

# 肿瘤患者卡培他滨致手足综合征干预效果的 Meta 分析

余兴梅 王宁宁 王蕾

(西安交通大学第一附属医院(肿瘤内科) 陕西西安 710061)

**【摘要】**目的 系统评价多种干预方式对卡培他滨致手足综合征(HFS)的疗效。方法 检索中国知网、万方、Pubmed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library等数据库卡培他滨致HFS的相关措施。检索时限:数据库建立—2025.6.1。使用Jadad量表评价文献的质量,使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 最终纳入14项随机对照研究,共633名研究对象。Meta分析结果显示,应用中药治疗卡培他滨药物所致手足综合征的临床疗效[OR=3.50, 95%CI(2.63, 4.66), P<0.001]优于对照组,且差异均具有统计学意义。应用西药治疗卡培他滨所致手足综合征临床疗效[OR=3.99, 95%CI(2.45, 6.50), P<0.001]优于对照组,差异具有统计显著性。结论 系统总结了14种治疗方法,分为中、西医治疗两大类,均证明对卡培他滨致手足综合征有较好的疗效。

**【关键词】**手足综合征;卡培他滨;Meta分析

Meta analysis on the intervention effect of capecitabine induced hand foot syndrome in cancer patients

Yu Xingmei Wang Ningning Wang Lei

(The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (Department of Oncology) Xi'an, Shaanxi Province 710061)

**[Abstract]** Objective: To systematically evaluate the efficacy of various intervention methods in the treatment of capecitabine induced hand foot syndrome (HFS). Method: Retrieve relevant measures of capecitabine induced HFS from databases such as CNKI, Wanfang, Pubmed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, etc. Search time limit: Database establishment - May 1, 2023. Use Jadad scale to evaluate the quality of literature and conduct meta-analysis using RevMan 5.3 software. The results ultimately included 14 randomized controlled studies with a total of 633 participants. The meta-analysis results showed that the clinical efficacy of using traditional Chinese medicine to treat hand foot syndrome caused by capecitabine was superior to the control group [OR=3.50, 95% CI(2.63, 4.66), P<0.001], and the differences were statistically significant. The clinical efficacy of using Western medicine to treat hand foot syndrome caused by capecitabine [OR=3.99, 95% CI(2.45, 6.50), P<0.001] was superior to the control group, and the difference was statistically significant. Conclusion: The system has summarized 14 treatment methods, divided into two categories: traditional Chinese medicine and Western medicine, all of which have been proven to have good therapeutic effects on capecitabine induced hand foot syndrome.

**[Key words]** Hand foot syndrome; Capecitabine; Meta-analysis

国际癌症研究机构调查数据<sup>[1]</sup>,2020年全球癌症新增病例约为1930万例,呈明显上升趋势。我国癌症新发病例约457万例,死亡人数近300万人,占全球癌症死亡总数的30%以上<sup>[2]</sup>。化疗是其重要方法,新型抗肿瘤化疗药物不断涌现(卡培他滨、聚乙二醇脂质体阿霉素、酪氨酸激酶抑制剂),抑制了肿瘤发展<sup>[3]</sup>。然而,长期药物剂量的积累,会出现手足综合征(HFS)。HFS表现为手脚麻木、刺痛、感觉迟钝等症状,严重时影响患者肢体功能<sup>[4]</sup>,影响患者的用药依从性,对患者生活质量产生负面影响。卡培他滨引起的HFS发生率较高,国外报道为50%~60%,国内48%~62%<sup>[5-6]</sup>。因此,积极预防和治疗卡培他滨致HFS,对于癌症患者具有重要的临床意义。本文旨在系统检索相关文献进行Meta分析,为临床HFS治疗提供循证医学证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

(1)研究类型:随机对照研究(RCT),语言限于中文和英文;

