

结直肠癌术后中医证型与临床因素的相关性分析

梅汉玮^{1, 2, 3}, 邱鸣寒^{2, 3}, 宋 腾^{2, 3}, 吴 珊^{2, 3}, 赵 可^{2, 3},
邹丹丹^{2, 3}, 李书革^{2, 3}, 何国平^{1, 2, 3}, 赵轩竹^{1, 2, 3}, 王华庆^{2, 3}

(1. 天津中医药大学, 天津, 301617; 2. 天津市人民医院 肿瘤诊疗中心, 天津, 300122;
3. 南开大学人民医院 转化医学研究所, 天津, 300122)

摘 要: **目的** 探讨结直肠癌术后患者中医证型与性别、分化程度、分期、年龄等因素的相关性。**方法** 将天津市人民医院肛肠中心的结直肠癌术后患者 351 例纳入本研究, 收集患者的临床资料、症状、体征等信息, 分析结直肠癌患者术后中医证型与性别、分化程度、分期、年龄等因素的相关性。**结果** 结直肠癌患者术后中医证型包括脾肾两虚、肝肾阴虚、脾虚气滞、肝脾不调、气血两虚; 年龄、性别、分期与中医证型分布有相关性($P < 0.05$); 分化程度与中医证型无相关性($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、性别是脾肾两虚证的独立影响因素; 临床分期与年龄为肝肾阴虚证患者的独立影响因素; 临床分期为脾虚气滞证患者的独立影响因素。**结论** 结直肠癌患者术后中医证型以脾肾两虚、肝肾阴虚、脾虚气滞为主, 中医证型与年龄、性别、临床分期相关。根据患者术后不同证型选择合适的中医药辅助治疗不仅能够提高患者免疫功能, 还能减轻化疗导致的不良反应。

关键词: 结直肠癌; 中医证型; 相关分析; 脾肾两虚; 肝肾阴虚; 脾虚气滞; 免疫功能; 不良反应

中图分类号: R 735.3; R 273 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)02-062-05 DOI: 10.7619/jcmp.20223015

Correlations between TCM syndromes and clinical factors after colorectal cancer surgery

MEI Hanwei^{1, 2, 3}, QIU Minghan^{2, 3}, SONG Teng^{2, 3}, WU Shan^{2, 3},
ZHAO Ke^{2, 3}, ZOU Dandan^{2, 3}, LI Shuping^{2, 3}, HE Guoping^{1, 2, 3},
ZHAO Xuanzhu^{1, 2, 3}, WANG Huaqing^{2, 3}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617;

2. Tumor Diagnosis and Treatment Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin, 300122;

3. Institute of Translational Medicine, People's Hospital of Nankai University, Tianjin, 300122)

Abstract: **Objective** To explore the correlations of TCM syndromes with age, gender, differentiation degree and stage of colon cancer patients after surgery. **Methods** A total of 351 patients with colorectal cancer after surgery in the Anorectal Center of Tianjin People's Hospital were recruited in the study. The clinical data, symptoms and signs of the patients were collected to analyze the correlations of TCM syndromes after surgery with age, gender, degree of differentiation, stage and other factors. **Results** The postoperative TCM syndromes of colorectal cancer included spleen-kidney deficiency, liver-kidney Yin deficiency, spleen deficiency and qi stagnation, liver-spleen dysregulation, and qi and blood deficiency. Age, gender, stage were correlated with the distribution of TCM syndromes ($P < 0.05$). There was no correlation between differentiation degree and TCM syndromes ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and gender were two independent factors affecting dual deficiency of spleen and kidney, clinical stage and patient's age can be regarded as independent factors in patients with liver and kidney Yin deficiency syndrome, and clinical stage can be regarded as an independent factor in patients with spleen deficiency and Qi stagnation syndrome. **Conclusion** After colorectal cancer surgery, the main clinical TCM syndromes are spleen-kidney deficiency, liver-kidney yin deficiency, spleen deficiency and qi stagnation. TCM syndrome is correlated with age, gender and clinical stage. Selecting appropriate TCM adjuvant therapy according to

different postoperative syndromes can not only improve the immune function of patients, but also relieve the adverse reactions caused by radiotherapy and chemotherapy.

