

DOI:10.13350/j.cjpb.240410

• 论著 •

微生物组学方法评估介入超声引导下的前列腺癌活检 对患者肠道菌群的影响*

李金^{1,2}, 罗乐², 何糠², 胡德军², 李明星^{1**}

(1. 西南医科大学附属医院超声科, 四川泸州 646000; 2. 德阳市人民医院超声科)

【摘要】 目的 评估介入超声引导下的前列腺活检(TPPBx)对患者肠道菌群结构的影响。方法 本前瞻性队列研究选取2023年3月1日至10月30日在德阳市人民医院泌尿科就诊的15名因前列腺特异性抗原(PSA)升高建议行TPPBx的患者。采集患者TPPBx前后的粪便样本,并通过16S rRNA基因测序分析肠道微生物组成。结果 放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和古菌门是肠道菌群的主要组成部分,占比超过80%。与Pre-TPPBx组相比,Post-TPPBx组中拟杆菌门的比例显著降低(16.20%±7.57% vs. 13.12%±8.13%, $t=2.583$, $P=0.013$),而厚壁菌门的比例显著增加(14.29%±6.49% vs. 16.51%±7.54%, $t=2.962$, $P=0.029$)。在多样性分析中,与Pre-TPPBx组相比,Post-TPPBx组患者的肠道菌群Alpha多样性指数有显著下降,包括Shannon指数(1.94±0.62 vs. 1.54±0.54, $t=-3.100$, $P=0.004$)、Simpson指数(0.79±0.09 vs. 0.55±0.09, $t=4.751$, $P=0.001$)和Chao1指数(31.51±11.36 vs. 27.68±9.27, $t=2.964$, $P=0.007$)。Beta多样性分析也显示了两组之间明显的差异分布。LEfSe分析显示,Post-TPPBx样本中与缓解炎症相关的细菌属如Eubacterium eligens group, Lachnospira和Butyricoccus的相对丰度更高,Pre-TPPBx样本中富集了多个与炎症和焦虑有关的细菌属。结论 TPPBx可能会改变患者的肠道微生物群结构,具体表现为增加有益菌属和与减少炎症相关的菌属。本研究强调了在前列腺癌诊断中考虑微生物组的重要性,并为未来的研究提供了新的方向。

【关键词】 前列腺活检;肠道微生物组;16S rRNA基因测序;TPPBx;微生物群结构

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)04-0430-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Apr.;19(4):430-435.]

Microbiomic approach to assess the impact of interventional ultrasound-guided prostate cancer biopsy on patients' intestinal flora

LI Jin¹, LUO Le², HE Kang², HU Dejun², LI Mingxing¹ (1. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. People's Hospital of Deyang City)***

【Abstract】 **Objective** To evaluate the impact of interventional ultrasound-guided prostate biopsy (TPPBx) on the structure of patients' intestinal microbiota. **Methods** This prospective cohort study selected 15 patients who were recommended to undergo TPPBx due to elevated prostate-specific antigen (PSA) in the Urology Department of Deyang People's Hospital from March 1 to October 30, 2023. Fecal samples were collected from patients before and after TPPBx, and the intestinal microbial composition was analyzed by 16S rRNA gene sequencing. **Results** Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Verrucomicrobia and Archaea were the main components of the intestinal flora, accounting for more than 80%. Compared with the Pre-TPPBx group, the proportion of Bacteroidetes in the Post-TPPBx group was significantly reduced (16.20%±7.57% vs. 13.12%±8.13%, $t=2.583$, $P=0.013$), while the proportion of Firmicutes was significantly increased (14.29%±6.49% vs. 16.51%±7.54%, $t=2.962$, $P=0.029$). In the diversity analysis, compared with the Pre-TPPBx group, the intestinal flora Alpha diversity index of patients in the Post-TPPBx group was significantly reduced, including the Shannon index (1.94±0.62 vs. 1.54±0.54, $t=-3.100$, $P=0.004$), Simpson index (0.79±0.09 vs. 0.55±0.09, $t=4.751$, $P=0.001$) and Chao1 index (31.51±11.36 vs. 27.68±9.27, $t=2.964$, $P=0.007$). Beta diversity analysis also showed clear differential distribution between the two groups. LEfSe analysis showed that the relative abundance of bacterial genera related to alleviating inflammation, such as Eubacterium eligens group, Lachnospira, and Butyricoccus, was higher in Post-TPPBx samples, and multiple bacterial genera related to inflammation and anxiety were enriched in Pre-TPPBx samples. **Conclusion** TPPBx may change the

