

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1115.008.html\(2021-10-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211025.1115.008.html(2021-10-25))

Manchester 与 FSD 施源器在宫颈癌后装放疗中的剂量学差异^{*}

李 恒,黄顺平[△],陈永红

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心,重庆 401336)

[摘要] **目的** 比较 Manchester 与 Fletcher-suit Delclos (FSD)施源器在宫颈癌患者后装放疗中的剂量学差异。**方法** 回顾性分析 73 例国际妇产科联盟(FIGO)分期为ⅡA~ⅢB 期的宫颈癌患者资料,分析采用 Manchester 与 FSD 施源器各施行 1 次近距离后装放疗后的剂量分布,然后利用 *t* 检验分析两种施源器在所有宫颈癌患者及不同分期宫颈癌患者中的剂量学差异。评价指标包括:高危临床靶区的 D_{100} 、 D_{90} ,治疗时长,小肠、膀胱和直肠的 D_{2cc} 。**结果** 采用 Manchester 与 FSD 施源器的所有患者靶体积分别为 (39.06 ± 15.54) 、 $(40.84\pm15.56)\text{cm}^3$ ($P=0.49$);在靶区 D_{90} 无显著性差异时,采用 Manchester 施源器对患者阴道前壁的剂量覆盖较好,对阴道后壁的覆盖较差,其靶区 D_{100} 高于 FSD 施源器 ($P<0.01$);直肠 D_{2cc} 低于 FSD 施源器 ($P<0.01$),而两组间放疗时长、膀胱与小肠 D_{2cc} 差异无统计学意义。**结论** Manchester 施源器具有更好的阴道前壁剂量覆盖度,并在一定程度上可以更好地保护直肠,可为腔内后装放疗施源器的选择提供一定的临床参考。

[关键词] Manchester 施源器;FSD 施源器;后装放疗;剂量分布

[中图法分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)24-4213-05

The dosimetry difference between Manchester and FSD applicator in brachytherapy of cervical cancer^{*}

LI Heng ,HUANG Shunping[△] ,CHEN Yonghong

(Department of Oncology,the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical
University,Chongqing 401336,China)

[Abstract] **Objective** To compare the cervical cancer patients' dosimetry difference in brachytherapy between Manchester and Fletcher-suit Delclos (FSD) applicator. **Methods** There were 73 cervical cancer patients with stage ⅡA—ⅢB. The data of dose distribution in the patients after brachytherapy with Manchester and FSD applicator were retrospectively analyzed. Then, the *t*-test was used to analyze the dosimetry differences between the two applicators in all patients with cervical cancer and the patients with different stages of cervical cancer respectively. Evaluation indicators include: the D_{100} and D_{90} of CTV-high, treatment time and the D_{2cc} of small intestine, bladder and rectum. **Results** The target volumes of all patients with Manchester and FSD applicators were $(39.06\pm15.54)\text{cm}^3$ and $(40.84\pm15.56)\text{cm}^3$, respectively ($P=0.49$). When there was no significant difference in the D_{90} of the target between the two groups, with the Manchester applicator, the dosage coverage of the anterior vaginal wall was better, while the posterior vaginal was poor. The D_{100} of the target was higher than that with the FSD applicator ($P<0.01$). The D_{2cc} of rectum was lower than that with the FSD applicator ($P<0.01$). While the treatment time and the D_{2cc} of bladder and small intestine had no significant difference between the two groups respectively. **Conclusion** The Manchester applicator had a better dosage coverage of the anterior vaginal wall and could be better to protect the patient's rectum to a certain extent. This study could provide some clinical reference for the choice of applicator.

[Key words] manchester applicator;FSD applicator;brachytherapy;dose distribution

宫颈癌是一种常见的、发病率较高的恶性肿瘤, 统计显示 2020 年约有 60 万新发病例,死亡约 34 万

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81972851)。 作者简介:李恒(1994—),助理工程师,硕士,主要从事放射治疗物理的临床及研究工作。 [△] 通信作者,E-mail:410124615@qq.com。

