

化疗致手足综合征的防治进展研究

蒋言涛

江苏省苏州市中医医院肿瘤科 215009

〔摘要〕 手足综合征 (Hand Foot Syndrome, HFS) 是化疗以及靶向治疗过程中常见的不良反应之一, 常出现在口服化疗药希罗达和针对 VEGF 靶向治疗药舒尼替尼、索拉菲尼等药物的应用过程中, 严重影响到患者的生存质量, 并且常常导致患者因不能耐受而减轻剂量甚至停药, 妨碍化疗的进行。文章将对化疗导致手足综合征的机制以及中医药在防治方面取得的进展进行综述。

〔关键词〕 化疗; 手足综合征

〔中图分类号〕 R730.5 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 2095-7165 (2019) 03-229-02

手足综合征是指肿瘤患者在接受化疗或分子靶向治疗过程中出现手掌-足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑, 主要发生于受压的皮肤区域, 关于手足综合征的描述最先见于 1974 年, 认为与米托坦的使用相关。最常引起手足综合征的药物有: 脂质体阿霉素、卡培他滨和 5-FU、多西他赛以及分子靶向治疗药如索拉菲尼、舒尼替尼、帕唑帕尼。其中脂质体阿霉素、卡培他滨手足综合征的发生率最高, 靶向治疗药索拉菲尼、舒尼替尼引起手足综合征的发生率也高达。手足综合征的治疗主要有调整用药剂量或暂时中止化疗, 大剂量口服维生素 B6, 口服维生素 E, COX-2 特异性抑制剂, 以及糖皮质激素的局部或全身的应用等方法, 难以取得较为满意的疗效。有研究表明, 中医药在辩证论治的基础上以活血化瘀和调营卫为基本大法, 在手足综合征的防治上有一定的效果。

1 化疗药物引起的手足综合征的发生机制

1.1 手足综合征的发生机制

手足综合征的发生机制尚不完全明确, 多数人认为与胸腺嘧啶酶 (thymidine phosphorylase, TP) 高表达, 二氢嘧啶酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 缺乏活性或活性降低, 导致卡培他滨在体内的蓄积; 手足外分泌腺丰富, 卡培他滨主要经外分泌腺排泄和手足部环氧加酶 (COX-2) 过表达等相关。贺卫国等^[1]对 12 例口服卡培他滨治疗结肠癌的患者进行足底和足背的皮肤活检, 并进行免疫组化分析, 结果表明: 足底部免疫组化的强阳性率明显高于足底部, 足底皮肤 TP 和 Ki-67 表达阳性相关性好于足背部; 其次, 卡培他滨细胞毒性作用的发挥, 需要 TP 的催化作用下由 5'-脱氧-5-氟胞苷转化成 5-氟尿嘧啶, TP 在肿瘤细胞比正常组织高 3-10 倍。因此, TP 的高表达与卡培他滨有选择性的在肿瘤细胞中发挥作用有关^[2]。而 TP 在足底细胞的高表达造成了 5-氟尿嘧啶较足背部蓄积多, 足底损伤明显。Heather E. Wheeler 等人^[3]对卡培他滨与基因变异相关性研究的细胞基因组学分析中单核苷酸的多态性与卡培他滨与一组西班牙患者的手足综合征的产生有很大关联, 并且被认为能够在预示卡培他滨引起的副作用类型方面有很大的作用, 其次, 卡培他滨对淋巴样干细胞的毒性增加与其引起的手足综合征的发生率呈正相关性。Yamamoto 等^[4]认为角质细胞表面的温度感受器 TRPM2 的表达以及其在周围环境中发挥感受 ROS 的作用, 引起受体开放钙离子通道, 从而角质细胞的钙离子内流, 钙离子的涌入导致的趋化因子产物的增多、集聚, 这个机制被认为是造成手足综合征病灶趋化因子产物增加的原因。

2 手足综合征的临床表现和分级

手足综合征主要表现为口服卡培他滨 2 到 21 天, 甚至 10 月后出现手足皮肤感觉的异常、麻木、疼痛以及病变部位的红肿、斑疹、皮肤皸裂和色素沉着, 逐渐发展为灼热感; 痛觉温度觉减

