

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.015

文章编号: 1005-8982 (2020) 15-0079-06

## 丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊在结直肠癌术后辅助化疗中对肠道屏障功能的影响

杨洋, 赵勇

(安徽医科大学附属六安医院 肿瘤外科, 安徽 六安 237000)

**摘要:** **目的** 探讨结直肠癌术后化疗对患者肠道屏障功能的损害及丙氨酰谷氨酰胺、双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道屏障功能的影响。**方法** 将安徽医科大学附属六安医院接受术后辅助化疗的结直肠癌患者 120 例, 随机分为 3 组, 每组 40 例。对照组: 使用奥沙利铂 + 卡培他滨 (CapeOX) 化疗。谷氨酰胺组: 化疗方案与对照组相同, 在化疗开始前 1 天静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺注射液, 连续用 5 d。益生菌组: 化疗方案与对照组相同, 在化疗前 1 天口服双歧杆菌三联活菌胶囊, 口服 5 d。3 组患者在化疗前后分别检测血液中二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素等肠道屏障功能指标, 并评价 3 组患者化疗后恶心、呕吐、腹泻、腹胀、肠鸣音减弱、食欲不振等化疗不良反应。**结果** 谷氨酰胺组及益生菌组化疗后二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素等指标水平较对照组低 ( $P < 0.05$ ); 对照组化疗前后二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素指标水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 化疗后较化疗前升高; 化疗后谷氨酰胺组腹泻及腹胀症状评分较对照组低 ( $P < 0.05$ )。**结论** CapeOX 方案化疗对肠道屏障功能具有损伤作用; 丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊对结直肠癌患者 CapeOX 方案化疗后肠道屏障功能具有一定改善作用; 丙氨酰谷氨酰胺对 CapeOX 方案化疗所致腹泻及腹胀症状具有改善作用。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 丙氨酰谷氨酰胺; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 肠道屏障功能; 辅助化疗

**中图分类号:** R735.34

**文献标识码:** A

## Effect of alanyl glutamine and bifidobacterium triple viable capsule on intestinal barrier function in postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer

Yang Yang, Yong Zhao

(Department of Oncology, Liu'an People's Hospital, Liu'an, Anhui 237000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the impairment of colorectal cancer post-operative chemotherapy on intestinal barrier function of patients and the effects of alanyl glutamine and bifidobacterium triple viable capsule on intestinal barrier function. **Methods** Totally 120 patients with colorectal cancer who received post-operative adjuvant chemotherapy were randomly divided into three groups: The control group ( $n = 40$ ): only oxaliplatin plus capecitabine (CapeOX) chemotherapy was applied; glutamine group ( $n = 40$ ): with the same chemotherapy regimen as that of the control group, alanyl glutamine injection was used one day before the chemotherapy for 5 consecutive days; probiotic group ( $n = 40$ ): with the same chemotherapy regimen as that of the control group. bifidobacterium triple viable capsules were taken orally one day before the chemotherapy for 5 consecutive days. The intestinal barrier function indexes such as diamine oxidase, D-lactic acid and bacterial endotoxin were detected before and after chemotherapy in the three groups, and the adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal distention, weakened bowel sounds and anorexia were evaluated during post-operative adjuvant chemotherapy in

收稿日期: 2020-02-12

[通信作者] 赵勇, E-mail: ZYZY8151@sina.com; Tel: 13605641806

the three groups. **Results** The levels of diamine oxidase, D-lactic acid and bacterial endotoxin in glutamine and probiotic groups after chemotherapy were lower than those in control group, difference of which was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of diamine oxidase, D-lactic acid and bacterial endotoxin in the control group were higher than those before chemotherapy, which showed a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The scores of diarrhea and abdominal distension after chemotherapy in glutamine was lower than those in control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CapeOX chemotherapy regimen would damage intestinal barrier function. Alanyl glutamine and bifidobacterium triple viable capsule could improve the intestinal barrier function indexes of patients with colorectal cancer treated with post-operative CapeOX regimen chemotherapy. Alanyl glutamine capsule could improve diarrhea and abdominal distension caused by CapeOX regimen chemotherapy.

