

· 疾病控制 ·

多靶点粪便DNA、肠道菌群、癌胚抗原及水果摄入对结直肠癌风险的交互作用研究

高菡璐¹, 俞晓芳², 吕乐彬³, 叶国良², 樊金卿²

1. 宁波大学附属第一医院防保科, 浙江 宁波 315000; 2. 宁波大学附属第一医院, 浙江 宁波 315000;

3. 宁波大学, 浙江 宁波 315000

摘要: **目的** 探讨多靶点粪便DNA (MT-sDNA)、肠道菌群及饮食等环境因素之间的交互作用以及对结直肠癌的影响, 为结直肠癌发病机制研究提供依据。**方法** 选择宁波大学附属第一医院结直肠癌病例54例纳入病例组, 同期健康体检者51人纳入对照组, 通过问卷调查收集人口学信息、饮食和结直肠癌家族史等资料; 检测MT-sDNA、肠道菌群, 以及癌抗原19-9、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物; 采用多因子降维法、叉生分析法和相加交互作用模型分析MT-sDNA、肠道菌群、环境因素的交互作用对结直肠癌患病的影响。**结果** 病例组年龄为(64.89±9.72)岁, 男性20例, 占37.04%, 女性34例, 占62.96%; 对照组年龄为(53.94±10.33)岁, 男性24人, 占47.06%, 女性27人, 占52.94%。多因子降维法分析结果显示, 同时有肠道菌群指数绝对值偏高和MT-sDNA阳性的人群患结直肠癌的风险较高($OR=3.782$, $95\%CI: 1.190\sim 5.034$)。叉生分析结果显示, MT-sDNA阳性与CEA>5 μg/L的人群患结直肠癌的风险较高($OR=2.121$, $95\%CI: 1.162\sim 4.033$)。相加模型分析结果显示, MT-sDNA与CEA存在正相加交互作用($SI=3.687$, $95\%CI: 1.229\sim 7.238$), MT-sDNA与吃水果存在负相加交互作用($SI=0.145$, $95\%CI: 0.020\sim 0.753$)。**结论** MT-sDNA阳性可与肠道菌群指数偏高或CEA联合增加结直肠癌风险, 吃水果可减少MT-sDNA阳性人群的结直肠癌风险。

关键词: 结直肠癌; 多靶点粪便DNA; 肠道菌群; 肿瘤标志物; 交互作用

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 03-0219-06

Interactions of multi-target stool DNA, intestinal flora, carcinoembryonic antigen and fruit intake on the risk of colorectal cancer

GAO Hanlu¹, YU Xiaofang², LÜ Lebin³, YE Guoliang², FAN Jinqing²

1. Department of Preventive Care, The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China;

3. Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China

Abstract: Objective To explore the interaction of multi-target stool DNA (MT-sDNA), intestinal flora and environmental factors in the development of colorectal cancer, so as to provide insights into pathogenesis study of colorectal cancer. **Methods** A total of 54 cases of colorectal cancer from the First Affiliated Hospital of Ningbo University were included in the case group and 51 healthy subjects were included in the control group. Demographic information, diet and family history of colorectal cancer were collected by a questionnaire survey. MT-sDNA, intestinal flora, cancer antigen 19-9 (CA19-9), carcinoembryonic antigen (CEA) and other tumor markers were detected. Interactions of MT-sDNA, intestinal flora and environmental factors with the development of colorectal cancer was analyzed by multifactor dimen-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.03.009

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1048, 2022KY1142); 宁波市卫生健康青年技术骨干人才培养专项(2020SWSQNGG-02); 宁波市卫生高端团队重大攻关项目(2023020612)

