

清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹的临床研究[△]

马小莉^{1*}, 霍志刚², 毕俊芳¹, 张 华¹(1. 石家庄市中医院中西医结合科, 石家庄 050051; 2. 石家庄市中医院肿瘤科, 石家庄 050051)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0407-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.005

摘要 目的:观察清燥救肺汤联合银翘三黄膏对肺腺癌靶向药物相关性皮疹的影响。方法:选择2021年2月至2022年2月于该院治疗的76例肺癌靶向药物所致相关性皮疹患者,以随机数字表法分组。对照组38例患者,给予常规西医治疗;观察组38例患者,在常规西医治疗基础上给予清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗。治疗前后检测两组患者肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、核因子 κ B(NF- κ B)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、趋化因子10(CXCL10)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、转化生长因子- α (TGF- α)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)和细胞角蛋白19降解片段-2G2(CK19-2G2)水平,进行皮疹面积、瘙痒评价,记录皮疹首次改善时间,检测角质层含水量、皮脂含量,观察皮疹分级,比较临床疗效。结果:治疗后,观察组患者的TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平低于对照组,M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平低于对照组,CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平低于对照组,皮疹面积、瘙痒评分低于对照组,皮疹首次改善时间短于对照组,角质层含水量、皮脂含量高于对照组,皮疹分级优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的总有效率为97.37%(37/38),较对照组(81.58%,31/38)更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹,可抑制患者机体炎症,改善表皮生长因子受体信号传导,降低TSLP、肿瘤标志物水平,缩短皮疹首次改善时间,改善临床症状,提高皮肤屏障功能,改善皮疹分级,提高临床疗效。

关键词 清燥救肺汤; 银翘三黄膏; 肺腺癌靶向药物相关性皮疹; 炎症; 表皮生长因子受体信号传导; 皮肤屏障功能; 皮疹分级

Clinical Research on Qingzao Jiufei Decoction Combined with Yinqiao Sanhuang Ointment in the Treatment of Rash Related to Target Drugs for Lung Adenocarcinoma[△]

MA Xiaoli¹, HUO Zhigang², BI Junfang¹, ZHANG Hua¹(1. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Oncology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of Qingzao Jiufei decoction combined with Yinqiao Sanhuang ointment in the treatment of rash related to target drugs for lung adenocarcinoma. **METHODS:** A total of 76 patients with rash induced by target drugs for lung adenocarcinoma admitted into the hospital from Feb. 2021 to Feb. 2022 were selected and divided via random number table method, 38 patients in the control group were given conventional western medicine therapy, and 38 patients in the observation group was given Qingzao Jiufei decoction combined with Yinqiao Sanhuang ointment based on conventional Western medicine therapy. The tumor necrosis factor α (TNF- α), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), interleukin-1 β (IL-1 β), nuclear factor κ B (NF- κ B), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), chemokine 10 (CXCL10), thymic stromal lymphopoietin (TSLP), transforming growth factor- α (TGF- α), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) and cytokeratin 19 degradation fragment-2G2 (CK19-2G2) levels of the two groups were detected before and after treatment, the rash area and pruritus of patients were evaluated, the first improvement time of rash was recorded, the water content and sebum content in stratum corneum of the two groups were detected, the rash classification and clinical efficacy were compared. **RESULTS:** After treatment, the TNF- α , sICAM-1 and IL-1 β levels of the observation group were lower than those of the control group, the M-CSF, CXCL10, NF- κ B and TSLP levels of the observation group were lower than those of the control group, the CYFRA21-1, CK19-2G2 and TGF- α levels of the observation group were lower than those of the control group, the rash area and pruritus score of the observation group were lower than those of the

[△] 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2019435)

* 主治医师, 硕士。研究方向:肺癌相关疾病研究。E-mail: annalifeaa@aliyun.com

control group, the first improvement time of rash of the observation group was shorter than that of the control group, the water content and sebum content in stratum corneum of the observation group were higher than those of the control group, the rash classification of the observation group was better than that of the control group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The overall effective rate of the observation group was 97.37% (37/38), which was higher than that of the control group (81.58%, 31/38), with statistically significant difference ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Qingzao Jiufei decoction combined with Yinqiao Sanhuang ointment in the treatment of rash related to target drugs for lung adenocarcinoma can inhibit body inflammation, improve EGFR signal transduction, reduce TSLP and tumor marker levels, shorten the first improvement time of rash, improve clinical symptoms, enhance skin barrier function, improve rash classification and promote clinical efficacy.

