

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.032

1例卡培他滨致晚期结肠癌患者手足综合征循证干预与药学监护*

漆婷婷, 胡志强, 马雪, 廖龙飞, 蒋倩, 肖洪涛[△]

(四川省肿瘤医院研究所·四川省癌症防治中心·电子科技大学医学院附属肿瘤医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师在1例卡培他滨致晚期结肠癌患者手足综合征(HFS)治疗过程中的药学监护作用。方法 临床药师采用循证药学方法,结合临床数据,分析卡培他滨致晚期结肠癌患者HFS的原因,协助医师制订个体化药物治疗方案,并在治疗过程中对患者提供全程药学监护。结果 通过药学监护,患者再次采用卡培他滨治疗,获得了完善的个体化治疗,保证了化学治疗的临床疗效。结论 临床药师基于循证药学参与抗肿瘤药物不良反应HFS的监护,可促进抗肿瘤药物的合理使用,提高治疗的有效性和安全性。

关键词:临床药师;卡培他滨;手足综合征;结肠癌;循证药学;药学监护

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)17-0119-05

Evidence-Based Intervention and Pharmaceutical Care for One Advanced Colon Cancer Patient with Hand-Foot Syndrome Induced by Capecitabine

QI Tingting, HU Zhiqiang, MA Xue, LIAO Longfei, JIANG Qian, XIAO Hongtao

(Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute · Sichuan Cancer Center · Cancer Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of one advanced colon cancer patient with hand-foot syndrome(HFS) induced by capecitabine during the treatment. **Methods** By combining evidence-based pharmacy with clinical data, the clinical pharmacists analyzed the causes of HFS induced by capecitabine in patients with advanced colon cancer, assisted doctors to formulate an individualized drug treatment plan, and provided full pharmaceutical care for patients during treatment. **Results** Through the pharmaceutical care, the patients were treated with capecitabine again, obtained perfect individualized treatment, and the clinical efficacy of chemotherapy for patients was ensured. **Conclusion** Clinical pharmacists participating in the monitoring of adverse drug reactions(HFS) of anti-tumor drugs based on evidence-based pharmacy can promote the rational use of anti-tumor drugs and improve the efficacy and safety of treatment.

Key words: clinical pharmacist; capecitabine; hand-foot syndrome; colon cancer; evidence-based pharmacy; pharmaceutical care

卡培他滨为口服的氟尿嘧啶类化学治疗(简称化疗)药物,目前多用于治疗结直肠癌、乳腺癌和胃癌,手足综合征(HFS)是其常见药品不良反应(ADR)之一。仅用卡培他滨治疗患者HFS的发生率为43%~71%^[1]。尽管HFS不会对生命造成威胁,却会严重降低生活质量,影响治疗依从性,对预后造成一定影响。目前尚不明确HFS的病理生理机制,临床多以维生素B₆作为防治手段,但其有效性有待探讨。在此通过对临床药师参与的1例卡培他滨致晚期结直肠癌患者HFS的临床资料

进行分析,并对其发病机制及治疗策略进行循证分析,基于目前最佳证据为肿瘤药物相关性HFS患者提供个体化药物治疗方案和药学监护。现报道如下。

1 临床资料

现病史:患者,女,56岁。因“升结肠腺癌术后化疗后腹腔淋巴结转移、肺转移再次化疗后20余天”于2018年6月11日入院。2年前因“右下腹痛3天”至外院就诊,考虑升结肠癌,于2017年2月17日行“剖腹探查术+升结肠癌根治术”。基因检测示,基因野生型(未

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题[20PJ111];中华医学会临床药学会分会吴阶平医学基金会科研课题[320.6750.19090-27];四川省科技计划项目[2021YJ0123]。

第一作者:漆婷婷,女,博士,主管药师,研究方向为临床药学、靶向纳米载体与递送,(电话)028-85420311(电子信箱)qitt33@163.com。

[△]通信作者:肖洪涛,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学与个体化药物治疗,(电话)028-85420338(电子信箱)xht927@163.com。

- anti-inflammatory strategies[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020,34(2):11-15.
- [23] ZHANG SY, LI L, SHEN AZ, et al. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia[J]. Clin Drug Investig, 2020,40(6):511-518.
- [24] BAYRY J, JAWHARA S. Intravenous Immunoglobulin Therapy Eliminates Candida albicans and Maintains Intestinal Homeostasis

in a Murine Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(6):1473.

- [25] JAWHARA S. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients? [J]. Int J Mol Sci, 2020,21(7):2272.

