

放疗后肠道炎症与口腔菌群变化：基于直肠癌患者的初步研究

张益豪, 薛均泽, 林浩, 王昆, 江海涛*

青岛大学附属医院胃肠外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月8日

摘要

背景: 中晚期结直肠癌(CRC)常建议新辅助放疗来达到缩小肿瘤, 以便有助于手术, 降低肿瘤分期。术前行新辅助放疗势必会造成肠道菌群紊乱, 进而引起放射性肠炎, 有文献报道CRC患者口腔菌群也会发生相应的变化, 现有研究表明, CRC患者的口腔微生物组成与健康人群存在显著差异。本研究旨在分析放疗后不同时间间隔肠黏膜样本中炎症因子的比例, 来推测放疗后不同时间患者肠道炎症的严重程度。以及通过高通量测序患者唾液微生物群落中细菌的16sRNA, 探究新辅助放疗后结直肠癌患者口腔微生物群的变化。方法: 选取本中心21例未接受放疗、放疗后不同时间间隔接受手术治疗的患者的肠黏膜样本和唾液样本。采用酶联免疫吸附法(ELISA)定量检测肠黏膜组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)和白细胞介素-6 (IL-6)的表达水平。通过16s rRNA测序检测唾液样品中微生物群落的变化。结果: 在接受放疗的个体中, 肠道黏膜内的炎性细胞因子浓度升高, 同时白细胞介素-4水平呈动态变化。尽管放疗后, 各类炎症标志物的浓度会随时间推移逐渐下降, 但在放疗后约12周时, 其浓度仍高于未接受放疗的患者。微生物组分析结果显示, 放疗患者与未接受放疗的患者口腔菌群存在一定的差异, 但也存在一定局限性。结论: 新辅助放疗结束至手术的这一段时间, 虽然放射性肠炎有所恢复, 仍高于未接受放疗的患者。同时, 患者口腔菌群发生了改变, 这为探索肠道疾病的早期诊断指标提供了线索。

关键词

直肠癌, 新辅助放疗, 放射性肠炎, 口腔微生物群, 16s rRNA测序, 炎症因子

Post-Radiotherapy Intestinal Inflammation and Oral Microbiota Alterations: A Preliminary Study in Rectal Cancer Patients

Yihao Zhang, Junze Xue, Hao Lin, Kun Wang, Haitao Jiang*

*通讯作者。

文章引用: 张益豪, 薛均泽, 林浩, 王昆, 江海涛. 放疗后肠道炎症与口腔菌群变化: 基于直肠癌患者的初步研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1687-1698. DOI: 10.12677/acm.2026.1641407

Abstract

Background: Neoadjuvant radiotherapy is commonly recommended for locally advanced Colorectal Cancer (CRC) to downstage tumors and facilitate surgical resection. However, preoperative radiotherapy inevitably disrupts the intestinal microbiota and may induce radiation enteritis. Studies have reported corresponding changes in the oral microbiota of CRC patients, with existing evidence indicating significant differences in oral microbial composition between CRC patients and healthy individuals. This study aims to evaluate the severity of intestinal inflammation at different post-radiotherapy intervals by analyzing inflammatory cytokine levels in intestinal mucosal samples, and to explore changes in the oral microbiota of CRC patients following neoadjuvant radiotherapy through high-throughput sequencing of bacterial 16S rRNA in saliva samples. **Methods:** Intestinal mucosal and saliva samples were collected from 21 patients in our center who either did not receive radiotherapy or underwent surgery at varying intervals after radiotherapy. The expression levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-4 (IL-4), and Interleukin-6 (IL-6) in intestinal mucosal tissues were quantitatively measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Changes in the salivary microbial community were assessed via 16S rRNA sequencing. **Results:** In patients who received radiotherapy, the concentrations of inflammatory cytokines in the intestinal mucosa were elevated, with dynamic changes observed in IL-4 levels. Although the levels of these inflammatory markers gradually decreased over time after radiotherapy, they remained higher than those in non-radiotherapy patients even at approximately 12 weeks post-radiotherapy. Microbiome analysis revealed certain differences in oral microbiota composition between radiotherapy and non-radiotherapy patients, although some limitations were noted. **Conclusion:** During the interval between the completion of neoadjuvant radiotherapy and surgery, although radiation enteritis shows some recovery, the inflammatory status remains higher than that in patients who did not receive radiotherapy. Additionally, differences in the oral microbiota were observed, providing clues for the exploration of early diagnostic markers for intestinal diseases.

Keywords

Rectal Cancer, Neoadjuvant Radiotherapy, Radiation Enteritis, Oral Microbiota, 16S rRNA Sequencing, Inflammatory Cytokines

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

结直肠癌在全球恶性肿瘤发病率中位居第三，其致死率在所有癌症中排名第二[1]。肠道对辐射特别敏感，这是由于肠道上皮细胞的更新速度快[2]。放射性治疗在杀死肿瘤细胞的同时，对于正常的组织、肠道菌群都具有杀伤作用。放射治疗的辐射波不可避免地会损害健康细胞，从而引起一些辐射毒性[3]。具体而言，放射治疗会造成肠上皮细胞损伤凋亡，随后出现粘膜炎症，对于疾病治疗来说，这不利于患者的预后，同时加剧了患者临床结局的恶化，根据 Hauer-Jensen 的统计，高达 90%的患者在接受腹盆区放射治疗后的最初几周内会出现胃肠道症状或不适[4]。

越来越多的研究表明, 肠道菌群失调与某些肠道疾病甚至癌症的发生都密切相关, 微生物群的代谢物也在癌症和肿瘤相关疾病中发挥着重要作用[5][6], 因此, 维持微生物群的稳定对于肿瘤的治疗也具有重要的作用。口腔微生物群作为消化道微生物群落的组成之一, 与肠道微生物群存在一定联系, 许多报告指出, 结肠直肠癌或 CRC 或腺瘤患者的粪便中富含口腔型细菌[7]-[9]。核梭杆菌是一种存在于口腔内的机会性共生厌氧菌, 可引起牙周病[10], 同时它还会引发炎症和肿瘤发生, 从而促进 CRC 的发展和进展[11][12]。分析与口腔相关的细菌可能对 CRC 的检测有价值[13]。综上所述, 口腔菌群紊乱, 对于 CRC 的发生及发展造成了难以忽视的影响。

新辅助放疗后的手术通常根据肿瘤反应和技术因素来决定, 间隔至少 8~12 周, 但关于这一时期肠道炎症和口腔菌群恢复情况的数据有限。深入了解这些过程可能有助于为围手术期决策提供更多依据, 并有助于研究能够加速肠道恢复的辅助疗法。

