

# “药疹方”为主防治厄洛替尼致皮肤毒性 30 例临床研究

丁蓉 霍介格 邢海燕

(南京中医药大学附属中西医结合医院肿瘤科, 江苏南京 210028)

**摘要** 目的:观察药疹方对非小细胞肺癌患者口服厄洛替尼致皮肤毒性的防治作用。方法:60例确诊为Ⅳ期非小细胞肺癌人表皮生长因子受体(EGFR)突变患者60例,随机分为治疗组和对照组,每组30例。对照组仅口服厄洛替尼治疗,治疗组同时口服药疹方,60d后评估2组患者疾病控制率和皮疹发生率、严重程度,以及最大皮疹发生时间、消退时间。结果:2组疾病控制率比较无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗组皮疹发生率、严重程度均明显低于对照组( $P<0.05$ ),最大皮疹发生时间晚于对照组( $P<0.05$ )。2组患者皮疹消退时间比较无统计学差异( $P>0.05$ )。结论:药疹方可以降低非小细胞肺癌患者口服厄洛替尼后皮疹发生率及严重程度,改善患者生活质量,且不影响抗肿瘤疗效。

**关键词** 药疹方;厄洛替尼;非小细胞肺癌;人表皮生长因子受体突变;阴虚热毒;药疹

**中图分类号** R730.59 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)12-0049-03

厄洛替尼是一种小分子靶向治疗药物,可抑制人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)相关的细胞内酪氨酸激酶磷酸化,常用于非小细胞肺癌EGFR突变患者。厄洛替尼常见的不良反应有腹泻、皮疹、肝损伤等,不同程度地影响了患者的生活质量,甚至降低治疗依从性。药疹方为我院江苏省“国医名师”徐荷芬教授团队常用的临床验方。近年来,我们运用药疹方防治非小细胞肺癌患者口服厄洛替尼诱发的痤疮样皮疹,取得了一定的疗效,现将相关临床研究报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选择2015年1月至2019年2月期间在我院诊治的确诊为Ⅳ期非小细胞肺癌EGFR突变患者60例,均合并有肺内、胸膜、肝、骨、肾上腺或无症状脑转移,体力状况评分(performance status, PS) 0~2分,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男9例,女21例;年龄48~78岁,平均年龄( $65.7 \pm 7.48$ )岁;病程0.5~18个月,平均病程( $4.77 \pm 3.22$ )个月。对照组男11例,女19例;年龄46~80岁,平均年龄( $67.3 \pm 7.38$ )岁;病程0.6~16个月,平均病程( $3.48 \pm 3.09$ )个月。2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 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 非小细胞肺癌分期诊断参照第七版国际抗癌联盟(Union for International Cancer

Control, UICC)/美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)肺癌分期标准<sup>[1]</sup>。分子分型参照2014版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)非小细胞肺癌临床实践指南<sup>[2]</sup>。

**1.2.2 中医证型诊断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[3]</sup>中原发性支气管肺癌“阴虚热毒证”诊断标准。

**1.3 纳入标准** 符合非小细胞肺癌分期Ⅳ期及分子分型诊断标准;符合中医“阴虚热毒证”辨证标准;初次使用厄洛替尼;心、肝、肾功能和骨髓功能正常;无意识障碍;PS评分 $\leq 2$ 分;预计生存期 $>3$ 个月。

**1.4 排除标准** 合并急慢性感染、严重心肝肾功能不全、血液系统疾病者;合并其他皮肤疾病者;孕期或哺乳期患者;精神疾病患者。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 口服盐酸厄洛替尼片(上海罗氏制药有限公司,国药准字:J20120060,150mg/片)150mg,1次/d。

**2.2 治疗组** 在对照组治疗的基础上同时口服药疹方,药物组成:金银花15g、紫草10g、土茯苓15g、连翘10g、浮萍10g、夏枯草10g、牡丹皮12g。每日1剂,水煎,分2次口服。中药由我院草药房提供。

2组均在出现2级及以上皮疹后加用他克莫司软膏(安斯泰来制药中国有限公司,国药准字:J20100016,3mg/支)外涂,口服盐酸米诺环素胶囊(海口市制药厂有限公司,国药准字:H10920124,50mg/粒)100mg,2次/d。出现3级及以上皮疹予调整厄洛替尼剂量直至停药。观察期均为60d。

### 3 疗效观察

#### 3.1 观察指标

3.1.1 疾病控制率 疗效评定标准按照实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) 1.1版本评价<sup>[4]</sup>: CR为肿瘤完全缓解; PR为部分缓解; SD为肿瘤稳定; PD为肿瘤进展。疾病控制率(DCR) = (CR+PR+SD) / 总例数。