(收稿日期:2020-08-24;修回日期:2021-01-18)

见报告)。术后行6周期SOX方案化疗,复查提示肿瘤进展。于2017年12月22日入我院治疗,更换为二线FOLFIRI方案化疗4周期,肿瘤再次进展。更换为三线方案“西妥昔单抗 800 mg, ivgtt, d0 + 雷替曲塞 4 mg, ivgtt, d1 + 卡培他滨片 1500 mg, po, bid, d1 - d14, q21 d”, 化疗3周期。此次入院拟行第4周期三线化疗。

既往史:2016年10月因阑尾炎行阑尾切除术;3年前左手骨折;余无特殊。

体格检查:生命体征正常。身高160 cm, 体重53 kg, 体表面积1.53 m²。手足皮肤干燥、色素沉着, 足部水泡、脱皮不伴疼痛。该症状于2018年6月初出现, 至入院时未缓解。

辅助检查:入院当天血、尿、粪便常规, 生化, 心电图均正常。胸部全腹CT示病情稳定。

入院诊断:升结肠中分化腺癌(pT4N1M0ⅢB期)术后化疗后腹腔淋巴结;肺转移再次化疗靶向治疗后。

治疗经过:入院时考虑卡培他滨片所致1级HFS, 医师嘱患者口服维生素B₆片, 继续原方案化疗。临床药师根据循证检索结果, 提出维生素B₆片不能预防和治疗HFS。医师认为维生素B₆片无明显不良反应, 可口服。6月15日行第4周期原方案化疗, 同时临床药师对患者进行用药教育。患者于7月3日再次入院, 手足皮肤红斑, 可见多处蜕皮, 严重的红肿龟裂伴疼痛, 行走受限。HFS加重, 美国国家癌症研究所不良反应标准术语(NCI-CTCAE)分级为2~3级, 影响生活质量。医师提出停用卡培他滨片, 临床药师建议口服塞来昔布胶囊200 mg, 每日2次, 并外用尿素软膏, 医师采纳。于7月5日行第5周期化疗, 予“西妥昔单抗 800 mg, ivgtt, d0 + 雷替曲塞 4 mg, ivgtt, d1 + 塞来昔布胶囊 200 mg, po, bid”。出院后继续服用塞来昔布胶囊共3周, 每日外用尿素乳膏3次。临床药师对患者进行用药教育。7月31日, 患者再次入院, 手足皮肤红肿, 少量脱皮, 不伴疼痛, HFS恢复至0~1级, 医师认为可恢复卡培他滨片化疗, 临床药师提出给药剂量应调整为原剂量的75%, 医师采纳。8月2日行第6周期化疗, 予“西妥昔单抗 800 mg, ivgtt, d0 + 雷替曲塞 4 mg, ivgtt, d1 + 卡培他滨片 1000 mg, po, bid, d1 - d14, q21d”。患者经治疗后症状控制良好, HFS缓解, 卡培他滨片减量至75%。出院后2周药师电话随访, 患者HFS相关症状未加重, 顺利完成本周期化疗。

2 循证方法

应用循证药学分析临床问题, 按PICO原则转换临床问题, 即P(population), 口服卡培他滨出现HFS; I(intervention), 预防或治疗措施、药物; C(comparison), 安慰剂或其他阳性对照; O(outcome), HFS症状缓解率等。

文献检索:通过美国国立临床诊疗指南数据库(NGC)、国际指南联盟(GIN)、英国国家卫生与临床优化

研究所(NICE)、美国国立综合癌症网络(NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)、美国临床肿瘤学会(ASCO)等中英文数据库、指南和协会网站检索指南, 检索PubMed, Embase, The Cochrane Library及万方、中国知网、维普等数据库获取系统评价(SR)及随机对照试验(RCT)。检索时间为自建库至2020年9月。中文检索词为“肿瘤化疗”“皮肤毒性”“手足综合征”“卡培他滨”“预防”“治疗”, 英文检索词为“Chemotherapy”“Skin and subcutaneous tissue disorders”“Hand - Foot Syndrome”“Palmar - Plantar Erythrodysesthesia”“Capecitabine”“Prevention”“Treatment”。

