

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 4 月 28 日 第 29 卷 第 8 期 (Volume 29 Number 8)



8 / 2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 383 钾离子竞争性酸阻滞剂在酸相关疾病中的应用
牛春燕, 罗晓春

基础研究

- 389 miR-484通过靶向SIRT1介导细胞凋亡参与非酒精性脂肪肝性肝病损伤
贾银钊, 枚巧娟, 张勇
- 398 藤梨根提取物通过调控miR-192-5p/ARPP19轴影响结直肠癌细胞的增殖和凋亡
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺

临床研究

- 407 京都胃炎分类在基层医院胃癌筛查中的应用
刘晓明, 唐翔宇, 徐舒佳
- 413 善胃系列方分阶段辨治胃癌前病变的临床疗效观察
张月林, 苗嘉萌, 张泽, 袁红霞

文献综述

- 421 胰腺癌细胞外吉西他滨耐药机制的研究进展
顾宗廷, 李宗泽, 王成锋

临床实践

- 435 酪酸梭菌活菌片对结直肠癌术后FOLFOX4方案化疗肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响
王沁, 龚黎明, 郑惠

病例报告

- 443 以肝占位为首发表现的非霍奇金淋巴瘤1例
徐国峰, 刘威, 陈华

消 息

- 397 《世界华人消化杂志》参考文献要求
412 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
434 《世界华人消化杂志》栏目设置
448 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

孙文兵, 主任医师, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院西院肝胆胰脾外科. 从事肝胆胰脾疾病的医疗、教学、科研工作35年. 发表SCI论文43篇, 国内期刊论文300余篇. 获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各一项, 全军科技进步三等奖一项. 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才, 2016年获北京市二级教授和“名医”称号.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 8 April 28, 2021

EDITORIAL

- 383 Application of potassium competitive acid blockers in acid-related diseases
Niu CY, Luo XC

BASIC RESEARCH

- 389 MiR-484 participates in non-alcoholic fatty liver injury by targeting SIRT1 to mediate cell apoptosis
Jia YZ, Mei QJ, Zhang Y
- 398 Radix Actinidiae extract affects proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells by regulating miR-192-5p/ARPP19
Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y

CLINICAL RESEARCH

- 407 Application of Kyoto Classification of Gastritis to gastric cancer screening in a primary hospital
Liu XM, Tang XY, Xu SJ
- 413 Clinical curative effect of Shanwei series decoction in treating gastric precancerous lesions
Zhang YL, Miao JM, Zhang Z, Yuan HX

REVIEW

- 421 Advances in research of extracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer
Gu ZT, Li ZZ, Wang CF

CLINICAL PRACTICE

- 435 Effects of live *Clostridium butyricum* tablets on intestinal flora balance, toxic and side effects, and immune inflammatory indexes in colorectal cancer patients on postoperative FOLFOX4 chemotherapy
Wang Q, Gong LM, Zheng H

CASE REPORT

- 443 Non-Hodgkin's lymphoma with hepatic space occupying lesion as first manifestation: A case report
Xu GF, Liu W, Chen H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 8 April 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Chief Physician, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University West Campus, No.5 Jingyuan Road, Shijingshan District, Beijing 200043, China. cyhswb@qq.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjgnet@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

酪酸梭菌活菌片对结直肠癌术后FOLFOX4方案化疗肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响

王沁, 龚黎明, 郑惠

王沁, 金华市第二医院检验科 浙江省金华市 321000

龚黎明, 郑惠, 兰溪市人民医院检验科 浙江省兰溪市 321100

王沁, 主管检验师, 研究方向为临床检验医学, 微生物, 临床生化, 临床免疫, 临床血液学.

作者贡献分布: 此课题由王沁设计; 研究过程由王沁, 龚黎明操作完成; 数据分析由王沁, 郑惠完成; 本论文写作由王沁完成.

通讯作者: 王沁, 主管检验师, 321000, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院检验科. thhpfh@163.com

收稿日期: 2021-01-20

修回日期: 2021-02-24

接受日期: 2021-03-15

在线出版日期: 2021-04-28

Effects of live *Clostridium butyricum* tablets on intestinal flora balance, toxic and side effects, and immune inflammatory indexes in colorectal cancer patients on postoperative FOLFOX4 chemotherapy

Qin Wang, Li-Ming Gong, Hui Zheng

Qin Wang, Clinical Laboratory of Jinhua Second Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Li-Ming Gong, Hui Zheng, Clinical Laboratory of Lanxi People's Hospital, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin Wang, Chief Inspector, Clinical Laboratory of Jinhua Second Hospital, No. 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. thhpfh@163.com

Received: 2021-01-20

Revised: 2021-02-24

Accepted: 2021-03-15

Published online: 2021-04-28

Abstract

BACKGROUND

Postoperative chemotherapy with FOLFOX4 regimen in patients with colorectal cancer destroys the normal digestion and metabolism of the body and reduces the immune capacity while removing and inhibiting cancer cells. As a beneficial bacterium, *Clostridium butyricum* can regulate the intestinal flora and enhance the immune function of the body, and can therefore be used to regulate the adverse reactions caused by chemotherapy to some extent.

