

文章编号 1006-8147(2019)05-0484-04

论著

# PPI 联合 FOLFOX 方案在结肠癌术后化疗中对肠道黏膜屏障功能及生存质量的影响

张明惠, 杨丹丹, 姚光琳

(河南省直第三人民医院内科, 郑州 450000)

**摘要** 目的:探讨质子泵抑制剂(PPI)联合奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX 方案)在结肠癌根治术后辅助化疗期间应用的价值。方法:选取我院 2015 年 3 月-2017 年 3 月收集的 110 例结肠癌患者,所有患者均接受结肠癌根治手术,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 55 例;对照组术后接受 FOLFOX 方案化疗,观察组术后采用奥美拉唑联合 FOLFOX 方案治疗,对比两组化疗前、化疗结束时的二胺氧化酶(DAO)、血乳酸、尿果糖/甘露醇(L/M)、生存质量、各类化疗毒副反应发生率。结果:治疗前,观察组和对照组的血清 DAO、血乳酸、L/M 水平差异不具有统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的血清 DAO、血乳酸、L/M 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者治疗后的血清 DAO、血乳酸、L/M 水平较治疗前均显著的升高( $P<0.05$ );治疗前,观察组和对照组的各维度生存质量评分差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的躯体功能、角色功能、认知功能、社会功能、整体生活质量评分均高于对照组( $P<0.05$ ),观察组的疲乏、恶心/呕吐、呼吸困难、失眠、食欲丧失、腹泻评分低于对照组( $P<0.05$ );观察组患者的腹泻、恶心/呕吐发生率显著低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的脱发、骨髓抑制、肝肾损害发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:PPI 联合 FOLFOX 方案在结肠癌根治术后应用较单纯化疗有利于减轻患者的不良反应,保护肠道功能,提高患者的生存质量。

**关键词** 质子泵抑制剂;FOLFOX 方案;结肠癌根治术;奥美拉唑

中图分类号 R735.3\*5

文献标志码 A

## Effects of PPI combined with FOLFOX regimen on postoperative intestinal mucosal barrier function and quality of life in patients with colon cancer

ZHANG Ming-hui, YANG Dan-dan, YAO Guang-lin

(Department of Medicine, Henan Provincial Third People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the value of proton pump inhibitor (PPI) combined with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in the treatment of colon cancer. **Methods:** One hundred and ten patients with colon cancer from March 2015 to March 2017 were enrolled. All patients underwent radical surgery for colon cancer. They were randomly divided into observation group and control group (55 cases). The FOLFOX regimen was treated with omeprazole and FOLFOX in the observation group. The diamine oxidase (DAO), blood lactate, and urinary fructose/mannitol (L/M) were compared before and after chemotherapy. Quality of life, the incidence of various types of chemotherapy toxic side effects were also compared. **Results:** Before treatment, serum DAO, blood lactate, and L/M levels in the study and control groups were not statistically different ( $P>0.05$ ); after treatment, serum DAO, blood lactate, and L/M levels were significantly lower in the study group. In the control group, serum DAO, blood lactate, and L/M levels after treatment in both groups were significantly higher than before treatment ( $P<0.05$ ); before treatment, between the dimensions of the study and control groups, the difference in quality of life scores was not statistically significant ( $P>0.05$ ). After treatment, the physical function, role function, cognitive function, social function, and overall quality of life scores were higher in the study group than in the control group ( $P<0.05$ ). Fatigue, nausea, vomiting, dyspnea, insomnia, loss of appetite, and diarrhea were lower in the study group than in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of diarrhea and nausea and vomiting was significantly lower in the study group than in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of hair loss, myelosuppression, and liver and kidney damage between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The application of PPI combined with FOLFOX in the treatment of colon cancer after radical resection may contribute more to the reduction of patients' adverse reactions, protection of intestinal function, and improvement of patients' quality of life.

**Key words** proton pump inhibitor; FOLFOX Protocol; colon cancer radical surgery; omeprazole

流行病学研究证实,结肠癌的发病率明显上升,可达(274~593)/10万人<sup>[1]</sup>。临床上,结肠癌导致

患者总体生存时间缩短,影响患者的3年及5年生存率<sup>[2]</sup>。手术治疗仍然是结直肠癌的主要治疗方式,术后联合静脉化疗,能够促进癌细胞的凋亡,抑制癌细胞的复发和转移<sup>[3]</sup>。奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿

作者简介 张明惠(1979-),女,主治医师,硕士,研究方向:临床内科;  
E-mail: tigchina@163.com。

嘧啶(FOLFOX方案)是临床上应用较为广泛的静脉化疗方案,其能够显著改善患者术后高肿瘤负荷表现,改善患者的术后生存质量<sup>[4-5]</sup>。长期的临床随访观察研究发现,单纯FOLFOX方案化疗的临床效果仍然较为局限,其耐药的发生率仍然较高,患者体内的肠道黏膜损伤表现仍然较为明显<sup>[6]</sup>。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)能够通过对于肠道黏膜上皮细胞H<sup>+</sup>转运体的调控,稳定细胞膜内外的酸性环境,进而提高静脉化疗药物治疗的敏感性,提高FOLFOX方案的化疗效果<sup>[7]</sup>。部分研究者探讨了PPI联合FOLFOX方案治疗结肠癌术后患者的临床效果,认为PPI的联合治疗能够提高疾病的近期治疗有效率<sup>[8]</sup>,但对于肠道黏膜屏障的改善作用研究不足。为了指导临床上结肠癌患者的术后化疗,本研究选取我院2015年3月-2017年3月收集的110例结肠癌患者,探讨了PPI联合FOLFOX方案治疗的临床效果,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2015年3月-2017年3月收集的110例结肠癌患者,所有患者均接受结肠癌根治手术,其中55例术后接受FOLFOX方案化疗(对照组),另外55例患者术后采用奥美拉唑联合FOLFOX方案治疗(观察组)。对照组,年龄34~72岁,平均(48.6±12.7)岁,男32例、女23例,TNM分期:Ⅱ期25例、Ⅲ期30例;肿瘤分化程度:高分化18例,中分化26例,低分化11例;肿瘤位置:右半结肠35例,左半结肠20例。观察组,年龄32~75岁,平均(50.1±11.9)岁,男35例、女20例,TNM分期:Ⅱ期21例、Ⅲ期34例;肿瘤分化程度:高分化15例,中分化29例,低分化11例;肿瘤位置:右半结肠31例,左半结肠24例。两组患者年龄、性别、TNM分期、肿瘤分化程度、肿瘤位置比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:结肠癌患者的诊断标准参考《外科学》人民卫生出版社第8版中的标准;所有患者的诊断均以病理学结果作为标准;纳入研究对象的年龄19~75岁;在我院接受结肠癌根治手术治疗;符合2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)中TNM分期标准<sup>[4]</sup>,属于Ⅱ~Ⅲ期的患者;KPS评分≥70分;有完整的随访资料;本研究获得研究对象的知情同意、医学伦理委员会的批准。

排除标准:转移性结肠癌;肝肾功能疾病;免疫系统疾病;血液系统疾病;对化疗方案严重不耐受,化疗周期不足2个周期。

1.2 治疗方法 对照组:采用FOLFOX方案治疗,奥

沙利铂(国药准字H20064296 厂家:江苏奥赛康药业股份有限公司),85 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,亚叶酸钙(批号100252-201204 湖州展望药业公司),400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,氟尿嘧啶(批号:020802 辰欣药业股份有限公司)400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,连续治疗21 d为一个疗程,连续化疗6~8个疗程。观察组在采用FOLFOX方案化疗的同时,联合奥美拉唑(国药准字H20174090 海南海力制药有限公司),40 mg,静脉滴注,每日3次,化疗前24 h内使用。观察组FOLFOX方案连续治疗21 d为一个疗程,连续化疗6~8个疗程。

1.3 生存质量评价 生存质量评估采用欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表(EORTC-QLQ-C30)第3版<sup>[9]</sup>,该量表主要包括5个功能量表:躯体功能、认知功能、角色功能、情绪功能、社会功能,3个症状子量表:乏力、疼痛、恶心/呕吐,6个单项测量项目和一个整体性生存质量评估项目,连续化疗6个周期进行生存质量的评估。

1.4 检测方法 采集入院后(或者化疗药物使用后24~48 h内)静脉血,1 000 r/min离心5 min,离心半径10 cm,离心后收集上清液,采用紫外线分光光度法检测血乳酸值及DAO水平,采用高效液相色谱法检测乳果糖/甘露醇(L/M)值,配套试剂盒购自南京碧云天生物检测公司,微型离心机HITETIC购自上海精密仪器有限公司。

1.5 统计学方法 计量数据表述采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义,统计软件采用SPSS16.0版本。

