

· 中医护理 ·

本文引用:张良玉.索拉非尼治疗晚期原发性肝癌不良反应的观察及护理[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):1031-1035.

索拉非尼治疗晚期原发性肝癌不良反应的观察及护理

张良玉

(湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙 410006)

〔摘要〕 **目的** 总结并观察原发性肝癌患者口服索拉非尼的不良反应及护理要点。**方法** 将45例符合入组要求的肝癌患者纳入研究病例。随机分为两组,两组均采取口服索拉非尼治疗,对照组22例采取常规对症护理措施,观察组23例在对照组基础上结合中药口服和辨证施护。**结果** 观察组除1例晚期肝癌合并腹水患者在服用索拉非尼治疗1.5月后,因全身多脏器功能衰竭而死亡。其他所有病例在治疗期间发生的不良反应主要有:皮肤毒性反应(手足综合征、皮疹、脱皮),消化道反应(厌食、恶心呕吐、腹泻),高血压,白细胞低下,发热。观察组皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下发生率与严重程度明显降低,观察组发热发生率低,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组在皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下、发热不良反应平均持续天数较对照组明显缩短,两组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 索拉非尼作为治疗晚期肝癌的一种小分子靶向药物,服药期间应密切关注相关不良反应,及时采取中医治疗及辨证施护,能明显减轻不良反应,提高患者治疗依从性及生活质量。

〔关键词〕 原发性肝癌;索拉非尼;皮肤毒性反应;消化道反应;高血压;白细胞低下;发热;护理

〔中图分类号〕R248;R273 **〔文献标志码〕**B **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.09.026

Observation of Adverse Reactions of Sorafenib and Nursing Care in the Treatment of Advanced Liver Cancer

ZHANG Liangyu

(Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the adverse reactions sorafenib and summarize nursing points in patients with hepatic carcinoma. **Methods** 45 patients with liver cancer were enrolled in the study which were randomly divided into two groups. The patients in the two groups were orally administrated with sorafenib, and the control group ($n=22$) was given symptomatic nursing measures. The observation group ($n=23$) was treated with the dialectical nursing on the basis of the control group. **Results** In the observation group, one patient with advanced liver cancer complicated with ascites was administrated with Sorafenib, while the patient died with cardiopulmonary failure after 1.5 months. The adverse reactions in all cases occurred during the treatment were: skin toxicity (hand foot syndrome, rash, decrustation), gastrointestinal reactions (anorexia, nausea and vomiting, diarrhea), fatigue, hypertension, leukopenia, fever. The skin toxicity, gastrointestinal reactions, leukopenia, fever incidence and severity in the observation group significantly reduced, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The mean duration of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** Taking TCM nursing measures timely could significantly reduce the adverse reactions, improve patient compliance and quality of life in treatment of advanced liver cancer with the small molecular target drug, Sorafenib.

〔Keywords〕 primary liver cancer; Sorafenib; skin toxic reaction; gastrointestinal reaction; hypertension; leukocytopenia; pyrexia; nursing care

〔收稿日期〕2017-04-08

〔基金项目〕湖南省中医药管理局项目(201228)。

〔作者简介〕张良玉,女,副主任护师,研究方向:中医肿瘤护理,E-mail:327562290@qq.com。

原发性肝癌(以下简称肝癌)是临床上常见的恶性肿瘤之一。我国已成为世界范围内肝癌发病率和死亡率最高的国家^[1]。目前,以手术、放化疗、局部治疗等为主的综合治疗已在一定程度上提高了肝癌患者的5年生存率^[2]。

