



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.19

文章编号: 2095-1264(2024)06-0774-07

盐酸多柔比星脂质体所致间擦疹型 IV 级手足综合征 合并感染 1 例病例报道并文献复习

石 坚¹, 谢钟芸², 杨海峰^{1*}

(¹怀化市肿瘤医院 乳腺科, 湖南 怀化, 418000; ²怀化学院商学院, 湖南 怀化, 418000)

摘要: **目的** 通过案例分析多柔比星脂质体所致间擦疹型手足综合征的临床特点、危险因素及诊治方案,提醒临床医师在使用多柔比星脂质体时应密切关注用药安全。**方法** 对 1 例 36 岁女性乳腺癌患者使用多柔比星脂质体后出现间擦疹型 IV 级手足综合征合并感染的病例进行分析,并归纳和总结相关文献。**结果** 本例间擦疹型手足综合征可能由使用大剂量多柔比星脂质体(约每周 $18 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)而引起,经对症支持、抗感染、延迟化疗等处理,患者全身多处皮肤损伤愈合。**结论** 在使用多柔比星脂质体治疗过程中,应重视患者宣教、积极预防和早期识别,尤其需要关注患者的临床表现,鉴别可能导致的间擦疹型手足综合征,避免影响患者的生活质量和治疗效果。

关键词: 手足综合征; 乳腺癌; 间擦疹型; 盐酸多柔比星脂质体; 药物不良反应; 汗腺

中图分类号: R730.6; R737.9 **文献标识码:** A

Grade IV intertrigo-like hand-foot syndrome caused by doxorubicin hydrochloride liposome complicated with infection: a case report and worldwide literature review

SHI Jian¹, XIE Zhongyun², YANG Haifeng^{1*}

(¹Department of Breast Surgery, Huaihua Tumor Hospital, Huaihua, 418000, Hunan, China; ²Business School of Huaihua University, Huaihua, 418000, Hunan, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, risk factors, diagnosis and treatment of pegylated liposomal doxorubicin (PLD)-associated intertrigo-like hand-foot syndrome on a case-by-case basis, in order to remind clinicians to pay close attention to drug safety when using PLD. **Methods** The clinical case of a 36-year-old female breast cancer patient with grade IV intertrigo-like hand-foot syndrome caused by doxorubicin hydrochloride liposome and complicated with infection was analyzed, and the relevant literature was summarized. **Results** In this case, the intertrigo-like hand-foot syndrome was probably caused by high-dose (approximately $18 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ per week) administration of doxorubicin hydrochloride liposome. After symptomatic support, anti-infection, delayed chemotherapy and other treatments, the patient's multiple skin lesions healed. **Conclusion** In the process of treatment with doxorubicin hydrochloride liposome, we should pay attention to patient education, active prevention and early identification of the disease, especially pay attention to the clinical manifestations of patients, identify the possible of PLD-associated intertrigo-like hand-foot syndrome, so as to avoid affecting the quality of life and treatment effect of patients.

Keywords: Hand-foot syndrome; Breast cancer; Intertrigo-like; Doxorubicin hydrochloride liposome; Adverse drug reactions; Sweat gland

作者简介:石坚,男,主治医师,研究方向为乳腺肿瘤。

*通信作者:杨海峰,男,硕士,主治医师,研究方向为乳腺肿瘤。

0 前言

多柔比星(doxorubicin)是1969年从松链丝菌浅灰色变株(*Str. peuceetius var. caesius*)中提取分离得到的蒽环类抗生素。它通过选择性作用于DNA依赖性RNA聚合酶,抑制RNA合成,从而发挥抗肿瘤细胞增殖的作用^[1]。多柔比星以其确切的疗效,现已成为治疗乳腺癌的基石药物。然而,其在临床应用中常伴有脱发、骨髓抑制、心脏毒性和皮肤毒性等不良反应^[1]。多柔比星在首次使用时即可对心脏造成损伤,且具有剂量限制性、进展性及不可逆性,限制了其临床应用^[2]。为减轻多柔比星的心脏毒性,美国于1995年研发了聚乙二醇化脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)^[3]。与多柔比星相比,PLD通过脂质体包裹增加了药物直径,使其难以透过心肌细胞间隙,但易于渗透肿瘤组织中,从而减轻其心脏毒性。此外,PLD在肿瘤组织中具有高通透性及强滞留效应,增强了药物的靶向性^[4-5]。

