

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.012

康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案对中晚期胃癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响 *

李鹏远^{1,2} 王晓芳¹ 刘月¹ 张慧英¹ 张清华¹ 张丽娇³

(1 首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科 北京 100038; 2 临床合理用药评价北京市重点实验室 北京 100038;

3 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京 100038)

摘要 目的:观察康力欣胶囊联合奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶(FOLFOX4)方案对中晚期胃癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响。**方法:**前瞻性选取 2018 年 7 月~2021 年 1 月期间来我院接受治疗的胃癌患者 80 例,根据抽签分为对照组和观察组两组,各为 40 例。对照组接受 FOLFOX4 方案治疗,观察组接受康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗,以 3 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。观察两组治疗 2 个疗程后的疗效、生活质量以及治疗期间不良反应状况,对比两组治疗前、治疗 2 个疗程后的肿瘤标志物和免疫功能指标变化情况。**结果:**观察组治疗 2 个疗程后的总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗 2 个疗程后,观察组的肿瘤相关物质群(TSGF)、糖类抗原-199(CA-199)、癌胚抗原(CEA)低于对照组($P<0.05$)。治疗 2 个疗程后,观察组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、自然杀伤细胞(NK)、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组($P<0.05$)。治疗 2 个疗程后,观察组的生活质量总改善率、卡氏评分(KPS)评分高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**中晚期胃癌患者采用康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗,在阻止疾病进展、改善生活质量、提高免疫功能方面均效果确切,优于单纯化疗效果。

关键词:康力欣胶囊;FOLFOX4 方案;中晚期;胃癌;免疫功能;生活质量;肿瘤标志物

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)01-73-05

Effect of Kanglixin Capsule Combined with FOLFOX4 Regimen on Immune Function, Quality of Life and Serum Tumor Markers in Patients with Advanced Gastric Cancer*

LI Peng-yuan^{1,2}, WANG Xiao-fang¹, LIU Yue¹, ZHANG Hui-ying¹, ZHANG Qing-hua¹, ZHANG Li-jiao³

(1 Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100038, China;

2 Evaluation of Key Laboratory of Beijing Municipality by Rational Clinical Use, Beijing, 100038, China;

3 Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100038, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Kanglixin capsule combined with oxaliplatin, calcium folinate and 5-fluorouracil (FOLFOX4) on immune function, quality of life and serum tumor markers in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** 80 patients with gastric cancer in our hospital from July 2018 to January 2021 were prospectively selected. They were divided into two groups: control group and observation group according to the drawing, 40 cases in each group. The control group received FOLFOX4 regimen treatment, and the observation group received Kanglixin capsule combined with FOLFOX4 regimen treatment, 3 weeks as a course of treatment, 2 courses of treatment. The efficacy, quality of life at 2 courses after treatment and adverse reactions during treatment of the two groups were observed, the changes of tumor markers and immune function indexes before treatment and 2 courses after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group at 2 courses after treatment was higher than that of the control group ($P<0.05$). 2 courses after treatment, tumor supplied group of factors (TSGF), carbohydrate antigen-199 (CA-199), carcinoembryonic antigen (CEA) of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). 2 courses after treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, natural killer cells (NK), $CD4^+/CD8^+$ of the observation group were higher than those of the control group, and $CD8^+$ was lower than that of the control group ($P<0.05$). 2 courses after treatment, the total improvement rate of quality of life and Karnofsky scale (KPS) score of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Kanglixin capsule combined with FOLFOX4 regimen for patients with advanced gastric cancer has proven effective in preventing disease progression, improving life quality and improving immune function, which is better than chemotherapy alone.

