

· 临床论著 ·

止痒平肤液治疗表皮生长因子受体抑制剂相关皮肤不良反应的临床观察

彭艳梅¹ 崔慧娟² 刘 喆³ 井方方⁴ 初玉平⁵ 白彦平⁶ 刘戴维¹ 宋亚中¹ 段 桦¹ 邱钰芹¹

摘要 目的 观察外用止痒平肤液治疗表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFRIs)相关痤疮样皮疹、皮肤瘙痒、皮肤干燥、指甲改变的疗效,并评价药物的安全性、患者的满意度。**方法** 选择经病理学诊断明确的、应用 EGFRIs 后出现痤疮样皮疹患者 201 例,采用随机数字表法分为试验组和对照组。试验组(131 例)在西医标准处理原则基础上加用自拟中药止痒平肤液,对照组(70 例)外用空白药物及西医标准处理原则,连续 14 天。观察治疗前后 2 组患者皮疹分级、皮肤瘙痒、皮肤干燥、指甲改变的变化以及血常规、肝肾功等安全性指标,并随访无进展生存期(progression-free survival, PFS)。**结果** 185 例完成临床观察,试验组脱落 10 例,对照组 6 例。试验组治疗皮疹分级、皮肤瘙痒、皮肤干燥、指甲改变的有效率分别为 90.1% (109/121)、57.9% (70/121)、57.9% (70/121)、16.5% (20/121);对照组分别为 14.1% (9/64)、6.3% (4/64)、1.6% (1/64)、0.0% (0/64)。两组比较皮疹分级、皮肤瘙痒、皮肤干燥的差异有统计学意义(χ^2 分别为 105.1022, 51.3312, 59.1777, $P < 0.05$)。临床观察过程中未出现与药物相关的严重不良事件,安全性较好,试验组与对照组患者满意度分别为 95.4% (125/131)、57.1% (40/70)。两组无进展生存期比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.006$, $P > 0.05$)。**结论** 止痒平肤液治疗 EGFRIs 相关皮肤不良反应的疗效显著,且无明显的不良反应,但仍需要更多的随机对照试验进一步加以证实。

关键词 表皮生长因子受体抑制剂;皮肤不良反应;止痒平肤液

Treatment of EGFRIs-related Skin Adverse Reactions by Zhiyang Pingfu Lotion PENG Yan-mei¹, CUI Hui-juan², LIU Zhe³, JING Fang-fang⁴, CHU Yu-ping⁵, BAI Yan-ping⁶, LIU Dai-wei¹, SONG Ya-zhong¹, DUAN Hua¹, and QIU Yu-qin¹ 1 Clinical College, China-Japan Friendship Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Department of Integrative Medicine Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029); 3 Department of Oncology, Beijing Chest Hospital, Beijing (101100); 4 Department of Oncology, People's Liberation Army General Hospital, Beijing (100853); 5 Department of Oncology, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing (100016); 6 Department of Dermatology and Venereal Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To observe the curative effect of Zhiyang Pingfu Lotion (ZPL) for its external application in treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs)-related acneiform rash, cutaneous pruritus, xerosis cutis, and nail changes, as well as to evaluate its safety and patients' satisfaction. **Methods** Recruited were 201 patients with confirmed pathological diagnosis, who had acneiform rash after using EGFRIs. They were assigned to the treatment group (131 cases) and the control group (70 cases) by random digit table. Patients in the treatment group were externally applied with self-

基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究项目(No.Z15110700400000)

作者单位:1.北京中医药大学中日友好临床医学院(北京 100029);2.中日友好医院中西医结合肿瘤科(北京 100029);3.北京胸科医院肿瘤内科(北京 101100);4.解放军总医院肿瘤内科(北京 100853);5.北京朝阳医院肿瘤科(北京 100016);6.中日友好医院皮肤与性病科(北京 100029)

