

盐酸多柔比星脂质体所致手足综合征临床研究

周莹

成都上锦南府医院 四川成都 611700

摘要: 多柔比星脂质体 (PEG) 即聚乙二醇化脂质体多柔比星 (PLD), 系一种以蒽环为基础的细胞毒性抗癌制剂, 主要成分是盐酸多柔比星。相较于传统制剂, 此新型药物展现出诸多卓越特性, 如延长药物在血液中的停留期、提升药物定位精准度、增强对深部肿瘤细胞的破坏力以及降低心脏毒性等副作用。近期, 该药物被广泛应用于治疗实体瘤及血液肿瘤, 诸如淋巴瘤、乳癌、卵巢癌及骨髓瘤等, 均展现出显著的疗效。然而, 该药物最常见且剂量依赖性的副作用为手足综合征, 治疗此症状的方法包括调整给药周期、降低剂量, 严重病例可能需要暂停用药。鉴于此, 本文对手足综合征在 PLD 治疗下的临床干预策略进行梳理, 目的在于为临床工作者在评估和早期发现及管理方面提供参考。

关键词: 盐酸多柔比星脂质体; 手足综合征; 临床管理进展

尽管手足综合征不会威胁生命, 然而在情况恶化时, 它可能干扰患者的肢体活动, 引发疼痛性功能障碍, 从而减少生活品质。若出现此症, 可能迫使有效的抗肿瘤治疗中止或调整方案, 进而对治疗效果产生不利影响。基于此, 在使用 PLD 的过程中, 对手足综合征的妥善处理显得尤为关键。目前, 针对此症的预防和治疗手段尚不充分, 临床干预上也未形成一致的看法。

一、PLD 所致手足综合征的临床表现

手部与足部综合症, 简称 HFs, 其主要症状包括手掌和脚掌的触觉减退、刺痛感以及灼热感, 同时伴有手掌和脚掌的红斑和肿胀。这些红斑可能进一步发展为水泡, 随后出现皮肤脱落、结痂、破损、溃疡以及表皮坏死。患者可能会感到痛觉和温度感知减弱, 部分患者甚至会出现极度虚弱^[1]。在聚乳酸羟基乙酸 (PLD) 治疗过程中, 手足综合症的发生率波动在 5% 至 84% 之间。根据我国专家对 PLD 治疗恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤的共识, 实体瘤治疗中的发生率在 18% 至 49% 之间, 而在血液肿瘤治疗中发生率较低, 大约为 5%, 这一比率与药物的使用剂量密切相关^[2]。随着应用时间的延长, HFs 的发病率呈现逐步上升趋势, 初始阶段 HFs 的出现几率仅为 11%, 到了第二个阶段, 这一比例升至 32%, 而在第三个阶段, 发病率高达 57%, 这可能与药物在体内的周

期性累积效应相关。同时, 在 70 岁以上的老年人中, HFs 的发生率有所上升^[3]。关于使用 PLD 导致手足综合症的案例报道存在差异, 且所涉及的样本数量普遍偏少, 这可能与 PLD 投入市场时间较短以及成本较高有关。为了更准确地了解 PLD 的影响, 有必要进一步增加样本数量进行观察研究。

二、PLD 所致手足综合征的发生机制

PLD 引发的 HFs 的具体作用机理尚处于探索阶段, 其关联性可能涉及以下几个环节。首先, 多柔比星脂质体因其优异的渗透和驻留特性, 在血管通透性较高的区域更易穿过血管壁进入周围组织, 特别是手足部位, 这些区域的毛细血管密集, 血流量较大, 且仅由一层内皮细胞构成, 因此即便是微小的刺激也容易导致其渗透^[4]。同时, 手足的角质层较厚, 有助于药物的积聚。其次, PLD 作为一种脂溶性药剂, 能够直接渗透至汗腺, 进而可能导致汗腺受损, 而手足区域的汗腺密度较身体其他部位要高^[5]。③ PLD 与肌肤内充足的铜元素相互作用, 激发活性氧 (reactive oxygen species, 简称 ROS) 的生成, 从而对周边组织产生直接影响, 并触发角质细胞的程序性死亡。此外, 角质细胞表面表达的温感受体 TRPM2 能够感知 ROS, 进而激活诸如 IL-8、GR0、Fractalkine 等趋化因子的释放。这些趋化因子负责引导中性粒细胞及其他血液细胞向特定方向迁移, 随后, 这些细胞与角质细胞一同经历凋亡过程, 并释放出引发炎症的物质。

