

· 论著 ·

围手术期益生菌治疗对新辅助化疗联合胃癌根治术后近期临床结局影响的前瞻性研究

刘淦¹ 田玉龙¹ 张兴起¹ 刘晓东¹ 李泽群¹ 曹守根¹ 齐卫卫² 吕静² 刘自民²
邱文生² 周岩冰¹

¹青岛大学附属医院胃肠外科, 青岛 266003; ²青岛大学附属医院肿瘤科, 青岛 266003

通信作者: 周岩冰, Email: qdfzyb@qdu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨围手术期益生菌治疗对新辅助化疗联合胃癌根治术后近期临床结局的影响。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法。选取 2020 年 7 月至 2021 年 9 月青岛大学附属医院收治的 80 例行新辅助化疗联合胃癌根治术患者的临床病理资料, 按照随机数字表法分为两组。患者围手术期行益生菌治疗设为试验组, 围手术期行常规治疗设为对照组。观察指标: (1) 入组患者分组情况。(2) 术中情况。(3) 随访和术后情况。(4) 炎症相关血液学指标情况。采用电话和门诊方式进行随访。随访内容包括术后并发症和辅助化疗启动情况。随访时间截至 2021 年 10 月 31 日。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料以 M (范围) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以绝对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。重复测量数据采用重复测量方差分析或广义估计方程。**结果** (1) 入组患者分组情况: 筛选出符合条件的患者 80 例, 男 51 例, 女 29 例; 年龄为 64 (42~80) 岁。80 例患者中, 试验组和对照组各 40 例。(2) 术中情况: 两组患者均顺利施行胃癌根治术。试验组患者新辅助治疗后 TNM 分期 (0 期、I 期、II 期、III 期), 手术方式 (腹腔镜胃癌根治术、达芬奇机器人手术系统胃癌根治术), 手术时间, 术中出血量, 消化道重建方式 (Billroth II 吻合、Roux-en-Y 吻合) 分别为 2、7、15、13 例, 19、21 例, 205 (180~240) min, 50 (30~60) mL, 6、34 例; 对照组上述指标分别为 4、6、12、16 例, 23、17 例, 218 (190~251) min, 50 (43~60) mL, 11、29 例; 两组患者上述指标比较, 差异均无统计学意义 ($U=683.00, \chi^2=0.80, U=668.00, 681.00, \chi^2=1.87, P>0.05$)。(3) 随访和术后情况: 80 例患者均获得术后 1 个月随访。试验组和对照组患者术后感染性并发症分别为 6 例和 15 例, 两组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.23, P<0.05$)。试验组患者抗菌药物使用、术后肛门首次排气时间、术后首次排便时间、固体食物耐受时间、术后住院时间、术后化疗启动时间分别为 3 (3~6) 剂、53 (49~66) h、72 (62~82) h、(72 \pm 18) h、6.0 (5.5~7.0) d、26.0 (25.0~28.0) d; 对照组上述指标分别为 6 (3~10) 剂、66 (60~88) h、94 (82~112) h、(107 \pm 23) h、7.0 (6.4~8.3) d、30.0 (28.0~33.0) d; 两组患者上述指标比较, 差异均有统计学意义 ($U=471.50, 432.00, 343.50, t=-7.62, U=411.50, 319.50, P<0.05$)。(4) 炎症相关血液学指标情况: ①试验组患者术前及术后第 1、3、5 天白细胞计数分别为 (5.6 \pm 1.4) $\times 10^9$ /L、(9.9 \pm 3.2) $\times 10^9$ /L、(7.7 \pm 2.6) $\times 10^9$ /L、(6.8 \pm 1.8) $\times 10^9$ /L; 对照组分别为 (6.1 \pm 1.9) $\times 10^9$ /L、(12.3 \pm 2.9) $\times 10^9$ /L、(9.7 \pm 3.6) $\times 10^9$ /L、(7.8 \pm 2.7) $\times 10^9$ /L, 满足球形检验 ($\chi^2=4.17, P>0.05$), 采用主体内效应检验结果显示: 两组患者白细胞计数的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义 ($F=106.61, 10.45, 4.56, P<0.05$)。②试验组患者术前及术后第 1、3、5 天中性粒细胞百分比分别为 55% \pm 10%、76% \pm 11%、73% \pm 9%、69% \pm 9%; 对照组分别为 56% \pm 9%、84% \pm 5%、79% \pm 8%、74% \pm 9%, 不满足球形检验 ($\chi^2=16.63, P<0.05$), 采用多变量检验结果显示: 两组患者中性粒细胞百分比的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义 ($F=92.42$ 、

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220218-00096

收稿日期 2022-02-18

引用本文: 刘淦, 田玉龙, 张兴起, 等. 围手术期益生菌治疗对新辅助化疗联合胃癌根治术后近期临床结局影响的前瞻性研究[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 375-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220218-00096.



11.46、5.55, $P < 0.05$)。③试验组患者术前及术后第 1、3、5 天 C-反应蛋白分别为 1.35(1.15~1.97)mg/L、14.94(8.24~21.22)mg/L、33.39(13.02~66.02)mg/L、18.36(8.27~60.43)mg/L; 对照组分别为 1.62(0.97~2.27)mg/L、24.03(10.42~36.52)mg/L、81.66(31.20~116.76)mg/L、46.84(28.30~80.26)mg/L, 不满足正态分布, 采用广义估计方程统计学检验结果显示: 两组患者 C-反应蛋白的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($Wald \chi^2 = 145.74, 9.48, 9.90, P < 0.05$)。④试验组患者术前及术后第 1、3、5 天降钙素原分别为 0.02(0.02~0.04) μ g/L、0.08(0.06~0.12) μ g/L、0.12(0.07~0.21) μ g/L、0.09(0.06~0.15) μ g/L; 对照组分别为 0.02(0.02~0.04) μ g/L、0.14(0.07~0.71) μ g/L、0.35(0.14~0.71) μ g/L、0.24(0.10~0.48) μ g/L, 不满足正态分布, 采用广义估计方程统计学检验结果显示: 两组患者降钙素原的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($Wald \chi^2 = 62.88, 14.71, 18.33, P < 0.05$)。结论 新辅助化疗联合胃癌根治术患者行围手术期益生菌治疗, 可降低术后感染性并发症发生率、减少抗菌药物使用、加快胃肠道功能恢复、降低术后炎症指标、缩短术后住院时间, 可尽早行术后化疗。

