

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.019

血清 G-CSF、ADPN 在奥沙利铂联合卡培他滨治疗Ⅲ期结直肠癌患者术后辅助中的表达及其与肠道菌群失调的相关性*

周 帅 贾国战 韩伟光 张战胜 彭书甲[△]

(空军军医大学第二附属医院普外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的: 探究Ⅲ期结直肠癌手术患者接受奥沙利铂联合卡培他滨治疗后血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、人脂联素(ADPN)水平的变化,分析血清 G-CSF、ADPN 水平与肠道菌群失调的相关性。**方法:** 选择 2021 年 1 月至 2021 年 12 月于我院接受手术治疗的 220 例Ⅲ期结直肠癌患者为研究对象,均对其联合应用奥沙利铂与卡培他滨进行治疗,分析治疗前后患者血清 G-CSF、ADPN 水平变化,将入组患者按照肠道菌群情况分为肠道正常组(n=80)、菌群失调 I 度组(n=90)、菌群失调 II 度组(n=50),分析肠道菌群失调对入组患者治疗前后血清 G-CSF、ADPN 水平的影响,最后评估血清 G-CSF、ADPN 水平与肠道菌群失调的相关性。**结果:** (1)治疗后入组患者血清 G-CSF、ADPN 水平均较治疗前出现了明显的降低,前后比较有差异($P<0.05$);(2)治疗后菌群正常患者血清 G-CSF、ADPN 水平明显低于菌群失调 I 度组,菌群失调 I 度组明显低于菌群失调 II 度组,各组间血清 G-CSF、ADPN 水平有差异($P<0.05$);(3)不同肠道菌群失调组患者肠道菌群数量存在差异,患者肠道菌群失调情况越严重,其肠球菌数量越高,乳杆菌数量越低($P<0.05$);(4)血清 G-CSF、ADPN 水平与乳杆菌数量呈现负相关($r=-0.872, -0.781, P<0.05$),与肠球菌数量呈现正相关($r=0.772, 0.819, P<0.05$)。**结论:**Ⅲ期结直肠癌行手术治疗患者术后联用奥沙利铂与卡培他滨可以显著降低其血清 G-CSF、ADPN 水平,且其降低程度与患者肠道菌群失调情况相关,提示可以考虑将调节结直肠癌患者肠道菌群作为降低患者化疗后炎症反应措施之一推广于临床。

关键词: 粒细胞集落刺激因子;人脂联素;奥沙利铂;卡培他滨;结直肠癌;肠道菌群失调

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)17-3298-05

Expression of Serum G-CSF and ADPN in Postoperative Adjuvant Therapy of Oxaliplatin Combined with Capeox in Patients with Stage III Colorectal Cancer and Its Correlation with Intestinal Flora Imbalance*

ZHOU Shuai, JIA Guo-zhan, HAN Wei-guang, ZHANG Zhan-sheng, PENG Shu-jia[△]

(Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and human adiponectin (ADPN) levels in patients with stage III colorectal cancer after receiving oxaliplatin combined with capeox, and to analyze the correlation between serum G-CSF and ADPN levels and intestinal flora imbalance. **Methods:** 220 patients with stage III colorectal cancer who underwent surgery in our hospital from January 2021 to December 2021 were selected as the research objects. They were treated with oxaliplatin and capecitabine. The changes of serum G-CSF and ADPN levels before and after treatment were analyzed. The patients were divided into normal intestinal flora group (n=80), dysbacteriosis I group (n=90) In the second degree group (n=50), the effect of intestinal flora imbalance on the levels of serum G-CSF and ADPN before and after treatment was analyzed, and finally the correlation between the levels of serum G-CSF and ADPN and intestinal flora imbalance was evaluated. **Results:** (1) the levels of serum G-CSF and ADPN were lower than those before treatment ($P<0.05$); (2) After treatment, the levels of serum G-CSF and ADPN in patients with normal flora were lower than those in patients with flora imbalance I, and those in patients with flora imbalance I were significantly lower than those in patients with flora imbalance II. There was significant difference in the levels of serum G-CSF and ADPN among the groups ($P<0.05$); (3) There were differences in the number of intestinal flora in different intestinal flora imbalance groups. The more serious the intestinal flora imbalance, the higher the number of enterococci and the lower the number of Lactobacillus. The difference between the groups was different ($P<0.05$); (4) The levels of serum G-CSF and ADPN were negatively correlated with the number of Lactobacillus ($r=-0.872, -0.781, P<0.05$), and positively correlated with the number of Enterococcus ($r=0.772, 0.819, P<0.05$). **Conclusion:** The combination of oxaliplatin and capecitabine can significantly reduce the levels of serum G-CSF and ADPN in patients with stage III colorectal cancer, and the degree of reduction is related to the imbalance of intestinal flora, suggesting that the regulation of intestinal flora in patients with

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-103)

作者简介:周帅(1985-),男,本科,主治医师,研究方向:普外科,电话:18629240710, E-mail:xs198509290@163.com

△ 通讯作者:彭书甲(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:普外科,电话:13759930384, E-mail:xs198509290@163.com

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-27)

colorectal cancer can be considered as one of the measures to reduce the inflammatory response after chemotherapy.

