

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1430.010.html\(2020-11-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.1430.010.html(2020-11-26))

结直肠癌肺转移的研究进展*

朱万莉,张润冬 综述,张亚陆,艾开兴[△] 审校
(同济大学附属上海市肺科医院普外科,上海 200433)

[摘要] 结直肠癌作为最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率呈增长趋势。远处转移是患者死亡的主要原因。除肝脏外,肺是结直肠癌转移最常见的好发部位。目前,对结直肠癌肺转移的研究较肝转移相对滞后。该文旨在从结直肠癌发生肺转移的特点、危险因素、机制和治疗手段等方面对结直肠癌肺转移的研究现状和进展进行综述,希望为今后的研究和诊疗提供参考。

[关键词] 结直肠肿瘤;肺肿瘤;肿瘤,继发原发性;综述

[中图分类号] R735.3+4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)04-0689-05

Advances in lung metastasis of colorectal cancer*

ZHU Wanli, ZHANG Rundong, ZHANG Yalu, AI Kaixing[△]

(Department of General Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to
Tongji University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its morbidity and mortality are increasing. Distant metastasis is the main cause of death. In addition to the liver, the lung is the most common site for colorectal cancer metastasis. So far the researches on lung metastasis of colorectal cancer lags behind that of liver metastasis. The purpose of this article is to review the research status and progress of lung metastasis of colorectal cancer from the characteristics, risk factors, mechanism and treatment of lung metastasis of colorectal cancer, hoping to provide reference for future research, diagnosis and treatment.

[Key words] colorectal neoplasms; lung neoplasms; neoplasms, second primary; review

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,尽管对 CRC 的早期筛查和诊疗技术不断完善,但近年来其的发病率和病死率仍呈居高不下。根据世界卫生组织/国际癌症中心团队在 2018 年发表的最新全球癌症统计数据显示^[1], CRC 的发病率和病死率分别居全球癌症发病和病死的第 3 位(19.7/10 万)和第 2 位(8.9/10 万),我国的发病率和病死率分别为 23.7/10 万和 10.9/10 万^[2],均高于世界平均水平。

术后的复发和转移是导致 CRC 患者死亡的主要原因,发生率约 50%。肺作为 CRC 第二常见转移部位,10%~25%的患者会发生肺转移, CRC 根治术后也常发生肺转移,发生率约 10%。CRC 肺转移患者的无病生存期更短,如不加以治疗,其发生肺转移后的中位生存时间为 8 个月,1 年生存期为 30%,仅有 5%的患者可以生存 5 年以上^[3]。

CRC 肺转移根据不同的标准有如下分类^[4]:按照肺转移和原发灶的出现时间,分为同时性肺转移和异

时性肺转移;按照肺转移和其他远处转移的先后顺序,分为初发肺转移和非初发肺转移;按照是否伴有肺外转移,分为单纯性肺转移和非单纯性肺转移。

1 CRC 肺转移的高危因素

直肠癌较结肠癌更易出现肺转移,这主要与直肠的静脉回流相关,直肠中下段的肿瘤细胞可以随直肠中、下静脉经髂静脉直接流入下腔静脉而进入肺脏^[5]。而结肠癌的肿瘤细胞经门静脉首先进入肝脏,但部分患者仅表现为单纯性肺转移,这提示 CRC 肺转移受到某些高危因素的影响。

多项回顾性研究表明, CRC 发生肺转移的危险因素有: CRC 原发灶位置(直肠)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平升高、淋巴结转移、脉管瘤栓、种族(亚裔及太平洋岛民)、女性等^[6-7]。ZHOU 等^[8]研究表明,在直肠癌中,中下段直肠癌较上段直肠癌更易发生肺转移。术前 CEA 异常和术后 CEA 水平升高与肺转移的发生密切相关,因此,常用于 CRC 预后的监测。此外,术前高水平 CA19-9(>24

