

急性肾损伤与肠道菌群的关联分析： 一项融合孟德尔随机化与真实世界 临床队列的研究

李姣^{1,2} 廉志远² 王岩² 孟海宁² 付凤迪^{1,2} 曲彦²

¹ 青岛大学, 青岛 266071; ² 康复大学青岛医院(青岛市市立医院)重症医学科, 青岛 266071

通信作者: 曲彦, Email: qdquyan@aliyun.com

【摘要】 目的 通过 16S 肠道菌群测序分析与孟德尔随机化(MR)分析相结合,探讨急性肾损伤(AKI)与肠道菌群之间的相关性。方法 ① MR 分析:基于 FinnGen 联盟数据库 AKI 全基因组关联分析(GWAS)数据集,以及荷兰微生物组项目的肠道微生物群 GWAS 数据集,以 AKI 作为暴露因素,筛选与 AKI 相关的单核苷酸多态性(SNP)作为遗传变异工具变量(IV)。采用两样本单向 MR 主要分析方法逆方差分析法(IVW)分析 AKI 与肠道菌群的潜在因果关系。采用 Cochran Q 检验进行异质性分析;利用 MR-Egger 截距法评估 SNP 水平多效性;采用留一法进行敏感性分析。② 临床队列研究:连续性前瞻性纳入 2024 年 12 月至 2025 年 3 月青岛市市立医院重症监护病房(ICU)收治的患者作为研究对象。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南中的诊断标准,判断患者 ICU 住院期间是否发生 AKI,并分为 AKI 组和非 AKI 组。收集患者入 ICU 48 h 内的基线临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、主要合并症、生命体征、血肌酐(SCr)、血常规、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等指标;对患者入 ICU 48 h 内肛拭子进行 16S rDNA 高通量测序,通过显著性差异分析和线性判别效应分析(LEfSe)明确 AKI 患者肠道菌群特征,验证 MR 分析的结果。结果 ① MR 分析结果:利用肠道菌群和 AKI 的 GWAS 汇总统计数据进行 MR 分析发现,AKI 的遗传易感性与 6 种肠道菌群丰度降低有关,与 1 种肠道菌群丰度升高有关。IVW 分析显示,在属水平,AKI 遗传易感性与柯林斯菌属($\beta = -0.144, P = 0.029$)、毛螺菌科未命名属($\beta = -0.131, P = 0.040$)、罗斯菌属($\beta = -0.126, P = 0.047$)、副萨特菌属($\beta = -0.198, P = 0.023$)丰度降低有关;在种水平,AKI 的遗传易感性与人粪副萨特菌属($\beta = -0.197, P = 0.024$)和未分类罗斯伯里菌($\beta = -0.280, P = 0.012$)丰度降低有关,而与肠道拟杆菌丰度升高有关($\beta = 0.358, P = 0.013$)。Cochran Q 检验分析提示不存在异质性;MR-Egger 截距法分析提示不具有多效性;留一法分析表明结果具有稳健性。② 临床队列研究结果:共入选 129 例患者,排除临床资料不完整 25 例、样本未能产生足够的 16S rDNA 基因扩增用于测序 10 例,最终共 94 例患者样本测序成功并纳入分析,其中 AKI 组 72 例,非 AKI 组 22 例。除 AKI 组患者 SCr 高于非 AKI 组外,两组其他基线临床资料差异均无统计学意义。16S rDNA 高通量测序显示,共有 6 868 647 条有效序列,得到 13 025 个扩增子序列变体(ASV)。种水平显著性差异分析显示,与非 AKI 组相比,AKI 组患者咽峡炎链球菌和新鞘氨醇杆菌 B0.09-8 菌株相对富集,而未培养普雷沃菌属、沙氏阿尔斯特菌、未培养粪球菌属、田中柯林斯菌、马链球菌、隐匿阿尔斯特菌、克雷伯菌属 GRB36 菌株、未培养颤螺菌属丰度较低。种水平 LEfSe 分析显示,未分类韦利托雷菌、未分类光乳杆菌、田中柯林斯菌、未分类奇异菌、咽峡炎链球菌被鉴定为 AKI 组患者的潜在生物标志物,而沙氏阿尔斯特菌、未培养普雷沃菌属、未分类益杆菌则更倾向于非 AKI 组患者的生物标志物。结论 通过 MR 分析发现,AKI 的发生对以柯林斯菌属丰度降低为特征的肠道菌群谱存在一定的影响;真实世界研究结果进一步提示,AKI 与非 AKI 患者的肠道菌群组成存在显著差异,AKI 患者的肠道菌群总体特征表现为促炎菌富集、共生菌减少。柯林斯菌属可能是 AKI 患者的潜在生物标志物。

【关键词】 孟德尔随机化; 肠道菌群; 急性肾损伤; 重症监护病房; 16S rDNA 高通量测序

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250903-00472

Association of acute kidney injury with gut microbiota: a study integrating Mendelian randomization and real-world clinical cohort

Li Jiao^{1,2}, Lian Zhiyuan², Wang Yan², Meng Haining², Fu Fengdi^{1,2}, Qu Yan²

¹Qingdao University, Qingdao 266071, China; ²Department of Intensive Care Unit, Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Municipal Hospital), Qingdao 266071, China

Corresponding author: Qu Yan, Email: qdquyan@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between acute kidney injury (AKI) and the gut microbiota by integrating 16S sequencing analysis with mendelian randomization (MR). **Methods** 1) MR analysis: The genome-wide association study (GWAS) dataset for AKI from the FinnGen consortium and the GWAS dataset for gut microbiota composition from the Dutch Microbiome Project were selected to screen single nucleotide polymorphism (SNP) associated with AKI as instrumental variable (IV) for genetic variation, using AKI as the exposure factor. Potential