【关键词】 胃肿瘤; 益生菌; 临床结局; 新辅助化疗; 术后感染

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH001)

临床试验注册: 中国 chictr.org.cn 注册, 注册号为 ChiCTR2000034334

Influence of perioperative probiotics supplement on short-term clinical outcomes in gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy: a prospective study

Liu Gan¹, Tian Yulong¹, Zhang Xingqi¹, Liu Xiaodong¹, Li Zequn¹, Cao Shougen¹, Qi Weiwei², Lyu Jing², Liu Zimin², Qiu Wensheng², Zhou Yanbing¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; ²Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China
Corresponding author: Zhou Yanbing, Email: qdfzyzb@qdu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the influence of perioperative probiotics supplement on short-term clinical outcomes in gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy. **Methods** The prospective randomized controlled study was conducted. The clinicopathological data of 80 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy in the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2020 to September 2021 were selected. Based on random number table, patients were allocated into two groups. Patients undergoing perioperative probiotics supplement were allocated into the experiment group, and patients undergoing perioperative conventional treatment were allocated into the control group, respectively. Observation indicators: (1) grouping situations of the enrolled patients; (2) intraoperative situations; (3) follow-up and postoperative situations; (4) inflammation related hematological indexes. Follow-up was conducted using telephone interview and outpatient examination to detect postoperative complications and startup of adjuvant chemotherapy up to October 31, 2021. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$, and comparison between groups was conducted using the independent sample t test. Measurement data with skewed distribution were represented as $M(range)$, and comparison between groups was conducted using the Mann-Whitney U test. Count data were described as absolute numbers, and comparison between groups was performed using the chi-square test or Fisher exact probability. Comparison of ordinal data was analyzed using the Mann-Whitney U test. Repeated measurement data were analyzed by the repeated ANOVA or generalized estimating equation. **Results** (1) Grouping situations of the enrolled patients. A total of 80 patients were selected for eligibility. There were 51 males and 29 females, aged 64(42–80)years. Of the 80 patients, there were 40 patients in the experiment group and 40 patients in the control group, respectively. (2) Intraoperative situations. All patients in the experiment group and the control group underwent radical gastrectomy successfully. Cases with yield pathologic TNM (ypTNM) stage 0, stage I, stage II, stage III after neoadjuvant chemotherapy, cases undergoing laparoscopic radical gastrectomy or Da Vinci robotic radical gastrectomy, the operation time, the volume of intraoperative blood loss, cases undergoing digestive tract reconstruction as Billroth II anastomosis or Roux-en-Y anastomosis were 2, 7, 15, 13, 19, 21, 205(180–240)minutes, 50(30–60)mL, 6, 34 in the experiment group, versus 4, 6, 12, 16, 23, 17, 218(190–251)minutes, 50(43–60)mL, 11, 29 in the control group, showing no significant difference in the above indicators between the two groups ($U = 683.00, \chi^2 = 0.80, U = 668.00, 681.00, \chi^2 = 1.87, P > 0.05$).

(3) Follow-up and postoperative situations. All the 80 patients were followed up for 1 month after surgery. Cases with postoperative infectious complications were 6 in the experiment group, versus 15 in the control group, showing a significant difference between the two groups ($\chi^2=5.23$, $P<0.05$). The application of antimicrobial agent, time to postoperative first flatus, time to postoperative first defecation, time to tolerance of solid food, duration of postoperative hospital stay, time to postoperative startup of adjuvant chemotherapy were 3(3–6)doses, 53(49–66)hours, 72(62–82)hours, (72±18)hours, 6.0(5.5–7.0)days, 26.0(25.0–28.0)days in the experiment group, versus 6(3–10)doses, 66(60–88)hours, 94(82–112)hours, (107±23)hours, 7.0(6.4–8.3)days, 30.0(28.0–33.0)days in the control group, showing significant differences in the above indicators between the two groups ($U=471.50$, 432.00, 343.50, $t=-7.62$, $U=411.50$, 319.50, $P<0.05$). (4) Inflammation related hematological indexes. ① The white blood cell counts before surgery and at postoperative day 1, 3, 5 were (5.6±1.4)×10⁹/L, (9.9±3.2)×10⁹/L, (7.7±2.6)×10⁹/L, (6.8±1.8)×10⁹/L in the experiment group, versus (6.1±1.9)×10⁹/L, (12.3±2.9)×10⁹/L, (9.7±3.6)×10⁹/L, (7.8±2.7)×10⁹/L in the control group, meeting the mauchly's test of sphericity ($\chi^2=4.17$, $P>0.05$). Results of intrasubject effect test showed that there were significant differences in the time effect, intervention effect and interaction effect of white blood cell counts between the two groups ($F=106.61$, 10.45, 4.56, $P<0.05$). ② The neutrophilic granulocyte percentages before surgery and at postoperative day 1, 3, 5 were 55%±10%, 76%±11%, 73%±9%, 69%±9% in the experiment group, versus 56%±9%, 84%±5%, 79%±8%, 74%±9% in the control group, not meeting the mauchly's test of sphericity ($\chi^2=16.63$, $P<0.05$). Results of multivariate test showed that there were significant differences in the time effect, intervention effect and interaction effect of neutrophilic granulocyte percentages between the two groups ($F=92.42$, 11.46, 5.55, $P<0.05$). ③ The levels of C-reactive protein before surgery and at postoperative day 1, 3, 5 were 1.35(1.15–1.97)mg/L, 14.94(8.24–21.22)mg/L, 33.39(13.02–66.02)mg/L, 18.36(8.27–60.43)mg/L in the experiment group, versus 1.62(0.97–2.27)mg/L, 24.03(10.42–36.52)mg/L, 81.66(31.20–116.76)mg/L, 46.84(28.30–80.26)mg/L in the control group, not meeting the normal distribution. Results of generalized estimation equation test showed that there were significant differences in the time effect, intervention effect and interaction effect of levels of C-reactive protein between the two groups ($Wald \chi^2=145.74$, 9.48, 9.90, $P<0.05$). ④ The levels of procalcitonin before surgery and at postoperative day 1, 3, 5 were 0.02(0.02–0.04)μg/L, 0.08(0.06–0.12)μg/L, 0.12(0.07–0.21)μg/L, 0.09(0.06–0.15)μg/L in the experiment group, versus 0.02(0.02–0.04)μg/L, 0.14(0.07–0.71)μg/L, 0.35(0.14–0.71)μg/L, 0.24(0.10–0.48)μg/L in the control group, not meeting the normal distribution. Results of generalized estimation equation test showed that there were significant differences in the time effect, intervention effect and interaction effect of levels of procalcitonin between the two groups ($Wald \chi^2=62.88$, 14.71, 18.33, $P<0.05$). **Conclusion** Perioperative supplement of probiotics can reduce the incidence of postoperative infectious complications and the application of antimicrobial agent, promote recovery of gastrointestinal function, reduce the level of inflammation related indexes, shorten the duration of postoperative hospital stay and the time to postoperative startup of chemotherapy in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy.

