

食管癌患者肠道菌群分布特征与ERCC1基因rs3212986多态性的相关性研究

刘鑫^a, 沈锋^b, 刘静^b, 周莹^b, 邓玉兰^b, 余忠林^c, 丁凤娇^b
(安康市中心医院 a. 肿瘤内科; b. 检验科; c. 胸外科, 陕西安康 725000)

摘要: **目的** 分析食管癌患者肠道菌群分布特征与切除修复交叉互补基因1(ERCC1)基因rs3212986多态性的相关性研究。**方法** 选取安康市中心医院2021年4月~2024年4月收治的93例食管癌患者为观察组, 同期70例健康志愿者为对照组, 采用16S核糖体DNA(16S rDNA)鉴定技术检测肠道菌群, 分析肠道菌群Beta、Alpha多样性、物种组成及组件丰度的变化, 对比ERCC1 rs3212986位点分布状况; Spearman相关分析肠道菌群与ERCC1 rs3212986多态性的关系。**结果** 与对照组相比, 观察组基于丰度的覆盖估计值(ACE)指数、肠球菌属、酵母菌属、大肠埃希菌升高($t=2.475\sim 12.188$), 覆盖率(Goods_coverage)指数、香农(Shannon)指数、Chao1丰富度(Chao1)指数、辛普森(Simpson)指数、乳杆菌属、双歧杆菌属、消化球菌属和葡萄球菌属降低($t=2.689\sim 27.899$), 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。主坐标分析(PCoA)图显示, 观察组与对照组样本整体相距较远, 群落结构存在差异, 相比如对照组属水平, 观察组栖粪杆菌属、双歧杆菌属比例降低, 从门水平分析观察组放线菌门、拟杆菌门比例提升, 疣微菌门、厚壁菌门丰度降低($\chi^2=42.363、25.494$, 均 $P<0.05$)。且与对照组相比, 观察组ERCC1 rs3212986位点AA基因型、等位基因A频率升高, 差异具有统计学意义($\chi^2=33.951、27.866$, 均 $P<0.05$); Spearman秩相关性分析显示ERCC1 rs3212986 A等位基因与放线菌、梭杆菌属、变形菌门呈正相关($r=0.173、0.407、0.202$, 均 $P<0.05$)。与拟杆菌门、厚壁菌门呈负相关($r=-0.337、-0.219$, 均 $P<0.05$)。**结论** 在食管癌患者中肠道菌群分布特征异常表达, 并发现部分肠道菌群分布特征可能与食管癌ERCC1 rs3212986多态性有关。

关键词: 食管癌; 肠道菌群; 切除修复交叉互补基因1; 基因多态性

中图分类号: R735.1; R730.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)02-105-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.02.018

Association between Intestinal Flora Distribution Characteristics with the ERCC1 rs3212986 Polymorphism in Esophageal Cancer Patients

LIU Xin^a, SHEN Feng^b, LIU Jing^b, ZHOU Ying^b, DENG Yulan^b, YU Zhonglin^c, DING Fengjiao^b

(a. Department of Oncology; b. Department of Clinical Laboratory; c. Department of Thoracic Surgery, Ankang Central Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between the distribution characteristics of intestinal flora and the rs3212986 polymorphism of the excision repair cross complement 1 (ERCC1) gene in esophageal cancer patients. **Methods** 93 esophageal cancer patients admitted to Ankang Central Hospital from April 2021 to April 2024 were selected as the observation group, and 70 healthy volunteers were selected as the control group during the same period. 16S ribosomal DNA (16SrDNA) sequencing technology was used to detect the intestinal flora. The changes in intestinal flora Beta, Alpha diversity, species composition and component abundance changes were analyzed and the distribution status of ERCC1 rs3212986 loci was compared. Spearman correlation coefficient analysis was used to examine the relationship between intestinal flora and ERCC1 rs3212986 polymorphism. **Results** Compared to the control group, the observation group had higher Abundance-based Coverage Estimator (ACE) index, *Enterococcus spp*, *Saccharomyces spp*, and *Escherichia coli spp* ($t=2.475\sim 12.188$), while the coverage index (Goods_coverage), Shannon index, Chao1 enrichment index (Chao1), Simpson index (Simpson), *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Digestive Coccus spp*, *Staphylococcus spp* decreased ($t=2.689\sim 27.899$), with statistically significant differences (all $P<0.05$). The Principal Coordinate Analysis (PCoA) plots showed that the overall distance between samples in the observation group and the control group was relatively large, indicating distinct community structure. Compared to the control group at the genus level, the proportions of the *peritrophic E. faecalis* and *Bifidobacterium spp* decreased in the observation group. At the phylum level, the proportions of the *Actinobacteria* and *Bacteroidetes* increased, while the abundance of the *Wart*

