

综 述

肺癌生物靶向治疗得效与中医瞑眩反应

罗斌¹ 刘海涛² 李和根¹ 田建辉^{1,2}

(1 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科,上海,200032; 2 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所,上海,200032)

摘要 肺癌生物靶向治疗主要有酪氨酸激酶抑制剂、血管生长因子受体抑制剂、免疫检查点阻滞剂、免疫细胞治疗等,这些治疗方法的作用机制各有差异,临床上常见药后不良反应主要为皮疹、腹泻等。结合不良反应与疗效的关系以及中医“瞑眩反应”理论,将治疗伴随的皮疹和腹泻建议定为“药疹”和“药泄”,充分利用“瞑眩反应”理论在中西医结合治疗肺癌中的指导价值,辩证地认识与处理生物靶向治疗的不良反应,以丰富“瞑眩反应”的内涵。

关键词 肺癌;生物靶向;瞑眩反应;邪有出路;理论传承;学术创新;药疹;药泄

Effects of Biological Targeted Therapy in Lung Cancer and Dizziness Response in Traditional Chinese MedicineLuo Bin¹, Liu Haitao², Li Hegen¹, Tian Jianhui^{1,2}(1 *Oncology Department, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*; 2 *Oncology Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

Abstract Biological targeted therapies for lung cancer mainly include tyrosine kinase inhibitors, vascular growth factor receptor inhibitors, immune checkpoint inhibitors and immunological cytottherapy. Although the mechanisms of these therapies are different, side effects in clinic are mainly skin rash and diarrhea. Based on the relationship between these reactions and their corresponding curative effects as well as the theory of “dizziness response” in traditional Chinese medicine (TCM), we suggest that the skin rash and diarrhea should be defined as “drug eruption” and “drug diarrhea”. We should make full use of the guidance value in the theory of “dizziness response” in the treatment of lung cancer using integrated traditional Chinese and western medicine, to dialectically understand and cope with the adverse reactions in biological targeted therapies, so as to enrich the connotation of “dizziness response”.

Key Words Lung cancer; Biological targeted; Dizziness response; The evil can be expelled out of the body; Theoretical inheritance; Academic innovation; Drug eruption; Drug diarrhea

中图分类号:R734.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.067

肺癌在全球范围内恶性肿瘤相关性死亡原因中排首位,在我国,肺癌的新发病例呈现逐年上升的趋势^[1-2];随着治疗手段的不断进展,尤其是分子靶向治疗和免疫治疗的突破性进展,我国肺癌的5年生存率在过去10年提高了约10%^[3]。肺癌的生物靶向治疗主要有血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)受体——酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)、免疫检查点阻滞剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICK)、免疫细胞治疗(含疫苗治疗),目前主要被批准应用于晚期肺癌的临床治疗;近期有临床研究显示靶向药物吉非替尼(Gefitinib)可以延长早中期肺癌(N2-N3)患者

的生存期,而且免疫检查点阻滞剂在Ⅲ期肺癌的治疗中也取得了重要进展^[4-5]。虽然上述各种肺癌分子靶向药物的作用机制具有一定的差异,但是均需要阻断肿瘤细胞或免疫细胞的相关信号转导途径发挥作用,然而这些信号通路与正常组织的生理活动相关,故引起相关的不良反应,其中最常见的是皮疹、腹泻、心肺毒性、骨髓抑制、肝肾功异常等^[6]。目前,对于肺癌生物治疗的临床疗效评价标准仍然以影像学为主,但是在药物显效后的临床表现如不良反应能否作为预后的临床标志呢?而且中医学“瞑眩反应”认为一些临证应答可能是疾病转归的重要指征,本文拟通过综述肺癌生物靶向治疗中得

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774166);上海市卫计委市级医疗卫生优秀学术带头人培养计划资助项目(2017BR044);上海市申康医院发展中心市级医院新兴前沿前沿技术联合攻关项目(SHDC12016114)