【Key words】 Stomach neoplasms; Probiotics; Clinical outcomes; Neoadjuvant chemotherapy; Postoperative infection

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH001)

Clinical trial registration: this study was registered at the chictr.org.cn, with the number of ChiCTR2000034334

胃癌是常见的恶性肿瘤,根治性手术可显著提高胃癌患者生存率^[1]。我国绝大多数胃癌患者就诊时已属于进展期或晚期,常采取手术联合术后辅助化疗改善预后。随着新辅助化疗技术的开展、精准外科手术、多学科协作患者全程管理模式的推广,胃癌总体生存率及无复发生存率得以改善^[2-4]。但是,新辅助治疗是否增加患者术后并发症,尤其是感染性并发症仍然存在争议^[5-6]。新辅助化疗控制肿瘤的同时,也会影响肠道黏膜屏障功能。笔者前期研究

结果显示:新辅助化疗会导致术后感染率增加、肠道组织结构破坏、肠黏膜超微结构变化、紧密连接相关蛋白表达下调及肠道菌群紊乱^[6]。而肠道生物学屏障是肠道屏障功能的重要组成。已有的研究结果显示:围手术期补充益生菌可减少患者腹部手术后感染,改善近期临床结局^[7-11]。本研究前瞻性分析2020年7月至2021年9月我科收治的80例行新辅助化疗联合胃癌根治术患者的临床病理资料,探讨围手术期益生菌治疗对其术后近期临床结局的影响。

资料与方法

一、病例选择

采用前瞻性随机对照研究方法。选取 83 例行新辅助化疗联合胃癌根治术患者的临床病理资料。

纳入标准:(1)年龄 18~80 岁。(2)术前 3 周接受 ≥ 2 个周期以 5-氟尿嘧啶及其衍生药物(如 SOX、XELOX 或 FLOT 方案)为主的化疗。(3)行达芬奇机器人手术系统或腹腔镜辅助胃癌根治术。(4)病理学检查确诊为胃腺癌。(5)美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~III 级。

排除标准:(1)出现梗阻和(或)穿孔等需行急诊手术。(2)术前 10 d 内接受抗菌药物治疗。(3)现患细菌感染。(4)ASA 分级 \geq IV 级。(5)不耐受益生菌或对益生菌过敏。(6)有上腹部手术史。

退出标准:(1)丢失随访或中途退出。(2)违反既定研究方案。(3)术中发现不可行根治性切除术。(4)出现与本研究干预措施相关的不良事件。

本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 QYFYWZLL26360。患者及家属均签署知情同意书。研究项目在中国 chictr.org.cn 注册,注册号为 ChiCTR2000034334。

二、样本量估算与入组及分组

样本量估算:本研究以术后感染性并发症发生率作为主要评价指标进行样本量计算。由于无新辅助治疗胃癌患者围手术期行益生菌治疗的相关研究,所以笔者使用预试验结果数据进行样本量计算。预试验中,试验组(行益生菌治疗)和对照组(未行益生菌治疗)患者术后感染性并发症发生率分别为 11% 和 40%。假设入选病例需要 12 个月,根据 1:1 随机比例,假设显著性水平 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $1-\beta=80\%$,脱落率=5%,采用优效性研究的方法,总样本 ≥ 68 例。本研究最终选取 80 例患者进行分析,每组各 40 例。

患者入组和分组:参与本研究的 83 例行新辅助化疗联合胃癌根治术患者,按照随机数字表法分为两组。剔除 3 例不符合要求的患者(术中不能行根治性切除),最终入组 80 例患者。患者围手术期行益生菌治疗设为试验组,围手术期行常规治疗设为对照组。

三、治疗方法

试验组:患者围手术期服用双歧杆菌三联活菌胶囊(主要成分为长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌,每种益生菌分别 $\geq 1 \times 10^7$ 菌落形成单位/粒),每

次 3 粒,2 次/d,术前口服 7 d;术后第 1 天开始继续服用至出院或术后第 7 天。对照组:患者行常规治疗,除不服用益生菌制剂外,其他手术及围手术期管理均与试验组相同。