causal associations between AKI and gut microbiota were analyzed using a two-sample, one-way MR analysis with the primary analysis method of inverse variance weighted (IVW). Heterogeneity analysis was performed using the Cochran Q test. Potential pleiotropy was assessed using the MR-Egger intercept test. Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out test. 2) Clinical cohort study: Consecutive patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Qingdao Municipal Hospital between December 2024 and March 2025 were prospectively enrolled. Patients were classified into the AKI group or the non-AKI group based on the occurrence of AKI during their ICU stay, according to the diagnostic criteria from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines (2012). Baseline clinical data were collected within 48 hours of ICU admission, including gender, age, height, weight, body mass index (BMI), major comorbidities, vital signs, serum creatinine (SCr), blood routine, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), etc. Anal swabs were collected from patients within 48 hours of ICU admission for 16S rDNA high-throughput sequencing. Significant difference analysis and linear discriminant analysis effect size (LEfSe) were performed to characterize the gut microbiota profile in AKI patients and to further validate the findings from the MR analysis. **Results** 1) MR analysis results: Using the GWAS summary statistics for gut microbiota and AKI, the MR analysis revealed that the genetic liability to AKI was associated with decreased abundance in six gut microbial taxa and increased abundance in one taxon. IVW analysis showed that at the genus level, genetic susceptibility to AKI was associated with lower abundance of *Collinsella* ($\beta=-0.144, P=0.029$), *Lachnospiraceae_nomen* ($\beta=-0.131, P=0.040$), *Roseburia* ($\beta=-0.126, P=0.047$), and *Parasutterella* ($\beta=-0.198, P=0.023$). At the species level, AKI genetic susceptibility was linked to reduced abundance of *Parasutterella_alexmentihominis* ($\beta=-0.197, P=0.024$) and *Roseburia_unclassified* ($\beta=-0.280, P=0.012$), while being associated with increased abundance of *Bacteroides_intestinalis* ($\beta=0.358, P=0.013$). Cochran Q test showed no heterogeneity, MR-Egger intercept test revealed no pleiotropy, and leave-one-out analysis verified the robustness of the results. 2) Clinical cohort study results: A total of 129 patients were initially enrolled. After excluding 25 patients with incomplete clinical data and 10 whose samples failed to generate sufficient 16S rDNA gene amplification for sequencing, 94 patients were included in the final analysis comprising 72 cases in the AKI group and 22 cases in the non-AKI group. Apart from higher SCr levels in the AKI group than those in the non-AKI group, no statistically significant differences were observed in other baseline clinical characteristics between the two groups. 16S rDNA high-throughput sequencing yielded 6 868 647 high-quality reads, which were clustered into 13 025 amplicon sequence variant (ASV). Significant difference analysis at the species level showed that, compared with the non-AKI group, patients in the AKI group had a relative enrichment of *Streptococcus_anginosus* and *Novosphingobium_sp._B0.09-8*. Conversely, the relative abundances of *uncultured_Prevotellasp.*, *Alistipesshahii*, *uncultured_Coprococussp.*, *Collinsellatanakaei*, *Streptococcus_equinus*, *Alistipesindistinctus*, *Klebsiellasp._GRB36*, and *uncultured_Oscillospirasp.* were significantly lower in the AKI group. LEfSe analysis identified *Veillonella_unclassified*, *Ligilactobacillus_unclassified*, *Collinsellatanakaei*, *Atopobium_unclassified*, and *Streptococcus_anginosus* as potential biomarkers for the AKI group, whereas *Alistipesshahii*, *uncultured_Prevotella_sp.*, and *Agathobacter_unclassified* were more characteristic of the patients in the non-AKI group. **Conclusions** The MR analysis suggests that the occurrence of AKI exerts an influence on the gut microbiota profile, characterized by a reduction in the abundance of the genus *Collinsella*. Findings from the real-world study further indicate significant differences in gut microbiota composition between patients with and without AKI. Overall, the gut microbiota of AKI patients is characterized by an enrichment of pro-inflammatory bacteria and a depletion of commensal symbionts. The genus *Collinsella* may serve as a potential biomarker for AKI.

[Key words] Mendelian randomization; Gut microbiota; Acute kidney injury; Intensive care unit; 16S rDNA high-throughput sequencing

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250903-00472

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是由多种病因引起的肾功能急剧减退, 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 严重并发症^[1-2]。据全球流行病学研究统计, AKI 年发病率为 (114 ~ 174) / 万, 意味着全球每年发病人数高达 1 330 万^[3]。在住院患者中, 大约有 15% 的成人和 25% 的儿童发生 AKI, 在 ICU 中的发生率甚至超过 50%^[4], 与院内病死率增加、住院时间延长及多种并发症密切相关^[3]。尽管目前改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南推荐基于血肌酐 (serum creatinine, SCr) 和尿量的诊断标准, 但这些传统生物标志物存在滞后性、非特异性等固有缺点, 难以实现 AKI 早期预警。近年来, 关于 AKI 的新

型生物标志物虽展现出良好的早期预警价值, 却受限于检测技术难度大、费用高昂等问题, 制约其临床转化应用。

随着微生物组学研究的深入, 肠道菌群与全身多个器官的相互作用逐渐引发关注, 即所谓的“肠-器官轴”。“肠-肾轴”作为这一理论的重要分支, 揭示了肠道菌群与肾脏疾病之间的相互作用, 深化了对肠道菌群与肾脏疾病之间的认识^[5]。然而目前关于“肠-肾轴”理论的研究主要聚焦在慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。研究表明, CKD 不同阶段肠道菌群多样性存在显著差异^[6], 且其组成改变可能直接影响患者的临床预后^[7-8]。值得注意的是, 肠道菌群失调不仅与 CKD 密切相关, 亦可能在

AKI 的发生发展中发挥关键作用^[9-11]。一项关于心脏手术相关性急性肾损伤(cardiac surgery-associated acute kidney injury, CSA-AKI)的前瞻性研究表明,术前肠道菌群组成改变可能增加患者术后发生 AKI 的风险^[12]。此外,相关研究表明,黄铜降解菌属菌株(id.2059)与 AKI 发生风险相关,且其相对丰度变化与 SCr 水平呈显著相关性^[13]。这些发现提示,基于肠道菌群的非侵入性采样特性和动态监测可行性,其有望成为 AKI 的新型生物标志物和微生态干预靶点。因此,本研究通过 16S 肠道菌群测序分析与孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析相结合,探讨 AKI 与肠道菌群之间的相关性,以期为 AKI 的早期预防和微生态干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 MR 分析

1.1.1 暴露因素: AKI 的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)汇总统计数据均来自 FinnGen 联盟数据库。

1.1.2 结局数据: 肠道微生物群 GWAS 数据可从荷兰微生物组项目中得到,共有 7 738 例参与者,选取样本中平均相对丰度 > 0.001% 的细菌分类(至少有 1 000 例参与者),最终共得到 207 种分类(5 个门, 10 个纲, 13 个目, 26 个科, 48 个属和 105 个种)^[14]。

1.1.3 MR 分析方法: 利用 MR 分析探讨肠道菌群与 AKI 之间的潜在因果关系,使用遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV),为确保肠道菌群与 AKI 之间的因果效应,IV 必须满足以下 3 个条件^[15]:

① 相关性: IV 与暴露因素显著相关;② 独立性: IV 与混杂因素无关;③ 排他性: IV 仅通过暴露因素影响结局。从 GWAS 汇总数据中筛选出显著性低于全基因组水平($P < 5 \times 10^{-8}$)的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为 IV,在 IV 数量有限的情况下,将显著性阈值放宽到 $P < 1 \times 10^{-5}$,与既往相关研究的显著性阈值标准一致^[16-18]。随后,基于连锁不平衡进行聚类,剔除冗余 SNP(设定条件为 $R^2 < 0.001$, K_b = 10 000)。以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)分析结果作为主要参考依据,当所选 SNP 均为有效 IV 时,IVW 分析能够提供最准确的因果关联效应估计值^[19];以模型选择法(MR-Egger)、加权中位数法、加权众数法作为补充分析方法以评估因果效应。当 IVW 分析 $P < 0.05$ 且 IVW 与 MR-Egger 的方向一致时,认为结果有统计学意义。通过 Cochran Q 检验对 MR-Egger 与 IVW 分析

结果进行异质性检验, Q 值越大, P 值越小, $P < 0.05$ 表示有异质性,在有异质性的情况下,选择随机效应 IVW 作为主要分析方法。多效性检验根据 MR-Egger 分析的截距和 P 值判断, $P < 0.05$ 表示有多效性。采用留一法进行敏感性分析,通过逐步去除每个 SNP 并使用剩余的 SNP 进行重新分析,以评估每个 SNP 对分析结果的影响。本次探索性研究未进行多重比较校正,避免了在研究早期阶段因过度校正而可能带来的 II 类错误,与许多探索性研究一致^[18, 20-21]。MR 分析结果以 β 值表示,检验水准 α 值取双侧 0.05,所有分析使用 R 4.5.0 软件完成。本研究中 GWAS 数据均已公开发表,并已获得相应的伦理审查批准。

1.2 临床队列研究

1.2.1 研究对象: 连续性前瞻性纳入 2024 年 12 月至 2025 年 3 月青岛市市立医院 ICU 收治的 129 例患者,排除临床资料不完整患者。

1.2.2 标本采集: 采集患者入 ICU 48 h 内肛拭子(由专业医护人员使用一次性无菌拭子轻柔插入肛门括约肌上方 2~3 cm 深度,沿肠壁顺时针旋转数圈后缓慢取出,置于无菌采样试管中,立即放入 -80 °C 冰箱冻存直至 DNA 提取),进行 16SrDNA 高通量测序。

1.2.3 研究分组: 根据 2012 年 KDIGO 临床实践指南中的诊断标准^[1],判断患者 ICU 住院期间是否发生 AKI,并将患者分为 AKI 组和非 AKI 组。

1.2.4 临床资料收集及统计分析: 收集患者入 ICU 48 h 内基线临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、主要合并症、生命体征及实验室指标[SCr、血常规、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等]。以上基线数据采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析:① 定量资料:正态分布的定量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较时先进行 Levene 检验,方差齐时($P > 0.05$)两组间比较采用独立样本 t 检验,方差不齐时($P < 0.05$)采用校正的独立样本 t 检验;非正态分布的定量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。② 定性资料:定性资料以频数和百分比[例(%)]表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(当任一理论频数 < 5 时)。

1.2.5 16SrDNA 测序流程: 使用磁珠法粪便基因组 DNA 提取试剂盒对粪便进行微生物组总 DNA 的提取并进行定量。随后采用引物 341F(正向引物: 5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')和 805R(反向引

物: 5'-GACTACHVGGTATCTAATCC-3') 进行聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增 (PCR 反应条件: 98 °C 预变性 30 s; 98 °C 变性 10 s, 54 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 32 个循环; 最后 72 °C 延伸 10 min)^[22]。PCR 产物经纯化、定量后, 将合格的 PCR 产物通过 Agilent2100 生物分析仪和 Illumina 文库定量试剂盒进行评估, 混合后在 IlluminaNovaSeq 6000 平台 (PE250) 上进行测序。

1.2.6 16SrDNA 数据分析: 使用 cutadapt (v1.9) 软件去除 RawData 的引物序列和平衡碱基序列。利用 FLASH (v1.2.8) 软件合并双端测序读段。通过 fqtrim (v0.94) 进行窗口法质量扫描, 对窗口内平均质量值低于 20、去除截短后长度小于 100 bp 的序列及不确定模糊碱基含量在 5% 以上的序列进行修剪。使用 Vsearch (v2.3.4) 软件过滤嵌合序列, 并应用 DADA2 进行去噪及生成扩增子序列变体 (amplicon sequence variant, ASV)。物种注释的序列比通过 QIIME2 插件 feature-classifier 完成 (比对数据库分别为 SILVA 和 NT-16S 数据库), 并根据 ASV 丰度表对各层级物种在各样本中的丰度进行统计。最终差异菌的鉴定使用 Mann-Whitney *U* 检验, 显著性阈值设为 $P < 0.05$ 。通过 nsegata-lefse 包进行线性判别效应分析 (linear discriminant analysis effect size, LEfSe), 得到差异物种 [线性判别分析值 (linear discriminant analysis score, LDA score) > 3.0 且 $P < 0.05$]。其余图表基于 R 4.5.0 软件绘制。

1.2.7 伦理学: 本研究在青岛市市立医院 ICU 进行, 研究过程符合医学伦理学标准, 并获得青岛市市立医院伦理委员会的批准 (审批号: KTLL2024-024), 所有检测均获得患者家属的知情同意。

