

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.23.012

中药复方 LC09 颗粒泡洗联合尿素软膏治疗 抗肿瘤靶向药物多激酶抑制剂致手足 皮肤反应的随机对照双盲临床研究

于然^{1,2}, 贾立群², 裴育莹¹, 高宇¹, 李园², 万冬桂², 李学², 李利亚², 姜彦妮^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院

摘要 目的 观察中药复方 LC09 颗粒泡洗治疗抗肿瘤靶向药物多激酶抑制剂引起的手足皮肤反应的临床疗效。方法 采用随机对照试验方法, 将 66 例手足皮肤反应患者随机分为治疗组 (44 例) 与对照组 (22 例), 治疗组给予中药复方 LC09 颗粒溶解后 40℃ 温水泡洗手足部皮肤, 对照组给予安慰剂溶解后泡洗, 均每次 20 min, 每日 2 次, 共 7 天。同时两组患者在泡洗后用尿素软膏涂抹, 每日 2 次。治疗后比较两组患者有效率、靶向药物完成率; 治疗前后进行毒性事件分级 (NCI 分级), 采用数字评分法 (NRS 评分) 评价疼痛程度, 进行手足皮肤反应生活质量量表 (QOL) 评分。结果 对照组脱落 2 例, 治疗组脱落 1 例, 最终纳入分析治疗组 43 例、对照组 20 例。治疗组有效率 81.4% (35/43), 靶向药物完成率 72.1% (31/43), 对照组有效率 45.0% (9/20), 靶向药物完成率 25.0% (5/20), 治疗组有效率和靶向药物完成率明显高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组治疗后 NRS 评分、QOL 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), NCI 分级情况改善, 对照组治疗后仅 QOL 评分降低 ($P < 0.05$)。治疗后两组间比较, 治疗组在降低 NRS 评分, 改善 NCI 分级方面优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 中药复方 LC09 颗粒泡洗联合尿素软膏可明显提高手足皮肤反应有效率, 缓解疼痛, 提高生活质量, 降低靶向药物停药率和毒性事件分级。

关键词 手足皮肤反应; 中药复方 LC09 颗粒; 肿瘤; 靶向药物; 中药泡洗; 随机对照试验

手足皮肤反应 (hand-foot skin reaction, HFSR) 是由抗肿瘤靶向药物多激酶抑制剂 (multitargeted kinase inhibitors, MKIs) 引起的一种不良反应^[1], 其中索拉非尼、瑞格非尼等是最常见引起 HFSR 的药物^[2-4]。HFSR 临床多表现手足部感觉异常, 如刺痛、灼痛、触痛及痛阈下降, 之后将会经历 3 个阶段, 包括炎症阶段、角化阶段、恢复阶段^[5]。HFSR 严重会影响患者生活质量, 导致 MKIs 用量减少, 从而影响抗肿瘤疗效^[6-7]。我们长期临床观察发现, 中药外洗对 HFSR 具有一定疗效, 中药复方 LC09 是我们经过临床实践逐渐总结出来的经验方, 由老鹳草、紫草、黄芪、白芷、红花五味药物组成。同时, 我们将此方制备成颗粒剂剂型, 方便携带和使用。本研究通过随机双盲对照试验评价中药复方 LC09 颗粒泡洗治疗 HFSR 的临床疗效, 现

报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

恶性肿瘤诊断经病理学确诊, 包括肝癌、肾癌、乳腺癌、肺癌等。HFSR 诊断参照美国国立癌症研究所制定的《不良事件通用术语标准》^[8]: 1) 目前正在使用或近期使用抗肿瘤靶向药物; 2) 出现手足皮肤反应典型表现, 且其出现与靶向药物有明显时间相关性; 3) 除外其他手足部皮肤疾病。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准者; 2) 正在接受多激酶抑制剂靶向药物治疗, 包括索拉非尼、舒尼替尼等; 3) 年龄 18~80 岁; 4) 美国东部肿瘤协作组评分 (ECOG 评分)^[9]: 0~2 分; 5) 预计生存期 ≥ 3 个月; 6) 无严重器质功能障碍, 心功能、肝功能、肾功能等检查正常; 7) 能够正常沟通并签署知情同意。

基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究与成果推广项目 (Z171100001017207)

* 通讯作者: louyanni@hotmail.com, (010) 84205733

1.3 排除标准

1) 合并其他手足部位皮肤病变者, 如糖尿病或化疗引起的周围神经病变、手足综合征、手足部真菌感染、皮肤外伤、炎症等; 2) 合并使用其他有可能影响 HFSR 的药物。