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(项目编号: 2022C007)。

作者简介: 刘鑫(1981-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 肿瘤综合治疗, E-mail: ya7057924@163.com。

通讯作者: 丁凤娇(1989-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 临床检验诊断学。

Micronuclei and *Thick-walled Bacteria* decreased($\chi^2=46.363, 25.494$, all $P<0.05$). Furthermore, compared with the control group, the observation group exhibited a statistically significant increase in the frequency of the A allele at the ERCC1 rs3212986 AA genotype ($\chi^2=33.951, 27.866$, all $P<0.05$). Spearman's rank correlation analysis showed that the ERCC1 rs3212986 A allele positively correlated with the phyla of *Actinobacteria*, *Clostridium*, and *Proteobacteria* ($r=0.173, 0.407, 0.202$, all $P<0.05$), while negatively correlated with *Bacteroidetes* and *Firmicutes* ($r=-0.337, -0.219$, all $P<0.05$). **Conclusions** Abnormal intestinal flora distribution features were observed in patients with esophageal cancer, and some of the intestinal flora distribution features may be associated with the ERCC1 rs3212986 polymorphism in esophageal cancer.

Keywords: esophageal cancer; intestinal flora; excision repair cross-complementary gene 1; gene polymorphism

食管癌(esophageal cancer, EC)属于消化道恶性肿瘤,发病率居世界第6位,每年新增病例超过全球半数,病死率高居全球首列,对患者和社会造成经济负担^[1-2]。目前研究多关注于遗传、外部环境因素,了解机体内环境与多种疾病维持肠道微生态平衡相关。肠道微生物是机体稳态主要构成,因机体正常肠道中含有大量微生物群落,即肠道菌群。健康体内以益生菌为主,利于保护肠黏膜,抵御寄生虫、致病菌、病毒等入侵,是维护宿主健康的重要手段,也是肠道中天然生物屏障。此外,肠道微生态失衡会降低对宿主保护,造成机体出现代谢障碍,促进疾病发生^[3-4]。切除修复交叉互补基因1(excision repair crossover complementary gene, ERCC1)为核苷酸外切修复酶家族的成员之一,位于19q13.2,涉及脱氧核糖核酸(DNA)损伤修复,与细胞存活相关,其低表达与基因不稳定性及肿瘤恶性表型有关。研究表明DNA损伤修复过程中相关基因发挥着调控作用,单核苷酸多态性(SNP)可以改变DNA修复蛋白功能,对损伤修复能力产生影响^[5]。但目前关于EC患者肠道菌群分布特征与ERCC1基因rs3212986多态性的研究机制阐释尚不充分。基于此旨在探讨EC患者肠道菌群分布特征与ERCC1基因rs3212986多态性的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择安康市中心医院2021年4月~2024年4月收治的EC患者93例为观察组,其中男性50例,女性43,平均年龄 60.05 ± 8.63 岁,体质指数(BMI) $23.52 \pm 0.57\text{kg/m}^2$,饮食习惯:嗜辣20例,嗜冷18例,油炸33例,其他22例;同期70例体检健康志愿者为对照组,其中男性40例,女性30例,平均年龄 58.77 ± 8.92 岁, BMI $23.44 \pm 0.69\text{kg/m}^2$,饮食习惯:嗜辣15例,嗜冷14例,油炸22例,其他19例。两组基础资料相比差异无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。纳入标准:①经内镜检查与病理检查确诊为食管癌;②术中探查或术前影像学未见明确远处转移征象及种植转移;③临床资料完整,无放疗禁忌证者。排除标准:①影像学显示存在远处转移;②患有精神类疾病,不能配合治疗的患者;③患有胃肠疾病或慢性便秘或腹泻;④临床资料不完整者;⑤合并其他部位的肿瘤;⑥近一个月使用益生菌、抗生素或其