3.1.2 皮疹发生率及严重程度 从治疗第1天起60d内观察患者有无皮疹发生,统计皮疹发生率。皮疹严重程度以痤疮样皮疹分级标准评估,参照美国国立癌症研究所发布的Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0标准分级评价<sup>[5]66</sup>。0级:无皮疹。1级:丘疹和/或脓疱覆盖<10%体表面积(body surface area, BSA),伴或不伴瘙痒或触痛。2级:丘疹和/或脓疱占10%~30%BSA,伴或不伴有瘙痒和触痛;或丘疹和/或脓疱覆盖>30%BSA,伴或不伴轻度症状;伴心理社会影响;日常生活使用工具受限。3级:丘疹和/或脓疱覆盖30%以上的BSA,伴中度或重度症状;自我护理受限;伴有局部超感染需局部抗生素治疗。4级:丘疹和/或脓疱覆盖任何百分比的BSA,与广泛超感染有关,需静脉注射抗生素,危及生命;5级:死亡。

3.1.3 最大皮疹发生时间及消退时间 观察记录从服用厄洛替尼开始到最大皮疹发生和皮疹开始消退的时间。

3.2 统计学方法 所有数据采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

#### 3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者疾病控制率比较 见表1,2组患者疾病控制率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表1 治疗组与对照组患者疾病控制情况比较 例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR (%)
治疗组	30	0	11	9	10	66.7
对照组	30	1	14	7	8	73.3

3.3.2 2组患者皮疹发生情况比较 见表2。

表2 治疗组与对照组患者皮疹发生情况比较 例

组别	例数	0级	1级	2级	3级	4级	5级	发生率(%)	2级及以上皮疹发生率(%)
治疗组	30	16	7	6	1	0	0	46.7	23.3
对照组	30	8	6	12	4	0	0	73.3	53.3

注: \*与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

3.3.3 2组患者最大皮疹发生和皮疹消退时间比较 见表3。

表3 治疗组与对照组患者最大皮疹发生和皮疹消退时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) d

组别	例数	最大皮疹发生时间	消退时间
治疗组	14	15.21 ± 3.85*	28.79 ± 4.97
对照组	22	13.29 ± 2.75	29.63 ± 7.07

注: \*与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

### 4 讨论

厄洛替尼属于一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI), 推荐用于非小细胞肺癌EGFR突变患者一线治疗<sup>[5]57</sup>。接受厄洛替尼单药治疗的非小细胞肺癌患者皮肤毒性发生率约为73%~98%<sup>[6]</sup>, 3级及以上皮肤毒性发生率为2%~19%<sup>[7]293</sup>。皮疹通常在治疗开始后1或2周内出现, 在2~4周后达到高峰<sup>[8]</sup>。

厄洛替尼诱导皮疹形成的机制尚不完全明确, 目前多认为表皮生长因子受体广泛表达于正常皮肤组织, 如表皮、皮脂腺、腺体、汗腺和树突细胞, 可刺激表皮生长, 抑制分化, 加速伤口愈合等。而厄洛替尼作为EGFR抑制剂, 增加了细胞周期蛋白依赖激酶抑制基因p27<sup>KIP1</sup>的表达, 导致角质形成细胞在G1期停滞, 造成皮肤过早分化, 同时伴有炎症细胞化学趋化物的释放, 诱导了白细胞积聚, 这些白细胞能够释放酶类导致角质化细胞凋亡, 凋亡的细胞在真皮层下蓄积, 进一步导致皮肤萎缩、毛细血管扩张和光敏性等皮肤损伤, 最终形成如痤疮样皮疹、甲沟炎等多种皮肤不良反应, 影响了患者的生活质量<sup>[7]292</sup>。目前治疗多使用外用抗生素及免疫调节剂, 对于3级以上的患者则需调整厄洛替尼用量直至停药, 并口服抗生素及糖皮质激素抗炎治疗, 对于瘙痒的患者可加用抗过敏药<sup>[5]67</sup>。但长期使用此类药物亦会导致其他方面的毒副作用, 患者生活质量并无实质性改善。

本病可归属于中医学“药毒疹”范畴。从中医理论来说, 患者素体禀赋不足, 阴虚内热, 加之复感特殊药物之毒, 导致风、湿、热毒等邪毒外达肌肤为患, 久则更加耗伤阴液, 血热内蕴, 郁于皮肤相兼而病, 故宜采用清热解毒凉血之法。药疹方中金银

