

EGFR-TKI 相关口腔黏膜炎的中西医诊治研究进展

念家云 杨国旺 王笑民

(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,北京 100010)

【摘要】表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)目前已广泛用于治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌,口腔黏膜炎(OM)是 EGFR-TKI 常见不良反应之一,各代 EGFR-TKI 相关 OM 发生率不尽相同(10%~70%),其中第二代药物相关 OM 的总发生率和三级以上 OM 发生率尤为显著。EGFR-TKI 相关 OM 发生的时间多在服药 2 周左右,通常表现为阿弗他口腔溃疡,多伴有疼痛、口干、灼烧感、味觉改变等症状,不仅降低患者生活质量,且影响其治疗依从性和耐受性,甚至导致治疗中断。EGFR-TKI 相关 OM 属中医学“口疮、口糜”范畴,发生机制与该药物性偏温燥、耗伤阴液有关,治疗上首倡从火论治,清上焦实火,降下焦虚火,虚实分治,三焦定位,展现了中医药治疗该病的优势。

【关键词】口腔黏膜炎;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;中西医诊治

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2025.02.027

肿瘤治疗由手术和放化疗为传统的传统治疗进入以靶向和免疫治疗为代表的精准医疗时代。酪氨酸激酶抑制剂(TKI)通过抑制相应激酶磷酸化,阻断下游信号通路激活,发挥抑制肿瘤的作用。表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、人表皮生长因子受体(HER)2、神经生长因子受体酪氨酸激酶(NTRK)、间质上皮细胞转化因子(MET)等多种单靶点或多靶点的强效 TKI 被应用于肿瘤的临床治疗,实现了基于个体基因的精准抗肿瘤模式^[1]。EGFR-TKI 已成为 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的一线治疗药物^[2-3]。口腔黏膜炎(OM)是 EGFR-TKI 常见的不良反应之一,可降低患者生活质量,直接影响患者耐受性、依从性,间接影响抗肿瘤治疗效果,目前尚无有效方法预防或治疗。本文综述中西医诊治 EGFR-TKI 相关 OM 的研究进展,提出今后研究的方向。

1 EGFR-TKI 相关 OM 的认识、治疗和管理

1.1 发生率

各代 EGFR-TKI 相关 OM 发生率有差别,第二代 EGFR-TKI 相关 OM 发生率高达 29%~72%,且中重度以上 OM 发生率也较高,后者更会影响患者的依从性和耐受性。不同代系和药品之间 OM 发生率的差异,或可给 OM 易感人群、或因限制性毒性而停药患者提供多种选择。见表 1。

表 1 各代 EGFR-TKI 相关 OM 发生率

代系	药物名称	总发生率	CTCAE 3 级及以上发生率
第一代	吉非替尼 ^[4-5]	10%~24%	<1%
	厄洛替尼 ^[6-7]	8%~20%	<1%
	埃克替尼 ^[8-9]	5%~6%	<3%
第二代	阿法替尼 ^[6,10]	29%~72%	4%~8%
	达克替尼 ^[7,11]	37%~41%	3%~4%
第三代	奥希替尼 ^[12-13]	18%~29%	1%~2%

1.2 临床表现

EGFR-TKI 相关 OM 发生的时间多在服药 2 周左右^[14],通常表现为口腔黏膜红斑、水肿和糜烂,甚至点状或者片状溃疡,多伴有疼痛、口干、灼烧感、味觉改变等症状,甚者疼痛难忍,造成进食、讲话困难,影响生活质量,降低患者耐受度^[15]。

EGFR-TKI 相关 OM 多表现为阿弗他口腔溃疡,可出现在口腔所有非角化黏膜区域,包括颊部、唇部、软腭、口底等部位,也可表现为口干症,或口腔烧灼感、麻木感等,较少表现为口腔多形性红斑、苔藓样反应、色素沉着或地图舌样改变^[16]。也有研究^[17]发现,患者的疼痛程度可能高于其口腔病损程度,提示临床医生需要多关注患者的主观感受。