作者简介:罗斌(1990.01—),男,医学硕士,住院医师,研究方向:中医药调控免疫防治肺癌机制研究, E-mail:luo2014bin@163.com

通信作者:田建辉(1973.06—),男,医学博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治肺癌的基础与临床研究, E-mail:hawk7150@hotmail.com

效的临床表现特征及干预进展,结合中医学“瞑眩反应”的理论,探讨肺癌生物靶向治疗得效的评价,揭示“瞑眩反应”的现代医学指导意义,促进临床应用。

1 分类综述

1.1 肺癌的生物靶向治疗

1.1.1 常见的肺癌靶向治疗机制 在近半个世纪中,肺癌的治疗方法发生了巨大的变化,从传统的手术到放化疗,再到目前精准医学指导下的生物靶向治疗,为肺癌患者的生存的期延长带来了希望^[7-9];肺癌生物靶向治疗在近 10 余年来显著地改善了晚期患者的生存状态,改变了肺癌传统的以铂类药物为基础的治疗方案,尤其是目前中西医在治疗理念上趋同于“人瘤并重”,这将进一步促进现代肺癌治疗效果提高^[10]。目前在精准医学指导下,肺癌生物靶向治疗主要表现在 3 个方面:小分子靶向抑制剂、免疫检查点阻滞剂、免疫细胞治疗,其中小分子靶向抑制剂以 TKIs 为主、免疫检查点阻滞剂主要有程序性死亡受体 (Programmed Death-1/Ligand 1, PD-1/L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein 4, CTLA-4)、免疫细胞治疗主要是嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T) 及嵌合 NK 细胞免疫疗法 (Chimeric Antigen Receptor NK-Cell Immunotherapy, CAR-NK) 等^[11-12]。针对上述的不同靶点,我国药品监督管理局已经批准多个小分子靶向药物 (如吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼、克唑替尼等) 在临床中应用,其中部分被国际及国内指南推荐为一线用药^[13-14];基于临床研究,第 3 代 TKIs-奥希替尼于 2017 年被批准在我国上市^[15-16];最新的美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南将免疫治疗推荐为 III 期肺癌治疗的临床用药^[5,14]。目前分子靶向治疗及免疫治疗在临床的应用有效的延长了患者的生存期,表明肺癌的治疗已经从细胞“杀伤”向局部环境“调节”转变,但是基于细胞水平及蛋白水平的治疗手段,在治疗疾病的同时亦影响机体的正常代谢,故临床肺癌的生物靶向治疗过程中容易出现皮疹、腹泻、骨髓抑制等不良反应,尤以皮疹、腹泻最普遍,体现肺癌的生物靶向治疗在调节肿瘤自身代谢、局部微环境、免疫内环境的过程中,其作用机制可能与调控机体自身抗癌能力,促进邪毒外达有关,故临床中不良反应的出现可能是“邪(毒)有出路”,临床显效的标志。