退^[5], 有的患者口服卡培他滨可表现指甲的毒性-指(趾)甲变色, 脱落以及甲背沟条变形, 甚至局部感染溃烂等^[6]。其中, 尤其是手的症状更加明显, 阿糖胞苷的使用常常会引起大疱性病变。目前针对手足综合征国际上有多标准, 较为主流的有美国国家癌症研究所的 NCI 分级标准^[7]和世界卫生组织的 WHO 分级标准^[8]

3 现代医学防治手足综合征的研究进展

3.1 局部冷却

Mangili G^[9]在研究中发现应用冰袋冷敷可以诱导血管收缩, 减少局部药物释放从而降低接受阿霉素化疗后手足综合征发生的几率, 并且可以控制其发病程度。其中治疗组的发病率为 7.1%, 而对照组为 36%。

3.2 减量或暂停化疗

卡培他滨导致手足综合征的原因尚未阐明, 大多数人认为与皮肤细胞高水平的胸苷磷酸化酶有关。因此, 药物减量被认为是防治手足综合征的手段。

3.3 化学药物的应用

大剂量维生素 B6 能减少手足综合征的发病率和严重程度^[10]。有研究报道散沫花染料在抗炎镇痛方面的作用可能对防治手足综合征方面具有一定的作用^[11]。

4 中医药在防治手足综合征中的研究进展

手足综合征的主要症状为手足局部皮肤红斑、肿胀、脱屑、麻木等, 并没有明确的中医症候与之相对应, 多数学者认为应该归属于“络病”, “痹症”范畴^[12]。

许鹏^[13]等运用银玄当归四逆汤与大剂量口服维生素 B6 预防手足综合征的临床研究中发现, 服用银玄四逆汤的患者服用卡培他滨后手足综合征的发病率和严重程度明显少于口服维生素 B6 的患者。

黄琳等人^[14]在一项加味黄芪桂枝五物汤防治希罗达相关性手足综合征的疗效观察中发现, 黄芪桂枝五物汤熏洗降低了使用希罗达致手足综合征的发生率, (治疗组 HFS 的发生率为 11.5%, 对照组 HFS 的发生率为 45.8%) 增加了对希罗达的耐受性。

贾立群教授^[15]从“行气活血, 通络解毒”立法, 选取桂枝、红花、当归、老鹳草、川芎等药物组成通络散煎汤外洗, 辩证分为虚寒瘀阻、湿热毒结、血虚风燥三个证型, 随证加减治疗手足综合征。并选取 30 名患者入组, 结果: 治愈 7 例, 有效 21 例, 无效 2 例, 治愈率为 23.3%, 有效率为 70%, 总有效率 93.3%。治疗过程中, 无皮疹, 水肿脱屑等过敏反应, 安全性好。

毕炜从“痹症”入手, 扶正兼以解毒化痰, 方选黄芪生脉散, 并观察了 60 例口服希罗达的患者, 随机分为对照组和治疗组, 治疗组在口服希罗达的基础上服用黄芪生脉散合四物汤, 结果治疗组 HFS 发生率为 36.7%, 明显低于对照组的 63.3%。提示黄芪生脉散合加味四物汤防治 HFS 有效^[16]。

李晓晨^[17]从“血虚夹瘀”来辨证治疗手足综合征，以加味桃红四物汤为主方治疗单药卡培他滨或含卡培他滨的化疗方案所致的手足综合征。并对手足部的红斑水肿、干燥脱屑、灼热瘙痒等临床症状来分析疗效，治疗组明显高于对照组，且治疗后的 KPS 评分治疗组明显高于对照组，在中医症候方面的改变治疗组血虚兼血瘀症状改善明显。

5 结语

综上所述，卡培他滨等化疗药物引起的手足综合征虽然不足以影响到患者的生命，但是严重影响到患者的生存质量和化疗的效果。目前，手足综合征的机理尚未完全阐明，临床医生在对患者进行化疗的过程中，尤其是口服希罗达、索拉菲尼等容易诱发手足综合征的药物，要严格把握剂量。此外，还应该对患者进行手足综合征自我管理的教育，一旦出现手足综合征的表现，应立即减量或者终止化疗^[18]。研究表明，中医中药在预防手足综合征，降低手足综合征发生率方面，有确切作用，应该进一步研究，从而发挥中医药的优势。然而，中医药也存在着缺乏大样本，多中心的数据支持，以及中医药在防治手足综合征方面的机理研究。

【参考文献】

[1] 贺卫国, 赵施竹. 卡培他滨相关手足综合征的机制探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(7): 156-157.
 [2] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Xeloda Colorectal Cancer Study Group: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(21): 4097-4106.
 [3] Wheeler H E, González-Neira A, Pita G, et al. Identification of genetic variants associated with capecitabine-induced hand-foot syndrome through integration of patient and cell line genomic

analyses[J]. Pharmacogenetics and genomics, 2014, 24(5): 231-237.