Key words: Granulocyte colony stimulating factor; Human adiponectin; Oxaliplatin; Capecitabine; Colorectal cancer; Intestinal flora imbalance

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)17-3298-05

前言

随着居民的生活方式变化及饮食结构发生调整,结直肠癌发病率逐年上升^[1]。调查显示,作为消化道常见肿瘤之一,结直肠癌居恶性肿瘤第3位^[2,3]。我国结直肠癌的发生也在递增,对居民生命健康造成严重威胁^[4,5]。由于结直肠癌临床特征并不明显,大多患者在就诊时已处于进展期,单纯根治性手术治疗完全切除率低^[6],作为一种新型治疗手段,新辅助化疗可降低肿瘤分期,提高手术切除率,在欧美国家,该方法已被推荐为进展期结直肠癌的标准治疗方案^[7,8]。奥沙利铂是铂类抗癌药,临床上常用于结直肠癌的辅助治疗^[9],卡培他滨在给药后能够迅速通过胃黏膜,并在肿瘤细胞内被催化为5-氟尿嘧啶,5-氟尿嘧啶已被证实具有良好的杀灭肿瘤细胞效果^[10,11]。已有较多的研究证实,奥沙利铂与卡培他滨治疗结直肠癌患者有良好干预效果^[12],但也有实践发现,部分结直肠癌患者接受联合手术与药物治疗后效果不佳^[13],有学者通过深入研究推测肠道菌群可能对结直肠癌患者的临床干预效果产生了影响^[14]。本文作者现拟通过纳入220例结直肠癌患者的方式,就肠道菌群对结直肠癌患者治疗后血清炎症因子的影响开展分析,以期改善结直肠癌患者治疗现状提供一定思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2021年12月于我院接受手术治疗的220例III期结直肠癌患者为研究对象,入组患者中男性120例,女性100例,年龄40-59岁,平均年龄(46.01±4.30)岁。本研究已经医院医学伦理委员会批准,同时入组患者均知情并签署同意书。

纳入标准:(1)经手术病理检测确诊为结直肠癌III期;(2)预期寿命>1年;(3)治疗依从性良好。

排除标准:(1)并发其他恶性肿瘤者;(2)对调研药物过敏者;(3)伴有免疫系统疾病者;(4)并发血液系统疾病影响调研结果者;(5)药物或酒精依赖者;(6)纳入其他未结题临床调研者;(7)胃肠道发育畸形者;(8)并发慢性胃肠道疾病如克罗恩病者;(9)近1个月内服用益生菌制剂、抗生素者。

1.2 干预方法

入组患者均接受常规结直肠癌根治术,术后开始化疗前,对患者进行辅助检查,给予常规止吐及胃肠道保护方案,术后第1d静脉滴注奥沙利铂(南京制药厂有限公司,国药准字H20000686,规格50mg/支)125mg/m²,持续滴注2-3h,每天1-2次,3周为1个疗程;同时口服卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格0.5g/粒),剂量1000mg/m²,2次/d,连续服用2周后停用1周;上述药物治疗均治疗3个疗程,3周为1个疗程。

1.3 观察指标及评测标准

在术后未开始化疗治疗前采集入组220例结直肠癌患者的新鲜粪便标本1mL,溶于99mL灭菌生理盐水中,而后将其接种于MRS培养基中,35℃培养72h,通过菌落形态统计肠道双歧杆菌、肠球菌、乳杆菌数量。以如下标准^[15]将220例患者进行分组:(1)菌群失调I度:视野下细菌数量达到300-500个,革兰氏阳性杆菌比例40%-50%,革兰氏阴性杆菌比例30%,革兰氏阳性球菌比例少于10%;(2)菌群失调II度:视野下细菌数量<300个,革兰氏阳性杆菌比例<30%,革兰氏阴性杆菌比例<30%,革兰氏阳性球菌比例>10%。据此标准入组220例患者最终区分为肠道正常组(n=80)、菌群失调I度组(n=90)、菌群失调II度组(n=50)。