* **【基金项目】** 四川省科学技术厅项目(No. 14JC01873-LH27)。

** **【通讯作者】** 李明星, E-mail: lmx526@sina.com

【作者简介】 李金(1989-),男,四川德阳人,大学本科,主治医师,从事工作:介入超声。E-mail:18990201562@163.com

intestinal microbiota structure of patients, specifically by increasing beneficial bacterial genera and bacterial genera related to reducing inflammation. This study highlights the importance of considering the microbiome in prostate cancer diagnosis and provides new directions for future research.

【Key words】 prostate biopsy, gut microbiome, 16S rRNA gene sequencing, TPPBx, microbial structure

胃肠道拥有复杂而多样的微生物生态系统,研究表明,肠道微生物系统由超过一千多种菌落组成,其中包括了超过七千多种不同水平的菌株^[1]。在健康个体中,这种共生细菌群落在肠道环境中以微妙的平衡共存。肠道微生物群的组成不是静态的,而是一个由一系列因素相互作用共同组成的动态实体,这些因素主要包括饮食习惯、地理位置、环境相互作用、医疗干预和遗传。同时,年龄、性别、饮食选择、药物以及益生菌和益生元的使用等多种因素都有助于人体肠道微生物群的建立和持续地动态变化^[2-4]。

在复杂的肠道器官中,厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)在健康状态下是微生物组菌群的主要组成部分,此外,疣微菌门(Verrucomicrobia)和放线菌门(Actinobacteria)的比例也占据主导部分^[4-5]。这些微生物在维持宿主的生理健康方面发挥着至关重要的作用,能够参与多种生理功能和代谢活动,包括维生素的合成、营养物质的代谢、免疫反应的调节以及针对病原体入侵的保护^[5]。同时,微生物群落内部的不平衡(称为生态失调)可能也会导致全身免疫功能受损和抵御感染的能力下降。此外,越来越多的研究将这种失衡与各种健康问题联系起来,包括抑郁和焦虑等精神健康疾病^[6],以及糖尿病和肥胖等代谢疾病^[7]。

肠道微生物组的重要性还体现在其对疾病进展和治疗结果的潜在影响。侵入性医疗程序,例如取活检(Biopsy)也是一种潜在的危险,可能会破坏肠道微生物群的微妙平衡并导致菌群失调。然而,肠道微生物群对扰动的敏感程度或在侵入性手术后能够恢复的程度仍有待探索。研究报道肠道微生物可能对胆石症和腹膜炎等外科疾病的恢复有重要影响^[8],已有研究表明使用抗生素或无菌条件可以减少手术患者肠梗阻和粘连形成等并发症的发生率^[9-11]。研究还发现,特定的肠道微生物组模式与胰腺手术后较高的术后并发症发生率相关,在观察期间至少一次微生物组成相似(阿克曼氏菌、肠杆菌科和拟杆菌增加,毛螺菌科、普雷沃氏菌和拟杆菌减少)的患者发生术后并发症的风险明显更高^[12]。提示侵入性医疗刺激对微生物组的影响能够帮助阐明疾病的机制以及新治疗方案的开发。

经直肠超声引导下的经会阴前列腺活检(Transperineal ultrasound-guided prostate biopsies, TPPBx)已成为优于传统经直肠前列腺活检

(Transrectal ultrasound guided prostate biopsy, TRUS+Bx)的首选诊断方法,特别是对于前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)水平升高的患者。研究表明 TPPBx 的术后感染率约为 1%^[13],感染率低,无需对患者预防性使用抗生素,可以减轻抗生素过度使用的相关风险。

因此,本研究探讨了在未常规使用抗生素的情况下,TPPBx 对肠道微生物群的潜在影响。利用针对 V4 区域的 16S rRNA 基因测序,本研究收集并分析了接受 TPPBx 的患者在手术前和术后收集的粪便样本,以辨别这种干预措施是否可以改变肠道微生物组的菌落结构,从而有助于了解微生物组在面对前列腺活检等侵入性医疗应激后的变化。