**Keywords:** colorectal neoplasms; alanylglutamine; bifidobacterium triple viable capsule; intestinal barrier function; chemotherapy, adjuvant

结直肠癌是全球发病率排名第 3 位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。目前,结直肠癌术后仍推荐以氟尿嘧啶为基础的化疗<sup>[2]</sup>。研究表明,化疗可以对肠道黏膜屏障造成损害<sup>[3-5]</sup>。二胺氧化酶、D-乳酸及内毒素可以反映肠道黏膜屏障损伤水平,可作为检测肠道屏障功能的指标<sup>[6-9]</sup>。本研究旨在探究结直肠癌患者术后行 CapeOX 方案化疗中,丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道屏障功能的影响及 2 种药物能否改善胃肠道副反应。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 3 月安徽医科大学附属六安医院肿瘤外科收治的病理诊断明确的结直肠

癌术后患者(临床分期为 II b ~ IV a) 120 例作为研究对象。通过 Excel 生成随机数字的方法分为实验组、谷氨酰胺组和益生菌组,每组 40 例。年龄 33 ~ 78 岁。无糖尿病、严重心肺疾病等, Karnofsky 功能状态评分(KPS)  $\geq 80$  分。研究经本院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。3 组患者的临床特征见表 1。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 对照组: CapeOX 方案(第 1 天奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ ; 第 1 ~ 14 天卡培他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$ , 2 次/d) 化疗。谷氨酰胺组: 化疗方案与对照组相同,在化疗前 1 天静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺注射液,连续用 5 d, 具体用法为丙氨酰谷氨酰胺注射液(山东鲁抗辰欣药业)  $20 \text{ g+}$  复方氨基酸注射液(18AA)  $500 \text{ ml}$ ,

表 1 术后辅助化疗结直肠癌患者临床特征 ( $n=40$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	KPS 评分(中位数)	BMI/( $\text{kg/m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	T 分期/例			
					T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
对照组	23/17	55.05 $\pm$ 11.61	90	23.37 $\pm$ 3.39	0	0	3	37
谷氨酰胺组	26/14	54.02 $\pm$ 11.41	90	21.72 $\pm$ 2.97	0	0	1	39
益生菌组	24/16	53.60 $\pm$ 9.97	90	22.77 $\pm$ 3.11	0	0	3	37
$\chi^2/F$ 值	0.492	0.171		5.213			1.202	
P 值	0.781	0.843		0.074			0.542	

  

组别	N 分期/例			M 分期/例		临床分期/例				
	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	II b	II c	III b	III c	IV a
对照组	8	23	9	38	2	5	3	16	14	2
谷氨酰胺组	9	20	11	37	3	3	5	11	18	3
益生菌组	8	22	10	37	3	6	2	15	14	3
$\chi^2/F$ 值		0.044		0.272				0.927		
P 值		0.983		0.882				0.631		

静脉滴注。益生菌组: 化疗方案与对照组相同, 在化疗前 1 天口服双歧杆菌三联活菌胶囊, 连续口服 5 d, 具体使用方法为双歧杆菌三联活菌胶囊 0.42 g, 口服 2 次/d。除丙氨酰谷氨酰胺注射液及双歧杆菌三联活菌胶囊外 3 组辅助用药相同。

**1.2.2 检测方法** 采用北京中生金域诊断技术有限公司提供的二胺氧化酶/乳酸/细菌内毒素联检试剂盒(酶法)及 JY-DLT 肠道屏障功能生化指标分析系统检测两组患者化疗前后血清二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素。正常值范围: 二胺氧化酶  $\leq 10$  IU/L、D-乳酸  $\leq 15$  mg/L、内毒素  $\leq 20$  IU/L。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 主观指标的评估** 按照国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版<sup>[10]</sup>评价化疗后不良反应: 恶心、呕吐、腹胀、腹泻、肠鸣音减弱、食欲不振等。0 级通常无症状, 且不需要对机体进行干预治疗, 也不需要介入或药物治疗; 1 级通常有临床症状, 且需要进行药物或其他方面的干预治疗, 这类反应可能影响机体的功能, 但是不损害日常生活与活动; 2 级可能造成不良后果, 需要进行外科手术或住院治疗等积极的干预治疗; 3 级可能对生命构成潜在威胁的不良反应, 这类反应往往可致残, 甚至导致器官损害或器官功能的丧失; 4 级死亡。取本次化疗周期中最大毒性不良反应。

**1.3.2 客观指标的检测** 两组患者入院当天及化疗后第 5 天分别检测血液中二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素浓度。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 每组治疗前后比较采用配对  $t$  检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布或方差不齐采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验; 计数资料以例表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 进一步两两比较采用  $\chi^2$  分割法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者化疗前后各指标比较

