

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.22.010

基于潜在类别分析的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关性皮疹的中医证候特征研究

林洁涛, 张晶, 朱珂, 郑心婷, 孙玲玲, 余玲, 陈汉锐, 林丽珠✉

广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市机场路16号, 510405

[摘要] **目的** 基于潜在类别分析探讨表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)相关性皮疹的证候规律。**方法** 纳入EGFR-TKIs相关性皮疹的非小细胞肺癌患者123例。收集患者的一般资料和皮疹表现特征[包括皮损形态、颜色、光泽、渗液, 虚实及其他症状(瘙痒、疼痛)], 并将患者根据使用EGFR-TKIs情况分为: 第一代(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)、第二代(阿法替尼、达克替尼)、第三代(奥希替尼)。采用潜在类别分析方法对皮疹表现进行数据挖掘分析, 包括模型参数化、参数估计、模型识别、模型评价、潜在分类和结果解释。**结果** 123例患者中男性63例、女性60例, 使用EGFR-TKIs第一代52例、第二代57例、第三代14例, 使用各代EGFR-TKIs的患者在基因分布类型方面差异有统计学意义($P<0.05$)。丘疹伴渗液、水疱、湿热、血虚夹瘀、湿痒在使用各代EGFR-TKIs的患者中分布差异有统计学意义($P<0.05$)。潜类别分析结果显示, 当潜类别数为3时, 贝叶斯信息准则(BIC)最小($BIC=3657.74$), 结合临床实际, 包含3个潜类别的模型认为是较为理想的模型。对3个不同类别进行中医辨证分型, 类别1符合阴虚内热证, 类别2符合湿热痰结证, 类别3符合肺经风热证。经过后验概率进行分组, 最终得到123例患者的分类结果是: 阴虚内热证43例(占35.0%), 湿热痰结证45例(占36.6%), 肺经风热证35例(占28.5%)。应用不同EGFR-TKIs患者在3个潜在类别分布显示, 第一代以阴虚内热和肺经风热证最为常见(32.69%和38.46%), 第二代以阴虚内热证和湿热痰结证最为常见(40.35%和35.09%), 第三代以湿热痰结证最为常见(71.43%)。**结论** EGFR-TKIs相关性皮疹常见的临床辨证分型为阴虚内热证、湿热痰结证、肺经风热证三种证型。

[关键词] 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 皮疹; 潜在类别分析; 中医证型

2018年全球癌症年报显示, 全球新诊断癌症人数高达1930万例, 肺癌依然是全球造成死亡人数最多的癌症^[1]。在我国, 肺癌的发病率和死亡率仍然居癌症首位^[2]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)是合并有表皮生长因子受体(EGFR)突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的首选治疗方案。由于其独特的作用机制, 导致EGFR-TKIs相关性皮疹的发生, 主要表现为痤疮样皮疹、甲沟炎、瘙

痒、皮肤干燥等, 严重影响患者的生活质量^[3-4]。辨证论治是中医治疗的精髓, 对于皮疹的外治法同样需要辨证。既往研究证明, 辨证使用中医药外洗或内服的方法治疗EGFR-TKIs相关性皮疹具有肯定的疗效^[5]。

潜在类别分析是一种在概率分布原理和对数线性模型基础之上, 引入了因子分析与结构方程模型的思想而形成的分析方法, 可在变量与潜在变量均为分类变量时探讨变量间的内在联系, 可应用于疾病分型和中医证候的研究^[6-7]。其目的是利用1个或多个分类的潜在变量来解释所观察的分类变量间的关系, 最终以最少的潜在分类数来解释显在变量间的关联程度。以EGFR-TKIs相关性皮疹患者症状为显在变量, 证候为潜在变量, 对皮损的外观、虚

基金项目: 国家中医药管理局办公室、国家卫生计生委办公厅、中央军委后勤保障部卫生局重大疑难疾病中西医结合临床协作试点项目(国中医药办医政发[2018]3号)