通讯作者:崔慧娟, Tel :010 - 84205733, E-mail: cuihj1963@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.02.0149

formulated ZPL based on principles of Western medical standards, while those in the control group were externally applied with blank drugs plus conventional Western medicine standard. The therapeutic course for all was 14 days. Changes in rash degree, cutaneous pruritus, xerosis cutis, and nails were observed in both groups before and after treatment. Blood routines as well as liver and kidney function tests were performed in both groups before and after treatment. Follow-up visit was also conducted during progression-free survival (PFS). Results A total of 185 patients finished this clinical trial. Ten dropped out in the treatment group and 6 in the control group. The effective rates of rash degree, cutaneous pruritus, xerosis cutis, and nail changes were 90.1% (109/121), 57.9% (70/121), 57.9% (70/121), and 16.5% (20/121) in the treatment group, respectively. They were 14.1% (9/64), 6.3% (4/64), 1.6% (1/64), and 0 (0/64) in the control group, respectively. Significant difference existed in all these indices between the two groups ($\chi^2 = 105.1022, 51.3312, 59.1777; P < 0.05$). No serious drug-related adverse events occurred during clinical observation, with relatively better safety. The satisfaction was 95.40% (125/131) in the treatment group and 57.1% (40/70) in the control group. No statistical difference in PFS was observed between the two groups ($\chi^2 = 2.006, P > 0.05$). Conclusions ZPL had significantly curative effect in treatment of EGFRIs-related skin adverse reactions, with no obvious adverse reactions. However, more randomized control trials are needed to verify these findings.

KEYWORDS epidermal growth factor receptor inhibitors; skin adverse reaction; Zhiyang Pingfu Lotion

恶性肿瘤的发病率及病死率均呈现逐年上升的趋势。2016 年 1 月 25 日发布的中国癌症(恶性肿瘤)统计数据显示,中国 2015 年估计有 4 292 000 例癌症新发病例,2 814 000 例癌症死亡^[1]。恶性肿瘤既往常规的手术治疗、化疗、放疗,因为其明显的不良反应被患者惧怕,而近年来异军突起的靶向治疗无疑为肿瘤患者展示了美好的前景,越来越成为肿瘤治疗的主力军。2014 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)会议发布的 PIONEER 研究结果显示,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是亚裔腺癌最常见的驱动基因,高达 55.0%;中国大陆突变率为 50.2%,其中不吸烟的腺癌患者可达 60.7%^[2]。因此,表皮生长因子受体拮抗剂(epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFRIs)是目前临床应用最为广泛的一类分子靶向药,包括小分子酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和单克隆抗体。其临床应用疗效显著,数据显示,从 2005—2015 年,晚期肺癌患者中位生存期显著增加 2.4 倍,从 14.1 个月延长至 33.5 个月^[3]。EGFRIs 的主要副反应有皮肤不良反应、乏力、腹泻、恶心、呕吐、间质性肺炎等等,其中比较严重的是皮肤不良反应。严重的皮肤不良反应不但影响患者的生活质量,导致患者无法参与正常的社会活动,而且可能导致靶向药物减量甚至停药,影响了药物的疗效。我科结合中医治疗痤疮的丰富经验,发挥中药外治的特色,研制了外用中药“止痒

平肤液”,以治疗 EGFRIs 类药物相关性皮疹,并进行了前瞻、随机对照、多中心临床观察,现总结如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 恶性肿瘤诊断标准 参照《现代肿瘤学》^[4],经病理确诊。

1.2 痤疮样皮疹诊断及分级标准 痤疮样皮疹的严重程度评定,采用美国皮肤毒性管理协作组专门用于评价 EGFRIs 相关皮肤反应 MASCC 分级标准。分 1、2、3 级,其中每级有 A、B 2 个亚级^[5]。

1.3 皮肤干燥、皮肤瘙痒、指甲改变分级标准应用 NCI-CTCAE 标准(4.0 版)^[6]。

2 纳入标准 (1)有明确病理诊断的恶性肿瘤患者;KPS 评分^[7] ≥ 60 分,预期生存期 ≥ 3 个月。(2)正在进行 EGFRIs 治疗且出现痤疮样皮疹者;(3)年龄 18~80 岁;(4)无智力及精神障碍,语言表达能力正常;(5)了解并接受该项治疗,签署知情同意书。

3 排除标准 (1)使用其他分子靶向药物者;(2)仅表现为皮肤干燥、甲沟炎及甲裂等皮肤反应;(3)过敏体质者。

4 一般资料 201 例均为 2013 年 1 月—2015 年 8 月中日友好医院中西医结合肿瘤科、解放军总医院肿瘤科、北京胸科医院肿瘤科、朝阳医院肿瘤科门诊或病房病理确诊恶性肿瘤的患者。均符合纳入标准。各中心采用区域随机数字表法随机分组。试验组