KEYWORDS Qingzao Jiufei decoction; Yinqiao Sanhuang ointment; Rash related to target drugs for lung adenocarcinoma; Inflammation; EGFR signal transduction; Skin barrier function; Rash grading

肺腺癌是肺癌中的一种,属于非小细胞癌,多起源于支气管黏膜上皮,少数起源于大支气管的黏液腺,发病年龄较小,女性相对多见^[1]。非小细胞肺癌在所有肺癌中占比最高,高达85%,多数患者早期症状不明显,确诊时病情已发展至晚期,靶向治疗是其首选治疗方案。表皮生长因子受体抑制剂是表皮生长因子突变非小细胞肺癌的一线药物,临床疗效及生存率俱佳(中位生存期可达24~30个月),但表皮生长因子受体抑制剂易诱发皮疹,患者临床表现为皮肤瘙痒、干燥和疼痛等,发病率高达15.5%~89.1%,需及时给予有效治疗措施^[2-3]。肺腺癌靶向药物相关性皮疹在中医学中属于“中药毒”“药毒”范畴,与患者机体先天禀赋不足、营卫不固、正气虚弱有关,热毒邪侵袭,致使阴虚津伤而发病^[4]。银翘三黄膏为中药外用膏药,是石家庄市中医医院的医院制剂(批准文号:冀药制字Z20051126),具有清热、泻火解毒、止痛之功;清燥救肺汤为内服汤剂,具有清热泻火、养阴益肺、生肌敛疮的功效。本研究旨在观察清燥救肺汤联合银翘三黄膏对肺腺癌靶向药物相关性皮疹的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2021年2月至2022年2月于我院治疗的76例肺腺癌靶向药物所致相关性皮疹患者。纳入标准:根据《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[5]中相关标准诊断为肺腺癌,并经病理学检查确诊,处于Ⅲ—Ⅳ期;使用表皮生长因子受体抑制剂治疗;皮疹的诊断符合《皮肤性病学》(第7版)^[6]中相关标准,为由表皮生长因子受体抑制剂所致皮疹,皮疹分级为1—3级^[7],中医分型参照《中医外科学》^[8]中的毒热伤阴证;年龄40~75岁;预计生存期>3个月;家属及患者签署知情同意书。排除标准:1周内给予抗菌药物、肾上腺皮质激素治疗者;伴随脏腑功能不全、凝血功能障碍、其他恶性肿瘤及免疫系统疾病者;精神障碍者;对本研究所用药物过敏者;肺癌靶向药物使用前已有皮肤病者;非靶向药物引起的皮疹者;妊娠期、哺乳期妇女;近期给予皮疹相关药物治疗者;皮损程度>3级或伴随严重皮肤毒性反应者;依从性差者。

以随机数字表法分为两组。研究组38例患者中,男性13例,女性25例;年龄41~74岁,平均(61.21±3.05)岁;肺癌分期:Ⅲ期13例,Ⅳ期25例;皮疹分级:1级12例,2级17例,3级9例。对照组38例患者中,男性14例,女性24例;年龄42~75岁,平均(61.29±3.12)岁;肺癌分期:Ⅲ期14例,Ⅳ期

24例;皮疹分级:1级11例,2级17例,3级10例。两组患者的一般资料具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核同意,患者知情并同意。

1.2 方法

对照组患者每日按时给予表皮生长因子受体抑制剂治疗;同时于皮疹处使用丁酸氢化可的松乳膏[规格:0.1% (10 g:10 mg)],取适量涂于患处,1日2次,连续治疗1个月。

研究组患者在对照组的基础上给予清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗。银翘三黄膏方药组成:连翘10 g,黄柏10 g,金银花15 g,黄芩10 g,冰片10 g,黄连10 g;药物由我院自制,将药物均匀涂抹于皮疹处,1日2次。清燥救肺汤方药组成:桑叶10 g(后下),煅石膏20 g(先煎),阿胶10 g,蜜枇杷10 g,炒杏仁10 g,麦冬(去心)10 g,人参12 g,甘草9 g;药物由我院中药制剂室煎制,1日1剂,每剂煎取200 mL,分早、晚2次服用,连续治疗1个月。

