

# 紫草油联合表皮生长因子治疗索拉非尼所致手足综合征2例

苗长丰, 李雄, 房伟, 陈东东, 李惠民, 田宏伟\*

甘肃省人民医院普外临床中心, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月4日; 发布日期: 2023年3月13日

## 摘要

索拉非尼作为一种小分子多靶点口服多激酶抑制剂, 它作为单一用药的安全性和有效性已在实体肿瘤患者中进行的一系列研究中得到证实。但在临床症状的同时, 其带来的皮肤不良反应给患者带来了极大的痛苦。临床发现2例使用索拉非尼治疗肝癌后发生手足综合征的患者, 应用紫草油联合表皮生长因子治疗后效果显著。现将病例情况整理如下, 并讨论紫草油联合表皮生长因子治疗索拉非尼相关手足综合征的可能机制。

## 关键词

肝癌, 索拉非尼, 手足综合征, 紫草油, 表皮生长因子

## Arnebiae Oil Combined with Epidermal Growth Factor for the Treatment of Sorafenib-Induced Hand-Foot Syndrome in 2 Cases

Changfeng Miao, Xiong Li, Wei Fang, Dongdong Chen, Huimin Li, Hongwei Tian\*

General Surgery Clinical Medicine Center, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 4<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 13<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 苗长丰, 李雄, 房伟, 陈东东, 李惠民, 田宏伟. 紫草油联合表皮生长因子治疗索拉非尼所致手足综合征 2 例[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3336-3341. DOI: 10.12677/acm.2023.133474

## Abstract

The safety and efficacy of sorafenib, a small molecule multi-target oral multikinase inhibitor, as a single agent has been demonstrated in a series of studies conducted in patients with solid tumors. However, the clinical symptoms are accompanied by cutaneous adverse reactions that cause great distress to patients. Two patients who developed hand-foot syndrome after treatment with sorafenib for hepatocellular carcinoma were clinically found to have significant results after applying comfrey oil combined with epidermal growth factor. The cases are compiled as follows, and the possible mechanism of comfrey oil combined with epidermal growth factor for the treatment of sorafenib-related hand-foot syndrome is discussed.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Sorafenib, Hand-Foot Syndrome, Arnebia Oil, Epidermal Growth Factor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球癌症发病谱的第6位与死因谱的第3位,常见的消化道恶性肿瘤之一[1][2]。即使HCC的预防、诊断和治疗方面已取得显著的进展,但大多数患者确诊时已为晚期(巴塞罗那临床肝癌B期或更高, BCLC)[3],手术切除效果较差。同时,HCC对放化疗的敏感性较差,患者常需口服索拉非尼进行全身治疗[4]。

索拉非尼[5]是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,它一方面通过抑制Raf/MEK/ERK信号转导通路中的Raf-1、B-Raf和激酶活性来抑制肿瘤细胞的增殖,另一方面抑制VEGFR2、VEGFR3和PDGFR3受体 $\beta$ 、FLT-3、c-Kit受体和其它蛋白质来阻止肿瘤血管生成,有效诱导肝癌异位种植凋亡[6]。索拉非尼作为单一用药的安全性和有效性已在实体肿瘤患者中进行的一系列研究中得到证实[4]。但不容忽视的是:EGFR-TKI类靶向药物(索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼等)[7]虽然有着显著治疗恶性肿瘤的作用,但需长期服药,其不良反应也给患者及医生带来困扰。有研究表明[8],索拉非尼对位于外分泌腺的受体有直接影响作用,从而阻断皮下毛细血管损伤修复,引起血管退行、继发血管修复能力下降,致使肢体出现肿胀、皮疹、脱皮和疼痛等不适,引起手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)的发生[8]。HFS的发病率从21%到51%不等,是EGFR-TKI类靶向药物最常见的副反应,严重影响患者生活质量[9]。此外,这些副作用似乎与剂量有相关性。当出现严重的HFS时,索拉非尼的治疗剂量必须减少或中断,这导致患者治疗依从性降低,严重影响患者长期生存。到目前为止,还没有发现有效的方法来预防或逆转索拉非尼相关的皮肤毒性[10]。研究表明,10%的尿素乳膏、含神经酰胺的水胶敷料、含肝素的局部软膏和维生素E 300 mg/天可能对控制HFS症状有效[11]。

