

· 临床论著 ·

中药手足宁方外用治疗阿帕替尼所致
3 级手足皮肤反应的临床研究陈佳露¹ 邵田娱¹ 张 瑶¹ 寿柳梅² 舒琦瑾²

摘要 **目的** 探讨中药手足宁方外用治疗阿帕替尼所致 3 级手足皮肤反应 (HFSR) 的临床疗效。**方法** 本研究采用前瞻性、自身前后对照的临床研究方法, 将纳入的 50 例患者在维持原阿帕替尼治疗强度不变的基础上, 予手足宁方浸泡治疗 1~2 个疗程。观察治疗有效率、平均降级时间、疼痛评分 (NRS)、手足生活质量评分 (HF-QoLS)、血清血管内皮生长因子 A (VEGF-A) 表达水平及不良反应。**结果** 50 例患者脱落 5 例, 最终 45 例纳入统计分析。手足宁方有效率为 84.4% (38/45), 治疗后 HFSR 降至 2 级的平均时间为 (4.00 ± 1.14) 天, 降至 1 级的平均时间为 (9.20 ± 2.12) 天; 初治患者的有效率、平均降级时间与经治患者比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。用手足宁方治疗有效患者 NRS、HF-QoLS、血清 VEGF-A 表达水平较治疗前均显著降低 ($P<0.01$); 无效患者 NRS、HF-QoLS、血清 VEGF-A 表达水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 中药手足宁方外用治疗阿帕替尼所致 3 级 HFSR 具有良好的临床疗效, 可降低 HFSR 分级, 有效缓解疼痛, 改善生活质量。

关键词 阿帕替尼; 手足皮肤反应; 手足宁方; 中药外洗; 血管内皮生长因子 A

External Application of Shouzuning Decoction in the Treatment of Grade 3 Hand-foot Skin Reaction Caused by Apatinib CHEN Jia-lu¹, SHAO Tian-yu¹, ZHANG Yao¹, SHOU Liu-mei², and SHU Qi-jin² 1 First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 2 Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310003)

ABSTRACT **Objective** To study the clinical efficacy of Shouzuning Decoction (SZND) in the treatment of apatinib-associated grade 3 hand-foot skin reaction (HFSR). **Methods** This study adopted a prospective, self-controlled clinical trial method. A total 50 patients were included in this trial and received SZND treatment for 1–2 courses, while Apatinib dosage was kept constantly throughout this study. The effective rate, average HFSR grade reduction time, pain intensity (numerical rating scale, NRS), hand-foot quality of life scale (HF-QoLS), serum vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) levels, and adverse reactions were observed. **Results** Totally 5 cases dropped and 45 cases were included in statistical analysis. The response rate of the SZND treatment was 84.4% (38/45 cases). The average time from grade 3 to grade 2 was (4.00 ± 1.14) days, and the average time from grade 3 to grade 1 was (9.20 ± 2.12) days. There were no significant differences in the effective rate and average degradation time between newly treated patients and treated patients ($P>0.05$). The NRS score, HF-QoLS score, and the expression levels of serum VEGF-A decreased significantly after SND treatment only in effective patients ($P<0.01$), but there were no significant differences in these aspects of ineffective patients ($P>0.05$). **Conclusion** The external application of SZND showed good clinical efficacy in the treatment of apatinib induced grade 3 HFSR, lowered HFSR grading, effectively alleviated pain, improved quality of life.

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (No.2022ZB113); 浙江省教育厅一般科研项目 (No.Y202145970); 浙江中医药大学研究生科学研究基金项目 (No.2021YKJ03); 浙江省名老中医专家传承工作室建设项目 (No.GZS2021024)

作者单位: 1. 浙江中医药大学第一临床医学院 (杭州 310053); 2. 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科 (杭州 310003)

通讯作者: 舒琦瑾, Tel: 0571-87072196, E-mail: shuqjhz@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20221116.340

KEYWORDS Apatinib; hand-foot skin reaction; Shouzuning Decoction; external application of Chinese medicine; vascular endothelial growth factor A

阿帕替尼 (Apatinib) 是一种新型小分子抗血管生成靶向药物, 可高度选择性抑制血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 的酪氨酸激酶, 阻断 VEGF-VEGFR-2 信号传导通路, 进而发挥抗肿瘤作用^[1]。自 2014 年上市以来, 阿帕替尼已被批准用于胃腺癌和胃-食管结合部腺癌的治疗, 疗效显著^[2]。此外, 该药物在其他多种恶性肿瘤的治疗中亦显示出巨大潜力^[3]。