Key words: Kanglixin capsule; FOLFOX4 regimen; Advanced; Gastric cancer; Immune function; Quality of life; Tumor markers

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)01-73-05

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7204272)

作者简介:李鹏远(1989-),女,硕士,初级药师,研究方向:西药调配与临床药学,E-mail:lpy524627@163.com

(收稿日期:2021-05-26 接受日期:2021-06-22)

前言

流行病学资料显示^[1],全球每年新确诊的癌症患者中,胃癌发病率居于第四位,其中 2/3 患者来自发展中国家,而中国则占了 42%。胃癌早期症状隐匿,且临床尚缺乏有效的筛查和诊断措施,致使不少患者确诊时多以进展期胃癌即中晚期胃癌患者为主^[2,3]。中晚期胃癌患者已不适合使用手术根治治疗,多以化疗方案为主。奥沙利铂^[4]、亚叶酸钙^[5]、5- 氟尿嘧啶^[6](FOLFOX4)化疗方案是胃癌患者常用的治疗方案,但也因不良反应大、患者耐受性差、存在免疫抑制等诸多原因而饱受争议。中医药治疗中晚期胃癌有其独特优势,康力欣胶囊是一种抗肿瘤的中成药,具有扶正固本、软坚散结的功效,是临床治疗消化道肿瘤的常用药物^[7]。本研究观察了康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案对中晚期胃癌患者的临床应用价值,以期该治疗方案可对临床治疗作出指导依据,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2018 年 7 月~2021 年 1 月期间来我院接受治疗的 80 例胃癌患者。纳入标准:(1)诊断标准参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[8]:症状:便秘、上腹不适、恶心/呕吐、黑便、呕血、发热。体征:患者可扪及上腹部肿块,直肠前端触及肿物等。经腹腔镜检查、胃镜检查有胃癌特异性表现者。影像学检查[磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)、上消化道造影]、实验室检查(便潜血、血清肿瘤标志物)等检查,经胃镜组织病理检查确诊为胃癌;(2)临床分期 IIIb-IV 期;(3)卡氏评分(KPS)≥ 60 分;(4)预计生存期 3 个月以上;(5)既往未使用过康力欣胶囊、FOLFOX4 方案治疗者,对此次治疗方案耐受;(6)依从性良好,并且签署知情同意书。排除标准:(1)伴有严重感染的患者;(2)正在参加其他药物临床试验的患者;(3)凝血功能异常者;(4)存在沟通障碍、合并代谢性疾病或其他严重疾病;(5)合并其他恶性肿瘤者。80 例患者根据抽签分为对照组和观察组两组,各为 40 例,两组患者一般资料见表 1,组间均衡可比($P>0.05$)。我院医学伦理委员会已批准本研究。

表 1 两组患者一般资料

Table 1 General information of patients in two groups

Groups	Male/female	Age(years old)	Clinical stages[n(%)]		KPS score (scores)	Pathological type[n(%)]	
			Stage IIIb	Stage IV		Adenocarcinoma	Signet ring cell carcinoma
Control group (n=40)	23/17	56.89±5.71	22(55.00)	18(45.00)	73.96±5.18	34(85.00)	6(15.00)
Observation group(n=40)	21/19	56.24±6.38	24(60.00)	16(40.00)	73.35±6.45	36(90.00)	4(10.00)
χ^2/t	0.202	0.480		0.205	-0.298		0.457
P	0.653	0.632		0.651	0.766		0.499

