

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.12.021

临证心得

非小细胞肺癌靶向药物相关皮肤毒性反应的中医辨治

张小瑞¹, 赵远红^{2*}

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院)

摘要 肿瘤分子靶向药物的皮肤毒性反应影响了临床疗效的评估和病患的生活质量。介绍运用中医药注重辨病、辨证的结合, 灵活辨治非小细胞肺癌靶向药物相关皮肤毒性反应体会, 认为治疗应注重从“心”而治, 将清心抑肝扶脾贯穿治疗始终, 同时注意清肺、泻肺、宣肺, 并结合肺癌分期辨病施用虫类药物。

关键词 非小细胞肺癌; 皮肤毒性; 靶向药物; 清心抑肝扶脾

随着肿瘤基因分子分型领域研究的不断发展与深入, 分子靶向治疗已成为肿瘤综合治疗的一个组成部分, 尤其是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等的问世, 使得非小细胞肺癌的诊治疗效明显提升。但皮肤毒性作为 EGFR-TKI 类药物最常见的不良反应, 严重影响治疗效果和疗程、降低患者生活质量, 甚至导致药物减量或终止治疗用药, 因此, 倡导多学科协作, 同时发挥中医药优势, 开展中西医结合治疗显得尤为重要。我们针对靶向用药的毒副反应, 注重辨病位、辨病性与辨归经相结合, 临床控制收效显著, 现介绍如下。

1 “诸痛痒疮, 皆属于心”为施治切入关键

靶向药物相关皮肤反应临床表现为面部和躯干部的丘疹或脓疱性皮疹、皮肤干燥瘙痒、甲周炎伴或不伴畸形、脱发、睫毛或面部毛发增生, 属中医学“瘙痒”“发斑”“疹疮”“血燥”范畴等。“诸痛痒疮, 皆属于心”概括了多种疼痛、瘙痒、疮疡、疹病证, 大多属心的病变。大多医家认为, 此处“心”可理解为“火”, 如张景岳曰“心主火, 其化热, 故疮疡皆属于心”; 刘完素《素问玄机原病式》曰“诸痛痒疮, 皆属心火”。另一方面, 《素问·灵兰秘典论》曰“心者, 君主之官, 神明出焉”。一主血脉, 二主藏神, 为“五脏六腑之大主”, 充分体现了心在生命活动中的主宰作用。肿瘤患者长期受紧张、焦虑等负面情绪刺激,

EGFR-TKI 的使用无形中增加了治疗的期待, 然而可诱发或是加重皮肤病损, 出现皮肤干燥瘙痒、爪甲不荣等。因此, 肿瘤患者情绪障碍贯穿疾病始终, 盖“心藏神”, 心静则神藏, 故应注重从“心”而治, 清“心” (清心火, 安心神) 解“郁” (解瘀毒)。如在非小细胞肺癌靶向药物相关皮肤毒性反应的临证中, 常选用“清心莲子饮”为主方加连翘、黄连、栀子、酸枣仁等化裁。

2 清心抑肝扶脾法贯穿治疗始终

恶性肿瘤患者有其独特的心理特征, 存在“心理-生理”的共病, 情志因素作为肿瘤发生发展甚至影响预后的重要因素, 病机均不离脾虚肝旺, 郁热扰心, 脏腑气血失调。情志不遂、肝郁气滞贯穿各类型肿瘤不同分期审因论治的始终。临床应用清心扶脾解郁法对肿瘤相关抑郁状态^[1]和相关睡眠障碍都有较好疗效^[2]。其皮损病位虽然在皮表, 实则肺 (卫), 与心、肝、脾三脏密切相关。积想在心、肝失疏泄、忧思伤脾, 五脏失和, 木火刑金, 致营卫难和是肺癌相关靶向药物所致皮肤损伤的关键, 故清心抑肝扶脾法切中皮损机要。心属火, 肝属木, 木能生火, 肝郁气滞、疏泄失司, 肝郁化火、耗伤阴血, 子病及母, 心肝火旺, 终致皮损缠绵, 辨治宜清心抑肝为要, 清心火的同时兼顾凉血清 (平) 肝扶脾^[3], 多以清心扶脾抑肝法辨治贯穿, 实现“异病同治”。

3 明辨病位不忘肺主皮毛

肺癌相关靶向药物所致的皮损临床按皮疹程度^[4]分为四级: I 级表现为丘疹、脓疱、无症状

* 通讯作者: yuanhongzh98@163.com, (022) 27432685

的红斑,一般不需治疗;Ⅱ级为丘疹脓疱的覆盖面积<50%,日常活动不受限;Ⅲ级、Ⅳ级由于丘疹、脓疱、皮疹干扰了日常生活需采取一定措施。无论病变程度如何主病责之肺脏,《素问·经脉别论》曰“肺朝百脉,输精于皮毛”,“肺主皮毛”,皮毛功能的实现有赖于肺气的宣发,“邪在肺,则病皮肤痛”^[4]。靶向药物相关性皮肤反应最终属肺络受损,肺失宣降,病邪由气入营,由内达外,毛窍不和,阴虚燥热更甚,毒邪贼风易侵,故辨证治疗应时时不忘选择主入“肺”经的药物、以清解肺热、泻肺火、宣肺表,如桑叶、桑白皮、枇杷叶、郁金、桔梗、黄芩、苦杏仁、玉竹等,且桑白皮、枇杷叶、郁金用药剂量多在15~30g。