## 2 结果

2.1 两组患者化疗前后的肠道屏障功能指标对比 治疗前,观察组和对照组的血清DAO、血乳酸、L/M水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的血清DAO、血乳酸、L/M水平均低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者治疗后的血清DAO、血乳酸、L/M水平较治疗前均显著的升高( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者化疗前后的生存质量对比 治疗前,观察组和对照组的各维度生存质量评分差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的躯体功能、角色功能、认知功能、社会功能、整体生活质量评分均高于对照组( $P<0.05$ ),观察组的疲乏、恶心/呕吐、呼吸困难、失眠、食欲丧失、腹泻评分低于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组患者化疗毒副反应发生率比较 观察组患者的腹泻、恶心/呕吐发生率显著的低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者的脱发、骨髓抑制、肝肾损害发生率差异不具有统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表 1 两组患者化疗前后的肠道屏障功能指标对比( $\bar{x}\pm s$ )Tab 1 Comparison of intestinal barrier function indexes between two groups of patients before and after chemotherapy( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	DAO/(U/mL)		血乳酸/( $\mu\text{g/mL}$ )		L/M	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	3.52 $\pm$ 0.77	4.18 $\pm$ 0.84*	7.68 $\pm$ 2.03	9.11 $\pm$ 1.84*	0.19 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.06*
对照组	55	3.70 $\pm$ 0.79	4.61 $\pm$ 0.92*	7.44 $\pm$ 1.96	10.53 $\pm$ 2.16*	0.18 $\pm$ 0.06	0.30 $\pm$ 0.08*
t		-1.210	-2.560	0.631	-3.711	0.950	-3.708
P		0.229	0.012	0.530	0.000	0.344	0.000

与本组治疗前比较 \* $P<0.05$ 表 2 两组患者化疗前后的生存质量对比( $\bar{x}\pm s$ ,分)Tab 2 Comparison of quality of life between the two groups before and after chemotherapy( $\bar{x}\pm s$ ,score)

维度	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
功能量表				
躯体功能	78.9 $\pm$ 8.4	74.2 $\pm$ 6.7**	80.2 $\pm$ 7.2	67.2 $\pm$ 6.5*
角色功能	76.5 $\pm$ 6.8	72.7 $\pm$ 7.3**	77.1 $\pm$ 6.3	68.0 $\pm$ 7.0*
认知功能	76.9 $\pm$ 5.8	72.4 $\pm$ 6.2**	75.5 $\pm$ 6.1	65.3 $\pm$ 6.5*
情绪功能	57.8 $\pm$ 6.0	58.4 $\pm$ 7.2	59.0 $\pm$ 6.5	58.0 $\pm$ 6.8
社会功能	55.2 $\pm$ 6.9	54.7 $\pm$ 6.3*	56.4 $\pm$ 7.2	50.1 $\pm$ 5.5*
症状量表				
疲乏	27.9 $\pm$ 5.2	38.2 $\pm$ 6.2**	28.4 $\pm$ 5.9	43.0 $\pm$ 6.6
疼痛	36.3 $\pm$ 8.2	25.2 $\pm$ 7.5*	37.5 $\pm$ 7.0	27.0 $\pm$ 7.8
恶心/呕吐	24.8 $\pm$ 5.7	30.0 $\pm$ 6.3**	25.5 $\pm$ 6.4	36.2 $\pm$ 8.2
整体生活质量	60.2 $\pm$ 8.3	54.1 $\pm$ 7.9**	58.4 $\pm$ 7.7	49.0 $\pm$ 7.5
单项症状				
呼吸困难	17.5 $\pm$ 4.3	24.1 $\pm$ 6.6**	18.3 $\pm$ 4.9	29.0 $\pm$ 6.6*
失眠	20.6 $\pm$ 5.2	28.7 $\pm$ 7.1**	19.8 $\pm$ 5.8	33.2 $\pm$ 7.1*
食欲丧失	26.2 $\pm$ 5.8	34.0 $\pm$ 6.8**	25.0 $\pm$ 6.7	39.5 $\pm$ 6.8*
便秘	16.3 $\pm$ 3.4	17.2 $\pm$ 5.2	15.5 $\pm$ 4.4	18.3 $\pm$ 6.1*
腹泻	38.4 $\pm$ 7.3	42.2 $\pm$ 8.0**	36.5 $\pm$ 7.8	47.0 $\pm$ 7.7*
经济困难	28.6 $\pm$ 5.9	33.9 $\pm$ 7.4**	29.2 $\pm$ 6.6	34.3 $\pm$ 7.0*

与本组治疗前比较 \* $P<0.05$ ,与对照组比较 \*\* $P<0.05$ 

表 3 两组患者化疗毒副反应发生率比较[n(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of chemotherapy side effects in the two groups[n(%)]