AIM

To investigate the effect of live *Clostridium butyricum* tablets on intestinal flora balance, toxic and side effects, and immune inflammatory indexes in colorectal cancer patients on postoperative FOLFOX4 chemotherapy.

METHODS

From April 2017 to May 2020, 92 postoperative colorectal cancer patients treated at our hospital were selected and divided into a study group ($n = 46$) and a control group ($n = 46$) using simple randomization method. Both groups received FOLFOX4 chemotherapy after surgery, and the study group additionally received live *Clostridium butyricum* tablets. Each cycle of treatment was 2 weeks, and the treatment lasted for 8 weeks. Serum tumor markers [carbohydrate antigen 724 (CA724), carbohydrate antigen 199 (CA199), and carcinoembryonic antigen (CEA)], immune function indexes ($CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio), inflammatory response indexes [tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6)], intestinal flora indicators (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium*), and intestinal mucosal barrier function indicators [D-lactic acid

and fecal secretory immunoglobulin A (S-IgA)] were compared between the two groups before treatment and after 8 weeks of treatment. The incidence of side effects during treatment in the two groups was calculated.

RESULTS

After 8 weeks of treatment, serum CA724, CA199, and CEA levels were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$); $CD4^+$ T cells and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly higher and $CD8^+$ T cells were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); serum levels of TNF- α , CRP, and IL-6 were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); the numbers of *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium* were significantly higher and the number of *Escherichia coli* were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); and plasma D lactic acid level was significantly lower and fecal S-IgA level was significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting, numbness, leukopenia, and abnormal liver function in the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Live *Clostridium butyricum* tablets can correct intestinal flora disorders, repair the damaged intestinal mucosal barrier function, help regulate the immune inflammatory response, reduce the level of serum tumor markers, and reduce toxic and side effects in colorectal cancer patients on postoperative FOLFOX4 chemotherapy.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Live *Clostridium butyricum* tablets; FOLFOX4 chemotherapy; Colorectal cancer; Intestinal flora; Toxic and side effects; Immune inflammation

Citation: Wang Q, Gong LM, Zheng H. Effects of live *Clostridium butyricum* tablets on intestinal flora balance, toxic and side effects, and immune inflammatory indexes in colorectal cancer patients on postoperative FOLFOX4 chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(8): 435-442

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i8/435.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i8.435>

摘要

背景

结直肠癌术后亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(folinate 5-fluorouracil oxaliplatin, FOLFOX4)方案的化疗在清除和抑制癌细胞的同时,也破坏了身体正常的消化代谢,降低了免疫能力。酪酸梭菌作为有益菌,可以调节肠道菌群系统,增强机体免疫功能,因此从某种程

度上可以用来调节化疗带来的负反应。

目的

探讨酪酸梭菌活菌片对结直肠癌术后FOLFOX4方案化疗肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响。

方法

选取2017-04/2020-05我院结直肠癌术后患者92例,简单随机化法分为研究组($n = 46$)、对照组($n = 46$)。对照组术后予以FOLFOX4方案化疗,研究组在对照组基础上予以酪酸梭菌活菌片,1个疗程为2 wk,持续治疗8 wk。比较两组治疗前、治疗8 wk后血清肿瘤标志物[糖类抗原724(carbohydrate antigen, CA724)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)]、免疫功能指标($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、炎症反应指标[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)]、肠道菌群指标(粪肠球菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌)、肠黏膜屏障功能指标[D乳酸、粪便分泌型免疫球蛋白A(S-IgA)]水平,统计两组治疗期间毒副反应发生率。

结果

研究组治疗8 wk后:血清CA724、CA199、CEA水平低于对照组($P < 0.05$);血清 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组, $CD8^+$ 水平低于对照组($P < 0.05$);血清TNF- α 、CRP、IL-6水平低于对照组($P < 0.05$);粪肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌数量高于对照组,大肠杆菌数量低于对照组($P < 0.05$);血浆D乳酸水平低于对照组,粪便S-IgA水平高于对照组($P < 0.05$);恶心呕吐、肢端麻木、白细胞减少、肝功能异常发生率低于对照组($P < 0.05$)。