4 注重辨证酌情施用虫类药

肺癌因于正气亏损、情志内伤、饮食不节、劳逸失调摄失度,致邪毒乘虚入肺,脏腑功能失调,肺气郁滞,宣降失司,津液失于输布,津聚为痰,痰凝气滞,瘀阻脉络,日久形成。气滞、血瘀、痰凝、湿聚、火热、毒聚胶结既是病理产物,也是致病因素,临证应首辨病情虚实,其次明辨病理属性。针对皮损临证强调结合肺癌辨病分期用药适度有别:瘙痒、发疹为主者多为毒邪聚表,对症予解表祛邪,引邪出表,适加少量虫类药如乌梢蛇、蕲蛇、蝉蜕等在解表的同时搜风解毒;夹疮、斑脓疱者多为湿热、瘀毒积聚,以清心抑肝虚实并调时,加地龙、蜂房解毒通络,久病入络,阴血耗伤,加全蝎、僵蚕等以搜风剔络、凉血平肝、熄风祛痰。

5 验案举例

患者,女,62岁。2012年4月确诊肺腺癌,行全身化疗4周期,2012年9月行基因敏感性检测后开始口服厄洛替尼,2012年10月出现周身散在皮疹,以眉间、鼻翼及两颊为主,皮肤干燥、瘙痒、局部破溃脱屑,曾予短期激素治疗,因虑其不良反应故停药而求治于中医。刻诊:眉间及鼻翼、两颊皮疹色红、瘙痒难耐,周身皮肤干燥、局部破溃脱屑,咽干,偶痰中带血,心烦,纳少,夜寐欠安,大便每2日一行,舌尖红、苔薄黄少津,脉弦细而数。诊断靶向药物相关皮肤Ⅲ度损伤,处方:防风、北柴胡、黄连、焦栀子、川楝子、天麻、川贝母各10g,羌活、北沙参、石斛、枇杷叶、白鲜皮、枸杞子各15g,生地黄20g,赤芍、桑白皮各30g,当归6g,吴茱萸3g,全蝎3g,三七粉1.5g(冲服)。水煎服,每日1剂。7剂后面部皮疹较

前色淡,瘙痒减轻,局部破溃,咽中异物感,口干欲饮,时有心悸、气短,纳增,夜寐较前改善,二便调,舌尖红、苔薄白少津,脉弦滑小数。上方加钩藤15g(后下),枇杷叶加至30g,去焦栀子。继服14剂后,颜面部及周身皮疹范围明显缩小,瘙痒明显减轻,皮肤干燥减轻,局部破溃结痂,余诸症明显缓解。后定期随诊,阶段性复查跟踪辨证,完成厄洛替尼靶向治疗6个疗程,病情稳定皮损未有再现。

按:此案治疗重视从“心”而治,清“心”(清心火,安心神)解“郁”(解瘀毒),凉血平肝,同时注重对患者情志的调畅。方以宣肺利表、除烦安神、凉血平肝、搜风剔络为主治疗。防风、羌活、解表祛风止痒,白鲜皮“治一切热毒风、恶风、风疮疥癣赤烂……”。桑白皮、枇杷叶性寒,主入肺经,泻肺中火热,味甘、性微寒之川贝母既可清泻肺热,又兼润肺养阴之效。黄连“大苦大寒,入心泻火”,焦栀子苦、寒,归心、肺、三焦经,可通泻三焦,泻心火而除烦。生地黄、北沙参、当归、枸杞子、川楝子为一贯煎主方,加天麻可抑肝,柴胡可解表疏肝,赤芍苦、微寒,入肝经血分,清泻肝火凉血。全方加少量吴茱萸一使肝木条达,郁结得散,二制黄连之寒,使泻火而无凉遏之弊。全蝎以毒攻毒,搜风剔络,三七化瘀止血对症治疗。再诊加钩藤以增抑肝凉肝之功,加量枇杷叶以泻肺热,去焦栀子以防大剂量苦寒碍胃。组方凉血平肝止痒,临床疗效显著。

参考文献

- [1] 邓中甲. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 204.
- [2] 赵远红, 贾英杰, 李培训, 等. 扶脾抑肝法穴位敷贴干预恶性肿瘤抑郁状态临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1161-1162.
- [3] 左晓娜, 赵远红, 韩素恒, 等. 赵远红活用扶脾抑肝清心法辨治肿瘤相关睡眠障碍 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 217-218.
- [4] 谢晓冬, 郭放. EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展 [C] // 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文汇编. 青岛: 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 2012: 160-165.
- [5] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 74-83.

(收稿日期: 2014-08-08; 修回日期: 2014-10-08)

编辑: 洪 涛