PLD在抗肿瘤治疗的临床实践中已被证实具有良好疗效,但在使用过程中仍会出现多种不良反应,其中最典型的是手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)^[6],又称为掌跖感觉丧失性红斑综合征。这是一种相对常见的剂量限制性局部皮肤毒性反应。HFS会严重影响患者的生活质量,发生后可能导致化疗延迟甚至中断,进而影响抗肿瘤治疗的长期预后^[6-7]。因此,管理PLD应用中的HFS非常重要,但目前尚缺乏有效的预防措施及对症处理药物^[7-8]。虽然PLD引起的HFS已有国外报道,但间擦疹型HFS的报道较少^[9]。2021年6月,我院乳腺科收治了1例青年女性乳腺癌患者,在应用含PLD方案辅助化疗3周期后出现四肢药物性毛周角化症,4周期后出现间擦疹型IV级HFS并发感染,经治疗后痊愈。本文将详细报告该病例情况,并进行文献复习,为临床合理使用PLD及早期识别和管理间擦疹型HFS提供参考。

1 病例资料

患者,女,36岁,于2021年6月23日就诊于我院。入院时体格检查示:体温36.7℃,心率90次/min,呼吸20次/min,血压128/90 mmHg,身高153 cm,体重54 kg,体重指数(body mass index, BMI)23.10 kg·m⁻²,体表面积(body surface area, BSA)

1.530 m², Karnofsky 功能状态评分100分。入院当天,患者完成乳房穿刺活检,确诊左乳癌。2021年7月5日,患者在我院接受左乳单纯切除术+前哨淋巴结活检术,术后诊断左乳癌中危Ia期(pT1N0M0)浸润性导管癌G3 LuminalB型(HER-2阴性)。术后我院乳腺科依据《2021年中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南》,为患者制定了“盐酸多柔比星脂质体联合环磷酰胺序贯紫杉醇脂质体(AC→P)”辅助化疗方案,具体为:盐酸多柔比星脂质体注射液(商品名:多美素,石药集团欧意药业有限公司,规格:20 mg/10 mL)35 mg·m⁻²(50 mg) d1+注射用环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,规格:0.2 g/支)500 mg·m⁻²(900 mg) d1,每14 d为1个周期,重复4周期;4周期后序贯注射用紫杉醇脂质体(商品名:力扑素,南京绿叶制药有限公司,规格:30 mg/支)175 mg·m⁻²(260 mg) d1,每21 d为1个周期,重复4周期。

患者于2021年7月28日开始行第1周期辅助化疗。第3周期化疗结束后10 d,患者出现四肢沿毛囊分布的针头大小丘疹,质地坚硬,顶部有角质栓。皮肤科医师及临床药师诊断为药物性毛周角化症,建议使用阿达帕林凝胶外用,每晚1次,但效果不显著。第4周期化疗结束后12 d,患者四肢皮疹未改善,同时手掌和足底出现红肿、水疱,局部刺痛严重,影响正常行走;指(趾)间隙局部皮肤溃疡,有少量渗液;口腔内有大片融合溃疡,咀嚼时疼痛明显。根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定的通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0版,该患者的手足皮肤毒性被分类为掌跖感觉丧失性红斑综合征,程度为3级。

患者于2021年9月30日就诊我院乳腺科,查体发现双侧腋下、腰部及腹股沟区有大面积黑褐色斑片,伴表皮剥脱,尼氏征阳性(图1),疼痛明显,影响活动。予以大剂量生理盐水补液、硫代硫酸钠解毒、口服B族维生素、外用湿润烧伤膏、康复新液含漱等治疗。口腔溃疡疼痛缓解,手足红肿减轻,但手指、足趾间隙溃疡加重,有淡黄色渗液并伴恶臭。2021年10月4日血常规示:白细胞计数3.98×10⁹ L⁻¹、中性粒细胞计数2.75×10⁹ L⁻¹、中性粒细胞比例69.3%;超敏C反应蛋白17.18 mg·L⁻¹;局部创面清洁后分泌物送检,革兰氏染色镜检示:白细胞(GLS_WBC)>10/LP、革兰氏阴性杆菌