1.2 方法

两组患者均采用 FOLFOX4 方案治疗,并常规使用止吐药物,具体:第 1d,注射用奥沙利铂(国药准字 H20000337,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格:50 mg/支)85 mg/m²,加入 5%葡萄糖溶液 250-500 mL 中,静脉滴注 2 h;第 1~2 d,亚叶酸钙注射液(国药准字 H20000584,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格:10 mL:0.1 g(以亚叶酸计))200 mg/m²,加入 5%葡萄糖溶液 250-500 mL 中,静脉滴注 2 h;第 1~2 d,氟尿嘧啶注射液(国药准字 H12020959,厂家:天津金耀药业有限公司生产,规格:10 mL:0.25 g)400 mg/m²,加入 5%葡萄糖溶液 250-500 mL 中,静脉泵入 5 mL/h。观察组在此基础上联合康力欣胶囊(国药准字 Z20025075,厂家:云南名扬药业有限公司,规格:每粒装 0.5 g)治疗,口服,3 粒/次,3 次/d。以上治疗以 3 周为 1 个治疗疗程,连续治疗 2 个疗程。治疗期间若出现白细胞减少 III-IV 度时予患者静脉注射重组人粒细胞刺激因子注射液(国药准字 S19990049,厂家:齐鲁制药有限公司生产,规格:100 μg:0.6 mL),75 μg,每日一次,直至恢复正常。

1.3 观察指标

(1)疗效评价:参考世界卫生组织制定的相关标准进行评价,以化疗前的可测量病灶为基线,治疗 2 个疗程后行 CT 检

查和测量,分进展(PD)、稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)。PD:肿瘤病灶最大直径总和增加超过 25%,或出现新病灶。SD:肿瘤病灶最大直径总和减少 <50%。PR:肿瘤病灶最大直径之和和缩小程度 ≥ 50%,并且持续时间 >4 周。CR:肿瘤病变全部消失,并且持续时间 >4 周。总有效率 = CR 率 + PR 率^[9]。

(2)实验室指标:取所有患者治疗前、治疗 2 个疗程后 6 mL 清晨空腹静脉血,经离心半径 9 cm,采用 3700 r/min 的速率,维持 13 min 的离心,分离好血清待检测。血清糖类抗原-199(CA-199)、肿瘤相关物质群(TSGF)、癌胚抗原(CEA)含量采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。免疫功能指标:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)采用美国贝克曼库尔特公司生产的 EPICS XL2 流式细胞仪检测。计算 CD4⁺/CD8⁺。

(3)生活质量:治疗前、治疗 2 个疗程后采用 KPS^[10]评分评价两组生活质量。KPS 评分以 0~100 分判断,其中 0 分表示死亡;10 分表示病危;20 分表示病重,需积极治疗;30 分表示生活严重无法自理;40 分表示生活不能自理;50 分表示需要他人照顾;60 分表示有时需人扶助,大多数时间可自理;70 分表示生活可自理,但不能正常工作;80 分表示勉强可进行正常活动;90 分表示能进行正常活动,有一点不适;100 分表示身体正

常,无任何不适。其中治疗 2 个疗程后 KPS 评分减少 ≥ 10 分者为下降,增加 ≥ 10 分者为提高,增加或减少 <10 分者为稳定。总改善率=提高率+稳定率。

(4)安全性评价:治疗期间,记录两组不良反应的发生情况,包括白细胞减少、胃肠道反应、神经毒性、肝肾损伤、血小板降低等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计软件处理数据。TSGF、CD4⁺、NK、CEA 等计量资料先进行正态性检验,符合正态分布者进行方差齐性

检验,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。总有效率、药物不良反应等计数资料采用率表示,用卡方检验或确切概率法, $P<0.05$ 为统计结果有意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比

观察组治疗 2 个疗程后的总有效率为 60.00%, 高于对照组的 37.50%($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组疗效对比[n(%)]

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group(n=40)	1(2.50)	14(35.00)	15(37.50)	10(25.00)	15(37.50)
Observation group (n=40)	3(7.50)	21(52.50)	10(25.00)	6(15.00)	24(60.00)
χ^2					4.053
P					0.044

