

奥沙利铂相关过敏反应的危险因素分析及其风险预测模型的建立[△]

吕伟^{1*}, 刘一娇², 邬丹莲¹, 沈楠¹, 李骏³, 陈志高^{1#} (1. 徐州医科大学江阴临床学院/江阴市人民医院药学部, 江苏 江阴 214400; 2. 徐州医科大学江阴临床学院/江阴市人民医院肿瘤内科, 江苏 江阴 214400; 3. 江阴市疾病预防控制中心免疫规划科, 江苏 江阴 214434)



中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1089-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.013

摘要 目的:探讨奥沙利铂相关过敏反应的危险因素,并建立预测模型。方法:回顾性分析2014—2020年江阴市人民医院使用含奥沙利铂治疗方案的702例患者的临床资料,根据是否发生过敏反应,将患者分为过敏反应组($n=41$)与非过敏反应组($n=661$)。比较两组患者的一般资料,采用多因素Logistic回归分析奥沙利铂相关过敏反应的危险因素,根据回归分析的结果建立风险预测模型,并应用R语言建立预测模型的列线图,采用ROC曲线分析回归模型的预测价值。结果:多因素Logistic回归分析结果显示,合并慢性病史、肾功能状况、既往过敏史、预处理和无奥沙利铂间隔期为奥沙利铂相关过敏反应的独立危险因素。据此建立奥沙利铂过敏反应的预测模型,并绘制可视化列线图,通过10折交叉验证得到该模型通过校准度检验, $P=0.764>0.05$,ROC曲线下面积为0.9274,该模型预测效能良好。结论:基于合并慢性病史、肾功能状况、既往过敏史、预处理及无奥沙利铂间隔期建立的风险预测模型能有效预测奥沙利铂相关过敏反应的发生。

关键词 奥沙利铂; 过敏反应; 危险因素; 预测模型

Analysis of Risk Factors and Establishment of Risk Prediction Model for Oxaliplatin-Associated Allergic Reactions[△]

LYU Wei¹, LIU Yijiao², WU Danlian¹, SHEN Nan¹, LI Jun³, CHEN Zhigao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Jiangyin Clinical College of Xuzhou Medical University/Jiangyin People's Hospital, Jiangsu Jiangyin 214400, China; 2. Dept. of Oncology, Jiangyin Clinical College of Xuzhou Medical University/Jiangyin People's Hospital, Jiangsu Jiangyin 214400, China; 3. Dept. of Immune Planning, Center for Disease Control and Prevention of Jiangyin, Jiangsu Jiangyin 214434, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the risk factors of oxaliplatin-associated allergic reactions and to establish a risk prediction model. **METHODS:** Clinical data of 702 patients who received oxaliplatin treatment in the Jiangyin People's Hospital from 2014 to 2020 were retrospectively analyzed, those patients were divided into allergic reactions group ($n=41$) and non-allergic reactions group ($n=661$) according to whether allergic reaction was happened. The general information of the two groups were compared, the risk factors of oxaliplatin-associated allergic reactions were analyzed by multivariate logistic regression, the risk prediction model was established according to the results of regression analysis, the nomogram of prediction model was established by using R language, and the predictive value of the regression model was analyzed by adopting ROC curve. **RESULTS:** Multivariate logistic analysis showed complicated chronic disease history, renal function, previous allergic history, pretreatment and oxaliplatin-free interval were the independent risk factors of oxaliplatin-associated allergic reactions. Accordingly, the prediction model of oxaliplatin-associated allergic reaction was established and the visualized nomogram was drawn, and the model passed the calibration test by 10-fold cross-validation, with $P=0.764>0.05$ and the area under the ROC curve was 0.9274, which indicated that the predictive efficacy of the model was good. **CONCLUSIONS:** The risk prediction model based on complicated chronic disease history, renal function, previous allergic history, pretreatment and oxaliplatin-free interval can effectively predict the occurrence of oxaliplatin-associated allergic reactions.

