

晚期胃癌患者应用康艾注射液联合 SOX 方案治疗的有效性和安全性研究^Δ

司莲莲*, 张志国, 张颖, 李莉, 郭宏伟, 高峰, 韩磊[#] (首都医科大学大兴教学医院肿瘤内科, 北京 102600)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1206-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.014

摘要 目的:探讨晚期胃癌患者应用康艾注射液联合 SOX 方案治疗的有效性和安全性。方法:选取 2018 年 3 月至 2020 年 10 月首都医科大学大兴教学医院收治的晚期胃癌患者 78 例,按照随机数字表法分为观察组($n=39$)和对照组($n=39$)。观察组患者给予 SOX 方案[奥沙利铂 130 mg/m^2 , 静脉滴注,第 1 日,21 d 为 1 个周期;替吉奥 $40\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$, 口服,第 1—14 日,21 d 为 1 个周期]联合康艾注射液(60 ml/d , 静脉滴注,第 1—14 日,21 d 为 1 个周期)治疗,对照组患者仅给予 SOX 方案(剂量及方法同观察组)治疗。观察两组患者的临床疗效、功能状态评分、血清肿瘤标志物水平、免疫功能指标水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者的客观有效率为 33.33% (13/39),对照组为 28.21% (11/39),两组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组患者的疾病控制率为 69.23% (27/39),对照组为 61.54% (24/39),两组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,两组患者卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分均较治疗前升高;相较于对照组,观察组患者 KPS 评分升高更为明显,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CA24-2 和 CEA 水平均较治疗前明显降低,且观察组患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4 和 CEA 水平较对照组降低更为明显,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,观察组患者免疫功能指标 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平明显高于对照组, CD8^+ 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,观察组患者中性粒细胞减少、白细胞减少、手足综合征、肾功能损害 and 周围神经损害等不良反应的发生率较对照组明显更低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结论:晚期胃癌患者在 SOX 方案化疗基础上加用康艾注射液治疗,虽然近期疗效与单纯使用 SOX 方案相近,但可改善患者的生活状况,降低肿瘤标志物水平,增强机体免疫功能。

关键词 晚期胃癌; SOX 方案; 康艾注射液

Study on Efficacy and Safety of Kang' ai Injection Combined with SOX Regimen in the Treatment of Advanced Gastric Carcinoma^Δ

SI Lianlian, ZHANG Zhiguo, ZHANG Ying, LI Li, GUO Hongwei, GAO Zheng, HAN Lei (Dept. of Oncology, Daxing Teaching Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 102600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of Kang' ai injection combined with SOX regimen in the treatment of advanced gastric carcinoma. **METHODS:** Totally 78 patients with advanced gastric carcinoma admitted into Daxing Teaching Hospital of Capital University of Medical Sciences from Mar. 2018 to Oct. 2020 were selected and divided into observation group and control group via the random number table, with 39 cases in each group. The observation group was given SOX regimen [130 mg/m^2 of oxaliplatin a day, intravenous drip, 21 d for 1 cycle; $40\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ of tegafur, orally, days 1-14, 21 d for 1 cycle] combined with Kang' ai injection (60 ml/d , intravenous drip, days 1-14, 21 d for 1 cycle), while the control group was given SOX regimen (the same dose and method as the observation group) alone. The clinical efficacy, functional status score, serum tumor markers, immune function indicators and the incidences of adverse drug reactions were observed in the two groups. **RESULTS:** The objective response rate of observation group was 33.33% (13/39), and that of the control group was 28.21% (11/39), the difference between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The disease control rate of observation group was 69.23% (27/39), and that of the control group was 61.54% (24/39), the difference between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the Karnofsky performance status (KPS) scores of functional status of both groups were higher than those of before treatment; compared with the control group, the KPS scores of observation group had increased more significantly, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment,

^Δ 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目 (No. 320.6750.2020-10-20)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:肿瘤内科综合诊疗。E-mail:dxysilianlian@163.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:肿瘤临床及科研工作。E-mail:zhangyh1029@aliyun.com

the serum tumor markers CA19-9, CA72-4, CA24-2 and CEA in both groups were significantly lower than those of before treatment; and the serum tumor markers CA19-9, CA72-4 and CEA of observation group were more significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the immune function indicators $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were significantly higher and $CD8^+$ was significantly lower in the observation group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the incidence of adverse drug reactions such as neutropenia, leukocyte reduction, hand-foot syndrome, renal function impairment and peripheral nerve damage were significantly lower in the observation group than in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The combination of SOX regimen for chemotherapy and Kang'ai injection in the treatment of advanced gastric carcinoma can improve patients' living conditions, reduce tumor marker levels and enhance physical immune function, although it has similar short-term efficacy to SOX regimen alone.