(2)研究对象:经病理诊断为恶性肿瘤、卡培他滨治疗后出现药物相关HFS的患者。

(3)干预措施:治疗组采用中、西医药物治疗。对照组接受安慰剂或非特异性治疗。

(4)结局指标:HFS分级标准采用美国国家癌症研究所(NCI)分级标准和加拿大国家癌症研究所(CTG)通用毒性反应标准<sup>[7]</sup>。

临床疗效:统计手足综合征的发生率。0级:未发生;I级(轻度):无痛性皮肤改变或皮炎(如红斑、水肿、角化过度);II级(中度):疼痛性皮肤变化(如脱皮、起泡、出血、肿胀、角化过度);影响日常生活;III级(重度):皮肤发生严重改变(脱皮、水泡、出血、肿胀、角化过度),并伴有疼痛;日常生活无法自理。

1.1.2 排除标准:①重复发表文献,文献质量低;②无法获得完整数据的文献;③甲沟炎等其他皮肤病;④治疗已停止。

### 1.2 文献检索策略

检索 CNKI、万方、VIP、CBM、PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、CINAHL、Embase 等数据库。关键词手足综合征、卡培他滨。检索时间为建库至 2025 年 6 月 1 日。中文检索策略：肿瘤 AND 卡培他滨 AND 手足综合征；英文检索策略以 Pubmed 为例：( neoplasms OR neoplasia\* OR tumor OR cancer\* OR malignanc\* OR malignant neoplasm\* ) AND capecitabine AND ( hand foot syndrome OR HFS )。

### 1.3 文献筛选、数据提取

采用 Endnote X9 软件进行文献管理，两名研究人员将严格按照纳入、排除标准筛选并提取信息，并对有分歧的进行讨论，最后第三位研究者决定是否纳入，纳入文献所需要提取的信息内容包括研究者姓名、发表时间、地点、干预组/对照组数、干预措施、结果指标等。

### 1.4 文献质量评价

采用改良 Jadad 量表<sup>[8]</sup>从随机序列生成、随机隐藏、盲法、撤出和退出四个方面评价文献质量。

### 1.5 统计方法

采用 RevMan 5.3 统计软件进行分析。若各研究结果不存在异质性 (  $P>0.1$ ,  $I^2<50%$  ), 则采用固定效应模型进行分析；如果存在异质性 (  $P\leq 0.1$ ,  $I^2>50%$  ), 则采用随机化，利用效应模型进行分析，找到异质性的根源。消除异质性的

明显影响后，采用随机效应模型进行分析，使用倒漏斗图分析发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

检索获得相关文献 787 篇，其中英文 129 篇，中文 658 篇，经逐层筛选最终共纳入 14 篇文献，见图 1。

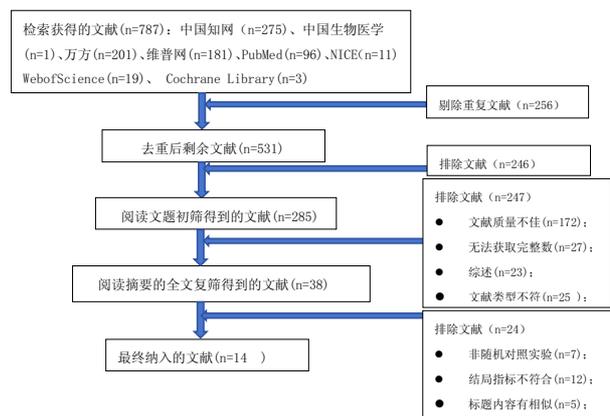


图 1 文献筛选流程

### 2.2 纳入研究基本情况和质量评价

对本研究所纳入的 14 篇文献进行提取<sup>[9-22]</sup>，各文献基本特征见表 1。文献质量评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征 (  $n=16$  )

