中醫藥治療肺癌標靶治療常見副作用的對策

Strategies of Chinese medicine treatment for common side effects associated with targeted therapy of lung cancer

程劍華　*CHENG Jianhua*

（香港中文大學醫學院中西醫結合研究所）

[摘要]　論述常見肺癌標靶治療三代藥物的常見副作用，針對肺癌標靶治療最常見的十大副作用（如皮疹、腹瀉、肝損傷、口腔黏膜炎、厭食、骨髓抑制、疲乏、甲溝炎、間質性肺炎和心臟毒性等）提出處理對策和中醫藥治療方法。

[關鍵詞]　肺癌；標靶藥；副作用；治療方法

EGFR-MT是非小細胞肺癌（NSCLC）中最常見的突變類型，在我國，40-50%的肺癌患者存在表皮生長因數受體（EGFR）突變。自從發現吉非替尼在非吸煙肺癌患者中療效優於化療，EGFR-TKI新藥不斷出現。目前臨床上，幾乎所有存在表皮生長因數受體（EGFR）突變的肺癌患者在治療過程中都使用了EGFR-TKI，儘管與化療相比，標靶治療的副作用顯著降低，但標靶治療引起各種毒副作用影響著患者的生活品質和治療效果，必須認真對待和處理。

1　肺癌主要標靶藥物及常見副作用：

A.　適用於治療EGFR突變陽性的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌

第一代

1.　吉非替尼（易瑞沙）

適用於治療EGFR突變陽性的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者。

很常見副作用（≥1/10）

腹瀉；嘔吐；噁心；皮膚反應，如痤瘡樣皮疹，有時會發癢伴有乾燥和/或破裂；食欲不振；虛弱；嘴巴發紅或疼痛；血液中丙氨酸轉氨酶水準升高。

常見副作用（≥1/100）

口乾；眼睛乾燥，發紅或發癢；眼瞼紅色和酸痛；指甲出現問題；脫髮；發燒；出血（如鼻血或尿血）；尿液中出現蛋白質；血液中膽紅素和天冬氨酸轉氨酶水準升高；血液中肌酐水準升高（與腎功能有關）；膀胱炎（排尿時有灼燒感，尿頻尿急）。[1]

2.　埃克替尼（凱美納）

適用於EGFR突變陽性的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者的一線治療。可適用於治療既往接受過至少一個化療方案失敗後的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)，既往化療主要是指以鉑類為基礎的聯合化療。

很常見副作用（≥1/10）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

皮疹；腹瀉；口腔潰瘍；噁心；轉氨酶升高；肝功能異常；血細胞下降。[2]

3. 厄洛替尼（特羅凱）

適用於治療EGFR突變陽性的轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者。

常見副作用

間質性肺病，包括呼吸急促、咳嗽和發燒；肝腎損害；水泡和皮膚脫皮；血液、出血和凝血問題；眼睛乾澀，睫毛異常增長或角膜腫脹；[3]

第二代

4. 阿法替尼（Gilotrif）

作為單一療法適用於治療：1/既往未接受過EGFR TKI治療的EGFR突變陽性局部晚期或轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者。2/鉑類化療進展的局部晚期或轉移性鱗狀非小細胞肺癌患者。

很常見副作用（≥1/10）

甲溝炎；食欲下降；鼻出血；腹瀉；口腔炎；噁心；嘔吐；皮疹；皮炎痤瘡；皮膚瘙癢；皮膚乾燥。

常見副作用（≥1/100）

膀胱炎；脫水；低鉀血症；味覺障礙；結膜炎；乾眼症；流涕；消化不良；唇炎；丙氨酸轉氨酶水準升高；天冬氨酸轉氨酶水準升高；手掌-足底紅斑麻痹綜合徵；肌肉痙攣；腎功能損害/腎功能衰竭；發熱；體重下降。[4]

5. 達克替尼（多澤潤）dacomitinib Tablets

達克替尼Vizimpro是輝瑞公司開發的口服、不可逆的人體表皮生長因數受體（HER）酪氨酸激酶抑制劑。一線治療具有表皮生長因數受體（EGFR）外顯子19缺失或外顯子21 L858R置換突變的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌患者。