KEYWORDS Advanced gastric carcinoma; SOX regimen; Kang'ai injection

2020年,全球新诊断胃癌患者109万例,死亡胃癌患者达76.9万例,其中男性的胃癌发病率为女性的2倍^[1]。我国是胃癌高发大国,2018年胃癌新发病例67.9万例,胃癌死亡病例49.8万例,胃癌的发病率和死亡率在所有瘤种中均居第3位^[2]。我国早期胃癌患者占比很低,仅约20%,大多数患者发现时已是进展期,总体5年生存率<50%。胃癌术后复发是引起治疗失败或增加患者死亡的主要原因。2017年版中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO)指南把SOX方案列为治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阴性复发/转移胃癌的I级推荐。但SOX方案仍然具有较高的Ⅲ级以上不良反应发生率,以白细胞降低为主^[3];在非血液不良反应方面,主要表现为神经毒性^[4]。康艾注射液是从黄芪、人参和苦参中提取有效成分制成的抗肿瘤中药注射剂,具有清热解毒、补气升阳和消肿散瘀的功效,可与化疗药联合治疗恶性肿瘤,能起到协同治疗的效果,同时能降低不良反应^[5]。本研究旨在探讨康艾注射液联合SOX方案治疗晚期胃癌的疗效和安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用临床随机对照研究方法,选取晚期胃癌患者78例,均为2018年3月至2020年10月首都医科大学大兴教学医院收治。纳入标准:(1)经组织病理学及影像学检查确诊为晚期胃癌(包括胃癌术后复发和无法手术切除的转移性胃癌);(2)预计生存期>3个月;(3)经评估,卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分>60分;(4)患者与家属对本研究知情并同意,且自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并重度的心、肝、脑、肾功能衰竭者;(2)合并血液系统疾病者;(3)精神疾病不能沟通者。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组39例患者中,男性25例,女性14例;年龄38~78岁,平均(60.28±9.54)岁;临床分期:ⅢB期24例,Ⅳ期15例;病理分型:低分化腺癌26例,中分化腺癌7例,黏液腺癌4例,印戒细胞癌2例。对照组39例患者中,男性22例,女性17例;年龄37~76岁,平均(56.85±9.15)岁;临床分期:ⅢB期26例,Ⅳ期13例;病理分型:低分化腺癌27例,中分化腺癌5例,黏液腺癌4例,印戒细胞癌3例。两组患者的一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

(1)对照组患者单纯使用一线SOX方案治疗:注射用奥沙利铂(规格:50 mg)130 mg/m²,第1日,用5%葡萄糖注射液500 ml稀释后静脉滴注3 h,21 d给药1次;且餐后用温水送服替吉奥胶囊(规格:20 mg),40 mg/(m²·d),1日2次,连续14 d,停药7 d。(2)观察组患者的一线SOX方案同对照组;同时给予康艾注射液(规格:每支20 ml)60 ml,加入5%的葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 ml,静脉滴注,1日1次,连用2周,休息1周,3周为1个周期。两组患者的化疗总周期均为6个周期。

1.3 观察指标

(1)对比两组患者治疗前后的功能状态情况。采用KPS评分评估,以0~100分为评估范围,分值越高,提示功能状态越理想。(2)对比两组患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平,包括糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原72-4(CA72-4)、糖类抗原24-2(CA24-2)和癌胚抗原(CEA)。(3)对比两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平,包括 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 。(4)对比两组患者的不良反应发生情况,包括中性粒细胞减少、白细胞减少、手足综合征、恶心/呕吐和周围神经毒性等。