例^[1],其中国际妇产科联盟(FIGO)分期ⅡA~ⅣB期的局部晚期宫颈癌占有所有宫颈癌患者的32%,而外照射联合近距离后装放疗是治疗局部晚期宫颈癌的重要方法^[2]。近年来,CT引导下的三维近距离后装放疗可以有效提升靶区剂量覆盖率并降低周围器官的并发症发生率,以其较高的安全性,精确的剂量分布等优势在局部晚期宫颈癌治疗中扮演着越来越重要的角色^[3-5]。目前,后装放疗中常见的治疗方式为腔内后装放疗,但不同类型的施源器在治疗过程中有着明显的剂量学差异^[6-7],临床上常见的施源器类型有Manchester系列施源器、Fletcher系列施源器、环状施源器及适合组织间插植的针状施源器。由于腔内后装放疗中不同施源器对患者的治疗效果及其剂量分布的研究较少,因此为了比较三维近距离后装放疗中Manchester施源器与Fletcher-suit Delclos(FSD)施源器的剂量学差异,本文选取73例已完成后装放疗的宫颈癌患者并按照2018FIGO分期进行分组,回顾性分析每例患者分别采用不同施源器后的剂量分布,分析其差异及原因,旨在为临床后装放疗中施源器的选择提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年9月21日至2021年1月20日在本院肿瘤中心进行宫颈癌根治性治疗的患者73例,年龄(57.21±10.31)岁,病理类型为鳞癌,根据2018FIGO分期标准,ⅡA期11例,ⅡB期36例,ⅢA期9例,ⅢB期17例。患者在全盆腔外照射50.4Gy/28F之后,经MRI检查、妇科检查及阴道伸展性评估后确定肿瘤消退至70%~75%及以上且阴道内无残留病灶,宫旁无侵犯,适合三管型的腔内后装施源器放置,故开展CT引导下的三维近距离后装放疗。治疗机为Varian公司研发的后装治疗机Gamma Medplus ix。

1.2 方法

每例患者分别采用Manchester施源器与FSD施源器各施行1次后装放疗,当患者采用Manchester施源器时计入A组,采用FSD施源器时计入B组,两组各73例,然后将A组患者按ⅡA、ⅡB、ⅢA、ⅢB分期依次分为A1、A2、A3、A4组,将B组中患者按ⅡA、ⅡB、ⅢA、ⅢB分期依次分为B1、B2、B3、B4组。所有患者在两次施源器放置前均排空大便行肠道准备并排空膀胱。施源器放置过程中,由医师向患者阴道内填充纱布,以便推开直肠和膀胱,固定施源器,上述操作均由同一医师进行。施源器放置完成后,分别在CT扫描前、治疗实施前向患者膀胱内注入100mL生理盐水确保膀胱充盈程度一致,其余时段尿管持续开放。

1.3 施源器介绍

Manchester施源器是一种基于经典的Manchester后装放疗技术用于腔内后装放疗的施源器,由1个宫腔管和2个半球形的阴道穹隆管组成,彼此之间由夹具固定,针对不同的子宫体和阴道大小,宫腔管分为3种不同弯曲角度:15°、30°和45°,材料为不锈钢;半球形的阴道穹隆管分为20、25mm和30mm3种不同直径型号,其中探针材料为不锈钢,球形帽材料为PEEK,见图1。

FSD施源器是基于传统Fletcher施源器系列而设计的腔内后装施源器,主要用于高剂量率和脉冲剂量率的腔内后装放疗,其组成包括1个宫腔管和2个卵圆形的阴道穹隆管,彼此间用夹具固定。与Manchester施源器类似,FSD施源器包括15°、30°和45°3种不同角度的宫腔管及16、20mm和25mm3种不同直径大小的阴道穹隆管,其中宫腔管与穹隆管探针材料为钛,卵圆形球体材料为乙缩醛并与输源管道呈钝角,其结构与Manchester施源器截然不同,见图2。

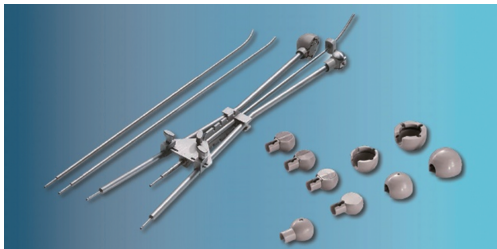


图1 Manchester施源器



图2 FSD施源器

1.4 靶区勾画与计划设计

将施源器放置完毕的患者移入CT室进行三维CT扫描成像,后装放疗医师根据CT影像并按照GEC-ECTRO推荐方案勾画患者高危临床靶区(high risk clinical target volume,CTV-h)及直肠、膀胱、小肠等危及器官,然后由同一物理师通过Eclipse@BrachyVision 15.5计划系统对患者CT结构进行后装计划设计并通过医师审核,所有患者的施源器放置及靶区勾画均由同一医师完成,且经过同一上级医师审核。计划优化方法均为:逆向优化+正向优化。处方剂量设置为6.00Gy,危及器官的D_{2cc}小于处方剂量的80%。所有患者CTV-h的D₉₀均为6.00~6.04Gy。

