

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

卡培他滨联合奥沙利铂治疗胃癌的临床研究

Clinical trial of capecitabine combined with oxaliplatin
in the treatment of gastric cancer沈 玲, 任 晓, 张要盛,
杨秀丽(南阳医学高等专科学校 第一附属医院 肿瘤
内科, 河南 南阳 473000)SHEN Ling, REN Xiao,
ZHANG Yao-sheng, YANG Xiu-li(Department of Medical Oncology, The
First Affiliated Hospital of Nanyang
Medical College, Nanyang 473000,
Henan Province, China)作者简介: 沈玲(1982-), 女, 副主任医师, 主要
从事肿瘤内科综合治疗相关的临床
工作和研究

通信作者: 杨秀丽, 主任医师

Tel: (0377) 63328259

E-mail: yangxiuli66979829@163.com

摘要:目的 观察卡培他滨片联合注射用奥沙利铂注射剂方案(XELOX)治疗胃癌的临床疗效和安全性。方法 将本院行D2根治术治疗Ⅱ期胃癌患者用随机数表法分为对照组与试验组。于术后4周开始, 对照组予以替吉奥胶囊, 根据体表面积给药40或60 mg, 每天2次, 连续给药14天, 停1周, 每21天为1周期, 连续治疗8个周期; 试验组术后第1天予以130 mg·m⁻²注射用奥沙利铂, 第1~14天给予卡培他滨片, 每次1000 mg·m⁻², 每天2次, 停1周, 每21天为1周期, 连续治疗8个周期。比较2组的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原72-4(CA72-4)、糖类抗原19-9(CA19-9)、微小RNA-34a(miR-34a)、无病生存期(DFS)和总生存期(OS), 并进行安全性评价。结果 共筛选150例, 入组130例, 其中对照组65例, 脱落5例; 试验组65例, 脱落5例, 最终各有60例纳入统计分析。治疗8个周期后, 试验组和对照组的CEA水平分别为(4.83±1.22)和(6.33±1.14) ng·mL⁻¹, CA19-9水平分别为(24.33±3.58)和(28.86±4.18) U·mL⁻¹, CA72-4水平分别为(5.48±1.22)和(7.27±1.55) μg·L⁻¹, miR-34a相对表达水平分别为2.57±0.45和2.13±0.42, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均P<0.05)。试验组和对照组的中位DFS分别为56和48个月, 2组DFS生存曲线在统计学上差异有统计学意义(P<0.05); 中位OS分别为62和60个月, 2组的OS生存曲线在统计学上差异无统计学意义(P>0.05)。试验组的药物不良反应包括白细胞减少、血小板减少、外周神经毒性等, 对照组包括白细胞减少、血小板减少等, 试验组和对照组的外周神经毒性发生率分别为6.67%(4例/60例)和0%(0例/60例), 手足综合征发生率分别为21.67%(13例/60例)和0%(0例/60例), ≥Ⅲ级白细胞减少发生率分别为16.67%(10例/60例)和5.00%(3例/60例), ≥Ⅲ级血小板减少发生率分别为8.33%(5例/60例)和0%(0例/60例), 试验组上述药物不良反应发生率与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均P<0.05)。结论 XELOX方案用于Ⅱ期胃癌术后辅助化疗可以有效改善肿瘤标志物水平, 延长DFS, 且相较于替吉奥胶囊单药方案有明显优势, 但药物不良反应也更明显。

关键词: 卡培他滨片; 注射用奥沙利铂; 胃癌; 肿瘤标志物; 预后

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.010

中图分类号: R735.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)09-1258-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of capecitabine tablets combined with oxaliplatin for injection (XELOX) in the treatment of gastric cancer. **Methods** Patients with stage Ⅱ gastric cancer who underwent D2 radical surgery in the hospital were divided into control group and treatment group by the random number table method. Starting at 4 weeks postoperatively, the control group was administered tegifur capsules with dosage adjusted based on body surface area of 40 or