本报道中纳入的2例为肝细胞癌患者,使用索拉非尼后均效果显著,但出现严重的手足综合征,应用紫草油联合表皮生长因子治疗,肢体疼痛症状及手足皮损明显改善。

## 2. 临床资料

患者1: 马某某,男,43岁,HCC IIIa期,肝内多发癌灶,最大直径7 cm, AFP721 ng/ml。行TACE+

索拉非尼(0.4 g bid)治疗, 服药 4 周后 AFP 将至 77 ng/ml。服药 10 周出现双手皮肤脱屑、片状溃疡伴破溃渗液, 疼痛至无法行拇对掌动作, 严重影响手功能(图 1)。

患者 2: 施某, 男, 52 岁, HCC IIIa 期, 肝右叶癌灶直径 > 12 cm, 门静脉、肠系膜上静脉、肝静脉癌栓, AFP > 2000 ng/ml。治疗予以行肝动脉栓塞术(TACE)+ 超声引导下肝肿瘤微波消融术 + 索拉非尼(0.4 g bid)治疗, 术后口服索拉非尼 3 周后 AFP 降至 207 ng/ml, 一般情况明显好转。继续口服索拉非尼 8 周后 AFP 将至正常, 但患者出现足底皮肤瘙痒、趾尖和足底充血, 趾末端疼痛、麻木、水疱、脱屑、溃疡等严重的手足综合征表现, 严重影响患者日常生活(图 2)。



**Figure 1.** Patient with onset of hand symptoms on the upper left and right; improvement of hand symptoms on the lower left and right  
**图 1.** 左上右上患者手部症状发作; 左下右下手部症状好转



**Figure 2.** Patient with exacerbation of foot symptoms in the upper left, upper right and lower left; foot symptoms in the lower right improve  
**图 2.** 左上、右上及左下患者足部症状发作; 右下足部症状好转

### 3. 治疗情况

依据美国国立卫生研究院制定的常见不良反应事件评价标准(CTCAE) 4.0 版,本例患者的手足综合征评为 3 级[12]。

首先嘱患者暂停服用化疗药物,并嘱其穿着柔软宽松的鞋袜、注意手足部保暖,避免接触刺激性物质等,但症状缓解不明显,但症状缓解不明显。在常规清创后,予以重组人表皮生长因子外用溶液(I)(hEGF)[批准文号:国药准字 S20010037 (5 ml)/国药准字 S20010038 (15 ml)]局部均匀喷湿创面,每日一次;约 4000 IU/10 ×10 cm<sup>2</sup> (每次喷约 200IU rhEGF),再根据创面情况可给予复方紫草油[批准文号:国药准字 Z20044385]。嘱患者早晚清洗手足部皮肤后取紫草膏适量薄涂于患处,2 次/日。1 周后随访患者自诉使用上述药物后手足部疼痛明显减轻,脱屑、皲裂等皮损趋于愈合,分级降为 1 级(图 1 和图 2),后继续服用索拉非尼,剂量维持在 0.4 g bid,同时继续给予手足部紫草油常规外敷,随访 6 个月,未再发生手足不良反应。

### 4. 讨论

HFS 是在实施癌症化疗时引起的皮肤损伤,是在手掌、指尖和脚底等四肢末端部发生的红斑、肿胀、感觉异常、指甲变形、以及色素沉着等一系列有害现象的统称[13]。少数患者发病时可出现溃疡和剧烈疼痛,严重时影响患者的日常生活,显著降低患者的生活质量,甚至导致患者生活自理能力的丧失[14]。但目前还没有确切的预防和治疗方法,因此在实施癌症化学治疗时,早期发现手足等皮肤发生的异常,迅速且适当的应对是至关重要的[15]。

