

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.013

G-CSF 在结直肠癌患者血清中的表达及与肠道菌群失调、临床特征的关系

梁 哲¹, 李 康^{2△}

陕西省宝鸡市中心医院:1. 急诊科;2. 肿瘤内科, 陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 分析粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在结直肠癌患者血清中的表达及与肠道菌群失调、临床特征的关系。**方法** 选择 2022 年 1—8 月陕西省宝鸡市中心医院收治的结直肠癌患者 85 例为观察组,选择同期健康人群 85 例为对照组,采集两组受检者粪便标本进行细菌培养,统计益生菌、有害菌菌落水平,比较两组受检者菌群失调情况。采集两组受检者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清 G-CSF 水平。收集观察组患者临床病理资料,分析 G-CSF 水平与临床病理特征的关系。采用 Pearson 相关分析 G-CSF 水平与肠道菌群的相关性。**结果** 观察组无菌群失调比例为 16.47%,明显低于对照组的 68.24%($P<0.05$),观察组菌群失调Ⅱ度比例为 54.12%,明显高于对照组的 7.06%($P<0.05$)。观察组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌菌落水平明显低于对照组($P<0.05$),大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌菌落水平明显高于对照组($P<0.05$)。观察组 G-CSF 水平明显高于对照组($P<0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 5 cm、肿瘤部位为直肠、有远处转移、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期、低分化患者 G-CSF 水平明显高于肿瘤最大径 <5 cm、肿瘤部位为结肠、无远处转移、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期、中高分化患者($P<0.05$)。血清 G-CSF 水平与患者双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌菌群水平均呈明显负相关($r=-0.665, -0.616, -0.674, P<0.001$);血清 G-CSF 水平与患者大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌菌群水平均呈明显正相关($r=0.736, 0.741, 0.774, P<0.001$)。**结论** 结直肠癌患者存在肠道菌群失调情况,维持肠道菌群平衡有助于降低结直肠癌发病风险。结直肠癌患者血清 G-CSF 水平异常表达,G-CSF 水平与结直肠癌肠道菌群及临床病理特征密切相关,G-CSF 有可能成为诊断结直肠癌及评估病情变化的血清学指标。

关键词:结直肠癌; 肠道菌群结构; 粒细胞集落刺激因子; 临床病理学

中图法分类号:R735.3 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)19-2834-05

Expression of G-CSF in serum of patients with colorectal cancer and its relationship with intestinal flora dysbiosis and clinical characteristics

LIANG Zhe¹, LI Kang^{2△}

1. Department of Emergency; 2. Department of Oncology, Baoji Municipal Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To analyze the expression of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the serum of the patients with colorectal cancer and its relationship with intestinal flora dysbiosis and clinical features. **Methods** Eighty-five patients with colorectal cancer admitted and treated in Baoji Municipal Central Hospital from January 2022 to August 2022 were selected as the observation group, and 85 healthy people during the same period were selected as the control group. The fecal samples were collected from the subjects in the two groups, and the bacterial culture was performed to count the level of probiotics and harmful bacteria colonies. The dysbiosis was compared between the two groups. The fasting venous blood of the two groups was collected, and the serum G-CSF level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the clinicopathological data of the observation group were collected. Then the relationship between the G-CSF level and clinicopathological features was analyzed. The Pearson correlation was adopted to analyze the correlation between G-CSF level with intestinal flora. **Results** The proportion of no bacterial dysbiosis in the observation group was 16.47%, which was significantly lower than 68.24% in the control group ($P<0.05$), and the proportion of bacterial dysbiosis Ⅱ in the observation group was 54.12%, which was significantly higher than 7.06% in the control group ($P<0.05$). The levels of Bifidobacterium, Lactobacillus and Bacteroides colonies in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Clostridium perfringens colonies were significantly higher than

those in the control group ($P < 0.05$). The level of G-CSF in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The G-CSF levels of the patients with tumor diameter ≥ 5 cm, tumor site rectum, distant metastasis, TNM stage III + IV and low differentiation were significantly higher than those of the patients with tumor diameter < 5 cm, tumor site colon, no distant metastasis, TNM stage I + II and medium to high differentiation ($P < 0.05$). Serum G-CSF level had significantly negative correlation with bifidobacteria, lactobacilli and bacteroid ($r = -0.665, -0.616, -0.674, P < 0.001$); serum G-CSF level had significantly positive correlation with Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Fusobacterium nucleatum ($r = 0.736, 0.741, 0.774, P < 0.001$). **Conclusion** The intestinal flora dysbiosis exists in the patients with colorectal cancer. Maintaining the balance of intestinal flora helps to reduce the onset risk of colorectal cancer. The level of serum G-CSF in the patients with colorectal cancer is expressed abnormally. The G-CSF level is correlated closely to the intestinal flora and clinicopathology of colorectal cancer. G-CSF may become a serological indicator for diagnosing colorectal cancer and evaluating the disease changes.