60 mg, taken twice daily for 14 consecutive days, followed by a 1-week break, with each 21-day cycle repeated for 8 consecutive cycles. The treatment group received 130 mg · m⁻² of intravenous oxaliplatin on the first postoperative day, followed by capecitabine tablets at 1 000 mg · m⁻² per dose, twice daily from days 1 to 14, followed by a 1-week break, with each 21-day cycle repeated for 8 consecutive cycles. The carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), microRNA-34a (*miR-34a*), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were compared between the two groups, and the safety evaluation was performed. **Results** A total of 150 patients were screened, and 130 cases were enrolled in the trial, including 65 cases in control group (with 5 dropouts) and 65 cases in treatment group (with 5 dropouts). Ultimately, 60 patients from each group were included in the statistical analysis. After 8 cycles of treatment, CEA levels in treatment group and control group were (4.83 ± 1.22) and (6.33 ± 1.14) ng · mL⁻¹, CA19-9 levels were (24.33 ± 3.58) and (28.86 ± 4.18) U · mL⁻¹, CA72-4 levels were (5.48 ± 1.22) and (7.27 ± 1.55) μg · L⁻¹, the relative expression levels of *miR-34a* were 2.57 ± 0.45 and 2.13 ± 0.42, respectively. Compared with control group, the aforementioned indicators in treatment group showed statistically significant differences (all *P* < 0.05). The median DFS values in treatment group and control group were 56 and 48 months, respectively, and the difference in DFS survival curve between the two groups was statistically significant (*P* < 0.05); the median OS values were 62 and 60 months, respectively, and there was no statistically significant difference between the two groups (*P* > 0.05). Adverse drug reactions in treatment group included leukopenia, thrombocytopenia and peripheral neurotoxicity, while those in control group included leukopenia and thrombocytopenia. The incidence rates of peripheral neurotoxicity in treatment group and control group were 6.67% (4 cases/60 cases) and 0% (0 cases/60 cases), the incidence rates of hand-foot syndrome were 21.67% (13 cases/60 cases) and 0% (0 cases/60 cases), the incidence rates of grade ≥ III leukopenia were 16.67% (10 cases/60 cases) and 5.00% (3 cases/60 cases), the incidence rates of grade ≥ III thrombocytopenia were 8.33% (5 cases/60 cases) and 0% (0 cases/60 cases), respectively. The incidence rates of the aforementioned adverse drug reactions in treatment group were statistically significantly different from those in control group (all *P* < 0.05). **Conclusion** The application of XELOX regimen as postoperative adjuvant chemotherapy for stage II gastric cancer can effectively improve the levels of tumor markers and prolong the DFS, and has more obvious advantages compared to tegafur capsule gimeracil oteracil potassium single-drug regimen, but the adverse drug reactions are also more obvious.

Key words: capecitabine tablet; oxaliplatin for injection; gastric cancer; tumor marker; prognosis

胃癌是全球常见的恶性肿瘤疾病,我国胃癌的发病率及死亡率均位居世界前列,有较高的疾病负担^[1]。如何优化现有治疗策略,延长患者生存期是当前亟待解决的问题^[2-3]。胃癌切除术可以切除肿瘤组织及可能侵犯的周围组织及淋巴结,控制病情进展,但术后可能存在微转移灶或隐匿性淋巴结转移,辅助化疗是清除这些微小病灶,降低局部复发和远处转移的有效手段。卡培他滨联合奥沙利铂方案(capecitabine plus oxaliplatin, XELOX)是治疗进展期、晚期胃癌的常用化疗方案^[4-5]。对II期胃癌患者而言,指南推荐应用 XELOX 方案或替吉奥单药方案进行术后辅助化疗,然而临床实践中的决策模式尚不足^[6]。目前,对比 XELOX 和替吉奥单药方案在II期胃癌术后辅助化疗中的应用仍需进一步研究。胃癌患者术后辅助化疗过程中,早期肿瘤标志物的变化与

患者获益有关。本研究以血清肿瘤标志物和预后作为主要观察指标,旨在观察与替吉奥单药方案相比, XELOX 治疗胃癌的优势与局限性,以期能为临床决策提供循证证据。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、对照、单盲、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2021年1月至2022年12月以本院收治的II期胃癌患者纳入为研究对象。本研究经南阳医学高等专科学校第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:IRB-Y-L20201231)。所有患者均签署知情