(ZYT_GJ)3+、革兰氏阳性球菌(YXQJ)2+;一般细菌培养示多种细菌生长。综合病史、临床表现和实验室检查,诊断为皮肤软组织继发感染。临床药学会诊建议经验性抗感染治疗,使用乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(0.2 g/100 mL)0.4 g qd 缓慢静脉滴注,使用 1 周(2021 年 10 月 4 日—2021 年 10 月 11 日)。经治疗,手指间隙溃疡好转,腋下、腰部及腹股沟区皮疹消退,皮损愈合,无明显表皮剥脱。但足趾间隙溃疡无愈合倾向,右侧大拇趾与第二趾间隙溃疡明显,双足底部积脓,触及波动感,仍有恶臭。足底局部切开排脓,见局部溃烂伴焦痂及黄色脓液(图 2),根据 WHO 不良反应评价标准对 HFS 进行不良反应分级,程度为 IV 级^[10]。予以双氧水清创(每日 1 次),创面喷洒重组人表皮生长因子(5 万 U/支),创面及溃疡处填塞康尔惠藻酸盐敷料,手掌和足底外用湿润烧伤膏。2021 年 10 月 14 日查体,口腔溃疡愈合,腋下、腰部及腹股沟区皮疹消退,新生皮肤白皙(图 3);手足红肿消退,手指和足趾间隙溃疡愈合,新生表皮组织覆盖;双足底无积脓,局部见新鲜肉芽组织。2021 年 10 月 19 日查体,双足底创面愈合,皮肤形成,患者出院(图 4)。2021 年 10 月 28 日,患者返院行第 5 周期术后辅助化疗,查体见原创面完全修复,无瘢痕及色素沉着(图 5-图 6)。



注:患者左侧腋下皮肤出现大面积黑褐色斑片,伴表皮剥脱,尼氏征阳性,有明显疼痛,影响正常活动。

Note: The patient had a large area of dark brown patches on the left axillary skin, accompanied by exfoliation. The Nikolsky's sign was positive, and there was obvious pain that affected normal activities.

图 1 患者左侧腋下皮损临床表现

Fig. 1 Clinical manifestations of the patient's left axillary skin lesions

2 国内外文献分析

HFS 是抗肿瘤药物常见的皮肤毒性反应,主要局限于手足部位,临床表现为手足感觉迟钝或异常,随后出现无痛性肿胀或红肿、对称性红斑,进一步发展为疼痛性红斑和肿胀,甲周红斑和肿胀。严



注:患者右侧足底局部切开排脓,可见局部溃烂伴烫伤样焦痂及少许黄色脓液。

Note: Local incision and drainage of pus were made on the right sole of the patient. The incision showed local ulceration with scald-like eschar and a little yellow pus.

图 2 患者右侧足底切开排脓后临床表现

Fig. 2 Clinical manifestations of the patient after right plantar incision and drainage of pus



注:患者左侧腋下、腰部及腹股沟区皮疹消退,新生皮肤白皙。

Note: The rashes in the left axilla, waist, and groin area subsided, and the new skin was fair.

图 3 患者左侧腋下皮损好转临床表现

Fig. 3 The patient's left axillary skin lesions improved



注:患者双侧足底创面愈合,可见皮肤形成。

Note: The plantar wounds on both feet healed with visible skin formation.

图 4 患者足底创面愈合临床表现

Fig. 4 Clinical manifestations of plantar wound healing of the patient

重时,红斑可进展为水疱、溃疡,伴剧烈疼痛,分级可参考 WHO 不良反应评价标准^[10]。间擦疹型 HFS,又称恶性间擦疹,与化疗药物密切相关,常在腋窝、肘窝、乳房下、腹股沟等间擦部位出现触痛性红斑及水疱^[9]。本例患者在接受含 PLD 方案第 4 周期辅助化疗后 12 d 出现间擦疹型 HFS,达到 NCI-



注:患者左侧腋下原创面完全修复,无瘢痕及色素沉着。

Note: The original wound under the left axilla of the patient was completely repaired without scar and pigmentation.

