·综述·

# 抗肿瘤分子靶向药物致化疗相关性腹泻的研究进展Δ

孙雪林[1*]，郑　丽[2]，李鸿升[1]，胡　欣[1]，张亚同[1#]（1.北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院，北京　100730；2.中国航天科工集团七三一医院药学部，北京　100074）

**中图分类号**　R979.1；R442.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）04-0506-07
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.04.23

**摘　要**　化疗相关性腹泻（CRD）可导致治疗效果和患者依从性降低，影响肿瘤患者的长期治疗结局，甚至危及生命。除传统化疗药物外，许多分子靶向药物也可导致CRD，包括小分子表皮生长因子受体（EGFR）抑制剂、抗EGFR单克隆抗体、磷酸肌醇3-激酶抑制剂、血管内皮细胞生长因子受体小分子抑制剂、*BCR-ABL1*和KIT抑制剂、人表皮生长因子受体2靶点抑制剂、周期蛋白依赖性激酶抑制剂、抗体-药物偶联物等多种分子靶向药物。其发生机制可能与分子靶向治疗药物引起肠黏膜损伤或肠炎等有关，临床表现为大便频率增加和/或松散不成形，患者常伴有产气过多和/或肠绞痛。不同药物引起的CRD发生率不同，临床应重视病史采集和鉴别诊断，积极干预并进行动态评估，加强患者教育，以及时发现和预防肠毒性的发生。

**关键词**　化疗相关性腹泻；肿瘤；靶向治疗；肠毒性；不良反应

## Research progress of chemotherapy-related diarrhea induced by molecularly targeted anti-tumor drugs

SUN Xuelin[1], ZHENG Li[2], LI Hongsheng[1], HU Xin[1], ZHANG Yatong[1] (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/National Geriatrics Center/Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, China Aerospace Science & Industry Corporation 731 Hospital, Beijing 100074, China)

**ABSTRACT**　Diarrhea caused by chemotherapy is called chemotherapy-related diarrhea (CRD). CRD can lead to reduced treatment effectiveness and compliance, affect the long-term outcome of tumor patients, and can be life-threatening in severe cases. In addition to conventional chemotherapy drugs, many molecularly targeted drugs are also associated with CRD, including small molecule epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, anti-EGFR monoclonal antibodies, phosphoinositide 3-kinase inhibitors, small molecule inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor, *BCR-ABL1* and KIT inhibitors, human epidermal growth factor receptor 2 target inhibitors, cyclin-dependent protein kinase inhibitors, antibody-drug conjugates and other molecularly targeted drugs. The occurrence mechanism may be related to the intestinal mucosal injury or enteritis caused by molecularly targeted drugs. The clinical manifestations are increased stool frequency and/or loose imposition, and patients are often associated with excess hyperproduction and/or colic. The incidence of CRD varies with different drugs. Great importance should be attached to collecting medical history and differential diagnosis, actively intervening and conducting dynamic evaluation, strengthening patient education, and timely detecting and preventing the occurrence of intestinal toxicity.

**KEYWORDS**　chemotherapy-related diarrhea; tumor; targeted therapy; intestinal toxicity; adverse drug reactions

化疗引起的腹泻称为化疗相关性腹泻（chemotherapy-related diarrhea，CRD），是发生率仅次于皮疹的常见毒性反应。接受化疗的患者中约有一半会出现CRD，严重时会影响化疗药物的治疗效果，进而对患者的生存质量产生显著影响。此外，CRD还有可能影响患者的日常生活能力，导致其他全身并发症的发生[1-2]。因此，积极处理肿瘤患者治疗过程中出现的CRD症状，对患者的预后以及生存质量有显著的改善作用。除传统的细胞毒性药物外，许多分子靶向药物也会引起CRD。近年来，随着分子靶向药物在肿瘤患者中的应用日趋广泛，此类药物引起的CRD也引发了广泛关注。分子靶向药物分为小分子的靶向药物和大分子的单克隆抗体类药物，如小分子表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）抑制剂、血管内皮细胞生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）小分子抑制剂、抗体-药物偶联物、丝裂原活化的细胞外信号调节激酶（mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase，MEK）和布鲁顿酪氨酸激