纳入研究	研究场所	病例数		干预措施		疗程 ( d )	结局指标
		治疗组/对照组	治疗组	对照组	对照组		
赵慧等, 2019 <sup>[9]</sup>	宜兴市中医医院	40/40	黄芪桂枝五物汤	空白		每 3 周为一个疗程, 连续 6 个月	HFS 发生率
王东梅等, 2022 <sup>[10]</sup>	哈尔滨医科大学附属第一医院	59/63	益生菌	空白		3 次/d—每个化疗周期结束, 化疗间歇期停用	HFS 发生率 / 严重程度
吴霜等, 2019 <sup>[11]</sup>	浙江省立同德医院	49/44	麻桂通络汤	安慰剂		早晚各一次, 直至化疗结束	HFS 发生率
李志丹等, 2019 <sup>[12]</sup>	绍兴市中西医结合医院	25/25	中药浸洗	空白		2 次 / 日, 连用 7 天为 1 个观察周期( 观察 6 个周期)	HIS 发生率 疼痛
周映伽, 2019 <sup>[13]</sup>	昆明医科大学第三附属医院	40/40	加减桂枝汤	外用维生素 B 软膏		每天早晚各 1 次。21 d 为 1 个周期 ( 观察 2 个周期)	HFS 发生率
文菊等, 2018 <sup>[14]</sup>	四川省中西医结合医院	30/30	仙芍通络方外洗	日常护理		连续泡洗 14 天, 休息 7 天, 21 天为 1 个疗程	H F S 分级
董晶等, 2017 <sup>[15]</sup>	浙江省宁波市中医院	31/33	通阳活血方	维生素 B6		早晚各 1 次, 3 周为 1 个疗程, 至化疗最后周期结束	HFS 发生率

梁发等, 2016 <sup>[16]</sup>	广东省农垦中心医院	38/38	艾瑞昔布	维生素 B	2 次/日	HFS 发生率/严重程度
陈州华等, 2016 <sup>[17]</sup>	湖南省湘潭市第二人民医院肿瘤科	27/29	手足浸泡方	维生素 B6	3 次/日—化疗结束 1 w	HFS 分级
吴锦燕等, 2013 <sup>[18]</sup>	广州市中医医院肿瘤科	19/19	康艾注射液 + 维生 B6	维生素 B6	化疗前 3d 口服—化疗结束	HFS 发生率
孙淥等, 2012 <sup>[19]</sup>	吉林大学第四医院血液肿瘤科 Department of Gastrointestinal Surgical Oncology, Affiliated Cancer Hospital and Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China	106/106	参麦注射液	维生素 B6	1 次/日	HFS 发生率
Lu W 等, 2021 <sup>[20]</sup>	Department, Isfahan University of Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital	61/61	EVOSKIN®手掌 及脚底保湿霜	生理盐水	化疗前 1 天, 2 次 /日, 直至化疗结束	HIS 分级
Roayaei M 等, 2023 <sup>[21]</sup>	Department, Isfahan University of Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital	33/33	卡托普利	安慰剂	2 次/日, 从治疗 开始前 1 周一第 3 个疗程化疗结束	HFS 发生率及严重程度
Yu R 等, 2020 <sup>[22]</sup>	China-Japan Friendship Hospital	78/78	中草药 (LCO9)	安慰剂	2 次/日—化疗 周期结束	HFS 有效率、疼痛 缓解率

