

膳食成分与肠道微生物的孟德尔随机化研究

陈海苗, 马岩, 刘明奇, 马珊珊, 李军, 徐来潮

绍兴市疾病预防控制中心, 浙江 绍兴 312000

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化 (MR) 方法探究碳水化合物、脂肪、蛋白质、糖类膳食成分与119属已知肠道微生物的因果关联。**方法** 膳食成分的全基因组关联研究 (GWAS) 资料来源于DietGen数据库, 肠道微生物的GWAS资料来源于MiBioGen数据库。以与4类膳食成分相关的单核苷酸多态性 (SNP) 位点为工具变量, 以119属已知肠道微生物为研究结局, 采用逆方差加权法进行MR分析。采用Cochran Q 检验评估异质性, 采用MR-Egger回归法检验水平多效性, 采用MR-PRESSO检验剔除离群值。采用MAGMA和PLACO分析识别膳食成分与肠道微生物的遗传多效性基因。**结果** MR分析结果显示, 碳水化合物与4属肠道微生物、脂肪与14属肠道微生物、蛋白质与14属肠道微生物、糖类与11属肠道微生物存在因果关联 (均 $P<0.05$)。MR-Egger回归法分析结果显示筛选出的SNP不存在水平多效性, MR-PRESSO检验未发现离群值 (均 $P>0.05$)。MAGMA和PLACO分析结果显示, 74.42% (32/43) 的因果关联组存在遗传多效性基因, 分别发现了1~10个遗传多效性基因; 多对因果关联组存在相同的遗传多效性基因。**结论** 膳食成分与肠道微生物之间具有潜在的遗传关联和因果关联。

关键词: 全基因组关联研究; 孟德尔随机化; 膳食成分; 肠道微生物

中图分类号: R151 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2025) 01-0073-05

Association between dietary components and gut microbiota: a Mendelian randomization study

CHEN Haimiao, MA Yan, LIU Mingqi, MA Shanshan, LI Jun, XU Laichao

Shaoxing Center for Disease Control and Prevention, Shaoxing, Zhejiang 312000, China

Abstract: Objective To explore the causal association between dietary components (carbohydrate, fat, protein, and sugar) and 119 genera of known gut microbiota using Mendelian randomization (MR) methods. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data for dietary components were collected from the DietGen, while GWAS data for gut microbiota were collected from the MiBioGen. Single nucleotide polymorphism (SNP) loci associated with the four dietary components were used as instrumental variables, and 119 known gut microbiota genera were used as the outcomes. MR analysis was performed using inverse variance weighted (IVW) method. Heterogeneity was evaluated using Cochran's Q test, horizontal pleiotropy and exclude outliers were tested using MR-Egger regression and MR-PRESSO test. Common genetic pleiotropic genes between dietary components and gut microbiota were identified by MAGMA and PLACO analyses. **Results** The MR analysis revealed causal associations between carbohydrates and 4 gut microbiota genera, fats and 14 genera, proteins and 14 genera, and sugars and 11 genera (all $P<0.05$). The MR-Egger regression analysis showed no horizontal pleiotropy among the selected SNPs, and the MR-PRESSO test did not identify any outliers (all $P>0.05$). The MAGMA and PLACO analyses revealed that 74.42% (32/43) of the causal associations had pleiotropic genes, with 1 to 10 pleiotropic genes identified. Multiple causal association groups shared the same pleiotropic genes. **Conclusion** There are potential genetic and causal associations between dietary components and gut microbiota.