在臨床試驗中，達克替尼最常見（> 20%）的副作用和不良反應是：

腹瀉（87%），皮疹（69%），甲溝炎（64%），口腔炎（45%），食欲下降（31%），皮膚乾燥（30%），體重減輕（26%），脫髮（23%），咳嗽（21%）和瘙癢（21%）。[5]

第三代

6. 奧西替尼（泰瑞沙）

適用於治療既往接受過EGFR TKI治療後出現疾病進展，並且存在EGFR T790M突變陽性的局部晚期或轉移性非小細胞性肺癌(NSCLC)患者。國家藥品監督管理局批准 泰瑞沙用於EGFR突變陽性晚期非小細胞肺癌一線治療。

很常見副作用（≥1/10）

腹瀉；口腔炎；皮疹；皮膚乾燥；甲溝炎；皮膚瘙癢；血小板計數降低；白血球水準降低；淋巴細胞水準降低；中性粒細胞水準降低。

常見副作用（≥1/100）

間質性肺病。[6]

B. 用於治療ALK陽性的局部晚期或轉移性NSCLC的標靶藥物

1. 克唑替尼（賽可瑞）

第一代ALK-TKI（克唑替尼）適用於治療ALK突變陽性/ROS1突變陽性的轉移性非小細胞肺

香港胸腫瘤學會 版權所有 Copyright HKCMF All Rights Reserved

癌（NSCLC）患者。

常見副作用

視力問題；噁心；腹瀉；嘔吐；手，腳，臉和眼睛腫脹；便秘；肝功能驗血指標升高；疲勞；食欲下降；上呼吸道感染；頭暈；四肢麻木或刺痛。[7]

2. 阿雷替尼（Alecensa）

第二代ALK抑制劑。適用於克唑替尼耐藥後的，晚期ALK突變的非小細胞肺癌（NSCLC）患者一線治療。

常見副作用

最常見不良反應(發生率≥20%)是疲乏，便秘，水腫和肌痛。肝毒性；間質性肺病/肺炎；腎損害；心動過緩；嚴重肌痛和肌酸磷酸激酶升高；胚胎-胎兒毒性。[8]

3. 色瑞替尼（Zykadia）

色瑞替尼（第二代ALK抑制劑）

色瑞替尼能夠有效抑制包括L1196M、G1269A、I1171T和S1206Y等克唑替尼獲得性耐藥相關的ALK突變，但對G1202R和F1174C突變無效。適用於治療ALK突變陽性的轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者。

常見副作用

胃腸道不良反應；肝毒性；間質性肺病/肺炎；QT間期延長；高血糖；心動過緩；胰腺炎。[9]

4 蘿拉替尼（第三代ALK抑制劑）

比起現有的ALK抑制劑，Lorlatinib潛在的優勢在於血腦屏障通透性更高，Lorlatinib對ALK突變的腦轉移患者顯示了很好的療效（ORR為31%），且對TKI耐藥的ALK突變的治療效果更好，包括Crizotinib、Alectinib和Ceritinib耐藥的EML4-ALK突變類型（如G1202R突變）。

常見副作用

常見的不良反應（≥20%）包括水腫，周圍神經病，認知效應，呼吸困難，疲勞，體重增加，關節痛，情緒影響和腹瀉。[10]

2 肺癌標靶藥物治療的主要十大付作用及治療對策

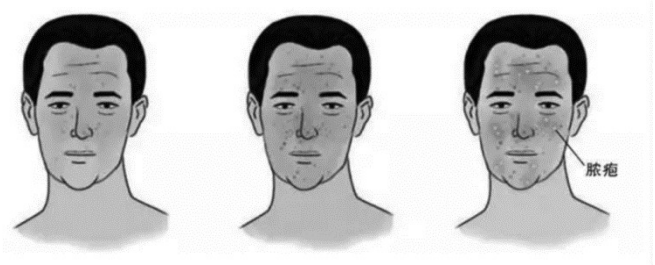
患者長時間使用這類標靶藥物後，副作用也日益突顯，如皮疹、腹瀉、肝損傷、口腔黏膜炎、厭食、骨髓抑制及甲溝炎等，成為困惱醫生和患者的一大難題。總結標靶藥治療肺癌最常見的副作用有以下十種。