1.4 脱落标准

1) 出现过敏或不良反应; 2) 各种原因出现破盲; 3) 患者中途拒绝继续临床研究, 撤回知情同意; 4) 患者中途换用其他治疗措施; 5) 患者拒绝随访或无应答失访。

1.5 一般资料

收集 2018 年 7 月至 2019 年 10 月就诊于中日友好医院确诊为 HFSR 患者, 本研究为随机、双盲、安慰剂对照研究。根据《临床流行病学》^[10], 本研究治疗组: 对照组 = 2: 1 入组, 应用样本量计算公式, 计算得出样本量应为对照组 17 例。考虑试验过程中的脱落率为 20%, 得出所需样本量为对照组 21.25 例, 即 22 例, 故治疗组为 44 例, 共 66 例。本研究对受试者、医生、统计分析师分别设盲。随机方法采用计算机产生随机数字, 药物序号标注在外包装袋, 医生根据序号纳入受试者, 治疗组与对照组外包装袋完全相同。盲底由研究者以外的专人保存, 同时设立临时破盲机制, 防止因不良反应需紧急破盲情况发生。另外, 采用二次揭盲设计, 研究结束进行一次揭盲, 仅分辨 A、B 组, 进行统计, 统计结果出来后进行第二次揭盲。本研究通过中日友好医院伦理委员会审查 (伦理批号: 2018-81-K56), 已在中国临床试验注册中心 (www.chictr.org.cn/) 进行了临床研究注册, 注册号: ChiCTR1900023679。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予中药复方 LC09 颗粒 (处方: 黄芪 30g、红花 12g、紫草 20g、老鹳草 30g、白芷 18g) 泡洗手足部。对照组给予与治疗无关的中药颗粒 (处方: 熟地黄 30g, 白芍 15g, 茯苓 15g, 沙参 15g, 炙甘草 10g) 泡洗, 同时浓度稀释为 5%, 再加入着色剂和调味剂制成, 尽可能外观、气味与治疗组药物一致。颗粒剂均由北京康仁堂药业股份有限公司生产。两组患者泡洗方法相同: 约 40℃ 温水进行泡洗, 每次 20min, 每天 2 次, 共治疗 7 天。两组患者泡洗后均给予尿素软膏 (2g/支, 主要成分: 尿素, 上海运佳黄浦制药有限公司, 国药准字 H20063666) 外涂, 每日 2 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 HFSR 有效率 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[11] 中标准, 有效率 = 有效例数 / 总例数。有效: 经 7 天治疗, 毒性事件分级 (NCI 分级) 改善至少 1 级。NCI 分级标准参照美国国立癌症研究所制定的《不良事件通用术语标准》^[8], 分别于治疗前后进行评定。

2.2.2 疼痛评分 治疗前后采用数字评分法 (NRS 评分) ^[12] 进行评分。

2.2.3 生活质量评价 治疗前后采用 HFSR 专用生活质量量表 (QOL) ^[13] 进行评分。

2.2.4 靶向药物完成率 研究终点时患者仍在使用靶向药物治疗, 且研究期间未减药或停药则认为靶向药物完成。由同一临床医生对患者所有观测指标进行评估和记录, 经上级专家核查后确定。

2.3 统计学方法

数据录入和管理采用 Epidata v3.1 中文版软件, 统计分析采用 SPSS 24.0 软件。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 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 (百分比) 进行描述, 组间比较采用 Pearson 卡方检验; 等级资料采用秩和检验。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

66 例患者中脱落 3 例, 其中对照组 2 例, 治疗组 1 例, 均是由于随访不应答导致脱落, 最终纳入分析治疗组 43 例、对照组 20 例。

3.1 两组患者一般资料比较

表 1 示, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。由于纳入患者肿瘤类别不同,

表 1 两组手足皮肤反应患者一般资料比较

指标	治疗组 (43 例)	对照组 (20 例)	<i>P</i> 值
性别 [例 (%)]			
男	17 (39.5)	8 (40.0)	0.972
女	26 (60.5)	12 (60.0)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	59.0 ± 10.9	57.7 ± 12.7	0.661
体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	36.5 ± 0.2	36.5 ± 0.3	0.369
呼吸 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	19.2 ± 2.0	19.1 ± 1.9	0.128
舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.2 ± 8.5	81.5 ± 5.7	0.972
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.5 ± 10.0	124.0 ± 11.0	0.992
脉搏 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	82.0 ± 9.0	80.0 ± 7.0	0.015
肿瘤种类 [例 (%)]			0.578
乳腺癌	10 (23.3)	4 (20.0)	
肺癌	13 (30.2)	5 (25.0)	
结肠癌	12 (27.9)	5 (25.0)	
肝癌	4 (9.3)	5 (25.0)	
肾癌	4 (9.3)	1 (5.0)	

