

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.15.016

临证心得

肺癌靶向药物相关毒副反应辨治体会

徐筱青^{1,2}, 时美伶¹, 燕晓茹^{1,2}, 张培彤^{1*}

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学

摘要 肺癌患者接受靶向治疗后可出现不同程度的不良反应, 如皮疹、腹泻、肝功能异常等, 严重者其靶向治疗进程会受到干扰。认为靶向药物具有湿浊、热毒的特性。应以清热凉血祛湿为法治疗皮疹, 以理气健脾祛湿为法治疗腹泻及其他消化道反应, 以活血法治疗肝功能损害。同时根据临床表现及疾病不同阶段灵活调整用药, 往往可取得良好效果, 从而提高患者对靶向治疗的依从性。

关键词 肺癌; 靶向治疗; 腹泻; 皮疹; 肝功能损害; 清热凉血; 理气健脾; 活血逐瘀

随着肿瘤基因领域研究的不断进展, 靶向治疗已成为肿瘤综合治疗的重要组成部分, 且已被推荐为晚期非小细胞肺癌一线治疗方案^[1]。尽管靶向治疗的毒副反应相对较轻, 但靶向药物相关的腹泻、皮疹等仍会影响患者的生活质量, 更有约 6% 的患者因药物不良反应而终止治疗^[2]。中医药在肿瘤治疗中显现出优势, 在缓解靶向药物毒副反应方面同样具有良好的疗效。接受靶向治疗的患者证候变化具有一定规律, 其中医证素以阴虚、津亏、血热、气虚为主, 兼见瘀血、湿热^[3]。有学者对靶向治疗后中医证候进行分析, 发现阴虚内热、气阴两虚为最常见的证型, 其次为肺脾气虚^[4]; 常见不良反应按发生率从高到低依次为皮疹、腹泻、食欲下降、恶心呕吐、口腔溃疡^[5]。我们临证以清热凉血祛湿、行气健脾活血为治法, 肺、脾、心、肝四脏同调, 根据疾病阶段有针对性用药, 同时亦不忽视对原发病灶的治疗。现将肺癌靶向药物相关毒副反应的治疗经验浅析如下。

1 清热凉血祛湿治疗皮疹

皮疹是靶向治疗最为常见的不良反应, 其发生率为 53% ~ 79%, 靶向药物所致皮疹多表现为斑丘疹、疱疹, 可见渗出、脱屑, 多数伴有瘙痒, 约 1.6% ~ 10.4% 患者会出现广泛性、爆发样皮疹, 甚至出现皮肤剥脱、溃疡, 其生活质量受到严重影响^[6]。

中医学对皮疹的论治可追溯至《黄帝内经》, 《素问·至真要大论篇》云“诸痛痒疮, 皆属于心”。吴昆注“热甚则痛, 热微则痒”, “灼于火则烂而疮, 心为火, 故属焉”。又《素问·刺禁论篇》云“心部于表”, 从病机阐述疮疹多由火热之邪所致, 责之于心。《素问·六节藏象论篇》云“肺者……其华在毛, 其充在皮”, 皮疹见于皮肤, 故其发病亦与肺脏密切相关。靶向药物作为病邪属不内外因, 根据皮疹的临床表现进行分析, 斑疹色红属热, 渗出、脱屑属湿, 瘙痒属风。靶向药物所致皮疹证型较为单一, 处方以鬼箭羽、刺蒺藜、白鲜皮、地肤子、苦参清热祛湿、消风止痒, 丹参、牡丹皮、赤芍清心凉血, 往往取得良好疗效。在此基础上, 热毒较重者加金银花、连翘、蒲公英清热解毒, 皮疹顽固不退者酌加蛇蜕搜风通络达邪。

2 理气健脾祛湿治疗腹泻及其他消化道反应

泄泻为常见的不良反应, 中医认为泄泻的病机为脾虚湿胜。历代医家对泄泻有较多论述, 如《素问·六元政纪大论篇》云“湿胜则濡泄”, 《医宗必读》亦论及湿与泻的关系即“无湿不成泻”。《素问·阴阳应象大论篇》中“清气在下, 则生飧泄”则阐述了脾气不足, 脾脏升清功能受损导致泄泻的发病机理。靶向药物所导致的毒副反应具有湿邪致病特点, 湿困脾土, 发为泄泻; 且肿瘤患者多有情志不遂, 肝气不舒、肝脾不和亦是导