对 EGFR-TKI 相关 OM 严重程度的评估,临床常用世界卫生组织(WHO)不良反应分级和

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82305342);北京市属医院科研培育计划项目(PZ2023010)

作者简介:念家云,男,34岁,硕士,主治医师。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及相关并发症。

通信作者:王笑民,E-mail:wangxiaomin_bhtcm@126.com

引用格式:念家云,杨国旺,王笑民. EGFR-TKI 相关口腔黏膜炎的中西医诊治研究进展[J]. 北京中医药,2025,44(2):

242-245.

CTCAEv5.0 量表,但均缺乏个别关键指标的量化,如溃疡或红肿数量、面积及其他伴随症状。2002 年出版的《中药新药临床研究指导原则》中制定了“复发性口疮症状分级量表”,并在此基础上规定了近期和远期疗效判定标准,或可作为疗效判定依据。

1.3 发病机制

ELAD 等^[18]将抗肿瘤治疗相关 OM 发病过程归纳为起始、上调和激活、信号放大、溃疡、愈合 5 个阶段。其中前两个阶段主要通过直接损伤双链 DNA、活性氧介导氧化应激并激活先天免疫反应等引起,并进一步激活促炎、促凋亡信号通路。在信号放大、溃疡阶段,由于上皮细胞的破坏,口腔细菌由定植菌向致病菌转化,致病菌通过刺激浸润的巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞分泌促炎细胞因子,扩大黏膜损伤。EGFR-TKI 相关 OM 的发病机制较为复杂,目前尚不清楚。但与放疗诱发 OM 的起始阶段机制不同,EGFR-TKI 并不是通过直接损伤口腔上皮细胞中快速分裂细胞的双链 DNA 而导致 OM 的发生,其发生可能与 EGFR-TKI 的抗肿瘤作用机制有关。

EGFR-TKI 通过选择性结合细胞内酪氨酸激酶区,竞争性抑制 EGFR 与 ATP 的结合,抑制 EGFR 介导的下游信号(包括 JAK/STAT、PI3K/AKT、RAS 信号通路)转导,从而抑制肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭、迁移,并促进肿瘤细胞凋亡^[19]。由于正常口腔黏膜也表达 EGFR,刺激口腔黏膜的正常生长和分化,而 EGFR-TKI 通过抑制 EGFR 下游信号通路,引起口腔黏膜耐受创伤和创伤愈合的能力下降,从而诱发 OM,这可能是 EGFR-TKI 相关 OM 的发病机制之一。

1.4 治疗和管理

对 EGFR-TKI 相关 OM 应进行全程规范化管理^[20],在治疗期间进行风险评估、预防、分级治疗及随访。EGFR-TKI 相关 OM 的管理主要是预防,一方面预防 OM 发生(治未病);另一方面预防疾病进展为 3 级及以上 OM(既病防变),当 OM 发展为 3 级及以上时,需要暂时中断治疗或调整药量。EGFR-TKI 相关 OM 分级管理和治疗已有相关报道^[20]。治疗包括缓解口腔疼痛,覆盖溃疡面,使其尽早愈合,保持口腔卫生,预防多重感染。如溃疡疼痛影响进食,可在进食前用止痛药(利多卡因、乙酰氨基酚糖浆)涂于溃疡处^[14]。也有指南推荐选用低能量激光照射来治疗口腔黏膜溃疡,用角化细胞生长因子(KGF)-1 预防 OM^[21]。如口腔合并感染,真菌感染可口服制霉菌素,病毒感染可使用阿昔洛韦软膏局部涂抹^[20]。而以上治疗方式主要借鉴放疗相关 OM 的治疗经验,尚缺

