

• 临床研究 •

# 非头颈部恶性肿瘤并放射线口腔黏膜炎患者 口腔菌群和细胞免疫功能变化

陈春晖, 李小芳, 王鹏程

金华市中心医院口腔科, 浙江 321000

**摘要:**目的 探讨非头颈部恶性肿瘤并放射线口腔黏膜炎(ROM)患者口腔菌群和细胞免疫功能的变化。方法 选择 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在我院口腔科接受放化疗治疗的非头颈部恶性肿瘤并发 ROM 患者 30 例为 ROM 组, 选择在同期接受放化疗治疗但未发生 ROM 的 30 例患者为非 ROM 组。将 1~2 级 ROM 患者纳入轻症组, 将 3~4 级 ROM 患者纳入重症组。患者均在放化疗治疗结束当天禁食禁水, 静卧于床上, 使用一次性无菌棉签采集口腔、软腭、硬腭、两侧颊黏膜等部位黏膜样本。采用 Illumina 测序仪进行 16S rRNA 基因测序, 使用贝叶斯算法对 OTU 在各个分类水平上的群落组成进行统计。采用流式细胞术检测所有研究对象 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平。结果 ROM 组和非 ROM 组患者在性别、年龄、肿瘤分期、肿瘤类型和合并糖尿病方面差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。相比非 ROM 组, ROM 组患者口腔菌群 Chao1 指数和 Shannon 指数均较低, Simpson 指数、链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度均较高(均  $P < 0.05$ )。ROM 组患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平均低于非 ROM 组(均  $P < 0.05$ )。重症组患者口腔菌群 Chao1 指数和 Shannon 指数均低于轻症组, Simpson 指数、链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度均高于轻症组(均  $P < 0.05$ )。重症组患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平均低于轻症组(均  $P < 0.05$ )。结论 ROM 患者口腔菌群多样性表现为 Chao1 指数和 Shannon 指数降低, Simpson 指数升高, 其中链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度显著变化。此外, ROM 患者细胞免疫功能显著降低。

**关键词:** 非头颈部恶性肿瘤; 放化疗; 口腔黏膜炎; 口腔菌群; 细胞免疫

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1005-376X (2023) 04-0436-04

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.202304011

## Changes of oral flora and cellular immune function in patients with non-head and neck malignant tumors and radiation-induced oral mucositis

CHEN Chun-hui\*, LI Xiao-fang, WANG Peng-cheng

\*Department of Stomatology, Jinhua Central Hospital, Jinhua, Zhejiang, 321000, China

Corresponding author: LI Xiao-fang, E-mail: 505729571@qq.com

**Abstract: Objective** To observe the changes of oral flora and cellular immune function in patients with non-head and neck malignant tumors and radiation-induced oral mucositis (ROM). **Methods** Thirty patients with ROM caused by radiotherapy and chemotherapy for non-head and neck malignant tumors who were admitted to the Department of Stomatology of our hospital from January 2020 to March 2022 were selected as the ROM group, and 30 patients who received radiotherapy and chemotherapy in our hospital but did not develop ROM were selected as the non-ROM group. Patients with grade 1 - 2 ROM were included in the mild group, and those with grade 3 - 4 ROM were included in the severe group. Oral mucosal samples were collected from the patients on the day of the end of radiotherapy and chemotherapy treatment. Before the collection, the patients were fasted from food and water while laying still in bed. Illumina sequencing was used for 16S rRNA gene sequencing, and the Bayesian algorithm was used to calculate the community composition of OTUs at each taxonomic level. Flow cytometry was used to detect the levels of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, B cell and NK cell in all subjects. **Results** There were no significant differences between ROM group and non-ROM group in gender, age, tumor stage, tumor type and diabetes (all  $P > 0.05$ ). *Streptococcus*, *Actinomyces* and *Prevotella* were higher in ROM group than those in

基金项目: 金华市科技厅项目基金(2022-4-111)