2 结果

2.1 MR 分析结果及评估

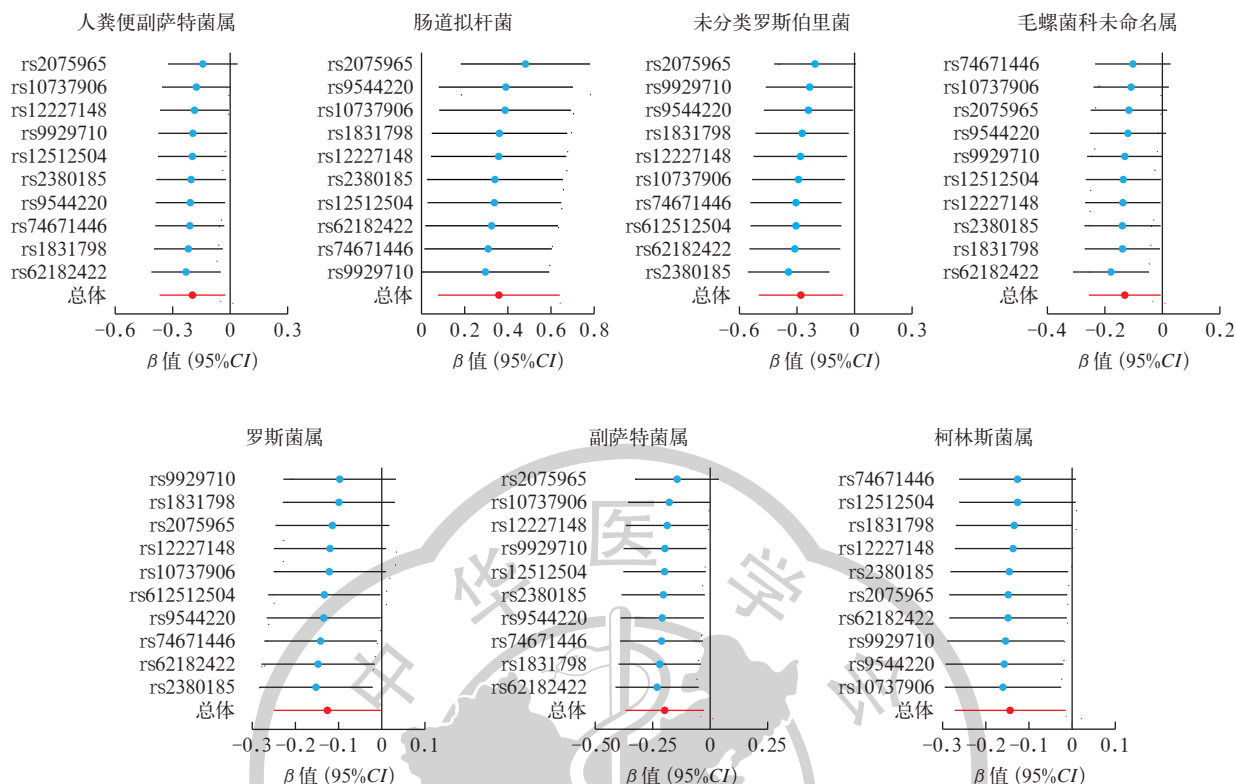
2.1.1 MR 分析结果 (表 1): AKI 的遗传易感性与 6 种肠道菌群 (柯林斯菌属、毛螺菌科未命名属、罗斯菌属、副萨特菌属、人粪便副萨特菌属、未分类罗斯伯里菌) 丰度降低有关, 与 1 种肠道菌群 (肠道拟杆菌) 丰度升高有关。IVW 分析显示, 在属水平, AKI 遗传易感性与柯林斯菌属 ($\beta = -0.144, P = 0.029$)、毛螺菌科未命名属 ($\beta = -0.131, P = 0.040$)、罗斯菌属 ($\beta = -0.126, P = 0.047$)、副萨特菌属 ($\beta = -0.198, P = 0.023$) 丰度降低有关; 在种水平, AKI 的遗传易感性与人粪便副萨特菌属 ($\beta = -0.197, P = 0.024$) 和未分类罗斯伯里菌 ($\beta = -0.280, P = 0.012$) 丰度降低有关, 而与肠道拟杆菌丰度升高有关 ($\beta = 0.358, P = 0.013$)。

2.1.2 MR 分析评估: Cochran *Q* 检验结果显示不存在异质性 (均 $P > 0.05$)。MR-Egger 截距法分析结果显示不具有多效性 (均 $P > 0.05$), 即受潜在混杂偏倚影响的可能性较小。留一法分析显示 (图 1), 依次剔除各 SNP 后, 剩余 SNP 的 IVW 分析结果与纳入全部 SNP 的分析结果相似, 未发现对因果关联影响较大的 SNP, 表明结果具有稳健性。

表 1 7 种肠道菌群与 AKI 潜在因果关系的 MR 分析

结局	分析方法	SNP (个)	β 值	s_e	<i>P</i> 值	Cochran <i>Q</i> 值	Egger intercept <i>P</i> 值	结局	分析方法	SNP (个)	β 值	s_e	<i>P</i> 值	Cochran <i>Q</i> 值	Egger intercept <i>P</i> 值		
人粪便副萨特菌属	IVW		-0.197	0.087	0.024			罗斯菌属	IVW		-0.126	0.063	0.047				
	MR-Egger	10	-0.087	0.474	0.859	5.288	0.809		0.819	MR-Egger	10	0.433	0.344	0.244	6.620	0.677	0.137
	加权中位数法		-0.153	0.112	0.172				加权中位数法			-0.069	0.087	0.431			
	加权众数法		-0.137	0.180	0.466				加权众数法			-0.023	0.130	0.863			
肠道拟杆菌	IVW		0.358	0.144	0.013			副萨特菌属	IVW		-0.198	0.087	0.023				
	MR-Egger	10	0.230	0.835	0.790	9.037	0.434		0.880	MR-Egger	10	-0.101	0.474	0.836	7.186	0.618	0.841
	加权中位数法		0.399	0.194	0.040				加权中位数法			-0.156	0.115	0.173			
	加权众数法		0.460	0.344	0.215				加权众数法			-0.140	0.176	0.447			
未分类罗斯伯里菌	IVW		-0.280	0.112	0.012			柯林斯菌属	IVW		-0.144	0.066	0.029				
	MR-Egger	10	0.197	0.623	0.760	10.758	0.293		0.458	MR-Egger	10	-0.221	0.356	0.552	2.617	0.978	0.830
	加权中位数法		-0.179	0.151	0.236				加权中位数法			-0.114	0.086	0.182			
	加权众数法		-0.086	0.272	0.760				加权众数法			-0.092	0.127	0.489			
毛螺菌科未命名属	IVW		-0.131	0.064	0.040												
	MR-Egger	10	0.147	0.347	0.682	7.987	0.535	0.437									
	加权中位数法		-0.105	0.086	0.223												
	加权众数法		-0.088	0.129	0.511												

注: AKI 为急性肾损伤, MR 为孟德尔随机化, IVW 为逆方差加权法, MR-Egger 为模型选择法, SNP 为单核苷酸多态性, Cochran *Q* 检验为异质性检验, Egger intercept 检验为水平多效性检验

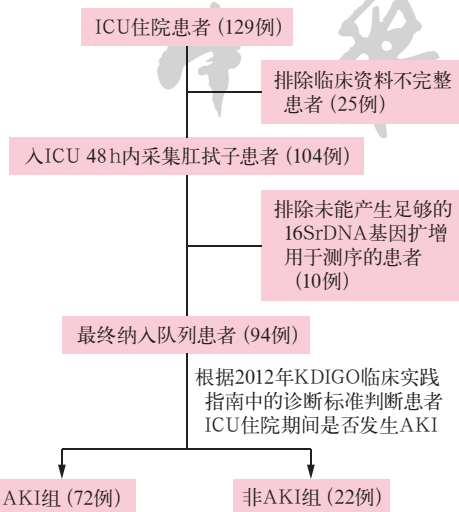


注：AKI 为急性肾损伤；图中蓝色圆点及线段代表去除单个核苷酸多态性 (SNP) 后剩余 SNP 合并效应的 β 值及其 95% 置信区间 (95%CI)，红色圆点及线段代表总体合并效应的 β 值及其 95%CI