Keywords: genome-wide association study; Mendelian randomization; dietary components; gut microbiota

肠道微生物的异常改变与免疫、代谢、神经精神特征,以及恶性肿瘤之间存在关联^[1]。遗传因素影响肠道微生物组成,且肠道微生物具有可遗传性^[2]。膳食成分等环境因素能对肠道微生物群落进行治疗性调节,并在短时间内改变肠道微生物群落组成^[3]。研究表明,膳食成分不仅可以调节宿主肠道微生物之间的串扰,还可以通过为肠道微生物个体或群落的代谢需求提供底物来塑造和影响肠道微生物群落^[4]。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究以与暴露因素具有强相关的遗传变异作为工具变量,评估暴露因素与结局之间的因果关系。MAGMA分析进一步整合基因信息,可用于揭示复杂性状的遗传机制。本研究采用两样本MR分析探究碳水化合物、脂肪、蛋白质、糖类膳食成分与119属已知肠道微生物的因果关联,并通过MAGMA分析探索多效性基因,为膳食成分摄入对肠道微生物的作用研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

碳水化合物、脂肪、蛋白质、糖类相对摄入量的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)资料来自DietGen数据库^[5],糖类资料包括235 391个欧洲样本,其他3类膳食成分资料包括268 922个欧洲样本。119属人类肠道微生物的GWAS资料来自MiBioGen数据库^[6],包括13 266个欧洲样本。糖类的相对摄入量为短链糖(单糖:葡萄糖、果糖和半乳糖;双糖:蔗糖和乳糖)的摄入量。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

MR分析基于以下3个假设:(1)工具变量与混杂因素无关;(2)工具变量与暴露强相关;(3)工具变量只通过暴露影响结局,与结局变量无直接关联。本研究以4类膳食成分为暴露,以119属已知肠道微生物为结局,以7个与碳水化合物相关,4个与脂肪相关,5个与蛋白质相关,5个与糖类相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点^[5]作为备选工具变量,评估膳食成分与肠道微生物的因果关联。

1.2.2 工具变量的选择

备选工具变量排除不满足连锁不平衡($r^2 < 0.001$, kb=10 000)的SNP;排除与结局变量及混杂因素相关的SNP;调整膳食成分与肠道微生物数据,对所

有表型工具变量的主要和次要等位基因进行匹配,剔除缺少肠道微生物关联汇总数据的SNP;采用 F 检验评估弱工具变量,排除 $F < 10$ 的SNP。纳入研究的数据信息包括rs编号、主要和次要等位基因、 β 、标准误差和 P 值等。

1.2.3 MR分析

采用逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)评估4类膳食成分与119属肠道微生物因果关联,采用加权中位数法(weighted median, WME)和MR-Egger回归法的结果进行补充。采用Cochran Q 检验评估工具变量间的异质性, $P > 0.05$ 采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型分析。采用MR-PRESSO检验剔除离群值;采用MR-Egger回归法检验水平多效性。

1.2.4 MAGMA和PLACO分析

采用MAGMA分析将单个SNP数据整合到基因水平(注释)^[7],与表型进行关联分析并量化关联程度。采用PLACO分析进行遗传多效性检验^[8],输入 Z 统计量,每次筛查1个基因,备择假设 H_{11} 表示该基因与2种表型均相关,即存在多效性关联。

1.3 统计分析

采用PLINK软件质量控制,采用R 4.3.2软件、MAGMA软件统计分析。采用“MendelianRandomization”“TwoSampleMR”和“MR-PRESSO”程序包进行MR分析。采用Benjamini-Hochberg方法校正,错误发现率的 P 值 < 0.05 为存在多效性关联。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 MR分析结果

Cochran Q 检验结果显示存在异质性(均 $P < 0.05$),采用随机效应模型分析。IVW结果显示,碳水化合物与4属肠道微生物存在因果关联(均 $P < 0.05$),脂肪与14属肠道微生物存在因果关联(均 $P < 0.05$),蛋白质与14属肠道微生物存在因果关联(均 $P < 0.05$),糖类与11属肠道微生物存在因果关联(均 $P < 0.05$)。其中,脂肪、蛋白质、糖类均与粪球菌属存在因果关联;碳水化合物、脂肪、蛋白质均与毛螺菌科NK4A136属存在因果关联;脂肪、蛋白质、糖类均与瘤胃球菌科UCG-005属存在因果关联(均 $P < 0.05$)。见表1。