对象和方法

1 研究对象

于 2023 年 3 月 1 日至 2023 年 10 月 30 日在德阳市人民医院泌尿科招募 15 名患者作为研究对象,采用前瞻性队列研究设计。所有患者均因前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)增高(>4.0 ng/mL)而行 TPPBx。纳入标准:年龄在 50~75 岁之间的男性,PSA 水平升高但尚未接受过前列腺活检。排除标准:过往有严重免疫缺陷疾病史、长期使用免疫抑制剂或广谱抗生素的患者,以及近期内接受过其他可能影响肠道微生物群平衡治疗的患者。

在本研究中,患者在接受 TPPBx 前后采集新鲜粪便样本进行 16S rRNA 基因测序分析,该技术专门针对微生物群中的 V4 区域,以确保高精度的菌群鉴定和分类。通过对比手术前后的微生物群组成,评估 TPPBx 对肠道微生物群结构的影响,进而探讨在未使用抗生素预防的情况下,微生物群的变化是否与手术相关的感染风险增加有关。

本研究符合遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则,患者知情同意且签署知情同意书,并获得医院伦理委员会审核同意(伦理批号:2022-04-085-K01)。

2 样本收集

样本收集程序严格遵循操作流程以确保数据的一致性和可靠性。样本收集分为 TPPBx 手术前(Pre-TPPBx)和 TPPBx 手术后(Post-TPPBx)2 个阶段。对于 Pre-TPPBx 阶段,对患者进行了详细指导后,在术前 48 h 内于医院内取样粪便标本,24 h 内送实验

室,样本-80℃冰箱中保存。对于 Post-TPPBx 阶段,术后第7d收集样本,采样方法与 Pre-TPPBx 相同。行 TPPBx 检查时使患者采取仰卧位对会阴区域进行消毒并局部麻醉,医生使用超声设备定位前列腺并通过穿刺模板引导穿刺针,从前列腺的不同区域进行组织取样(图1)。

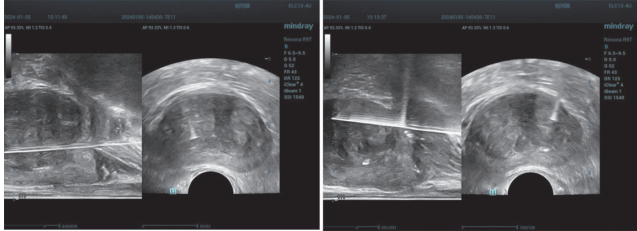


图1 经直肠超声引导下的经会阴前列腺活检(TPPBx)
Fig. 1 Transperineal prostate biopsy guided by transrectal ultrasound

3 文库构建和16S rRNA测序

使用 QIAamp PowerFecal Pro DNA 试剂盒(Qiagen)提取微生物DNA,严格按操作说明进行。使用特异性引物515F-806R(组合双条形码)扩增16S rRNA基因的V4区域,其中515F正向引物为:5'-GTGCCAGCMGCCGCGTAA-3',806R反向引物为:5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'。所有PCR反应均根据说明书操作(Phusion® High-Fidelity PCR Master Mix (New England Biolabs))进行。文库制备采用组合双索引。使用 NEBNext® Ultra™ DNA Library Prep Kit 构建文库,通过 Illumina NovaSeq 6000 测序系统进行配对测序。

4 数据处理

测序完成后首先将原始序列读数转换为高质量、可分析的数据。根据读取的特有条形码标识符分离读取进行解复用(Demultiplexing),然后切除引物序列以分离纯序列信息。随后,根据软件提供的操作指南,采用 QIIME2 生物信息学平台(版本2019.7)提供的 q2-dada2 插件对清理后的读数进行一系列的质量控制^[14]。最终生成的特征表中包括对扩增子序列变体(Amplicon sequence variants, ASV)进行了分类,将其作为后续分析样本中存在的微生物序列的列表。根据 dada2 插件的建议,本研究在生物多样性评估时将测序深度阈值指定为29000,以最大限度地保留每个样本的序列,同时最大限度地减少分析中任何样本的排除。使用 q2-diversity 工具计算 alpha 多样性(样本内多样性)和 beta 多样性(样本间多样性)指标。采用主坐标分析(Principal coordinate analysis, PCoA)对样本之间的生态距离进行可视化。

