

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.10.010

五味消毒饮治疗肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关皮疹 30 例临床观察

陈学武^{*}, 姜靖雯¹, 林海峰²

(1. 海南省中医院, 海南省海口市美兰区和平北路 47 号, 570203; 2. 海南省农垦总局医院)

摘要 目的 观察五味消毒饮治疗肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 相关皮疹的临床疗效和安全性。方法 将 60 例口服 EGFR-TKIs 出现皮疹的肺癌患者随机分为试验组和对照组各 30 例。两组均给予常规治疗。对照组在常规治疗基础上每日于患处外涂尿素软膏 3 或 4 次。试验组在常规治疗基础上给予五味消毒饮口服联合外洗, 每日 1 剂。两组疗程均为 2 周。治疗前后进行中医证候评分、检测外周血超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 (IL-6) 水平, 治疗前后及治疗结束后 30 天进行生活质量评分。治疗前后行皮疹严重程度分级评定, 并进行疗效及安全性评价。结果 试验组临床疗效及中医证候疗效总有效率分别为 73.3%、80.0%, 对照组分别为 40.0%、50.0%, 试验组均明显高于对照组 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后中医证候积分均明显下降 ($P < 0.05$), 治疗后试验组中医证候积分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后 30 天试验组患者生活质量评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。试验组治疗后皮疹严重程度分级及超敏 C 反应蛋白和 IL-6 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 试验组治疗后皮疹严重程度分级及超敏 C 反应蛋白和 IL-6 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗前及治疗后 30 天血常规、肝肾功能、心电图比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 五味消毒饮治疗肺癌患者 EGFR-TKIs 相关性皮疹临床疗效明确, 安全性较好。

关键词 肺癌; 皮疹; 五味消毒饮; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 炎性因子

肺癌是目前恶性肿瘤中死亡率最高的癌症, 其发病率已逐渐升至第三位, 成为世界人口肿瘤死亡的首要原因^[1]。其中, 非小细胞肺癌发病人数占全部肺癌人数的近 80%, 多数确诊为非小细胞肺癌的患者分期属于中晚期, 无手术机会, 放疗、化疗的疗效已达到瓶颈, 有效率和中位生存期不甚令人满意^[2]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 是晚期非小细胞肺癌里程碑式的药物, 具有表皮生长因子受体 (EGFR) 突变的晚期非小细胞肺癌患者接受 EGFR-TKIs 治疗后, 中位总生存期由原来的 11.2 个月延长至 29.7 个月^[3], 已成为晚期非小细胞肺癌患者的一线用药, 但是 EGFR-TKIs 带来不良反应如皮疹严重影响了患者的耐受和生活质量。中医药可以减轻恶性肿瘤治疗过程中相关的不良反应, 改善症状, 提高患者生活质

量^[4]。我们观察了五味消毒饮口服及煎汤外洗患处治疗 EGFR-TKIs 相关性皮疹的临床疗效, 现报告如下。本研究通过湖南省中医院伦理委员会审查。

1 临床资料

1.1 诊断标准

皮疹诊断标准参照文献 [5] 中药疹 (亦称药物性皮炎) 的定义拟定: 药物通过口服、外用和注射等途径进入人体而引起的皮肤黏膜炎症的反应。

非小细胞肺癌诊断和分期标准参照文献 [6]。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准, 经组织学或细胞学确诊为非小细胞肺癌的患者; 年龄 18 ~ 75 岁; TNM 分期^[6] 为 IV 期; 活动状态 ECOG 评分^[7] 0 ~ 2 分; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

使用 EGFR-TKIs 之前已患有皮疹、痤疮及类似皮肤疾病者; 其他非 EGFR-TKIs 引起皮疹者; 近期使用过物理疗法及化学疗法等其他治疗皮疹方

基金项目: 国家卫生计生委医药科技发展研究中心资助项目 (W2015PM047); 海南省重点研发计划 (ZDYF2016123)