结论

酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗通过纠正肠道菌群紊乱,修复受损肠黏膜屏障功能,有助于调节结直肠癌术后患者免疫炎症反应,降低血清肿瘤标志物水平,减少毒副反应。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酪酸梭菌活菌片; FOLFOX4方案化疗; 结直肠癌; 肠道菌群; 毒副反应; 免疫炎症

核心提要: 酪酸梭菌活菌片通过外源性补充益生菌,刺激肠道局部免疫反应,增强机体抗感染能力,从而减轻炎症反应。进一步研究还发现,还能有效降低化疗后的恶心呕吐、肢端麻木、白细胞减少、肝功能异常发生率。

文献来源: 王沁, 龚黎明, 郑惠. 酪酸梭菌活菌片对结直肠癌术后FOLFOX4方案化疗肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(8): 435-442

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i8/435.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i8.435>

0 引言

流行病学调查显示, 结直肠癌发病率居我国全身恶性肿瘤的第4位, 并随生活水平提高、饮食结构改变逐渐增长与年轻化^[1,2]. 手术切除是结直肠癌主要治疗手段, 但II-III期患者手术切除后仍存在较大复发或转移风险, 故术后实施辅助化疗十分必要^[3]. 然而相关研究显示^[4,5], 结直肠癌手术可破坏正常肠道菌群, 诱导肠道菌群易位, 进而增加术后全身炎症反应综合征发生率, 且化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时会对正常组织细胞造成不同程度损害, 进而增加毒副反应发生率. 有学者指出, 酪酸梭菌活菌片属益生菌, 可直接补充因化疗或手术所致机体欠缺的生理细菌, 调节肠道菌群系统, 增强机体免疫功能^[6,7], 但关于其与FOLFOX4方案化疗联合对结直肠癌免疫炎症、肠道菌群的影响缺乏相关研究. 基于此, 本研究首次尝试分析酪酸梭菌活菌片联合亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(folinat 5-fluorouracil oxaliplatin, FOLFOX4)方案化疗对结直肠癌术后肠道菌群平衡、毒副反应及免疫炎症指标的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-04/2020-05我院结直肠癌术后患者92例, 纳入标准: (1)结直肠癌诊断标准均参照《2016 USPSTF建议声明: 结直肠癌筛查》^[8], 并均经肠镜、腹部CT或病理组织学检查确诊; (2)均符合手术适应证; (3)预计生存期>3 mo; 排除标准: (1)存在手术禁忌证者; (2)合并原发性慢性肠炎、炎症性肠病及肠易激综合征等疾病者; (3)伴有急性肠梗阻、穿孔者; (4)术中发现肿瘤广泛转移、浸润, 无法实施手术切除者; (5)近4 wk内有微生态制剂、免疫抑制剂等药物使用史者; (6)合并肝肾等其他重要脏器器质性功能损害者; (7)处于妊娠期、产褥期或哺乳期等特殊时期者; (8)患有慢性炎症感染性疾病者; (9)意识不清或精神欠佳者. 简单随机化法分为研究组($n = 46$)、对照组($n = 46$). 本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法 两组均实施手术治疗, 术后均密切观察患者生命体征, 并予以营养支持、抗感染、镇痛等对症处理.

1.2.1 对照组: 根据患者病情恢复情况在术后14 d内采用FOLFOX4方案化疗治疗, 即d1, 静脉滴注奥沙利铂(正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字H20143263, 规格: 50 mg)85 mg/m², 时间为120 min;

d1-2, 静脉滴注亚叶酸钙[江苏奥赛康药业有限公司, 国药准字H20060197, 规格: 100 mg(按亚叶酸计)]200 mg/m², 时间为120 min, 静脉滴注完毕后, 静脉注射5-氟尿嘧啶(吉林通化茂祥制药有限公司, 国药准字H22023469, 规格: 10 mL: 0.25g)400 mg/m², 后改为静脉滴注600 mg/m², 时间为4 h.

1.2.2 研究组: 在对照组基础上术后第1 d起口服酪酸梭菌活菌片(青岛东海药业有限公司, 国药准字S20040083, 规格: 每片350 mg, 含酪酸梭菌活菌片数不低于 1.5×10^7 CFU/g), 700 mg/次, 3次/d. 两组均以2 wk为1个疗程, 持续治疗8 wk.

