

消疹止痒喷剂治疗表皮生长因子受体抑制剂相关性皮疹的临床观察^Δ

陈琳^{1*},程宗琦^{1#a},陶敏^{2#b},毛叶勤¹,闫兆威¹,宋伟华¹(1.苏州大学附属第一医院药学部,江苏苏州215006;2.苏州大学附属第一医院肿瘤科,江苏苏州215006)

中图分类号 R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)17-2370-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.18

摘要 目的:观察消疹止痒喷剂治疗表皮生长因子受体抑制剂(EGFRI)相关性皮疹的临床疗效及安全性。方法:选择2015年5月—2016年5月于我院肿瘤科确诊为恶性肿瘤、接受EGFRI治疗后出现皮疹的患者60例,按患者用药意愿分成试验组(40例)和对照组(20例)。对照组患者不采取任何药物治疗皮疹;试验组患者使用消疹止痒喷剂喷患处,治疗频次由医师根据皮疹分级确定为1级1~2次/d、2级2~3次/d、3级3~5次/d,共治疗2周。比较两组患者治疗前后的皮疹分级及改善情况、瘙痒分级及改善情况、生活质量指标调查表(DLQI)评分,以及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者的皮疹和瘙痒分级情况,以及DLQI评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者的皮疹和瘙痒分级情况较本组治疗前及对照组均显著好转,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患者的皮疹治疗总有效率(67.50%)、瘙痒治疗总有效率(70.00%)均显著高于对照组(分别为20.00%、15.00%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者的DLQI评分显著低于本组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后的DLQI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者未见明显不良反应发生。结论:消疹止痒喷剂能有效缓解EGFRI相关性皮疹症状,减轻瘙痒感,提高患者生活质量。

关键词 消疹止痒喷剂;表皮生长因子受体抑制剂;皮疹;瘙痒;生活质量

Clinical Observation of Xiaozhen Zhiyang Spray in the Treatment of EGFRI-associated Rash

CHEN Lin¹, CHENG Zongqi¹, TAO Min², MAO Yeqin¹, YAN Zhaowei¹, SONG Weihua¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of Xiaozhen zhiyang spray in the treatment of EGFRI-associated rash. METHODS: A total of 60 malignant tumor patients suffering from rash induced by EGFRI were divided into trial group (40 cases) and control group (20 cases) according to the patient's willingness. Control group didn't received any therapy for rash. Trial group received Xiaozhen zhiyang spray for several times a day according to the degree of rash as 1-2 times/d for first degree, 2-3 times/d for second degree, 3-5 times/d for third degree, and the treatment course lasted for 2 weeks. Rash degree and improvement, itching degree and improvement, daily life quality index (DLQI) score before and after treatment as well as the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: before treatment, there was no statistical significance in rash and itching degree, or DLQI score between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, rash and itching degree of trial group were improved significantly compared to before treatment and control group, with statistical significance ($P<0.05$). The total response rates of rash and itching therapy in trial group were significantly higher than control group (67.50% vs. 20.00%, 70.00% vs. 15.00%), with statistical significance ($P<0.05$). DLQI score of trial group was significantly lower than before treatment and control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in DLQI score of control group before and after treatment ($P>0.05$). No obvious ADR was found in trial group. CONCLUSIONS: Xiaozhen zhiyang spray can effectively relieve EGFRI-associated rash and itching as well as improve the quality of life for patients.

KEYWORDS Xiaozhen zhiyang spray; EGFRI; Rash; Itching; Quality of life

表皮生长因子受体(Epidermal growth factor recep-

^Δ 基金项目:江苏省中医药科技项目(No.YB2015175);苏州市科技发展计划项目(No.SYSD2014144)

