

引用:梁冉冉,郑心,邢介锋,等.郑心教授从肝肾论治卡瑞利珠单抗治疗肺癌所致反应性皮肤毛细血管增生症[J].现代中医,2024,44(6):76-81.

郑心教授从肝肾论治卡瑞利珠单抗治疗 肺癌所致反应性皮肤毛细血管增生症*

梁冉冉¹ 郑心^{2**} 邢介锋³ 刘玉霞¹ 彭召云¹ 刘峻丽¹

(1. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001; 2. 青岛海慈医疗集团, 山东 青岛 266033;
3. 山东济南历下祥泰诊所, 山东 济南 250014)

摘要:反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)可归属为中医学的“血瘤”范畴,为卡瑞利珠单抗治疗肺癌时最为常见的不良反应,西医对此尚无有效的治疗措施。郑心教授认为肝火燔灼、肾虚伏火为血瘤形成的重要病机,肝郁火旺、肾虚不足则与肺癌的产生与发展息息相关。因而对于卡瑞利珠单抗治疗肺癌引起的 RCCEP,尤其是肾虚肝旺这类证型的患者,从肝肾着手,标本同治,常可取得满意疗效。

关键词:肝肾;肺癌;卡瑞利珠单抗;血瘤;反应性皮肤毛细血管增生症

中图分类号:R563.2 **文献标识码:**A

文章编号:1672-0571(2024)06-0076-06

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.06.014

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在肺癌在内的多种恶性肿瘤的治疗中取得了突破性进展,从而开启了肿瘤免疫治疗的新时代,但同时免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)也随之增多。卡瑞利珠单抗是一种常见的抗程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein-1, PD-1)单克隆抗体,是一种具有独特结构和功能及自主知识产权的国产 ICIs,通过与程序性死亡配体 1(programmed death-ligand, PD-L1)结合,阻断 PD-1/PD-L1 通路发挥治疗作用^[1]。反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP)是卡瑞利珠单抗治疗中常见免疫相关不良事件^[2],表现为出现在头部和颈部、躯干和四肢的鲜红色丘疹,通常有红痣型、斑片型、桑葚型、珍珠型、瘤样型五型^[3]。目前西医对于 RCCEP 尚无有效的治疗措施,但因 RCCEP 最常见的并发症为出血,且出血后不易止,同时加重感染的风险,临床中给患者带来不少困扰。根据 RCCEP 的形态特点,可将其归属为中

医学的“血瘤”范畴。中医药在诊疗血瘤方面,历代医家应用内服或外用之法,皆取得一定的疗效。

郑心教授,国家中医药领军人才—岐黄学者,泰山学者特聘专家,主任医师、二级教授、博士生导师、省名老中医工作室专家、山东省名中医、享受国务院政府特殊津贴专家。郑心教授认为肾虚肝旺为血瘤产生的病机之一,亦是肺癌形成、发展的重要因素,临证中多从肝肾论治,对于肺癌免疫治疗相关的 RCCEP,尤其是肾虚肝旺型患者常可取得满意疗效。

1 中医对肺癌并发 RCCEP 病机的认识

1.1 肺癌并发 RCCEP 的发生与肝密切相关 中医学认为,肺癌的病理因素可归为气、虚、痰、瘀、毒,病位主要在肺,但其发病可责之于五脏^[4]。其中肝肺两脏既生理相关,又病理相因,关系尤为密切。若肝肺功能失调,气机不畅,气血之间失于平衡,气滞则血瘀痰阻,痰瘀蕴毒成积,复与体内外多种致癌因素相结合而最终形成肺癌^[5],因而辨治肺癌注重安和五脏,尤以治肝为要中之要。肺癌患者多伴有情志内伤、肝气不疏,气有余便是火,凡气郁化火,或郁怒

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH274);山东省中医药科技项目(2021Q100);山东省泰山学者特聘专家计划项目;中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(国中医药人教发[2018]12号,国中医药办人教函[2018]96号)