手术及其他围手术期管理:由同一手术团队行腹腔镜或达芬奇机器人胃癌根治术。该手术团队每年行腹腔镜或达芬奇机器人胃癌根治术分别 > 600 台、 > 100 台。手术步骤及具体要求遵循 2018 年第 5 版日本胃癌处理规约^[12]。消化道重建方式取决于术中情况、主刀医师习惯和既往经验。手术方式(腹腔镜或达芬奇机器人手术系统)的选择取决于患者主观意愿。围手术期遵循加速康复外科路径管理^[13]。术前采用营养风险筛查 2002 (nutrition risk screening 2002, NRS2002) 评分表进行营养状况评分,对评分 ≥ 3 分的患者进行营养干预,干预方式包括口服营养剂补充或肠外营养。所有患者术后第 1 天开始静脉营养支持,少量饮水,术后肛门首次排气后即开始口服营养剂补充并逐渐过渡至经口进食。笔者中心不常规放置鼻-肠喂养管。部分患者术中放置鼻-肠喂养管,术后第 2 天开始经营养管行肠内营养支持治疗。发生感染性并发症患者常规细菌培养,并对致病菌进行分离鉴定。术后根据患者恢复情况及术后病理学检查情况,基于术前化疗方案行辅助化疗。分别于术前及术后第 1、3、5 天采集患者血液进行实验室检测。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)入组患者分组情况:性别,年龄,BMI,NRS2002,ASA 分级,年龄校正查尔斯合并症指数(age-adjusted Charlson comorbidity index, aCCI),吸烟情况,术前合并症,临床 TNM 分期(cTNM 分期),肿瘤位置,术前贫血,术前 Cr,术前 Alb,术前 ALT,术前东部肿瘤协作组(ECOG)评分,术前化疗周期,术前化疗方案。(2)术中情况:新辅助治疗后 TNM 分期($_{yp}$ TNM 分期),手术方式,手术时间,术中出血量,消化道重建方式。(3)随访和术后情况:术后总并发症,术后感染性并发症(肺炎、泌尿系统感染、腹腔内感染、导管相关性血流感染),术后胃排空障碍,Clavien-Dindo 并发症分级,抗菌药物使用,术后肛门首次排气时间,术后首次排便时间,固体食物耐受时间,术后住院时间,术后 30 d 内再入院,术后 30 d 内死亡,术后化疗启动时间。(4)炎症相关血液学指标情况:术前及术后第 1、3、5 天 WBC 计数,中性粒细胞计数百分比,C-反应蛋白,降钙素原。

评价标准:参考《常见不良事件评价标准(CTCAE)

5.0版》及《中国胃肠肿瘤外科术后并发症诊断登记规范专家共识(2018版)》评价患者术后并发症情况^[14-15]。感染性并发症定义为临床表现为发热(体温 $>38^{\circ}\text{C}$)、WBC增多、C-反应蛋白升高,细菌感染的特殊体征在抗菌药物治疗后消失,相关标本细菌培养阳性。(1)肺炎:影像学检查可见肺部炎性浸润,存在呼吸困难和动脉血氧饱和度降低,具备肺炎相关体征,痰液细菌培养阳性。(2)泌尿系统感染:排尿困难等症状,菌尿($>10\,000$ 个菌落形成单位/mL),尿液或尿道口分泌物细菌培养阳性。(3)导管相关性血流感染的定义参考文献[16]。(4)腹腔内感染:腹腔引流管引流出脓性液体,细菌培养阳性。(5)胃排空障碍:上腹饱胀,呕吐、胃肠减压见大量胃内容物,上消化道造影检查证实为胃排空减缓。(6)Clavien-Dindo并发症分级系统参照文献[17]。(7)固体食物耐受时间定义为手术结束至进食固体食物后4h无不适症状的时间。

五、随访

采用电话和门诊方式进行随访。随访内容包括术后并发症和辅助化疗启动情况。随访时间截至2021年10月31日。

六、统计学分析

应用SPSS 24.0统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。等级资料采用Mann-Whitney U 检验。重复测量数据采用重复测量方差分析或广义估计方程。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者分组情况

筛选出符合条件的患者80例;男51例,女29例,年龄为64(42~80)岁。80例患者中,试验组和对照组各40例。两组患者性别、年龄、BMI、NRS2002、ASA分级、aCCI、吸烟情况、术前合并症、cTNM分期、肿瘤位置、术前贫血、术前Cr、术前Alb、术前ALT、术前ECOG评分、术前化疗周期、术前化疗方案比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 试验组与对照组行新辅助化疗联合胃癌根治术患者术前临床病理特征比较

Table 1 Comparison of preoperative clinicopathological characteristics of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy between the experiment group and the control group

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	NRS2002 [<i>M</i> (范围),分]	ASA 分级(例)		aCCI [<i>M</i> (范围),分]	吸烟情况(例)	
		男	女				2级	3级		是	否
试验组	40	27	13	65±6	24±3	2.5(2.0~3.0)	13	27	2.0(2.0~3.0)	17	23
对照组	40	24	16	63±9	24±3	2.0(2.0~3.0)	14	26	1.5(1.0~2.0)	17	23
统计值		$\chi^2=0.49$		$t=0.88$	$t=-0.36$	$U=660.00$	$\chi^2=0.06$		$U=751.00$	$\chi^2=0.00$	
<i>P</i> 值		0.485		0.383	0.721	0.154	0.813		0.616	1.000	

组别	例数	术前合并症(例)			cTNM 分期(例)			肿瘤位置(例)			术前贫血 (例)	术前血肌酐 [<i>M</i> (范围),mol/L]
		原发性高血压	糖尿病	冠心病	I 期	II 期	III 期	胃上部	胃中部	胃下部		
试验组	40	10	7	4	6	16	18	9	10	21	6	52.5(42.2~63.2)
对照组	40	12	8	2	6	14	20	8	9	23	8	48.6(41.0~61.7)
统计值		$\chi^2=0.25$	$\chi^2=0.08$	—	$U=766.00$			$\chi^2=0.20$			$\chi^2=0.35$	$U=748.50$
<i>P</i> 值		0.617	0.775	0.675 ^a	0.721			0.904			0.556	0.620

