

“麻桂通络汤”浸洗对卡培他滨化疗后手足综合症的防治作用研究

——附49例临床资料

吴霜 徐烨 陈诚豪

(浙江省立同德医院, 浙江杭州310012)

摘要 目的:观察麻桂通络汤外用对XELOX方案化疗患者手足综合征(HFS)的防治作用。方法:将结直肠癌术后采用XELOX方案化疗的患者随机分为干预组和对照组。干预组自化疗开始采用麻桂通络汤煎剂外洗浸泡手足,对照组采用安慰剂外洗浸泡,每日早晚各1次,至化疗结束。化疗第2周期后开始评估2组患者NCI手足综合征分级、NRS疼痛评分,此后每次化疗周期结束评估1次。结果:2组患者均完成8次化疗。干预组患者有20例(40.8%)出现HFS,对照组有30例出现HFS(68.2%),组间比较差异有统计学意义($P=0.047$)。2组患者1、2级皮损发生率无显著区别,3级皮损干预组(8例,16.3%)显著低于对照组(16例,36.4%),差异有统计学意义($P=0.031$)。第7、8次化疗和化疗结束3个月后,干预组NRS疼痛评分明显低于对照组($P<0.05$)。结论:在卡培他滨用药同时给予患者麻桂通络汤浸洗手足,可延缓手足综合征发病并控制症状。

关键词 手足综合征;麻桂通络汤;化疗副反应;辛温通络;宣痹止痛;浸洗;抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号 R273.053 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)06-0040-03

基金项目 浙江省中医药管理局资助项目(2016ZA002)

手足综合征(Hand-foot Syndrome, HFS)最早是在1974年由哈佛医学院英格兰戴肯尼斯医院的LOKICH J J和MOORE C报道^[1]。他们发现化疗后患者出现掌跖感觉丧失和掌跖热、痛、红斑性肿胀,严重者发展至脱屑、溃疡和剧烈疼痛,往往在化疗几次后,

随着卡培他滨剂量累积,出现烧灼样疼痛、界限分明的肿胀性红斑,然后起泡、脱屑甚至糜烂。化疗中止数周后这些水泡能自行脱落结痂愈合,但是却带来永久性感觉迟钝及皮损^[2]。HFS并不致命,但是严重影响化疗后患者生存质量,一旦发生,不得不停止化疗或

- [4] 范冠杰,赵玲,唐咸玉,等.糖尿病足中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志,2011,6(7):618.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:234.
- [6] 刘慧玲,周建龙,刘秋艳,等.岳仁宋3期辨证治疗糖尿病足临床经验[J].湖南中医杂志,2016,32(12):34.
- [7] 王振源,徐云生.徐云生教授治疗糖尿病足经验[J].实用中西医结合临床,2016,16(6):59.
- [8] 李健.李可“肾四味”味重量轻取代重剂补肾[J].实用中医内科杂志,2015,29(1):8.
- [9] SUOMALAINEN A, ELO J M, PIETILÄINEN K H, et al.FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: A diagnostic study[J].Lancet Neurol, 2011, 10(9):806.

- [10] 刘畅,宋娜,王英南,等.血清成纤维细胞生长因子21、尿微量白蛋白与2型糖尿病下肢大血管病变的关系[J].山东医药,2018,58(33):13.
- [11] 肖海英,卢艳慧,李春霖.维生素D与代谢综合征[J].中华保健医学杂志,2014,16(2):154.
- [12] 邓慧慧,朱虹,葛胜洁,等.维生素D缺乏对糖尿病足感染患者的影响[J].中国慢性病预防与控制,2015,23(10):743.

第一作者:高晓欢(1992—),女,硕士研究生,中医内科学专业。

通讯作者:汪栋材,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。13823713909@163.com

