

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research氟尿嘧啶类抗肿瘤药物致胃肠道毒性反应患者
血清二胺氧化酶水平变化的临床研究Clinical trial of changes and significance of serum diamine oxidase level in patients
with gastrointestinal toxicity induced by fluorouracil antineoplastic drugs黄孟芹, 胡丽霞, 李成发,
袁倩倩, 吴 艳(安徽医科大学 附属合肥医院/合肥市第二人民医院
血液肿瘤科, 安徽 合肥 230011)HUANG Meng - qin, HU Li - xia,
LI Cheng - fa, YUAN Qian - qian,
WU Yan(Department of Hematology and
Oncology, Hefei Hospital Affiliated to
Anhui Medical University/Hefei Second
People's Hospital, Hefei 230011, Anhui
Province, China)作者简介: 黄孟芹(1974 -), 女, 本科, 副主任
医师, 主要从事血液肿瘤疾病诊疗方
面的临床工作和研究

通信作者: 黄孟芹

MP: 15956901590

E - mail: 15956901590@163.com

摘要:目的 探究氟尿嘧啶类抗肿瘤药物致胃肠道毒性反应患者的血清二胺氧化酶(DAO)水平变化及其临床意义。**方法** 将接受氟尿嘧啶类抗肿瘤药物治疗的消化道肿瘤患者根据化疗期间是否发生胃肠道毒性反应分为试验组和对照组,并根据胃肠道毒性反应等级将试验组患者分为 $\leq$ Ⅱ级组和Ⅲ级组;收集患者一般临床资料,比较试验组与对照组间及不同胃肠道毒性反应等级患者间化疗前、化疗后7天的血清DAO水平;用Logistic回归模型分析DAO水平与胃肠道毒性反应的关系,用受试者工作特征(ROC)曲线分析化疗后7天血清DAO水平对患者发生胃肠道毒性反应的预测价值。**结果** 最终纳入50例患者作为研究对象,试验组26例,对照组24例。试验组与对照组患者化疗后7天的血清DAO水平分别为 (14.71 ± 3.44) 和 $(10.89 \pm 3.67) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,试验组患者化疗后7天的血清DAO水平显著高于对照组($P < 0.05$); $\leq$ Ⅱ级组与Ⅲ级组化疗后7天的血清DAO水平分别为 (13.38 ± 3.06) 和 $(16.37 \pm 3.25) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\leq$ Ⅱ级组患者化疗后7天的血清DAO水平显著低于Ⅲ级患者($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,化疗后7天后血清DAO水平是患者发生胃肠道毒性反应的影响因素($P < 0.001$);ROC曲线分析显示,血清DAO预测化疗后胃肠道毒性反应的最佳阈值为 $11.92 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,曲线下面积(AUC)值为0.79($P < 0.05$),敏感度、特异度分别为77.78%和86.96%。**结论** 氟尿嘧啶类抗肿瘤药物化疗会导致消化道肿瘤患者血清DAO水平升高,血清DAO水平与患者胃肠道毒性反应及药物不良反应等级有关,或可作为化疗后胃肠道毒性反应发生的预测指标。

关键词: 氟尿嘧啶类抗肿瘤药物;消化道肿瘤;化学疗法;胃肠道毒性反应;二胺氧化酶;肠道屏障

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.002

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3309-06

Abstract: Objective To explore changes in serum diamine oxidase (DAO) levels and their clinical significance in patients with gastrointestinal toxicity induced by fluorouracil antineoplastic drugs.

Methods Patients with gastrointestinal tumors receiving fluorouracil-based antineoplastic therapy were divided into treatment group and control group according to whether gastrointestinal toxicity occurred during chemotherapy. The treatment group was further subdivided into $\leq$ grade II group and grade III group based on the severity of gastrointestinal toxicity. General clinical data were collected, and serum DAO levels before chemotherapy and 7 days after chemotherapy were compared between treatment and control groups, as well as among