* 基金项目:上海市科学技术委员会项目(18401901200)。 作者简介:朱万莉(1993-),在读博士研究生,主要从事结直肠癌转移研究。

[△] 通信作者, E-mail: akxing8258@tongji.edu.cn。

U/mL)也和 CRC 肺转移的发生显著相关^[9]。因此,对于具有上述危险因素的患者,应加强术后的随访和胸部的复查。

众所周知,吸烟是 CRC 发生和死亡的重要危险因素。随着近年来研究的深入,吸烟同样也是 CRC 肺转移发生的一大危险因素。YAHAGI 等^[10]研究证实,吸烟状态(当前吸烟)是 CRC 发生肺转移的独立危险因素。细胞因子或有毒化学物质及吸烟本身刺激物引起的微环境炎性改变在 CRC 肺转移的发病机制中更为关键。DINO 等^[11]研究表明,香烟烟雾提取物可减少细胞坏死,并增加 miR-21、Claudin-1 和钙黏附蛋白 E(E-cadherin)的表达,香烟烟雾提取物暴露后,细胞通透性、肌动蛋白聚合和癌细胞迁移均增加,癌细胞的侵袭性增强,进一步揭示了吸烟在促进 CRC 转移中的可能作用机制。因此,对于吸烟状态的 CRC 患者,应当加强对其肺转移的随访,并建议戒烟以减少肺转移的发生。

2 CRC 肺转移的机制

2.1 基因异质性

原发肿瘤的基因特征是决定是否发生转移的重要因素。MOORCRAFT 等^[12]将肺转移灶与 CRC 原发灶的基因分子图谱进行对比后发现,两者的突变状态具有一致性,最常见的突变基因分别为 APC(71%)、Kras(58%)和 TP53(46%)。而随着基因测序技术的发展,研究人员在对 TCGA 数据库中 CRC 相关数据进行综合分析后,确定了一组与结肠癌转移相关的关键候选基因(REG1B、TGM6、NTF4、PNMA5、HOXC13 等)^[13]。这提示可能还有更多的基因参与了 CRC 肺转移,但具体的生物学功能和潜在分子机制还需要进一步研究证实。

Kras 是一种小 GTPase,在肠上皮表皮生长因子受体家族的通路中起中心作用,其激活与血管侵袭和血源性转移相关^[14]。Kras 还可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶 α 亚单位(PI3KCA)-丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等信号通路,调节细胞生长、存活、细胞周期和迁移^[15-16]。研究表明,Kras 突变可作为 II、III 期 CRC 肺转移的独立预测因子,且 Kras 突变后发生肺转移的时间更短^[17-18]。Kras 通路中其他基因亦可能参与了 CRC 肺转移,如 PIK3CA 突变、PTEN 缺失等^[19-20],而 DACT2 过表达可减少 CRC 肺转移的发生^[21]。最近的一项研究显示基因突变还与 CRC 肺转移切除术后复发有关,Kras 和 TP53 突变增加了复发的风险并与较短的生存期相关,而 APC 突变则降低了复发的风险^[22]。

2.2 靶向性迁移

趋化因子介导的循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTC)靶向性迁移是 CRC 肺转移的重要机制之一。CTC 上的趋化因子受体与靶器官中的配

体之间的相互作用决定了 CTC 对靶器官趋向性。CXCL12-CXCR4 轴是参与肿瘤转移最具代表性的趋化因子信号之一,其在 CRC 中与肝转移的发生密切相关。类似的机制在肺转移中也存在。YAMAMOTO 等^[23]研究证实,Smad4 的缺失通过 CCL15-CCR1 轴促进 CRC 肺转移,且 CCL15 在肺转移中的表达是 CRC 患者预后较差的独立预测因子。CXCR7 受体特异性介导了 CRC 肺转移^[24]。最近的一项研究表明,CXCR7 和 CXCL12 在 CRC 肺转移灶中的表达显著高于配对的原发灶,且 CRC 肺转移灶癌旁组织中 CXCL12 的表达也明显增高,且 CXCL12 在 CRC 转移前表达即增高^[25],提示 CXCL12-CXCR7 轴促进了 CRC 肺转移的发生。

2.3 转移前生态位的形成

肺部肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)的建立,即转移前生态位的形成是 CRC 肺转移的另一个重要发生机制。在 CTC 实际到达靶器官之前,通过分泌细胞因子和外泌体等重组肺部转移前 TME,以宿主免疫性与炎性细胞、器官特异性趋化因子、生长因子与细胞外基质-修饰蛋白为特征,提供支持渗出与定殖环境^[26]。

