

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.020

· 个案报告 ·

## 中医药干预吉非替尼联合利伐沙班治疗肺癌所致不良反应1例

### Adverse reactions caused by Chinese medicine intervention with gefitinib and rivaroxaban in treatment of lung cancer: a case report

韩毅毅<sup>1</sup>, 张葛<sup>1</sup>, 李杰<sup>1</sup>, 林飞<sup>1</sup>, 张英<sup>1</sup>, 郑红刚<sup>1</sup>, 许博文<sup>1,2</sup>(中国中医科学院广安门医院 肿瘤科, 北京 100053; 2. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029)

#### 1 临床资料

患者,女,70岁,既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压病、2型糖尿病、慢性萎缩性胃炎、甲状腺部分切除术后病史,否认吸烟史。2018-01-10因“咳嗽咳痰1个月余”于广安门医院就诊,经胸部CT检查发现右肺占位,患者拒行病理检查,仅接受中医药治疗。

2019-01-23患者突然出现气促、胸闷、意识丧失,外院确诊为急性肺栓塞,溶栓后口服利伐沙班(10 mg, 1/d)治疗。2019-01-30出现喘憋,到本院肿瘤科就诊,引流胸水找到肺腺癌细胞,胸水NGS未查到相关突变基因,诊断为右肺腺癌IV期,右肺门、纵隔淋巴结转移,骨转移,合并右侧胸腔积液。患者及家属拒绝化疗,于2019-02-12开始吉非替尼(250 mg, 1/d)靶向治疗。2019-03-13复查胸部增强CT提示疾病稳定,但患者出现手足皮肤干燥脱屑、红斑、麻木刺痛感,大便潜血+,肝功能损伤(ALT150.1 U/L, AST92.9 U/L)。住院后静滴还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、脱氧核苷酸钠以保肝、改善肝代谢。出院后口服水飞蓟宾葡甲胺片、葡醛内酯片,同时配合中医药治疗。中药处方:生黄芪30 g,知母10 g,黄芩10 g,仙鹤草15 g,煅瓦楞子15 g,海螵蛸20 g,白茅根15 g,陈皮12 g,竹茹12 g,蒲公英15 g,麸炒枳壳12 g,浙贝母20 g,蜜枇杷叶18 g,芦根20 g,生薏苡仁20 g,生麦芽30 g,甘草6 g,醋鸡内金15 g,白花蛇舌草15 g;云南白药胶囊对症治疗;静滴参芪扶正注射液、复方苦参注射液等中药注射剂扶正祛邪;通络外洗方改善手足皮肤反应,处方:川芎10 g,当归10 g,桃仁10 g,赤芍20 g,牡丹皮10 g,生黄芪20 g,醋三棱15 g,柴胡10 g,红花10 g,炙淫羊藿10 g,牛膝10 g,丹参10 g,伸筋草10 g,威灵仙10 g,独活10 g,羌活10 g。期间定期复查肝功能,ALT、AST有所下降但有反复。2019-06-11复查转氨酶急剧升高(ALT 340.6 U/L, AST 214.8 U/L),总胆红素升高(28.7 μmol/L),为3级肝功能损伤;同时手足皮肤反应、疼痛持续加重、出血破溃。经心内科会诊,征求患者及家属同意后,停用利

