

- (9):780-794.
- [9] 成香,杜若飞,周会月,等.结直肠癌造口患者夫妻疾病沟通现状及影响因素[J].护理学杂志,2021,36(1):10-13.
- [10] Siminoff L A, Zyzanski S J, Rose J H, et al. The Cancer Communication Assessment Tool for Patients and Families (CCAT-PF): a new measure[J]. Psychooncology, 2008,17(12):1216-1224.
- [11] Lim J W, Shon E J. The dyadic effects of family cohesion and communication on health-related quality of life: the moderating role of sex[J]. Cancer Nurs, 2018, 41(2):156-165.
- [12] Lim J W. Communication, coping, and quality of life of breast cancer survivors and family/friend dyads: a pilot study of Chinese-Americans and Korean-Americans[J]. Psychooncology, 2014,23(11):1243-1251.
- [13] Mallinger J B, Griggs J J, Shields C G. Family communication and mental health after breast cancer[J]. Eur J Cancer Care, 2006,15(4):355-361.
- [14] Shin D W, Shin J, Kim S Y, et al. Family avoidance of communication about cancer: a dyadic examination[J]. Cancer Res Treat, 2016,48(1):384-392.
- [15] Manne S L, Ostroff J S, Norton T R, et al. Cancer-related relationship communication in couples coping with early stage breast cancer[J]. Psychooncology, 2006, 15(3):234-247.
- [16] 张锦涛,方晓义,戴丽琼.夫妻沟通模式与婚姻质量的关系[J].心理发展与教育,2009,25(2):109-115.
- [17] Tong W, Li P, Zhou N, et al. Marriage improves neuroticism in Chinese newlyweds: communication and marital affect as mediators[J]. J Fam Psychol, 2018,32(7): 986-991.
- [18] 王艺璇,李惠萍,张婷,等.乳腺癌患者照顾者照护体验质性研究的 Meta 整合[J].护理学杂志,2019,34(6):87-91.
- [19] 方积乾.医学统计学与电脑实验[M].3版.上海:上海科学技术出版社,2006:437-441.
- [20] 吴明隆.结构方程模型:AMOS的操作与应用[M].2版.重庆:重庆大学出版社,2010:212-243.
- [21] 温忠麟,侯杰泰,马什赫伯特.结构方程模型检验:拟合指数与卡方准则[J].心理学报,2004,36(2):186-194.

(本文编辑 韩燕红)

外用益生菌乳膏预防卡培他滨所致手足综合征

王东梅,夏春梅,黄澜

External probiotic cream application prevents capecitabine induced hand-foot syndrome Wang Dongmei, Xia Chunmei, Huang Lan

摘要:目的 探究外用益生菌乳膏缓解卡培他滨所致手足综合征的临床疗效。方法 将210例卡培他滨化疗的晚期肿瘤患者随机分为益生菌组、凡士林对照组及空白对照组各70例;完成研究分别为63、67、59例。益生菌组化疗期间手足外用含双歧杆菌及乳酸菌的益生菌乳膏1周;凡士林组只应用凡士林乳膏,方式同益生菌组;空白对照组采取一般护理措施。结果 益生菌组手足皮肤双歧杆菌及乳酸杆菌阳性率显著高于另外两组,且金黄色葡萄球菌、棒状杆菌阳性率显著低于另外两组(均 $P<0.0125$),化疗期间益生菌组手足综合征发生率及严重程度也显著低于另外两组($P<0.05$, $P<0.0125$)。结论 外用益生菌乳膏有利于抑制卡培他滨化疗患者的皮肤致病菌,降低卡培他滨所致手足综合征的发生率及严重程度。

关键词:恶性肿瘤; 化疗; 卡培他滨; 手足综合征; 凡士林; 益生菌

中图分类号:R473.73 **文献标识码:**B **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.07.012

手足综合征(Hand-foot Syndrome, HFS)是恶性肿瘤患者化疗过程中的常见不良反应,表现为肢端红斑、疼痛及感觉异常^[1]。卡培他滨为氟尿嘧啶的前体药物,临床应用广泛,其所致HFS发生率可高达50%,且常发生在化疗第2个周期^[2]。HFS可显著影响患者的生活质量,症状明显患者因为无法耐受而调整化疗方案甚至终止化疗,进而影响肿瘤治疗的远期预后。虽然手足局部低温治疗、局部激素治疗及饮食指导等可一定程度预防HFS,但效果仍然有