KEYWORDS Oxaliplatin; Allergic reactions; Risk factors; Prediction model

△ 基金项目:江苏省药学会-天晴医院药学基金项目(No. Q202059);无锡市科技局指导项目(No. 锡科规[2019]254号)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药物综合评价。E-mail:15895821123@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理及药物评价。E-mail:chenzhigojy@sina.com

奥沙利铂为第3代铂类抗肿瘤药物,是消化道恶性肿瘤晚期一线化疗的基础用药,更是结直肠癌辅助化疗中与氟尿嘧啶类药物联合应用的唯一可选药物^[1-2]。近年来,奥沙利铂在临床一线实际使用中出现的过敏反应愈发引起医护关注。研究结果表明,无预处理情况下奥沙利铂的过敏反应发生率为8.9%~23.8%,其中严重过敏反应(Ⅲ/Ⅳ度)发生率为1.8%~4.6%^[3]。过敏反应的发生将导致化疗过程的间断甚至终止,严重者会威胁患者的生命安全,现已成为限制性使用因素之一^[4-5]。2021年8月25日,国家药品监督管理局要求奥沙利铂的药品说明书统一增加过敏反应相关的黑框警告内容,提示可能发生的过敏反应及用药安全。既往研究结果发现,奥沙利铂相关过敏反应的发生与合并慢性疾病史^[6]、既往过敏史^[7]、有无预处理^[8-9]、无奥沙利铂间隔期^[6,8]和奥沙利铂使用周期数及累积剂量^[5,10]等因素有关。但上述研究的样本量均偏少,国内外大多数研究仍处于定性研究,且研究结论也有诸多不一致,国内尚未建立相应的风险预测模型对奥沙利铂相关过敏反应的发生风险进行有效评估。因此,本研究拟探讨奥沙利铂相关过敏反应的危险因素并建立预测模型,以期根据风险模型对奥沙利铂相关过敏反应进行初步预测,尽早实施干预和全程化监测,提高奥沙利铂治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2014—2020年江阴市人民医院使用含奥沙利铂治疗方案的实体肿瘤患者的临床资料,所有患者均经病理学检查确诊。纳入标准:经病理学检查确诊为实体肿瘤,且住院期间接受含奥沙利铂方案的化疗。排除标准:存在明显基础疾病且经治疗未改善者;临床资料记录存在不全者;住院期间正在使用类固醇类药物或预防其他疾病者。

1.2 方法

本研究为回顾性研究,利用医院信息管理病例检索系统,以奥沙利铂注射液为索引筛选,根据纳入、排除标准,最终入选了702例相关患者。收集患者的基本信息,包括体重、年龄、性别和体表面积,过敏史,合并慢性疾病史(高血压、糖尿病),肾功能状况,用药前是否预处理,过敏反应发生时的奥沙利铂周期数,奥沙利铂累积剂量,是否存在无奥沙利铂间隔期等。奥沙利铂使用种类为:注射用奥沙利铂(50 mg)和注射用奥沙利铂(50 mg或100 mg)。

根据是否发生过敏反应,将纳入的702例患者分为过敏反应组($n=41$)与非过敏反应组($n=661$)。比较两组的一般资料,以是否发生奥沙利铂相关过敏反应作为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的因素作为自变量再进行 Logistic 回归分析,建立奥沙利铂相关过敏反应的回归预测模型。利用 R 语言软件,根据多因素回归分析中建立的预测模型,构建便于临床一线使用的预测奥沙利铂相关过敏反应的可视化列线图,最后验证模型的预测能力。

1.3 过敏反应的评价标准

过敏反应的严重程度严格按照 NCI-CTC (V3.0) 标准。Ⅰ度:出现一过性面色潮红或皮疹;药物热 $<38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。Ⅱ度:出现皮疹、面部潮红;呼吸困难,药物热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。Ⅲ度:出现明显的支气管痉挛或不伴风疹,需要立即处理;或存在过敏反应相关性水肿、血管源性水肿;血压降低。Ⅳ度:急性过敏反应,包

括呼吸抑制、急速进展的风疹、休克和血管塌陷。Ⅴ度:死亡。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件和 R 4.04 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 t 检验;非正态资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 R 语言建立预测模型的列线图,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估多因素 Logistic 回归模型的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者体重、性别、年龄和体表面积的差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者合并慢性疾病史、肾功能状况、既往过敏反应史、预处理情况、无奥沙利铂间隔期、奥沙利铂使用周期数和累积剂量等因素变量比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients

变量	非过敏反应组($n=661$)	过敏反应组($n=41$)	统计值	P
性别/例(%)			0.011	0.918
男性	481 (72.8)	29 (70.7)		
女性	180 (27.2)	12 (29.3)		
年龄/ $[M(Q_1, Q_3), \text{岁}]$	63.0 (56.0, 68.0)	63.0 (53.0, 67.0)	0.552	0.458
体重/ $[M(Q_1, Q_3), \text{kg}]$	59.0 (54.0, 66.0)	58.0 (53.0, 68.0)	0.301	0.753
体表面积/ $[M(Q_1, Q_3), \text{m}^2]$	1.7 (1.6, 1.8)	1.6 (1.6, 1.7)	1.076	0.327
合并慢性疾病史/例(%)			39.188	<0.05
否	512 (77.5)	14 (34.1)		
是	149 (22.5)	27 (65.9)		
肾功能状况/例(%)			137.954	<0.05
异常	653 (98.8)	27 (65.9)		
正常	8 (1.2)	14 (34.1)		
既往过敏史/例(%)			201.134	<0.05
无	651 (98.5)	21 (51.2)		
有	10 (1.5)	20 (48.8)		
预处理/例(%)			113.695	<0.05
无	42 (6.4)	23 (56.1)		
有	619 (93.6)	18 (43.9)		
无奥沙利铂间隔期/例(%)			301.052	<0.05
无	648 (98.0)	13 (31.7)		
有	13 (2.0)	28 (68.3)		
奥沙利铂周期数/ $[M(Q_1, Q_3), \text{周期}]$	4.0 (2.0, 6.0)	7.0 (4.0, 8.0)	11.59	<0.05
奥沙利铂累积剂量/ $[M(Q_1, Q_3), \text{mg/m}^2]$	480.0 (300.0, 900.0)	910.0 (750.0, 1 120.0)	14.955	<0.05

注:合并慢性疾病主要为合并有高血压、糖尿病;过敏史主要为铂类药物或其他药物过敏史;预处理包括奥沙利铂治疗前使用地塞米松、西咪替丁或异丙嗪预处理;无奥沙利铂间隔期包括 stop-and-go 疗法、直肠癌术后放疗期间停用奥沙利铂和术后使用复发后再使用。

Note: the complicated chronic diseases mainly include hypertension and diabetes; the allergic history mainly includes platinum or other drugs allergic history; pretreatments include pretreatment with dexamethasone, cimetidine or promethazine before oxaliplatin treatment; the oxaliplatin free interval includes stop-and-go therapy, discontinuation of oxaliplatin during postoperative radiotherapy for rectal cancer and reuse after recurrence.

2.2 多因素分析奥沙利铂相关过敏反应的危险因素

以是否发生奥沙利铂相关过敏反应为因变量(是=1,否=0),以合并慢性疾病史(是=1,否=0)、肾功能状况(异常=1,正常=0)、既往过敏史(有=1,无=0)、预处理(有=1,无=0)、无奥沙利铂间隔期(存在=1,不存在=0)、奥沙利铂周期数(数值变量)和奥沙利铂累积剂量(数值变

量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,以排除单因素之间的混杂因素和相互影响。回归分析结果显示,合并慢性病史、肾功能状况、既往过敏史、预处理和无奥沙利铂间隔期是奥沙利铂相关过敏反应的独立危险因素,见表 2。

表 2 奥沙利铂相关过敏反应的危险因素分析结果

Tab 2 Results of risk factors analysis for oxaliplatin-associated allergic reactions

变量	回归系数	标准误	wald	P	OR	95%CI 下限	95%CI 上限
合并慢性病史	1.77	0.60	2.93	<0.05	5.87	1.80	19.18
肾功能状况	3.66	0.91	4.02	<0.05	39.00	6.53	232.74
既往过敏史	3.72	1.00	3.68	<0.05	41.25	5.71	298.29
预处理	-1.76	0.63	-2.77	<0.05	0.17	0.05	0.60
无奥沙利铂间隔期	3.93	0.62	6.34	<0.05	50.98	15.13	171.76
奥沙利铂周期数	0.11	0.17	0.65	0.52	1.71	0.34	8.65
奥沙利铂累积剂量	-0.000 6	0.001	-0.57	0.57	0.69	0.20	2.42