图 1 7 种肠道菌群与 AKI 潜在因果关系的留一法分析结果

2.2 临床队列研究结果

2.2.1 研究样本纳入情况 (图 2)：129 例入选患者中，排除临床资料不完整 25 例、样本未能产生足够的 16SrDNA 基因扩增用于测序 10 例，最终共 94 例患者样本测序成功并纳入分析，其中 AKI 组 72 例，非 AKI 组 22 例。



注：AKI 为急性肾损伤，ICU 为重症监护病房，KDIGO 为改善全球肾脏病预后组织

图 2 AKI 与肠道菌群相关性分析的临床队列研究对象纳入流程

2.2.2 基线临床资料分析：在 94 例纳入分析的人群中，男性 53 例 (占 56%)，女性 41 例 (占 44%)；年龄 (70.98 ± 15.84) 岁 (范围 22 ~ 99 岁)。表 2 显示，与非 AKI 组比较，AKI 组患者 SCr 升高 ($P < 0.05$)；两组性别、年龄、身高、体质量、BMI、主要合并症、生命体征、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil, NEU)、淋巴细胞计数 (lymphocyte, LYM)、单核细胞计数 (monocyte, MON)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、CRP、IL-6 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

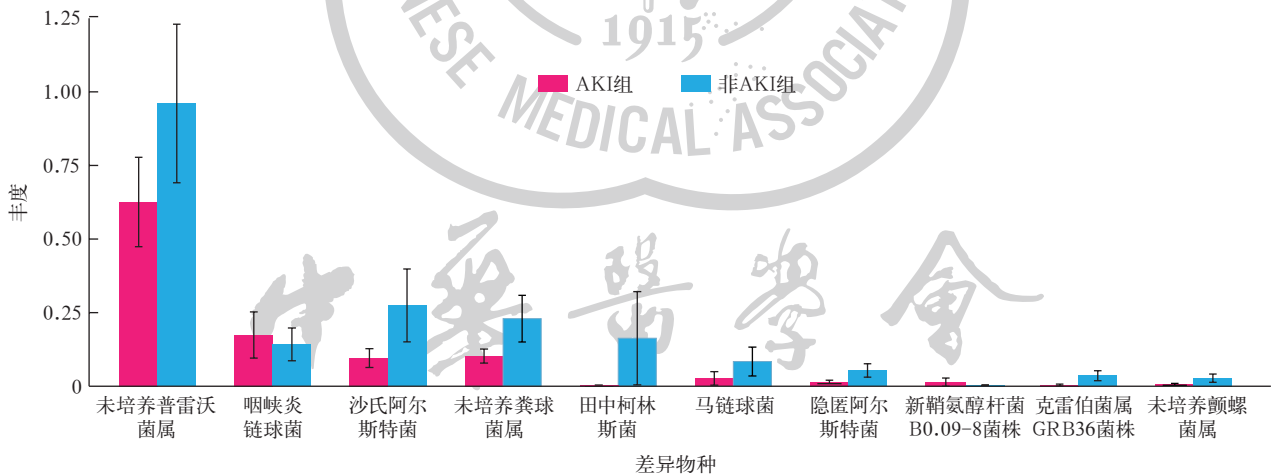
2.2.3 物种差异分析：94 例患者入 ICU 48 h 内肛拭子 16SrDNA 高通量测序结果显示，共有 6 868 647 条有效序列，得到 13 025 个 ASV，其中 8 011 个 ASV 为 AKI 组患者特有，2 290 个 ASV 为两组患者共有。

2.2.3.1 显著性差异分析 (图 3)：基于 ASV 丰度表，对两组患者进行组间显著性差异分析，探讨 AKI 和非 AKI 患者的基线肠道菌群特征。基于差异分析结果，选取具有显著性差异 ($P < 0.05$) 的物种中丰度 TOP10 的种水平物种，通过柱状图展示其在两组患者中的丰度，结果显示，与非 AKI 组相比，AKI 组患者咽峡炎链球菌和新鞘氨醇杆菌 B0.09-8 菌株相对

表 2 ICU 住院期间是否发生 AKI 两组患者基线资料比较

指标	非 AKI 组 (22 例)	AKI 组 (72 例)	统计量值	P 值	指标	非 AKI 组 (22 例)	AKI 组 (72 例)	统计量值	P 值
性别 [例 (%)]			$\chi^2=2.796$	0.094	MAP [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$] (61.00, 90.00)	75.00 (61.00, 90.00)	74.50 (60.25, 85.00)	$Z=-0.634$	0.526
男性	9 (41)	44 (61)			RR [次/min, $M(Q_1, Q_3)$] (17.25, 24.00)	21.50 (17.25, 24.00)	23.00 (18.25, 29.00)	$Z=-1.544$	0.123
女性	13 (59)	28 (39)			SpO ₂ ($\bar{x} \pm s$)	0.95 ± 0.04	0.94 ± 0.06	$t=-0.927$	0.356
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	71.00 ± 17.52	70.97 ± 15.42	$t=-0.007$	0.994	实验室指标 [$M(Q_1, Q_3)$]				
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	166.40 ± 9.74	167.49 ± 8.39	$t=0.490$	0.625	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	55.19 (43.08, 72.15)	157.01 (118.10, 257.21)	$Z=-6.287$	<0.001
体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	64.05 ± 8.87	68.38 ± 17.81	$t=1.047$	0.298	WBC ($\times 10^9\text{L}$)	12.00 (6.88, 17.38)	10.91 (7.74, 14.97)	$Z=-0.366$	0.714
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.15 ± 2.76	24.30 ± 5.62	$t=1.248$	0.216	NEU ($\times 10^9\text{L}$)	9.61 (5.54, 15.22)	9.53 (6.17, 12.80)	$Z=-0.295$	0.768
主要合并症 [例 (%)]					LYM ($\times 10^9\text{L}$)	0.91 (0.53, 1.11)	0.81 (0.52, 1.10)	$Z=-0.308$	0.758
高血压	11 (50)	48 (67)	$\chi^2=2.003$	0.157	MON ($\times 10^9\text{L}$)	0.62 (0.34, 0.86)	0.55 (0.34, 0.80)	$Z=-0.661$	0.509
糖尿病	9 (41)	31 (43)	$\chi^2=0.032$	0.859	Hb (g/L)	101.50 (81.25, 127.00)	96.00 (79.00, 126.00)	$Z=-0.697$	0.486
冠心病	8 (36)	39 (54)	$\chi^2=2.136$	0.144	CRP (mg/L)	22.54 (12.17, 108.21)	52.19 (14.57, 153.62)	$Z=-1.491$	0.136
心律失常	1 (5)	17 (24)	-	0.062	IL-6 (ng/L)	25.14 (8.84, 68.48)	57.18 (23.13, 123.19)	$Z=-1.761$	0.078
脑卒中	3 (14)	22 (31)	$\chi^2=2.471$	0.116					
肝硬化	1 (5)	2 (3)	-	0.555					
恶性肿瘤	4 (18)	7 (10)	-	0.277					
生命体征									
体温 ($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	37.25 ± 0.79	37.38 ± 0.89	$t=0.633$	0.528					
HR [次/min, $M(Q_1, Q_3)$] (79.25, 112.50)	94.50 (79.25, 112.50)	96.00 (87.25, 114.75)	$Z=-1.134$	0.257					