2.1 皮疹

EGFR-TKI類藥物在對突變的EGFR產生作用的同時，也會影響野生型的EGFR信號傳導，而上皮組織中存在大量EGFR，患者服用EGFR-TKI後，會影響上皮組織中EGFR信號傳導，皮膚代謝受阻，則會引發炎症，形成皮疹。皮疹一般發生於服用EGFR-TKI後兩周內。

皮疹的嚴重程度劃分為三級：

香港中醫藥學會 版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved



1級（輕度皮疹）　　II級（中度皮疹）　III級（重度皮疹）

輕度皮疹：局限於頭面和上軀干部，幾乎無主觀症狀，對日常生活無影響，無繼發感染。

中度皮疹：範圍比較廣泛，主觀症狀輕，對日常生活有輕微的影響，無繼發感染的徵象。

重度皮疹：範圍廣泛，主觀症狀嚴重，對日常生活影響較大，有繼發感染的可能。

皮疹處理對策

皮疹：穿寬鬆、柔軟、低領、棉質的衣服，局部皮膚應避免抓撓，勿用鹼性肥皂和刺激性洗滌物及粗糙毛巾擦洗，避免過熱的水沐浴。保持皮膚清潔，外出時避免強烈日光照射，皮膚乾燥可塗用潤膚劑（如膚必潤等），臉部皮膚色素沉著，皮膚變黑：避免直接日曬，使用防紫外線（至少SPF30）的防曬霜。外出時帶上遮陽帽。皮膚乾燥脫屑：一般不需要處理，可以在沐浴後或睡覺前在皮膚上塗抹些膚必潤、保濕霜、潤膚露等。

皮膚瘙癢可口服抗組胺藥物，如息斯敏（阿司咪唑）、開瑞坦等。避免過熱的水沐浴。有破潰感染的需要塗抹抗生素軟膏，防止感染。輕微的使用膠狀燕麥乳液，可以緩減皮疹。

皮膚乾燥發癢：沐浴後或睡覺前在皮膚上塗抹些保濕霜。

中藥治療：皮疹搔癢 可用 蛇床子，苦參，白鮮皮，地膚子，土茯苓，薏米，黃柏，丹皮，水牛角等。皮膚潰破膿頭可加敗醬草，紫花地丁，野菊花，銀花等。並可用上藥煎水外洗。

2.2 腹瀉

腹瀉一般在服藥兩到三周後會出現症狀，發生率較高，但絕大多數人症狀較輕，屬於1級腹瀉。但也有一部分人會出現2級甚至3級的腹瀉，對患者生活造成了嚴重的影響。

腹瀉分級

1級腹瀉：每日大編次數增加低於4次。

2級腹瀉：每日大便次數增加4-6次。

3級腹瀉：每日大便次數增加7次以上，失禁，需住院治療，日常活動受限。

處理策略

對症治療使用止瀉藥，用口服補液鹽（ORS）預防和糾正脫水、補充電解質，口服維生素。嚴重者 應禁食，立即靜脈滴注大量液體維持水和電解質平衡，靜脈滴注多種維生素，有低鉀血症時還須補鉀。對於高齡患者，尤其是80歲以上患者，如果出現腹瀉，應當給予全身支援治療。

清淡飲食， 還應避免食用會加速腸蠕動的食物或飲料，如乳製品、果汁、大量的水果和蔬菜、胡椒、辛辣食物等。避免食可加重腹瀉的食物如肥膩、油膩的食物。

推薦食用藕粉、米粉、稀飯、小米粥、不加油的麵湯等流質，熱蘋果泥等。還要注意腹部的保暖，可用暖水袋熱敷腹部。清潔臀部和肛周衛生，避免感染。

中藥治療：濕熱下注型可用葛根芩連湯或白頭翁湯加補骨脂，肉豆蔻，烏梅，石榴皮，救

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

必應、火炭母等。脾虛泄瀉型可用半夏瀉心湯或香砂六君子湯加肉豆蔻，烏梅，石榴皮等。

2.3 肝損傷

很多患者服用吉非替尼之後會出現嚴重的肝功能損傷，尤其是CYP2D6 PM型和CYP3A5 PM型代謝酶突變的患者，使用吉非替尼會顯著增加肝毒性的發生率。部分患者甚至會出現黃疸性肝炎、黃疸型肝萎縮，嚴重時可致患者死亡。因此患者在服用EGFR TKI時要密切注意肝功能的監測。