2.3 可视化 nomogram 图

根据多因素回归方程,利用 R 语言编程(程序包 regplot),绘制预测奥沙利铂相关过敏反应的可视化 nomogram 图,以利于临床使用,见图 1。使用方法:分别计算每例患者的合并慢性病史、肾功能状况、既往过敏史、预处理和无奥沙利铂间隔期 5 个变量的得分,把 5 个分值相加得到总分,在总分的点处向下做垂直线即可得到奥沙利铂相关过敏反应的发生风险。

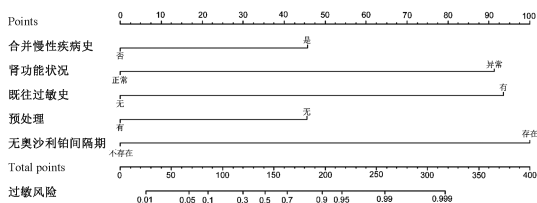


图 1 奥沙利铂相关过敏反应的列线图预测模型

Fig 1 Nomogram prediction model of oxaliplatin-associated allergic reactions

2.4 预测模型的验证

根据多因素 Logistic 回归方程计算得到的预测概率为检验变量,以是否有奥沙利铂相关过敏反应的发生作为状态变量,绘制 ROC 曲线,见图 2。利用 R 软件,在原有的 702 例建模的数据集基础上,又新收集了 301 例(其中过敏反应组 13 例,非过敏反应组 288 例)相关数据作为验证集,进行预测模型的 10 折交叉验证。结果显示,该模型通过校准度检验, $P=0.764>0.05$,ROC 曲线下面积为 0.927 4,具有很好的区分能力。总体来说,该模型的预测效能良好。

3 讨论

奥沙利铂致过敏的机制目前尚不完全清楚,多项研究结果显示,奥沙利铂引起的过敏反应与免疫球蛋白 E 介导的 I 型过敏反应有关^[11-12]。奥沙利铂相关过敏反应大部分在化疗开始的第 6 个疗程后发生,其临床表现以呼吸系统症状为主,严重者甚至导致死亡,主要表现为瘙痒、荨麻疹、面部肿胀、支气管痉挛和低血压等^[5]。目前,含奥沙利铂的抗肿瘤治疗方案应用极为广泛,但其多周期化疗后出现的奥沙利铂相关过敏反应往往使患者中断了治疗,极大地限制了后续化疗方案的选择,严重影响了肿瘤患者的生存获益。

奥沙利铂的药品说明书中提及,在临床试验中所有级别过敏反应的发生率为 9%~12%,多篇文献报道,在无预处理的情况下奥沙利铂过敏反应发生率为 8.9%~23.8%^[3]。本研究

结合上述独立危险因素,建立 Logistic 回归方程可得: $\text{Logit}(P) = -3.93 + 1.77 \times (\text{合并慢性病史}) + 3.66 \times (\text{肾功能状况}) + 3.72 \times (\text{过敏史}) - 1.76 \times (\text{预处理}) + 3.93 \times (\text{无奥沙利铂间隔期})$ 。

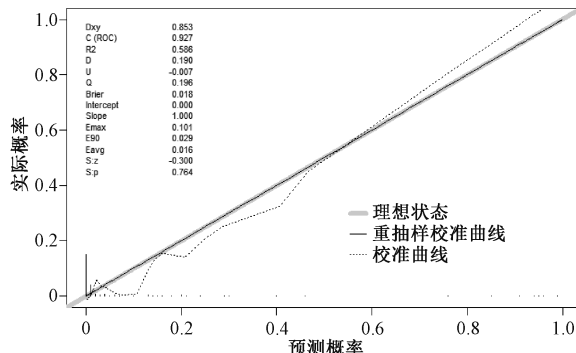


图 2 奥沙利铂相关过敏反应预测模型的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve of prediction model of oxaliplatin-associated allergic reactions