1.4 疗效评定标准

依据实体瘤临床疗效评价标准,评估两组患者治疗后的临床疗效。完全缓解(complete response, CR):治疗后,肿瘤病灶完全消失,至少维持4周;部分缓解(partial response, PR):治疗后,病灶缩小≥50%,至少维持4周;疾病稳定(stable disease, SD):治疗后,病灶缩小<50%,或增大≤25%;疾病进展(progressive disease, PD):肿瘤增大>25%,或出现新病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)=CR率+PR率;疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR率+PR率+SD率。

1.5 统计学方法

采用Stata 15.0软件对数据进行统计分析,总有效率等计数资料用率(%)表示,进行 χ^2 检验;KPS评分等计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

两组晚期胃癌患者的客观有效率、疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表 1 两组晚期胃癌患者治疗效果比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of therapeutic effect between two groups of patients with advanced gastric cancer [cases (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组 (n=39)	0(0)	13(33.33)	14(35.90)	12(30.77)	13(33.33)	27(69.23)
对照组 (n=39)	0(0)	11(28.21)	13(33.33)	15(38.46)	11(28.21)	24(61.54)
χ^2	—	0.060	0.000	0.227	0.241	0.510
P	—	0.806	1.000	0.634	0.624	0.475

注:“—”表示无相关数据

Note:“—” indicates no relevant data

2.2 功能状态比较

治疗前,两组患者 KPS 评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较,对照组患者治疗后的 KPS 评分明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);观察组患者治疗后的 KPS 评分较治疗前明显升高,且升高程度明显高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CA24-2 和 CEA 水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗

表 2 两组患者治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of KPS scores of functional status between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,scores)

组别	KPS 评分			
	治疗前	治疗后	t	P
观察组 (n=39)	69.97±6.33	79.60±7.03	-7.751	0.000
对照组 (n=39)	68.52±5.04	73.45±7.86	-3.999	0.000
t	1.130	3.782		
P	0.266	0.001		

后,两组患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CA24-2 和 CEA 水平均较治疗前有明显降低,且观察组患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4 和 CEA 水平较对照组降低更为明显,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);观察组患者血清肿瘤标志物 CA24-2 水平与对照组相比,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 免疫功能指标水平比较

治疗前,两组患者免疫功能指标 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后,两组患者免疫功能指标 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of serum tumor marker indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CA19-9/(U/ml)		CA72-4/(U/ml)		CA24-2/(U/ml)		CEA/(ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=39)	82.17±41.34	36.87±12.75	16.38±8.15	7.21±2.66	52.36±17.48	29.04±9.14	38.77±18.99	17.76±7.1
对照组 (n=39)	83.17±44.92	45.52±12.20	16.55±11.6	8.96±3.37	54.85±14.92	32.03±8.47	38.26±26.49	21.35±9.4
t	-0.143	-2.945	-0.095	-2.735	-0.698	-1.499	0.098	-2.214
P	0.887	0.006	0.925	0.009	0.489	0.138	0.922	0.033

表 4 两组患者治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of immune function indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ %		CD8 ⁺ %		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=39)	18.11±3.29	22.04±5.80	21.22±5.67	16.74±3.96	0.93±0.39	1.40±0.52
对照组 (n=39)	17.89±4.02	19.34±5.65	21.08±5.25	18.65±4.24	0.89±0.28	1.08±0.39
t	0.265	2.298	0.113	-2.147	0.520	3.103
P	0.792	0.027	0.910	0.038	0.604	0.003

2.5 不良反应发生情况比较

观察组患者白细胞减少、中性粒细胞减少、手足综合征、周围神经毒性和肾功能损害等不良反应的发生率明显低于对照

组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);观察组患者恶心/呕吐、血小板减少、口腔黏膜炎和肝功能损害等不良反应的发生率与对照组相比,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 5 Comparison of incidence of adverse drug reactions between two groups