研究发现 EGF 有特殊的生物学行为,它能促进上皮细胞的增殖分化,增强表皮细胞的活力,延缓表皮细胞的老化,使皮肤的细胞成分保持最佳状态,此外它还能刺激细胞外大分子(如纤维蛋白、透明质酸和胶原白等)的合成与分泌、滋润皮肤[16]。hEGF 能促使皮肤创面修复过程中的 DNA、RNA 和羟脯氨酸等物质的合成,诱导分化成熟的表皮细胞逆转化为表皮干细胞,加速创面肉芽组织的生成和上皮细胞的增殖,以缩短创面的愈合时间[17] [18]。将 hEGF 喷于创面可形成薄膜,有效避免皮肤过敏,且其不经胃肠道,可避免胃肠道反应、腹胀等现象的发生,有助于促进糜烂处表面的修复、愈合,进而提高临床疗效。重组人表皮生长因子为 DNA 重组技术所得的一种细胞分裂促进因子,属于外源性 EGF,对人体无致敏性,可结合细胞膜表面的 EGF 受体,激活蛋白酶,加速蛋白质的合成,亦可刺激角质细胞的增殖分化,进而促进上皮细胞的生长,并促使成纤维细胞、上皮细胞等多种细胞向创面迁移,加速组织再生与修复,可缩短 HFS 患者的创面愈合时间[19] [20]。

为加快患者康复,减轻患者痛苦,本例患者经验性的使用紫草油联合 hEGF 给予治疗[21]。紫草油中最有效药物为紫草,该种药物有效成分具有抗炎、止血活血、调节免疫细胞等功能,紫草油是一种植物制剂,实现润肤止痛的效果,紫草油属于中药油性膏剂,其在患者皮损处擦拭一次后,可形成油膜层,隔绝外界细菌侵入,抑制创面细菌生长,加快创面愈合[22]。手足综合征治疗中运用紫草油涂擦治疗,充分发挥紫草油清热解毒、活血祛瘀、收敛生肌止痛的功效,从而改善临床症状,达到促进四肢创口愈合,预防及治疗 HFS 的目的[23]。有研究表明,应用紫草油患者疼痛评分呈现逐渐降低趋势,说明紫草油具有止痛效果,这主要得益于紫草的抗炎作用[24] [25]。缓解了创面炎症反应,紫草油中诸药配伍,充分发挥协同作用,加快患者创面肉芽组织成长速度,实现患者创面的快速愈合;由此可知,经紫草油擦拭治疗的患者,愈合时间短,说明紫草油擦拭治疗方案的治疗效果显著。本观察中的两例患者创面愈合后在继续口服索拉非尼,同时继续外用紫草油,病情未复发,紫草油是否能促进表皮血管生长,从而预防 HFS 的发生,有待进一步观察研究。

综上所述,本观察发现在 EGFR-TKI 类靶向药物所致的 HFS 的治疗中,紫草油联合表皮生长因子的治疗方案可以加快创面愈合速度,降低疼痛,加快创面组织生长,预防 HFS 复发,其安全性和有效性有待大样本临床研究证实。