作者简介: 高菡璐, 博士, 副主任医师, 主要从事慢性非传染性疾病流行病学、卫生经济学研究工作

通信作者: 樊金卿, E-mail: 824803804@qq.com

sionality reduction (MDR), crossover analysis and additive model. **Results** The case group included 20 males (37.04%) and 34 females (62.96%), and had a mean age of (64.89±9.72) years. The control group included 24 males (47.06%) and 27 females (52.94%), and had a mean age of (53.94±10.33) years. MDR analysis showed that subjects with both high absolute intestinal flora indexes and positive MT-sDNA had an increased risk of colorectal cancer ($OR=3.782$, $95\%CI: 1.190-5.034$). Crossover analysis showed that subjects with positive MT-sDNA and $>5 \mu\text{g/L}$ of CEA had an increased risk of colorectal cancer ($OR=2.121$, $95\%CI: 1.162-4.033$). Additive model analysis showed that MT-sDNA had positive additive interaction with CEA ($SI=3.687$, $95\%CI: 1.229-7.238$), and MT-sDNA had negative additive interaction with fruit intake ($SI=0.145$, $95\%CI: 0.020-0.753$). **Conclusion** Positive MT-sDNA can synergistically increase the risk of colorectal cancer with high intestinal flora index and CEA, and fruit intake can reduce the risk of colorectal cancer in MT-sDNA-positive population.

Keywords: colorectal cancer; multi-target stool DNA; intestinal flora; tumor marker; interaction

结直肠癌是最常见的消化系统肿瘤之一，其发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果^[1-2]。结直肠癌的遗传因素包括相关基因突变、表观遗传改变和蛋白质功能异常等，环境因素主要包括饮食、运动等生活方式及行为。多靶点粪便 DNA (multi-target stool DNA, MT-sDNA) 检测是新兴的非侵入性筛查结直肠癌的基因检测技术，通过检测肠道肿瘤脱落细胞的 DNA 判断结直肠癌的发生，其检测结果反映结直肠癌细胞存在的某些基因突变^[3-4]。肠道菌群作为目前研究比较热门的人体内部因素，被证实与结直肠癌的发生密切相关，有研究显示肠道菌群失调可导致炎症、黏膜组织损伤和微环境改变，诱发结直肠癌^[5-6]。为了解遗传和环境因素对结直肠癌的交互作用，探讨结直肠癌发病的可能机制，本研究分析 MT-sDNA、肠道菌群、饮食等环境因素之间的交互作用与结直肠癌风险的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2021 年在宁波大学医学院附属医院就诊的结直肠癌病例 54 例纳入病例组。纳入标准：(1) 年龄 40~74 岁；(2) 新确诊的且预期生存期 >3 个月的散发性结直肠癌；(3) 未经过结直肠手术或放疗；(4) 知情同意。排除标准：(1) 长期腹泻；(2) 结直肠癌转移或复发病例；(3) 有结直肠癌家族史；(4) 有结直肠息肉、炎症性肠病、肥胖或糖尿病等代谢性疾病；(5) 近 1 个月内服用过泻药、抗生素、微生态制剂等药物。选择同时期在该医院健康体检者 51 人纳入对照组。纳入标准：(1) 年龄 40~74 岁；(2) 无消化道疾病史，粪便常规检查无明显异常；(3) 内镜检测无异常；(4) 知情同意。排除标准：(1) 患有肿瘤、严重器质性病变；(2) 妊娠期或哺乳期女性；(3) 患有精神异常；(4) 近 1 个月内服用过微生态抑制剂或抗生素；(5) 病历资料不完整。本

研究通过宁波大学医学院附属医院人体研究与伦理委员会审查 (KY20211104)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

自行设计问卷，由医院消化科护士进行面对面调查，收集性别、年龄、学历和婚姻状况等人口学信息，体质指数 (BMI)、结直肠癌家族史、慢性便秘史等临床资料，以及饮食、吸烟、饮酒、体育锻炼等生活方式资料。

1.2.2 MT-sDNA 检测

在结肠镜检查前和结直肠癌病例切除肠道肿瘤组织前收集 4~5 g 粪便标本，进行粪便免疫化学试验、N-Myc 下游调节基因 4 (N-Myc downstream regulated gene 4, NDRG4) 和骨形态发生蛋白 3 (bone morphogenetic protein 3, BMP3) 甲基化检测，以及鼠类肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 突变检测，均使用杭州诺辉健康科技有限公司生产的试剂盒。探针、引物及结直肠癌风险预测算法与既往研究^[7]相同。风险评分 ≥ 165 分为阳性^[8]。