1.2.3 检测方法: (1)空腹取9 mL肘静脉血: ①通过流式细胞仪检测CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平, 严格参照常州必达生物科技有限公司提供的仪器说明书操作; ②加入8%高氯酸(2 mL)混匀, 采用酶学分光光度法测定血浆D乳酸, 严格参照上海必优生物科技有限公司提供的试剂盒说明书操作; ③1000×g离心15 min(离心半径8 cm), 分离取血清, 置于-20 °C低温保存, 利用酶联免疫吸附试验检测血清糖类抗原724(carbohydrate antigen 724, CA724)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)水平, 运用免疫比浊法测定血清C反应蛋白(CRP)水平, 严格参照南京泽维尔生物科技有限公司提供的试剂盒说明书操作. (2)取0.5 g新鲜粪便, 添加生理盐水(0.9%), 持续稀释10倍至 10^{-9} , 分别取0.5 mL 10^{-1} 、 10^{-3} 、 10^{-5} 、 10^{-7} 、 10^{-9} 稀释液, 对粪肠球菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌进行培养, 分别接种于羊血平板培养基、兰琼脂平板培养基、MRS营养琼脂平板培养基与BS血琼脂平板培养基, 其中粪肠球菌、大肠杆菌放置于35 °C孵箱培养1 d, 乳酸杆菌、双歧杆菌以抽气换气培养法培养2 d, 计算每克粪便湿重中菌落形成单位(CFU)的对数值^[9]. (3)取新鲜粪便0.5 g, 根据1:3比例稀释混匀生理盐水, 2500 r/min离心15 min, 去上清液过滤, 运用透射比浊法测定粪便分泌型免疫球蛋白A(S-IgA)水平, 严格参照上海名典生物工程有限公司提供的试剂盒说明书进行操作.

1.3 观察指标 (1)比较两组一般资料; (2)比较两组治疗前、治疗8 wk后血清肿瘤标志物, 即CA724、CA199、CEA水平; (3)比较两组治疗前、治疗8 wk后免疫功能指标, 即CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平; (4)比较两组治疗前、治疗8 wk后血清炎症反应指标, 即TNF- α 、CRP、IL-6水平; (5)比较两组治疗前、治疗8 wk后肠道菌群指标, 包括粪肠球菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌

数量; (6)比较两组治疗前、治疗8周后肠道屏障功能指标, 即血浆D乳酸、粪便S-IgA水平; (7)统计两组毒副反应, 包括恶心呕吐、肢端麻木、白细胞减少、肝功能异常、血小板减少。

统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件处理数据, 计量资料采取巴特利(Bartlett)方差齐性检验与科尔莫戈罗夫-斯米尔诺夫(Kolmogorov-Smirnov)正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态分布, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, t 检验, 计数资料用 $n(\%)$ 表示、 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组性别、年龄、体质量指数、病程、肿瘤部位、Dukes分期、分化程度、手术方式比较, 差异无统计学意义, 见表1。

2.2 血清肿瘤标志物水平 两组治疗前血清CA724、CA199、CEA水平相比, 差异无统计学意义; 两组治疗8 wk后血清CA724、CA199、CEA水平较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 免疫功能指标 两组治疗前 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平相比, 差异无统计学意义; 研究组治疗8 wk后 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平与治疗前相比, 差异无统计学意义, 研究组治疗8 wk后 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平高于对照组, CD8^+ 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清炎症反应指标 两组治疗前血清TNF- α 、CRP、IL-6水平相比, 差异无统计学意义; 两组治疗8 wk后血清TNF- α 、CRP、IL-6水平较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 肠道菌群指标 两组治疗前粪肠球菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌数量相比, 差异无统计学意义; 两组治疗8 wk后粪肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌数量较治疗前提高, 且研究组高于对照组, 大肠杆菌数量较治疗前降低, 且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

2.6 肠道屏障功能指标 两组治疗前血浆D乳酸、粪便S-IgA水平相比, 差异无统计学意义; 两组治疗8 wk后血浆D乳酸水平较治疗前降低, 且研究组低于对照组, 粪便S-IgA水平较治疗前提高, 且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表6。

2.7 毒副反应 研究组恶心呕吐、肢端麻木、白细胞减少、肝功能异常发生率低于对照组($P < 0.05$); 两组血小板减少发生率相比, 差异无统计学意义。见表7。

3 讨论

FOLFOX4方案化疗是结直肠癌术后常用化疗方案, 可有效抑制机体癌细胞增殖、浸润、转移, 减轻患者临床

症状, 延长患者生存周期^[10], 但其易引发恶心呕吐、肝功能异常、免疫功能低下等毒副反应, 影响患者生存质量。因此, 如何增强结直肠癌术后化疗患者抗肿瘤免疫应答水平、降低毒副反应发生率是目前临床亟需解决的问题。