patients with different grades of gastrointestinal toxicity. Logistic regression model was used to analyze the relationship between DAO levels and gastrointestinal toxicity, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum DAO levels 7 days after chemotherapy for the occurrence of gastrointestinal toxicity. **Results** A total of 50 patients were ultimately included as study subjects, with 26 in treatment group and 24 in control group. The serum DAO levels 7 days after chemotherapy were (14.71 ± 3.44) and $(10.89 \pm 3.67) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ in treatment and control groups, respectively. The serum DAO level in treatment group was significantly higher than that in control group 7 days after chemotherapy ($P < 0.05$). The serum DAO levels 7 days after chemotherapy in $\leq$ grade II subgroup and grade III subgroup were (13.38 ± 3.06) and $(16.37 \pm 3.25) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The serum DAO level in the $\leq$ grade II subgroup was significantly lower than that in the grade III subgroup ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that the serum DAO level 7 days after chemotherapy was an influencing factor for the occurrence of gastrointestinal toxicity in patients ($P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the optimal threshold for serum DAO in predicting gastrointestinal toxicity after chemotherapy was $11.92 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, with an area under the curve (AUC) of 0.79 ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity were 77.78% and 86.96%, respectively. **Conclusion** Chemotherapy with fluorouracil-based antineoplastic drugs can lead to elevated serum DAO levels in patients with gastrointestinal tumors. The serum DAO level is associated with the severity of gastrointestinal toxicity and the grade of adverse drug reactions, and may serve as a predictive indicator for the occurrence of gastrointestinal toxicity following chemotherapy.

Key words: fluorouracil antineoplastic drug; gastrointestinal tumor; chemotherapy; gastrointestinal toxicity; diamine oxidase; intestinal barrier

氟尿嘧啶类抗肿瘤药物是消化道肿瘤常用的化疗药物^[1]。胃肠道毒性反应是氟尿嘧啶类抗肿瘤药物引起的主要药物不良反应之一,包括恶心、呕吐、腹胀、腹泻等,不仅会增加患者不适,还会影响后续治疗方案的实施^[2-3]。既往研究发现,肠道屏障功能损伤会影响肿瘤患者化疗耐受力,增加药物不良反应发生风险^[4]。二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)分布于肠黏膜和绒毛上层细胞胞浆中,当肠黏膜收到应激损伤时,DAO会从肠黏膜上皮细胞脱落进入血液,导致血液中DAO水平升高^[5]。氟尿嘧啶类抗肿瘤药物是否会影响消化道肿瘤患者的肠道屏障功能,使DAO水平发生变化,还有待进一步研究。本研究旨在分析消化道肿瘤患者接受氟尿嘧啶类抗肿瘤药物治疗后胃肠道毒性反应发生情况,并探究血清DAO水平变化及其对患者化疗后胃肠道毒性反应的预测价值,以期临床化疗后胃肠道毒性反应的评估及干预提供参考。

材料、对象与方法

1 研究对象

2019年3月至2024年6月以我院收治的消化道肿瘤患者纳入为研究对象。本研究经安徽医科大学

附属合肥医院伦理委员会审批(伦理批号:2025-科研-025)。

诊断与纳入标准 ①符合2019年《世界卫生组织消化系统肿瘤分类》(第5版)^[6]中关于胃癌、直肠癌、结肠癌、十二指肠癌的相关诊断标准,均经病理学检查确诊;②接受辅助或姑息化疗患者;③化疗方案仅包含氟尿嘧啶类抗肿瘤药物,包括卡培他滨片单药或联合奥沙利铂注射液、替吉奥胶囊单药或联合奥沙利铂注射液、奥沙利铂注射液+亚叶酸钙注射液+5-氟尿嘧啶注射液,未同时使用其他可能导致胃肠道毒性反应的药物(如靶向药物、免疫治疗药物等);④一般临床资料、实验室资料完整。

排除标准 ①化疗前1个月内存在靶向或免疫治疗史者;②化疗前6个月内接受放疗者;③合并严重肝肾功能异常者;④合并精神障碍者;⑤数据缺失者。

2 药品、试剂与仪器

卡培他滨片,规格:每片0.5 g,批号:190812KF,批准文号:国药准字H20133365,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;替吉奥胶囊,规格:每粒20 mg,批号:190712NG,批准文号:国药准字H20100135,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;替吉奥胶囊,规格:每粒25 mg,批号:190916NG,批准文号:国药准字H20113281,

江苏恒瑞医药股份有限公司生产;5-氟尿嘧啶,规格:每支0.25 g,批号:FA190112,批准文号:国药准字H31020593,上海旭东海普药业有限公司生产;二胺氧化酶/乳酸/细菌内毒素联检试剂盒(酶法),北京中生金域诊断技术股份有限公司生产。

