Traditional Chinese Medicine 中医学, 2023, 12(11), 3317-3322
Published Online November 2023 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/tcm
https://doi.org/10.12677/tcm.2023.1211494

中医药治疗非小细胞肺癌EGFR-TKIs相关性腹泻的研究进展

李锐平

黑龙江省中医药大学第一临床医学院，黑龙江 哈尔滨

收稿日期：2023年10月17日；录用日期：2023年11月15日；发布日期：2023年11月27日

摘 要

非小细胞肺癌(NSCLC)是我国最常见的恶性肿瘤，EGFR-TKI作为靶向药物治疗晚期NSCLC效果显著。但EGFR-TKIs相关性腹泻的发生会影响患者的生活质量，降低靶向治疗的依从性，耽误疾病的治疗。中医药在治疗EGFR-TKIs相关性腹泻方面具有一定的优势，甚至可以辅助靶向药物预防疾病复发与转移。文章对现有文献进行总结和提炼，概述中医药治疗EGFR-TKIs相关性腹泻的进展。

关键词

非小细胞肺癌，EGFR-TKIs，腹泻，治法

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating EGFR-TKIs Related Diarrhea in Non-Small Cell Lung Cancer

Ruiping Li

The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 17th, 2023; accepted: Nov. 15th, 2023; published: Nov. 27th, 2023

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common malignant tumor in China, and EGFR-TKI is effective as a targeted drug in the treatment of advanced NSCLC. However, the occurrence of EGFR-TKIs-associated diarrhea will affect the quality of life of patients, reduce the compliance of targeted therapy, and delay the treatment of the disease. Traditional Chinese medicine has certain

文章引用: 李锐平. 中医药治疗非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 相关性腹泻的研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(11): 3317-3322.
DOI: 10.12677/tcm.2023.1211494

advantages in the treatment of EGFR-TKIs-associated diarrhea, and can even assist targeted drugs to prevent disease recurrence and metastasis. This article summarizes and refines the existing literature, and summarizes the progress of traditional Chinese medicine in the treatment of EGFR-TKIs-associated diarrhea.

Keywords

NSCLC, EGFR-TKIs, Diarrhea, Treatment Method

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

据我国最新数据显示，肺癌在所有恶性肿瘤新发病例中排在首位，而我国肺癌死亡人数占恶性肿瘤总死亡人数的 23.9%，同样排名在第 1 位[1]。早期肺癌患者多无明显症状，大多数患者确诊时已属于晚期，近五年来晚期肺癌生存率在 20%左右[2]。对于晚期肺癌的临床疗效评价主要通过中位总生存期判定[3]，临床研究表明[4]化疗联合靶向治疗晚期肺癌患者中位生存期可以高达 50.9 个月，因此除了提高晚期肺癌的生存率、延长患者中位生存期仍是目前临床上主要治疗目的之一。在精准医疗时代，临床以病理分型为标准，将肺癌分为小细胞肺癌(SCLS)和非小细胞肺癌(NSCLC)两个大类，针对不同类型制定相应精准治疗方案，从而更有效的延长患者中位生存时间[5]。研究[6] [7]发现 NSCLC 患者存在重要突变基因，如表皮生长因子受体(EGFR)基因和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因等，以此作为治疗靶点，使用相关靶点抑制剂，可以改善肿瘤临床分期并延长患者中位生存时间。总体突变率高达 51.4%的 EGFR 基因是治疗靶点中最常见的驱动基因[8]，针对此类基因突变的靶向药物 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)已成为指南推荐的晚期 NSCLC 患者一线治疗方案，常用药物包括奥希替尼、吉非替尼、阿美替尼、伏美替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼或达克替尼等[9]。

EGFR-TKIs 方案在显著延长中位生存期的同时，却存在相关不良反应[10] [11]。一项临床数据表明[12]，患者在治疗期间主要不良反应为肝功能损伤(59.0%)、骨髓抑制(43.6%)、皮肤反应(25.6%)、胃肠道反应(17.9%)等，虽对治疗未造成明显影响，但严重影响患者生活质量及对于药物使用的依存性下降。现代医学对于 EGFR-TKIs 相关不良反应的处理多以对症治疗为主，但临床治疗效果不佳，部分患者症状缓解不明显且停药后易反复。但中医药治疗注重整体治疗、标本兼治及辨证施治，其能够在协助靶向药物治疗癌症本身的同时，极大程度的缓解 EGFR-TKIs 相关性不良反应，改善临床症状，提高患者整体生存质量，减少疾病的复发与转移[13]。

