

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.08.012

滋燥养荣颗粒治疗非小细胞肺癌 EGFRIs 相关皮肤干燥症阴虚血燥证有效性及安全性的长期随访研究

薛崇祥¹, 李嘉¹, 张旭¹, 张静怡², 鲁星妤¹, 董慧静¹,
俞仪萱¹, 谭可欣¹, 郑玉敏¹, 崔慧娟³✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京市和平里医院; 3. 中日友好医院/国家呼吸中心

[摘要] **目的** 评估滋燥养荣颗粒对应用表皮生长因子受体抑制剂(EGFRIs)治疗的非小细胞肺癌患者出现相关皮肤干燥症的长期疗效及安全性。**方法** 基于前期临床试验研究对象,即非小细胞肺癌EGFRIs相关皮肤干燥症阴虚血燥证患者66例,其中治疗组与对照组各33例。对照组患者予维生素E乳外用联合安慰剂口服,治疗组患者给予维生素E乳外用联合滋燥养荣颗粒口服,两组均每日1剂,疗程为4周以上。本研究每3个月对患者进行电话随访,记录两组患者无进展生存期(PFS)。对治疗组口服滋燥养荣颗粒8周以上的患者进行问卷随访调查,分析长期服用滋燥养荣颗粒的症状疗效及安全性,采用皮肤生活质量量表(DLQI)评价生活质量。**结果** 成功随访54例患者,其中试验组30例,对照组24例。试验组患者中位PFS为41.6(0.60, 1.75)个月,对照组为40.9(0.57, 1.67)个月,两组差异无统计学意义(HR=0.85, 95%CI: 0.48~1.51, P=0.586)。治疗组共有19例患者服用滋燥养荣颗粒超过8周,至随访截点19例患者中皮肤干燥总有效率84.2%(16/19),全身干燥总有效率89.5%(17/19),瘙痒总有效率72.2%(13/18)。随访截点时19例患者生活质量量表(DLQI)评分中位数为6(5, 8)分,相较于用药前中位数4(2, 5)分明显升高(P<0.01)。19例患者中发生不良反应11例,分析原因其中6例与滋燥养荣颗粒治疗无关,无3级以上治疗相关不良事件发生。**结论** 非小细胞肺癌EGFRIs相关皮肤干燥症阴虚血燥证患者使用滋燥养荣颗粒不会影响其PFS,长期口服可缓解EGFRIs所致皮肤干燥、瘙痒症状,提高患者生活质量,且安全性良好。

[关键词] 皮肤干燥症; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体抑制剂; 滋燥养荣颗粒; 无进展生存期; 生活质量

表皮生长因子受体抑制剂(EGFRIs)的应用使非小细胞肺癌的中位生存期从8~10个月^[1]延长至33.6~38.6个月^[2-3]。EGFRIs最常见的不良反应为皮肤毒性,长时间靶向治疗后期主要表现为周身皮肤干燥瘙痒,EGFRIs相关皮肤干燥的整体发病率为10%~70.9%,皮肤瘙痒的发生率为8%~57%(3/4级0~2%)^[4-5]。皮肤干燥也使皮肤更容易受伤和皲裂,皲裂最常见于指尖、脚跟、指骨周围皮肤和指间关节背侧表面,并伴有明显的疼痛^[6]。病损部位后期还可能发展为慢性湿疹,或合并金黄色葡萄球菌或单纯疱疹病毒感染,严重影响患者的