本实验对于未放疗直接手术患者及放疗后 8~12 周进行手术的直肠癌患者的肠黏膜样本进行收集, 并测量了样本中 TNF、IL-4、IL-6 炎症因子的水平。同时采用高通量测序技术, 对 16 例直肠癌患者(11 例接受放疗, 5 例未接受放疗)的唾液样本进行 16s rRNA 基因分析。旨在探究放疗后肠道炎症的恢复情况以及口腔菌群的变化, 并为临床管理提供初步的生物学见解。

2. 材料与方法

2.1. 实验材料与分组

见图 1, 本文选取 21 名直肠癌患者。这些患者在过去 12 个月内曾在我们中心接受过腹部手术, 所有手术均由同一团队完成, 术中收集切除的肠黏膜组织。根据放疗情况将样本分为四组: A 组(未放疗直接手术)、B 组(放疗后 4 ± 1 周手术)、C 组(放疗后 8 ± 1 周手术)、D 组(放疗后 12 ± 1 周手术)。另在术前禁食状态下采集 16 例患者(11 例放疗, 5 例未放疗)的唾液样本。排除标准包括: 既往肠道造口史、两周内有炎症性肠病活动、近期接受化疗/靶向治疗/免疫抑制治疗/激素或抗生素使用史。两组患者在性别和年龄分布上无统计学差异。

2.2. 采用酶联免疫吸附法检测 TNF- α 、IL-4、IL-6 水平

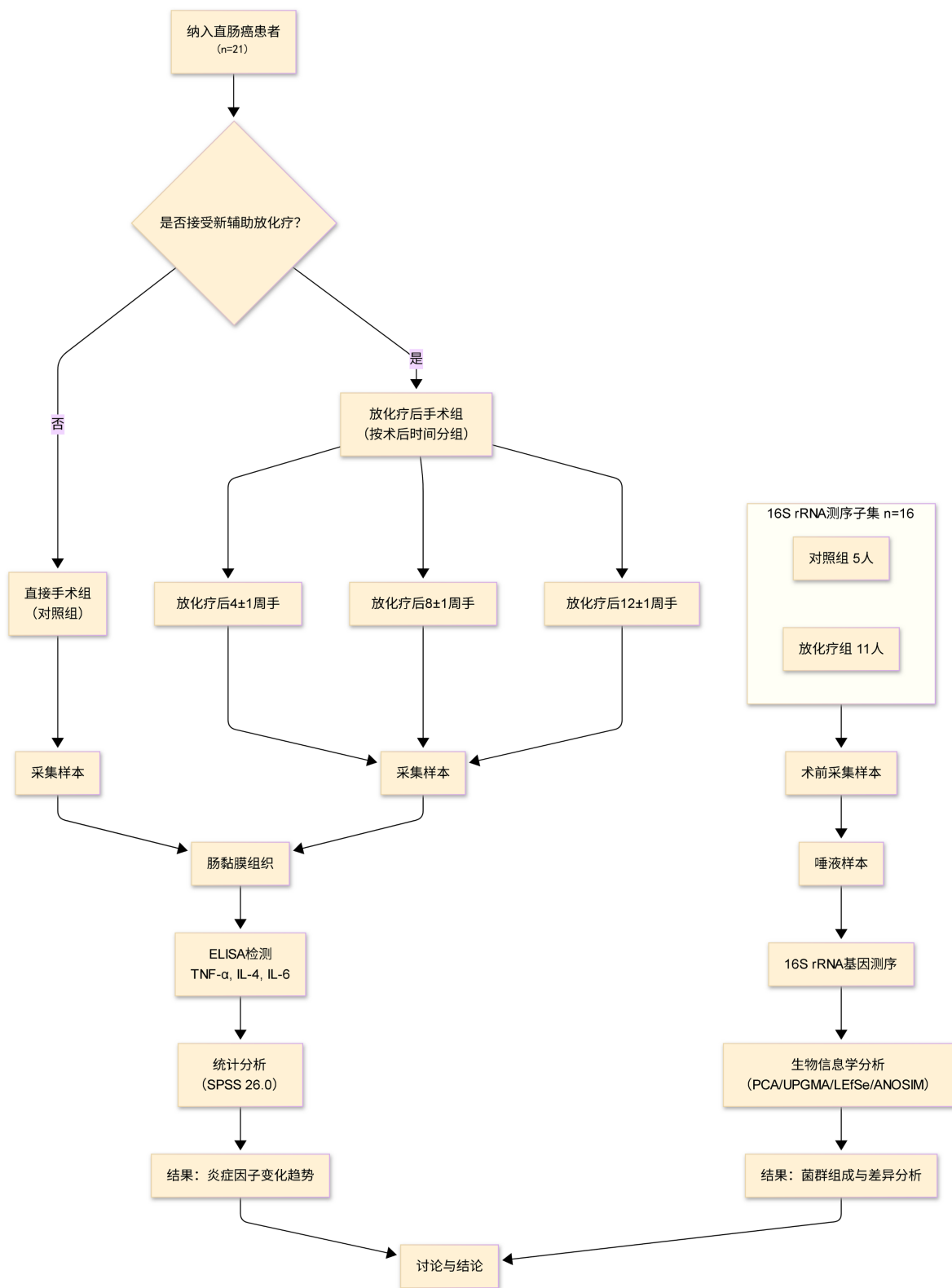
取 0.2 克肠道黏膜样本, 使用磷酸盐缓冲液(PBS)进行三次清洗处理, 获得肠道组织样本。所有操作步骤均在冰浴环境中完成。将细胞裂解液与蛋白酶抑制剂按 100:1 (v/v)的比例充分混匀。将处理好的肠道黏膜组织转移至 2.5 毫升离心管中, 加入 1 毫升预混液并放入钢珠。采用超声破碎仪进行组织匀浆处理, 随后在 3000 rpm 条件下离心 15 分钟, 收集上清液备用。使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-4 和白细胞介素-6 的浓度, 具体操作步骤参照试剂盒说明书(晶美生物, 中国江苏)。

2.3. 肠黏膜组织 HE 染色

取部分肠黏膜组织经 4%多聚甲醛固定, 石蜡包埋切片, 行苏木精 - 伊红(H&E)染色。采用盲法由两位病理医师独立评估放射性肠损伤程度, 从黏膜结构破坏、炎症细胞浸润、隐窝损伤、黏膜下层水肿四个维度进行半定量评分(0~3 分), 总分 0~12 分。

2.4. 16sRNA 测定口腔菌群

采用细菌基因组提取试剂盒(DP302-02/TIANGEN)提取样品的基因组 DNA, 并采用 Qubit (Invitrogen, USA)对 DNA 进行定量。根据测序区域的选择, 使用相应的特异性引物。引物对应区域:



评估直肠癌患者新辅助放疗后口腔微生物群变化的研究设计和分析流程图。

Figure 1. Study design and analysis flowchart

图 1. 研究设计和分析流程图

V3-V4

341F (5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')

805R (5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3')

古菌

F(5'-GYGCASCAGKCGMGA AW-3')

R(5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')

V4

515F (5'-GTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3')

806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')

V4-V5

F(5'-GTGCCAGCMGCCGCGG-3')

R(5'-CCGTCAATTCMTTTRAGTTT-3')

PCR 产物由 AMPure XT beads (Beckman Coulter Genomics, Danvers, MA, USA) 纯化, Qubit (Invitrogen, USA) 定量。

对纯化后的 PC 产物使用 Agilent 2100 生物分析仪(Agilent, 美国)和 Illumina (Kapa Biosciences, Woburn, MA, 美国)的文库定量试剂盒进行评估, 合格的文库浓度应在 2 nM 以上。将合格的各上机测序文库(Index 序列不可重复)梯度稀释后, 根据所需测序量按相应比例混合, 并经 NaOH 变性为单链进行上机测序; 使用 NovaSeq6000 测序仪进行 2×250 bp 的双端测序, 相应试剂为 NovaSeq 6000 SP Reagent Kit (500 cycles)。

2.5. 统计方法

本研究采用 SPSS 统计软件对各组数据进行了差异性检验。正态分布和均方差计量资料用均数±标准差表示, 炎症因子多组间比较采用单因素方差分析。基于得到的物种丰度统计信息, 根据样本情况选择不同的统计学方法: 采用 Mann-Whitney U test 对有生物学重复两组样品差异比较, 筛选阈值: $P < 0.05$ 。采用 Spearman 秩相关分析评估门水平菌群相对丰度与肠黏膜 TNF- α 、IL-4、IL-6 浓度的相关性, 相关系数以 ρ 表示。使用 R 语言绘制相关性热图。

3. 结果

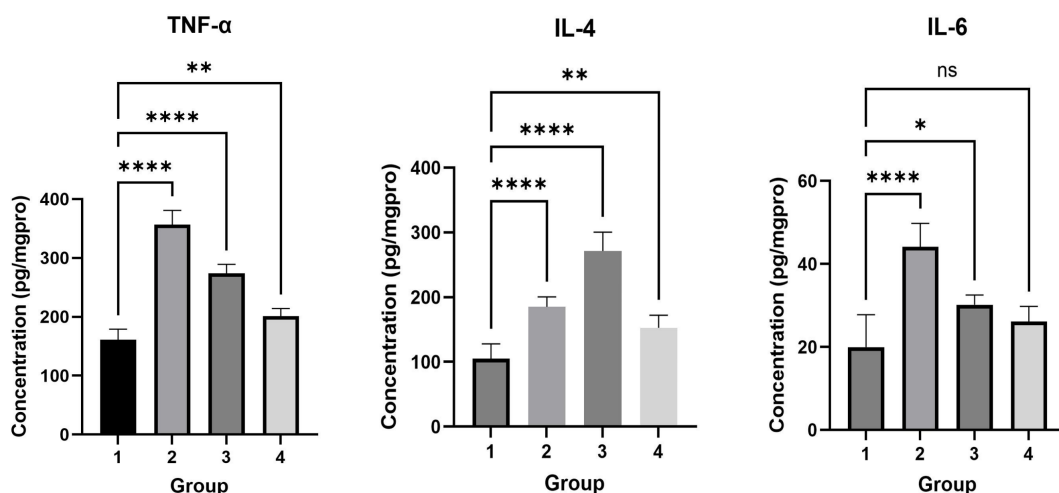
3.1. 放疗后肠黏膜出现了持久的炎症

见图 2, 与未接受放疗组相比, 新辅助放疗显著提高了肠黏膜中促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平。尽管在 12 周内观察到其水平呈时间依赖性下降趋势, 但在最后一个时间点(约 12 周), 这两种细胞因子的水平仍显著高于对照组。与之不同的是, 抗炎细胞因子 IL-4 在中间时间点出现短暂升高, 随后恢复至基线水平。

H&E 染色显示(见图 3), 放疗组(EG01-EG10)患者肠黏膜呈现不同程度的隐窝结构紊乱、炎性细胞浸润及黏膜下层水肿, 从黏膜结构破坏、炎症细胞浸润、隐窝损伤、黏膜下层水肿四个维度进行半定量评分。Pearson 相关性分析表明, 组织学评分与 TNF- α 水平呈正相关($r = 0.89, P < 0.05$), 与 IL-6 水平亦呈正相关($r = 0.83, P < 0.05$)。

3.2. 放疗后唾液菌群存在差异

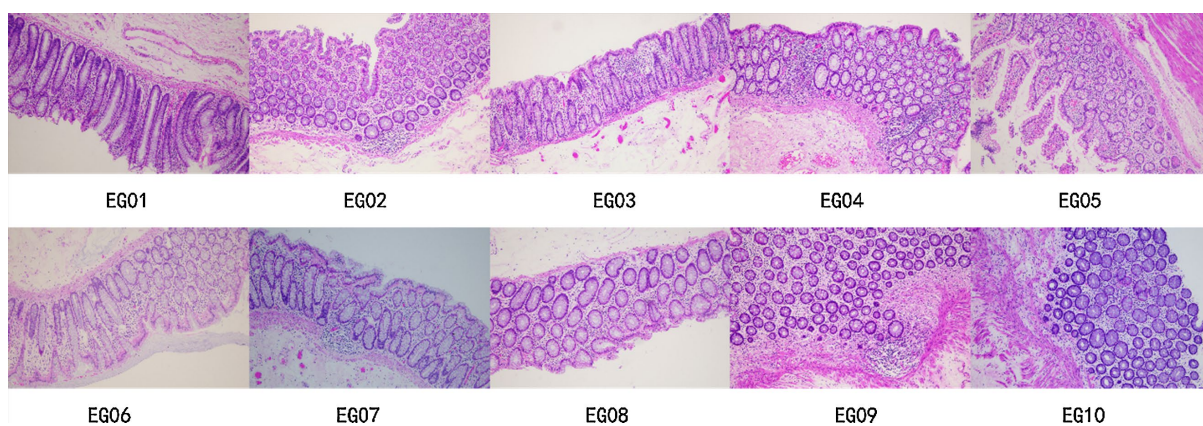
本研究从 16 例直肠癌患者获取其唾液样本, 并将患者分为两组: 放疗组(EG, $n = 11$)和非放疗组(CG, $n = 5$)。见图 4, 图 4 Alpha 多样性(Alpha Diversity)中, Chao1 指数用于估计群落中物种的总数,



