

胃 疾 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002259

SOX 与 FOLFOX6 化疗方案在局部进展期胃癌
手术患者中的应用比较陈清锋¹, 王先法¹, 严志龙², 潘军海¹

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科, 杭州 310016; 2. 浙江省宁波市第一医院胃肠外科, 宁波 315010)

【摘要】目的:比较分析奥沙利铂联合替吉奥(SOX 方案)与奥沙利铂联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶(FOLFOX6 方案)新辅助化疗在局部进展期胃癌手术患者的疗效、术后转归及生存情况等差异。**方法:**回顾性分析 2012 年 1 月至 2013 年 8 月接受 SOX 与 FOLFOX6 化疗方案的 87 例局部进展期胃癌手术患者资料,按化疗方案,将患者划分为观察组(SOX 方案,45 例)和对照组(FOLFOX6 方案,42 例)。比较 2 组化疗效果、不良反应、手术情况、术后转归、并发症及生存情况等差异。**结果:**2 组化疗方案的疗效、D2 淋巴结清扫率、R0 切除率、术后并发症发生率、病理退缩分级对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组化疗期间均未出现Ⅲ~Ⅳ级不良反应,观察组化疗期间Ⅰ~Ⅱ级恶心呕吐、腹泻发生率低于对照组,差异有统计学意义(35.56% vs. 73.81%, $\chi^2=12.799$, $P=0.000$; 6.67% vs. 30.95%, $\chi^2=8.537$, $P=0.003$)。观察组 1 年、3 年、5 年无进展生存率分别为 95.56%、55.56%、28.89%, 对照组分别为 92.86%、45.24%、23.81%, 2 组比较差异无统计学意义(logrank $\chi^2=0.474$, $P=0.491$); 观察组 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 97.78%、62.22%、31.11%, 对照组分别为 97.62%、50.00%、26.19%, 2 组比较差异无统计学意义(logrank $\chi^2=0.666$, $P=0.414$)。**结论:**SOX 方案用于局部进展期胃癌化疗,疗效与 FOLFOX6 方案接近,但胃肠道不良反应风险轻于后者,推荐临床应用。

【关键词】局部进展期胃癌;新辅助化疗;SOX 方案;FOLFOX6 方案;临床疗效;生存分析

【中图分类号】R735.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-10

Comparisons of SOX and FOLFOX6 chemotherapies on operative treatment
of locally advanced gastric cancerChen Qingfeng¹, Wang Xianfa¹, Yan Zhilong², Pan Junhai¹

(1. Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Affiliated to School of Medicine, Zhejiang University; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Ningbo First Hospital)

【Abstract】Objective: To compare differences of clinical efficacy, postoperative outcomes and survival between the oxaliplatin combined with tegafur(SOX) and the oxaliplatin combined with calcium folinate and fluorouracil(FOLFOX6) neoadjuvant chemotherapies in patients with locally advanced gastric cancer. **Methods:** From January 2012 to August 2013, data of 87 patients with locally advanced gastric cancer underwent operation and received SOX and FOLFOX6 chemotherapies were retrospectively analyzed. According to chemotherapy scheme, these patients were divided into the observation group(SOX, $n=45$) and the control group(FOLFOX6, $n=42$). Chemotherapeutic efficacy, adverse reactions, surgical conditions, postoperative outcomes, complications and survival conditions in two groups were compared. **Results:** There were no significant differences in chemotherapeutic efficacy, dissection rate of D2 lymph node, R0 dissection rate, incidence rate of postoperative complications and pathological tumor regression grade between two groups($P>0.05$). There were no adverse reactions of Ⅲ-Ⅳ level in two groups. The incidence of nausea, vomiting and diarrhea(Ⅰ-Ⅱ level) during chemotherapy in the observation group was significantly lower than that in the control group(35.56% vs. 73.81%, $\chi^2=12.799$, $P=0.000$; 6.67% vs. 30.95%, $\chi^2=8.537$, $P=0.003$). The progression-free survival rate in the observation group at 1, 3, 5 years were 95.56%, 55.56%, 28.89%, respectively; those in the control group at 1, 3, 5 years were 92.86%, 45.24%, 23.81%, respectively, without statistically significant differences(logrank $\chi^2=0.474$, $P=0.491$). The cumulative survival rate in the observation group at 1, 3, 5 years were 97.78%, 62.22%, 31.11%, respectively; those in the control group at 1, 3, 5 years were 97.62%, 50.00%, 26.19%, respectively, without statistically significant differences(logrank $\chi^2=0.666$, $P=0.414$). **Conclusion:** For treating the locally advanced gastric cancer, SOX has a similar efficacy FOLFOX6, but has a milder

作者介绍: 陈清锋, Email: cqf20150511@163.com,

研究方向: 胃肠肿瘤手术及治疗。

通信作者: 王先法, Email: 3195011@zju.edu.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190919.1141.010.html>

(2019-09-19)

risk of gastrointestinal adverse reactions recommending for clinical use.