图 5 患者左侧腋下创面愈合临床表现

Fig. 5 Clinical manifestations of wound healing in the patient's left axilla



注:患者双侧足底原创面完全修复,无瘢痕及色素沉着。

Note: The original plantar wounds on both feet of the patient were completely repaired without scar and pigmentation.

图 6 患者足底创面完全愈合临床表现

Fig. 6 Clinical manifestations of complete healing of the plantar wounds of the patient

CTCAE 3 级。通过查阅国内外文献,收集到 15 例间擦疹型 HFS 病例,其中,乳腺癌和卵巢癌是最常见的原发疾病,患者多为中老年女性。7 例患者在完成 3 周期含 PLD 化疗后出现间擦疹型 HFS,主要受

累区域为躯干、腋窝、腹股沟和四肢;至少 11 例患者的 PLD 使用剂量不低于每周 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$;其中 4 例为 NCI-CTCAE 1 级,9 例为 NCI-CTCAE 2 级,2 例为 NCI-CTCAE 3 级(表 1)。

表 1 PLD 所致间擦疹型 HFS 病例资料汇总

Tab. 1 Summary of the clinical data of intertrigo-like HFS caused by PLD

发表时间	参考文献	年龄/岁	性别	原发疾病	化疗方案	化疗剂量	皮损发生时间	NCI-CTCAE 4.0 分级
2002 年	Skelton ^[11]	83	女	卵巢癌	PLD	不详	第 1 周期化疗后 2 周	2
2002 年	Skelton ^[11]	50	女	卵巢癌	PLD	不详	第 2 周期化疗后 3 周	2
2006 年	Campanelli ^[12]	59	女	输卵管癌	PLD	每 4 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 2 周	2
2008 年	Yuan ^[13]	52	女	输卵管癌	PLD	每 4 周 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 1 周	2
2008 年	Mangana ^[14]	73	女	乳腺癌	PLD	每 4 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 5 周期化疗后 5 d	1
2008 年	Mangana ^[14]	40	女	乳腺癌	PLD	每 2 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 1 周	1
2014 年	Najem ^[15]	52	女	乳腺癌	PLD	每 4 周 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 3 周	2
2014 年	Dai ^[16]	44	女	卵巢癌	PLD	每 4 周 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 2 周期化疗期间	2
2015 年	Richards ^[17]	58	女	子宫内膜癌	PLD	每 4 周 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 4 周期化疗后 3 周	2
2016 年	王懋莉 ^[18]	69	女	乳腺癌	PLD	不详	第 3 周期化疗后 2 d	2
2016 年	Kubička ^[19]	55	女	卵巢癌	PLD	每 4 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 2 周期化疗后 3 周	1
2018 年	Seghers ^[20]	24	女	腹膜癌	PLD	每 4 周 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 5 d	1
2019 年	Totsuka ^[21]	53	女	卵巢癌	PLD	每 4 周 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 3 周期化疗后 2 周	2
2021 年	李婷婷 ^[9]	25	女	颈部滑膜肉瘤	PLD	不详	第 1 周期化疗后 2 d	3
2021 年	本文病例	36	女	乳腺癌	PLD	每 2 周 $35 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$	第 4 周期化疗后 12 d	3

3 讨论

3.1 药物不良反应关联性判断

根据中国国家不良反应监测中心 2005 版《药品不良反应/事件报告表》中药品不良反应/事件(adverse drug reaction/adverse event, ADR/AE)原则分析

项进行分析,可以得出以下结论:(1)本例患者既往无相关皮肤病史及皮肤损伤病史。(2)本例患者药物使用与皮肤损伤之间有合理的时间顺序,第 4 周期辅助化疗结束后 12 d 出现间擦疹型 HFS,与既往文献报道的 PLD 相关间擦疹型 HFS 发生时间一致。(3)本例患者药物不良反应符合已知的 ADR 类型,