新辅助放疗后肠黏膜中促炎细胞因子水平持续升高。采用 ELISA 法检测未接受放疗患者(第 1 组, $n = 7$)以及放疗结束后 4 ± 1 周(第 2 组, $n=5$)、 8 ± 1 周(第 3 组, $n = 5$)和 12 ± 1 周(第 4 组, $n = 4$)患者的肠黏膜中 TNF- α 、IL-4 和 IL-6 的浓度。*数据以均值 \pm 标准差表示。统计分析采用单因素方差分析, 并进行检验。与未接受放疗组(第 1 组)相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

Figure 2. Changes in inflammatory cytokine levels in intestinal mucosa after neoadjuvant radiotherapy

图 2. 新辅助放疗后肠黏膜炎症因子水平变化



放疗后患者肠黏膜组织的 HE 染色代表性图像(放大倍数 $\times 100$)。

Figure 3. Representative HE staining images of intestinal mucosa from patients after radiotherapy

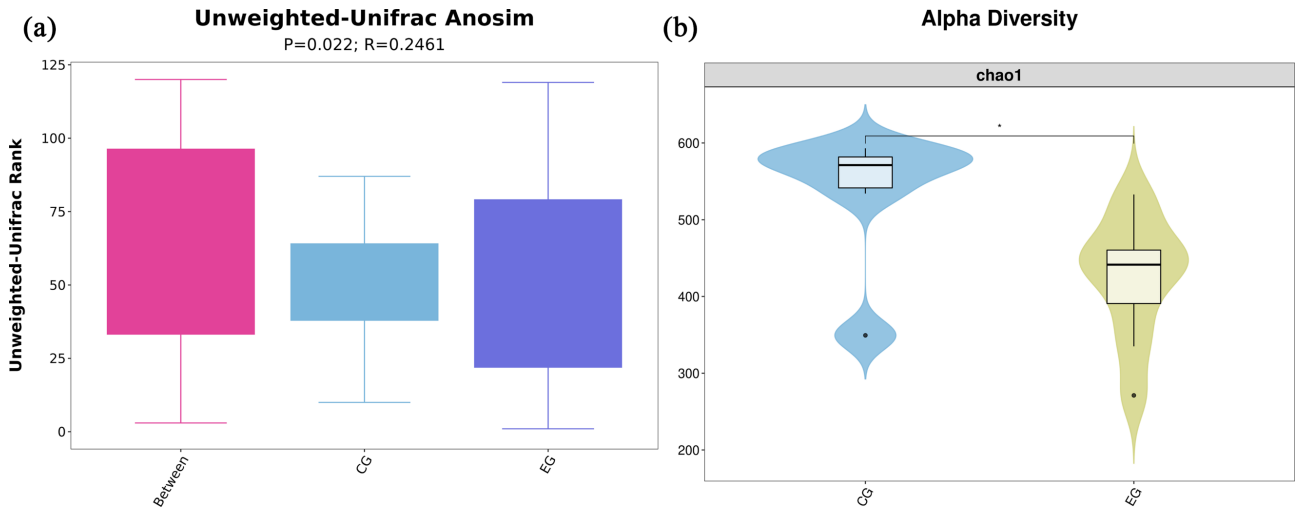
图 3. 放疗后患者肠黏膜组织 HE 染色代表性图像

尤其对稀有物种敏感, 而且数值越高, 表示群落物种丰富度越高。从图中可看出, EG 组的箱体(包括中位数、上下四分位数)位置明显高于 CG 组。说明 EG 组的物种丰富度普遍高于 CG 组。而且根据图 3 Unweighted Unifrac ANOSIM 分析结果, Between 箱线位置要高于组内, 表示两组间的组间差异大于组内差异。该图提示在不考虑丰度, 仅基于物种有无和系统发育关系的情况下, CG 和 EG 两组群落结构存在显著差异($P = 0.022$, P 值 < 0.05 , 说明组间差异显著。 $R = 0.2461$ R 统计量接近 0.25, 表示组间有一定差异)。

见图 5, 展示了门水平微生物群落组成的相对丰度分布情况, 基于操作分类单元(OTUs)进行分析。其中, 根据图 4(b)可看出, 在两组间, 优势种群的丰度有明显的区别。采用 Mann-Whitney U 检验, 厚壁菌门和变形菌门的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。OTU 的定量数据热图见图 6, 直观呈现了不同微生物

物种在各样本中的分布特征及聚类模式。

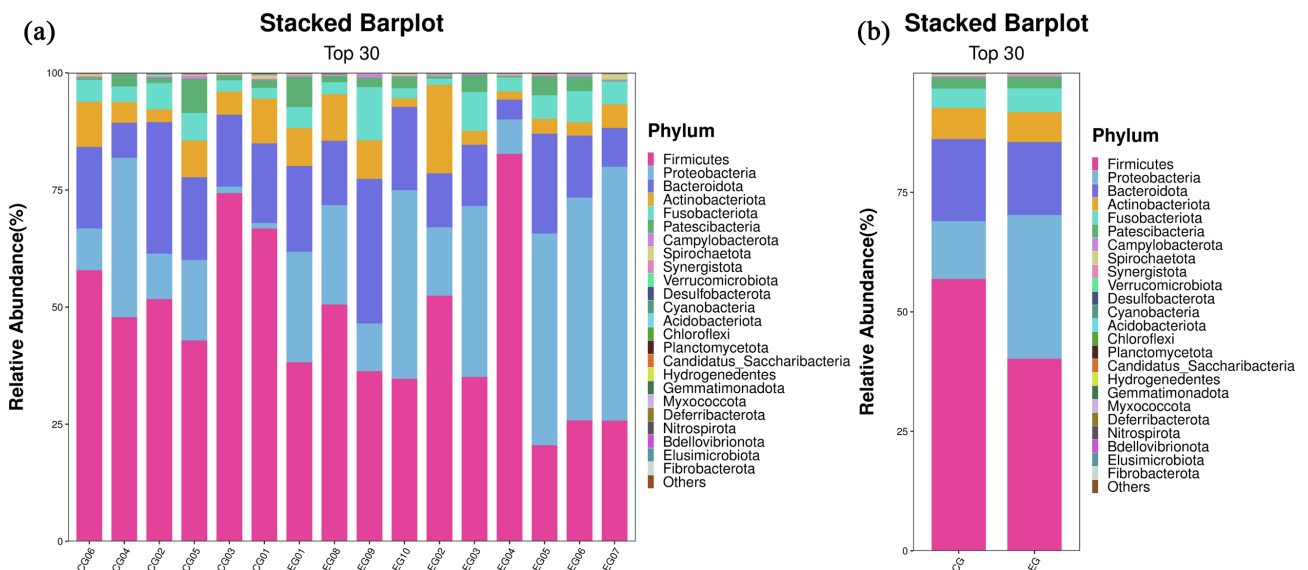
LEfSc (线性判别分析效应量)方法通过结合统计学差异和生物学意义,有效识别组间具有显著差异的生物标志物。见图 7(a), OTU 的 LDA 值分布直方图, 见图 7(b), OTU 的进化分支图。根据分析显示,