花、紫草为君,具有清热解毒、凉血透疹之效;土茯苓、连翘、浮萍为臣,能够加强疏风、透疹、清热、祛湿等作用;夏枯草、牡丹皮为佐,清热、活血、散结。全方共奏清热解毒、祛湿散结、凉血透疹之效。

现代药理研究显示,金银花的叶及藤对多项致病菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌具有抑制作用<sup>[9]</sup>;紫草的活性成分紫草素可以显著抑制T淋巴细胞增殖、活化及细胞因子的释放,具有一定的免疫抑制作用<sup>[10]</sup>;土茯苓具有较强的抗炎、抗真菌作用,还能选择性地抑制致敏T淋巴细胞释放淋巴因子以后的炎症过程,选择性地抑制细胞免疫反应<sup>[11]</sup>;连翘通过下调一氧化氮合成酶蛋白表达来抑制炎症介质一氧化氮<sup>[12]</sup>;夏枯草水溶部分能抑制如广泛耐药铜绿假单胞菌等部分细菌生长<sup>[13]</sup>;浮萍中含有荳蔻素、牡荆素等黄酮类成分,具有抗氧化、抗炎等生物活性<sup>[14]</sup>;牡丹皮中丹皮酚可以抑制脂多糖在巨噬细胞中诱导的炎症细胞因子表达<sup>[15]</sup>。

既往有文献数据表明,厄洛替尼治疗期间皮疹的出现和分级可能是治疗反应和预后的标志<sup>[16]</sup>。而我们的研究结果显示,药疹方可减少厄洛替尼相关皮疹的发生率,降低其发生程度,并延缓最大皮疹发生时间,且不影响抗肿瘤疗效。说明预防性给予药疹方可在发挥抗肿瘤作用的同时,有效降低患者皮肤毒性发生率和严重程度,从而提高药物依从性,改善患者生活质量。后期将进一步增加临床观察样本数,延长随访时间,观察患者的总生存期,并开展相关实验研究探索其具体作用机制。

### 参考文献

- [1] 叶波,杨龙海,刘向阳.最新国际肺癌TNM分期标准(第7版)修订稿解读[J].中国医刊,2008,43(1):21.
- [2] 陆舜,纪文翔,虞永峰.2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J].中国医师进修杂志,2015,38(5):319.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:218.
- [4] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):232.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57.
- [6] NISHIMURA M, HAYASHI M, MIZUTANI Y, et al. Distribution of erlotinib in rash and normal skin in Cancer patients receiving erlotinib visualized by matrix assisted Laser desorption/ionization mass spectrometry imaging[J]. Oncotarget, 2018, 9(26):18541.
- [7] KOZUKI T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor[J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(4):292.
- [8] HOLCMANN M, SIBILIA M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors[J]. Mol Cell Oncol, 2015, 2(4):e1004969.
- [9] 刘玉峰,李鲁盼,马海燕,等.金银花化学成分及药理作用的研究进展[J].辽宁大学学报(自然科学版),2018,45(3):258.
- [10] 刘欣,赵京霞,王燕,等.紫草素对银屑病T淋巴细胞增殖、活化的影响[J].世界中医药,2018,13(11):2867.
- [11] 王建平,张海燕,傅旭春.土茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J].海峡药学,2013,25(1):43.
- [12] 沈霞,徐蓉蓉,裴丽珊,等.基于网络药理学连翘清热解毒功效的分子机制研究[J].药理学学报,2018,53(11):1840.
- [13] 黄晓辉,高贵阳,黄志昂.12种中药对20株广泛耐药铜绿假单胞菌的体外抑菌作用研究[J].中国实用医药,2018,13(31):197.
- [14] 蒋祥亮,刘聪燕,陈彦,等.不同产地浮萍中5种黄酮成分量及抗氧化活性的化学模式识别研究[J].中草药,2017,48(5):986.
- [15] 蒋丽丽,张彦龙,王春杰,等.牡丹皮中有效成分丹皮酚的药理活性研究进展[J].现代诊断与治疗,2016,27(22):4223.
- [16] KAINIS I, SYRIGOS N, KOPITOPOULOU A, et al. Erlotinib-associated rash in advanced non-small cell lung Cancer: relation to clinicopathological characteristics, treatment response, and survival[J]. Oncol Res, 2018, 26(1):60.

第一作者:丁蓉(1978—),女,医学博士,副主任医师,从事恶性肿瘤的中西医结合诊治研究。

通讯作者:邢海燕,医学硕士,主任医师。xing.haiyan@live.cn

收稿日期:2019-06-18

编辑:吴宁