* 通讯作者: zhangpeitong@sohu.com

致泄泻的重要原因,故靶向药物相关性腹泻病位责之肝、脾,当以健脾、理气、燥湿为治则,辨证选用参苓白术散、痛泻要方加减,其他常用药物包括葛根、焦三仙、佛手等。此外,根据“急则治其标”,泄下次数多而病势急者,酌加止泻药如肉豆蔻、补骨脂、血余炭、诃子肉、炮姜等。

临床许多患者往往腹泻与皮疹并见,但二者的治则与用药存在一定矛盾:以清热解毒为法治疗皮疹,使用寒凉药物可能导致腹泻加重;而针对腹泻的健脾祛湿药物多性温燥,对皮疹的治疗会产生影响。对腹泻与皮疹并见的患者,要辨别二者轻重缓急,根据患者的主要症状,平衡药物比例并适时调整。此外,尽管确立了相应治则,但辨证为基础,临证时需灵活用药。

部分患者进行靶向治疗后会现恶心呕吐、食欲不振的表现,应用药对缓解此类消化道反应收效良好。姜半夏、姜竹茹相配伍和胃降逆止呕;醋鸡内金运脾化积,炒山楂消食健胃,两药配伍以改善食欲;黄芪补气健脾,辅以陈皮行气,使补而不滞;木香、砂仁共奏行气消滞之效;茯苓、炒白术为健脾常用药对,可调理中焦助药物食物运化。

3 活血法治疗肝功能损害

靶向药物可引起一过性肝损害,埃克替尼和吉非替尼导致的肝功能异常发生率为 8%~13%^[4]。肝功能损害临床表现多样,可见谷氨酰转氨酶或胆红素升高,伴见厌食、恶心、呕吐等。为避免肝功能损害影响靶向治疗进程,多在肝功能出现损害前进行预防用药或早期干预。我们认为,许多肝功能损害患者表现为血瘀证候,若见舌暗、脉沉弦等血瘀征象,即予川芎、当归、赤芍、丹参等活血逐瘀通脉,对肝功能恢复具有良好效果。此外,临证常予茵陈、五味子或五倍子护肝降酶,茵陈用量宜 30~45 g,五味子、五倍子用量宜 6~10 g。茵陈和五味子的保肝作用已得到证实,茵陈复方通过降低细胞因子水平^[5]、调控凋亡相关蛋白表达^[6],从而抑制肝细胞坏死和凋亡;五味子可通过促进内源性干细胞增殖改善肝功能^[7]。多数患者的肝功损害较轻,有少数患者服用靶向药物后肝功损害严重,但使用相应中药配合,可继续使用靶向药物治疗。

4 典型病例

患者,男,67岁,2016年8月16日初诊。主诉:间断咳嗽、咯痰1年,腹泻8个月。2015年9月发现左上肺占位,双肺多发磨玻璃灶,11月6

日行左肺上叶楔形切除。术后病理示:腺癌;基因检测:EGFR-48外显子突变。自2015年12月22日起口服吉非替尼片每日250mg。就诊时患者咳嗽,咯痰,胸痛,气短,腹泻、每日5次,纳差,口苦;舌紫、舌体胖大、苔黄,脉沉细。辨证属痰热瘀阻,脾失运化;治以清热解毒,化痰止咳,兼以温中止泻。方以苇茎汤加减,处方:桃仁12g,薏苡仁30g,冬瓜仁15g,芦根30g,地龙10g,当归10g,蜂房10g,瓜蒌15g,桔梗15g,甘草10g,莪术10g,红景天15g,丹参15g,山慈菇15g,白花蛇舌草30g,血余炭10g,炮姜15g,肉豆蔻10g,补骨脂10g,黄连10g,黄芩10g。14剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。因患者来诊不便,嘱服药14剂后如无不妥,可继续以此方服用3个月。

2016年12月15日二诊:患者咳嗽减轻,仍腹痛,腹泻、每日四五次,纳差,胃胀,反酸,乏力,右胸隐痛;舌暗、苔薄黄,脉沉细。处方:茯苓15g,白术10g,黄芪45g,薏苡仁30g,白扁豆15g,陈皮10g,砂仁6g,桔梗15g,山药15g,防风6g,肉豆蔻10g,补骨脂10g,鸡内金30g,炙刺猬皮10g,鬼箭羽15g,刺蒺藜15g,牡丹皮15g,赤芍15g,红景天15g,莪术10g,金银花12g,连翘12g。14剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。因患者来诊不便,嘱服药14剂后如无不妥,可继续以此方服用3个月。