✉ 通讯作者: linlizhu@gzucm.edu.cn

实和其他合并症状（瘙痒、疼痛）等规律进行分析，有利于我们对 EGFR-TKIs 相关性皮疹证型的深入理解。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准（批件文号：NO. K【2019】026），临床研究注册号：ChiCTR1900024461。

1 资料

1.1 研究对象

收集广州中医药大学第一附属医院 2019 年 7 月 18 日至 2021 年 5 月 20 日就诊的 NSCLC 患者中接受 EGFR-TKIs 药物治疗出现皮疹者 123 例。

1.2 纳入标准

1) 组织学或细胞学确诊为 NSCLC 的受试者，EGFR 基因突变阳性；2) 服用 EGFR-TKIs 药物，出现面部皮疹或甲沟炎者；3) 年龄 ≥ 18 岁，性别不限；4) 受试者知悉自身病情，自愿签署书面知情同意书；5) 预期寿命 ≥ 3 个月，愿意遵守协议，能按医嘱使用药物，并接受规律随访；6) 能够自己或在协助下完成问卷；7) 东部肿瘤合作组体力评分（ECOG PS 评分）^[8] 为 0~3 分；8) 患者在入组前 14 天内的实验室检查符合下列标准：（1）血常规检查（筛查前 14 天内未输血、未使用粒细胞集落刺激因子、未使用药物纠正）：血红蛋白 ≥ 90 g/L，中性粒细胞计数绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L，血小板计数 $\geq 100 \times 10^9$ /L，白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9$ /L 且 $\leq 15 \times 10^9$ /L；（2）生化检查（筛查前 14 天内未输血或白蛋白）：门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT） ≤ 1.5 倍正常上限（如存在肿瘤肝转移， ≤ 5 倍正常上限），碱性磷酸酶（ALP） ≤ 2.5 倍正常上限（如存在肿瘤骨转移， ≤ 5 倍正常上限），总胆红素（TBiL） ≤ 1.5 倍正常上限，白蛋白（ALB） ≥ 30 g/L，血肌酐（Cr） ≤ 1.5 倍正常上限，同时肌酐清除率（CrCL） ≥ 60 ml/min；活化部分凝血活酶时间（APTT） ≤ 1.5 倍正常上限，国际标准化比值（INR）或凝血酶原时间（PT） ≤ 1.5 倍正常上限（未接受抗凝治疗）。

1.3 排除标准

1) 3 个月内接受放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗，以及既往接受放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗中曾出现皮疹者；2) 1 年内有生育计划或妊娠期或哺乳期女性；3) 治疗前 14 天内使用可能影响试验结果的药物，如局部使用抗生素、类固醇药物，或其他局部治疗，治疗前 7 天内使用任何全身性抗生素治疗。

2 方法

2.1 资料收集

本研究收集患者入组时的人口学特征（包括性别、年龄），临床资料保留疾病诊断、疾病分期、用药到出现皮疹的时间、基因突变情况、皮疹类型、使用 EGFR-TKIs 情况。研究人员用照相机（Sony 公司，型号 ZV-E10，相机设置参数：调到 AV 档，设置 F5.6 或者更小的光圈，研究者根据光线可以适当调整）对每位患者正面以及左右两侧约与矢状面呈 45° 角处各拍摄 1 张面部清晰照片，观察皮疹形态。所有临床试验数据全部录入临床试验电子数据采集系统/数据管理系统（EDC），建立数据库。

2.2 潜在类别分析方法

2.2.1 皮疹数据编码规则 编码规则参考《EGFR-TKI 不良反应管理专家共识》^[5] 提到的中医辨证治疗内容，1) 辨皮损：包括辨形态（丘疹、丘疹伴渗液、红斑、水疱、脓疱、结节、结痂、脱屑），辨颜色（色红压之褪色、色红压之不褪色、色淡白），辨光泽（色红鲜润、色泽晦暗），辨渗液（干型皮损、湿型皮损）；2) 辨虚实：实证（湿热、瘀毒），虚证（血虚夹风，血虚夹痰）；3) 辨其他症状：瘙痒（风痒、湿痒、热痒、血虚风燥痒）、疼痛（寒邪疼痛、热邪疼痛、痰凝疼痛、血瘀疼痛）。根据是否存在设定：1=是；2=否。27 个变量具体编码如表 1 所示。

