doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.16.002

湿毒膏治疗EGFR－TKIs所致痤疮样皮疹网络药理学研究*

蔡琳琳[1],吴 煜[1],王 青[1,2],何 健[3△]

(1. 中国中医科学院西苑医院肿瘤科,北京 100091; 2. 北京中医药大学临床医学院,北京 100029;
3. 中国中医科学院广安门医院药物临床试验机构办公室,北京 100053)

摘要:目的 探讨湿毒膏治疗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR－TKIs)所致痤疮样皮疹的功效物质基础和药理学作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库和分析(TCMSP)数据库检索湿毒膏全方4味中药的化学成分,运用Genecards人类基因组注释数据库检索湿毒膏中药物所含成分及痤疮样皮疹的关联基因,导入Cytoscape 3.6.0软件分析,分别构建湿毒膏药物成分－基因靶点网络及痤疮样皮疹－基因靶点网络,使用Merge功能将上述2个网络合并,获得湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的基因靶点,使用ClueGO插件分析生物进程和KEGG通路,筛选出显著富集的生物进程和KEGG通路。**结果** 湿毒膏药物成分作用于治疗痤疮样皮疹有21个相关基因靶点,生物进程主要富集在包括表皮生长因子受体－2信号通路、蛋白激酶B信号正向调控、磷脂酰肌醇磷酸化等;KEGG通路主要富集在表皮生长因子受体信号通路、磷脂酶D信号通路、血管表皮生长因子信号通路及多个肿瘤信号通路等。**结论** 该研究中可初步得出湿毒膏治疗EGFR－TKIs所致痤疮样皮疹的物质基础和药理作用机制,可为进一步深入揭示其作用机制提供参考。

关键词:湿毒膏;网络药理学;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;痤疮样皮疹;作用机制

中图分类号:R965;R986 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)16－0004－05

Network Pharmacology of Shidu Ointment in the Treatment of EGFR－TKIs Induced Acneiform Eruptions

CAI Linlin[1], *WU Yu*[1], *WANG Qing*[1,2], *HE Jian*[3]

(*1. Department of Oncology, Xiyuan Hospital CACMS, Beijing, China 100091; 2. School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100029; 3. Office of Drug Clinical Trial Institution, Guang' anmen Hospital CACMS, Beijing, China 100053*)

Abstract: Objective To investigate the efficacy material basis and pharmacological mechanism of Shidu Ointment in the treatment of epidermal growth factor receptor－tyrosine kinase inhibitors(EGFR－TKIs) induced acneiform eruptions. **Methods** The chemical constituents of 4 traditional Chinese medicines(TCM) were retrieved by systematic TCM pharmacology database and analysis platform (TCMSP). Genecards human genome annotation database was utilized to retrieve the correlation genes of drug components in Shidu Ointment and acneiform eruptions, respectively, to construct the component－gene target network of Shidu Ointment and acneiform eruptions－gene target network by importing the data into Cytoscape 3.6.0 software. Merge function was used to incorporate the above two networks to obtain the Shidu Ointment composition in treating acneiform eruptions of target genes. ClueGO plug－in was utilized to analyze KEGG pathway and biological process of genes, and significant enrichment was selected to study the mechanism of Shidu Ointment. **Results** There were 21 related gene targets in the treatment of acneiform eruptions by screening. Biological processes were mainly con-

*基金项目:国家重点研发计划课题[2017YFC1700606];中国中医科学院西苑医院课题[XYKY－MP(2013)－13]。

第一作者:蔡琳琳,女,博士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合肿瘤学,(电子信箱)linda831228@163.com。

△通信作者:何健,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医内科学(心血管方向),(电子信箱)akilahejian@126.com。

2019,33(6):12－14.

[4] 高 超,杨 辉. 应用Delphi法构建护理部主任领导力评价指标体系的研究[J]. 中国医学创新,2016,13(26):95－99.

[5] 张金华,孙昌朋,彭学韬,等. 层次分析法在确定就医期望评价指标体系权重中的应用研究[J]. 现代预防医学,2017,44(18):3346－3350.

