

论著·临床研究

冷冻疗法对子宫颈癌患者化疗致周围神经病变及手足综合症的疗效研究*

陈莉, 钱榕, 陈英, 林振孟[△]

(福建医科大学附属肿瘤医院/福建省肿瘤医院妇科肿瘤科, 福建 福州 350014)

[摘要] **目的** 探讨冷冻疗法在预防子宫颈癌化疗致周围神经病变(CIPN)及手足综合征(HFS)中的作用。**方法** 选取2019年9月至2022年1月该院收治的子宫颈癌患者126例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,每组63例。对照组予以常规护理,研究组在常规护理基础上加用冷冻疗法(在静脉滴注紫杉类药物前15 min开始冷敷四肢,直至输注结束后30 min)。比较2组患者化疗第3、6周期及结束后3个月CIPN及HFS发生率。**结果** 2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者化疗第3、6周期,结束后3个月CIPN发生率均明显低于对照组,化疗第3、6周期HFS发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 冷冻疗法能有效预防子宫颈癌患者CIPN及HFS,值得临床推广应用。

[关键词] 冷冻疗法; 宫颈肿瘤; 化疗致周围神经病变; 手足综合征

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.014

中图法分类号:R737.33;R730.53

文章编号:1009-5519(2023)02-0245-05

文献标识码:A

Effect of cryotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and hand-foot syndrome in cervical cancer patients*

CHEN Li, QIAN Rong, CHEN Ying, LIN Zhenmeng[△]

(Department of Gynecological Oncology, Fujian Medical University Cancer Hospital / Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of cryotherapy in the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and hand-foot syndrome (HFS) in cervical cancer. **Methods** A total of 126 cervical cancer patients treated in this Hospital from September 2019 to January 2022 were selected. They were divided into study group and control group according to the random number table method, with 63 cases in each group. The control group was given routine nursing measures, while the study group was given cryotherapy on the basis of routine nursing (cold compress on the limbs 15 minutes before the intravenous infusion of taxanes until 30 minutes after the end of the infusion). The incidences of CIPN and HFS in the 3rd and 6th cycles of chemotherapy and three months after the end of chemotherapy were compared between the two groups. **Results** The difference in baseline data between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The incidence of CIPN in the study group was lower than that in the control group in the 3rd and 6th cycles of chemotherapy and three months after the end of chemotherapy, the incidence of HFS in the 3rd and 6th cycles in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Cryotherapy can effectively prevent CIPN and HFS in cervical cancer patients, and it is worthy of clinical application.

[Key words] Cryotherapy; Uterine cervical neoplasms; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; Hand-foot syndrome

子宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤,也是肿瘤患者死亡的主要原因之一^[1]。化疗是子宫颈癌

的重要治疗方式,使肿瘤降期有利于手术切除、控制癌细胞生长、延长患者生存时间和提高治愈率^[2]。紫

* 基金项目:福建省肿瘤医院院内资助项目(2021YN16)。

作者简介:陈莉(1984—),本科,主管护师,主要从事妇科肿瘤护理工作。 [△] 通信作者, E-mail:304914796@qq.com。

杉类药物属疗效确切的二萜生物碱类化合物,是子宫颈癌化疗基石药物之一^[3]。然而,紫杉类药物伴随多种不良反应,包括化疗致周围神经病变(CIPN)、手足综合征(HFS)、骨髓抑制、过敏反应等^[4]。

CIPN 是抗肿瘤药物最常见的不良反应之一,以感觉神经病变为主,表现为四肢远端呈对称性、“长袜和手套”样分布的麻木、刺痛、冷觉过敏、蚁行感等;部分出现运动神经及自主神经受损,表现为肌肉乏力、萎缩、震颤、无法完成精细动作(如扣纽扣、电脑打字等)、血压改变^[5]。HFS 也称为掌足红肿,是最常见的局部皮肤不良反应之一,发生率为 6%~42%,引起 HFS 的最常见药物为多柔比星、5-氟尿嘧啶、多西紫杉醇等^[6]。HFS 通常表现为手掌和(或)足底感觉异常、龟裂、红斑、肿胀和疼痛,可发展为水泡、脱屑、糜烂和溃疡,甚至造成组织坏死、截肢、感染性休克等;同时,HFS 使患者工作及日常活动受限、生活质量降低^[7]。有研究表明,使用冷冻疗法能有效降低化疗引起的不良反应,包括口腔黏膜炎、脱发和指甲剥离^[8]。本研究探讨了冷冻疗法对预防子宫颈癌化疗患者 CIPN 及 HFS 的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2019 年 9 月至 2022 年 1 月本院收治的子宫颈癌患者 126 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组,每组 63 例。