1.5 统计学处理

为了比较各不同分期的患者采用两种施源器后的后装计划剂量分布,本文将统计其 DVH 参数并进行评估,包括 CTV-h 的 D_{100} 、 D_{90} ,GEC-ESTRO 推荐的可以用于直肠、膀胱和小肠的剂量评估参数 D_{2cc} ^[8],以及放射源活度为 10Ci 时的治疗时长(T_t)。再将所有统计指标在 SPSS19.0 软件下进行独立样本 t 检验,分析上述指标在 A 与 B、A1 与 B1、A2 与 B2、A3 与 B3、A4 与 B4 组间差异是否具有统计学意义,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 所有患者剂量学分布结果

采用 Manchester 与 FSD 施源器的患者靶体积分别为 (39.06 ± 15.54) 、 (40.84 ± 15.56) cm^3 ($P=0.49$),CTV-h 的 D_{90} 均为 $6.00 \sim 6.04$ Gy,达到了处方剂量并满足实验要求;CTV-h 的 D_{100} 、直肠 D_{2cc} 在 A 组与 B 组中的剂量学分布结果分别为 3.77 ± 0.26 与 3.59 ± 0.61 ($P<0.01$)、 2.78 ± 0.74 与 3.58 ± 0.58 ($P<0.01$),差异有统计学意义,而治疗时长、膀胱和小肠 D_{2cc} 在 A、B 组中的剂量学分布结果分别为 233.93 ± 56.59 与 242.03 ± 60.67 ($P=0.41$)、 3.99 ± 0.58 与 3.92 ± 0.55 ($P=0.42$)、 2.82 ± 1.92 与

2.82 ± 0.89 ($P=0.98$),差异无统计学意义,见表 1。

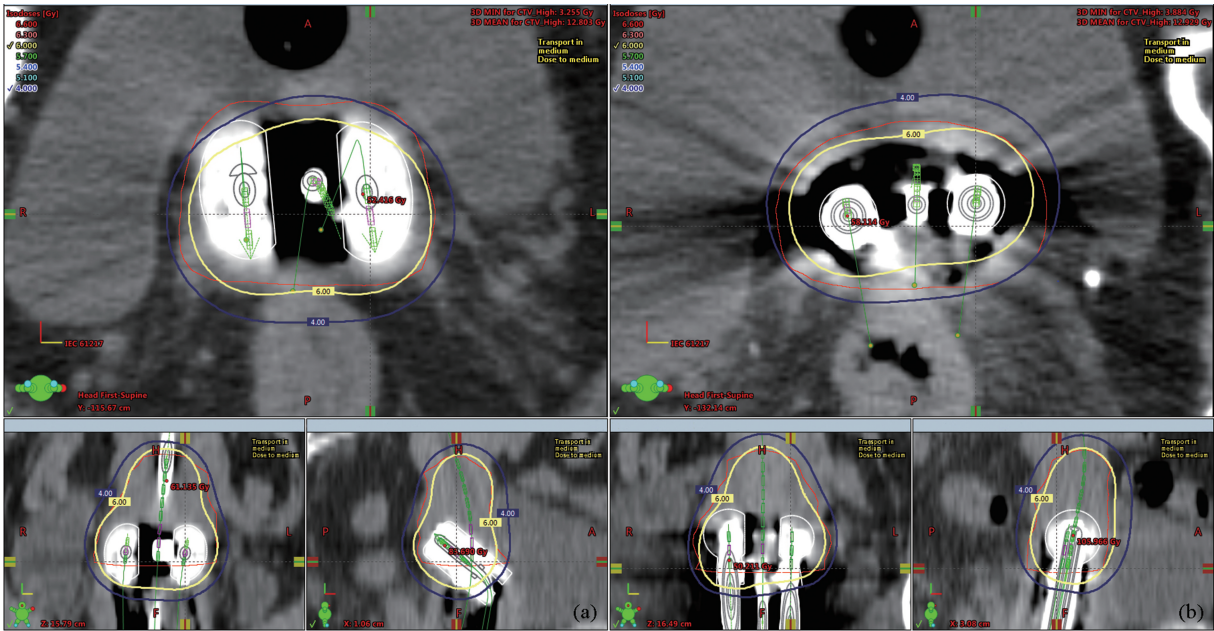
为了探索采用两种不同施源器的剂量分布差异,本文随机截取了 1 名患者在采用 Manchester 施源器和 FSD 施源器时,其冠状面、矢状面及横断面的等剂量线分布图,所采用宫腔管均为 30° ,FSD 施源器的卵圆形球体直径为 16 mm,Manchester 施源器的半球形球体直径为 20 mm。如图 3 所示,相较于 Manchester 施源器,患者采用 FSD 施源器时,其横断面 6 Gy 等剂量线对阴道前壁的覆盖较差,对阴道后壁的覆盖较好,冠状面与矢状面的剂量覆盖无显著差异。