伐沙班。同时调整中药处方:加鹿衔草15 g,赤芍15 g,郁金12 g,蝉蜕6 g,垂盆草15 g,茵陈30 g,田基黄15 g;减浙贝母、蜜枇杷叶、芦根、生薏苡仁。继服云南白药胶囊和通络外洗方外洗。经水飞蓟宾葡甲胺片、葡醛内酯片保肝及辨证中药治疗,ALT、AST、TBIL逐渐下降,1个半月后复查ALT 70.2 U/L、AST 49.6 U/L、TBIL降至正常范围。2019-08-21就诊时皮肤破溃处已愈合,未再出血,皮肤麻木针刺等不适感明显减轻,仅有皮肤干燥略瘙痒。调整处方:加莪术9 g,百合15 g,生地黄15 g,玄参15 g,枇杷叶15 g,芦根15 g,菝葜15 g,白僵蚕15 g,鹿衔草15 g,谷芽20 g;减垂盆草、郁金、蝉蜕、茵陈、田基黄。患者继续门诊定期调方,继续吉非替尼靶向治疗。2019-11-28转氨酶降至正常范围,肺部肿瘤稳定,肺栓塞未复发,手足皮肤无明显不适感,无出血,血、尿、便常规及凝血均无异常,门诊随诊至今。

#### 2 讨论

本例患者行胸部CT后发现右肺占位,胸水细胞学检查可见肺腺癌细胞,胸水基因检测未查到突变位点,因其非肿瘤组织或外周血游离/肿瘤DNA(cf/ctDNA)基因检测,特异性及敏感性均不高,基于亚裔、女性、不吸烟、肺腺癌EGFR基因突变率高,是EGFR-TKI的优势人群,开始吉非替尼靶向治疗。用药1个月后疗效疾病稳定,但出现手足皮肤反应、出血、肝功能损伤等不良反应。患者合并肺栓塞,同时应用利伐沙班与吉非替尼,考虑手足皮肤反应、肝功能损伤由两者共同引起。

利伐沙班作为新型口服抗凝药物,除出血风险外,关于致肝损伤的报道日益增多。杜晓明等<sup>[1]</sup>检索近10年文献共收集发生利伐沙班不良反应病例40 589例,其中肝胆系不良反应有1 059例(4.11%),

[作者简介] 韩毅毅(1993-),女,硕士生,主要从事中医药干预肿瘤复发转移的研究,E-mail: drhanyiyi@163.com

[通信作者] 李杰(LI Jie, corresponding author),博士,主任医师,博士生导师,主要从事中医药干预肿瘤复发转移的基础与临床研究,E-mail: drjeli2007@126.com

出现肝功能异常者 515 例。程军等<sup>[2]</sup>回顾 30 例利伐沙班致肝损伤, 出现肝损伤最短时间为用药 2 d, 最长为 180 d, 多在用药 35 d 内发生, 老年人更易发生, 以肝细胞型肝损伤多见(13/25)。吉非替尼作为第一代 EGFR-TKI, 皮疹、甲沟炎等皮肤不良反应最为常见, 肝功能损伤也是其不良反应, 但 3 级以上较少。

患者自发现肺腺癌以来以扶正祛邪为主的单纯中医药治疗, 包括辨证汤药、中成药、中药注射剂和外洗剂等。自吉非替尼靶向治疗后, 中医药治疗进入防护治疗阶段, 配合靶向治疗, 以减轻靶向治疗引起的不良反应。王学谦等<sup>[3]</sup>将 104 例口服 EGFR-TKI 药物出现皮疹的患者随机分为治疗组(赤芍 5 g, 石斛 5 g, 白鲜皮 5 g, 防风 5 g, 金银花 5 g)和对照组(外用硅油乳剂), 治疗后皮疹首次缓解时间治疗组早于对照组( $P < 0.05$ ), 总缓解率治疗组优于对照组(86.50% vs 46.20%,  $P < 0.05$ )。夏淳<sup>[4]</sup>以中药水剂(苦参 16 g, 百部 16 g, 马齿苋 29 g, 麦冬 30 g, 丁香 10 g, 苍耳子 15 g, 双花 30 g 及荷叶 16 g)外洗治疗吉非替尼所致皮疹, 症状改善明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