1.3 观察指标

(1)实验室指标:治疗前后,抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自南京信帆生物技术有限公司)检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、核因子 κ B (NF- κ B)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、趋化因子10 (CXCL10)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、转化生长因子- α (TGF- α)、细胞角蛋白19片段抗原21-1 (CYFRA21-1)和细胞角蛋白19降解片段-2G2 (CK19-2G2)水平。(2)症状评分:治疗前后,进行皮疹面积、瘙痒评分。①皮疹面积。皮疹面积在体表面积的50%以上,计为3分;皮疹面积为体表面积的30%~50%,计为2分;皮疹面积在体表面积的30%以下,计为1分;无皮疹,计为0分。②瘙痒。重度瘙痒,严重影响生活及心理,计为3分;中度瘙痒,生活及心理受到一定影响,计为2分;轻度瘙痒,不影响生活及心理,计为1分;无瘙痒,计为0分。(3)记录患者皮疹首次改善时间,改善标准为皮疹分级改善1级及以上。(4)皮肤屏障功能:治疗前后,采用Sensor Touch ST007型多功能皮肤测试仪(北京鼎胜拓达科技有限公司)检测患者角质层含水量、皮脂含量。(5)皮疹分级:皮疹伴或不伴过敏、瘙痒,皮疹面积在体表面积的10%以下,记为1级;皮疹伴或不伴过敏、瘙痒,皮疹面积为体表面积的10%~30%,伴随一定的心理障碍,影响日常工作和生活,记为2级;皮疹伴或不伴过敏、瘙痒、压痛,皮疹面积在体表面积的30%

以上,自理能力受限,记为3级;皮疹伴或不伴过敏、瘙痒,皮疹覆盖全身,危及生命,记为4级;皮疹导致死亡,记为5级^[7]。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]制定疗效评定标准:患者皮疹消退,皮肤疼痛、瘙痒、皮损等症状消失,可留有色素沉着,计为痊愈;患者皮疹减轻,皮肤疼痛、瘙痒、皮损等症状好转,计为有效;未达到上述标准,计为无效。总有效率=(痊愈病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据,以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示计量资

表1 两组患者治疗前后TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of TNF- α , sICAM-1 and IL-1 β levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	sICAM-1/($\mu\text{g/L}$)		TNF- α /(ng/L)		IL-1 β /(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=38$)	92.13 \pm 15.39	24.16 \pm 5.21 ^{*#}	281.29 \pm 25.33	101.91 \pm 12.26 ^{*#}	11.32 \pm 2.65	3.26 \pm 0.87 ^{*#}
对照组($n=38$)	92.53 \pm 15.27	34.65 \pm 6.13 [*]	280.25 \pm 25.81	128.43 \pm 15.45 [*]	11.13 \pm 2.73	4.21 \pm 1.01 [*]
t	0.114	8.038	0.177	8.289	0.308	4.393
P	0.910	0.000	0.860	0.000	0.759	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. the control group after treatment, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平比较

治疗前,两组患者的M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的

料,若符合正态分布,采用成组 t 检验检测组间数据,组内治疗前后数据采用配对 t 检验检测,不符合正态分布的给予 U 检验;以率(%)的形式表示计数资料,皮疹分级、临床疗效给予秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平比较

治疗前,两组患者的TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平降低,且观察组患者的TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平较对照组低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平降低,且观察组患者的M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of M-CSF, CXCL10, NF- κ B and TSLP levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	M-CSF/(mg/L)		CXCL10/(pg/mL)		NF- κ B/(pg/mL)		TSLP/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=38$)	17.35 \pm 4.89	6.45 \pm 1.84 ^{*#}	114.10 \pm 14.95	65.61 \pm 9.18 ^{*#}	5.45 \pm 1.09	2.16 \pm 0.44 ^{*#}	98.74 \pm 20.51	60.14 \pm 11.15 ^{*#}
对照组($n=38$)	17.56 \pm 4.94	9.32 \pm 2.63 [*]	115.31 \pm 15.01	81.93 \pm 11.26 [*]	5.53 \pm 1.15	3.31 \pm 0.63 [*]	97.98 \pm 20.19	71.66 \pm 13.94 [*]
t	0.186	5.512	0.352	6.925	0.311	9.225	0.163	3.978
P	0.853	0.000	0.726	0.000	0.756	0.000	0.871	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. the control group after treatment, [#] $P<0.05$