2.2.2 数据管理及统计 对于连续型变量，将列出患者例数、均数、标准差。对于分类变量，将以频数和百分数表示。组间差异检验：连续变量使用 Kruskal Wallis 秩和检验进行分析；分类变量使用卡方检验，如理论数 < 10 ，用 Fisher 精确概率检验进行分析。

潜在类别分析是一种潜变量分析法，目的是利用潜类别解释多个显在分类变量之前的关系，并使各潜类别内部的外显变量之间满足局部独立要求。潜在类别分析过程包括模型参数化、参数估计、模型识别、模型评价、潜在分类和结果解释^[6]。1) 模型参数化：潜类别模型（LCM）的概率参数化包括两种类型的参数：潜在类别概率和条件概率。如果现有 A、B、C 三个外显变量，分别具有 I、J、K 个水平，其彼此之间相互独立。若存在一具有 T 个潜类别的潜变量 X，其不仅可以解释 A、B、C 三者间的关系，且在 X 的每个类别中，能够维持 A、

表 1 EGFR-TKIs 相关性皮疹表现及编码

变量名	取值 编码	意义	变量名	取值 编码	意义
V1		丘疹	V15		湿型皮损
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V2		丘疹伴渗液	V16		湿热
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V3		红斑	V17		瘀毒
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V4		水疱	V18		血虚夹风
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V5		脓疱	V19		血虚夹痰
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V6		结节	V20		风痒
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V7		结痂	V21		湿痒
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V8		脱屑	V22		热痒
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V9		色红压之褪色	V23		血虚风燥
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V10		色红压之不褪色	V24		寒邪疼痛
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V11		色淡白	V25		热邪疼痛
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V12		色红鲜润	V26		痰凝疼痛
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V13		色泽晦暗	V27		血瘀疼痛
	1	是		1	是
	2	否		2	否
V14		干型皮损			
	1	是			
	2	否			

注：EGFR-TKIs，表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。
B、C 这三个外显变量的局部独立性，即为 LCA。
潜在类别概率表示当观察变量局部独立时，潜变量

X 在第 t 个水平的概率，即从样本中随机选取的观察对象属于潜在类别 t 的概率。条件概率表示属于第 t 个潜在类别的个体对观察变量 A 的第 i 个水平作答的概率。2) 参数估计与模型识别和评价：LCM 主要采用最大似然法（ML）进行参数估计，其迭代过程最常用的有 EM 算法。模型识别检验方法主要有 Pearson χ^2 、似然比卡方（ G^2 ）以及信号评价指标；其中，赤池信息准则（AIC）、贝叶斯信息准则（BIC）和校正的 BIC（aBIC）均越小表明适配度越好。3) 潜在分类：在确定最优模型以后，应依据贝叶斯理论将所有观察值分类到适当的潜在类别中，来说明观察值的后验类别属性。结果以 BIC 最小为标准。4) 结果解释：依据中医证候（中医症状、体征）对各种潜在类别依据其下各项目的条件概率特点进行潜类别解释。本研究中统计分析使用 EmpowerStats（www. empowerstats. com）和 R（version 3.0）语言软件的 poLCA package 进行数据分析。