限^[3-4]。因此亟待探索新型安全有效的HFS预防措施^[5]。目前,HFS的发生机制尚不明确,主流观点认为是化疗药物的毒性作用引起组织炎症反应。另外,手足部位皮肤具有丰富的汗腺且药物通过小汗腺管排泄,使得药物易渗透手掌和足底的角质层,这可能是HFS发生在手足部位的主要原因^[6]。近年来研究发现,皮肤菌群紊乱与皮肤非感染性疾病发生有关,如特应性皮炎、银屑病等^[7-8]。而益生菌可有效抑制皮肤致病菌繁殖,减轻炎症反应进而缓解皮损症状^[9]。鉴此,本研究针对接受卡培他滨化疗晚期肿瘤患者,通过手足局部预防性外用自制益生菌乳膏,观察皮肤益生菌定植及对致病菌的抑制情况,并观察其降低卡培他滨所致HFS发生率及严重程度的作用,初步明确外用益生菌对于调节皮肤菌群结构及防治HFS的临床应用价值。

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院肿瘤腔镜外科(黑龙江 哈尔滨,150001)

王东梅:女,本科,主管护师

通信作者:黄澜,huanglanhaerbin@163.com

科研项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(2018450)

收稿:2021-11-22;修回:2022-01-18

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,纳入 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在哈尔滨医科大学附属第一医院接受单独或联合应用卡培他滨化疗的晚期肿瘤患者为研究对象。纳入标准:年龄 30~75 岁;经病理学确诊为恶性肿瘤;首次接受化疗。排除标准:既往皮肤病患病史,或现阶段处于其他皮肤病活动期;3 个月内使用过抗生素或益生菌制剂;2 年以上酗酒史和吸烟史;伴有代谢性疾病,如肥胖症和糖尿病等;伴有其他自身免疫性疾病,如白塞病、系统性红斑狼疮等。共纳入 210 例患者,按入院先后顺序进行编号,利用随机数字表法将患者随机分为空白对照组、凡士林组、益生菌组,每组 70 例。患者均接受 3~6 个周期以卡培他滨为基础的化疗方案,卡培他滨单独或联合用药,剂量为 1 000~1 250 mg/m²,2 次/d,连续用药 2 周,餐后半小时温水送服,间隔 1 周,3 周为 1 个化疗周期。随访时间包括患者整个化疗过程,住院患者每天观察,出院患者进行电话随访至整个化疗结束。共 189 例患者完成本研究,其中益生菌组 63 例(失访 3 例,因肿瘤进展更改为其他方案 3 例、中途放弃治疗 1 例),凡士林组 67 例(失访 1 例,更改方案 1 例、放弃治疗 1 例),对照组 59 例(失访 4 例,更改方案 5 例、放弃治疗 2 例)。三组一般资料比较,见表 1。

表 1 三组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	肿瘤类型(例)			化疗方案(例)				
		男	女		结肠癌	胃癌	乳腺癌	卡培他滨 单药	卡培他滨+ 奥沙利铂	卡培他滨+奥沙 利铂+贝伐珠单抗	卡培他滨+ 伊立替康	卡培他滨+伊立 替康+贝伐珠单抗
对照组	59	32	27	61.25±11.98	24	15	20	22	10	5	17	5
凡士林组	67	37	30	60.45±11.58	25	28	14	19	15	8	16	9
益生菌组	63	39	24	60.20±12.30	23	22	18	20	12	7	15	9
F/χ^2		0.887		0.584	4.574			3.028				
P		0.642		0.992	0.334			0.933				

1.2 干预方法 ①空白对照组。无任何外用药干预,仅采取常规预防护理措施,包括告知患者手足避免过度压力和皮肤摩擦,尽可能将皮肤暴露在空气中,避免潮湿,禁忌阳光直射,防止局部皮肤温度过高,手套和鞋袜不宜过紧等一般护理措施。②凡士林组。在空白对照组的基础上,利用凡士林进行手足皮肤涂抹,每个化疗周期第 1 天即开始外用凡士林乳膏,均匀涂抹手足皮肤,3 次/d,至每个化疗周期结束,化疗间歇期停用。③益生菌组。在空白对照组基础上应用益生菌乳膏,外用方式同凡士林组。益生菌乳膏制备:将乳双歧杆菌(Bifidobacterium Lactis, JYBR-390)及嗜酸乳杆菌(Lactobacillus acidophilus, JYLA-126)混合干粉(中科嘉亿,中国山东)与凡士林乳膏等质量比例混合,其中益生菌干粉活性菌含量≥108 CFU/g。

1.3 评价方法 整个化疗过程跟踪随访,评估以下指标。①手足皮肤菌群定植检测指标。皮肤样本采集,检测益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)和条件致病菌(金黄色葡萄球菌、棒状杆菌及链球菌)的培养阳性率;外用益生菌后 1 周,告知患者采样前 24 h 内应禁止一切手足皮肤清洁行为。首先用蘸取硫代硫酸钠菌液的无菌棉签涂搽患者手足皮肤后置于 10 mL 硫代硫酸钠增菌液中,之后将增菌液振荡,取 1 mL 滴至培养平板涂板。35℃ 常规培养 48 h 后,挑取平板上单独的菌落进行质谱鉴定,得出鉴定菌种。②HFS 发病率及严重程度。整个化疗过程密切观察患者肢体末端皮肤变化并详细记录,依据患者是否出现以及出现 HFS 的手或足最严重的病变进行 HFS 严重程度等级划分。如患者出现 HFS 相关症状,及时告知

主管医生。参照国际肿瘤通用毒性标准 4.0 版对 HFS 诊断:Ⅰ级,感觉异常(如麻木和灼烧感),并伴有轻微皮肤变化(如红斑),无疼痛感,对日常生活无影响;Ⅱ级,皮肤变化(如脱皮和水肿等),伴有疼痛,轻微影响日常生活;Ⅲ级,严重皮损表现(如脱屑、溃疡),伴有剧烈疼痛,严重影响患者生活自理能力^[10]。1.4 统计学方法 应用 SPSS23.0 软件进行统计分析,三组间比较采用方差分析、 χ^2 检验或 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间比较采用 Boferroni 法或 Dunn 法多重比较。检验水准 $\alpha=0.05$, χ^2 分割检验水准 $\alpha=0.0125$ 。

2 结果

2.1 三组益生菌及条件致病菌阳性率比较 见表 2。

表 2 三组益生菌及条件致病菌阳性率比较 例

组别	例数	乳酸杆菌	双歧杆菌	金黄色葡萄球菌	棒状杆菌	链球菌
对照组	59	16	3	33	31	31
凡士林组	67	23	4	36	37	34
益生菌组	63	51*#	36*#	16*#	15*#	26
χ^2		42.749	63.611	14.696	15.606	1.831
P		0.000	0.000	0.001	0.000	0.400

注:*与凡士林组比较, $P<0.0125$;#与对照组比较, $P<0.0125$ 。

2.2 三组化疗期间 HFS 发生率及严重程度比较 见表 3。

3 讨论

皮肤是人体重要的器官之一,是人体防御的第一道屏障。人体皮肤表面定植着大量的微生物,其中多数为细菌,构成了机体最庞大且最复杂的微生态系统。目前 HFS 发生是否与皮肤菌群紊乱有直接关系尚不得而知,但已经明确皮肤菌群紊乱与多种皮肤非

感染性疾病有关,包括银屑病、皮炎、痤疮、银屑病、湿疹等^[11]。HFS也是一种炎症性疾病,提示皮肤菌群与HFS可能有关,因此调整皮肤菌群可能是防治HFS的有利手段。本研究通过给予患者外用益生菌乳膏,发现其可促进益生菌定植于皮肤并抑制条件致病菌繁殖,并有效降低HFS的发生率及严重程度。

表3 三组化疗期间HFS发生率及严重程度比较 例

组别	例数	发生	严重程度		
			I级	II级	III级
对照组	59	38	15	14	9
凡士林组	67	27 [#]	14	8	5
益生菌组	63	13 ^{*#}	10	2	1
χ^2/H		24.124		8.190	
P		0.000		0.017	

注: * 与凡士林组比较, $P<0.0125$; # 与对照组比较, $P<0.0125$ 。益生菌组严重程度与其他两组比较, 均 $P<0.05$ 。

表2结果显示, 益生菌组金黄色葡萄球菌、棒状杆菌阳性率显著低于凡士林组及对照组, 且乳酸杆菌和双歧杆菌阳性率显著高于凡士林组和对照组(均 $P<0.0125$), 表明外用益生菌乳膏有利于抑制皮肤条件致病菌定植。可能因为益生菌对皮肤条件致病菌定植的竞争性抑制作用, 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扩增等, 维持皮肤菌群稳态^[12]。而皮肤菌群紊乱与皮肤疾病密切关系, 故近年来双歧杆菌和乳酸杆菌属等益生菌种属被用于改善皮肤疾病, 如增强皮肤抵抗力、降低皮肤敏感性^[13]、治疗特异性皮炎^[14]等。益生菌对于上述条件致病菌定植的抵抗作用还可能改善菌群结构, 进而预防HFS。表3显示, 益生菌组HFS发生率及严重程度均显著低于凡士林组及对照组($P<0.05$, $P<0.0125$), 表明外用益生菌乳膏有利于降低HFS发生率、减轻HFS严重程度。

目前临床现有的HFS防治手段效果甚微, 多采用综合对症治疗等非特异性措施。本研究发现, 凡士林组HFS发生率显著低于对照组($P<0.0125$), 表明凡士林涂抹手足皮肤可以从某种程度降低HFS发生率, Webster-Gandy等^[15]也曾报道, 用温和的润肤剂, 如凡士林羊毛脂软膏为基础原料的霜或凝胶, 可一定程度预防HFS, 但确切机制尚不明确。

4 小结

本研究通过给予卡培他滨化疗的晚期肿瘤患者外用益生菌乳膏, 结果显示能有效抑制条件致病菌皮肤定植, 降低卡培他滨所致HFS发生率及严重程度。本研究为单中心临床研究, 未来尚需多中心大样本随机对照临床试验进一步证实外用益生菌对HFS的防治作用。同时, 本研究仅检测了5种手足皮肤定植菌群, 未来需进一步利用基因测序等手段评价HFS患者皮肤菌群结构特点, 设计更有针对性的益生菌干预策略。

参考文献:

[1] Nikolaou V, Syrigos K, Saif M W. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(12):1625-1633.

[2] Masuda N, Lee S J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(22):2147-2159.

[3] 杨笑梅, 廖鑫, 聂新, 等. 卡培他滨致患者腹泻和手足综合症的防护[J]. 护理学杂志, 2014, 29(9):37-39.

[4] Scotté F, Tourani J M, Banu E, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19):4424-4429.

[5] Sacks D, Baxter B, Campbell B C V, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2018, 13(6):612-632.

[6] Martschick A, Sehoul J, Patzelt A, et al. The pathogenetic mechanism of anthracycline-induced palmar-plantar erythrodysesthesia[J]. Anticancer Res, 2009, 29(6):2307-2313.

[7] Langan E A, Künstner A, Miodovnik M, et al. Combined culture and metagenomic analyses reveal significant shifts in the composition of the cutaneous microbiome in psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2019, 181(6):1254-1264.

[8] Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4703.

[9] Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, et al. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: a review of literature on acne and microbiota[J]. Dermatologic Therapy, 2020, 33(3):e13279.

[10] Saif M W, Elfiky A A. Identifying and treating fluoropyrimidine-associated hand-and-foot syndrome in white and nonwhite patients[J]. J Support Oncol, 2007, 5(7):337-343.

[11] Scharschmidt T C, Fischbach M A. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome[J]. Drug Discov Today Dis Mech, 2013, 10(3-4):e83-e89.

[12] 温禾, 姚煦. 外用益生菌在防止特异性皮炎中的应用[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(9):707-709.

[13] Guéniche A, Bastien P, Ovigne J M, et al. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin[J]. Exp Dermatol, 2010, 19(8):e1-e8.

[14] Lopes E G, Moreira D A, Gullón P, et al. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays[J]. J Appl Microbiol, 2017, 122(2):450-461.

[15] Webster-Gandy J D, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre[J]. Eur J Oncol Nurs, 2007, 11(3):238-246.