

# 口服碳酸钙激活钙敏感受体,改善直肠癌前切除术控便功能的初步研究

吴恺明<sup>1</sup>, 龚金铃<sup>1</sup>, 王亮<sup>1</sup>, 何裕隆<sup>1,2</sup>(中山大学附属第一医院胃肠外科中心, 广东 广州, 510080)

**【摘要】** 目的 明确口服碳酸钙激活钙敏感受体,改善直肠癌前切除术后控便功能的疗效。对象和方法 收集2017年3月至6月,在中山大学附属第一医院诊治的腹腔镜直肠癌 Dixon 手术的患者32名,随机分为钙治疗组和对照组,钙治疗组在术后1周起,每天口服碳酸钙1200 mg。手术后第3个月、第6个月评价肛门功能和钙相关并发症。结果 术后3个月,钙治疗组的日平均便次、夜间排便率、便后1小时再排便率优于对照组,术后6个月,钙治疗组的日平均便次、夜间排便率、便后1小时再排便率和 Wexner 评分优于对照组。两组均未见高钙血症和新发泌尿系结石。结论 口服碳酸钙激活钙敏感受体,可改善直肠癌前切除术后控便功能,安全有效。

**【关键词】** 碳酸钙; 直肠癌; 前切除综合征; 排便功能

**Oral calcium carbonate on the anal function after low anterior rectal cancer resection** WU Kai-ming<sup>1</sup>, GONG Jin-ling<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>1</sup>, HE Yu-long<sup>1,2</sup>. 1.Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2.Gastrointestinal Surgery, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Yu-Long He, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To determine the improvement of oral calcium carbonate on the anal function after low anterior rectal cancer resection by the activation of calcium-sensing receptors. **Subjects and methods** Thirty-two patients undergone laparoscopic Dixon surgery for rectal cancer in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were randomly divided into a calcium treatment group and a control group. Daily oral intake of calcium carbonate 1200 mg was prescribed to the calcium treatment group 1 week after surgery. Assessment of anal function and calcium-related complications was performed in 3 months and 6 months after surgery. **Results** in 3 months after operation, daily defecation frequency, nighttime defecation rate and 1-hour re-defecation rate were better in the calcium treatment group than in the control group. In 6 months after operation, daily defecation frequency, nighttime defecation rate and 1-hour re-defecation rate and Wexner score were better in the calcium treatment group. No hypercalcemia and new urinary stones were found in both groups. **Conclusion** The anal function after low anterior rectal cancer resection can be improved by oral intake of calcium carbonate, which is safe and effective.

**【Key words】** Calcium carbonate; Rectal cancer; Anterior resection syndrome; Defecation function

据2015年报道<sup>[1]</sup>,全球直肠癌现患人数在全部恶性肿瘤中排名第三。80%以上0-III期患者接受根治性直肠前切除术,90%的患者术后存在不同程度的直肠前切除综合征<sup>[2]</sup>,表现为大便次数过多,稀水样大便且难以自控。所以,亟需研究直肠前切除综合征的治疗方案,改善患者生活质量。

直肠前切除术切除了直肠瓣和直肠壶腹后,大便在大肠停留时间短,水分重吸收不完全。这是引起直肠前切除综合征的主要原因。近期的研究发现,肠道黏膜表面、基底部和隐窝中,广泛分布着钙敏感性受体(calcium sensing receptor, CaSR)<sup>[3]</sup>,肠道内钙离子浓度升高,即可激活CaSR<sup>[4]</sup>,然后通过抑制CFTR-NKCC1通路等细胞内机制,显著增加肠内容水分吸收<sup>[5-9]</sup>,同时减少肠道内的液体分泌。本研究拟探索通过口服碳酸钙激活CaSR,

对直肠前切除综合征的治疗效果。

## 1 对象和方法

收集 2017 年 3 月至 6 月,在中山大学附属第一医院诊治的直肠癌患者 32 名,纳入研究的患者均接受腹腔镜直肠前切除、结肠-直肠端端吻合术,无结肠壶腹成型和直肠瓣重建。术前均无高钙血症和泌尿系结石。

将患者随机分成 2 组:

对照组:单纯接受腹腔镜直肠前切除,结肠-直肠端端吻合术。

干预组:接受腹腔镜直肠前切除,结肠-直肠端端吻合术,从术后 1 周起,口服碳酸钙 1200 mg/天,拟服用 1 年。

手术后第 3 个月、第 6 个月随访。

肛门功能评价:对比日平均便次、夜间排便率(%)、便后 1 小时再排便率(%)和 Wexner 评分。

安全性评价:查静脉血钙。腹腔盆腔 CT,了解是否有新发泌尿系结石。

## 2 结果

两组患者性别构成、平均年龄、肿瘤远端距肛缘平均距离、吻合口距肛缘平均距离和 TNM 分期均无统计学差异  $P>0.05$ ,具有可比性。(表 1)

