

陈良良辨治表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂不良反应经验介绍

陈慧涓¹ 指导：陈良良²

1. 浙江中医药大学第一附属医院, 浙江 杭州 310053
2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

[关键词] 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应; 辨证论治; 陈良良

[中图分类号] R249 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2019) 05-0339-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.106

陈良良教授为浙江中医药大学附属第一医院肿瘤内科主任中医师, 从事中西医结合防治肿瘤的临床、科研、教学工作30余年, 在肿瘤的中西医结合治疗上积累了丰富的经验, 擅长肿瘤内科疑难杂病的治疗, 且疗效良好。笔者有幸跟随陈教授学习2年余, 获益匪浅, 现将陈教授运用中药治疗由表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)在晚期肺癌治疗中引起的不良反应的经验进行介绍。

EGFR-TKI为目前治疗晚期肺癌主要的靶向药物之一, 主要包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼。对于EGFR基因突变阳性, 甚至部分阴性的患者均可起到良好疗效, 并为多次化疗失败后提供了新的治疗方案。其通过阻断表皮生长因子受体酪氨酸激酶的信号通路, 以达到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[1], 进而使病灶稳定, 甚至部分缩小^[2]。然而, 服药期间出现的不良反应, 包括皮疹、腹泻、肝功能损伤等^[3], 致使部分患者被迫选择减量或停药, 导致病情复发, 后续疗效下降, 生活质量严重受损。陈教授根据患者临床证候, 运用中医辨证施治, 采用中药治疗不仅能有效缓解患者药后不良反应, 并且在改善患者耐受性以及提高抗肿瘤疗效, 延缓病情进展等方面均起到一定效果。

1 对肺癌的认识

陈教授认为, 晚期肺癌为疾病之末, 邪气盘踞肺脏日久, 正气日渐衰败, 如《素问》所言“正气存内, 邪不可干”, “邪之所凑, 其气必虚”。正气虚弱, 不足以抵邪, 贯彻于肺癌的发展病程。肺为娇脏, 清虚之脏, 又为气之主, 朝百脉。

故肺脏易受外邪侵袭, 亦可因肺气虚导致痰浊、瘀血丛生。因此, 陈教授强调在晚期肺癌的中医辨治上应分清扶正与祛邪孰轻孰重, 结合肺脏“不耐寒热”的生理特性, 用药应温和, 不宜使用过寒或过热之品。EGFR-TKI是晚期肺癌靶向治

疗药物之一, 若从中医治法方面看, 其实属“攻邪”, 药性上可归属于“热毒”, 其所致不良反应之中医证候也随之变化多端, 虚实夹杂, 治疗当随机应变。如袁国荣^[4]研究发现, EGFR-TKI可引起气阴两虚, 易伤脾胃。

2 EGFR-TKI不良反应的辨治

2.1 辨证论治为基本原则 陈教授强调, 辨证论治是中医诊治的核心, 亦是用药方针。根据EGFR-TKI药后的反应表现, 可将其归属“热毒”之品。中医学认为, 积块属阴邪, 多为气滞寒凝, 痰浊瘀毒等滞而不散所致。寒以热治, 因此, 在治疗上多选择性偏温之品, 意在行气散寒, 消痰化瘀。但性温之品久用必耗伤气阴, 实属“壮火食气”之理。肺癌因虚而致, 晚期肺癌尤显, 若服用攻邪之品, 包括EGFR-TKI等抗肿瘤药, 虽为祛邪, 但必将耗伤元气, 变证丛生。陈教授结合患者药后证候表现, 将其分为脾虚湿阻、风热毒盛、肺胃蕴热、气阴两亏等四证。

2.1.1 脾虚湿阻证 陈教授认为, EGFR-TKI虽攻伐肺中积块, 但其“热毒”之性必先入胃, 脾胃之气受损, 津液运化失司, 痰湿内生, 临床上可见腹胀腹泻、纳呆、恶心、甚则呕吐、全身乏力、头晕肢重, 舌淡苔腻, 脉细滑等表现。陈教授常以参苓白术散、四君子汤进行加减, 药用炒白术、党参、茯苓、黄芪、炒薏苡仁、莲子健脾益气, 陈皮、姜半夏、白豆蔻、白扁豆等健脾祛湿化痰。恶心反酸明显者, 加用旋复花、代赭石、煅瓦楞子、姜竹茹等宣肺降逆, 和胃止呕。腹胀、纳呆者加用八月扎、佛手、木香、化橘红等助于理气和中。腹泻次数增多宜用炒白术、炒薏苡仁、芡实、禹余粮等加强止泻除湿之力, 减轻药后引起的消化道反应。