生活质量^[7]。目前指南推荐的生活干预及外用保湿药物等措施均对EGFRIs相关皮肤干燥和瘙痒效果欠佳^[8]。中医学认为,EGFRIs药性燥热,药味辛散,长期服用津液耗伤,肌肤腠理失于濡润,干燥失泽,发为阴虚血燥证^[9]。因此,我们研发了滋燥养荣颗粒,具有滋阴养血、润燥止痒的功效。前期随机对照试验(RCT)结果发现,滋燥养荣颗粒可以明显改善非小细胞肺癌EGFRIs相关皮肤干燥症患者的皮肤含水量,缓解皮肤干燥症状,有效率达86.96%,并且可提高患者生活质量^[10]。本研究对该临床试验入组患者进行了长期随访,以期探究滋燥养荣颗粒对接受EGFRIs治疗的非小细胞肺癌患者的无疾病进展生存期(PFS)的影响,并探究长期用药的有效性和安全性。本研究获得中日友好医

基金项目:国家自然科学基金(81873396);首都卫生发展科研专项(2018-2-4065);中日友好医院横向课题(2018-HX-26)

✉ 通讯作者:chjzyhy@sina.com

院伦理委员会审查通过（伦理注册号 2016-23）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

非小细胞肺癌 EGFRs 相关皮肤干燥症的西医诊断标准参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）常见恶性肿瘤诊治指南》^[11] 和美国不良反应术语评定标准（CTCAE v5.0）^[12] 拟定：患者经病理、组织学证实为原发性非小细胞肺癌，接受 EGFRs 治疗后出现的皮肤干燥、脱屑或脱皮、皲裂、伴/不伴瘙痒。肿瘤分期参考美国癌症联合会（AJCC）第八版 TNM 分期标准^[13]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[14] 中阴虚血燥证辨证分型标准。主症：皮肤干燥，或脱屑，或皲裂；次症：皮疹稀疏，皮肤菲薄，时有紧绷感，或有瘙痒，或可有倦怠乏力、大便干结、口鼻眼干涩。舌象：红绛，无苔或少苔。脉象：脉细。符合主症及次症各 1 项结合舌脉即可辨为本证。

1.2 纳入标准

1) 满足上述西医诊断标准和中医辨证标准者，中医辨证由工作 30 年以上的中医师完成；2) 年龄 18~85 岁；3) 患者已完成前期 RCT 临床观察，连续使用滋燥养荣颗粒 4 周以上，并接受长期随访，直到病情进展或死亡；4) 临床资料完整；5) 患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 因故停药中断治疗者；2) 精神病患者或难以配合数据采集及随访者。

1.4 病例来源

前期的 RCT 研究自 2016 年 5 月至 2018 年 1 月开展，从中日友好医院门诊、中国医学科学院肿瘤医院、解放军总医院、北京胸科医院 4 处发药点收集符合纳入标准的非小细胞肺癌患者，试验组和对照组各 33 例。试验结束后继续随访患者直至疾病进展或死亡。

2 方法

2.1 干预措施

前期 RCT 实验中试验组患者内服滋燥养荣颗粒，对照组内服安慰剂颗粒，且两组均用外用维生素 E 乳（娇本，中日友好医院·株式会社博洋堂研制，批号：AL30V011），连续应用 28 天。滋燥养荣颗粒和安慰剂均由中日友好医院药剂科提供。滋燥养荣颗粒组成：当归 15 g，生地黄 15 g，熟地黄

15 g，白芍 15 g，党参 20 g，黄芪 15 g，红景天 20 g，黄芩 15 g，白鲜皮 10 g，秦艽 10 g，防风 10 g。每剂制成 2 袋颗粒剂，每袋 6 g，每天 2 袋，早晚分服。安慰剂为 5% 滋燥养荣颗粒原料加辅料混合制成，包装、颜色、剂量、服用方法及疗程与试验组相同。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 PFS 本研究主要观察两组患者的 PFS，每 3 个月对患者进行电话随访。PFS 定义为从样本随机分配至疾病进展或任何原因死亡的时间。非小细胞肺癌的疾病进展评估采用 RECIST 1.1 标准^[15]，定义为影像学测量的所有靶病灶直径之和增加至少 20%。