Key words: colorectal cancer; intestinal flora structure; granulocyte colony stimulating factor; clinicopathology

结直肠癌是全世界范围内发病率较高的胃肠道恶性肿瘤。随着饮食结构的改变及人口老龄化程度的加重,结直肠癌发病人数逐年升高,该病已成为严重威胁人们生命健康的公共卫生问题^[1]。相比遗传因素,不当饮食、压力过大、过度使用抗菌药物等环境因素的影响更加明显,而这些环境因素主要通过改变肠道菌群结构导致肠道微生态失调,推动结直肠癌的发生、发展。有学者指出,20%左右的结直肠癌是由已知的肠道传染源引起的,肠道菌群参与肠黏膜内稳态维持,肠道菌群紊乱时可损伤肠道屏障,增加细菌产物的渗透,诱发炎症反应,最终导致结直肠癌的发生。分析肠道菌群与结直肠癌发生、发展的关系有助于早期预防结直肠癌的发生及延缓结直肠癌的发展^[2]。肠道细菌及其代谢物的失调与结直肠癌密切相关,也意味着调节肠道菌群、改善肠道微生态在一定程度上能帮助预防或治疗结直肠癌。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是造血因子家族成员之一,参与炎症细胞的增殖、分化过程,在机体免疫微环境调节中发挥重要作用^[3]。杨建华等^[4]研究发现,G-CSF在结直肠癌患者血清中异常表达,可能与结直肠癌临床病理特征存在一定联系。本研究旨在分析 G-CSF 在结直肠癌患者血清中表达,以及与肠道菌群结构改变和临床特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1—8 月陕西省宝鸡市中心医院收治的结直肠癌患者 85 例为观察组。纳入标准:(1)病理检查确诊为结直肠癌;(2)首次就诊,未进行相关治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他胃肠道疾病或既往胃肠道手术;(2)近期应用抗菌药物;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)处于哺乳期或妊娠期。同期选择健康人群 85 例作为对照组,纳入标准:(1)无其他胃肠道疾病;(2)无胃肠道手术。观

察组中男 51 例,女 34 例,平均年龄为 (62.38 ± 7.10) 岁。对照组中男 48 例,女 37 例,平均年龄为 (61.78 ± 8.56) 岁。各组患者在年龄、性别等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者及家属依从性良好,可配合检查及治疗,并签署知情同意书。

1.2 方法 (1)肠道菌群检测:采集两组受检者粪便标本 0.5 mg, 3 000 r/min 离心 10 min,小心采集肠道细菌混悬液,分别取 100 μ L 接种于特定培养基中。细菌培养统计双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌水平。(2)血清指标检测:采集两组受检者清晨空腹静脉血 5 mL, 2 000 r/min 离心 10 min,小心采集血清,于 -70°C 环境中低温保存,避免反复冻融,采用酶联免疫吸附试验检测血清 G-CSF 水平。(3)临床资料收集:收集观察组患者临床病理资料,包括年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤类型、肿瘤部位、淋巴结转移情况、远处转移、TNM 分期、分化程度、浸润深度等。

1.3 观察指标 (1)比较两组受检者益生菌、有害菌菌落水平,比较两组受检者无菌群失调(视野下细菌数量无明显增多或减少,革兰阳性杆菌多于革兰阴性杆菌,革兰阳性球菌及革兰阴性球菌稍低于正常范围)、菌群失调 I 度(视野下细菌数量稍低于正常水平,革兰阳性杆菌减少,革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌增加)、菌群失调 II 度(视野下细菌数量明显低于正常值,革兰阳性杆菌明显减少,革兰阴性杆菌可达 90%,革兰阳性球菌增多)比例。(2)比较两组受检者血清 G-CSF 水平。(3)观察组根据临床病理资料分组,比较不同临床病理特征患者 G-CSF 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。肠道菌群、G-CSF 等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;肠道菌群紊乱等计数资料以例

数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受检者肠道菌群紊乱情况比较 观察组无菌群失调比例为 16.47%,明显低于对照组的 68.24%,观察组菌群失调Ⅱ度比例为 54.12%,明显高于对照组的 7.06%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组受检者肠道菌群紊乱情况比较[n(%)]				
组别	<i>n</i>	无菌群失调	菌群失调Ⅰ度	菌群失调Ⅱ度
对照组	85	58(68.24)	21(24.71)	6(7.06)
观察组	85	14(16.47)	25(29.41)	46(54.12)
χ^2		46.644	0.477	44.329
<i>P</i>		<0.001	0.490	<0.001