Key words: colorectal cancer; TCM syndrome; correlation analysis; dual deficiency of spleen and kidney; yin deficiency of liver and kidney; spleen deficiency and qi stagnation; immune function; adverse reactions

恶性肿瘤是威胁人类健康的疾病之一,其中结直肠癌发病率近年来有所增高,结直肠癌成为癌症相关死亡的第2大常见原因^[1]。本研究收集临床结直肠癌术后患者的临床数据,总结分析影响中医证型的临床相关因素,进而为结直肠癌术后患者中医证型的准确诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年12月1日—2021年6月30日天津市人民医院肛肠中心科住院部351例患者的临床资料,其中男208例,女143例,年龄30~92岁。诊断标准:西医疾病诊断参照《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[2]中病理学、分子生物学等内容进行诊断。中医诊断根据《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[3]、《中医内科学》^[4]中的有关内容对结肠癌进行辨证诊断。纳入标准:①病理学及分子生物学等检查符合西医诊断标准者;②行结肠癌手术后的患者;③临床资料完整者。排除标准:①非原发性结直肠癌或合并其他恶性肿瘤者;②有严重疾病并发症、未完成手术者;③临床资料不完整者。

1.2 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件对临床数据进行统计学分析,计数资料采用频数或者构成比表示,等级资料采用Fisher检验。采用单因素方差检验方法分析临床相关因素,采用二元Logistic回归分析方法分析影响因素, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌术后患者中医证型分布

351例结直肠癌术后患者的临床证型分布:脾肾两虚168例(47.86%),肝肾阴虚88例(25.07%),脾虚气滞59例(16.81%),肝脾不调19例(5.41%),气血两虚17例(4.84%)。351例患者中,男208例(59.26%),女143例(40.74%)。结肠癌术后患者以脾肾两虚证为主。

2.2 手术方式与证型分布

351例结直肠癌患者的术式可分为腹腔镜手术与开腹手术。腹腔镜手术患者证型分布:脾肾两虚35例,肝肾阴虚27例,脾虚气滞12例,肝脾不调5例;开腹手术患者证型分布:脾肾两虚133例,肝肾阴虚61例,脾虚气滞47例,气血两虚17例,肝脾不调14例。2种术式患者均以脾肾两虚临床证型占比最高。行腹腔镜手术的患者未出现气血两虚证型。

2.3 中医证型与年龄、性别的相关性分析

不同年龄的结直肠癌术后患者与中医证型相关($P<0.05$)。年龄 ≤ 44 岁的结直肠癌术后患者以脾肾两虚和脾虚气滞居多,且该年龄段结直肠癌患者占比较低;年龄45~59岁的结直肠癌患者95例,以肝肾阴虚证为主;年龄 ≥ 60 岁的患者中,137例(39.03%)患者为脾肾两虚证,占比最高,见表1。

性别与结直肠癌术后患者的中医证型相关($P<0.05$)。男性人群中,肝肾阴虚证患者54例(15.38%),脾肾两虚证患者115例(32.76%),肝肾阴虚证和脾肾两虚证是主要证型。女性结直肠癌术后患者以脾肾两虚证为主,共53例(15.10%)。术后患者以脾肾两虚证为主,部分患者出现肝肾阴虚与脾虚气滞等证型,见表2。

2.4 中医证型与分化程度、TNM分期的相关性

病理组织学分化程度分析结果显示,高分化程度患者人数最少[8例(2.28%)],高中分化程度31例(8.83%),中分化程度220例(62.68%),中低分化程度患者59例(16.81%),低分化33例(9.40%),但不同分化程度患者的分布情况与中医证型无相关性($P>0.05$),见表3。

TMN分期结果显示,TMN分期为I期的患者43例,占12.25%;II期169例,占48.15%;III期139例,占39.60%。不同TNM分期患者的分布与中医证型相关($P<0.05$),见表4。