JY-DLT肠屏障功能检测仪,北京中生金域诊断技术股份有限公司产品。

3 分组与给药方法

根据化疗期间胃肠道毒性反应发生情况分为试验组和对照组。参考抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准^[7]进行胃肠道毒性反应程度评估,分为0度(无相关胃肠道反应)、I度(有轻微恶心症状但不影响进食,呕吐次数≤每天2次,有轻微腹胀、短暂腹泻,腹泻时间≤2天)、II度(有明显恶心症状,影响进食及日常生活,呕吐次数为每天3~5次,腹胀明显但可忍受,腹泻时间>2天,能耐受)、III度(严重恶心,呕吐需治疗,明显腹胀,腹泻需治疗)和IV度(严重恶心,需卧床,存在难以控制的呕吐,明显腹胀,出现血性腹泻)。将化疗期间发生胃肠道毒性反应(分级≥I级)的患者纳入试验组,将未发生胃肠道毒性反应(0级)的患者纳入对照组。

所有患者均接受标准剂量的含氟尿嘧啶类药物的联合或单药化疗方案,具体如下:①卡培他滨片+奥沙利铂注射液(capecitabine + oxaliplatin regimen, XELOX)方案:奥沙利铂注射液 $130\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;卡培他滨片 $1\,000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,口服,每日2次,第1~14天。每3周为1个周期。②替吉奥胶囊+奥沙利铂注射液(S-1 + oxaliplatin regimen, SOX)方案:奥沙利铂注射液 $130\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;替吉奥胶囊(根据体表面积确定剂量,体表面积 $<1.25\text{ m}^2$:40 mg; $1.25\sim1.5\text{ m}^2$:50 mg; $\geq 1.5\text{ m}^2$:60 mg),口服,每日2次,第1~14天。每3周为1个周期。③奥沙利铂注射液+亚叶酸钙注射液+5-氟尿嘧啶注射液方案(folinic acid + fluorouracil + oxaliplatin regimen, FOLFOX)方案:奥沙利铂注射液 $85\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;亚叶酸钙注射液 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注,第1天;5-氟尿嘧啶注射液 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉推注,第1天,随后 $2\,400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 持续静脉泵入46 h。每2周为1个周期。④卡培他滨片单药:卡培他滨片 $1\,250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,口服,每日2次,第1~14天。每3周为1个周期。⑤替吉奥胶囊单药:替吉奥胶囊(剂量同SOX方案中的计算),口服,每日2次,第1~14天。每3周为1个周期。

为控制不同化疗方案及剂量对结果的潜在影响,本研究在纳入患者时即确保所有方案均为标准一线推荐剂量。

4 观察指标

一般资料 通过医院电子病例系统收集患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、基础疾病(糖尿病、高血压)、肿瘤类型、肿瘤淋巴结转移分期(tumor node metastasis classification, TNM)、化疗前白蛋白、化疗方案、化疗前手术治疗情况等一般资料。用卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分评估患者化疗前的功能状态,总分0~100分,评分越高提示患者的健康状况越好,越能忍受治疗带来的药物不良反应。

血清DAO检测 分别于化疗前、化疗结束后7天后采集患者空腹肘静脉血3 mL,以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取血清,用活性比色法检测血清DAO水平。

胃肠道毒性反应评估 统一观察并记录患者自当前化疗周期开始后21天(3周方案)或14天(2周方案)内的胃肠道毒性反应发生情况,覆盖整个化疗周期及间歇期。以患者在此期间出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状记为发生胃肠道毒性反应。

影响患者胃肠道毒性反应的因素 为探讨影响化疗后胃肠道毒性反应的独立因素,本研究首先比较试验组与对照组的临床资料,筛选出单因素分析中 $P<0.1$ 的变量,结合临床意义,将其作为候选自变量。随后,以“是否发生胃肠道毒性反应”(是=1,否=0)为因变量,用多因素Logistic回归构建模型,分析各候选自变量与胃肠道毒性反应发生的独立关联,计算优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。

血清DAO水平对化疗后胃肠道毒性反应的预测

评估化疗后血清DAO水平对胃肠道毒性反应的预测效能,用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。以患者“是否发生胃肠道毒性反应”作为状态变量,以“化疗后7天血清DAO水平”作为检验变量,绘制ROC曲线。计算ROC曲线下面积(area under curve, AUC)以评估其整体预测准确性。通过约登指数最大化原则确定血清DAO水平预测胃肠道毒性反应的最佳阈值,并计算该临界值对应的灵敏度和特异度。

