

康艾注射液联合 mFOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的临床研究

牛巧, 王婷婷*, 王丽, 邵妍, 王萌

新疆医科大学第一附属医院 胃肠(肿瘤)外科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 探讨康艾注射液联合 mFOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 4 月—2024 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院诊断为晚期胃癌且拒绝手术切除或无手术切除指征的 82 例患者, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 41 例。对照组给予 mFOLFOX6 方案, 药物包括奥沙利铂注射液、注射用左亚叶酸钙、氟尿嘧啶注射液。治疗组在对照组基础上静脉滴注康艾注射液, 60 mL 加入 250 mL 生理盐水后静脉滴注, 1 次/d, 持续治疗 2 周, 停药 1 周。3 周为 1 个治疗周期, 两组在治疗 3 个治疗周期后分析疗效。比较两组治疗效果、生活质量、血清肿瘤标志物、免疫指标和不良反应。**结果** 治疗组的疾病控制率明显高于对照组, 组间差异显著 (95.12% vs 80.49%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组的 KPS 评分高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 KPS 评分较对照组更高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清组织多肽特异性抗原 (TPS)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 724 (CA724) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 TPS、CEA、CA724 水平均比对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 PLR、NLR 小于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的 PLR、NLR 小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的口腔炎症、恶心呕吐、白细胞减少例数低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 康艾注射液联合 mFOLFOX6 方案可提高晚期胃癌的疾病控制率, 改善患者生活质量, 降低肿瘤标志物水平, 减轻炎症反应, 降低不良反应的发生。

关键词: 康艾注射液; mFOLFOX6 方案; 晚期胃癌; 疾病控制率; KPS 评分; 组织多肽特异性抗原; 癌胚抗原; 糖类抗原 724; 血小板/淋巴细胞比值; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 不良反应

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)11-2883-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.023

Clinical study on Kangai Injection combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of advanced gastric cancer

NIU Qiao, WANG Tingting, WANG Li, SHAO Yan, WANG Meng

Gastrointestinal (Tumor) Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Kangai Injection combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** 82 Patients with advanced gastric cancer who refused surgical resection or had no indications for surgical resection at The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from April 2022 to March 2024 were divided into control group and treatment group using a random number table method, with 41 patients in each group. The control group was treated with mFOLFOX6 regimen, which included Oxaliplatin Injection, Calcium Folate for injection, and Fluorouracil Injection. Patients in treatment group were iv administered with Kangai Injection on the basis of the control group, with 60 mL added to 250 mL of physiological saline and intravenous infusion once daily. The treatment was continued for 2 weeks and stopped for 1 week. Three weeks was a course, and the clinical efficacies of the two groups were analyzed after three courses. The treatment efficacy, quality of life, serum tumor markers, immune indicators, and adverse reactions between two groups were compared. **Results** The disease control rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group, with a significant difference between two groups (95.12% vs 80.49%, $P < 0.05$). The KPS scores of the two groups after treatment were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the KPS scores of the treatment group was higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of TPS, CEA, and CA724 in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the serum levels of TPS, CEA, and CA724 levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). PLR and NLR of both groups after treatment were lower than

收稿日期: 2024-08-19

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金青年项目 (2021D01C328)

作者简介: 牛巧 (1977—), 女, 主管护师, 大专, 研究方向为胃肠肿瘤外科。E-mail: 2498156050@qq.com

*通信作者: 王婷婷 (1988—), 女, 副主任护师, 本科, 研究方向为胃肠外科。E-mail: 408614689@qq.com

those before treatment ($P < 0.05$), and the PLR and NLR of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The oral inflammation, nausea and vomiting, and leukopenia in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Kangai Injection and mFOLFOX6 regimen can improve the disease control rate of advanced gastric cancer, improve patients' quality of life, reduce tumor marker levels, alleviate inflammatory reactions, and reduce the occurrence of adverse reactions.

Key words: Kangai Injection; MFOLFOX6 scheme; advanced gastric cancer; disease control rate; KPS score; TPS; CEA; CA724; PLR; NLR; adverse reaction