2.2 不同分期患者剂量学分布结果

两种施源器在不同分期患者中的剂量学分布结果如表 2 所示:随着宫颈癌临床分期升高,患者靶体积逐渐增大,治疗时长 T_t 与临床分期呈正相关。ⅢA 期患者采用 Manchester 施源器时其直肠 D_{2cc} 与采用 FSD 施源器时的小肠 D_{2cc} 分别为 3.11 ± 0.61 和 3.31 ± 0.84 ,均高于其他分期,具体差异如图 4 所示。其余指标在不同分期中的统计结果无较大差异;此外,分别对不同分期内采用两种施源器时 CTV-h 的 D_{100} 、 D_{90} 与直肠、膀胱和小肠 D_{2cc} 进行独立样本 t 检验,其结果与表 1 结果大致相同。

表 1 不同施源器剂量学分布比较($\bar{x} \pm s, n=73$)

组别	靶体积(cm^3)	$T_t(\text{s})$	CTV-h D_{100} (Gy)	CTV-h D_{90} (Gy)	膀胱 D_{2cc} (Gy)	直肠 D_{2cc} (Gy)	小肠 D_{2cc} (Gy)
A 组	39.06 ± 15.54	233.93 ± 56.59	3.77 ± 0.26	6.02 ± 0.11	3.99 ± 0.58	2.78 ± 0.74	2.82 ± 1.92
B 组	40.84 ± 15.56	242.03 ± 60.67	3.59 ± 0.61	6.02 ± 0.09	3.92 ± 0.55	3.58 ± 0.58	2.82 ± 0.89
P	0.49	0.41	0.00	1.00	0.42	0.00	0.98



红色线:CTV-h 的靶区范围;黄色线:6 Gy 等剂量线;深蓝色线:4 Gy 等剂量线。

图 3 FSD 施源器在横断面、冠状面及矢状面的剂量分布

表 2 不同分期患者采用不同施源器的结果比较($\bar{x} \pm s$)

分期	靶体积(cm^3)	Tt(s)	CTV-h D_{100} (Gy)	CTV-h D_{90} (Gy)	膀胱 D_{2cc} (Gy)	直肠 D_{2cc} (Gy)	小肠 D_{2cc} (Gy)
Ⅱ A	A1	34.30±12.29	212.31±48.71	3.72±0.23	6.02±0.09	4.05±0.64	2.75±0.69
	B1	36.72±14.76	222.77±52.82	3.41±0.29	6.02±0.10	4.06±0.62	3.52±0.44
	P	0.71	0.67	0.03	0.81	0.95	0.01
Ⅱ B	A2	35.90±14.14	226.80±53.84	3.79±0.27	6.02±0.10	3.99±0.58	2.62±0.69
	B2	39.99±16.48	239.06±61.22	3.61±0.31	6.02±0.09	3.87±0.55	3.59±0.52
	P	0.26	0.37	0.01	0.36	0.39	0.00
Ⅲ A	A3	40.50±11.89	239.29±47.93	3.79±0.21	6.02±0.10	3.93±0.68	3.11±0.61
	B3	40.51±13.03	249.49±69.48	3.47±0.28	6.02±0.09	4.02±0.37	3.51±0.81
	P	0.99	0.69	0.01	0.42	0.70	0.21
Ⅲ B	A4	47.33±19.40	256.99±66.59	3.75±0.28	6.01±0.11	4.03±0.53	2.91±0.88
	B4	45.01±15.80	253.68±59.51	3.72±0.26	6.01±0.08	3.87±0.62	3.61±0.64
	P	0.71	0.88	0.85	0.43	0.45	0.01