现代中医多认为, 吉非替尼和利伐沙班所致不良反应由正气亏虚、药毒侵袭所致, 常从正气不足和风、热、湿、毒、瘀等邪气致病论治。患者年老、恶性肿瘤已致机体正气不足, “邪之所凑, 其气必虚”, 加之吉非替尼、利伐沙班等药物不良反应之毒邪使机体正气更虚, 无以抗邪。“肺合皮毛”, 药毒泛于肌肤发为红斑脱屑; “脾在体合肉”, 药毒客于肌肉腠理而见四肢末麻木疼痛; 药毒火热之邪熏灼、迫血妄行, 同时气虚不能固摄、血溢脉外而见手足皮肤出血; 吉非替尼和利伐沙班从肝脏代谢, 药毒直中, 肝胆枢机不利, 而见转氨酶异常升高。辨病当属“药毒”范畴, 其病机为肺脾气虚、血热毒盛, 虚实夹杂。

治疗上以补肺健脾、凉血解毒为主。肺腺癌合并肺栓塞以咳嗽、胸闷、气短为主要局部症状, 组方重用生黄芪补益脾气、培土生金, 知母、枇杷叶、芦根、浙贝母滋阴润肺、止咳化痰, 白花蛇舌草抗肿瘤, 生薏苡仁、生麦芽、鸡内金、甘草等甘淡平和之品顾护脾胃之气。对于用药出现的手足皮肤反应、出血用黄芩、仙鹤草、蒲公英、白茅根以凉血解毒、化瘀止血, 同时加用云南白药胶囊止血, 中药注射剂复方苦参注射液清热解毒、凉血止痛, 通络外洗方活血通络。对于肝功能损伤, 以陈皮、竹茹、炒枳壳疏利肝

胆气机。二次调方时, 患者不良反应加重, 停用利伐沙班, 加用鹿衔草、赤芍、郁金增强凉血通络作用, 以蝉蜕透邪外出, 加用垂盆草、茵陈、田基黄清热解毒、利胆降酶, 同时继续中成药、中药外洗治疗。经过一段时间治疗, 患者皮肤反应明显减轻, 转氨酶下降明显, 中药汤剂调整为治疗肺癌为主, 减去鹿衔草、赤芍、郁金、蝉蜕、垂盆草、茵陈、田基黄, 加用百合、生地、玄参以加强滋阴润肺止咳之功, 加莪术、菝葜、白僵蚕增强抗癌祛邪之力。组方时根据患者肺癌合并肺栓塞的疾病特点, 正气虚弱同时兼有药毒之邪气、肿瘤之有形之邪, 扶正祛邪并用, 根据患者耐受情况调整扶正祛邪之比重, 以求达到平衡, 充分体现了中医药治疗肿瘤扶正与祛邪、辨病与辨证、中医与西医相结合的特点。

本病例研究显示, 吉非替尼联合利伐沙班后出现少见的手足皮肤反应及严重的肝功能损伤, 中医药在减轻药物不良反应有一定作用, 可以改善临床症状及实验室指标, 联合抗肿瘤治疗, 可助患者从治疗中更大获益。

**[关键词]** 吉非替尼; 利伐沙班; 肺癌; 肺栓塞; 手足皮肤反应; 肝功能损伤; 中药治疗

**[中图分类号]** R734.2; R730.52 **[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0463-02

## [参考文献]

- [1] 杜晓明, 朱美婷, 肇丽梅. 利伐沙班药物不良反应的文献计量分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2348-2351. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.19.030.
- [2] 程军, 曹迪. 30 例利伐沙班致肝损伤文献分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 249-251. DOI: CNKI: SUN: ZXYZ. 0.2019-02-020.
- [3] 王学谦, 张英, 林洪生, 等. 自拟皮疹颗粒治疗 EGFR-TKI 相关皮疹的随机对照研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 12: 1629-1632, 1649. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.161201.
- [4] 夏淳. 中药水剂治疗肺癌患者口服吉非替尼所致皮疹的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(17): 62-63. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.17.038.

**[收稿日期]** 2019-10-28

**[修回日期]** 2020-02-07

**[本文编辑]** 党瑞山