全身皮肤损伤与既往文献报道的间擦疹型 HFS 一致。(4)本例患者停药后,全身皮肤损害减轻直至完全恢复。(5)本例患者出现皮肤损伤相关症状不能用乳腺原发疾病本身或其他短暂使用的药物进行解释。乳腺癌术后辅助 AC 方案中,注射用环磷酰胺最常见的 ADR 为骨髓抑制、胃肠道反应及脱发,未见严重中毒性表皮坏死松解症的相关文献。综上所述,根据不良反应 Karch-Lasagna 评价方法,基本可判定本例患者为 PLD 所致间擦疹型 HFS。

3.2 HFS 的发病机制

HFS 可能是抗肿瘤药物的细胞毒性与炎症反应直接损伤细胞和组织的结果。手掌和足趾部角质层增厚及小汗腺分布特点为 HFS 的发生提供了解剖学基础^[22]。多柔比星经甲氧基聚乙二醇脂质体包封成为 PLD 后性质改变:PLD 具备亲水性,易随汗液输送至汗腺密集区域,到达表层皮肤后渗透角质层并蓄积,从角质层渗透至深层皮肤;多柔比星经脂质体包裹后释放缓慢,蓄积时间延长,加重损伤^[18, 22-23]。Hu 等^[24]发现,PLD 可使大鼠脚掌表皮层变薄,胶原纤维受损,胶原蛋白含量下降。Yokomichi 等^[25]研究表明,活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高是 HFS 发生的关键因素。PLD 在角质层释放的多柔比星与皮肤金属离子(主要是 Cu^{2+})反应生成 ROS,损伤角质细胞,诱导凋亡并释放白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-1 α)等炎症趋化因子,触发炎症反应。此外,手掌和足底部毛细血管网密集,机械应力作用下造成微损伤(尤其是手掌和脚底受力区域,也见于足底边缘和脚趾间隙),引起 PLD 外渗,加重皮肤损伤^[22]。PLD 相关间擦疹型 HFS 除手掌和足趾外,腹股沟、腋下及腰部皮肤受累,可能与这些部位小汗腺密集且易摩擦损伤有关,引起 PLD 外渗,导致 HFS 样皮肤毒性反应^[9, 18, 22]。文献报道的 PLD 损伤部位与本例患者一致。

3.3 本例间擦疹型 HFS 的可能原因

文献报道,PLD 引起的 HFS 与抗肿瘤药物剂量强度、药物代谢等因素密切相关^[18, 22-23]。HFS 是 PLD 常见的剂量限制性毒性^[22]。当 PLD 剂量为 40~50 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、21~28 d 为 1 个周期时,HFS 发生率为 40%~50%(其中 ≥ 3 级 HFS 为 20%)。而 PLD 剂量为 20 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、14~21 d 为 1 个周期时,HFS 发生率为 34%~48%(其中 ≥ 3 级 HFS 下降至 2%~5%)^[22]。中国专家共识认为,控制 PLD 剂量在每周 10 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,可

显著降低 HFS 发生率^[7]。本例患者的 PLD 给药剂量约为每周 18 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,剂量过大,易导致 HFS。Degen 等^[22]发现,PLD 引起的 HFS 多在用药的最初 6~8 周内发生,与本例患者发病时间一致。PLD 由单核细胞、巨噬细胞和网状内皮系统负责清除,主要经肝脏代谢和胆汁排泄^[6, 26-27]。Liang 等^[27]发现,胆道结石病史是中重度 HFS 的独立危险因素,可能与 PLD 经胆道系统排泄不畅有关。本例患者既往无胆道结石病史及手术史,化疗前肝酶和直接胆红素水平正常,提示 HFS 主要与 PLD 剂量强度有关。此外,表皮修复周期也与 HFS 发病有关,角质形成细胞更新周期为 3~4 周^[28-29],而本例患者使用密集型 AC 方案,以 14 d 为 1 个周期,使新生成的角质细胞更易受 PLD 损伤,增加 HFS 风险。