[6] 何舜娟,高 卉. 家庭医生团队中药学服务型药师的培养[J]. 重庆医学,2018,47(12):1694－1695.

[7] 刘诗洟,刘素兰,衷 奕. 基层医疗机构药学服务工作的现状与发展对策[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(58):11481－11482.

[8] 杨 帅,王 祥,赵尔奎,等. 以药物治疗管理为核心的社会药房糖尿病管理实践研究[J]. 中国药业,2020,29(4):1－5.

[9] 阮广新,劳荣巨,何淑妍,等. 基层医院药师胜任力评价指标体系的构建[J]. 实用药物与临床,2017,20(7):856－860.

[10] 张 宇,胡 军,孙晓萱,等. 探索培养符合创伤骨科住院医生规范化培训教学及考核需要的高质量标准化病人[J]. 教育教学论坛,2019(52):142－143.

(收稿日期:2020－02－28)

centrated in the epidermal growth factor receptor－2 signaling pathway, positive regulation of protein kinase B signal, phosphatidylinositol phosphorylation, etc. KEGG mainly enriched in epidermal growth factor receptor signaling pathway, phospholipase D signaling pathway, vascular epidermal growth factor signaling pathway, multiple tumor signaling pathways. **Conclusion** This study has preliminarily provided the material basis and mechanism of pharmacological effects of Shidu Ointment in the treatment of EGFR－TKIs induced acneiform eruptions, which provides reference for further research on its action mechanism.

Key words: Shidu Ointment; network pharmacology; epidermal growth factor receptor－tyrosine kinase inhibitors; acneiform eruptions; action mechanism

当前，针对表皮生长因子受体（EGFR）突变的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR－TKIs）已成为晚期非小细胞肺癌（NSCLC）的主要治疗药物，包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼等。与化学治疗（简称化疗）对比，上述 EGFR－TKIs 均可显著提高患者客观反应率（ORR），延长无进展生存期（PFS），且重度不良反应发生率低于化疗，临床应用广泛[1]。TKIs 所致痤疮样皮疹是其最常见的不良反应，总结多个临床试验，如 IPSS[2]、OPTIMAL[3]、LUX－Lung[4]、CONVINCE[5]、AURA3[6]等，其发生率为 15.5%～89.1%，≥3 级的发生率为 1.0%～16.2%。皮疹常发生在皮脂腺丰富的部位，以丘疹、脓疱疹为主，伴有瘙痒和皮肤干燥，严重者遍及全身，极度影响患者的生活质量及睡眠[7]。TKIs 所致皮疹的症状常与疗效呈正相关[8]，若因症状严重而中断使用 TKIs，会极大地削弱疗效[9]，影响生存期。如何在不影响抗肿瘤疗效的情况下改善患者的生活质量，提高其对 TKIs 不良反应的耐受性，仍是当前研究的焦点。西医主要根据皮疹的程度选用抗生素、类固醇皮质激素及调整 EGFR－TKIs 的剂量来预防和处理，临床并未形成指南。近年来采用外用中药防治 TKIs 导致的痤疮样皮疹，取得了较好的疗效，且未影响 TIKs 的抗肿瘤疗效，具有较好的安全性[10]。湿毒膏是中国中医科学院西苑医院自主研发的外用软膏，作为院内制剂在临床使用多年，治疗湿疹、皮炎等病症疗效显著[11]，且长期的临床应用发现，对 EGFR－TKIs 所致痤疮样皮疹疗效较佳。在此，拟从药物、靶点与疾病间相互作用的整体角度出发，采用复杂网络模型表达并分析湿毒膏所含药物的药理学性质，阐释中药的多成分－多靶点作用关系，运用网络药理学方法预测湿毒膏治疗 TKIs 所致痤疮样皮疹的作用靶点[12]，探索其潜在的分子机制，为 TKIs 所致痤疮样皮疹的实验研究及临床治疗提供依据。

1 数据库与方法

1.1 药物活性成分

湿毒膏由中药黄柏、青黛、（煅）石膏、（煅）炉甘石组方，其中（煅）石膏主要成分为无水硫酸钙（$CaSO_4$），（煅）炉甘石主要成分为碳酸锌（$ZnCO_3$），而黄柏、青黛成分复杂，本研究中运用中药系统药理学数据库和分析（TCMSP）数据库（http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php）搜索相应活性成分，将其药效学、药动学及网络、组学进行综合系统分析，形成一个统一、完整的系统模型，用于开展中药药理学、药效学的预测和验证研究。

