doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.06.003

圣愈汤改善卡瑞利珠单抗致反应性皮肤 毛细血管增生症临床研究*

李燕[△] 蒋立峰 朱兆承 付槟梵 焦玥

郑州大学附属肿瘤医院中西医结合科, 郑州 450008

摘要 目的 探讨圣愈汤对晚期肺腺癌治疗中卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)的临床疗效。**方法** 选择 2019 年 1 月—2021 年 6 月本院收治的晚期肺腺癌治疗中卡瑞利珠单抗致 RCCEP 患者 96 例,按照随机数字表法分为 2 组,每组 48 例。对照组采用凝血酶冻干粉外用止血,观察组予以圣愈汤口服。比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、免疫功能及临床疗效。**结果** 治疗后,观察组中医证候积分及总分均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组临床治疗总有效率为 87.5%,显著高于对照组的 75.0%($P < 0.05$)。观察组 T 细胞、Tc 细胞及 NK 细胞水平显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 圣愈汤对晚期肺腺癌治疗中卡瑞利珠单抗所致 RCCEP 有明显的临床疗效,其治疗机制可能与调节患者免疫功能有关。

关键词 圣愈汤;反应性皮肤毛细血管增生症;卡瑞利珠单抗;晚期肺腺癌

中图分类号 R273;R275.9 **文献标志码** A

Clinical Study of Shengyu Decoction in Improving Reactive Cutaneous Capillary Endothelial Proliferation Induced by Camrelizumab*

LI Yan[△], JIANG Lifeng, ZHU Zhaocheng, FU Binfan, JIAO Yue

Department of Integrated Chinese and Western Medicine, The Affiliated Cancer
Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Abstract Objective To explore the clinical efficacy of Shengyu decoction on reactive cutaneous capillary endothelial proliferation (RCCEP) induced by camrelizumab in the treatment of advanced lung adenocarcinoma. **Methods** Ninety-six patients with RCCEP induced by camrelizumab in the treatment of advanced lung adenocarcinoma admitted to our hospital from January 2019 to June 2021 were divided into two groups according to the randomized number table, with 48 cases in each group. The control group was treated with thrombin lyophilized powder for external hemostasis, and the observation group was treated with Shengyu decoction orally. TCM symptom score, immune function and clinical efficacy were compared before and after treatment. **Results** After treatment, TCM syndrome score and total score of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The total clinical effective rate of the observation group was 87.5%, which was significantly higher than that of the control group (75.0%) ($P < 0.05$). The levels of T cells, Tc cells and NK cells were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shengyu decoction has obvious clinical effect on RCCEP induced by camrelizumab in the treatment of advanced lung adenocarcinoma, and its therapeutic mechanism might be related to the regulation of immune function of patients.

Key words Shengyu decoction; RCCEP; camrelizumab; advanced lung adenocarcinoma

* 国家自然科学基金资助项目(No. 82204844);河南省 2022 年科技发展计划(No. 222102310468)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: liyanmed@163.com