** 通讯作者:郑心,主任医师,二级教授。E-mail:zhengxin66999@163.com

伤肝,肝气亢盛,不受金制,反来侮金,导致肺失宣发肃降,引发咳喘,肺络被肝火灼伤可见咯血,肝火上逆,肺气被抑,形成“木火刑金”之证,临床可见声高气粗、咳嗽频频而作、痰咯不畅、咳引胸胁胀满、攻窜不定,甚则咯血之证。肺失清肃,燥热内盛,易伤及肝阴,导致阴虚阳亢,肝失疏泄,出现胸胁胀满疼痛,头痛头晕,面红目赤等肺燥肝损,金不制木之候。常见于肺癌晚期肺内、颈部淋巴结、骨、皮下转移者。肝五行属木,体阴而用阳,肺癌患者肝火常盛或恐惧焦虑致肝气郁久,耗损肝阴,兼肝之阴精不足,不能制约肝气,侵袭娇肺,肺气上逆而致咳喘。

唐代王焘的《外台秘要·痈疽方》^[6]曾首次提出“血瘤”的病名,言:“发肿都软,血瘤也,都软者此为有血,皮肉中突肿起,初如梅李,渐长大,不痒不痛,又不坚强,按之柔软,此血瘤也。”历代医家认为,血瘤的发病多与火邪密切相关。胎毒热盛,或外感火毒,或邪热内生,火热毒邪煎熬血液,以致血液凝滞、瘀积成瘤^[7]或内火妄动,迫血入络,血行失常,脉络扩张,积聚成形则形成血瘤^[8]。肝主疏泄,主藏血,郁怒伤肝,失于疏泄,肝火燔灼内动,必耗阴血,阴血沸腾走窜,加之感受寒湿之邪,相搏而成血瘤。《薛氏医案·外科枢要·瘤赘》^[9]云:“肝统筋而藏血……若怒动肝火,阴血沸腾,外邪相搏而为肿者,其自肌肉肿起,久而有赤缕,或皮俱赤,名曰血瘤。”清代《类证治裁·瘰结核瘤马刀论治》^[10]有“瘰瘤的病症属于五脏,其发病根源归于肝火”的说法。《丁甘仁医案·外科案》^[11]云:“肝火逼血妄行,凝结少阳之分,发为右耳根血瘤。”认为肝火旺盛,迫血妄行,血瘀凝结,发为血瘤。《陈莘田外科方案·卷二失营》^[12]言:“肝火挟痰,凝聚左乳头之下,结为血瘤,色红坚肿。”认为肝火旺盛,夹痰夹瘀,结为血瘤。

1.2 肺癌并发 RCCEP 的发生与肾密切相关 肺癌可归属于中医学的“肺积”“肺岩”“咳嗽”“咯血”等范畴,中医学认为机体正气亏虚是积聚发病的基础。《景岳全书·积聚》^[13]谓:“壮人无积,虚人则有之。”《医宗必读·积聚篇》^[14]曰:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”而肺癌的发生则是由于正气内虚、邪毒侵肺,肺之宣降失常、阴阳失衡,进一步形成气滞痰凝、瘀毒胶结之候,日久形成肺部积块。因

而肺癌乃因虚发病,由虚致实,以正虚为本,邪实为标。而肾者先天之本,藏五脏之精,内寓元阴元阳,故正虚主要责之于肾虚,因而肺癌的发生与肾密切相关。《医医偶录·卷二》^[15]言:“肺气之衰旺,全恃肾水充足,不使虚火炼金,则长保清宁之体。”《医学衷中参西录·论肺病治法》^[16]有云:“有因肾阴亏虚而致肺病者。盖肾与肺为子母之脏,子虚必盗母之气化以自救,肺之气化即暗耗;且肾为水脏,水虚不能镇火,火必妄动而刑金。”肾中精气不足,失其温煦滋养功能,继之影响肺的宣发肃降和通调水道功能,生痰聚湿成毒,最终导致肺癌的发生。同时肾虚则脾胃运化失助,五脏六腑失于滋养,痰湿瘀毒互结,导致积聚渐生,正如张景岳所云:“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”肺癌属慢性疾病,所谓久病及肾,如《景岳全书·虚损》^[13]所云:“五脏之伤,穷必及肾。”而肾为气之根,乃五脏之本,肾虚则脏腑功能失调,加之癌毒踞盛,浸淫流注脏腑及四肢百骸而导致肺癌的转移^[17]。