[4] Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, et al. TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration[J]. Nature medicine, 2008, 14(7): 738-747.

[5] Stubblefield M D, Custodio C M, Kaufmann P, et al. Small-fiber neuropathy associated with capecitabine (Xeloda)-induced hand-foot syndrome: A case report[J]. Journal of clinical neuromuscular disease, 2006, 7(3): 128-132.

[6] Miller K K, Gorcey L, McLellan B N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014.

[7] Zhang R X, Wu X J, Wan D S, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial[J]. Annals of oncology, 2012, 23(5): 1348-1353.

[8] Mangili G, Petrone M, Gentile C, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling[J]. Gynecologic oncology, 2008, 108(2): 332-335.

[9] 张水华, 梅其柄, 等. 化疗药物诱导的手足综合征[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(2): 201-213

[10] Idris Yucel & Gonullu Guzin. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome[J]. Invest New Drugs (2008) 26:189-192

[11] Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic Therapy-Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia (‘Hand-Foot’) Syndrome[J]. American journal of clinical dermatology, 2000, 1(4): 225-234.

(上接第 227 页)

[2] 韩慧娟. 孕前患有高血压孕妇妊娠中期发生子痫前期的危险因素研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(7):58-59.

[3] Agius A, Sultana R, Camenzuli C, et al. An update on the genetics of pre-eclampsia[J]. Minerva Ginecol. 2018, 70(4):465-479.

[4] 杨孜. 妊娠期高血压疾病的诊治策略专题讨论——妊娠期高血压疾病分类及诊断的再认识[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6):401-403.

[5] 李善凤, 花茂方, 陈海霞. RECK、MMP-9 及 VEGF 与子痫前期关系的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(29):3295-3297.

[6] 师媛, 李红梅. TGF-β1 及其受体 Endoglin 在妊娠期高血

压疾病中的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(1):151-153.

[7] 徐伟, 孔令洁. 阿司匹林的药理作用研究进展[J]. 中国保健营养, 2016, 26(13):55-56.

[8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10):721-728

[9] 芮璨, 宋学静, 陆元庆, 等. 妊娠 20 周后应用小剂量阿司匹林预防子痫前期的疗效分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(12):913-916.

[10] Zhang P, Li J, Wu C, et al. Efficacy and safety of aspirin combined with warfarin after acute coronary syndrome: A meta-analysis[J]. Herz. 2017, 42(3):295-306.

(上接第 228 页)

[6] 陈建平. 冠状动脉 CT 血管造影双低扫描联合全模型迭代重建技术在诊断冠状动脉疾病中的临床应用[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(12):59-62.

[7] 冯玉, 朱洪章, 温志华, 等. 双低剂量在全主动脉和冠状动脉一站式 CT 血管造影中的临床应用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2017, 38(4):601-607.

[8] 冯峰, 夏滢林, 曹鹏, 等. 动态对比增强 MRI 及 PET-CT 在孤立性肺结节良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(10):736-740.

[9] 姜丽丽, 张丽. 双源 CT 低剂量扫描联合迭代重建在主动脉夹层中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(29):178-180.

[10] 谢聿娟, 余波. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CT

血管造影中的应用价值[J]. 医疗装备, 2018, 31(6):30-31.

[11] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第 2 版)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43):3363-3370.

[12] 谢惠, 覃川, 邓小林, 等. 低辐射剂量低浓度造影剂螺旋 CT 在肺动脉 CTA 扫描中的应用价值[J]. 河北医学, 2017, 23(2):225-228.

[13] 余红胜, 沈又利, 刘义康. “双低”技术主动脉 MSCTA 临床应用研究[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(2):76-88.

[14] 卢璐, 张岚. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CTA 中的应用价值[J]. 现代医用影像学, 2017, 26(2):346-348. 与临床, 2014, 26(5):294-297.

[15] 王祺, 马荣希, 李晓辉. 多层螺旋 CT 双低剂量扫描在肺动脉 CTA 中的应用研究[J]. 河北医药, 2015, 37(24):3735-3737.