1.2 构建成分－基因靶点网络

运用 Genecards 人类基因组注释数据库（https://www.genecards.org/）搜索湿毒膏中药物所含成分的关联基因。该数据库包含了全面的人类基因数据库和分析工具的网上智能检索系统。将活性成分及相关基因靶点导入 Cytoscape 3.6.0 软件进行可视化分析，构建湿毒膏药物成分－基因靶点网络。

1.3 构建痤疮样皮疹－基因靶点网络

运用 Genecards 人类基因组注释数据库搜索痤疮样皮疹“Acneiform eruptions”的相关联基因，导入 Cytoscape 3.6.0 软件进行可视化分析，构建痤疮样皮疹－基因靶点网络。

1.4 获取交集基因

运用 Cytoscape 3.6.0 软件进行网络构建及可视化分析，使用 Merge 功能将湿毒膏药物成分－基因靶点网络与痤疮样皮疹－基因靶点网络合并，从而获得交集基因。

1.5 基因通路和功能分析

利用 Cytoscape 3.6.0 软件的 ClueGO 插件对湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的相关基因靶点进行 KEGG 通路和生物进程分析，筛选出显著富集的 KEGG 和生物进程进行分析。

2 结果

2.1 药物活性成分

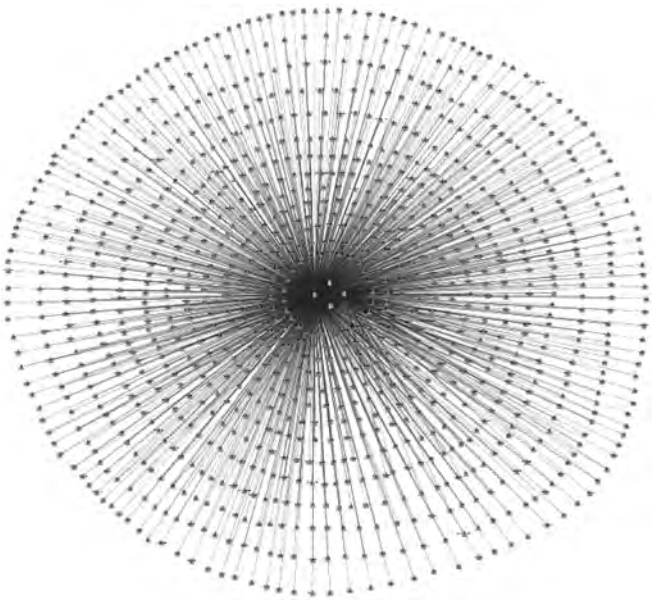
共搜索到 169 种活性成分，其中黄柏含 140 种，青黛含 29 种。以口服生物利用度（OB）≥30% 和类药性指数（DL）≥0.18 为标准筛选，黄柏活性成分中符合该条件的化合物有 37 种，青黛中有 9 种。详见表 1。

2.2 成分－基因靶点网络

共获得相关基因靶点 1 213 个，导入 Cytoscape 3.6.0 软件进行网络构建及可视化分析，构建湿毒膏药物成分－基因靶点网络。详见图 1。

表1 湿毒膏中相关药物的活性成分

中药	活性成分
黄柏	Berberine, coptisine, Kihadalactone A, Obacunone, Phellavin_qt delta 7-stigmastenol, Phellopterin, Dehydrotanshinone ⅡA, delta7-Dehydrosophoramine, dihydroniloticin, kihadanin A, niloticin, rutaecarpine, Skimmianin, Chelerythrine, Stigmasterol Worenine, Cavidine, Candletoxin A, Hericenone H, Hispidone, beta-sitosterol, Magnograndiolide, Palmidin A, palmatine, Fumarine, Isocorypalmine, quercetin, phellamurin_qt, (S)-Canadine, poriferast-5-en-3beta-ol, berberrubine, campesterol, dihydroniloticin, melianone, phellochin, thalifendine
青黛	Bisindigotin, indican, 10h-indolo[3,2-b] quinoline, Isoindigo Indigo, 6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one, indirubin, beta-sitosterol, isovitexin
(煅)石膏	$CaSO_4$
(煅)炉甘石	$ZnCO_3$