然而, 阿帕替尼引起的手足皮肤反应 (hand-foot skin reaction, HFSR) 发生率高达 45.6%~50.5%^[4], 临床表现为手足局部红斑、角化过度、脱皮脱屑、水泡, 感觉异常 (麻木、针刺、灼烧感), 疼痛等。尤其对于 3 级 (重度) HFSR, 尚无有效防治手段, 从而导致阿帕替尼停药, 影响抗肿瘤治疗进程^[5]。

有研究表明, 中药外洗治疗 HFSR 颇具疗效^[6]。手足宁方是浙江省名中医舒琦瑾教授在长期临床实践中归纳总结所得的经验方, 由金银花、玄参、当归、甘草、鸡血藤、忍冬藤六味中药组成。前期回顾性研究证实手足宁方外用能有效改善多种酪氨酸激酶抑制剂所致的 HFSR^[7], 然而其确切疗效有待前瞻性研究进一步证实。故本研究通过前瞻性、前后自身对照试验证实手足宁方外用治疗阿帕替尼所致 3 级 HFSR 的临床疗效, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 HFSR 诊断标准 参照美国国立癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 不良事件通用术语标准版 4.03 (NCI-CTCAE v4.03)^[8] 拟定。即: (1) 经病理学确诊的恶性肿瘤 (胃癌、食管癌、肺癌、胰腺癌等); (2) 目前正在或近期使用多激酶抑制剂; (3) 出现 HFSR 典型表现, 且其出现与多激酶抑制剂的临床应用有明显时间相关性; (4) 排除其他手足部皮肤病变。

1.2 HFSR 分级标准 参照 NCI-CTCAE v4.03^[8], 基于皮肤改变、感觉异常、疼痛情况、日常生活影响 4 方面临床特征, HFSR 可分为 3 级。1 级: 轻微的皮肤改变或皮炎 (红斑、水肿、角化过度等) 伴感觉异常 (麻木、针刺、灼烧感), 无疼痛, 不限制日常生活活动; 2 级: 中度皮肤改变 (红斑、肿胀、过度

角化、糜烂、水泡、脱屑) 伴疼痛, 并限制自理性日常生活活动 (做家务、打电话); 3 级: 严重的皮肤改变 (红斑、肿胀、过度角化、糜烂、水泡、脱屑) 伴疼痛, 并限制自理性日常生活活动 (行走、吃饭、穿脱衣物)。

2 纳入标准 (1) 正在接受阿帕替尼单药治疗; (2) 确诊为 3 级 HFSR; (3) 年龄 >18 岁; (4) 卡氏评分 (Karnofsky performance scale, KPS)^[9] ≥60 分; (5) 预计生存期 >3 个月; (6) 无心、肝、肾、脑等严重器质功能障碍; (7) 自愿加入本研究并签署知情同意书, 配合定期随访。

3 排除标准 (1) 合并其他手足皮肤病变, 如化疗药物或糖尿病所致周围神经病变、手足综合征、感染等; (2) 合并精神性疾病, 如癔症、躯体感觉障碍等; (3) 研究者判断其他可能影响研究进行及结果判定的情况。

4 脱落标准 (1) 依从性差, 不遵从医嘱用药, 或不能坚持治疗; (2) 拒绝继续参与研究, 撤回知情同意; (3) 观察或随访期间失访; (4) 发生严重不良反应、并发症或意外情况等退出研究。

5 一般资料 50 例均为 2019 年 12 月—2022 年 4 月浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科患者。其中男性 26 例, 女性 24 例; 年龄 33~84 岁, 平均 (62.78 ± 10.91) 岁。既往未接受过治疗的 HFSR 患者 (初治) 18 例, 接受过一种或多种治疗 (尿素类软膏、激素类软膏、塞来昔布、维生素 E 等) 无效的 HFSR 患者 32 例。阿帕替尼 (商品名: 艾坦, 每粒 0.25 g、0.425 g, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 生产批号: H20140103、H20140105) 治疗方案 (例数) 为: 250 mg 每日 1 次 (36 例)、250 mg 每日 2 次 (6 例)、250 mg 隔日 1 次 (1 例)、425 mg 每日 1 次 (1 例)、500 mg 每日 1 次 (6 例)。本研究获得浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准 (No.2018-KL-077-03)。