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 发病人群逐年上升, 且呈年轻化趋势, 大部分患者在发病早期缺乏特异性症状, 确诊时已发展到晚期, 化疗成为最主要的治疗手段^[1]。临床上对晚期胃癌推荐联合化疗方案(如 FOLFOX6、FLP、FAM、mFOLFOX6 等)和靶向治疗(如曲妥珠单抗、贝伐单抗等)^[2]。mFOLFOX6 方案是常用的胃癌姑息性化疗方案, 由奥沙利铂、左亚叶酸钙、氟尿嘧啶组成, 联合运用可发挥协同抗癌作用, 能够延缓病情发展, 延长生存期^[3]。康艾注射液可扶正益气, 增强机体免疫功能, 抑制肿瘤细胞增殖和新血管形成, 临床广泛用于胃癌的治疗^[4]。本研究选取在新疆医科大学第一附属医院诊断为晚期胃癌且拒绝手术切除或无手术切除指征的 82 例患者, 在 mFOLFOX6 方案治疗基础上联合康艾注射液治疗, 分析临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 4 月—2024 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院诊断为晚期胃癌且拒绝手术切除或无手术切除指征的 82 例患者, 其中男 49 例, 女 33 例; 年龄 53~81 岁, 平均(62.07±5.22)岁; 病程 7 个月~3 年, 平均(1.28±0.36)年; TNM 分期 IIIa 期 26 例、IIIb 期 37 例、IV 期 19 例; 肿瘤最大直径 3~8 cm, 平均(5.49±0.91)cm; 胃体 43 例、胃窦 23 例、贲门 16 例。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(编号 2022-XJ-0217)。

纳入标准: (1) 病理学或影像学证实为原发性胃癌^[5], 具有明确可测量病灶; (2) 临床 TNM 分期为 III、IV 期; (3) 入选患者签订书面知情同意书; (4) 预计生存期不低于 6 个月, KPS 评分不低于 60 分; (5) 心电图、血常规基本正常。

排除标准: (1) 对研究药物过敏; (2) 精神状态异常; (3) 近 1 个月内进行抗胃癌治疗; (4) 合并化疗禁忌; (5) 其他部位原发性肿瘤; (6) 参与其他临床试验; (7) 胃肠道活动性出血; (8) 胃肠

道手术治疗史。

1.2 药物

康艾注射液, 规格 20 mL/支, 由长白山制药股份有限公司生产, 批号 20220206、20230106、20231119。奥沙利铂注射液, 规格 40 mg/支, 深圳海王药业有限公司, 批号 20220301、20221207、20231014。注射用左亚叶酸钙, 规格 25 mg/支, 广东岭南制药有限公司, 批号 20220224、20230109、20231115。氟尿嘧啶注射液, 规格 5 mL/支, 北京紫竹药业有限公司, 批号 20211229、20221008、20230711。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 41 例。对照组男 26 例, 女 15 例; 年龄 53~81 岁, 平均(62.13±5.09)岁; 病程 7 个月~3 年, 平均(1.34±0.40)年; TNM 分期 IIIa 期 12 例、IIIb 期 19 例、IV 期 10 例; 肿瘤最大直径 3~7 cm, 平均(5.58±0.89)cm; 胃体 23 例、胃窦 11 例、贲门 7 例。治疗组男 23 例, 女 18 例; 年龄 52~80 岁, 平均(62.01±5.35)岁; 病程 8 个月~3 年, 平均(1.22±0.32)年; TNM 分期 IIIa 期 14 例、IIIb 期 18 例、IV 期 9 例; 肿瘤最大直径 4~8 cm, 平均(5.40±0.93)cm; 胃体 20 例、胃窦 12 例、贲门 9 例。两组资料无明显差异, 存在可比性。

对照组给予 mFOLFOX6 方案。静滴奥沙利铂注射液 130 mg/m², 加入 500 mL 葡萄糖溶液静滴 2 h, 然后静脉滴注注射用左亚叶酸钙 200 mg/m², 加入 500 mL 葡萄糖溶液静滴 2 h, 完毕后静推氟尿嘧啶注射液 400 mg/m², 然后微量泵注氟尿嘧啶注射液 46 h, 2 400 mg/m²。治疗组在对照组基础上静脉滴注康艾注射液, 60 mL 加入 250 mL 生理盐水后静脉滴注, 1 次/d, 持续治疗 2 周, 停药 1 周。3 周为 1 个治疗周期, 两组在治疗 3 个治疗周期后分析疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

完全缓解(CR): 病灶完全消退, 持续至少 4

周; 部分缓解(PR): 病灶缩小超过一半; 稳定(SD): 病灶缩小 25%或增大<25%; 疾病进展(PD): 病灶增大 \geq 25%;

客观缓解率 = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量 在入院当日(治疗前)和治疗 3 个治疗周期后的第 2 天(治疗后)由主治医师使用 KPS 评分评估患者生活质量, 各评价 1 次。分值 0~100 分, 每 10 分为 1 个等级, KPS 评分分值越大则生活质量越好^[7]。

1.5.2 血清肿瘤标志物 患者于入院当日(治疗前)和治疗 3 个治疗周期后的第 2 天(治疗后)进行血液采集, 经 2 000 r/min 离心 15 min 后获取上层清液, 测定血清组织多肽特异性抗原(TPS)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 724(CA724)的水平, 仪器为美国贝克曼库尔特公司 UniCel DxI 800 型化学免疫分析仪, 试剂盒为仪器美国贝克曼库尔特公司配套试剂, 方法为放射免疫法。