组别	例数	术前白蛋白 ($\bar{x}\pm s$,g/L)	术前丙氨酸氨基转移酶 [<i>M</i> (范围),U/L]	术前 ECOG 评分(例)		术前化疗周期 [<i>M</i> (范围),个]	术前化疗方案(例)		
				0	1分		SOX 方案	FLOT 方案	XELOX 方案
试验组	40	41±3	23.2(16.2~34.7)	29	11	3.0(2.3~4.0)	19	14	7
对照组	40	42±3	26.6(16.7~39.4)	22	18	3.0(2.0~4.0)	22	10	8
统计值		$t=0.44$	$U=697.50$	$\chi^2=2.65$		$U=732.00$	$\chi^2=0.95$		
<i>P</i> 值		0.663	0.324	0.104		0.482	0.621		

注:试验组患者围手术期行益生菌治疗,对照组患者围手术期行常规治疗;NRS2002为营养风险筛查2002;ASA为美国麻醉医师协会;aCCI为年龄校正查尔斯合并症指数;cTNM分期为临床TNM分期,参照第8版美国癌症联合会胃癌cTNM分期;ECOG:东部肿瘤协作组;“—”表示此项无

二、术中情况

两组患者均顺利施行胃癌根治术,ypTNM分期、手术方式、手术时间、术中出血量、消化道重建方式比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

三、随访和术后情况

80例患者均获得术后1个月随访。试验组和对照组患者术后总并发症分别为8例(Clavien-Dindo I~II级7例、≥III级1例)和16例(Clavien-Dindo I~II级12例、≥III级4例),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.81, P=0.051$);术后感染性并发症分别为6例和15例,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.23, P=0.022$)。两组患者术后肺炎比较,

差异有统计学意义($P<0.05$);泌尿系统感染、腹腔内感染、导管相关性血流感染、术后胃排空障碍比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。术后感染患者标本中培养出大肠埃希菌等肠源性细菌。

两组患者术后抗菌药物使用、术后肛门首次排气时间、术后首次排便时间、固体食物耐受时间、术后住院时间、术后化疗启动时间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后30d内再入院、术后30d内死亡比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。3例患者因胃排空障碍于术后30d内再入院,1例患者因胸腔感染腐蚀大血管导致大出血死亡。

表2 试验组与对照组行新辅助化疗联合胃癌根治术患者术中情况比较

Table 2 Comparison of intraoperative situations of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy between the experiment group and the control group

组别	例数	ypTNM分期(例) ^a				手术方式(例)		手术时间 [M(范围),min]	术中出血量 [M(范围),mL]	消化道重建方式(例)	
		0期	I期	II期	III期	腹腔镜胃癌根治术	达芬奇机器人手术系统胃癌根治术			Billroth II吻合	Roux-en-Y吻合
试验组	40	2	7	15	13	19	21	205(180~240)	50(30~60)	6	34
对照组	40	4	6	12	16	23	17	218(190~251)	50(43~60)	11	29
统计值		$U=683.00$				$\chi^2=0.80$		$U=668.00$	$U=681.00$	$\chi^2=1.87$	
P值		0.822				0.370		0.874	0.235	0.172	

注:试验组患者围手术期行益生菌治疗,对照组患者围手术期行常规治疗;^a试验组和对照组分别有3例(ypT0N1M0期2例、ypT0N2M0期1例)和2例(ypT0N1M0期、ypT0N2M0期各1例)患者原发肿瘤完全缓解(无肿瘤成分),清扫淋巴结中仍有恶性肿瘤成分残留,不列入TNM分期;ypTNM分期为新辅助治疗后TNM分期,参照第8版美国癌症联合会胃癌ypTNM分期

表3 试验组与对照组行新辅助化疗联合胃癌根治术患者术后并发症比较(例)

Table 3 Comparison of postoperative complications of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy between the experiment group and the control group (case)

组别	例数	术后感染性并发症				术后胃排空障碍
		肺炎	泌尿系统感染	腹腔内感染	导管相关性血流感染	
试验组	40	2	2	1	1	2
对照组	40	8	3	3	1	1
统计值		$\chi^2=4.11$	—	—	—	—
P值		0.043	1.000 ^a	0.615 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a

注:试验组患者围手术期行益生菌治疗,对照组患者围手术期行常规治疗;^a采用Fisher确切概率法;“—”表示此项无

表4 试验组与对照组行新辅助化疗联合胃癌根治术患者术后情况比较

Table 4 Comparison of postoperative situations of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy between the experiment group and the control group

组别	例数	抗菌药物使用 [M(范围),剂]	术后肛门 首次排气时间 [M(范围),h]	术后首次 排便时间 [M(范围),h]	固体食物 耐受时间 ($\bar{x}\pm s$,h)	术后住院时间 [M(范围),d]	术后30d内 再入院(例)	术后30d内 死亡(例)	术后化疗 启动时间 [M(范围),d]
试验组	40	3(3~6)	53(49~66)	72(62~82)	72±18	6.0(5.5~7.0)	2	0	26.0(25.0~28.0)
对照组	40	6(3~10)	66(60~88)	94(82~112)	107±23	7.0(6.4~8.3)	1	1	30.0(28.0~33.0)
统计值		$U=471.50$	$U=432.00$	$U=343.50$	$t=-7.62$	$U=411.50$	—	—	$U=319.50$
P值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	1.000 ^a	1.000 ^a	<0.001