在我国,肺癌仍是发病率及死亡率第一的恶性肿瘤^[1]。晚期肺腺癌的系统性抗肿瘤治疗经历了化疗、靶向治疗及免疫治疗的变革。免疫治疗自 20 世纪 90 年代问世以来,已在癌症治疗领域取得了突破性进展,然而药物不良反应使患者获益受到局限。卡瑞利珠单抗是我国已获批的适用于晚期非鳞非小细胞肺癌的免疫治疗药物之一,自上市以来已广泛应用于临床。反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)是卡瑞利珠单抗常见的不良反应之一,发生率高达 77.6%^[2]。由于 RCCEP 多部位发作且伴有增生,给患者身心均造成了伤害,致使许多患者因此暂时或永久停药,进而影响肺癌治疗过程,降低临床疗效。对于晚期肿瘤患者,中医药治疗有明显优势^[3],圣愈汤为《兰室秘藏》中调理气虚血亏的经典方剂,笔者团队在临床应用过程中发现圣愈汤对改善 RCCEP 具有良好疗效,现将过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月—2021 年 6 月本院中西医结合科收治的晚期肺腺癌治疗中卡瑞利珠单抗致 RCCEP 患者 96 例,按照随机数字表法分为 2 组。观察组 48 例,其中男 22 例,女 26 例;年龄(48.1±2.4)岁,年龄范围为 36~69 岁;RCCEP 分级,1 级 21 例,2 级 15 例,3 级 12 例。对照组 48 例,其中男 21 例,女 27 例;年龄(45.6±2.7)岁,年龄范围为 34~67 岁;RCCEP 分级,1 级 24 例,2 级 13 例,3 级 11 例。2 组患者性别、年龄、RCCEP 分级方面比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 2019》^[4]中肺腺癌相关诊断标准;年龄 18~80 岁;经化疗联合卡瑞利珠单抗治疗后出现 RCCEP;美国东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)体力状况评分为 0~1 分;中医辨证为气血亏虚证;预计生存期 ≥ 3 个月;自愿加入本研究,签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审查批准(No. 2019083002)。

排除标准:重要脏器严重功能障碍、血液系统疾病等无法耐受治疗方案者;其他原因所致的 RCCEP 者;出现严重皮肤毒性反应、感染甚至危及生命者;妊娠期及哺乳期妇女;精神系统疾病,无法配合完成治疗者。

1.3 治疗方法

所有患者均采用注射用培美曲塞二钠(四川汇宇

制药股份有限公司,国药准字 H20173302)联合顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20040813)的化疗方案,并使用注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字 S20190027)进行治疗。

对照组患者出现卡瑞利珠单抗所致 RCCEP 后,予以凝血酶冻干粉(湖南一格制药有限公司,国药准字 H43020100)2000 U 溶解于 50 mL 0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,国药准字 H20044337)中,采用纱布浸润药液涂抹于患处。2 次/d,早晚各 1 次,连续使用 4 周。

观察组患者出现卡瑞利珠单抗所致 RCCEP 后,予以圣愈汤内服,方药组成为生地黄 20 g、熟地黄 20 g、白芍 15 g、川芎 8 g、党参 20 g、当归 15 g、黄芪 18 g。上述药物,水煎取汁,每日 1 剂,分 2 次温服,疗程为 4 周。

1.4 观察指标及疗效评价标准

根据《卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识》^[5]可将 RCCEP 分为 5 级:1 级 单个最大直径 ≤ 10 mm,伴或不伴破溃出血;2 级 单个最大直径 > 10 mm,伴或不伴破溃出血;3 级 呈泛发性,可以并发皮肤感染,可能需要住院治疗;4 级 多发和泛发,威胁生命;5 级 引起死亡。

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]总论部分并依据相关文献^[7]制定中医证候评分标准:根据累及部位、增生面积、舌象、出血瘙痒疼痛程度的无、轻、中、重度分别计 0、1、2、3 分。

参照文献^[7]制定临床疗效判定标准:痊愈 RCCEP 及相关症状完全消失,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;有效

RCCEP 面积明显减少,症状基本消失,RCCEP 分级降低 2 级, $90\% >$ 中医证候积分减少 $\geq 50\%$;好转 RCCEP 面积部分减少,症状有所改善,RCCEP 分级降低 1 级, $50\% >$ 中医证候积分减少 $\geq 10\%$;无效 RCCEP 面积不变或增多,症状无改善或加重,中医证候积分未见降低。临床治疗总有效率= $[(痊愈 + 有效 + 好转)例数 / 总例数] \times 100\%$ 。

比较 2 组患者治疗前后免疫功能情况,采用流式细胞仪检测 T 细胞、辅助性 T 细胞(helper T cell, Th cell)、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, Tc cell)、B 细胞、NK 细胞水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,观察组临床治疗总有效率为 87.5%,显著高于对照组的 75.0% ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 中医证候积分比较