同意书。

诊断与纳入标准 符合《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[7]中关于胃癌的诊断标准;①以第8版原发肿瘤、区域淋巴结、远处转移(tumor node metastasis, TNM)分期系统为依据,临床分期为Ⅱ期;②年龄为18~75岁;③首诊;④已完成D2根治术,且达到R0切除;⑤美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分 ≤ 2 分;⑥对本研究知情同意。

排除标准 ①已接受过抗肿瘤相关放化疗或免疫治疗者;②术前接受新辅助治疗者;③合并其他恶性肿瘤疾病者;④心、脑、肝、肾等重要脏器功能衰竭或患有严重内科疾病者;⑤对本研究所用药物过敏者;⑥术后出现腹腔感染、胰瘘等严重并发症者;⑦存在病毒性肝炎、胆道梗阻、酒精性肝损伤等肝胆系统疾病者;⑧妊娠或哺乳期女性。

3 药品、试剂与仪器

替吉奥胶囊,规格:每粒20 mg,批号:210428NJ,批准文号:国药准字H20100135、注射用奥沙利铂,规格:每支50 mg,批号:201208AM,批准文号:国药准字H20213312,均由江苏恒瑞医药股份有限公司生产;卡培他滨片,规格:每片0.5 g,批号:211202,批准文号:国药准字H20203570,四川成都苑东生物制药股份有限公司生产;癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒,均由山东潍坊三维生物工程集团有限公司生产;糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)ELISA检测试剂盒,北京华大吉比爱生物技术有限公司生产;血清miRNA提取试剂盒,北京天根生物技术有限公司生产。

MR-96A酶标仪,广东深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产;LightCycler 96实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)仪,瑞士F. Hoffmann-La Roche公司生产。

4 分组与治疗方法

用随机数表法将纳入的患者分为对照组与试验组。2组患者均于术后4周开始行辅助化疗。对照组术后予以替吉奥胶囊单药方案辅助化疗,替吉奥胶囊,根据患者体表面积调整剂量($< 1.25 \text{ m}^2$ 时,每次40 mg; $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$ 时,每次50 mg; $> 1.50 \text{ m}^2$ 时,每次60 mg),每天2次,早晚餐后口服,连续给药14天,停1周,每21天为1周期,连续治疗8个周期。试验组术后用XELOX方案辅助化疗,予以注射用奥

沙利铂,每次 $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,溶于5%的葡萄糖溶液中,静脉输注,D1;卡培他滨片,每次 $1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,每天2次,早晚餐后口服,D1~D14,21 d为1个治疗周期,连续治疗8个周期。

5 观察指标

血清肿瘤标志物 分别于治疗前、治疗4个周期及治疗8个周期后,采集患者的空腹静脉血标本3 mL,离心后取血清,用ELISA法检测CEA、CA72-4和CA19-9水平;用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测血清微小RNA-34a(microRNA-34a, miR-34a)相对表达水平。

安全性评价 统计2组患者治疗期间出现的血液系统、消化系统等药物不良反应,依据不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0对药物不良反应进行分级。

生存疗效 治疗期间,每2个月随访复诊1次,进行胸腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。治疗周期结束后,每3个月电话随访或门诊随访1次,以肿瘤转移、复发或死亡为随访终点。随访截止日期为2026年2月28日。统计2组患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS),DFS即手术结束至肿瘤复发、转移或死亡的时间;OS即手术结束至全因死亡的时间。

6 统计学处理

用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以率(%)表示,比较用卡方检验;计量资料经检验均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验。生存期分析用Log-Rank检验,生存曲线用Kaplan-Meier法绘制。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选150例,入组130例,其中对照组65例,试验组65例。试验组因“失访或患者要求退出研究”脱落5例,最终有60例纳入统计分析;对照组因失访脱落5例,最终有60例纳入统计分析。本研究用随机数表法使2组趋于均衡,2组患者的性别、年龄等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者血清肿瘤标志物的比较

治疗4个周期、治疗8个周期后,2组患者的血清

CEA、CA19 - 9 和 CA72 - 4 水平均显著降低 (均 $P < 0.05$), 血清 *miR* - 34a 相对表达水平均显著增高 (均 $P < 0.05$); 且治疗 4 个周期、治疗 8 个周期后, 试验组的血清 CEA、CA19 - 9 和 CA72 - 4 水平均显著低于对照组, 血清 *miR* - 34a 相对表达水平均显著高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