2.2 敏感性分析结果

MR-Egger回归法未检测到水平多效性(均 $P > 0.05$),MR-PRESSO检验未发现离群值(均 $P >$

表 1 膳食成分与肠道微生物的 MR 分析结果

Table 1 MR analysis results of the association between carbohydrate and gut microbiome

暴露	结局	SNP 数量	IVW		MR-Egger 回归	MR-PRESSO 检验
			β (95%CI)	P 值	截距 P 值	P 值
碳水化合物	<i>Allisonella</i>	4	-1.557 (-2.869~-0.245)	0.020	0.362	0.647
	<i>Howardella</i>	7	1.321 (0.338~2.303)	0.008	0.718	0.434
	毛螺菌科 NK4A136 属	7	0.693 (0.600~1.325)	0.032	0.529	0.077
	瘤胃梭菌属	7	0.530 (0.001~1.059)	0.049	0.844	0.400
脂肪	巴恩斯菌属	3	-0.866 (-1.491~-0.241)	0.007	0.876	0.433
	丁酸单胞菌属	3	-0.911 (-1.630~-0.192)	0.013	0.593	0.757
	克里斯滕森菌属	3	-0.792 (-1.377~-0.207)	0.008	0.521	0.645
	粪球菌属	3	-0.717 (-1.295~-0.139)	0.015	0.653	0.821
	短真杆菌属	3	1.314 (0.105~2.523)	0.033	0.398	0.348
	毛螺菌科 FCS020 属	3	0.652 (0.018~1.286)	0.044	0.408	0.406
	毛螺菌科 ND3007 属	3	-0.707 (-1.311~-0.102)	0.022	0.819	0.701
	毛螺菌科 NK4A136 属	3	-0.914 (-1.484~-0.344)	0.002	0.740	0.522
	副萨特菌属	3	-0.972 (-1.748~-0.196)	0.014	0.420	0.293
	普雷沃菌属 9	3	0.840 (0.096~1.584)	0.027	0.930	0.754
	罗氏菌属	3	0.695 (0.135~1.255)	0.015	0.520	0.717
	瘤胃梭菌属	3	-1.162 (-1.986~-0.338)	0.006	0.581	0.152
	瘤胃球菌科 UCG-005 属	3	-0.974 (-1.563~-0.385)	0.001	0.469	0.562
	活泼瘤胃球菌组	3	1.012 (0.075~1.949)	0.034	0.817	0.379
	丁酸单胞菌属	3	-0.889 (-1.552~-0.226)	0.009	0.578	0.352
	链型杆菌属	3	1.316 (0.048~2.585)	0.042	0.588	0.228
	狭义梭菌属 1	3	0.680 (0.110~1.250)	0.019	0.749	0.447
	粪球菌属	3	-0.564 (-1.086~-0.042)	0.034	0.655	0.599
	嗜木聚糖真杆菌群	3	-0.836 (-1.493~-0.180)	0.013	0.398	0.284
蛋白质	霍尔曼菌属	3	0.886 (0.113~1.658)	0.025	0.899	0.496
	毛螺菌属	3	0.763 (0.236~1.291)	0.005	0.481	0.536
	毛螺菌科 NK4A136 属	3	-0.593 (-1.109~-0.077)	0.024	0.967	0.213
	颤螺菌属	3	-0.898 (-1.569~-0.227)	0.009	0.847	0.658
	普雷沃菌属 7	3	-1.380 (-2.530~-0.230)	0.019	0.712	0.845
	瘤胃球菌科 UCG-005 属	3	-0.888 (-1.419~-0.356)	0.001	0.455	0.508
	活泼瘤胃球菌组	3	1.075 (0.231~1.920)	0.013	0.768	0.680
	扭链瘤胃球菌组	3	0.920 (0.166~1.674)	0.017	0.462	0.163
	罕见小球菌属	3	-0.659 (-1.169~-0.148)	0.011	0.519	0.703
	巴恩斯菌属	3	0.755 (0.008~1.502)	0.048	0.727	0.096
	克里斯滕森菌属	3	0.568 (0.028~1.109)	0.039	0.444	0.617
	粪球菌属	3	0.582 (0.048~1.116)	0.033	0.767	0.837
	肠杆菌属	3	0.873 (0.086~1.660)	0.030	0.805	0.486
	短真杆菌属	3	-1.295 (-2.382~-0.208)	0.020	0.562	0.703
	毛螺菌属	3	-0.639 (-1.229~-0.050)	0.034	0.399	0.304
	臭杆菌属	3	0.696 (0.125~1.267)	0.017	0.487	0.551
	副萨特菌属	3	1.047 (0.398~1.696)	0.002	0.999	0.493
	普雷沃菌属 7	3	1.326 (0.150~2.503)	0.027	0.968	0.724
	罗氏菌属	3	-0.532 (-1.050~-0.014)	0.044	0.741	0.270
糖类	瘤胃球菌科 UCG-005 属	3	0.729 (0.005~1.453)	0.049	0.509	0.176