2.2 两组受检者肠道菌群菌落水平比较 观察组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌菌落水平明显低于对照组,大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌菌落水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、3。

表 2 两组受检者益生菌菌落水平比较($\bar{x}\pm s$,logN/g)				
组别	<i>n</i>	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌
对照组	85	15.63±4.12	17.46±5.09	16.23±2.88
观察组	85	6.39±2.01	8.56±2.06	6.78±3.06
<i>t</i>		18.583	14.943	20.733
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组受检者有害菌菌落水平比较($\bar{x}\pm s$,logN/g)				
组别	<i>n</i>	大肠埃希菌	粪肠球菌	具核梭杆菌
对照组	85	5.56±2.13	4.02±1.03	5.16±2.09
观察组	85	17.06±3.54	11.07±2.12	15.73±2.92
<i>t</i>		25.663	27.577	27.138
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组受检者 G-CSF 水平比较 观察组 G-CSF 水平为(1 653.45±415.28)ng/L,明显高于对照组的(572.63±251.03)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 G-CSF 表达与临床病理特征的关系分析 肿瘤最大径 ≥ 5 cm、肿瘤部位为直肠、有远处转移、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期、低分化患者 G-CSF 水平明显高于肿瘤最大径 < 5 cm、肿瘤部位为结肠、无远处转移、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期、中高分化的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 G-CSF 水平与肠道菌群的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,血清 G-CSF 水平与患者双歧

杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌菌群水平均呈明显负相关($r=-0.665$ 、 -0.616 、 -0.674 , $P<0.001$);血清 G-CSF 水平与患者大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌菌群水平均呈明显正相关($r=0.736$ 、 0.741 、 0.774 , $P<0.001$)。

表 4 G-CSF 表达与临床病理特征的关系分析($\bar{x}\pm s$,ng/L)				
项目	<i>n</i>	G-CSF	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.336	0.737
≤60	48	1 648.52±159.63		
>60	37	1 659.85±146.24		
性别			0.591	0.556
男	51	1 639.85±215.96		
女	34	1 673.85±315.08		
肿瘤最大径(cm)			5.494	<0.001
<5	43	1 456.23±352.17		
≥5	42	1 855.37±312.08		
肿瘤类型			0.444	0.658
腺瘤	79	1 648.59±355.74		
黏液腺癌	6	1 717.44±502.33		
肿瘤部位			5.060	<0.001
结肠	48	1 482.66±358.02		
直肠	37	1 875.02±349.73		
淋巴结转移			0.617	0.539
是	47	1 623.89±516.20		
否	38	1 690.01±457.85		
远处转移			5.883	<0.001
是	45	1 875.66±365.12		
否	40	1 403.46±374.15		
TNM 分期			5.141	<0.001
Ⅰ+Ⅱ期	56	1 523.06±315.00		
Ⅲ+Ⅳ期	29	1 905.85±345.12		
分化程度			5.615	<0.001
中高分化	52	1 455.23±421.08		
低分化	33	1 965.72±387.56		
浸润深度			0.434	0.665
T1+T2	49	1 675.23±512.08		
T3+T4	36	1 629.85±422.36		

3 讨 论

近年研究认为,肠道菌群变化参与结直肠癌的发生及发展^[5],肠道菌群结构的变化主要表现为益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌、产丁酸细菌)减少,有害菌(具核梭杆菌、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌和硫代谢菌)增加等。益生菌数量减少,使得肠道抗氧化能力降低,黏膜层损伤加重;有害菌持续增加,会提高癌细胞的增

