

引用:李后地,胡陵静. 胡陵静运用解毒消斑汤治疗肺癌靶向药物相关性皮疹经验[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(7): 41-42, 45.

胡陵静运用解毒消斑汤 治疗肺癌靶向药物相关性皮疹经验

李后地¹, 胡陵静²

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳, 550025; 2. 重庆市中医院, 重庆, 400011)

[摘要] 介绍胡陵静教授运用解毒消斑汤治疗肺癌靶向药物相关性皮疹经验。胡教授认为本病主要病因病机为禀赋不受, 邪毒侵袭。本病病机传变可为气分传营入血, 或者卫分之邪越传营血分以及热邪直中气、血, 传变规律以气血合病为主。参卫气营血理论, 临证以清气泄热、解毒凉血为法, 运用解毒消斑汤治疗, 获得较好疗效。并附验案1则, 以资佐证。

[关键词] 肺癌; 靶向药物相关性皮疹; 解毒消斑汤; 名医经验; 胡陵静

[中图分类号] R275. 91 **[文献标识码]** A **DOI:** 10. 16808/j. cnki. issn1003-7705. 2021. 07. 015

肺癌作为全球最常见的肿瘤之一, 伴随着我国工业化进程、大气环境的污染以及烟草需求量的增加, 其发病率和病死率均已位居我国恶性肿瘤的首位^[1]。近年来, 分子靶向治疗作为肺癌新的治疗选择, 因其精准性、便捷性、个体化等特点, 逐渐引起人们的重视。其中吉非替尼、厄洛替尼等口服表皮生长因子受体小分子络氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)已更广泛运用于表皮生长因子受体突变阳性的非小细胞肺癌患者的一线治疗^[2]。但与此同时伴随而来的不良反应也影响着患者的生存质量, 其中皮疹的发生率最高^[3]。据有关研究表明, 服用靶向药物后出现皮疹的概率高达41. 1%~95. 0%^[4]。目前西医对EGFR-TKIs所致皮疹多以抗生素、类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、抗组胺类药物及激素类药物为主要手段^[5], 治疗后易复发。胡教授在临床诊治中发现肺癌靶向药物相关性皮疹辨证以热毒内蕴、气血两燔证较多见, 采用解毒凉血法治疗疗效较好。现将其经验总结如下。

1 病因病机

肺癌靶向药物相关性皮疹当属中医学“药毒”范畴, 相当于西医学的药物性皮炎。我国古代著作中早有关于“药毒”的描述, 如《淮南子》载:“神农尝百草之滋味, 水泉之甘苦, 令民知所避就。当此之时, 一日而遇七十毒。”《素问·汤液醪醴论》载:“当今之世, 必齐毒药攻其中。”阐述了凡是治病的

药都有毒。明代张景岳《类经》言:“药以治病, 因毒为能。所谓毒者, 是以气味之有偏也”, 说明合理使用药物能祛邪治病, 使用不当则会反受其害。

1.1 禀赋不受, 邪毒侵袭 近代医家大多认为其病机为禀赋不受, 邪毒侵袭。“禀赋不受”, 即服用靶向药物患者多是术后或化疗后复发, 病理分期多为中晚期, 因久用攻伐之药, 身体不能耐受, 正气不能抵御药毒而发疹。“邪毒”则与风、湿、热、毒邪有关, 外邪受靶向药物药毒引触, 内外合邪而发病。外感风热之邪犯卫, 致营卫不和而皮肤瘙痒难耐; 或卫分之邪不解, 内传于气分, 致阳明热盛而口干渴; 或湿邪郁滞于体内化热, 出现低热或自觉皮肤黏腻潮热; 或气分之热未解, 灼伤津液, 邪气内陷入营, 燔灼血分, 发为斑疹。甚至严重者内传入血分, 血热妄行而致皮肤出血。靶向药物吉非替尼, 中医学认为其四气属温热, 五味属辛, 入肺、肝经, 其药毒属火热之毒。胡教授认为长期服用分子靶向药物, 药毒集聚, 热毒内蕴, 气血两燔, 伤及皮肤发为皮疹。

