

• 论 著 •

# 结肠癌患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平及肠道菌群的变化及其与复发转移的关系\*

周小翠, 翁诗婷, 许秋琳, 刘国萍, 谢国群<sup>△</sup>

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤二科, 上海 200437

**摘要:**目的 分析结肠癌患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平与临床病理的关系、肠道菌群的变化及其与复发转移的关系。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月入该院接受根治术治疗的结肠癌患者共 126 例作为结肠癌组,另选取同期在该院接受体检的体检健康者共 83 例作为健康对照组。观察两组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 的表达水平及肠道菌群状态情况,对比不同临床特征的结肠癌患者血清指标表达水平,对比不同复发转移情况的结肠癌患者肠道菌群的变化情况,分析结肠癌患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平与其临床病理及肠道菌群表达的相关性。结果 结肠癌组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 较健康对照组均呈更高表达,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );结肠癌组术前、术后的双歧杆菌数量均低于健康对照组,大肠杆菌数量均高于健康对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );结肠癌组中发生复发转移、低分化、临床分期处于 III 期的患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 呈更高表达,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );Spearman 相关系数分析显示,血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平与结肠癌患者临床分期、复发转移均呈正相关,与临床分化程度呈负相关(均  $P < 0.05$ );复发转移组患者双歧杆菌数量较未复发转移组明显更低,大肠杆菌数量较未复发转移组相比明显升高,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );Pearson 相关系数分析显示,血清 miR-139-3p、miR-377-3p 与结肠癌患者大肠杆菌数量呈正相关,上述两项指标与双歧杆菌数量呈负相关(均  $P < 0.05$ )。结论 结肠癌根治术后双歧杆菌属高表达和大肠杆菌属低表达意味着结肠癌患者复发转移风险更低,血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 与结肠癌患者临床分期、肿瘤分化程度、复发转移及肠道菌群变化均密切相关,后续临床针对结肠癌患者可通过监测上述两项血清指标及肠道菌群来辅助评估患者临床病情严重程度,对优化完善诊疗方案、降低患者复发转移风险具有积极作用。

**关键词:**结肠癌; 微小 RNA-139-3p; 微小 RNA-377-3p; 肠道菌群; 复发转移; 相关性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.001 **中图法分类号:**R735.35

**文章编号:**1673-4130(2023)02-0129-06 **文献标志码:**A

## Changes of serum miR-139-3p and miR-377-3p levels and intestinal microflora in patients with colon cancer and their relationship with recurrence and metastasis\*

ZHOU Xiaocui, WENG Shiting, XU Qiulin, LIU Guoping, XIE Guoqun<sup>△</sup>

Second Department of Oncology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between the serum miR-139-3p and miR-377-3p expression and clinicopathology in patients with colon cancer, and the relationship between the changes of patients and intestinal flora and their recurrence and metastasis. **Methods** A total of 126 colon cancer patients admitted to our hospital for radical resection from March 2019 to March 2021 were selected as the colon cancer group, and 83 healthy subjects admitted to the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The expressions of serum miR-139-3p and miR-377-3p and the status of intestinal microflora in the two groups were observed, and the expressions level of serum indicators in colon cancer patients with different clinical characteristics were compared, and the changes of intestinal microflora in colon cancer patients with different recurrence and metastasis were compared. The correlation between serum miR-139-3p and miR-

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873236)。

作者简介:周小翠,女,主治医师,主要从事消化系统恶性肿瘤诊治方面的研究。△ 通信作者, E-mail: xiegq\_wengst@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230104.1225.004.html\(2023-01-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230104.1225.004.html(2023-01-05))