肾主水,藏精,若肾阴耗伤,心肾不交,使心火亢盛,迫血妄行,煎熬阴血,复感外邪凝聚赘生成瘤。《薛氏医案·外科枢要》^[18]有云:“心裏血而主脉……若劳役火动,阴血沸腾,外邪所搏而为肿者,名曰血瘤。”若先天父母肾精含有伏火,两精相搏后,其气相传,肾中伏火引动心、肝之火,迫血妄行,复感外邪,两邪相搏而瘀结成瘤。《疡医大全·幼科诸疮部》^[19]曰:“由先天肾中伏火,精有血丝,以气相传生子,故有此疾。终为火证,亦难收敛。”

综上,无论是肺癌还是其并发的 RCCEP,其发生或发展均与肝肾密切相关。卡瑞利珠单抗为免疫治疗药物,能够激发人体的抗肿瘤免疫,从中医药物属性来讲,属温热、辛散之品,肺癌患者久病体虚,气血阴阳俱损,脾胃运化功能较差,药物在体内难以发挥正常功效,留滞成毒,蕴结于血,同时火热之邪入里,可煎熬阴津,加重肺癌患者的肝肾阴虚之证,导致肝火更旺,热毒燔灼营血,迫血妄行,表现为丘疹饱满,色泽鲜红,易破溃出血。阴津耗损,血络瘀阻,可出现脱屑、苔藓样变、血管瘤样增生等诸症表现。因而郑心教授认为肺癌并发 RCCEP 的关键病机在于热毒内蕴,肾虚肝旺,燔灼营血,外迫肌表。

2 从肝肾论治肺癌并发 RCCEP

根据以上所述肺癌并发 RCCEP 形成的病机,郑

心教授提出肾虚肝旺为本病形成的内在核心病机,故治疗上可以滋肾清肝为主要治则,辅以清热解毒,凉血活血之法。

2.1 从肝论治 以肝火旺盛为主的患者,多伴有血热血虚之证,治疗上以清热疏肝为主,兼用养血凉血之品。热轻者可选柴芩活命饮(仙方活命饮加味)、四逆泻白散;热重者可选犀黄四逆散(犀角地黄汤合四逆散)、加减普济消毒饮^[20]。像现代医学中常见的肺鳞癌,多以刺激性咳嗽伴有痰中带血为主要症状,这与肝气犯肺之阵发性、刺激性干咳和肝火犯肺之面红目赤,咳嗽剧烈,甚则欲呕或咯血等症状相似。常治之以佐金平木法,方选泻白散合黛蛤散加减^[21]。肺癌晚期则因气血和津液凝结,产生痰、毒,出现肝气郁滞和阴血耗伤的症候,张霆教授^[22]因此提出在肺癌的晚期阶段以养阴柔肝为主要治则,常选用沙参麦冬汤合一贯煎加减治疗。《外科正宗·卷之二·癰瘤论》^[23]载:“血瘤者,微紫微红,软硬间杂,皮肤隐隐,缠若红丝,擦破血流,禁之不住。治当养血凉血,抑火滋阴,安敛心神,调和血脉,芩连二母丸是也。”《薛氏医案·外科枢要·瘤赘》云:“肝统筋而藏血……名曰血瘤。……若属肝火血燥,须生血凉血,用四物、二地、山栀、丹皮、酒炒黑胆草。”