1.2.3 肠道菌群检测

收集的粪便标本 ($\geq 1 \text{ g}$) 立即于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻。采用 E.Z.N.A.® 粪便 DNA 试剂盒 (Omega, 美国) 从粪便标本中提取总微生物基因组 DNA，引物和 PCR 扩增原核 16S 片段的条件参照既往研究^[9-10]。将 PCR 产物混合后采用 2% 琼脂糖凝胶电泳验证。在 PacBio Sequel IIe 平台 (上海凌恩生物科技有限公司) 进行 16S rDNA 测序，文库构建及测序分析由上海凌恩生物科技有限公司完成。采用 FAPROTAX 1.2.5 软件对肠道菌群功能进行注释预测，以肠道菌群指数为解释变量，指数越高表示功能越活跃^[11]。

1.2.4 肿瘤标志物检测

由宁波大学附属第一医院实验室采用相应的试剂盒 (化学发光法) 检测癌抗原 19-9 (carbohydrate

antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和甲胎蛋白 (alpha-feto protein, AFP) 等血清生物标志物。检测仪器为 Uni-cel DxI 800 免疫分析仪 (贝克曼库尔特有限公司, C48101-AA)。

1.2.5 MT-sDNA、肠道菌群、环境因素的交互作用分析

采用 SPSS 24.0 软件建立 logistic 回归模型筛选影响结直肠癌的环境因素。分别采用多因子降维法、叉生分析法和相加交互作用模型分析 MT-sDNA、肠道菌群、环境因素对结直肠癌的交互作用。采用 MDR 3.0.2 软件多因子降维法将样本分为训练集和测试集, 二者的交叉验证一致性和平衡准确度越高, 表示模型拟合越好, 以 $P < 0.05$ 为模型有统计学意义。

采用 SAS 9.1 软件进行叉生分析, 采用 SPSS 24.0 软件分析相加交互作用, 以相对超额危险度比 (relative excess risk due interaction, RERI)、归因比 (attributable proportion of interaction, API)、交互作用指数 (synergy index, SI) 为相加交互作用的评价指标, RERI 和 API 的 95%CI 包含 0, 或 SI 的 95%CI 包含 1, 表明相加交互作用不存在统计学意义, 指标 > 1 为正相加交互作用, 指标 < 1 为负相加交互作用。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组与对照组基本情况

对照组年龄为 (53.94±10.33) 岁; 男性 24 人, 占 47.06%, 女性 27 人, 占 52.94%; 高中及以上学历 41 人, 占 80.39%; BMI 为 (24.18±2.31) kg/m²; 已婚 47 人, 占 92.16%; 肠道菌群指数平均为 178.47; MT-sDNA 阳性 1 例, 占 1.96%。病例组年龄为 (64.89±9.72) 岁; 男性 20 例, 占 37.04%, 女性 34 例, 占 62.96%; 初中及以下学历 43 例, 占 79.63%; BMI 为 (22.22±2.49) kg/m²; 已婚 45 例, 占 83.33%; 肠道菌群指数平均为 -208.57; MT-sDNA 阳性 49 例, 占 90.74%。

2.2 影响结直肠癌的环境因素分析

以是否患结直肠癌为因变量 (0=对照组, 1=病例组), 以人口学信息、临床资料、生活方式和肿瘤标志物共 14 项因素为自变量进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、学历、BMI、吃面食类油炸食品、吃蛋白质类油炸食品、吃水果、吃鱼、吸烟、慢性便秘史、CEA、CA19-9 与结直肠癌患病存在统计学关联; 以上述有统计学意义的变量为自变量进行多因素 logistic 回归分析, 调整年龄、学历和 BMI 后, 影响结直肠癌的环境因素为吃水果、吃鱼、吃面食类油炸食品、慢性便秘史、CEA 和 CA19-9。见表 1。

表 1 影响结直肠癌的环境因素的 logistic 回归分析结果

Table 1 Logistic regression analysis of environmental factors affecting colorectal cancer