1.3.1 患者治疗前后血清G-CSF、ADPN水平变化 于术后当天和化疗后采集入组患者空腹静脉血样,采用酶联免疫吸附法(上海双赢生物科技有限公司)对患者血清中粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、人脂联素(Adiponectin, ADPN)水平进行检测。

1.3.2 不同肠道菌群失调组患者治疗前后血清G-CSF、ADPN水平变化 按照肠道菌群测定情况将220例患者进行分组后,对比三组患者治疗前后血清G-CSF、ADPN水平变化。

1.3.3 不同肠道菌群失调组患者肠道菌群比较 就三组患者肠道双歧杆菌、肠球菌以及乳杆菌的数量开展组间差异性比较。

1.3.4 血清G-CSF、ADPN水平与肠道菌群相关性 采用单因素相关性分析,分析入组患者肠道菌群数量以及其血清G-CSF、ADPN水平的相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0软件分析,定量资料正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov检验,服从正态分布的指标采用方差检验或t检验,结果用($\bar{x} \pm s$)表示。定性资料组间比较采用卡方检验。相关性分析采用Pearson检验,以 $P < 0.05$ 为检验水平,具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度肠道菌群失调患者临床资料比较

三组患者在上述资料方面组间无差异($P > 0.05$),提示三组患者可比性较好。见表1。

2.2 入组患者治疗前后血清G-CSF、ADPN水平变化

治疗后入组患者血清G-CSF、ADPN水平均较治疗前出现了明显的降低,前后比较有差异($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同肠道菌群失调组患者治疗前后血清G-CSF、ADPN水平变化

按照患者肠道菌群失调情况区分为菌群正常组、菌群失调I度组、菌群失调II度组,就三组患者治疗前后血清G-CSF、

ADPN 水平变化进行比较,结果显示,治疗前三组患者上述指标组间无差异($P>0.05$),治疗后菌群正常组患者血清 G-CSF、ADPN 水平明显低于菌群失调 I 度组,菌群失调 I 度组明显低

表 1 不同程度肠道菌群失调患者临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data

Indexs		Normal flora(n=80)	Degree I flora imbalance (n=90)	Degree II flora imbalance (n=50)
Sex	Male	42	51	27
	Female	38	39	23
Average age (years)		45.49±2.23	46.19±2.30	45.87±4.30
Average course of disease (years)		1.22±0.21	1.21±0.19	1.23±0.18
Histological classification	Glandular cancer	60	73	38
	Mucinous adenocarcinoma	16	10	10
	Signet ring cell carcinoma	4	7	2
Clinical stages	III A	12	19	9
	III B	23	20	13
	III C	45	51	28

表 2 入组患者治疗前后血清 G-CSF、ADPN 水平变化($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes of serum G-CSF and ADPN levels in patients before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Treatment process	n	G-CSF(ng/mL)	ADPN(μ g/mL)
Pretherapy	220	41.22±5.49	11.98±2.33
Post-treatment	220	21.29±4.49*	7.18±1.29*

Note: Compared with the pretherapy, * $P<0.05$.

表 3 不同肠道菌群失调组患者治疗前后血清 G-CSF、ADPN 水平变化($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes of serum G-CSF and ADPN levels in patients with different intestinal dysbacteriosis groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	G-CSF(ng/mL)		ADPN(μ g/mL)	
	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Normal flora(n=80)	41.68±3.65	12.26±3.15	12.22±2.54	5.12±1.23
Degree I flora imbalance (n=90)	41.01±2.65	16.59±3.15 ^a	11.87±3.01	6.65±2.01 ^a
Degree II flora imbalance (n=50)	41.43±3.45	28.95±3.32 ^{ab}	12.16±2.65	8.65±1.98 ^{ab}
F	0.933	432.76	0.379	62.235
P	0.395	<0.001	0.685	<0.001

Note: Compared with Normal flora, ^a $P<0.05$, compared with Degree I flora imbalance, ^b $P<0.05$, the same below.

