

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.012

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190627.1407.020.html(2019-06-28)

## 加减桂枝汤防治卡培他滨相关性手足综合症的临床研究<sup>\*</sup>

周映伽,沈红梅,黄杰,赵瑞莲

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院中西医结合肿瘤临床研究中心 650106)

**[摘要]** **目的** 比较加减桂枝汤与维生素 B<sub>6</sub> 软膏外用防治卡培他滨相关手足综合征(HFS)的临床疗效。**方法** 选取在该院住院接受含卡培他滨方案化疗的恶性肿瘤患者 80 例,分为观察组与对照组,各 40 例。观察组在化疗开始时同期外用加减桂枝汤药液浸泡双手足,每次浸泡 20 min,每天早晚各 1 次;对照组在化疗开始时同期外用维生素 B<sub>6</sub> 软膏适量外涂双手足皮肤,每天早晚各 1 次。21 d 为 1 个周期,两组均观察 2 个周期。比较两组患者 HFS 发生情况、血清环氧合酶-2(COX-2)水平、皮肤病生活质量指标(DLQI)评分及不良反应发生情况。**结果** 化疗结束时,对照组 HFS 发生率(42.5%)高于观察组(15.0%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );化疗第 21、42 天,对照组血清 COX-2 水平均高于观察组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组 DLQI 评分稳定及增加患者比例比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 中药加减桂枝汤可降低患者外周血 COX-2 水平,延缓 HFS 的发生,降低 HFS 发生的程度。

**[关键词]** 卡培他滨;环氧合酶-2;手足综合征

**[中图法分类号]** R273

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2566-03

### Clinical study on the prevention and treatment of capecitabine-related hand-foot syndrome by modified Guizhi Decoction<sup>\*</sup>

ZHOU Yingjia, SHEN Hongmei, HUANG Jie, ZHAO Ruilian

(Integrated Traditional and Western Medicine Cancer Research Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan 650106, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the clinical efficacy of external application of modified Guizhi Decoction and vitamin B<sub>6</sub> ointment in the prevention and treatment of capecitabine-related hand-foot syndrome (HFS). **Methods** A total of 80 patients with malignant tumors who received chemotherapy with capecitabine in this hospital were selected and divided into the observation group and the control group, with 40 cases in each group. For patients in the observation group, at the beginning of the chemotherapy, external use of modified Guizhi Decoction solution was applied to soak hands and feet, 20 min each time, twice a day in the morning and evening. For patients in the control group, at the beginning of the chemotherapy, external application of vitamin B<sub>6</sub> ointment was applied to the skin of both hands and feet, twice a day in the morning and evening. Twenty-one days was a cycle, and both groups observed 2 cycles. The incidence of HFS, serum cyclooxygenase-2 (COX-2) level, skin disease quality of life index (DLQI) score and incidence of complications were compared between the two groups. **Results** At the end of chemotherapy, the incidence rate of HFS in the control group (42.5%) was higher than that in the observation group (15.0%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). At the 21st and 42nd day of chemotherapy, the serum levels of COX-2 in the control group were higher than those in the observation group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the proportion of patients with stable or increased DLQI score between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Chinese herbal medicine modified Guizhi Decoction can reduce the level of COX-2 in peripheral blood of patients, delay the occurrence of HFS, and reduce the incidence of HFS.

**[Key words]** capecitabine; cyclooxygenase-2; hand-foot syndrome

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶类药物,因其使用方便、疗效高、耐受性好,目前已广泛应用于消化道、乳腺和头颈部肿瘤的治疗<sup>[1]</sup>。手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)是其较独特的不良反应,为剂量

<sup>\*</sup> 基金项目:云南省应用基础研究项目(昆医联合专项)(2017FE468-216);云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS224);全国中医药创新骨干人才培养项目(2019-07-10)。作者简介:周映伽(1983—),主治医师,在读博士研究生,主要从事中医肿瘤内科方面的研究。