Δ **基金项目**　中央高水平医院临床科研业务费资助项目（No.BJ-2023-200）；国家重点研发计划项目（No. 2020YFC2009000，2020YFC2009001）

＊**第一作者**　副主任药师，博士研究生。研究方向：药物警戒、老年合理用药。E-mail：sxl1220@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：老年药学、药物警戒和合理用药。E-mail：750826140@qq.com

酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）抑制剂等。分子靶向药物在临床应用中会导致不同程度的肠毒性，给肿瘤患者的治疗带来了一定的挑战。本文综述了临床常用的主要分子靶向药物导致CRD的机制、临床表现和应对措施，以期为临床处理抗肿瘤药物引起的胃肠道不良反应提供参考。

## 1 CRD的发病机制

CRD的发生机制一般包括如下3种：（1）由于化疗药物对肠道的刺激，使得肠腔促分泌素增加，导致肠黏膜电解质分泌增加，或者因手术等导致肠道上皮损伤使肠黏膜细胞吸收能力降低所致的分泌性腹泻；（2）因肠腔内渗透性物质增加所致的渗透性腹泻；（3）胃肠动力改变所致的动力性腹泻[3]。与化疗药物不同，一些分子靶向治疗药物还可能通过引起肠黏膜损伤或者肠炎导致CRD，比如在使用血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）类药物治疗的患者中有直接缺血性肠黏膜损伤导致CRD的病例报道[4]；而免疫检查点抑制剂相关的腹泻则是由免疫介导的结肠炎所致[5]。此外，腹泻是所有EGFR抑制剂最主要的不良反应，其主要与钙离子信号通路的调节异常、结肠隐窝损伤、肠道动力障碍和肠道菌群改变导致的肠道氯离子分泌增加有关[6]。

抗血管生成类分子靶向药物还可引起胃肠道穿孔（gastrointestinal tract perforation，GIP），包括抗VEGF及其受体VEGFR的单克隆抗体，以及酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）等[7]。目前认为，此类药物产生肠毒性的机制包括：肿瘤坏死区域的肠壁破裂（溃疡），血小板-内皮细胞稳态失调导致肠黏膜下炎症和后续溃疡形成，病理性、化疗或手术所致肠道愈合能力受损，血栓形成和/或血管收缩引起的肠系膜缺血。同时，这些因素均可能导致腹泻和肠道内镜检查结果异常。一项研究纳入了应用抗血管生成药物联合化疗后发生腹泻的患者，结果发现，仅有腹泻症状的患者的内镜检查结果正常的比例高于有腹泻伴小肠结肠炎症状（如便血或黏液便、疼痛、发热或腹胀）的患者[8]。免疫检查点抑制剂可通过不同的机制抑制肠道T细胞活化，激活磷酸酶，阻止免疫相关信号通路分子与T细胞共刺激受体CD28相互作用，进而减弱肠道细胞功能，增加肠道细胞凋亡的易感性和腹泻的发生率[9]。

## 2 CRD的临床表现

典型的CRD最初通常表现为大便频率增加和/或大便松散不成形，患者常伴有产气过多和/或肠绞痛。CRD进展至重度时，患者可出现频繁的水样便。某些药物导致的CRD可能会导致大便出现黏液或血液。由于大部分化疗都要持续数月至数年，所以即便是轻度CRD也会显著影响患者的生活质量[10]。因此，临床应对CRD予以高度重视，积极采取治疗措施。

CRD除了会严重影响患者的日常活动能力外，某些情况下甚至会危及生命，例如部分患者可出现血容量不足、急性肾损伤和电解质紊乱。其中，电解质紊乱包括低钾血症、代谢性酸中毒，以及根据水摄入量不同而表现为低钠血症或高钠血症（前者是由于低血容量刺激抗利尿激素释放，导致增加的水摄入量无法排出所致；而后者则是由于水摄入量不足以弥补丢失量所致）。CRD患者还可因肠黏膜破坏而引起感染（包括危及生命的脓毒症），在化疗诱导免疫抑制的情况下感染将更严重[11]。考虑到上述脱水和感染风险，重度CRD患者常需要住院接受支持治疗。