不良反应	观察组 (n=39)				对照组 (n=39)				χ^2	P
	I 级/例	II 级/例	III/IV 级/例	合计/例(%)	I 级/例	II 级/例	III/IV 级/例	合计/例(%)		
白细胞减少	5	6	1	12(30.8)	9	10	3	22(56.4)	5.214	0.022
中性粒细胞减少	5	6	2	13(33.3)	8	10	4	22(56.4)	4.198	0.040
血小板减少	4	6	1	11(28.2)	7	7	3	17(43.6)	2.006	0.157
恶心/呕吐	8	9	3	20(51.3)	12	10	5	27(69.2)	2.623	0.105
口腔黏膜炎	5	6	0	11(28.2)	8	8	3	19(48.7)	3.467	0.063
手足综合征	3	4	0	7(17.9)	6	7	2	15(35.9)	4.052	0.044
周围神经毒性	4	2	0	6(15.4)	10	6	4	20(51.3)	11.308	0.001
肝功能损害	7	4	0	11(28.2)	8	6	2	16(41.0)	1.417	0.234
肾功能损害	3	1	0	4(10.3)	6	3	2	11(28.2)	4.044	0.044

3 讨论

虽然胃癌在世界范围内的发病率正在降低,但我国胃癌发

病率仍然很高 (29.9/100 000)。每年因胃癌死亡的患者几乎占世界胃癌死亡患者的 50%^[6]。由于一些检测手段、治疗方

法和治疗观念的差异,我国早期胃癌患者发现比例(11%)远低于美国(36%)^[7]。相反,我国约80%的胃癌患者诊断时已是晚期^[8]。早期胃癌的5年生存率能达到90%,而晚期胃癌的5年生存率<30%^[9]。对于复发转移性晚期胃癌,氟尿嘧啶类药物联合铂类药物已被各国指南所推荐,几个大型Ⅲ期临床试验结果显示,氟尿嘧啶类药物联合铂类药物治疗复发转移性胃癌的缓解率为25%~54%,中位无进展生存期为2.9~7个月,中位总生存期为8.6~13个月^[10-12]。

替吉奥是一种口服5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物,由替加氟与2种调节剂吉美嘧啶、奥替拉西钾组成。吉美嘧啶是二氢嘧啶脱氢酶抑制剂,可减缓5-FU的代谢速率,维持5-FU在血浆和肿瘤组织中的浓度。奥替拉西钾是乳酸磷酸核糖转移酶抑制剂,可以抑制5-FU在胃肠道中的磷酸化,减轻5-FU所致的严重消化道不良反应^[13]。FLAGS研究结果显示,与5-FU联合顺铂相比,替吉奥联合顺铂方案的口腔黏膜炎、低钾血症和嗜中性粒细胞减少的发生率更低,并能提高患者的生活质量^[14-15]。Zheng等^[16]报道,胃癌患者术后采用SOX方案辅助治疗较替吉奥单药治疗能显著延长患者的中位无进展生存期。奥沙利铂是第3代铂类化合物,可以提高患者的耐受性,有研究结果显示,奥沙利铂的耳毒性、肾毒性以及恶心呕吐等不良反应发生率均比顺铂低,且给药比顺铂方便^[17]。Lee等^[18]报道,奥沙利铂联合5-FU的效果不逊色于顺铂联合5-FU,但奥沙利铂的血液毒性和肾毒性更小^[19]。SOX方案因其安全可靠的疗效,已被CSCO指南列为I类推荐。

SOX方案虽然可以替代5-FU联合顺铂方案,但不良反应发生率仍然很高,可引发神经系统、消化系统和造血系统等程度不等的损害。康艾注射液的主要活性成分为人参皂苷、黄芪皂苷和黄芪多糖等,可诱导肿瘤细胞凋亡,具有保护骨髓和调节免疫的作用,同时能提高T淋巴细胞、B淋巴细胞对肿瘤的杀伤能力,改善化疗过程中的不良反应。多项报道指出,在常规化疗基础上加用中药方案,可发挥增效减毒作用,可降低化疗药引起的免疫抑制,减轻化疗药的消化道不良反应,还能增强化疗药的抗肿瘤作用,逆转化疗药耐药^[20-22]。