3 结果

3.1 一般资料

123 例患者中男性 63 例，女性 60 例；平均年龄（54.83±12.45）岁，从开始用药到出现皮疹的时间平均（13.49±9.43）天；临床分期（TNM 分期）^[8]：Ⅲb 期 24 例，Ⅳa 期 1 例，Ⅳb 期 98 例；基因检测结果：EGFR-19 del 突变 47 例，EGFR L858R 突变 56 例，HER-2 或其他非经典突变 8 例，不能提供具体基因报告 12 例；使用阿法替尼者 55 例，厄洛替尼 21 例，吉非替尼 16 例，埃克替尼 15 例，奥希替尼 14 例，达克替尼 2 例。将患者根据使用 EGFR-TKIs 情况分为：第一代（吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼）52 例、第二代（阿法替尼、达克替尼）57 例、第三代（奥希替尼）14 例，使用各代 EGFR-TKIs 的一般资料详见表 2。使用各代 EGFR-TKIs 的患者在基因分布类型方面差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），这可能与不同的基因突变选择不同的靶向药物有关，如 HER-2 或其他非经典突变会倾向于选择第二代靶向药。其余资料在使用各代 EGFR-TKIs 的患者之间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3.2 123 例患者皮疹表现特征

表 3 示，丘疹伴渗液、水疱、湿热、血虚夹痰、湿痒在各代患者中分布差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示各代 EGFR-TKIs 所导致的皮疹以上特征明显。

表 2 123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者一般资料

项目	总计 (123 例)	第一代 (52 例)	第二代 (57 例)	第三代 (14 例)	P 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	54.83±12.45	51.88±12.46	56.75±10.85	57.93±16.61	0.075
开始用药到出现皮疹的时间/天, $\bar{x} \pm s$	13.49±9.43	13.62±11.17	13.65±8.36	12.36±6.52	0.894
性别 (男)/例 (%)	63 (51.22)	26 (50.00)	30 (52.63)	7 (50.00)	0.958
临床分期/例 (%)					0.736
Ⅲb 期	24 (19.51)	10 (19.23)	10 (17.54)	4 (28.57)	
Ⅳa 期	1 (0.81)	0	1 (1.75)	0	
Ⅳb 期	98 (79.67)	42 (80.77)	46 (80.70)	10 (71.43)	
基因突变/例 (%)					0.042
EGFR-19 del	47 (38.21)	22 (42.31)	19 (33.33)	6 (42.86)	
EGFR L858R	56 (45.53)	27 (51.92)	22 (38.60)	7 (50.00)	
HER-2 或其他非经典突变	8 (6.50)	0	8 (14.04)	0	
具体不详	12 (9.76)	3 (5.77)	8 (14.04)	1 (7.14)	

注: EGFR-TKIs, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

第一代 EGFR-TKIs: 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼; 第二代 EGFR-TKIs: 阿法替尼、达克替尼; 第三代 EGFR-TKIs: 奥希替尼。

表 3 123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者皮疹表现特征

[例 (%)]

临床表现		总计（123例）	第一代（52例）	第二代（57例）	第三代（14例）	P值
辨皮损						
形态	丘疹	114（92.68）	49（94.23）	51（89.47）	14（100.00）	0.341
	丘疹伴渗液	34（27.64）	9（17.31）	17（29.82）	8（57.14）	0.011
	红斑	81（65.85）	32（61.54）	39（68.42）	10（71.43）	0.673
	水疱	21（17.07）	5（9.62）	10（17.54）	6（42.86）	0.013
	脓疱	53（43.09）	19（36.54）	24（42.11）	10（71.43）	0.063
	结节	55（44.72）	21（40.38）	26（45.61）	8（57.14）	0.525
	结痂	33（26.83）	12（23.08）	16（28.07）	5（35.71）	0.612
	脱屑	28（22.76）	13（25.00）	14（24.56）	1（7.14）	0.334
颜色	色红压之褪色	77（62.60）	34（65.38）	32（56.14）	11（78.57）	0.257
	色红压之不褪色	56（45.53）	25（48.08）	25（43.86）	6（42.86）	0.887
	色淡白	13（10.57）	5（9.62）	8（14.04）	0	0.297
光泽	色红鲜润	81（65.85）	40（76.92）	33（57.89）	8（57.14）	0.086
	色泽晦暗	39（31.71）	14（26.92）	22（38.60）	3（21.43）	0.289
渗液	干型皮损	43（34.96）	15（28.85）	23（40.35）	5（35.71）	0.452
	湿型皮损	39（31.71）	11（21.15）	21（36.84）	7（50.00）	0.063
辨虚实						
实证	湿热	46（37.40）	15（28.85）	21（36.84）	10（71.43）	0.014
	瘀毒	41（33.33）	17（32.69）	19（33.33）	5（35.71）	0.978
虚证	血虚夹风	39（31.71）	12（23.08）	23（40.35）	4（28.57）	0.148
	血虚夹痰	40（32.52）	12（23.08）	19（33.33）	9（64.29）	0.014
辨其他症状						
瘙痒	风痒	27（21.95）	12（23.08）	12（21.05）	3（21.43）	0.967
	湿痒	48（39.02）	16（30.77）	22（38.60）	10（71.43）	0.022
	热痒	48（39.02）	20（38.46）	19（33.33）	9（64.29）	0.103
	血虚风燥痒	32（26.02）	13（25.00）	15（26.32）	4（28.57）	0.962
疼痛	寒邪疼痛	11（8.94）	4（7.69）	7（12.28）	0	0.324
	热邪疼痛	60（48.78）	27（51.92）	24（42.11）	9（64.29）	0.277
	痰凝疼痛	36（29.27）	12（23.08）	17（29.82）	7（50.00）	0.144
	血瘀疼痛	35（28.46）	14（26.92）	17（29.82）	4（28.57）	0.945