3 药学监护

3.1 HFS的处理及用药教育

HFS是卡培他滨常见的易于辨别的ADR, 但患者多在家中服药, 易忽视早期症状, 不利于医务人员指导。临床药师对该患者实施用药监护, 通过每日查房, 和患者零距离接触, 获得患者既往用药情况及ADR等信息, 制订用药监护计划, 对患者进行用药教育。第1周期口服卡培他滨片化疗时, 临床药师告知患者口服卡培他滨片, 1次3片, 早晚各1次, 餐后30 min内服用, 每周连续服用14 d, 21 d为1周期, 可能出现的ADR包括厌食、腹泻、腹痛、呕吐、口腔炎、疲劳困倦、白细胞/粒细胞减少、血小板减少、贫血、HFS等。HFS主要表现为手足麻木、感觉异常、皮肤肿胀或红斑、脱屑、水泡或严重疼痛。预防措施包括, 避免高温(如暴晒), 穿宽松鞋袜, 避免局部受压, 避免手足摩擦, 防止出汗过多, 使用润肤剂;同时, 应注意口腔清洁, 用药期间应监测血常规与肝肾功能, 如出现严重症状, 应立即联系医师或药师。

该患者行西妥昔单抗 + 雷替曲塞 + 卡培他滨化疗3周期后出现卡培他滨所致1级HFS^[2]。医嘱口服维生素B₆片预防HFS, 临床药师提出维生素B₆片不能预防HFS, 但医师认为坚持使用。临床药师对患者进行用药教育:保持手足皮肤湿润, 避免接触洗衣粉等对刺激性大的物品;若出现手足干裂、红肿, 可用温水浸泡10 min后涂抹含绵羊油的润手霜或凡士林软膏;尽量避免手足部位皮肤损伤, 可使用防晒霜, 避免阳光直接照射;若出现水泡请医务人员处理;出现脱皮时不要用手撕, 可用消毒的剪刀剪去掀起部分。化疗4周期后, 患者出现3级HFS, 影响生活质量。临床医师提出停用卡培他滨片, 临床药师建议口服塞来昔布和外用尿素乳膏, 医师采纳。患者口服塞来昔布3周、外用尿素乳膏4周后, 再次入院时HFS明显好转, 恢复至1级。医师认为可恢复卡培他滨片化疗, 临床药师提出剂量应调整为原剂量的75%, 医师采纳。

3.2 卡培他滨剂量调整

服用卡培他滨出现1级HFS时, 可维持原剂量治疗;

出现2级或3级HFS时应中断使用卡培他滨,直至恢复正常或严重程度降至1级;出现3级HFS后,再次使用卡培他滨时应减少剂量。卡培他滨剂量调整方案见表1。

表1 发生不同等级HFS时卡培他滨剂量调整方案

Tab.1 Dose adjustment of capecitabine in patients with different grades of HFS

NCI-CTCAE 分级	治疗过程 NCI-CTCAE 分级情况	剂量调整
1 级	维持原剂量	维持原剂量
2 级	第1次出现,暂停用药,直至恢复0~1级	100%
	第2次出现,暂停用药,直至恢复0~1级	75%
	第3次出现,暂停用药,直至恢复0~1级	50%
	第4次出现,永久中止治疗	
3 级	第1次出现,暂停用药,直至恢复0~1级	75%
	第2次出现,暂停用药,直至恢复0~1级	50%
	第3次出现,永久中止治疗	

该患者口服卡培他滨化疗3周期后,首次出现1级HFS,未调整剂量,按原方案化疗。第4周期化疗后,患者HFS加重,NCI-CTCAE分级为2~3级。循证检索结果显示,目前尚无循证指南推荐HFS的治疗策略,缺乏评估HFS治疗效果的大型对照试验。对HFS最有效的治疗是暂停用药或调整剂量,症状通常在1~2周内改善,治疗的主要目的是控制症状。该患者的HFS缓解过程,说明临床药师的药监可保障患者口服化疗药的安全性。

4 讨论

4.1 ADR 鉴别

患者行3周期西妥昔单抗+雷替曲塞+卡培他滨化疗后,出现手足皮肤干燥,色素沉着,考虑药物引起的皮肤毒性可能性大。卡培他滨和西妥昔单抗均有较常见的皮肤毒性反应,从临床表现、时间关联性等方面分析该症状由何种药物引起。

卡培他滨是5-氟尿嘧啶(5-FU)前体药物,口服经胃肠道吸收,体内在酶的作用下转化为5-FU发挥作用。HFS为手掌-足底感觉迟钝或化疗引起肢端红斑,是卡培他滨片常见的剂量限制性ADR。据报道,仅用卡培他滨化疗的患者中,43%~71%的患者存在不同程度的HFS,发生3级以上HFS的比例为10%~17%^[1,3]。HFS的危险因素包括卡培他滨片剂量、女性和影响药物代谢的遗传变异。根据NCI-CTCAE,将HFS归类为皮肤和皮下组织障碍项下,除了感觉异常,通常有皮肤改变或皮炎,如局部可见明显的边界清楚掌跖红斑和水肿,指甲可见色素沉着,病情进一步发展,局部红斑发展为水泡,继而脱屑、糜烂、溃烂。