手术后 3 个月和 6 个月随访,干预组在日平均便次、夜间排便率、便后 1 小时再排便率均优于对照组,有统计学差异。手术后第 6 个月随访,干预组的 Wexner 评分优于对照组,并有统计学差异。(表 2)

手术后 3 个月和 6 个月随访,钙治疗组静脉血钙( $2.37\pm 0.15$ )mmol/L,对照组静脉血钙( $2.32\pm 0.17$ )mmol/L, $P>0.05$ 。两组患者均未见新发泌尿系结石。

## 3 讨论

以全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)根治手术为主的综合治疗是 0-III 期的直肠癌患者的标准治疗方案<sup>[10]</sup>。近 20 年来,随着腹腔镜微创外科的发展和双吻合器吻合术的应用,使得针对距离齿状线 2 cm 以上的 T<sub>2-3</sub> 期直肠癌患者进行直肠前切除术(Dixon 手术)成为可能。越来越多患者免于接受永久性造瘘的腹会阴联合直肠癌根治术(Miles 手术)。但直肠前切除、结肠-直肠

表 1 患者临床病理资料

项目	对照组	干预组
例数	16	16
性别(男/女)	12/4	10/6
平均年龄(岁)	60±15	62±13
肿瘤远端距肛缘距离(cm)	7.2±2	6±1.5
吻合口距肛缘距离(cm)	4.5±1.6	4±1.3
TNM 分期		
0-I	0	0
II	6	4
III	10	12

上述各项比较, $P>0.05$

表 2 肛门功能评价对比

项目	术后第 3 个月		P 值	术后第 6 个月		P 值
	对照组	干预组		对照组	干预组	
日平均便次	10.2	6.3	<0.05	7.2	4.3	<0.05
夜间排便率(%)	75	50	<0.05	25	12.5	<0.05
便后 1 小时再排便率(%)	62.5	50	<0.05	50	25	<0.05
Wexner 评分	11	7.6	0.054	8.6	4.1	<0.05

(肛管)吻合术后,因为缺失直肠瓣和直肠壶腹,大便在大肠停留时间短,水分重吸收不完全。患者常出现“直肠前切除综合征”,具体表现为:大便次数过多(每天>10 次),大便呈稀水样且难以自控。严重影响患者的生活质量。

CaSR 是 C 类最古老的 G 蛋白偶联细胞表面受体(GPCR),最初从牛甲状旁腺中克隆<sup>[11]</sup>,随后在哺乳动物<sup>[12]</sup>和多物种中发现<sup>[13-15]</sup>。CaSR 的主要生理配体是细胞外离子钙( $Ca^{2+}$ )。CaSR 不仅是组织对钙稳态反应的关键调节因子<sup>[11]</sup>,还在液体平衡<sup>[16]</sup>和渗透调节<sup>[15]</sup>中起着至关重要的作用。CaSR 在哺乳动物肠道中高度表达,包括运输上皮细胞和流体/运动调节性肠神经<sup>[17]</sup>。已经在人类<sup>[18]</sup>和大鼠结肠细胞<sup>[17]</sup>的顶端和基底外侧膜上鉴定出 CaSR。

近年的动物研究<sup>[7]</sup>表明,激活 CaSR,抑制阴离子分泌,并增加液体吸收。肠道内钙离子浓度升高,即可激活 CaSR,然后通过抑制 CFTR-NKCC1 通路等细胞内机制<sup>[4]</sup>,显著增加肠内容水分吸收<sup>[5-9]</sup>,同时减少肠道内的液体分泌。

在人体研究中,显示通过口服  $Ca^{2+}$  激活 CaSR,有增加结肠水分重吸收的抗腹泻效应。一项以病毒性或寄生虫性持续腹泻患儿为对象的研究<sup>[19]</sup>,补充钙剂 12~24 小时内,腹泻停止或显著降低。另一项随机对照研究中<sup>[20]</sup>,在年轻成年志愿者中摄入减毒活肠毒素大肠杆菌(ETEC)。两组均出

现腹泻。然而,钙治疗组腹泻恢复速度明显快于安慰剂组。

激活 CaSR 缓解前切除综合征和抗腹泻效应有相似的机制。本研究结果显示,碳酸钙干预组日平均便次、夜间排便率、便后 1 小时再排便率和 Wexner 评分均优于对照组。