接受化疗的患者可能出现中性粒细胞减少性小肠结肠炎、缺血性结肠炎、艰难梭菌小肠结肠炎和淋巴细胞性结肠炎等几种不同类型的结肠炎。其中，中性粒细胞减少性小肠结肠炎是一种坏死性小肠结肠炎或盲肠炎，对于任何出现发热和腹痛的重度中性粒细胞减少患者，尤其是中性粒细胞绝对计数＜500个/μL的患者，应考虑为中性粒细胞减少性小肠结肠炎。此类患者的腹痛通常局限于右下腹，常在接受细胞毒化疗后的第3周出现发热等全身症状，此时中性粒细胞减少最为严重。其他还可能有腹部膨隆、绞痛、压痛，恶心，呕吐，水样泻或血性腹泻，以及明确的便血等症状[12]。缺血性肠炎通常在用药后4～10 d发病。急性缺血性结肠炎患者常表现为突发轻度腹痛和病变肠道处压痛，疼痛位置往往位于左腹部。轻至中度直肠出血或血性腹泻一般在腹痛发作后24 h内出现[13]。水样泻是艰难梭菌相关性腹泻伴结肠炎的主要症状，且24 h内稀便次数达3次以上，其他表现还包括下腹痛、腹部绞痛、低热、恶心、厌食和白细胞增多，严重时可发生肠梗阻。此外，接受阿柏西普治疗者可能发生淋巴细胞性结肠炎（显微镜下结肠炎），表现为反复出现的脐周阵发性疼痛，并且伴有发热畏寒及恶心呕吐等症状及慢性水样便，可通过对肠道病理组织的活检确诊[14]。

## 3 常见导致腹泻的分子靶向治疗药物

### 3.1 小分子EGFR抑制剂

应用小分子EGFR-TKI的患者常出现腹泻，如使用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼和奥希替尼的患者[9,15]。对于使用吉非替尼和厄洛替尼的患者，腹泻最可能发生在最初治疗的4周内；而使用阿法替尼导致的腹泻最可能发生在最初治疗的7 d内。在接受上述药物治疗的患者中，腹泻发生率高达90%，但重度腹泻发生率不到15%，且通常在应用洛哌丁胺后缓解，少数情况下需减少剂量或中断治疗以处理腹泻[16]。

### 3.2 抗EGFR单克隆抗体

西妥昔单抗是一种嵌合型免疫球蛋白G亚类1（IgG1）单克隆抗体，可与EGFR的细胞外结构域结合，

从而竞争性抑制EGFR与配体结合。与小分子EGFR抑制剂不同，西妥昔单抗相关腹泻一般不严重。一项Ⅱ期临床试验对346例转移性结直肠癌患者给予西妥昔单抗单药治疗，12.7%的患者出现了腹泻[17]。在另一项单用西妥昔单抗治疗肺癌患者的Ⅱ期临床试验中，当不考虑毒性是否为治疗引起时，22.7%的患者发生了腹泻，但3级或4级腹泻的发生率仅为1.5%～2%[18]。

帕尼单抗是一种抗EGFR的完全人源化IgG2单克隆抗体。一项比较最佳支持治疗（best supportive care，BSC）联合或不联合帕尼单抗的Ⅲ期临床试验报道，腹泻的发生率在BSC联合帕尼单抗的患者中为21%（3级腹泻为1%），在仅接受BSC的患者中为11%[19]。

### 3.3 PI3K抑制剂

艾代拉利司是一种口服磷酸肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）δ抑制剂，用于治疗复发性慢性淋巴细胞白血病、滤泡淋巴瘤和小淋巴细胞淋巴瘤。在接受艾代拉利司治疗的患者中，约有14%出现了重度腹泻或结肠炎（3级或更严重），部分中至重度腹泻患者出现了严重甚至致命性肠穿孔，且腹泻可在治疗期间任何时候发生，用抗动力药干预后效果也不佳；部分患者在中断治疗或给予糖皮质激素后，腹泻的中位缓解时间为1～4周[20]。