1.5.3 免疫指标 将外周血标本置于贝克曼库尔特 CytoFLEX S 型流式细胞仪测定淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数, 计算血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)。

1.6 不良反应观察

分别记录两组患者在治疗期间药物相关不良反应的发生情况, 如口腔炎症、肝损伤、恶心呕吐、

贫血、血小板减少、白细胞减少的情况。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 27.0 分析数据, 以 χ^2 检验进行组间计数资料比较; 以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 使用独立 t 检验比较组间资料, 使用配对 t 检验比较组内资料。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知, 治疗组的疾病控制率明显高于对照组, 组间差异显著(95.12% vs 80.49%, $P < 0.05$); 两组客观缓解率未见明显差异。

2.2 两组生活质量比较

由表 2 可知, 治疗后, 两组的 KPS 评分高于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组的 KPS 评分较对照组更高($P < 0.05$)。

2.3 两组血清肿瘤标志物比较

由表 3 可知, 治疗后, 两组的血清 TPS、CEA、CA724 水平低于治疗前($P < 0.05$); 治疗组的血清 TPS、CEA、CA724 水平均比对照组低($P < 0.05$)。

2.4 两组免疫指标比较

由表 4 可知, 治疗后, 两组的 PLR、NLR 小于治疗前($P < 0.05$); 治疗组的 PLR、NLR 小于对照组($P < 0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

由表 5 可知, 两组患者出现肝损伤、贫血、血小板减少无明显差异; 治疗组的口腔炎症、恶心呕吐、白细胞减少例数低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组患者的治疗效果比较

Table 1 Comparison on treatment effects between two groups of patients

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	41	2	21	10	8	53.66	80.49
治疗	41	3	24	12	2	65.85	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with control group.

表 2 两组患者 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on KPS scores between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	73.04 \pm 5.68	76.77 \pm 6.81*
治疗	41	72.95 \pm 5.17	82.63 \pm 8.92* [▲]

与同组治疗前对比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

表 3 两组患者血清 TPS、CEA、CA724 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of TPS, CEA, and CA724 between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TPS/(U·mL ⁻¹)	CEA/(U·mL ⁻¹)	CA724/(U·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	147.55 ± 16.28	12.87 ± 3.01	40.99 ± 9.67
		治疗后	73.14 ± 13.59*	8.25 ± 2.48*	27.02 ± 6.54*
治疗	41	治疗前	149.62 ± 15.03	13.04 ± 2.97	41.87 ± 9.31
		治疗后	55.89 ± 12.47*▲	5.96 ± 1.35*▲	22.53 ± 5.08*▲

与同组治疗前对比: *P<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲P<0.05。

*P < 0.05 compared with the same group before treatment; ▲P < 0.05 compared with the control group after treatment.

表 4 两组患者的 PLR、NLR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on PLR and NLR between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PLR	NLR
对照	41	治疗前	181.44 ± 21.35	2.27 ± 0.56
		治疗后	154.23 ± 19.04*	1.79 ± 0.42*
治疗	41	治疗前	182.56 ± 20.39	2.39 ± 0.52
		治疗后	134.07 ± 16.12*▲	1.41 ± 0.36*▲

与同组治疗前对比: *P<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲P<0.05。

*P < 0.05 compared with the same group before treatment; ▲P < 0.05 compared with the control group after treatment.

表 5 两组患者不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on occurrence of adverse reactions between two groups of patients

组别	n/例	口腔炎症/例	肝损伤/例	恶心呕吐/例	贫血/例	血小板减少/例	白细胞减少/例
对照	41	13	5	17	6	5	8
治疗	41	5*	3	8*	4	3	2*

与对照组比较: *P<0.05。

*P < 0.05 compared with control group.

3 讨论

大部分胃癌患者确诊时已处于晚期阶段,即使完成手术根治治疗,术后仍需化疗,以抑制肿瘤生长和延长患者生存期^[8]。虽然胃癌治疗进行了大量临床试验,但晚期胃癌的治疗仍未发生重大进展,如何提高晚期胃癌的药物疗效仍是临床的难题^[9]。

mFOLFOX6 方案治疗胃癌的临床疗效已获得证实,可抑制肿瘤细胞生长,控制病情恶化,延长患者生存期,但长期使用易造成多种不良反应,影响患者治疗的依从性和耐受性^[10]。胃癌的发生、发展与机体免疫功能关系密切,胃癌肿瘤细胞可通过多种途径阻止淋巴细胞对癌细胞的监视作用,诱导免疫逃逸^[11]。康艾注射液由人参、苦参素、黄芪组成,能大补元气、健脾益气、扶正固本、清热解毒,具有免疫调节、抗炎、促进肿瘤细胞凋亡、增强化疗药物疗效、减轻药物不良反应等多种作用,常与化疗药物联合用于胃癌的治疗^[12-13]。本研究结果显示,治疗组患者的疾病控制率比对照组高,KPS 评