2. 西医对 EGFR-TKIs 相关腹泻的认识及处理

研究[14] [15]表明，腹泻是 EGFR-TKIs 最常见的不良反应之一，目前报道的总体发生率为 9.5%~95.25%，严重腹泻发生率为 1%~14.4%。有研究[16]认为腹泻的发生率及严重程度与 EGFR-TKIs 的药物效力有关，即腹泻的出现一定程度上也代表靶向药物的有效性。EGFR-TKIs 导致腹泻的机制目前尚不明确，有学者[17]发现 EGFR-TKIs 可能导致肠道氯离子分泌明显增加，进而发生分泌性腹泻；也有学者[18]认为由于药物对肠道上皮细胞中内皮生长因子受体信号传导的干预，使肠道上皮的生长修复能力下降，出现肠粘膜萎缩，进而出现腹泻；国内研究者[19]通过动物实验发现内质网应激是 EGFR-TKIs 造

成肠上皮损伤的机制之一；一项临床观察研究[20]考虑腹泻或与胃肠道动力的异常也有关。

EGFR-TKIs 相关性腹泻在临床上主要表现为大便次数明显增多和大便性质改变，通常为稀便、水样便或黏脓便，严重腹泻时伴有口渴和皮肤弹性下降等脱水症状。对于出现上述症状的患者，国际上往往以改变饮食、使用易蒙停或思密达等止泻西药对症治疗为主，但若腹泻严重则需要停用靶向药以缓解患者症状[21]。

3. 中医对 EGFR-TKIs 相关性腹泻的病因病机认识

根据患者临床症状，EGFR-TKIs 相关性腹泻辨病当属于中医“泄泻”范畴，但其与传统“泄泻”不同，此病的发生与 EGFR-TKIs 作用于人体密切相关，临床辨病时当与其他原因导致的腹泻相鉴别。对此病的病因病机，诸多医家从多方面，多角度进行了研究探讨，总结概括为以下几个方面。

3.1. 基于“阴阳平衡”理论探讨

中医认为人体阴阳失衡是疾病产生的根本原因。遵《内经》“阴平阳秘，精神乃治”之旨，中医治疗以平调阴阳为治疗大法，通过药物偏性来纠正人体失衡的阴阳，达到治疗目的[22]。荣震等[23]认为 EGFR-TKIs 的作用靶点较为单一，作用效果较强，从中医角度即药物偏性较大，单独使用缺乏相互制衡的机制，纠正人体阴阳的同时，不能中病即止，容易造成另外的阴阳失衡，发而为病。

3.2. 基于“肺与大肠相表里”理论的探讨

《灵枢·经脉》云：“肺手太阴之脉……下络大肠……上膈属肺”“大肠手阳明之脉……络肺，下膈属大肠”其以经脉关系为基简要阐明了肺与大肠的密切关系。巢元方在《诸病源候论》[24]中提出“肺与大肠为表里”理论，认为肺与大肠存在表里脏腑关系，在生理功能上的相互联系，在病理状态下的相互影响，肺主要通过对气机和津液两个环节调节、影响着大便[25]。庞德湘等[26]认为 EGFR-TKIs 属攻伐之品，应归于中医“药毒”范畴，作为治疗肺癌的靶向药物其易上犯于肺，破坏了气机和津液在肺与大肠之间的正常传导路径，发为泄泻。李晶等[27]依据靶向药物使用后肠道菌群变化，从现代医学角度侧面印证了 EGFR-TKIs 相关性腹泻与“肺与大肠相表里”的理论有关。

3.3. 从“脾虚失运”理论探讨

古代医家认为泄泻的病机之本为脾胃虚弱，《景岳全书·泄泻》中记载：“泄泻之本，无不由于脾胃……脾弱者，因虚所以易泻，因泻所以愈虚，盖关门不固也”。胃为水谷之海，而脾主运化，脾健胃和，则水谷腐熟而化气生血；若脾胃虚弱，失于健运，清浊不分，水谷混杂而下，则发为泄泻[28]。泄泻日久则会兼有“阴伤”，《景岳全书》言：“气随泻去，气去则阳衰，阳衰则寒从中生，固不必外受风寒而始谓之寒也。且阴寒性降，下必及肾，故泻多必亡阴”。泄泻日久不愈，正常水液化阴不足，且气随水液而泻，则易耗气伤阴。符合叶天士所言，泄泻久治不效，乃因“阴水素亏”[29]。因此泄泻除脾胃虚弱外，还可能兼有气阴两伤的病机。