(a) 基于 Chao1 指数的物种丰富度箱线图。Chao1 指数用于估计物种丰富度,数值越高表示群落丰富度越高。如图所示,EG 组的 Chao1 中位数明显高于 CG 组,EG 微生物群落的物种丰富度可能更高。(b) 基于 Unweighted Unifrac 距离的 ANOSIM 分析箱线图。图中“Between”表示 CG 与 EG 组间差异,ANOSIM 分析结果显示两组间存在显著差异($P=0.022$, $R=0.2461$),且组间差异大于组内差异,表明两组在物种组成及其系统发育结构上具有显著区别。

Figure 4. Alpha diversity and between-group differences analysis of salivary microbiota

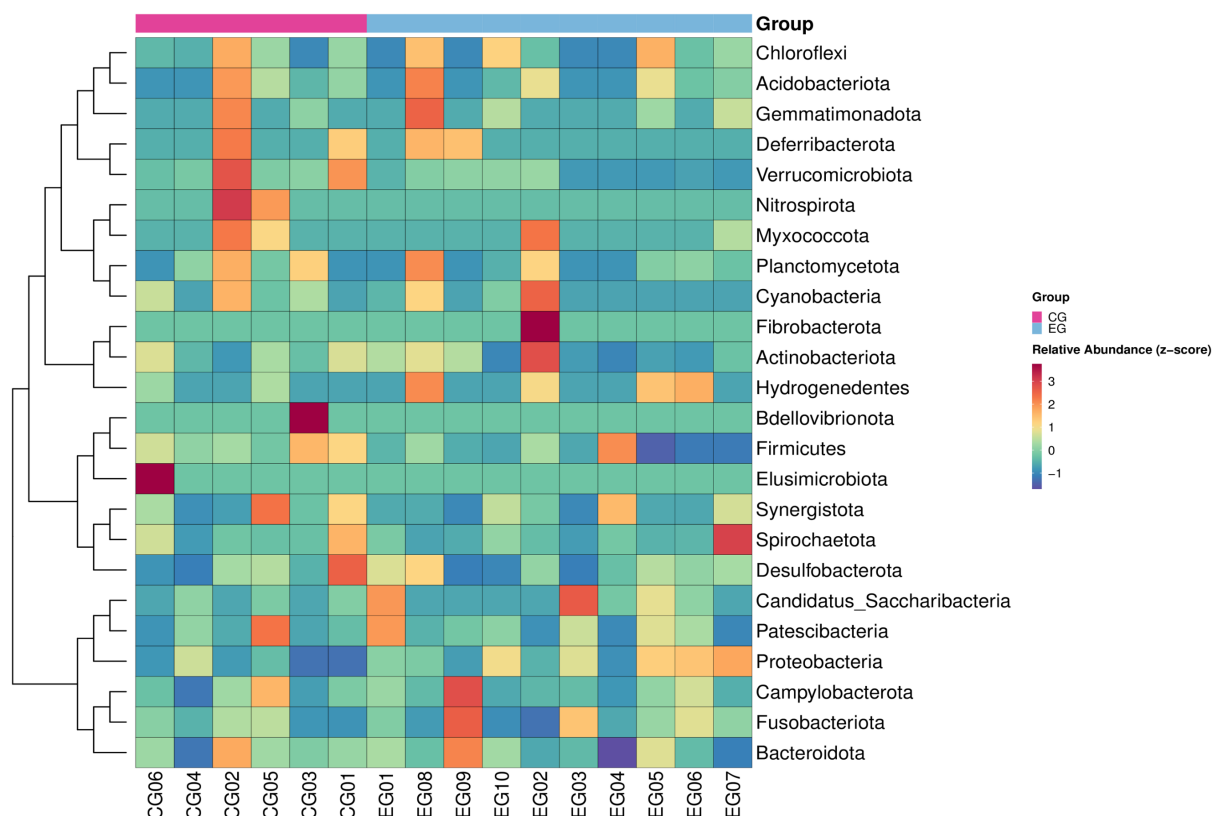
图 4. 唾液菌群 Alpha 多样性和组间差异分析



通过对检测数据的分析,选取各样本在门分类层级上丰度排名前十的微生物类群,绘制物种组成比例的可视化图表。该柱状图采用堆叠形式展示,能够清晰呈现不同样本中优势菌群的分布状况及其在分类学上的构成比例。(a) 展示了基于 OTU 分析的门水平物种组成柱状图,其中 x 轴表示样本名称, y 轴(相对丰度)表示相对丰度,“Others”表示图中除这 10 个门外所有其他门的相对丰度之和。(b) 分组堆叠条形图,其中 x 轴表示分组, y 轴(相对丰度)表示相对丰度,“Others”表示图中除这 10 个门外所有其他门的相对丰度之和。

Figure 5. Relative abundance of microbial communities at phylum level

图 5. 门水平微生物群落相对丰度



采用 OTU 定量数据构建的热力图及差异显著性分析图。筛选所有样本中丰度值排名前 30 位的微生物分类单元，依据其在各样本中的定量分布特征，同时进行物种和样本两个维度的聚类分析生成热图。该可视化方法有助于揭示不同样本中特定微生物的富集或缺失情况，并反映样本间的相似性关系。图中纵轴标注样本信息，横轴显示物种分类信息，聚类树状图展示物种聚类结果。热图数值采用 Z-Score 标准化处理，右侧色阶表示各组微生物差异的统计学显著性水平。

Figure 6. Heatmap of microbial abundance based on OUT

图 6. 基于 OTU 的微生物丰度热图

CG 组以厚壁菌门(Firmicutes)为核心，富集大量发酵、产酸、共生菌群，如普雷沃氏菌、链球菌、乳杆菌、巨球形菌等。EG 组以变形菌门(Proteobacteria)为核心，富集机会致病菌、口腔/肠道炎症相关菌群，如噬二氧化碳菌属、紫单胞菌属等。