3.4 HFS 防治措施分析

目前,尚无预防和治疗 PLD 所致 HFS 的标准指南,相关防治措施多来源于临床经验和病例报道,缺乏严谨的循证医学证据,而间擦疹型 HFS 的临床报道罕见,因此临床防治只能参考 HFS 的诊疗原则^[8-9, 22]。在本例患者诊疗过程中,以下方面值得进一步探讨。第一,治疗前告知与基础状态评估:患者在接受药物治疗前,应被充分告知药物优势、费用、给药方式、可能的不良反应和预防措施,以减轻患者心理负担,及早防治 HFS。在开始治疗前,应对手足皮肤进行检查,评估诱发因素(如角化过度、湿疹、真菌感染及骨科手术后足底重力分布失调等),并积极治疗^[7, 22, 30-31]。第二,合理制定化疗方案,避免盲目追求密集方案:制定化疗方案前应临床药师充分沟通,查阅文献,制定应对不良反应的措施^[7, 22]。第三,重视预防措施,预防是 HFS 管理的核心:(1)治疗期间使用冰冻手套、袜子进行局部冰敷;(2)经常使用皮肤保湿剂;(3)用温水清洁手足、腋下及腹股沟等部位;(4)避免长时间行走及搬运重物,避免衣物摩擦;(5)必要时外用止汗剂^[7, 32-42]。第四,密切观察,重视早期识别:化疗期间出现的皮肤不良反应要予以重视。本例患者在第 3 周期 AC 方案辅助化疗结束后 10 d 出现药物性毛周角化症,可能提示 HFS 的发生,需高度重视。如在此时延迟化疗或减少剂量,可能避免 HFS 发生。第五,重视皮肤组织活检:PLD 引起的 HFS 镜下表现为表皮萎缩、角质增生、角质细胞坏死、表皮基底层空泡样变、皮肤乳头层血管周围淋巴细胞浸润^[9],虽无特征性改变,但有助于鉴别诊断,避免误诊、漏诊。本例

患者拒绝皮肤组织活检,因此未能获得组织病理学证据。第六,重视对症支持治疗及防治并发症:减少药物剂量或停药是减轻或改善 HFS 的标准方法^[7, 22],但 HFS 创面愈合缓慢。本例患者病程初期创面皮肤起水疱、溃烂、局部伴烫伤样焦痂,疼痛明显,后期继发化脓性感染,因此控制症状和防治细菌感染尤为重要,有利于创面愈合。

4 结语

本文通过报道 1 例 PLD 所致间擦疹型 HFS 合并感染的临床病例,详细总结了间擦疹型 HFS 的临床表现、发病机制、危险因素及防治措施等,希望为类似不良事件的临床诊疗提供参考。

参考文献

[1] HULST M B, ZHANG L, VAN DER HEUL H U, et al. Metabolic engineering of *Streptomyces peucetius* for biosynthesis of *N,N*-dimethylated anthracyclines [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12:1363803. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1363803.

[2] MACIEL E SILVA A T, MAIA A L C, et al. *In vitro* and pre-clinical antitumor evaluation of doxorubicin liposomes coated with a cholesterol-based trimeric β -D-glucopyranosyltriazole [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2751. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122751.

[3] PARK H, OTTE A, PARK K. Evolution of drug delivery systems: from 1950 to 2020 and beyond [J]. *J Control Release*, 2022, 342: 53–65. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.12.030.

[4] NSAIRAT H, KHATER D, SAYED U, et al. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications [J]. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09394. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09394.

[5] ALHAJA M, CHEN S, CHIN A C, et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin after conventional doxorubicin exposure in patients with sarcoma and breast cancer [J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44837. DOI: 10.7759/cureus.44837.

[6] ZHAO Y F, SU W J, LIANG G H, et al. High dose and hepatobiliary dysfunction are associated with hand-foot syndrome in patients with lymphoma using pegylated liposomal doxorubicin: a retrospective study [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 63. DOI: 10.1186/s40360-021-00529-3.

[7] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 聚乙二醇化脂质体多柔比星不良反应管理中国专家共识(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(8): 617–623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200410-00330.

[8] ZAIEM A, HAMMAMIA SBEN, AOUINTI I, et al. Hand-foot syndrome induced by chemotherapy drug: case series study and literature review [J]. *Indian J Pharmacol*, 2022, 54(3): 208–215. DOI: 10.4103/ijp.ijp_175_21.