限制性毒性之一。目前多数学者认为,HFS 是一种局部的炎性反应,可能与环氧合酶-2(COX-2)过表达有关<sup>[2]</sup>。根据卡培他滨所致 HFS 的临床表现,中医辨证当属气血亏虚、营卫失和、血行涩滞、筋脉失养所致。基于以上病机,笔者提出“调和气血、活血通络”的外治法,研制出中药复方加减桂枝汤。自 2008 年以来,将加减桂枝汤长期用于临床,防治因卡培他滨化疗所致的 HFS,取得了良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 11 月至 2017 年 5 月在本院住院接受含卡培他滨方案化疗的恶性肿瘤患者 80 例。纳入标准:(1)经病理或细胞学确诊的恶性肿瘤,准备接受含卡培他滨方案化疗的患者;(2)中医辨证为气血亏虚、血滞筋脉的患者;(3)一般情况良好,生存质量卡氏评分(KPS)≥70 分;(4)年龄 18~75 岁;(5)预计生存时间 6 个月以上;(6)无严重局部感染。排除标准:(1)存在皮疹、皮肤溃疡、出血等手足皮肤病变者;(2)皮肤对中药过敏者;(3)出现神经压迫症状,或因其他系统性疾病导致神经系统病变者。研究采用随机分组、非盲对照,按随机数字表法,将入组患者分为观察组和对照组,各 40 例。研究过程中,对照组有 1 例患者因治疗方案改变而退出试验,未纳入研究,后补充 1 例患者,总病例数仍为 80 例。观察组男 17 例、女 23 例,平均年龄(54.60±8.67)岁,其中结肠癌 23 例、直肠癌 6 例、胃癌 3 例、乳腺癌 8 例;对照组男 22 例、女 18 例,平均年龄(55.50±9.11)岁,其中结肠癌 24 例、直肠癌 8 例、胃癌 1 例、乳腺癌 7 例。两组患者性别、年龄、病种分布比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经昆明医科大学医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组:在化疗开始时同期外用加减桂枝汤。加减桂枝汤由桂枝、白芍、羌活、独活、连翘、丹参、甘草 7 味药组成(中药均购自本院中药房)。上药各等份研末混匀,每次用量为 70 g,用沸水 2 000 mL 浸泡后自然冷却至 35~37 °C 制成药液,患者将双手足浸泡入药液中,每次浸泡 20 min,每天早晚各 1 次。对照组:在化疗开始时同期外用维生素 B<sub>6</sub> 软膏(天津药业集团有限公司,批号:国药准字 H12021012)适量外涂双手足皮肤,每天早晚各 1 次。21 d 为 1 个周期。两组均观察 2 个周期。

1.2.2 观察指标 观察两组病例 HFS 的发生率,分别在化疗前、中、后记录 HFS 的发生时间及分级,比较两组患者 HFS 的发生率。HFS 的毒性分级根据加拿大国立癌症研究所临床试验研究组(CTG)标准:Ⅰ度,麻木,感觉迟钝或感觉异常,无痛性肿胀和(或)红斑,不影响日常生活;Ⅱ度,痛性肿胀和(或)红斑,影响日常生活;Ⅲ度,湿性脱屑,溃疡,水泡和(或)疼痛,无法进行日常生活。分别于化疗前、中、后检测患者外周血 COX-2 水平,观察 COX-2 表达与 HFS 发生的

相关性。分别在治疗前后观察比较两组患者皮肤生活质量情况,采用皮肤病生活质量指标(dermatology life quality index,DLQI)中文简体版评价。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料组间比较采用等级资料的秩和检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗期间 HFS 发生情况比较 化疗前,两组均无患者发生 HFS。化疗结束后(第 48 天),对照组有 17 例患者出现了 HFS,HFS 发生的平均时间为(11.59±9.50)d;观察组有 6 例患者出现了 HFS,HFS 发生的平均时间为(15.17±6.65)d。对照组 HFS 发生率为 42.5%,观察组 HFS 发生率为 15.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经秩和检验,化疗结束后观察组 HFS 分度情况优于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组化疗后 HFS 分度情况比较[n=40,n(%)]

组别	化疗第 21 天			化疗第 42 天		
	I	II	III	I	II	III
观察组	4(10.0)	0	0	6(15.0)	0	0
对照组	8(20.0)	2(5.0)	0	11(27.5)	5(12.5)	1(2.5)
Z	3.177			7.348		
P	0.793 7			0.032 9		