[Key words] locally advanced gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; oxaliplatin combined with tegafur; oxaliplatin combined with calcium folinate and fluorouracil; clinical efficacy; survival analysis

胃癌是常见恶性肿瘤,发病率居所有恶性肿瘤的第4位,死亡率居第2位^[1]。2013年,全国调查显示国内胃癌发病率约为31.38/10万,死亡率约为22.13/10万^[2]。由于其起病隐匿,早期无特异性症状,多数患者确诊时已发展至进展期,国内早期胃癌的诊治率低于10%^[3]。局部进展期胃癌多指胃癌细胞已侵犯或突破胃肌层,但没有远处转移的胃癌类型,近年中国胃肠肿瘤外科联盟统计数据显示,早期胃癌、局部进展期胃癌、晚期胃癌分别占胃癌的9.7%、70.8%、19.5%,临床以局部进展期胃癌最多见^[4]。有关研究显示,新辅助化疗能够降低临床分期、提高根治性手术切除率,减少复发转移风险,从而有效延长患者生存时间^[5]。但临床可以选用的新辅助化疗方案有多种,各种化疗方案的疗效及安全性还存在一定争议,奥沙利铂联合替吉奥(SOX方案)与奥沙利铂联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶(FOLFOX6方案)均是局部进展期胃癌的常用新辅助化疗方案^[6-7],比较分析有利于明确各化疗方案的优缺点,为临床治疗提供参考。本研究选择近年浙江大学医学院附属邵逸夫医院获得5年随访的2种化疗方案手术患者,拟重点对比SOX与FOLFOX6 2种化疗方案的临床疗效、术后转归及生存情况等差异,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年1月至2013年8月浙江大学医学

院附属邵逸夫医院接受SOX与FOLFOX6化疗方案的87例局部进展期胃癌患者手术资料,均经开放胃癌根治手术。纳入标准:①参考第七版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期标准^[8],诊断为ⅢB、ⅢC期,且经术后病理学证实为局部进展期胃癌;②至少存在1个可测量病灶;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分^[9]0~2分,卡氏评分(karnofsky performance score, KPS)^[10]≥60分;④治疗前未接受任何放化疗,手术由同一组医师完成。排除标准:①严重骨髓抑制、肝肾功能等重要脏器功能异常者;②合并全身感染或严重感染需要治疗者;③随访期间失访者,资料不完善者;④已进展到肿瘤恶病质者。根据化疗方案,将患者划分为观察组和对照组,观察组共45例,均采用SOX方案;对照组共42例,均采用FOLFOX6方案。2组一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 治疗方案

观察组采用SOX新辅助方案化疗:奥沙利铂130 mg/m²,静滴,第1天;替吉奥胶囊40~60 mg, bid, 第1~14天,具体根据体表面积计算用量;21 d为1个周期。对照组采用FOLFOX6方案化疗:奥沙利铂130 mg/m²,静滴,第1天;亚叶酸钙400 mg/m²,静脉滴注,第1天;5-氟尿嘧啶400 mg/m²,第1天静滴,随后5-氟尿嘧啶持续以2 400 mg/m²静滴46 h;21 d为1个周期。2组化疗过程中出现不能耐受的不良反应、疾病进展时则暂停化疗,无上述事件则持续化疗2个周期,随后停药3周,接受手术治疗。术后按化疗方案继续化疗,不超过6个周期。

1.3 观察指标

术前化疗疗效。参考实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[11],将疗效划分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。

表1 2组患者一般资料对比(n, %)

组别	性别		年龄(岁)		肿瘤部位		
	男	女	30~60	60~80	胃上或中部	胃下部	累积多个区域
观察组(n=45)	31(68.89)	14(31.11)	21(46.67)	24(53.33)	18(40.00)	21(46.67)	6(13.33)
对照组(n=42)	32(76.19)	10(23.81)	20(47.62)	22(52.38)	19(45.24)	19(45.24)	4(9.52)
χ^2 值	0.580		0.008			0.424	
P值	0.446		0.929			0.809	
组别	临床T分期		临床N分期		肿瘤分化程度		
	T3	T4	N0~1	N2~3	高-中分化	低-未分化	不能分级
观察组(n=45)	32(71.11)	13(28.89)	19(42.22)	26(57.78)	8(17.78)	34(75.56)	3(6.67)
对照组(n=42)	28(66.67)	14(33.33)	20(47.62)	22(52.38)	9(21.43)	31(73.81)	2(4.76)
χ^2 值	0.201		0.256			—	
P值	0.654		0.613			0.930	