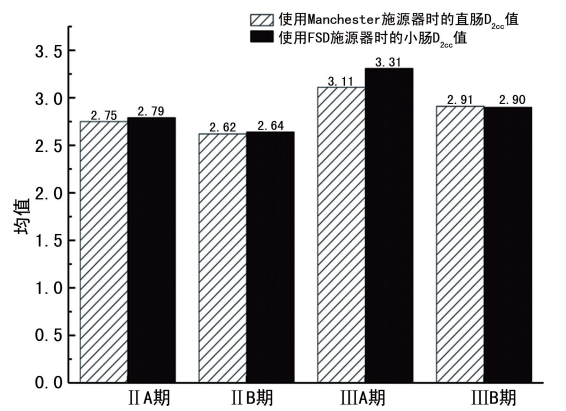


图 4 不同分期条件下直肠与小肠 D_{2cc} 剂量对比

3 讨 论

近年来,外照射联合三维近距离后装放疗已成为治疗宫颈癌的重要手段。国内外研究表明,三维后装放疗可以有效地抑制宫颈癌复发并降低正常组织损伤。目前应用于三维后装放疗的施源器种类繁多,其几何结构各不相同,因此讨论采用不同施源器所产生的剂量学差异具有重要的临床价值。冯玺等^[9]在 2017 年对 40 例宫颈癌患者使用环状施源器和三管施源器的剂量学分布进行统计分析,发现环状施源器在治疗过程中靶区覆盖度高于三管施源器。赵红福等^[10]曾对 Utreche 和 Ring 施源器作对比分析,发现 Utreche 施源器适用于 A 点处较为宽厚的患者。上述研究均对三维后装放疗中施源器的使用提供了一定的参考,但未对不同类别的三管施源器进行分析。2010 年,BISHAN 等^[11]对 Manchester 和 Fletcher 施源器进行剂量学分析,结果表明 Manchester 施源器具有更优的靶区覆盖度,但该研究未统计小肠的受照剂量,无法判断小肠是否存在受照剂量过高以及小肠剂量对放射源驻留权重的影响。因此本文增加小肠受照剂量作为评价指标并时不同分期的宫颈癌患者

采用 Manchester 与 FSD 施源器时的剂量分布进行分析。

具有不同几何结构的 Manchester 与 FSD 施源器在后装放疗过程中可产生不同的剂量分布^[12]。据 GEC-ESTRO 报告推荐,CTV-h 的 D_{90} 和 D_{100} 表示靶区受到的最小照射剂量并用于腔内近距离治疗吸收剂量的评价,其中 D_{90} 的剂量与局部控制有关,可作为处方剂量覆盖靶区的标准^[13];此外,GEC-ESTRO 推荐以 $D_{0.1cc}$ 、 D_{1cc} 、 D_{2cc} 作为评估直肠、膀胱、小肠受照剂量的指标^[14],若直肠、小肠和膀胱受照剂量较高可引发穿孔、瘘管、放射性肠炎、放射性膀胱炎等并发症。因此在保证 CTV-h 的 D_{90} 达到覆盖要求的情况下,应尽可能降低患者直肠、小肠、膀胱等危及器官的受照剂量,保护患者并避免降低患者的生活质量。 D_{2cc} 与危及器官的急性损伤率密切相关,受患者生理变化、施源器放置位置等影响较小,而更具临床意义^[15-16]。本文回顾性分析了 73 例宫颈癌患者采用两种施源器后的剂量分布,结果显示,当两组间 CTV-h 的 D_{90} 无显著差异时,A 组相较于 B 组的 D_{100} 更大,具有更好的靶区覆盖度,这与文献^[11]的结果一致。危及器官的剂量评价指标显示,A 组的直肠受照剂量 D_{2cc} 显著低于 B 组,而膀胱、小肠的 D_{2cc} 差异无统计学意义,所有危及器官 D_{2cc} 均能低于处方剂量的 80%,表明 Manchester 施源器相对于 FSD 施源器对直肠的保护更好,但对膀胱和小肠的保护无明显差异。从施源器的结构上说,由于两种施源器具有不同的几何结构及不同的载源路径,并且通过图 3 可以发现 Manchester 施源器的三管始终位于宫腔及阴道中间位置,FSD 施源器的穹隆管与宫腔管在矢状面相互交叉;交叉点以上,两侧穹隆管靠近阴道后壁,交叉点以下靠近阴道前壁,为了使宫颈及以上靶区得到较好