* 主管中药师,硕士。研究方向:中药药理学。电话:0512-67973020。E-mail:chenliner198506@163.com

#a 通信作者:主任中药师。研究方向:中药药剂学。电话:0512-67973002。E-mail:czqjy@126.com

#b 通信作者:主任医师,博士。研究方向:肿瘤内科学。电话:0512-67972217。E-mail:taomin@suda.edu.cn

tor, EGFR)是一种酪氨酸激酶受体,其介导的信号通路是肿瘤发生、发展的重要调节途径。研究表明,应用药物阻断EGFR信号传导通路能够抑制肿瘤细胞的分化增殖,促进肿瘤细胞凋亡,使肿瘤的生长受到抑制,进而延长患者生存期^[1]。在此背景下,EGFR抑制剂(Epidermal growth factor receptor inhibitor, EGFRI)应运而生,并成为生物靶向治疗的重要组成部分。常用EGFRI包括小分子酪氨酸激酶抑制剂[如吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替

尼(Erlotinib)、伊马替尼(Imatinib)]和大分子单克隆抗体[如西妥昔单抗(Cetuximab)]等。这些药物已成为非小细胞肺癌、直肠癌、胃癌等恶性肿瘤的一线治疗药物。

由于EGFR在体内的分布特点,EGFRI对人体表皮组织及其附属物,包括皮肤、毛发等具有特殊的不良反应,主要表现为皮疹、瘙痒、皮肤干燥、皮肤红斑、甲沟炎及甲裂、毛发改变(如斑秃、脱发)和色素沉着等,严重时可能影响患者的生活质量和药物最佳剂量的实施。EGFRI的皮肤毒性中最突出的是痤疮样皮疹,也是患者最不能耐受的一类毒性反应,发生率高达70%^[2-3]。而且,有研究表明,皮疹的有无及其严重程度又与EGFRI的疗效呈正相关性^[4]。因此,寻找一种合理的方法治疗EGFRI相关性皮疹具有重要意义。但以往的治疗手段非常局限,主要为激素和抗生素类药物,长期使用的副作用较大。目前,从中药中寻找针对疾病靶标的创新药物已经成为研究热点,且中药在治疗皮肤病方面有一定的优势,因此探索、筛选有效中药和中药复方制剂治疗EGFRI相关性皮疹具有较高的研究价值。本研究拟对我院协定方消疹止痒喷剂治疗EGFRI相关性皮疹的临床疗效进行评估,为该病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断、纳入与排除标准

诊断标准:经病理诊断确认的恶性肿瘤患者,通过口服、注射等途径使用EGFRI(厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、西妥昔单抗等)后出现了痤疮样皮疹、瘙痒症状。

纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)皮疹分级 \leq 3级;(3)年龄为18~80岁;(4)患者一般情况良好,卡氏(KPS)评分 \geq 60分,预计生存期 \geq 3个月;(5)治疗依从性好。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)使用EGFRI前已患有皮疹者;(3)近期使用过其他方法治疗EGFRI相关性皮疹者;(4)皮疹非常严重,已危及生命安全,皮疹分级 $>$ 3级者;(5)智力及精神障碍患者;(6)语言表达障碍者;(7)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选择2015年5月—2016年5月于我院肿瘤科确诊为恶性肿瘤、接受EGFRI治疗后出现皮疹的患者60例,按其用药意愿分为试验组40例和对照组20例。试验组患者中男性23例(57.50%)、女性17例(42.50%);年龄47~80岁,平均年龄(65.23 \pm 8.14)岁;使用厄洛替尼11例(27.50%)、吉非替尼14例(35.00%)、伊马替尼13例(32.50%)、西妥昔单抗2例(5.00%)。对照组患者中男性12例(60.00%)、女性8例(40.00%);年龄47~75岁,平均年龄(64.05 \pm 9.43)岁;使用厄洛替尼6例(30.00%)、吉非替尼5例(25.00%)、伊马替尼7例(35.00%)、西妥昔单抗2例(10.00%)。两组患者上述一般资料比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05),具有可比

性。由于消疹止痒喷剂为我院协定处方成品制剂,在我院应用多年,安全性较高,故本研究经医院批准,免除了伦理委员会审查。研究方案口头告知患者,其中同意使用该制剂的患者列入试验组,不同意使用本制剂且不愿使用其他药物治疗、以期自愈的患者则列入对照组。