2.2 两组患者化疗期间 COX-2 水平比较 与化疗前比较,对照组化疗后血清 COX-2 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );观察组化疗前、化疗第 21、42 天血清 COX-2 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。化疗前,两组患者血清 COX-2 水平无明显差异( $P>0.05$ );化疗第 21、42 天,对照组血清 COX-2 水平均高于观察组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者化疗期间 COX-2 水平比较(n=40, $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)

组别	化疗前	化疗第 21 天	化疗第 42 天
观察组	7.692±3.848	8.604±3.721	8.526±3.825
对照组	7.931±3.790	41.190±11.040*	40.260±11.670*
P	>0.05	<0.01	<0.01

\*:  $P<0.01$ ,与同组化疗前比较

2.3 两组患者化疗前后皮肤生活质量比较 化疗后,观察组 DLQI 评分稳定比例高于对照组,对照组 DLQI 评分增加比例高于观察组,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者化疗前后皮肤生活质量比较[n=40,n(%)]

组别	减少	稳定	增加
观察组	0	36(90.0)	4(10.0)
对照组	0	26(65.0)	14(35.0)

**2.4 不良反应** 两组患者均无明显发热、药物过敏等不良反应发生。

### 3 讨论

HFS 又称为掌跖感觉丧失性红斑,临床主要表现为指/趾热、痛、红斑性肿胀,严重者发展至脱屑、溃疡和剧烈疼痛,影响日常生活<sup>[3]</sup>。多种化疗药物可引起 HFS,而卡培他滨所致 HFS 尤为严重,HFS 的发生往往导致卡培他滨减量或停药,从而影响患者的疗效。卡培他滨引起 HFS 的确切机制尚不清楚<sup>[4]</sup>,一种观点认为皮肤的胸苷磷酸化酶(TP)高表达和二氢嘧啶脱氢酶(DPD)低表达,可能导致卡培他滨代谢产物的蓄积<sup>[5-6]</sup>,造成 HFS 发生率的提高;另一种观点认为卡培他滨可能经由外分泌腺系统(汗腺)排出,而手和足部的外分泌腺体数量较多,这些部位卡培他滨的排出可能是造成 HFS 的原因。此外,还有观点认为 HFS 的发生与患者体内维生素 B<sub>6</sub> 的缺乏有关,维生素 B<sub>6</sub> 缺乏可导致周围神经病变<sup>[7]</sup>,临床上可表现为双侧远端肢体皮疹、麻木、疼痛等症状。因此,有学者对口服卡培他滨化疗的患者采取口服补充维生素 B<sub>6</sub> 的方法防治 HFS,取得了较好的疗效,认为可在临床进一步推广<sup>[8-9]</sup>。本研究对照组选择维生素 B<sub>6</sub> 作为对照药物,考虑到观察组采用中医外治法,为使两组患者的治疗方法尽量一致,对照组选用了维生素 B<sub>6</sub> 软膏外涂的治疗方法。

HFS 的发病机制尚未完全清楚,目前多数学者认为,HFS 是一种局部的炎性反应,可能和 COX-2 过表达有关。COX-2 正常情况下仅在个别器官如脑和肾脏有低水平表达,在病理状态下,COX-2 的表达水平明显增高,而抗炎细胞因子及糖皮质激素则可抑制 COX-2 产生<sup>[10]</sup>,充分说明 COX-2 可作为炎性反应的介导因素。目前临床上对于 HFS 尚无公认的标准防治措施。由于 HFS 是一种炎性反应,可直接或间接地由卡培他滨或其代谢产物触发。而 COX-2 作为炎性反应的介导因素,在炎性反应及 HFS 的发展中起着重要作用。由于桂枝汤具有抑制炎性细胞因子活性和降低炎性介质水平的作用,可用于治疗关节炎、胰腺炎等,基于 HFS 同样是一种局部的炎性反应,故本研究利用中药加减桂枝汤对卡培他滨相关 HFS 进行防治。

中医学认为本病属“痹证”范畴,风、寒、湿三气杂至合而为痹,再结合化疗患者存在气血瘀滞之因,因此考虑 HFS 因气血亏虚、营卫失和、血行涩滞、筋脉失养所致,基于以上病机,笔者提出“调和气血、活血通络”的外治法,临证选用桂枝汤加减治疗取得了较好的疗效。桂枝汤出自《伤寒论》,以治疗太阳中风证为专功,由于其外能解表祛邪,内能调和营卫、气血、阴阳,因而被医家广泛应用。方中桂枝辛温发散,能温通血脉,散寒止痛;芍药能够缓急止痛;生姜能够协助桂枝发挥温通作用;红枣、甘草和白芍酸甘缓急。全方既可调补气血,又可温通血脉,以至“荣而不痛”