作者简介: 陈春晖(1984-), 男, 硕士, 主治医师, 从事口腔内科疾病治疗, E-mail: rainbowone2021@163.com

通信作者: 李小芳(1973-), 男, 本科, 副主任医师, 从事口腔内科疾病治疗, E-mail: 505729571@qq.com

the non-ROM group (all  $P < 0.05$ ); the levels of peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, B and NK cell contents in the ROM group were lower than those in the non-ROM group. In the severe group, the Chao1 index and Shannon index of oral microbial community were lower than those in the mild group, while the Simpson index and relative abundances of *Streptococcus*, *Actinobacteria* and *Prevotella* were higher than those in the severe group respectively (all  $P < 0.05$ ). The levels of peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, B and NK cell in the severe group were lower than those in the mild group respectively (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The diversity of oral microecology in patients with ROM is manifested by a decrease of Chao1 index and Shannon index, and an increase of Simpson index, and the relative abundances of *Streptococcus*, *Actinomyces* and *Prevotella* changed significantly. The cellular immune functions of ROM patients are significantly reduced.

**Keywords:** Non-head and neck cancer; Radiotherapy and chemotherapy; Oral mucositis; Oral flora; Cellular immunity

放射性口腔黏膜炎 (radiation oral mucositis, ROM) 是指口腔黏膜上皮发生炎症性和/或溃疡性病损, 通常由微生物感染、免疫功能紊乱、理化损伤和药物等因素引起, 是接受放化疗治疗的恶性肿瘤患者最常见的并发症之一<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明, 头颈部肿瘤患者 ROM 的发生率显著高于非头颈部肿瘤患者, ROM 可导致口腔疼痛, 影响患者的进食、语言和睡眠, 同时还会表现出味觉障碍, 影响患者抗肿瘤治疗的耐受性<sup>[4-5]</sup>。口腔微生态的研究<sup>[6-7]</sup>发现, 口腔微生态的改变和口腔黏膜完整性的丧失会引发局部感染事件, 其中中性粒细胞功能的改变还会进一步增加继发性菌血症的风险。尽管人们对于头颈部恶性肿瘤患者 ROM 相关口腔微生态改变已进行了一些研究<sup>[8-9]</sup>, 但对于非头颈部肿瘤患者 ROM 所引起的口腔微生态和细胞免疫功能改变特征仍不清楚。本研究旨在探讨这些特点。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在金华市中心医院口腔科接受放化疗治疗的非头颈部恶性肿瘤并发 ROM 患者 30 例为 ROM 组。纳入标准: (1) 年龄 30~70 周岁; (2) 患者病理诊断明确为非头颈部肿瘤, 且在我院接受放化疗治疗; (3) 符合 ROM 的诊断标准<sup>[10]</sup>。排除标准: (1) 具有口腔黏膜炎史或老年干性口腔黏膜炎; (2) 合并严重心、肝或肾功能障碍; (3) 姑息性治疗; (4) 合并重度营养不良。同时, 选择同期接受放化疗治疗但未发生 ROM 的非头颈部恶性肿瘤患者 30 例为非 ROM 组。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究纳入的所有对象均签署了知情同意书并经过医院医学伦理委员会审核通过 (2022860101)。

**1.2 ROM 分级评估** ROM 分级评估参照 WHO 标准<sup>[11]</sup>。0 级: 无症状; 1 级: 疼痛或红斑; 2 级: 红斑、溃疡, 能进食固体。3 级: 溃疡, 只能进食流质; 4 级: 无法进食。将 1~2 级 ROM 患者纳入轻症组, 将 3~4 级 ROM 患者纳入重症组。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	肿瘤分期 (T1~T2/ T3~T4)	肿瘤类型 (肺癌/胃癌/ 乳腺癌/其他)	合并 糖尿病
ROM 组	30	18/12	58.34±5.18	15/15	10/8/6/6	3
非 ROM 组	30	16/14	57.71±4.98	13/17	10/10/5/5	4
$t$ 或 $\chi^2$ 值		0.272	0.480	0.268	0.404	0.162
$P$ 值		0.521	0.633	0.518	0.939	0.402

**1.3 口腔微生态分析** 患者均在放化疗治疗结束次日 10 时前采集口腔样本, 此时患者需静卧于床上并禁食禁水, 使用一次性无菌棉签刮取口腔、软腭、硬腭、两侧颊黏膜等部位黏膜, 将无菌棉签折断置于 EP 管中, 并送至指定公司进行 16S rRNA 基因测序。本研究使用 Illumina MiSeq 平台进行基因测序, 采用贝叶斯算法对 OTU 在各个分类水平上的群落组成进行统计, 使用 Mothur 软件对 Chao1 指数、Shannon 指数和 Simpson 指数等不同层面的多样性参数进行计算。