2.3 两组患者CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平比较

治疗前,两组患者的CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的

CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平降低,且观察组患者的CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of CYFRA21-1, CK19-2G2 and TGF- α levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	CYFRA21-1/($\mu\text{g/L}$)		CK19-2G2/(ng/L)		TGF- α /(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=38$)	5.52 \pm 1.32	2.26 \pm 0.34 ^{*#}	10.38 \pm 1.53	3.44 \pm 0.91 ^{*#}	22.18 \pm 2.39	13.16 \pm 1.74 ^{*#}
对照组($n=38$)	5.31 \pm 1.21	3.11 \pm 0.83 [*]	10.55 \pm 1.65	6.15 \pm 1.59 [*]	22.53 \pm 2.65	16.31 \pm 2.13 [*]
t	0.723	5.842	0.466	9.119	0.605	7.060
P	0.472	0.000	0.643	0.000	0.547	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. the control group after treatment, [#] $P<0.05$

2.4 两组患者皮疹首次改善时间、皮疹面积和瘙痒评分比较

治疗前,两组患者的皮疹面积、瘙痒评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的皮疹面积、瘙痒评分降低,且观察组患者的皮疹面积、瘙痒评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者皮疹首次改善时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者角质层含水量、皮脂含量比较

治疗前,两组患者的角质层含水量、皮脂含量比较,差异无

统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的角质层含水量、皮脂含量升高,且观察组患者的角质层含水量、皮脂含量高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.6 两组患者皮疹分级比较

治疗前,两组患者的皮疹分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的皮疹分级改善,且观察组患者的皮疹分级优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表 4 两组患者皮疹首次改善时间和治疗前后皮疹面积、瘙痒评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of the first improvement time of rash, rash area and pruritus score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	皮疹首次改善时间/d	皮疹面积/分		瘙痒评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=38)	5.12±0.73 [#]	2.12±0.45	0.85±0.16 ^{**}	1.90±0.47	0.65±0.18 ^{**}
对照组(n=38)	8.15±1.35	2.17±0.48	1.03±0.23 [*]	1.95±0.52	0.93±0.22 [*]
t	12.170	0.468	3.960	0.440	6.072
P	0.000	0.641	0.000	0.661	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[#]P<0.05

Note:rs. the same group before treatment, ^{*}P<0.05; rs. the control group after treatment, [#]P<0.05

表 5 两组患者治疗前后角质层含水量、皮脂含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of water content and sebum content in stratum corneum between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	角质层含水量/%		皮脂含量/($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=38)	6.26±1.51	25.32±6.25 ^{**}	62.21±7.23	88.13±12.41 ^{**}
对照组(n=38)	6.15±1.42	18.21±4.14 [*]	61.89±7.71	76.55±10.23 [*]
t	0.327	5.846	0.187	4.438
P	0.744	0.000	0.852	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[#]P<0.05

Note:rs. the same group before treatment, ^{*}P<0.05; rs. the control group after treatment, [#]P<0.05

表 6 两组患者治疗前后皮疹分级比较 [例 (%)]

Tab 6 Comparison of rash grading between two groups before and after treatment [cases (%)]

组别	时间	皮疹分级		
		1级	2级	3级
观察组(n=38)	治疗前	12(31.58)	17(44.74)	9(23.68)
	治疗后	32(84.21 ^{**})	6(15.79 ^{**})	0(0 [*])
对照组(n=38)	治疗前	11(28.95)	17(44.74)	10(26.32)
	治疗后	23(60.53 [*])	12(31.58 [*])	3(7.89)

注:与本组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后比较,[#]P<0.05

Note:rs. the same group before treatment, ^{*}P<0.05; rs. the control group after treatment, [#]P<0.05

2.7 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率(97.37%)高于对照组(81.58%),差异有统计学意义(P<0.05),见表7。

表 7 两组患者临床疗效比较

Tab 7 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
观察组(n=38)	19	18	1	37(97.37 [#])
对照组(n=38)	11	20	7	31(81.58)
Z		2.125		
P		0.020		

注:与对照组比较,[#]P<0.05

Note:rs. the control group, [#]P<0.05

3 讨论

表皮生长因子受体抑制剂靶向治疗是晚期肺腺癌患者的首选治疗方案,但易发生皮疹,诱发机制主要是抑制皮肤对微生物的抵抗、诱发炎症,表皮生长因子受体抑制剂相关皮疹中早期浸润的炎症细胞主要为T细胞、肥大细胞、巨噬细胞和树突细胞,表皮生长因子受体抑制剂可中断和干扰皮肤滤泡细胞、滤泡角质细胞表皮生长因子信号传导,诱发角质蛋白异常