1.1.2 纳入标准 (1)病理检查确诊为子宫颈癌;(2)化疗方案中含紫杉类药物;(3)年龄 18~75 岁;(4)依从性高,完成化疗计划;(5)配合良好,自行完成本研究各项调查问卷表。

1.1.3 排除标准 (1)合并严重脑、肾、肝等基础疾病;(2)预计生存期低于 6 个月;(3)合并糖尿病周围神经病变、雷诺综合征、纤维肌痛等。

1.2 方法

1.2.1 干预措施

1.2.1.1 对照组 采用常规护理,具体方法:(1)入院宣教,告知化疗注意事项及相关不良反应,减轻患者恐慌、紧张心理;(2)生活指导,注意防跌倒、防寒冷刺激、防磕碰、防锐器伤、防晒伤等,保持皮肤清洁干燥,适当活动、劳逸结合,穿宽松衣裤,手脚避免频繁摩擦。(3)饮食指导,鼓励患者多摄入新鲜蔬菜、水果,选择易消化、营养丰富食物。

1.2.1.2 研究组 在常规护理基础上加用冷冻疗法,具体方法:(1)成立研究小组,经培训后掌握与患

者沟通技巧、化疗及不良反应相关知识、各项调查问卷表填写方式等。(2)干预前将冷冻手套和冷冻袜子(内层含有法兰绒,外层含有弹性凝胶包)置于-20℃冷冻冰箱储存 2 h 以上。干预时为患者佩戴合适的冷冻手套(覆盖手掌和手腕)和冷冻袜子(覆盖足部和脚踝),紫杉醇静脉滴注前 15 min 开始冷敷,直至输注完成后 30 min,期间每 45 分钟更换手套和袜子,当患者无法耐受时立即停止冷冻疗法。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 CIPN 采用世界卫生组织制定的 CIPN 分级标准评估 CIPN 严重程度,分为 5 个级别:(1)0 级为正常;(2)1 级为感觉异常,深腱反射减弱;(3)2 级为严重感觉障碍,轻度无力;(4)3 级为无法忍受的感觉障碍,运动明显减弱;(5)4 级为瘫痪^[9]。

1.2.2.2 HFS 采用美国国立癌症研究所常见不良反应评价标准 5.0 版评估 HFS,分为 4 个级别:(1)0 级为无异常;(2)1 级为无痛性轻微皮肤改变或皮炎(如红斑、水肿或过度角化等);(3)2 级为痛性皮肤改变(如剥落、水泡、过度角化等),影响工具性日常生活活动;(4)3 级为重度皮肤改变(如剥落、水泡、角化过度等),伴疼痛,影响自理性日常生活活动^[10]。

1.2.2.3 评估时间 输注紫杉醇后数小时内出现急性神经病变,即使在化疗结束后数月甚至数年 CIPN 症状仍未见缓解称为“滑行”现象^[11]。HFS 通常在化疗药物给药后 2 d 至 1 周内出现,且可能在治疗后持续长达 10 个月^[12]。因此,在第 3、6 次化疗后第 7 天、化疗结束后 3 个月评估 HFS 及 CIPN。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 2 组患者年龄、文化程度、体重指数、化疗前低白蛋白血症、化疗前贫血、肿瘤部位、子宫颈癌切除术史、病理分期、雌激素受体、孕激素受体比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 2 组患者化疗第 3、6 周期及结束后 3 个月 CIPN 发生情况比较 2 组患者化疗前均无周围神经病变。研究组患者在冷敷过程中出现轻微刺痛、麻木、发红 5 例,但患者可以耐受,继续按计划完成冷冻疗法。2 组患者化疗期间均未出现 4 级 CIPN。研究组患者化疗

第 3、6 周期及结束后 3 个月 CIPN 发生率均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者化疗第 3、6 周期及化疗结束后 3 个月 HFS 发生情况比较 2 组患者化疗前四肢皮肤均无异