3 2 组患者生存疗效的比较

对照组的中位随访时间为 38 个月 (24 ~ 63 个月), 中位 DFS 为 48 个月, 中位 OS 为 60 个月; 试验组的中位随访时间为 42 个月 (22 ~ 62 个月), 中位 DFS 为 56 个月, 中位 OS 为 62 个月。2 组 DFS 生存曲线对比, 在统计学上差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.96$, $P < 0.05$); 2 组 OS 生存曲线对比, 在统计学上差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0$, $P > 0.05$)。生存曲线见图 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

Item	Control (<i>n</i> = 60)	Treatment (<i>n</i> = 60)
Gender(<i>n</i> , %)		
Male	34(56.67)	39(65.00)
Female	26(43.33)	21(35.00)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	53.16 $\pm$ 5.69	54.26 $\pm$ 6.72
ECOG score(<i>n</i> , %)		
0 points	15(25.00)	12(20.00)
1 point	40(66.67)	38(63.33)
2 points	5(8.33)	10(16.67)
Tumor location(<i>n</i> , %)		
Gastric antrum	20(33.33)	20(33.33)
Gastric body	30(50.00)	28(46.67)
Cardia - gastric fundus	10(16.67)	12(20.00)
Pathological classification(<i>n</i> , %)		
Poorly differentiated adenocarcinoma	18(30.00)	22(36.67)
Moderately - to - poorly differentiated adenocarcinoma	25(41.67)	20(33.33)
Moderately differentiated adenocarcinoma	10(16.67)	10(16.67)
Highly differentiated adenocarcinoma	7(11.67)	8(13.33)
HER - 2(<i>n</i> , %)		
Positive	3(5.00)	5(8.33)
Negative	57(95.00)	55(91.67)
Mismatch repair status(<i>n</i> , %)		
dMMR	4(6.67)	6(10.00)
pMMR	56(93.33)	54(90.00)
Lauren classification(<i>n</i> , %)		
Intestinal type	14(23.33)	16(26.67)
Diffuse type	46(76.67)	44(73.33)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER - 2: Human epidermal growth factor receptor 2; dMMR: Defective mismatch repair; pMMR: Proficient mismatch repair; Control group: Tegafur gimeracil oteracil potassium single - drug regimen; Treatment group: XELOX regimen.

4 安全性评价

试验组外周神经毒性、手足综合征的总发生率显著高于对照组, $\geq$ III 级白细胞减少和血小板减少发生率均显著高于对照组, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3 和表 4。

表 2 2 组患者血清肿瘤标志物的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Indicator	Control(<i>n</i> = 60)	Treatment(<i>n</i> = 60)
CEA($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
Before treatment	9.11 $\pm$ 1.52	9.28 $\pm$ 1.48
4 cycles of treatment	7.88 $\pm$ 1.58 ^a	7.05 $\pm$ 1.42 [*]
8 cycles of treatment	6.33 $\pm$ 1.14 ^{ab}	4.83 $\pm$ 1.22 ^{*#}
CA19 - 9($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
Before treatment	36.52 $\pm$ 4.35	36.24 $\pm$ 4.19
4 cycles of treatment	33.24 $\pm$ 4.52 ^a	30.47 $\pm$ 4.61 [*]
8 cycles of treatment	28.86 $\pm$ 4.18 ^{ab}	24.33 $\pm$ 3.58 ^{*#}
CA72 - 4($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		
Before treatment	10.53 $\pm$ 1.45	10.41 $\pm$ 1.52
4 cycles of treatment	8.68 $\pm$ 1.57 ^a	7.56 $\pm$ 1.44 [*]
8 cycles of treatment	7.27 $\pm$ 1.55 ^{ab}	5.48 $\pm$ 1.22 ^{*#}
<i>miR</i> - 34a		
Before treatment	1.51 $\pm$ 0.36	1.53 $\pm$ 0.31
4 cycles of treatment	1.87 $\pm$ 0.33 ^a	2.06 $\pm$ 0.38 [*]
8 cycles of treatment	2.13 $\pm$ 0.42 ^{ab}	2.57 $\pm$ 0.45 ^{*#}