西妥昔单抗为表皮生长因子受体抑制剂,可引起皮肤毒性反应,主要表现为痤疮样疹(弥漫性丘疹脓疱性痤疮样疹),可见于2/3以上使用任何这些药物的患者,仅5%~10%的患者很严重^[4],由发红的毛囊为基

础的丘疹和脓疱构成,通常无粉刺。痤疮样疹通常有剂量依赖性,早期出现,多于治疗1周内发生。皮损通常发生于面部、躯干和四肢,不累及手掌和足底,还可能存在于毛囊间皮肤脱屑,1/3的患者皮疹伴有显著瘙痒^[5]。

该例患者临床表现上,初期仅为手足皮肤干燥,色素沉着,后加重为手足皮肤可见多处脱皮,严重的红肿龟裂伴疼痛,行走受限。皮损仅累及手掌和足底,未出现使用西妥昔单抗常见的面部、躯干和四肢的痤疮样疹。症状发生时,患者的氟尿嘧啶累积剂量为16.8 g(10.98 g/m²),卡培他滨的累积剂量为126 g(82.35 g/m²)。症状发生时间为开始西妥昔单抗+雷替曲塞+卡培他滨治疗后的2.5个月,更符合卡培他滨片所致HFS的特点。因此,该患者症状为卡培他滨片引起的HFS。

4.2 卡培他滨致HFS机制

HFS是化疗药物常见剂量限制性毒性反应之一。1974年,ZUEHLKE^[6]首次报道了1例接受米托坦治疗的患者出现HFS。HFS的病理改变为基底角化细胞空泡变性、真皮血管周围淋巴细胞浸润、凋亡角化细胞、真皮水肿,症状表现为手足麻木、感觉异常、麻刺感、皮肤肿胀或红斑、脱屑、水泡或严重疼痛。目前,卡培他滨片引起HFS的机制尚不明确,可能包括以下4个方面。

1) 环氧合酶(COX)炎症反应:大多数临床医师认为,HFS是一种由COX-2在手掌和足底过度表达介导的炎症反应,由卡培他滨或其代谢物直接或间接触发^[7-8]。显微镜下观察HFS组织,发现全身白细胞浸润、血管扩张、水肿^[9]。但直接证据有限,大多数临床试验为小规模单中心研究,故需要大规模多中心临床试验进一步验证。

2) 卡培他滨及其代谢产物累积:卡培他滨或其代谢物是否直接或间接引发炎症反应尚不清楚;皮肤中代谢物的累积可能是HFS发生的原因,但卡培他滨代谢物的血浆浓度与HFS的发生或严重程度无明显相关性。大多数临床医师认为,HFS由手足炎症引起,可能由卡培他滨或卡培他滨的代谢物引起^[10]。卡培他滨引起的HFS可能通过激活半胱天冬酶依赖的凋亡通路,减少角质细胞数量,刺激细胞线粒体功能障碍而形成的^[8]。卡培他滨相关的HFS毒性代谢物尚不清楚,药物活性代谢产物在卡培他滨的HFS中起关键作用^[11-13]。但仍需进行大规模研究,探索HFS的生物标志物,为卡培他滨个体化治疗提供依据。

3) 参与代谢和吸收的酶和转运体:HFS可能与卡培他滨代谢和吸收的酶和转运体的活性有关,但很难确定引起HFS确切的酶或转运体。卡培他滨代谢酶活性的表达差异及基因多态性在药物疗效和ADR方面扮演着重要角色,尤其是胞苷脱氨酶(CDA)、羧酸酯酶(CES)、胸苷磷酸化酶(TPase)、二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)、胸苷

酸合成酶(TYMS)、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的基因多态性与HFS的关系被广泛研究,并取得了一定进展^[14-15]。尽管目前可对整个DPYD和TYMS进行基因测序,但仍不适用于临床^[15]。越来越多的证据表明,黄种人患者与白种人患者相比,在接受基于氟尿嘧啶或卡培他滨的治疗时,严重ADR的发生率更低,可能的原因是膳食中叶酸摄入量和药物基因组学的差异。一项关于HFS预测因子的RCT结果显示,血浆和红细胞中的叶酸水平对HFS的发生具有预测作用,且在全基因组测序结果中,筛查出了300个可能预测HFS发生的基因变异^[16]。