1.2 卫气营血传变, 气血合病 卫气营血理论为叶天士所创立的一种论治外感温热病的辨证方法。叶天士将外感温热病发展过程中的所表现出的不同症状, 分为卫分证、气分证、营分证、血分证四种病理阶段, 用以阐明温热病变发展过程中病位的深浅、病情的轻重以及传变的规律。随着对卫气营血

第一作者:李后地,男,2019级硕士研究生,研究方向:中医药治疗恶性肿瘤及其相关并发症

通讯作者:胡陵静,女,主任中医师,重庆市名中医,研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤及其相关并发症, E-mail: a023zy@163.com

理论研究的不断深入,近代医家运用卫气营血理论不再拘泥于温热病,而是广泛地运用于各类疾病的诊治。根据皮疹的分期可把靶向药相关性皮疹的病位分为“卫、气、营、血”四类,单纯病在卫分的患者较为少见,多数患者为发病日久无法忍受或自行用药无效后才来就诊,此时病邪入里传化,病在气分,同时某些重症患者甚至热邪之毒已犯及营血,出现发热瘙痒、斑疹隐隐、心烦不舒、口渴喜饮等气血同病的表现。本病病机传变可为气分传营入血,或者卫分之邪越传营血分以及热邪直中气、血,传变规律以气血合病为主。

2 临证治疗

本病主要证候属热毒内蕴、气血两燔证,采用解毒凉血为治法,以气血同治为特点,兼以清热解毒、凉血消斑,采用解毒消斑汤治疗。解毒消斑汤为胡教授根据上述理论而创的经验方,由白虎汤和犀角地黄汤合方化裁而来,由水牛角、牡丹皮、赤芍、生地黄、皂角刺、石膏、知母、白茅根、当归、炒麦芽、地肤子、荆芥、千里光、甘草等组成。诸药配伍,共奏清气泄热、解毒凉血、消斑透疹之功。白虎汤源自东汉张仲景所著《伤寒论》,是治疗阳明气分热盛的代方。成无己在《伤寒明理论》中认为:“其有中外俱热,内不得泄,外不得发者,非此汤则不能解之也。”金文君^[6]认为:“白虎本为达热出表”,当疾病发展至阳明气分证阶段,即表邪入里化热或内有郁热,不必阳明热证各症俱在,都可使用白虎汤加味治疗,治以清气泄热。犀角地黄汤源自于唐代孙思邈所著《备急千金要方》,为治疗热入血分证之基础方,具有清热宁血而不伤血,凉血散瘀不留弊的特点^[7]。犀角地黄汤古时多为治疗温热病,热入营血、破血妄行之证,如今已广泛运用于痤疮、银屑病、过敏性紫癜等皮肤科疾病,治以解毒凉血。其对于病机转归属于血热、血燥、血瘀时,疗效尤显^[8]。解毒消斑汤合方运用,清气泄热、解毒凉血,解毒凉血法贯穿于疾病的始终。对于血热明显,斑疹鲜红者,重用牡丹皮、赤芍、当归尾等活血凉血散瘀;对于瘙痒难耐者,重用白鲜皮、皂角刺等透疹止痒,随症灵活加减,可获显效。

3 典型病案

何某,男,69岁,2019年9月27日初诊。因右上肺腺癌4个月,面部皮疹1个月就诊。患者4个月前因无诱因出现右胸疼痛,于重庆某医院行胸部增强CT检查,结果提示:右肺上叶结节(大小约25 mm×20 mm),考虑肺癌可能性大,伴