注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤, BMI 为体质量指数, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, RR 为呼吸频率, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, SCr 为血肌酐, WBC 为白细胞计数, NEU 为中性粒细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, MON 为单核细胞计数, Hb 为血红蛋白, CRP 为 C-反应蛋白, IL-6 为白细胞介素-6; 1 mmHg=0.133 kPa; - 为 Fisher 精确检验

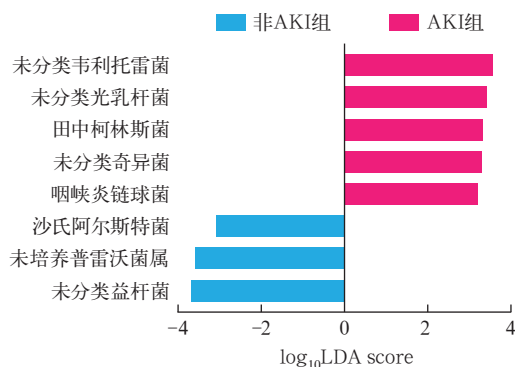


注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤
图 3 ICU 住院期间是否发生 AKI 两组患者肠道菌群种水平的显著性差异分析

富集,而未培养普雷沃菌属、沙氏阿尔斯特菌、未培养粪球菌属、田中柯林斯菌、马链球菌、隐匿阿尔斯特菌、克雷伯菌属 GRB36 菌株、未培养颤螺菌属丰度较低。

2.2.3.2 LEfSe 差异分析(图 4): 通过 LEfSe 差异分析进一步探讨 AKI 与非 AKI 两组患者肠道菌群在种水平具有显著差异的标志性物种。本研究主要选取

LDA score 大于预设值的显著差异物种(默认预设值为 LDA score > 3.0 且 P < 0.05),即差异有统计学意义的肠道微生物。LEfSe 分析显示,未分类韦利托雷菌、未分类光乳杆菌、田中柯林斯菌、未分类奇异菌、咽峡炎链球菌被鉴定为 AKI 组患者的潜在生物标志物,而沙氏阿尔斯特菌、未培养普雷沃菌属、未分类益生菌则更倾向于非 AKI 组患者的生物标志物。



注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤, LEfSe 为线性判别效应分析, LDA score 为线性判别分析值

图 4 ICU 住院期间是否发生 AKI 两组患者肠道菌群种水平 LEfSe 分析

3 讨论

肠道菌群作为人体内最复杂的微生态系统之一,其种类多样性及稳态维持对于机体健康具有关键作用。近年来,随着微生物组学研究的不断深入,肠道菌群与多种疾病的关联机制逐渐被揭示。多项研究表明,ICU 中患者普遍存在肠道菌群失调,其特征表现为微生物多样性降低和特定菌群丰度异常变化^[2,23-24]。这种紊乱不仅会直接影响消化系统功能,还可以通过“肠-器官轴”的调控网络对全身多个器官产生影响,进而参与多种疾病的发生发展^[25-27]。“肠-肾轴”作为这一理论的重要分支,为理解肠道菌群与肾脏疾病的关系提供了重要依据。然而,现有研究存在一定的局限性:一方面,关于肠道菌群与肾脏疾病关联的研究主要集中在 CKD,而对 AKI 的关注相对不足;另一方面,尽管有研究者发现肠道菌群组成与 AKI 的发生风险相关^[12-13, 28],但这些研究仅针对特定 AKI,尚缺乏对 ICU 中 AKI 整体人群的系统探讨。

基于上述研究背景,本研究利用 MR 分析探讨了 AKI 与肠道菌群之间的潜在因果关系。MR 分析以基因型作为 IV,能够有效控制混杂因素与反向因果关联,从而为暴露因素与结局变量之间的因果推断提供更可靠的证据。本研究以 FinnGen 数据库 AKI 作为暴露因素,以荷兰微生物组项目的肠道微生物群数据作为结局,通过分析发现,AKI 的遗传易感性对以柯林斯菌属丰度降低为特征的肠道菌群谱存在一定的影响。分别对研究结果进行异质性检验和多效性评估均未显示出显著差异,表明所选 SNP 是进行有效 MR 分析的可靠工具,未受异质性或多效性的影响。此外,留一法敏感性分析进一步验证了结果的稳健性。

然而,由于 FinnGen 数据库中的研究对象主要基于欧洲人群,尽管 MR 是一种强有力的工具,但上述结果仍有可能存在人群异质性。为了增强研究结果的代表性和普适性,同时验证 MR 分析结果在临床实际情境下的适用性,本研究进一步连续性前瞻性纳入青岛市市立医院 ICU 收治的患者,根据 2012 年 KDIGO 临床实践指南中的诊断标准判断患者 ICU 住院期间是否发生 AKI,并分为 AKI 组和非 AKI 组。分别对两组患者入 ICU 48 h 内肛拭子进行 16S rDNA 测序,最终共获得 6 868 647 条有效序列,鉴定出 13 025 个 ASV,并根据 ASV 丰度表对各层级物种在各样本中的丰度进行统计。最终选取种水平的物种进行显著性差异分析和 LEfSe 分析,结果显示,AKI 组与非 AKI 组患者的肠道菌群组成存在显著差异。与非 AKI 组相比,AKI 组患者肠道菌群总体特征表现为促炎菌富集、共生菌减少,其中柯林斯菌属中的田中柯林斯菌在 AKI 组的丰度低于非 AKI 组。值得注意的是,田中柯林斯菌在 AKI 组的丰度始终稳定在较低水平,而非 AKI 组患者可能由于饮食、药物或宿主代谢状态的影响导致田中柯林斯菌丰度波动较大,因此 LEfSe 分析将柯林斯菌属中的田中柯林斯菌鉴定为 AKI 的潜在生物标志物。既往研究表明,柯林斯菌属的丰度变化与多种疾病相关,如 2 型糖尿病^[29]、阿尔茨海默病^[30]、帕金森病^[31]、乳糖不耐受^[32]、高胆固醇疾病^[33]等,但其在 AKI 患者中的作用尚未明确。本研究结论与现有研究报道的柯林斯菌属在多种疾病中的作用存在一定关联,但其具体机制可能因疾病类型及病理生理过程不同而有所差异。