组别	n	腹泻	恶心/呕吐	脱发	骨髓抑制	肝肾损害
观察组	55	18(32.73)	36(65.45)	4(7.27)	43(78.18)	4(7.27)
对照组	55	32(58.18)	47(85.45)	7(12.73)	49(89.09)	8(14.55)
$\chi^2$		7.187	5.939	0.909	2.391	1.497
P		0.007	0.015	0.34	0.122	0.221

### 3 讨论

不良的饮食习惯或遗传性肠道息肉病变,均能够促进肠道恶性肿瘤的发生,特别是在合并相关结直肠癌家族史的患者中,其发病率具有进一步的上升趋势<sup>[9]</sup>。根治性手术治疗能够通过切除原发肿瘤病灶和可疑的转移病灶,进而改善患者的生存预后。而 FOLFOX 方案能够在术后的辅助治疗过程中

发挥重要作用,其对于残留癌细胞的抑制和杀伤性作用,能够提高手术治疗效果,进一步减轻患者的高肿瘤负荷性表现<sup>[10]</sup>。但一项囊括了 237 例样本量的结直肠癌术后化疗的临床分析研究可见,FOLFOX 方案化疗后的患者病情缓解率仍然不足 35%,患者的胃肠道并发症的发生率仍然超过了 8%以上,同时生存预后的改善并不明显<sup>[11]</sup>。因此,临床上寻找可靠而有效的辅助性治疗药物,对于改善 FOLFOX 方案的化疗结局,提高 FOLFOX 方案治疗的临床安全性均具有重要的意义。

癌细胞膜内外的酸性微环境的维持,对于提高肿瘤细胞的增殖和侵袭能力具有重要的保护性意义,其能够提高癌细胞对于化疗药物的排泄能力,抑制化疗药物的吸收。PPI 抑制剂能够通过对于 ATP 酶活性的抑制作用,抑制  $\text{H}^+$  的泵出,从而改变癌细胞膜外的酸性环境<sup>[12]</sup>。同时相关基础方面的研究还证实,PPI 能够通过提高膜上转运体的活性,促进化疗药物通过转运体进入癌细胞内膜,提高了药物的作用效果。

在肠道黏膜通透性上升的患者中,乳酸可透过肠道黏膜进入血循环中,DAO 存在于肠道黏膜纤毛上皮中,在纤毛上皮细胞脱落和凋亡的过程中,DAO 可释放并进入血液,乳果糖经过肠道黏膜吸收,而甘露醇经过细胞吸收,在肠道黏膜通透性上升的患者中,乳果糖的吸收明显增多,从而导致 L/M 的上升。本研究中两组患者化疗后的 DAO、血乳酸、L/M 均明显的上升,提示不同的化疗方案均能够导致肠道黏膜通透性的增加,但观察组患者治疗后的相关指标均明显低于对照组,提示 PPI 治疗能够在一定程度上保护肠道黏膜屏障,降低肠道黏膜的通透性。这主要由于 PPI 能够提高细胞膜内外酸碱代谢的微环境,减少肠道黏膜上皮细胞的凋亡和坏死,保护肠道黏膜的生理性屏障。同时 PPI 对于  $\text{H}^+$  质子泵的抑制作用,能够参与肠道上皮细胞间隙蛋白的调控过程,促进缝隙蛋白的新生和修复。观察组患者采用 PPI 联合治疗后的生活质量明显的改善,同时患者的非特异性症状如恶心/呕吐、乏力等



评分均低于对照组,提示PPI对于结肠癌患者的病情改善作用。通过汇集不同的相关文献,笔者认为PPI对于生活质量的改善,主要由于其下列几个方面的作用<sup>[13-14]</sup>:(1)PPI能够通过提高FOLFOX化疗药物的细胞毒性,提高化疗的敏感性,进一步促进癌细胞的坏死;(2)PPI能够通过对于肠道黏膜屏障的稳定作用,降低过度的毒素吸收导致的全身不良反应的发生,提高了患者的生活质量水平。赵加应等<sup>[8]</sup>研究者也发现,PPI联合治疗后,结肠癌患者的生活质量评分可平均上升25%以上,特别是在PPI治疗时机较早或治疗周期较长的患者中,其生活质量的改善程度更为明显。部分研究者认为,PPI可能增加肝肾功能损伤的风险<sup>[15]</sup>。在本研究中发现,PPI治疗的临床安全性较为可靠,无明显的血液系统或肝肾功能损害的表现。考虑可能与随访观察时间或FOLFOX方案的治疗周期的不同有关。