注:试验组患者围手术期行益生菌治疗,对照组患者围手术期行常规治疗;^a采用Fisher确切概率法;“—”表示此项无

四、炎症相关血液学指标情况

两组患者术前及术后第 1、3、5 天 WBC 计数满足球形检验($\chi^2=4.17, P=0.525$), 采用主体内效应检验结果显示: 两组患者 WBC 计数的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($F=106.61, 10.45, 4.56, P<0.001, P=0.002, 0.005$)。单独效应结果显示: 两组患者术后第 1 天及第 3 天的干预效应比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术前及术后第 5 天的干预效应比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

两组患者术前及术后第 1、3、5 天中性粒细胞计数百分比不满足球形检验($\chi^2=16.63, P=0.005$), 采用多变量检验结果显示: 两组患者中性粒细胞百分比的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($F=92.42, 11.46, 5.55, P<0.001, P=0.002, 0.003$)。单独效应结果显示: 两组患者术后第 1 天、第 3 天及第 5 天的干预效应比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术前的干预效应比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

两组患者术前及术后第 1、3、5 天 C-反应蛋白不满足正态分布, 采用广义估计方程统计学检验结果显示: 两组患者 C-反应蛋白的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($Wald \chi^2=145.74, 9.48, 9.90, P<0.001, P=0.002, 0.019$)。以对照组为参照, 试验组干预可降低 C-反应蛋白水平($\beta=-24.23, P=0.009$)。成对比较结果显示: 两组患者

术后第 3 天及第 5 天的干预效应比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术前及术后第 1 天的干预效应比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

试验组和对照组患者术前及术后第 1、3、5 天降钙素原不满足正态分布, 采用广义估计方程统计学检验结果显示: 两组患者降钙素原的时间效应、干预效应、交互效应比较, 差异均有统计学意义($Wald \chi^2=62.88, 14.71, 18.33, P$ 均 <0.001)。以对照组为参照, 试验组干预可降低降钙素原水平($\beta=-0.29, P<0.001$)。成对比较结果显示: 两组患者术后第 1 天、第 3 天及第 5 天的干预效应比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术前的干预效应比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

讨 论

一、益生菌的应用现状及作用机制

国际益生菌和益生元科学协会将益生菌定义: 应用剂量足够情况下对宿主有益的活微生物^[18]。欧洲肠外肠内营养学会专家组围手术期营养推荐: 益生菌可被用于治疗多种腹部不适, 如胃肠道感染及抗菌药物相关性腹泻^[19]。其作用具体机制尚不清楚, 可能与直接抗菌作用和间接竞争性抑制作用有关。Correia 等^[20]系统综述益生菌制剂的主要功能: (1) 调节肠道菌群, 增加益生菌浓度。(2) 强化肠屏障, 抑制病原菌诱导的上皮通透性改变, 调节与黏

表 5 试验组与对照组行新辅助化疗联合胃癌根治术患者术前与术后炎症指标比较

Table 5 Comparison of preoperative and postoperative inflammation related indexes of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy combined with radical gastrectomy between the experiment group and the control group

组别	例数	白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)				中性粒细胞百分比($\bar{x} \pm s, \%$)			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
试验组	40	5.6 \pm 1.4	9.9 \pm 3.2 ^b	7.7 \pm 2.6 ^b	6.8 \pm 1.8 ^b	55 \pm 10	76 \pm 11 ^b	73 \pm 9 ^b	69 \pm 9
对照组	40	6.1 \pm 1.9	12.3 \pm 2.9 ^b	9.7 \pm 3.6 ^b	7.8 \pm 2.7 ^b	56 \pm 9	84 \pm 5 ^b	79 \pm 8 ^b	74 \pm 9 ^b
F 值 ^a		1.04	12.93	8.391	3.66	0.40	13.81	7.49	6.65
P 值		0.314	0.001	0.001	0.063	0.532	0.001	0.009	0.014

组别	例数	C-反应蛋白[M(范围), mg/L]				降钙素原[M(范围), μ g/L]			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d
试验组	40	1.35 (1.15~1.97)	14.94 (8.24~21.22) ^b	33.39 (13.02~66.02) ^b	18.36 (8.27~60.43) ^b	0.02 (0.02~0.04)	0.08 (0.06~0.12) ^b	0.12 (0.07~0.21) ^b	0.09 (0.06~0.15) ^b
对照组	40	1.62 (0.97~2.27)	24.03 (10.42~36.52) ^b	81.66 (31.20~116.76) ^b	46.84 (28.30~80.26) ^b	0.02 (0.02~0.04)	0.14 (0.07~0.71) ^b	0.35 (0.14~0.71) ^b	0.24 (0.10~0.48) ^b
统计值 ^a		-	-	-	-	-	-	-	-
P 值		0.457	0.053	0.002	0.009	0.340	0.008	<0.001	<0.001

注: 试验组患者围手术期行益生菌治疗, 对照组患者围手术期行常规治疗; ^a固定时间点, 干预效应分析; ^b固定干预因素, 时间效应分析, 与术前比较; “-”表示此项无

膜修复有关基因表达。(3)免疫调节,抑制肠道炎症反应,增加NK细胞活性,诱导细胞因子分泌,诱导黏膜相关免疫球蛋白A分泌。因此,益生菌已成为降低术后感染发生率的潜在治疗方法。

二、益生菌对术后感染的作用

研究者先后开展了4项关于益生菌制剂在腹部手术中作用的研究。其研究结果显示:腹部手术术后感染病原菌主要来源于肠道,益生菌可降低术后感染发生率^[7-10]。益生菌或合生元在预防结直肠癌手术术后感染的积极作用已有较多报道^[21-24]。刘保荣等^[25]的研究结果显示:围手术期行益生菌治疗的胃癌患者术后感染发生率显著降低,且术后第7天C-反应蛋白水平显著低于对照组。Chowdhury等^[11]的Meta分析纳入34项、2 723例腹部手术患者的随机对照研究,干预组1 354例行益生菌或合生元制剂治疗,对照组1 369例行安慰剂或空白对照治疗。其研究结果显示:围手术期应用益生菌或合生元能减少腹部手术后肺炎、胆管炎、手术部位感染、吻合口瘘等并发症。