注: EGFR-TKIs, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

第一代 EGFR-TKIs: 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼; 第二代 EGFR-TKIs: 阿法替尼、达克替尼; 第三代 EGFR-TKIs: 奥希替尼。

3.3 潜类别模型分析结果

使用潜类别分析模块对 123 例患者数据进行拟合得到 4 个类别的人群。根据得到的拟合信息可知,当潜类别数为 3 时,BIC 最小(BIC=3657.74),结合临床实际,包含 3 个潜类别的模型认为是理想的模型,详见表 4。

表 4 123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者皮疹表现特征潜类别模型的拟合结果

类别数	最大似然比	参数	残差自由度	AIC	BIC
1	-1949.73	27	96	3953.46	4029.39
2	-1713.09	55	68	3536.18	3690.85
3	-1629.16	83	40	3424.33	3657.74
4	-1585.72	111	12	3393.45	3705.6

注:AIC,赤池信息准则,BIC,贝叶斯信息准则。

3.4 123 例患者各潜在类别人群的特征和中医辨证分型

在模型参数化后可以得到 3 个潜在类别人群,123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者皮疹表现特征在各潜在类别分布情况详见表 5。进而根据各项的条件概率特点进行潜类别解释,结合中医基础理论,参考国家标准《中医临床诊疗术语 第 2 部分:证候》^[9],对 3 个不同类别进行辨证分型。类别 1 的皮疹表现为:皮损干燥,色泽晦暗,伴瘙痒等,符合中医辨证的阴虚内热证。类别 2 的皮疹表现为:皮损为丘疹伴渗液,伴有红斑,皮疹颜色红鲜润,伴有结节、脓疱等,符合中医辨证的湿热痰结证。类别 3 的皮疹表现为:红斑,色鲜红、压之褪色等,符合中医辨证的肺经风热证。

3.5 10 例患者中医证候的后验概率

后验概率分析可以将每个患者进行相应的分类,概率最大者则属于该类别。对所有患者进行分类,按患者入组顺序列举前 5 例患者及最后 5 例患者的数据如表 6 所示。第 1 例患者,类别 3 的后验概率最高为 1,因此该患者归属于类别 3。其他患者亦根据后验概率进行分组。123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者最终得到的分类结果是:阴虚内热证 43 例(占 35.0%),湿热痰结证 45 例(占 36.6%),肺经风热证 35 例(占 28.5%)。

3.6 应用不同靶向药物患者在 3 个潜在类别分布情况

表 7 示,第一代 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者中以阴虚内热和肺经风热证最为常见(分别为 32.69% 和 38.46%),第二代以阴虚内热证和湿热痰结证最为常见(分别为 40.35% 和 35.09%),第三代以湿

