◆肿瘤研究◆

排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤EGFRIs/PD-1相关性皮疹临床研究

施蕾，徐星，费德升

平湖市中医院，浙江 平湖 314200

［摘要］**目的：**观察排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤表皮生长因子受体通路抑制剂（EGFRIs）/程序性细胞死亡蛋白-1（PD-1）相关性皮疹热毒入营证的临床疗效。**方法：**选取52例接受EGFRIs/PD-1治疗后出现皮疹的恶性肿瘤热毒入营证患者，按随机数字表法分为对照组与治疗组各26例。对照组给予枸地氯雷他定片治疗，治疗组在对照组基础上给予排毒消疹方治疗，2组均治疗14 d。比较2组临床疗效、症状总分、皮疹严重程度及生活质量。**结果：**治疗14 d，治疗组总有效率88.46%，高于对照组61.54%（$P<0.05$）。2组症状总分时间效应、组间效应及交互效应差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组治疗7 d的症状总分均较治疗前降低，2组治疗14 d的症状总分均较治疗前、治疗7 d降低，治疗组症状总分均低于同期对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗14 d，2组皮疹严重程度分级均较治疗前改善，治疗组皮疹严重程度分级较对照组改善更明显，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗14 d，2组皮肤病生活质量指数（DLQI）评分均较治疗前降低，治疗组DLQI评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论：**排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤EGFRIs/PD-1相关性皮疹热毒入营证，可减轻患者的皮疹严重程度，提高其生活质量。

［关键词］恶性肿瘤；皮疹；热毒入营证；表皮生长因子受体通路抑制剂；程序性细胞死亡蛋白-1；排毒消疹方；生活质量

［中图分类号］R273　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2024）06-0112-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.06.021

Clinical Study on Paidu Xiaozhen Prescription Combined with Western Medicine for Malignant Tumor with EGFRIs/PD-1 Associated Rash

SHI Lei，*XU Xing*，*FEI Desheng*

Pinghu Traditional Chinese Medicine Hospital，Pinghu Zhejiang 314200，China

Abstract：Objective： To observe the clinical effect of Paidu Xiaozhen Prescription combined with western medicine on malignant tumor with epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs)/programmed cell death-1 (PD-1) associated rash with heat-toxin entering ying syndrome. **Methods：** A total of 52 cases of patients with malignant tumor with heat-toxin entering ying syndrome who developed rash after receiving EGFRIs/PD-1 treatment were selected and divided into the control group and the treatment group according to the random number table method，with 26 cases in each group. The control

［收稿日期］2023-06-08
［修回日期］2023-10-20
［基金项目］平湖市科技计划项目[平科技（2021）16号]
［作者简介］施蕾（1988-），女，硕士，主治中医师，E-mail：shilei07113049@sina.com。

group was treated with Desloratadine Citrate Disodium Tablets, and the treatment group was additionally treated with Paidu Xiaozhen Prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 14 days. The clinical effects, total symptom scores, severity of rash, and quality of life were compared between the two groups. **Results:** After 14 days of treatment, the total effective rate was 88.46% in the treatment group, higher than that of 61.54% in the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the time effect, inter-group effect, and interaction effect of total symptom scores between the two groups ($P<0.05$). After 7 days of treatment, the total symptom scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, the total symptom scores in the two groups after 14 days of treatment were decreased when compared with those before treatment and after 7 days of treatment, and the total symptom score in the treatment group was lower than that in the control group during the same period, differences being significant ($P<0.05$). After 14 days of treatment, the severity of rash in the two groups were improved when compared with that before treatment, and the improvement of severity of rash in the treatment group was more significant than that in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After 14 days of treatment, the Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the DLQI scores in the treatment group were lower than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Paidu Xiaozhen Prescription combined with western medicine for malignant tumor with EGFRIs/PD-1 associated rash with heat-toxin entering ying syndrome can reduce the severity of rash and improve the quality of life of patients.

Keywords: Malignant tumor; Rash; Heat-toxin entering ying syndrome; Epidermal growth factor receptor inhibitors; Programmed cell death-1; Paidu Xiaozhen Prescription; Quality of life