表 2 文献质量评价结果

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad 评分
赵慧等, 2019 <sup>[9]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	未描绘	4
王东梅等, 2022 <sup>[10]</sup>	随机数字表	不清楚	不清楚	描绘	5
吴霜等, 2019 <sup>[11]</sup>	信封抽签法	不清楚	适合	描绘	6
李志丹等, 2019 <sup>[12]</sup>	随机单盲法	不清楚	不清楚	未描绘	4
周映伽, 2019 <sup>[13]</sup>	随机数字表法	不清楚	适合	未描绘	5
文菊等, 2018 <sup>[14]</sup>	随机表法	不清楚	不清楚	未描绘	4
董晶等, 2017 <sup>[15]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	未描绘	4
梁发等, 2016 <sup>[16]</sup>	随机数字表法	不清楚	适合	未描绘	5
陈州华等, 2016 <sup>[17]</sup>	提及, 未描述	不清楚	不清楚	未描绘	3
吴锦燕等, 2013 <sup>[18]</sup>	提及, 未描述	不清楚	不清楚	未描绘	3
孙淥等, 2012 <sup>[19]</sup>	不适合	不清楚	适合	未描绘	3
Lu W 等, 2021 <sup>[20]</sup>	随机号码	适合	适合	未描绘	6
Roayaei M 等, 2023 <sup>[21]</sup>	提及, 未描述	适合	适合	未描绘	5
Yu R 等, 2020 <sup>[22]</sup>	计算机产生的随机数字	适合	适合	未描述	6

### 2.3 Meta 分析结果

#### 2.3.1 中医疗法对卡培他滨所致手足综合症的 Meta 分析

10 例研究共 448 例患者, 各研究之间无明显异质性 ( $P=0.89, I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型对各研究行加权定量合并。结果显示: 实验组的 HFS 疗效显著高于对照组 [ $OR=3.50, 95\%CI(2.63, 4.66), P<0.001$ ], 表明中医疗法对卡培他滨所致 HFS 的临床疗效优于常规治疗 (见图 2)。

采用漏斗图分析结果显示基本对称,  $P=0.298 (>0.05)$ ,

结果较为可靠 (见图 3)。

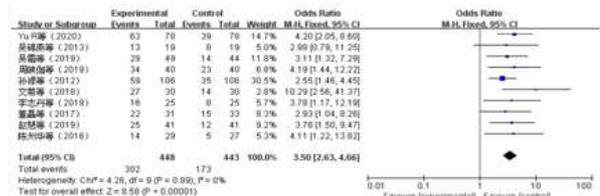


图 2 中医疗法对卡培他滨手足综合征影响的 Meta 分析 (森林图)

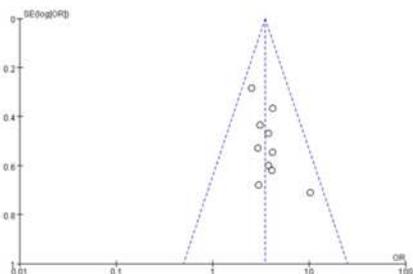


图 3 中医疗法对卡培他滨手足综合征影响的 Meta 分析 (漏斗图)

### 2.3.2 西医疗法对卡培他滨所致手足综合征的 Meta 分析

4 例研究共 185 例患者, 各研究之间无明显异质性 ( $P=0.20, I^2=35\%$ ), 采用固定效应模型对各研究行加权定量合并。结果显示: 实验组的 HFS 疗效显著高于对照组 [OR=3.99, 95%CI (2.45, 6.50),  $P<0.001$ ], 表明西医疗法对卡培他滨所致 HFS 的临床疗效优于常规治疗 (见图 4)。

采用漏斗图分析结果显示基本对称,  $P=0.298 (>0.05)$ , 结果较为可靠 (见图 5)。

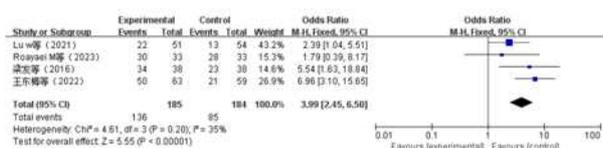


图 4 西医疗法对卡培他滨手足综合征影响的 Meta 分析 (森林图)

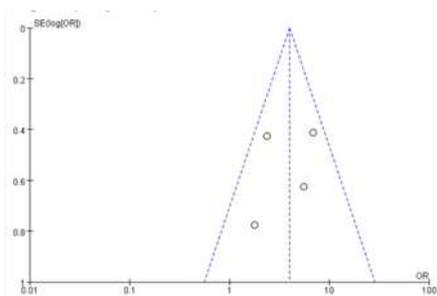


图 5 西医疗法对卡培他滨手足综合征影响的 Meta 分析 (漏斗图)

## 3 讨论

3.1 应用中药内服、外治可有效降低卡培他滨引起的 HFS 的发生率

Meta 分析结果显示, 黄芪桂枝五物汤、麻桂通络汤、中药浸泡、康爱注射液+维生素 B6、参麦注射液、中草药

### 参考文献:

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.