2.2 从肾论治 以肾虚伏火为主的患者,治疗上多以补肾培元为主,田建辉教授^[24-26]曾提出肺癌发病的核心病机为“正虚伏毒”,其中“正虚”以脾肾两虚、气阴双亏为关键。在治疗肺癌晚期患者时,善用补肾培本的枸杞子、菟丝子、女贞子、淫羊藿、补骨脂等药物。田玉美教授^[27]认为肾乃人体真阴真阳的源泉。久病及肾,故肺癌患者多伴有耳鸣耳聋、腰膝酸软等肾虚症状,治疗上常通过大补元气、补肾益精以培补真元,扶正固本,提高患者对癌毒的抵抗力。朴炳奎教授^[28]认为肺癌晚期多为肺、脾、肾虚,依据金水相生的理论,临证中可酌用肉桂、菟丝子等温阳补肾之药。韦贵康教授^[29]在治疗肺癌骨转移时善用参苓白术散和地黄饮子为基础方加减治疗,在补脾益肾的基础上,辅以活血化瘀、化痰散结、清热解毒之法,以期标本兼治。同时肺癌的现代治疗以手术、放化疗、靶向及免疫治疗为主,上述治疗可归属于中医的火热毒邪,因而任何一种治疗方式干预后必然会耗伤人体气血,而骨髓由气血化生,肾主骨生

髓,故易造成肾精亏虚,同时放化疗后产生的骨髓抑制亦与此相关。^[26]清代高秉钧《疡科心得集·辨癰癤癰瘤论》^[30]有云:“瘤者,阴也,若劳役火动,阴血沸腾,外邪所搏而为肿者……名曰血瘤。”《医学入门·癰瘤疣疮》^[31]云:“血瘤,四物汤加茯苓、远志。”指出血瘤治宜四物汤养血益精,佐以茯苓、远志以祛痰消肿。同时指出:血瘤破溃后创口难收,多因气血虚弱,故言:“红丝瘤,不救,宜补阴丸、肾气丸。”综上,从肝肾论治肺癌并发 RCCEP 时,首辨虚实,攻补兼施,配伍得当,可标本同治,疗效显著。

据统计,RCCEP 发病率较高,在卡瑞利珠单抗治疗食管癌^[32]和鼻咽癌^[33]的研究中发现其发病率分别为 76.7% 和 88%。现代医学对于 RCCEP 多采用对症处理,如结节较大或破溃出血,多采用激光或手术切除,必要时给予抗感染治疗。RCCEP 多在首次用药后 2~4 w 内出现,多数结节在 3~4 月后才逐渐停止增长或皱缩、干燥直至脱落^[34]。此时,中医药在治疗肺癌患者产生的 RCCEP 时可发挥其独特的优势,从肝肾着手,标本兼治,治疗肺癌的同时,可抑制丘疹的产生或缩短丘疹萎缩、消失的时间,减少丘疹破溃、感染的风险,临证实践中应用这一理论常可取得满意的疗效。

3 病案举例

患者,男,62 岁,2020 年 10 月 30 日初诊。主诉:反复咳嗽、咳痰伴憋喘 20 余年,加重 20 d。现病史:患者 20 余年前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,伴胸闷憋喘,活动或劳累后加重,后于季节交替或受凉后反复发作,每年发作约 3 个月以上,曾诊断为“慢性支气管炎”。20 d 前患者受凉后出现上述症状加重,伴发热,自服药物治疗后体温正常,仍有咳嗽、咳痰、憋喘。3 d 前查体行胸透发现右肺占位,为进一步明确病灶性质于我科住院治疗。完善胸部强化 CT 及支气管镜检查后,确诊为:右侧肺癌并纵膈淋巴结转移(腺型,T4N2M0 IIIb 期)。11 月 14 日开始给予培美曲塞 0.8 g D1+顺铂 40 mg D1-3 化疗 6 周期,6 周期后患者病灶较前缩小,但鳞状细胞癌相关抗原、细胞角蛋白 19 片段等多种肿瘤标志物较前升高,且胸部影响提示骨转移不排除,与家属商议后完善 PD-L1 蛋白水平表达检测示:TPS 85%、CPS 85,免疫治疗可能敏感,经家属同意后,于 4 月 16 日开