2.1.2 风热毒盛证 中医学认为, 肺为清虚之脏, 晚期肺癌患者, 素体禀赋不足, 药毒内蚀, 与血热相搏, 肺主皮毛, 热

[收稿日期] 2018-08-29

[基金项目] 浙江省名中医郭勇学术经验传承与专科建设 [浙中医药 (201728号)]; “十三五”浙江省中医药 (中西医结合) 重点学科建设计划 (2017-XK-A09)

[作者简介] 陈慧涓 (1991-), 女, 硕士研究生, 马来西亚留学生, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤的研究。

[通信作者] 陈良良, E-mail: cllzjh@163.com.

毒外迫，渗溢肌肤，出现皮肤斑疹，渗血渗液，甚至指趾溃瘍，或热极生风，肌肤瘙痒常与皮肤干燥脱屑同现。陈教授在五味消毒饮的基础上加用苦参、重楼、土茯苓、白鲜皮等加强清热解毒之效，兼有皮肤瘙痒明显者加用地肤子、白蒺藜、防风清热祛风，燥湿止痒。若皮肤症状加重，斑疹隐隐，或见瘀点瘀斑，提示热毒日渐盛者，加用牡丹皮、防风、赤芍等清热凉血。肺与大肠互为表里，肺部热毒炽盛可累及大肠，出现排便困难，大便干硬，治宜清三焦郁热，合用三黄汤，同时慎用大黄，不宜大量使用，以免伤脾胃。

2.1.3 肺胃蕴热证 “热毒”是 EGFR-TKI 导致药后不良反应的主要原因。热毒内伏，久郁化热，肺胃蕴热，循经上于口，可见消谷善饥、口臭、齿衄，口腔溃疡，吞咽困难，咳嗽，气喘，咯吐黄痰，伴大便干结，舌红，苔薄黄或腐腻，脉滑数。陈教授常用寒性之药，如人中白、马鞭草、生石膏、淡竹叶、玄参、知母、三叶青、栀子等以清气血分之热；口腔溃疡者，加用野菊花、野荞麦根等清肺之热；伴有咳嗽宜用浙贝母、炙百部、炙枇杷叶、竹沥、半夏等止咳化痰；大便干结，难解等，宜用瓜蒌子、瓜蒌皮、火麻仁、郁李仁等润肠通便。

2.1.4 气阴两亏证 陈教授认为，患者在接受 EGFR-TKI 治疗的同时，机体在遭受药毒的侵袭，脏气亏虚，气伤及阴，气阴兼虚，常见畏风、易感冒、出汗、口干、干咳无痰、皮肤干燥、视物模糊、乏力、舌红苔少或光绛，脉细数。宜注重养阴益气，恢复全身津液，同时振奋元气。方用玉屏风散、四君子汤等为补气的基础方，重用黄芪、太子参、炒白术、茯苓、生晒参等，或阴虚证显著者，则以沙参麦冬汤、百合固金汤为主，重用南沙参、北沙参、天冬、麦冬、百合、石斛、玄参等益胃清热，养阴润肺。若干咳、口干等迁延不愈，提示肺虚显著者，加用五味子、玉竹、百部、浙贝母等润肺止咳。陈教授亦强调，阴虚宜补阴，但滋阴之药太过易生湿生痰，并伤脾气，故慎用女贞子、山萸肉、熟地黄等过度滋腻之补阴药。