5 LEfSe 分析

鉴于微生物群数据相对丰富,本研究利用线性判

别分析效应大小分析(Linear discriminant analysis effect size, LEfSe)^[15]分辨不同条件或群体中微生物群组成的统计显著差异,该方法能识别丰度不同的特定细菌类群,以深入了解变异的生物学意义。

6 统计分析

使用 R 软件(v 4.1.2)进行统计学分析。使用配对 t 检验分析 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组样本间的 Alpha 多样性差异;采用非度量多维尺度分析(Non-metric multidimensional scaling analysis, NMDS)以及主坐标分析的方法分析两组粪便样本中肠道菌群成分之间的差异;差异代谢通路分析使用 LEfSe 分析进行。以均值±标准差(Mean±SD)表示符合正态分布的数据,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料

本研究共纳入15例行TPPBx的患者,平均年龄为72±9.36岁,身体质量指数(Body mass index, BMI)平均为25.2±2.7,平均PSA为10.81±3.15 ng/mL,经过检查确诊前列腺癌的患者数量为5例(33.3%),良性病例10例(66.7%)。

2 肠道微生物组结构分析

基于对 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组各15例粪便样本的16S rRNA测序的结果,经过注释后本研究得到了两组各自的肠道菌群的微生物组成结构,其中放线菌门(Actinobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、古菌门(Archaea)在TPPBx术前、术后两组样本的占比均超过了80%(图2)(表1)。患者行TPPBx后,肠道的拟杆菌门占比显著降低(P<0.05),而厚壁菌门的占比相对显著增加(P<0.05)(图3)。

表1 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组肠道菌群占比(%)
Table 1 Proportion of intestinal flora in Pre-TPPBx group and Post-TPPBx group

肠道菌群种类 Intestinal flora species	Pre-TPPBx 组 Pre-TPPBx Group	Post-TPPBx 组 Post-TPPBx Group	t	P
放线菌门	13.13±11.11	12.45±8.15	0.452	0.658
拟杆菌门	16.20±7.57	13.12±8.13	2.583	0.013
厚壁菌门	14.29±6.49	16.51±7.54	2.962	0.029
变形菌门	13.43±8.34	13.15±5.27	-0.761	0.452
疣微菌门	14.47±6.11	14.51±5.78	1.054	0.301
古菌门	12.74±8.35	12.67±8.89	-0.340	0.735
绿弯菌门	3.80±1.99	4.16±3.50	0.662	0.514
蓝细菌门	5.46±2.34	4.30±2.58	-0.913	0.376
脱硫杆菌门	3.92±2.42	3.59±3.43	0.153	0.881
其他	4.56±2.91	5.56±2.43	-0.472	0.641

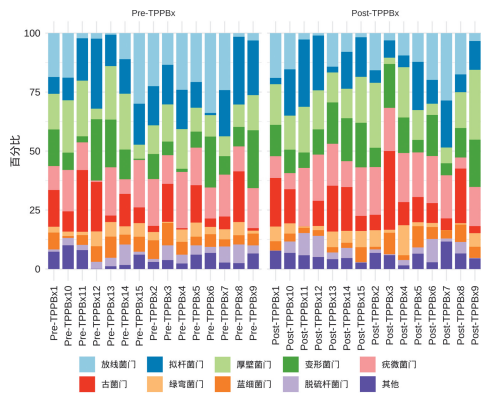


图 2 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组肠道菌群结构占比
Fig. 2 Intestinal flora structure proportion of Pre-TPPBx group and Post-TPPBx group