2.2.2 “随访调查问卷”调查 进一步检索服用滋燥养荣颗粒时间大于 8 周患者的门诊及住院中药处方记录，进行电话问诊并填写自拟“随访调查问卷”，包括用药时间及剂量、症状疗效评价、皮肤生活质量评价以及不良反应及分级情况。计算长期滋燥养荣颗粒干预 EGFRs 相关皮肤干燥症的症状缓解率，评价生活质量和安全性。1) 症状疗效评价：皮肤干燥及脱屑症状采用癌症支持疗法多国学会（MASCC）标准^[16] 判断及分级，瘙痒症状则采用 CTCAE v5.0 标准^[12]。根据 EGFRs 皮肤毒性管理共识^[17]，完全缓解为皮肤毒性消失且没有客观症状、超级感染的指征和日常生活活动的影响；部分缓解为皮肤毒性等级下降大于等于一个等级；无效为皮肤毒性等级无改变或者提升至更高等级。有效包括完全缓解和部分缓解。2) 生活质量评价：用药前及随访截点时采用皮肤生活质量量表（DLQI）^[18]，共 10 个问题，涉及症状和感觉、日常生活活动、日常休闲、工作学习、人际关系和临床治疗 6 个方面。3) 安全性评价：不良反应判定及分级采用 CTCAE v5.0 标准^[12]，对受试者进行病历追溯和重点随访，记录治疗期间出现的所有不良反应，重点关注肝功能、肾功能及症状改变，以便进行详细区分是否与滋燥养荣颗粒的使用有关。

2.3 质量控制

本研究对随访问卷填写过程进行了严格的质量控制。在分发问卷之前，对电话随访的医生进行了有关调查方法的标准化培训。两名医生共同对同一电话内容进行记录和检查，通过门诊病历补充缺失信息，并进行双重检查，意见不一致则由第三人核实确定。此外，如有数据缺失或不合理的调查问

卷, 将再次与患者或家属取得联系, 要求确认相关信息。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料正态分布者以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 用两独立样本 t 检验; 非正态分布者以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用秩和检验。计数资料以例数 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 分析用于估计 RCT 中试验组和对照组患者的 PFS 差异。选择双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

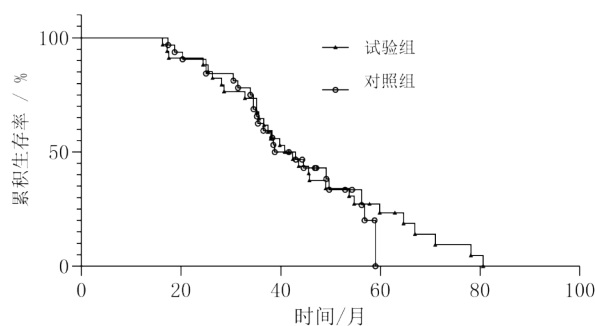
3.1 两组患者用药前基线资料比较

最终成功随访 54 例, 失访 12 例, 失访率 18.2%。随访成功中试验组 30 例, 对照组 24 例。表 1 示, 两组患者临床试验用药前基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 两组患者 PFS 结果比较

对所有成功随访的 54 例患者的 PFS 进行分析。试验组患者中位 PFS 为 41.6 (0.60, 1.75) 个月,

对照组患者中位 PFS 为 40.9 (0.57, 1.67) 个月, 两组中位 PFS 差异无统计学意义 (HR 0.85, 95% CI: 0.48~1.51, $P=0.586$)。两组患者生存曲线图详见图 1。