1.3 治疗方法

对照组患者不采取任何药物治疗皮疹。试验组患者使用消疹止痒喷剂喷患处,治疗频次由医师根据皮疹分级确定:1级,1~2次/d;2级,2~3次/d;3级,3~5次/d,共治疗2周。使用本品前摇匀药液,若需用于面部,在用药时紧闭口眼。

1.4 观察指标及判定标准

(1)比较两组患者治疗前后的皮疹分级情况,以及皮疹改善情况。参照2009年美国卫生和公众服务部发布的常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0版)中痤疮样皮疹的等级划分标准^[5],评估患者的皮疹分级——1级:丘疹和脓疱范围 $<$ 10%体表面积;2级:丘疹和脓疱范围为10%~30%体表面积,患者伴有心理影响,生活活动受限;3级:丘疹和脓疱范围 $>$ 30%体表面积,患者生活活动受限,局部感染,需要口服抗菌药物;4级:丘疹和脓疱遍布全身表面,有广泛多重感染,需要静脉给予抗菌药物,危及生命;5级:导致患者死亡。皮疹改善情况的疗效判定标准^[6-7]——痊愈:皮疹消失,无症状,无感染;显效:皮疹分级下降2个等级及以上,丘疹和脓疱明显减少或范围明显缩小,主观症状明显减轻;有效:皮疹分级下降1级,丘疹和脓疱有所减少或范围缩小,主观症状有所减轻;无效:皮疹分级无变化或上升1个等级及以上,主观症状无变化或加重。总有效=痊愈+显效+有效。(2)比较两组患者治疗前后的瘙痒分级情况,以及瘙痒改善情况。参照CTCAE 4.0版中瘙痒症的等级划分标准^[5]——1级:轻度或局限性瘙痒,需要局部治疗;2级:瘙痒呈集中或广泛分布,间歇性发作,搔抓可引起皮肤改变(肿胀、丘疹、脱皮、苔藓样、渗出),需要口服药物治疗,患者生活活动受限;3级:瘙痒呈集中或广泛分布,持续性发作,严重影响患者日常生活活动或睡眠,需要口服可的松或免疫抑制剂治疗。瘙痒改善情况的疗效判定标准^[8-9]——痊愈:瘙痒消失,无主观症状;显效:瘙痒分级下降2级,主观症状明显减轻;有效:瘙痒分级下降1级,主观症状有所减轻;无效:瘙痒等级无变化或上升1级,主观症状无变化或加重。总有效=痊愈+显效+有效。(3)比较两组患者治疗前后的生活质量改善情况。根据皮肤病生活质量指标调查表(Dermatology life quality index, DLQI)^[10]对患者的生活质量进行评估:“非常严重”计3分;“严重”计2分;“少些”计1分;“无”计0分。一共10题,总分0~30分,得分越低,表示生活质量越高。(4)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后皮疹分级及皮疹改善情况比较

治疗前,两组患者的皮疹分级情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组的3级皮疹患者占比由治疗前的35.00%降至10.00%,2级皮疹患者占比由60.00%降至27.50%,1级皮疹患者占比由5.00%升至62.50%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的2级皮疹患者占比由65.00%降至40.00%,1级皮疹患者占比由10.00%升至25.00%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3级皮疹患者占比由25.00%升至35.00%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的1、2、3级皮疹分级占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。试验组患者的皮疹治疗总有效率显著高于对照组(67.50% vs. 20.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表1 两组患者治疗前后皮疹分级情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of rash degree between 2 groups before and after treatment [case(%)]

组别	n	时间	1级	2级	3级	4级	5级
试验组	40	治疗前	2(5.00)	24(60.00)	14(35.00)	0	0
		治疗后	25(62.50)**	11(27.50)**	4(10.00)**	0	0
对照组	20	治疗前	2(10.00)	13(65.00)	5(25.00)	0	0
		治疗后	5(25.00)*	8(40.00)*	7(35.00)	0	0

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,* $P < 0.05$

表2 两组患者皮疹改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the improvement of rash between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	40	0	6(15.00)	21(52.50)	13(32.50)	27(67.50)*
对照组	20	0	0	4(20.00)	16(80.00)	4(20.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后瘙痒分级及瘙痒改善情况比较