3 组患者化疗前二胺氧化酶、D-乳酸、内毒素比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

3 组患者化疗后二胺氧化酶、D-乳酸、内毒素检测指标比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。3 组患

者化疗后二胺氧化酶水平进一步两两比较结果显示, 对照组与谷氨酰胺组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.124, P = 0.015$ ); 对照组和益生菌组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.245, P = 0.001$ ); 3 组患者化疗后 D-乳酸水平进一步两两比较结果显示, 对照组与谷氨酰胺组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.323, P = 0.000$ ); 对照组与益生菌组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.141, P = 0.001$ ); 3 组患者化疗后细菌内毒素水平进一步两两比较结果显示, 对照组与谷氨酰胺组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 1.347, P = 0.042$ ); 对照组与益生菌组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 2.347, P = 0.020$ )。见表 3。

### 2.2 3 组患者化疗后毒性不良反应比较

3 组患者化疗后恶心、呕吐、食欲不振、肠鸣音减弱等不良反应评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 腹泻、腹胀症状比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.3 对照组化疗前后各指标比较

化疗前后二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 化疗后较化疗前升高。见表 5。

表 2 3 组患者化疗前各检测指标分析 ( $n=40, \bar{x} \pm s$ )

组别	二胺氧化酶 / (u/L)	D-乳酸 / (mg/L)	细菌内毒素 / (u/L)
对照组	14.06 $\pm$ 5.90	26.73 $\pm$ 14.77	19.26 $\pm$ 13.58
谷氨酰胺组	15.68 $\pm$ 4.86	27.57 $\pm$ 15.50	18.74 $\pm$ 14.75
益生菌组	14.10 $\pm$ 5.55	27.62 $\pm$ 15.41	20.28 $\pm$ 13.23
$F$ 值	1.414	0.042	0.131
$P$ 值	0.324	0.961	0.882

表 3 3 组患者化疗后各检测指标分析 ( $n=40, \bar{x} \pm s$ )

组别	二胺氧化酶 / (u/L)	D-乳酸 / (mg/L)	细菌内毒素 / (u/L)
对照组	22.84 $\pm$ 11.12	37.79 $\pm$ 12.29	25.57 $\pm$ 12.65
谷氨酰胺组	16.00 $\pm$ 8.30	24.43 $\pm$ 11.76	18.88 $\pm$ 9.43
益生菌组	14.23 $\pm$ 5.23	16.50 $\pm$ 13.04	17.73 $\pm$ 6.83
$H$ 值	14.445	25.693	9.003
$P$ 值	0.001 <sup>†</sup>	0.000 <sup>†</sup>	0.011 <sup>†</sup>

注: <sup>†</sup>Kruskal-Wallis  $H$  检验。

## 2.4 谷氨酰胺组化疗前后各指标比较

化疗前后二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 6。

## 2.5 益生菌组化疗前后各指标比较

化疗前后二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 7。

表 4 3 组患者化疗不良反应的比较 ( $n=40$ , 例)

组别	恶心				呕吐				腹胀			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
对照组	12	19	8	1	16	17	6	1	19	16	5	0
谷氨酰胺组	13	22	4	1	18	16	6	0	33	5	1	1
益生菌组	12	21	5	2	18	18	4	0	30	9	1	0
$\chi^2$ 值	0.557				0.578				12.377			
$P$ 值	0.757				0.749				0.002 <sup>†</sup>			

  

组别	腹泻			肠鸣音减弱			食欲不振			
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	3
对照组	23	15	2	35	5	15	22	2	1	
谷氨酰胺组	34	5 <sup>†</sup>	1	32	8	18	20	1	1	
益生菌组	33	7	0	36	4	17	20	3	0	
$\chi^2$ 值	9.888			1.767			0.538			
$P$ 值	0.007			0.413			0.764			

注: † 与对照组比较,  $P<0.017$ 。

表 5 对照组化疗前后各指标的比较 ( $n=40$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间	二胺氧化酶 / (u/L)	D-乳酸 / (mg/L)	细菌内毒素 / (u/L)
化疗前	14.06 ± 5.90	26.73 ± 14.77	19.26 ± 13.58
化疗后	22.84 ± 11.12	37.79 ± 12.29	25.57 ± 12.65
$t$ 值	-5.352	-4.241	-2.325
$P$ 值	0.000	0.000	0.025