注: EGFRs, 表皮生长因子受体抑制剂。

图1 两组非小细胞肺癌EGFRs相关皮肤干燥症阴虚血燥证患者生存曲线图

3.3 治疗组使用滋燥养荣颗粒超过8周的患者疗效分析

3.3.1 症状疗效评价 使用滋燥养荣颗粒8周以上的患者共 22 例, 在排除失访及无效问卷后, 共

表1 两组非小细胞肺癌EGFRs相关皮肤干燥症阴虚血燥证患者用药前基线资料比较

项目	治疗组 (30例)	对照组 (24例)	P值	项目	治疗组 (30例)	对照组 (24例)	P值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	69.0 $\pm$ 11.2	66.0 $\pm$ 9.1	0.282	干燥部位/例 (%)			0.934
性别/男, 例 (%)	11 (36.7)	10 (41.7)	0.708	头面部	12 (40.0)	12 (50.0)	
TNM分期/例 (%)			0.522	颈部	6 (20.0)	11 (45.8)	
II期	9 (30.0)	4 (16.7)		胸部	10 (33.3)	11 (45.8)	
III期	3 (10.0)	3 (12.5)		背部	16 (53.3)	18 (75.0)	
IV期	18 (60.0)	17 (70.8)		腹部	10 (33.3)	11 (45.8)	
基因结果/例 (%)			0.386	左上肢	21 (70.0)	19 (79.2)	
19 DEL	11 (36.7)	2 (8.3)		右上肢	22 (73.3)	20 (79.2)	
21 L858R	15 (50.0)	10 (41.7)		左下肢	30 (100.0)	23 (95.8)	
不详	4 (13.3)	12 (50.0)		右下肢	30 (100.0)	24 (100.0)	
一线靶向治疗/例 (%)	16 (53.3)	7 (29.2)	0.074	臀部	11 (36.7)	8 (33.3)	
既往治疗/例 (%)			0.585	干燥等级/例 (%)			0.558
化疗	14 (46.7)	14 (58.3)		1A级	0	0	
放疗与化疗	3 (10.0)	1 (4.2)		1B级	3 (10.0)	1 (4.2)	
靶向药种类/例 (%)			0.549	2A级	4 (13.3)	3 (12.5)	
埃克替尼	18 (60.0)	13 (54.2)		2B级	10 (33.3)	6 (25.0)	
吉非替尼	9 (30.0)	8 (33.3)		3A级	11 (36.7)	9 (37.5)	
厄洛替尼	1 (3.3)	1 (4.2)		3B级	2 (6.7)	5 (20.8)	
奥希替尼	2 (6.7)	2 (8.3)					
瘙痒等级/例 (%)			0.372				
无瘙痒	3 (10.0)	2 (8.3)					
1级	11 (36.7)	7 (29.2)					
2级	6 (20.0)	10 (41.7)					
3级	10 (33.3)	5 (20.8)					

注: EGFRs, 表皮生长因子受体抑制剂。

19 例服用滋燥养荣颗粒 8 周以上的患者纳入疗效研究。19 例患者中, 皮肤干燥完全缓解 2 例, 部分缓解 14 例, 无效 3 例, 总有效率为 84. 2%。对于全身干燥症状, 包括口干、眼干、鼻干、唾液减少、味觉改变和便秘, 完全缓解 6 例, 部分缓解 11 例, 无效 2 例, 总有效率为 89. 5%。18 例患者合并瘙痒, 其中完全缓解 9 例, 部分缓解 4 例, 无效 5 例, 总有效率为 72. 2%。

3. 3. 2 生活质量评估 表 2 示, 至随访截点, 使用滋燥养荣颗粒 8 周以上患者总 DLQI 评分中位数为 6 (5, 8) 分, 与基线总 DLQI 评分中位数 4 (2, 5) 分相比明显升高 ($P<0. 001$); 除人际关系评分外, DLQI 量表各方面评分也均明显增加 ($P<0. 05$)。以上结果提示滋燥养荣颗粒干预 8 周以上的患者整体生活质量有显著改善。

表 2 19 例服用滋燥养荣颗粒 8 周以上的非小细胞肺癌 EGFRIs 相关皮肤干燥症阴虚血燥证患者用药前及随访截点时 DLQI 评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	用药前	随访截点	P 值
症状和感觉	2 (1, 3)	3 (2, 4)	0. 002
日常生活活动	0 (0, 1)	1 (1, 2)	0. 002
日常休闲	1 (0, 2)	1 (1, 2)	0. 034
工作学习	0 (0, 0)	0 (0, 1)	0. 046
人际关系	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0. 564
临床治疗	0 (0, 0)	1 (0, 1)	0. 005
总分	4 (2, 5)	6 (5, 8)	<0. 001