纵隔淋巴结转移。2019年6月10日行右锁骨上淋巴结针吸活检后确诊为右上肺腺癌 cT2aN3M1c(双肺)IVB期。分子病理检测:EGFR G719A 基因突变,服用吉非替尼行靶向治疗。服药1个月后患者出现面部皮疹、瘙痒,皮疹逐渐增多,瘙痒难耐,故来重庆市中医院就诊。刻诊:颜面散在红色斑疹,瘙痒伴有皮屑,未见破溃、流脓,偶有咳嗽,咳少许黏稠黄痰,口干,喜饮水,纳差,夜寐不安,小便黄,大便干结,2日一行,舌红绛、苔薄黄,脉数。西医诊断:1)右肺腺癌,纵隔淋巴结转移;2)药物性皮炎。中医诊断:1)肺积;2)药疹;中医辨证:热毒内蕴、气血两燔证;治法:清气泄热、解毒凉血;方选解毒消斑汤。处方:水牛角15 g,牡丹皮15 g,赤芍15 g,生地黄15 g,皂角刺15 g,石膏15 g,知母15 g,白茅根30 g,当归10 g,炒麦芽30 g,地肤子15 g,白鲜皮15 g,荆芥10 g,千里光30 g,酒黄芩15 g,甘草6 g。7剂,水煎,分3次温服。10月8日二诊:颜面及双上肢皮疹较前减少,瘙痒减轻。仍有咳嗽,夜寐不安。效不更方,原方基础上加桔梗15 g、浙贝母15 g、酸枣仁15 g。10剂,煎服法同前。10月25日三诊:颜面及双上肢皮疹明显消退,未诉瘙痒,皮疹处色素沉着,咳嗽减轻。故中病即止,仍微咳嗽,咳白痰,纳食差,改用四君子汤培土生金,随症加减,皮疹未再复发,病情稳定。

按语:本例患者系服用靶向药物后所致的药物性皮炎,肺在体合皮,热邪留滞于肺,燔灼气血,则发为红色斑疹;热邪炼液为痰,则痰黄稠;热邪初入营分,而气分热邪未尽,灼伤肺胃阴津,则口干喜饮;“诸痛痒疮,皆属于心”,心主血脉,热盛则入血扰心,故患者多伴有心烦不适,夜寐不安;肺与大肠相表里,肺伤津亏,肠道失润则大便干结;结合患者舌红绛,苔黄,脉数,考虑为热毒之药邪伤气入营血。守《素问·至真要大论》“热淫于内,治以咸寒,佐以甘苦”之法,以咸寒清热解毒为主,辅以太热养阴。二诊时,患者皮疹减少,瘙痒减轻,但仍咳嗽,眠差,继以原方加桔梗和浙贝母粉止咳化痰,酸枣仁养心安神,调理睡眠。三诊时皮疹已尽数消退,改用四君子汤培土生金,病情稳定。

4 小结

随着肺癌发病率的提升和分子靶向研究的不断进展,吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等相关EGFR-TKI药物在肺癌治疗中运用广泛,肺癌靶向药物相关性皮疹作为常见的靶向药物不良反应,给患者造成了较大的痛苦,甚至有些患者难以坚持继续治疗。胡教授参照“卫气营血理论”,为靶向药物相关性皮疹的治疗提供了独特的思路,达到了异病同治的效果。其临证中谨守(下转第45页)

为臣药;天麻平肝息风,鸡血藤强筋骨利关节,通络除痹,合水蛭、地龙通经活络,为佐药。甘草调和诸药,为使药。诸药合用,共奏益气活血、化瘀通络之效。临床研究发现,通窍健步汤能减轻炎症反应、清除自由基、提高机体抗氧化能力^[19]。且该方可显著减轻大鼠脑梗死体积,提高血清过氧化物歧化酶活性,降低丙二醛及一氧化氮含量^[20]。

本研究结果表明,总有效率治疗组为87.5%,高于对照组的72.5%,且治疗组MMSE量表、ADL量表 and Blessed行为量表评分改善程度均优于对照组,2种治疗方法均安全有效。说明通窍健步汤合尼莫地平片治疗轻中度脑梗死后VaD之气血亏虚、瘀血阻络证疗效颇佳,且安全有效。

参考文献

- [1] PENDLEBURY ST, ROTHWELL PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11):1006-1018.
- [2] JIA J, WANG F, WEI C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):1-9.
- [3] CUMMING T, BRODTMANN A. Dementia and stroke: the present and future epidemic[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5(6):453-454.
- [4] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第五版)[M]. 张道龙,译. 北京:北京大学出版社,2015. 933.
- [5] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. *北京中医药大学学报*, 2000, 23(5):16-24.
- [6] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- [7] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南[M]. 北京:人民卫生

出版社,2010:1-5,34-35,103-107.