他影响肠道菌群的药物。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经安康市中心医院医学伦理委员会审核批准[(2021)伦审第(52)号]。

1.2 仪器与试剂 仪器:台式离心机(沃信仪器有限公司,无锡), QuantiFluor™ 荧光计(美国Promega公司), Qubit® 3.0 荧光定量仪(赛默飞世尔科技), 漩涡震荡仪(英国BIBBY公司)。试剂:DNA提取试剂盒(纽思格生物医学科技有限公司,上海), SNP基因分型试剂盒(Thermo Fisher Scientific, 美国), EDTA抗凝采血管(索莱宝科技有限公司,北京), 磷酸盐缓冲液(希言科学仪器有限公司,上海)。

1.3 方法

1.3.1 肠道菌群检测:收集研究对象新鲜粪便标本2g,于具盖粪便样本盒中,注意避免粪便样本污染,密封冷链转运至实验室, -80°C 冰箱保存。16S核糖体DNA鉴定(16S rDNA)检测肠道菌群:①DNA提取:取出待测样本,用无菌氯化钠溶液溶解,振荡器震荡混匀后用生理盐水以10倍连续法将标本稀释为 $10^{-1} \sim 10^{-8}$ 的梯度浓度,加入缓冲液,混匀,在 80°C 水浴锅内孵育10min离心处理,静置10min,加缓冲液,离心5min,将抑制剂吸附片InhibitEX放入离心管中,室温浸泡2min,待吸附片重悬,彻底打开,1200r/min离心5min,吸取上层液体转移至新1.5ml EP管中,加蛋白酶K溶解液与缓冲液GB,上涡旋震荡仪混匀10s, 75°C 水浴孵育5min,并转移到吸附柱内,加缓冲液GD(确定已加无水乙醇),加入漂洗液,离心30s,倒掉废液,静置5min,晾干吸附材料中残余漂洗液,用粪便基因组DNA提取试剂盒进行粪便标本微生物DNA提取,在核酸微量检测仪上用焦碳酸二乙酯(diethyl pyrocarbonate, DEPC)水调零后,回收DNA片段在 $A_{260\text{nm}}$ 处有显著吸收峰, $A_{260\text{nm}}$ 值为1,约 $40\mu\text{g/ml}$ 单链DNA, $50\mu\text{g/ml}$ 双链DNA。②DNA测序分析:带有barcode的特异引物扩增16S rDNA的V3+V4区;聚合酶链式反应(PCR)扩增产物切胶回收,用QuantiFluor™ 荧光计定量。将纯化扩增产物等量混合,连接测序接头,构建测序文库,HiSeq2500PE250上机测序。③PCR扩增:DNA用Qubit®3.0 荧光定量仪定量后,在16S(V3+V4)区域扩增建库,将DNA合格片段回收定量,纯化, DNA

大小行磁珠筛选,用达瑞DA8600平台开展实验测序和探针杂交捕获.并通过测序列拼接对序列质量进行过滤与质控,分类操作单元(operational taxonomic units, OTUs)聚类分析:将成对的reads合并成1条序列后,利用usearchglobal合并相似度在97%以上的序列,生成OTUs。④以OTUs聚类分析结果为依据,统计覆盖率(Goods_coverage指数)描述测序深度,取Alpha多样性,基于丰度的覆盖估计值(Abundance-based Coverage Estimator, ACE)指数、Chao1丰富度指数(Chao1 richness index)、辛普森(Simpson)指数、香农(Shannon)指数分析两组样本物种分布丰富度与多样性,并直观展示测序深度,数值越大表示样本中物种含量越丰富。

1.3.2 ERCC1 rs3212986位点 SNP 检测:对所有研究对象采集4ml静脉血置于EDTA真空抗凝管,按照试剂说明提取患者DNA,在-85℃冷藏.用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术检测ERCC1基因型,通过对SNP位点突变频率、突变类型及功能筛选出功能性位点,找出rs3212986位点的基因组序列,设计特异性引物行PCR扩增,反应体系13μl,将设计好的引物和探针各取0.5μl, DNA取2μl,灭菌双蒸水补至10μl,扩增条件:在荧光PCR检测仪器中设置95℃预变性1min,95℃变性40s,60℃复性1min,72℃延伸5min,共45个循环. ERCC1下游引物:5'-CTCATGTAGTGGTCGTCGTAG-3',上游引物:5'-CCGTCATTAGGCGGTCGGAA-3'。