表 7 益生菌组化疗前后各指标的比较 ( $n=40$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间	二胺氧化酶 / (u/L)	D-乳酸 / (mg/L)	细菌内毒素 / (u/L)
化疗前	14.10 ± 5.55	27.62 ± 15.41	20.28 ± 13.23
化疗后	14.23 ± 5.22	26.50 ± 13.04	17.73 ± 6.83
$t$ 值	-0.175	-0.753	-0.874
$P$ 值	0.861	0.452	0.382

表 6 谷氨酰胺组化疗前后各指标的比较

( $n=40$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

时间	二胺氧化酶 / (u/L)	D-乳酸 / (mg/L)	细菌内毒素 / (u/L)
化疗前	15.68 ± 4.86	27.57 ± 15.50	18.74 ± 14.75
化疗后	16.00 ± 8.30	23.43 ± 11.76	18.88 ± 9.43
$t$ 值	-0.968	-1.290	-0.027
$P$ 值	0.333	0.197	0.979

## 3 讨论

结直肠癌是严重危害人类健康的常见消化道恶性肿瘤之一,每年新发病例约 140 万,死亡病例约 70 万<sup>[11]</sup>。

术后辅助化疗作为结直肠癌患者重要治疗手段之一,在过去 10 年取得很大进展,国内外多项临床研究肯定了辅助化疗在结直肠癌术后治疗中的作用。对 II 期并存高危因素或 III 期的结直肠癌,除手术切除之外,辅助化疗已成为结直肠癌综合治疗的重要手段之一,其目的在于降低复发、转移率,延长患者生存期。一项纳入 4 项随机对照研究的荟萃分析显示,奥沙利铂加入卡培他滨后能显著改善 III 期结直肠癌的预后<sup>[12]</sup>。但是术后辅助化疗会导致包括胃肠道症状在内的一系列毒性反应,对患者的生活和治疗带来各种不良影响。

化疗可以引起胃肠道上皮细胞凋亡,从而造成肠道屏障功能损害,国内有研究报道,热化疗可以导致结肠上皮细胞发生凋亡,而 p53 抑制剂 PFT- $\alpha$  可以减轻热化疗对结肠上皮细胞的损伤<sup>[3]</sup>。化疗也可以影响细胞周期、阻碍肠黏膜修复,丁强等<sup>[14]</sup>研究提示氟尿嘧啶可以特异性地使进入细胞周期中的细胞变性坏死,而对 G<sub>0</sub> 期的细胞作用很小。化疗也可以引起肠道菌群失调,使胃肠道细菌发生易位,从而发生肠源性感染,有研究报道肺癌患者铂类药物化疗后肠道菌群的丰富度和多样性下降,菌群构成发生改变,乳酸杆菌及双歧杆菌数量均减少,益生菌减少,条件致病菌增加<sup>[15]</sup>。化疗也可以通过直接损伤肠黏膜细胞、损伤免疫功能等方式对肠道黏膜屏障功能造成影响。减少辅助化疗引起的肠道屏障功能损害、改善胃肠道毒性不良反应,是本研究方向。本研究结果显示,对照组辅助化疗后二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素水平较辅助化疗前升高,提示 CapeOX 方案化疗对患者胃肠道屏障功能具有损伤作用。

目前,国内外用于改善肠道黏膜屏障功能的临床治疗方案包括益生菌制剂、生长激素、尽快恢复肠内营养、中药及谷氨酰胺等。近年来,国内外学者们越来越关注谷氨酰胺及益生菌制剂对肠道屏障功能的保护作用。谷氨酰胺是人体所含的一种非必需氨基酸,是核苷酸和蛋白质合成的必需底物,是肠黏膜细胞的较好呼吸燃料,可增加细胞蛋白质合成,同时也是肝脏组织合成谷肌甘肽的原料<sup>[16]</sup>。有研究显示,丙氨酰谷氨酰胺可降低胃癌术后化疗患者腹泻的发生率,可能与其具有肠黏膜屏障保护和免疫调节功能有关<sup>[17]</sup>。本研究结果提示辅助化疗后谷氨酰胺组二胺氧化酶、D-乳酸及细菌内毒素水平较对照组低。表明使丙氨酰谷氨酰胺可以降低 CapeOX 方案化疗所导致的肠道屏障功能损害。