1.1.2 肺癌生物靶向治疗不良反应的发生机制

肺癌生物靶向治疗在取得良好临床疗效的同时,时常会出现耐药和不良反应^[17]。目前,专家公认的生物靶向治疗不良反应主要有皮肤毒性 (如皮疹)、消化道毒性 (如腹泻)、内分泌毒性 (如甲状腺功能减退)、肺脏毒性 (如急性和亚急性肺炎、肺泡出血、肺动脉栓塞) 和心脏毒性 (如左心功能衰竭、高血压和 QT 间期改变) 等,某项纳入 6580 例患者的临床研究显示^[18],吉非替尼靶向治疗的不良反应主要有皮疹 (65%)、腹泻 (10%) 及其他 (如肺毒性),而且约 5% 的患者因不良反应而停止治疗。虽然肺癌生物靶向治疗的作用机制具有差异,但是临床中最常见的不良反应是皮疹和腹泻,其可能的基础是生物靶向治疗主要通过干预细胞相关信号通路 (如 VEGF、ALK、CTLA-4、PD-1/L1 等),而在正常组织中这些相关的信号通路同样表达,进而导致药物在杀伤肿瘤细胞时,产生“敌我不分”的结局,诱发相关不良反应产生,例如有学者认为^[19]肠道上皮细胞中内皮生长因子受体信号传导被 TKIs 干预,导致肠上皮生长和修复能力下降,引起肠黏膜的萎缩,进而导致靶向治疗相关性腹泻。而皮疹的发生一般认为可能是药物对滤泡及滤泡间细胞表皮信号传导通路的抑制,影响了角质化细胞的增生、分化、迁移及黏附,从而导致皮疹形成^[20]。由此可见,肺癌的生物靶向治疗不良反应的发生具有共性,进而表明“调节”机体促进稳态形成是肿瘤治疗的新理念,而不良反应的发生可能是机体在应答过程中“邪毒外达”的具体体现,因此,如何认识临床“不良反应”的性质,需要进一步阐释与研究,而明确这一问题,不仅可以促进临床疗效的提升,更能为正确评价肺癌生物靶向治疗疗效提供一种新的策略,有利于发挥中西医结合在肺癌生物靶向治疗中的指导作用。

1.2 肺癌生物靶向治疗伴随的“药疹”和“药泄”是“瞑眩反应”的体现

1.2.1 肺癌生物靶向治疗伴随的“药疹”和“药泄”是疗效预测指标 肺癌分子靶向药出现的不良反应以皮疹为最常见,皮疹多呈粉刺或痤疮样,主要位于皮脂腺分布的部位,即颜面部、躯干上部,中位出现时间为治疗后 1~2 周,常在第 3~4 周达到顶峰,可以自愈或再现,具有可逆性,并随治疗终止而消失^[21-22]。目前临床研究显示皮疹与预后 (疗效) 具有相关性,部分临床研究证实皮疹可以作为临床预后的指标,Liu 等^[23]进行了一项研究,纳入 6 798 例 TKIs 靶向治疗的非小细胞肺癌 (Non-small Cell Lung

Cancer, NSCLC) 患者, 研究发现皮疹的出现是 TKIs 治疗后出现临床应答的标志, 并且可以预测患者生存期, 即出现皮疹患者具有更长的无进展生存期和总生存时间; Wacker 等^[24]对 2 组 III 期临床研究中出现皮疹患者的生存期进行比较, 发现其中厄洛替尼单药治疗 NSCLC 显示出现 1 级皮疹和 2 级皮疹的总生存期的和无进展生存期的风险比明显优于无皮疹者。由此可以得出结论, 生物靶向治疗伴随的皮疹和《伤寒论》中记载的服用解表药后得汗病解有相同的含义, 我们称这种皮疹为“药疹”, 提示有较好的治疗反应。腹泻作为靶向治疗后的仅次于皮疹的不良反应, 在临床亦被证实腹泻的出现是肺癌生物靶向治疗取得临床疗效的标志之一, 临床研究表明服用阿法替尼的 NSCLC 患者出现 2 度及以上级别腹泻者较无腹泻者有更长的无进展生存期^[25]。综上所述, 肺癌生物靶向治疗不良反应的出现及其程度可能是靶向药治疗临床获益的标志, 而且相对严重, 可能提示疗效较好。我们称这种可预示疗效的腹泻为“药泄”。故对肺癌生物靶向治疗过程中出现的不良反应(如皮疹、腹泻)应理性看待, 不建议立即对抗治疗, 或许适当诱导, 尚可能提高疗效。