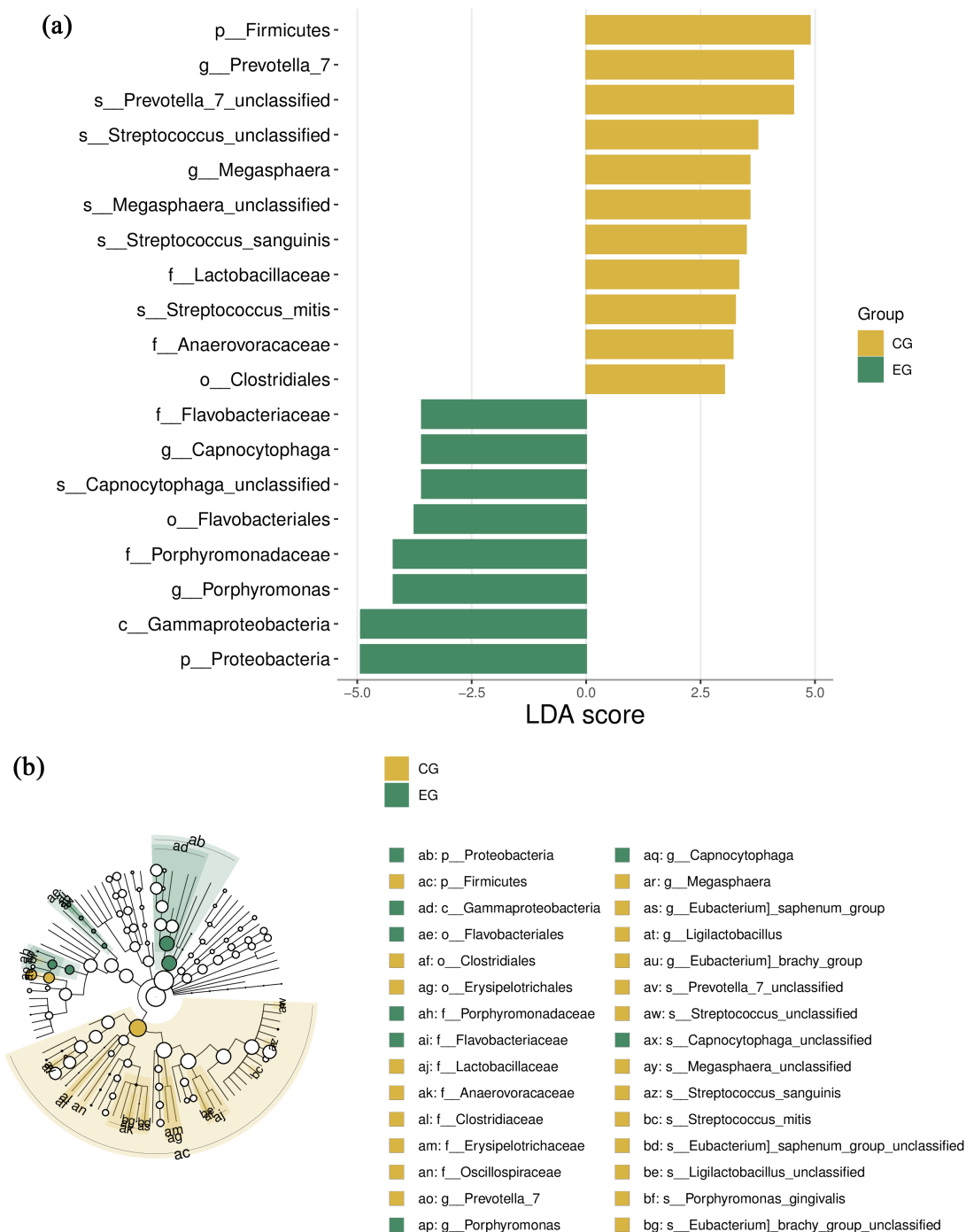
3.3. 口腔菌群与肠道炎症因子的相关性分析

为探究口腔菌群变化与肠道炎症的潜在关联，我们对 16 例患者的唾液菌群(门水平)与肠黏膜 TNF- α 、IL-4、IL-6 浓度进行了 Spearman 相关性分析。见图 8，各菌门与炎症因子的相关系数存在较大差异。

结果显示，硝化螺旋菌门(*Nitrospira*)与三种炎症因子均呈较强的正相关，其中与 TNF- α 的相关系数最高与 IL-6 和 IL-4 亦呈中度正相关。厚壁菌门(*Firmicutes*)与 IL-4 呈弱正相关，与 IL-6 和 TNF- α 的相关性较弱。

同时，多个菌门与 TNF- α 呈负相关趋势，包括弯曲杆菌门(*Campylobacterota*)、酸杆菌门(*Acidobacteriota*)、梭杆菌门(*Fusobacteriota*)等，但相关系数绝对值均小于 0.25，提示相关性较弱。其余菌门与炎症因子的相关系数均接近零。