聚集,阻塞皮肤毛囊^[10];表皮生长因子受体抑制剂可阻碍表皮生长因子信号通路,促进表皮角质形成细胞募集淋巴细胞,诱使皮脂腺分泌异常,产生趋化因子,破坏皮肤完整屏障结构,降低对微生物的抵御能力,抑制皮肤屏障蛋白及抗菌肽生成,调节金黄色葡萄球菌的细胞毒活性,产生皮肤炎症,同时诱导细胞过早成熟分化、生长期停滞、凋亡,促进毛囊退行性变、抑制宿主防御,导致皮肤屏障缺陷,诱发皮疹^[11]。

中医学认为,肺腺癌靶向药物所致相关性皮疹属“中药毒”“药毒”等范畴,多由患者机体先天禀赋不足、营卫不固、正气虚弱,加上药物热毒侵袭,热毒伤阴,阴虚血燥,灼伤津液,热毒壅滞血脉,血脉瘀阻,气血不荣于外;肺主宣发,外合皮毛,热度灼伤肺阴,熏蒸于皮毛,诱发皮疹^[12-14]。清燥救肺汤中,煅石膏清热泻火、生肌敛疮,为君药;麦冬润肺清心、养阴生津、润燥,桑叶疏散风热、清肺润燥,为臣药;阿胶滋阴润燥、补血,蜜枇杷清肺止咳、降逆止呕,炒杏仁润肺、降气平喘、止咳化痰,人参补气强身、生津安神、补脾益肺,为佐药;甘草补益肺气、健脾益胃、镇咳平喘、脾气复脉、调和诸药,为使药;诸药合用,共达清热泻火、养阴益肺、生肌敛疮之功。银翘三黄膏由黄柏、金银花、黄芩、黄连、连翘和冰片组成,具有清热、泻火解毒、止痛之功。研究表明,人参中人参皂苷 Rg3 具有较好的抗肿瘤作用,可抑制肿瘤细胞增殖,防止肿瘤侵袭、转移,对肺腺癌最敏感;其还可提升机体免疫功能、抑制细菌生长,抵抗机体炎症,进而改善患者病情^[15-16]。

肺腺癌靶向药物相关性皮疹患者多伴随炎症损伤,IL-1 β 为重要的炎症反应启动因子;TNF- α 不仅可促进机体产生炎症,还可促进肿瘤生长;sICAM-1与机体炎症状态呈正相关^[17-18]。本研究中,观察组患者治疗后的TNF- α 、sICAM-1和IL-1 β 水平较对照组低,说明清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹患者,可抑制其机体炎症。表皮生长因子受体抑制剂相关性皮疹的发生与表皮生长因子受体(EGFR)信号传导相关,EGFR通路异常会产生M-CSF、CXCL10和NF- κ B,NF- κ B是一种蛋白质的总称,参与细胞对刺激的反应;CXCL10可调节T淋巴细胞、巨噬细胞等参与免疫应答,诱导炎症产生;M-CSF主要由巨噬细胞、纤维细胞等分泌,可参与免疫应答及炎症反应^[19-20]。TSLP由非造血细胞产生,可刺激感觉神经,引起瘙痒^[21-22]。本研究中,观察组患者治疗后的M-CSF、CXCL10、NF- κ B和TSLP水平低于对照组,说明清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹患者,可改善EGFR信号传导,降低TSLP水平。CYFRA21-1、CK19-2G2为肿瘤标志物^[23-24];TGF- α 为肺腺癌病情指标^[25]。本研究中,观察组患者治疗后的CYFRA21-1、CK19-2G2和TGF- α 水平低于对照组,说明清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹患者,可降低肿瘤标志物水平。此外,观察组患者治疗后的皮疹面积、瘙痒评分低于对照组,皮疹首次改善时间短于对照组,角质层含水量、皮脂含量高于对照组,皮疹分级优于对照组,总有效率较对照组高。

综上所述,清燥救肺汤联合银翘三黄膏治疗肺腺癌靶向药物相关性皮疹患者,可抑制机体炎症,改善EGFR信号传导,降低TSLP、肿瘤标志物水平,缩短皮疹首次改善时间,改善临床