肿瘤标志物变异较大,故在基线未对肿瘤标志物进行对比。

3.2 两组患者治疗前后 NRS 评分、QOL 评分比较

表 2 示,治疗组治疗后 NRS 评分、QOL 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$); 对照组治疗后 QOL 评分亦较治疗前降低 ($P < 0.05$), 而 NRS 评分治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组间比较,治疗组 NRS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 而 QOL 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组手足皮肤反应患者治疗前后 NRS 评分、QOL 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NRS 评分	QOL 评分
治疗组	治疗前	43	4.7 ± 2.3	30.4 ± 13.8
	治疗后	43	1.1 ± 1.8 ^{**△}	18.6 ± 11.7 ^{**}
对照组	治疗前	20	4.3 ± 1.7	25.5 ± 11.4
	治疗后	20	3.2 ± 2.7	18.8 ± 13.1 [*]

注: NRS, 数字评分法; QOL, 生活质量量表; 与本组治疗前比较, $*$ $P < 0.05$, $**$ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后 NCI 分级情况比较

表 3 示,治疗组治疗前后 NCI 分级差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而对照组治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 NCI 分级两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 NCI 分级为 II、III 级患者对照组明显高于治疗组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组手足皮肤反应患者治疗前后 NCI 分级情况比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	0 级	I 级	II 级	III 级
治疗组	治疗前	43	0	2 (4.7)	19 (44.2)	22 (51.2)
	治疗后	43	8 (18.6)	22 (51.2)	10 (23.3)	3 (7.0)
对照组	治疗前	20	0	1 (5.0)	13 (65.0)	6 (30.0)
	治疗后	20	0	7 (35.0)	9 (45.0)	4 (20.0)

注: NCI 分级, 毒性事件分级

3.4 两组患者治疗后有效率、靶向药物完成率比较

治疗后治疗组有效 35 例, 有效率 81.4%, 靶向药物完成 31 例, 靶向药物完成率 72.1%; 对照组有效 9 例, 有效率 45.0%, 靶向药物完成 5 例, 靶向药物完成率 25.0%。治疗组有效率明显高于对照组 ($P = 0.007$), 治疗组靶向药物完成率明显高于对照组 ($P = 0.001$)。

4 讨论

随着肿瘤靶向药物的普遍使用, HFSR 的发生在临床上也明显增多, 其严重影响着患者生活质量

及治疗效果。目前尚没有形成统一的治疗标准, 多学科综合护理及支持治疗仍是推荐的措施^[14]。中医学认为, 靶向药物多属热毒之邪, 作用于皮肤导致热毒壅滞、血败肉腐, 并兼有气虚血瘀。治则应清热解毒、益气活血。中药复方 LC09 方中黄芪有“疮家圣药”的称号, 益气生肌, 尤其对皮肤破溃兼有气虚体虚者尤为适宜; 白芷、红花合用可以起到活血化瘀、养血润燥的功效; 老鹳草、紫草外用均有清热解毒的功效。《滇南本草》记载“老鹳草攻散诸创肿毒, ……敷跌打损伤, 能定痛治愈。”紫草更是清热解毒生肌的要药, 外用对于皮肤破溃、炎症有明显抑制作用^[15]。

本研究通过严格的随机对照临床研究, 采用外用双盲法, 对照组采用低剂量中药, 尽可能模仿中药味道和颜色。结果显示, 中药复方 LC09 泡洗联合尿素软膏外涂较单纯使用尿素软膏可明显降低 NCI 分级, 缓解疼痛, 改善生活质量, 提高有效率和靶向药物完成率, 说明其临床疗效肯定。本研究治疗组中仍有 8 例患者未见明显效果, 考虑可能由于个体差异, 不同患者对于靶向药物反应较强烈, 而研究统一使用相同剂量的药物, 存在病重药轻的问题。同时, 两组在改善 QOL 评分方面差异不显著, 考虑一方面与样本量有关, 另一方面由于入组患者均为肿瘤患者, 肿瘤对生活质量影响大于 HFSR, 导致虽然 HFSR 有所改善, 但是生活质量改善差异不明显。

