

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0066-05

临床研究·论著

逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗 相关性手足综合症的疗效分析*

陈桂珠¹, 周松晶¹, 韩叶光², 符永鏊¹, 林师伟¹

[海南省人民医院(海南医学院附属海南医院) 1. 中医科, 2. 检验科, 海南 海口 570103]

摘要: **目的** 观察逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性手足综合征(HFS)的临床疗效。**方法** 选取2019年10月—2021年9月海南省人民医院收治的乳腺癌术后化疗相关性HFS患者94例, 随机分为对照组(给予常规治疗)和观察组(在常规治疗基础上另给予逐瘀通络血痹汤加减治疗), 每组47例。对比两组患者中医症候评分、临床疗效、HFS分级、相关量表评分[卡氏功能状态评分(KPS)、数字疼痛量表评分(NRS)]、免疫功能及不良反应。**结果** 观察组治疗前后主症、次症评分及总分下降程度大于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组HFS分级改善情况优于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后KPS评分的差值大于对照组($P < 0.05$), NRS评分的下降程度大于对照组($P < 0.05$)。观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK的差值大于对照组($P < 0.05$)。两组治疗期间不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性HFS可缓解临床症状, 提高临床疗效, 改善HFS分级, 降低疼痛, 恢复体力状况, 提高免疫功能, 且安全可靠。

关键词: 乳腺癌; 手足综合征; 化疗; 逐瘀通络血痹汤

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Efficacy of modified Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction in the treatment of chemotherapy-related hand-foot syndrome after breast cancer surgery*

Gui-zhu Chen¹, Song-jing Zhou¹, Ye-guang Han², Yong-jun Fu¹, Shi-wei Lin¹

[1. Department of Traditional Chinese Medicine, 2. Department of Clinical Laboratory, Hainan Provincial People's Hospital (Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College), Haikou, Hainan 570103, China]

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of modified Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction in the treatment of chemotherapy-related hand-foot syndrome (HFS) after breast cancer surgery. **Methods** From October 2019 to September 2021, 94 patients with HFS associated with chemotherapy after breast cancer surgery in our hospital were selected and divided into the control group (conventional treatment) and the observation group (modified Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction plus conventional treatment) by random number table method, with 47 cases in each group. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, clinical efficacy, HFS grade, scores of Karnofsky Performance Status (KPS) and Numeric Pain Rating Scale (NRS), immune function and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The decreases in the scores of the main symptoms and the secondary symptoms and the total score after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The improvement in HFS grade in the observation group was greater than that in the control group ($P <$

收稿日期: 2022-02-18

* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 2017812178)

0.05)。The differences of KPS and NRS scores before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$)。The differences of the frequency of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$)。There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the observation group and the control group during treatment ($P > 0.05$)。 **Conclusions** Modified Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction can relieve clinical symptoms, improve clinical efficacy and HFS grade, reduce the pain, and enhance the performance status and immune function in the treatment of postoperative chemotherapy-related HFS in patients with breast cancer, and is safe and reliable.

Keywords: breast cancer; hand-foot syndrome; chemotherapy; Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,临床上多采用乳腺癌改良根治术结合放、化疗等进行治疗。患者术后使用化疗药物虽然可抑制或杀灭肿瘤细胞,从而达到抗肿瘤的目的,但是化疗过程中发生的不良反应也需引起重视^[1]。有研究报道,恶性肿瘤患者长时间使用化疗药物,药物毒性可能会在机体中产生一定程度的蓄积和毒副作用^[2-3]。手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)是化疗引发的一类常见并发症,虽然不会危害生命,但是手足皮肤麻木、疼痛感较明显,致使多数患者对化疗的耐受性降低,甚至终止治疗,需在临床中引起足够重视。目前化疗相关性 HFS 多采用维生素、甲钴胺等西医方法治疗,其可在一定程度上缓解临床症状,但治疗效果还有待进一步提高^[4-5]。

中医是我国传统医学,中药在 HFS 的治疗中发挥着重要作用。逐瘀通络血痹汤为传统活血化瘀经典方剂之一,具有益气活血、温阳通脉、化瘀通络

等作用^[6]。目前逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性 HFS 的临床效果尚不清楚。鉴于此,本研究选取海南省人民医院收治的 94 例乳腺癌术后化疗相关性 HFS 患者为研究对象,探讨逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性 HFS 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 10 月—2021 年 9 月海南省人民医院收治的乳腺癌术后化疗相关性 HFS 患者 94 例,随机分为对照组和观察组,每组 47 例。两组年龄、体质量指数及 HFS 分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,患者对研究均知情同意。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n=47$)