377-3p expression level and clinicopathological and intestinal microflora expression level in patients with colon cancer was analyzed. **Results** The serum miR-139-3p and miR-377-3p expressions in colon cancer group were higher than those in healthy control group, the difference were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). The number of bifidobacteria in colon cancer group was lower than that in healthy control group before and after operation, and the number of Escherichia coli was higher than that in healthy control group, the difference were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). Serum miR-139-3p and miR-377-3p were higher in patients with recurrent metastasis, low differentiation and clinical stage III in colon cancer group, the difference were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). Spearman correlation coefficient analysis showed that the expressions level of serum miR-139-3p and miR-377-3p were positively correlated with clinical stage, recurrence and metastasis of colon cancer patients, and negatively correlated with clinical differentiation (both  $P < 0.05$ ). The number of bifidobacteria in the recurrence and metastasis group was significantly lower than that in the non recurrence and metastasis group, and the number of Escherichia coli was significantly higher than that in the non recurrence and metastasis group, the difference were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation coefficient analysis showed that serum miR-139-3p and miR-377-3p were positively correlated with the number of Escherichia coli in patients with colon cancer, and the above two serum indicators were negatively correlated with the number of bifidobacteria (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** High expression of Bifidobacteria and low expression of Escherichia coli after radical resection of colon cancer mean lower risk of recurrence and metastasis in colon cancer patients. Serum miR-139-3p and miR-377-3p are closely related to clinical stage, degree of tumor differentiation, recurrence and metastasis, and changes of intestinal flora in colon cancer patients. Follow-up clinical monitoring of the above two serum indicators and intestinal flora for colon cancer patients can assist in the evaluation of the clinical severity of patients, which has a positive effect on optimizing and improving the diagnosis and treatment plan and reducing the risk of recurrence and metastasis.

**Key words:** colon cancer; miR-139-3p; miR-377-3p; intestinal flora; recurrence and metastasis; correlation

结肠癌是病发于人体消化系统的一类恶性肿瘤疾病,相关研究显示其病发率呈逐年递增趋势,且该疾病预后较差,严重威胁患者的生命安全<sup>[1]</sup>。结肠癌多因患者生活习惯差、人体防御机制降低和外界环境干扰等因素诱发,且以上因素会影响肠道菌群,破坏肠道菌群结构的稳定性,进而引发结肠癌<sup>[2]</sup>。既往研究显示,肠道菌群状态变化对结肠癌的发生、发展具有一定介导作用,而这是通过其与下游信号分子之间联系密切所致<sup>[3]</sup>。此外,肠癌患者在围术期间或出现严重感染等刺激下,其肠道菌群状态也会出现较大变化,若肠道状态发生失调紊乱,很可能导致患者并发致慢性、低炎症及肠道并发症,进而延长恢复时间<sup>[4]</sup>。微小核糖核酸(miRNA)作为在众多癌症中均有所表达的重要基因,已经成为临床分子生物学治疗领域下的一项研究工作热点<sup>[5]</sup>。有研究结果指出,miR-139-3p 和 miR-377-3p 在多类恶性肿瘤疾病中均呈异常表达<sup>[6-7]</sup>,提示上述两项指标对恶性肿瘤细胞的活性及转化等具有一定影响,但其在结肠癌发生、发展中的作用仍未明确。基于此,本研究探讨了 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平及肠道菌群的变化与结肠癌患者临床病理特征的关系,为临床实现对早期结肠癌疾病的有效诊断及预测患者病情发展等提供有效标志

物,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月入本院接受根治术治疗的结肠癌患者共 126 例作为结肠癌组,另选取同期在本院接受体检的体检健康者 83 例作为健康对照组。结肠癌组纳入标准:(1)患者在本院就诊期间临床症状及相关诊断结果均符合结肠癌诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)患者临床病理资料完整;(3)患者入本院就诊前未接受其他结肠癌相关治疗方案;(4)预计术后生存时间 $\geq 3$ 个月;(5)患者依从性较高,可配合本研究完成相关调查研究工作,直至研究结束。排除标准:(1)合并其他系统相关恶性肿瘤疾病;(2)合并严重心脑血管相关疾病或存在严重器质性功能障碍表现患者;(3)存在根治术禁忌证表现。术后针对结肠癌组患者展开为期 1 年的随访调查工作,根据患者术后病情发展情况建立亚组,其中发生复发转移的患者纳入复发转移组,未发生复发转移的患者纳入未复发转移组。两组基线资料数据包括性别、年龄、体质量指数(BMI)等比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