项目	对照组	病例组	单因素分析结果		多因素分析结果	
			OR 值	95%CI	OR 值	95%CI
年龄/岁						
< 60	35 (68.63)	18 (33.33)	1.000		1.000	
≥60	16 (31.37)	36 (66.67)	4.375	1.930 ~ 9.919	6.586	1.001 ~ 26.516
学历						
初中及以下	10 (19.61)	43 (79.63)	1.000		1.000	
高中及以上	41 (80.39)	11 (20.37)	0.062	0.024 ~ 0.163	0.093	0.020 ~ 0.439
BMI / (kg/m ²)						
≤18.5	0 (0)	4 (7.41)	1.000		1.000	
18.5 ~	24 (47.06)	37 (68.52)				
≥24.0	27 (52.94)	13 (24.07)	0.271	0.124 ~ 0.593	0.496	0.237 ~ 0.780
吃水果						
否	9 (17.65)	31 (57.41)	1.000		1.000	
是	42 (82/35)	23 (42.59)	0.159	0.065 ~ 0.391	0.121	0.073 ~ 0.098
吃鱼						
否	7 (13.73)	29 (53.70)	1.000		1.000	
是	44 (86.27)	25 (46.30)	0.137	0.052 ~ 0.358	0.098	0.022 ~ 0.426
吃面食类油炸食品						
否	30 (5.88)	19 (35.19)	1.000		1.000	

表 1 (续) Table 1 (continued)

项目	对照组	病例组	单因素分析结果		多因素分析结果	
			OR值	95%CI	OR值	95%CI
是	21 (41.18)	35 (64.81)	2.632	1.195 ~ 5.794	11.924	3.156 ~ 5.055
吃蛋白质类油炸食品						
否	30 (58.82)	21 (38.89)	1.000		1.000	
是	21 (41.18)	33 (61.11)	2.245	1.028 ~ 4.903	3.733	2.307 ~ 4.216
吸烟						
否	36 (70.59)	27 (50.94)	1.000		1.000	
是	15 (29.41)	26 (49.06)	2.311	1.030 ~ 5.185	1.862	0.150 ~ 4.679
慢性便秘史						
否	41 (80.39)	25 (48.08)	1.000		1.000	
是	10 (19.61)	27 (51.92)	4.428	1.837 ~ 10.672	5.664	1.798 ~ 17.840
CEA/ (μg/L)						
≤5	48 (94.12)	38 (70.37)	1.000		1.000	
>5	3 (5.88)	16 (29.63)	6.737	1.828 ~ 24.831	6.145	1.860 ~ 43.922
CA19-9/ (U/mL)						
≤25	49 (96.08)	44 (81.48)	1.000		1.000	
>25	2 (3.92)	10 (18.52)	5.568	1.156 ~ 26.813	14.660	1.277 ~ 168.268

2.3 MT-sDNA、肠道菌群及环境因素的交互作用分析

2.3.1 多因子降维法

建立肠道菌群指数、MT-sDNA、吃鱼、吃面食类油炸食品、吃水果、慢性便秘史、CEA 和 CA19-9

等 8 个因素的交互作用模型，得到最佳模型为两因素模型，包含肠道菌群指数和 MT-sDNA，即同时有肠道菌群指数绝对值偏高和 MT-sDNA 阳性的人群患结直肠癌的风险较高。见表 2。

表 2 MT-sDNA、肠道菌群、环境因素交互作用的多因子降维法分析结果

Table 2 Interactions of MT-sDNA, intestinal flora and environmental factors by multifactor dimensionality reduction analysis

模型	训练集检验	测试集检验	交叉验证一致性	平衡准确度	OR值	95%CI	P值
	准确度	准确度					
肠道菌群指数	0.952	0.536	9/10	0.951	1.821	0.049 ~ 7.571	0.752
肠道菌群指数、MT-sDNA	0.995	0.554	10/10	0.990	3.782	1.190 ~ 5.034	0.041
肠道菌群指数、MT-sDNA、吃鱼	0.973	0.547	9/10	0.592	3.353	0.062 ~ 4.253	0.513
肠道菌群指数、MT-sDNA、吃鱼、吃面食类油炸食品	0.981	0.521	8/10	0.613	2.334	0.867 ~ 3.291	0.643