- [8] BLESSED G, TOMLINSON BE, ROTH M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects[J]. *Br J Psychiatry*, 1968, 114(512):797.
- [9] ETHERTON-BEER CD. Vascular cognitive impairment in dementia[J]. *Maturitas*, 2014, 79(2):220-226.
- [10] Allan LM, Rowan EN, Firkbank MJ, et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors[J]. *Branin: a journal of neurology*, 2011, 134(Pt 12):3716-3727.
- [11] 刘森,郭园园,胡敬,等. 脑梗死后血管性痴呆患者血浆Hcy、S100 β 蛋白水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(29):58-60.
- [12] 林英健,胡金明. 补肾化痰通络法对血管性痴呆认知功能及同型半胱氨酸水平的影响[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(9):45-46.
- [13] 徐国卫,刘欣,王新成,等. 颈动脉粥样硬化与老年血管性痴呆的关系研究[J]. *河南医学研究*, 2015, 24(8):22-24.
- [14] 黄微,李佩云,戴萍,等. 血管性痴呆患者血脂水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(11):64-67.
- [15] 赵天君,唐芬,王文卢,等. 中医药治疗血管性痴呆的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(11):164-166.
- [16] 崔远武,江丰,马妍,等. 张伯礼教授治疗老年期痴呆经验[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(8):2783-2786.
- [17] 黄举斌. 补虚祛瘀法治疗血管性痴呆的机制探讨[J]. *内蒙古中医药*, 2009, 28(8):15-16.
- [18] 张海燕,唐农,廖君,等. 从五脏失调论治血管性痴呆[J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(2):30-32.
- [19] 王君胜,汤学宇,周国和. 通窍健步汤对急性脑梗塞气虚血瘀证患者临床疗效观察及对超敏C反应蛋白、过氧化物歧化酶、丙二醛的影响[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(3):13-15.
- [20] 王君胜,李中秋,高正伟. 通窍健步汤对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(9):1102-1103.

(收稿日期:2020-12-25)

(上接第42页)“热毒内蕴、气血两燔”病机,遣方用药既尊崇白虎汤、犀角地黄汤配伍特点,又不拘泥于经方,随症灵活加减,因病、因人制宜,将解毒凉血法融贯于皮疹诊治的始终,充分发挥了中医药在癌症治疗中的优势。

参考文献

- [1] 马书梅,刘瑞娟,张影影. 肺癌的流行病学[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(26):77-78, 80.
- [2] 金静思,贺子钊,周黎明. 非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的现状及进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(17):881-885.
- [3] 谢晓冬,郭放. EGFR-TKI相关皮肤毒性反应的研究现状及最新进展[C]//中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC). 第八届全国癌症康复与姑息医学大会论文汇编. 青

岛:中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)、中国抗癌协会,2012:168-173.

- [4] 吴洪斌. 吉非替尼不良反应的临床表现及其处理[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(1):28-30.
- [5] CALIFANO R, TARIQ N, COMPON S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. *Drugs*, 2015, 75(12):1335-1348.
- [6] 金文君. 白虎汤临床应用及禁忌证探析[J]. *江苏中医药*, 2002, 23(10):5-7.
- [7] 王海明,仇伟. 犀角地黄汤方义探析[J]. *中国中医急症*, 2009, 9(9):1461.
- [8] 任玲. 犀角地黄汤在皮肤科应用的文献研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2019.

(收稿日期:2020-12-17)