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	HFS 分级 例(%)		
			I 级	II 级	III 级
观察组	60.35 ± 9.82	22.75 ± 3.64	3(6.38)	21(44.68)	23(48.94)
对照组	62.74 ± 8.65	22.68 ± 3.49	2(4.26)	25(53.19)	20(42.55)
<i>t</i> / <i>Z</i> 值	1.252	0.095		0.460	
<i>P</i> 值	0.214	0.924		0.645	

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 ①病理诊断为乳腺癌;②手术治疗,且术后行辅助化疗;③西医诊断标准:符合肿瘤化疗相关性 HFS 诊断标准^[7];④中医诊断:符合化疗相关性血痹病(气虚血瘀证)诊断标准^[8];⑤HFS 分级 I ~ III 级;⑥年龄 > 18 岁;⑦卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) > 60 分;⑧预计生

存时间 > 3 个月。

1.2.2 排除标准 ①合并重要脏器功能障碍;②合并脚癣、糖尿病等神经系统疾病;③合并精神疾病或认知障碍;④合并其他恶性肿瘤;⑤治疗依从性差;⑥对本研究中药物有过敏史;⑦合并糖尿病足等其他手足皮肤病变。

1.2.3 剔除标准 ①病情恶化或无法耐受化疗中

途退出;②放弃治疗。

1.3 治疗方法

两组患者均配合温水泡脚,并嘱咐患者注意保暖、休息。对照组给予常规治疗,维生素 B6(湖北广济药业股份有限公司,批准文号:H42021203,规格:10 mg×100 片)口服,30 mg/次,3 次/d;甲钴胺片(苏州卫材药业有限公司,批准文号:H20143107,规格:0.5 mg×100 片)口服,0.5 mg/次,3 次/d;连续治疗 6 周。

观察组患者在常规治疗基础上予以逐瘀通络血痹汤加减治疗。组方为:玄参 25 g、黄芪和金银花各 20 g、川牛膝 18 g、苦参 15 g、水蛭和土鳖虫各 8 g、艾叶和白鲜皮各 10 g、炮姜 9 g、肉桂 6 g;随症加减:伴患肢麻木者加虎杖 15 g、桂枝 8 g;手足发凉者加制附子 8 g、细辛 5 g;伴患肢肤色暗沉者加鸡血藤 12 g;手足关节红肿、红斑者加连翘 10 g、秦艽 6 g;加 500 mL 水煎 200 mL,1 剂/d,于早、晚饭后 30 min 分服;连续治疗 6 周。

1.4 观察指标

1.4.1 中医症候评分 分别于治疗前 1 d、治疗后 1 周评估两组中医症候评分。主症:手足麻木、刺痛据按、面色微黄、肌肤甲错;次症:乏力、舌暗红、苔黄、脉沉涩,其中主症每项 0~6 分,次症每项 0~3 分,分数越高表示临床症状越严重^[8]。

1.4.2 临床疗效 ①患者手足感觉异常、肿胀等临床症状完全消失,中医症候评分下降>95%为痊愈;②患者手足感觉异常、肿胀等临床症状基本消失,中医症候评分下降>75%~95%为显效;③患者手足感觉异常、肿胀等临床症状有所好转,中医症候评分下降 50%~75%为有效;④患者手足感觉异常、肿胀等临床症状无改善或加重,中医症候评分下降<50%为无效;总有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%^[9]。

1.4.3 HFS 分级 依据美国国立癌症研究所分级标准^[10]进行分级:无症状为 0 级;轻度临床症状,不影响正常活动为 I 级;中度临床症状,轻微影响正常活动为 II 级;重度临床症状,严重影响正常活动为 III 级。

1.4.4 相关量表评分 主要包括 KPS 评分和数字疼痛量表评分(numerical pain rating scale, NRS),其中 KPS 依据患者症状、体征及日常生活能力进行评

分,满分 100 分,分数越高表示健康状况越好,治疗耐受性越好^[11];NRS 评分采用一根标尺,上面标记有 0~10 个数字,0 分表示无痛,10 分表示剧烈疼痛,分数越高表示疼痛越严重^[12]。

1.4.5 免疫功能 分别于治疗前后抽取所有患者空腹静脉血 5 mL(EDTA 抗凝),使用流式细胞仪及其配套试剂盒检测 CD4⁺、CD8⁺及 NK 细胞百分比;并计算 CD4⁺/CD8⁺比值。

1.4.6 不良反应 记录治疗期间不良反应,主要包括恶心、呕吐、食欲不振等。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验,计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,比较用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医症候评分的变化

观察组与对照组患者治疗前后主症、次症评分及总分的差值比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义(*P*<0.05),观察组治疗前后主症、次症评分及总分的下降程度大于对照组。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医症候评分的差值比较
(*n*=47, $\bar{x} \pm s$)