## 1.2 方法

### 1.2.1 血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 检测方法

取所有受检者空腹静脉血 8 mL, 采用离心机(型号-H1850R, 广州沪瑞明仪器有限公司)以 3 000 r/min 行离心操作, 之后取上清液, 采用荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)方法对患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 进行检测, 采用 Trizol 法提取血清总 RNA, 采用 qRT-PCR 仪(MA-6000, 济南欧莱博技术有限公司)对 miR-139-3p 和 miR-377-3p 进行扩增。之后以 U6 为内参基因, 用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法对 miR-139-3p 和 miR-377-3p 相对表达水平进行计算。针对本研究中纳入的结肠癌患者展开随访工作, 具体内容包括提醒患者每半年入院接受复查以评估其是否出现复发转移。

表 1 两组患者一般资料数据差异对比 [ $n$ (%)或( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	$n$	性别		年龄 (岁)	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
		男	女		
结肠癌组	126	71(56.35)	55(43.65)	56.37 $\pm$ 7.19	23.41 $\pm$ 2.57
健康对照组	83	44(53.01)	39(46.99)	55.72 $\pm$ 6.82	24.05 $\pm$ 2.32
$t/\chi^2$		0.225		0.653	1.830
$P$		0.635		0.515	0.069

**1.2.2 肠道菌群主要菌种检测方法** 收集结肠癌组患者术后第一次排便样本及健康对照组入院体检时粪便样本, 对粪便样本中所有细菌的 16SrRNA 的 V4~V5 区通过 Illumina MiSeq 高通量测序平台进行 DNA 测序, 对肠道菌群的分布及丰度进行分析, 同时做聚类分析。通过 qRT-PCR 法进行定量检测: 两组中全部个体细菌数量以每克粪便中 16SrRNA 基因拷贝数的对数值来表示。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件进行统计学处理, 符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间数据对比采用  $t$  检验; 计数资料采用例数或百分率表示, 组间数据对比采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 和 Pearson 相关系数对血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平及肠道菌群变化与患者临床病理特征和复发转移进行关系分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对比两组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 的表达水平** 结肠癌组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 较健康对照组均呈更高表达, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	miR-139-3p	miR-377-3p
结肠癌组	126	3.48 $\pm$ 0.58	3.73 $\pm$ 0.67
健康对照组	83	1.54 $\pm$ 0.21	2.03 $\pm$ 0.35
$t$		29.067	21.522
$P$		<0.001	<0.001

**2.2 对比两组肠道菌群状态情况** 结肠癌组术前、

术后的双歧杆菌数量均低于健康对照组, 大肠杆菌数量均高于健康对照组, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.3 结肠癌组不同临床病理特征及其血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平的关系** 对所有患者进行为期 1 年的随访调查工作, 结果显示结肠癌组中不同性别、年龄、肿瘤部位患者血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 发生复发转移、低分化、临床分期处于 III 期血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 较无复发转移、中/高分化、临床分析处于 I~II 期患者呈明显高表达, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组肠道菌群状态情况对比 ( $\text{LgN}/\text{g}, \bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	时间	双歧杆菌	大肠杆菌
健康对照组	83	—	9.31 $\pm$ 1.12	5.95 $\pm$ 0.84
结肠癌组	126	术前	7.61 $\pm$ 1.06*	7.68 $\pm$ 1.54*
		术后	6.23 $\pm$ 1.14*#	8.82 $\pm$ 1.66*#