乏直接用于 EGFR-TKI 相关 OM 的治疗方法。

2 中医对 EGFR-TKI 相关 OM 的认识与治疗

EGFR-TKIs 相关 OM 属中医学“口疮、口糜”范畴。国医大师李士懋认为,肾阳虚损是口腔溃疡的关键病机之一^[22]。李东玲等^[23]运用三焦辨证理论探讨靶向药物相关 OM 的病因病机,认为其根本病机为气阴亏虚在内,火毒燔灼于外,气机郁滞不畅,可辨证分为上焦火毒型、中焦湿热型、下焦火衰型以及虚火上炎型。王蒙^[24]针对 92 例服用吉非替尼或厄洛替尼后的患者进行证型分布统计,证候集中在阴虚内热、气阴两虚、脾虚痰湿、阴阳两虚四型,其中阴虚内热患者占 53%、气阴两虚占 37%。许海柱等^[25]运用聚类分析方法观察 506 例 EGFR-TKI 治疗后的非小细胞肺癌患者中医证候特征规律,结果显示患者中医证型主要为肺阴亏虚证(55.53%)、气阴两虚证(28.66%)、肺脾气虚证(15.81%)。以上研究结果提示 EGFR-TKI 治疗后患者多伴有阴分受损,而这一结果在 EGFR-TKI 相关皮疹的证型报道中也得到佐证^[26-28]。而部分患者早期病性以实证(以热证为主)或虚实夹杂为主,而随着病程延长,逐渐表现为虚实夹杂,疾病后期以阴虚或气阴两虚为主要表现^[29-30]。因此,推测 EGFR-TKI 中医属性偏燥热,EGFR-TKI 相关 OM 的发生机制与感受燥热之邪、耗伤阴液有关,病位与心、脾、肾三脏密切相关,病性以虚证为主,或兼有实证,或虚实夹杂。

2.1 健脾益气法

脾胃居于中焦,是全身气机升降调节的枢纽。“中州之病,必殃四邻”“中气伤损,唇口生疮”,若脾胃受损,脾胃气虚则中气下陷致使清阳不升,浊阴不降,日久伏火自中焦而生,亦称阴火。唐建清认为“素体正气亏虚,邪毒内蕴,加之药毒伤脾,致脾气亏虚”为肺癌靶向治疗后口腔溃疡的主要病机,治疗上以自拟健脾消疮方为主^[31],本方以四君子汤为主发挥健脾益气作用,辅以滋阴、泻火之品,如玄参、半枝莲、重楼等。林胜友治疗该证口腔溃疡以升阳散火汤加味,在《脾胃论》原方(柴胡、葛根、升麻、独活、羌活、白芍、甘草、党参、防风)基础上加蒲公英、紫草。本方以升阳为主,同时辅以补中和泻阴火,结果显示可缩短口腔溃疡愈合时间、降低口腔溃疡分级、提高生活质量^[32-33]。这两方均以甘温除热为大法,体现了《黄帝内经》中“劳者温之”之旨,同时兼顾标本同治、清补并用。

2.2 凉血化阴法

彭昭文等^[34]通过加味地榆散含漱治疗肺癌靶向

治疗后 OM 阴虚热毒证患者 25 例,结果显示该方可以有效改善 OM 分级、中医证候积分和功能状况评分。加味地榆散含漱液主要在《太平圣惠方》地榆散基础上去犀角和栀子,加马齿苋、连翘、金银花、蒲公英、乌梅、生甘草、生石膏、灵芝,全方共奏清热凉血、化阴生津、生津敛疮之效。然血热多由药毒之热,内引脾胃虚火,虚火上炎所致,多见于发病早期患者。因此建议中病及止,以免久用损伤中焦阳气。

2.3 清心泻火法

心主血脉,开窍于舌,火气通于心,心气亢盛多表现为火热之证。口腔为脾胃之门户,脾胃有伏火,必露于外。林雨珠^[35]认为 EGFR-TKI 相关 OM 病机为心脾积热,或虚火上炎,经验性用清胃散加减治疗临床症见口疮灼痛、口干口苦、舌红苔黄或腻、脉滑数的心脾积热证 OM,并根据临床兼证加减,取得一定效果。其处方以生地黄、当归、牡丹皮、黄连、灯芯草、桑叶、升麻为基础,起到清心泻火、凉血养阴之功。

2.4 滋阴引火法

念家云等^[36]认为,EGFR-TKI 相关 OM 多表现为阴虚火旺,与 EGFR-TKI 燥热伤阴有关,临床运用傅山引火汤加减治疗后患者 OM 严重程度、口腔疼痛感、口腔溃疡数量面积等均明显改善。其处方中重用熟地 60 g 为君,大补肾水;麦冬、五味子为佐,滋肺金,以期金水相资;加入巴戟引火又补水,更增茯苓之利水下行为前导,则水火同趋,而共安于肾宫;少量肉桂以引火归元。该方适用于口腔溃疡反复发作、病程长的患者,该类患者多因药毒燥热损伤阴分,火不归元。

3 小结

OM 是 EGFR-TKI 常见的不良反应,但 EGFR-TKI 相关 OM 的临床和基础研究较少。与其他不良反应比较,OM 不仅降低患者生活质量,还有可能影响患者服药依从性、耐受性。尽管目前已有针对 EGFR-TKI 相关不良反应的管理共识,但这部分经验仍旧缺乏高质量的循证医学证据。EGFR-TKI 相关口腔溃疡属中医学“口疮”“口糜”,历代医家从火立论,三焦定位,虚实分治,清上焦实火、降下焦虚火,展现了中医药治疗该病的优势。

随着晚期肿瘤慢病化管理和 EGFR-TKI 的广泛应用,防治 EGFR-TKI 相关 OM 可能是今后临床研究的重点之一。针对目前研究的局限性,未来可从以下几个方向防治 EGFR-TKI 相关 OM。①防治 EGFR-TKI 相关 OM 的推荐方案多是借鉴放化疗相关 OM 的经验,需要进一步临床研究来直接证实其疗效和安全性。②EGFR-TKI 通过抑制 EGFR 下游

信号通路,抑制肿瘤细胞生长,同时也抑制口腔黏膜 EGFR 活性和生理功能,是诱发 OM 的机制之一,通过口腔局部给药来恢复口腔黏膜上皮细胞的增殖和生长,或可以预防和治疗 OM,但尚需要进一步研究证实。③EGFR-TKI 以燥热为主,但体质变化影响因素较多,今后还需要建立研究队列,系统、全程地归纳总结患者用药前后证型的动态变化,并应纳入一系列相关不良反应,包括皮疹、腹泻等,以还原 EGFR-TKI 的致病特点和全貌。④口疮治疗是中医优势病种,但目前中医治疗 EGFR-TKI 相关 OM 的研究多为临床经验总结、学术观点探讨和小样本的临床观察,需要开展高级别循证医学研究,以证实和发挥中医治疗的特色和优势。

参考文献

- [1] HUANG L, JIANG S, SHI Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020)[J]. *J Hematol Oncol*, 2020,13(1):143.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 非小细胞肺癌诊疗指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:15–20.
- [3] JIA Y, YUN CH, PARK E, et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016,534(7605):129–132.
- [4] LU S, DONG X, JIAN H, et al. 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 deletion or L858R mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2022,40(27):3162–3171.
- [5] PARK K, TAN EH, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(5):577–589.
- [6] SORIA JC, FELIP E, COBO M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(8):897–907.
- [7] RAMALINGAM S, JÄNNE P, MOK T, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer(ARCHER 1009): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):1369–1378.
- [8] LI X, ZHANG L, JIANG D, et al. Routine-dose and high-dose icotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 21–L858R mutation: the randomized, phase II, increase trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020,26(13):3162–3171.