(LC09) 等不同中药干预措施可有效治疗卡培他滨引起的 HFS。中医古书《素问五脏之生成》曰<sup>[5]</sup>: “血凝于皮肤, 谓之痹。HFS 病变在手足, 该病性虚, 肿瘤患者脏腑气血阴阳失衡, 正气失衡, 本来就虚, 而卡培他滨药物含有毒性, 损伤气血, 作用于经络, 造成经络瘀血, 从而引发疾病<sup>[23]</sup>。中药内服汤剂主要活血通经, 可以促进人体血液循环, 减轻药物毒性刺激性。

3.2 应用西药是减少卡培他滨引起手足综合征发生的有效方法

结果显示, 艾瑞昔布、卡托普利、EVOSKIN® 掌足保湿霜、益生菌等西医干预措施治疗卡培他滨引起的 HFS 的有效性高于对照组。

研究表明, HFS 是一种非特异性炎症反应, 可能与 COX-2 的过度表达有关<sup>[24]</sup>。因此, 这种炎症反应可以被 COX-2 抑制剂抑制。艾瑞昔布是一种非甾体类抗炎药, 可以阻止肿瘤内新血管的形成, 诱导肿瘤细胞凋亡, 并通过抑制 COX-2 发挥镇痛作用。说明艾瑞昔布能显著降低卡培他滨引起的 HFS 发生率, 间接提高疗效, 值得临床推广应用。

研究表明: 锂可以增加抗炎细胞因子白介素-10 的表达, 从而对角质形成细胞起到抗炎作用。而本研究中 EVOSKIN® 手掌及脚底保湿霜富含锂, 这个机制对 EVOSKIN® 手掌及脚底保湿霜来减轻口服卡培他滨引起的 HFS 得以充分解释。

根据 ACC-AHA 的指南, 卡托普利作为一种血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂, 能通过抑制患者 ACE 表达, 降低其血管紧张素合成, 多用于高血压等疾病的治疗<sup>[25]</sup>。张叶等<sup>[26]</sup>研究发现卡托普利辅助治疗抑郁症能提高患者的疗效, 改善其认知功能, 其作用机制可能是通过抑制患者 ACE 表达降低。

益生菌对皮肤条件致病菌定植有竞争性抑制作用, 一旦皮肤菌群发生紊乱, 就会引发皮肤疾病, 益生菌可阻断皮肤致病菌生物膜形成, 进而破坏致病菌的群体效应阻止其增加等, 维持皮肤菌群稳态, 如双歧杆菌和乳酸杆菌属等, 它们可用于增强皮肤抵抗力、降低皮肤敏感性、治疗特异性皮炎等, 改善皮肤疾病。

### 3.3 局限性

纳入的 RCT 研究中随机分组及盲法等情况存在不清楚, 可能因为中药在颜色、气味等方面无法隐藏, 实现双盲有一定难度。今后, 期望有多中心、随机双盲对照研究, 提供更有力的证据。