1.2.2 肺癌生物靶向治疗伴随的“药疹”和“药泄”是“瞑眩反应”的重要表现 中医学对于服药的方法和药后机体的反应具有深刻的认识, 如《伤寒论》之桂枝汤煎服曰:“服已须臾, 啜热稀粥一升余, 以助药力, 温覆令一时许, 遍身微似有汗者益佳; 不可令如水流离, 病必不除; 若一服汗出病瘥, 停后服, 不必尽剂”, 这提示“药汗”与疾病预后的关系。《尚书·说命上》曰:“若药弗瞑眩, 厥疾弗瘳”, 意指若服药后没有发生“瞑眩反应”, 则重病不愈。清·莫文泉认为瞑眩反应是“病被药攻, 拒之使然”; 周慎斋称作“邪寻出路”所致; 有学者认为瞑眩现象是药与证符, 剂量恰到好处的表现^[26-27]; “给邪气以出路”是中医顺势利导治疗疾病的重要特征。恶性肿瘤的发生是内外邪毒乘机体正虚而发, 结聚于经络、脏腑, 不能及时外泄, 蓄积成瘤; 畅通邪毒外达的出路, 可以促进邪毒及时外泄, 防止其蓄积致癌, “药疹”和“药泄”的出现可能是药物打破机体的“病态平衡”的一种表现, 是提高临床疗效的重要途径之一, 而是是否需要促进“药疹”“药泄”尚需要进一步研究。

《黄帝内经》曰:“其高者, 因而越之”“其下者, 引而竭之”“中满者, 泻之于内”“其在皮者, 汗而发之”, 即邪积体内者宜分邪居部位分而治之, 在上者引而越之, 在表者汗而发之, 在下者迫而下之^[28], 均

提示在治疗过程中要给“邪以出路”。中医学理论认为:“肺与大肠相表里”“肺外合皮毛, 开窍于玄府”, 应用生物靶向药物治疗后, 药物代谢及肿瘤细胞坏死产生的毒素, 通过皮肤排泄, 而表现为皮疹, 可能是肺部肿瘤经治疗后“中病”的表现; 通过胃肠道排泄, 则表现为腹泻, 这是“邪从下出”的重要表现。因此, 对于肺癌生物靶向治疗的不良反应, 正如中医学中的“瞑眩反应”理论所揭示, 可能是临床治疗中药物“中病”表现, 然而中医认为“中病即止”, 因此, 在肺癌靶向治疗出现不良反应后是否可以停药, 这仍需要进一步临床研究。总之, 肺癌生物靶向治疗的不良反应从中医角度可以阐释“瞑眩反应”的一定内涵, 但是这一理念能否具体指导临床尚需要结合中西医临床实践的特点。

1.3 肺癌生物靶向治疗的不良反应的治疗进展 目前根据临床指南, 肺癌靶向药物不良反应的治疗主要有 3 个方面: 一般处理(如心理疏导等)、药物治疗、调整靶向药物剂量; 如皮疹的治疗, 临床常根据不良反应的程度, 采用相应药物处理, 主要有皮炎平、红霉素软膏、氢化可的松软膏、洛哌丁胺等, 同时根据临床需要配合抗生素和激素治疗, 但是临床疗效并不理想^[29]; 近 10 余年来, 随着生物靶向治疗药物进入临床, 其不良反应发生率在不断上升, 中医药联合生物靶向治疗的在减少临床不良反应方面取得一定进展。我们认为肺癌生物靶向治疗的“药疹”和“药泄”是中医学“瞑眩反应”的现代表现, 体现了“邪有出路”的特点。故中医药在缓解皮疹或其他不良反应的同时, 能否促进“药疹”的外泄(药泄), 进而达到“引邪外达”的效果, 值得在临床中进一步实践。因此, 通过中医学整体观念和辨证施治的理念来干预其不良反应, 具有中西融合的思维特点及临床优势。

但目前中医界对生物靶向治疗伴随的“药疹”和“药泄”的认识仍偏于消极, 认为应该积极干预为主。张心悦等^[30]发现应用 TKIs 抑制剂的肺腺癌患者出现皮肤不良反应的中医证候呈现出初期为风热证, 中期为湿热证, 后期为阴虚证的特征; 邓博等^[31]的一项荟萃分析发现中药干预后, 可以明显缓解 EGFR-TKIs 相关皮肤不良反应发生程度, 疗效优于单纯西药对照组, 且不影响 EGFR-TKIs 抗肿瘤疗效。对于靶向治疗相关性腹泻的中医治疗, 主要是从脾胃论治, 临床常见证型有气虚证和阴虚证, 其次为痰湿证和热毒证; 石红等^[32]采用中药腹泻方治疗肺癌靶向治疗相关性腹泻临床研究显示中医药治疗