2.2 两组血清肿瘤标志物水平对比

治疗 2 个疗程后, 两组 TSGF、CA-199、CEA 降低($P<0.$

05)。治疗 2 个疗程后,观察组的 CTSGF、CA-199、CEA 低于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum tumor marker levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	TSGF(IU/ml)	CA-199(KU/L)	CEA(ng/mL)
Control group(n=40)	Before treatment	82.25 $\pm$ 6.24	121.56 $\pm$ 12.18	10.16 $\pm$ 2.29
	2 courses after treatment	59.26 $\pm$ 5.31	79.08 $\pm$ 10.09	6.42 $\pm$ 1.49
	Pair t, P	17.746,0.000	16.987,0.000	8.658,0.000
Observation group(n=40)	Before treatment	81.86 $\pm$ 6.37	122.02 $\pm$ 14.13	10.27 $\pm$ 2.11
	2 courses after treatment	38.62 $\pm$ 4.25	52.64 $\pm$ 6.92	3.69 $\pm$ 1.06
	Pair t, P	35.713,0.000	27.889,0.000	17.624,0.000
Comparison between the two groups(Group t, P)	Before treatment	0.277,0.783	-0.156,0.876	-0.223,0.824
	2 courses after treatment	19.193,0.000	13.667,0.000	9.442,0.000

2.3 两组免疫功能指标对比

与治疗前比较, 治疗 2 个疗程后观察组 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 升高,CD8⁺ 降低($P<0.05$),而对照组上述指标与治疗前比较无统计学差异($P>0.05$)。治疗 2 个疗程后,观察组的 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组($P<0.05$)。详见表 4。

2.4 两组生活质量对比

治疗 2 个疗程后, 观察组的生活质量总改善率、KPS 评分高于对照组($P<0.05$),详见表 5。

2.5 两组不良反应发生率对比

治疗期间,对照组出现胃肠道反应 2 例、白细胞减少 1 例、神经毒性 1 例、肝肾损伤 2 例、血小板降低 3 例;观察组出现白细胞减少 1 例、胃肠道反应 1 例、神经毒性 2 例、肝肾损伤 1 例、血小板降低 1 例;对照组不良反应发生率(22.50%)、观察组不良反应发生率(15.00%),组间对比无统计学差异($\chi^2=0.738$,

$P=0.390$)。

3 讨论

随着我国人口基数的增加以及老龄化进程的加快,胃癌的发病率一直呈逐年递增趋势,严重威胁我国居民的健康^[11]。胃癌患者的治疗首选为手术切除,但受限于检测手段的不足以及居民保健意识薄弱等因素,导致不少胃癌患者确诊时已处于中晚期,此时勉强进行手术切除,也会在术后出现复发转移,手术效果较差^[12,13]。FOLFOX4 是临床最常用的化疗方案之一,其中氟尿嘧啶是治疗胃癌最有效的化疗药物之一,在细胞内转化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸后,通过阻断脱氧核糖尿苷酸转化为胸苷酸,而干扰脱氧核糖核酸(DNA)的合成^[14,15]。奥沙利铂以 DNA 为靶作用部位,通过与结合 DNA 链上的 G 共价,形成链内交联而促使 DNA 损伤细胞死亡^[16,17]。亚叶酸钙为抗肿瘤治疗用解毒药,与氟尿嘧啶联合应用,可延长存活期^[18,19]。胃癌

表 4 两组免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of immune function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	NK(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group (n=40)	Before treatment	38.07±4.13	31.63±4.12	28.03±2.27	8.42±1.67	1.13±0.28
	2 courses after treatment	37.11±3.79	30.19±4.67	28.97±2.04	7.93±1.92	1.04±0.23
	Pair <i>t, P</i>	1.083, 0.282	1.462, 0.148	-1.948, 0.055	1.218, 0.227	1.571, 0.120
Observation group (n=40)	Before treatment	38.11±5.12	32.08±5.37	27.98±2.56	8.37±0.72	1.15±0.23
	2 courses after treatment	46.32±6.11	40.99±5.18	22.06±2.18	14.97±1.06	1.86±0.25
	Pair <i>t, P</i>	-6.514, 0.000	-7.533, 0.000	11.351, 0.000	-32.575, 0.000	-13.219, 0.000
Comparison between the two groups(Group <i>t, P</i>)	Before treatment	-0.038, 0.969	-0.420, 0.675	0.092, 0.927	0.322, 0.749	-0.433, 0.666
	2 courses after treatment	-8.101, 0.000	-9.794, 0.000	14.638, 0.000	-20.302, 0.000	-15.267, 0.000