0.05)。WME 法与 IVW 法的效应方向均一致，69.77% (30/43) 的 WME 法结果的 P 值 <0.05 ；MR-Egger 回归法也显示出类似变化趋势，提示 MR

分析结果稳健。
2.3 遗传多效性分析结果
MAGMA 分析获得了 18 203~18 646 个与膳食成

分、肠道微生物相关的蛋白质编码基因。PLACO 转化后,有 74.42% (32/43) 的因果关联组存在遗传多效性基因,分别发现了 1~10 个遗传多效性基因。多对因果关联组存在相同的遗传多效性基因,如脂肪、糖类与巴恩斯菌属的遗传多效性基因 *RASIP1*、*FGF21* 等。

3 讨论

本研究发现了蛋白质与链型杆菌属、粪球菌属、霍尔曼菌属、瘤胃球菌科 UCG-005 属和罕见小球菌属间的因果关联,与其他同类研究结果^[9-12]一致。蛋白质与肠道微生物的关系较为复杂,其来源、成分、浓度和氨基酸平衡都能影响肠道微生物组成、结构和功能^[9]。一些肠道微生物(如粪球菌属、霍尔曼菌属)缺乏的氨基酸生物合成基因可以直接从蛋白质水解物中获得^[10]。摄入适量的蛋白质会改变与肠道炎症、脂代谢和糖代谢相关的基因表达;而摄入过量的蛋白质会增加有毒的氮和硫代谢物的释放,促进炎症的发生,进而刺激肠道微生物组成变化和改变其代谢活性^[13]。提示应控制蛋白质摄入量,保持肠道健康。

摄入过少的碳水化合物会显著降低肠道微生物的多样性^[14],例如降低毛螺菌科 NK4A136 属和瘤胃梭菌属等丰度。减少单糖、双糖等糖类的摄入会降低副萨特菌属、双歧杆菌属等丰度^[15]。同时,高脂饮食也会引起肠道微生物的紊乱,包括肠道中厚壁菌门(例如克里斯滕森菌属、毛螺菌科 FCS020 属、罗氏菌属)、拟杆菌门(例如丁酸单胞菌)等,与既往研究结论^[16-17]一致。肠道菌群的养料主要来自碳水化合物,当膳食成分中脂肪含量增多时,肠道菌群可获得的养料减少,可能导致肠道菌群失衡。高脂饮食后脂代谢过程中产生的副产物如次级胆酸、硫化氢等增多,可导致黏膜炎症,破坏菌群赖以生存的微环境;而糖类可以促进肠道内短链脂肪酸循环,从而促进共生细菌的扩张,增强抗炎反应并减轻炎症。因此,适当控制并减少脂肪摄入量,保障碳水化合物和糖类的摄入量,对维持肠道微生物的多样性、改善自身健康至关重要。