综上, 中药复方 LC09 颗粒泡洗联合尿素软膏可以明显改善 HFSR 患者疼痛症状, 提高生活质量, 降低靶向药物停药率和毒性事件分级, 后续可扩大样本量、多中心进一步研究证明其临床疗效。

参考文献

- [1] MACEDO LT, LIMA JP, DOS SL, et al. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials [J]. Support Care Cancer, 2014, 22 (6): 1585 - 1593.
- [2] LIPWORTH AD, ROBERT C, ZHU AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib [J]. Oncology, 2009, 77 (5): 257 - 271.
- [3] CHU D, LACOUTURE ME, FILLOS T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Oncol, 2008, 47 (2): 176 - 186.
- [4] BELUM VR, WU S, LACOUTURE ME. Risk of hand-foot

- skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis [J]. Invest New Drugs, 2013, 31 (4): 1078 - 1086.
- [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] 郭刚, 李学松, 张帆, 等. 索拉非尼治疗晚期肾癌所致手足皮肤反应与疗效的相关性研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2015, 30(10): 893 - 896.
- [7] 朱明鑫, 谭刚. 手足皮肤反应作为索拉非尼治疗肝癌细胞瘤疗效有益指标的 Meta 分析 [J]. 肝脏, 2018, 23 (10): 878 - 882.
- [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) [2020 - 01 - 10]. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010 - 0614_QuickReference_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-0614_QuickReference_5x7.pdf).
- [9] OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group [J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649 - 655.
- [10] 黄悦勤. 临床流行病学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 103 - 104.
- [11] 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: 221 - 224.
- [12] DOLPHIN NW, CRUE BL. Pain: clinical manual for nursing practice [J]. Clin J Pain, 1989, 5(4): 363.
- [13] 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.
- [14] PEUVREL L, DRENO B. Dermatological toxicity associated with targeted therapies in cancer: optimal management [J]. Am J Clin Dermatol, 2014, 15(5): 425 - 444.
- [15] 李蒙娜, 闫言, 王宝玺. 紫草素促进皮肤伤口愈合机制研究进展 [J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 124 - 128.

Study on Traditional Chinese Medicine Compound LC09 Granule Soaking Combined with Urea Ointment in the Treatment of Hand-Foot Skin Reactions Caused by Anti-tumor Targeted Drug Multikinase Inhibitors: a Randomized-Controlled Double-Blind Clinical Trial

YU Ran^{1,2}, JIA Liqun², PEI Yuying¹, GAO Yu¹, LI Yuan², WAN Donggui², LI Xue², LI Liya², LOU Yanni²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) compound LC09 granule soaking in the treatment of hand-foot skin reactions (HFSR) caused by anti-tumor targeted drug multikinase inhibitors. **Methods** A randomized-controlled trial method was used. A total of 66 cases of HFSR were randomly divided into a treatment group (44 cases) and a control group (22 cases). The treatment group was treated with LC09 granule to dissolve and soak the skin of hands and feet at 40°C. The control group was given placebo soaking after dissolution, 20 minutes each time, 2 times a day for 7 days. Meanwhile, both groups were smeared with urea ointment after soaking, twice a day. After treatment, the effective rate and targeted drugs completion rate were compared between groups. Toxic event classification (NCI classification) before and after treatment, numerical rating scale (NRS) was used to evaluate pain degree, and HFSR quality of life scale (QOL) was scored. **Results** There were 2 cases drop off in the control group, 1 case in the treatment group, and finally 43 cases were included in the treatment group and 20 cases were in the control group. The effective rate of the treatment group was 81.4% (35/43), the targeted drug completion rate was 72.1% (31/43), the effective rate of the control group was 45.0% (9/20), and the targeted drug completion rate was 25.0% (5/20). The effective rate and targeted drug completion rate of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). After treatment, NRS, QOL score of the treatment group was significantly decreased ($P < 0.01$), and the NCI level was improved; while only QOL score was decreased in the control group ($P < 0.05$). Compared between groups, the treatment group was superior in decreasing NRS and improving NCI level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The TCM compound LC09 granule soaking combined with urea ointment can significantly improve the effective rate of HFSR, relieve pain, improve quality of life, reduce the rate of drug withdrawal of targeted drugs and the level of NCI.

Keywords hand-foot skin reaction; traditional Chinese medicine compound LC09 granules; tumor; targeted drug; traditional Chinese medicine soaking; randomized controlled trial

(收稿日期: 2020 - 01 - 10; 修回日期: 2020 - 04 - 20)

编辑: 叶 晨