注:—表示采用Fisher确切概率检验

化疗不良反应。依据常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)^[12],对不良反应进行统计与分级。

手术情况。包括手术类型、D2 淋巴结清扫率、肿瘤切除效果。

术后并发症。主要包括腹腔感染、切口感染、急性肾衰竭等。

术后病理检查结果。参考美国病理学家协会(College of American Pathologists,CAP)推荐的 Ryan 标准评估病理肿瘤退缩情况,分级标准:0 级,退缩后无肿瘤残留;1 级,仅见少量或单个癌细胞残留;2 级,肿瘤退缩但部分残留;3 级,肿瘤无退缩^[13]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确概率法,等级资料采用秩和检验。正态计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者化疗疗效对比

2 组患者均完成 2 个周期的新辅助化疗。2 组患者化疗疗效对比,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

2.2 2 组患者化疗不良反应对比

2 组患者新辅助化疗期间均未见死亡患者,且无患者发生不能耐受的不良事件,不良反应均为 I~II 级,未见 III~IV

级不良反应。观察组 I~II 级恶心呕吐、腹泻发生率低于对照组,差异有统计学意义(35.56% vs. 73.81%, $P<0.05$;6.67% vs. 30.95%, $P<0.05$),2 组其他不良事件发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

表 2 2 组患者化疗疗效对比 (n,%)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
观察组 (n=45)	3(6.67)	21(46.67)	16(35.56)	5(11.11)
对照组 (n=42)	3(7.14)	22(52.38)	10(23.81)	7(16.67)
Z 值	0.240			
P 值	0.811			

2.3 2 组患者手术情况对比

2 组患者手术类型、D2 淋巴结清扫率、切除效果对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

2.4 2 组患者术后并发症对比

2 组患者并发症总发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$),各不良反应均经对症干预后好转,未严重影响患者预后(表 5)。

2.5 术后病理肿瘤退缩情况对比

2 组术后病理肿瘤退缩情况对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

2.6 2 组患者无进展生存情况对比

观察组 1、3、5 年累积无进展生存率分别为 95.56%、55.56%、28.89%,对照组分别为 92.86%、45.24%、23.81%。两组累积中位无进展生存时间分别为 41 个月、32 个月,两组累积无进展生存时间对比,差异无统计学意义(logrank $\chi^2=0.474$, $P=0.491$),如图 1 所示。

表 2 2 组患者化疗不良反应对比

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	肝功能异常	周围神经炎	腹泻	乏力
观察组 (n=45)						
I 级	11	14	5	12	3	6
II 级	7	2	0	3	0	3
总计 (n,%)	18 (40.00)	16 (35.56)	5 (11.11)	15 (33.33)	3 (6.67)	9 (20.00)
对照组 (n=42)						
I 级	15	21	5	11	9	7
II 级	8	10	1	5	4	1
总计 (n,%)	23 (54.76)	31 (73.81)	6 (14.29)	16 (38.10)	13 (30.95)	8 (19.05)
χ^2 值 ^a	1.900	12.799	0.198	0.215	8.537	0.013
P 值 ^a	0.168	0.000	0.656	0.643	0.003	0.911

注:a,取总计值进行对比

表 4 2 组患者手术情况对比 (n,%)

组别	手术类型		D2 淋巴结清扫	切除效果		
	全胃切除	胃部分切除		R0	R1	R2
观察组 (n=45)	11 (24.44)	34 (75.56)	39 (86.67)	42 (93.33)	2 (4.44)	1 (2.22)
对照组 (n=42)	7 (16.67)	35 (83.33)	35 (83.33)	39 (92.68)	1 (2.44)	2 (4.88)
χ^2/Z 值	0.801		0.190	0.219		
P 值	0.371		0.663	0.827		

表 5 2 组患者术后并发症对比

组别	腹腔感染	切口感染	急性肾衰竭	吻合口瘘	其他 ^a	总计 ^b (n,%)
观察组(n=45)	1	2	1	2	3	9(20.00)
对照组(n=42)	2	0	1	1	4	8(19.05)
χ^2 值						0.013
P 值						0.911