后在腹泻缓解情况、相关症状积分及脘腹痞满、食欲不振的症状改善方面明显优于易蒙停,且无明显不良反应。关于中西医结合综合治疗肺癌靶向药物引起的其他不良反应的临床研究尚少,但是从现有的临床角度来看,中医药在改善肺癌生物靶向治疗的不良反应及增强疗效方面具有一定的优势,但是中医药在哪一阶段切入联合靶向治疗的时机最佳,即中医药联合肺癌生物靶向治疗后,如何达到促进药效发挥(如促进“药疹”外达)或有效缓解不良反应且提高临床疗效,充分发挥中医药作用仍待进一步临床验证。

1.4 肺癌生物靶向治疗与中医的融合与创新 近10年来,中西医治疗恶性肿瘤的理念逐渐开始趋同于“人瘤并存”“以人为本”的观点,中医界尤以国医大师刘嘉湘先生为代表,早在上世纪70年代就提出“扶正治癌”“以人为本”的观点,临证过程中强调干预的重点是患癌的人而非人患的癌,强调通过辨证论治,以扶正为主,佐以祛邪达到机体的“阴阳平衡”,以调控免疫功能达到防治肿瘤的目的。在其“扶正治癌”学术思想指导下,突破了恶性肿瘤治疗的瓶颈,将晚期肺癌的疗效提高到24.22%,达到国内先进水平;经过近半个世纪的验证,表明其学术思想的正确性及先进性^[33-36];现代肿瘤学界亦逐渐出现“人瘤并重”的趋势,汤钊猷院士提出恶性肿瘤防治应该“改造与消灭并举”,吴孟超院士提出要重视肿瘤患者的环境;现代免疫靶向药物治疗(如PD-1抑制剂)的适应证已经扩展到黑色素瘤、肾癌、肺癌等,体现了“异病同治”的中医核心特征^[37],充分体现了中西医在恶性肿瘤防治上理念的趋同。

肺癌生物靶向治疗的关键是体现在“调控”机体自身的抗癌能力,从化学治疗和放射治疗到生物靶向治疗,显示了从“杀瘤”向“调节”的转变,这是中西医在治疗肺癌理念趋同的重要“现象”;肺癌靶向治疗的“药疹”和“药泄”从中医治疗恶性肿瘤角度可能是机体“邪有出路”,是否促进“药疹”以透“邪”外出,促进“腹泻”畅达邪毒通路仍需要进一步的研究。因此肺癌生物靶向治疗与中医理论的临床结合,充分体现了中西医融合的理念,目前逐渐形成了以“人瘤并重”“以人为本”的趋势^[38]。

2 讨论

目前,中西医结合成为恶性肿瘤治疗的趋势,随着免疫治疗的快速进展,肺癌的治疗可能存在以下问题:首先是临床疗效评价,现行的评价标准仍是以实体瘤的变化为主,而目前的治疗手段主要是改变

局部及整体微环境,体现在整体上的变化,所以在得效与疗效评价之间存在一定的“隔阂”;其次是新的治疗方法在显效的同时某些不良反应不可避免的发生,如何评价“不良反应”的临床价值,如本文中提出的“药疹”“药泄”,需要临床与基础研究的重视;最后,中西医之间的区别是存在“理念”的差异,如今中西医融合下治疗理念的“趋同”如何在治疗手段与疗效评价上体现,尚待进一步验证。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(1): 7-30.
- [3] Bouzbid S, Hamdi-Chérif M, Zaidi Z, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*. 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [4] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncology*, 2017, 19(1): 139-149.
- [5] Antonia S J, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1930.
- [6] Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013, 69(3): 463-472.
- [7] Wakelee H, Kelly K, Edelman MJ. 50 Years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014, 34(34): 177-189.
- [8] Novello S, Asamura H, Bazan J, et al. Early stage lung cancer: progress in the last 40 years [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9(10): 1434-1442.
- [9] KA Marrone, JR Brahmer. Immune Checkpoint Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancer Journal*, 2016, 22(2): 81-91.
- [10] 田建辉. 中西医结合提高肿瘤综合治疗疗效的思考 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1032-1033.
- [11] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330.
- [12] Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, et al. Molecular histology of lung cancer: from targets to treatments [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(4): 361-375.
- [13] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [14] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Jcnccn*, 2017, 15(4): 504-535.
- [15] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EG-