1.4 统计学分析 用SPSS25.0统计分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比用t检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;Spearman相关性分析患者肠道菌群与ERCC1基因多态性的关系,利用Hardy-Weinberg平衡定律处理ERCC1 rs3212986的理论值公式为 $p^2+2pq+q^2=1$, p、q为该位点2个等位基因频率, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人群肠道菌群16S rDNA基因测序分析 共采集163个样本,每个样品reads平均28条,其最少的4755个,最多为4911个,经质控过滤处理共获3820个reads,非靶区域的序列数目去除,构建了扩增子序列变量表,共生成ASVs1775个.从分类注释中共识别28个门,92个纲,135个目,211个科,355属的细菌。

2.2 两组人群Alpha多样性结果 见表1.与对照组比较,观察组ACE指数升高,Goods_coverage指数、Shannon指数、Chao1指数、Simpson指数降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 两组人群肠道菌群β多样性分析 见图1.采用PCoA图分析比较观察组与对照组的肠道菌群的

组成差异,同时用Anosim分析二组间差异的统计关系,结果显示观察组与对照组样本中菌群结构存在差异,组间差异大于组内差异($r=0.073, P=0.021$)。

表1 对比两组人群 Alpha 多样性 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=70)	观察组 (n=93)	t	P
ACE 指数	611.77 ± 255.19	722.39 ± 301.25	2.475	0.014
Shannon 指数	5.28 ± 1.02	4.72 ± 0.90	3.787	0.001
Chao1 指数	728.04 ± 301.27	611.18 ± 252.79	2.689	0.007
Simpson 指数	1.04 ± 0.08	0.88 ± 0.05	16.634	<0.001
Goods_coverage 指数	1605.11 ± 107.66	844.04 ± 208.13	27.899	<0.001

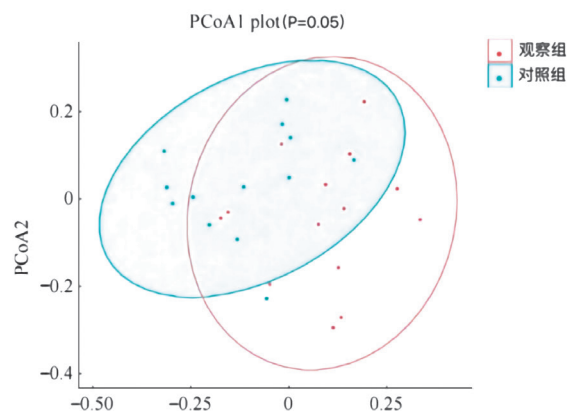


图1 两组人群肠道菌群β多样性

2.4 两组人群肠道菌群数量 见表2.与对照组比较,观察组肠球菌属、酵母菌属、大肠埃希菌升高,乳杆菌属、双歧杆菌属、消化球菌属、葡萄球菌属降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 对比两组肠道菌群数量 ($\bar{x} \pm s$)

菌属	对照组 (n=70)	观察组 (n=93)	t	P
乳杆菌属	8.28 ± 1.80	5.61 ± 1.52	10.252	<0.001
双歧杆菌属	8.17 ± 1.58	6.22 ± 1.14	9.154	<0.001
消化球菌属	5.29 ± 1.07	4.10 ± 0.62	9.179	<0.001
葡萄球菌属	5.77 ± 1.34	3.52 ± 0.41	15.283	<0.001
肠球菌属	8.20 ± 1.63	9.58 ± 2.05	4.635	<0.001
酵母菌属	5.60 ± 0.74	6.90 ± 0.62	12.188	<0.001
大肠埃希菌	6.91 ± 1.11	8.26 ± 1.51	6.305	<0.001