在肾脏疾病研究领域,柯林斯菌属的作用存在明显异质性。CKD 患者的相关研究表明,肾小球滤过率快速下降的 CKD 患者肠道菌群组成发生了明显改变,主要表现为柯林斯菌属等产生氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)的细菌丰度增加^[34-35]。本研究显示,AKI 患者柯林斯菌属的代表菌田中柯林斯菌丰度较非 AKI 患者降低。以上研究结果不一致可能提示柯林斯菌属在急性与慢性肾脏损伤中的调控作用不同:其一,可能与 AKI 的急性炎症反应、肠道菌群短期失衡及代谢产物积累的动力学变化有关。其二,TMAO 水平变化可能受疾病类型和肠道菌群整体代谢环境的影响。例如:一项观察性横断面研究结果显示,溃疡性结肠炎患者 TMAO 水平降低可能与柯林斯菌属减少有关^[36];而在 CKD 患者

的相关研究中,柯林斯菌属增加可能促进 TMAO 累积并加剧肾功能恶化^[34-35]。以上差异提示,柯林斯菌属对 TMAO 的调控可能依赖于宿主的代谢状态及疾病类型。本研究中发现的 AKI 患者柯林斯菌属中的田中柯林斯菌丰度降低是否直接影响 TMAO 水平仍需进一步验证。根据 AKI 的病理生理机制,推测柯林斯菌属减少可能更多反映了肠道菌群对 AKI 的适应性改变,而非直接参与 TMAO 介导的某种特定机制。此外,柯林斯菌属丰度下降还可能通过以下双重机制参与 AKI 的病理进程:其一,柯林斯菌属减少可能影响肠道屏障功能。相关研究报道,柯林斯菌属丰度降低会导致肠道通透性发生改变^[37],提示其可能通过影响肠黏膜屏障完整性促进肠源性尿毒症毒素移位,进而加剧 AKI 患者的全身炎症反应,这在一定程度上可佐证本研究结果。其二,柯林斯菌属减少可能导致短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)代谢紊乱。现有证据表明,柯林斯菌属减少可能通过改变肠道微生态平衡,导致 SCFA 的生成减少^[38]。SCFA 减少可能通过破坏肠道屏障、加剧炎症和免疫失衡等多个方面加重肾损伤。因此推测,AKI 患者柯林斯菌属中的田中柯林斯菌减少也可能通过破坏肠道屏障功能和干扰 SCFA 代谢网络,从而加剧“肠-肾轴”紊乱,然而其具体机制仍有待进一步研究证实。

柯林斯菌属丰度变化在多种疾病中均有报道,但其作用方向存在明显差异。既往有研究者发现,柯林斯菌属可能通过调节神经炎症对黑质发挥保护作用^[39],其潜在的抗炎特性与本研究结果大致相似。尽管 AKI 的病理机制与神经疾病不同,但柯林斯菌属减少可能削弱了其抗炎作用,从而加剧了 AKI 患者的炎症反应。然而,也有研究者认为柯林斯菌属在阿尔茨海默病患者中发挥了促炎作用^[30]。因此,关于柯林斯菌属在炎症调控中的作用,现有研究呈现看似矛盾的结论,这可能与宿主免疫微环境状态或特定菌株的代谢特性有关。在 AKI 急性炎症背景下,柯林斯菌属减少具体是减轻还是加剧炎症反应,未来需结合其具体作用机制进一步评估。

总而言之,本研究通过 MR 分析发现,AKI 的发生对以柯林斯菌属丰度降低为特征的肠道菌群谱存在一定的影响;真实世界研究结果进一步提示,AKI 与非 AKI 患者的肠道菌群组成存在显著差异。柯林斯菌属具备作为 AKI 生物标志物的多重优势:首先,其在 AKI 患者中表现出的稳定低丰度特征,不易受

常见混杂因素干扰,具有较好的可靠性;其次,该菌属可能通过影响肠道屏障功能、代谢和炎症调节等多重机制参与“肠-肾轴”调控,与 AKI 的病理生理过程存在一定的关联;最后,其在 AKI 与 CKD 中展现的相反变化趋势,可能有助于区分急性与慢性肾脏损伤过程。

然而,本研究尚存在一定的局限性。首先,为了进行敏感性分析和水平多效性检测,需要包括更多的遗传变异作为 IV,因此,本研究使用的 SNP 没有达到传统的 GWAS 显著阈值($P < 5 \times 10^{-8}$),相对较小的样本量和不符合传统 GWAS 显著阈值 SNP 的纳入可能会给本研究的结果带来一定偏差。其次,研究肠道微生物群与人类疾病的大规模临床研究通常依赖于粪便样本,但其在研究中无法预先定义粪便样本采集的时间。本研究中选择收集肛拭子虽易于获得且具有克服这一缺点的潜力,但可能受到皮肤或肛周微生物的污染,从而影响检测特异性。再次,ICU 中患者的混杂因素(如使用抗菌药物、肠内营养等)可能影响菌群分析结果,并且研究中未对特定肠道菌群功能进行检测,难以直接阐明其作用机制。最后,本研究虽通过前瞻性队列研究进一步验证了 MR 分析结果,但种族和地域的局限性仍可能影响研究结果的普适性,未来需要通过扩大样本量、采用更灵敏的检测技术或结合其他菌群进行多变量模型构建,从而进一步验证和深化这一发现。

4 结 论

本研究通过 MR 分析发现,AKI 的遗传易感性对以柯林斯菌属丰度降低为特征的肠道菌群谱存在一定的影响;真实世界研究同样证实,AKI 与非 AKI 患者的肠道菌群组成存在显著差异。这些结果提示,柯林斯菌属丰度降低可能与 AKI 的发生发展相关,并可能作为 AKI 的潜在生物标志物。未来研究可进一步探索柯林斯菌属在 AKI 病理机制中的作用,并验证其作为生物标志物的可行性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李姣: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 廉志远、王岩: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导; 孟海宁: 分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导; 付凤迪: 采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 曲彦: 实施研究,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持

参考文献

- [1] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.