度维利塞是一种口服PI3K δ和γ双重抑制剂，可用于治疗慢性淋巴细胞白血病和滤泡淋巴瘤。在接受度维利塞治疗的患者中，11%～18%的患者出现了严重（包括致命性）腹泻或结肠炎[21]。美国FDA批准的度维利塞药品说明书指出，出现腹痛、黏液便或血便、腹膜刺激征或3级腹泻的患者应停药，并应使用肠内起效的糖皮质激素（如布地奈德）或全身性类固醇来启动支持性治疗。美国艾代拉利司和度维利塞的说明书中均有关于腹泻和结肠炎的“黑框”警示。

阿培利司是一种PI3K α抑制剂，可与氟维司群联合用于治疗激素受体阳性、*HER2*阴性、有PI3K催化α亚单位突变的乳腺癌。该药引起腹泻的发生率约为60%，重度（3级）腹泻的发生率约为7%[22]。阿培利司药品说明书也载明了关于出现腹泻时的中断治疗或剂量减少的具体建议，例如：发生1级腹泻无须调整阿培利司剂量，应根据临床指示开始适当的治疗药物监测；发生2级和3级腹泻时需停药至腹泻症状评分≤1级，然后以相同剂量重新开始用药，并应开始或加强治疗药物监测；发生4级腹泻则需永久停止使用阿培利司。

### 3.4 VEGFR小分子抑制剂

索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、瑞戈非尼、培唑帕尼、卡博替尼、仑伐替尼和凡德他尼是包括VEGFR在内的多种酪氨酸激酶的口服活性抑制剂。腹泻是所有VEGFR抑制剂的主要副作用。在临床试验中，此类药物导致的腹泻发生率为30%～79%（凡德他尼最高），重度（3级或4级）腹泻的发生率为3%～17%[23－24]。在临床试验中，接受VEGFR小分子抑制剂治疗的患者恶心发生率为23%～58%（接受舒尼替尼、仑伐替尼和卡博替尼治疗的患者恶心发生率都较高），而呕吐发生率为10%～48%（培唑帕尼和索拉非尼发生率最低，舒尼替尼、仑伐替尼和卡博替尼的发生率均较高）[25－27]。

### 3.5 *BCR-ABL1*和KIT抑制剂

伊马替尼是*BCR-ABL1*和其他酪氨酸激酶（如KIT）的抑制剂，可导致大约30%的患者发生腹泻，但重度腹泻较少[28]。达沙替尼可靶向作用于*BCR-ABL1*、KIT和Src家族酪氨酸激酶等，可使大约30%的患者发生腹泻，但重度腹泻发生率＜5%[29]。达沙替尼治疗者中也有出血性结肠炎的报道，不过发生率尚未明确[30]。尼洛替尼是一种*BCR-ABL1*、KIT和血小板衍生生长因子受体抑制剂，可导致19%～28%的患者发生腹泻，但通常不严重[31]。使用KIT/血小板衍生生长因子受体A抑制剂瑞派替尼治疗的患者中有28%发生了腹泻，但重度腹泻发生率仅为1%[32]。博舒替尼是一种*BCR-ABL1*和Src家族酪氨酸激酶的抑制剂，可引起更高的腹泻发生率（76%～84%），其中重度腹泻发生率约为9%[33]。

### 3.6 HER2靶点抑制剂

拉帕替尼是一种口服活性TKI，可同时影响人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）和EGFR，可导致大约80%的患者发生腹泻，其中重度（3级或4级）腹泻发生率为20%～30%[34]。对于此类患者，通常使用洛哌丁胺等止泻药进行治疗。重度腹泻患者可能需要补液、补充电解质和/或中断治疗（推荐针对3级腹泻，以及1级或2级腹泻伴中至重度腹部绞痛、2级或更严重恶心呕吐、体能状态下降、脓毒症、发热、中性粒细胞减少、出血或脱水者）。当腹泻缓解到1级或以下时，可重新启用较低剂量的拉帕替尼治疗。

帕妥珠单抗是一种靶向HER2的重组单克隆抗体，但该药对HER2表达不高的肿瘤患者也可发挥作用。其CRD虽然常见，但一般不严重。在一项对转移性乳腺癌患者进行帕妥珠单抗单药治疗的研究中，48%的患者出现了腹泻，但重度（3级或4级）腹泻发生率仅为3%[35]。