表皮生长因子受体通路抑制剂(EGFRIs)、程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)等是临床常用的抗肿瘤分子靶向药物、肿瘤免疫治疗药物[1]。肿瘤患者使用EGFRIs/PD-1治疗后引发的皮疹主要临床表现为皮肤瘙痒、红肿、疼痛等。EGFRIs/PD-1相关性皮疹的发生不但影响美观及患者的日常生活，还会对抗肿瘤治疗产生不利影响，严重者甚至需停药。西医治疗EGFRIs/PD-1相关性皮疹以局部应用激素类药物、口服氯雷他定等对症治疗为主，但停药后易复发，且可能产生耐药性，并出现一定不良反应[2]。EGFRIs/PD-1相关性皮疹归属于中医学药疹、药毒范畴，其病机为药毒侵袭，致火毒炽盛，灼伤脏腑，毒邪蕴蒸于肌肤。岳亚丽等[3]采用宣肺凉血祛瘀法治疗癌症靶向药物所致皮疹收效较好。笔者参考宣肺凉血祛瘀法，化裁得到排毒消疹方。本研究观察排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤EGFRIs/PD-1相关性皮疹热毒入营证的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考文献[4]制定皮疹的诊断标准，并将皮疹严重程度分为0～5级。皮疹临床症见皮肤红肿、疼痛及瘙痒、粉刺、丘疹等。0级为无皮疹；1级：丘疹/脓疱占体表面积＜10%；2级：丘疹/脓疱占体表面积10%～30%，轻度症状，使用工具受限；3级：丘疹/脓疱占体表面积＞30%，中度或重度症状，自我护理受限，伴有局部超感染，需局部使用抗生素治疗；4级：广泛超感染，需静脉注射抗生素，感染可危及生命；5级：死亡。

1.2 辨证标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[5]中药毒的辨证标准辨为热毒入营证。皮损处呈鲜红或紫红色，重者则有紫斑、血疱，高热，神志昏蒙，口唇干燥，渴不欲饮，小便短，大便干，舌质红绛而苔少，或舌面如镜，脉洪数。

1.3 纳入标准 接受EGFRIs/PD-1治疗的恶性肿瘤患者；明确为EGFRIs/PD-1治疗引起的皮疹，且符

合诊断(皮疹1～3级)及辨证标准；年龄≥18岁；预期生存期≥6个月；患者知情同意。

1.4 排除标准 其他原因导致的皮疹；参与研究前1周内应用过皮疹相关药物进行治疗；其他类型皮肤反应；患有不受控制的并发疾病；过敏体质者。

1.5 剔除标准 失访、自动退出及自行更换其他药物治疗者；治疗期间出现严重皮肤毒性而停止治疗者。

1.6 一般资料 选取2021年1月—2022年10月在平湖市中医院治疗的52例恶性肿瘤EGFRIs/PD-1相关性皮疹热毒入营证患者，按随机数字表法分为对照组、治疗组各26例。治疗期间无剔除，所有患者均完成治疗。对照组男14例，女12例；年龄38～75岁，平均(51.64±3.64)岁；EGFRIs治疗12例，PD-1治疗14例；皮疹分级：1级7例，2级19例，3级0例。治疗组男11例，女15例；年龄37～73岁，平均(52.72±4.57)岁；EGFRIs治疗12例，PD-1治疗14例；皮疹分级：1级5例，2级18例，3级3例。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经平湖市中医院医学伦理委员会审批(审批号20210128184800046 3137)。

2 治疗方法

2.1 对照组 在给予枸地氯雷他定片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司，国药准字H20090138，规格：8.8 mg/片)口服，每次1片，每天1次。出现2级及3级皮疹后给予糖皮质类固醇药物卤米松乳膏(Bright Future Pharmaceuticals Factory，国药准字HC20181019)外涂治疗。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予排毒消疹方治疗。处方：紫花地丁30 g，夏枯草、牡丹皮各12 g，生地黄、麦冬各15 g，大青叶、黄芩、栀子、金银花、连翘、蒲公英、赤芍、北沙参、白术、茯苓各10 g，陈皮、防风各6 g。每天1剂，水煎取汁400 mL，分早晚温服，每次200 mL。

2组均治疗14 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②症状总分。治疗前、治疗7 d及治疗14 d，参照《中药新药证候及疗效评价》[6]对皮疹情况进行评价。皮损部位、皮损面积、红肿、疼痛及瘙痒、粉刺及丘疹均计为0、2、4、6分。0分：无皮损，无红肿、疼痛及瘙痒，无粉刺及丘疹；2分：皮损部位1个，皮损面积＜1个自身手掌面积，局部轻度红肿，偶尔可见轻度疼痛及瘙痒，伴有小粉刺及丘疹；4分：皮损部位2个，皮损面积为1～2个自身手掌面积，明显可见中度红肿，略影响生活的阵发性疼痛及瘙痒，可见粉刺及丘疹；6分：皮损部位≥3个，皮损面积≥3个自身手掌面积，重度红肿、范围较广，难以忍受的频繁疼痛及瘙痒，粉刺及丘疹明显可见。上述各项评分之和为症状总分，分数越高代表症状越严重。③皮疹严重程度。治疗前、治疗14 d，参照文献[4]记录皮疹状况。④生活质量。采用涵盖症状、休闲娱乐、治疗等内容的皮肤病生活质量指数(DLQI)于治疗前、治疗14 d评定，共10项，每项0～3分，总分0～30分，得分低说明生活质量高。