综上所述,PPI联合FOLFOX治疗,能够显著改善结肠癌术后患者的胃肠道黏膜屏障,改善患者的生活质量,降低胃肠道反应的发生率。

#### 参考文献:

- [1] 梁鸿,张辉,田鹏,等.艾迪联合FOLFOX4方案治疗Ⅲ期结肠癌患者术后效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):196
- [2] 秦琼,杨林,孙永琨,等.老年结肠癌患者根治术后辅助化疗疗效及影响预后的多因素分析[J].中华老年医学杂志,2016,35(3):296
- [3] 郑桁,张伟,王康.完整肠系膜切除手术治疗Ⅲ期结肠癌的效果及安全性分析[J].中国普通外科杂志,2016,25(4):487
- [4] 刘光艺,黄镇,王子卫.第8版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌TNM分期系统简介及解读[J].腹部外科,2017,30(4):241
- [5] 祝朝富.FOLFOX4方案联合小牛脾提取物注射液对结肠癌术后患者临床疗效评价[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(3):191
- [6] Huang C, Huang M, Ma C, et al. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy combined with radiotherapy followed by radical resection in patients with locally advanced colon cancer[J]. Rad Oncol,2017,12(1):45
- [7] 翟蒙蒙,李志刚,沈杰,等.质子泵抑制剂对进展期胃癌化疗方案临床疗效的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(8):933
- [8] 赵加应,蔡元坤,殷琛庆,等.奥美拉唑联合FOLFOX方案应用于结肠癌根治术后辅助化疗的疗效研究[J].中华普通外科杂志,2015,30(8):650
- [9] Tsai Y, Lin J, Chen W, et al. Adjuvant FOLFOX treatment for stage III colon cancer: how many cycles are enough[J]. Springer Plus,2016,5(1):103
- [10] Cespedes Feliciano E M, Lee V S, Prado C M, et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study[J]. Cancer,2017,123(24):4868
- [11] Ji W B, Hong K D, Kim J, et al. Effect of a Shortened Duration of FOLFOX Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Stage II and III Colon Cancer[J]. Chemotherapy,2018,63(1):8
- [12] 唐承薇,马骁,黄志寅.质子泵抑制剂与肠道微生态[J].中华消化杂志,2016,36(2):139
- [13] 雷招宝.关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药[J].世界华人消化杂志,2016,24(23):3468
- [14] 贝宴屏,张欢乐,陆妙珍.不同辅助化疗方案治疗结肠癌的疗效比较[J].中国现代医生,2017,55(6):82
- [15] 史晓晓,郑松柏.质子泵抑制剂长期应用的安全性研究进展[J].中国新药与临床杂志,2016,35(6):387

(2018-07-10 收稿)

(上接第483页)

- [5] 罗娟,许晓琼,杨浩军.痰热清注射液联合头孢哌酮舒巴坦治疗小儿支气管肺炎的系统评价和Meta分析[J].实用预防医学,2012,19(10):1547
- [6] 何青青,沈美华,肖光华.参附注射液的应用概况[J].中国中医急症,2012,21(11):1808
- [7] 中国人民解放军总后勤部卫生部.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].人民军医出版社,1987
- [8] Angel Martinez-Garcia M, Jose Soler-Cataluna J, Donat Sanz Y, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD[J]. Chest, 2011, 140(5):1130
- [9] 宋凤,付义.慢性阻塞性肺疾病中医药临床研究进展[J].中医研究,2018,31(11):65
- [10] 吴明亮,朱婉萍,孔繁智.中医药调节慢性阻塞性肺疾病免疫功能的应用研究概况[J].浙江中医杂志,2014,49(1):67
- [11] 张圆,任长虹,吴晓丹,等.参附注射液的临床应用及药理机制研究进展[J].药物评价研究,2018,41(6):211
- [12] 朱晨晨.参附注射液临床应用的研究进展[J].海峡药学,2016,28(8):115
- [13] Zhuo S M, Li N, Zheng Y, et al. Expression of the lymphocyte chemokine XCL1 in lung tissue of COPD mice, and its relationship to CD4(+)/CD8(+) ratio and IL-2[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2):505
- [14] Freeman C M, Han M K, Martinez F J, et al. Cytotoxic potential of lung CD8+T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15[J]. J Immunol, 2010,184(11):6504
- [15] 郑隸.淋巴细胞趋化因子(XCL1)在COPD小鼠模型肺组织中的表达及其与CD4+、CD8+T淋巴细胞、IL-2的相关性分析[D].遵义医学院,2014

(2019-01-03 收稿)