组别	主症	次症	总分
观察组	-12.61±3.04	-5.40±1.13	-18.01±4.13
对照组	-10.95±2.86	-3.66±1.08	-14.61±3.75
<i>t</i> 值	2.727	7.631	4.178
<i>P</i> 值	0.008	0.000	0.000

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组与对照组患者总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.374, P=0.036$),观察组总有效率高于对照组。见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较 [*n*=47, 例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	21(44.68)	14(29.79)	9(19.15)	3(6.38)	44(93.62)
对照组	18(38.30)	11(23.40)	8(17.02)	10(21.28)	37(78.72)

2.3 两组患者治疗后HFS分级比较

观察组与对照组患者HFS分级比较,经秩和检验,差异有统计学意义($Z=2.097, P=0.036$),观察组HFS分级改善情况优于对照组。见表4。

表4 两组患者治疗后HFS分级比较 [n=47, 例(%)]

组别	0级	I级	II级	III级
观察组	5(10.64)	25(53.19)	11(23.40)	6(12.77)
对照组	3(6.38)	18(38.30)	12(25.53)	14(29.79)

2.4 两组患者治疗前后KPS评分、NRS评分的变化

观察组与对照组患者治疗前后KPS、NRS评分的差值比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后KPS评分的差值大于对照组,NRS评分的下降程度大于对照组。见表5。

表5 两组患者治疗前后相关量表评分的差值比较 (n=47, $\bar{x} \pm s$)

组别	KPS	NRS
观察组	13.77 ± 2.18	-4.31 ± 1.05
对照组	8.31 ± 1.46	-3.38 ± 0.94
t值	14.267	4.524
P值	0.000	0.000

2.5 两组患者治疗前后免疫功能指标的变化

观察组与对照组患者治疗前后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK的差值比较,经t检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK的差值大于对照组。见表6。

2.6 两组患者治疗期间不良反应

观察组与对照组患者治疗期间不良反应总发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.488, P=0.503$)。见表7。

表6 两组患者治疗前后免疫功能指标的差值比较 (n=47, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK/%
观察组	5.27 ± 1.42	0.29 ± 0.07	3.16 ± 0.87
对照组	1.91 ± 0.53	0.09 ± 0.02	0.68 ± 0.23
t值	15.198	18.834	18.893
P值	0.000	0.000	0.000

表7 两组患者治疗期间不良反应比较 [n=47, 例(%)]

组别	恶心	呕吐	食欲不振	合计
观察组	2(4.26)	3(6.38)	1(2.13)	6(12.77)
对照组	1(2.13)	2(4.26)	1(2.13)	4(8.51)

3 讨论

化疗相关性HFS的发病原因主要为手术对肿瘤患者机体损伤较大,耗费气血较多;同时术后化疗易损伤脾胃、抑制骨髓造血功能,出现脉道空虚、气血生化无源,筋脉四肢不能得到足够的濡养,遇寒凝滞、气血不畅,致使肌肤麻木不仁、感觉异常,即化疗相关性HFS^[13]。目前临床多采用西药治疗HFS,但效果不甚理想,急需寻找更有效的治疗方案^[14]。依据中医辨证思想,HFS患者口服中药汤剂对患者的身体机能进行调节,可缓解疼痛,改善生活质量^[15]。

HFS属中医“络病”“血痹病”等范畴,病机主要是患者化疗后营卫不和,气血虚衰,络脉虚滞,络脉功能失调,痰湿、淤毒等留滞不去,从而出现络脉瘀阻或络脉损伤,致使四肢肌表失养。《金匱要略》中有“血痹阴阳俱微,寸口关上微……如风痹症”;《灵枢·九针论》中有“邪入于阴,则为血痹”的描述。现代中医学认为,治疗该病应以益气温阳、通络止痛、益气通痹为主^[16]。

本研究结果显示,逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性HFS可缓解临床症状并提高临床疗效。分析其原因可能为逐瘀通络血痹汤组方中的玄参味甘、咸,性微寒,具有凉血滋阴、泻火解毒等作用;黄芪味甘,性温,具有补气固表、利尿托毒、排脓等作用;金银花味甘,性寒,具有清热解毒、凉散风热之效;川牛膝味甘、微苦,性平,具有逐瘀通经、通利关节等作用;水蛭味苦,性平,具有破血、逐瘀之效;苦参味苦,性寒,具有清热燥湿、利尿等作用;土鳖虫味辛、苦,性寒,具有破瘀血、续筋骨等作用;艾叶味辛、苦,性温,具有散寒止痛之效;白鲜皮味苦,性寒,具有清热燥湿、祛风解毒等作用;炮姜味辛,性热,具有温中散寒等作用;肉桂味辛、甘,性热,具有补火助阳、引火归原、散寒止痛等作用。故在常规治疗基础上采用逐瘀通络血痹汤加减治疗可有效缓解临床症状,进一步提高临床疗效。现代药理研究表明,川牛膝中的皂苷、甾酮类等成分