* 通讯作者: dahei_858812@163.com, 18976318912

法的患者; 妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

60 例患者均为海南省中医院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月肿瘤科门诊或病房 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者, 按照随机数字表法分为试验组和对照组各 30 例。试验组中男 12 例, 女 18 例; 平均年龄 (51.69 ± 3.70) 岁; 服用 EGFR-TKIs 时间 (0.62 ± 0.2) 个月。对照组中男 15 例, 女 15 例; 平均年龄 (50.42 ± 4.55) 岁; 服用 EGFR-TKIs 时间 (0.57 ± 0.18) 个月。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。

2 方法

2.1 治疗方法

常规治疗: 两组患者每日按时服用原 EGFR-TKIs 药物, 吉非替尼片 (阿斯利康制药有限公司, 进口药品注册证号: H20140471), 每次 250 mg, 每日 1 次, 或厄罗替尼片 (罗氏制药有限公司, 进口药品注册标准批号 JX20050204), 每次 150 mg, 每日 1 次, 或埃克替尼片 (浙江贝达药业有限公司, 国药准字 H20110061), 每次 125 mg, 每日 3 次)。

对照组在常规治疗基础上于患处外涂尿素软膏 (规格 10 g/支, 马应龙药业集团股份有限公司, 国药准字 H42022386), 每日 3 或 4 次。

试验组在常规治疗基础上给予五味消毒饮口服联合外洗, 组成: 金银花 30 g, 野菊花 30 g, 蒲公英 15 g, 紫花地丁 15 g, 天葵子 15 g。每日 1 剂, 水煎早晚分服; 中药煎煮后留取 20 ml 局部外洗用。外洗方法: 保持药液温度为室温, 若皮疹位于头面、颈胸部, 采用药液局部拭浴, 疱疹渗出较多者采用医用纱布蘸药液局部湿敷; 皮疹位于手足部, 将手足分别浸泡于药液中, 每次 15 ~ 20 min, 每日 2 次。

两组患者均治疗 2 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候评分 治疗前后进行中医证候评分^[8], 包括皮疹累及部位数、皮疹面积估算、皮疹颜色、皮疹程度、瘙痒与疼痛、舌苔、脉象, 根据无、轻、中、重分别计为 0、2、4、6 分。

2.2.2 生活质量评分 治疗前后及治疗后 30 天采用皮肤病生活质量指标问卷 (DLQI)^[9] 评定, 共 10 题, 非常严重计 3 分, 严重计 2 分, 少些计 1 分, 无计 0 分。总分 0 ~ 30 分, 分数越高, 生活质

量越差, 反之, 生活质量越好。

2.2.3 皮疹严重程度分级 治疗前后参照 2009 年 5 月由美国卫生和公众服务部发布的 NCI-CTCAE4.0 相关皮疹分级标准^[10] 评估皮疹严重程度:

1 度: 皮损范围 $< 10\%$ 体表面积, 无瘙痒和疼痛; 2 度: 皮损范围为 $10\% \sim 30\%$ 体表面积, 无瘙痒和疼痛, 与心理相关, 活动受限; 3 度: 30% 体表面积 $<$ 皮损范围 $< 100\%$ 体表面积, 无瘙痒和疼痛, 活动受限, 局部感染, 口服抗生素; 4 度: 皮损涵盖全部体表面积, 无瘙痒和疼痛, 活动受限, 广泛感染, 危及生命; 5 度: 死亡。

2.2.4 炎症因子 治疗前后检测外周血超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 (IL-6)。

2.2.5 安全性评价 治疗前和治疗后 30 天分别检查患者的心电图和血常规、肝肾功能。

2.3 疗效评价标准

临床疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[8] 中痤疮和湿疹的标准拟订。痊愈: 皮疹完全消退, 症状消失; 显效: 皮损大部分消退, 但未完全消失, 症状明显减轻; 有效: 皮损部分消退, 症状改善; 无效: 皮损消退不明显, 临床症状为改善或继续加重。

证候疗效评价标准参照文献^[8], 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 中医证候积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 95\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有好转, $50\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 $< 50\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。等级资料采用两独立样本非参数检验 Mann-Whitney U 检验。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 试验组临床疗效总有效率明显高于对照组 ($\chi^2 = 6.787, P = 0.009$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