表 5 123 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者皮疹表现特征在各潜在类别分布情况 [例(%)]

临床表现	类别 1	类别 2	类别 3	P 值
丘疹	39(90.7)	45(100)	30(85.7)	0.043
丘疹伴渗液	2(4.7)	30(66.7)	2(5.7)	<0.001
红斑	16(37.2)	38(84.4)	27(77.1)	<0.001
水疱	2(4.7)	16(35.6)	3(8.6)	<0.001
脓疱	10(23.3)	36(80.0)	7(20.0)	<0.001
结节	17(39.5)	35(77.8)	3(8.6)	<0.001
结痂	12(27.9)	17(37.8)	4(11.4)	0.030
脱屑	15(34.9)	7(15.6)	6(17.1)	0.062
色红压之褪色	3(7.0)	40(88.9)	34(97.1)	<0.001
色红压之不褪色	31(72.1)	19(42.2)	6(17.1)	<0.001
色淡白	13(30.2)	0	0	<0.001
色红鲜润	12(27.9)	38(84.4)	31(88.6)	<0.001
色泽晦暗	31(72.1)	6(13.3)	2(5.7)	<0.001
干型皮损	23(53.5)	11(24.4)	9(25.7)	0.007
湿型皮损	2(4.7)	31(68.9)	6(17.1)	<0.001
湿热	4(9.3)	34(75.6)	8(22.9)	<0.001
瘀毒	20(46.5)	19(42.2)	2(5.7)	<0.001
血虚夹风	21(48.8)	11(24.4)	7(20.0)	0.010
血虚夹痰	7(16.3)	32(71.1)	1(2.9)	<0.001
风痒	9(20.9)	5(11.1)	13(37.1)	0.020
湿痒	4(9.3)	39(86.7)	5(14.3)	<0.001
热痒	4(9.3)	32(71.1)	12(34.3)	<0.001
血虚风燥痒	18(41.9)	4(8.9)	10(28.6)	0.002
寒邪疼痛	6(14.0)	4(8.9)	1(2.9)	0.233
热邪疼痛	7(16.3)	39(86.7)	14(40.0)	<0.001
痰凝疼痛	3(7.0)	27(60.0)	6(17.1)	<0.001
血瘀疼痛	23(53.5)	12(26.7)	0	<0.001

注:EGFR-TKIs,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

表 6 10 例 EGFR-TKIs 相关性皮疹患者中医证候的后验概率

患者编号	类别	概率 1	概率 2	概率 3
1	3	0	0	1.0000
2	1	0.9994	6.00×10 ⁻⁴	0
3	2	0	0.9999	1.00×10 ⁻⁴
4	2	0.0018	0.9978	3.00×10 ⁻⁴
5	3	0.0959	0.0029	0.9013
119	2	3.00×10 ⁻⁴	0.9986	0.0011
120	3	1.00×10 ⁻⁴	0	0.9999
121	1	1.0000	0	0
122	2	0.0790	0.9210	0
123	2	0	1.0000	0

注:EGFR-TKIs,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

热痰结证最为常见(71.43%)。

4 讨论

在临床中,EGFR-TKIs 引起的皮疹/痤疮样皮疹与寻常痤疮两者在临床表现和组织病理学特征方

表7 不同代EGFR-TKIs相关性皮疹患者在3个潜在类别
(证候)分布结果 [例(%)]

EGFR-TKIs	例数	类别1 (阴虚内热证)	类别2 (湿热痰结证)	类别3 (肺经风热证)	P值
第一代	52	17 (32.69)	15 (28.85)	20 (38.46)	0.025
第二代	57	23 (40.35)	20 (35.09)	14 (24.56)	
第三代	14	3 (21.43)	10 (71.43)	1 (7.14)	