分升高程度也高于对照组,提示康艾注射液联合 mFOLFOX6 方案可提高晚期胃癌的疾病控制率,改善患者生活质量。

TPS 是反映机体肿瘤细胞增殖、分化活跃程度的重要指标,在胃癌的诊断中具有参考价值^[14]。CEA 广泛存在于胃癌机体体内,常用于胃癌的诊断和疗效转归评估,是预测肿瘤转移和患者预后的重要因素^[15]。CA724 在胃癌的诊断中具有高度准确性和灵敏度,其水平与胃癌的临床分期具有相关性^[14]。本研究结果显示,治疗后,治疗组的血清 TPS、CEA、CA724 水平均比对照组低,提示康艾注射液联合 mFOLFOX6 方案可进一步降低晚期胃癌患者肿瘤标志物 TPS、CEA、CA724 的水平,有助于抑制肿瘤生长和清除肿瘤细胞。

PLR 可反映机体的肿瘤负荷和炎症状态,其高表达与胃癌患者预后不良密切相关^[16]。NLR 水平升高代表中性粒细胞增加和淋巴细胞减少,肿瘤细胞可造成正常细胞损伤,形成多形核中性粒细胞迁

移,有助于促进肿瘤细胞增殖、转移、复发^[17]。本研究结果显示,治疗后,治疗组的PLR、NLR小于对照组,提示康艾注射液联合mFOLFOX6方案可进一步减轻晚期胃癌患者的炎症反应,对控制病情发作具有积极意义。本研究还发现,治疗组的口腔炎症、恶心呕吐、白细胞减少低于对照组,提示康艾注射液联合mFOLFOX6方案可降低晚期胃癌患者不良反应,可能与改善患者免疫功能有关。

综上所述,康艾注射液联合mFOLFOX6方案可提高晚期胃癌的疾病控制率,改善患者生活质量,降低肿瘤标志物水平,减轻炎症反应,降低不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 解亦斌,田艳涛.我国晚期胃癌临床特点及诊治策略[J].中华医学杂志,2018,98(24):1897-1898.
- [2] 孙燕,马胜林.晚期胃癌药物治疗策略和展望[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(5):395-398.
- [3] 朱九荣,冯潇,李芸蕊.FOLFOX、SOX、mFOLFOX6方案用于治疗晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2024,39(2):274-278.
- [4] 赵忆,邢磊,邢文文.康艾注射液联合SOX化疗方案治疗晚期胃癌的临床研究[J].西部中医药,2024,37(2):153-156.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-111.
- [7] Crooks V, Waller S, Smith T, *et al.* The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients [J]. *J Gerontol*, 1991, 46(4): 139-144.
- [8] 代金钟,俞菲菲,李春婷.从虚、瘀、毒探讨胃癌术后的诊治[J].环球中医药,2022,15(3):431-434.
- [9] 彭智,沈琳.晚期胃癌综合治疗理念更新[J].中国实用外科杂志,2017,37(10):1078-1082.
- [10] 伍旭明,章煌杰,许亚萍,等.健脾消癌方联合mFOLFOX6化疗对胃癌患者增效减毒及肿瘤标志物的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(6):1435-1438.
- [11] 朱金莲,周国强,陈明,等.晚期胃癌患者一线化疗前后T细胞免疫功能及营养状况的评估[J].中国血液流变学杂志,2021,31(2):209-212.
- [12] 金丽艳,张华,吴颀.康艾注射液联合DSOX方案对晚期胃癌患者免疫功能及血清炎症因子的影响[J].山东医药,2021,61(19):57-60.
- [13] 冯欢,张选国,徐艺苑,等.康艾注射液辅助治疗中晚期胃癌的疗效及对免疫功能影响的Meta分析[J].药物评价研究,2022,45(11):2329-2337.
- [14] 王立平,张正银,郭振华,等.胃癌患者血清CXCL12、TPS、sFas的表达和临床意义[J].临床和实验医学杂志,2014,13(17):1431-1433.
- [15] 谢海涛.肿瘤标志物CA724、CA199、CA242、CEA联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J].中国老年学杂志,2017,37(1):127-129.
- [16] 杨宁,张伟,钱峰,等.外周血PLR和NLR与III、IV期胃癌患者化疗后预后相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):52-55.
- [17] 李玲玲,杨俊娥,石庆芳,等.NLR及ESE-3转录因子在胃癌患者中表达及其与预后的关系[J].中国老年学杂志,2019,39(17):4176-4179.

【责任编辑 解学星】