始给予卡瑞利珠单抗 200 mg D1+培美曲塞 0.8 g D1+卡铂 100 mg D1-3 联合治疗,5 月 10 日第二周期治疗结束后患者颜面、躯干、四肢开始出现散在的红色丘疹,触之易破溃出血,且出血后不易止(见图 1~图 3),起初未予干预,后随治疗周期增多,丘疹较前加重,范围扩大,5 月 30 日开始给予中药治疗。刻下症见:颜面、躯干、四肢见散在多发红色丘疹,色鲜红饱满,大小不一,易破溃且出血不易止,伴咳嗽、咳痰,偶有胸闷,面红目赤,平素急躁易怒,手足心热,形体消瘦,纳差,大便干结,小便黄,舌暗红苔白,脉沉弦较有力。吸烟史 4 余年,现已戒烟。既往脑梗死病史 20 余年,无后遗症;高血压病史 10 余年。西医诊断:右侧肺癌并纵膈淋巴结转移(腺型, T4N2M0 IIIb 期),反应性皮肤毛细血管增生症;中医诊断:肺岩、血瘤,肾虚肝旺,肝火犯肺证,治法:滋阴益肾,清肝泻肺,以滋肾清肝饮和小柴胡汤加减,

处方:熟地 30 g,当归 15 g,炒白芍 15 g,炒枣仁 15 g,制山萸肉 15 g,茯苓 15 g,炒山药 15 g,柴胡 9 g,炒栀子 6 g,牡丹皮 9 g,炒泽泻 9 g,炒桃仁 15 g,炒山楂 15 g,黄芩 12 g,清半夏 9 g,党参 15 g,丹参 15 g,红花 9 g,砂仁 6 g,甘草 6 g。7 剂,水煎服,日 1 剂。服用 5 d 后患者部分颜面部丘疹既明显缩小,1 w 后躯干、四肢部位的丘疹均皱缩干燥变小,或者形成带蒂的结节(见图 1~图 3)。6 月 17 日复诊,患者仍纳呆,将上方砂仁调整为 9 g,同时加用鸡内金 15 g。至 7 月 13 日再次复诊时患者身体各部位丘疹基本消失(见图 1~图 3),咳嗽、咳痰等症状均明显改善,大便通畅,小便正常。仍纳呆,舌暗红苔白,脉弦涩,近期治疗后面色晦暗,故在上方基础上加鳖甲 15 g(先煎),炒麦芽 30 g,郁金 15 g,继服,丘疹未再反复。