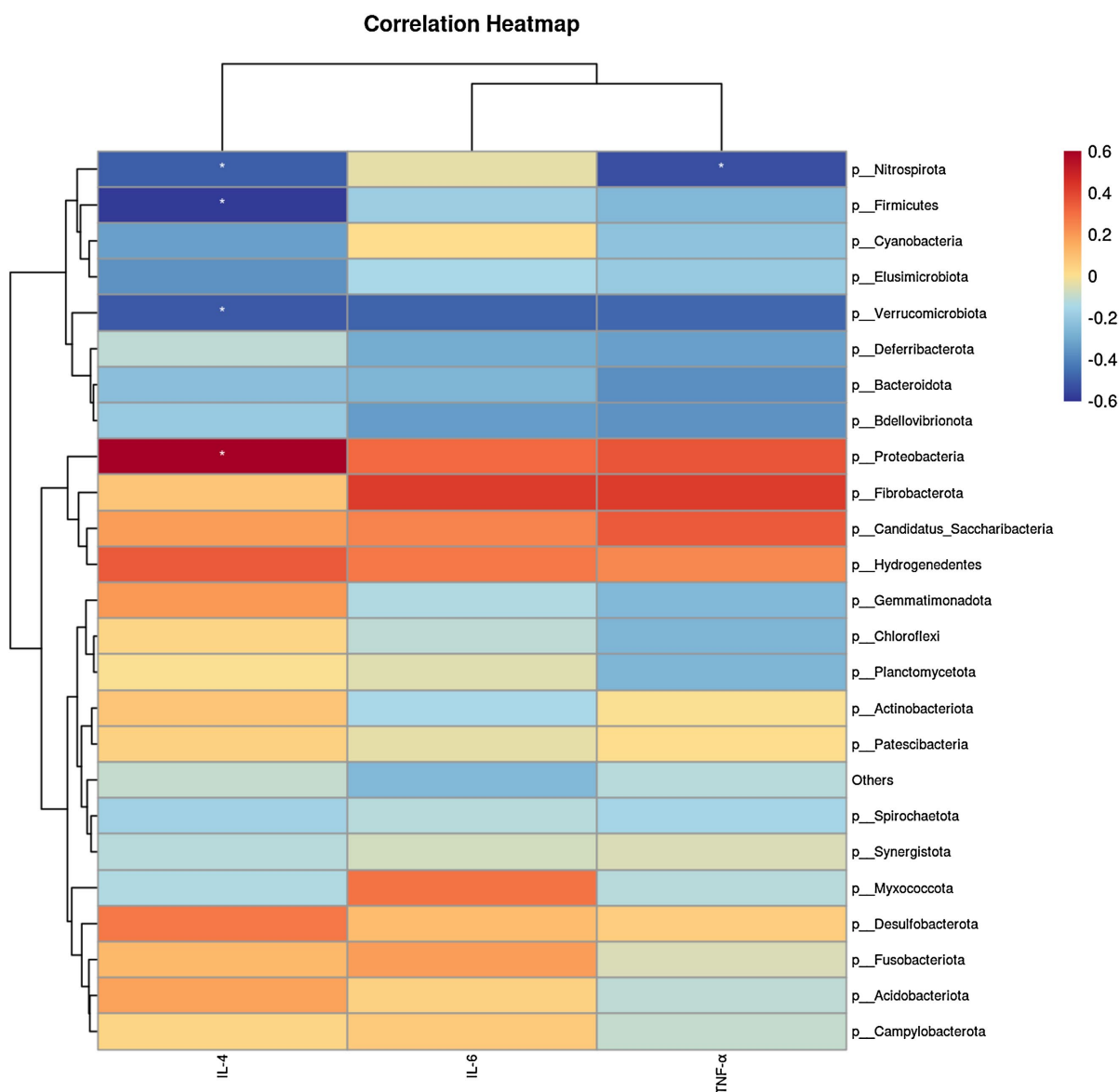
该结果表明，口腔中少数菌门(如硝化螺旋菌门)的丰度可能与肠道炎症状态存在一定关联，但整体上口腔菌群在门水平与肠道炎症因子的直接线性关系较弱，未来需在更细分类水平上进一步分析。



(a) 该直方图筛选出 LDA 评分超过预设阈值(通常设为 3)的微生物类群, 这些类群在组间比较中显示出统计学意义的差异。图中柱状体的高度直观反映了各微生物类群对组间差异的贡献程度。(b) 是基于 OTU 的进化分支图, 从内至外依次代表门、纲、目、科、属、种六个分类层级。节点大小反映该物种的 LDA 评分高低, 节点颜色表示富集组别。结果显示, CG 组显著富集厚壁菌门(*Firmicutes*)及其下属的梭菌目(*Clostridiales*)、乳杆菌科(*Lactobacillaceae*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella_7*)等发酵相关菌群; EG 组显著富集变形菌门(*Proteobacteria*)及其下属的 γ -变形菌纲(*Gammaproteobacteria*)、黄杆菌目(*Flavobacteriales*)、噬二氧化碳菌属(*Capnocytophaga*)以及紫单胞菌属(*Porphyromonas*)包括牙周致病菌(*P. gingivalis*)等机会致病菌群。

Figure 7. LEfSe analysis of differential species

图 7. LEfSe 差异物种分析



口腔菌门与肠黏膜炎症因子浓度的 Spearman 相关性热图。热图中每个格子颜色表示该菌门(行)与相应炎症因子(列)的 Spearman 相关系数(ρ), 红色代表正相关, 蓝色代表负相关, 颜色越深相关性越强。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Figure 8. Spearman correlation heatmap between oral phyla and intestinal inflammatory cytokines

图 8. 口腔菌门与肠道炎症因子的 Spearman 相关性热图

4. 讨论

放射性肠炎是直肠癌放疗中常见的并发症。肠道上皮细胞更新迅速, 这一特性使其对电离辐射更加敏感。因此, 相当一部分患者在放疗后会出现肠道损伤, 无论是在放疗刚结束还是在几个月后仍存在炎症反应[4] [14]。本研究检测了炎症标志物, 重点关注新辅助放疗后口腔微生物特征的变化。我们发现接受放疗的患者肠道炎症持续存在, 且口腔菌群相比未接受放疗的患者也发生了变化。

接受放疗的患者黏膜中 TNF- α 和 IL-6 水平较高。这两种细胞因子均与肠道炎症和上皮屏障损伤密切相关。既往研究已证实这些细胞因子对紧密连接完整性和肠道通透性的影响[15]-[17]。在本研究中, 这些促炎细胞因子的水平在后期有所下降。然而, 在整个观察期(长达 12 周)内, 其水平仍高于非放疗组。IL-

4 的变化模式则有所不同。IL-4 参与免疫和 Th1/Th2 平衡[18]-[20]。IL-4 水平在中期有所升高。这一结果可能是一种抗炎反应。然而，这种反应不足以对抗增加的促炎信号。临床指南通常建议在新辅助放疗结束后 8 至 12 周进行手术切除[21]。本研究并未质疑这一建议，而是提供了一些描述性的生物学观察结果。在此期间，肠道炎症和菌群失衡现象均可被检测到。这些发现的临床意义尚不明确，需要进一步研究来阐明这些变化是否会影响术后结局。

接受放射治疗的直肠癌患者与未接受放射治疗的患者在口腔微生物群落构成上表现出显著差异。Dong 等人在直肠癌小鼠模型中的研究表明，口腔和肠道微生物群之间的相互作用可能对直肠癌放疗的疗效和预后有影响[22]。我们同时观察对比了放疗与非放疗患者口腔菌群的组成，二者之间存在一定差异，这为今后开展肠道菌群与口腔菌群关联的相关实验提供了理论基础，而且为通过口腔菌群来提前预防肠道疾病提供了依据。

菌群与炎症因子相关性分析显示，口腔硝化螺旋菌门丰度与肠黏膜 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平呈正相关，提示该菌门可能与放疗后肠道炎症的持续存在有关。然而，多数菌门与炎症因子的相关性较弱，说明口腔菌群在门水平上难以直接反映肠道炎症程度，可能需要更高分辨率的分类分析或结合功能代谢物进行研究。

本文旨在探究放射性治疗对于肠道炎症的影响，进而与口腔菌群相关联，并进一步探究菌群失调对于患者预后的不利影响。是否能够通过口腔菌群变化进而预测肠道的恢复，本文在这一领域做出了一定贡献。通过对口腔菌群进行检测，进而对不同患者进行个体化治疗，补充相对应的益生菌。减轻患者术后的并发症，促进患者快速康复以及更好的预后结局奠定了基础。