CA724、CA199、CEA是临床常用肿瘤标志物, 其在结直肠癌患者中过度表达, 与疗效、肿瘤临床分期、复发存在相关性^[11-13]。迪米拉·阿里根等^[14]研究发现, 在XELOX方案化疗治疗的同时联合双歧杆菌三联活菌, 能有效降低结直肠癌术后肿瘤标志物水平, 增强化疗抗肿瘤疗效。在此基础上, 本研究首次于结直肠癌术后采用酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗治疗, 结果显示, 二者联合能有效减少患者血清CA724、CA199、CEA水平, 这可能是由于二者联合能发挥良好协同增效减毒作用, 刺激T淋巴细胞和B淋巴细胞成熟, 双向调节免疫应答, 增强免疫系统功能, 抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而降低血清肿瘤标志物水平, 实现抗肿瘤作用。

同时, 有学者指出^[15,16], 结直肠癌术后大肠杆菌数量明显增加, 双歧杆菌与大肠杆菌比例下调, 易破坏肠道原有肠黏膜生物屏障功能, 明显改变肠道通透性, 而肠黏膜屏障损坏则会进一步加重原有肠道微生态紊乱, 最终形成恶性循环, 加重患者病情。血浆D乳酸、粪便S-IgA是评估肠道黏膜屏障功能常用指标, 其中血浆D乳酸是肠道固有细菌代谢物, 随肠道黏膜屏障损伤程度加重, 其含量明显增加^[17]; 粪便S-IgA是肠黏膜主要免疫球蛋白, 也是肠黏膜防御的重要组成部分^[18]。另外, 一项大鼠实验表明^[19], 高剂量复合益生菌可增加肠道乳杆菌、双歧杆菌含量, 调节肠道菌群。本研究数据表明, 酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗对纠正结直肠癌术后患者肠道菌群紊乱、修复受损肠黏膜屏障功能具有一定积极效应, 与李灼非等^[20]研究相似, 这可能是由于酪酸梭菌活菌片剂量大, 可提供充足有益菌, 有效防止致病菌繁殖, 恢复肠道菌群平衡, 并可促进酪酸分解, 分泌抗氧化、抗癌化合物短链脂肪酸, 为肠道黏膜修复提供能量^[21], 与FOLFOX4方案化疗联合, 通过生物夺氧功能, 不仅能降低肠道定植部位氧浓度, 调节厌氧菌群生长环境, 维持肠道菌群平衡, 还能改善肠道通透性, 抑制D乳酸渗透入血及S-IgA流失, 从而有效保护肠道黏膜屏障功能。

受手术治疗创伤、术中失血及麻醉等因素影响, 结直肠癌患者术后处于应激状态, 可能影响细胞免疫功能, 引发继发性免疫功能缺陷, 加之结直肠癌患者肠道菌群紊乱, 肠道黏膜屏障功能损害, 进一步抑制机体免疫应答^[22,23]。本研究通过对比研究可知, 研究组治疗

表 1 两组一般资料比较

一般资料	研究组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 46)	<i>u/t/χ²</i>	<i>P</i>
性别(男/女)	25/21	28/18	0.401	0.527
年龄(岁)	43.89 ± 8.25	44.21 ± 10.48	0.163	0.871
体质量指数(kg/m ²)	21.46 ± 2.03	20.72 ± 3.18	1.330	0.187
病程(mo)	4.72 ± 2.54	5.33 ± 4.21	0.841	0.403
肿瘤部位				
结肠	31(67.39)	34(73.91)	0.472	0.492
直肠	15(32.61)	12(26.09)		
手术方式				
腹腔镜手术	33(71.74)	35(76.09)	0.226	0.635
开腹手术	13(28.26)	11(23.91)		
Dukes分期				
A期	15(32.61)	18(39.13)	0.605	0.546
B期	26(56.52)	24(52.17)		
C期	5(10.87)	4(8.70)		
分化程度				
中分化	17(36.96)	14(30.43)	0.438	0.508
高分化	29(63.04)	32(69.57)		

表 2 两组血清肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CA724(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(μg/L)
治疗前	研究组	46	9.86 ± 3.21	57.26 ± 19.34	12.73 ± 4.28
	对照组	46	10.02 ± 2.83	59.05 ± 21.40	13.42 ± 4.69
	<i>t</i>		0.254	0.421	0.737
	<i>P</i>		0.800	0.675	0.463
治疗8 wk后	研究组	46	4.70 ± 1.18 ^a	22.43 ± 8.02 ^a	6.09 ± 2.12 ^a
	对照组	46	6.19 ± 1.40 ^a	26.15 ± 9.36 ^a	8.16 ± 2.57 ^a
	<i>t</i>		5.519	2.047	4.214
	<i>P</i>		< 0.001	0.044	< 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组治疗前相比.