作者简介: 周莹 (1992-), 女, 汉族, 四川简阳人, 护士, 本科学历, 研究方向: 护理。

三、PLD所致手足综合症的评估工具

在全球范围内，尚缺乏一个针对PLD引发的肢端综合症的统一且客观的分级评估体系以及衡量其对患者生命质量影响的专用工具，医疗实践中普遍采用肢端综合症评估方法^[6]。（1）分级评估方法：目前临床中广泛采用的评估手段包括四种，即加拿大国家癌症研究所制定的常规毒性反应分级体系，分为三级；世界卫生组织制定的分级体系，包含四级；而PLD产品说明书中推荐，并在临床中广泛应用的评估PLD引起的肢端综合症的工具有美国国立癌症研究所的不良事件通用术语标准（National Cancer Institute—common terminology criteria for adverse events, NCI-CTCAE）的3.0版和4.0版。（2）生命质量评估工具：在评估肢端综合症对患者生活品质影响方面，HF-14量表是最常用的工具，它具备较高的信度和效度，能够有效测量不同严重程度肢端综合症患者的生活质量变化^[7]。

四、PLD所致手足综合症的干预方法

目前，针对PLD的防治手段多依据实践经验和个案报告制定，缺少确凿的循证医学依据，治疗效果尚未明确，亟需深入研究。（1）结合健康教育的综合护理干预：虽然尚无确切试验证明单独的健康教育或综合护理干预能够有效降低HF_s的发生，但依据临床实践，多数专业人士认同健康教育及综合护理的重要性与必要性。综合护理措施涵盖了局部创面的针对性处理，如保湿、防感染、止痛及促进愈合并存。通过有效的健康教育，患者得以更好地预防及早期发现、上报HF_s，从而降低HF_s的发病率及减轻HF_s的严重性。在患者使用药物前，应充分告知可能产生的不良反应，并提供心理支持，鼓励患者主动配合治疗。同时，指导患者在药物治疗开始前24小时至用药后72小时内，应采取皮肤保护措施，防止损伤和压迫，避免摩擦皮肤，不穿着紧身衣物，并规避热刺激，例如避免热水浴或热水泡脚等行为。在治疗全程中，患者应选用宽大的鞋帽和手套，以防手脚间的不断摩擦和过度压迫，同时应避免从事繁重的体力劳动和剧烈的体育锻炼。对于皮肤感觉异常的个体，应警惕与极端温度、锐利或刺激性的物品接触，以防冻伤、烫伤或受伤^[8]。此外，降低药物用量或暂停用药是治疗HF_s的常规策略。通过推迟用药时间或减少剂量，可以有效减轻HF_s的严重程度和降低其发生率。然而，在实际情况中，医患双方往往对中断或推迟治疗持保留态度，担心这会削弱治疗效果。有研究指出，减少剂量和推迟治疗并不会损害整体治疗效果。至于推迟用药、降低剂量