2.3.2 叉生分析

纳入吃鱼、吃面食类油炸食品、吃水果、慢性便秘史、CEA 和 CA19-9 等 6 个环境因素进行叉生分析，并调整年龄、学历和 BMI 的影响，结果显示，MT-sDNA 与 CEA 存在联合作用，即 MT-sDNA 阳性且 CEA > 5 μg/L 人群患结直肠癌的风险是 MT-sDNA 阴性且 CEA ≤ 5 μg/L 人群的 2.121 倍。见表 3。

2.3.3 相加交互作用分析

纳入吃鱼、吃面食类油炸食品、吃水果、慢性便秘史、CEA 和 CA19-9 等 6 个环境因素进行相加交互作用分析，并调整年龄、学历和 BMI 的影响，结果显示，MT-sDNA 与 CEA 存在正相加交互作用，MT-sDNA 与吃水果存在负相加交互作用。见表 3。

3 讨论

本研究选取 54 例结直肠癌病例和 51 名健康体检者，运用多因子降维法、叉生分析法和相加模型等多种算法分析了 MT-sDNA、肠道菌群、环境因素交互作用与结直肠癌易感性的关系，结果显示 MT-sDNA 与肠道菌群、CEA、吃水果均存在交互作用，影响结直肠癌患病风险。

多因子降维法分析显示，MT-sDNA 与肠道菌群指数对结直肠癌有交互作用，肠道菌群指数绝对值偏高并且 MT-sDNA 阳性人群发生结直肠癌的风险增加。GAO 等 [12] 研究也发现，MT-sDNA 水平与肠道中的主要菌属拟杆菌和副拟杆菌相关。因此，在采用

表 3 MT-sDNA、肠道菌群、环境因素交互作用的叉生分析和相加交互作用分析结果

Table 3 Interactions of MT-sDNA, intestinal flora and environmental factors by crossover and additive model analysis

因素	叉生分析 OR 值 (95%CI)		SI (95%CI)
	MT-sDNA 阴性	MT-sDNA 阳性	
吃鱼			2.343 (0.312 ~ 7.236)
否	1.000	3.768 (0.957 ~ 14.871)	
是	0.762 (0.554 ~ 5.563)	2.445 (0.952 ~ 4.780)	
吃面食类油炸食品			1.078 (0.722 ~ 1.603)
否	1.000	0.881 (0.133 ~ 6.062)	
是	0.681 (0.352 ~ 1.341)	1.182 (0.521 ~ 2.716)	
吃水果			0.145 (0.020 ~ 0.753)
否	1.000	1.696 (1.012 ~ 2.815)	
是	1.504 (0.833 ~ 2.724)	2.643 (0.723 ~ 9.611)	
慢性便秘史			1.683 (0.523 ~ 3.434)
否	1.000	2.143 (0.775 ~ 6.072)	
是	0.975 (0.701 ~ 1.323)	1.601 (0.862 ~ 2.973)	
CEA/ (μg/L)			3.687 (1.229 ~ 7.238)
≤5	1.000	2.205 (0.923 ~ 5.294)	
>5	1.423 (1.061 ~ 1.902)	2.121 (1.162 ~ 4.033)	
CA19-9/ (U/mL)			3.145 (0.591 ~ 5.652)
≤25	1.000	1.807 (1.075 ~ 3.053)	
>25	1.535 (0.916 ~ 2.557)	0.998 (0.167 ~ 7.275)	

MT-sDNA 进行结直肠癌筛查时，可考虑结合结直肠癌相关的肠道菌群检测。

叉生分析发现，CEA 的单独作用效应低于 CEA 与 MT-sDNA 的联合作用；相加交互分析结果显示 MT-sDNA 与 CEA 存在正相加交互作用，表明 MT-sDNA 阳性人群如果同时 CEA 阳性，可能具有相对较高的结直肠癌患病风险。在一项结直肠癌联合诊断研究中，MT-sDNA 与 CEA 的联合诊断优于 MT-sDNA 的单独检测结果，侧面验证了本研究结果。因此，MT-sDNA 与 CEA 的联合检测在结直肠癌非入侵性筛查手段方面具有一定的应用前景^[13]。