收稿日期:2018-10-18

编辑:强雨叶

减少化疗用药剂量,无法保证化疗的有效性,易导致肿瘤进展。中药外治为体表直接给药,经皮肤或黏膜表面吸收后,药力直达病所,可避免口服经消化道吸收所遇到的多环节灭活作用及一些药物内服带来的副作用,特别是癌症患者正气已虚,不耐攻伐,脾胃吸收功能减弱,单靠内服药效果不佳,中药外治更具优势。前期我们研究了自拟三仙汤口服对HFS的疗效^[3],由于化疗后期,患者胃肠道反应剧烈,口服中药的依从性下降。叶天士认为“至虚之处,便是容邪之处”,主张“大凡络虚,通补最宜”,其用“辛甘温补,佐以流行脉络”。因此我们考虑以辛温通络、宣痹止痛立法防治HFS,陈诚豪主任精研经方并结合临床经验自拟麻桂通络汤,水煎浸洗防治卡培他滨化疗后手足综合征,获得较好的疗效,现将相关研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择我院2015年7月至2017年7月结直肠癌术后化疗方案为XELOX的97例患者,根据信封抽签法随机分为干预组和对照组,干预组50例,对照组47例。最终对照组有3例因转至他院化疗后失访,干预组1例因个人意愿拒绝末次化疗,中途退出,数据统计剔除上述脱落病例。干预组完成49例,对照组完成44例,2组患者对实验的依从性分别为98.0%和93.6%。干预组男29例,女20例;平均年龄(62.9±19.4)岁;其中结肠癌35例,直肠癌14例;术后KPS评分(Karnofsky)高于70分47例(95.9%)。对照组男23例,女21例;平均年龄(65.5±14.7)岁;其中结肠癌27例,直肠癌17例;术后KPS评分高于70分41例(93.2%)。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 经病理或细胞学确诊的结直肠癌患者,并接受卡培他滨为主的化疗方案;心肝肾无严重功能障碍;预计生存期在6个月以上;知情同意,自愿接受本治疗方案^[3]。

1.3 排除标准 排除存在手足皮肤病变或有药物接触过敏者,化疗前已存在神经系统病变者。

2 干预方法

2组均予XELOX方案化疗,第1天奥沙利铂130mg/m²静滴,第1~14天卡培他滨1250mg/m²口服(2次/d),每3周重复1次。

2.1 干预组 自化疗第1天起予麻桂通络汤外洗,药物组

成:麻黄15g、桂枝15g、白芍30g、当归15g、红花15g、花椒10g、黄芪30g,水煎浓缩至200mL,加入1500mL 38℃温水中,浸洗患者手足,早晚各1次,至化疗结束。

2.2 对照组 自化疗第1天起予安慰剂(黄豆粉、淀粉、碳黑色素按比例混合均匀,加入200mL温水制成与中药煎剂外形一样的包装剂),加入1500mL 38℃温水中,浸洗患者手足,早晚各1次,至化疗结束。在后期症状严重时采取24h穿戴手套脚袜,禁止触碰冷热水等护理措施。

3 疗效观察

3.1 观察指标 化疗期间根据NCI CTC标准^[4]对出现并发症的患者进行评估,诊断是否出现手足综合征并进行NCI手足综合征评级(评级标准见表1);每一化疗周期结束后以及化疗结束3个月后进行NRS疼痛评分。

表1 手足综合征分级标准^[4]

分级	临床表现	功能影响
1	麻木,伴有刺痛感的感觉异常,无痛性肿胀、红斑	不适感,并不影响正常生活
2	肿胀疼痛,红斑	影响日常生活起居
3	潮湿脱屑,溃疡水疱,伴疼痛剧烈	严重疼痛,不能工作甚至日常活动受限

3.2 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据分析,计量资料采用 t 检验,以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果 2组患者均完成8次化疗。2组发生HFS情况见表2。每次化疗后及随访时患者NRS疼痛评分见表3。在化疗第3次起,对照组患者出现轻微手足疼痛症状,而干预组第4次化疗后才开始出现手足轻度麻木、酸胀感。

表2 干预组与对照组患者化疗期间HFS发生情况比较 例(%)

组别	例数	1级	2级	3级	总数
干预组	49	5 (10.2)	7 (14.3)	8 (16.3)	20 (40.8)
对照组	44	8 (18.2)	6 (13.6)	16 (36.4)	30 (68.2)
P 值		0.921	0.177	0.031	0.047

表3 干预组与对照组化疗各周期及随访时NRS疼痛评分 分

组别	例数	化疗周期								化疗结束 3个月后
		1	2	3	4	5	6	7	8	
干预组	49	0	0	0	0.29±1.12	2.01±0.79	3.33±1.83	3.98±2.31	4.15±3.76	2.11±1.09
对照组	44	0	0	0.15±0.08*	1.26±0.89	2.43±0.58	4.31±2.67	5.01±3.45*	5.76±3.39*	4.37±2.56*