是否会对整体疗效产生影响，以及中断治疗或推迟用药对患者心理状态、住院时长和医疗费用的潜在影响，仍需深入研究。

治疗手段主要包括以下几个方案：①维生素B6：鉴于HF_s与维生素B6不足导致的皮炎症状相似，并且维生素B6已被证实能够治疗由异烟肼引发的周围神经炎，因此，医生们基于经验采用维生素B6来治疗HF_s，方式包括服用维生素B6片剂和涂抹维生素B6乳膏等。尽管有关维生素B6用于治疗PLD引起的HF_s的文献报道不多。在临床前的研究中，通过对犬类模型的应用，研究结果表明维生素B6对于缓解PLD导致的HF_s具有显著效果；有一份病例报告提到，采用维生素B6，每次100毫克，每日两次口服，成功治愈了PLD引起的HF_s。然而，在包含34名妇科肿瘤患者的一项随机双盲对照试验中，得出的结论是维生素B6，每次100毫克，每日两次口服，对于治疗PLD引起的HF_s并无明显疗效。实验指出，提升维生素B6的摄入量或许能为患者带来好处。据国内相关报道，采用维生素100毫克每日三次口服，配合塞来昔布200毫克每日两次口服以及尿素酸软膏局部外用，可以有效减轻HF_s的症状。维生素B6在对抗PLD引起的HF_s方面的疗效，仍需进一步探究。②二甲亚砜（DMSO）：作为一种极性非质子溶剂，DMSO对皮肤具有极高的渗透力，能够促进药物渗透至人体内部，同时它也充当一种渗透保护剂，降低自由基对细胞的伤害，调整生物膜对药物、毒素及代谢产物的透过性，进而减少阿霉素的渗出。然而，DMSO存在一定的副作用，这限制了它在临床上的广泛应用。③低温处理：鉴于PLD引发的HF_s可能与手足部位汗腺密集、局部高温有关，通过冷敷可能促使血管收缩、降低汗液排出，进而减少四肢药物释放量。这种局部冷敷方法操作简单、安全可靠，尽管如此，目前的相关研究多基于小规模样本且未采用随机对照设计，因此，其确切疗效尚待进一步的临床验证。④激素治疗：在一项面向未来的调查中，针对PLD引发的HF_s，9位病人在接受PLD治疗后，其中6位患者通过口服地塞米松来预防HF_s，结果显示，使用地塞米松的患者能够顺利完成治疗，而另外3位未使用地塞米松的患者则因为HF_s而出现了治疗延误或剂量减少的情况。另一项包含9位患者的研究也表明，口服皮质激素可能具有疗效。这可能是由于皮质激素的抗炎特性，使其对化疗药物引起的HF_s有积极作用。尽管这两项小规模研究显示口服皮质激素可能有效，但缺乏大规模试

验来验证其有效性和潜在风险^[9]。⑤其他疗法：除了上述方法，还有其他一些策略用于预防和治疗PLD引起的HFS。例如，在卡培他滨引起的HFS中，中药得到了广泛应用，但在PLD引起的HFS中，尚未有中药治疗的临床报道。此外，还有一些报道指出，抗氧化软膏、止汗剂和阿米福汀在防治PLD引起的HFS方面是有效的。

结束语

综上，针对盐酸多柔比星脂质体引发的肢端综合征，通常采取推迟用药及减少用药量的策略以实现症状的缓解。此外，采取补充维生素B6、运用二甲基亚砷、施以皮质类固醇治疗以及局部冷却等方法，亦能有效减轻肢端综合征的不适。然而，这些治疗手段的效果因个体差异而异，医学界亟需深入探究，以开发出针对盐酸多柔比星脂质体引起的肢端综合征的高效治疗方案。

参考文献

[1] 郑立萍, 张淑香, 叶军. 盐酸多柔比星脂质体致手足综合征的临床管理研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(9): 577-582.
[2] 席晨曦, 强万敏, 王书蕊, 等. 化学治疗引起的手足综合征管理现状及研究进展[J]. 护理与康复, 2023,

22(5): 94-97, 102.

[3] 钟健, 陈素锦, 王凤娟. 思维导图健康教育对乳腺癌治疗并发手足综合征的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(18): 154-157.

[4] 褚彦香, 邓妍, 熊欢. 手足综合征分级护理在乳腺癌化疗患者中的应用[J]. 中华护理杂志, 2023, 58(21): 2583-2588.

[5] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(8): 617-623.

[6] 马国洪, 刘羽, 李勇, 等. 抗肿瘤药物所致手足综合征可能机制的研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(23): 3645-3650.

[7] 黄艳萍, 钟玉婵, 徐结芳, 等. 自我效能管理对阿帕替尼治疗胃肠道肿瘤患者症状群的护理效果观察[J]. 护理实践与研究, 2022, 19(24): 3758-3762.

[8] 黄圣斐, 刘芳, 陶静怡, 等. 护士主导的多学科协作营养管理方案在胃肠道肿瘤患者辅助化疗中的应用[J]. 实用临床医学, 2022, 23(5): 79-85.

[9] 杨丽娟, 郑磊. 康复新液对乳腺癌患者应用盐酸多柔比星脂质体致手足综合征的临床研究[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(5).