2.2 辨证与辨病相结合 中医辨证以疾病在发展过程中某一阶段表现出来的证候为依据，突出正邪间孰轻孰重，或以扶正为主，或以祛邪为急，或扶正祛邪兼施。而辨病则能更清晰地熟悉疾病在发生发展中的大趋势。因此，陈教授强调，基于肿瘤患者的不同体质，因人而异，在靶向治疗过程中临床表现各有区别，在辨证的基础上配合辨病之法，使中医治疗的用药指针更加个体化。在缓解 EGFR-TKI 所致不良反应的同时宜顾及整体抗肿瘤。陈教授认为，靶向治疗后可见或热或虚之体，在清热、养阴之时，再加用一些研究证明具有抗肿瘤功效的中药，常用白花蛇舌草、半枝莲、重楼、三叶青、鱼腥草、黄芩等寒药清热解毒；猫人参、猫爪草、山慈菇、红豆杉、姜半夏、浙贝母、山海螺、莪术等软坚散结。中西医药配合，既能减轻 EGFR-TKI 的不良反应，又能够更好地起到协同抗肿瘤的作用。

2.3 常用治法 陈教授针对 EGFR-TKI 所引起的不良反应表现，结合上述四种证型。进而提出“清”“补”“消”三种常用治法。

清法，主要是以清热为主，需分清热证之虚实主次，区分热邪部位，如为实热证，宜清热解毒。热邪易动血，又当以清热凉血。血热生风者，又宜凉血祛风。虚热多以阴虚为主，宜滋阴清热。热邪在上，主要在肺脏，宜清肺。兼有便秘者可以泻代清。热邪在胃，宜清泻胃热。胃热又易生湿热，同时兼顾清热燥湿。

补法，肺癌以正虚为本，EGFR-TKI 更易耗伤正气，由于其具有“热毒”之性，因此，临床以阴虚、气阴两虚多见。补阴宜清补，选用甘寒之品，滋阴生津。若热毒之象明显，如咳血、衄血、衄斑者，则宜选用苦寒直折之品。补气则宜清补，选用甘平之品，补气宜与补阴同用，避免补气助火或滋阴伤阳。

消法，主要针对肺癌为有形之邪，寒凝痰瘀所致，肿块日积月累，贯穿癌病始终，因此，消法取其消坚散结、渐消缓散等作用。常选用临床证实可抗肿瘤的中药。

陈教授通过上述治法虚实兼顾，不仅重在清除药毒之邪，兼顾护正气，调畅气机，和顺脏腑，平衡阴阳，清、消、补合并通用，起到“增效减毒”作用。

3 病案举例

陈某，女，66岁，因发现“左下肺占位1周”于2005年5月6日行根治性治疗，病理诊断左下肺结节型腺癌，淋巴结1/13见转移。术后予4周期TP方案化疗，因患者恶心呕吐剧烈，未继续治疗。2007年12月疾病复发，先后予GP(3周期)、DP(4周期)、PC联合博来霉素(5周期)方案化疗，病情仍进展。血基因检测示 EGFR Exon19 Del 突变阳性，予埃克替尼，每次125 mg，每天3次，口服，靶向治疗1年。后因耐药而停药，遂予PC方案化疗6周期后诉明显不适，复查肺部病灶再次增大，血基因检测示 EGFR T790M 阴性，于2017年3月18日予以吉非替尼，每次250 mg，每天1次，口服，靶向治疗。2周后出现皮肤斑片红疹，因患者皮肤瘙痒难忍，故求治于中医。

2017年4月3日初诊：诊见：皮肤斑块红疹，瘙痒剧烈，伴鼻衄，全身乏力，大便偏烂，舌淡红苔黄腻，脉细。西医辨病为“肺癌术后复发转移”，中医辨证为热毒蕴肤，脾虚湿阻证。治以清热解毒，健脾祛湿。处方：党参、炒白术、茯苓各12 g，重楼、苦杏仁各9 g，白花蛇舌草、半枝莲各15 g，苦参、甘草各6 g，炒薏苡仁30 g，白鲜皮10 g，土茯苓12 g。共14剂，水煎服。同时，继续予以吉非替尼治疗。

2017年6月26日复诊：患者予以吉非替尼联合中药治疗2个月余，复查胸部CT示病灶稳定。患者诉药后皮肤瘙痒减轻，症见：皮肤干燥，乏力，头晕，鼻痒，牙龈少量出血，舌红苔少，脉细数。中医辨证为气阴两伤证。治以益气养阴，凉血止血。处方：苦参、防风各6 g，太子参30 g，重楼、紫草各