- FR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(12):1643-1652.
- [16] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component [J]. *JCO*, 2017, 35(12):1288-1296.
- [17] 陈莉娜, 燕存子, 加孜那·托哈依. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(5):493-497.
- [18] Reck M, Van ZN, Gridelli C, et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study [J]. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2010, 5(10):1616-1622.
- [19] Bowen J M. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7(2):162-167.
- [20] 马成俊, 吕海琳, 李坤, 等. 口服珍珠降压片致急性间质性肾炎的诊断与治疗(附1例报告) [J]. *山东医药*, 2017, 57(31):52-54.
- [21] 景子涵, 冯晓, 吴成鑫, 等. 非小细胞肺癌患者曲折靶向治疗1例报告并文献复习 [J]. *山东医药*, 2019, 59(7):66-69.
- [22] Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 46(4):291-298.
- [23] Liu HB, Wu Y, Lv TF, et al. Skin Rash could Predict the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and the Prognosis for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Plos One*, 2013, 8(1):e55128.
- [24] Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies [J]. *Clinical Cancer Research*, 2007, 13(13):3913-3921.
- [25] Wu Y, Geater SL, Mok T, et al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mediated Adverse Events (AEs) in Patients (pts) With EGFR-Mutation Positive (EGFR M+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Afatinib (A): Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2014, 90(5):S41.
- [26] 赵俊波, 张广中. “瞑眩”病机探讨及病案举隅 [J]. *北京中医药*, 2017, 36(3):254-255.
- [27] 承忠委, 彭绍荣, 马继松. 药得奇效话“瞑眩” [J]. *江西中医药*, 1990, 2(3):58-59.
- [28] 田建辉, 刘海涛, 刘嘉湘. 畅达“邪毒”出路提高肿瘤疗效 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(3):211-214.
- [29] 王利东, 莫建涛, 王彬彬. EGFRs 相关的药物性皮疹的中西医结合诊治 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(2):134-138.
- [30] 张心悦, 彭艳梅, 徐央波, 等. 肺腺癌患者应用表皮生长因子受体抑制剂治疗后皮肤不良反应的中医证候特点 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(16):1401-1405.
- [31] 邓博, 贾立群, 崔慧娟. 中药干预表皮生长因子受体抑制剂相关皮疹的荟萃分析 [J]. *中日友好医院学报*, 2016, 30(1):30-35.
- [32] 石红. 中医药干预非小细胞肺癌靶向治疗相关性腹泻的临床研究 [D]. 北京:北京中医药大学, 2016:10-15.
- [33] 刘嘉湘. 中医扶正法在肿瘤治疗中的应用 [J]. *医学研究通讯*, 1973, 2(3):9-12.
- [34] 田建辉. 刘嘉湘恶性肿瘤攻邪法度探讨 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(2):104-107.
- [35] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验 [J]. *世界中医药*, 2007, 2(2):67-70.
- [36] 刘嘉湘. 阴阳平衡与扶正治癌理论在癌症治疗中的应用 [J]. *江苏中医药*, 2008, 40(9):1-2.
- [37] Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity [J]. *Current Oncology Reports*, 2018, 20(9):72-84.
- [38] 刘嘉湘. 扶正治癌 融汇中西 继承创新 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(1):10-12.

(2018-08-27 收稿 责任编辑:杨阳)