中,奥沙利铂相关过敏反应的发生率为 5.84%,低于药品说明书和文献报道结果,差异的出现可能与患者过敏预处理情况差异、回顾性研究存在病历记录不全、纳入研究的样本量和病例特征有关。既往有研究报道,性别、年龄是奥沙利铂相关过敏反应发生的危险因素^[9,13]。本研究中,年龄、性别与奥沙利铂相关过敏反应的发生不相关,与 Kim 等^[14]的研究结果一致。不同研究结果的出入可能与各研究纳入人群等因素有关。

本研究结果发现,患者的肾功能状况是奥沙利铂相关过敏反应发生的独立危险因素,可能与奥沙利铂主要经过肾脏排泄有关,肾功能受损将会延缓药物的清除,大大延长血浆蛋白-铂类复合物对免疫系统的刺激,将最终导致过敏反应发生率升高^[15]。提示使用奥沙利铂治疗期间,若患者存在肾功能异常,其发生过敏反应的风险可能增加,需加强用药监测。本研究中还发现,合并慢性病史也是奥沙利铂相关过敏反应发生的独立危险因素,合并高血压、糖尿病等慢性病史患者的奥沙利铂相关过敏反应发生风险为无慢性病史患者的 1.77 倍。

本研究结果发现,既往过敏史是奥沙利铂相关过敏反应发生的独立危险因素。也有大量研究结果表明,既往过敏史与奥沙利铂致过敏反应相关,存在药物过敏史将增加过敏反应的发生风险^[16-17]。本研究还发现,预处理是奥沙利铂相关过敏反应发生的独立危险因素,未经过敏预处理的患者发生过敏反应的风险将大大增加。有研究结果表明,使用地塞米松等抗过敏预处理有助于预防或减轻奥沙利铂所致过敏反应^[6,18]。因此,必要时,对存在既往过敏史的患者使用奥沙利铂前采取一定的预处理措施,可能会在一定程度上规避或降低过敏反应发生风

险。然而,目前国内外尚无降低奥沙利铂相关过敏反应发生的标准化预处理给药方案。虽然类固醇类药物预处理可以缓解部分过敏反应的症 状,但其预防奥沙利铂相关过敏反应还没有充分的循证依据。为了减轻类固醇类药物的不良反 应,较为理想的方式是能够依据过敏反应发生的危险因素预测出高风险患者,然后针对性地采取预处理措施。但对于已发生过威胁生命的严重过敏反应的患者,应避免再次使用奥沙利铂治疗,换用其他替代药物可能是更好的选择^[19]。

本研究结果显示,无奥沙利铂间隔期为奥沙利铂相关过敏反应发生的独立危险因素,存在无奥沙利铂间隔期患者的过敏

反应发生率为连续使用患者的 3.93 倍,该结果与多项相关临床 研究结果一致^[7,20]。目前普遍认为,治疗过程中存在无奥沙 利铂间隔期为奥沙利铂相关过敏反应的独立危险因素。

本研究的不足之处在于为单中心、回顾性研究,所有数据 来源于 2014—2020 年的回顾性数据库,可能存在部分信息缺 失,也导致研究结果可能有所偏倚。

综上所述,本研究中奥沙利铂相关过敏反应的发生率为 5.84%,且发现合并慢性病史、肾功能状况、既往过敏史、预 处理和无奥沙利铂间隔期是奥沙利铂相关过敏反应的独立危

(下转第 1097 页)

(上接第 1088 页)

因子 TNF- α 和 IL-1 β 引起的作用,而肺结核患者肠道内产生短 链脂肪酸的菌群减少,对于结核病情的发展有不利影响。通过 益生菌补充肠道正常菌群后,这种炎症损伤作用就会减弱,对 于结核病的恢复具有积极作用。肠杆菌、双歧杆菌与 T 淋巴细 胞亚群存在一定关联性,主要体现在影响 Th17 细胞、Treg 细胞 的分化成熟^[20]。在抗结核治疗的同时辅助应用益生菌能够改 变因为 MTB 和抗结核药物作用导致的肠道菌群失调状态,修 复受损的肠黏膜,恢复正常的肠黏膜屏障,进而维持机体正常 免疫应答,达到消灭 MTB 的作用。

