCL 发病风险。有 MR 分析发现,*Ruminococcaceae* UCG011 属是慢性粒细胞白血病的致病因素,*Slackia* 属是急性髓细胞白血病的保护因素^[23]。*Ruminococcaceae* UCG011 属对于男性不育症是保护性因素^[24]。*Alistipes* 属于 2003 年在阑尾炎患儿的组织样本中发现^[25]。*Alistipes* 属主要存在于健康人类的肠道中,还见于血液、阑尾、腹部、直肠周围和脑脓肿,显示潜在的致病性^[26]。研究显示,肝纤维化^[27]、结直肠癌^[28]、心血管疾病^[29]和情绪障碍^[30]与 *Alistipes* 属有关。*Alistipes* 属在癌症免疫治疗中发挥重要作用,影响免疫治疗的效果,IIDA 等^[31]发现当 *Alistipes* 属减少时,对结直肠癌免疫治疗的最佳反应会同时减少。一项非小细胞肺癌的研究显示,对纳武利尤单抗反应良好的患者中

Alistipes 属增加^[32]。*Alistipes* 属可能是通过免疫调节的方式与癌症产生关联^[33],本研究发现,*Alistipes* 属降低 DLBCL 的发病风险,但其对 DLBCL 产生影响的具体机制还需要进一步探索。

本研究还发现,*Bilophila*、*Coprobacter*、*Eubacterium eligens* group 属增加 DLBCL 发病风险。*Eubacterium eligens* group 属可诱导产生大量的细胞因子白细胞介素(IL)-10,少量的 IL-1 β 和干扰素 γ ,同时,IL-10 也是 *Eubacterium eligens* group 属体外培养上清液诱导的唯一细胞因子^[34]。IL-10 与 DLBCL 细胞系和 DLBCL 患者中的信号传导及转录激活蛋白 3(STAT3)磷酸化及 MYD88/BCR 突变密切相关,IL-10 信号转导是异位和原位异种移植模型中 DLBCL 细胞生长所必需的^[35],IL-10 增加导致 DLBCL 患者有更差的预后^[36]。因此,推测 *Eubacterium eligens* group 属可能通过 IL-10 促进 DLBCL 的发生并影响其预后。

本研究运用 GWAS 数据探讨肠道菌群与 DLBCL 之间的因果关系,为后续研究在肠道菌群的筛选上提供了参考方向。通过运用 GWAS 数据,本研究能够在大量样本量的情况下进行统计分析,提高了结果的稳定性和可靠性。这种方法能够更准确地识别肠道菌群与 DLBCL 之间的关系,减少了因样本量不足而产生的偏差。

本研究仍存在一定的局限性。(1)本研究所使用的肠道菌群 GWAS 样本量相对较小,未能全面覆盖肠道菌群,因此在一定程度上影响了信息的完整性。

(2)肠道菌群数据来源于 24 个不同的队列,其中 4 个队列涉及多血统。不同血统间可能存在肠道菌群的差异,这在一定程度上可能影响分析的结果。(3)初始研究缺乏分层汇总数据,导致无法进行深入的亚组分析。

综上所述,肠道菌群与 DLBCL 之间存在因果关联,为该疾病的治疗和预防提供了新的思路。

参考文献

[1] ZELENETZ A D,GORDON L I,ABRAMSON J S,et al. NCCN guidelines insights:B-cell lymphomas,version 3. 2019[J]. J Natl Compr Canc Netw,2019,17(6):650-661.

[2] BÄUMLER A J,SPERANDIO V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut[J]. Nature,2016,535(7610):85-93.

[3] HOOPER L V,WONG M H,THELIN A,et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine[J]. Science,2001,291(5505):881-884.

[4] GOPALAKRISHNAN V,HELMINK B A,SPENCER C N,et al. The influence of the gut microbiome on cancer,immunity,and cancer immunotherapy[J]. Cancer Cell,2018,33(4):570-580.

[5] JONES L,HO W Q,YING S,et al. Corrigendum:a subpopulation of high IL-21-producing CD4⁺ T cells in Peyer's patches is induced by the microbiota and regulates germinal centers[J]. Sci Rep,2016,6:34899.

[6] HONDA K,LITTMAN D R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. Nature,2016,535(7610):75-84.

[7] LEE M,CHANG E B. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome:searching the crime scene for clues[J]. Gastroenterology,2021,160(2):524-537.