本文章也存在很多局限性。比如样本量有限，极端个体对结果影响较大。本研究采用横断面设计，不同患者在不同时间点进行比较，并未评估个体纵向变化。因此，不应将研究结果解释为同一患者体内恢复情况的证据。而且本研究为单中心研究，也对结果产生了一定影响。

5. 结论

本研究探讨了接受新辅助放疗的直肠癌患者肠道的炎症恢复及口腔微生物特征。结果显示，接受新辅助放疗的患者肠道炎症标志物和口腔菌群的组成与未接受放疗的患者存在差异，且这些差异在放疗后 12 周仍可检测到。这些结果提供了放疗后肠道和口腔生物学状态的描述性数据。本研究并未评估临床结局。未来需要开展更大样本量和纵向研究，以更好地阐明这些观察结果。

声 明

所有受试者均签署知情同意书，研究方案经青岛大学附属医院伦理委员会审批通过(QYFYEC 2024-237)。

基金项目

本研究获得吴阶平医学基金会临床科研专项基金(320.6750.2024-17-42)的支持。

参考文献

- [1] Matsudabb T., Fujimoto, A. and Igarashi, Y. (2025) Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Public Health Strategies. *Digestion*, **106**, 91-99. <https://doi.org/10.1159/000543921>
- [2] Jung, E., Perrone, E.E., Brahmamdan, P., McDonough, J.S., Leathersich, A.M., Dominguez, J.A., *et al.* (2013) Inhibition of Intestinal Epithelial Apoptosis Improves Survival in a Murine Model of Radiation Combined Injury. *PLOS ONE*, **8**, e77203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077203>
- [3] Kordahi, M.C. and Chassaing, B. (2021) The Intestinal Microbiota: Our Best Frenemy in Radiation-Induced Damages?

- Cell Host & Microbe*, **29**, 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.013>
- [4] Hauer-Jensen, M., Denham, J.W. and Andreyev, H.J.N. (2014) Radiation Enteropathy—Pathogenesis, Treatment and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 470-479. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.46>
- [5] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P.M., Alou, M.T., Daillère, R., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of Pd-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [6] Wang, Y., Wiesnoski, D.H., Helmsink, B.A., Gopalakrishnan, V., Choi, K., DuPont, H.L., *et al.* (2018) Fecal Microbiota Transplantation for Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Colitis. *Nature Medicine*, **24**, 1804-1808. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0238-9>
- [7] Nakatsu, G., Li, X., Zhou, H., Sheng, J., Wong, S.H., Wu, W.K.K., *et al.* (2015) Gut Mucosal Microbiome across Stages of Colorectal Carcinogenesis. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8727. <https://doi.org/10.1038/ncomms9727>
- [8] Marchesi, J.R., Dutilh, B.E., Hall, N., Peters, W.H.M., Roelofs, R., Boleij, A., *et al.* (2011) Towards the Human Colorectal Cancer Microbiome. *PLOS ONE*, **6**, e20447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020447>
- [9] Zeller, G., Tap, J., Voigt, A.Y., Sunagawa, S., Kultima, J.R., Costea, P.I., *et al.* (2014) Potential of Fecal Microbiota for Early-Stage Detection of Colorectal Cancer. *Molecular Systems Biology*, **10**, Article No. 766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>
- [10] Signat, B., Roques, C., Poulet, P. and Duffaut, D. (2011) *Fusobacterium nucleatum* in Periodontal Health and Disease. *Current Issues in Molecular Biology*, **13**, 25-36.
- [11] Abed, J., Emgård, J.E.M., Zamir, G., Faroja, M., Almogy, G., Grenov, A., *et al.* (2016) Fap2 Mediates *Fusobacterium nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host & Microbe*, **20**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.006>
- [12] Kostic, A.D., Gevers, D., Pedamallu, C.S., Michaud, M., Duke, F., Earl, A.M., *et al.* (2011) Genomic Analysis Identifies Association of *fusobacterium* with Colorectal Carcinoma. *Genome Research*, **22**, 292-298. <https://doi.org/10.1101/gr.126573.111>
- [13] Flemer, B., Warren, R.D., Barrett, M.P., Cisek, K., Das, A., Jeffery, I.B., *et al.* (2017) The Oral Microbiota in Colorectal Cancer Is Distinctive and Predictive. *Gut*, **67**, 1454-1463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314814>
- [14] Wang, W., Cui, B., Nie, Y., Sun, L. and Zhang, F. (2023) Radiation Injury and Gut Microbiota-Based Treatment. *Protein & Cell*, **15**, 83-97. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad044>
- [15] Al-Sadi, R., Ye, D., Said, H.M. and Ma, T.Y. (2010) IL-1 β -Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Junction Permeability Is Mediated by MEKK-1 Activation of Canonical NF-kappaB Pathway. *The American Journal of Pathology*, **177**, 2310-2322. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100371>
- [16] Rawat, M., Nighot, M., Al-Sadi, R., Gupta, Y., Viszwapriya, D., Yochum, G., *et al.* (2020) IL1B Increases Intestinal Tight Junction Permeability by Up-Regulation of MIR200C-3p, Which Degrades Occludin mRNA. *Gastroenterology*, **159**, 1375-1389. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.038>
- [17] Karpiński, T.M. (2019) Role of Oral Microbiota in Cancer Development. *Microorganisms*, **7**, Article No. 20. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020>
- [18] Paul, W.E. and Seder, R.A. (1994) Lymphocyte Responses and Cytokines. *Cell*, **76**, 241-251. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90332-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90332-8)
- [19] Hart, P.H., Vitti, G.F., Burgess, D.R., Whitty, G.A., Piccoli, D.S. and Hamilton, J.A. (1989) Potential Antiinflammatory Effects of Interleukin 4: Suppression of Human Monocyte Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin 1, and Prostaglandin E2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **86**, 3803-3807. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3803>
- [20] Vannier, E., Miller, L.C. and Dinarello, C.A. (1992) Coordinated Antiinflammatory Effects of Interleukin 4: Interleukin 4 Suppresses Interleukin 1 Production but Up-Regulates Gene Expression and Synthesis of Interleukin 1 Receptor Antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **89**, 4076-4080. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.9.4076>
- [21] Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., *et al.* (2017) Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **28**, iv22-iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>
- [22] Dong, J., Li, Y., Xiao, H., Zhang, S., Wang, B., Wang, H., *et al.* (2021) Oral Microbiota Affects the Efficacy and Prognosis of Radiotherapy for Colorectal Cancer in Mouse Models. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109886. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109886>