表 2 示, 试验组中医证候疗效总有效率明显高于对照组 ($\chi^2 = 5.943, P = 0.015$)。

表 1 两组 EGFR-TKIs 相关性皮疹肺癌患者
临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	30	0	3 (10.0)	19 (63.3)	8 (26.7)	22 (73.3)
对照组	30	0	0	12 (40.0)	18 (60.0)	12 (40.0)

表 2 两组 EGFR-TKIs 相关性皮疹肺癌患者
中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	30	0	5 (16.7)	19 (63.3)	6 (20.0)	24 (80.0)
对照组	30	0	1 (3.3)	14 (46.7)	15 (50.0)	15 (50.0)

3.3 两组患者治疗前后严重程度分级比较

表 3 示, 试验组治疗后皮疹分级较治疗前明显降低 ($U = 305.00$, $P = 0.015$); 对照组治疗前后患者皮疹分级无明显变化 ($U = 406.500$, $P = 0.428$)。试验组治疗后皮疹分级明显低于对照组 ($U = 319.50$, $P = 0.028$)。

表 3 两组 EGFR-TKIs 相关性皮疹肺癌患者治疗前后
皮疹严重程度分级比较 例 (%)

组别	时间	例数	1 度	2 度	3 度	4 度	5 度
试验组	治疗前	30	9 (30.0)	20 (66.7)	1 (3.3)	0	0
	治疗后	30	19 (63.3)	10 (33.3)	1 (3.3)	0	0
对照组	治疗前	30	7 (23.3)	22 (73.3)	1 (3.3)	0	0
	治疗后	30	10 (33.3)	19 (63.3)	1 (3.3)	0	0

3.4 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 4 示, 两组患者治疗后中医证候积分均明显下降 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组中医证候积分明显低于对照组 ($P > 0.05$)。

表 4 两组 EGFR-TKIs 相关皮疹肺癌患者治疗前后
中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	30	28.42 $\pm$ 4.67	15.89 $\pm$ 3.24 ^{*△}
对照组	30	25.43 $\pm$ 3.90	19.80 $\pm$ 5.61 [*]

注: 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

3.5 两组患者不同时间生活质量评分比较

表 5 示, 两组治疗后及治疗后 30 天生活质量评分明显低于本组治疗前, 治疗后 30 天试验组患

者生活质量评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 5 两组 EGFR-TKIs 相关皮疹肺癌患者不同时间
生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	治疗后 30 天
试验组	30	18.47 $\pm$ 4.32	14.46 $\pm$ 2.32 [*]	11.56 $\pm$ 2.89 ^{*△}
对照组	30	19.61 $\pm$ 2.90	15.32 $\pm$ 3.75 [*]	14.56 $\pm$ 3.15 [*]

注: 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与对照组治疗后同时间比较, $^{\Delta} P < 0.05$

3.6 两组患者治疗前后外周血炎症因子比较

表 6 示, 试验组治疗后超敏 C 反应蛋白和 IL-6 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 对照组治疗后 IL-6 水平明显下降 ($P < 0.05$), 超敏 C 反应蛋白水平无明显变化 ($P > 0.05$)。试验组治疗后超敏 C 反应蛋白和 IL-6 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.7 安全性比较

治疗前试验组血常规有 2 例异常, 对照组有 1 例异常, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 30 天试验组和对照组血常规异常患者分别为 6 例和 8 例, 异常率分别是 20.0% 和 26.7%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.741$, $P = 0.373$)。治疗前试验组和对照组肝功能均有 1 例异常, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 30 天试验组和对照组肝功能异常患者分别是 2 例和 3 例, 异常率分别是 6.7% 和 10.0%, 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.741$, $P = 0.389$)。两组患者治疗前及治疗后 30 天肾功能、心电图均未见异常。

4 讨论

现代医学认为, EGFR 除了在肿瘤细胞内过表达之外, 在健康组织中也有表达^[1], 因此患者在服用 EGFR-TKIs 药物后, 在 EGFR 高表达的部位如头皮、面部、上胸部等均是临床常见的 EGFR-TKIs 相关性皮疹多发的部位。在 EGFR-TKIs 相关性皮疹的治疗方法上, 2006 年在芝加哥举办的关于 EGFR 皮肤毒性的多学科研讨会达成了治疗皮疹的共识^[2]。尿素软膏中的尿素通过作用于角蛋白而发挥作用^[3], 而 EGFR 属于跨膜糖蛋白, EGFR-TKI 也是通过抑制蛋白的信号转导发挥抗肿瘤