“通而不痛”。现代医学研究表明,桂枝汤能升高小鼠肠黏膜免疫系统中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞及分泌型 IgA (SIgA)数量,增强痹证小鼠肠道黏膜免疫功能,从而诱导免疫耐受和免疫抑制,因此有学者认为桂枝汤对免疫的双向调节和降低毛细血管通透性等抗炎药理也许就是其“荣而不痛”“通而不痛”的现代机制。基于以上病机,本课题选用桂枝汤为主方,并在此基础上加用善治上部痹痛的羌活及善治下部痹痛的独活,加用“疮家圣药”连翘及具活血通络功效的丹参,因需研粉外用,去原方中生姜及大枣。诸药配合以达调和气血、活血通络的功效。

通过外用加减桂枝汤防治卡培他滨相关 HFS 的临床研究发现,外用中药加减桂枝汤配合卡培他滨化疗可降低 HFS 的发生率及发病程度,可减轻患者的局部皮肤损伤症状,使化疗得以顺利进行。卡培他滨的临床试验报道中,HFS 的发生率为 27%~76%,2 级或以上 HFS 的发生率为 9%~30%,DLQI 得分越高,生活质量(QOL)损伤越大<sup>[11]</sup>。有学者从基因角度进行研究,发现 CDA rs2072671 AA 基因型、rs11075646 基因型、DPYD rs75267292 G 基因型、CES1 rs3217164 del C 等位点基因突变的患者更易发生 II 级或以上 HFS<sup>[12-16]</sup>。通过研究发现,COX-2 水平与 HFS 的发生呈正相关,由于对 COX-2 与 HFS 相关性的研究较少,目前的研究仅停留在推测、假说阶段。

本研究发现,早期应用调和气血、活血通络之加减桂枝汤对于防治卡培他滨相关 HFS 的疗效确切,值得临床推广。但是,本研究仅停留在对患者外周血中 COX-2 水平的检测来推测与炎性反应的关系,若能够取患者局部皮肤组织进行 COX-2 水平检测,其临床意义更有说服力。将进一步开展动物实验,从分子病理水平研究中药加减桂枝汤的作用机制。

### 参考文献

- [1] 侯婷,宋琼,任太娟,等.两种方法护理卡培他滨致手足综合征的疗效比较[J].分子影像学杂志,2017,40(2):239-241.
- [2] LIN E, MORRIS J S, AYERS G D. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity[J]. Oncology (Williston Park), 2002, 16 (12 Suppl 14): S31-37.
- [3] NIKOLAOU V, SYRIGOS K, SAIF M W. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome [J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15 (12): 1625-1633.
- [4] 童竹月,王彬彬.手足综合征的最新研究进展[J].浙江临床医学,2017,19(3):581-583.
- [5] QUECKENBERG C, ERLINGHAGEN V, BAKEN B C, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of capecitabine and its metabolites following replicate administration of two 500mg tablet formulations [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76 (5): 1081-1091.
- [6] LOU Y, WANG Q, ZHENG J. Possible(下转第 2572 页)

且病情处于出血进展期<sup>[12]</sup>,应严密观察,一旦有意识状态变差应及时复查 CT,可行脑沟间皮层入路显微手术,水肿进展迅速者应积极行大骨瓣开颅显微手术治疗。水肿破入脑室系统者,需尽可能吸除脑室内水肿,留置脑室引流管;水肿主体位于基底节前部者则采用经额脑沟间入路,水肿主体位于基底节后部者则采用经缘上回脑沟间入路。本研究中,脑沟间入路组有 1 例术后残留水肿较多,需要行二次手术,主要是由于水肿主体位于基底节前部,视野显露困难,致使水肿残留较多;而皮层造瘘组有 5 例残留水肿大于 20%,需要再次手术。

综上所述,笔者认为脑沟间皮层入路显微手术治疗基底节区脑出血是安全有效的方法,该入路充分利用脑沟间自然通道进行操作,切开脑沟底部皮层,不损伤功能区皮层脑组织,脑沟内血管分布少,血管损伤概率低,水肿清除率高。

## 参考文献

- [1] 游潮,刘鸣,于学忠,等. 自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(12): 1189-1194.
- [2] SHIN D S, YOON S M, KIM S H, et al. Open surgical evacuation of spontaneous putaminal hematomas: prognostic factors and comparison of outcomes between transsylvian and transcortical approaches[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 44(1): 1-7.
- [3] 张清平,邱建东,冯文峰,等. 高血压性基底节区脑出血的显微手术治疗[J]. 中国微创外科杂志, 2013, 13(6): 540-

542.