131 例,对照组 70 例。其中中日友好医院 97 例(其中试验组 62 例,对照组 35 例);解放军总医院 53 例(其中试验组 35 例,对照组 18 例);北京胸科医院 45 例(其中试验组 30 例,对照组 15 例);朝阳医院 6 例(试验组 4 例,对照组 2 例)。两组患者年龄、性别、皮损部位、原发肿瘤类型和服用靶向药物类型比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获本院伦理委员会批准(No. 20151011)。

5 治疗方法 试验组:外用止痒平肤液(组成:黄芩 20 g 马齿苋 30 g 白鲜皮 30 g 苦参 20 g),以上药物,水提取 2 次,减压浓缩至密度 1.10(60 °C)高速离心,得药液。并以药液:甘油:蜜 = 2.2:1:2,配置后灌装或压缩至面膜中,常温保存。由中日友好医院药剂室制备。连续应用 14 天后评价疗效。面部:给予止痒平肤液制成的面膜,每次 30 min,每日 2~3 次,完成后用清水洗净。头部皮疹:将止痒平肤液直接外涂于皮疹部位,每次 30 min,每日 2~3 次,完成后用清水洗净。不得强力清除分泌物。其他部位:将止痒平肤液直接外涂于皮疹部位,维持 30 min,每日 2~3 次,完成后用清水洗净。如果皮疹广泛,可以用止痒平肤液加入洗澡水中,睡前泡洗 30 min。

对照组:轻度皮疹给予红霉素乳膏外用,伴瘙痒者给予苯海拉明霜(由中日友好医院制剂室提供);中度皮疹给予红霉素乳膏外用,并给予美满霉素 100 mg,每天 2 次口服;重度皮疹给予处理同中度皮疹,如合并感染给予头孢呋辛 250 mg,每天 2 次口服,若皮肤症状持续无法缓解,应考虑将 EGFRIs 类药物减量甚至停用。同时给予安慰剂面膜及外用药物液,连用 14 天。

6 观察项目及检测方法

6.1 脱落情况 在观察中 14 天内失访及出现不良反应则脱落。

6.2 观察皮肤分级、皮肤瘙痒、皮肤干燥及指甲改变情况 通过拍照记录变化,并填写观察表。

6.3 疗效评价指标 毒性分级标准按 2006 年美国 EGFRIs 相关皮肤毒性研讨会共识^[8],并据此制定疗效评价标准如下:痊愈:皮疹消失,无主观症状、无感染征象,正常生活、工作。好转:皮肤毒性分级下降 1 级及以上者(包括皮疹明显减少或由广泛变为局部分布、主观症状减轻或消失、生活质量明显改善)。无效:皮疹无变化或毒性分级上升 1 级及以上者(包括皮疹明显增多或由局部变为全身广泛分布、出现主观症状或加重、生活质量明显恶化)。总有效率(%) = (痊愈 + 好转)/总例数 × 100%

表 1 两组一般资料

| 项目 | 试验组(131 例) | 对照组(70 例) |
|-------------------------|-------------|-------------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 56.5 ± 12.3 | 58.1 ± 12.1 |
| 性别(男/女) | 78/53 | 36/34 |
| 皮损部位(例) | | |
| 头颈部 | 102 | 55 |
| 颈胸腹部 | 55 | 40 |
| 背部 | 15 | 13 |
| 四肢 | 21 | 13 |
| 甲沟炎 | 4 | 1 |
| 原发肿瘤类型(例) | | |
| 肺癌 | | |
| 腺癌 | 110 | 62 |
| 鳞状细胞癌 | 6 | 2 |
| 神经内分泌瘤/腺鳞癌 | 1 | 1 |
| 未确定 | 3 | 1 |
| 肠癌 | 11 | 4 |
| 靶向药物类型(例) | | |
| 吉非替尼 | 36 | 23 |
| 厄洛替尼 | 71 | 36 |
| 西妥昔单抗 | 12 | 4 |
| 埃克替尼 | 10 | 6 |
| 阿法替尼 | 2 | 1 |

6.4 安全性评价 参照国家新药评审标准 4 级^[9]。所有患者入组前 1 天及第(15 ± 1)天均进行体格检查,评价 KPS 评分^[8],并检测血常规及肝、肾功能。

6.5 满意度评价 以描述性调查表形式评价以下内容:是否妨碍日常活动;用药后对睡眠是否有帮助;是否有不良反应;治疗是否成功;使用是否方便;是否希望继续用药。分为很满意、满意、不满意。

6.6 随访 治疗 7、14 天后评定止痒平肤液的疗效,并随访至疾病进展,记录患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件,不同数据类型分别采用 Wilcoxon 秩和检验及 χ^2 检验;PFS 采用 K-M 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 试验组 131 例中脱落 10 例,其中 1 例因为肝功能异常退出临床观察,3 例因皮肤过敏反应退出临床观察,1 例服用靶向药 2 周内停药,其他原因 5 例;对照组 70 例中,脱落 6 例,其中 1 例患者无法耐受靶向药不良反应退出临床观察,其他原因 5 例。完成临床观察共 185 例。

2 一般情况 试验组 1 例肺腺癌患者入组后 1 个月靶向治疗无效死亡,其余患者生存期均超过 3 个月,KPS 评分均 ≥ 60 分。

3 两组治疗前后皮疹变化比较(表 2) 治疗 14 天后, 试验组有效 109 例, 稳定 10 例, 无效 2 例; 对照组有效 9 例, 稳定 40 例, 无效 15 例。经 χ^2 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 105.1022, P < 0.01$)。试验组治疗 7、14 天后皮疹分级变化较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 (χ^2 分别为 7.2808、4.9517, $P < 0.01, P < 0.05$); 对照组治疗 7、14 天后皮疹分级变化较治疗前无明显改善, 差异无统计学意义 (χ^2 分别为 0.2874, 2.1639, $P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后皮疹分级变化情况比较 (例)

| 组别 | 时间 | 例数 | 1 级 | | 2 级 | | 3 级 | |
|----|---------|-----|-----|----|-----|----|-----|----|
| | | | A | B | A | B | A | B |
| 试验 | 治疗前 | 131 | 3 | 9 | 26 | 34 | 34 | 25 |
| | 治疗 7 天 | 121 | 8 | 16 | 47 | 22 | 26 | 2 |
| | 治疗 14 天 | 121 | 21 | 25 | 43 | 25 | 6 | 1 |
| 对照 | 治疗前 | 70 | 1 | 6 | 19 | 16 | 20 | 8 |
| | 治疗 7 天 | 64 | 1 | 6 | 14 | 16 | 16 | 11 |
| | 治疗 14 天 | 64 | 2 | 5 | 11 | 19 | 18 | 9 |

4 两组治疗前后皮肤瘙痒分度变化比较(表 3) 治疗 14 天后, 试验组有效 70 例, 稳定 46 例, 无效 5 例; 对照组有效 4 例, 稳定 35 例, 无效 18 例。经 χ^2 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 51.3312, P < 0.01$)。试验组治疗 14 天后皮肤瘙痒分度变化较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.5018, P < 0.05$); 对照组治疗 14 天后皮肤瘙痒分度变化较治疗前无明显改善, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.4324, P > 0.05$)。

表 3 两组治疗前后皮肤瘙痒分度变化情况比较 (例)

| 组别 | 时间 | 例数 | 瘙痒分度 | | | |
|----|---------|-----|------|----|----|----|
| | | | 无 | 1 | 2 | 3 |
| 试验 | 治疗前 | 131 | 14 | 50 | 53 | 14 |
| | 治疗 14 天 | 121 | 19 | 85 | 15 | 2 |
| 对照 | 治疗前 | 70 | 8 | 29 | 28 | 5 |
| | 治疗 14 天 | 64 | 8 | 19 | 25 | 12 |

5 两组治疗前后皮肤干燥分度变化比较(表 4) 治疗 14 天后, 试验组有效 70 例, 稳定 46 例, 无效 5 例; 对照组有效 1 例, 稳定 40 例, 无效 17 例。经 χ^2 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 59.1777, P < 0.01$)。试验组治疗 14 天后皮肤干燥分度变化较治疗前明显改善, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.0989, P < 0.05$); 对照组治疗 14 天后皮肤干燥分度变化较治疗前无明显改善, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.5717, P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后皮肤干燥分度变化情况比较 (例)

| 组别 | 时间 | 例数 | 干燥 | | | |
|----|---------|-----|----|----|----|----|
| | | | 无 | 1 | 2 | 3 |
| 试验 | 治疗前 | 131 | 5 | 48 | 56 | 22 |
| | 治疗 14 天 | 121 | 7 | 84 | 29 | 1 |
| 对照 | 治疗前 | 70 | 7 | 31 | 27 | 5 |
| | 治疗 14 天 | 64 | 6 | 21 | 25 | 12 |