饮食因素在结直肠癌的发生发展过程中起重要作用^[14]。本研究发现吃水果与结直肠癌风险降低有关。水果是膳食纤维的重要来源，膳食纤维可以通过增加粪便的体积来稀释粪便中的致癌因子，促进肠道蠕动和排空，进而减少肠道与致癌物的接触时间，从而降低结直肠癌的患病风险^[15-16]。相加模型分析结果显示 MT-sDNA 与吃水果存在负相加交互作用，即吃水果可减少 MT-sDNA 阳性人群发生结直肠癌的风险；而吃鱼、吃面食类油炸食品、慢性便秘史、CEA、CA19-9 与 MT-sDNA 的相加模型差异无统计学意义，可能与分层后样本量减小，导致统计效能降低有关^[17]。

了解结直肠癌的危险因素可以尽早采取干预措

施，实现疾病的一级预防，减轻疾病负担。本研究通过流行病学调查了解结直肠癌的影响因素，运用多种分析方法探究潜在的遗传-环境因素之间的交互作用，为结直肠癌的病因学研究提供了理论支持。但本研究样本量有限，无法确定各影响因素与结直肠癌发病之间的因果关系，且未能进行多中心临床验证，还需通过大样本队列研究进一步探索和验证。

参考文献

- [1] 陈奇峰, 陈康康, 李金, 等. 2011—2019 年绍兴市结直肠癌发病趋势分析 [J]. 预防医学, 2021, 33 (11): 1146-1148.
- [2] CHEN H D, LI N, SHI J F, et al. Comparative evaluation of novel screening strategies for colorectal cancer screening in China (TARGET-C): a study protocol for a multicentre randomised controlled trial [J/OL]. BMJ Open, 2019, 9 (4) [2023-09-12]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025935>.
- [3] ANAND S, LIANG P S. A practical overview of the stool DNA test for colorectal cancer screening [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2022, 13 (4): 1-4.
- [4] 吕乐彬, 樊金卿, 赵王芳, 等. 肠镜检查人群多靶点粪便 DNA 检测意愿的影响因素分析 [J]. 预防医学, 2023, 35 (3): 218-223.
- [5] ZHAO L Y, ZHANG X, ZUO T, et al. The composition of colonic commensal bacteria according to anatomical localization in colorectal cancer [J]. Engineering, 2017, 10 (3): 90-97.

(下转第 227 页)