注:a,其他包括切口裂开、尿路感染、术后肠梗阻等;b:总计中未见患者同时出现多种术后并发症

表 6 2 组术后病理肿瘤退缩情况对比(n,%)

组别	0级	1级	2级	3级
观察组(n=45)	7(15.56)	13(28.89)	19(42.22)	6(13.33)
对照组(n=42)	6(14.29)	11(26.19)	18(42.86)	7(16.67)

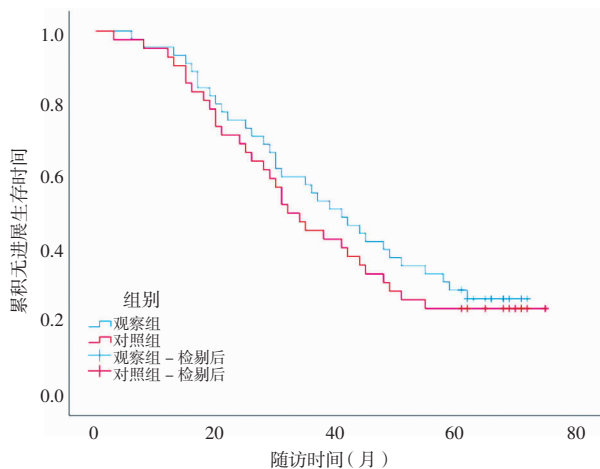


图 1 2 组患者无进展生存时间对比

2.7 2 组患者生存时间对比

观察组 1 年、3 年、5 年累积生存率分别为 97.78%、62.22%、31.11%，对照组分别为 97.62%、50.00%、26.19%。2 组累积中位生存时间分别为 42 个月、35 个月，2 组累积生存时间对比，差异无统计学意义(Logrank $\chi^2=0.666$, $P=0.414$) (图 2)。

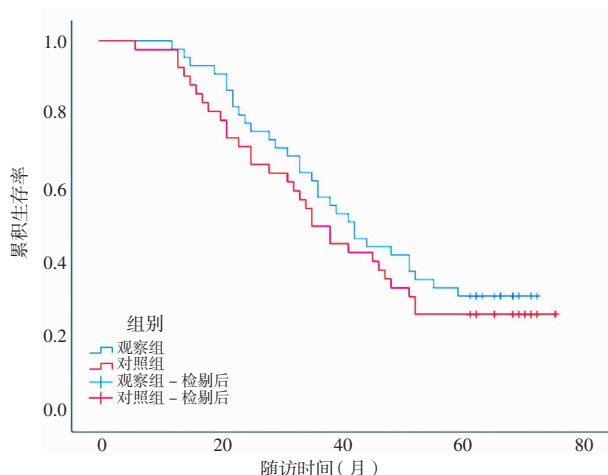


图 2 2 组患者生存时间对比

3 讨论

新辅助化疗是局部进展期胃癌的重要治疗措施,其意义如下。①有助于缩小肿瘤范围、降低肿瘤分期,改善临床症状。本研究 87 例患者经不同方案化疗后,共 56.32%(49/87)达到完全或部分缓解,Migita 等^[14]报道 43 例患者接受新辅助化疗,肿瘤临床缓解率为 74.6%。上述不同研究中报道的数据可能因纳入患者分期、化疗方案等差异而有所不同,但均证实新辅助化疗有助于在后续治疗中最大限度地切除肿瘤,保留正常组织。②新辅助化疗能够缩小手术切除范围,还有助于减轻手术创伤、降低术后并发症风险。本研究 2 组患者术后并发症仅约 20%,未发现治疗相关死亡,与既往报道^[15]结论一致。③新辅助化疗有助于提升患者 R0 切除率,且有助于延长患者生存时间。本研究 2 组患者 R0 切除率均超过 90%,与 Aoyama 等^[16]报道的 72.4%~81.8%接近。吴梅青等^[17]报道实施新辅助化疗患者的 R0 切除率为 63%,明显高于未行新辅助化疗的 36%,可见新辅助化疗的必要性。

尽管目前已基本证实新辅助化疗对进展期胃癌有积极治疗作用,但新辅助化疗具体方案仍存在一定的争议^[6-7,18]。以氟尿嘧啶和铂类为主的方案仍是胃癌主要化疗方案,本研究重点对比了 SOX 方案与 FOLFOX6 方案的应用价值。SOX 方案采用奥沙利铂和替吉奥为化疗药物,前者是第 3 代铂类抗癌药物,作用机制与顺铂类似,但抑制 DNA 作用更强,与 DNA 结合速度更快,且不良反应更少,后者在机体内能够持续分解释放 5-氟尿嘧啶,有助于延长 5-氟尿嘧啶对肿瘤细胞 S 期的抑制时间,且能够提高对癌细胞 DNA 的抵抗性^[19]。FOLFOX6 方案采用奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶为化疗药物,其中亚叶酸钙是 5-氟尿嘧啶的生化调节剂,与 5-氟尿嘧啶联合能够提高其疗效^[20]。本研究显示 2 种化疗方案对胃癌的临床疗效接近;2 种方案术前达到完全