奈拉替尼是一种针对HER1、HER2、HER4和EGFR的口服活性不可逆TKI，可单用于早期*HER2*阳性乳腺癌的扩展辅助治疗，以及与卡培他滨联合用于晚期*HER2*阳性乳腺癌。几乎所有使用奈拉替尼的患者都会发生CRD，如没有进行常规预防性止泻干预，大约40%的患者会出现重度（3或4级）腹泻[36]。奈拉替尼药品说明书推荐，在最初治疗的2个周期（56 d）内，从第1剂用药开始，应预防性给予止泻药洛哌丁胺以提高患者的耐受性。该药品说明书中也有针对2～4级腹泻的剂量调整指导。

妥卡替尼能靶向作用于HER2和HER3，可用于治疗晚期、难治性转移性*HER2*阳性乳腺癌。妥卡替尼能引起重度腹泻伴脱水、低血压、急性肾损伤，甚至死亡。在HER2CLIMB试验中，超过80%的患者在联合应用曲妥珠单抗、卡培他滨和妥卡替尼治疗期间出现了腹泻，其中12%的患者为3级腹泻、0.5%的患者为4级腹泻（2例出现4级腹泻的患者死亡，死因均包含腹泻）[37]。妥卡替尼药品说明书未推荐对此类患者给予预防性止泻治疗，但说明书中有基于CRD严重程度的具体暂停用药、减量和停药推荐。

### 3.7 CDK抑制剂

阿贝西利、瑞波西利和哌柏西利是周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）4和6的抑制剂，可用于治疗激素受体阳性转移性乳腺癌。腹泻是CDK 4/6抑制剂的常见不良反应，尤其是阿贝西利——与哌柏西利和瑞波西利相比，阿贝西利对CDK4具有更强的选择性，因此更易引起腹泻和疲劳，但更少引起血液系统不良事件；81%～86%的阿贝西利治疗患者会出现腹泻，但通常级别较低，仅10%～13%为重度腹泻[38]。瑞波西利无论联合他莫昔芬还是氟维司群，腹泻的发生率都较低，大约33%的患者出现腹泻，且只有1%的患者出现3级或以上腹泻[39]。哌柏西利的腹泻发生率更低，在有关哌柏西利联合来曲唑的PALOMA-2研究中，仅26%的患者出现腹泻，1.4%的患者出现3级腹泻[40]。止泻治疗对CDK抑制剂引起的腹泻通常都有效，很少需要停药。

### 3.8 抗体-药物偶联物

恩美曲妥珠单抗是一种抗体-药物偶联物，由靶向作用于HER2的曲妥珠单抗与微管抑制剂DM1连接而成。在治疗晚期*HER2*阳性乳腺癌时，该药导致23%的患者出现了腹泻，但重度腹泻的发生率低于2%[41]。Fam-曲妥珠单抗德鲁替康是将HER2抗体和细胞毒拓扑异构酶1抑制剂连接而成的抗体-药物偶联物，该药用于既往接受过恩美曲妥珠单抗治疗的晚期*HER2*阳性乳腺癌患者时，腹泻发生率为29%，但重度腹泻发生率仅为3%[42]。

戈沙妥珠单抗-戈维替康也是一种抗体-药物偶联物，由靶向人滋养层细胞表面抗原2（trophoblast cell-surface antigen 2，Trop-2）的人源化单克隆抗体与伊立替康的代谢物SN-38通过一个可裂解连接子连接，被获批用于治疗三阴性乳腺癌。该药可能引发重度腹泻，如中性粒细胞减少性结肠炎。在IMMU-132-01研究中，戈沙妥珠单抗-戈维替康治疗肿瘤的腹泻发生率为63%，重度腹泻发生率为9%[43]。对于出现腹泻的患者，在排除了感染性原因后，应立即启用洛哌丁胺进行干预，并根据临床指征采取支持措施，如补液、补充电解质等；对于无法控制的3或4级腹泻，应立刻减少戈沙妥珠单抗-戈维替康的剂量。如果患者在治疗期间或治疗后不久对治疗表现出过度胆碱能反应（腹部绞痛、腹泻、唾液过多），应在后续治疗中预先使用阿托品。但目前FDA批准的戈沙妥珠单抗-戈维替康药品说明书中尚未有关于降低戈沙妥珠单抗初始剂量的任何推荐。