- [5] ASGARY S, PARIROKH M, EGHBAL M J, et al. Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate [J]. J Endod, 2005, 31 (2): 101-103.
- [6] CAMILLERI J, MONTESIN F E, PAPAIOANNOU S, et al. Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate [J]. Int Endod J, 2004, 37 (10): 699-704.
- [7] 钱锬, 潘洁, 朱文昊, 等. 两种硅酸钙类材料用于成熟恒牙牙髓切断术的临床效果 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2022, 30 (4): 260-264.
- [8] 何文喜, 余擎. 牙髓炎的活髓保存及再生治疗新进展 [J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57 (1): 16-22.
- [9] 陈嘉琪, 董艳梅. 龋源性露髓成熟恒牙活髓保存治疗的研究进展 [J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57 (1): 95-100.
- [10] ALSUBAIT S, ALJARBOU F. Biodentine or mineral trioxide aggregate as direct pulp capping material in matural permanent teeth with carious exposure? A systematic review and meta-analysis [J]. Oper Dent, 2021, 46 (6): 631-640.
- [11] AHLAWAT M, GREWAL M S, GOEL M, et al. Direct pulp capping with mineral trioxide aggregate and biodentine in cariously exposed molar teeth: 1-year follow-up-an *in vivo* study [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2022, 14 (1): 983-985.
- [12] MOTWANI N, IKHAR A, NIKHADE P, et al. Premixed bio-ceramics: a novel pulp capping agent [J]. J Conserv Dent, 2021, 24 (2): 124-129.
- [13] SHI S, BAO Z F, LIU Y, et al. Comparison of *in vivo* dental pulp response to capping with iRoot BP Plus and mineral trioxide aggregate [J]. Int Endod J, 2016, 49 (2): 154-160.
- [14] MATSUURA T, ZIAUDDIN S M, KAWATA-MATSUURA V, et al. Long-term clinical and radiographic evaluation of the effectiveness of direct pulp capping materials: a meta-analysis [J]. Dent Mater J, 2021, 40 (1): 1-7.
- [15] 黄伟曼, 张栋杰, 胡旭初, 等. iRoot BP Plus 和 MTA 用于年轻恒牙直接盖髓的临床疗效观察 [J]. 中华口腔医学研究杂志, 2017, 11 (6): 366-370.
- [16] EIMSMARI F, RUIZ X F, MIRO Q, et al. Outcome of partial pulpotomy in cariously exposed posterior permanent teeth: a systematic review and meta-analysis [J]. J Endod, 2019, 45 (11): 1296-1306.
- [17] WILLERSHAUSEN B, WILLERSHAUSEN I, ROSS A, et al. Retrospective study on direct pulp capping with calcium hydroxide [J]. Quintessence Int, 2011, 42 (2): 165-171.
- 收稿日期: 2023-10-18 修回日期: 2024-01-10 本文编辑: 徐文璐

(上接第223页)

- [6] TILG H, ADOLPH T E, GERNER R R, et al. The intestinal microbiota in colorectal cancer [J]. Cancer Cell, 2018, 33 (6): 954-964.
- [7] GAO R Y, ZHU Y F, KONG C, et al. Alterations, interactions, and diagnostic potential of gut bacteria and viruses in colorectal cancer [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 1-13.
- [8] SHEN W T, TANG D R, WAN P, et al. Identification of tissue-specific microbial profile of esophageal squamous cell carcinoma by full-length 16S rDNA sequencing [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2022, 106 (8): 3215-3129.
- [9] JIN P, YOU P, FANG J Y, et al. Comparison of performance of two stool DNA tests and a fecal immunochemical test in detecting colorectal neoplasm: a multicenter diagnostic study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2022, 31: 654-661.
- [10] XU H L, CHEN H X, HU J J, et al. Feasibility of quantification based on novel evaluation with stool DNA and fecal immunochemical test for colorectal cancer detection [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22 (1): 1-8.
- [11] DOUGLAS G M, MAFFEI V J, ZANEVELD J R, et al. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions [J]. Nat Biotechnol, 2020, 38 (6): 685-688.
- [12] GAO H L, LV L B, ZHAO W F, et al. Diagnostic accuracy of the multi-target stool DNA test in detecting colorectal cancer: a hospital-based study [J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15 (1): 102-111.
- [13] FAN J Q, ZHAO W F, LU Q W, et al. Fecal microbial biomarkers along with multi-target stool DNA improve the diagnostic accuracy in colorectal cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15 (8): 1424-1435.
- [14] SONG M, CHAN A T, SUN J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158 (2): 322-340.
- [15] KENKHUIS M F, VAN DUIJNHOFEN F J B, VAN ROEKEL E H, et al. Longitudinal associations of fiber, vegetable, and fruit intake with quality of life and fatigue in colorectal cancer survivors up to 24 months posttreatment [J]. Am J Clin Nutr, 2022, 115 (3): 822-832.
- [16] TAHA H M, SLADE A N, SCHWARTZ B, et al. A case-control study examining the association of fiber, fruit, and vegetable intake and the risk of colorectal cancer in a Palestinian population [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (12): 1-11.
- [17] CAO X, YU G X, REN W, et al. DualWMDR: detecting epistatic interaction with dual screening and multifactor dimensionality reduction [J]. Hum Mutat, 2020, 41 (3): 719-734.
- 收稿日期: 2023-05-24 修回日期: 2023-09-12 本文编辑: 徐文璐