5 统计学处理

用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,同组化疗前后

比较行配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料行秩和检验;Logistic 回归模型分析影响患者化疗后发生胃肠道毒性反应的独立危险因素,为控制不同化疗方案及剂量对结果的潜在影响,在构建多因素 Logistic 回归模型时,已将“化疗方案类型”作为分类协变量纳入进行校正;绘制 ROC 并计算 AUC 值,用 *DeLong's test* 检验评估血清 DAO 水平对化疗后胃肠道毒性反应的预测效能。

结 果

1 一般资料

共筛选出 102 例接受化疗的患者,其中 86 例接受含氟尿嘧啶类方案治疗。经严格排除(合并其他治疗、严重肝肾功能异常、精神障碍、数据不全等)后,最终纳入符合标准的 50 例患者作为研究对象,试验组 26 例,对照组 24 例。50 例消化道肿瘤患者中,化疗期间发生胃肠道毒性反应 26 例(试验组),未发生胃肠道毒性反应 24 例(对照组),胃肠道毒性反应发生率为 52.00%;胃肠道毒性反应程度:Ⅰ级 7 例,Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 12 例。2 组患者其他一般临床资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 各组患者血清 DAO 水平的比较

化疗前,各组患者血清 DAO 水平比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);化疗后 7 天,试验组和对照组患者血清 DAO 水平较化疗前显著升高($P < 0.05$)。化疗后 7 天,试验组血清 DAO 水平显著高于对照组($P < 0.05$),试验组中,胃肠道毒性反应等级 $\leq$ Ⅱ级患者血清 DAO 水平显著低于Ⅲ级患者($P < 0.05$),见表 2。

3 影响患者胃肠道毒性反应的 Logistic 回归分析

以化疗后发生胃肠道毒性反应为因变量(是 = 1,否 = 0),以年龄、化疗后 7 天血清 DAO 水平(连续变量)为自变量行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,化疗后 7 天血清 DAO 水平是患者发生胃肠道毒性反应的影响因素($P < 0.001$),见表 3。

4 血清 DAO 水平对化疗后胃肠道毒性反应的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,当化疗后 7 天血清 DAO 水平的最佳阈值为 $11.92 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,对化疗后胃肠道毒性反应具有良好的预测效能,AUC、敏感度、特异度和约登指数分别为 0.79 (95% CI: 0.75 ~ 0.84)、77.78%、86.96% 和 0.65,见图 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

General data	Treatment ($n = 26$)	Control ($n = 24$)
Gender ($n, \%$)		
Female	11 (42.31)	6 (25.00)
Male	15 (57.69)	18 (75.00)
Age (year, $\pm s$)	68.58 $\pm$ 10.79	65.33 $\pm$ 9.29
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	22.16 $\pm$ 1.98	22.45 $\pm$ 2.02
Smoking history ($n, \%$)	7 (26.92)	5 (20.83)
Drinking history ($n, \%$)	6 (23.08)	4 (16.67)
Underlying diseases ($n, \%$)		
Diabetes	3 (11.54)	4 (16.67)
Hypertension	5 (19.23)	4 (16.67)
Tumor type ($n, \%$)		
Gastric cancer	14 (53.85)	5 (20.83)
Rectal cancer	6 (23.08)	8 (33.33)
Colon cancer	5 (19.23)	9 (37.50)
Duodenal carcinoma	1 (3.85)	2 (8.33)
TNM staging ($n, \%$)		
I ~ II	8 (30.77)	11 (45.83)
III ~ IV	18 (69.23)	13 (54.17)
Pre-chemotherapy albumin ($n, \%$)		
$\geq 37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$	17 (65.38)	22 (91.67)
$< 37 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$	9 (34.62)	2 (8.33)
KPS score before chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)	75.38 $\pm$ 8.11	79.17 $\pm$ 7.17
Chemotherapy Regimen ($n, \%$)		
FOLFOX4/6	0 (0.00)	1 (4.17)
SOX	4 (15.38)	3 (12.5)
XELOX	17 (65.38)	10 (41.67)
Capecitabine	3 (11.54)	7 (29.17)
Tigio	2 (7.69)	3 (8.33)
Surgery before Chemotherapy ($n, \%$)		
Yes	24 (92.31)	21 (87.50)
No	2 (7.69)	3 (12.50)

FOLFOX: Folinic acid (fluorouracil) + oxaliplatin regimen; SOX: S-1 + oxaliplatin regimen; XELOX: Capecitabine + oxaliplatin regimen; Treatment group; Gastrointestinal toxicity; Control group; None - gastrointestinal toxicity.