使用EGFR-TKI靶向藥時處理對策：

用藥前仔細詢問患者是否有肝臟相關病史，有肝病病史患者，謹慎選用吉非替尼。

避免合併使用抑制CYP3A4酶的藥物。

密切監測：肝損傷可發生於TKI治療後7天-6個月內。用藥後，於第一個月每兩周做一次肝功能檢測，第二個月開始每月檢查一次肝功能。

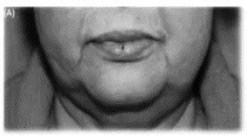
中藥治療：肝膽濕熱型 可用 小柴胡湯或茵陳蒿湯加雞骨草，枸杞，黃芪，黨參，炒白朮，茯苓，甘草等。肝腎陰虛 型可用 一貫煎加雞骨草，黃芪，黨參，炒白朮，茯苓，甘草，白芍，珍珠草等。

2.4 口腔黏膜炎

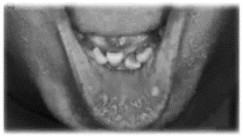
口腔黏膜炎發生率較高，嚴重時會影響患者進食，帶來很大精神痛苦。

口腔黏膜炎分級：

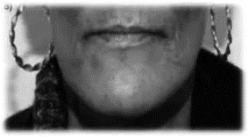
EGFR-TKIs所致口腔粘膜炎



Grade 1, afatinib



Grade 3, afatinib.



Grade 2, afatinib

1級：幾乎無症狀或症狀較輕

2級：疼痛可耐受，不影響進食

3級：嚴重疼痛，影響進食

處理策略：

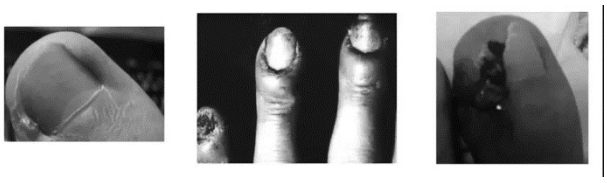
口腔粘膜炎、口腔潰瘍：保持口腔清潔，早、晚用軟毛刷刷牙，餐後用漱口水。每日飯前睡覺前刷牙漱口保持口腔清潔，儘量吃軟食，少量多餐，忌吃過硬過冷過熱及辛辣食物，可以在超市里買無刺激的漱口水清潔口腔;口腔潰瘍輕微時可以用洗必泰或口腔潰瘍貼膜治療，口服V^{C}+V^{B2}，口腔局部可用V^{C}+V^{B2}+蜂蜜塗抹。

中藥治療：小薊飲或百合地黃湯 加白朮、竹葉、生地、百合、北沙參等，用珍珠粉外塗潰瘍處。

2.5 甲溝炎

由於炎症細胞釋放炎症因數，誘導白細胞積聚，蛋白酶類物質大量釋放，角質化細胞大量凋亡，細胞在真皮層下蓄積，最終形成甲溝炎。

香港註冊 版權所有 All Rights Reserved Copyright HKI



1級　　II級　　III級

甲溝炎發生率相對較低，發生時間也較延後，發生後會引起患者疼痛，影響行走及手指活動。輕度的無需治療，重度的可局部使用抗生素。

處理策略：

甲溝炎：避免向指甲加壓，避免把指、趾甲剪的太短，不要穿緊腳鞋。輕度甲溝炎可用金銀花水泡腳和手，用百多邦、達維邦（環丙沙星）或立思汀（夫西地酸）外塗，每日1~2次。嚴重者可剪除嵌甲，清除甲下積膿，並用生理鹽水清洗，然後用2%碘酊浸潤腳趾20分鐘，或用硝酸銀無菌濕敷。

中藥可用四黃膏或如意金黃膏外用，也可用創口貼敷貼創口。

2.6　厭食：

處理對策：

輕度厭食可以遵循中醫醫生意見，服用一些開胃健脾的中藥，改善胃口，嚴重的厭食，可以考慮服用通過靜脈營養(通過輸液形式補充：白蛋白、脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、維生素等營養物質)。少食多餐，提供高能量、高蛋白質飲食或營養補充品。食欲下降可用香砂六君子湯，保和丸等。