膳食成分与肠道微生物间存在遗传多效性基因,如肠道微生物介导了脂肪、糖类与巴恩斯菌属的遗传多效性基因 *FGF21* 调节的影响^[18]。通过干预膳食成分的摄入改变肠道微生物,进而触发肝脏 *FGF21* 适应性表达,影响代谢性疾病的发生发展。遗传多效

性基因的发现可为剖析饮食、肠道微生物与表观遗传学的关系及相关疾病的治疗提供线索。

本研究发现 4 类膳食成分与肠道微生物间存在因果关联和遗传关联,但还存在一些局限性,如纳入分析的 GWAS 数据均来自欧洲人群,结果外推受限;使用了不同的队列无法测试非线性关联和进行亚组分析。未来还需要大规模的前瞻性研究或更深入的实验研究,从而更好地探究这些膳食成分与肠道微生物间的作用机制。

参考文献

- [1] GHOSH T S, RAMPPELLI S, JEFFERY I B, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries [J]. *Gut*, 2020, 69 (7): 1218-1228.
- [2] GOODRICH J K, DAVENPORT E R, BEAUMONT M, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19 (5): 731-743.
- [3] LI X H, SHAN K, LI C B, et al. Intermittent protein diets alter hepatic lipid accumulation by changing tryptophan metabolism in a fast-response manner [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71 (7): 3261-3272.
- [4] DEEHAN E C, YANG C, PEREZ-MUÑOZ M E, et al. Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27 (3): 389-404.
- [5] MEDDENS S F W, DE VLAMING R, BOWERS P, et al. Genomic analysis of diet composition finds novel loci and associations with health and lifestyle [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26 (6): 2056-2069.
- [6] KURILSHIKOV A, MEDINA-GOMEZ C, BACIGALUPE R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition [J]. *Nature genetics*, 2021, 53 (2): 156-165.
- [7] LIU J Z, MCRAE A F, NYHOLT D R, et al. A versatile gene-based test for genome-wide association studies [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87 (1): 139-145.
- [8] RAY D, CHATTERJEE N A. A powerful method for pleiotropic analysis under composite null hypothesis identifies novel shared loci between type 2 diabetes and prostate cancer [J/OL]. *PLoS Genet*, 2020, 16 (12) [2024-12-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009218>.
- [9] LI X H, SHAN K, LI C B, et al. Intermittent protein diets alter hepatic lipid accumulation by changing tryptophan metabolism in a fast-response manner [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71 (7): 3261-3272.
- [10] MCALLAN L, SKUSE P, COTTER P D, et al. Protein quality and the protein to carbohydrate ratio within a high fat diet influence

(下转第 81 页)