益生菌又被称为微生态制剂或活菌制剂,指能在肠道生态系统中存活的正常菌群或具有调节和有益作用的外来菌。吴英韬等<sup>[18]</sup>研究提示,益生菌可以降低氟尿嘧啶处理后大鼠的肠道菌群失调及体重减轻症状,降低其血浆内毒素含量,改善肠黏膜损伤,使大鼠脾脏淋巴细胞明显增多,降低脾脏损伤程度。本研究中,化疗后益生菌组二胺氧化酶、D-乳酸、细菌内毒素水平较对照组低,表明口服双歧杆菌三联活菌胶囊可降低 CapeOX 方案化疗所导致的肠道屏障功能损害。基于本研究样本量限制,后续研究需扩大样本

量证实研究结论。

本研究化疗后胃肠道反应评分比较后提示,腹胀、腹泻症状评分谷氨酰胺组及益生菌较对照组低,表明丙氨酰谷氨酰胺可以改善 CapeOX 方案化疗所导致的腹泻及腹胀症状。而恶心、呕吐、肠鸣音减弱、食欲不振等症评分 3 组无差异。提示丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊对上述症状无明显改善作用,可能由于化疗期间使用止吐、抑酸等辅助药物对上述症状评分有所干扰,仍然需要扩大样本量继续长期观察。

本研究提示, CapeOX 方案化疗对结直肠癌患者肠道屏障功能具有损害作用,而丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊对术后辅助化疗的结直肠癌患者肠道屏障功能指标具有改善作用,并且丙氨酰谷氨酰胺在一定程度上能改善辅助化疗所致的部分胃肠道症状。

#### 参 考 文 献:

- [1] BOS A, MATTHIJSSEN R, RUTTEN H, et al. Treatment and outcome of synchronous colorectal carcinomas: a nationwide study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(2): 414-421.
- [2] MC QUADE R M, STOJANOVSKA V, NURGALI K, et al. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(15): 1537-1557.
- [3] LIN X B, KETABI A, BIBOVA I, et al. Irinotecan (CPT-11) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e39764.
- [4] 李相玲,白莎莎,周联. 环磷酰胺和地塞米松对小鼠肠道黏膜免疫抑制的比较[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(1): 39-42.
- [5] MANZANO M, BUENO P, RUEDA R. Intestinal toxicity induced by 5-Fluorouracil in pigs: a new preclinical model[J]. *Chemotherapy*, 2007, 53: 344-355.
- [6] 明亮,刘瑞涵,王欣. 急性重症胰腺炎患者血清二胺氧化酶的变化及与患者 CTSI 评分、胃肠道功能变化的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(14): 1918-1920.
- [7] STOLBERG L, ROLFE R, GITLIN N, et al. D-Lactic acidosis due to abnormal gut flora: diagnosis and treatment of two cases[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(22): 1344-1348.
- [8] EWASCHUK J B, NAYLOR J M, ZELLO G A. D-lactate in human and ruminant metabolism[J]. *J Nutr*, 2005, 135(7): 1619-1625.
- [9] 常瑞明,常建星,温立强. 内毒素预处理对失血性休克大鼠肠道的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2015(10): 939-942.
- [10] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142-144.
- [11] de SANTIS C E, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics for African Americans, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(3): 211-233.

- [12] SCHMOLL H J, TWELVES C, SUN W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1481-1492.
- [13] 张安平, 刘宝华, 张连阳. p53 抑制剂对热化疗损伤结肠上皮细胞 p53、Bax 和 MDM2 表达的影响 [J]. *消化外科*, 2006, 5(5): 340-344.
- [14] 丁强, 贾心善, 周莹. 氟尿嘧啶引起大鼠气管损伤及修复过程的观察及解析 [J]. *中华病理学杂志*, 2004, 33(2): 143-145.
- [15] 陈晓慧, 李巍, 鱼芳. 肺癌患者铂类药物化疗后肠道菌群变化的临床研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(7): 781-785.
- [16] 刘波, 邓宇, 许瑞云. 谷氨酰胺与重组人生长激素对肝硬化患者肠黏膜屏障的影响 [J]. *医学临床研究*, 2006, 23(10): 1598-1600.
- [17] 焦艳. 丙氨酰谷氨酰胺对胃癌术后化疗患者腹泻的影响 [J]. *安徽医药*, 2015(1): 164-165.
- [18] 吴英韬, 解傲, 袁杰利. 多联益生菌对 5- 氟尿嘧啶诱发大鼠肠道菌群紊乱及肠黏膜损伤的保护作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4): 378-382.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 杨洋, 赵勇. 丙氨酰谷氨酰胺及双歧杆菌三联活菌胶囊在结直肠癌术后辅助化疗中对肠道屏障功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 79-84.