CEA: Carcinoembryonic antigen; CA72 - 4: Carbohydrate antigen 72 - 4; CA19 - 9: Carbohydrate antigen 19 - 9; *miR* - 34a: microRNA - 34a; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with 4 cycles of treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表 3 2 组患者药物不良反应总发生率的比较 (*n*, %)

Table 3 Comparison of total incidence rate of adverse drug reactions between the two groups (*n*, %)

Adverse drug reaction	Control(<i>n</i> = 60)	Treatment(<i>n</i> = 60)
Leukopenia	20(33.33)	24(40.00)
Thrombocytopenia	10(16.67)	12(20.00)
Anemia	3(5.00)	4(6.67)
Nausea/vomiting	20(33.33)	22(36.67)
Diarrhea	11(18.33)	13(21.67)
Fatigue	21(35.00)	23(38.33)
Liver function injury	12(20.00)	14(23.33)
Skin rash	10(16.67)	17(28.33)
Peripheral neurotoxicity	0(0)	4(6.67) [*]
Hand - foot syndrome	0(0)	13(21.67) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$.

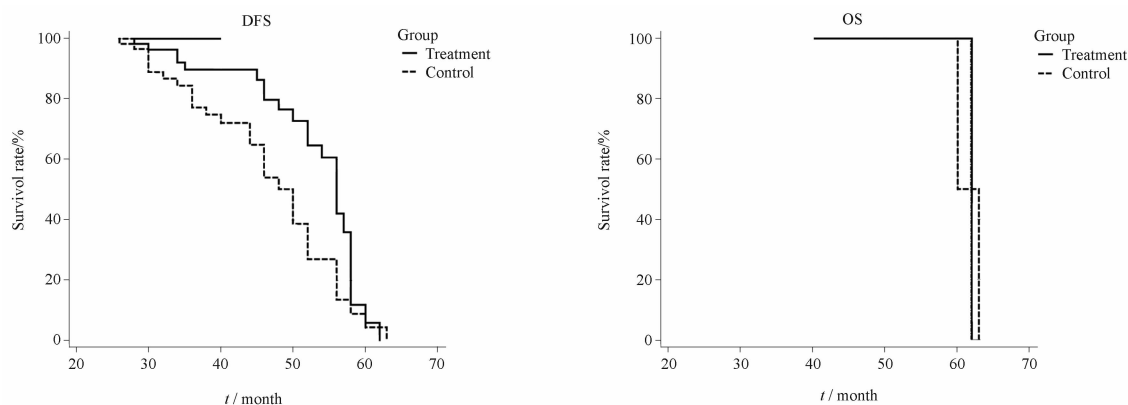


图1 2组患者生存曲线的对比

Figure 1 Comparison of survival curve between the two groups

DFS: Disease-free survival; OS: Overall survival.

表4 2组患者 $\geq$ III级药物不良反应发生率的比较($n, \%$)

Table 4 Comparison of incidence rates of grade $\geq$ III adverse drug reactions between the two groups($n, \%$)

Adverse drug reaction	Control($n=60$)	Treatment($n=60$)
Leukopenia	3(5.00)	10(16.67)*
Thrombocytopenia	0(0)	5(8.33)*
Anemia	0(0)	0(0)
Nausea/vomiting	4(6.67)	9(15)
Diarrhea	2(3.33)	4(6.67)
Fatigue	9(15)	12(20)
Liver function injury	0(0)	2(3.33)
Skin rash	0(0)	2(3.33)
Peripheral neurotoxicity	0(0)	0(0)
Hand-foot syndrome	0(0)	1(1.67)

Compared with control group, * $P < 0.05$.