注: \* 表示与健康对照组相比,  $P < 0.05$ ; # 表示与术前相比,  $P < 0.05$ 。

表 4 结肠癌组不同临床病理特征及血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	$n$	miR-139-3p	miR-377-3p
性别			
男	71	3.55 $\pm$ 0.61	3.81 $\pm$ 0.74
女	55	3.39 $\pm$ 0.54	3.65 $\pm$ 0.68
$t$		1.534	1.480
$P$		0.128	0.141
年龄			
$\geq 60$ 岁	60	3.49 $\pm$ 0.58	3.83 $\pm$ 0.72
$< 60$ 岁	66	3.47 $\pm$ 0.52	3.66 $\pm$ 0.63
$t$		0.204	1.413
$P$		0.839	0.160
肿瘤部位			
结肠左部	58	3.55 $\pm$ 0.57	3.81 $\pm$ 0.71
结肠右部	68	3.42 $\pm$ 0.48	3.68 $\pm$ 0.66
$t$		1.389	1.065
$P$		0.167	0.289
临床分期			
I~II 期	52	2.94 $\pm$ 0.43	2.53 $\pm$ 0.51
III 期	74	3.86 $\pm$ 0.72	4.59 $\pm$ 0.75
$t$		-8.234	-17.199
$P$		<0.001	<0.001
分化程度			
低分化	69	4.29 $\pm$ 0.84	4.60 $\pm$ 0.72
中、高分化	57	2.81 $\pm$ 0.53	3.03 $\pm$ 0.58
$t$		11.536	13.281
$P$		<0.001	<0.001
复发转移			

续表 4 结肠癌组不同临床病理特征及血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	miR-139-3p	miR-377-3p
有	77	4.09 ± 0.77	4.42 ± 0.72
无	49	2.52 ± 0.48	2.67 ± 0.49
t		12.771	14.943
P		<0.001	<0.001

**2.4 血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平与结肠癌临床病理特征的相关性** 结肠癌患者血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平与临床分期、复发转移均呈正相关,与临床分化程度呈负相关(均  $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 结肠癌患者 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平与分期、临床分化程度、复发转移的相关性

指标	临床分期		分化程度		复发转移	
	r	P	r	P	r	P
miR-139-3p	0.621	<0.001	-0.604	<0.001	0.627	<0.001
miR-377-3p	0.633	<0.001	-0.615	<0.001	0.648	<0.001

**2.5 对比不同复发转移情况患者肠道菌群情况** 复发转移组患者双歧杆菌数量较未复发转移组明显更低,大肠杆菌数量较未复发转移组相比明显升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 6。

表 6 不同复发转移情况患者肠道菌群情况对比 ( $\text{LgN/g}, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	双歧杆菌	大肠杆菌
复发转移组	77	5.61 ± 0.85	8.94 ± 1.71
未复发转移组	49	7.14 ± 1.17	7.48 ± 1.03
t		-7.916	5.383
P		<0.001	<0.001

**2.6 分析血清 miR-139-3p、miR-377-3p 与结肠癌患者大肠杆菌和双歧杆菌数量的相关性** 血清 miR-139-3p、miR-377-3p 与结肠癌患者大肠杆菌数量呈正相关,上述两项指标与双歧杆菌数量均呈负相关(均  $P < 0.05$ ),见图 1~4。