症状,提升皮肤屏障功能,改善皮疹分级,提高临床疗效。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] 黄挺, 叶知锋, 杨雪飞, 等. 分阶段中药内服联合外洗治疗晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 相关皮疹的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(12): 1354-1357, 1361.
- [3] 罗鑫, 孙继红, 李佳妮, 等. 新一代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 药学进展, 2022, 46(5): 369-378.
- [4] 梁益辉, 曾胜. 曾胜运用血热湿毒理论治疗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关性皮疹经验[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(9): 37-38.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南-肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 99-101.
- [6] 张学军. 皮肤性病学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:130-132.
- [7] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [8] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 193-195.
- [9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 198 -199.
- [10] 姬巧霞, 张红斌, 王愿等. 晚期非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变的危险因素及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的疗效分析[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 211-215.
- [11] 乔瑞, 姜祎群. 常见分子靶向抗肿瘤药物皮肤不良反应及诊治的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(9): 1054-1058.
- [12] 董慧静, 郑玉敏, 薛崇祥, 等. 表皮生长因子受体抑制剂相关皮肤不良反应分期辨治思路探析[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(9): 965-969.
- [13] 岳亚丽, 徐梦姝, 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.
- [14] 刘卫东, 王昊. 清热润燥膏治疗靶向药物相关性皮疹的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(24): 59-61.
- [15] 刘元媛, 王欢, 周平, 等. 人参皂苷 Rh2 和 Rg3 对胃癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5): 539-543.
- [16] LEE D K, PARK S, LONG N P, et al. Research quality-based multivariate modeling for comparison of the pharmacological effects of black and red ginseng[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2590.
- [17] 蒋思思, 胡黎清. 加味养阴解毒汤治疗肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关性皮疹的临床效果及机制研究[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(7): 619-624.
- [18] 张栓宝, 严宁娟, 张燕平. 复方斑蝥胶囊对非小细胞肺癌患者围术期血清炎症因子及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(7): 890-892.
- [19] 沈景刚, 刘影, 刘倩等. 他克莫司治疗白癜风对病人血清 CXCL9/CXCL10 水平的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(2): 209-211.
- [20] 张艺, 黄奋飞, 徐旭燕. 孤立性肺结节患者血清 M-CSF、 β -Catenin 表达水平的相关性及影像学表现[J]. 广东医学, 2023, 44(1): 63-68.
- [21] 周昕, 冯佩英, 陈壮桂. 胸腺基质淋巴细胞生成素在炎症性皮肤病中的作用及相关机制研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(1): 73-77.
- [22] 金欣星, 李思哲, 左亚刚. 胸腺基质淋巴细胞生成素在不同皮肤病中的作用机制研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(10): 915-919.
- [23] 邓建林, 钟久鸿. 热疗联合培美曲塞及顺铂对中晚期肺腺癌患者 CYFRA21-1、CA199、TPS 的影响[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 117-121.
- [24] 邸晓辉, 徐娟, 郑绯, 等. 细胞角蛋白 19-2G2 对恶性肿瘤诊断价值的探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16): 2761-2762.
- [25] 袁莉, 李素霞, 王卫华. EGFR/TGF- α /P-AKT/P-TEN 联合检测在非小细胞肺癌中的临床意义及相关性[J]. 泰山医学院学报, 2021, 42(3): 185-189.

(收稿日期:2022-08-24 修回日期:2022-10-25)

(上接第 406 页)

- [10] STANNUS O, JONES G, CICUTTINI F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(11): 1441-1447.
- [11] HE B, JIANG D M. HOTAIR-induced apoptosis is mediated by sponging miR-130a-3p to repress chondrocyte autophagy in knee osteoarthritis[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(2): 524-535.
- [12] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [13] HOU C, ZHU X, SHI C, et al. Igaratimod (T-614) attenuates severe acute pancreatitis by inhibiting the NLRP3 inflammasome and NF- κ B pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 119: 109455.
- [14] 彭杨茜子, 孔瑞娜, 张兰玲, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的艾拉莫德对白介素 1 β 诱导的大鼠退变软骨细胞基质代谢的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(23): 2826-2832.
- [15] 曾惠琼, 罗国辉, 卢小平, 等. 艾拉莫德对膝骨关节炎的疗效及作用机制初探[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(2): 216-219.
- [16] BRAY C, BELL L N, LIANG H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine[J]. WMJ, 2016, 115(6): 317-321.
- [17] 郭健, 邢乾龙, 胡滨, 等. IL-1 β 、IL-1 和 MMP-13 在膝关节炎中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1363-1366.
- [18] 刘琳琳, 傅捷, 张树明, 等. IL-6 联合 MMP-3 在早期诊断骨性关节炎中表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 273-276.
- [19] 李惠琴, 丁韶龙, 齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9 及 S100A12 在骨性关节炎中的变化及其意义[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 280-282, 313.

(收稿日期:2022-10-20 修回日期:2023-02-01)