2.4 不同肠道菌群失调组患者肠道菌群比较

不同肠道菌群失调组患者肠道菌群数量存在差异,患者肠道菌群失调情况越严重,其肠球菌数量越高,乳杆菌数量越低,各组间比较有差异($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 G-CSF、ADPN 水平与肠道菌群相关性分析

相关性分析显示,血清 G-CSF、ADPN 水平与乳杆菌数量呈负相关($r=-0.872$ 、 -0.781 , $P<0.05$),与肠球菌数量呈正相关($r=0.772$ 、 0.819 , $P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

结直肠癌患者早期临床症状多不明显,伴随着肿瘤的不断恶化,患者会逐渐出现便血、腹泻、排便习惯改变等,发展至中晚期患者则会出现体重骤降、贫血等全身症状^[16-18]。临床上采取手术治疗早中期结直肠癌患者,但手术治疗易出现局部复发或远处转移,因而建议在结直肠癌术后辅以化疗或药物治疗,以改善患者预后^[19,20]。奥沙利铂与卡培他滨是当前治疗结直肠癌患者的常用药物,上述药物在体外实验以及临床实践中都被证实对结直肠癌具有较好的干预效果。但随着上述药物在临床上的推广应用,也有学者发现部分结直肠癌患者接受化疗后不良反应明显,或治疗有效性有所降低^[21],有研究推测出现该现象

表 4 不同肠道菌群失调组患者肠道菌群比较($\bar{x} \pm s$, $\times 10^8$ CFU/g)Table 4 Comparison of intestinal flora in patients with different intestinal flora imbalance groups($\bar{x} \pm s$, $\times 10^8$ CFU/g)

Groups	Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterococcus
Normal flora(n=80)	8.59 $\pm$ 1.56	9.57 $\pm$ 0.56	7.21 $\pm$ 1.05
Degree I flora imbalance(n=90)	7.21 $\pm$ 1.22 ^a	6.15 $\pm$ 2.05 ^a	8.56 $\pm$ 1.26 ^a
Degree II flora imbalance(n=50)	6.35 $\pm$ 1.12 ^{ab}	7.59 $\pm$ 1.54 ^a	9.51 $\pm$ 1.65 ^{ab}
F	291.811	99.234	47.775
P	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 G-CSF、ADPN 水平与肠道菌群相关性分析

Table 5 Correlation analysis between serum G-CSF, ADPN levels and intestinal flora

Indexs	Lactobacillus		Bifidobacterium		Enterococcus	
	r	P	r	P	r	P
G-CSF	-0.872	0.002	0.128	0.342	0.772	0.003
ADPN	-0.781	0.005	0.098	0.213	0.819	0.001

的原因可能与患者肠道菌群有关,但并未开展深入研究^[22]。

我们通过设立对照分组的方式,就肠道菌群对结直肠癌术后接受奥沙利铂与卡培他滨治疗患者的血清炎症因子水平影响进行了分析,结果显示,在治疗前后水平变化方面,入组患者接受化疗干预后血清 G-CSF、ADPN 水平均较治疗前出现了明显的降低,这与郭建萍等^[23]的研究结果相类似,该学者发现:接受化疗治疗后结直肠癌患者血清 ADPN 水平出现明显降低,该学者认为其原因与药物治疗能够改善患者临床症状有关。本文作者分析认为,G-CSF 和 ADPN 都是临床上常用的炎症指标,能够反应机体炎性状态,而炎性状态与结直肠癌的相关性已得到多个研究证实^[24,25],因而可以考虑将血清 G-CSF、ADPN 水平作为评估结直肠癌患者症状改善程度的定量指标,文中的结果证实了奥沙利铂联合卡培他滨对结直肠癌患者具有良好的治疗效果。

本文进一步将入组 220 例结直肠癌患者按照肠道菌群失调程度进行了分组,而后对比发现,治疗后肠道菌群正常组患者的血清 G-CSF、ADPN 水平最低,其次为菌群失调 I 度组,菌群失调 II 度组血清 G-CSF、ADPN 水平最高,说明肠道菌群的变化一定程度上影响了结直肠癌患者的炎症反应。Wong SH 的团队^[26]通过研究指出,位于结肠上皮附近的肠道微生物群,与宿主细胞相互作用对多项生理活动如新陈代谢、免疫反应等产生了调节作用,该学者认为微生物群发生变化将会影响结直肠癌的发生发展,因此可通过调节微生物群起到预防甚至治疗结直肠癌的效果。董建华等^[27]通过对 86 例结直肠癌术后接受奥沙利铂治疗患者进行观察发现,术后患者以奥沙利铂为基础,加用双歧杆菌三联活菌胶囊,可降低不良反应发生率,提高机体免疫功能。这也印证了肠道菌群对结直肠癌病理进程的影响,我们分析认为,肠道菌群对人体的物质代谢、免疫防御都会产生影响,正常状态下处于生态平衡,维持正常免疫耐受,促进免疫系统的形成和稳定,而肠道菌群失衡会打破免疫平衡状态,诱发机体炎性反应,对肿瘤的发生与发展产生影响^[28,29],文中的结果证实肠道菌群的稳态会影响结直肠癌患者药物治疗