注: EGFR-TKIs, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂。

面都存在不同。寻常痤疮的病因是毛囊存在不同程度的炎症, 并在此基础上继发其他炎症反应, 初发皮肤损害常为白头或黑头粉刺, 或伴有炎性丘疹、结节和囊肿, 常伴有疼痛, 多发生在皮脂溢出部位; 而EGFR-TKIs相关性皮疹表现形态单一, 以丘疹和(或)脓疱疹为主, 时常伴有瘙痒或疼痛^[10]。而在毒性方面, 目前第一、二、三代EGFR-TKIs各不相同。一项网络荟萃^[3]分析比较这三代EGFR-TKIs的不良反应谱, 结果显示每一种EGFR-TKIs均具有其毒性的倾向性。在本研究中, 我们也发现三代药物在皮肤毒性上存在皮疹类型和严重程度的不同, 这是因为不同药物的毒性谱不一样所导致的。

EGFR-TKIs相关性皮疹作为一种新的病症, 目前各医家对其进行了理论分析和辨证分型。如蒋益兰教授认为EGFR-TKIs相关性皮疹可辨证为风盛热毒证、湿毒蕴肤证、热毒入营证、气阴两虚证等^[11]。《EGFR-TKI不良反应管理专家共识》^[5]将EGFR-TKIs相关性皮疹患者分为肺经风热、肠胃湿热、阴虚内热、瘀热痰结四证进行辨证论治。《诸病源候论·疮诸病·头面身体诸疮候》认为: “肺主气, 候于皮毛; 脾主肌肉。气虚则肤腠开, 为风湿所乘; 内热则脾气温, 脾气温则肌肉生热也。湿热相搏, 故头面身体皆生疮”, 说明皮疹的病位在肺, 与脾胃相关, 风、湿、热是三大相关病理因素。林丽珠教授认为, EGFR-TKIs相关性皮疹的发病病机是阴虚血燥在内, 毒邪结聚在外, 而不同的药物及病程不同, 则表现出兼夹湿热、痰湿或血瘀^[12]。

潜在类别分析模型是根据个体在外显指标上的反应模式即不同的联合概率来进行参数估计的统计方法。潜类别分析与因子分析、聚类分析等方法对比有多方面的优点, 例如对潜变量的类别不做过多要求, 可以呈多项式分布, 而且潜在类别模型是以个体作为中心, 聚类标准和结果的检验更合理^[6]。本研究利用潜在类别模型对EGFR-TKIs相关性皮疹患者的皮疹表现特征进行分析, 以探讨显变量(中

医症状)和潜在变量(中医证候)之间的内在联系, 利用最少的潜在分类来解释显变量的关联程度。通过皮疹差异表现, 可以分为3个类别, 结合临床实际和中医药辨证理论, 共得分出肺经风热证、湿热痰结证、阴虚内热证3个常见证型, 正好印证了皮疹发病的基本病理和病机。药毒较轻者, 邪犯肺经及肌表, 皮疹表现较轻, 主要以红斑为主, 色鲜红, 压之褪色, 丘疹量少, 或伴有瘙痒, 此时属于肺经风热表现。而药毒邪气较盛, 损伤脾胃, 湿热内生, 结聚肌肤, 形成结节; 热毒结聚, 损伤津液, 灼液成脓, 故见脓疱, 此时当辨证为湿热痰结型。病程日久, 毒邪渐弱, 此时亦或阴液耗伤, 皮损干燥、颜色淡暗或色泽晦暗, 或者夹血瘀, 此时辨证为阴虚内热。从研究结果中, 我们发现由于不同代的EGFR-TKIs相关性皮疹的临床表现不同, 中医辨证分型亦不相同, 这可能与不同EGFR-TKIs的作用机制不同相关。如此分为三种证型, 符合中医辨证的病因病机, 而且有充分数据支持, 具有重要的临床意义。本研究的不足之处在于研究中未采集患者的舌象和脉象信息, 在使用潜类别分析的证型中未纳入, 可在今后的研究中进行验证。