关于肠道菌群特征与抗结核药物性肝损伤方面,有研究 结果表明,由于“肠-肝轴”的存在,肠道菌群失调导致的内毒 素产生增多,吸收的内毒素可激活肝脏中的库普弗细胞产生 大量的细胞因子和炎症介质,进而引起肝细胞损伤^[21]。在正 常情况下,肝脏可以通过胆道将代谢产物输送至肠腔,抑制 有害细菌的过度增长,达到调控肠道菌群组成和保护肠黏膜 屏障的作用,而随着抗结核药物性肝损伤的出现,这种作用 会减弱,通过益生菌来调节正常的肠道菌群,则能够减少内 毒素产生,二者相辅相成,可以进一步改善 MTB 感染后的不 良反应。

综上所述,益生菌辅助治疗能够提高初治菌阳肺结核患者 的痰菌转阴率,改善机体免疫状态,减轻药物性肝损害。但本 研究受到样本量限制,科学性有限,后期仍需增大样本量、延长 随访时间来进一步论证上述结论。

参考文献

- [1] CAO D M, LIU W H, LYU N, et al. Gut mycobiota dysbiosis in pulmonary tuberculosis patients undergoing anti-tuberculosis treatment[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0061521.
- [2] 李康,柴英辉,白光亮,等. 肺结核与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(11): 1210-1215.
- [3] 李鹰,王祖康,魏尤良,等. 初治涂阳肺结核患者治愈后的随访观察及复发情况的影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(14): 1785-1789.
- [4] HU Y F, YANG Q T, LIU B, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs[J]. *J Infect*, 2019, 78(4): 317-322.
- [5] WANG S T, YANG L Y, HU H Y, et al. Characteristic gut microbiota and metabolic changes in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(1): 262-275.
- [6] NAIDOO C C, NYAWO G R, SULAIMAN I, et al. Anaerobe-enriched gut microbiota predicts pro-inflammatory responses in

- pulmonary tuberculosis[J]. *EBioMedicine*, 2021, 67: 103374.
- [7] 卢映宏,史文佩,胡屹,等. 肺结核患者与健康人群肠道菌群差异及其生物标志物的比较研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(11): 939-946.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288-2017)[J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(1): 59-61.
- [9] 谢锦慧,喻容,石国民,等. 初治肺结核肠道菌群改变与免疫指标的相关性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(12): 1486-1490.
- [10] LI W R, ZHU Y, LIAO Q, et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 445.
- [11] KIM S K, GUEVARRA R B, KIM Y T, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(9): 1335-1340.
- [12] 杨红梅,裴宁,钟秀君,等. 初治肺结核患者中医证候与实验室指标相关性分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(3): 324-329.
- [13] SPENCER C N, MCQUADE J L, GOPALAKRISHNAN V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response [J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1632-1640.
- [14] 刘宇红,高微微,李亮,等. 单耐药和多耐药复治菌阳肺结核个体化治疗效果探讨[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1): 25-31.
- [15] SUEZ J, ZMORA N, SEGAL E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 716-729.
- [16] 唐寒梅,张胜康,颜觅,等. 益生菌联合肠内营养对肺结核与 2 型糖尿病共病伴营养不良患者治疗效果分析[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(10): 1027-1031.
- [17] 张胤,武燕龙,王延磊,等. 益生菌干预治疗对非小细胞肺癌化疗患者肠道菌群、免疫功能及相关并发症的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(3): 574-577, 595.
- [18] 韩文革,李海涛. 肺结核合并肺癌患者机体免疫炎症反应与凝血指标特点探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(S1): 50, 52.
- [19] YANG F, YANG Y, CHEN L, et al. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2029997.
- [20] MOHAMAD NOR M H, AYOB N, MOKHTAR N M, et al. The effect of probiotics (MCP[®] BCMC[®] Strains) on hepatic steatosis, small intestinal mucosal immune function, and intestinal barrier in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3192.
- [21] 李玉红. 肠道菌群特征与抗结核药物性肝损伤的关系研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.

(收稿日期:2023-02-17 修回日期:2023-05-15)