注:中间4个浅色节点为湿毒膏所含药物,其余为药物相关的基因靶点。

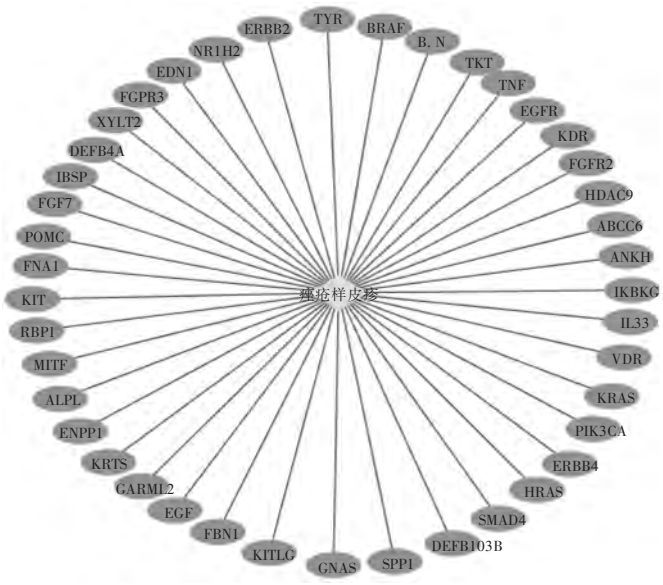
图1 湿毒膏药物成分-基因靶点网络

2.3 痤疮样皮疹-基因靶点网络

共获得痤疮样皮疹相关基因靶点42个,导入Cytoscape 3.6.0软件进行网络构建及可视化分析,构建痤疮样皮疹-基因靶点网络。详见图2。

2.4 交集基因

合并上述2个靶点网络后可见,湿毒膏药物成分作用于治疗痤疮样皮疹的21个相关基因靶点,分别为EGFR、表皮生长因子(EGF)、酪氨酸激酶(KIT)、酪氨酸激酶受体配体(KITLG)、酪氨酸酶(TYR)、血管内皮生长因子受体-2(KDR)、原癌基因受体(ERBB2)、原癌基因(KRAS, HRAS, BRAF)、肿瘤坏死因子(TNF)、维生素D受体(VDR)、内皮素1(EDN1)、弹性蛋白基因(ELN)、骨桥蛋白(SPP1)、原纤维蛋白-1(FBN1)、转酮醇酶



注:中间节点为痤疮样皮疹,边缘节点为痤疮样皮疹相关基因。

图2 痤疮样皮疹-基因靶点网络

(TKT)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PIK3CA)、核受体超家族β亚型(NR1H2)、干扰素-α_1(IFN-α_1)、组蛋白去乙酰化酶9(HDAC9)。

2.5 基因通路和功能

分析湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的相关基因靶点可知,其生物进程主要富集在表皮生长因子受体-2信号通路(ERBB2 signaling pathway)、蛋白激酶B信号的正向调控、磷脂酰肌醇磷酸化、PIK3CA信号、氧化还原酶活性的调节等。详见表2及图3。继而分析KEGG通路可知,其主要富集在表皮生长因子受体信号通路(ErbB signaling pathway)、磷脂酶D信号通路、血管表皮生长因子信号通路、多个肿瘤信号通路等。详见表3。

表2 湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的生物进程

GOT功能分类	类别 P 值	相关基因(%)
表皮生长因子受体-2信号通路	5.5×10^{-12}	15.00
蛋白激酶B信号正向调控	5.4×10^{-10}	4.38
磷脂酰肌醇磷酸化	2.2×10^{-9}	5.71
磷脂酰肌醇3-kinase信号	1.0×10^{-8}	4.44
氧化还原酶活性的调节	1.3×10^{-7}	4.85
对ERBB信号通路负调控	3.9×10^{-5}	5.45
NIK/NF-kappaB信号调控	5.3×10^{-5}	4.92