4) 角质细胞毒性反应:人皮肤角质细胞表达多种转运蛋白和代谢酶,为包括治疗药物、有机溶剂和致癌物在内的一系列外来物质的生物转化提供了积极的外排和吸收能力。生物代谢酶和转运被认为在人类皮肤的第二个屏障功能,皮肤中的药物转运体可能在决定细胞内药物浓度和代谢产物方面起着至关重要的作用^[17]。现有研究主要集中在卡培他滨及其代谢产物对角质细胞的毒性反应上,对其在皮肤中代谢和转运的研究较少。

4.3 HFS防治

预防措施是治疗策略的核心。一项大型前瞻性RCT^[18]发现,每天使用3次尿素乳膏可有效预防轻度至中度HFS的发生。一项随机试验纳入了152例采用卡培他滨治疗胃肠道癌症或乳腺癌的患者,比较了每日3次、持续6周使用10%外用尿素乳膏与含抗氧化剂的外用润肤剂预防HFS的效果,结果外用尿素乳膏组的HFS发生率低于含抗氧化剂的润肤剂组(22%比40%),两组患者的HFS严重程度相近^[19]。另一项前瞻性RCT^[20]结果显示,与安慰剂相比,手掌和足底止汗剂的应用可显著降低HFS的发病率。尽管没有证据支持,其他预防措施也被推荐,包括避免热水洗澡、剧烈运动,以及在服药期间避免穿紧身衣服和鞋子^[21]。

有效的药物干预是研究的热点。尽管目前的数据还不够充分,地塞米松在治疗多柔比星引起的HFS中显示出应用前景^[22-24]。一项Ⅲ期前瞻性RCT^[25]研究了塞来昔布治疗卡培他滨诱导的HFS的效果,治疗组中1级和2级HFS的发生率显著降低。可能的原因是局部药物通过COX介导的炎症反应引起血管损伤。1篇纳入140项研究的Meta分析^[26]显示,口服塞来昔布(每次200~400 mg,每日2次,持续12~18周)可显著降低中至重度(2级和3级)HFS的风险[OR=0.37, 95% CI(0.19, 0.71)]。然而,长期使用塞来昔布可能引起心血管ADR和上消化道出血风险。因此,使用塞来昔布预防HFS的获益-风险比并不高。由于发现HFS类似于由维生素B₆(吡哆醇)缺乏症引起的一种大鼠疾病(肢端痛),卡培他滨相关

的HFS常用维生素B₆(每日剂量100~300 mg)进行经验性治疗。但维生素B₆的用途尚不明确。CORRIE等^[27]进行的一项RCT发现,维生素B₆可降低卡培他滨诱导的3/4级HFS发生率。但另外2项前瞻性RCT^[16, 28]发现,维生素B₆在预防卡培他滨相关HFS方面无任何益处,对于安慰剂组中发生2/3级HFS后接受非盲维生素B₆治疗的患者,并未改善症状。2篇Meta分析^[26, 29]得出结论,证据不足以推荐使用维生素B₆预防化疗诱导的HFS。因此,在获得更多高级别循证医学证据前,不推荐使用维生素B₆来预防HFS。对HFS最有效的治疗是暂停用药或调整剂量,症状通常在1~2周内改善。治疗的主要目的是控制症状,支持性措施包括局部皮质类固醇抗炎,护理糜烂和溃疡的伤口,以防止感染,局部角质软化剂减少角化过度,经常使用润肤剂,控制疼痛^[25]。有限的证据证明,局部应用二甲基亚砜、尼古丁贴片,口服维生素E和细胞保护剂安磷汀可能对HFS有效^[22];化疗过程中在腕部或踝部放置冰袋局部冰敷可能有帮助,因为减少了手足部的血流量。但都还需要进一步的前瞻性随机研究进行验证。

4.4 小结

HFS是卡培他滨常见ADR,若不及时处理,可影响患者日常生活,尤其是发生湿疹脱皮、起泡、剧痛或溃疡时。HFS的发病机制尚不清楚,尚无指南推荐有效的HFS防治策略。在缺乏具体证据的情况下,大多数专家小组建议将减少剂量或推迟治疗作为主要治疗策略^[6]。对于经历2/3级HFS的患者,建议中断治疗,直到症状缓解至1级或更低;对于出现严重HFS的患者,在后续使用卡培他滨时应减少剂量。除了减量和中断治疗外,支持性治疗也有助于减轻症状。目前临床HFS的主要预防措施有使用局部软膏、皮质类固醇、尼古丁贴片、COX-2抑制剂等。临床药师协助医师鉴别抗肿瘤药物ADR及分级,运用循证药学方法,积极开展药学监护及用药教育,并结合患者的具体情况,推荐了个体化的药物调整方案,最终确保患者化疗方案的顺利进行。