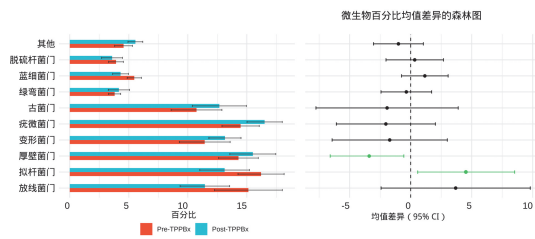


图 3 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组肠道菌群的结构占比差异
Fig. 3 Difference in structural proportion of intestinal flora between Pre-TPPBx group and Post-TPPBx group

3 肠道菌群微生物多样性分析

与 Pre-TPPBx 组样本相比, 患者进行 TPPBx 活检后 (Post-TPPBx 组) Shannon 指数 (1.94 ± 0.62 vs. 1.54 ± 0.54)、Simpson 指数 (0.79 ± 0.09 vs. 0.55 ± 0.09) 和 Chao1 指数 (31.51 ± 11.36 vs. 27.68 ± 9.27) 等 3 项 Alpha 多样性指数均显著降低 ($P < 0.05$, 图 4)。采用基于 Bray-Curtis 距离矩阵的非度量多维尺度分析 (NMDS) 主坐标分析 (PCoA) 方法对 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组的肠道菌群进行分析, 结果见图 5。对于 Beta 多样性分析, 两种分析的结果一致, 提示两组样本之间的肠道菌群分布和结构存在明显差异。

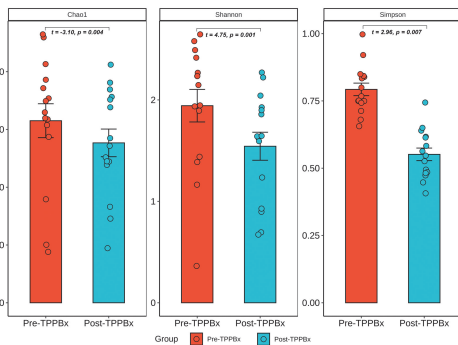
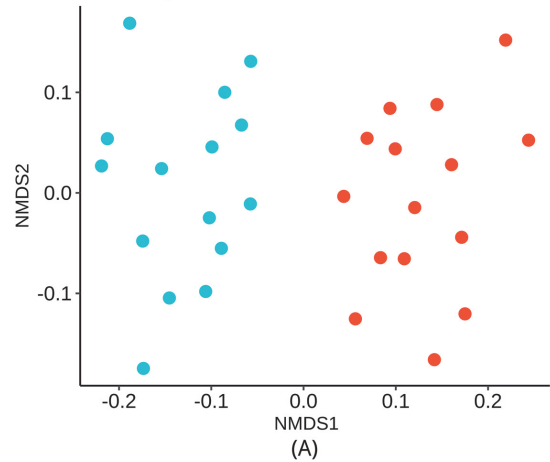


图 4 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组的 Alpha 多样性分析比较
Fig. 4 Comparison of Alpha diversity analysis between Pre-TPPBx group and Post-TPPBx group

基于 Bray-Curtis 的非度量多维尺度分析 (NMDS)



主坐标分析 (PCoA) 结果

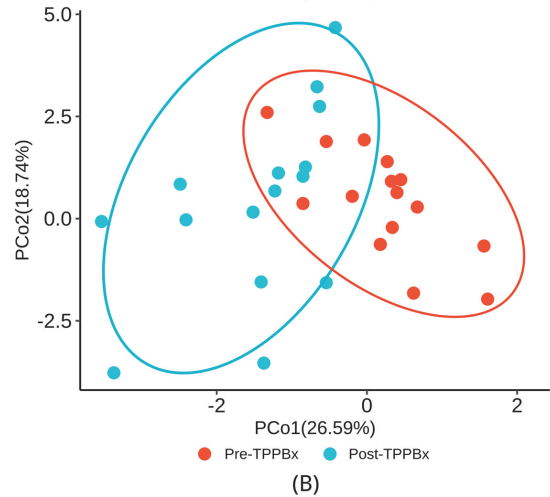


图 5 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组的 (A) 非度量多维尺度分析和 (B) 主坐标分析结果
Fig. 5 Results of (A) non-metric multidimensional scaling analysis and (B) principal coordinate analysis of Pre-TPPBx and Post-TPPBx groups