索拉非尼是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,具有直接抑制肿瘤增殖和阻断肿瘤新生血管形成的双重抗肿瘤作用,且可靶向针对于肝癌细胞,对机体正常细胞影响非常小,指南已将其作为治疗晚期肝癌的标准用药^[3],其治疗中晚期肝癌的临床疗效已经二项全球多中心的随机、双盲临床试验证实^[4-5]。然而,很多患者在服用索拉非尼治疗期间因药物的不良反应而被迫减量治疗甚或停药。观察我院肿瘤科2014年6月~2016年9月期间使用索拉非尼治疗的晚期肝癌患者,在一定程度上延长了晚期肝癌患者的生存时间,有效地阻止了患者病情的恶化,研究团队在患者服用索拉非尼期间采取有针对性的具有中医特色的规范化护理措施,大大减轻了药物相关的不良反应,使服药患者均能坚持按时按量完成服药周期,取得了良好的治疗效果,现将护理体会报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科2014年6月~2016年9月住院原发性肝癌患者45例,其中男33例,女12例,年龄26~69岁,中位年龄48岁;所有病例均为无手术切除指征的初治或复发晚期肝细胞癌患者,包括初治患者34例,复治患者11例;所有入组肝癌患者均经临床、影像学检查(B超、CT、MRI、肝动脉造影、PET)、血清甲胎蛋白(AFP)测定或经皮肝肿块穿刺活检,诊断符合中国抗癌协会肝癌专业委员会原发性肝癌的临床诊断与分期标准^[6]。所有入组患者预计生存期 ≥ 3 个月,Karnofsky评分均 ≥ 60 分。入组病例按随机数字表法分为两组。观察组23例,男18例,女5例,年龄 (36.2 ± 8.9) 岁,病程 (12.6 ± 3.8) 月,Child-Pugh分级A级12例、B级11例;对照组22例,男15例,女7例,年龄 (32.5 ± 12.4) 岁,病程 (12.6 ± 3.8) 月,Child-Pugh分级A级11例、B级11例;观察组辨证为津亏血燥证患者12例,胃阴亏虚证11例;对照组辨证为津亏血燥证患者11例,胃阴亏虚证11例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 中医辨证分型

据文献报道^[7],通过四诊合参,可将服用索拉非尼观察组患者分为两种中医证型,即津亏血燥证与胃阴亏虚证。津亏血燥证:表现为手足灼热感,感觉减退,四肢皮肤变硬、脱屑甚至皲裂,严重时局部皮肤出现红肿、剥脱、溃烂,疼痛难忍,舌红,少津,脉细数;胃阴亏虚证:表现为干呕,呃逆,纳差,神疲乏力,消瘦,舌红,少津,脉细数。

1.3 观察指标

①手足综合征根据症状发生的严重程度可分为3级^[8] 1级:肢体麻木,感觉迟钝,无痛性肿胀,手足出现红斑或不适感,不影响日常生活;2级:手足红斑和肿胀,并伴疼痛,对日常生活有影响,但总体能耐受;3级:出现手足疼痛、溃烂,不能正常生活及工作。②不良反应程度标准:参考WHO《抗癌药物急性及亚急性毒性反应的表现和分度标准》^[9],将毒性反应分为I、II、III、IV度,以III、IV度为严重不良反应。

2 靶向药物服用方法

所有患者均签署特殊用药治疗同意书,并对其进行靶向药物治疗健康宣教,口服索拉非尼药物治疗,每次400 mg(200 mg/片),每天2次,早晚空腹服用(餐前1 h或餐后2 h服用),持续服药,观察12周,若出现难以耐受的不良反应则改为200 mg/次,每天2次,或停药观察2周后视情况继续服用索拉非尼治疗。

3 护理

3.1 用药前的宣教

45例病例均为晚期原发性肝癌患者,部分患者既往已接受过手术、介入、放疗等综合治疗,治疗效果欠佳,患者对疾病的治疗已失去了信心,负面情绪会导致患者出现情绪低落,加之疾病带来的体力下降及相关临床症状,患者生活质量下降,严重影响其后续治疗效果。因此在使用分子靶向药物索拉非尼治疗前护理人员要对患者做好宣传教育工作,向病人详细讲解该药的治疗作用与疗效、相关注意事项及有可能出现的常见不良反应,并告知患者药物不良反应可以有效防治并减轻,且不良反应发生率因人而异,发生程度不一。

3.2 不良反应的观察与护理

中药汤剂治疗,津亏血燥证给予增液汤合当归饮子加减治疗(方药组成:玄参30 g,生地黄20 g,

麦门冬 25 g, 当归 20 g, 白芍 20 g, 川芎 15 g, 何首乌 10 g, 黄芪 30 g, 陈皮 10 g, 炙甘草 5 g, 荆芥 10 g, 防风 10 g, 白蒺藜 10 g) 治疗; 胃阴亏虚证给予麦门冬汤加减治疗(方药组成: 生晒参 15 g, 麦冬 25 g, 大枣 10 g, 粳米 20 g, 姜半夏 10 g, 陈皮 8 g, 石斛 10 g, 炙甘草 5 g) 水煎服, 每日 1 剂, 分 2 次温服。