表 3 两组免疫功能指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗前	研究组	46	32.09 ± 2.70	25.83 ± 2.37	1.24 ± 0.29
	对照组	46	31.57 ± 3.18	26.42 ± 2.59	1.19 ± 0.25
	<i>t</i>		0.845	1.140	0.886
	<i>P</i>		0.400	0.257	0.378
治疗8 wk后	研究组	46	30.84 ± 2.26	27.06 ± 2.84	1.14 ± 0.21
	对照组	46	25.96 ± 2.52 ^a	29.91 ± 3.13 ^a	0.87 ± 0.16 ^a
	<i>t</i>		9.778	4.574	6.936
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组治疗前相比.

8 wk后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组, CD8⁺水平低于对照组, 提示酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化

疗能有效调节结直肠癌术后患者免疫功能, 结合既往研究^[24]分析可能与酪酸梭菌活菌片能纠正肠道菌群紊

表 4 两组血清炎症反应指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	TNF- α (ng/L)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
治疗前	研究组	46	33.78 ± 3.58	81.48 ± 16.15	197.35 ± 41.21
	对照组	46	34.64 ± 3.70	83.92 ± 17.69	202.58 ± 44.37
	<i>t</i>		1.133	0.691	0.586
	<i>P</i>		0.260	0.491	0.560
治疗8 wk后	研究组	46	15.82 ± 2.64 ^a	23.94 ± 9.24 ^a	71.74 ± 14.05 ^a
	对照组	46	23.05 ± 3.29 ^a	41.25 ± 11.16 ^a	90.27 ± 18.83 ^a
	<i>t</i>		11.625	8.103	5.349
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组治疗前相比.

表 5 两组肠道菌群指标比较(mean ± SD, lg CFU/g)

时间	组别	例数	粪肠球菌	大肠杆菌	乳酸杆菌	双歧杆菌
治疗前	研究组	46	6.42 ± 0.59	10.38 ± 0.95	6.19 ± 0.52	7.68 ± 0.57
	对照组	46	6.26 ± 0.47	10.71 ± 0.84	6.06 ± 0.47	7.55 ± 0.49
	<i>t</i>		1.439	1.765	1.258	1.173
	<i>P</i>		0.154	0.081	0.212	0.244
治疗8 wk后	研究组	46	8.35 ± 0.72 ^a	8.41 ± 0.58 ^a	7.58 ± 0.70 ^a	9.35 ± 0.74 ^a
	对照组	46	7.08 ± 0.61 ^a	9.15 ± 0.70 ^a	6.81 ± 0.61 ^a	8.29 ± 0.65 ^a
	<i>t</i>		9.128	5.521	5.625	7.299
	<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组治疗前相比.

表 6 两组肠道屏障功能指标比较(mean ± SD)

组别	例数	D乳酸(μ g/mL)		粪便S-IgA(g/L)	
		治疗前	治疗8 wk后	治疗前	治疗8 wk后
研究组	46	11.24 ± 2.51	5.29 ± 0.95 ^a	1.09 ± 0.27	1.65 ± 0.43 ^a
对照组	46	11.83 ± 2.83	7.57 ± 1.34 ^a	1.13 ± 0.30	1.32 ± 0.36 ^a
<i>t</i>		1.058	9.414	0.672	3.991
<i>P</i>		0.293	< 0.001	0.503	< 0.001

^a*P* < 0.05, 与本组治疗前相比.表 7 两组毒副反应比较*n*(%)

组别	例数	恶心呕吐	肢端麻木	血小板减少	白细胞减少	肝功能异常
研究组	46	10(21.74)	7(15.22)	13(28.26)	8(17.39)	6(13.04)
对照组	46	21(45.65)	16(34.78)	19(41.30)	18(39.13)	15(32.61)
χ^2		5.887	4.696	1.725	5.361	4.998
<i>P</i>		0.015	0.030	0.189	0.021	0.025

乱, 维持肠黏膜屏障功能完整性有关. 同时, 结直肠癌患者大肠杆菌等致病菌异常增殖, 会释放大量的内毒素及细菌毒素, 刺激肝巨噬细胞及其他相关炎症细胞, 进而

持续分泌TNF- α 、CRP、IL-6等炎症因子, 提高感染并发症发生率^[25]. 本研究数据表明, 酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗在降低结直肠癌术后患者炎症反应