3 讨论

中医古籍对痤疮的临床表现、病因病机等早有论述。如《素问·生气通天论》述,“痤疮皆肺气内郁所为”,“劳汗当风,寒薄为皶,郁乃痤”。《医宗金鉴·肺风粉刺》亦云:“此证由肺经血热而成。每发于面鼻,起碎疙瘩,形如黍屑,色赤肿痛,破出白粉汁,日久皆成白屑。”可见,

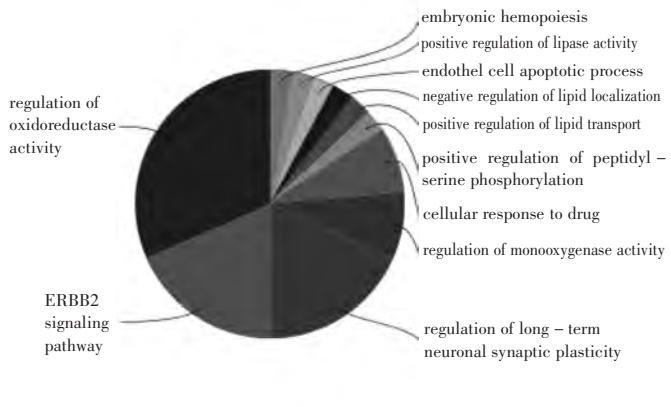


图 3 湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的生物进程分析

表 3 湿毒膏药物成分治疗痤疮样皮疹的 KEGG 通路

GO 功能分类	类别 P 值	相关基因(%)
表皮生长因子受体信号通路	1.7×10^{-9}	8.14
血管表皮生长因子信号通路	1.7×10^{-5}	6.78
磷脂酶 D 信号通路	7.03×10^{-8}	4.79
子宫内膜癌	1.0×10^{-10}	12.07
非小细胞肺癌	2.6×10^{-10}	10.61
膀胱癌	8.0×10^{-10}	14.63
Rap1 信号通路	1.5×10^{-9}	4.29
HIF – 1 信号通路	5.81×10^{-6}	5.00

入于血分，热壅血滞，为痛为痒。然而，EGFR – TKIs 引起的痤疮样皮疹在临床和组织病理学特征方面都不同于寻常痤疮[13-14]，其皮疹形态单一，无黑头粉刺，以丘疹、脓疱疹为主，常自觉瘙痒，可累及全身任何部位。其中医病名属“药毒”“药毒疹”范畴，目前大多数医家[15]认为，本病由药毒及外界之虚邪贼风所致。首先，肺癌的病因病机特点在于正虚邪实，如《素问·评热病论》述，“邪之所凑，其气必虚”。又因患者接受靶向治疗，在脏腑虚损的前提下，复感药毒邪气，不耐靶向药物治疗，遭受药毒内侵，或因火、热、湿等邪毒郁于肌肤而成疮疹[16]。中医治疗本病可采用内服法，将本病辨证分为阴虚毒热、肺燥血热、肺胃郁热等证[17-18]，均取得了较好疗效。由于本病主要集中体现在肌表，临床更多医家采用具有清热、燥湿、解毒等功效的中药湿敷、外洗或涂抹，用于 EGFR – TKIs 所致痤疮样皮疹的防治[19-20]，可直接作用于皮疹局部，易于药效发挥，且不会对靶向药物本身产生影响，具有一定优势。

湿毒膏为西苑医院自制纯中药外用膏剂（批准文号为京药制字 Z20063073），其方源于《朱仁康临床经验集》，主要成分为青黛、黄柏、（煅）石膏、（煅）炉甘石，加凡士林调成 30% 的油膏，具有清热解毒、燥湿消肿、收敛生肌之功效。方中青黛味咸，性寒，罗周彦《医宗粹言》言其“收五脏热火”，可苦寒清泄、散风郁燥结，外用乃凉血解毒，药理研究表明其具有抗菌、抗病毒、镇痛、止痒作用[21]；黄柏具有清热燥湿、泻火解毒之功效，所含小檗碱、黄柏酮、黄柏内酯等成分对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌等多种致病细菌及某些皮肤真菌均有抑制作用[22]；（煅）石膏长于生肌敛疮、收湿止痒，杨士瀛云“石膏煅过，最能收疮晕，不至烂肌”；（煅）炉甘石味甘，性平，无毒，《本草纲目》载其能“止血，消肿毒，生肌，……收湿除烂”，（煅）炉甘石主含氧化锌，有抑菌、收敛、防腐、保护创面的作用[23]，常配青黛、黄柏、（煅）石膏研末外用。