治疗前,两组患者的瘙痒分级情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组的3级瘙痒患者占比由治疗前的37.50%降至5.00%,2级瘙痒患者占比由57.50%降至25.00%,1级瘙痒患者占比由5.00%升至70.00%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者的瘙痒分级占比于治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的1、2、3级瘙痒分级占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。试验组患者的瘙痒治疗总有效率显著高于对照组(70.00% vs. 15.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.3 两组患者生活质量改善情况比较

治疗前,两组患者的DLQI评分比较,差异无统计学

表3 两组患者治疗前后瘙痒分级情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of itching degree between 2 groups before and after treatment [case(%)]

组别	n	时间	1级	2级	3级
试验组	40	治疗前	2(5.00)	23(57.50)	15(37.50)
		治疗后	28(70.00)**	10(25.00)**	2(5.00)**
对照组	20	治疗前	2(10.00)	11(55.00)	7(35.00)
		治疗后	4(20.00)	9(45.00)	7(35.00)

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,* $P < 0.05$

表4 两组患者瘙痒改善情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the improvement of itching between 2 groups[case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	40	0	11(27.50)	17(42.50)	12(30.00)	28(70.00)*
对照组	20	0	0	3(15.00)	17(85.00)	3(15.00)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组患者的DLQI评分显著低于本组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗前后的DLQI评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗前后DLQI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 5 Comparison of DLQI score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	治疗前	治疗后
试验组	40	11.63 \pm 3.29	7.40 \pm 2.92**
对照组	20	11.10 \pm 2.95	10.40 \pm 3.20

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$;vs. control group,* $P < 0.05$

2.4 两组患者不良反应比较

试验组患者未见明显不良反应;对照组患者由于未使用药物,故未予关注药品不良反应。

3 讨论

随着肿瘤靶向治疗方案应用的推广,分子靶向药物优良的临床疗效备受青睐,但同时其毒副反应也受到广泛关注。目前,肺癌已成为我国发病率最高的癌症,以EGFR为治疗靶点的EGFR1目前已成为非小细胞肺癌的一线治疗药物^[11-12];然而,EGFR1相关性皮疹的发生降低了患者的生活质量,使部分患者被迫减量或停药而影响了治疗效果,皮疹严重时甚至会危及患者生命。由于发生机制的不同,EGFR1相关性皮疹不能简单套用寻常皮肤病的治疗方法。消疹止痒喷剂由我院协定处方“消疹止痒方”开发而成,该处方在我院肿瘤科具有多年的临床用药历史,在EGFR1相关性皮疹患者中拥有较好的口碑。但由于煎剂使用不便,故将此协定处方开发为更方便使用的喷剂。

在中医理论中,分子靶向药物所致皮肤毒性属于“药毒”范畴,主要是“肺热血瘀”,用宣肺凉血祛瘀之中药可辨证论治。消疹止痒方中主含5味中药,其中紫草性寒、味甘咸,能清热凉血、活血消肿、解毒透疹,为君

药;野菊花辛散苦降而长于解毒消痈,地肤子苦寒降泄、清热利湿而止痒,合为臣药;侧柏叶苦涩性寒,善清血热,为佐药;冰片性味辛凉,能清热止痛,为使药。本方以凉血活血为治疗原则,诸药合用,共奏清热解毒、凉血止血、散瘀消肿之功。现代文献研究表明,紫草主要成分为萘醌类、脂肪酸和多糖等,具有抗炎、抗病原微生物等作用^[13-14];野菊花含有挥发油、萜类、黄酮等,具有抗血小板聚集、抗微生物、抗炎等作用^[15];地肤子主含三萜皂苷、甾类化合物、生物碱等,具有消炎、抗过敏和抗瘙痒等作用^[16];侧柏叶含有黄酮、挥发油、鞣质等,具有抑菌、抗炎、止血等药理作用^[17];冰片主要为龙脑香的树脂和挥发油中取得的结晶,为三萜类化合物,具有抗菌、抗炎、消肿止痛等作用^[18]。无论从传统中医理论还是现代中药化学成分研究分析,消疹止痒喷剂治疗EGFRI相关性皮疹均具有一定的理论基础。