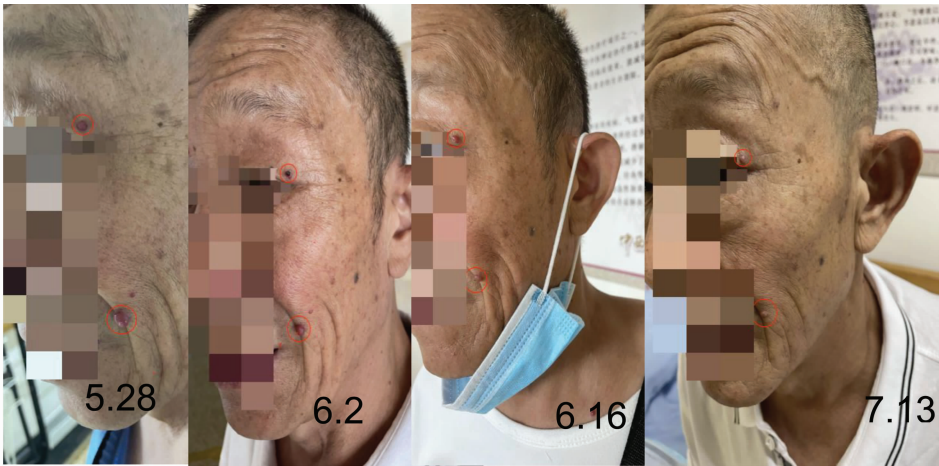


图 1 治疗后患者面部丘疹的变化

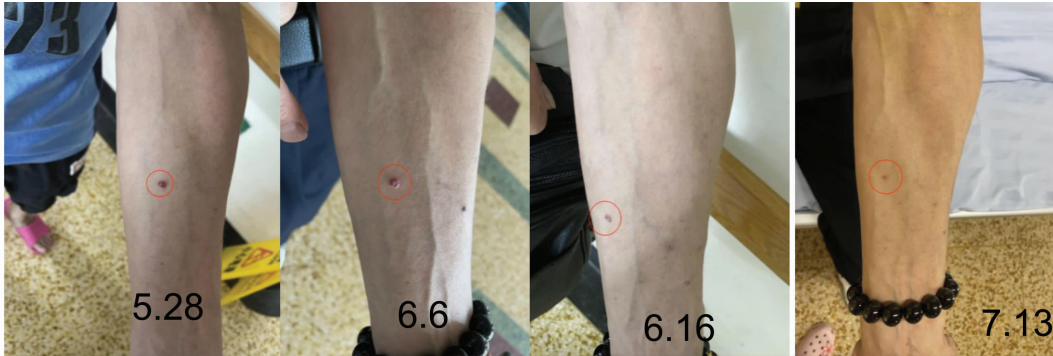


图 2 治疗后患者左上肢丘疹变化

按语:患者为老年男性,《素问·上古天真论》^[35]曰:“丈夫……五八,肾气衰,发堕齿槁。七八……肾脏衰,形体皆极。八八,则齿发去。”提示

40 岁后,随着年龄增长,人体肾精逐渐衰竭,加之患者既往有脑梗死、高血压等慢性病史,久病及肾,耗伤肾精,导致肾精亏虚,表现为手足心热、形体消瘦。

肾精不足,水不涵木,则肝阳偏亢,表现为平素急躁易怒,面红目赤,脉沉弦有力。金水相生,子盗母气,木火刑金,导致肺失宣降及通调水道功能失调,生痰聚湿成毒,导致肺癌的发生。患者经过了化疗及卡瑞利珠免疫治疗,而中医认为化疗及免疫治疗药物为火热毒邪,易损阴津,导致阴液不足^[36-37],从而加重肾虚火旺的病证。水火不济,心火亢盛,加之肝火内动,必燔灼阴血,迫血妄行,形成血瘤。治疗上以滋肾清肝饮和小柴胡汤加减,滋肾清肝饮是以六味地黄丸化裁而来,在“三补三泻”的基础上,配以柴

胡、当归、白芍、枣仁、栀子疏肝养血,清热敛阴,联合小柴胡汤可加强疏肝解郁清热之力。病变日久,气滞痰凝、瘀毒交结,佐以桃仁、红花、丹参活血化瘀,凉血清热。后期佐以郁金行气解郁,清心凉血。患者纳差,酌加炒山楂、砂仁、鸡内金、炒麦芽健脾化湿和胃。化疗联合免疫治疗后,伤阴更甚,故加用鳖甲滋补肝肾之阴,同时发挥其软坚散结的功效。诸药相伍,共奏滋补肝肾、清热疏肝、凉血活血、健脾化湿之效。



图3 治疗后患者右上肢丘疹变化

4 结语

肺癌与 RCCEP 的产生与肝肾密切相关,郑心教授通过临床实践不断总结后提出肾虚肝旺或为二者合病时的核心病机,临证中以滋肾清肝为主要治则,辅以清热解毒,凉血活血之法,常可取得满意疗效,对于临床中需要应用卡瑞利珠单抗治疗的肺癌患者,可减少因不良反应导致停药的事件,值得进一步研究与推广。同时 RCCEP 的出现或轻重程度与中医体质的相关性尚不明确,或许这一反应在肾虚肝旺型的肺癌患者或其他肿瘤患者更易出现或反应更为明显,此时给予滋补肝肾、清热疏肝的治疗,可通过改善体质避免或减少此类不良反应的出现,不失为一个双赢的选择。关于这一理论也有待进一步研究和证实。

参考文献

[1] MO HN, HUANG J, XU JC, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours; a dose-escalation, phase 1 study[J]. British Journal of Cancer, 2018, 119(5): 538-545.

[2] 龙方园, 何芳, 涂洁, 等. PD-1 抑制剂(卡瑞利珠单抗)致反应性毛细血管增生症三例并文献复习[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(4): 219-223.

[3] LV JW, LI JY, LUO LN, et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019, 7(1): 159.