目前，EGFR – TKIs 导致痤疮样皮疹的机制尚未完全探知，但可知其临床症状与 EGFR – TKIs 的药物作用密切相关，并与介导细胞增殖、细胞迁移、炎性介质表达、抑制细胞凋亡等信号输出有一定联系。根据湿毒膏有效成分与痤疮样皮疹的相关基因交集及生物进程和 KEGG 通路等共同分析，可知湿毒膏主要从以下几方面起作用：1）EGFR 信号通路。EGFR 属酪氨酸激酶受体家族，主要存在于表皮基底层中角质形成的细胞、皮脂腺、毛囊上皮中[24]，能调控角质细胞正常的增殖、分化、迁移和存活[25]，刺激表皮生长，促进伤口愈合[26]，促进肿瘤细胞增殖、保持存活状态及分化；EGFR – TIKs 能阻断肿瘤细胞内 EGFR 的激活和信号转导，抑制肿瘤细胞增殖，并促进其凋亡，从而起到抗肿瘤作用[27]，但由于此通路的抑制作用，阻碍了角质形成细胞迁移、成熟和增殖进程，导致炎性细胞聚集和皮肤损伤，形成痤疮样皮疹。2）PI3K/AKT 通路。EGFR – TKIs 具有抑制 PI3K/AKT 信号通路的作用，从而抑制了皮肤角质形成细胞生长和存活，最终导致皮疹的发生[28]。3）炎性反应。多项研究表明，机体炎性反应也是 EGFR – TIKs 诱导皮疹的重要环节，其皮疹中常表现为炎性浸润与中性粒细胞的富集[29]，活化的中性粒细胞释放的蛋白酶进一步导致组织损伤和细胞凋亡，继发性细菌感染联合其他并发症而形成痤疮样皮疹。

综上所述，湿毒膏治疗痤疮样皮疹的靶点有 EGFR、表皮生长因子（EGF）、PIK3CA 等，通过 ERBB2 信号通路、蛋白激酶 B 信号正向调控、PIK3CA 信号、NIK/NF – kappaB 信号调控等通路共同影响表皮基底层的未分化角质形成细胞的改变，延缓感染性毛囊炎的发展，促进表皮血管生成，维持表皮结构及修复，在免疫调节等方面发挥治疗痤疮样皮疹的作用。本研究中针对网络药理学强调了湿毒膏对痤疮样皮疹信号通路的多途径调节，对该方潜在作用靶点及作用机制研究进行了预

测。基于当下中药外治EGFR－TKIs所致痤疮样皮疹的临床及基础研究尚存在不足，下阶段仍需开展湿毒膏治疗作用的临床及基础研究，进一步挖掘本方的作用机制。

参考文献：

[1] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组．中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识(2016版)[J]．中华病理学杂志，2016，45(4)：156－158.

[2] MOK TS，WU YL，THONGPRASERT S，et al. Gefitinib or carboplatin－paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med，2009，361(10)：947－957.

[3] ROSELL R，CARCERENY E，GERVAIS R，et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first－line treatment for European patients with advanced EGFR mutation－positive non－small－cell lung cancer (EURTAC)：a multicentre，open－label，randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2012，13(3)：239－246.

[4] WU YL，ZHOU C，LIAM CK，et al. First－line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation－positive non－small－cell lung cancer：analyses from the phase Ⅲ，randomized，open－label，ENSURE study[J]. Ann Oncol，2015，26(9)：1883－1889.

[5] WU YL，ZHOU C，HU CP，et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first－line treatment of Asian patients with advanced non－small－cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX－Lung 6)：an open－label，randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2014，15(2)：213－222.