本研究以皮疹分级及改善情况、瘙痒分级及改善情况,以及患者生活质量评分为指标,考察了消疹止痒喷剂对EGFRI相关性皮疹的临床疗效。结果证实,该制剂疗效确切,能有效缓解EGFRI相关性皮疹症状,减轻瘙痒感,提高患者生活质量。但由于本研究观察病例数较少,后期需要收集更多病例的相关临床数据,以进一步证实本结论。

EGFRI相关性皮疹的病理机制尚未完全明确,通常认为对滤泡及滤泡间细胞表皮生长信号传导通路的干扰是关键原因^[1]。EGFRI可能改变了正常皮肤的稳态,如西妥昔单抗可阻断表皮生长因子与EGFR胞外区结合;吉非替尼或厄洛替尼能竞争性抑制ATP与受体胞浆区的结合,从而阻止自身磷酸化和激酶活化^[19]。体外研究则显示,以上改变同时伴有炎症细胞化学诱导物的释放,促进白细胞聚积,释放蛋白酶类,导致角质化细胞凋亡,而大量凋亡细胞在真皮层下蓄积,进一步损伤皮肤^[20-21]。本课题组后期将开展消疹止痒喷剂对调控角质细胞增殖分化的关键信号轴EGFR-MAPK的影响研究,采用分子生物学技术研究消疹止痒喷剂影响炎症细胞浸润的具体机制及靶点,从分子细胞学角度揭示该制剂治疗EGFRI相关性皮疹的机制。

参考文献

[1] 钱军,李慧,秦叔逵. EGFRI皮肤毒性的发生机制和处理策略[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(6): 1186-1191.

[2] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 over-expression in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2009, 28(Suppl1): S32-S37.

[3] Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(3): 460-465.

[4] Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Phase I/II study of cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) with no or slight skin reaction

on cetuximab standard dose treatment(EVEREST): pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy date[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 110(5): 980-988.

[5] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67(5): 1025-1039.

[6] 李道明,孙梅娟. 中药外洗方治疗特罗凯所致药物性皮疹临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(6): 105-106.

[7] 邓博,贾立群,崔慧娟. 中药干预表皮生长因子受体抑制剂相关性皮疹的荟萃分析[J]. 中日友好医院学报, 2016, 30(1): 30-35.

[8] 朱学骏,顾有守,沈丽玉. 实用皮肤病性病治疗学[M]. 3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 180-187.

[9] 梁云川,刘娜,刘英权. 复方甘草酸苷联合皿治林治疗尿毒症皮肤瘙痒的疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2015, 14(4): 245-248.

[10] 王晓玲,赵天恩,张喜芹. 简体中文版皮肤病生活质量指标信度和效度初探[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(9): 791-793.

[11] 郑荣寿,张思维,吴良有,等. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(1): 1-12.

[12] 裴冬,陈晓锋,束永前,等. 非小细胞肺癌中微小RNA与表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂敏感性关系的研究[J]. 肿瘤, 2012, 32(9): 755-760.

[13] 帅冬华. 紫草中化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中外医疗, 2009(22): 103-104.

[14] 刘立丰. 紫草的化学成分研究进展[J]. 中国医药指南, 2009, 7(4): 49-51.

[15] 蔡华芳. 野菊花的化学成分及药用研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2007, 18(2): 118-120.

[16] 陈雪羽. 地肤子的化学成分药理学研究进展[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(21): 11138-11139.

[17] 陈兴芬,单承莺,马世宏,等. 侧柏叶化学成分、生理活性及防脱发功能研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2010, 29(3): 1-5.

[18] 陈艳红,冯玉林. 冰片的研究进展[J]. 中国社区医师, 2013, 15(6): 10-11.

[19] 王洁. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的皮疹[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(6): 623-625.

[20] Segaert S, Chiritescu G, Lemments L, et al. Skin toxicities of targeted therapies[J]. *The Oncologist*, 2007, 12(5): 610-621.

[21] Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, et al. Density of demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. *Dermatology*, 2011, 222(2): 144-147.

(收稿日期:2016-07-29 修回日期:2016-11-09)

(编辑:胡晓霖)