**1.4 细胞免疫功能检测** 患者均在放化疗治疗结束次日清晨抽取外周静脉血 2 mL, 经密度梯度离心法制备为外周血单个核淋巴细胞, 调整至统一浓度后, 在避光条件下依次统一加入对应抗体, 采用流式细胞术检测所有研究对象 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平。所用抗体购自美国 BD 公司。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行处理及分析。正态分布的连续变量以均值±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较采用独立样本  $t$  检验, 多组比较采用  $F$  检验。计数资料以例数或百分率 (%) 表示, 两组之间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组患者口腔菌群比较** ROM 组患者口腔菌群 Chao1 指数、Shannon 指数均低于非 ROM 组, Simpson 指数、链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度均高于非 ROM 组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者口腔菌群比较

组别	例数	Chao1 指数	Simpson 指数	Shannon 指数	链球菌属(%)	放线菌属(%)	普雷沃菌属(%)
ROM 组	30	286.30±65.34	0.72±0.25	3.55±0.72	15.30±4.35	10.58±3.52	7.86±2.51
非 ROM 组	30	343.53±78.52	0.60±0.21	4.03±0.78	11.83±3.46	8.70±2.86	6.08±2.29
<i>t</i> 值		3.069	2.013	2.477	3.419	2.270	2.869
<i>P</i> 值		0.003	0.049	0.016	0.001	0.027	0.006

2.2 两组患者细胞免疫功能比较 ROM 组患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平均低于非 ROM 组，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者细胞免疫功能比较

组别	例数	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	B 细胞(%)	NK 细胞(%)
ROM 组	30	1.03±0.20	8.38±2.57	16.75±3.76
非 ROM 组	30	1.21±0.25	10.86±2.79	19.83±3.71
<i>t</i> 值		3.079	3.581	3.194
<i>P</i> 值		0.003	<0.001	0.002

2.3 不同严重程度 ROM 患者口腔菌群比较 重症组患者口腔菌群 Chao1 指数、Shannon 指数均低于轻症组，Simpson 指数、链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度均高于轻症组，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 4。

2.4 不同严重程度 ROM 患者细胞免疫功能比较 重症组患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平均低于轻症组，差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 5。

表 4 不同严重程度 ROM 患者口腔菌群比较

组别	例数	Chao1 指数	Simpson 指数	Shannon 指数	链球菌属(%)	放线菌属(%)	普雷沃菌属(%)
轻症组	21	303.43±35.64	0.80±0.15	3.71±0.42	13.53±3.79	9.20±2.86	6.58±2.39
重症组	9	270.66±32.43	0.65±0.13	3.28±0.30	18.34±4.28	13.43±3.25	8.83±2.34
<i>t</i> 值		2.367	2.604	2.771	3.067	3.567	3.566
<i>P</i> 值		0.025	0.015	0.010	0.005	0.001	0.001

表 5 不同严重程度 ROM 患者细胞免疫功能比较

分组	例数	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	B 细胞(%)	NK 细胞(%)
轻症组	21	1.10±0.21	9.18±2.31	17.83±2.58
重症组	9	0.86±0.19	6.03±1.80	13.34±2.41
<i>t</i> 值		2.946	3.633	4.361
<i>P</i> 值		0.006	0.001	<0.001

### 3 讨论

3.1 ROM 对恶性肿瘤患者放化疗治疗的影响 研究<sup>[12]</sup>表明，ROM 通常在累计接受放射剂量达到 10 Gy 时出现，并随放射剂量增加而加重。Ⅲ级及以上 ROM 的总体发生率超过 30%，在接受放化疗治疗的头颈部肿瘤患者中发生率相对较高，在非头颈部恶性肿瘤患者中则相对较低<sup>[13]</sup>。轻度 ROM 的表现为口腔黏膜轻度红肿，患者感觉口腔干燥、疼痛和灼热感<sup>[14]</sup>。而严重 ROM 则会对患者的进食、饮水和发音产生显著影响，且 ROM 的进展可能会导致治疗方案的中断，对患者的预后产生不利影响<sup>[15]</sup>。因此，制定合理的 ROM 预防和治疗方案对于改善患者的预后具有重要的临床价值。

3.2 ROM 患者口腔菌群变化 在口腔健康状态下，口腔微生物、黏膜免疫细胞和上皮屏障共同维持口腔微生态的稳定。然而，在放化疗等外力作用下，

口腔条件致病菌的增殖会增加，这些菌株产生的毒力因子和代谢产物会对免疫系统产生激惹作用，同时对上皮屏障造成破坏，促进 ROM 的发生<sup>[16]</sup>。本研究结果显示，ROM 组患者口腔菌群 Chao1 指数和 Shannon 指数均低于非 ROM 组，而 Simpson 指数则显著高于非 ROM 组。根据 Chao1 指数和 Shannon 指数的降低，可以推断 ROM 患者口腔菌群 alpha 多样性降低。同时，根据 Simpson 指数的升高，也说明 ROM 患者口腔菌群 alpha 多样性下降。这一结果与接受放化疗治疗的头颈部恶性肿瘤患者<sup>[17]</sup>和复发性口腔溃疡患者<sup>[18]</sup>的研究结果类似。本研究中，患者口腔链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属相对丰度升高。这一结果也与接受放化疗治疗的头颈部恶性肿瘤患者<sup>[17]</sup>和复发性口腔溃疡患者<sup>[18]</sup>的研究结果相一致。本研究结果显示 ROM 病情严重者口腔微生物群落的 alpha 多样性下降，链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属群落的相对丰度较高。这一结果表明，口腔微生物群落 alpha 多样性的降低和链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属群落的相对丰度升高可能参与了 ROM 病情的加重过程。

3.3 ROM 患者细胞免疫功能的损伤 研究<sup>[19-20]</sup>表明，口腔微生物可以通过接触黏膜上皮细胞的方式将抗原呈递给下游免疫细胞。这种途径包括细胞旁扩散、

微折叠细胞和小球细胞内吞作用、跨上皮树突状细胞采集抗原并促进辅助型 T 细胞分化过程等方式。本研究结果显示, ROM 患者的外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平均低于非 ROM 组。此外, 重症 ROM 组患者的外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、B 细胞和 NK 细胞水平也低于轻症 ROM 组。这一结果表明, ROM 可能通过影响全身细胞免疫功能的方式对口腔菌群产生影响。目前, 对于 ROM 的处理原则包括控制口腔疼痛、覆盖溃疡面和保持口腔清洁等。针对口腔菌群的改善措施相对较少。本研究结果显示, ROM 患者口腔菌群多样性组成表现为 Chao1 指数和 Shannon 指数降低, 而 Simpson 指数升高。此外, 口腔链球菌属、放线菌属和普雷沃菌属的相对丰度也发生了显著变化。同时, ROM 患者的细胞免疫功能也显著降低。因此, 针对这类患者, 可进行益生菌的补充, 以恢复正常的口腔菌群分布, 促进患者口腔健康。

#### 参考文献

- [1] Ingrosso G, Saldi S, Marani S, et al. Breakdown of symbiosis in radiation-induced oral mucositis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(4): 290.
- [2] Alsubaie HM, Alsini AY, Alsubaie KM, et al. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. *Head Neck*, 2021, 43(10): 3199-3213.
- [3] Saul-McBeth J, Dillon J, Lee A, et al. Tissue damage in radiation-induced oral mucositis is mitigated by IL-17 receptor signaling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 687627.
- [4] Zhu J, Zhang H, Li J, et al. LiCl promotes recovery of radiation-induced oral mucositis and dysgeusia[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(7): 754-763.
- [5] Bakr IS, Zaki AM, El-Moslemany RM, et al. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(5): 1197-1204.
- [6] Lee CT, Galloway TJ. Pathogenesis and amelioration of radiation-induced oral mucositis[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(3): 311-324.
- [7] Wang Y, Li J, Zhang H, et al. Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 alleviates radiation-induced oral mucositis in mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 684824.
- [8] Soutome S, Yanamoto S, Nishii M, et al. Risk factors for severe radiation-induced oral mucositis in patients with oral cancer[J]. *J Dent Sci*, 2021, 16(4): 1241-1246.
- [9] Gugnacki P, Sierko E. Is there an interplay between oral microbiome, head and neck carcinoma and radiation-induced oral mucositis?[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 5902.
- [10] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 放射性口腔黏膜炎防治策略专家共识(2019)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(9): 641-647. Chinese Medical Association Radiation Oncology Branch. Expert consensus on prevention and treatment strategies for radiation oral mucositis[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2019, 28(9): 641-647. (in Chinese)
- [11] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): v139-v151.
- [12] Dvoretzkiy S, Pereira SL, Das T. Efficacy of nutrients in reducing the symptoms of radiation induced oral mucositis in a *Hamster* model[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(3): 1079-1089.
- [13] Soutome S, Otsuru M, Murata M, et al. Preventive effects of beta-methasone valerate ointment for radiation-induced severe oral mucositis in patients with oral or oropharyngeal cancer: protocol for a multicentre, phase II, randomised controlled trial (Bet-ROM study)[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(1): e056781.
- [14] Uthaiwat P, Priprem A, Chio-Srichan S, et al. Oral administration of melatonin or succinyl melatonin niosome gel benefits 5-FU-induced small intestinal mucositis treatment in mice[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(5): 200.
- [15] Palmier NR, Leme AFP, De Rossi T, et al. Salivary alpha-1-antitrypsin and macrophage migration inhibitory factor may be potential prognostic biomarkers for oncologic treatment-induced severe oral mucositis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(6): 2939-2946.
- [16] Rodrigues-Oliveira L, Kowalski LP, Santos M, et al. Direct costs associated with the management of mucositis: a systematic review[J]. *Oral Oncol*, 2021, 118: 105296.
- [17] Elad S, Yarom N, Zadik Y, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 57-77.
- [18] 任香英, 张凯, 周丽丽, 等. 复发性口腔溃疡患者病情不同阶段口腔微生态菌群和细胞免疫功能的变化[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(5): 573-576. RENG Xiang-ying, ZHANG Kai, ZHOU Li-li, et al. Changes of oral microbiota and cellular immune function in different stages of patients with recurrent oral ulcers[J]. *Chin J Microecol*, 2021, 33(5): 573-576. (in Chinese)
- [19] Iguchi M, Wada H, Shinozaki T, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 and prognosis in patients with chronic heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 4187-4198.
- [20] Mascitti M, Togni L, Troiano G, et al. Beyond head and neck cancer: the relationship between oral microbiota and tumour development in distant organs[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 232.
- 收稿日期: 2022-11-29 修回日期: 2023-01-05 本文编辑: 吴英韬
- \*\*\*\*\*
- (上接第 435 页)
- [13] Zander R, Schauder D, Xin G, et al. CD4<sup>+</sup> T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8<sup>+</sup> T cell subset that protects against chronic infection and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1028-1042.
- [14] 王凡, 陈旭昕, 韩志海. 重症肺炎早期患者外周血 T 淋巴细胞亚群比例变化及预后预测效能[J]. *山东医药*, 2021, 61(27): 32-36. WANG Fan, CHEN Xu-xin, HAN Zhi-hai. Proportional changes of T lymphocyte subsets in peripheral blood and their efficacy in predicting prognosis of patients in early stage of severe pneumonia[J]. *Shandong Pharm*, 2021, 61(27): 32-36. (in Chinese)
- [15] Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 944-955.
- [16] Luo JM, Li YT, Xie JL, et al. The primary biological network of *Bifidobacterium* in the gut[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2018, DOI: 10.1093/femsle/fny057.
- [17] Grilli DJ, Mansilla ME, Giménez MC, et al. *Pseudobutyrvibrio xylanivorans* adhesion to epithelial cells[J]. *Anaerobe*, 2019, 56: 1-7.
- [18] Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, et al. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(8): 497-511.
- [19] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575.
- [20] Pitocco D, Di Leo M, Tartaglione L, et al. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1548-1562.
- 收稿日期: 2022-08-08 修回日期: 2022-09-16 本文编辑: 吴英韬