2.5 两组人群肠道菌群OTUs聚类分析 见表3.对肠道菌群属水平分布占丰度排名前10物种分析,与对照组比较,观察组患者中葡萄球菌属、肠球菌属分布升高,栖粪杆菌属、双歧杆菌属比例降低;从门水平分析,观察组放线菌门、拟杆菌门比例提升,而疣微菌门、厚壁菌门丰度比例降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表3 对比两组肠道菌群在门、属水平的分布情况 [n (%)]

细菌门属	观察组	对照组	χ^2	P	
属水平分布	双歧杆菌属	4 (4.30)	22 (31.43)	21.993	< 0.001
	栖粪杆菌属	2 (2.15)	14 (20.00)	12.999	< 0.001
	乳杆菌属	8 (8.60)	9 (12.86)	0.774	0.379
	梭杆菌属	7 (7.53)	8 (11.43)	0.728	0.394
	葡萄球菌属	18 (19.35)	4 (5.71)	6.395	0.012
	肠球菌属	24 (25.81)	2 (2.86)	15.690	< 0.001
	克雷伯菌属	7 (7.53)	1 (1.43)	3.345	0.067
	普雷沃菌属	6 (6.45)	2 (2.86)	1.106	0.293
	大肠埃希菌属	9 (9.68)	3 (4.29)	1.702	1.192
	罗氏菌属	8 (8.60)	5 (7.14)	0.116	0.734
门水平分布	放线菌门	30 (32.26)	9 (12.86)	8.259	0.004
	拟杆菌门	27 (29.03)	8 (11.43)	7.398	0.007
	变形菌门	14 (15.05)	11 (15.71)	0.013	0.908
	厚壁菌门	9 (9.68)	20 (28.57)	9.748	0.002
	疣微菌门	13 (13.98)	22 (31.43)	7.213	0.007

2.6 两组人群肠道菌群 LefSe 物种差异分析 见图2。通过 LefSe 差异分析筛选出 14 个有显著差异的肠菌丰度, 线性判别分析其中肠杆菌、肠杆菌 E.20、乳杆菌、芽孢杆菌纲、变形杆菌、马赛拟杆菌、消化链球菌科在观察组明显高于对照组; 而厚壁菌纲、颤螺旋菌目、瘤胃菌科、唾液链球菌、罗氏菌属、大肠埃希菌-志贺菌

属、栖粪杆菌属在观察组低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.7 两组人群 ERCC1 rs3212986 多态性分析 见表4。两组 ERCC1rs3212986 位点基因型和等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$), 与对照组相比, 观察组 ERCC1rs3212986 位点 AA 基因型和等位基因 A 频率升高, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

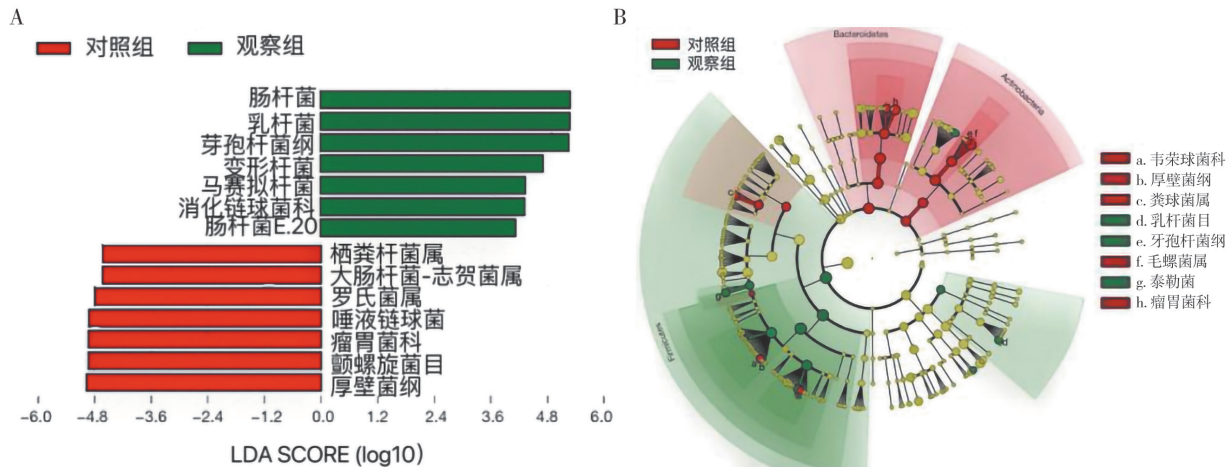


图2 两组人群肠道菌群 LefSe 分析柱状图(A)及进化分支图(B)