常, 化疗期间均未出现 3 级 HFS。研究组患者化疗第 3、6 周期 HFS 发生率均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者化疗结束后 3 个月 HFS 发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	研究组($n=63$)	对照组($n=63$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.8 ± 8.8	59.4 ± 8.9	0.413	0.680
文化程度[$n(\%)$]			1.070	0.301
初中及以下	45(71.4)	50(79.4)		
高中及以上	18(28.6)	13(20.6)		
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.8 ± 2.0	21.2 ± 2.2	1.602	0.112
化疗前低蛋白血症[$n(\%)$]			0.479	0.489
是	13(20.6)	10(15.9)		
否	50(79.4)	53(85.1)		
化疗前贫血[$n(\%)$]			1.653	0.199
是	17(27.0)	11(17.5)		
否	46(73.0)	52(82.5)		
肿瘤部位[$n(\%)$]			0.797	0.372
左侧	32(50.8)	27(42.9)		
右侧	31(49.2)	36(57.1)		
子宫癌切除术史[$n(\%)$]			0.151	0.698
是	43(68.3)	45(71.4)		
否	20(31.7)	18(28.6)		
病理分期[$n(\%)$]			1.070	0.301
I、II 期	45(71.4)	50(79.4)		
III、IV 期	18(28.6)	13(20.6)		
雌激素受体[$n(\%)$]			1.178	0.278
阳性	47(74.6)	52(82.5)		
阴性	16(25.4)	11(17.5)		
孕激素受体[$n(\%)$]			0.571	0.450
阳性	44(69.8)	40(63.5)		
阴性	19(30.2)	23(36.5)		

表 2 2 组患者化疗第 3、6 周期及结束后 3 个月 CIPN 发生情况比较(n)

组别	n	化疗第 3 周期				化疗第 6 周期				化疗结束后 3 个月			
		无	1 级	2 级	3 级	无	1 级	2 级	3 级	无	1 级	2 级	3 级
研究组	63	44	11	6	2	39	14	7	3	47	10	5	1
对照组	63	27	21	11	4	23	24	12	4	33	19	9	2
Z	—	2.915				2.604				2.509			
P	—	0.004				0.009				0.012			

注: —表示无此项。

表 3 2 组患者化疗第 3、6 周期及结束后 3 个月 HFS 发生情况比较 (n)

组别	n	第 3 次化疗			第 6 次化疗			化疗结束后 3 个月		
		无	1 级	2 级	无	1 级	2 级	无	1 级	2 级
研究组	63	59	3	1	56	5	2	59	3	1
对照组	63	51	8	4	47	11	5	58	4	1
Z	—	2.145			2.069			0.722		
P	—	0.032			0.039			0.470		

注：—表示无此项。

3 讨 论

3.1 冷冻疗法对子宫颈癌化疗患者 CIPN 的疗效 紫杉类药物具有抑制肿瘤细胞快速分裂并诱导凋亡,但对正常细胞的结构和功能产生严重的影响。脊髓背根神经节主要由感觉神经细胞组成,负责接收躯体感受器的全部神经冲动,化疗时紫杉类药物在脊髓背根神经节积聚后引起 CIPN^[13]。CIPN 对患者生活质量造成负面影响,并与心理困扰、跌倒风险和睡眠障碍等有关,同时引起化疗药物剂量的减少、中止,从而降低抗肿瘤疗效^[14]。目前,尚未有明确药物预防和治理 CIPN,一项荟萃分析表明,非药物干预比药物干预更有效^[15]。美国肿瘤护理协会明确指出,护士在管理 CIPN 中发挥着重要作用,护理工作中应重点关注 CIPN^[16]。本研究结果显示,研究组患者均可按计划完成冷冻疗法,表明冷冻疗法的耐受性、安全性均较高。研究组患者化疗第 3、6 周期及结束后 3 个月 CIPN 发生率均明显低于对照组,表明冷冻疗法可预防子宫颈癌化疗患者 CIPN 的发生。与相关研究结果一致。一项多中心随机对照研究表明,使用奥沙利铂、多西紫杉醇或紫杉醇治疗的肿瘤患者,佩戴冷冻手套可减少刺痛、灼热感,并提高生活质量^[17]。BAILEY 等^[18]进行的一项荟萃分析表明,冷冻治疗耐受性良好,未发现严重不良反应,是预防接受紫杉烷类化疗患者发生 CIPN 的有效方法。

3.2 冷冻疗法对子宫颈癌化疗患者 HFS 的疗效 手掌和脚底含有丰富的汗腺,部分化疗药物的代谢产物通过汗液排泄,易滞留在皮肤的角质层,导致皮肤氧化损伤和有毒自由基的产生;同时,手、足部容易受摩擦及机械压力,输注化疗药物时毛细血管损伤引起药物外渗,进一步造成 HFS。虽然绝大多数 HFS 患者具有自限性,且较少危及生命,但能降低患者社会功能,干扰日常活动,影响治疗的依从性^[19]。有研究表明,相比于干燥症、甲沟炎、色素沉着、皮疹等皮肤不良反应,HFS 对患者生活质量的影响最大,预防 HFS 是临床护理工作的重要组成部分^[20]。本研