讨论

XELOX方案在胃癌治疗中应用广泛,是II期或III期术后辅助化疗的标准方案,但现有研究报道的患者获益数据多为II期和III期的合并分析结果,如一项研究对比了XELOX方案和替吉奥单药方案在552例II~III期胃癌患者术后辅助化疗中的疗效,结果发现,XELOX组和SOX组(替吉奥+奥沙利铂方案)的中位DFS分别为44.4和41.2个月,组间比较,在统计学上差异无统计学意义^[8];另一项研究对比了接受D2胃切除术并随后用SOX或XELOX方案治疗的180例II期和III期胃癌患者的生存期,结果显示,XELOX组和SOX组的3年DFS分别为81.2%和75.2%($P=0.359$)^[9]。单独的II期胃癌患者根治术后辅助化疗的效果仍需进一步研究。

本研究仅选择II期胃癌患者为研究对象,可以避免“预后偏差”对疗效判断的干扰,提供II期胃癌术后辅助化疗的独立疗效数据。结果显示,与治疗前

比较,2组治疗4个周期、治疗8个周期后的血清CEA、CA19-9和CA72-4水平均显著降低;试验组治疗4个周期、治疗8个周期后的血清CEA、CA19-9和CA72-4水平均低于对照组,且对照组的中位DFS短于试验组(48个月 vs. 56个月),这表明,XELOX方案应用II期胃癌术后辅助化疗可以有效改善肿瘤标志物水平,延长DFS,且相较于替吉奥单药方案有明显优势。CEA是一种存在于内胚层细胞分化癌细胞表面的结构蛋白,其可以通过激活人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, PI3K/AKT)信号通路促使癌细胞增殖^[10-11]。CA19-9是一种存在于细胞膜上的低聚糖肿瘤相关抗原,其形成与癌细胞脱落有关,可以反映肿瘤负荷。CA72-4是存在于恶性肿瘤细胞内的一种高分子量糖蛋白,其表达状态与肿瘤浆膜侵犯、肿瘤淋巴转移密切相关^[12-13]。对已完成根治术的II期胃癌患者予以XELOX方案或替吉奥单药方案辅助化疗能够降低CEA、CA19-9和CA72-4表达,这表明辅助化疗可以有效抑制肿瘤增殖,延长患者的DFS。XELOX方案对肿瘤抑制效果较替吉奥单药更显著,可能是因为卡培他滨联合奥沙利铂应用时可以通过干扰肿瘤细胞DNA合成和直接破坏肿瘤细胞DNA结构等多路径抑制肿瘤细胞。日本的一项前瞻性研究对100例II期或III期接受了D2根治术的胃癌患者予以辅助性XELOX治疗8个周期(3周为1个周期),结果证实,1年DFS率为86%,这表明XELOX用于胃癌根治术后的辅助化疗确切有效,但这项研究并未设置“替吉奥单药”对照^[14]。另一项回顾性研究发现,对于pT1N3患者,接受XELOX治疗的患者5年总生存率(75.0% vs. 14.3%)和疾病特异性生存率(81.8% vs. 20.0%)均优于接受“替吉奥单药方案”治疗的患者(均 $P < 0.05$),

但这项研究并未针对性分析Ⅱ期患者应用这2种辅助化疗方案的生存获益情况^[15]。本研究由于观察时间有限,数据截止时观察到的死亡事件较少,OS分析不成熟,后续需继续随访方能够获得成熟的OS数据。

*miR-34a*是一种可以参与细胞衰老、凋亡的*miR*,有研究认为,其能够参与抑制肿瘤细胞的增殖,使胃癌患者受益^[16-17]。刘亚飞等^[18]的研究发现,胃癌细胞中高表达的*miR-34a*可能通过靶向程序性死亡配体1而诱导胃癌细胞的免疫原性死亡。GUO等^[19]研究表明,奥沙利铂通过上调*miR-34a*表达抑制BGC-823胃癌细胞的肿瘤增殖与转移。本研究显示,2组治疗4个周期、治疗8个周期后的血清*miR-34a*水平均显著增高,且试验组治疗4个周期、治疗8个周期后的血清*miR-34a*相对表达水平均高于对照组,这表明XELOX方案用于Ⅱ期胃癌术后辅助化疗可以有效提高*miR-34a*表达。