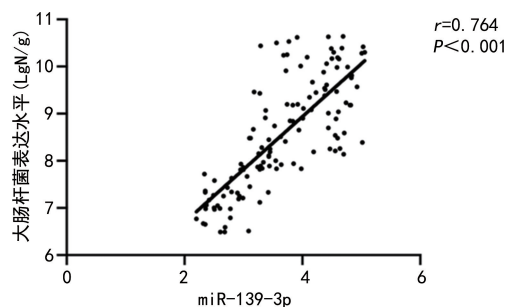


图 1 miR-139-3p 与大肠杆菌数量的相关性

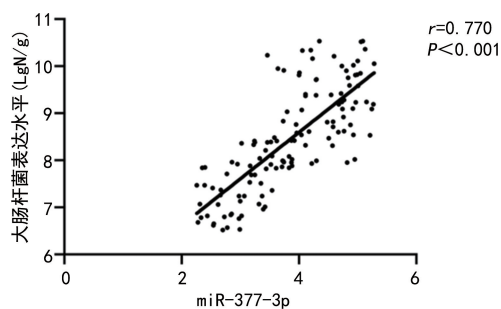


图 2 miR-377-3p 与大肠杆菌数量的相关性

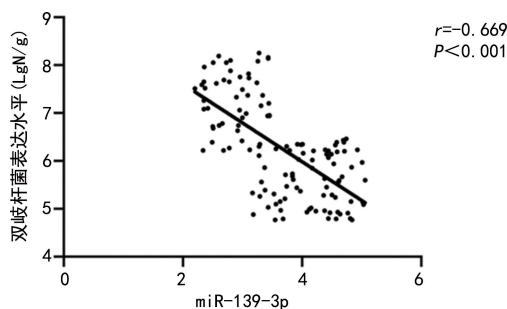


图 3 miR-139-3p 与双歧杆菌数量的相关性

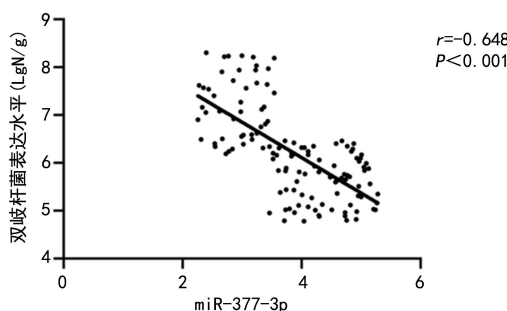


图 4 miR-377-3p 与双歧杆菌数量的相关性

### 3 讨论

临床中以手术切除搭配放化疗结合治疗结肠癌为首选方案,腹腔镜手术是近年来用于微创治疗结肠癌的一项新型手术方式,对提高临床手术效率具有显著成效,需要注意的是,结肠癌患者术后的肿瘤复发及扩散转移等不良预后事件仍是导致结肠癌患者治疗失败的重要原因<sup>[9]</sup>。相关研究表明,有较多 miRNA 均参与了结肠癌的发生与发展<sup>[10]</sup>。但二者用于预测诊断结肠癌发生及复发的临床价值还有待研究。

本研究结果显示,与健康对照组相比,结肠癌组血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 表达水平及肠道菌群均呈异常表达,临床不同病理分期、肿瘤分化程度及不同复发转移情况的患者,其血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 也呈现不同表达水平,经过深入分析显示血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平与临床分期、复发转移均呈正相关,与临床分化程度呈负相关,提示血清 miR-139-3p 和 miR-377-3p 对结肠癌患者病情程度及复发转移之间存在密切联系。研究表明,miR-139-3p、miR-377-3p 参与了淋巴结的发展与转移,其在非小细胞肺癌组织中高表达<sup>[11]</sup>。分析其原因



可能是结肠癌患者中诊断为高分期的患者病情进展程度更快,受机体恶性肿瘤影响,其恶性病变组织能够释放更多的具有原癌基因作用的 miRNA,并对机体中原有的具有抑癌性质的 miRNA 表达水平起到抑制作用,使得患者机体内具有原癌基因的 miRNA 表达水平异常升高,提示证实血清 miR-139-3p、miR-377-3p 与恶性结肠肿瘤病情程度密切相关,两项指标的高表达状态一定程度上加剧了恶性肿瘤细胞对淋巴结、脏器组织的浸润能力,进而促使疾病进展,临床分期上升的同时,诱发淋巴结转移等<sup>[12-13]</sup>。

另有研究数据显示,人体内肠道菌群状态会对其健康状况带来影响,当机体处于正常运行状态下,肠道菌群可处于平衡状态并促进人体实现营养物质的有效吸收,抵御病原菌侵袭<sup>[14]</sup>。需要注意的是,若人体在饮食摄入等发生较大改变或机体处于感染、应激状态下,有较大概率出现肠道菌群状态紊乱,导致肠道细菌易位与内毒素侵入,加剧机体炎症反应,进而并发各类并发症,尤其是手术干预期与整个围术期内应用多种抗菌药物进行辅助治疗时,可抑制患者机体肠道内正常微生物的发育,使耐药菌及其他有害菌株过量繁殖,导致术后菌群结构而失衡<sup>[15]</sup>。针对术后患者肠道菌群系统失调的研究,在近年来的医学文献中较多,其可能是患者术后复发的主要原因<sup>[16-17]</sup>。本研究结果表明与健康对照组相比,肠道菌群状态在术后出现失衡。结肠癌的具体病因和发病机制至今虽尚未明确,但较多研究结果均显示肠道微环境调控在消化道恶性肿瘤病变的蔓延和恶性转移进程中发挥着重要作用,约 20% 的恶性肿瘤与细菌感染有关,肠道细菌能直接感染或间接参与肠道的食物代谢,同时生成一系列的致癌性代谢降解产物,最终导致恶性肿瘤复发<sup>[18-19]</sup>。