效果。

文中最后通过相关性分析的方式,探究了肠道菌群与血清 G-CSF、ADPN 水平的关联,结果显示血清 G-CSF、ADPN 水平与乳杆菌数量呈负相关,与肠球菌数量呈正相关,这一点在 Sui X^[30]团队的研究中也有所提及,他们通过研究指出,结直肠癌患者的肿瘤组织中 KRAS 基因突变与肠道菌群关系密切,对比显示非突变组患者微生物如粪球菌属、毛螺菌科、拟杆菌门的存在明显更高,该学者认为肠道菌群能够对机体的免疫状态产生影响,进而对结直肠癌的进程产生影响。我们分析认为,文中结果一方面印证了上文中肠道菌群对结直肠癌药物治疗患者炎性反应的影响,另一方面也为肠道菌群的测定提供了定量指标,可以考虑将其应用于临床中。

综上所述,III期结直肠癌行手术治疗患者术后联用奥沙利铂与卡培他滨可以显著降低其血清 G-CSF、ADPN 水平,且其降低程度与患者肠道菌群失调情况相关,提示可以考虑将调节结直肠癌患者肠道菌群作为降低患者化疗后炎性反应措施之一推广于临床。

参考文献(References)

- [1] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685
- [2] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals[J]. Mol Oncol, 2019, 13(2): 109-131
- [3] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition [J]. Nutrients, 2019, 11(1): 164
- [4] 杨世荣,白翔宇,吴迪,等. ATAD3A 在结直肠癌组织中的表达及其对细胞生长的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 6
- [5] 王德征,张爽,张辉,等. 天津市结直肠癌死亡率 1999-2015 年变化趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 15(6): 579-586
- [6] Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Surg, 2020, 155(3): 233-242

- [7] Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206(2): 107447
- [8] Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 368-388
- [9] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 368-374
- [10] Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms [J]. *Oncologist*, 2020, 25(1): e48-e52
- [11] Parsons HA, Burstein HJ. Adjuvant Capecitabine in Triple-Negative Breast Cancer: New Strategies for Tailoring Treatment Recommendations [J]. *JAMA*, 2021, 325(1): 36-38
- [12] Sherman SK, Lange JJ, Dahdaleh FS, et al. Cost-effectiveness of Maintenance Capecitabine and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 236-242
- [13] Geneve N, Kairys D, Bean B, et al. Colorectal Cancer Screening [J]. *Prim Care*, 2019, 46(1): 135-148
- [14] Dai Z, Zhang J, Wu Q, et al. The role of microbiota in the development of colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8): 2032-2041
- [15] Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 615056
- [16] Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(23): 4139-4147
- [17] Dong Z, Kong L, Wan Z, et al. Somatic mutation profiling and HER2 status in KRAS-positive Chinese colorectal cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16894
- [18] Li H, Liu Y, Liu J, et al. Assessment of ADCY9 polymorphisms and colorectal cancer risk in the Chinese Han population [J]. *J Gene Med*, 2021, 23(2): e3298
- [19] Wrobel P, Ahmed S. Current status of immunotherapy in metastatic colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(1): 13-25
- [20] La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98(1): 63-70
- [21] Park H, Parys S, Tan J, et al. Post-operative outcomes in the elderly following colorectal cancer surgery [J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(3): 387-391
- [22] León Arellano M, Tejedor P, Guadalajara H, et al. Evolution of perioperative quality of life in patients under enhanced recovery after surgery care in colorectal cancer [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2020, 112(2): 127-132
- [23] 郭建萍, 王华. 结直肠癌患者手术前后血清 PCT、ADPN 和 IL-6 水平变化及其与肠道菌群失调的相关性 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(7): 794-797+804
- [24] Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(10): 653-667
- [25] Bednarz-Misa I, Neubauer K, Zacharska E, et al. Whole blood ACTB, B2M and GAPDH expression reflects activity of inflammatory bowel disease, advancement of colorectal cancer, and correlates with circulating inflammatory and angiogenic factors: Relevance for real-time quantitative PCR [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(5): 547-556
- [26] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704
- [27] 董建华, 程先硕, 杨之斌, 等. 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 [J]. *西部医学*, 2019, 31(3): 403-407
- [28] Si H, Yang Q, Hu H, et al. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 70(1): 3-10
- [29] Ren L, Ye J, Zhao B, et al. The Role of Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 674807
- [30] Sui X, Chen Y, Liu B, et al. The relationship between KRAS gene mutation and intestinal flora in tumor tissues of colorectal cancer patients [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1085