本研究发现,试验组外周神经毒性和手足综合征的总发生率显著高于对照组,≥Ⅲ级白细胞减少和血小板减少发生率均显著高于对照组,这表明相较于替吉奥单药方案,XELOX方案用于Ⅱ期胃癌术后辅助化疗的药物不良反应更明显,主要体现在外周神经毒性、手足综合征发生率更高及骨髓抑制反应更严重,这提示在临床决策中应重视“获益-风险”评估,如考虑患者耐受性,ECOG评分为2分、年龄≥65岁、合并手掌或脚部皮肤病、肝肾功能异常者及合并周围神经病变的糖尿病患者更适合使用替吉奥单药方案进行辅助化疗,以避免中断治疗;而对于年轻、体力状态好、淋巴结阳性的患者则建议采用XELOX方案进行辅助化疗以实现高获益。本研究样本量有限,未能进行Lauren分型、错配修复状态、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)等亚组分析,未来研究可以通过扩大样本量进行亚组分析,探索Lauren分型、错配修复状态、HER-2与Ⅱ期胃癌患者根治术后生存状况的关系,以精准筛选XELOX方案的获益人群。

本研究提示,XELOX方案应用Ⅱ期胃癌术后辅助化疗可以有效改善肿瘤标志物水平,延长DFS,且相较于替吉奥单药方案有明显优势,但药物不良反应也更明显。建议在临床实践中应严格进行耐受性评估,对于耐受性好的患者优先推荐XELOX方案进行辅助化疗,反之则应选择替吉奥单药方案以降低治疗中断风险。

参考文献:

- [1] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, *et al.* Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452—2468.
- [2] 何敏均,季璐均,连力,等. 2000—2019年中国早发型胃癌和晚发型胃癌流行病学趋势分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(8): 1198—1202.
- [3] 史安妮,朱正宇,张松涛,等. 胃癌综合治疗模式的现状与展望[J]. *中华实验外科杂志*, 2026, 43(2): 209—217.
- [4] 重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组,重庆市医药生物技术协会肿瘤罕见病疑难病专委会,王江红,等. 胃癌药物治疗专家共识[J]. *中国药房*, 2025, 36(3): 257—268.
- [5] 胡广军,尹洪岩,夏海水. 信迪利单抗联合化疗在晚期胃癌患者中的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(19): 2711—2716.
- [6] 梁寒. 2023年胃癌外科及围手术期免疫治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(3): 109—112.
- [7] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(3): 118—144.
- [8] YU S, WANG Y, CHENG X, *et al.* Prognosis of adjuvant SOX vs. XELOX chemotherapy for gastric cancer after D2 gastrectomy in Chinese patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(3): 10091—10101.
- [9] JIANG Z, SUN Y, ZHANG W, *et al.* Comparison of S-1 plus oxaliplatin (SOX) and capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as adjuvant chemotherapies for stage II and III gastric cancer after D2 resection: A single-center retrospective study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(3): 180—186.
- [10] 陈欣,何广思,陈爱民. *miR-107*、*miR-183*联合CEA对胃癌早期诊断及预后的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(9): 1808—1811.
- [11] 陈玉,张逸寅,王彬. 晚期胃癌患者血清LDH、CEA、CA724水平及其对化疗效果的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(20): 2737—2742.
- [12] 阴建,邱思睿,张凯. 血清CEA、CA19-9和CA72-4检测在胃癌机会性筛查中应用价值的荟萃分析[J]. *中华健康管理学杂志*, 2024, 18(4): 271—278.
- [13] 陈钰钰,冯拥璞,孔祥毓,等. CA72-4在胃癌早期筛查、诊断及预后预测中的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42(6): 335—338.
- [14] FUSE N, BANDO H, CHIN K, *et al.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: A phase II study[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 332—340.
- [15] MEI Y, FENG T, YAN M, *et al.* Is adjuvant chemotherapy necessary for early gastric cancer? [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(4): 518—532.
- [16] PENG Y, FAN J Y, XIONG J, *et al.* *miR-34a* enhances the susceptibility of gastric cancer to platycodin D by targeting survivin[J]. *Pathobiology*, 2019, 86(5—6): 296—305.
- [17] 唐炜,郝吉庆,胡楠,等. SOX方案与奥沙利铂联合卡培他滨对晚期胃癌患者血清*miR-34a*及let-7i含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 4903—4907.
- [18] 刘亚飞,李晓阳,侯栋. 微小RNA-34a靶向程序性死亡配体1诱导胃癌细胞免疫原性细胞死亡的机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2026, 43(2): 246—251.
- [19] GUO Q, WANG X Y, ZHAI Y C, *et al.* Oxaliplatin activates P53/*miR-34a*/survivin axis in inhibiting the progression of gastric cancer cells[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(9): e70004.