4 差异微生物组分析

LEfSe 分析结果揭示了前列腺活检前后肠道微生物群中的显著变化 (图 6)。在接受前列腺活检之后 (Post-TPPBx) 的样本中, 与缓解炎症相关的细菌属, 如 *Eubacterium eligens* group、*Lachnospira* 和 *Butyricoccus*, 表现出更高的相对丰度。这些属通常与生产有益的短链脂肪酸 (SCFAs) 相关联, SCFAs 已知能够促进肠道健康并具有抗炎作用。相反, 活检前 (Pre-TPPBx) 的样本中富集了一系列与炎症和焦虑有关的细菌属。包括 *Desulfovibrio* spp, 它与肠道炎症紧密相关; *Escherichia/Shigella* spp, 它们在胃肠道疾病中往往过度丰富; 以及 *Enterobacteriaceae* family 和 *Fusobacterium* spp, 这两个属常与肠道炎症和全身性炎症状态有关。这些变化可能指示了肠道菌群组成的不利转变, 可能与系统性炎症状态和焦虑情绪有关联。

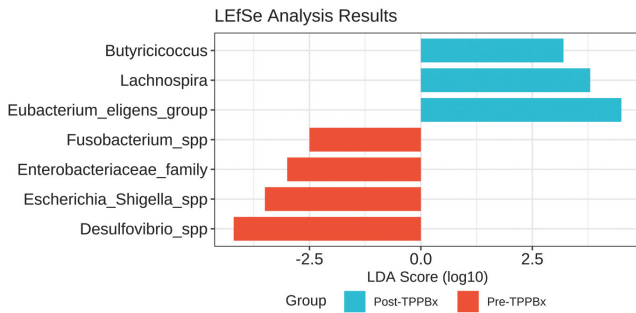


图 6 Pre-TPPBx 组和 Post-TPPBx 组之间的 LEfSe 分析 (仅展示 LAD > 2.0 且 P < 0.05 的差异富集微生物群)
Fig. 6 LEfSe analysis between the Pre-TPPBx group and the Post-TPPBx group (showing only differentially enriched microbiota with LAD > 2.0 and P < 0.05)

讨论

本研究初步探讨了介入超声引导下的前列腺活检 (TPPBx) 对前列腺癌患者肠道微生物组的影响。研究结果显示, TPPBx 前后患者肠道微生物组结构, 特别是在与炎症相关的细菌属的相对丰度上发生了显著变化。LEfSe 分析表明, 在 TPPBx 后, 与缓解炎症相关的细菌属如 *Eubacterium eligens group*、*Lachnospira* 和 *Butyricoccus* 的丰度增加, 而与炎症和焦虑相关的细菌属如 *Desulfovibrio spp*、*Escherichia/Shigella spp*、*Enterobacteriaceae family* 和 *Fusobacterium spp* 的丰度减少。这些发现与以往研究结果相符, 研究表明肠道微生物组与宿主的免疫反应和炎症状态密切相关^[16-17]。*Eubacterium eligens* 和 *Lachnospira* 等产生短链脂肪酸 (SCFAs) 的细菌, 已知具有调节宿主免疫反应和抗炎作用^[18-19]。这些短链脂肪酸, 如丁酸和丙酸, 是肠道上皮维持屏障功能和调节炎症反应的重要能源物质^[20]。与此相反, *Desulfovibrio spp* 等硫酸盐还原菌的增加与肠道屏障功能障碍和系统性炎症状态有关^[21-22]。

此次研究中发现 TPPBx 后拟杆菌门的下降和厚壁菌门的上升, 可能反映了肠道微生物组应对侵入性医疗程序的一种适应性调整。这种调整可能与应激反应、抗生素使用、饮食改变或直接的肠道操作有关。虽然此次研究没有按常规使用抗生素, 但患者的应激状态可能足以引起微生物组的这种变化。另外, 相关研究表明, 厚壁菌门的增加与肥胖、2 型糖尿病和心血管疾病的风险增加有关, 而拟杆菌门的减少可能与减少这些疾病的风险相关^[23]。

这次前瞻研究的结果仅基于小规模样本, 未来需要在大规模队列研究中进一步验证。此外由于肠道微生物组的复杂性, 仅依靠 16S rRNA 基因测序可能无法完全揭示所有微生物组成的变化, 尤其是功能上的变化。未来的研究应该结合宏基因组测序和代谢物分