究结果显示,2 组患者化疗结束后 3 个月 HFS 发生率均较低,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明 HFS 具有可逆性,恢复较好。研究组患者化疗第 3、6 周期 HFS 发生率均明显低于对照组,表明冷冻疗法可降低化疗期间 HFS 发生率,与相关研究结果相似。ZHENG 等^[21]将 101 例化疗患者分为冷冻组(51 例)和对照组(50 例),结果显示,对照组患者中 1 级 HFS 发生率为 38%,2 级 HFS 发生率为 2%。冷冻组患者中只有 1 例患者发生 1 级 HFS,无一例患者发生 2 级 HFS。

3.3 冷冻疗法预防子宫颈癌化疗患者 CIPN、HFS 的机制 目前,冷冻疗法的具体作用机制并未完全明确,可能原因:(1)CIPN、HFS 均属于剂量限制性毒性,其发生及严重程度与化疗药物峰值浓度和总累积剂量密切相关。行冷冻疗法时寒冷刺激四肢血管收缩后血流灌注减少,使到达末端的化疗药物减少,限制了化疗药物的局部影响。(2)体温降低导致四肢皮肤细胞的代谢和生化活动减弱,减少了巨噬细胞活性及炎症^[22]。

总之,冷冻疗法是安全、简便、耐受性好的方法,可有效降低子宫颈癌化疗患者 CIPN、HFS 发生率。

参考文献

[1] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: Incidence and disparities[J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232.

[2] SHARMA S, DEEP A, SHARMA A K. Current treatment for cervical cancer: An update [J]. Anticancer Agent Med Chem, 2020, 20(15): 1768-1779.

[3] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(9): 57-64.

[4] LU H, ZHA S, ZHANG W, et al. A systematic

- review and meta-analysis of nab-paclitaxel mono-chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 830.
- [5] BURGESS J, FERDOUSI M, GOSAL D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Epidemiology, pathomechanisms and treatment [J]. *Oncol Ther*, 2021, 9(2): 385-450.
- [6] 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.
- [7] HSU Y H, SHEN W C, WANG C H, et al. Hand-foot syndrome and its impact on daily activities in breast cancer patients receiving docetaxel-based chemotherapy [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2019, 43: 101670.
- [8] KADAKIA K C, ROZELL S A, BUTALA A A, et al. Supportive cryotherapy: A review from head to toe[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 47(6): 1100-1115.
- [9] 侯晓婷, 陆宇晗, 柏冬丽. 化疗致周围神经病变相关测评工具的研究进展 [J]. *中国护理管理*, 2017, 17(1): 128-132.
- [10] ANDERSON R T, KEATING K N, DOLL H A, et al. The hand-foot skin reaction and quality of life questionnaire: An assessment tool for oncology[J]. *Oncologist*, 2015, 20(7): 831-838.
- [11] FRADKIN M, BATASH R, ELMALEH S, et al. Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(25): 4698-4708.
- [12] FALCONE G, ARRIGONI C, DELLAFIORE F, et al. A systematic review and meta-analysis on the association between hand-foot syndrome (HFS) and cancer chemotherapy efficacy [J]. *Clin Ter*, 2019, 170(5): e388-e395.
- [13] KLEIN I, LEHMANN H C. Pathomechanisms of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Toxics*, 2021, 9(10): 229.
- [14] VERMEER C J C, HIENSCH A E, CLEEN-EWERK L, et al. Neuro-immune interactions in paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(10): 1369-1382.
- [15] LEEN A J, YAP D W T, TEO C B, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of neuroprotectants for paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 763229.
- [16] KANZAWA-LEE G A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Nursing implications [J]. *J Infus Nurs*, 2020, 43(3): 155-166.
- [17] BEIJERS A J M, BONHOF C S, MOLS F, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(1): 131-136.
- [18] BAILEY A G, BROWN J N, HAMMOND J M. Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(1): 156-164.
- [19] MILLER K K, GORCEY L, MCLELLAN B N, et al. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(4): 787-794.
- [20] URAKAWA R, TARUTANI M, KUBOTA K, et al. Hand foot syndrome has the strongest impact on QOL in skin toxicities of chemotherapy [J]. *J Cancer*, 2019, 10(20): 4846-4851.
- [21] ZHENG Y F, FU X, WANG X X, et al. Utility of cooling patches to prevent hand-foot syndrome caused by pegylated liposomal doxorubicin in breast cancer patients [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(33): 10075-10087.
- [22] MARKS D H, QURESHI A, FRIEDMAN A. Evaluation of prevention interventions for taxane-induced dermatologic adverse events: A systematic review [J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(12): 1465-1472.

(收稿日期: 2022-05-26 修回日期: 2022-10-10)