表 6 两组 EGFR-TKIs 相关皮疹肺癌患者治疗前后外周血炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	超敏 C 反应蛋白 (mg/L)			白细胞介素 6 (ng/ml)		
	治疗前 (30 例)	治疗后 (30 例)	P 值	治疗前 (30 例)	治疗后 (30 例)	P 值
对照组	16.18 $\pm$ 5.02	14.78 $\pm$ 4.73	0.053	9.75 $\pm$ 2.34	6.25 $\pm$ 1.67	0.032
试验组	15.45 $\pm$ 4.39	11.25 $\pm$ 3.57	0.025	10.6 $\pm$ 2.60	4.26 $\pm$ 1.18	0.018
P 值	0.065	0.024		0.071	0.038	

瘤作用^[4]。我们临床中观察尿素软膏治疗 EGFR-TKIs 相关皮疹疗效很好,应用时间较长,安全性好,且不含激素,可长期应用,患者耐受可,因此选择尿素软膏作为对照用药。

药物性皮炎属中医学“中药毒”“药毒疹”等范畴。中医学认为,本病的发生是由于患者素体禀性不耐,血热内蕴,复因感受药物特殊之毒,导致风、湿、热毒之邪外达肌肤为患,甚者可热毒化火,灼伤营血,内攻脏腑,久则导致耗伤阴液,阳无所附,浮越于外。而 EGFR-TKIs 所导致的皮疹在药疹病机的基础上又具有自身的特点,晚期肿瘤患者以瘀毒为主要病机,加之药毒,清热解毒就显得尤为重要。五味消毒饮是清热解毒的代表方,出自清朝吴谦《医宗金鉴·外科心法要诀》,方中金银花甘、寒,入肺、心、胃经,可解上中焦之热毒,疏散风热而伐胃之意不甚,是为君药。野菊花苦、辛、微寒,入肝经,专清肝胆之火;蒲公英、紫花地丁亦具有清热解毒之功,为治疗痈疮疔毒之要药,野菊花、蒲公英、紫花地丁、天葵子解毒的同时,利湿消肿,助金银花清解热邪,是为臣药。全方组药均为花草类,相对金石之剂质轻,符合三焦辨证中“治上焦如羽,非轻不举”的治疗原则。本研究中五味消毒饮内服配合外用,外用经皮吸收起效快,直达病所。

本研究结果显示,五味消毒饮口服联合外洗治疗 EGFR-TKIs 相关皮疹临床疗效及证候疗效均优于尿素软膏外涂,能缓解皮疹严重程度,改善症状和生活质量,降低超敏 C 反应蛋白和 IL-6 水平,安全性较好,提示抑制炎症因子可能是五味消毒饮治疗 EGFR-TKIs 类药疹有效的一个重要机制。

在治疗前人群中,共有 3 级皮疹的患者 3 人,由于患者服用 EGFR-TKI 类药物临床疗效均达到部分缓解 (PR),肺内肿块缩小明显,且皮疹主要分布于头面部、颈部及前胸部,皮疹范围较广,但并未合并明显的感染,患者均不同意将 EGFR-TKI 减量,均不同意考虑服用抗生素类药物控制症状,因此无病例脱落。经 2 周的治疗后,只有治疗组中 1 例出现 3 级皮疹的患者症状缓解,另外 2 名患者皮疹未见明显缓解,因此,观察结束后该 2 名患者接受了口服抗生素及外涂激素药膏的治疗措施。

参考文献

[1] CHANG JS, CHEN LT, SHAN YS, et al. Comprehensive analysis of the incidence and survival patterns of lung cancer

by histologies, including rare subtypes, in the era of molecular medicine and targeted therapy: a nation-wide cancer registry-based study from Taiwan [J]. Medicine, 2015, 94(24): e969. doi: 10.1097/MD.0000000000000969.

[2] 卢宝安, 张新伟, 任秀宝. 吉非替尼在非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(1): 78-81.