析, 以便更全面地理解 TPPBx 对肠道微生物组功能的影响。

虽然本次研究观察到了肠道微生物组的变化, 但这些变化如何影响患者的长期健康尚未明了。是否这些微生物组的变化会影响患者恢复的速度、并发症的发生率或肿瘤复发等等, 仍需进一步的前瞻性研究来评估。同时, 可以探讨是否通过预防性的益生菌或益生元介入, 以改善患者的微生物组结构及临床结局。

本次研究虽然为理解肠道微生物群在前列腺癌活检中的变化进行了分析和探讨, 但存在一些限制。首先, 样本量较小, 这可能会影响研究结果的统计显著性和外推性。其次, 研究方法限于 16S rRNA 基因测序, 未能提供微生物种群的功能性信息。另外, 未能充分控制可能影响肠道微生物组的混杂因素, 如饮食和生活方式。最后, 由于研究的观察性质, 无法确立因果关系。下一步需要扩大样本规模, 采用功能性微生物组学方法, 并控制相关变量, 以验证本研究的结论。

最后, 本研究揭示了介入超声引导下的前列腺活检对肠道微生物组结构的影响, 为未来的前列腺癌诊疗提供了新的微生物组学视角。这些初步结果强调了在介入性医疗程序中考虑微生物组的重要性, 以及在肠道微生物组研究中采用综合性方法的必要性。未来的工作应该集中于验证这些发现、探索微生物组变化的机制, 以及评估这些变化对患者长期健康的潜在影响。

【参考文献】

- [1] Miya TV, Marima R, Damane BP, et al. Dissecting microbiome-derived scfas in prostate cancer; analyzing gut microbiota, racial disparities, and epigenetic mechanisms[J]. *Cancers*, 2023, 15(16): 4086.
- [2] 陈建舟, 马志方, 李洪燕, 等. 肠道菌群与前列腺癌发生发展的相关机制[J]. *生命的化学*, 2022, 42(12): 2165-2170.
- [3] Chen Y, Wang X, Ye Y, et al. Gut microbiota in cancer: insights on microbial metabolites and therapeutic strategies [J]. *Med Oncol*, 2024, 15(1): 47.
- [4] 李文娟, 潘美民, 刘阳珍, 等. 益生菌调节肠道微生物群/Nrf2/HO-1 信号通路对高脂喂养大鼠非酒精性脂肪肝的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(1): 42-46.
- [5] Pernigoni N, Guo C, Gallagher L, et al. The potential role of the microbiota in prostate cancer pathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(12): 706-718.
- [6] Needham BD, Funabashi M, Adame MD, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 647-653.
- [7] Snelson M, de Pasquale C, Ekinici EI, et al. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(3): 101507.
- [8] Kustrimovic N, Bombelli R, Bacì D, et al. Microbiome and prostate cancer: A novel target for prevention and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1511.