## 重要声明

### 作者贡献声明

苗长丰和李雄共同负责文章的撰写和修改;房伟负责患者资料的收集和內容筛选;陈东东和李惠民负责信息的整理;田宏伟负责最终版本的修订。

### 伦理声明

本个案报道通过了甘肃省人民医院医学伦理委员会的审核批准。

### 基金项目

甘肃省自然科学基金(21JR7RA622; 20JR10RA403)。

### 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] Hartke, J., Johnson, M. and Ghabril, M. (2017) The Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **34**, 153-159. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.011>
- [3] Llovet, J.M., Brú, C. and Bruix, J. (1999) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease*, **19**, 329-338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
- [4] Tang, W., Chen, Z., Zhang, W., et al. (2020) The Mechanisms of Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: Theoretical Basis and Therapeutic Aspects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 87. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0187-x>
- [5] 李晓明,姚立鹏,程丽慧. 索拉菲尼对肝细胞癌凋亡和自噬相关蛋白表达的影响及耐药分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(1): 7-11.
- [6] Damsin, T., Collignon, J., Lebas, E., et al. (2019) Treatment of Mucocutaneous Toxicity of Target Therapy in Oncology. *Revue Médicale de Liège*, **74**, 7-14.
- [7] Ehmman, L.M., Heinemann, V. and Wollenberg, A. (2011) New Tyrosine Kinase and EGFR Inhibitors in Cancer Therapy. Cardiac and Skin Toxicity as Relevant Side Effects. Part B: Skin. *Internist (Berl)*, **52**, 1359-1364. <https://doi.org/10.1007/s00108-011-2896-2>
- [8] Ai, L., Xu, Z., Yang, B., et al. (2019) Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reaction: Practical Advice on Diagnosis, Mechanism, Prevention, and Management. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **12**, 1121-1127. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1689122>
- [9] Degen, A., Alter, M., Schenck, F., et al. (2010) The Hand-Foot-Syndrome Associated with Medical Tumor Therapy—Classification and Management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **8**, 652-661. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x>
- [10] Lipworth, A.D., Robert, C. and Zhu, A.X. (2009) Hand-Foot Syndrome (Hand-Foot Skin Reaction, Palmar-Plantar Erythrodysesthesia): Focus on Sorafenib and Sunitinib. *Oncology*, **77**, 257-271. <https://doi.org/10.1159/000258880>
- [11] 赵德华,王继生,楚明明,等. 抗肿瘤药物引起手足综合症的机制及防治措施[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1437-1442.
- [12] 美国卫生及公共服务部,国立卫生研究院,国家癌症研究所. 常见不良反应事件评价标准 4.0 版[Z]. 2009.
- [13] Miller, K.K., Gorcey, L. and McLellan, B.N. (2014) Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome and Nail Changes: A Review of Clinical Presentation, Etiology, Pathogenesis, and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71**, 787-794. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.019>
- [14] Urakawa, R., Tarutani, M., Kubota, K., et al. (2019) Hand Foot Syndrome Has the Strongest Impact on QOL in Skin Toxicities of Chemotherapy. *Journal of Cancer*, **10**, 4846-4851. <https://doi.org/10.7150/jca.31059>
- [15] Nikolaou, V., Syrigos, K. and Saif, M.W. (2016) Incidence and Implications of Chemotherapy Related Hand-Foot

- Syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety*, **15**, 1625-1633. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1238067>
- [16] 吴美玉, 阮靖华, 钟伯雄. 人表皮生长因子的研究进展[J]. 生物工程学报, 2020, 36(12): 2813-2823.
- [17] Li, J. and Yan, H. (2018) Skin Toxicity with Anti-EGFR Monoclonal Antibody in Cancer Patients: A Meta-Analysis of 65 Randomized Controlled Trials. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **82**, 571-583. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3644-2>
- [18] Zhao, B., Li, J., Chen, Q., *et al.* (2020) A Treatment Combination of IGF and EGF Promotes Hair Growth in the Angora Rabbit. *Genes (Basel)*, **12**, 24. <https://doi.org/10.3390/genes12010024>
- [19] Purdom, S. and Chen, Q.M. (2005) Epidermal Growth Factor Receptor-Dependent and -Independent Pathways in Hydrogen Peroxide-Induced Mitogen-Activated Protein Kinase Activation in Cardiomyocytes and Heart Fibroblasts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **312**, 1179-1186. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.077057>
- [20] 赵宏, 刘昱辉. 人表皮细胞生长因子及其研究进展[J]. 生物技术进展, 2011, 1(2): 122-129.
- [21] 郭顺华, 郝晓宇, 庄太凤. 表皮生长因子联合紫草油对新生儿严重臀红的治疗与护理效果[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(1): 131-134.
- [22] 赵诚, 单苏圆, 王未娟. 基于转化生长因子  $\beta 1$  和血管内皮生长因子研究紫草油促进肛裂术后创面修复的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(6): 1137-1140.
- [23] 郭琴, 吉津, 刘聪, 等. 复方紫草油促进 CO<sub>2</sub> 点阵激光术后创面修复的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2021, 20(5): 487-489.
- [24] 张历元, 李元文, 迟庆, 等. 复方紫草油体外抑菌实验研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1133-1138.
- [25] 陈丽丽, 杨晓玲, 张艳花, 等. 紫草油涂擦肛周治疗肛周疾病术后的临床观察[J]. 中外医学研究, 2021, 19(17): 53-55.