9g, 土茯苓、南沙参、麦冬、仙鹤草各12g, 天冬10g, 白鲜皮、黄芪、红枣、生地黄炭各15g。共14剂, 水煎服。

2017年11月13日三诊: 患者予以吉非替尼联合中药治疗7月余, 复查胸部CT示病灶稳定。患者诉皮肤红疹、肤痒明显减退, 无鼻衄, 无牙龈出血, 诊见: 神疲乏力, 面部痤疮, 时有反酸, 足底肤裂, 舌淡红、苔薄白, 脉细。中医辨证为脾胃不和, 邪毒瘀滞证, 治以健脾和胃, 解毒消瘀。处方: 南方红豆杉6g, 半枝莲、白花蛇舌草、煅瓦楞子各30g, 三叶青、南沙参各15g, 女贞子、炒白芍、麦冬各12g, 瓜蒌皮、瓜蒌子、海螵蛸、牡丹皮、天冬、甘草各9g。共14剂, 水煎服。

2018年4月5日四诊: 患者予以吉非替尼联合中药治疗1年, 复查胸部CT示两肺病灶较前相仿。患者诉皮疹已缓解, 症见: 咳嗽, 痰少, 伴胸闷气急, 舌淡红苔薄白, 脉滑。辨证属脾虚湿盛, 瘀浊互结证, 治以健脾渗湿, 解毒化痰。处方: 三叶青6g, 半枝莲、白花蛇舌草、南沙参、太子参各15g, 生薏苡仁、葶苈子各30g, 麦冬、炒白术、茯苓各12g, 瓜蒌皮、薤白各9g, 红枣15g。共14剂, 水煎服。总体疾病疗效稳定。

患者予以吉非替尼联合中药治疗至今已1年3月, 每2周定期随访, 末次复诊诉皮疹已退, 稍有肤痒、偶乏力, 大便正常, 无咳嗽, 无胸闷气急等不适。复查CT示肺部病灶缩小。陈教授根据患者证候表现及舌脉象, 辨证施治, 予以扶正祛邪, 守方加减。

按: 患者肺癌术后复发转移10年余, 经TP、GP、DP、PCb、PC一系列方案化疗后效果不佳, 后予埃克替尼靶向治疗1年余后耐药, 病情进展。虽EGFR T790M基因检测阴性, 但患者仍要求吉非替尼口服靶向治疗, 服药后出现严重的不良反应, 出现皮肤斑片红疹, 兼瘙痒难忍, 全身乏力, 大便稀烂而少, 食欲不振, 脉细, 舌淡红苔腻等。陈教授将其辨为脾虚湿阻与风热毒盛。陈教授认为, 脾胃为后天之本, 主张以健脾

益胃为主, 因药毒伤及脾胃, 出现全身乏力, 食欲不振, 大便少, 偏稀烂等, 首先以党参、炒白术、茯苓、炒薏苡仁等以健脾胃, 兼采用白鲜皮、苦参、重楼、土茯苓等药以清热解毒, 透疹止痒; 后因气阴两虚明显, 出现皮肤干燥, 伴瘙痒, 乏力, 头晕, 脉细数, 舌红苔少等, 故以南沙参、麦冬、太子参、红枣等加强补气兼补阴; 脾气日渐恢复, 但气机失调, 热毒迫血, 故出血, 陈教授在健脾和胃的前提下, 加用牡丹皮、仙鹤草、生地黄炭等解毒消瘀, 止血凉血之药。后期已不出血, 皮疹也渐消, 陈教授以健脾药巩固治疗, 提高免疫力, 同时主张抗肿瘤的过程中, 强调阶段性治疗, 起到增效减毒之效。

陈教授经数年临床实践, 对中医“辨证”与“辨病”在治疗靶向药物不良反应的灵活运用, 有效减轻晚期肺癌患者运用EGFR-TKI治疗时引起的不良反应, 提高其生活质量, 从而在中西药联合治疗肺癌中提供值得借鉴的经验。

[参考文献]

- [1] GAZDAR A F. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncogene*, 2009, 28(S1): S24-S31.
- [2] GOOL M H V, AUKEMA T S, HARTEMINK K J, et al. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC[J]. *World Journal of Radiology*, 2014, 6(7): 392-398.
- [3] MASAYUKI T, ISAMU O, KAZUHIKO N. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 74-79.
- [4] 袁国荣. 沙参麦冬汤减轻易瑞沙不良反应的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(4): 930-932.

(责任编辑: 刘淑婷)