的剂量覆盖,靠近阴道前壁的穹隆管放射源需要驻留较长时间,导致 FSD 施源器的直肠受照剂量较高。冠状面与矢状面剂量分布图显示,两组施源器均能实现良好的剂量分布。横断面剂量分布图显示,在靶区覆盖 D_{90} 相同的情况下,采用 FSD 施源器时,由于其剂量分布特性导致对阴道后壁的局部覆盖更好,对阴道前壁覆盖较差;Manchester 施源器则与之相反。此外,表 1 结果显示:两种施源器均可以在较短时间内完成后装放疗,其治疗时长无显著差异。上述结果表明:对宫颈癌患者进行近距离后装放疗时,在靶区覆盖 D_{90} 无显著差异的情况下,采用 Manchester 施源器与 FSD 施源器均可达到较好的治疗效果,并对膀胱、直肠和小肠具有良好的保护作用。不过 Manchester 施源器对直肠的保护更好,且具有更优的靶区覆盖度,而 FSD 施源器对患者阴道后壁具有更优的局部治疗剂量分布。但 FSD 施源器由于其卵圆形球体呈弯曲形状不宜置于部分阴道较为狭窄的患者,且对医师的插管技术要求更高。

为了更为全面地分析上述两种施源器的差异,本文对 73 例宫颈癌患者进行分期统计,其中ⅡA 期 11 例,ⅡB 期 36 例,ⅢA 期 9 例,ⅢB 期 17 例。表 2、图 4 显示:所有分期患者采用两种施源器的靶体积均无显著性差异,但随分期增加其体积呈线性升高,治疗时长 T_t 相应增加。ⅡA、ⅡB 期 t 检验结果与表 1 一致;采用 Manchester 施源器的ⅢA 期患者直肠 D_{2cc} 均值明显低于采用 FSD 施源器的患者,差异无统计学意义;采用 FSD 施源器时,ⅢA 期患者小肠受照剂量高于其他分期,考虑其样本量仅为 9 例,容易因个体性差异使得该结果意义大大降低。此外,目前少有文献说明宫颈癌不同分期会引起不同施源器的剂量学差异,因此需要进一步扩大样本量观察并结合临床具体分析原因。ⅢB 期统计结果中,两组间 CTV-h 的 D_{100} 在差异无统计学意义,直肠、膀胱和小肠 D_{2cc} 的 t 检验结果与表 1 一致。

综上所述,宫颈癌三维近距离后装放疗中,Manchester 施源器在一定程度上更具有剂量学优势,为临床上施源器的选择提供了一定的参考。但在临床应用中应根据患者具体情况、病灶侵犯位置选择最为适合的施源器。此外,本文采集ⅡA、ⅢA、ⅢB 期的患者样本量较小,在以后的研究中应进一步扩大样本量,具体分析不同分期的宫颈癌患者在采用 Manchester 与 FSD 施源器后的剂量分布差异,增强其可靠性。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al.

Global cancer statistics 2020;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71:209-249.

[2] 杨文翠,赵林,田晓刚,等. 局部中晚期宫颈癌宫旁插植放疗的临床疗效观察[J]. 癌症进展, 2021,19(1):76-80.

[3] WU N,ZHAO Z,HAN D,et al. Dosimetric research into target regions and organs at risk in three-dimensional intracavitary brachytherapy techniques for Chinese patients with cervical carcinoma[J]. J Radiat Res,2018,60(1):124-133.

[4] SADEGHIC M H,SINA S,Mehdizadeh A,et al. The effect of tandem-ovoid titanium applicator on points A,B,bladder,and rectum doses in gynecological brachytherapy using 192Ir[J]. J Contemp Brachyther,2018,10(1):91-95.

[5] 周勇,杨勇,燕平,等. 局晚期宫颈癌在 CT 引导下二维以及三维腔内后装放疗的治疗效果及副作用比较[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(4):394-396.

[6] 雷呈志,黄曼妮,徐英杰,等. 多通道施源器用于晚期宫颈癌三维腔内放疗的剂量学研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2017,26(4):414-418.

[7] THIRION P,KELLY C,SALIB O,et al. A randomized comparison of two brachytherapy devices for the treatment of uterine cervical carcinoma[J]. Radiother Oncol,2005,74:247-250.