3.2 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用t检验，其中症状总分采用重复测量方差分析，两两比较采用LSD-t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验；等级资料采用秩和检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗14 d后，参照文献[6]拟定。显效：皮疹消退，瘙痒、肿痛等症状明显好转，症状总分减少≥70%；有效：皮疹部分消退，瘙痒、肿痛等症状好转，症状总分减少50%～69%；无效：上述症状未得到改善或加重，症状总分减少＜50%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗14 d，治疗组总有效率88.46%，高于对照组61.54%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
治疗组	26	13	10	3	23(88.46)
对照组	26	4	12	10	16(61.54)
χ^2值					5.026
P值					0.025

4.3 2组治疗前后症状总分比较 见表2。2组症状总分时间效应、组间效应及交互效应差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组治疗7 d的症状总分均较治疗前降低($P<0.05$)，2组治疗14 d的症状总分均较治疗

前、治疗 7 d 降低（$P<0.05$），治疗组症状总分均低于同期对照组（$P<0.05$）。

表 2　2 组治疗前后症状总分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
治疗组	26	22.92 ± 6.00	12.92 ± 3.53①	5.62 ± 1.24①②
对照组	26	21.85 ± 6.08	17.73 ± 3.94①	11.00 ± 2.62①②
t 值		0.614	4.521	9.653
P 值		0.542	< 0.001	< 0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗 7 d 比较，$P<0.05$

4.4　2 组治疗前后皮疹严重程度分级比较　见表 3。治疗 14 d，2 组皮疹严重程度分级均较治疗前改善，治疗组皮疹严重程度分级较对照组改善更明显，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3　2 组治疗前后皮疹严重程度分级比较　例

组　别	例数	治疗前				治疗 14 d			
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	26	0	7	19	0	15	8	3	0
对照组	26	0	5	18	3	7	10	7	2
Z 值		1.248				2.493			
P 值		0.212				0.013			

4.5　2 组治疗前后 DLQI 评分比较　见表 4。治疗 14 d，2 组 DLQI 评分均较治疗前降低，治疗组 DLQI 评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 4　2 组治疗前后 DLQI 评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	例数	治疗前	治疗 14 d
治疗组	26	19.27 ± 2.51	11.05 ± 2.37①
对照组	26	18.36 ± 2.09	13.76 ± 2.18①
t 值		1.421	4.291
P 值		0.162	< 0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

5　讨论

EGFR 主要存在于表皮组织中，EGFRIs 易引发皮肤、毛发的不良反应。EGFRIs 靶向药可通过作用于 EGFR 信号通路，影响细胞的增殖与分化，抑制肿瘤细胞生长、增殖，同时可引起白细胞聚集，导致部分组织损害，引发炎症反应，引起 EGFRIs 相关性皮疹。PD-1 是肿瘤免疫治疗药物，可激活自身免疫功能，但在调节免疫系统、抗肿瘤的同时，也会引起离散毒性，导致靶器官出现炎性改变，引发 PD-1 相关性皮疹[7]。卤米松乳膏为外用糖皮质激素制剂，具有消炎、止痒、收缩血管及抗表皮增生等作用，其作为外源性激素长期使用或使用不当，会引起毛细血管扩张、紫癜、激素性痤疮等不良反应[8]。氯雷他定是第二代抗组胺药，可发挥抗炎、抗过敏及抗氧化等作用，起效快，疗效强且持久，但会引起乏力、嗜睡及胃肠道不适等不良反应[9]。

EGFRIs/PD-1 相关性皮疹归属于中医学药疹等范畴。中医学认为，恶性肿瘤患者癌毒久积，体内正气不足、阴阳失调，抗肿瘤药多性热，使用后热毒进一步损伤血脉，外有邪毒聚集，体内热毒劫灼营阴，经络壅滞不畅，血脉运行受阻，血热胶着成瘀。肺主宣发、联通皮毛，受热毒灼伤，会外显于皮毛，发为皮疹。治疗应以清肺热、理气凉血、解毒祛瘀为主。本研究所用排毒消疹方中：紫花地丁清热解毒；大青叶清热毒，入血能凉血；黄芩清热燥湿、泻火解毒，尤长于清上焦湿热；栀子泻火除烦、清热利湿、凉血解毒；金银花疏风散热、解毒消痈；连翘疏风散热、解毒消肿；蒲公英清热解毒、消肿散结；赤芍活血化瘀、清热凉血；牡丹皮入血分，凉血而不留瘀，活血而不妄行；生地黄、北沙参清热生津、凉血润燥；麦冬清肺润燥、养阴生津；茯苓健脾宁心、利水消肿；陈皮行气；防风升清。诸药合用，祛邪而不伤正，共奏清热解毒、益气化瘀的功效。药理学研究表明，赤芍中的赤芍总苷可抗氧化，能抑制血小板聚集，减少皮损处渗出，可抵抗 EGFRIs/PD-1 药物对皮肤的损伤，促进细胞 EGFR 磷酸化，分解坏死的细胞，改善常规细胞的氧合[10]；金银花、蒲公英中的酚酸类物质如绿原酸，以及黄芩中黄芩苷等黄酮类成分能改善血管通透性，抑制炎症反应，增强巨噬细胞活性，改善机体免疫力[11-12]；生地黄中的木犀草素等是组方中主要活性成分，可抑制巨噬细胞、T 细胞的皮肤浸润，调节炎性介质的表达，改善皮损[13]；牡丹皮中的丹皮酚等苯乙酸类成分具有消炎、抗凝血活性、抗氧化等作用[14]；连翘中的连翘苷等木脂素类物质有抗炎、抗氧化等活性[15]。