表 2 化疗前后各组患者血清二胺氧化酶 (DAO) 水平比较 ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum diamine oxidase (DAO) levels among groups before and after chemotherapy ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Group	Before treatment	7d after treatment
Control ($n = 24$)	9.32 $\pm$ 3.05	10.89 $\pm$ 3.67
Treatment ($n = 26$)	9.61 $\pm$ 3.08	14.71 $\pm$ 3.44 *
$\leq$ Grade II ($n = 14$)	9.25 $\pm$ 3.45	13.38 $\pm$ 3.06 *
Grade III ($n = 12$)	10.07 $\pm$ 2.63	16.37 $\pm$ 3.25 **

Compared with control group, * $P < 0.05$; Compared with $\leq$ grade II group, # $P < 0.05$.

表3 患者胃肠道毒性反应的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of gastrointestinal toxicity in patients

Factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
Age	0.06	0.03	3.66	0.06	1.06 (1.00 - 1.13)
Serum DAO level 7 days after Chemotherapy	1.19	0.35	11.77	<0.001	3.30 (1.67 - 6.53)
Constant	-1.77	0.52	11.58	<0.001	-

SE:Standard error; OR: Odd ratio; CI: Confidence interval.

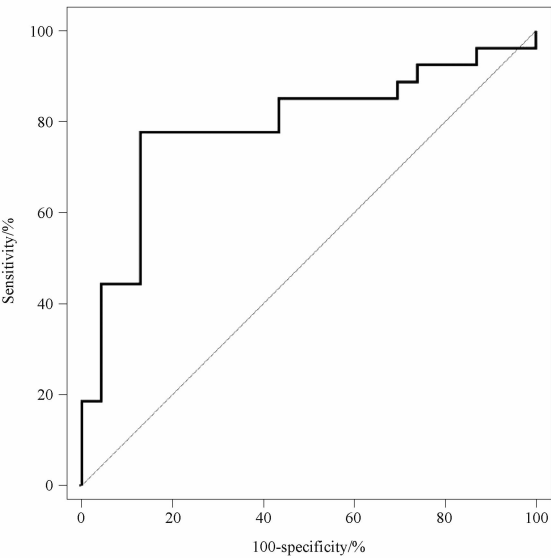


图1 化疗后7天血清 DAO 水平检测预测胃肠道毒性反应的受试者工作特征(ROC)曲线

Figure 1 The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum DAO level detection for predicting gastrointestinal toxic reactions 7 days after chemotherapy

讨 论

氟尿嘧啶类抗肿瘤药物可以抑制脱氧核糖核酸和蛋白质合成,导致肿瘤细胞凋亡,在化疗中应用广泛^[8-10]。研究发现,超过 50% 的肿瘤患者化疗后出现明显的胃肠道毒性反应^[11]。本研究中,26 例 (52.00%) 消化道肿瘤患者在化疗期间出现胃肠道毒性反应,反应严重程度以 II ~ III 级为主。余嘉文等^[12]研究发现,消化道肿瘤患者化疗后胃肠道毒性反应发生率为 53.25%。探索影响化疗后胃肠道毒性反应发生的相关因素将有利于临床治疗方案的决策,但目前尚未得出有确切预测价值的临床因素。

肠道屏障可抵御细菌、毒素的侵入,对于维持肠道生理功能的稳定具有重要作用^[13]。DAO 分布于成熟的肠黏膜绒毛上皮细胞中,参与了多胺物质分解代谢过程,当肠道屏障功能受损时会进入肠细胞间隙、淋巴管及血液中,使血清中 DAO 水平增高^[14]。本研究显示,与化疗前相比,试验组和对照组化疗后 7 天的血清