6 两组治疗前后指甲改变分度变化比较(表 5) 试验组有效 20 例, 稳定 98 例, 无效 3 例; 对照组有效 0 例, 稳定 35 例, 无效 4 例。经 χ^2 检验, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.7955, P < 0.05$)。试验组治疗 14 天后皮肤干燥分度变化较治疗前无明显改善, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.4927, P > 0.05$); 对照组治疗 14 天后皮肤干燥分度变化较治疗前无明显改善, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.4408, P > 0.05$)。

表 5 两组治疗前后指甲改变变化情况比较 (例)

| 组别 | 时间 | 例数 | 指甲改变 | | | |
|----|---------|-----|------|----|----|---|
| | | | 无 | 1 | 2 | 3 |
| 试验 | 治疗前 | 131 | 54 | 56 | 19 | 2 |
| | 治疗 14 天 | 121 | 48 | 69 | 4 | 0 |
| 对照 | 治疗前 | 70 | 28 | 30 | 10 | 2 |
| | 治疗 14 天 | 64 | 25 | 25 | 11 | 3 |

7 不良反应 试验组患者除有 1 例出现血常规、肝、肾功能异常。在用药 7 天出现肝功能轻度异常退出, 分析该患者资料, 入组前曾出现过肝功能异常, 经保肝治疗后恢复正常, 考虑可能与患者服用靶向药物(易瑞沙)本身不良反应有关。3 例患者因皮肤过敏反应, 给予苯海拉明霜(中日友好医院自制)局部用药后好转, 未出现其他不良事件。

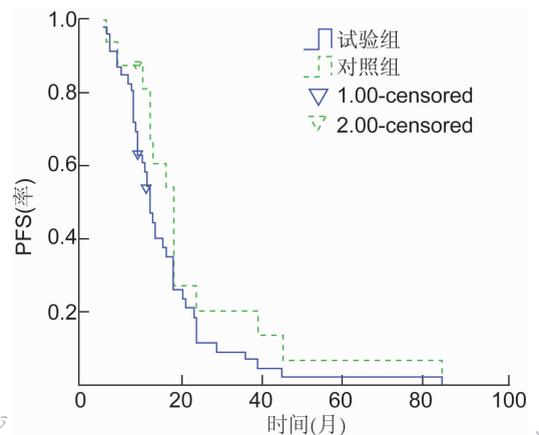


图 1 两组无进展生存曲线

8 PFS 随访(图 1) 临床观察结束前对患者进

行随访,得到随访结果的试验组 59 例,对照组 16 例。经 *K-M* 法统计学分析,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.006, P > 0.05$)。

9 满意度调查 试验组满意率(很满意+满意)95.4%,不满意患者主要是对制剂使用的方便性和舒适度不满意。对照组满意率(很满意+满意)65.5%,不满意患者主要是对制剂的疗效不满意。

讨 论

EGFR 在表皮细胞的增殖分化中起着重要的作用,包括刺激表皮细胞生长、抑制其分化、保护细胞抵抗紫外线相关损伤、抑制炎症并加速创面愈合^[10]。EGFR 在肿瘤细胞过度表达,同时,EGFR 在表皮的角质形成细胞、皮脂腺、外分泌腺及毛囊上皮细胞中也有表达,其中在增殖的及未分化的角质形成细胞中表达最多,这些细胞主要位于皮肤的基底层、基底上层以及外毛根鞘^[11]。应用 EGFRIs 抗肿瘤治疗时,肿瘤细胞的 EGFR 被抑制的同时,皮肤细胞的 EGFR 也被抑制,因此 EGFRIs 药物出现了皮肤不良反应。EGFRIs 相关皮肤不良反应常与剂量相关,减少剂量可降低其发生率及严重程度。然而,研究发现仍有 1/3 的患者即使达到耐受的最高剂量时,仍未出现皮疹,推测可能与患者对药物所致免疫介导炎性反应的反应能力有关,是免疫活性的标记,即皮疹患者的免疫活性有所增加,从而导致炎性反应增多,继而发生皮疹^[12]。