表4 对比两组人群 ERCC1 rs3212986 多态性分析

基因型	对照组 (n=70)	观察组 (n=93)	χ^2	p	
ERCC1 基因型	AA	11 (15.71)	28 (30.11)	33.951	<0.001
	CA	16 (22.86)	49 (52.69)		
	CC	43 (61.43)	16 (17.20)		
ERCC1 等位基因	A	38 (27.14)	105 (56.45)	27.866	<0.001
	C	102 (72.86)	81 (43.55)		

2.8 EC患者肠道菌群与ERCC1 rs3212986基因型的相关性分析 Spearman秩相关性分析显示ERCC1 rs3212986 A等位基因与放线菌、梭杆菌属、变形菌门呈正相关($r=0.173$ 、 0.407 、 0.202 , 均 $P<0.001$), 与拟杆菌门、厚壁菌门呈负相关($r=-0.337$ 、 -0.219 , 均 $P<0.05$)。

3 讨论

临床研究显示^[7-8], 疾病中肠道菌群动态变化存在差异, 并且差异菌属与抗结核药物性肝损伤发生有关, 说明了肠道菌群多样性越高, 机体越健康, 当肠道菌群多样性下降与疾病发生有关, 说明了肠道菌群变化会影响机体生长代谢, 免疫调节系统。也有学者指出^[9-10], EC患者化疗前后肠道菌群有变化, 其中受益菌群罗氏菌属、乳杆菌的产短链脂肪酸菌属增多, 并发现其紊乱程度与口腔微生态极有相似性, 在不同区域有不同特点, 共同促进EC进展。文献[11-12]报道, 食管鳞状细胞癌患者与健康者肠道菌群明显不同, 特异性变化菌群与EC发病相关, 为EC诊断与治疗提供新思路。可能机制为健康情况下肠道菌群处于动态平衡中, 可维持肠道内稳态, 一旦菌群种类与数量产生变化将激活免疫及炎症反应, 而EC肠道微生物菌群异常会对预后存在潜在区分能力, 随二代测序技术发展, 肠道菌群数量在正常机体中约有百万个, 不但在体内发挥作用, 还参与了多种组织器官生理病理过程。此外, 体内致病菌与益生菌失调、造成肠道菌群不能与黏膜上特定受体结合产生定殖抵抗, 削弱了病原菌防御作用, 促进疾病进展^[13]。本结果显示, 较对照组、观察组Alpha多样性、肠道菌群数量、肠道菌群门、属水平分布存在差异, 表明EC患者肠道内环境稳态被打破, 致病菌与益生菌失去动态平衡。认为肠道菌群紊乱促使机体中致病菌通过削弱宿主免疫力, 发挥致病作用, 造成免疫力下降, 抵抗病原菌侵入能力降低, 加速疾病进展。

ERCC1 rs3212986是种高度保守的单链DNA内切酶, 突变可导致8 092位碱基C被A替换, 其表达产物与DNA切除修复酶通过互补基因相互结合而生成XPF-ERCC1核酸酶复合物, 是种特异性内切酶, 反映了核苷酸切除修复(NER)途径中DNA损伤识别、切除的双重作用^[14]。研究显示^[15-17], ERCC1基因型通过抑制增殖相关基因表达(Cyclin D1等), 上调凋亡相关基因表达(PTEN等)在修复癌细胞DNA损伤中发挥抑制EC病情进展作用, 同时通过调控ERCC1表达及功能, 降低内切酶活性, 引起基因组不稳定性, 使肿瘤恶性转化。另外低氧使机体激活ERCC1基因功能受到抑制, 无法诱导ERCC1基因表达, 造成NER系统修复和修复效率下降, 使损伤处大量受损DNA分子堆积, 影响基因组稳定性, 加