治疗前,2 组患者累计部位、增生面积、出血瘙痒疼痛、舌象中医证候积分及总分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者累计部位、增生面积、出血瘙痒疼痛、舌象中医证候积分及总分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后中医证候积分比较 ($n=48$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	累计部位	增生面积	出血瘙痒疼痛	舌象	总分
对照组	治疗前	2.35±0.57	2.33±0.45	1.91±0.33	1.82±0.54	8.17±2.32
	治疗后	2.28±0.29	1.87±0.61*	0.97±0.21*	0.98±0.43	4.98±0.65*
观察组	治疗前	2.32±0.45	2.35±0.38	1.89±0.46	1.81±0.63	8.21±2.18
	治疗后	0.86±0.16* [△]	0.82±0.26* [△]	0.56±0.17* [△]	0.54±0.12* [△]	2.69±0.71* [△]

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较[△] $P < 0.05$

表 3 2 组患者免疫功能比较 ($n=48$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	T 细胞	Th 细胞	Tc 细胞	B 细胞	NK 细胞
对照组	治疗前	51.03±1.86	27.01±0.32	12.78±1.04	9.17±1.77	10.43±3.26
	治疗后	49.33±3.69	23.59±1.48	15.10±0.96	8.96±1.37	17.31±1.67*
观察组	治疗前	46.36±1.98	27.94±1.67	10.64±3.42	10.09±2.37	11.26±1.28
	治疗后	70.12±1.17* [△]	22.01±0.71	21.02±2.34* [△]	16.03±0.24	27.01±0.69* [△]

与治疗前比较* $P < 0.05$; 与对照组比较[△] $P < 0.05$

3 讨论

肺癌患病率和死亡率持续居高不下,寻找更有效的肺癌治疗手段成为目前亟待解决的重大健康问题之一。肺腺癌是肺癌中最常见的病理类型,晚期肺腺癌患者的系统性治疗先后经历了化疗、靶向治疗阶段;随着免疫检查点抑制剂的突破性进展,肿瘤治疗已经进入了免疫治疗的新时代。卡瑞利珠单抗是经我国药品监督管理局批准上市的可应用于晚期非鳞非小细胞肺癌的国产免疫检查点抑制剂^[8]。随着卡瑞利珠单抗的临床应用,患者生存时间逐渐延长,生活质量明显提高,然而治疗过程中常出现免疫相关不良反应,例如 RCCEP、免疫相关性肺炎、免疫相关性腹泻及结肠炎等^[9]。

皮肤不良反应是免疫检查点抑制剂最常见的不良反应之一,其确切发生机制尚不清楚。目前有研究提出可能与用药后引起 T 细胞再激活有关,激活的 T 细胞对表皮和真皮抗原进行攻击,机体产生交叉反应

表 1 2 组患者临床疗效比较 ($n=48$, 例, %)

组别	痊愈	有效	好转	无效	总有效率
对照组	26	4	6	12	36(75.0)
观察组	31	6	5	6	42(87.5) [△]

与对照组比较[△] $P < 0.05$

2.3 免疫功能比较

治疗前,2 组患者 T 细胞、Th 细胞、Tc 细胞、B 细胞及 NK 细胞水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,观察组 T 细胞、Tc 细胞及 NK 细胞水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

从而加速炎症进程。RCCEP 是一种常见的以真皮层毛细血管增多和毛细血管内皮细胞增生为病理特点的皮肤不良反应^[10]。根据癌种不同及联合用药差异,RCCEP 发生率有所差异,肺癌相关研究^[11]数据显示,RCCEP 发生率约为 76.7%~79.8%。RCCEP 主要发生在体表皮肤,大多数见于头面和躯干,同一患者身上也可出现多种形态^[5]。随着用药频次的增加,结节会增大、增多,范围逐渐扩大。不良反应若持续存在,未出现好转,则需降低治疗频次、暂停或永久停药。