噁心嘔吐：進清淡易消化食物，少食多餐，少吃甜食和易產氣的食物，還可以中藥治療，可根據患者的臨床症狀及特點，結合病因、病理，進行辨證分型施治。半夏瀉心湯、橘皮竹茹湯、小半夏湯、香砂六君子湯等。

腹痛：出現腹部脹痛不適時，可以服用平胃散、或者珍珠養胃丸或芍藥甘草湯。出現腹部隱痛並伴有打嗝時，可以在飯後服用香砂養胃丸、保和丸來緩解症狀。

2.7　全身 疲乏無力：

處理對策：

將事情的輕重分級，先做重要的事情；在精力最充沛的時候做最必要的事；白天不要睡得太久，避免晚上睡不著；通過遊戲、音樂、書籍來放鬆自己;在白天儘量保持活力，晚上不要做運動；避免喝咖啡因。乏力倦怠可用補中益氣丸，可服西洋參或人參、黃芪、黨參、絞股藍等。

2.8　血像抑制：

這是許多靶向藥都有的付作用，最多見為白細胞減少，血小板減少，貧血等。

目前骨髓抑制的分度採用的是世界衛生組織抗癌藥物急性及亞急性毒性反應分度標準。

處理對策：

	0	1	2	3	4
血紅蛋白（g/L）	≥110	109-95	94-80	79-65	<65

香港中西醫學會 版權所有 Copyright HKCMP All Rights Reserved

白細胞（109/L）	≥ 4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
粒細胞（109/L）	≥ 2.0	1.9-1.5	1.4-1.0	0.9-0.5	<0.5
血小板（109/L）	≥ 100	99-75	74-50	49-25	<25

多食高蛋白多含豐富的鈣質鐵質的食物和水果蔬菜。如優質的肉品、魚肉、紅棗、車厘子等。

紅細胞血色素下降：服四物湯，當歸補血湯等，可用當歸、熟地，白芍、大棗，阿膠，雞血藤、鹿角膠、龜膠、紅孩兒等。

白細胞下降：可服用山茱萸、當歸、熟地，白芍、大棗，阿膠，雞血藤、黃精、鹿角膠、龜膠、補骨脂等。

血小板下降：可服用花生衣，大棗，阿膠，雞血藤等。

2.9 心臟毒性：

這是許多靶向藥都有的付作用，阿法替尼多見，主要表現為胸悶、心悸、呼吸困難、心電圖異常、LVEF 下降以及心肌酶的變化，甚至導致致命性的心衰。這可以通過臨床症狀結合心電圖、超聲心動圖等檢查進行診斷。

處理對策：

平時可服用心臟保護劑預防，比如使用輔酶Q10，也可用人參、靈芝等中藥預防和治療，可用中成藥生脈散，炙甘草湯，益氣補心膠囊，穩心顆粒等。

2.10 間質性肺炎

間質性肺炎一般在使用EGFR-TKI治療後3-7周內發生。我國患者間質性肺炎不常見，發生率在1%左右，但一旦發生，如果未及時處理，很可能會導致患者死亡。

處理對策：

1. 停用治病藥物（EGFR-TKI）、支持治療、吸氧

2. 中藥治療：竹葉石膏湯和百合地黃湯加減。

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

參考文獻：

[1] 吉非替尼（易瑞沙）使用說明書。

[2] 鹽酸埃克替尼（凱美納®）產品說明書。

[3] 特羅凱（Tarceva，Erlotinib，厄洛替尼）FDA官方說明書。

[4] 阿法替尼維琪百科，自由的百科全書。

FDAWebsite.

http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/userfeereports/performancereports/pdufa/ucm384035.pdf.

Accessed in Feb 2014.

[5] 達克替尼dacomitinib Vizimpro說明書。

[6] 奧希替尼（Tagrisso，Osimertinib，泰瑞沙) FDA官方說明書。

[7] 賽可瑞說明書(克唑替尼膠囊) 賽可瑞副作用。

[8] 阿雷替尼(Alecensa) 中文說明書。

[9] 色瑞替尼ZYKADIA（ceritinib）中文說明書。

[10] 輝瑞發佈蘿拉替尼一線治療ALK 陽性NSCLC 研究資料。

（編委：張群湘審校2021.03.21）

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved