

中医药防治非小细胞肺癌靶向药相关皮肤不良反应的研究进展

刘心语¹, 何爱国²

¹成都中医药大学, 四川 成都

²自贡市中医院, 四川 自贡

收稿日期: 2025年5月20日; 录用日期: 2025年6月25日; 发布日期: 2025年7月8日

摘要

非小细胞肺癌(NSCLC)患者在进行表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗时, 发生相关皮肤不良反应的概率高达80%, 严重影响患者的生活质量及治疗依从性。本文系统综述了EGFR靶向药相关皮肤毒性的病理机制、西医治疗的局限及中医药防治策略。目前西医治疗以局部激素及抗生素为主, 但长期使用存在耐药性与副作用风险。而中医从“药毒”理论出发, 针对不同病因病机, 采用内服清热解毒方剂、外治熏洗湿敷等综合疗法, 其能够显著改善症状, 提高患者的生存治疗。现有临床研究表明, 中西医结合方案可降低皮疹分级、提升生活质量, 且安全性较高, 但研究仍面临样本量小、机制探索不足等挑战。未来需开展大样本循证研究, 结合网络药理学与AI技术挖掘中药活性成分, 推动中西医协同治疗模式的规范化发展。

关键词

中医, 非小细胞肺癌, 靶向药, 皮肤不良反应

Research Advances in Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Targeted Drug-Induced Skin Adverse Reactions in Non-Small Cell Lung Cancer

Xinyu Liu¹, Aiguo He²¹Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu Sichuan²Zigong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zigong SichuanReceived: May 20th, 2025; accepted: Jun. 25th, 2025; published: Jul. 8th, 2025**Abstract**

The incidence of skin adverse reactions in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) targeted therapy is as high as 80%, significantly impairing the quality of life and treatment compliance. This article provides a systematic review of the pathological mechanisms underlying EGFR-targeted drug-associated skin toxicity, the limitations of Western medicine interventions, and the prevention and treatment strategies offered by traditional Chinese medicine (TCM). Currently, topical hormones and antibiotics are the primary treatments in Western medicine; however, prolonged use poses risks of drug resistance and adverse effects. Based on the theoretical framework of “drug and toxin”, TCM employs comprehensive therapies tailored to different etiologies and pathogeneses, including internal administration of heat-clearing and detoxifying prescriptions and external treatments such as fumigation, washing, and wet compresses, which have been shown to markedly alleviate symptoms and improve patient survival. Existing clinical studies indicate that the integration of TCM and Western medicine can effectively reduce the severity of skin rashes, enhance quality of life, and ensure high safety. Nevertheless, research in this field still encounters challenges, such as limited sample sizes and insufficient mechanistic exploration. Future directions should focus on large-scale evidence-based studies, leveraging network pharmacology and artificial intelligence technologies to identify active ingredients in TCM, thereby promoting the standardized development of collaborative treatment models combining TCM and Western medicine.

Keywords**Traditional Chinese Medicine, Non-Small Cell Lung Cancer, Targeted Drugs, Skin Adverse Reactions**

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>**Open Access****1. 引言**

肺癌因较高的发病率和死亡率已经成为癌症防治中的重点之一。随着现代医学技术的发展, EGFR-TKI 类靶向治疗药物已经成为了标准治疗方案, 临床数据显示该疗法不仅能够延长患者的生存期, 而且能提高患者的生活质量, 但值得注意的是, 此类治疗伴随的相关皮肤不良反应具有普遍性特征, 其中有研究证实, EGFR-TKIs 治疗相关不良反应的发生率约为 80% [1], 其中皮肤相关不良反应十分常见, 包括丘疹脓疱疹、甲沟炎、毛发改变、瘙痒、干燥症等, 而丘疹脓疱疹又最为常见[2]。皮疹不仅影响患者的外貌形象, 还可能导致瘙痒、疼痛、感染等, 严重时会影响患者的治疗依从性, 甚至迫使药物减量或停药, 很大程度影响最终治疗效果。现代医学治疗中, 针对不同特征的皮肤损害通常采取差异化治疗方案。具体而言, 在确定药物种类、制剂形态及使用方法时, 需综合评估病灶形态学特征、分布范围及受累区

域。以掌跖部位常见病变为例, 这类皮肤损伤常伴有显著痛觉过敏症状, 可能降低日常活动能力, 此时推荐采用高效力糖皮质激素制剂进行局部外涂; 当出现表皮破损时, 则应转为溶液类敷料进行创面护理。对于毛囊周围炎症性疾病, 其病理进程往往始于非感染性毛囊炎症反应, 但在特定条件下可能继发感染。针对局限性皮损, 优先选用外用局部抗菌药物控制炎症; 若病变呈现广泛扩散趋势, 则需系统性地口服四环素类抗生素治疗[3]。现代医学治疗虽能部分缓解症状, 但长期使用有不良反应, 且对一些顽固性皮疹疗效欠佳。而中医药在改善肿瘤患者症状、减轻不良反应方面具有独特的优势和丰富的经验。中医将此类皮疹归属“药毒”范畴, 认为此类皮疹与药毒内侵、禀赋不耐等因素相关[4], 根据皮疹形态表现及患者病情体质进行辨证论治, 采用中药内服或外治法进行治疗, 有效调节机体失衡状态, 从根本上减轻皮疹症状, 且中药具有多靶点、整体调节及安全性高的优势, 且近年来, 有不少研究报道中药在缓解 EGFR 靶向药相关皮疹方面有一定的潜力。

2. EGFR 靶向药在非小细胞肺癌中的应用

肺癌是全球范围内发病率和死亡率极高的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌占比高达 85%, 是肺癌中最常见的病理类型, 而由于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变导致的非小细胞肺癌占比高达 58.4%, 相关研究表明, 我国 EGFR 基因突变的患者在非小细胞肺癌患者中占比高达 70%, 是最为常见的基因突变类型[5]。传统的化疗和放疗对于 NSCLC 的治疗效果有限, 且往往伴随着严重的毒副作用。EGFR 靶向药物能够特异性地作用于肿瘤细胞中的 EGFR 信号通路, 在提高治疗效果的同时, 显著降低了对正常组织的损伤, 改善了患者的生活质量和生存预后。因此, EGFR-TKIs 靶向治疗已经成为 NSCLC 患者临床治疗中极为重要的手段之一。

3. EGFR 靶向药相关不良皮肤反应的病理机制

例如皮肤瘙痒症、痤疮样皮疹、皮肤干燥症、甲沟炎等相关皮肤不良反应在 EGFR-TKIs 治疗的患者中的发生率大约有 25%~85% [6]。这些不良反应会影响患者的生活质量, 导致患者疼痛, 甚至进一步造成感染, 因此研究其病理机制就尤为重要。邓姝婷等人[7]揭示表皮生长因子受体(EGFR)在毛囊、皮脂腺及角质形成细胞(keratinocyte, KC)细胞群中呈特征性表达, 其表达抑制可能影响上皮屏障完整性。该分子的致病机制涉及以下分子病理过程: 1) 介导趋化因子家族及促炎介质释放, 驱动炎症反应进程; 2) 靶向阻断 PI3K-Akt/mTOR 信号轴和 MAPK 传导通路, 影响细胞的生长和存活; 3) 干扰相关信号分子的表达, 导致分化进程异常; 4) EGFR 调控相关蛋白的表达, 破坏表皮屏障结构完整性。宋姗姗等人[8]认为, EGFR-TKIs 相关性皮疹机制有以下 5 重路径: 1) 能够促使炎症细胞因子增加、加快炎症细胞的募集。该机制通过抑制细胞的增殖、迁移与分化, 同时干扰细胞骨架的构建与细胞形态的维持, 进而介入细胞炎症反应与免疫调节来实现; 2) 破坏微生物屏障功能, 该类药物可下调抗菌肽和细胞间黏附因子, 致使表皮更容易受到感染; 3) 破坏皮肤屏障完整结构, 该类药物通过抑制 EGFR/ERK 信号轴阻碍角质细胞形成细胞终末分化, 导致板层小体分泌障碍及 TEWL 值异常升高, 表现为棘层松解及经表皮失水率增加; 4) 脂质屏障瓦解, 通过抑制 ABCA1 转运体功能减少神经酰胺前体供应, 致使神经酰胺/游离脂肪酸/胆固醇比例失调, 破坏角质层脂质栅栏结构; 5) 抑制水通道蛋白表达, 通过阻断 EGFR-Ras/MAPK 信号转导, 下调 AQP3 基因转录水平, 造成表皮透水性调节功能障碍, 引发皮肤干燥症及屏障修复延迟。

4. 靶向药相关皮肤不良反应的西医治疗

肿瘤靶向治疗相关皮肤不良反应呈现多态性特征, 临床处置需实施分级管理策略。评估体系参照美

国国立癌症研究所不良反应分级系统(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 根据 CTCAE 5.0, 将不良反应的严重程度分为 5 级: 1 级为轻度, 无症状或症状轻微; 2 级为中度, 日常生活活动受限; 3 级为重度或需要治疗但不会立即危及生命, 自理能力受限; 4 级为危及生命, 需要紧急救治; 5 级为不良反应而死亡。具体处置方案包括: 对于 1~2 级损害, 若无显著全身症状且不影响治疗进程, 可实施局部外用膏药(如大环内酯类、林可酰胺类及硝基咪唑类抗生素)联合皮肤屏障修复方案(包括物理防晒及非致敏性润肤剂); 3 级及以上皮损需暂停靶向药物并启动系统治疗(如系统性糖皮质激素联合免疫调节剂); 待 3~4 级毒性缓解至≤1 级后, 经多学科会诊可实施剂量递减方案恢复靶向治疗[3]。

5. EGFR 相关皮肤不良反应的中医病因病机

中医并没有对靶向药相关皮疹的论述, 但 EGFR 靶向药被中医视为具有“药毒”之性, 因此可归为“药疹”范畴。而中医古籍中有许多针对其病因病机的记载, 如在巢元方《诸病源候论·头面身体诸疮候》所述“肺主气, 候于皮毛; 脾主肌肉。气虚则肌腠开, 为风湿所乘; 内热则脾气温, 脾气温则肌肉生热也。湿热相搏, 故头面身体皆生疮也”, 《素问·生气通天论》中也有记载“汗出见湿, 乃生痱疹”等描述[9]; 上海中医药大学教授陈红凤主编的《中医外科学》中将药毒的病因病机总结为以下几种证型: 湿毒蕴肤、风热侵袭、气阴两虚热和热毒入营证[10]。

6. 中医治疗的临床研究进展

6.1. 内治法的临床应用与研究

多项临床研究观察了中医内治法对 EGFR 靶向药所致皮疹的疗效。如艾晓晴等人[11]将 80 例小分子靶向药相关性皮疹患者(其中肺癌 37 例)分为观察组与对照组各 40 例。对照组给予氢化可的松软膏治疗, 研究组在对照组的基础上给予栀子柏皮汤治疗, 治疗 4 周。比较 2 组治疗前后临床症状评分、皮疹严重程度分级、血清白细胞介素-17 (IL-17)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的差异及不良反应发生情况。结果发现, 栀子柏皮汤联合氢化可的松软膏治疗 EGFR-TKI 类靶向药相关性皮疹有显著的临床效果, 可明显降低患者皮疹等级, 减轻炎症反应, 并促进患者皮损修复, 且安全性良好, 具有统计学意义。高亚军等人[12]将 62 例肺癌靶向药物所致皮疹患者分成 2 组各 31 例。对照组给予西医常规治疗, 观察组在对照组干预基础上给予中药止痒方内服外洗治疗, 2 组均治疗 4 周。观察比较 2 组治疗前后中医证候积分、皮疹疼痛评分(NRS)、生活质量评分(DLQI)、皮疹分级、血清炎症因子[白细胞介素 6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平及治疗后临床总有效率和治疗安全性。结果发现, 观察组总有效率为 93.5% (29/31), 对照组为 67.7% (21/31), 观察组明显高于对照组($P < 0.05$), 中药止痒方内服外洗辅助治疗肺癌抗肿瘤靶向药物所致皮疹疗效优于西药治疗, 能够明显减轻患者临床症状, 抑制炎症反应, 促进皮损修复, 提高患者的生活质量。

因此, 中药内服可显著减轻皮疹的严重程度, 改善患者瘙痒、疼痛等不适症状, 提高生活质量, 缩小患者皮疹面积, 降低严重程度分级, 且未出现明显不良反应, 提示中医内治法在治疗非小细胞肺癌靶向药相关皮疹方面具有一定优势, 且安全性良好, 为临床应用提供了一定的实践依据, 但目前研究在样本量、研究设计的科学性和规范性等方面仍存在一定局限性, 有待进一步完善和提高。

6.2. 外治法的临床应用与研究

6.2.1. 中药熏洗

如黄爱云等人[13]将 80 例肺癌靶向治疗相关性皮疹的患者分为观察组和对照组 2 组各 40 例。对照组给予糠酸莫米松乳膏外用治疗, 观察组给予中药熏洗联合蛋黄油外用治疗, 比较 2 组治疗后临床症状

评分、皮疹分级情况、生活质量(QOL)评分、焦虑(HAMA)和抑郁量表(HAMD)评分、安全性指标, 以及停药 4 周后复发情况评分。结果发现, 治疗后 2 组 HAMA 和 HAMD 评分均降低, QOL 评分高于治疗前 ($P < 0.01$)。治疗前后, 2 组肝肾功生化指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。停药 4 周后, 观察组皮疹复发率(40.0%)明显低于对照组(72.5%) ($P < 0.05$)。结论: 中药熏洗联合蛋黄油能有效缓解 EGFR-TKI 类靶向药导致的不良皮疹反应, 能减少皮疹的复发, 并且具有良好的安全性。

6.2.2. 中药湿敷

如杨丽等人[14]将 40 例 EGFR-TKI 类靶向药引起的皮疹患者分为观察组和对照组各 20 例, 对照组采用激素治疗, 观察组采用二黄紫花散外敷联合激素治疗。评估两组的临床有效率、中医证候评分、患者满意度评分、生活质量评分。结果发现, 观察组临床总有效率、患者满意度均大于对照组($P < 0.05$); 治疗后观察组患者中医证候评分、皮肤病生活质量指数(DLQI)均小于对照组($P < 0.05$); 因此二黄紫花散具有良好的临床疗效, 能够缓解患者临床症状, 减轻皮疹疼痛, 提高患者满意度及生活质量。

6.2.3. 中药膏剂

如马小莉等人[15]将 92 例肺癌靶向药物所致药疹患者分为研究组和对照组, 每组 46 例。对照组给予丁酸氢化可的松乳膏治疗, 研究组给予丁酸氢化可的松乳膏加用银翘三黄膏联合中药塌渍治疗。比较两组治疗前后 Th17 细胞、Treg 细胞、CD4+ T 淋巴细胞、CD3+ T 淋巴细胞比例及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、CC 趋化因子受体 1 (CCR1)、趋化因子 C-C-基元配体 3 (CCL3)、C 反应蛋白(CRP)、CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10)、趋化因子受体 3 (CXCR3)水平、药疹等级、生活质量指数量表(DLQI), 以及比较两组临床疗效。结果: 治疗 1 个月后, 两组 CD3+ T 淋巴细胞、Th17 细胞、CD4+ T 淋巴细胞比例、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、CRP、CXCL10、CCL3、CXCR3、MMP-2、MMP-9 水平均较治疗前降低, 且研究组均低于对照组($P < 0.05$); Treg 细胞比例、CCR1 水平均较治疗前升高($P < 0.05$), 且研究组高于对照组($P < 0.05$); 研究组药疹分级明显改善($Z = 3.315, P < 0.001$), 研究组药疹分级优于对照组($Z = 2.343, P = 0.010$); 研究组 DLQI 评分低于对照组($P < 0.05$)。研究组的总有效率(97.83%)高于对照组(84.78%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此, 银翘三黄膏联合中药塌渍能够增强患者免疫功能, 减轻炎症反应, 降低 MMP-2、MMP-9 水平, 降低临床皮疹等级, 减轻患者的痛苦。

研究发现, 中药熏洗、中药湿敷、中药膏剂能有效减轻炎症反应, 缓解皮疹症状, 降低皮疹的等级, 提高患者的生活质量, 且操作简便, 患者易于接受, 是中医外治法治疗皮疹的常用有效手段之一, 但在药物浓度、湿敷时间和频率等方面仍需进一步规范和优化, 并且其长期疗效和作用机制的深入研究仍需加强, 以更好地指导临床应用和药物研发。

7. 总结

中医药治疗非小细胞肺癌靶向药相关皮肤不良反应展现出独特的临床价值与科学潜力。中医药通过“整体观”与“辨证论治”为靶向药皮肤毒性提供了创新解决方案, 其多靶点、低副作用的特点在肿瘤支持治疗中具有重要价值。临床研究证明中西医结合治疗在改善症状、提高患者生活质量等方面具有较好效果。然而, 当前研究仍存在显著局限性, 多数临床观察样本量偏小, 缺乏多中心、大样本的高质量临床研究, 治疗方案的标准化和规范化程度有待提高等, 限制了中医治疗非小细胞肺癌靶向药相关皮肤不良反应的进一步推广和应用。希望未来可以进一步开展大样本、多中心、随机对照的临床研究, 以验证中医药治疗的有效性和安全性; 并且可以利用网络药理学和 AI 技术, 探索中医药作用的分子机制, 并开发新的中药制剂。

参考文献

- [1] 杜若飞, 陈长英, 周会月, 等. 癌症病人靶向治疗致皮肤不良反应的研究进展[J]. 护理研究, 2021, 35(9): 1610-1615.
- [2] 马印尼, 夏汝山. 抗肿瘤靶向药相关的皮肤不良反应[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(5): 660-661.
- [3] 徐欣植, 杨骥. 肿瘤靶向药及免疫检查点抑制剂相关皮肤病及诊治进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 943-947.
- [4] 曹静文, 翟笑枫. 中医药改善靶向药不良反应的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(1): 201-203.
- [5] 潘彦君. 中医药防治非小细胞肺癌靶向药物相关性皮疹用药规律研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [6] 朱莉, 赵晴, 王娜, 等. 奥希替尼致中毒性表皮坏死松解症一例并文献复习[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2024, 40(6): 396-401.
- [7] 邓姝婷, 姚煦. 肿瘤靶向药物相关皮肤不良反应及发生机制[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2024, 18(2): 181-189.
- [8] 宋姗姗, 姜福胜, 王亮, 等. 非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 治疗药物相关皮疹的影响因素及发生机制概述[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(24): 4663-4673.
- [9] 姜雪莲, 周蕾, 姚逸临. 中医药治疗 EGFR-TKI 相关皮疹的研究进展[J]. 中国中医急症, 2023, 32(9): 1677-1680.
- [10] 姜雪莲. 益气养阴解毒法综合治疗对 EGFR-TKI 相关皮肤毒性反应及免疫功能影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [11] 艾晓晴, 贾喜花, 郭连英, 等. 栀子柏皮汤对小分子靶向药相关性皮疹疗效的影响及安全性评价[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2023, 22(6): 542-545.
- [12] 高亚军, 孙韬. 中药止痒方内服外洗辅助治疗肺癌靶向药物所致皮疹临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(7): 970-974.
- [13] 黄爱云, 梁菁, 陈星宇, 等. 中药熏洗联合蛋黄油治疗肺癌靶向药物相关性皮疹临床效果及对血液指标、复发率影响[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(7): 82-85, 96.
- [14] 杨丽, 黄春霞, 王鹏. 二黄紫花散治疗靶向药物引起的药物性皮疹的效果[J]. 名医, 2023(12): 165-167.
- [15] 马小莉, 霍志刚, 毕俊芳, 等. 银翘三黄膏联合中药塌渍对肺癌靶向药物所致药疹的干预作用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(12): 1692-1696, 1703.