[4] 张涛, 刘改霞, 李耀辉, 等. 中医药综合治疗晚期肺癌的研究进展[J]. 现代中医药, 2019, 39(5): 115-118, 123.

[5] 王祥麒, 张克克. 通调气血法在肺癌辨治中的应用体会[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 279-280.

[6] 王焘. 外台秘要[M]. 高文铸, 校注. 北京: 华夏出版社, 1993: 175.

[7] 颜乾麟. 水蛭治疗血管瘤[J]. 中医杂志, 1993, 34(3): 133-134.

[8] 李萍, 吴林辉. 朱松毅治疗血管瘤医案 1 则[J]. 吉林中医药, 2012, 32(10): 1067.

[9] 薛己. 薛氏医案[M]. 卷三. 清嘉庆十四年, 1809.

[10] 林珮琴. 类证治裁[M]. 李德新, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 528-530.

[11] 丁甘仁. 医案医话医论卷·丁甘仁医案[M]. 苏礼, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 511.

[12] 佚名. 陈莘田外科方案[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 216-219.

[13] 张景岳. 景岳全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994.

[14] 李中梓. 医宗必读·积聚篇[M]. 王卫, 等, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2012: 206-207.

[15] 陈修园. 医医偶录[M]. 上海:上海科学技术出版社,1986:4.

[16] 张锡纯, 医学衷中参西录[M]. 王云凯, 杨医亚, 李彬之, 校点. 石家庄:河北科学技术出版社,1985:6.

[17] 王留晏, 陈露, 张克克. 肺癌从脾肾论治体悟[J]. 陕西中医药大学学报,2019,42(1):40-43.

[18] 薛己. 薛氏医案[M]. 木燕子, 校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:272.

[19] 顾世澄. 疡医大全[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:113.

[20] 关秋红, 武维屏. 从肝论治肺癌十法[J]. 现代中医临床,2015,22(6):47-49.

[21] 杨明明, 张玉桥, 白鹿原, 等. 从肝论治肺癌[J]. 中医学报. 2019,34(12):2504-2506.

[22] 张霆. 晚期肺癌从肝论治探析[J]. 中国中医药信息杂志. 2007,14(2):77-78.

[23] 陈实功. 外科正宗[M]. 胡晓峰, 整理. 北京:人民卫生出版社, 2007:97-105.

[24] 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. 上海中医药杂志,2016,50(12):10-14.

[25] 冯解语, 罗斌, 董昌盛, 等. 田建辉治疗肺癌转移的用药规律[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(3):101-106.

[26] 田建辉, 上官文姬. 补肾治则在肺癌治疗中应用探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(4):9-11.

[27] 罗伟杰, 胡伟, 田玉美. 田玉美教授治疗肺癌经验[J]. 湖北中医杂志,2015,37(1):24-25.

[28] 郑红刚, 花宝金, 朴炳奎. 朴炳奎辨治肺癌学术思想与经验探析[J]. 中医杂志,2010,51(4):304-306.

[29] 丰哲, 程琦, 韦坚. 韦贵康从脾肾论治肺癌骨转移[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):757-759.

[30] 高秉钧. 疡科心得集[M]. 田代华, 整理. 北京:人民卫生出版社,2006:37-38.

[31] 李挺. 医学入门[M]. 何永, 韩文霞, 校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:726.

[32] HUANG J, XU BH, MO HN, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma[J]. Clinical Cancer Research; an Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2018, 24(6):1296-1304.

[33] FANG WF, YANG YP, MA YX, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. The Lancet Oncology, 2018, 19(10):1338-1350.

[34] 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.

[35] 田代华, 整理. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.

[36] 陈晨, 贾立群, 娄彦妮, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎发病及治疗的中医思考[J]. 中国中医急症, 2022, 31(3):425-428, 432.

[37] 陈泓志, 梁伟林, 顾瞻, 等. 程序性细胞死亡蛋白-1 及其配体抑制剂免疫相关不良反应的中医病因病机及治法[J]. 世界中医药, 2021, 16(9):1386-1390, 1399.

(修回日期:2023-10-20 编辑:巩振东)