参考文献

- [1] TWELVES C, WONG A, NOWACKI MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26):2696-2704.
- [2] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2020-08-13]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [3] OSHAUGHNESSY JA, BLUM J, MOISEYENKO V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide,

- methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(9): 1247-1254.
- [4] JATOI A, GREEN EM, ROWLAND JR KM, et al. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147[J]. *Oncology*, 2009, 77(2): 120-123.
- [5] KIMYAI-ASADI A, JIH MH. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors[J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(1): 129-131.
- [6] ZUEHLKE RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy[J]. *Dermatologica*, 1974, 148(2): 90-92.
- [7] ZHANG RX, WU XJ, WAN DS, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1348-1353.
- [8] ZHANG RX, WU XJ, LU SX, et al. The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 953-957.
- [9] LASSERE Y, HOFF P. Management of hand foot syndrome in patient treated with capecitabine (Xeloda) [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2004, 8(Suppl 1): S31-S40.
- [10] LOU Y, WANG Q, ZHENG JQ, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome[J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(10): 1591-1601.
- [11] LOU Y, WANG Q, ZHENG JQ, et al. Identification of the Novel Capecitabine Metabolites in Capecitabine-Treated Patients with Hand-Foot Syndrome[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2018, 31(10): 1069-1079.
- [12] ZHANG J, WU J, LI H, et al. An *in vitro* liver model on microfluidic device for analysis of capecitabine metabolite using mass spectrometer as detector[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 68: 322-328.
- [13] DERISSEN EJ, JACOBS BA, HUITEMA AD, et al. Exploring the intracellular pharmacokinetics of the 5-fluorouracil nucleotides during capecitabine treatment[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5): 949-957.
- [14] 李响, 刘铎, 吴东媛, 等. 卡培他滨相关基因多态性与手足综合征关系的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(2): 149-153.
- [15] ROSMARIN D, PALLES C, CHURCH D, et al. Genetic Markers of Toxicity From Capecitabine and Other Fluorouracil-Based Regimens: Investigation in the QUASAR2 Study, Systematic Review, and Meta-Analysis[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(10): 1031-1039.
- [16] YAP YS, KWOK LL, SYN N, et al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome [J]. *JAMA Oncology*, 2017, 3(11): 1538-1545.
- [17] SHARMA AM, UETRECHT J. Bioactivation of drugs in the skin: relationship to cutaneous adverse drug reactions[J]. *Drug Metab*, 2014, 46(1): 1-18.
- [18] REN ZG, ZHU KS, KANG HY, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8): 894-900.
- [19] HOFHEINZ RD, GENCER D, SCHULZ H, et al. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(22): 2444-2449.
- [20] TEMPLETON AJ, RIBI K, SURBER C, et al. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08) [J]. *The Breast*, 2014, 23(3): 244-249.
- [21] FARR KP, SAFWAT A. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with chemotherapy and its treatment [J]. *Case Rep Oncol*, 2011, 4(1): 229-235.
- [22] 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.
- [23] DRAKE RD, LIN WM, KING M, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil-induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies [J]. *Gynecologic Oncology*, 2004, 94(2): 320-324.
- [24] LORUSSO V, MANZIONE L, SILVESTRI N. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer [J]. *Annals of Oncology*, 2007, 18(6): vi70-vi73.
- [25] HOESLY FJ, BAKER SG, GUNAWARDANE ND, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome complicated by pseudomonal superinfection resulting in bacterial sepsis and death: case report and review of the literature [J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(12): 1418-1423.
- [26] MACEDO LT, LIMA JPN, SANTOS LVD, et al. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2014, 22(6): 1585-1593.
- [27] CORRIE PG, BULUSU R, WILSON CB, et al. A randomized study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(4): 585-587.
- [28] KANG YK, LEE SS, YOON DH, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24): 3824-3829.
- [29] CHEN M, ZHANG L, WANG Q, et al. Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome Caused by Chemotherapy: A Systematic Review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72245.

(收稿日期: 2020-10-27; 修回日期: 2021-01-22)