注: EGFRIs, 表皮生长因子受体抑制剂; DLQI, 皮肤生活质量量表。

3. 3. 3 安全性分析结果 使用滋燥养荣颗粒 8 周以上的患者, 治疗期间不良反应的总体发生率为 57. 9% (11/19)。其中, 最常见的不良反应是腹泻 (4 例, 21. 1%)、肝功能异常 (3 例, 15. 8%)、高尿酸血症 (3 例, 15. 8%) 和厌食/食欲下降 (3 例, 15. 8%)。腹泻、厌食/食欲下降等治疗相关的不良反应均为 G1 级^[12], 无 4 级或 5 级不良事件, 无严重的不良事件导致死亡。我们对 19 例患者的病史进行梳理, 发现 5 例患者在使用滋燥养荣颗粒之前就出现了相应的肝功能、肾功能异常和高尿酸血症, 故认为与滋燥养荣颗粒治疗无关。1 例 (5. 3%) 患者出现了 3 级腹泻, 停用滋燥养荣颗粒后腹泻依然存在, 可能与靶向药物的使用有关, 最终造成滋燥养荣颗粒的减量及停药。

4 讨论

EGFRIs 抑制肿瘤细胞生长的同时, 阻断基底

层角质形成细胞生长, 破坏皮肤屏障功能, 导致皮肤缺水和产油异常, 导致皮肤干燥和瘙痒^[19]。EGFRIs 应用 5 周左右皮肤干燥瘙痒症状达到高峰^[20-21], 并将持续存在, 严重影响患者的生活质量, 甚至导致靶向药减量或停药, 进而出现疾病进展^[22-23]。中医学认为, EGFRIs 属药毒, 性质温热, 引起的皮肤干燥属中医学“燥证”范畴^[24]。患者长期服用 EGFRIs 后期表现为皮肤干燥、瘙痒、脱屑, 疲乏、口干、舌红苔少、脉细数或沉细, 属于阴虚血燥之证^[25]。故治疗 EGFRIs 相关皮肤干燥当以润燥为先, 加以养血活血, 再配以外用润肤止痒之物。明代孙一奎《赤水玄珠》中所载“滋燥养荣汤”主治皮肤皴揭、筋燥爪干, 与 EGFRIs 治疗后期患者皮肤干燥、脱屑、皴裂相合, 故我们结合临床经验拟定滋燥养荣颗粒化裁方。方中当归补血活血, 养血增液; 熟地黄滋肝肾、养精血; 生地黄养阴生津; 三者合用, 阴血充则津液化生有源, 共为君药。党参、黄芪补益脾肺之气, 君臣相辅相成, 使益气生血之力倍增。白芍养血敛阴, 和而用之, 滋阴润燥之力更强。红景天既益气生血, 又活血化瘀; 黄芩、白鲜皮清热止痒; 秦艽舒筋通络, 输津于皮毛, 配伍防风祛风止痒, 共为佐使。诸药合用, 共奏滋阴养血、润燥止痒之效。

前期临床研究^[10]已证实, 滋燥养荣颗粒在缓解全身干燥症和改善生活质量等方面的显著作用。本研究通过对前期临床受试者的长期随访结果证明, 两组患者 PFS 差异无统计学意义, 表明滋燥养荣颗粒不会降低 EGFRIs 靶向治疗的生存获益。Huang^[26]等的研究证实中医药可降低肿瘤进展风险, 改善预后, 延长患者生存期。我们认为, 中医药介入肿瘤靶向治疗, 未影响 EGFRIs 的疗效, 甚至可能起到协同增效的作用, 其作用体现在减轻西药的不良反应及延缓或逆转 EGFRIs 耐药, 从而发挥“减毒”和“增效”两方面的优势。

本研究亦发现, 经滋燥养荣颗粒 8 周以上的长期干预后, EGFRIs 相关干燥症患者的全身干燥和瘙痒症状得到明显缓解, 有效性得到进一步证实。因 EGFRIs 所致津液耗伤, 脏腑失于濡润, 水谷精微失于布散, 五官九窍失于滋养, 阴津伤及血分, 耗伤人体精血, 故除肌肤干燥失泽之外, 更可见一派阴虚血燥征象。从整体论治, 滋燥养荣颗粒内补阴血津液, 使阴液得充、肌肤孔窍得润、虚风得止、瘙痒得除, 故在全身干燥及瘙痒症状的缓解方面收效甚佳。同时, EGFRIs 相关干燥症患者的

DLQI 评分较用药前明显升高,说明此药对提升患者生活质量有明显效果。就患者服药期间的不良反应来看,未发现明显的严重治疗相关不良反应,药物耐受性好,安全性也较好。

总之,滋燥养荣颗粒的应用尚未对本研究人群的 PFS 产生不良影响,并且若坚持长期服用可持续缓解 EGFR 相关皮肤干燥,显著提高患者的生活质量,且尚未见严重不良反应发生。另外,滋燥养荣颗粒可持续控制药物性皮肤干燥,最终减少 EGFR 严重皮肤不良反应所致的减药、停药,从而充分发挥靶向治疗的抗肿瘤获益。但本研究还存在一些局限性:首先,样本量少,需要大样本临床数据进行验证;其次,中医药与 EGFR 的协同作用机制缺乏基础实验数据支持,需进一步研究验证。

参考文献

- [1] SCHILLER JH, HARRINGTON D, BELANI CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [2] WU YL, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [3] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.
- [4] PENG Y, LI Q, ZHANG J, et al. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors[J]. *Biosci Trends*, 2019, 12(6): 537-552.
- [5] 鲁星好, 刘喆, 张予辉, 等. 基于真实世界数据的 EGFR 治疗相关皮肤干燥不良反应的流行病学调查[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(20): 3644-3648.
- [6] VYUMVUHORE R, MICHAEL-JUBELI R, VERZEAUX L, et al. Lipid organization in xerosis: the key of the problem? [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(6): 549-554.
- [7] CHMIELINSKA JJ, KRAMER JH, MAK IT, et al. Substance P receptor blocker, aprepitant, inhibited cutaneous and other neurogenic inflammation side effects of the EGFR1-TKI, erlotinib[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2): 175-185.
- [8] 徐央波. 四种外用药物治疗 EGFR 皮肤干燥的自身对照临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [9] 张琴, 解英. 解英教授治疗靶向相关性皮疹验案[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(33): 1-2.
- [10] PENG YM, DUAN H, ZHANG J, et al. Application of Zizao Yangrong Granules for treating targeted drugs-related skin xerosis: a randomized double-blinded controlled study[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420924832. doi: 10.1177/1534735420924832.
- [11] 赫捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 91-132.
- [12] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5[EB/OL]. (2017-11-27) [2020-02-28]. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [13] DETTERBECK FC, BOFFA DJ, KIM AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [14] 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: 216-220.
- [15] EISENHAUER EA, 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): 228-247.
- [16] LACOUTURE ME, MAITLAND ML, SEGAERT S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(4): 509-522.
- [17] 郭放. EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展[C]//中国抗癌协会. 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文集. 青岛: 中国抗癌协会, 2012: 168-173.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] KIM JM, JI JH, KIM YS, et al. rhEGF treatment improves EGFR inhibitor-induced skin barrier and immune defects[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3120.
- [21] URATA Y, KATAKAMI N, MORITA S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3248-3257.

- [22] WU YL, ZHOU C, HU CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (2): 213–222.
- [23] GISONDI P, GEAT D, MATTIUCCI A, et al. Incidence of adverse cutaneous reactions to epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Dermatology*, 2021, 237 (6): 929–933.
- [24] 刘戴维, 崔慧娟, 李占林, 等. 中医辨病、辨证、辨症治疗表皮生长因子受体抑制剂相关皮疹的回顾与思考 [J]. *环球中医药*, 2021, 14 (7): 1358–1362.
- [25] 张心悦, 彭艳梅, 徐央波, 等. 肺腺癌患者应用表皮生长因子受体抑制剂治疗后皮肤不良反应的中医证候特点 [J]. *中医杂志*, 2015, 56 (16): 1401–1405.
- [26] HUANG XG, ZHU LH, ZHOU L, et al. Multidisciplinary and comprehensive Chinese medicine for advanced non-small cell lung cancer patients: a retrospective study of 855 cases [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (7): 490–495.

The Effect and Safety of Zizao Yangrong Granules (滋燥养荣颗粒) for EGFRIs-related Skin Xerosis with Yin Deficiency and Blood Dryness Pattern: A Long-term Follow-up Study

XUE Chongxiang¹, LI Jia¹, ZHANG Xu¹, ZHANG Jingyi², LU Xingyu¹, DONG Huijing¹, YU Yixuan¹, TAN Kexin¹, ZHENG Yumin¹, CUI Huijuan³

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Hepingli Hospital, Beijing; 3. China-Japan Friendship Hospital/ National Center of Respiratory Medicine

ABSTRACT Objective To explore the long-term effect and safety of *Zizao Yangrong Granules* (ZYG, 滋燥养荣颗粒) for skin xerosis in non-small cell lung cancer patients with previous treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs). **Methods** Sixty-six non-small cell lung cancer patients with EGFRIs-related skin xerosis in a previous trial were retrospectively included, with 33 patients each in the treatment and control group. Besides the external use of vitamin E emulsion, patients in the treatment group received oral ZYG, while those in the control group were given placebo of ZYG, one dose daily for at least four weeks. The patients were followed up by telephone every 3 months, and the progression-free survival (PFS) of the two groups were recorded. A follow-up questionnaire was conducted among patients who took ZYG for more than 8 weeks, and the clinical effect and safety of long-term ZYG were evaluated. The dermatology life quality index (DLQI) was used to assess the quality of life. **Results** Fifty-four patients were successfully followed, with 30 cases in the treatment group and 24 cases in the control group. Median PFS in the treatment group was 41.6 (0.60, 1.75) months, and that in control group was 40.9 (0.57, 1.67) months, with no statistical difference between groups ($HR = 0.85$, 95%*CI* 0.48 to 1.51, $P = 0.586$). A total of 19 patients took ZYG for more than 8 weeks in the treatment group. The overall effective rate was 84.2% (16/19) in relieving skin xerosis, 89.5% (17/19) in relieving body xerosis, and 72.2% (13/18) in relieving pruritus, respectively. Besides, the median DLQI score of the 19 patients was 6 (5, 8), significantly higher than 4 (2, 5) before treatment ($P < 0.001$). Among the 19 patients, there were 11 cases of adverse reactions, and 6 cases were not related to the treatment of ZYG. And there were no treatment-related adverse events of grade 3 or above. **Conclusions** ZYG could not affect PFS of non-small cell lung cancer patients with EGFRIs-related skin xerosis of yin deficiency and blood dryness pattern, but long-term oral administration can relieve the dry skin and itching symptoms induced by EGFRIs and improve the quality of life, and is of good safety.

Keywords skin xerosis; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor inhibitor; *Zizao Yangrong Granules* (滋燥养荣颗粒); progression-free survival; quality of life

(收稿日期: 2021-07-18; 修回日期: 2022-01-27)

[编辑: 王利芬]