表 5 两组生活质量对比

Table 5 Comparison of quality of life between the two groups

Groups	Improve	Stable	Falling	Total improvement rate	KPS score(scores)
Control group(n=40)	7(17.50)	19(47.50)	14(35.00)	26(65.00)	80.83±4.64
Observation group(n=40)	10(25.00)	25(62.50)	5(12.50)	35(87.50)	89.77±4.73
<i>t/\chi^2</i>				5.591	-8.533
<i>P</i>				0.018	0.000

患者经 FOLFOX4 方案化疗后,初始时获益较大,但伴随着疾病进展、化疗副作用、药物耐药的不断累积,导致患者免疫功能下降,治疗耐受性和生活质量不断降低。近年,世界卫生组织已经把肿瘤定义为一类慢性疾病,基于这种认识,相关指南认为,对于或已失去根治机会的中晚期胃癌患者而言,生活质量亦应该成为我们治疗期间的观察重点之一^[20,21]。

近年来医学研究发现,中医药干预提高患者生存质量方面有着不可替代的作用,中医药治疗是出于对患者的整体认识,尤其注重机体内环境的稳定,追求从多途径、多方位、多靶标地作用于机体^[22]。中医的辨证认为胃癌的发生主要来源于饮食不洁、情志失调、瘀毒互结,经化疗后伴有的不良反应又可进一步损伤脾胃,因此,中医认为应以健脾理气为原则,加用含有清热解毒、扶正去邪的中药^[23]。康力欣胶囊主要由冬虫夏草、姜黄、大黄、九香虫、丁香、阿魏、大木香和诃子等药材组成,具有软坚散结、扶正去邪的功效^[24]。本次研究结果显示,观察组血清肿瘤标志物水平降低更明显,疗效更好,提示康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗可进一步提高治疗效果,可能与康力欣胶囊处方中姜黄和大黄具有促进肿瘤细胞凋亡,增强化疗药物敏感性,抑制肿瘤血管生成等作用有关^[25,26]。

中晚期胃癌患者表现为“免疫漂移”现象,即 CD4⁺ 表达受限,CD8⁺ 表达增高,CD4⁺/CD8⁺ 平衡被打破,导致机体抗肿瘤能力下降^[27],而 NK 细胞可激发效应细胞因子释放,进而诱导靶细胞凋亡,是免疫系统首道防线^[28]。本研究中,康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗在改善免疫功能方面的效果更明显。康力欣胶囊处方中冬虫夏草可增加细胞能量代谢,从而调节机体免疫;九香虫有很强的抗肿瘤活性,可增加 T 细胞、NK 细胞活

性,进而发挥杀灭肿瘤细胞作用,提高机体免疫能力^[29,30]。基于上述药物作用,康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗取得了较为满意的治疗效果,患者病情得到有效控制,其生活质量也相应的明显提升。同时与单纯化疗相比,联合治疗的安全性也较好。此外,本研究尚存在样本量小、疗效评价时间短等客观不足,有关康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗治疗中晚期胃癌的最终获益情况,以及其具体的协同作用机制仍需进一步的基础与临床研究证实。

综上所述,中晚期胃癌患者采用 FOLFOX4 方案联合康力欣胶囊治疗,可有效阻止肿瘤进展,改善免疫功能,促进生活质量提升,进一步加强化疗效果。

参 考 文 献 (References)