2017年4月20日三诊:4月10日复查胸部CT示:双肺散在磨玻璃样密度灶,纵膈小淋巴结,与前相仿。复查结果显示病情稳定。患者诉腹痛缓解,大便次数减少、每日二三次、偶成形,气短胸闷,皮疹,瘙痒,面部疖肿;舌紫、舌尖红、苔黄,脉弦。处方:鬼箭羽15g,刺蒺藜15g,地肤子15g,白鲜皮15g,浙贝母30g,川贝母粉(冲服)6g,知母10g,牡丹皮15g,赤芍15g,丹参15g,莪术10g,蒲公英30g,金银花10g,黄连10g,黄芩10g,焦槟榔10g,蛇蜕10g,紫草10g,山慈菇15g,白花蛇舌草30g。14剂,每日1剂,水煎分早晚两次口服。嘱服药14剂后如无不妥,可继续以此方服药3个月。

2017年8月随访,患者皮疹较前消退,大便每日一二次、成形。患者经中药治疗后,腹泻、皮疹明显减轻,未因药物副作用影响靶向治疗进程。

按语:患者以“咳嗽、咯痰、腹泻”就诊。初诊时邪实偏盛,辨证属痰热瘀阻,以苇茎汤加减

攻邪，佐以止泻药。二诊时咳嗽、咯痰减轻，但腹泻未见改善，结合舌脉，考虑此时病邪呈衰减之势，当加强健脾和胃止泻之力，以参苓白术散加减。三诊时患者出现皮疹，此时腹泻已见缓解，虽腹泻与皮疹并见，但治疗主要针对皮疹，法当以清热祛湿凉血，予消疹经验方。由此例患者可见，对于使用靶向药物的患者，尽管中药治疗以减轻毒副反应为核心，但由于患者有肿瘤生长，仍需重视抗肿瘤治疗。据“有故无殒，亦无殒也”，辨证得当，祛邪亦不伤正。临床上应用苇茎汤加减针对原发病灶进行治疗，湿热偏重者予黄连、黄芩清热利湿；邪实偏盛者予白花蛇舌草、山慈菇、白英、蛇莓解毒抗癌，三棱、莪术消癥化积，浙贝母、知母软坚散结。对于有胸水的患者，以葶苈大枣泻肺汤加瓜蒌、防己、椒目、龙葵、半边莲、半枝莲合大剂量茯苓、猪苓进行治疗，可协同靶向药物消除胸水，去除胸水速度更快。中医药治疗肺癌靶向药物相关毒副反应可有效控制症状，不仅提高了患者的生活质量，还能使患者更好地耐受靶向治疗，延长其生存期。

参考文献

- [1] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤分会, 中华医学学会杂志社. 中华医学学会肺癌临床治疗指南(2018 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.

- [2] VAN ZANDWIJK N. Tolerability of gefitinib in patients receiving treatment in everyday clinical practice [J]. Bri J Can, 2003, 89 (Suppl 2): S9-S14.
- [3] 王蒙. 肺癌靶向治疗后的中医证候分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [4] 许海柱, 孙建立, 张璇. EGFR-TKI 治疗后非小细胞肺癌中医证候研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1050-1053.
- [5] RICCIARDI S, TOMAO S, DE MARINIS F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(1): 28-35.
- [6] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. Lan Oncol, 2013, 14(10): 953-961.
- [7] 余立敏. 茵陈泽兰方对急性肝衰竭大鼠肝损伤及肝再生的影响 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [8] 王凤林, 杨宏志, 李杨湄, 等. 基于茵陈蒿汤及大承气汤的清下法防治急性内毒素性肝损伤大鼠肝细胞凋亡的机制研究 [J]. 中药材, 2014, 37(5): 848-852.
- [9] 阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 等. 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(22): 3373-3380.

(收稿日期: 2019-02-10; 修回日期: 2020-05-08)

编辑: 侯建春

欢迎订阅 2020 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届、第四届新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 20.00 元, 全年 480 元。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

扫一扫 关注