- [2]Cancer Medicine Forum.Interpretation of the latest global cancer data in 2020[J].Chin ClinOncol Rehabilitation, 2021, 28(3): 301.
- [3]李荣振, 张思森, 杨铁健, 等.CDA 基因变异对卡培他滨治疗结直肠癌患者出现手足综合征的影响[J].中国肿瘤 I 临床, 2018, 45(9): 458-461.
- [4]McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al.Regorafenib associated hand foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management[J].Ann On col, 2015, 26(10): 2017-2026
- [5]朱孝娟, 贾程辉, 李杰等.抗肿瘤药物引起手足综合征机制及中西医结合治疗进展[C].第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集.2015: 356-366.
- [6]Masuda N, Lee S J, Ohta niS, et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after prec operative chemotherapy[J].N En gl J Med, 2017, 376(22): 2147-2159.
- [7]ABUSHULLAIH S, SAAD ED, MUNSELL M, et al. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience [J]. Cancer Investigation, 2002, 20(1): 8.
- [8]Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1).
- [9]赵慧. 黄芪桂枝五物汤加减对卡培他滨相关性手足综合征的防治作用观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(07): 77-79.
- [10]王东梅, 夏春梅, 黄澜. 外用益生菌乳膏预防卡培他滨所致手足综合征[J]. 护理学杂志, 2022, 37(7): 12-14.
- [11]吴霜, 徐焯, 陈诚豪. "麻桂通络汤"浸洗对卡培他滨化疗后手足综合征的防治作用研究 ——附 49 例临床资料[J]. 江苏中医药, 2019, 51(6): 40-42.
- [12]李志丹, 童康尔, 朱伟伟. 中药浸洗防治卡培他滨相关性手足综合征疗效观察[J]. 中医学报, 2019, 47(6): 94-97.
- [13]周映伽, 沈红梅, 黄杰, 等. 加减桂枝汤防治卡培他滨相关性手足综合征的临床研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(15): 2566-2568, 2572.
- [14]文菊, 周礼平, 汤利萍. 仙芍通络方外洗对卡培他滨所致手足综合征的护理干预效果观察[J]. 四川中医, 2018, 36(9): 212-213.
- [15]董晶, 施航, 陆宁. 通阳活血方浸洗预防卡培他滨所致手足综合征临床观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(6): 798-799.
- [16]梁发. 艾瑞昔布防治卡培他滨相关性手足综合征临床观察[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(17): 2708-2709.
- [17]陈州华, 周胜涟, 徐婪, 等. 手足浸泡方防治卡培他滨相关性手足综合征的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(3): 329-330.
- [18]吴锦燕, 吴慧婷. 康艾注射液联合维生 B6 防治卡培他滨所致手足征的临床观察[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2013, 23(3): 1357-1358.
- [19]孙淦, 胡少娟, 王晓光, 等. 参麦注射液治疗卡培他滨所致手足综合征的临床观察[J]. 中国临床研究, 2012, 25(3): 290-291.
- [20]Lu W, Huang Z, Chen S, Lv H, Chen X. The effectiveness of EVOSKIN®Palm and sole moisturizing cream in treating capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized double-blind clinical trial. Ann Palliat Med. 2021 Mar; 10(3): 3009-3017.
- [21]Roayaei M, Nazeminezhad N, Najafzade N, et al. The Efficacy and Safety of Captopril in Preventing Capecitabine-induced Hand-foot Syndrome: A Randomized Double-blinded Placebo-controlled Clinical Trial[J]. Middle East Journal of Cancer, 2023, 14(2): 292-299.
- [22]Yu R, Wu X, Jia L, et al. Effect of Chinese herbal compound LC09 on patients with capecitabine-associated hand-foot syndrome: a randomized, double-blind, and parallel-controlled trial[J]. Integrative cancer therapies, 2020, 19: 1534735420928466.
- [23]中国中医药研究促进会肿瘤分会, 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会. 手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 595-600.
- [24]杨子华, 霍铭, 杨斐然. 中医外治法治疗抗肿瘤药物所致手足综合征疗效的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(12): 134-138.
- [25]Sacerdote P, Levrini L. Peripheral mechanisms of © Annals of Palliative Medicine. All rights reserved. Ann Palliat Med 2021; 10(3): 3009-3017.
- [26]张叶, 范琳达. 卡托普利治疗抑郁症的疗效及对血管紧张素转换酶、认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(8): 1095-1099.