[3] ZHOU C, WU YL, CHEN G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) [J]. Ann Oncol, 2015, 26(9): 1877-1883.

[4] 严韵诗. 中医药辅助治疗恶性肿瘤国外文献 Meta 分析 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[5] 张学军, 陆洪光, 高兴华. 皮肤性病学 [M]. 8 版. 北京: 中国卫生出版社, 2013: 120-124.

[6] 石元凯, 牛奕. 美国国家综合癌症网非小细胞肺癌治疗指南 2007 年第一版介绍 [J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(10): 799-800.

[7] BUCCHERI G, FERRIGNO D, TAMBURINI M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution [J]. Eur J Cancer, 1996, 32A(7): 1135-1141.

[8] 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: 292-295.

[9] FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use [J]. Clin Exp Dermatol, 1994, 19(3): 210-216.

[10] National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [S/OL]. (2010-06-14) [2015-11-25]. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

[11] JOST M, KARI C, RODECK U. The EGF receptor—an essential regulator of multiple epidermal functions [J]. Eur J Dermatol, 2000, 10(7): 505-510.

[12] LYNCH TJ JR, KIM ES, EABY B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management [J]. Oncologist, 2007, 12(5): 610-621.

[13] 靳海荣. 消癬合剂联合尿素软膏治疗角化过度型足癬 58 例 [J]. 中医外治杂志, 2014, 23(1): 31-32.

[14] TAN AR, STEINBERG SM, PARR AL, et al. Markers in the epidermal growth factor receptor pathway and skin toxicity during erlotinib treatment [J]. Ann Oncol, 2008, 19(1): 185-190.

Clinical Observation on *Wuwei Xiaodu Yin* (五味消毒饮) in Treating Rash Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Lung Cancer

CHEN Xuewu¹, JIANG Jingwen¹, LIN Haifeng²

(1. Chinese Medicine Hospital of Hainan Province, Hainan 570203; 2. of Hainan Provincial Nongken General Hospital)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effects and safety of *Wuwei Xiaodu Yin* (五味消毒饮) in treating rash associated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in patients with lung cancer. **Methods** Sixty patients with lung cancer appearing rash after taking EGFR-TKIs orally were randomly divided into a treatment group and a control group, with 30 cases in each. Two groups were both given routine treatment. Based on it, the control group received external application of urea cream on affected parts 3 or 4 times per day, and the treatment group was given *Wuwei Xiaodu Yin* orally combined with external washing one dose per day. The treatment courses for two groups were both 2 weeks. Chinese syndrome scores were evaluated and levels of high sensitivity C-reactive protein and interleukin 6 (IL-6) in peripheral blood were examined before and after treatment. Quality of life grading was conducted before and 30 days after treatment. Severity of rash grading assessment was performed before and after treatment, and the safety and curative effects of the treatment were evaluated. **Results** The total rates of clinical and syndrome curative effects in the treatment group were 73.3% and 80.0% respectively, while that of the control group were 40.0% and 50.0% respectively. The treatment group was remarkably higher than that of the control group ($P > 0.05$). Chinese medicine syndrome scores in two groups all decreased after treatment ($P < 0.05$). Chinese medicine syndrome scores in the treatment group after treatment was remarkably lower than that in the control group ($P < 0.05$). Quality of life scores of patients in the treatment group 30 days after treatment were remarkably lower than that in the control group ($P < 0.05$). Severity of rash grading assessment and levels of high sensitivity C-reactive protein and IL-6 in the treatment group after treatment all remarkably decreased ($P < 0.05$). Severity of rash grading assessment and levels of high sensitivity C-reactive protein and IL-6 in the treatment group after treatment were all lower than that in the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between two groups when comparing blood routine, liver and kidney function and electrocardiogram of two groups before and 30 days after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical curative effects of *Wuwei Xiaodu Yin* (五味消毒饮) in treating rash associated with EGFR-TKIs in patients with lung cancer is clear. And its safety is good.

Keywords lung cancer; rash; *Wuwei Xiaodu Yin* (五味消毒饮); epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; inflammatory factor

(收稿日期: 2015-09-15; 修回日期: 2015-11-26)

编辑: 王利芬