3.2.1 胃肠道反应 患者主要表现为纳差、恶心呕吐及腹泻, 症状轻重不一, 对上述症状实施以下护理措施 (1) 药物服用指导: 药物要按时、按量服用, 不宜与食物同服, 宜餐前 1 h 或餐后 2 h 服用; (2) 饮食指导: 嘱患者少食多餐, 食物宜清淡营养易消化, 如果汁、稀饭、肉汤、鸡蛋羹、米汤、鱼汤等; 避免进食辛辣刺激、油腻食物; 同时保证每天液体摄入量在 3 000 mL 以上; (3) 腹泻护理: 观察患者大便性状和次数, 谨防患者脱水, 嘱患者饮用足够的淡盐水或清汤, 补充每日液体量和电解质, 维持机体水电解质平衡; 避免进食乳制品、辛辣刺激及油腻食物; 轻度腹泻可通过进食少渣、易消化、低纤维食物来缓解。同时嘱咐患者保持肛周皮肤清洁。

观察组在上述护理基础上行双侧足三里、内关穴穴位贴敷(止呕剂), 同时行上述穴位按摩。对出现纳差、恶心呕吐等胃肠道反应的患者予以饮食护理措施, 此类患者多表现为胃阴亏虚之恶心、呕吐, 嘱患者禁食生冷及难消化食物, 素体脾胃阳虚者更不适宜, 指导患者以花生、淮山、红枣、红豆等滋补阴虚之品熬粥食用。

3.2.2 皮肤毒性反应 手足综合征护理措施: 对于出现 1 级手足综合征患者, 建议使用软垫、穿棉袜等保护足部, 并可使用尿素软膏、芦荟汁或滋润性乳液等涂抹于患处, 可以适当减轻症状, 如果出现足部起茧严重, 可以请足疗师帮助修剪足部以协助治疗。

脱皮护理措施: ①嘱患者穿宽松的棉质衣物, 棉质衣物可以减少对皮肤的刺激, 不宜穿化纤、紧身衣服, 以免出现皮肤瘙痒、脱皮或过敏等症状; ②保持皮肤清洁: 宜使用温和的皮肤清洗液, 避免刺激性肥皂、药物、化妆品, 以免加重脱皮、瘙痒等症状; ③禁止搔抓、撕扯皮肤: 皮肤表皮脱落时不要强行撕扯, 以免造成皮肤损伤, 局部涂抹润肤乳或保湿霜以滋润皮肤。

皮疹护理措施: ①嘱咐患者勿用过热及碱性肥皂清洗局部皮肤, 以免刺激皮肤; ②平时穿宽松的棉质衣服, 减少局部挤压和摩擦, 皮疹处勿用手搔抓; ③嘱患者不要直接日晒, 外出时戴帽子或使用遮阳伞; ④沐浴后或睡前可在皮肤上涂抹保湿霜, 局部涂

抹尿素软膏和芦荟汁或炉甘石洗剂, 必要时遵医嘱口服抗过敏药物如苯海拉明。

观察组患者在上述护理基础上予以我科自制中药足浴包(苍术 10 g, 黄柏 10 g, 知母 10 g, 薏米 30 g, 当归 15 g, 生地黄 30 g, 白芍 15 g, 首乌 12 g, 地肤子 10 g, 秦艽 10 g, 防风 10 g, 甘草 6 g) 温水足浴护理。

3.2.3 白细胞低下 患者注意防寒保暖, 预防感冒; 病房每天定时空气消毒。因白细胞低下引起的乏力, 服用索拉非尼等分子靶向药物时患者出现的乏力症状是一种精神上、情绪上和体力上的疲倦感, 这种乏力很难通过休息得到缓解。护理措施: 指导患者白天不宜长时间卧床休息, 尽量多下床走动, 以免引起夜间难以入睡, 易醒, 导致睡眠质量下降; 嘱患者起床时动作宜缓慢, 以防出现头晕及跌倒; 同时可以通过音乐、书籍、游戏等方式使身体和大脑得到放松; 避免剧烈的运动, 避免饮用咖啡和浓茶。

观察组患者在上述护理基础上予以我科自制中药足浴包(免疫方: 磁石、石决明、党参、黄芪、当归、桑枝、枳壳、乌药、蔓荆子、白蒺藜、白芍、杜仲、牛膝、独活各 10 g) 温水足浴。