本研究结果显示,SOX方案治疗晚期胃癌患者的ORR为28.21%,与相关研究报道一致^[23-24]。但ORR远低于Koizumi^[25]报道的59%,可能与G-SOX试验入选ECOG评分0~1分的患者占98%有关,患者的基础状况良好可增加对化疗药的敏感性和耐受性。本研究结果显示,SOX方案加用康艾注射液,观察组与对照组患者近期疗效的差异无统计学意义($P>0.05$);但治疗后KPS评分方面,观察组患者明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明加用康艾注射液明显提高患者的生活质量,与李勇等^[26]的报道一致。另外,观察组患者血清肿瘤标志物CA19-9、CA72-4和CEA水平在治疗后均低于对照组,免疫功能指标CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均明显改善,提示康艾注射液联合SOX方案治疗晚期胃癌,可增

强患者的免疫功能,与谭添等^[27]的报道一致。奥沙利铂联合替吉奥治疗会给患者带来以血液学毒性、胃肠道毒性和神经毒性为主的不良反应。本研究结果发现,康艾注射液联合SOX方案能明显改善患者白细胞减少、中性粒细胞减少的发生,降低手足综合征、周围神经毒性和肾功能损害等不良反应的发生率,提示康艾注射液具有降低化疗药毒性的作用,具体作用机制仍需进一步探索。

综上所述,对于晚期胃癌患者,在SOX方案化疗的基础上加用康艾注射液治疗,可改善患者的健康状况,缓解临床症状,降低肿瘤标志物水平,提高身体免疫功能,且可增效减毒,具有良好的应用前景。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2021,13(3):63-69.

[2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[3] Ren DF, Zheng FC, Zhao JH, et al. Adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin improves survival of patients with gastric cancer after D2 gastrectomy: A multicenter propensity score-matched study[J]. World J Clin Cases,2018,6(10):373-383.

[4] Takahari D,Chin K,Ishizuka N,et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer,2019,22(6):1238-1246.

[5] 张立,苏克仁. 康艾注射液联合化疗治疗胃癌疗效与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(2):209-212.

[6] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer,2015,136(5):E359-E386.

[7] Strong VE, Wu AW, Selby LV, et al. Differences in gastric cancer survival between the U. S. and China[J]. J Surg Oncol,2015,112(1):31-37.

[8] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Tumour Biol,2017,39(7):1010428317714626.

[9] Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2014,20(7):1635-1649.

[10] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. Ann Oncol,2009,20(4):666-673.

[11] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med,2008,358(1):36-46.

[12] Goekkurt E, Al-Batran SE, Hartmann JT, et al. Pharmacogenetic analyses of a phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil and leucovorin plus either oxaliplatin or

- cisplatin: a study of the arbeitgemeinschaft internistische onkologie [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(17): 2863-2873.
- [13] 黄志平, 俞慧群, 赵昕, 等. 替吉奥治疗胃癌的循证评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(21): 2644-2648.
- [14] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9): 1547-1553.
- [15] Bodoky G, Scheulen ME, Rivera F, et al. Clinical benefit and health-related quality of life assessment in patients treated with cisplatin/S-1 versus cisplatin/5-FU: Secondary end point results from the first-line advanced gastric cancer study (FLAGS) [J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(2): 109-117.
- [16] Zheng S, Zhou Y, Sun Y, et al. A two centers study of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 versus SOX/XELOX regimens for gastric cancer after D2 resection: a cohort study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(4): 819-827.
- [17] 肖月, 王瑛, 张旭阳, 等. 替吉奥联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂治疗老年晚期胃癌的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(43): 74.
- [18] Lee KW, Chung IJ, Ryu MH, et al. Multicenter phase III trial of S-1 and cisplatin versus S-1 and oxaliplatin combination chemotherapy for first-line treatment of advanced gastric cancer (SOPP trial) [J]. Gastric Cancer, 2020, 24(1): 156-167.
- [19] 朱荔丰. 替吉奥联合顺铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌效果对比分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(10): 124-126.
- [20] 邵杰, 刘包欣子, 刘沈林. 中药结合西药治疗胃癌患者的临床疗效及对患者肿瘤标志物、免疫功能和生命质量的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 966-969, 973.
- [21] 张雷, 金铨. 康艾注射液联合含铂化疗方案对晚期卵巢癌患者的疗效及血清标志物的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 96-99.
- [22] 赵云, 殷淑娟, 赵艳春. 康艾注射液联合 OFL 方案治疗胃癌的临床研究[J]. 中国医药科学, 2020, 10(21): 98-100, 109.
- [23] 朱凌燕, 王秀明, 李超群. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较[J]. 中国临床研究, 2020, 33(6): 815-817, 821.
- [24] Wang G, Zhao J, Song Y, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with S1 plus oxaliplatin for Chinese patients with gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 547.
- [25] Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study) [J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 1001-1005.
- [26] 李勇, 刘炼玲. 康艾注射液联合 CapeOX 化疗方案对晚期结肠癌患者 PI3K/Akt 信号通路变化及生存质量的影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(6): 803-806, 810.
- [27] 谭添, 闰国伟, 苏婷凤, 等. 康艾注射液联合化疗对 IV 期胃癌的疗效及免疫功能的影响[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(11): 1673-1675.