[8] 李凤霜,孔为民. 宫颈癌近距离治疗进展[J]. 北京医学,2016,38(11):1214-1216.

[9] 冯玺,王先良,袁珂,等. 宫颈癌三维近距离治疗中两种常用施源器的剂量学比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2017,26(7):778-780.

[10] 赵红福,韩东梅,程光惠,等. 宫颈癌三维适形近距离治疗腔内联合插植施源器对比研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2016,25(4):362-366.

[11] BISHAN B,SWAPNENDU B,BIKRAMJIT C, et al. A comparison of dose distribution from Manchester-style and Fletcher-style intracavitary brachytherapy applicator systems in cervical cancer[J]. J Contemp Brachyther,2012,4:213-218.

[12] ITAMI J. Modern development of high-dose-rate brachytherapy[J]. JPN J Clin Oncol,2020,50(5):490-501.

(下转第 4222 页)

综上所述,母乳喂养的 FA 婴幼儿与健康婴幼儿肠道微生态相似,而人工喂养和混合喂养的 FA 婴幼儿肠道菌群结构和丰度与健康婴幼儿存在差异,提示 FA 的发生、发展可能跟喂养方式不同所致的肠道微生态的改变有关。

参考文献

[1] HICKE-ROBERTS A, WENNERGREN G, HESSELMAR B. Late introduction of solids into infants' diets may increase the risk of food allergy development[J]. BMC Pediatrics, 2020, 20(1): 1814-1822.

[2] MIYAJI Y, YANG L, YAMAMOTO-HANADA K, et al. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(5): 397-405.

[3] 余晓丹. 婴幼儿食物过敏的营养问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019(21): 1614-1617.

[4] GERNEZ Y, NOWAK-WEGRZYN A. Oral immunotherapy for food allergy (OIT) effectively desensitizes most infants and young children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(2): 2143-2149.

[5] LING Z X, LIU X, CHENG YI, et al. Gut microbiota and aging[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 21(3): 129-137.

[6] BUI P T H, EWA W, JOHAN D. Analysis of the developing gut microbiota in young dairy calves-impact of colostrum microbiota and gut disturbances [J]. Trop Anim Health Prod, 2020, 53(1): 2147-2158.

[7] DENG Y, TANG D, HOU P, et al. Dysbiosis of gut microbiota in patients with esophageal cancer[J]. Microb Pathog, 2020, 25(6): 674-685.

[8] 王新梅, 邢静, 乔慕华. 不同喂养方式对婴幼儿肠道菌群多样性影响的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(24): 9314-9319.

[9] 孙彩粉. 不同喂养方式对婴幼儿腹泻的影响[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(5): 44-45.

[10] 叶毅, 陈杨畅, 兰巧丽, 等. 宏基因组测序粪菌移植对非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(22): 3892-3894.

[11] 于君, 杨佳. 肠道微生态与结直肠癌: 基础和临床转化研究进展[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12): 793-796.

[12] 李在玲, 张婷, 陈同辛, 等. 肠道微生态与婴幼儿免疫[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(11): 801-809, 816.

[13] TOCHITANI S. Vertical transmission of gut microbiota: points of action of environmental factors influencing brain development[J]. Neurosci Res, 2020, 28(12): 653-661.

[14] FU H B, ZHANG L Z, FAN C, et al. Environment and host species identity shape gut microbiota diversity in sympatric herbivorous mammals[J]. Microb Biotechnol, 2020, 24(12): 1180-1189.

[15] SUSAN E, WOLFGANG M, FIONA C, et al. Plasma metabolomic profiles associated with infant food allergy with further consideration of other early life factors[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid, 2020, 159: 754-762.

(收稿日期: 2021-04-04 修回日期: 2021-09-15)

(上接第 4217 页)

[13] DIMOPOULOS J C, LANG S, KIRISITS C, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(1): 56-63.

[14] 李龙婕, 邓晓琴. 宫颈癌近距离放射治疗进展[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(3): 193-198.

[15] BYUN D J, GOROVETS D J, JACOBS L M, et

al. Strict bladder filling and rectal emptying during prostate SBRT: does it make a dosimetric or clinical difference? [J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 239.

[16] 龚文, 晏军, 刘军, 等. 宫颈癌术后阴道三维腔内近距离放射治疗两种施源器剂量学研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 51-55.

(收稿日期: 2021-05-05 修回日期: 2021-10-09)