目前临床常用的止泻剂是阿片类受体激动剂-洛哌丁胺。洛哌丁胺是通过抑制肠蠕动,延长肠内容物停留的时间而增加水分重吸收,常见的副反应为腹胀,严重者会发生麻痹性,还有药物过量中毒和过敏的风险。相比之下,提高肠道内钙离子浓度激活 CaSR,直接增加水分重吸收,并减少肠液分泌,不良反应小,摄入安全。年轻成人志愿者接受口服钙剂和安慰剂的对比研究中<sup>[20]</sup>,两组均未见高钙血症和肾结石形成,两组间的尿钙测量结果没有统计学差异,大部分摄入的钙主要从粪便中排泄,证明了口服碳酸钙治疗的安全性。而且,钙剂比洛哌丁胺价廉,更易获取,便于推广。

综上所述并结合本研究结果,口服碳酸钙激活 CaSR,可改善直肠癌前切除术后控便功能,但碳酸钙的个体剂量和最优疗程,尚缺乏大样本临床试验结果,有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 刘晓波 童卫东. 直肠前切除综合征的研究进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2015, 4(02): 46-49.
- [3] Xie R, Tang B, Yong X, Luo G, Yang SM. Roles of the calcium sensing receptor in digestive physiology and pathophysiology (review) [J]. International journal of oncology, 2014, 45(4): 1355-1362.
- [4] Yang W, Liu L, Masugi Y, et al. Calcium intake and risk of colorectal cancer according to expression status of calcium-sensing receptor (CASR) [J]. Gut 2017.
- [5] Cheng SX. Calcium-sensing receptor: A new target for therapy of diarrhea [J]. World journal of gastroenterology, 2016, 22(9): 2711-24.
- [6] Donowitz M, Welsh MJ. Ca<sup>2+</sup> and cyclic AMP in regulation of intestinal Na, K, and Cl transport [J]. Annual review of physiology, 1986, 48: 135-50.
- [7] Geibel J, Sritharan K, Geibel R, et al. Calcium-sensing receptor abrogates secretagogue-induced increases in intestinal net fluid secretion by enhancing cyclic nucleotide destruction [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(25): 9390-7.
- [8] Haas M, Forbush B, 3 rd. The Na-K-Cl cotransporter of secretory epithelia [J]. Annual review of physiology, 2000, 62: 515-34.
- [9] Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease [J]. Physiological reviews, 2002, 82(1): 245-89.
- [10] Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer [J]. International journal of clinical oncology, 2017.
- [11] Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid [J]. Nature, 1993, 366(6455): 575-80.
- [12] Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling [J]. Physiological reviews, 2001, 81(1): 239-97.
- [13] Diaz R, Hurwitz S, Chattopadhyay N, et al. Cloning, expression, and tissue localization of the calcium-sensing receptor in chicken (*Gallus domesticus*) [J]. The American journal of physiology, 1997, 273(3 Pt 2): R1008-16.
- [14] Caroppo R, Gerbino A, Debellis L, et al. Asymmetrical, agonist-induced fluctuations in local extracellular [Ca(2+)] in intact polarized epithelia [J]. The EMBO journal, 2001, 20(22): 6316-26.
- [15] Nearing J, Betka M, Quinn S, et al. Polyvalent cation receptor proteins (CaRs) are salinity sensors in fish [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(14): 9231-6.
- [16] Sands JM, Naruse M, Baum M, et al. Apical extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor regulates vasopressin-elicited water permeability in rat kidney inner medullary collecting duct [J]. The Journal of clinical investigation, 1997, 99(6): 1399-405.
- [17] Chattopadhyay N, Cheng I, Rogers K, et al. Identification and localization of extracellular Ca(2+)-sensing receptor in rat intestine [J]. The American journal of physiology, 1998, 274(1 Pt 1): G122-30.
- [18] Sheinin Y, Kallay E, Wrba F, Kriwanek S, Peterlik M, Cross HS. Immunocytochemical localization of the extracellular calcium-sensing receptor in normal and malignant human large intestinal mucosa [J]. The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry, Society 2000, 48(5): 595-602.
- [19] Cheng SX, Bai HX, Gonzalez-Peralta R, Mistry PK, Gorelick FS. Calcium ameliorates diarrhea in immunocompromised children [J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2013, 56(6): 641-4.
- [20] Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Van Doesburg W, Wittman BJ, Van Der Meer R. Diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* infection of humans is inhibited by dietary calcium [J]. Gastroenterology, 2003, 125(2): 469-76.