### 3.9 mTOR抑制剂

替西罗莫司和依维莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂，可导致腹泻，但极少引起重度胃肠道毒性。27%接受替西罗莫司治疗的肾细胞癌患者可发生腹泻，但只有1%发生重度腹泻[44]。在一项关于晚期肾细胞癌治疗的安慰剂对照试验中，依维莫司组患者的腹泻发生率为17%（3级腹泻为1%），而安慰剂组为3%（无重度腹泻）[45]。在晚期乳腺癌患者中，依维莫司的腹泻风险为33%，但重度腹泻较为罕见[46]。

### 3.10 ALK抑制剂

克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和布格替尼是间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）的口服活性抑制剂，均获批用于治疗含有特征性*EML4-ALK*融合癌基因的晚期或转移性非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer，NSCLC）。腹泻是这些药物常见的副作用，尤其是塞瑞替尼，但重度腹泻较为罕见。在一项针对250多例患者的相关研究中，塞瑞替尼治疗组的腹泻发生率为86%，重度（≥3级）腹泻的发生率为6%[47]。一项研究纳入了397例接受克唑替尼治疗的患者，腹泻的发生率为49%，重度腹泻的发生率＜1%[48]。

阿来替尼是一种新型药物，具有更强的ALK抑制活性和更好的中枢神经系统渗透性，更少引起腹泻。在比较阿来替尼与克唑替尼的ALEX Ⅲ期研究中，阿来替尼组的腹泻发生率明显低于后者（12% vs. 45%），且未见有患者发生3级或以上腹泻[49]。

### 3.11 MEK抑制剂

克吡替尼、曲美替尼和比美替尼是MEK1/2的口服活性抑制剂，获批与v-Raf小鼠类肉瘤病毒致癌基因同源物B1（v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1，BRAF）抑制剂（维莫非尼、达拉非尼和康奈非尼）联合用于治疗有*BRAF V600*突变的转移性黑素瘤。腹泻是这些药物的常见并发症。在临床试验中，使用这些药物的患者大约有一半会发生腹泻，但是重度（3级或更严重）腹泻的发生率低于5%[50]。这些药物的药品说明书均推荐在出现2级或更严重不良反应（包括腹泻）时应停药，如果毒性在3或4周内没有缓解至0～1级，或出现任何复发的4级毒性，则应永久停药。

### 3.12 BTK抑制剂

伊布替尼、阿卡替尼和泽布替尼是BTK的口服活性抑制剂，而BTK是很多B细胞恶性肿瘤中癌细胞增殖及存活的重要非受体性激酶。这3种药物均获批用于治疗套细胞淋巴瘤，且伊布替尼和阿卡替尼也可用于慢性淋巴细胞白血病，其中伊布替尼和泽布替尼已在国内上市。在一项Ⅲ期临床试验中，伊布替尼的CRD发生率为42%，仅4%的患者发生了重度（3级或4级）腹泻[51]。美国FDA批准的上述药品说明书均提供了发生腹泻等不良事件时的具体剂量调整方案。

针对阿卡替尼的ELEVATE-TN Ⅲ期临床试验表明，阿卡替尼单药治疗组的CRD风险略低——所有级别腹泻的发生率为34.1%，3级或更严重腹泻的发生率为0.6%[52]。

### 3.13 PARP抑制剂

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly-ADP-ribose polymerase，PARP）抑制剂是一类靶向DNA修复机制的新型药物，目前在卵巢癌中研究得最为充分，其中奥拉帕利还被获批用于乳腺癌和胰腺癌。腹泻和便秘在针对这些药物的临床试验中常有报道，但在这些试验的安慰剂组中也常见。这可能是因为卵巢癌患者的腹膜累及率高，因此常出现肠道功能障碍。报道显示，使用奥拉帕利和鲁卡帕尼时，便秘和腹泻的发生率均为30%左右[53]；尼拉帕利更常引起便秘（发生率为40%），但较少导致腹泻（发生率为19%）[54]。