(收稿日期: 2021-03-29)

(上接第 1205 页)

- [2] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 抑郁症与精神分裂症患者静息态功能磁共振成像与认知功能的差异[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(5): 377-383.
- [3] 蒋东, 曹小莉, 杜向农. 艾司西酞普兰对抑郁伴焦虑症患者睡眠质量 and 自杀风险的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3079-3081.
- [4] 石岩, 苏杭. 重度抑郁症应用氟西汀联合小剂量奥氮平治疗的效果[J]. 心理月刊, 2020, 15(8): 88.
- [5] 萧灿宏, 黄芳远. 帕罗西汀联合小剂量奥氮平治疗抑郁症伴失眠患者临床疗效观察[J]. 饮食保健, 2019, 6(46): 53-54.
- [6] 侍成栋, 潘永良. 汉密尔顿抑郁及焦虑量表与正性负性情绪量表的相关性研究[J]. 全科护理, 2019, 17(2): 140-142.
- [7] Yin J, Deng S, Zhan XJ. Effects of concurrent treatment with amitriptyline hydrochloride tablets and fluoxetine hydrochloride on therapeutic indicator levels in patients with depression [J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2019, 18(2): 403.
- [8] 张静, 刘叶兰. 浅谈抗抑郁药物不良反应及合理应用研究[J]. 中国保健营养, 2020, 30(20): 165-166, 168.
- [9] Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt G, et al. A preliminary study of resting brain metabolism in treatment-resistant depression before and after treatment with olanzapine-fluoxetine combination [J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0226486.
- [10] 荆睿. 早期心理干预联合药物治疗对焦虑共病抑郁患者自杀风险病耻感及依从性的研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(16): 2817-2819.
- [11] 刘竹华, 郭爱宁, 王媛. 躯体症状障碍患者认知情绪调节与临床症状的相关性研究[J]. 心理学进展, 2017, 7(7): 931-938.
- [12] 曹京义. 老年抑郁症患者临床特征及药物治疗状况[J]. 中华养生保健, 2020, 38(1): 42-43.
- [13] 唐颖, 张素娟, 赵蕊, 等. 疏肝调神针刺法联合药物对复发性抑郁症患者认知功能、社会功能及血清 S100 β 蛋白的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(10): 1259-1264.
- [14] 尹芹, 周圆圆. 脑脊液中蛋白质标志物在中枢神经系统疾病中的表达分析[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(12): 70-72.
- [15] 安闻, 范维, 何理. 脑脊液和血清 S100 β 蛋白、神经元烯醇化酶、sVCAM-1 和 NPY 对重型手足口病患儿脑损害的评估价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(5): 501-504.
- [16] 何现萍, 王皋茂, 李振阳, 等. 首发抑郁症患者血清脑源性神经营养因子与胶质源性神经营养因子水平及相关分析[J]. 心理月刊, 2021, 16(21): 75-78.
- [17] 丁苏彭, 蔡雨婷, 邵明, 等. 脑源性神经营养因子和抑郁症因果关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(9): 640-645.
- [18] 孔兰兰, 路月英, 王育梅. BDNF 水平及其 Val66Met 基因多态性与双相障碍患者认知功能损害、临床疗效关系的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(9): 87-90.

(收稿日期: 2021-04-12)