DAO 水平均明显升高,提示氟尿嘧啶类抗肿瘤药物会影响消化道肿瘤患者的肠道屏障功能。一方面,抗肿瘤药物具有非特异性,会在清除肿瘤细胞的同时,破坏肠上皮细胞完整性,使小肠绒毛变短、排列紊乱,黏液蛋白分泌减少,增加肠黏膜通透性^[15];另一方面,抗肿瘤药物多具有细胞毒性,会影响肠黏膜的细胞免疫和体液免疫,导致炎症介质释放增加,造成肠黏膜损伤^[16]。此外,化疗会引发肠道菌群失调,导致肠黏膜缺氧,进一步加重肠道屏障功能损伤^[17]。汪舒云等^[18]研究发现,给予大肠癌移植瘤模型小鼠 5 mg · kg⁻¹ 奥沙利铂注射液腹腔注射后,DAO 的表达水平显著升高。姜旭勉等^[19]的研究发现,腹腔热灌注化疗会对结直肠癌患者肠道黏膜屏障功能造成一过性损伤,患者化疗后血清 DAO 水平显著升高。进一步研究发现,患者化疗后血清 DAO 水平随着胃肠道毒性反应等级的增加而升高。此结果可以从侧面验证血清 DAO 水平变化可反映化疗后胃肠道毒性反应的程度。

临床将可能导致化疗后胃肠道毒性反应的因素归于个人体质、其他疾病和伴随治疗等方面,评估主观性较强,缺乏具体的量化指标^[20]。本研究发现,化疗后 7 天血清 DAO 水平是影响胃肠道毒性反应发生的独立危险因素;ROC 曲线显示,化疗后 7 天血清 DAO 水平检测对于化疗后胃肠道毒性反应具有一定的预测价值,最佳阈值为 11.92 U · L⁻¹ 时,AUC 为 0.79,敏感度为 77.78%,特异度为 86.96%。结果表明,血清 DAO 水平检测可用于预测化疗后胃肠道毒性反应的发生,对于临床预防化疗后胃肠道毒性反应有一定的补充参考作用。相较于常规临床指标(如 KPS 评分、炎症标志物),DAO 具备独特的机制特异性优势:它直接反映了肠道黏膜屏障的完整性,其升高与氟尿嘧啶类药物直接损伤肠上皮细胞的病理机制高度吻合,因而在病因学上具有更直接的提示意义。尽管尚需与同类指标进行头对头比较,但本研究为将 DAO 作为一种新型、机制导向的生物标志物提供了依据。未来可以探索将动态 DAO 监测与临床症状、微生物组等指标结合,构建联合预测模型,以进一步提升预测效能。

同时单因素分析发现,试验组患者年龄大于对照

组,但多因素 Logistic 回归分析在统计学上差异无统计学意义。一项综述纳入 49 个研究,分析了影响化疗后胃肠道毒性反应的独立危险因素,发现年龄较小(OR:2.59,95% CI:2.18~3.07, $P<0.05$)是化疗后胃肠道毒性反应的独立危险因素^[21]。该研究结果与本研究不同,考虑与本研究纳入病例数较少、化疗方案与既往研究存在差异有关。一项有关上海市癌症患者化疗所致恶心呕吐的横断面研究发现,年龄并不影响胃肠道毒性反应的发生,化疗方案是化疗后胃肠道毒性反应唯一的独立危险因素^[22]。这一差异可能提示,年龄对胃肠道毒性的影响部分是通过介导肠道屏障功能损伤实现的。当 DAO 作为直接损伤指标纳入模型后,年龄的独立效应减弱。此外,本研究样本量有限,且人群(接受氟尿嘧啶的消化道肿瘤患者)具有特异性,可能与纳入多瘤种的既往研究结论存在异质性。未来需更大样本研究,并采用中介分析等方法,进一步验证年龄是否通过影响 DAO 通路来增加毒性风险。

本研究存在以下局限性:首先,这是一项单中心、回顾性观察性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚。其次,研究仅检测了化疗前与化疗后 7 天 2 个静态时间点的血清 DAO 水平,未能分析其随时间变化的动态轨迹,这限制了 DAO 在毒性早期预警中的精细化应用。最后,DAO 的检测时机、最佳截断值及其与不同化疗方案间的交互影响,仍需前瞻性研究进一步验证。

本研究提示:氟尿嘧啶类抗肿瘤药物化疗后会致消化道肿瘤患者肠道屏障功能损伤,使血清 DAO 水平升高;血清 DAO 水平与患者胃肠道毒性反应及不良反应等级有关,其对化疗后胃肠道毒性反应具有良好的预测价值,或可作为化疗后胃肠道毒性反应发生的潜在预测指标。