[9] 李婷婷, 温广东, 杜娟, 等. 不累及腋臭手术部位的间擦疹型手足综合征一例国际首报[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(12): 1082–1085. DOI: 10.35541/cjd.20210339.

[10] VON MOOS R, THUERLIMANN B J, AAPRO M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts [J]. *Eur J*

Cancer, 2008, 44(6): 781–790. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.01.028.

[11] SKELTON H, LINSTRUM J, SMITH K. Host-vs.-altered-host eruptions in patients on liposomal doxorubicin [J]. *J Cutan Pathol*, 2002, 29(3): 148–153. DOI: 10.1034/j.1600-0560.2002.290304.x.

[12] CAMPANELLI A, KERL K, LÜBBE J. Severe palmoplantar erythrodysesthesia and intertrigolike eruption induced by polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20(8): 1022–1024. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01616.x.

[13] YUAN Y, ORLOW S J, CURTIN J, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD): enhanced skin toxicity in areas of vitiligo [J]. *Ecancermedalscience*, 2008, 2: 111. DOI: 10.3332/ecancer.2008.111.

[14] MANGANA J, ZIPSER M C, CONRAD C, et al. Skin problems associated with pegylated liposomal doxorubicin—more than palmoplantar erythrodysesthesia syndrome [J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(5): 566–570. DOI: 10.1684/ejd.2008.0490.

[15] NAJEM A, DEREGNAUCOURT D, RAMDANE S, et al. Intertrigo-like dermatitis with pegylated liposomal doxorubicin: diagnosis and management [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31): e104–e106. DOI: 10.1200/jco.2013.48.7470.

[16] DAI J L, MICHELETTI R, ROSENBAACH M, et al. Striking follicular eruption to pegylated liposomal doxorubicin [J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(7): 590–591. DOI: 10.1097/DAD.000000000000077.

[17] RICHARDS K N, STONE R L, RASHID R M, et al. Dermatologic toxicity in a patient receiving liposomal doxorubicin [J]. *Cutis*, 2015, 95(2): E10–E11.

[18] 王懋莉, 陈宏亮, 王富文, 等. 多柔比星脂质体引起擦烂样皮炎 1 例报道并文献复习[J]. *复旦学报(医学版)*, 2016, 43(4): 502–504. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2018.06.020.

[19] KUBICKA-WOLKOWSKA J, KĘDZIERSKA M, LISIK-HABIB M, et al. Skin toxicity in a patient with ovarian cancer treated with pegylated liposomal doxorubicin: a case report and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 5332–5334. DOI: 10.3892/ol.2016.5309.

[20] SEGHERS A C, TEY H L, TEE S I, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-induced miliaria crystallina and lichenoid follicular eruption [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018, 84(1): 121. DOI: 10.4103/0378-6323.206233.

[21] TOTSUKA M, WATANABE Y, ASAI C, et al. Case of severe bullous erythema including intertrigo-like eruptions with angioedema induced by pegylated liposomal doxorubicin [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(6): 535–539. DOI: 10.1111/1346-8138.14895.

[22] DEGEN A, ALTER M, SCHENCK F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8(9): 652–661. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07449.x.

[23] GABIZON A, SHMEEDA H, BARENHOLZ Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(5): 419–436. DOI: 10.2165/00003088-200342050-00002.

[24] HU X L, DONG M M, LIANG X, et al. Reactive oxygen species-mediated inflammation and apoptosis in hand-foot syndrome induced by PEGylated liposomal doxorubicin [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 471–480. DOI: 10.2147/IJN.