[6] SHI YK，WANG L，HAN BH，et al. First－line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation－positive lung adenocarcinoma(CONVINCE)：a phase 3，open－label，randomized study[J]. Ann Oncol，2017，28(10)：2443－2450.

[7] 彭艳梅，崔慧娟．表皮生长因子受体拮抗剂相关皮肤不良反应表现及治疗进展[J]．中国肿瘤临床，2017，44(13)：673－675.

[8] WANG P，TAN G，ZHU M，et al. Hand－foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma：a systemic review and mate－analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol，2018，12(1)：1－8.

[9] HOFHEINZ RD，DEPLANQUE G，KOMATSU Y，et al. Recommendations for the prophylactic management of skin reactions induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors[J]. Oncologist，2016，21(12)：1483－1491.

[10] 张誉华，秦子舒，杨 婕，等．靶向药物相关皮肤不良反应的中西医防治[J]．现代中医临床，2018，25(6)：52－56.

[11] 李云峰，姚春海，陈少君，等．润燥止痒胶囊配合湿毒膏治疗掌跖角化性湿疹的疗效观察[J]．中国皮肤性病学杂志，2014，28(1)：106－107.

[12] 吴纯伟，路 丽，梁生旺，等．药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用[J]．中国中药杂志，2016，41(3)：377.

[13] BALAGULA E，LACOUTURE ME，COTLIAR JA. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies[J]. J Support Oncol，2010，8(4)：149－161.

[14] CALIFANO R，TARIQ N，COMPTON S，et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. Drugs，2015，75(12)：1335－1348.

[15] 黄 峥，龚正华．尿素－黄芩霜治疗分子靶向药物相关性皮疹的疗效观察[J]．中国医药指南，2016，14(28)：98－99.

[16] 郑彩霞，刘 洋，韩金花．肺癌靶向药物相关性皮疹、黏膜炎的中医药治疗[J]．新中医，2019，51(12)：322－324.

[17] 张林松，赵春妮，陈泽刚．“参连解毒方”治疗EGFRI引起痤疮样皮疹的临床研究[J]．世界最新医学信息文摘，2019，19(8)：48－49.

[18] 施 展，金志超，花宝金，等．非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂不良反应的中医辨治[J]．北京中医药，2018，37(12)：1119－1121.

[19] 彭艳梅，崔慧娟，刘 喆，等．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[J]．中国中西医结合杂志，2017，37(2)：149－154.

[20] 徐剑焜，陈汉锐，林丽珠．林丽珠教授中西医结合治疗肺癌临床经验[J]．辽宁中医药大学学报，2019，21(11)：192－195.

[21] 蒲昭和．青黛外用治疗皮肤病[N]．上海中医药报，2018－11－02(004).

[22] 薛玉洁．复方黄柏液湿敷联合三皮消痤汤及火针治疗对脓疱型痤疮(湿热证)的临床疗效观察[D]．成都：成都中医药大学，2015.

[23] 徐泽森．外用中药炉甘石[J]．开卷有益：求医问药，2014(9)：77.

[24] NANNEY LB，STOSCHECK CM，KING LE，et al. Immunolocalization of epidermal growth factor receptors in normal developing human skin[J]. J Invest Dermatol，1990，94(6)：742－748.

[25] JOST M，KARI C，RODECK U. The EGF receptor an essential regulator of multiple epidermal functions[J]. Eur J Dermatol，2000，10(7)：505－510.

[26] LACOUTURE ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors[J]. Nat Rev Cancer，2006，6(10)：803－812.

[27] PETIT AM，RAK J，HUNG MC，et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB－2/neu receptor tyrosine kinases down－regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo：angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors[J]. Am J Pathol，1997，151(6)：1523－1530.

[28] MACDONALD JB，MACDONALD B，GOLITZ LE，et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies：Part Ⅱ：Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways[J]. J Am Acad Dermatol，2015，72(2)：221－236.

[29] HOLCMANN M，SIBILIA M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors[J]. Mol Cell Oncol，2015，2(4)：e1004969.

(收稿日期：2020－04－27)