外泌体是大小在 30~100 nm 的小囊泡,内含蛋白质、脂质及各种类型的核酸,包括 DNA、RNA 和 miRNAs。肿瘤来源的外泌体可诱导转移前生态位的形成,并增加特定靶器官转移的风险^[27]。WANG 等^[25]研究显示,外泌体参与了 CRC 肺转移前生态位的形成。最新的几项研究表明,CRC 细胞通过分泌包含 miR-25-3p、miR-106b-3p 和 ITGBL1 的外泌体诱导转移前生态位形成,促进 CRC 远处转移^[28-30],但其是否与 CRC 肺转移相关仍需进一步研究证实。

除肿瘤细胞可分泌外泌体外,M2 型巨噬细胞也能分泌外泌体并介导 CRC 的远处转移,其通过分泌富含 miR-21-5p 和 miR-155-5p 的外泌体介导 CRC 细胞的迁移和侵袭^[31]。肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophage, TAM)作为 TME 中主要浸润的炎性细胞,通过多种途径参与肿瘤生长,不但可通过分泌细胞因子介导肿瘤的远处转移,同时也可通过参与 CTC 的形成介导远处转移。CAI 等^[32]研究表明,在 CRC 中,TAM 通过分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)激活 Smad2/3/4 Snail 通路诱导上皮间质化(EMT),从而促进其发生远处转移。

3 结直肠癌肺转移的治疗

3.1 手术治疗

对于可切除的 CRC 肺转移,肺转移切除术是首选治疗手段。接受手术治疗的患者其中位生存期可达 36~50 个月^[33]。

肺转移灶切除的最佳时机是目前讨论的一个热点。在早前的两项研究中,研究者根据肺转移诊断和

切除的间隔时间对患者预后进行了分析,发现当间隔时间较短时,术后早期复发的风险增加,同时,延迟手术患者的生存率明显升高,并建议从发现肺转移到切除的间隔时间至少为 3 个月^[34-35]。而在最近的一项研究中,研究者在对 CRC 肺转移患者的手术时机和预后进行分析后发现,当发现肺转移到切除间隔时间为 9 个月时,患者 5 年无复发生存率显著改善(45.8% vs. 85.6%),因此,他们建议,当目前的转移数目小于或等于 9 个月前的影像学检查时,是早期行转移灶切除术的良好指征^[36]。

对于肺转移灶切除术术式的选择,与原发型肺癌不同的是,解剖肺切除并不能获得更好的生存率^[37]。在一项对 CRC 肺转移楔形切除后局部复发危险因素的研究中,研究者发现只要获得至少肿瘤大小一半的病理切缘长度,楔形切除术可以获得足够的局部复发控制率^[38]。还有研究表明,胸腔镜手术与传统开胸手术的同侧复发率和生存率相当^[39]。因此,对于 CRC 肺转移患者,胸腔镜下肺楔形切除术在保证足够的切缘长度时可获得最佳治疗效果。淋巴结清扫虽对改善患者预后无明显益处,但淋巴结转移情况对预测患者的预后具有重要意义,因此,建议可在手术时对淋巴结进行采样以指导患者的后续治疗^[40]。

3.2 放(化)疗

对于不可切除的 CRC 肺转移,化疗、立体定向放疗、射频/冷冻/微波消融等治疗手段的单独或联合应用是有效的治疗手段,临床上能获得较满意的治疗效果^[40-41]。

对于可切除的 CRC 肺转移,尽管早期的一些研究认为,在其围术期辅助化疗并不能改善预后,但目前越来越多的证据表明,与单纯手术相比,围术期联合化疗能显著改善 CRC 肺转移患者的生存率^[42-44]。RAPICETTA 等^[45]在对 CRC 单纯性肺转移行根治性手术的患者进行回顾性分析后认为,以 CEA 水平、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)-CT 结果、既往胸外转移切除和无瘤间期对患者进行围术期化疗的风险和获益评估,可进一步使治疗方案科学化、合理化。

3.3 其他辅助治疗

多学科规范化综合诊疗模式是当前恶性肿瘤治疗的发展趋势,为患者提供科学合理、规范化及个体化的治疗方案对提高生存质量、延长无进展生存期有重要意义。中医药作为 CRC 的综合治疗中的重要组成部分,其在降低化疗药物的毒副作用、提高免疫力、改善生存质量等多方面的疗效已取得相关研究证实^[46-48],这提示中药在改善 CRC 肺转移患者预后方便具有潜在优势。