- (2017 版)的通知 [EB/OL]. [2024-12-09]. http://www.moe.gov.cn/srcsite/A17/moe_943/s3285/201707/t20170727_310182.html.
- [11] 崔彩岩, 蒋骏, 张晓龙, 等. 2015—2022 年苏州市学生肺结核病疫情变化趋势 [J]. 江苏预防医学, 2023, 34 (3): 278-280.
- CUI C Y, JIANG J, ZHANG X L, et al. Trends in incidence of pulmonary tuberculosis among students in Suzhou City from 2015 to 2022 [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2023, 34 (3): 278-280. (in Chinese)
- [12] FLEISHER L A, SCHREIBER M, CARDO D, et al. Health care safety during the pandemic and beyond: building a system that ensures resilience [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (7): 609-611.
- [13] 宋丽新, 熊姿, 王孝君, 等. 2013—2022 年长沙市中小学生肺结核流行特征分析 [J]. 热带病与寄生虫学, 2023, 21 (2): 98-101.
- SONG L X, XIONG Z, WNAG X J, et al. Analysis on the epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis among primary and secondary school students in Changsha City from 2013 to 2022 [J]. *J Trop Dis Parasitol*, 2023, 21 (2): 98-101. (in Chinese)
- [14] 崔虹艳, 侯文俊, 田飞飞, 等. 2016—2021 年北京市大兴区学校肺结核疫情的流行病学特征 [J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22 (7): 782-787.
- CUI H Y, HOU W J, TIAN F F, et al. Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis epidemic in schools in Daxing District, Beijing, 2016-2021 [J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22 (7): 782-787. (in Chinese)
- [15] 张琳, 杜昕, 马煜, 等. 2016—2021 年陕西省肺结核流行特征分析 [J]. 预防医学, 2024, 36 (8): 706-709.
- ZHANG L, DU X, MA Y, et al. Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in Shaanxi Province from 2016 to 2021 [J]. *China Prev Med J*, 2024, 36 (8): 706-709. (in Chinese)
- [16] 张晓龙, 王斐娴, 傅颖, 等. 2015—2017 年苏州市学校结核病聚集性疫情调查 [J]. 现代预防医学, 2019, 46 (14): 2634-2637.
- ZHANG X L, WANG F X, FU Y, et al. Epidemic analysis of school tuberculosis outbreak in Suzhou City between 2015 and 2017 [J]. *Mod Prev Med*, 2019, 46 (14): 2634-2637. (in Chinese)
- [17] 成君, 赵雁林. 学校结核病防控工作中的问题与对策 [J]. 中国学校卫生, 2021, 42 (12): 1761-1764, 1767.
- CHENG J, ZHAO Y L. Problem and solution for tuberculosis prevention and control in schools [J]. *Chin J Sch Health*, 2021, 42 (12): 1761-1764, 1767. (in Chinese)
- [18] 朱干霖, 徐青, 郭锋, 等. 2019—2022 年苏州市高新区学校结核病流行病学特征分析及基于 ARIMA 模型的趋势预测 [J]. 职业与健康, 2024, 40 (13): 1810-1814.
- ZHU G L, XU Q, GUO F, et al. Analysis on epidemiological characteristics of tuberculosis in schools and trend prediction based on ARIMA model in Suzhou High-tech District from 2019 to 2022 [J]. *Occup and Health*, 2024, 40 (13): 1810-1814. (in Chinese)
- 收稿日期: 2024-08-14 修回日期: 2024-12-09 本文编辑: 古兰芳

(上接第 76 页)

- es energy balance and the gut microbiota in C57BL/6J mice [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (2) [2024-12-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088904>.
- [11] PATAKY Z, GENTON L, SPAHR L, et al. Impact of hypocaloric hyperprotein diet on gut microbiota in overweight or obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (9): 2721-2731.
- [12] HOLM J B, RØNNEVIK A, TASTESSEN H S, et al. Diet-induced obesity, energy metabolism and gut microbiota in C57BL/6J mice fed Western diets based on lean seafood or lean meat mixtures [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 31: 127-136.
- [13] O'KEEFE S J D. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13 (12): 691-706.
- [14] LARKE J A, BACALZO N, CASTILLO J J, et al. Dietary intake of monosaccharides from foods is associated with characteristics of the gut microbiota and gastrointestinal inflammation in healthy US adults [J]. *J Nutr*, 2023, 153 (1): 106-119.
- [15] PALMNÄS-BÉDARD M S A, COSTABILE G, VETRANI C, et al. The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116 (4): 862-874.
- [16] WAN L T, LI L, ZHANG X, et al. Effects of palm olein and palm stearin on cecal and fecal microbiota of C57BL/6J mice under low and high fat intakes [J/OL]. *Food Chem*, 2023, 404 [2024-12-14]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134693>.
- [17] RABIEI S, HEKMATDOOST A. New therapeutic agents to treat obesity and its related disorders: prebiotic, probiotic and synbiotic supplementation [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 6 (1): 43-53.
- [18] LI D, LI Y J, YANG S J, et al. Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153 [2024-12-14]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113290>.
- 收稿日期: 2024-06-04 修回日期: 2024-12-14 本文编辑: 高碧玲