剧细胞组织损伤促进疾病进展^[18]。本研究发现, 对照组与观察组患者ERCC1基因多态性分布存在差异, EC组AA基因型和等位基因A频率升高。究其原因认为AA基因型患者更易发生肿瘤恶化, CA、CC基因型生存预后较好, 是由于疾病进展为多基因共同调控生理过程, 抑癌基因与癌基因失衡是患者的病机, 以此对预后发展产生影响。此外肠道菌群能够调控免疫系统-微生物-肿瘤轴, 介导炎症, 不仅影响肠道营养物质吸收、分解, 还影响新陈代谢, 促进肿瘤微环境变化, 缓解病情进展, 两者可能存在关系^[19-20]。同时进行Spearman秩相关性分析, ERCC1 rs3212986A等位基因与放线菌、梭杆菌属、变形菌门呈正相关, 与拟杆菌门、厚壁菌门呈负相关。表示肠道菌群紊乱还可能与ERCC1基因多态性结合共同参与疾病进展。提示临床应早期监测肠道菌群特征, 关注ERCC1基因多态性以改善患者预后风险。然而因本研究样本量较小, 且未考虑地域、民族等因素, 故未来可通过扩大样本量, 收集不同患者深入研究ERCC1基因多态性, 并从肠道微生物角度出发, 探索机体肠道菌群是否发生改变, 进一步了解ERCC1基因多态性与肠道菌群变化的关联性, 阐明其具体机制。

综上所述, 肠道菌群特征、ERCC1基因多态性在EC患者中变化异常及存在部分相关性, 体现了对ERCC1基因多态性检测可能对EC诊断及治疗提供参考具有积极意义。

参考文献:

- [1] 朱娇, 孙国才, 刘素荣, 等. 食管癌患者血清神经元特异性烯醇化酶与长链非编码RNA ITGA9-AS1水平联合检测的实验诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 62-64, 99.
ZHU J, SUN G C, LIU S R, et al. Experimental diagnostic value of combined detection of serum neuron-specific enolase and long non-coding RNA ITGA9-AS1 in patients with esophageal cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 62-64, 99.
- [2] ZHU H C, MA X, YE T, et al. Esophageal cancer in China: practice and research in the new era[J]. International Journal of Cancer, 2023, 152(9): 1741-1751.
- [3] CHEUNG M K, YUE G G L, LAUW S, et al. Alterations in gut microbiota of esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2022, 37(10): 1919-1927.
- [4] GROVER K, GREGORY S, GIBBS J F, et al. A discussion of the gut microbiome's development, determinants, and dysbiosis in cancers of the esophagus and stomach[J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2021, 12(Suppl 2): S290-S300.
- [5] LIU M, QIU Z F, YANG Q. Association between ERCC1 gene polymorphism (rs11615) and colorectal