本研究中，治疗组治疗 14 d 的总有效率为 88.46%，高于对照组 61.54%（$P<0.05$）。治疗 7 d、

治疗 14 d，治疗组症状总分均低于同期对照组（$P<0.05$）。治疗 14 d，治疗组皮疹严重程度分级较对照组改善更明显（$P<0.05$）。提示排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤 EGFRIs/PD-1 相关性皮疹热毒入营证临床疗效较好，可有效缓解临床症状，而对照组疗效较低可能是由于本研究样本量少，导致结果存在一定的统计偏倚。治疗后，治疗组 DLQI 评分低于对照组（$P<0.05$）。提示排毒消疹方联合西药治疗可有效改善恶性肿瘤 EGFRIs/PD-1 相关性皮疹热毒入营证患者的生活质量。

排毒消疹方联合西药治疗恶性肿瘤 EGFRIs/PD-1 相关性皮疹热毒入营证临床疗效较好，可有效缓解患者的临床症状，提高其生活质量。但本研究样本量较少，以致结果存在偏倚，后续可扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

[1] 吴大维，黄慧瑶，唐玉，等. 2020年中国肿瘤药物临床试验进展[J]. 中华肿瘤杂志，2021，43(2)：218-223.

[2] 张振华，花宝金. 花宝金治疗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂所致皮疹经验[J]. 中华中医药杂志，2020，35(5)：2497-2500.

[3] 岳亚丽，徐梦姗，朱其聪，等. 中医宣肺凉血祛瘀法内服、外洗治疗癌症靶向药物所致皮疹效果研究[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(12)：1309-1312.

[4] FREITES-MARTINEZ A，SANTANA N，ARIAS-SANTIAGO S，et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)，2021，112(1)：90-92.

[5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：148.

[6] 商洪才，王保和，张伯礼. 中药新药证候及疗效评价[J]. 中药新药与临床药理，2004，15(5)：365-368.

[7] 于然，高宇，梁婉娴，等. 中医联合免疫治疗在恶性肿瘤领域中的应用[J]. 中华中医药杂志，2021，36(5)：2843-2845.

[8] 赖亭吉. 消银颗粒联合卤米松乳膏治疗慢性湿疹疗效观察[J]. 东南大学学报(医学版)，2020，39(2)：190-192.

[9] 徐延峰，杜威萍，骆志成，等. 枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的疗效及对血清白细胞介素23和33、趋化因子PARC/CCL-18的影响[J]. 中华皮肤科杂志，2019，52(5)：337-339.

[10] 豆佳红，王梓颖，杨娟，等. 基于网络药理学和分子对接分析赤芍抗氧化应激作用的活性成分及其机制[J]. 中国畜牧兽医，2023，50(3)：1229-1240.

[11] 熊乐文，金莹，王彦予，等. 金银花酚酸类化学成分、药理活性及体内代谢研究进展[J]. 中成药，2022，44(3)：864-871.

[12] 向璐，张巧艳，赵琦明，等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 中草药，2022，53(7)：2196-2213.

[13] 陈新荣，郑继源，陈达满，等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨名老中医用清热凉血药治疗银屑病的组方规律和作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志，2023，29(9)：1500-1506.

[14] 唐加龙，张立超. 基于生物信息大数据研究牡丹皮对自身免疫病“异病同治”作用机制及Q-marker预测[J]. 中华中医药学刊，2022，40(8)：39-46.

[15] 安志霞，潘阳阳，范碧玥，等. 基于网络药理学研究连翘叶提取物通过AMPK抗恩诺沙星诱导肝损伤的作用[J]. 中国畜牧兽医，2022，49(6)：2347-2361.

（责任编辑：刘迪成，蒋维超）