现代研究者认为 EGFR-TKIs 相关性腹泻的病机也与脾胃虚弱相关。刘辉等[30]认为“药毒”为苦寒之品易致阳气受损，而五脏中与阳气最为密切的乃脾、肾。药毒苦寒攻伐脾胃，脾胃运化失调，肠道分清泌浊功能失职，出现泄泻。胡洁等[31]总结 EGFR-TKIs 相关性腹泻除“药毒”外，亦有“体虚”之因。肺癌晚期患者大多病程较长，久病必致正气虚衰，而脾为后天之本，亦随久病而虚弱，加之“药毒”攻伐，脾胃虚弱则运化无力，发为泄泻。孙建立等[32]通过对比 NSCLC 肺癌患者使用靶向药治疗前后中医证型的变化，发现吉非替尼治疗后患者多出现腹泻、口干、口腔溃疡、舌质转为暗红、舌苔转薄甚至光剥等症状，从中医症状分析，属气阴两虚、脾弱痰蕴所致。

3.4. 从“寒热错杂”理论研究

肿瘤患者的病因病机复杂，《医宗必读·积聚》曰：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。患者发病前或为情志抑郁之体，气滞则痰瘀内生，郁久成癌毒，随着病程的延长，一方面癌毒日久亦郁而化热，另一方面邪盛正虚，日久气血生化乏源，加之繁杂的抗肿瘤药物多为寒凉之品，易伤阳耗气损伤脾胃[33]。两方面相互作用于人体则出现寒热错杂之象，毒热内淤，脾失健运，肾失温煦共同影响水谷运化，发为泄泻。

RGFR-TKIs 相关性腹泻这一疾病的特殊性，也决定了其病因病机的复杂性，究其根本，或许更多为多因素，多渠道，多环节的综合作用发而为病。

4. 中医药对 EGFR-TKIs 相关性腹泻的治疗研究

各医家以患者四诊症候为基，辨证施治，采用经方加减或自拟方，治以平调阴阳、健脾益气及益气温阳等方法，在防治 EGFR-TKIs 相关性腹泻方面取得一定疗效。

一项基于数据挖掘中医治疗非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 腹泻用药规律的研究中，通过分析常用中药四气、五味及归经等属性，发现使用的药物以平性居多，药性和缓、平补脾胃，注重甘味药物养脾胃，同时佐以辛苦之味，辛开苦降、升清降浊，调整人体阴阳[34]。

现代医家在治疗 EGFR-TKIs 相关性腹泻的过程中，常用肺肠同治、整体兼顾的治疗思路，如此不仅治疗腹泻的效力增加，同时可以医治肺癌本身，辅助靶向药物延长患者中位生存期。庞德湘教授[32]对此类患者临床上常用千金苇茎汤合参苓白术散加减。千金苇茎汤起清热、化痰、解毒之效；联合参苓白术散的应用，正所谓培土生金，健脾益气，渗湿止泻的同时补肺气、去肺内癌毒，防治肺癌复发。郝迎旭教授[35]治疗 RGFR-TKIs 腹泻以益气健脾，兼以解毒为治则，除黄芪、党参、红景天、芡实等补气健脾药物外，适当佐以清热解毒之品，如土茯苓，山慈菇及石见穿等以解毒抗瘤。芪莲合剂(人参、黄芪、白术、茯苓、白花蛇舌草、半枝莲等)将攻补融为一体，补虚止泻的同时祛除癌毒外出，姜婷[36]通过临床观察发现，此方有明显的减轻肺腺癌 EGFR-TKIs 相关性腹泻的作用，同时通过动物实验证明对于患者肠道菌群具有恢复作用。

基于脾虚失运的病机，对于 EGFR-TKIs 相关性腹泻表现为乏力、纳差、便溏的患者，通过补脾益气可以达到良好治疗效果。杨璐萍[37]等研究发现具有健脾渗湿之效的参苓白术散可有效缓解吉非替尼所致脾胃虚弱型腹泻。高萍教授[38]以健脾益气为原则，方用太子参、白术、山药、黄连、干姜等药物治疗一例吉非替尼所致腹泻的患者，三诊后患者大便已成形。章淼等[39]以调理脾胃，固本益源为基，自拟理脾固本汤(白术，白茯苓，陈皮，半夏，神曲，麦芽等)临床治疗中有疗效显著且复发率低的特点。