3.2.4 高血压 服用索拉非尼期间出现一过性血压升高无须特殊处理, 注意密切监测患者血压, 当监测到患者血压持续达 160/100 mmHg 以上时, 需要降压药物治疗, 遵医嘱给予降压治疗。观察组患者在上述护理基础上, 予以耳后降压沟、头顶百会穴以及曲池穴按摩。

3.2.5 发热 护理措施: (1) 患者多卧休息, 减少活动量; (2) 补充饮食营养: 进食易消化富含营养的流质或半流质食物; (3) 补充足够量的水分: 保证患者每天饮用温开水不少于 3 000 mL; (4) 体温 38.5 ℃ 以下时使用物理降温: 可使用温水擦浴及头部冷敷等; (5) 如出汗, 及时更换汗湿衣物, 防止着凉。

观察组患者在上述基础上予柴胡、金银花、黄芩、大青叶等中药煎汤灌肠护理。

3.3 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件包进行统计分析, 计数资料采用频数、百分数(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料用 " $\bar{x} \pm s$ " 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 结果

4.1 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者出现的不良反应主要是皮肤毒性反应

(皮疹、手足综合征)、胃肠道反应(厌食、恶心呕吐、腹泻)、乏力、高血压、白细胞低下、发热。两组治疗过程当中,观察组1例晚期肝癌合并腹水患者服用索拉非尼1.5月后,因心肺功能衰竭而死亡。与对照

组比较,观察组皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下、发热发生率明显降低,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。乏力与高血压发生情况,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者不良反应发生情况比较

(例)

组别	n	皮肤毒性反应	消化道反应	白细胞低下	乏力	发热	高血压
观察组	23	11*	7*	6*	5	4*	4
对照组	22	17	12	10	6	7	6

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

4.2 不良反应严重程度比较

与对照组比较,观察组皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下严重程度与对照组比较明显降低,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。乏力、高血压、发热情况,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见

表2。

4.3 不良反应持续天数

观察组在皮肤毒性反应、消化道反应、乏力、白细胞低下、发热不良反应平均持续天数较对照组明显缩短,两组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表2 两组患者不良反应严重程度比较

(例)

项目	观察组			对照组			χ^2	P
	I-II度	III-IV度	合计(%)	I-II度	III-IV度	合计(%)		
皮肤毒性反应*	6	5	11(47.8)	15	2	17(77.3)	4.19	0.04
消化道反应*	7	0	7(30.4)	7	5	12(54.5)	4.15	0.04
乏力	5	0	5(32.5)	4	2	6(27.3)	2.05	0.15
高血压	2	0	2(21.7)	3	0	3(13.6)	-	-
白细胞低下*	5	1	6(26.1)	3	7	10(45.5)	4.94	0.026
发热	4	0	4(17.4)	6	1	7(31.8)	0.87	0.35

表3 两组患者不良反应持续天数比较

($\bar{x}\pm s, d$)

组别	皮肤毒性反应	消化道反应	乏力	高血压	白细胞低下	发热
观察组	5.9±0.6	3.6±0.4	7.2±0.4	5.2±0.5	5.5±0.2	3.4±0.2
对照组	13.6±0.5	12.5±0.3	19.5±0.2	10.8±0.8	11.5±0.4	7.2±0.3
F值	46.66	83.14	129.53	30.32	79.27	50.20
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

5 讨论

索拉非尼作为治疗肝癌的小分子靶向药物,在我国用于治疗晚期肝癌已近十年,在一定程度上延长了肝癌患者的生存期,但是频发的药物不良反应影响了患者的生活质量,甚至影响了治疗的延续性。其常见的毒副作用主要为:皮肤毒性反应(皮疹、手足综合征、脱皮),消化道反应(厌食、恶心呕吐、腹泻),乏力,高血压,白细胞低下,发热等。反应剧烈者可见皮肤红肿、剥脱,甚至形成溃疡,疼痛剧烈,腹泻,呃逆,呕吐,乏力明显,体质量下降明显,常见舌红少津、脉细数。根据中医理论辨证论治,索拉非尼相关不良反应类似中医燥证特点,服用药物后可引起津亏血燥、胃阴不足之见症。因此,根据中医辨证

