

EGFRIs 相关的药物性皮疹的中西医诊治

王利东¹, 莫建澍¹, 王彬彬²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: 随着表皮生长因子受体抑制剂(EGFRI)临床应用愈加广泛, 相应的副反应皮疹也越来越明显。运用中医辨证施治, 结合西医治疗, 患者相应皮疹的发生率明显降低, 疗效明显提高。全文中西医方面就 EGFRI 引起皮疹的原因、机制、表现及防治进行探讨。

关键词: 表皮生长因子受体抑制剂; 吉非替尼; 厄洛替尼; 皮疹; 中医药

中图分类号: R730.52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)02-0134-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.02.A012

Diagnosis and Treatment of EGFRI-associated Rash with Chinese Traditional Medicine and Western Medicine

WANG Li-dong¹, MO Jian-shu², WANG Bin-bin²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, China)

Abstract: With wider clinical application of EGFRI, the toxicity of rash became more and more obvious. TCM syndrome differentiation combined with Western medicine in the treatment for patients with rash could reduce the occurrence of EGFRI-associated rash, and improve the curative effect. The etiology, mechanism, performance and therapy of EGFRI-associated rash with Chinese Traditional Medicine and Western Medicine were reviewed in this article.

Key words: EGFRI; EGFR-TKI; gefitinib; erlotinib; rash; Chinese medicine

《2012 中国肿瘤登记年报》显示, 中国每年新发肿瘤病例约为 312 万例, 每分钟有 6 人被诊断为恶性肿瘤。而根据国际癌症研究机构公布的数据显示, 每年全球约 800 万人死于恶性肿瘤。已是全世界所面临的严重的公共卫生问题。近二十年间, 抗肿瘤分子靶向治疗药物得到很大程度上发展, 并取得了里程碑式的临床疗效, 其中以 EGFR 为靶点的抗肿瘤药物的研究更是目前临床的热门, 但随着临床应用愈发广泛, 此类药物的不良反应也越来越引起研究人员的重视。

众多不良反应中相应药物所致的皮疹最为明显, 也最难以耐受。轻度和中度皮疹不仅使患者遭受容貌的改变, 且常伴随瘙痒疼痛, 给患者造成严重心理影响。严重的皮疹反应更是经常使临床获益患者无法长期坚持服药, 甚至停药, 导致治疗中断。

针对 EGFR 的肿瘤分子靶向药物即表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFRIs), 目前临床常见的主要有两类: 一类是西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗等; 另一类是吉非替尼、厄洛替尼和拉帕非尼等。

研究显示: 吉非替尼的皮疹发生率为 41.4%~79.7%^[1]; 厄洛替尼为 69%~95%^[2]; 西妥昔单抗为 88%~100%^[3,4]; 埃克替尼为 40%~60%^[5,6]; 凡德他尼为 28%^[7]; 尼妥珠单抗皮疹发生率相对较低, 最大发生率为 9.1%^[8]。总之, EGFRI 大部分药物所致皮疹发生率较高。

1 EGFRI 引起皮疹的表现和机制

1.1 EGFRI 引起皮疹的表现及分级

EGFRIs 导致的皮肤毒性众多, 其中最突出的是痤疮样皮疹, 也最不能耐受, 其专业术语为“脓疱疹、

收稿日期: 2014-03-31; 修回日期: 2014-04-28

通讯作者: 王彬彬, E-mail: wbbwz@163.com

丘疹或滤泡/滤泡内脓疱疹”,临床特征:常见于脸部(鼻子、双颊、鼻唇沟、下颏和前额)、上胸部、背部、头皮、上下肢体、腹部和臀部较少出现皮疹,手掌和足底则更少见,通常出现在开始治疗的第1~3周,高峰治疗的3~4周消退,治疗停止的4周内,亦可自发性缓解或进展,常成周期性发作。

皮疹按照 NCI-CTCAE4.0 标准(2009 年制定)分级:①不良事件:痤疮样皮疹和/或脓疱疹。②1 级:丘疹和/或脓皮损面积<体表面积 10%,可伴或不伴有瘙痒和压痛。③2 级:丘疹和/或脓皮损面积为体表面积的 10%~30%,可伴或不伴有瘙痒和压痛;有造成心理影响;辅助性日常生活受限。④3 级:丘疹和/或脓皮损面积>体表面积的 30%,可伴或不伴有瘙痒和压痛;日常生活自理受限;伴有局部感染,需要口服抗生素。⑤4 级:丘疹和/或脓皮损面积为体表面积的任意比例,可伴或不伴有瘙痒和压痛;伴有广泛性感染,需要静脉给予抗生素;有生命危险。⑥5 级:死亡。

2011 年在美国纽约成立了癌症辅助治疗多国协会皮肤毒性管理协助组,制定了新的 EGFR-TKIs 相关皮肤毒性反应的评价标准,在 NCI-CTCAE4.0 的基础上,特别加入了与患者健康相关的生活质量的测评,以及患者主观自述的预后情况。

1.2 EGFRs 引起皮肤毒性的机制

EGFR 在表皮中起着重要作用,可以刺激表皮细胞生长、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。

EGFRs 的使用使滤泡以及滤泡间细胞表皮生长信号转导通路的干扰是导致皮疹发生的关键因素。

1.3 皮疹的临床意义

众多学者研究发现:皮疹与疗效间存在联系,皮疹严重的患者,往往有较好的有效率^[9-12]。

2 西医对皮疹诊治

轻度毒性患者可能不需任何形式的干预,亦可局部使用复方醋酸地塞米松软膏(皮炎平)、氢化可的松软膏(1%或 2.5%)或氯林可霉素凝胶(10%)以及红霉素软膏。对皮肤干燥伴瘙痒者,可予薄酚甘油洗剂(2 次/d)或苯海拉明软膏涂抹瘙痒局部。不应因轻度毒性而更改 EGFR 的剂量。2 周后再次评

估,若情况恶化或无明显改善则按中度毒性处理。

中度毒性者局部使用氢化可的松软膏(2.5%)或红霉素软膏,并口服氯雷他定。对皮肤干燥伴瘙痒者,可予苯海拉明软膏或复方苯甲酸软膏涂抹瘙痒局部。有自觉症状者应尽早口服米诺环素(美满霉素 100mg,2 次/d)。2 周后再次评估,若情况恶化或无明显改善则按重度毒性处理。

重度皮疹干预措施基本同中度皮疹,但药物剂量可适当增加。必要时可予冲击剂量的甲泼尼龙,并可减少 EGFR 剂量;若合并感染,则选择合适的抗生素进行治疗,如头孢呋辛(250mg,2 次/d)。若 2~4 周后皮疹反应仍未充分缓解,则考虑暂停用药或中止治疗^[13]。

结合临床实践来看,西医的指导规范逐渐升级,但治疗规范以激素和抗生素的联合使用等为主,临床治疗效果欠佳,而且在临床治疗过程中限于医护人员的主观原因很难做到真正的规范,且每例患者具有不同的体质、免疫功能,治疗效果很难取得实质性的提高。

3 中医方面的认识和诊疗

3.1 中医关于痤疮和皮疹发生的认识

EGFRs 相关性皮疹即药疹,祖国医学又称为“药疹”。关于皮疹的病机方面,《素问·生气通天论》中有“汗出见湿,乃生痱”;“劳汗当风,寒薄为皴,郁乃痱”的描述,意思是邪气郁于肌肤腠理而致皮疹。《素问·评热病论》中有:“邪之所凑,其气必虚”。中医理论认为,本病的发生因患者禀赋不足,毒邪内侵,复因感受药物特殊之毒,导致湿、风、热毒等邪气外达腠理,严重者则热毒郁而化火,燔灼营血,内伤脏腑,日久则耗气伤阴,致虚阳浮越,病重而危殆。

3.2 EGFR 相关的痤疮样皮疹的认识和治疗

关于 EGFRs 相关性皮疹的中医证型分析和治疗的国内外文献较少,陈端洪^[14]采用加味枇杷清肺饮(炙枇杷叶 20g,桑白皮 20g,白花蛇舌草 15g,黄连 15g,黄柏 15g,白参 10g,山药 10g,生甘草 10g),以清解肺胃中之热毒,兼顾扶正固本。通过与对照组(口服米诺环素胶囊 100mg,2 次/d,2 周为 1 个疗程,服用 2 个疗程)的对比认为加味枇杷清肺饮对

EGFRIs 相关性皮疹疗效优于对照组($P=0.032$)。

孙韬等^[15]运用养肺消疹汤治疗 EGFRIs 相关皮疹,结果:治疗 30d 皮疹有效率比较,治疗组 18 例有效(2 例由 I 级至痊愈,15 例由 II 级降至 I 级,1 例由 III 级降至 I 级),有效率为 72%;对照组 11 例有效(1 例由 II 级降至痊愈,10 例由 II 级降至 I 级),有效率为 44%。治疗组在治疗 7、14、30d 各个检测时点皮疹分级均有改善($P=0.021$),且改善程度优于对照组。

姜苗等^[16]给予“疮疡三两三”(生黄芪 30g,金银花 30g,当归 30g,生甘草 10g,川蜈蚣 1 条)方剂治疗肿瘤晚期患者 EGFRIs 相关皮疹,水煎服,每天 1 剂,分早晚 2 次温服;疗程 14~28d。治疗期间继续按常规剂量应用 EGFRi 类药物,有炎性渗出者联合应用百多邦等药膏外用。结果 10 例患者 9 例有效,1 例无效。

张培影等^[17]采用消疹散联合吉非替尼治疗 60 例肺腺癌患者,消疹散主要以清热凉血、祛风除湿类药物组成。结果显示治疗组的各级皮疹发生率均低于对照组,但疗效方面两组则未见差异。

袁国荣等^[18]对 80 例晚期非小细胞肺癌患者进行了吉非替尼及沙参麦冬汤的随机对照研究,治疗组(吉非替尼加沙参麦冬汤)42 例,对照组(吉非替尼)38 例。患者以女性腺癌为主。结果发现,治疗组出现 II 度以上皮疹占 33.3%,对照组出现 II 度以上皮疹者占 68.5% ($P<0.01$)。治疗组肿瘤稳定率高于对照组, ($P<0.05$)。两组治疗前卡氏评分比较无明显差异,治疗后治疗组卡氏评分高于对照组($P<0.05$)。该研究者认为治疗组肿瘤的稳定率高于对照组,卡氏评分也高于对照组,说明沙参麦冬汤加减方不仅可减轻吉非替尼产生的皮疹、乏力、皮肤干燥症等不良反应,还可提高肿瘤稳定率,改善患者的生活质量。

湖南中医药大学周坚^[19]以益肺汤(太子参 15g,黄芪 20g,法半夏 10g,百合 30g,生地 15g,浙贝 15g,桔梗 10g,麦冬 12g,蛇舌草 30g,臭牡丹 30g,田三七 5g,紫草 15g,牡丹皮 12g,黄连 6g,甘草 6g)联合吉非替尼治疗气阴两虚痰瘀毒结型晚期非小细胞肺癌的临床研究中,治疗组 30 例,皮疹发生 5 例;对照组 30 例,皮疹发生 13 例($P<0.05$),且治疗组出现皮疹程度轻于对照组。

傅大治^[20]医师用人参二苓汤联合厄洛替尼治疗

晚期非小细胞肺癌,治疗组(口服厄洛替尼治疗同时予以“人参二苓汤”治疗)组方:生晒参(先下)9g,猪苓 30g,茯苓 30g,防风 10g,蝉蜕 10g,薏苡仁 30g,砂仁(后下)5g,蔻仁(后下)5g,姜竹茹 10g,苏梗 10g,鸡血藤 30g,苦参 10g,川芎 10g,煎汁分 2 次口服,直至疗程结束。结果治疗组 19 例 I~II 度皮疹 2 例,III~IV 度皮疹 0 例;对照组 19 例 I~II 度皮疹 8 例,III~IV 度皮疹 2 例($P<0.05$)。

王雄文等^[21]运用中医辨证施治吉非替尼所引起的皮疹,将其分为湿热型、风热型、血热型、血虚型、肾虚型五个证型。自拟疏风解毒消疹方(方药:白藓皮 15g、地肤子 15g、生地 30g、蝉蜕 10g、徐长卿 20g、丹参 20g、草薢 20g、生甘草 10g)为基础方,湿热型加土茯苓 20g、薏苡仁 30g、泽泻 15g;风热型加防风 10g、荆芥 10g;血热型加紫花地丁 15g、金银花 20g、丹皮 10g、茜草根 20g;血虚型加赤芍 10g、川芎 15g、当归 10g、鸡血藤 20g;肾虚型加泽泻 10g、女贞子 20g、熟地 20g、山药 15g、山萸肉 15g;水煎服,每天 2 次。3/4 级皮疹患者外用生芦荟汁涂患处,每天 3~4 次。23 例总体治愈率 60.9%,好转率 30.4%;总有效率达 91.3%。

梁翠微等^[22]对 31 例吉非替尼相关皮疹根据其皮疹及舌苔、脉象辨证为风热型、湿热型、血热型、阴虚型四个证型;以四物汤为基础方加减治疗。风热型予四物汤+消风散加减治疗;湿热型予四物汤+六一散、黄芩、泽泻等加减治疗;血热型予四物汤+化斑汤加减治疗;阴虚型予四物汤+益胃汤加减治疗,总有效率达 72.7%。

林丽珠教授以肺肾阴虚论其体质,以内外合邪论其病因,结合卫气营血理论分析其发展变化,认为 EGFRIs 类药疹的根本病机乃阴虚血燥在内而毒邪结聚在外,治疗上宜以养阴润燥以扶其本虚,再根据病邪的不同阶段以宣肺、清热、凉血以解其标实,将皮疹患者分为风热型、胃热型、血热型、阴虚型辩证论治,以荆防四物汤加减化裁进行治疗,其临床总有效率达 88.24%^[23]。

上述各研究分别采用了单种方剂为主的治疗方案联合 EGFRi 治疗肿瘤患者,皮疹的发生率均较单用 EGFRi 低,且治疗效果良好。上述前三项研究没有明确指出使用哪种 EGFRi 类药物,没有明确指出运用于何种肿瘤的治疗,只有一般概括使用 EGFRi

治疗肿瘤。后三项研究虽然明确指出了主要使用吉非替尼治疗肺癌患者,且都是非小细胞肺癌,但未能包含小细胞肺癌的治疗。周坚和傅大治医师虽然都是治疗肺腺癌,但临床上鳞癌亦占有较大比例,且一个用的是吉非替尼,一个是厄罗替尼。最后需要指出的是这7项研究中医师对患者的辨证分型不是很一致,导致潜方用药差异性较大,可比性不是很好,不能够明确指出哪种证型具体适合哪种方剂,因此在大规模的临床指导性上尚待加强。总的来说上述研究一定程度上总结了肺腺癌患者在使用 EGFR 类药物治疗肿瘤疾病而出现痤疮样皮疹时,适当结合运用清养肺胃、化湿解毒等中药治疗,皮疹发生率可明显减少,程度明显减轻。

王雄文、梁翠微、林丽珠的临床应用则根据患者的不同症状采用辨证施治,前两位在具体辨证分型中都有风热型、湿热型、血热型三个证型,后两位均有风热型、血热型、阴虚型,但无论是前两者的还是后两者,有相同辨证分型外还有不同的证型:王雄文单列出血虚型和肾虚型,林丽珠较前者则少了湿热型而多出胃热型。结合三者,风热型和血热型有比较统一的认可,阴虚、肾虚、血虚认可度适中,胃热型认可度较低。由此可见,即使是相同的药物治疗疾病,由于肿瘤性质的差异,导致证型差异,进而潜方用药亦有差异,当然还和医师的诊治经验有关。但总的来说,辨证施治用药可有效减轻该类患者的症状。最近章津敏^[24]根据患者的具体症状,具体分为风热证、血热证和阴虚证,结合西医免疫学等并通过实验得出:(1)接受 EGFR 治疗并出现相关性皮疹的患者体内炎症反应增加,外周血炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 浓度与 EGFR-TKI 相关性皮疹的严重程度密切相关。(2)血清 TNF- α 可能是 EGFR-TKI 相关性皮疹中医辨证分型为血热证患者的参考指标。(3)血清 IL-1 β 、IL-6 与 EGFR-TKI 相关性皮疹三组中医辨证分型无量化关系,不具备成为药疹中医分型的微观辨证指标。该三点结论对临床证型的辨别有一定的临床参考意义。在中医辨证分型纷繁复杂,临床医师经验各异的情况下,不失为一条新的研究方向,具有进一步探索的意义。

在 EGFR 相关性皮疹的治疗中,祖国传统医药取得了很好的效果,能够有效地减少皮疹的发生率并改善相关症状,使患者受益。但目前虽然对

EGFR 相关性皮疹的认识上有一定的认可度,但差异性不容忽视。对于西医具体的临床规范认识和用药,现代中医师可在发挥自身优势的基础上取他人长处,补己短处。

最后需要指出的是,不论中西医结合治疗还是单纯西医治疗,除了必要的药物使用,合理的护理亦是必要的。日常生活中应当嘱患者保持皮肤清洁干爽,宜用温水及抗菌肥皂或不含酒精的润肤剂,勤剪指甲、勤洗手;穿柔软、棉质衣服,尽量避免外出,尤其是冷风和强烈日晒的环境,偶尔外出应涂防晒霜、戴帽;饮食要选高蛋白、高能量、富含维生素、易消化的食物,多饮水,忌食辛辣刺激性食物,若条件允许,将患者安排在单间病房,并定期对病房进行紫外线消毒,限制探视,避免交叉感染等等均可减少皮疹的发生率。

4 展 望

随着 EGFR 药物临床应用愈加广泛,其相关性皮疹的发生率也将升高。如何使患者在获得治疗效果的同时减少不必要的痛苦、危险,临床值得深入研究。中医药治疗相关皮疹效果明显、经济实用、并且能收到增效减毒的作用,可在临床上加以推广,使更多患者受益。

参考文献:

- [1] Wu HB. The clinical manifestations and treatment of Gefitinib adverse reaction[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2006, 8(1): 28-30. [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.]
- [2] Chen Z, Dai YY, Tang ZQ. Small molecule EGFR tyrosine kinase inhibitor Erlotinib hydrochloride[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005, 14(10): 107-109. [陈喆, 戴媛媛, 汤致强. 小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂盐酸埃罗替尼[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(10): 107-109.]
- [3] Shao ZY, Feng YF, Fu DX. Novel inhibitors of epidermal growth factor receptor——Cetuximab [J]. Journal of Chinese General Practice, 2006, 9(4): 317-318. [邵仲英, 封宇飞, 傅得兴. 新型表皮生长因子受体抑制剂——西妥昔单抗[J]. 中国全科医学, 2006, 9(4): 317-318.]
- [4] Jiang GL, Hong XN, Fan M, et al. Preliminary report of non small cell lung cancer treated with Gefitinib, after operation, radiotherapy, chemotherapy treatment failure [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2004, 7(4): 305-308. [蒋国樑, 洪小南, 樊旻, 等. 吉非替尼(Iressa)治疗手术、放疗、化疗治疗后失败的非小细胞肺癌的初步报告[J]. 中

- 国肺癌杂志,2004,7(4):305-308.]
- [5] Yang YQ, Li ZH. Advances in the study of tumor molecular target drug targeted EGFR [J]. China Biotechnology, 2012, 32(5): 91-96. [杨雅琼, 李宗海. 以 EGFR 为靶点的肿瘤分子靶向药物研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(5): 91-96.]
 - [6] Yu LQ, Li L, Li J. Efficacy and safety analysis of Icotinib in the treatment for 30 cases with advanced non small cell lung cancer [J]. Drug Evaluation, 2012, 9(30): 24-27 [于鲁清, 李丽, 李佳. 埃克替尼治疗 30 例晚期非小细胞肺癌的近期疗效及安全性分析 [J]. 药品评价, 2012, 9(30): 24-27.]
 - [7] Lu S, Li ZM. 2009 ASCO non small cell lung cancer clinical research reviews [J]. China Prescription Drug, 2009, 8(89): 6, 34-37, 56. [陆舜, 李子明. 2009 ASCO 非小细胞肺癌临床研究点评 [J]. 中国处方药, 2009, 8(89): 6, 34-37, 56.]
 - [8] Huang DD, Li T, Zhang J, et al. Short term efficacy analysis of Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(23): 1961-1963. [黄丹丹, 李涛, 张军, 等. 尼妥珠单抗联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的近期疗效分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(23): 1961-1963.]
 - [9] Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations [J]. Curr Oncol, 2009, 16 (1): 16-26.
 - [10] Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Clin Oncol, 2004, 22(16): 3238-3247.
 - [11] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2 [J]. Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.
 - [12] Sipples R. Common side effects of anti-EGFR therapy: acneiform rash [J]. Semin Oncol Nurs, 2006, 22(1 Suppl 1): 28-34.
 - [13] Long TF, He L, Li YX, et al. Performance and prevention of adverse reaction of skin associated EGFR tumor targeting drug [J]. Journal of Dermatology and Venereology, 2012, 34(5): 271-273, 288. [龙庭凤, 何黎, 李云霞, 等. EGFR 抗肿瘤靶向药物皮肤不良反应的表现和防治 [J]. 皮肤病与性病, 2012, 34(5): 271-273, 288.]
 - [14] Chen DH. Clinical observation of treatment of rash associated EGFR-TKI with Jiawei Pipa Qingfei Decoction [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2012. [陈端洪. 加味枇杷清肺饮治疗 EGFR-TKI 致皮疹的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.]
 - [15] Sun T, Yang J, Hu KW, et al. Clinical observation of treatment of adverse skin reaction associated EGFR-TKIs with nourishing lung Xiaozhen decoction [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (Clinic of Traditional Chinese Medicine), 2013, 20(6): 17-19. [孙韬, 杨婕, 胡凯文. 养肺消疹汤治疗 EGFR-TKIs 药物相关不良皮肤反应的临床观察 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(6): 17-19.]
 - [16] Jiang M, Liu P. Analysis of clinical efficiency of "three two three decoction" in the treatment of for 10 cases of skin rash associated EGFR [J]. China Modern Medicine, 2009, 16(21): 66-68. [姜苗, 刘鹏. "三两三"治疗 EGFR 相关皮疹 10 例临床分析 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(21): 66-68.]
 - [17] Zhang PY, Pei JW. Clinical study on treatment of adenocarcinoma of lung with Gefitinib combined Xiaozhen powder [J]. China Journal of Chinese Medicine, 2010, 25 (1): 21, 23. [张培影, 裴俊文. 消疹散联合吉非替尼治疗肺腺癌临床研究 [J]. 中医学报, 2010, 25(1): 21, 23.]
 - [18] Yuan GR, Pan ZM. Clinical study of Shashen Maimendong decoction reduced Iressa adverse reaction [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, 29 (4): 930-932. [袁国荣, 潘智敏. 沙参麦冬汤减轻易瑞沙不良反应的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 930-932.]
 - [19] Zhou J. Clinical study of Yifei decoction combined with Gefitinib in the treatment of deficiency of both qi and Yin, phlegm and Blood Stasis Toxin junction of advanced adenocarcinoma of lung [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2011. [周坚. 益肺汤联合吉非替尼治疗气阴两虚痰瘀毒结型晚期非小细胞肺癌的临床研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.]
 - [20] Fu DZ. Clinical observation of Renshen two Ling decoction plus Erlotinib combination in the treatment of advanced non small cell lung cancer [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2013, 31(2): 442-443. [傅大治. 人参二苓汤联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 442-443.]
 - [21] Wang XW, Chen RH. Analysis of 23 cases of Gefitinib associated skin rash treatment of TCM [J]. Inter Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 24: 9-10. [王雄文, 陈日辉. 23 例吉非替尼相关皮疹中医辨证治疗分析 [J]. 内蒙古中医药, 2008, 24: 9-10.]
 - [22] Liang CW, Yang B, Du JX, et al. Differentiation of TCM about Gefitinib associated skin rash [J]. China Practical Medicine, 2011, 6(16): 22-23. [梁翠微, 杨兵, 杜均祥, 等. 吉非替尼相关皮疹的中医辨证论治 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(16): 22-23.]
 - [23] Yu GF, Lin LZ. Analysis of Lin Lizhu's experience of treating inhibitors of epidermal growth factor receptor associated skin rash [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2009, 11(5): 758-763. [余国芳, 林丽珠. 林丽珠辨治表皮生长因子受体抑制剂相关皮疹的经验探析 [J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(5): 758-763.]
 - [24] Zhang JM. Preliminary study of TCM syndrome type analysis of EGFR-TKI associated rash and inflammatory markers [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2013. [章津敏. EGFR-TKI 相关性皮疹的中医证型分析及与炎症指标关系的初步探讨 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.]