刘娇林[40]在一项临床观察研究中用益气温阳法治疗 EGFR-TKIs 相关腹泻，取得了较好的效果。其治法方药切中脾胃虚弱、肾阳不足之证，除党参、白术等益气健脾药外，加以温阳药物如肉桂、干姜温阳除湿，附以木香、肉豆蔻等补脾行气，补而不滞。为防治泄泻日久出现气阴两伤[41]，刘嘉湘教授[32]主张若腹泻明显当佐以敛阴止泻药物，如石斛、淮山药、白扁豆、菟丝子、诃子等，以免伤阴益甚之弊。

临床上一部分 EGFR-TKIs 相关性腹泻的患者，除大便次数增多外，兼有脘腹痞满、纳差等症状，舌脉表现为舌红，苔黄腻，脉沉数或细数。中医辨证属于上热下寒，寒热错杂。张兴龙[42]通过临床研究发现加味半夏泻心汤(半夏泻心汤加黄芪、茯苓、白术、乌梅化裁)，具有辛开苦降，平调寒热，益气健脾的功效，可以有效改善阿法替尼相关性腹泻患者的相关中医症候。李寅等[19]则通过六经辨证理论从厥阴病论治，使用乌梅丸加味治疗 EGFR-TKIs 相关性腹泻，在临床研究中治疗有效率达到 87.5%，治疗效果显著，同时此为丸剂治疗，服用方便，依从性高，为患者诊治提供新的治疗思路。

5. 结语与展望

近年来，在防治 EGFR-TKIs 相关性腹泻方面，中医药发挥了整体观念与辨证论治的独特优势，从不同临床思维出发，给予患者相应的治疗方案，多取得了良好的临床疗效。但从现代医学角度验证治疗机理上还缺乏深入研究。如果能开展多中心、大样本的临床研究对中西医药治疗 EGFR-TKIs 相关性腹泻具有重要意义，值得进一步深入研究。

参考文献

[1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al*. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA*: *A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

[2] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al*. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108

[3] Harðardottir, H., Jonsson, S., Gunnarsson, O., Hilmarsdottir, B., Asmundsson, J., Gudmundsdottir, I., Saevarsdottir, V.Y., Hansdottir, S., Hannesson, P. and Gudbjartsson, T. (2022) Advances in Lung Cancer Diagnosis and Treatment: A Review. *Laeknabladid*, **108**, 17-29.

[4] Hosomi, Y., Morita, S., Sugawara, S., *et al*. (2020) Gefitinib Alone versus Gefitinib plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 115-123. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01488

[5] Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L.V., Gainor, J.F. and Heist, R.S. (2021) Lung Cancer. *The Lancet*, **398**, 535-554. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00312-3

[6] Rami-Porta, R., Call, S., Dooms, C., *et al*. (2018) Lung Cancer Staging: A Concise Update. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1800190. https://doi.org/10.1183/13993003.00190-2018

[7] Jonna, S. and Subramaniam, D.S. (2019) Molecular Diagnostics and Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): An Update. *Discovery Medicine*, **27**, 167-170.

[8] Shi, Y., Au, J.S., Thongprasert, S., *et al*. (2014) A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 154-162. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000033

[9] Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., *et al*. (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 41-50. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662

[10] Lu, S., Dong, X., Jian, H., *et al*. (2022) AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletionor L858R Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3162-3171. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02641

[11] Cheng, Y., He, Y., Li, W., Zhang, H.L., Zhou, Q., Wang, B., Liu, C., Walding, A., Saggese, M., Huang, X., Fan, M., Wang, J. and Ramalingam, S.S. (2021) Osimertinib versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. *Targeted Oncology*, **16**, 165-176. https://doi.org/10.1007/s11523-021-00794-6

[12] Jin, W., Feng, L., Hu, X.S., Wang, Z.J., Hao, X.Z. and Lin, L. (2023) Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy as First-Line Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Medical Journal*, **103**, 1196-1201. (In Chinese)

[13] 俞仪萱, 李嘉, 张旭, 等. 中医药治疗抗肿瘤分子靶向药物相关腹泻的Meta分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(7): 805-815. https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2022.07.020

[14] Wu, Y.L., Zhou, C., Hu, C.P., *et al*. (2014) Afatinib versus Cisplatin plusGemcitabine for Firstline Treatment of Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harbouring EGFR Mutations (LUX-Lung6): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 213-222. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1

[15] Shi, Y.K., Wang, L., Han, B.H., *et al*. (2017) 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. *Annals of Oncology*, **28**, 2443-2450. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx359