论治原则,津亏血燥证予以增液汤合当归饮子加减治疗,方中玄参生津养阴,启肾水以润燥,重用为君,麦冬滋阴润燥,生地黄养阴润燥。当归饮子中以四物汤(生地黄、芍药、当归、川芎)合何首乌养血润燥;有形之血不能速生,故重用黄芪补气生血,用少量陈皮以防上述药物之壅滞,阴虚易化燥生风,予防风、荆芥、白蒺藜祛风止痒,炙甘草调和诸药。诸药合用,共奏滋阴养血润燥之功。胃阴亏虚则应滋养胃阴,和胃降逆,方选麦门冬汤加减。方中大量麦冬甘寒生津润燥,臣以生晒参、粳米、炙甘草、大枣养胃阴,姜半夏降逆止呕,橘皮理胸腹之气,助半夏降逆止呕,加石斛以助全方滋阴养胃之功。

观察组采取对症护理措施配合中药辨证治疗及辨证施护后,除1例患者因多脏器功能衰竭死亡外,

其余病例均顺利完成治疗。本临床研究表明,采取对症护理措施配合中药辨证施护能有效减轻索拉非尼治疗晚期肝癌相关不良反应。人体内关、足三里穴位是临床常用的治疗胃肠道恶心、呕吐穴位,针刺、按摩、穴位贴敷这两个穴位止呕效果佳,观察组患者行双侧足三里、内关穴位按摩中医特色护理后胃肠道反应较对照组明显降低;对于皮肤毒性反应患者,采取自制中药足浴包进行足浴,其具有养血滋阴、健脾除湿、疏风止痒功效,可以促进局部血液循环,从而减轻局部皮肤毒性反应,通过对观察组患者使用中药足浴,患者皮肤毒性反应明显减轻;自制中药足浴包(磁石、石决明、党参、黄芪、当归、桑枝、枳壳、乌药、蔓荆子、白蒺藜、白芍、杜仲、牛膝、独活各10 g)具有补益肝肾、补气养血、活血祛风功效,因而具有增强患者免疫功能;耳后降压沟、头顶百会穴以及曲池穴按摩是临床降压经验用穴;中药灌肠是中医治疗发热的常用中医特色治疗,患者使用柴胡、金银花、黄芩、大青叶等清热解毒中药煎汤灌肠后退热效果明显。本研究表明,观察组患者使用上述中医特色护理措施后,皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下、发热发生率较对照组明显降低,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组皮肤毒性反应、消化道反应、白细胞低下严重程度与对照组比较明显降低,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组皮肤毒性反应、消化道反应、乏力、白细胞低下、发热不良反应平均持续天数较对照组明显缩短,两组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。乏力与高血压发生率观察组较对照组降低,乏力、高血压、发热严重程度观察组较对照组亦有降低,但两组比较差异

均无统计学意义,可能和统计病例样本较少有关,今后将扩大病例研究。

目前临床上关于索拉非尼治疗恶性肿瘤的研究大多是对其临床疗效的观察研究,对不良反应发生的研究及相应的应对措施和方法研究则少,临床上常出现患者因药物的毒副作用严重而不得已减量甚则停药。因此该方面的护理工作显得尤为重要,以更好地使患者达到最好的综合治疗效果,延长晚期肝癌患者的生存期,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 陈建国.中国肝癌发病趋势和一级预防[J].临床肝胆病杂志,2012,28(4):256-260.
- [2] 汤钊猷.21世纪肝癌临床面临的挑战[J].临床肝胆病杂志,2012,28(4):241-242.
- [3] 魏小勇,饶荣生.索拉非尼联合TACE治疗中晚期肝癌的临床观察[J].实用临床医学杂志,2009,10(11):17.
- [4] Lloret JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390.
- [5] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009,10(1):25-34.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌临床诊断与分期标准[J].中华肝脏病杂志,2001,9(6):324.
- [7] 陈 莲,韦艾凌,吕建林.中药减轻索拉非尼治疗肝癌所致毒副反应的临床观察[J].广西中医药,2015,38(3):24-26.
- [8] 彭刚艺.专业护士核心能力建设指南[M].广州:广东科技出版社,2009.1-50.
- [9] 杨 曼,祁兴顺,韩国宏.索拉非尼在肝癌治疗中的不良反应[J].临床肝胆病杂志,2014,30(3):278-281.

(本文编辑 李路丹)