Zheng等^[26]研究益生菌对胃癌患者胃大部切除术后生理指标及菌群的影响。其研究结果显示:与对照组比较,行益生菌制剂治疗的患者术后炎症指标水平降低,免疫功能增强,益生菌显著改善肠道菌群平衡。Xie等^[27]研究益生菌联合肠内营养对胃癌术后免疫、炎症及营养相关指标的影响。其研究结果显示:益生菌组术后免疫功能恢复及炎症缓解的速度更快。Zheng等^[28]的研究结果显示:应用益生菌饲喂的小鼠胃切除术后肠黏膜组织结构、紧密连接相关蛋白的表达及MLCK/p-MLC通路的激活情况均优于对照组。这提示益生菌有助于维持胃切除术后正常黏膜结构及机械屏障功能,为降低术后感染性并发症的发生提供理论依据。

Qiu等^[29]发现伊利替康可致实验动物出现肠黏膜炎症,而益生菌干预可缓解化疗相关肠炎症状,下调炎症细胞因子表达。Yuan等^[30]发现5-氟尿嘧啶腹腔注射可导致动物模型肠绒毛萎缩、炎症细胞浸润、黏膜水肿等,并可上调髓过氧化物酶的表达及促炎细胞因子合成,而益生菌干预可缓解上述现象,并通过抑制NF- κ B通路促进黏膜再生。益生菌可通过调节肠道菌群减少食管癌新辅助化疗相关不良反应^[31]。

本研究结果显示:围手术期行益生菌治疗可降低术后感染发生率。这与上述研究结果一致。本

研究中试验组选用益生菌制剂主要成分包含长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌。这些益生菌在既往研究中被广泛应用,是目前发酵食品中常用的益生菌种类^[7-9,27,32]。本研究中术后感染患者标本培养发现肠源性细菌。这可能与肠道菌群易位相关^[33-34]。术前化疗及手术应激导致肠屏障破坏,致使肠道内细菌及代谢产物突破肠屏障入血引起远处感染。笔者推测:益生菌可能通过修复肠道屏障、竞争性抑制病原菌、改善肠道微环境、阻断炎症反应、调节肠道菌群等机制减少肠道菌群易位,从而降低术后感染发生率。已有相关报道与以上推测相印证^[35-37]。

三、益生菌对其他相关临床结局的影响

本研究结果显示:与对照组比较,试验组患者术后感染性并发症发生率低,抗菌药物使用减少,术后胃肠道功能恢复较快。这与益生菌缩短肠道转运时间的Meta分析结果相符合^[38]。应再军^[39]的研究结果显示:术前服用益生菌行肠道手术患者,术后肠鸣音恢复时间及肛门排气、排便时间与对照组比较均缩短。这提示益生菌可促进肠道术后胃肠功能恢复。Xie等^[27]的研究结果显示:围手术期益生菌干预组患者术后腹胀缓解时间和肛门首次排气时间均明显早于对照组。Chandrasekharan等^[40]的研究结果显示:乳杆菌干预可增加小鼠肠道肌间神经丛产生活性氧,通过MAPK通路激活肠道神经系统,上调肠神经肽的表达,最终促进胃肠道蠕动。

术后胃肠道功能的快速恢复及并发症的减少有助于患者更早耐受固体食物,缩短术后住院时间,患者可尽早耐受术后化疗。接受新辅助化疗的胃癌患者围手术期行益生菌治疗可对术后短期临床结局产生综合积极影响。

本研究结果显示:试验组患者术后常见炎症指标较对照组显著改善。这与既往研究结果相符^[25-28]。分析原因可能与益生菌免疫调节作用和术后感染性并发症减少相关。

综上,新辅助化疗联合胃癌根治术患者行围手术期益生菌治疗,可降低术后感染性并发症发生率、减少抗菌药物使用、加快胃肠道功能恢复、降低术后炎症指标、缩短住院时间,可尽早行术后化疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘淦、田玉龙、曹守根、邱文生、周岩冰:研究设计;刘淦、张兴起、田玉龙、刘晓东、李泽群:研究实施及随访;刘淦、齐卫卫、吕静、刘自民、邱文生:入组患者;刘淦、张兴起、田玉龙:数据分析;刘淦:论文撰写;周岩冰:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] 赵林勇, 胡建昆. 胃癌新辅助治疗的现状和挑战[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(9):933-937. DOI:10.3760/cma.j.cn.115610-20210622-00301.
- [3] 黄昌明, 曹龙龙, 陆俊, 等. 局部进展期胃癌新辅助治疗的进展与争议[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(9):927-932. DOI:10.3760/cma.j.cn.115610-20210622-00302.
- [4] Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8):1081-1092. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00297-7.
- [5] Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35):5210-5218. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114.
- [6] Wei Z, Tan B, Cao S, et al. The influence of neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients' postoperative infectious complications: What is the negative role played by the intestinal barrier dysfunction?[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):43376-43388. DOI:10.18632/oncotarget.14758.
- [7] Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2002, 74(1):123-127. DOI:10.1097/00007890-200207150-00021.
- [8] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial[J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(1):125-130. DOI:10.1111/j.1600-6143.2004.00649.x.
- [9] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(1):36-41. DOI:10.1097/01.sla.0000259442.78947.19.
- [10] Rayes N, Hansen S, Seehofer D, et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery[J]. *Nutrition*, 2002, 18(7/8):609-615. DOI:10.1016/s0899-9007(02)00811-0.
- [11] Chowdhury AH, Adiamah A, Kushairi A, et al. Perioperative probiotics or synbiotics in adults undergoing elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(6):1036-1047. DOI:10.1097/SLA.0000000000003581.
- [12] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1):1-21. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- [13] Tian Y, Cao S, Liu X, et al. Randomized controlled trial comparing the short-term outcomes of enhanced recovery after surgery and conventional care in laparoscopic distal gastrectomy (GISSG1901)[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(1):e15-e21. DOI:10.1097/SLA.0000000000004908.
- [14] U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. (2017-12-27)[2022-02-15]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [15] 中国胃肠肿瘤外科联盟, 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 中国胃肠肿瘤外科术后并发症诊断登记规范专家共识(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(6):589-595. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.06.01.
- [16] Böll B, Schalk E, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1):239-259. DOI:10.1007/s00277-020-04286-x.
- [17] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [18] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8):506-514. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66.
- [19] Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: recommendations from the ESPEN expert group[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(11):3211-3227. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.038.
- [20] Correia MI, Liboredo JC, Consoli ML. The role of probiotics in gastrointestinal surgery[J]. *Nutrition*, 2012, 28(3):230-234. DOI:10.1016/j.nut.2011.10.013.
- [21] Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(1):117-126. DOI:10.3945/ajcn.112.040949.
- [22] Kotzampassi K, Stavrou G, Damoraki G, et al. A four-probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *World J Surg*, 2015, 39(11):2776-2783. DOI:10.1007/s00268-015-3071-z.
- [23] Polakowski CB, Kato M, Preti VB, et al. Impact of the pre-operative use of synbiotics in colorectal cancer patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nutrition*, 2019, 58:40-46. DOI:10.1016/j.nut.2018.06.004.
- [24] He D, Wang HY, Feng JY, et al. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(4):406-415. DOI:10.1016/j.clinre.2012.10.007.