[16] Takeda, M., Okamoto, I., Tsurutani, J., *et al*. (2012) Clinical Impact of Switching to a Second EGFR-TKI after a Severe AE Related to a First EGFR-TKI in EGFR-Mutated NSCLC. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **42**, 528-533.

https://doi.org/10.1093/jjco/hys042

[17] Bowen, J.M. (2014) Development of the Rat Model of Lapatinib-Induced Diarrhoea. *Scientiflca*, **2014**, Article ID: 194185. https://doi.org/10.1155/2014/194185

[18] Bowen, J.M. (2013) Mechanisms of TKI-Induced Diarrhea in Cancer Patients. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, **7**, 162-167. https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e32835ec861

[19] 李寅, 牟文超, 梁波, 等. 乌梅丸加味对肺癌 EGFR-TKI 靶向治疗相关性腹泻疗效及作用机制探讨[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(6): 1122-1126. https://doi.org/10.16448/j.cjtcm.2022.0632

[20] 胡玲娜. 分子靶向药物 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂诱导的肠上皮损伤及其机制[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京大学, 2012.

[21] 胡洁, 林丽珠, 骆肖群, 等. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81.

[22] 李瑾瑜, 丘余良. 从阴平阳秘浅谈免疫平衡[J]. 光明中医, 2023, 38(14): 2837-2841.

[23] 刘秋月. 基于数据挖掘探讨荣震教授运用中药联合 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的用药规律和临证经验[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2023. https://doi.org/10.27879/d.cnki.ggxzy.2022.000179

[24] 巢元方. 诸病源候论[M]. 鲁兆麟, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.

[25] 郑秀丽, 杨宇, 唐洪屈, 等. 从肺对大便的调节探讨"肺与大肠相表里" [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 429-430.

[26] 付焕萍, 庞德湘. 浅析庞德湘运用培土生金法治疗肺癌的临床经验[J]. 黑龙江中医药, 2014, 43(6): 46-47.

[27] 李晶, 方灿途, 孟金成, 等. 基于"肺与大肠相表里"理论探讨肺癌靶向药物相关性腹泻与肠道菌群关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(8): 944-947.

[28] 侯一鸣, 郭峥, 卞国本. 基于"脾健不在补贵在运"思想论治小儿泄泻[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 835-837. https://doi.org/10.13463/j.cnki.cczyy.2022.08.003

[29] 宋瑞芳. 《南雅堂医案》泄泻门医案治疗分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(4): 83-85. https://doi.org/10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.04.019

[30] 刘辉, 王筱, 李全耀, 等. 靶向药物相关性腹泻的中医治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(4): 197-200. https://doi.org/10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.04.042

[31] 姜雨佳, 孟恺涵, 翟笑枫. 靶向药物相关胃肠不良反应的中医防治[J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1206-1209.

[32] 孙建立, 刘嘉湘. 中医辨证结合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及证候变化分析[J]. 四川中医, 2009, 27(11): 64-66.

[33] 范振佳, 黄金昶, 周慧锋, 等. 基于数据挖掘分析中医治疗非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 腹泻用药规律[J]. 现代中医临床, 2021, 28(3): 59-63, 76.

[34] 胡正国, 庞德湘. 庞德湘教授治疗肺癌靶向治疗所致腹泻经验总结[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(4): 18-20.

[35] 范振佳. 郝迎旭教授中医治疗非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 相关腹泻经验总结[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[36] 姜婷. 基于"脾为之卫"理论研究芪莲合剂调节肠道菌群提高肺腺癌 EGFR-TKI 疗效的机制[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2023. https://doi.org/10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000668

[37] 杨璐萍, 卢建峰, 余倩如, 等. 参苓白术散缓解吉非替尼所致腹泻的机制假说[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2701-2703.

[38] 朱金霞, 高萍. 高萍运用健脾益气法治疗吉非替尼所致腹泻经验[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(23): 16-17. https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2019.2309

[39] 章淼, 吴娟. 理脾固本汤化裁治疗中晚期非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 靶向治疗后胃肠道不良反应的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 139-142. https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2021.07.039

[40] 刘姣林, 闫磊, 邬雨春, 等. 益气温阳法治疗非小细胞肺癌口服 EGFR-TKI 所致腹泻的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(10): 5-8. https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2020.10.003

[41] 屠洪斌, 董志毅, 王少墨, 等. 原发性肺癌中医证型规律与化疗及靶向治疗的相关性研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(9): 1997-2001.

[42] 张兴龙. 加味半夏泻心汤联合洛哌丁胺治疗阿法替尼相关性腹泻的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.