6 治疗方法 手足宁方组成: 金银花 30 g 玄参 30 g 当归 30 g 甘草 30 g 忍冬藤 30 g 鸡血藤 30 g。手足宁原药液 (批号: 20191101、2021009) 由浙江中医药大学中药制剂室统一生产, 六味中药饮片 (均购于华东医药股份有限公司) 各 150 g 煎煮 2 次, 每次 1 h, 合并煎液, 放置 1 h, 滤过, 滤液煮沸 10 min, 趁热加水至 1 000 mL, 灌装

成 100 mL/瓶, 灭菌。所有患者在维持原阿帕替尼治疗强度不变的基础上, 仅予手足宁方外用。用法用量: 在 200 mL 手足宁原药液中加 800 mL 温水, 水温 35~38℃; 将患处浸泡在药液中 20 min, 早、晚各 1 次; 7 天为 1 疗程, 共 2 个疗程。第 1 个疗程内, 若 HFSR 出现降级 (2 级及以下), 则手足宁方治疗至 2 个疗程结束; 若 HFSR 未降级, 则第 1 个疗程结束后停用手足宁方治疗。对患者纳入后第 0 天 (基线)、HFSR 降级日 (从 3 级降至 2 级的时间点, 从 2 级降至 0~1 级的时间点)、第 7、14 天及随访期 (治疗结束后 4 周) 进行指标观察。

7 观察指标及检测方法

7.1 有效率 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10] 中标准, 有效率 (%) = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 × 100%。完全缓解: 手足宁方治疗 2 个疗程后, 疗效评价为 0~1 级 HFSR; 部分缓解: 手足宁方治疗 2 个疗程后, 疗效评价为 2 级 HFSR; 无效: 手足宁方治疗 1 个疗程后, 疗效评价仍为 3 级 HFSR。

7.2 平均降级时间 治疗过程中 HFSR 分别降至 2、1 级的平均时间。

7.3 疼痛评分 采用数字评分法 (numerical rating scale, NRS)^[11] 评估 HFSR 疼痛强度, 得分越高表示疼痛越重。

7.4 生活质量评分 采用手足生活质量量表 (hand-foot quality of life scale, HF-QoLS)^[12] 评估 HFSR 对患者生活质量的影响程度, 得分越高表示生活质量受 HFSR 影响越大。

7.5 血清 VEGF-A 水平检测 于基线日、手足宁治疗结束后 1 天空腹抽取静脉血 5 mL, 于试管中混匀抗凝, 4℃ 2 000 r/min 离心 10 min 提取血清, 冷冻于 -80℃ 冰箱。采用酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 VEGF-A 水平。

7.6 不良反应 观察过敏及感觉异常发生率。

8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料采用例 (%) 进行描述; 等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 本研究共纳入阿帕替尼所致 3 级 HFSR 患者 50 例, 脱落 5 例 (因未遵

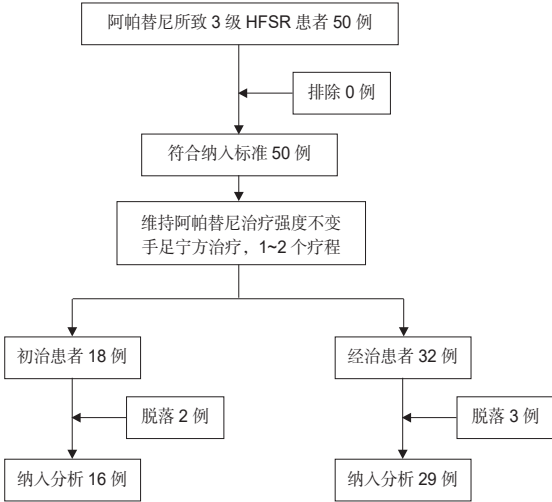


图 1 病例流程图

从医嘱用药), 最终纳入统计分析 45 例。

2 有效率比较 45 例 3 级 HFSR 患者经手足宁方治疗 1、2 个疗程后, 25 例降至 1 级, 13 例降至 2 级, 7 例未降级, 有效率为 84.4% (38/45)。其中 16 例初治患者, 4 例降至 1 级, 10 例降至 2 级, 2 例未降级, 有效率为 87.5% (14/16); 29 例经治患者, 9 例降至 1 级, 15 例降至 2 级, 5 例未降级, 有效率为 82.8% (24/29); 初治与经治患者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.000, P > 0.05$)。