方面优于单纯FOLFOX4方案化疗治疗, 这可能是由于酪酸梭菌活菌片通过外源性补充双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌, 减少肠内细菌和内毒素移位, 抑制炎症因子分泌, 与FOLFOX4方案化疗联合, 可激活吞噬细胞活性, 刺激肠道局部免疫反应, 增强机体抗感染能力, 从而减轻炎症反应。进一步研究还发现, 酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗能有效降低恶心呕吐、肢端麻木、白细胞减少、肝功能异常发生率, 可能与酪酸梭菌活菌片能保护神经细胞, 减轻神经系统毒性, 调节免疫炎症反应有关。

4 结论

综上可知, 酪酸梭菌活菌片联合FOLFOX4方案化疗通过纠正肠道菌群紊乱, 修复受损肠黏膜屏障功能, 有助于调节结直肠癌术后患者免疫炎症反应, 降低血清肿瘤标志物水平, 减少毒副反应。但本研究也存在一定不足, 如涉及样本量较小, 所得结论仅是初步的; 未探讨其他益生菌是否有类似作用; 缺少肠道菌群测序等, 应进一步扩大样本量, 采取多中心、深层次研究方法从微生物组学角度进行深度且全面分析, 以便为研究结果提供理论与数据支撑。

文章亮点

实验背景

结直肠癌患者一旦进入中晚期, 除了手术治疗外, 还需要化疗药物进行术后的辅助治疗, 化疗药物对身体免疫系统的破坏是比较明显的, 且本身结直肠癌患者的消化功能也较差, 因此能够增强肠道的吸收, 进而增强机体免疫的辅助治疗就显得尤为重要。

实验动机

本研究从化疗药物对身体的影响和结直肠癌患者肠道吸收能力较差的角度出发, 拟减轻化疗对身体免疫系统的破坏, 同时能够增强肠道的吸收能力, 保证机体能够正常运转, 对结直肠癌患者的术后的恢复起到积极的作用。

实验目标

本研究旨在利用酪酸梭菌活菌片中有益菌改善肠道微生态条件改善由于结直肠癌的影响较差的肠道吸收功能, 同时改善由于化疗药物的影响而造成的免疫功能的下降, 为结直肠癌术后治疗提供有益于机体健康, 毒副作用小的微生物疗法。

实验方法

本研究主要采用了用药后对各个指标检测、观察和分

析的方法, 通过对肠道菌群的检测, 和对免疫相关指标的分析, 从微环境和蛋白分子水平来判断酪酸梭菌活菌片对术后患者的作用效果。

实验结果

治疗后, 与对照组相比, 研究组的血清CA724、CA199、CEA、CD8⁺、TNF- α 、CRP、IL-6水平、大肠杆菌数量、血浆D乳酸水平更低, CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平、粪肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌数量、粪便S-IgA水平更高。研究组的不良事件发生率低于对照组。

实验结论

酪酸梭菌活菌片改善了结直肠癌患者肠道菌群的结构, 增加了有益菌群的数量, 降低了炎症因子的表达, 促进了免疫功能的提升且无毒副作用, 为进一步改善患者的生活质量提供了一种健康价廉的高效治疗方案。

展望前景

本研究样本仅限于我院收集的, 多为本地区及周围的人群, 数量相对较少, 是否能够涵盖更广的人群还有待于进一步收集更多更广的样本量。肠道菌群较为复杂多样, 其他相关菌群是否有影响没有探讨, 后续将采用高通量测序等技术从微生物组学角度进行全面的分析, 为研究结果提供更可靠的理论与数据支撑。

5 参考文献

- 1 冷霞, 刘菲, 杨志文, 朱康健, 史玉雪, 余祖红, 陈卫昌. 外周血甲甲基化胞裂蛋白9基因甲基化检测在结直肠癌和腺瘤诊断中的临床意义. 中华消化杂志 2018; 38: 405-407 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.06.009]
- 2 Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 15 [PMID: 29616330 DOI: 10.1007/s11894-018-0618-9]
- 3 杨帆, 宋纯, 杜涛, 韩俊毅. 结肠癌根治术后患者胸腺肽静滴辅助FOLFOX4方案化疗前后外周血单个核细胞中Treg比例表达观察. 山东医药 2018; 58: 70-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.40.020]
- 4 王家欢, 吴艳烈. 腹腔镜手术联合微生态制剂对结直肠癌患者肠道菌群和肠道屏障功能的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 298-301+305 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202003012]
- 5 缪娟, 陶玉华, 顾小侠, 沈水杰. 济生散联合术后辅助化疗对II期结直肠癌的疗效及对肠道菌群的影响. 中国肿瘤外科杂志 2019; 11: 346-349 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2019.05.010]
- 6 程海霞, 贾增增, 徐月姣, 范国权, 何若冲. 益生菌应用于结直肠癌三级预防中的研究进展. 中华实验外科杂志 2018; 35: 1373-1375 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.07.064]
- 7 Górska A, Przysupski D, Niemczura MJ, Kulbacka J. Probiotic Bacteria: A Promising Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Curr Microbiol* 2019; 76: 939-949 [PMID: 30949803 DOI: 10.1007/s00284-019-01679-8]
- 8 US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal

- Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315: 2564-2575 [PMID: 27304597 DOI: 10.1001/jama.2016.5989.]
- 9 戴安友. 双歧三联活菌胶囊对结直肠癌术后肠道菌群及肠黏膜通透性的影响. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 425-428 [DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201604013]
- 10 高宗跃, 周晓丽. XELOX与FOLFOX4治疗方案对老年转移性结直肠癌序贯化疗的效果. *中国老年学杂志* 2018; 38: 3641-3643 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.15.024]
- 11 Gao Y, Wang J, Zhou Y, Sheng S, Qian SY, Huo X. Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Sci Rep* 2018; 8: 2732 [PMID: 29426902 DOI: 10.1038/s41598-018-21048-y]
- 12 Sun ZQ, Ma S, Zhou QB, Yang SX, Chang Y, Zeng XY, Ren WG, Han FH, Xie X, Zeng FY, Sun XT, Wang GX, Li Z, Zhang ZY, Song JM, Liu JB, Yuan WT. Prognostic value of lymph node metastasis in patients with T1-stage colorectal cancer from multiple centers in China. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8582-8590 [PMID: 29358866 DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8582]
- 13 张鑫东, 葛晓蕾, 刘省存, 郑维清, 沈彤. 血清CA199和CEA对结直肠癌转移和预后预测的价值. *中华疾病控制杂志* 2018; 22: 57-61 [DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.01.013]
- 14 迪米拉·阿里根, 帕尔哈提·阿布都热衣木, 张丽博. 双歧杆菌三联活菌辅助XELOX方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响. *中国临床研究* 2019; 32: 516-519 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.04.020]
- 15 刘杰锋, 何苗, 曾心雨, 龚煜靖. 老年结直肠癌患者术后早期微生态肠内营养对肠道菌群及免疫功能的影响. *中华老年医学杂志* 2020; 39: 435-438 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.015]
- 16 Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 690-704 [PMID: 31554963 DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8]
- 17 郭云童, 刘炜, 黄河. 腹腔镜与开腹结直肠癌手术对肠道屏障功能影响的比较研究. *中华临床营养杂志* 2020; 28: 27-31 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115822-20190114-00003]
- 18 董建华, 程先硕, 杨之斌, 栗明, 余昆. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合奥沙利铂对结直肠癌术后的疗效及对肠道菌群与免疫功能的影响. *西部医学* 2019; 31: 403-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2019.03.016]
- 19 孙昕, 加勒哈斯别克·塞力克, 王艳明, 吴禹澈, 新华·那比. 乳源性复合益生菌对2型糖尿病大鼠GLP-1的影响及调控机制. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 384-391 [DOI:10.13381/j.cnki.cjm.202004003]
- 20 李灼非, 邓兴明, 李粤, 吕国庆. 益生菌对结肠癌化疗及术后肠道菌群变化的影响以及与免疫功能下降的关系的研究. *贵州医药* 2018; 42: 1478-1480 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.12.036]
- 21 韦德芳. 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合莫沙必利治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效观察. *国际消化病杂志* 2018; 38: 344-347 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.05.015]
- 22 Temraz S, Nassar F, Nasr R, Charafeddine M, Mukherji D, Shamseddine A. Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4155 [PMID: 31450712 DOI: 10.3390/ijms20174155]
- 23 陈高瀚, 金冬春. 腹腔镜根治术对老年结直肠癌患者应激反应、炎症反应和细胞免疫功能的影响. *中国老年学杂志* 2020; 40: 1177-1180 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.06.019]
- 24 王木勇, 唐灵辉, 吴青梅. 酪酸梭菌活菌片口服联合早期肠内营养支持对腹腔镜结肠癌根治术后患者肠道功能的影响. *岭南急诊医学杂志* 2020; 25: 490-492 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2020.05.018]
- 25 Lucas C, Barnich N, Nguyen HT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28632155 DOI: 10.3390/ijms18061310]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