- [4] 赵继宗,王硕,张懋植,等. 个体化开颅经脑沟入路在颅脑手术中的应用[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(1): 25-28.
- [5] 高志波,钱令涛,陈彬,等. 经脑沟裂入路治疗高血压基底核脑出血[J]. 中华解剖与临床杂志, 2014, 19(2): 121-125.
- [6] DEWITT I, RAUSCHECKER J P. Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(8): E505-514.
- [7] WEN H T, RHOTON A L, de OLIVEIRA E, et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe; part 2-sylvian fissure region and its clinical application[J]. J Neurosurgery, 2009, 65(6 Suppl): S1-35.
- [8] 葛伟丽,玉红荣,廖章鼎,等. 人大脑半球顶叶外侧面的隆凸形态[J]. 解剖学报, 2013, 3(6): 357-359.
- [9] RHOTON J R. The Crerebrum[J]. Neurosurgery, 2002, 51(Suppl 1): S1-51.
- [10] STERZI R, VIDALE S. Treatment of intracerebral hemorrhage: the clinical evidences[J]. Neurol Sci, 2004, 25 (Suppl D): S12.
- [11] TAKEDA R, OGURA T, OOIGAWA H, et al. A practical prediction model for early hematoma expansion in spontaneous deep ganglionic intracerebral hemorrhage [J]. Clin Neural Neurosurg, 2013, 115(7): 1028-1031.
- [12] LI Q, IJIU Q J, YANG W S, et al. Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2017, 48(11): 3019-3025.

(收稿日期: 2019-03-04 修回日期: 2019-04-14)

(上接第 2568 页)

toxicity to capecitabine [J]. Pharmacol Res, 2017, 120: 133-137.

- pathways of capecitabine induced hand foot syndrome[J]. Chem Res Toxicol, 2016, 29 (10): 1591-1601.
- [7] 王少珍,廖联明. 维生素 B<sub>6</sub> 的应用和不良反应[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2017, 3(5): 298-304.
- [8] UMEDA T, ABE H, CHO H, et al. An effective case of liver metastasis of breast cancer treated with capecitabine + docetaxel combination therapy using vitamin B<sub>6</sub> [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(4): 687-689.
- [9] 李燕. 维生素 B<sub>6</sub> 预防及治疗卡培他滨相关手足综合症的疗效[J]. 双足与保健, 2018, 27(2): 125-127.
- [10] HAMSA T P, KUTTAN G. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-tumor effect of ipomoea obscura (L) and its mode of action through the inhibition of proinflammatory cytokines, nitric oxide and COX-2[J]. Inflammation, 2011, 34 (3): 171-183.
- [11] SIBAUD V, DALENC F, CHEVREAU C, et al. HFS-14, a specific quality of life scale developed for patients suffering from hand-foot syndrome[J]. Oncologist, 2011, 16 (10): 1469-1478.
- [12] PELLICER M, GARCÍA-GONZÁLEZ X, GARCÍA M I, et al. Identification of new SNPs associated with severe

- [13] GARCÍA-GONZÁLEZ X, CORTEJOSO L, GARCÍA M I, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6 (8): 6422-6430.
- [14] MARTÍN M, MARTÍNEZ N, RAMOS M, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, non inferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis[J]. Oncologist, 2015, 20 (2): 111-112.
- [15] HAMZIC S, KUMMER D, MILESI S, et al. Novel genetic variants in carboxylesterase 1 predict severe early-onset capecitabine-related toxicity [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102 (5): 796-804.
- [16] YAP Y S, KWOK L L, SYN N, et al. Predictors of hand-foot syndrome and pyridoxine for prevention of capecitabine induced hand-foot syndrome: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3 (11): 1538-1545.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-04-25)