3 平均降级时间比较 38 例有效患者降至 2 级的平均时间为 (4.00 ± 1.14) 天, 其中 25 例完全缓解患者降至 1 级的平均时间为 (9.20 ± 2.12) 天。初治患者和经治患者降至 2 级的平均时间分别为 (3.86 ± 1.29)、(4.08 ± 1.06) 天, 初治与经治患者比较, 差异无统计学意义 ($t = -0.585, P > 0.05$); 降至 1 级的平均时间分别为 (9.00 ± 2.13)、(9.40 ± 2.16) 天, 初治与经治患者比较, 差异亦无统计学意义 ($t = -0.569, P > 0.05$)。

4 38 例有效患者治疗前后 NRS、HF-QoLS 评分比较 (表 1) 38 例有效患者治疗后 NRS、HF-QoLS 评分较治疗前均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 38 例有效患者治疗前后 NRS、HF-QoLS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

时间	NRS	HF-QoLS
治疗前	5.00 ± 1.07	56.53 ± 9.01
治疗后	$0.95 \pm 1.39^*$	$22.13 \pm 9.51^*$

注: 与治疗前比较, $*P < 0.01$

5 45 例患者治疗前后血清 VEGF-A 表达水平

变化比较(表2) 38例有效患者 VEGF-A 表达水平较前显著下降,差异有统计学意义($t=12.002$, $P<0.01$); 7例无效患者 VEGF-A 表达水平较前稍有增高,差异无统计学意义($t=-1.669$, $P>0.05$)。

表2 45例患者治疗前后 VEGF-A 表达水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF-A 浓度	
		治疗前	治疗后
有效	38	378.42 ± 59.61	282.19 ± 50.17 *
无效	7	342.90 ± 62.95	354.07 ± 67.07

注:与有效患者治疗前比较, * $P<0.01$

6 手足宁方浸泡产生的不良反应 研究期间不良反应发生率为 4.4% (2/45), 均为手足宁方浸泡时出现患处一过性的刺痛, 未对治疗产生明显影响, 未予特别处理, 继续浸泡后未出现。

讨 论

HFSR 是近年来随着抗血管生成靶向药物在晚期恶性肿瘤中的广泛应用而逐渐增多的一种新病症, 是此类药物最常见的不良反应之一。HFSR 多在服药后 2~3 周出现^[13], 在不同人群、不同药物中的发病率不同, 其中亚洲人群、阿帕替尼的相对发病率高^[14]。抗肿瘤药物相关皮肤毒性的预防和管理指南推荐分级治疗模式: 1 级 HFSR 无需调整靶向药物剂量, 2 级 HFSR 需减量, 3 级 HFSR 则停药^[15]。而靶向药物抗肿瘤疗效与其浓度及作用时间的乘积成正比, 停药意味着抗肿瘤疗效丧失。故 3 级 HFSR 的出现, 不仅严重影响患者的生活质量, 更严重干扰此类药物抗肿瘤治疗的进程, 最终降低患者生存获益。

中医学对 HFSR 的病因病机和诊治亦未形成统一规范。根据中医学理论及文献检索结果, 笔者把 HFSR 归于中医学“药毒”“疮疡”等范畴^[16]。舒琦瑾教授通过长期临床观察总结, 认为此类靶向药物多具火热之性, 长期使用则药毒入里, 郁而化热, 热邪流注于手足肌腠, 聚而成形, 则四肢末端红肿瘀痛, 皮损色鲜红; 热毒夹风夹湿, 湿热留滞肌肤, 故可有肿胀、水泡及渗出; 热毒炽盛, 灼伤血络, 迫血妄行, 故见血泡、出血甚则溃疡、糜烂; 热为阳邪, 易伤及阴液, 加之患者多病程迁延, 阴血暗耗, 血行涩滞, 无以润养肌肤, 故可见脱皮、脱屑、皸裂、自觉麻木、刺痛等; 故可将 HFSR 病机归纳为热毒血瘀; 治当以清热解毒、活血止痛。四妙勇安汤最早见于汉代《华佗神医密传》^[17], 具有清热解毒、滋阴养血、活血止痛之功, 原文记载“手部, 足部,

脱骨疽, 此症生手、足各指(或只生手足第四指者是), 或生指头, 或生指节、指缝。初生或白色痛极, 或如粟米起一黄泡。其皮或如煮熟红枣, 黑色不退, 久则溃烂, 节节脱落, 延至手足背腐烂黑陷, 痛不可忍……再用金银花, 元参各三两, 当归二两, 甘草一两, 水煎服, 一连十剂, 永无后患”。舒教授根据多年临床疗效反馈, 反复调整药味并重置药味剂量, 最终筛选出最为有效的临床专方, 命名为手足宁方。针对 HFSR 病变部位表浅且局部的临床特点, 采用中药外用制剂浸泡手足患处的治疗方法, 直达病所、迅速缓解局部症状。