2.5 脾肾两虚证患者临床因素的二元Logistic回归分析

以上分析可知,临床上结直肠癌术后的患者

中医证型以脾肾两虚为主。将患者年龄、性别和 TNM 分期纳入多因素 Logistic 回归方程, 研究结果发现, 年龄越大, 结直肠癌术后患者越易出现脾肾两虚证 ($OR = 1.87$, $95\% CI: 1.22 \sim 2.86$, $P < 0.01$); 与男性比较, 女性更容易出现脾肾两虚证, 差异有统计学意义 ($OR = 2.06$, $95\% CI: 1.32 \sim$

3.21 , $P < 0.01$); TMN 分期影响脾肾两虚证型的分布, 差异无统计学意义 ($OR = 1.18$, $95\% CI: 0.85 \sim 1.64$, $P = 0.31$)。年龄、性别是结直肠癌患者术后脾肾两虚证的独立影响因素。虽然 TMN 分期与证型分布相关, 但不是脾肾两虚证型的独立影响因素, 见表 5。

表 1 中医证型与年龄的相关性[$n(\%)$]

年龄	肝脾不调	肝肾阴虚	脾肾两虚	脾虚气滞	气血两虚	P
≤44 岁($n=12$)	0	2(0.57)	5(1.42)	5(1.42)	0	<0.05
45~59 岁($n=95$)	7(1.99)	50(14.25)	26(7.41)	9(2.56)	3(0.85)	
≥60 岁($n=244$)	12(3.42)	36(10.26)	137(39.03)	45(12.82)	14(3.99)	

表 2 中医证型与性别的相关性[$n(\%)$]

性别	肝脾不调	肝肾阴虚	脾肾两虚	脾虚气滞	气血两虚	P
男	5(1.42)	54(15.38)	115(32.76)	30(8.55)	4(1.14)	<0.05
女	14(3.99)	34(9.69)	53(15.10)	29(8.26)	13(3.70)	

表 3 中医证型与分化程度的相关性[$n(\%)$]

分化程度	肝脾不调	肝肾阴虚	脾肾两虚	脾虚气滞	气血两虚	合计
高分化	2(0.57)	1(0.28)	3(0.85)	2(0.57)	0	8(2.28)
高中分化	1(0.28)	6(1.71)	19(5.41)	4(1.14)	1(0.28)	31(8.83)
中分化	14(3.99)	62(17.66)	92(26.21)	41(11.68)	11(3.13)	220(62.68)
中低分化	2(0.57)	12(3.42)	33(9.40)	10(2.85)	2(0.57)	59(16.81)
低分化	0	7(1.99)	21(5.89)	2(0.57)	3(0.85)	33(9.40)

表 4 中医证型与 TNM 分期的相关性[$n(\%)$]

TNM 分期	肝脾不调	肝肾阴虚	脾肾两虚	脾虚气滞	气血两虚	合计
I 期	4(1.14)	10(2.85)	13(3.70)	13(3.70)	3(0.85)	43(12.25)
II 期	9(2.56)	31(8.83)	88(25.07)	29(8.26)	12(3.42)	169(48.15)
III 期	6(1.71)	47(13.39)	67(19.09)	17(4.84)	2(0.57)	139(39.60)

表 5 脾肾两虚证患者临床因素的 Logistic 回归分析

因素	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	$Exp(B)$	95% CI	
							上限	下限
临床分期	0.17	0.17	1.02	1	0.31	1.18	0.85	1.64
性别	0.72	0.23	10.24	1	<0.01	2.06	1.32	3.21
年龄	0.63	0.22	8.39	1	<0.01	1.87	1.22	2.86

2.6 肝肾阴虚证型患者临床因素的二元 Logistic 回归分析

肝肾阴虚结直肠癌术后患者 88 例, 占比 25.07%。将患者年龄、性别和 TNM 分期进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现, 结直肠癌术后患者临床分期与肝肾阴虚证有相关性 ($OR =$

0.50 , $95\% CI: 0.33 \sim 0.73$, $P < 0.01$); 患者年龄越大, 越容易出现肝肾阴虚证型 ($OR = 3.71$, $95\% CI: 2.08 \sim 6.64$, $P < 0.01$); 性别与肝肾阴虚证型无显著相关性 ($OR = 1.55$, $95\% CI: 0.85 \sim 2.82$, $P > 0.05$), 见表 6。临床分期和患者年龄是肝肾阴虚证的独立影响因素。

表 6 肝肾阴虚证型患者临床因素的 Logistic 回归分析

因素	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	$Exp(B)$	95% CI
临床分期	-0.71	0.20	12.30	1	<0.01	0.50	0.33~0.73
性别	0.44	0.31	2.03	1	0.15	1.55	0.85~2.82
年龄	1.31	0.30	19.57	1	<0.01	3.71	2.08~6.64

2.7 脾虚气滞证患者临床因素的二元 Logistic 回归分析

脾虚气滞结直肠癌术后患者 59 例, 占比 16.81%。纳入年龄、性别和 TNM 分期, 对 3 种因素进行多因素 Logistic 回归分析。研究结果发现, 临床结直肠癌术后患者临床分期与脾虚气滞证相

关($OR = 1.90, 95\% CI: 1.18 \sim 3.06, P < 0.01$); 结肠癌术后患者性别与脾虚气滞证型无相关性($OR = 1.87, 95\% CI: 0.96 \sim 3.66, P = 0.07$); 年龄与脾虚气滞证无相关性($OR = 1.06, 95\% CI: 0.53 \sim 2.14, P = 0.87$), 见表 7。临床分期是脾虚气滞证患者的独立影响因素。

表 7 脾虚气滞证患者临床因素的二元 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	<i>Exp(B)</i>	95% <i>CI</i>
临床分期	0.64	0.24	6.99	1	<0.01	1.90	1.18 ~ 3.06
性别	0.62	0.34	3.33	1	0.07	1.87	0.96 ~ 3.66
年龄	0.06	0.36	0.03	1	0.87	1.06	0.53 ~ 2.14

3 讨论

结直肠癌疾病在中医中属于“脏毒便血”“肠覃”“肠癖”等病症。《灵枢·水胀篇》^[5]曰:“肠覃如何? 寒气客于肠外, 与卫气相搏, 气不得荣, 因有所系, 癖而内著, 恶气乃起, 息肉乃生……”如果患者机体功能失调, 加之外界的邪气客体, 易诱发本病; 前期研究显示, 肠癌术后患者采用健脾益气法能减轻化疗产生的不良反应, 提高患者生存质量^[6]。

《景岳全书·积聚》^[7]言:“凡脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病。脾虚则中焦不运, 肾虚则下焦不化, 正气不行则邪滞得以居之。”脾肾不足者多会出现积聚, 即结直肠癌, 是因脾虚中焦不运, 津液积聚成痰, 加上肾虚正气不足, 外邪入里与痰合而为病。《金针秘传》^[8]一书记载: 肠癖之症, 虚实并有, 颜乃实, 故效速。如属虚症, 则养阴补脾, 清胃固肠, 缺一不可。结直肠癌之病即肠癖之症, 属本虚标实, 临床调护脾脏是主要的治疗手段。《医宗必读》^[9]中李中梓运用升阳益脾治法来治疗脾阳亏虚的肠癖患者, 由此可知肠癖疾病如果想速愈, 必须运用升阳益脾方剂, 加强后天之本, 以达到实化源之根。根据临床患者术式不同可分为腹腔镜手术与开腹手术。研究发现, 开腹手术患者脾肾两虚证患者占比最多, 而腹腔镜手术患者不出现气血两虚证, 这与腹腔镜手术伤气血甚微有关。本研究发现, 脾肾两虚证 168 例, 肝肾阴虚证 88 例, 脾虚气滞证 59 例, 肝脾不调证 19 例, 气血两虚证 17 例。临床患者以脾肾两虚证为主, 其次为肝肾阴虚证与脾虚气滞证, 因此研究 3 种证型具有一定临床意义。

本研究的单因素方差分析结果发现, 年龄、性别和临床分期与中医证型分布有相关性。本研究纳入的病例中, 脾肾两虚证患者占比较高。多因

素分析发现, 年龄越大的患者越容易出现脾肾两虚证。唐汉庆等^[10]研究发现, 60 ~ 70 岁年龄的患者发生脾肾两虚症的概率较高, 年轻人群出现脾肾亏虚的情况偏少。相对于男性结直肠癌术后患者, 女性患者更容易出现脾肾两虚证。《血证论·男女异同论》^[11]提出, 肝主疏泄, 肝藏血, 气血调达离不开肝脏功能。女子经、带、胎、产、乳的生理过程都与肝的生理功能相关, 女子相对与男子易出现气血亏虚, 久及脾肾二脏。但是结直肠癌术后患者的临床分期与脾肾两虚证无明显相关性。所以年龄与性别可以作为脾肾两虚证患者的独立影响因素。

本研究纳入的肝肾阴虚患者占比仅次于脾肾两虚证患者。将年龄、性别和 TNM 分期纳入多因素 Logistic 回归方程, 研究结果发现, 临床结直肠癌患者临床分期与肝肾阴虚证有相关性($OR = 0.50, 95\% CI: 0.33 \sim 0.73, P < 0.01$)。陈洁等^[12]临床研究发现, 肝癌Ⅲ期、Ⅳ期患者以肝肾阴虚证为主, Ⅳ期最常见的也是肝肾阴虚证, 而且伴随着疾病的进展, 疾病证型多由一种脏器转变至他脏。临床结肠癌术后患者多久病劳伤, 耗伤肝阴及肾阴, 致使肾阴亏虚导致肝阴不足, 形成肝肾阴虚。结肠癌术后患者年龄越大, 患者越容易出现肝肾阴虚证($OR = 3.71, 95\% CI: 2.08 \sim 6.64, P < 0.01$)。结直肠癌术后患者年龄与患者是否发生肝肾阴虚证有相关性, 年龄越大越容易出现肝肾阴虚证; 性别与肝肾阴虚证无相关性($OR = 1.55, 95\% CI: 0.85 \sim 2.82, P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归方程分析得出, 临床分期与年龄为肝肾阴虚患者的独立影响因素。

本研究纳入脾虚气滞患者 59 例。将年龄、性别和 TNM 分期纳入多因素 Logistic 回归方程, 研究结果发现, 临床结直肠癌患者临床分期与脾虚气滞证有相关性($OR = 1.90, 95\% CI: 1.18 \sim$

3.06, $P < 0.01$), 年龄、性别与脾虚气滞证的发生无相关性 ($P > 0.05$)。周锦玲等^[13] 临床研究发现, 大肠癌 I 期患者以脾虚气滞证为主, III 期患者也以脾虚气滞证为主, 说明临床肿瘤患者的临床分期与患者发生脾虚气滞证有相关性。结直肠癌术后患者 TNM 分期与脾虚气滞证相关, 且可能作为脾虚气滞证的临床独立影响因素。

综上所述, 结直肠癌术后患者以脾肾两虚、肝肾阴虚、脾虚气滞证型为主。中医以“扶正祛邪”理念贯穿整个癌症的治疗过程, 所以治疗该病多以调补肝、脾、肾为主。西医以术后行放化疗联合靶向免疫治疗方式干预结直肠癌。临床独立影响因素结合中医四诊合参能够快速、准确地诊断患者证型, 选择合适的中药辅助治疗, 提高患者免疫能力并减轻放化疗产生的不良反应。

参考文献

[1] CIARDIELLO F, CIARDIELLO D, MARTINI G, *et al.* Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(4): 372–401.

(上接第 61 面)

[4] ZAMANI M, HOSSEINI S V, MOKARRAM P. Epigenetic biomarkers in colorectal cancer: premises and prospects[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(2): 105–114.

[5] GERECKE D R, OLSON P F, KOCH M, *et al.* Complete primary structure of two splice variants of collagen X II, and assignment of alpha 1(X II) collagen (COL12A1), alpha 1(IX) collagen (COL9A1), and alpha 1(XIX) collagen (COL19A1) to human chromosome 6q12–Q13[J]. *Genomics*, 1997, 41(2): 236–242.

[6] WU Y B, XU Y. Integrated bioinformatics analysis of expression and gene regulation network of COL12A1 in colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4743–4755.

[7] 刘春梅, 张印坡, 杨娟. COL12A1 在胃癌中的表达及其生物学功能研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(4): 441–448.

[8] XU Y H, DENG J L, WANG L P, *et al.* Identification of candidate genes associated with breast cancer prognosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(7): 1205–1227.

[9] CHEN Y H, CHEN W, DAI X S, *et al.* Identification of the collagen family as prognostic biomarkers and immune-associated targets in gastric cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106798.

[10] JANUCHOWSKI R, ŚWIERCZEWSKA M, STERZYŃSKA K, *et al.* Increased expression of several collagen genes is associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines[J]. *J Cancer*, 2016, 7(10): 1295–1310.

[11] MALKA D, LIEVRE A, ANDRÈT, *et al.* Immune scores in colorectal cancer: where are we[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 105–118.

[12] LI Y X, SU Z, WEI B W, *et al.* Bioinformatics analysis identified MMP14 and COL12A1 as immune-related biomarkers associated with pancreatic adenocarcinoma prognosis[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5): 5921–5942.

[13] 李艳, 黄祥, 伊航, 等. Smad4 和 NF-κBp65 蛋白在肝癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7): 934–938.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 23(8): 561–585.

[3] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 11–13.

[4] 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 65–69.

[5] 苏颖(译注). 灵枢经[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 116–119.

[6] 赵轩竹, 张春泽, 何国平, 等. 健脾益气中药联合 XELOX 化疗方案治疗大肠癌有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *湖南中医杂志*, 2022, 38(6): 121–128.

[7] 张介宾, 李继明. 《景岳全书》[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 89–93.

[8] 方慎庵. 金针秘传: 现代著名老中医名著重刊丛书(第五辑)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 45–49.

[9] 李中梓. 医案必读[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 90–93.

[10] 唐汉庆, 林朝文, 李克明, 等. 120 例人群脾、肾虚证随年龄变化特点分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(5): 672–673.

[11] 唐宗海. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 34–39.

[12] 陈洁, 卞修亮, 朱方圆, 等. 肝癌中医证候要素及症状分布情况研究[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(2): 47–50.

[13] 周锦玲. 大肠癌 TNM 分期与中医体质、证型的相关性研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

(本文编辑: 周冬梅)

[14] NISSEN N I, KARSDAL M, WILLUMSEN N. Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 115.

[15] JIANG X X, WU M J, XU X, *et al.* COL12A1, a novel potential prognostic factor and therapeutic target in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3103–3112.

[16] LI Z L, WANG Z J, WEI G H, *et al.* Changes in extracellular matrix in different stages of colorectal cancer and their effects on proliferation of cancer cells[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(3): 267–275.

[17] LI J L, LI Z H, XU Y Z, *et al.* METTL3 facilitates tumor progression by COL12A1/MAPK signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2022, 13(6): 1972–1984.

[18] JING S L, TIAN J, ZHANG Y P, *et al.* Identification of a new Pseudogenes/lncRNAs-hsa-miR-26b-5p-COL12A1 competing endogenous RNA network associated with prognosis of pancreatic cancer using bioinformatics analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(19): 19107–19128.

[19] WU K Y, LIN K J, LI X Y, *et al.* Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1731.

[20] YAHAYA M A F, LILA M A M, ISMAIL S, *et al.* Tumour-associated macrophages (TAMs) in colon cancer and how to reeducate them[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 2368249.

[21] LAN J Q, SUN L, XU F, *et al.* M2 macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 146–158.

[22] MLECNIK B, TOSOLINI M, KIRILOVSKY A, *et al.* Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 610–618.

(本文编辑: 梁琬)