纳入观察的患者均为应用 EGFRIs 后出现痤疮样皮疹的患者,其中肺腺癌比例最大(试验组 83.9%;对照组 88.6%),应用的 EGFRIs 类药物包括第一代 EGFR-TKI 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和第二代 TKI 阿法替尼。目前第一代 TKI 已经在非小细胞肺癌上广泛应用,阿法替尼在我国仍处于临床试验阶段。研究中应用厄洛替尼患者的比例最大(试验组 54.2%;对照组 51.4%),这与厄洛替尼在第一代 TKI 中皮疹发生率最高有关。TRUST 研究报道 EGFRIs 皮肤不良反应总发生率 70%。厄洛替尼为 75%,其中 3~4 级毒性占 4.8%^[13],吉非替尼的皮肤不良反应发生率每天 250 mg 组为 44%,每天 500 mg 组为 61%^[14]。ICOGEN 研究中,199 例和 196 例患者分别接受埃克替尼和吉非替尼治疗,皮疹发生率分别为 41% 和 49%^[15]。

EGFRIs 相关皮疹与痤疮类似,本研究小组自 2007 年专注于研究 EGFRIs 相关皮肤不良反应,发现患者服用 EGFRIs 后,其临床表现出现非常有规律的变化,无论患者原来的证型如何,都会表现出典型的 EGFRIs 证型^[16],初期属风热证,中期属湿热证,后期属阴虚证。

止痒平肤液对 EGFRIs 初期风热证、中期湿热证有很好地疗效^[17,18],以清热解毒、燥湿消肿为治则,主要成分为:黄芩、马齿苋、苦参、白鲜皮。黄芩苦寒,入肺、胆、脾、胃、大肠、小肠经,有清热燥湿、泻火解毒的功效,尤善清上焦肺经之热,对于“肺风粉刺”的治疗为循经用药,并能清泻湿热止痒,为君药。马齿苋酸寒,入肝、大肠经,有清热解毒、凉血止血、止痢的功效;苦参,大苦大寒,退热泄降,荡涤湿火,二者为臣药,君臣相配,加强清热解毒、燥湿止痒之效。白鲜皮入肺经,清热燥湿、祛风止痒为佐使之品。共奏清热解毒、燥湿消肿、祛风止痒之功。

中药治疗 EGFRIs 相关皮肤不良反应提供了应用前景,为肿瘤靶向治疗保驾护航。然而,目前中医对 EGFRIs 所致皮肤反应的研究还刚起步,众医家在辨证论治上尚有差异,难成系统,还需要大量的随机对照试验验证中医药的疗效和安全性,这就对笔者的临床研究提出了更深的要求。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 25(1): 3.
- [2] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma history (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- [3] Liu YT, Hao XZ, Li JL, et al. Survival of patients with advanced lung adenocarcinoma before Gefitinib before and after approved use of Gefitinib in China: a comparative clinical study in a single center [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 3(6): 636-642.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 1070-1122.
- [5] Lacouture ME, Maitland ML, Segal S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group [J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(4): 509-522.
- [6] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5): 1025-1039.
- [7] 崔慧娟, 贾立群主编. 实用中西医结合肿瘤内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 450-451.
- [8] Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal

- growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An EVOLVING paradigm in clinical management [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (5): 610 - 616.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 19 - 20.
- [10] Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: A model of cell death in the skin [J]. *Nature Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(4): 328 - 340.
- [11] Nanney L, Stoscheck C, King L, et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin [J]. *Invest Dermatol*, 1990, 94(6): 742 - 748.
- [12] Woodworth CD, Michael E, Marker D, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(4): 650 - 658.
- [13] Schneider CP, Heigener D, Schott-on-Rower K, et al. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small-cell lung cancer: an analysis of patients from German centers in the TRUST study [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(12): 1446 - 1453.
- [14] Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa[®]) Tablets [J]. *Oncologist*, 2003, 8(4): 303 - 306.
- [15] Shi YK, Zhang L, Liu XQ, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomized, double-blind phase 3 on inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 953 - 961.
- [16] 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(8): 1401 - 1405.
- [17] 王红岩, 邹超, 崔慧娟, 等. 外用清热利湿中药治疗表皮生长因子受体拮抗剂相关皮疹 120 例临床研究 [J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2013, 20(4): 14 - 17.
- [18] 王红岩, 邹超, 崔慧娟, 等. 止痒平肤液治疗表皮生长因子受体拮抗剂相关皮疹的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7): 810 - 812.

(收稿: 2016 - 05 - 14 修回: 2016 - 11 - 10)

欢迎订阅 2017 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excepta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2016 年 6 月底汤姆森公司公布的 2015 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.234。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672 - 0415,国内统一刊号:CN 11 - 4928/R,国内邮发代号:82 - 825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010 - 62886827,62876547,62876548;传真:010 - 62874291;E-mail: cjim_en@cjim.cn;网址: <http://www.cjim.cn>。