具有活血、抗肿瘤等作用;白鲜皮中的榄香醇、侧柏烯等成分具有抗炎、抗菌等作用^[17-18]。本研究结果表明,逐瘀通络血痹汤可有效缓解患者的临床症状,有利于改善 HFS 分级,同时还可减轻疼痛。T 淋巴细胞是机体中的重要免疫细胞,NK 细胞是机体的免疫监视细胞。肿瘤细胞可通过抑制、破坏机体的免疫系统,使机体免疫功能下降,主要表现为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫功能降低,失去了对肿瘤细胞的监视作用,导致肿瘤细胞加速生长。本研究中观察组患者治疗前后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 的差值大于对照组,提示逐瘀通络血痹汤有利于提高患者的免疫功能,同时不会增加患者的不良反应,安全可靠。

综上所述,逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性 HFS 可缓解临床症状,提高临床疗效,改善 HFS 分级,降低疼痛,提高免疫功能,且安全可靠,值得在临床上推广应用。本研究的不足之处在于病例数较少,且为单中心研究,在后续的治疗中还应扩大样本量,并联合多中心进行进一步深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] ZHENG Y F, FU X, WANG X X, et al. Utility of cooling patches to prevent hand-foot syndrome caused by pegylated liposomal doxorubicin in breast cancer patients[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(33): 10075-10087.
- [2] KWAKMAN J J M, ELSHOT Y S, PUNT C J A, et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome[J]. *Oncol Rev*, 2020, 14(1): 442.
- [3] 赵燕. 通络法治疗化疗相关性手足综合征的临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2020, 41(9): 31-33.
- [4] LIAN S, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy agents: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(4): 629-635.
- [5] KAWADA M, SUGITA K, ITO A, et al. Gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy induced dermatomyositis associated with hand-foot syndrome[J]. *Indian J Dermatol*, 2021, 66(1): 105-106.
- [6] 张华军, 刘婷婷, 张瑜, 等. 温针灸联合逐瘀通络血痹汤治疗脉络瘀阻型下肢动脉硬化闭塞症临床研究[J]. *中国针灸*, 2018, 38(8): 809-814.
- [7] 彭雪, 杨文博, 张寒, 等. 抗肿瘤药物诱导的手足综合征的诊疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(8): 1461-1464.
- [8] 张晓迪, 陈嘉璐, 高静东. 温经化瘀方外治化疗相关性手足综合征的临床观察[J]. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(2): 142-145.
- [9] 孙勇生, 谢长生. 抗肿瘤药物引致手足综合征的中西医诊疗进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(3): 271-277.
- [10] KLUETZ P G, CHINGOS D T, BASCH E M, et al. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the national cancer institute's Patient-Reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35: 67-73.
- [11] TANDON P, REDDY K R, O'LEARY J G, et al. A karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 217-224.
- [12] HJERMSTAD M J, FAYERS P M, HAUGEN D F, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 41(6): 1073-1093.
- [13] LU W Q, HUANG Z L, CHEN S C, et al. The effectiveness of EVOSKIN[®] Palm and sole moisturizing cream in treating capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized double-blind clinical trial[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3009-3017.
- [14] HIROMOTO S, KAWASHIRI T, YAMANAKA N, et al. Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8964.
- [15] 徐珩, 曾永蕾, 周先阳, 等. 自拟补气养血汤对乳腺癌术后(气血两虚证)化疗患者的辅助治疗作用观察[J]. *四川中医*, 2020, 38(10): 168-171.
- [16] 乔冠英, 黄玉筠, 蔡欣, 等. 凉血通络方外洗防治甲磺酸阿帕替尼相关性手足综合征的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(28): 28-30.
- [17] 罗懿钊, 欧阳文, 唐代凤, 等. 牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(12): 2122-2136.
- [18] 童黄锦, 石芸, 吉敬, 等. 白鲜皮挥发油中潜在活性成分的网络药理学研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(5): 1135-1141.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 陈桂珠, 周松晶, 韩叶光, 等. 逐瘀通络血痹汤加减治疗乳腺癌术后化疗相关性手足综合征的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 66-70.

Cite this article as: CHEN G Z, ZHOU S J, HAN Y G, et al. Efficacy of modified Zhuyu Tongluo Xuebi Decoction in the treatment of chemotherapy-related hand-foot syndrome after breast cancer surgery[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(14): 66-70.