- cancer susceptibility: a meta-analysis of medical image fusion and safety applications [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 2022: 9988513.
- [6] 国家消化内镜专业质控中心,国家消化系疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,等.中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)[J].*中华消化内镜杂志*,2019,36(11):793-801.
National Quality Control Center of Digestive Endoscopy, National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Early Gastrointestinal-Cancer Prevention & Treatment Center Alliance(GECA), et al. China experts consensus on the protocol of early esophageal cancer and pre-cancerous lesion screening(2019, Xinxiang) [J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2019, 36(11): 793-801.
- [7] 姚琳,顾斌斌,严瑾瑜,等.基于16S rDNA高通量测序研究肠道菌群与抗结核药物性肝损伤的相关性[J].*临床肺科杂志*,2023,28(12):1803-1809, 1818.
YAO L, GU B B, YAN J Y, et al. Study on the correlation between gut microbiota and antituberculosis drug-induced liver injury based on high-throughput sequencing of 16S rDNA[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2023, 28(12): 1803-1809, 1818.
- [8] GAO S G, ZHANG Z C, SUN K, et al. Upper gastrointestinal tract microbiota with oral origin in relation to oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Annals of Medicine*, 2023, 55(2): 2295401.
- [9] 曹云,张熔熔,袁晓敏,等.肠道菌群与结肠癌术后手术部位感染关系研究进展[J].*中华医院感染学杂志*,2020,30(20):3196-3200.
CAO Y, ZHANG R R, YUAN X M, et al. Progress of research on relationship between intestinal flora and postoperative surgical site infection in colon cancer patients[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2020, 30(20): 3196-3200.
- [10] 张江浩,万里新,尚付梅,等.高通量测序技术分析化疗对食管癌患者肠道菌群的影响及其与化疗效果的关系[J].*中国医药*,2023,18(4):536-541.
ZHANG J H, WAN L X, SHANG F M, et al. Analysis of the effect of chemotherapy on intestinal flora of patients with esophageal cancer by high-throughput sequencing technology and the relationship of intestinal flora with the efficacy of chemotherapy[J]. *China Medicine*, 2023, 18(4): 536-541.
- [11] 张玉双,孔令洋,管佳畅,等.基于16S rDNA测序探索食管鳞状细胞癌患者肠道菌群特征[J].*中国全科医学*,2023,26(20):2496-2502.
ZHANG Y S, KONG L Y, GUAN J C, et al. 16S rDNA sequence analysis of the characteristics of gut flora in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chinese General Practice*, 2023, 26(20): 2496-2502.
- [12] 万萍,沈伟涛,彭珍燕,等.基于PacBio SMRT测序技术分析食管癌特征性肠道菌群及其生物标志物[J].*环境与职业医学*,2022,39(9):1011-1020.
WAN P, SHEN W T, PENG Z Y, et al. Characteristic intestinal flora and associated biomarkers in esophageal cancer based on PacBio SMRT sequencing[J]. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2022, 39(9): 1011-1020.
- [13] 刘渊杰,王帅奇.肠道菌群特征与食管癌患者术后肺部感染的关系[J].*中国微生态学杂志*,2023,35(10):1178-1181, 1186.
LIU Y J, WANG S Q. The relationship between intestinal flora and postoperative pulmonary infection in patients with esophageal cancer[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2023, 35(10): 1178-1181, 1186.
- [14] AKAHORI R, TAKAMORI C E, WAKASUGI M, et al. Mapping of the regions implicated in nuclear localization of multi-functional DNA repair endonuclease XPF-ERCC1[J]. *Genes to Cells*, 2022, 27(5): 356-367.
- [15] 蔡红,施爱花,秦璐璐.ERCC1基因多态性对肺癌合并恶性胸腔积液易感性的影响与作用机制[J].*临床肺科杂志*,2024,29(10):1550-1554.
CAI H, SHI A H, QIN L L. Mechanism of ERCC1 gene polymorphism on susceptibility to malignant pleural effusion in lung cancer[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2024, 29(10): 1550-1554.
- [16] 李强虎,辛勇.GSTP1和ERCC1基因多态性与食管癌患者放疗敏感性及预后的关系[J].*北华大学学报(自然科学版)*,2024,25(1):60-65.
LI Q H, XIN Y. Relationship between GSTP1 and ERCC1 gene polymorphisms and radiation sensitivity and prognosis in esophageal cancer patients[J]. *Journal of Beihua University(Natural Science)*, 2024, 25(1): 60-65.
- [17] OBERMANN R, YEMANE B, JARVIS C, et al. Small molecule antagonists of the DNA repair ERCC1/XPA protein-protein interaction[J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(8): e202300648.
- [18] 石庆丽,贾嘉琦,李秀艳,等.急性缺血性脑卒中患者血清Hcy, LncRNA CAI2和ERCC1表达水平与预测并发认知障碍的价值研究[J].*现代检验医学杂志*, 2022, 37(4):53-58.
SHI Q L, JIA J Q, LI X Y, et al. Serum Hcy, LncRNA CAI2 and ERCC1 expression levels in patients with acute ischemic stroke and the value of predicting cognitive impairment[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 53-58.
- [19] 周志坤,田艳红,徐婷,等.ERCC1表达及基因多态性与口腔鳞状细胞癌患者临床特征及生存期的关系[J].*实用癌症杂志*,2022,37(8):1229-1232.
ZHOU Z K, TIAN Y H, XU T, et al. Relationship between ERCC1 expression, polymorphisms and clinical characteristics, survival time in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2022, 37(8): 1229-1232.
- [20] LI Y, WEI B, XUE X, et al. Microbiome changes in esophageal cancer: implications for pathogenesis and prognosis[J]. *Cancer Biology & Medicine*, 2023, 21(2): 163-174.

收稿日期: 2024-12-23

修回日期: 2025-04-03