殖能力,对结直肠癌起到了促进的作用。因此,早期分析肠道菌群变化并给予干预可能有助于降低结直肠癌发生风险。

正常情况下,肠道菌群可组成免疫屏障,调节机体免疫系统发育及细胞免疫,同时肠道菌群还可减少致病微生物的入侵。另外,肠道菌群还可分解肠道中碳水化合物、蛋白质及脂肪,参与机体营养代谢^[6]。而当肠道菌群结构失衡时可产生乙醛、次级胆汁酸等有害代谢物,加重肠道菌群变化、损伤肠道上皮细胞,最终导致结直肠癌^[7]。本研究发现,观察组无菌群失调比例明显低于对照组,菌群失调Ⅱ度比例明显高于对照组,说明结直肠癌患者存在肠道菌群失调情况,与徐蓉等^[8]研究结果相近,该研究认为,正常肠黏膜组织与癌组织定植菌群的结构存在显著差异,鉴定肠黏膜组织定植菌群结构可能成为一种准确、低成本的结直肠癌早期诊断指标。多数结直肠癌患者存在肠道菌群紊乱情况,SONG 等^[9]研究认为,肠道微生物组(包括特定微生物、信号通路和微生物群相关代谢物)与结直肠癌发生风险存在一定关联,但尚不明确肠道微生物组的变化是否诱发或促进散发性结直肠癌的发展。超重、肥胖、体力活动减少以及膳食纤维、全谷物、红肉和加工肉类的摄入量减少等因素均可改变肠道微生态的结构和功能。粪肠球菌可通过产生毒素及活性氧诱导炎症反应的发生和上皮细胞屏障损伤。大肠埃希菌可通过氧化磷酸化和核糖体途径诱导肠道损伤和炎症反应。有研究认为,各种肠道微生物群与结直肠癌的发展有关,大肠埃希菌可携带致病岛表达聚酮合酶(pks),携带 pks 的细菌长期暴露可导致结直肠癌出现独特的突变特征,因此认为结直肠癌的发生可能与 pks 有关^[10]。具核梭杆菌可产生内毒素,具有诱导组织出血性坏死、抑制细胞生长的作用,可通过破坏肠黏膜屏障及诱发炎症反应引起肠道疾病^[11]。本研究中观察组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌菌群水平明显低于对照组,大肠埃希菌、粪肠球菌、具核梭杆菌菌群水平明显高于对照组。这说明结直肠癌的发生与肠道菌群结构变化密切相关,早期监测肠道菌群结构变化并给予干预措施有助于降低结直肠癌发生风险。

G-CSF 是一种促进中性粒细胞生长的因子,其重要作用在于:(1)支持粒系造血干细胞的生存,刺激其分化为成熟的中性粒细胞。(2)促进骨髓释放出中性粒细胞,增强中性粒细胞吞噬抗原和形成氧自由基的能力,进而有利于消灭细菌^[12]。既往研究表明,慢性炎症反应是结直肠癌发生、发展的危险因素^[13],因此本研究推测 G-CSF 可能通过介导炎症反应参与结直肠癌的发生、发展过程。LIU 等^[14]研究发现,G-CSF 是外周血干细胞的强大动员剂,G-CSF 在不同类型的

癌细胞中水平升高,例如肺癌、胃癌、结直肠癌、浸润性膀胱癌、神经胶质瘤和乳腺癌。ZHANG 等^[15]研究认为,G-CSF 在多种癌症中水平升高,并与胃肠道癌症的转移直接相关。本研究发现,观察组 G-CSF 水平明显高于对照组,说明 G-CSF 可能通过介导炎症反应参与结直肠癌的发生及发展过程。另外,本研究还发现,肿瘤最大径 ≥ 5 cm、肿瘤部位为直肠、有远处转移、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期、分化程度低分化患者 G-CSF 水平明显高于肿瘤最大径 < 5 cm、肿瘤部位为结肠、无远处转移、TNM 分期Ⅰ+Ⅱ期、分化程度中高分化患者,进一步说明 G-CSF 参与结直肠癌的发生及发展,与结直肠癌临床病理特征存在密切联系,可能作为诊断结直肠癌及评估病情发展的分子标志物。Pearson 相关分析发现,血清 G-CSF 水平与结直肠癌患者益生菌菌落水平呈负相关,与有害菌菌落水平呈正相关,由此可见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,肠道菌群失调可破坏免疫平衡状态,进而引发机体炎症反应,促进肿瘤进展。周帅等^[16]研究发现,结直肠癌术后化疗可明显降低血清 G-CSF 水平,且降低程度与肠道菌群失调密切相关,可将调节结直肠癌肠道菌群作为化疗后控制炎症反应的措施之一。

综上所述,结直肠癌患者存在肠道菌群失调情况,维持肠道菌群平衡有助于降低结直肠癌发病风险。G-CSF 有可能成为诊断结直肠癌及评估病情变化的血清学指标。

参考文献

- [1] 夏周琦,庚天琦,李霞,等. 肠道菌群与结直肠癌的关系[J]. 国际遗传学杂志,2021,44(4):238-245.
- [2] 周一芦,房静远. 结直肠癌发生部位与肠道菌群的关系以及未来展望[J]. 中华内科杂志,2021,60(6):585-588.
- [3] BAIG H, SOMLO B, EISEN M, et al. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(7):1576-1585.
- [4] 杨建华,王静,牛广旭,等. 结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平与临床病理特征及预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2020,20(20):3992-3996.
- [5] HSIAO Y C, LIU C W, CHI L, et al. Effects of gut microbiome on carcinogenic DNA damage[J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(8):2130-2138.
- [6] YAN Y, DREW D A, MARKOWITZ A, et al. Structure of the mucosal and stool microbiome in lynch syndrome[J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(4):585-600.
- [7] SHOJI M, SASAKI Y, ABE Y, et al. Characteristics of the gut microbiome profile in obese patients with colorectal cancer[J]. JGH Open, 2021, 5(4):498-507.
- [8] 徐蓉,孙祖俊,商安全,等. 结直肠癌患者(下转第 2842 页)