注: *与干预组比较, $P<0.05$ 。

4 讨论

卡培他滨作用于人体后,5-FU分解代谢二氢嘧啶脱氢酶(DPD),DPD活性减轻可导致HFS,也可能与环加氧酶(CoX2)过度表达引起的炎症反应有关。HFS是一种常见的化疗副反应,发生率约45%~68%。在化疗毒素累积后产生手足麻木疼痛的症状,起始发病时间约在第2~3次化疗后(72~79d)^[5-6]。目前西医学针对HFS的治疗囿于对症处理,如角化过度可采用5%~10%的水杨酸或10%~20%尿素外用,甾体类药物外用可控制局部炎症,渗出较多可用高锰酸钾浸泡。有学者利用10%尿嘧啶油膏治疗卡培他滨导致的HFS取得一定的疗效,但是没有提供足够的研究证据^[7]。此外维生素E(300mg/d)或维生素B6(50~300mg/d)对HFS等也有治疗作用^[8-9]。

HFS临床以四肢末端麻木、疼痛为主要表现,且其病理表现主要局限于基层,可归属于中医学“络病”范畴。络脉是营卫气血津液输布贯通的枢纽,络体细小,卡培他滨为化疗主要药物,进入机体后,与脉道运行之气血相搏,毒邪过盛而致气血两伤,侵入骨髓,骨髓功能失司,血液生成减低,致阴血亏虚,气虚无以推动血行,脉道艰涩,血流不畅,“初为气结在经,久则血伤入络”。由于HFS发病部位多在末梢肢体,浸洗方便,且化疗药物本身对胃肠道刺激较大,患者对口服中药的接纳度较低,因此我们设计以麻桂通络汤水煎液,每日浸洗手足。热水的温热效应可增加四肢末梢的血流量,也可促进中药吸收。方中麻桂组合为仲景“发汗”经典药对,桂枝扩张血管,改善麻黄的缩血管作用,二者加快血液流速,增加局部皮肤血容量^[10]。有研究表明,麻桂组合能促进中性粒细胞趋化,抑制中性粒细胞分泌白三烯,具有显著抗炎作用。芍药、当归、桂枝来源于《金匱要略》中的当归四逆散,芍药不仅能和营益阴,还能治血治水,对渗出、肿胀的皮肤表层有特殊治疗作用。红花、花椒是传统的活血化癥、祛癥止痛中药,红花中的醌式查尔酮类化合物红花黄色素是发挥活血作用的药理基础。通过浸泡,药液借助皮肤吸收、经络传导等途径,促进活血化癥、理气通络。在使用麻桂通络汤后,干预组的首次发病明显延迟,约化疗4次后,有20%的病例出现手足麻木、酸胀等轻度HFS症状。在完成8次化疗后,干预组疼痛评分显著低于对照组。说明了中药对于延迟HFS发病,减轻症状的有效性。下一步拟扩大样本量并进行多中心研究,且拟观察麻桂通络汤不同药物浓度对疗效的影响。

参考文献

- [1] LOKICH J J, MOORE C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome[J]. Ann Intern Med, 1984, 101 (6): 798.
- [2] BANFIELD G K, CRATE I D, GRIFFITHS C L. Long-term sequelae of Palmar-Plantar erythrodysesthesia syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy[J]. J R Soc Med, 1995, 88 (6): 356P.
- [3] 徐烨, 陈诚豪, 包向东, 等. 自拟三仙汤防治结直肠癌术后CapeOX化疗副作用的临床研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54 (20): 125.
- [4] BLUM J L, JONES S E, BUZDAR A U, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (2): 486.
- [5] GÓMEZ-MARTÍN C, SÁNCHEZ A, IRIGOYEN A, et al. Incidence of hand-foot syndrome with capecitabine in combination with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced and/or metastatic gastric cancer suitable for treatment with a fluoropyrimidine-based regimen[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14 (9): 689.
- [6] GRESSETT S M, STANFORD B L, HARDWICKE F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine[J]. J Oncol Pharm Pract, 2006, 12 (3): 139.
- [7] YEN-REVOLLO J L, GOLDBERG R M, MCLEOD H L. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines?[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (1): 12.
- [8] NAGORE E, INSA A, SANMARTÍN O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management[J]. Am J Clin Dermatol, 2000, 1 (4): 233.
- [9] KARA I O, SAHIN B, ERKISI M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction[J]. Breast, 2006, 15 (3): 414.
- [10] 刘永刚, 罗佳波, 吴忠, 等. 麻黄汤折方对过敏性炎症的抑制作用[J]. 中草药, 2005, 36 (4): 565.

第一作者: 吴霜(1988—), 女, 医学硕士, 住院医师, 从事中药在肛肠疾病中的诊治运用研究。

通讯作者: 徐烨, 医学硕士, 副主任医师。
shuang5545@126.com

收稿日期: 2019-01-09

编辑: 吴宁