- [9] SHI Y,ZHANG L,LIU X,et al.Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2013,14(10):953-961.
- [10] SEQUIST L,YANG J,YAMAMOTO N,et al.Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013,31(27):3327-3334.
- [11] ELLIS P,SHEPHERD F,MILLWARD M,et al.Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014,15(12):1379-1388.
- [12] WU YL,TSUBOI M,HE J,et al.Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020,383(18):1711-1723.
- [13] RAMALINGAM S,VANSTEENKISTE J,PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J].N Engl J Med,2020, 382(1):41-50.
- [14] ARRIOLA E,REGUART N,ARTAL A,et al.Management of the adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel[J]. Future Oncol, 2015,11(2):267-277.
- [15] VIGARIOS E, EPSTEIN JB, SIBAUD V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors[J]. Support Care Cancer, 2017,25(5):1713-1739.
- [16] 肖妍荻,杨华梅,但红霞.抗肿瘤靶向药物相关不良反应在口腔中的表现及处理对策[J]. 国际口腔医学杂志, 2018,45(2):140-144.
- [17] 刘婷,黄帆,王文梅.EGFR-TKIs 药物相关口腔炎病例报告及相关文献复习[J]. 临床口腔医学杂志,2019,35(7): 434-438.
- [18] ELAD S,YAROM N,ZADIK Y,et al.The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 57-77.
- [19] 王文梅,段宁.EGFR-TKIs 相关口腔黏膜炎发病机制及其临床管理研究进展[J]. 口腔医学研究,2021,37(10): 869-874.
- [20] 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.
- [21] ELAD S, CHENG K, LALLA R. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. Cancer, 2020, 126(19): 4423-4431.
- [22] 熊志刚,张策策,王晓伟,等.国医大师李士懋温阳法治疗口腔溃疡经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(9):1483-1486.
- [23] 李东玲,周京旭.分子靶向药物所致阿弗他样口腔溃疡的三焦辨证[J]. 环球中医药,2019,12(10):1536-1537.
- [24] 王蒙.肺癌靶向治疗后的中医证候分析[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [25] 许海柱,孙建立,张璇.EGFR-TKI 治疗后非小细胞肺癌中医证候研究[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(9): 1050-1053.
- [26] 张璐.中晚期肺腺癌 EGFR 基因突变中医证型与骨转移的关联性研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [27] 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证[J]. 北京中医药,2018,37(12):1119-1121.
- [28] 何杰,花宝金.花宝金辨治肺癌靶向药相关性皮疹经验[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(2):51-53.
- [29] 陆淑瑾.中医药联合埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及其中医证型动态变化研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2015.
- [30] 张心悦.表皮生长因子受体拮抗剂相关皮肤不良反应的变化规律及中医证型变化的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [31] 刘嫦,唐建清,彭巍.唐建清从脾论治肺癌靶向药物所致口腔溃疡经验[J]. 中医临床研究,2022,14(13):95-97.
- [32] 王珏,邵科钉,林胜友.林胜友教授从“阴火论”论治恶性肿瘤靶向治疗后口腔溃疡的经验[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(6):584-586,590.
- [33] 沈悦忠.从“阴火论”论治恶性肿瘤靶向药物治疗后口腔溃疡的临床研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2022.
- [34] 彭昭文,刘鹏,易舒婧,等.加味地榆散治疗肺癌靶向治疗患者口腔黏膜炎阴虚热毒证的临床观察[J]. 现代中医临床,2021,28(5):34-37.
- [35] 林丽珠.中医药在 EGFR-TKIs 相关不良反应管理中的应用[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(2):144-147.
- [36] 念家云,富琦,王笑民.傅山引火汤加减治疗 EGFR-TKIs 相关口腔黏膜炎阴虚火旺证的疗效观察[J]. 时珍国医国药,2023,34(2):380-382.

Research progress of Chinese and western medicine in the diagnosis and treatment of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors-related oral mucositis

NIAN Jiayun, YANG Guowang, WANG Xiaomin

(收稿日期:2024-04-10)