或部分缓解者占比接近,术后病理肿瘤退缩情况及手术切除效果接近,提示在肿瘤控制效果上,选择 SOX 或 FOLFOX6 方案均能够达到较好的效果。但观察组胃肠道不良反应明显少于对照组,这可能与替吉奥代谢生成奥替拉西钾,阻断 5-氟尿嘧啶所带来的毒副作用有关^[21]。

本研究回顾性分析了获得持续随访的患者,显示观察组无进展生存时间及累积生存时间均略长于对照组,但差异并无统计学意义,提示 2 种化疗方案对患者生存时间的延长效果接近,可能与 2 种方案均有较好的肿瘤抑制效果有关。目前关于 SOX 方案及 FOLFOX6 方案疗效的报道尚在一些差异。Dong 等^[22]报道提示,SOX 方案对控制淋巴结转移的作用优于 FOLFOX6,与本研究结论有一定差异,推测与个体差异有关。另外,新辅助化疗术后病理学评估在胃癌中应用时间尚且不长,参考标准也较多,本研究采用美国病理学家协会推荐的 Ryan 标准,但手术标本及淋巴结标记多根据影像学表现及术中所见标记,可能存在选择性偏倚,如后续研究能采用化疗前内镜下标记,将有利于获得更为准确的评估结果。

综上所述,本研究结果显示 SOX 方案用于局部进展期胃癌新辅助化疗,疗效与 FOLFOX6 方案相似,但胃肠道不良反应风险轻于后者,临床建议采用 SOX 方案。因涉及临床手术及化疗方案,本研究未能采用临床随机对照设计,其结论有待于在大样本随机对照研究中进一步确认。

参 考 文 献

- [1] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(5): 700–713.
- [2] 张思维, 杨之洵, 郑荣寿, 等. 2013 年中国胃癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(7): 547–552.
- [3] 国家消化系疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案, 2017 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(2): 87–92.
- [4] 王胤奎, 李子禹, 陕 飞, 等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(2): 168–174.
- [5] 章 真, 李桂超. 新辅助放化疗用于局部进展期胃癌治疗临床价值[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(10): 1109–1114.
- [6] Rossella R, Silvia S, Paolo C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake?[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(2): 274–289.
- [7] 武惠丽, 何丽洁, 田 涛. SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种方案在进展期胃癌临床治疗中的应用对比[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1366–1368.
- [8] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471–1474.
- [9] 欧 杰, 诸佳瑜, 林恒红, 等. 原发性肝癌中医证型与 ECOG 评分相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 94–97.
- [10] Timmermann C. 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials[J]. Chronic Illn, 2013, 9(3): 179–190.
- [11] Jang GS, Kim MJ, Ha HI, et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(6): 689–694.
- [12] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142–144.
- [13] 马乾宸, 袁 菲. 胃癌术前治疗的病理学判效体系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(10): 1121–1124.
- [14] Migita K, Nashimoto A, Yabusaki H, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for resectable locally advanced gastric cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(1): 102–109.
- [15] Cartwright E, Cunningham D. The role of systemic therapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 69.
- [16] Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1876–1881.
- [17] 吴梅青, 周旭坤, 李 平, 等. 新辅助化疗对进展期胃癌根治术的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(2): 98–101.
- [18] Ilson DH. Current progress in the adjuvant treatment of gastric cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2017, 26(2): 225–239.
- [19] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 141–148.
- [20] Wang ZX, Yang XL, He MM, et al. The efficacy of adjuvant FOLFOX6 for patients with gastric cancer after D2 lymphadenectomy: a propensity score-matched analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(16): e3214.
- [21] Cho JH, Lim JY, Cho JY. Comparison of capecitabine and oxaliplatin with S-1 as adjuvant chemotherapy in stage III gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186362.
- [22] Dong S, Yu JR, Zhang Q, et al. Neoadjuvant chemotherapy in controlling lymph node metastasis for locally advanced gastric cancer in a Chinese population[J]. J Chemother, 2016, 28(1): 59–64.

(责任编辑: 唐秋姗)