杏泻白散加减配合中频离子导入治疗能更加显著减轻患者机体炎症反应。李春盈等^[9]的研究也表明,麻杏泻白散可减轻 AECOPD 患者的气道炎症反应,与本研究结果具有一致性。

综上所述,麻杏泻白散加减配合中频离子导入治疗能够显著提高痰热阻肺型 AECOPD 临床疗效,减轻炎症反应,改善患者肺功能和生活质量。

参考文献

[1] DUFFY S P, CRINER G J. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453-461.

[2] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.

[3] CRISAFULLI E, BARBETA E, IELPO A, et al. Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review [J]. Multidiscip Respir Med, 2018, 13(5): 36-45.

[4] 习静, 脱鸣富, 魏育芳, 等. 不同病程 COPD 并发下呼吸道感染病原菌分离及耐药情况分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(8): 798-803.

[5] CHAN K H, TSOI Y Y S, MCCALL M. The Effectiveness of traditional chinese medicine (TCM) as an adjunct treatment on stable COPD patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat

Med, 2021, 20(10): 5550-5562.

[6] XU J, WANG X, LI Z, et al. AECOPD research in the past ten years: a bibliographic analysis based on Web of Science [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10401-10413.

[7] 徐海燕, 张琳琳, 林婕, 等. 归肺理气方加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证疗效观察 [J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(4): 105-109.

[8] 杨艳, 吴成明. 中药经皮离子导入联合西医疗对 AECOPD 患者 CAV1、CAV2、AQP1 及 AQP5 表达的影响 [J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 280-283.

[9] 李春盈, 王秀兰, 杨振宇. 麻杏泻白散加减对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热阻肺型患者 MMP-9、sTREM-1、IL-6 及营养指标的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2371-2375.

[10] 杜沂岚, 唐敏, 陈朝晖, 等. 经肺腧穴中药离子导入联合振动排痰治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效 [J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 534-537.

[11] 任楠楠, 郭旭昌. hs-CRP、PCT 水平变化与早期诊断 AECOPD 病情严重程度相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(1): 126-134.

[12] 李泉, 杜永明, 王丰. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清可溶性血红蛋白清道夫受体表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 53-55.

[13] 王婧, 王敏, 范玉敏, 等. TLR-MyD88 通路在 COPD 炎症反应中的作用及莱菔硫烷的抗感染效果 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2184-2187.

(收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-05-09)

(上接第 2837 页)

癌组织定植菌群结构与组分变化分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(1): 44-50.

[9] SONG M, CHAN A T, SUN J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 322-340.

[10] PLEGUEZUELOS-MANZANO C, PUSCHHOF J, ROSEN DAHL H A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks + E. coli [J]. Nature, 2020, 580(7802): 269-273.

[11] YIN H, MIAO Z, WANG L, et al. Fusobacterium nucleatum promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating the hepatic immune niche and altering gut microbiota [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(4): 1941-1958.

[12] SCHENFELD J, GONG T, HENRY D, et al. Patterns of primary prophylactic granulocyte colony-stimulating factor use in older medicare patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2022, 30(7): 6327-6338.

[13] AVERIN A, SILVIA A, LAMERATO L, et al. Risk of

chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic cancer not receiving granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in US clinical practice [J]. Support Care Cancer, 2021, 29(4): 2179-2186.

[14] LIU L, LIU Y, YAN X, et al. The role of granulocyte colony-stimulating factor in breast cancer development: A review [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5): 2019-2029.

[15] ZHANG W, KARAGIANNIDIS I, VAN VLIET E S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes an aggressive phenotype of colon and breast cancer cells with biochemical changes investigated by single-cell Raman microspectroscopy and machine learning analysis [J]. Analyst, 2021, 146(20): 6124-6131.

[16] 周帅, 贾国战, 韩伟光, 等. 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 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(17): 3298-3302.

(收稿日期: 2022-12-27 修回日期: 2023-05-03)