参考文献

- [1]BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2]FENG RM, ZONG YN, CAO SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. Cancer Commun(Lond), 2019. 39 (1): 22.
- [3]ZHAO Y, CHENG B, CHEN Z, et al. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 160: 103305. doi: 10.1016/j.critrevonc.
- [4]LACOUTURE ME, LAI SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome[J]. Br J Dermatol, 2006, 155(4): 852-854.
- [5]胡洁, 林丽珠, 骆肖群, 等. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81.
- [6]王家鹏, 陈金军. 潜类别分析在疾病分类中的应用[J]. 广东医学, 2019, 40(S1): 223-226, 229.
- [7]LAZARSFELD PF, HENRY NW. Latent structure analysis

- [M]. New York: Houghton Mifflin, 1968: 46-68.
- [8] OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.
- [9] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语 第2部分: 证候[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021: 130-259.
- [10] BALAGULA Y, LACOUTURE ME, COTLIAR JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies[J]. J Support Oncol, 2010, 8(4): 149-161.
- [11] 邹思, 蒋益兰, 杨晓. 蒋益兰教授治疗肺癌 EGFR-TKI 相关性皮疹经验拾萃[J]. 中医药导报, 2018, 24(6): 25-27.
- [12] 余国芳, 林丽珠. 林丽珠辨治表皮生长因子受体抑制剂相关性皮疹的经验探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(5): 758-763.

Study on Traditional Chinese Medicine Syndromes of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-related Rash: based on Latent Class Analysis

LIN Jietao, ZHANG Jing, ZHU Ke, ZHENG Xinting, SUN Lingling, YU Ling, CHEN Hanrui, LIN Lizhu

The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou City, 510405

ABSTRACT Objective To explore characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of syndromes of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)-related rash based on latent class analysis. **Methods** We included 123 non-small cell lung cancer patients with EGFR-TKIs-related rash in the study. The general data and the appearance of the rash including the shape, color, luster, and exudation of the skin lesion, deficiency and excess, and other symptoms such as pruritus and pain were collected. EGFR-TKIs were grouped into first generation (gefitinib, erlotinib, icotinib), second generation (afatinib, dacomitinib), and third generation (osimertinib). Latent class analysis was used to analyze the data on the appearance of the rash, including model parameterization, parameter estimation, model identification, model evaluation, latent classification, and interpretation of results. **Results** Totally, 123 patients (63 male and 60 female) were included. The number of cases treated by first, second and third generation of EGFR-TKIs was 52, 57 and 14, respectively, and significant difference in gene types was found among the groups ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the proportion of papules with exudate, blisters, damp heat, blood deficiency with phlegm, and itching due to damp among patients using different generations of EGFR-TKIs ($P < 0.05$). Latent class analysis showed that when the number of latent classes is 3, the Bayesian Information Criterion (BIC) is smallest (BIC=3657.74), and the model of three latent classes is considered to be an relatively ideal one based on the clinical experience. Judged with syndrome differentiation, class I corresponds to *yin* deficiency and internal heat syndrome, while class II and III correspond to damp-heat-phlegm retention syndrome, and lung channel wind-heat syndrome, respectively. Calculated by posterior probability, 123 patients were grouped into 43 cases of class I (35%), 45 cases of class II (36.6%), and 35 cases of class III (28.5%). For patients treated by the first generation of EGFR-TKIs, *yin* deficiency and internal heat syndrome and lung channel wind-heat syndrome were mostly common (32.69% and 38.46%); *yin* deficiency and internal heat syndrome and damp-heat-phlegm retention syndrome were the most common types among people treated by second generation of EGFR-TKIs (40.35% and 35.09%), while damp-heat-phlegm retention syndrome was mostly seen in those given third generation of EGFR-TKIs (71.43%). **Conclusion** Three common types of EGFR-TKIs-related rash are *yin* deficiency and internal heat syndrome, damp-heat-phlegm retention syndrome, and lung channel wind-heat syndrome.

Keywords non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; rash; latent class analysis; traditional Chinese medicine syndromes

(收稿日期: 2022-03-26; 修回日期: 2022-08-30)

[编辑: 邓媛]