- [25] 刘保荣,慕喜喜,袁博,等. 益生菌对胃癌术后感染并发症以及术后恢复的影响[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):109-112. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.034.
- [26] Zheng C, Chen T, Wang Y, et al. A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer[J]. J Cancer,2019,10(3):568-576. DOI: 10.7150/jca.29072.
- [27] Xie H, Lu Q, Wang H, et al. Effects of probiotics combined with enteral nutrition on immune function and inflammatory response in postoperative patients with gastric cancer [J]. J BUON,2018,23(3):678-683.
- [28] Zheng C, Chen T, Lu J, et al. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy[J]. Food Funct,2021,12(14): 6294-6308. DOI:10.1039/d1fo01375k.
- [29] Qiu Y, Zhang J, Ji R, et al. Preventative effects of selenium-enriched Bifidobacterium longum on irinotecan-induced small intestinal mucositis in mice[J]. Benef Microbes,2019, 10(5):569-577. DOI:10.3920/BM2018.0096.
- [30] Yuan KT, Yu HL, Feng WD, et al. Bifidobacterium infantis has a beneficial effect on 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats[J]. Benef Microbes,2015,6(1):113-118. DOI:10.3920/BM2013.0095.
- [31] Motoori M, Yano M, Miyata H, et al. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients[J]. Clin Nutr,2017,36(1):93-99. DOI:10.1016/j.clnu.2015.11.008.
- [32] McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J, et al. A prospective randomised study of the probiotic Lactobacillus plantarum 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients[J]. Gut,2002,51(6):827-831. DOI: 10.1136/gut.51.6.827.
- [33] O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans[J]. Gut,1998,42(1):29-35. DOI:10.1136/gut.42.1.29.
- [34] MacFie J, Reddy BS, Gatt M, et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years[J]. Br J Surg,2006, 93(1):87-93. DOI:10.1002/bjs.5184.
- [35] Ng SC, Hart AL, Kamm MA, et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances[J]. Inflamm Bowel Dis,2009, 15(2):300-310. DOI:10.1002/ibd.20602.
- [36] Morrow LE, Kollef MH. Probiotics in the intensive care unit: why controversies and confusion abound[J]. Crit Care, 2008,12(3):160. DOI:10.1186/cc6927.
- [37] Walker WA. Mechanisms of action of probiotics[J]. Clin Infect Dis,2008,46(Suppl 2):S87-S91; discussion S144-S151. DOI:10.1086/523335.
- [38] Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World J Gastroenterol,2013,19(29): 4718-4725. DOI:10.3748/wjg.v19.i29.4718.
- [39] 应再军. 术前补充益生菌对肠道手术患者术后肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(9): 1052-1055. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201909012.
- [40] Chandrasekharan B, Saeedi BJ, Alam A, et al. Interactions between commensal bacteria and enteric neurons, via FPR1 Induction of ROS, increase gastrointestinal motility in mice[J]. Gastroenterology,2019,157(1):179-192.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.045.

读者·作者·编者

本刊 2022 年第 4 期重点内容介绍

侵犯动脉的胰腺癌外科治疗新选择:动脉鞘剥除技术·····	苗毅 蔡宝宝 陆子鹏
胰腺癌全程新辅助治疗现状与展望·····	张太平
胃肠胰神经内分泌肿瘤新辅助及转化治疗的研究进展·····	楼文晖 韩序
脂肪胰与胰腺癌:从肿瘤发生到外科治疗·····	展翰翔
胰十二指肠切除术出血危险因素及诊断与治疗策略·····	高红桥 李宝毅 马永毅等
1990—2019 年日韩胰腺癌流行病学趋势及风险归因分析·····	马翼飞 贺海蓉 晏天傲等
腹腔开放治疗急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征的临床疗效 和预后影响因素分析·····	施建设 郭冰泉 陈佳海等
海德堡三角清扫的胰十二指肠切除术联合 TAI 新方案 治疗胰头癌疗效分析·····	黄孝伦 邹海波 姚豫桐等
细菌外膜囊泡肿瘤疫苗对胰腺癌的治疗效果研究·····	陈志强 马娜娜 赵潇等