- S280187.
- [25] YOKOMICHI N, NAGASAWA T, COLER-REILLY A, et al. Pathogenesis of hand-foot syndrome induced by PEG-modified liposomal doxorubicin [J]. *Hum Cell*, 2013, 26(1): 8-18. DOI: 10.1007/s13577-012-0057-0.
- [26] AJGAL Z, CHAPUIS N, EMILE G, et al. Risk factors for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia over time: assessment of monocyte count and baseline clinical parameters [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(5): 1033-1039. DOI: 10.1007/s00280-015-2875-8.
- [27] LIANG G H, MA W J, ZHAO Y F, et al. Risk factors for pegylated liposomal doxorubicin-induced moderate to severe hand-foot syndrome in breast cancer patients: assessment of baseline clinical parameters [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 362. DOI: 10.1186/s12885-021-08028-8.
- [28] WANG L, LIANG L J, YANG T, et al. A pilot clinical study of apatinib plus irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: clinical trial/experimental study [J]. *Medicine*, 2017, 96(49): e9053. DOI: 10.1097/MD.00000000000009053.
- [29] 周香珍, 李京泰, 任少琳, 等. 盐酸多柔比星脂质体注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)致严重皮肤损害 1 例分析[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(3): 280-283. DOI: 10.19803/j.1672-8629.2021.03.16.
- [30] VEIGA-SEIJO R, GONZALEZ-MARTIN C. Foot health in people with cancer undergoing chemotherapy: a scoping review [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(11): 1588. DOI: 10.3390/healthcare11111588.
- [31] VEIGA-SEIJO R, PERTEGA-DIAZ S, PEREZ-LOPEZ M E, et al. Foot health and quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy: a cross-sectional study [J]. *J Foot Ankle Res*, 2023, 16(1): 52. DOI: 10.1186/s13047-023-00650-y.
- [32] 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. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i33.10075.
- [33] 郑立萍, 张淑香, 叶军. 盐酸多柔比星脂质体致手足综合征的临床管理研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2023, 30(9): 577-582. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20231122-0178.
- [34] 贺飞, 康一坤, 赵芳, 等. 注射用紫杉醇脂质体序贯盐酸多柔比星脂质体注射液致手足综合征复发 1 例及文献复习[J]. *中国药房*, 2021, 32(14): 1776-1779. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.19.
- [35] 杨红敏, 郭连英, 安菊岩. 赛肤润在抗肿瘤靶向药物所致手足综合征表皮损伤防护中的应用[J]. *中国美容医学*, 2024, 33(4): 76-79. DOI: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006232.
- [36] 高杨虹, 刘苏, 蔡灵芝. 一款预防手足综合征的冰敷组件的设计与应用[J]. *中国乡村医药*, 2023, 30(4): 53. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2023.04.030.
- [37] 席晨曦, 强万敏, 王书蕊, 等. 化学治疗引起的手足综合征管理现状及研究进展[J]. *护理与康复*, 2023, 22(5): 94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2023.05.022.
- [38] 秦蔚然, 焦智民, 温艳艳, 等. 芬紫手足霜外涂治疗手足综合征临床疗效观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2023, 23(3): 70-72. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2023.03.020.
- [39] 张智琪, 高杰. 盐酸多柔比星脂质体注射液致手足综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(8): 439-441. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20211222-01291.
- [40] GIALAIM PURCINO DOS REIS F C, MENÊSES A G, MAZONI S R, et al. Topical interventions for preventing hand-foot syndrome resulting from antineoplastic therapy: a scoping review [J]. *Rev Esc Enferm USP*, 2023, 57: e20220107. DOI: 10.1590/1980-220X-REEUSP-2023-0107en.
- [41] NARA K, TAGUCHI A, YAMAMOTO T, et al. Efficacy of regional cooling + oral dexamethasone for primary prevention of hand-foot syndrome associated with pegylated liposomal doxorubicin [J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(5): 283. DOI: 10.1007/s00520-023-07718-2.
- [42] 上海市医学会皮肤性病学分会, 上海市医学会肿瘤靶分子专科分会. 抗肿瘤药物相关皮肤不良反应管理专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(10): 907-919. DOI: 10.35541/cjd.20230084.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 石坚, 谢钟芸, 杨海峰. 盐酸多柔比星脂质体所致间擦疹型IV级手足综合征合并感染 1 例病例报道并文献复习[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 774-780. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.19.

Cite this article as: SHI Jian, XIE Zhongyun, YANG Haifeng. Grade IV intertrigo-like hand-foot syndrome caused by doxorubicin hydrochloride liposome complicated with infection: a case report and worldwide literature review [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 774-780. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.19.