参考文献:

- [1] 聂梦君,刘沈林,邹玺. 益气化痰解毒方配合奥沙利铂联合氟尿嘧啶类化疗对胃癌术后患者的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2022,37(11):6851—6854.
- [2] AKBARALI H I, MUCHHALA K H, JESSUP D K, et al. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities[J]. *Adv Cancer Res*,2022,155(1):131—166.
- [3] HE Y, ZHENG J, YE B, et al. Chemotherapy - induced gastrointestinal toxicity: Pathogenesis and current management[J]. *Biochem Pharmacol*,2023,216(1):115787.
- [4] 王圣子,王杰,陈超. 化疗引起肠道屏障功能障碍的机制及其防治研究进展[J]. 山东医药,2021,61(2):88—91.
- [5] TANG Y, ZHU Y, HE H, et al. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction promotes IgA nephropathy by increasing the production of Gd - IgA1[J]. *Front Med*, 2022,9(1):944027.
- [6] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*,2020,76(2):182—188.
- [7] WHO. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO 标准)[J]. 癌症,1992,11(3):254.
- [8] ANDREUCCI E, BIAGIONI A, PERI S, et al. The CAIX inhibitor SLC - 0111 exerts anti - cancer activity on gastric cancer cell lines and resensitizes resistant cells to 5 - fluorouracil, taxane - derived, and platinum - based drugs[J]. *Cancer Lett*, 2023,571(1):216338.
- [9] DONG S, LIANG S, CHENG Z, et al. ROS/PI3K/Akt and Wnt/ β - catenin signalings activate HIF - 1 α - induced metabolic reprogramming to impart 5 - fluorouracil resistance in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2022,41(1):15.
- [10] 侯雄军,周莉华,汤韶明,等. 氟尿嘧啶泊洛沙姆 407 聚合物胶束在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(3):276—279.
- [11] 张汉文,吴依芬,李浩,等. 结直肠癌围化疗期预防奥沙利铂神经毒性及胃肠道反应的效果[J]. 广东医学,2022,43(9):1141—1144.
- [12] 余嘉文,姚文娟,朱和玲,等. 肠道屏障功能对消化道肿瘤化学治疗后不良反应及营养状况的影响[J]. 海军军医大学学报,2023,44(2):205—213.
- [13] 李锐,石存现,于翠翠. 右美托咪定对 30 例体外循环患者肠道屏障损伤的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2022,60(7):83—88.
- [14] XU B, LIANG S, ZHAO J, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis XLTG11 improves antibiotic - related diarrhea by alleviating inflammation, enhancing intestinal barrier function and regulating intestinal flora[J]. *Food Funct*,2022,13(11):6404—6418.
- [15] ZHOU R, HE D, XIE J, et al. The synergistic effects of polysaccharides and ginsenosides from American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) ameliorating cyclophosphamide - induced intestinal immune disorders and gut barrier dysfunctions based on microbiome - metabolomics analysis[J]. *Front Immunol*,2021,12(1):665901.
- [16] ZHAO H, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2021,6(1):263.
- [17] KAWASAKI Y, KAKIMOTO K, TANAKA Y, et al. Relationship between chemotherapy - induced diarrhea and intestinal microbiome composition[J]. *Digestion*,2023,104(5):357—369.
- [18] 汪舒云,谢曼丽,孙可向,等. 参苓白术散对大肠癌移植瘤模型小鼠化学疗法后肠道黏膜屏障的影响[J]. 上海中医药杂志,2023,57(4):57—64.
- [19] 姜旭勉,陈炜,郑威强,等. 腹腔热灌注化疗对进展期结肠癌患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版,2021,50(1):82—85.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2019:11—13.
- [21] MOSA A S M, HOSSAIN A M, LAVOIE B J, et al. Patient - related risk factors for chemotherapy - induced nausea and vomiting: A systematic review[J]. *Front Pharmacol*,2020,11(1):329.
- [22] 曾铨,金奕滋,李婷,等. 上海市癌症患者化疗所致恶心呕吐的横断面研究[J]. 中国癌症杂志,2023,33(11):1009—1017.

(收稿日期 2025 - 12 - 23)