中医药治疗恶性肿瘤的历史由来已久,中药联合西药治疗可提高临床疗效,减少不良反应发生率,起到“增效减毒”的作用^[12]。中医学中虽并无本病病名,根据临床表现,可归属于“药疹”“紫癜”等范畴。晚期肺腺癌患者多呈现肺脾气虚证候,经多周期化疗联合免疫治疗后,药毒又进一步伤及脾胃、灼伤阴血,脾气虚弱不能摄血,则血不循经,导致营血失调外溢肌表,表现出皮下出血等慢性出血症状,故当以益气摄血法

治之。国家中医药管理局和药品监督管理局于 2018 年将圣愈汤录入《古代经典名方目录(第一批)》,圣愈汤出自《兰室秘藏》,由生地、熟地、白芍、川芎、党参、当归、黄芪组成,此方为四物汤加生地、党参、黄芪配合组成,有益气补血、养血滋阴之功。研究^[13]表明,圣愈汤的古代应用与现代应用差距较大,古籍记载中圣愈汤主要运用于外科疮疡、妇人经病及产科病等,治疗外科疮疡尤多;现代更多用于骨伤科疾病、妇科疾病及内科循环系统疾病的治疗,可见圣愈汤临床应用广泛。本研究取圣愈汤益气摄血之用,将圣愈汤应用于晚期肺腺癌气血亏虚证患者中,发现对卡瑞利珠单抗所致 RCCEP 症状亦有明显改善。

本研究结果显示,经过圣愈汤治疗后观察组中医证候积分显著降低,临床疗效显著增加;表明圣愈汤可改善患者临床症状,提高临床疗效。考虑其原因可能为,圣愈汤方中党参、黄芪补气,生地、熟地、当归、川芎、白芍补血滋阴,全方具有补气益精养血之功,气旺则血自生,血旺则气有所附,圣愈汤可通过益气摄血从而改善泛溢出血等症状。本研究结果显示,通过圣愈汤治疗后,患者 T 细胞、Tc 细胞及 NK 细胞水平明显增加;表明圣愈汤可有效调节患者免疫功能,特别是对 T 细胞、Tc 细胞以及 NK 细胞的影响最为显著。考虑圣愈汤可能是通过补气益精、滋阴养血从而鼓舞机体正气,最终调节机体免疫功能,使 Th、Tc 细胞的变化更趋于平衡从而减少 T 细胞大量激活后所带来的不良反应。

综上所述,圣愈汤对晚期肺腺癌治疗中卡瑞利珠单抗所致 RCCEP 有明显的临床疗效,其治疗机制可能与调节患者免疫功能有关。

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer*

J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] 黄灿, 齐腊梅, 李多慧, 等. 73 例临床应用卡瑞利珠单抗的安全性分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(3): 292-295, 301.
- [3] 吴新鸿, 邓海滨. 扶正治癌法治疗肺癌的理论及研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2022, 14(1): 45-47.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南 2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [5] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9): 840-848.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 张誉华, 沈洋, 龙麟, 等. 养肺消疹方治疗肺癌靶向药物相关性皮疹的临床观察[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 100-103.
- [8] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(9): 865-869, 890.
- [9] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版)[J]. *中国肺癌杂志* 2021, 24(4): 217-235.
- [10] 王锋, 秦叔逵, 方维佳, 等. 抗 PD-1 单抗 SHR-1210 治疗原发性肝癌引发皮肤毛细血管增生症的临床病理报告[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(12): 1066-1072.
- [11] Wang F, Qin S, Sun X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 47.
- [12] 刘学伟, 娄彦妮, 冯哲, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅谈中医药在恶性肿瘤治疗中的增效减毒作用研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(1): 253-258.
- [13] 刘舒悦, 焦媛, 丁宁, 等. 经典名方圣愈汤的古今文献分析[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(12): 2205-2208, 2213.

(收稿日期: 2022-06-27)