- [2] 高娜, 王美平, 姜利, 等. 北京地区脓毒症合并急性肾损伤重症患者的多中心临床研究——发病率、临床特征和结局[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(6): 567–573. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240210-00124.
- [3] Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, et al. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 241–256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02385-7.
- [4] Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(5): 335–349. DOI: 10.1038/s41581-021-00394-7.
- [5] Wozniak H, Beckmann TS, Fröhlich L, et al. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 250. DOI: 10.1186/s13054-022-04127-5.
- [6] Wu IW, Lin CY, Chang LC, et al. Gut microbiota as diagnostic tools for mirroring disease progression and circulating nephrotoxin levels in chronic kidney disease: discovery and validation study[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 420–434. DOI: 10.7150/ijbs.37421.
- [7] Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. Kidney Int, 2013, 83(2): 308–315. DOI: 10.1038/ki.2012.345.
- [8] Wang XF, Yang ST, Li SH, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents[J]. Gut, 2020, 69(12): 2131–2142. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319766.
- [9] Kobayashi T, Iwata Y, Nakade Y, et al. Significance of the gut microbiota in acute kidney injury[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(6): 369. DOI: 10.3390/toxins13060369.
- [10] Saranya GR, Viswanathan P. Gut microbiota dysbiosis in AKI to CKD transition[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114447. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114447.
- [11] Lei J, Xie YF, Sheng JY, et al. Intestinal microbiota dysbiosis in acute kidney injury: novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 571–580. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2056054.
- [12] Li Y, Jiang XY, Chen JC, et al. Evaluation of the contribution of gut microbiome dysbiosis to cardiac surgery-associated acute kidney injury by comparative metagenome analysis[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1119959. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1119959.
- [13] Liu Y, Zhang J, Zhou Y, et al. Association of gut microbiota with acute kidney injury: a two-sample Mendelian randomisation and case-control study[J]. Benef Microbes, 2024, 15(6): 643–657. DOI: 10.1163/18762891-bja00032.
- [14] Lopera-Maya EA, Kurilshikov A, van der Graaf A, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7 738 participants of the Dutch Microbiome Project[J]. Nat Genet, 2022, 54(2): 143–151. DOI: 10.1038/s41588-021-00992-y. Erratum in: Nat Genet, 2022, 54(9): 1448. DOI: 10.1038/s41588-022-01164-2.
- [15] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925–1926. DOI: 10.1001/jama.2017.17219.
- [16] Feng ZS, Zhang YL, Lai YY, et al. Causal relationship between gut microbiota and kidney diseases: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Immunol, 2024, 14: 1277554. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1277554.
- [17] Li PS, Wang HY, Guo L, et al. Association between gut microbiota and preeclampsia-eclampsia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 443. DOI: 10.1186/s12916-022-02657-x.
- [18] Xiang YX, Zhang C, Wang J, et al. Identification of host gene-microbiome associations in colorectal cancer patients using Mendelian randomization[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 535. DOI: 10.1186/s12967-023-04335-9.
- [19] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30–42. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000559.
- [20] Zhang Y, Li D, Zhu Z, et al. Evaluating the impact of metformin targets on the risk of osteoarthritis: a Mendelian randomization study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(11): 1506–1514. DOI: 10.1016/j.joca.2022.06.010.
- [21] Yuan S, Titova OE, Zhang K, et al. Plasma protein and venous thromboembolism: prospective cohort and Mendelian randomisation analyses[J]. Br J Haematol, 2023, 201(4): 783–792. DOI: 10.1111/bjh.18679.
- [22] Logue JB, Stedmon CA, Kellerman AM, et al. Experimental insights into the importance of aquatic bacterial community composition to the degradation of dissolved organic matter[J]. ISME J, 2016, 10(3): 533–545. DOI: 10.1038/ismej.2015.131.
- [23] Gut Microbiota Working Group. Early reduction in gut microbiota diversity in critically ill patients is associated with mortality[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 174. DOI: 10.1186/s13613-024-01407-x.
- [24] 徐若霆, 谭楚红, 尹恕, 等. 危重症患者肠道菌群变化及干预措施的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(11): 1099–1102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.018.
- [25] Wang JJ, Zhu NN, Su XM, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis[J]. Cells, 2023, 12(5): 793. DOI: 10.3390/cells12050793.
- [26] Liu J, Tan YZ, Cheng H, et al. Functions of gut microbiota metabolites, current status and future perspectives[J]. Aging Dis, 2022, 13(4): 1106–1126. DOI: 10.14336/AD.2022.0104.
- [27] 张小亚, 杨小娟, 张振祺, 等. 基于 16SrDNA 测序技术分析重症肺炎患者肠道菌群的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(12): 1479–1484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.009.
- [28] Bai YP, Huang WD, Jiang XY, et al. Metabolomic interplay between gut microbiome and plasma metabolome in cardiac surgery-associated acute kidney injury[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2023, 37(11): e9504. DOI: 10.1002/rcm.9504.
- [29] Letchumanan G, Abdullah N, Marlini M, et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a systematic review of observational studies[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 943427. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943427.
- [30] Cammann D, Lu YM, Cummings MJ, et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5258. DOI: 10.1038/s41598-023-31730-5.
- [31] Duru IC, Lecomte A, Shishido TK, et al. Metagenome-assembled microbial genomes from Parkinson's disease fecal samples[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 18906. DOI: 10.1038/s41598-024-69742-4.
- [32] Azcarate-Peril MA, Roach J, Marsh A, et al. A double-blind, 377-subject randomized study identifies *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Christensenella*, and *Collinsella* as long-term potential key players in the modulation of the gut microbiome of lactose intolerant individuals by galacto-oligosaccharides[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1957536. DOI: 10.1080/19490976.2021.1957536.
- [33] Li JJ, Ma YL, Cao Y, et al. Integrating microbial GWAS and single-cell transcriptomics reveals associations between host cell populations and the gut microbiome[J]. Nat Microbiol, 2025, 10(5): 1210–1226. DOI: 10.1038/s41564-025-01978-w.
- [34] Cheng E, Hung SC, Lin TY. Association of trimethylamine N-oxide and metabolites with kidney function decline in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Nutr, 2025, 44: 239–247. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.12.001.
- [35] Pourafshar S, Sharma B, Allen J, et al. Longitudinal pilot evaluation of the gut microbiota comparing patients with and without chronic kidney disease[J]. J Ren Nutr, 2024, 34(4): 302–312. DOI: 10.1053/j.jrn.2024.01.003.
- [36] Laryushina Y, SamoiloVA-Bedych N, Turgunova L, et al. Alterations of the gut microbiome and TMAO levels in patients with ulcerative colitis[J]. J Clin Med, 2024, 13(19): 5794. DOI: 10.3390/jcm13195794.
- [37] Vujkovic-Cvijin I, Welles HC, Ha CWY, et al. The systemic anti-microbiota IgG repertoire can identify gut bacteria that translocate across gut barrier surfaces[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(658): eabl3927. DOI: 10.1126/scitranslmed.abl3927.
- [38] Mo XX, Cheng RJ, Shen LH, et al. Yeast β -glucan alleviates high-fat diet-induced Alzheimer's disease-like pathologies in rats via the gut-brain axis[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 278(Pt 4): 134939. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134939.
- [39] Hirayama M, Nishiwaki H, Hamaguchi T, et al. Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease and other Lewy body diseases[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2023, 9(1): 71. DOI: 10.1038/s41531-023-00511-2.

(收稿日期: 2025-09-03)

(本文编辑: 孙茜)