- [9] Matsushita M, Fujita K, Motooka D, et al. The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(8):3125-3135.
- [10] Miyake M, Tatsumi Y, Ohnishi K, et al. Prostate diseases and microbiome in the prostate, gut, and urine [J]. *Prostate Int*, 2022, 10(2):96-107.
- [11] 刘嘉仪, 朱依萍, 韩邦旻, 等. 前列腺癌雄激素剥夺疗法对肠道微生物生态的影响与对策 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(2):84-88.
- [12] Schmitt FCF, Brenner. Gut microbiome patterns correlate with higher postoperative complication rates after pancreatic surgery [J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1):42.
- [13] Jacewicz M, Gunzel K, Rud E, et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(10):1465-1471.
- [14] Bolyen E, Rideout JR, Dillon, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(8):852-857.
- [15] Adamczyk P, Juszcak K, Prondzinska M, et al. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy-possible shift in biopsy prophylaxis [J]. *Cent European J Urol*, 2017, 70(2):192-196.
- [16] Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, et al. The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):886.
- [17] 中国医学科学院肿瘤医院. 槲皮素肠道菌群代谢物在制备预防和/或治疗前列腺癌药物中的应用: CN202210354361. 0 [P]. 2023-10-24.
- [18] Cestic D, Lugovic ML, Ozretic P, et al. Association of gut lachnospiraceae and chronic spontaneous urticaria [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(6):1280.
- [19] Vacca M, Celano G. The Controversial role of human gut lachnospiraceae [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4):573.
- [20] Akhtar M, Chen Y. Gut microbiota-derived short chain fatty acids are potential mediators in gut inflammation [J]. *Anim Nutr*, 2022, 8:350-360.
- [21] Zuo WF, Pang Q. Gut microbiota: A magical multifunctional target regulated by medicine food homology species [J]. *J Adv Res*, 2023, 52:151-170.
- [22] Nie Y, Xie XQ. *Desulfovibrio fairfieldensis*-derived outer membrane vesicles damage epithelial barrier and induce inflammation and pyroptosis in macrophages [J]. *Cells*, 2022, 12(1):89.
- [23] Cuevas-Sierra A, Ramos L. Diet, gut microbiota, and obesity: Links with host genetics and epigenetics and potential applications [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(suppl_1):S17-S30.
- 【收稿日期】 2024-01-15 【修回日期】 2024-03-01
- ~~~~~
- (上接 429 页)
- [6] Mcghee EJ, Hayward RD, Koronakis V. Cooperation between actin-binding proteins of invasive *Salmonella*: SipA potentiates SipC nucleation and bundling of actin [J]. *EMBO J*, 2001, 20(9):2131-2139.
- [7] Lilic M, Galkin VE, Orlova A, et al. *Salmonella* SipA polymerizes actin by stapling filaments with nonglobular protein arms [J]. *Science*, 2003, 301(5641):1918-1921.
- [8] Ochman H, Soncini FC, Solomon F, et al. Identification of a pathogenicity island required for *Salmonella* survival in host cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(15):7800-7804.
- [9] Hensel M, Shea JE, Waterman SR, et al. Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of *Salmonella* pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages [J]. *Mol Microbiol*, 1998, 30(1):163-174.
- [10] Figueira R, Watson KG, Holden DW, et al. Identification of *Salmonella* pathogenicity island-2 type III secretion system effectors involved in intramacrophage replication of *S. enterica* serovar *typhimurium*: implications for rational vaccine design [J]. *mBio*, 2013, 4(2):e00065.
- [11] Figueira R, Holden DW. Functions of the *Salmonella* pathogenicity island 2 (SPI-2) type III secretion system effectors [J]. *Microbiology*, 2012, 158(5):1147-1161.
- [12] Gulati A, Shukla R, Mukhopadhya A. *Salmonella* effector SteA suppresses proinflammatory responses of the host by interfering with IkappaB degradation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2822.
- [13] Domingues L, Holden DW, Mota LJ. The *Salmonella* effector SteA contributes to the control of membrane dynamics of *Salmonella*-containing vacuoles [J]. *Infect Immun*, 2014, 82(7):2923-2934.
- [14] Chen D, Burford WB, Pham G, et al. Systematic reconstruction of an effector-gene network reveals determinants of *Salmonella* cellular and tissue tropism [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(10):1531-1544, e9.
- [15] Liu K, Kong L, Graham DB, et al. SAC1 regulates autophagosomal phosphatidylinositol-4-phosphate for xenophagy-directed bacterial clearance [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(4):109434.
- [16] 赵泽慧, 李强, 何小丽, 等. 鼠伤寒沙门氏菌致病机理的研究进展 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(5):71-75.
- [17] Majowicz ZSE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(6):882-889.
- [18] 徐京华, 焦绪瑶, 侯旭奔, 等. 鼠伤寒沙门氏菌 III 型分泌系统抗感染抑制剂筛选 [J]. *微生物学通报*, 2023, 50(5):2099-2112.
- [19] 王雪, 周航, 胡人阁, 等. 沙门菌毒力岛 I 及 III 型分泌系统研究进展 [J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(1):94-98.
- [20] Cardenal-Munoz E, Gutierrez G, Ramos-Morales F. Global impact of *Salmonella* type III secretion effector SteA on host cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(4):419-424.
- 【收稿日期】 2023-11-25 【修回日期】 2024-02-12