随着对肠道菌群研究的不断深入,肠-肺轴的提出为 CRC 肺转移的综合治疗提供了新思路^[49]。越来越多的证据表明,肠道菌群参与了癌症的发生,同时也

调节了抗肿瘤治疗的活性、有效性和毒性^[50]。TIAN 等^[51]发现,益生菌制剂与化疗药物联合应用于肺癌患者可减轻化疗药物的副作用。因此,鉴于肠-肺轴的作用及益生菌对免疫系统的有益影响不断显现,在 CRC 肺转移的患者中应用益生菌辅助治疗将成为一项有价值的探索。

4 总 结

综上所述,随着对 CRC 肺转移临床和基础研究的不断开展,对其发生机制研究的不断深入,以分子机制为基础指导的多学科综合治疗,将使患者获得更加科学合理个体化的治疗,进一步提高生存率和生存质量。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(1): 87-97.
- [3] CAO H, XU E, LIU H, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: a system review[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(8):557-569.
- [4] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识(2018 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(12):1325-1338.
- [5] NORDHOLM-CARSTENSEN A, KRARUP P M, JORGENSEN L N, et al. Occurrence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):447-456.
- [6] 程志远,王俊男,闫枫尚,等. 结直肠癌肺转移患者临床特征及预后影响因素分析:基于 SEER 数据库的回顾性研究[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(3):251-256.
- [7] 许彦军. 结直肠癌根治术后发生单纯性肺转移的高危因素分析[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.
- [8] ZHOU W, YANG F, PENG J, et al. High pre-treatment serum CA19-9 level predicts a poor prognosis for patients with stage III colon cancer after curative resection and adjuvant chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2019, 10(16):3810-3818.

- [9] BOTTERI E, IODICE S, RAIMONDI S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2):388-395.
- [10] YAHAGI M, TSURUTA M, HASEGAWA H, et al. Smoking is a risk factor for pulmonary metastasis in colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(9):O322-O328.
- [11] DINO P, D'ANNA C, SANGIORGI C, et al. Cigarette smoke extract modulates E-Cadherin, Claudin-1 and miR-21 and promotes cancer invasiveness in human colorectal adenocarcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 15(317):102-109.
- [12] MOORCRAFT S Y, JONES T, WALKER B A, et al. Molecular profiling of colorectal pulmonary metastases and primary tumours: implications for targeted treatment[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39):64999-65008.
- [13] ZHOU Y, ZANG Y, YANG Y, et al. Candidate genes involved in metastasis of colon cancer identified by integrated analysis [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5):2338-2347.
- [14] BAO L, DIAO H, DONG N, et al. Histone deacetylase inhibitor induces cell apoptosis and cycle arrest in lung cancer cells via mitochondrial injury and p53 up-acetylation[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(6):469-482.
- [15] DIVOLIS G, MAVROEIDI P, MAVROFRYDI O, et al. Differential effects of calcium on PI3K-Akt and HIF-1 α survival pathways[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(5):437-449.
- [16] DENG X, RUI W, ZHANG F, et al. PM_{2.5} induces Nrf2-mediated defense mechanisms against oxidative stress by activating PI3K/AKT signaling pathway in human lung alveolar epithelial A549 cells [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2013, 29(3):143-157.
- [17] TIE J, LIPTON L, DESAI J, et al. Kras mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1122-1130.
- [18] PEREIRA A A, REGO J F, MORRIS V, et al. Association between Kras mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3):424-428.
- [19] RUSSO A L, BORGER D R, SZYMONIFKA J, et al. Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120(10):1482-1490.
- [20] GHIDINI M, PERSONENI N, BOZZARELLI S, et al. Kras mutation in lung metastases from colorectal cancer: prognostic implications[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(2):256-264.
- [21] WANG S, DONG Y, ZHANG Y, et al. DACT2 is a functional tumor suppressor through inhibiting Wnt/ β -catenin pathway and associated with poor survival in colon cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(20):2575-2585.
- [22] CORSINI E M, MITCHELL K G, MEHRAN R J, et al. Colorectal cancer mutations are associated with survival and recurrence after pulmonary metastasectomy [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(4):729-735.
- [23] YAMAMOTO T, KAWADA K, ITATANI Y, et al. Loss of SMAD4 promotes lung metastasis of colorectal cancer by accumulation of CCR1⁺ tumor-associated neutrophils through CCL15-CCR1 axis[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3):833-844.
- [24] GUILLEMOT E, KARIMDJEE-SOILIH B, PRADELLI E, et al. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(12):1944-1949.
- [25] WANG M, YANG X, WEI M, et al. The role of CXCL12 axis in lung metastasis of colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(21):3898-3903.
- [26] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1):9-31.
- [27] COSTA-SILVA B, AIELLO N M, OCEAN A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):816-826.
- [28] ZENG Z C, LI Y L, PAN Y J, et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5395.
- [29] LIU H, LIU Y, SUN P, et al. Colorectal cancer-derived exosomal miR-106b-3p promotes metastasis by down-regulating DLC-1 expression [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(4):419-434.
- [30] JI Q, ZHOU L, SUI H, et al. Primary tumors release ITGBL1-rich extracellular vesicles to promote distal metastatic tumor growth

- through fibroblast-niche formation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1211.
- [31] QIAN B Z. Inflammation fires up cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 31: 30210-30219.
- [32] CAI J, XIA L, LI J, et al. Tumor-associated macrophages derived TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer cells through Smad2, 3-4/snail signaling pathway[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 252-266.
- [33] JAMIL A, KASI A. Cancer, metastasis to the lung[M]. *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing; 2020.
- [34] MANIWA Y, KANKI M, OKITA Y. Importance of the control of lung recurrence soon after surgery of pulmonary metastases[J]. *Am J Surg*, 2000, 179(2): 122-125.
- [35] TANAKA Y, MANIWA Y, NISHIO W, et al. The optimal timing to resect pulmonary metastasis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(6): 1135-1138.
- [36] YAMADA K, OZAWA D, ONOZATO R, et al. Optimal timing for the resection of pulmonary metastases in patients with colorectal cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19144.
- [37] LO F F, SOLAINI L, LEMBO R, et al. Thoracoscopic lung metastasectomies: a 10-year, single-center experience[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(6): 1938-1944.
- [38] NELSON D B, TAYOB N, MITCHELL K G, et al. Surgical margins and risk of local recurrence after wedge resection of colorectal pulmonary metastases [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(4): 1648-1655.
- [39] ZELLWEGER M, ABDELNOUR-BERCHTO LD E, KRUEGER T, et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: current practice and results[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018(127): 105-116.
- [40] PHILLIPS J D, HASSON R M. Surgical management of colorectal lung metastases [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(5): 629-635.
- [41] WANG Z, WANG X, YUAN J, et al. Survival benefit of palliative local treatments and efficacy of different pharmacotherapies in colorectal cancer with lung metastasis: results from a large retrospective study [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 17(2): e233-255.
- [42] MENNA C, BERARDI G, TIERNO S M, et al. Do repeated operations for recurrent colorectal lung metastases result in improved survival [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(2): 421-427.
- [43] ZHANG G Q, TAYLOR J P, STEM M, et al. Aggressive multimodal treatment and metastatic colorectal cancer survival[J]. *J Am Coll Surg*, 2020(20): 30105-30109.
- [44] LI Y, QIN Y. Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3): 545-553.
- [45] RAPICETTA C, LOCOCO F, DAVINI F, et al. Is Adjuvant chemotherapy worthwhile after radical resection for single lung metastasis from colorectal cancer? A multicentric analysis evaluating the risk of recurrence[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 763.
- [46] 靳祎祎, 林久茂. 中医药对肿瘤化疗药物增效减毒作用的研究进展 [J]. *福建中医药*, 2019, 50(1): 85-88.
- [47] CHEN S T, LEE T Y, TSAI T H, et al. The traditional Chinese medicine DangguiBuxue tang sensitizes colorectal cancer cells to chemoradiotherapy [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1677.
- [48] CHEN M H, MAY B H, ZHOU I W, et al. Integrative medicine for relief of nausea and vomiting in the treatment of colorectal cancer using oxaliplatin-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(5): 741-753.
- [49] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 575-583.
- [50] GORI S, INNO A, BELLUOMINI L, et al. Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of anti-tumoral therapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019(143): 139-147.
- [51] TIAN Y, LI M, SONG W, et al. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2836-2848.