[8] WU H,TREMAROLI V,SCHMIDT C,et al. The gut microbiota in prediabetes and diabetes:a population-based cross-sectional study[J]. Cell Metab,2020,32(3):379-390.

[9] RAMÍREZ-MACÍAS I,ORENES-PIÑERO E,CAMELO-CASTILLO A,et al. Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2021,62(14):3738-3750.

[10] RODRIGUEZ J,HIEL S,NEYRINCK A M,et al. Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients[J]. Gut,2020,69(11):1975-1987.

[11] SEVERYN C J,BREWSTER R,ANDERMANN T M. Microbiota modification in hematology:still at the bench or ready for the bedside? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program,2019,1:303-314.

[12] YUAN L,WANG W,ZHANG W,et al. Gut microbiota in untreated diffuse large B cell lymphoma patients[J]. Front Microbiol,2021,12:646361.

[13] LIN Z,MAO D,JIN C,et al. The gut microbiota correlate with the disease characteristics and immune status of patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. Front Immunol,2023,14:1105293.

[14] XU Z F,YUAN L,ZHANG Y,et al. The gut microbiome correlated to chemotherapy efficacy in diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Hematol Rep,2024,16(1):63-75.

[15] YAMAMOTO M L,SCHIESTL R H. Intestinal microbiome and lymphoma development[J]. Cancer J,2014,20(3):190-194.

[16] PARK E M,CHELVANAMBI M,BHUTIANI N,et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer[J]. Nat Med,2022,28(4):690-703.

[17] LIU X,CHEN Y,ZHANG S,et al. Gut microbiota-mediated immunomodulation in tumor[J]. J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1):221.

[18] 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.

[19] BURGESS S,BUTTERWORTH A,THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol,2013,37(7):658-665.

[20] BOWDEN J,DAVEY SMITH G,BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments:effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol,

- 2015,44(2):512-525.
- [21] ZHANG Y, HAN S, XIAO X, et al. Integration analysis of tumor metagenome and peripheral immunity data of diffuse large-B cell lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1146861.
- [22] DIEFENBACH C S, PETERS B A, LI H, et al. Microbial dysbiosis is associated with aggressive histology and adverse clinical outcome in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1194-1198.
- [23] CHEN G, KUANG Z, LI F, et al. The causal relationship between gut microbiota and leukemia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1293333.
- [24] FU Z, WANG Y, YAN H. Male infertility risk and gut microbiota: a Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1228693.
- [25] RAUTIO M, EEROLA E, VÄISÄNEN-TUNKELROTT M L, et al. Reclassification of *Bacteroides putredinis* (Weinberg et al., 1937) in a new genus *Alistipes* gen. nov., as *Alistipes putredinis* comb. nov., and description of *Alistipes finegoldii* sp. nov., from human sources [J]. *Syst Appl Microbiol*, 2003, 26 (3): 182-188.
- [26] SHKOPOROV A N, CHAPLIN A V, KHOKHLOVA E V, 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.
- [27] RAU M, REHMAN A, DITTRICH M, et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease[J]. *United Eur Gastroent J*, 2018, 6(10):1496-1507.
- [28] MOSCHEN A R, GERNER R R, WANG J, et al. Lipocalin 2 protects from inflammation and tumorigenesis associated with gut microbiota alterations[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(4): 455-469.
- [29] ZUO K, LI J, LI K, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation [J]. *Giga-science*, 2019, 8(6):giz058.
- [30] BANGSGAARD BENDTSEN K M, KRYCH L, SØRENSEN D B, et al. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46231.
- [31] IIDA N, DZUTSEV A, STEWART C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342 (6161): 967-970.
- [32] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in chinese patients with NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8):1378-1389.
- [33] PARKER B J, WEARSCH P A, VELOO A C M, et al. The genus *alisticipes*: gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:906.
- [34] CHUNG W S F, MEIJERINK M, ZEUNER B, et al. Prebiotic potential of pectin and pectic oligosaccharides to promote anti-inflammatory commensal bacteria in the human colon [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2017, 93(11):127.
- [35] STIRM K, LEARY P, BERTRAM K, et al. Tumor cell-derived IL-10 promotes cell-autonomous growth and immune escape in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10 (1): 2003533.
- [36] GUPTA M, HAN J J, STENSON M, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2844-2853.

(收稿日期:2024-09-21 修回日期:2024-12-23)

(编辑:管佩钰)