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108
- [2] Aoyama T, Yoshikawa T. Adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer[J]. Surg Today, 2017, 47(11): 1295-1302
- [3] Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(8): 67
- [4] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 250-258
- [5] 王五军, 韩小兵, 陈克河, 等. 贝伐单抗联合奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶化疗对 IIIB~IV 期胃癌癌胚抗原和糖类抗原 199 水平的影响[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(2): 267-272
- [6] Jung YS, Koo DH, Yang JY, et al. Peri-tumor administration of

- 5-fluorouracil sol-gel using a hollow microneedle for treatment of gastric cancer[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 872-879
- [7] 刘勇, 潘清华, 何华生, 等. 康力欣胶囊联合 SOX 方案治疗中晚期胃癌的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2020, 46(4): 381-385
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1387-1388
- [9] 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): 25-30, 51
- [10] 刘敏, 张璐, 孙丽华, 等. 辽宁省肿瘤化疗患者 KPS 评分情况分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(8): 635-637
- [11] 秦新裕. 2020 年胃癌临床诊治研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 23-26
- [12] Xiao S, Zhou L. Gastric cancer: Metabolic and metabolomics perspectives (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 5-17
- [13] 蔡剑峰, 戈伟, 郑永法, 等. 腹腔镜辅助胃癌 D2 根治术联合胃背侧系膜近胃端完整系膜切除术对进展期胃癌患者肠黏膜屏障功能和腹腔微转移的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(20): 3840-3844, 3814
- [14] Kim HM, Kim SA, Park SB, et al. Sorafenib inhibits 5-fluorouracil-resistant gastric cancer cell growth [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(5): 577-584
- [15] Zhao F, Yuan X, Ren D, et al. Predicting the Efficacy of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer by Microsatellite Instability: A Meta-Analysis [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(1): 21-28
- [16] Ni L, Zhang W, Chen Y, et al. A randomized phase II trial comparing capecitabine with oxaliplatin or docetaxel as first-line treatment in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinomas[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17): e25493
- [17] Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1045-1056
- [18] Huang J, Jiang C, Liu Z, et al. Rash and neutropenia after the administration of oxaliplatin and 5-fluorouracil plus calcium folinate injection: a case report[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3678-3683
- [19] Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, et al. Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162400
- [20] Franciosi V, Maglietta G, Degli Esposti C, et al. Early palliative care and quality of life of advanced cancer patients-a multicenter randomized clinical trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(4): 381-389
- [21] Kundes MF, Kement M, Yegen F, et al. Effects of clinical factors on quality of life following curative gastrectomy for gastric cancer[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(5): 661-668
- [22] 马佳乐, 李慧臻, 赵双梅, 等. 中医药通过调控自噬治疗胃癌及癌前病变的研究现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 233-239
- [23] 李彬彬, 姜敏, 王超然, 等. 基于网络药理学探讨名老中医从痰论治胃癌的作用机制[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(3): 145-150, 封 4
- [24] 王佳春, 全毅红. 康力欣胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(23): 73-76
- [25] 王玉生, 丁涤非. 康力欣胶囊联合 DC-CIK 治疗晚期胃癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(24): 2723-2724, 2730
- [26] 张娜, 刘学芳, 董浩然, 等. 康力欣胶囊对人脐静脉血管内皮细胞周期和凋亡的影响[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(12): 1245-1248
- [27] 陈梁玥, 段怡平, 柳家翠, 等. 基于生物信息学分析 F2R 基因在胃癌中表达与免疫浸润的临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(2): 242-246
- [28] Li T, Zhang Q, Jiang Y, et al. Gastric cancer cells inhibit natural killer cell proliferation and induce apoptosis via prostaglandin E2[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2): e1069936
- [29] 周雅明, 关念波, 谢燕达, 等. 康力欣胶囊联合辨证中药维持治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. *世界中医药*, 2017, 12 (4): 800-802, 806
- [30] 刘学芳, 董浩然, 张娜, 等. 康力欣胶囊对胃癌细胞株细胞周期和细胞凋亡的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2016, 39(6): 10-13, 20