本研究结果表明, 手足宁方外用治疗 HFSR 可有效降低 HFSR 分级, 明显缓解患者疼痛, 提高患者生活质量, 且对初治和经治患者疗效无差异, 证实了手足宁方外用治疗阿帕替尼所致 3 级 HFSR 的可行性、有效性、安全性。对于无效患者, 考虑这可能与个体反应差异及中医证候兼夹有关, 日后将进一步调整组方药味、剂量以提高有效率。

VEGF-A 是一种高度特异性促 VEGF, 具有促进血管生成、血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞及角质细胞迁移、增殖等多种作用, 在多种皮肤病、炎性疾病、血管病的发生、发展中起着重要作用^[18]。有研究提示: 此类药物阻断 VEGF-A 与 VEGFR-2 信号传导通路所致血管内皮细胞损伤, 引发炎症反应; 激发血管内皮细胞与角质细胞间通讯, 诱发角质细胞过度分化; 破坏 VEGF-A 与皮肤稳态平衡等与 HFSR 的发生密切相关^[19, 20]。本研究检测 HFSR 患者治疗前后血清 VEGF-A 水平发现, 有效者 VEGF-A 水平较前明显下降 ($P<0.01$), 无效者 VEGF-A 水平较前稍有增高 ($P>0.05$), 提示 VEGF-A 可能是手足宁方疗效的潜在临床生物标志物。

综上, 本观察初步证实了中药手足宁方外用治疗阿帕替尼所致 3 级 HFSR 的临床疗效。由于本研究为自身前后对照研究, 样本量较少且仅纳入一个抗血管生成靶向药物, 在未来的研究中, 笔者将优化诊疗方案, 开展大样本、多中心的随机对照临床研究, 以期进一步证实和全面评价手足宁方外用治疗 HFSR 的临床疗效及安全性, 并探讨其可能作用机制, 更好的发挥中医药治疗 HFSR 的特色和优势。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Geng R, Song L, Li J, et al. The safety of apatinib

- for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (11): 1145–1150.
- [2] Roviello G, Ravelli A, Fiaschi AI, et al. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8): 887–892.
- [3] Scott LJ. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. *Drugs*, 2018, 78 (7): 747–758.
- [4] Xia H, Zhou C, Luo Z, et al. Apatinib-induced hand-foot skin reaction in Chinese patients with liver cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 624369.
- [5] McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (10): 2017–2026.
- [6] 李婧, 崔慧娟, 彭艳梅, 等. 阿帕替尼引起的手足皮肤反应的文献系统综述 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27 (22): 2712–2716.
- [7] Shou L, Shao T, Zhao F, et al. The efficacy and safety of Shouzuning Decoction treatment for multi-kinase inhibitors-associated severe hand-foot skin reaction [J]. *Cancer Manage Res*, 2021, 13: 45–53.
- [8] US department of health and human services, National Institute of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.03 [EB/OL]. (2009–05–28)
- [9] Crooks V, Waller S, Smith T, et al. The use of the Karnofsky performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients [J]. *J Gerontol*, 1991, 46 (4): M139–M144.
- [10] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 221–224.
- [11] Dolphin NW, Crue BL. Pain: clinical manual for nursing practice [J]. *Clin J Pain*, 1989, 5 (4): 363.
- [12] Anderson RT, Keating KN, Doll HA, et al. The hand-foot skin reaction and quality of life questionnaire: an assessment tool for oncology [J]. *Oncologist*, 2015, 20 (7): 831–838.
- [13] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20 (9): 841–847.
- [14] Ding J, Farah MH, Nayfeh T, et al. Targeted therapy- and chemotherapy-associated skin toxicities: systematic review and meta-analysis [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2020, 47 (5): E149–E160.
- [15] Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (2): 157–170.
- [16] 彭艳梅, 崔慧娟. 阿帕替尼相关手足皮肤反应表现和治疗研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46 (18): 962–964.
- [17] 朱亚萍, 张军平. 从四妙勇安汤的临床应用及实验研究谈滋阴解毒法在心系疾病中的应用 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20 (4): 780.
- [18] Melincovici CS, Bo-ca AB, Su-man S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59 (2): 455–467.
- [19] Stevens M, Oltean S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the VEGF-A/VEGFR axis [J]. *Cells*, 2019, 8 (4): 288.
- [20] Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the intracrine functions of VEGF-A [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (1): 128.

(收稿: 2022-07-19 在线: 2022-12-06)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