本研究对患者血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平及其肠道菌群状态的影响机制进行深入分析,结果显示两项指标与肠道菌群状态呈密切相关,VIR-TUE 等<sup>[20]</sup>研究显示,部分 miRNA 与肠道菌群状态紊乱及导致肥胖有关;张肖丽等<sup>[21]</sup>研究证实,针对结肠癌根治术后患者应用益生菌可改善肠道黏膜屏障功能,晋婷婷等<sup>[22]</sup>指出,结肠癌患者围术期摄入适量益生菌在一定程度上可调节机体内 miRNA 表达水平,而这一机体反应对肠道黏膜屏障功能的提升具有积极作用,提示调节 miRNA 可改善肠道菌群状态,这也从侧面证实了 miR-139-3p、miR-377-3p 在肠道菌群稳定中的作用。

结肠癌患者存在明显的肠道菌群失调状态,术后肠道菌群状态紊乱程度加剧,血清 miR-139-3p、miR-377-3p 表达水平对结肠癌患者临床分期、肿瘤分化及复发转移等均密切相关,上述两项指标的表达与肠道

菌群状态之间也有一定的联系,提示测定血清 miR-139-3p、miR-377-3p 对结肠癌患者临床诊治中完善治疗方案等具有一定的积极作用,并提供了一定的数据参考。

## 参考文献

- [1] NFONSAM V N, JECIUS H, CHEN D, et al. Increasing incidence of colon cancer in the young: assessing the tumor biology[J]. *J Am Coll Surg*, 2019, 229(1): 79-90.
- [2] 朱疆冯, 冯波, 梅琳, 等. 结肠腺瘤发生的危险因素及和幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(22): 4278-4282.
- [3] 杨琼, 孙元水, 张喆, 等. 二甲胍诱导大鼠结肠癌模型的建立及其病理学特征和肠道菌群变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3242-3246.
- [4] TILG H, ADOLPH T E, GERNER R R, et al. The intestinal microbiota in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 954-964.
- [5] VYCHYTILOVA-FALTEJSKOVA P, RADOVA L, SACHLOVA M, et al. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(10): 941-950.
- [6] 崔开颖, 赵素芬, 朱根海. 上皮性卵巢癌组织中 miR-21-5p、miR-29-3p、miR-139-5p 表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(22): 65-67.
- [7] 周明龙, 宋安洋. 长链非编码 RNAs XIST 通过靶向 miR-377-3 p 调节肝癌细胞增殖、凋亡的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18): 4555-4559.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6): 601-625.
- [9] MODY K, BEKAI-SAAB T. Clinical trials and progress in metastatic colon cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2): 349-365.
- [10] SHOAI B, TABISH M, ALI S, et al. Dietary phytochemicals in cancer signalling pathways: role of miRNA targeting[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(39): 8036-8067.
- [11] SUN C, LI S, ZHANG F, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulation of miR-377-3p-E2F3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51784-51814.
- [12] XU Y J, YU H, LIU G X. Hsa\_circ\_0031288/hsa-miR-139-3p/Bcl-6 regulatory feedback circuit influences the invasion and migration of cervical cancer HeLa cells[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4251-4260.
- [13] NAM R K, BENATAR T, AMEMIYA Y, et al. Mir-139 regulates autophagy in prostate cancer cells through beclin-1 and mTOR signaling proteins[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(12): 6649-6663.
- [14] 张宇坤, 张巍远, 王玉柳明, 等. 结肠癌和直肠癌患者肠道菌群构成差异分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(2): 81-86.

- 26.
- [3] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics; 2016 update[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):38-36
- [4] 卫银银, 苗向霞, 赫博, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2018, 41(2):143-148.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(6):84-86.
- [6] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2016[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6):521-530.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. *内科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:213-234.
- [8] 国家中医药管理局. *中医病证诊断标准*[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:29.
- [9] 吴勉华, 石岩. *中医内科学*[M]. 北京, 中国中医药出版社, 2021:110-117.
- [10] 葛永彬, 毛静远. 7 512 例冠心病中医证型分布规律分析[J]. *山东中医杂志*, 2011, 30(4):227-229.
- [11] 毕颖斐, 毛静远, 张伯礼. 基于文献的冠心病中医证型地域性分布特征研究[J]. *中医文献杂志*, 2012, 53(1):35-35.
- [12] 毕文霞, 陈守强, 徐亮, 等. 名老中医治疗冠心病医案证型的计算机辅助分析[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(10):1863-1865.
- [13] KOLLER A, SZENASI A, DOMYEI G, et al. Coronary microvasculat and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism; a complex therapeutic design[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2911-2929.
- [14] 韦玉鲁. 高同型半胱氨酸血症与脑血管疾病相关研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(7):968-969.
- [15] 雷龙涛, 马西文, 滑劲咏, 等. 血清同型半胱氨酸水平与性别、年龄的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(7):1230-1232
- [16] 袁明远, 邱京晶, 岳枫, 等. 不同年龄及性别健康成人血浆同型半胱氨酸的水平研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(11):2226-2228.
- [17] GUO Y M, MA L, PAN G T, et al. Relationship between homocysteine levels in patients with acute ischemic stroke and discharged outcome[J]. *J Mode Laborat Med*, 2016, 31(5):23-26, 29.
- [18] GAIKV A D, NILESH W. Mass spectrometry evidence for formation ov estrogen-homocysteine conjuggates. Estrogens can regulate homocysteine levels[J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 65:1447-1454.
- [19] ZHANG Y, HE Y, ZONG Y, et al. 17 $\beta$ -estradiol attenuates homocysteine-induced oxidative stress and inflammatory response as well as MAPKs cascade via activating PI3-K/Akt signal transduction pathway in Raw 264. 7 cell[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(2):65-72.
- [20] 陈建东, 陈晴晴. 胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性的相关研究[J]. *临床研究*, 2017, 49(8):19-21.
- [21] 毛仁芳, 范义辉, 白静, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与疾病的关系[J]. *国际遗传学杂志*, 2007, 30(1):39-44.
- [22] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(5):46-50.
- [23] 田宇, 胡玉芝. 无锡女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究[J]. *新医学*, 2015, 45(4):253-256.

(收稿日期:2022-06-15 修回日期:2022-09-20)

(上接第 133 页)

- [15] 张艺璇, 周秀彦, 高湘曼. 益生菌干预对结肠癌患者术后化疗并发症、预后及肠道菌群的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(6):768-771.
- [16] 邱江北, 金相任, 刘洋, 等. 肠道菌群对结肠癌术后短期预后和长期预后的影响[J]. *国际外科学杂志*, 2021, 48(5):351-355.
- [17] 李宇栋, 吴承东, 李海松. 结肠癌患者腹腔镜手术后肠道菌群状况及双歧杆菌活菌治疗研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2):72-75.
- [18] 国瑀辰, 孙蕊, 吴斌, 等. 基于单中心数据库的结肠癌术后手术部位感染危险因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3):242-249.
- [19] 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 等. 结肠癌患者肠道菌群变化的临床研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(1):62-65.
- [20] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496):eaav1892.
- [21] 张肖丽, 张月晓, 李萍, 等. 结肠癌患者血清 miRNA 表达意义及与肠道菌群失调关联性[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(1):46-51.
- [22] 晋婷婷, 张彩利. 术前应用益生菌对结直肠癌患者围术期营养及肠黏膜屏障功能的改善作用[J]. *中国肛肠病杂志*, 2021, 41(7):18-20.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-09-11)