### 3.14 免疫检查点抑制剂

在应用免疫检查点抑制剂治疗的患者中，有很多免疫介导的不良事件（包括小肠结肠炎）较严重，甚至危及生命。治疗由免疫检查点抑制剂引起的腹泻可能需要使用全身性糖皮质激素。接受检查点抑制剂治疗的患者发生腹泻时，应告知其维持口服补液的重要性。如果症状持续超过3 d或加重，但未发现感染性病因，则须及时评估并给予口服或静脉用糖皮质激素；不推荐使用布地奈德来预防腹泻/结肠炎[55]。

## 4 CRD的处理

肿瘤分子靶向治疗药物一旦出现CRD，其严重程度与每日排便次数、与基线相比造瘘口分泌物增加的比例、住院期间的护理水平以及患者的自我护理能力等有关[56]。在评估CRD的严重程度时，确定患者的基线排便情况至关重要。首先，应注重对患者病史的采集，确定腹泻量和持续时间，同时还需要询问患者有无食用或服用其他导致腹泻的食物或药物，有无肠道感染（尤其是既往感染过艰难梭菌的患者，应对其进行详细的检查，确定是否存在感染征象）[57]。其次，应注重鉴别诊断，排除患者在化疗期间可能存在的其他器质性病变，包括肠道细菌的过度增长，脂肪或胆汁吸收不良，其他炎症和感染等[10]。最后，应在确定病因后对腹泻进行治疗，主要包括采用药物和非药物手段缓解腹泻，并对患者实施动态评估。初始的非药物干预手段包括补充液体、摄入葡萄糖等促进肠道的吸收，停用其他导致腹泻的药物和食物等[58]。对于腹泻严重的患者可能需要停止化疗并进行药物干预，常用药物包括洛哌丁胺、地芬诺酯、奥曲肽以及一些口服类的抗生素等[59]。

此外，在整个治疗过程中对患者的教育也至关重要，告知患者在化疗过程中产生腹泻的风险及其治疗方法，鼓励患者遵医嘱用药，有任何问题随时和治疗医生沟通，及时发现和预防肠毒性的发生，可对化疗效果产生积极的作用。

## 参考文献


[1] LIU C，AMIN R，SHATILA M，et al. Clinical characteristics and outcomes of tyrosine kinase inhibitor-related lower GI adverse effects[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2023，149(7)：3965-3976.

[2] CIORBA M A. Advances in understanding and improving gastrointestinal symptoms during supportive and palliative care：a decade of progress[J]. Curr Opin Support Palliat Care，2016，10(2)：149-151.

[3] THORPE D，STRINGER A，BUTLER R. Chemotherapy-induced mucositis：the role of mucin secretion and regulation，and the enteric nervous system[J]. Neurotoxicology，2013，38：101-105.

[4] BOERS-SONDEREN M J，MULDER S F，NAGTEGAAL I D，et al. Endoscopy in patients with diarrhea during treatment with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors：is the cause in the mucosa? [J]. Acta Oncol，2016，55(4)：444-448.

[5] COHEN J V，DOUGAN M，ZUBIRI L，et al. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors[J]. Mod Pathol，2021，34(2)：426-437.

[6] ALESSANDRINO F，TIRUMANI S H，KRAJEWSKI K M，et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre：chemotherapy，haematopoietic stem cell transplantation，molecular targeted therapies，and immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Radiol，2017，72(7)：521-533.

[7] TOUYZ R M，HERRMANN S M S，HERRMANN J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events[J]. J Am Soc Hypertens，2018，12(6)：409-425.

[8] TANG T L，ABU-SBEIH H，MA W J，et al. Gastrointestinal injury related to antiangiogenesis cancer therapy[J]. Clin Colorectal Cancer，2020，19(3)：e117-e123.

[9] MOK T S，WU Y L，AHN M J，et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med，2017，376(7)：629-640.

[10] KUDERER N M，DESAI A，LUSTBERG M B，et al. Mitigating acute chemotherapy-associated adverse events

in patients with cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(11): 681-697.
[11] LINDNER A U, RESLER A J, CARBERRY S, et al. Systems biology analysis identifies molecular determinants of chemotherapy-induced diarrhoea[J]. J Mol Med, 2020, 98(1): 149-159.
[12] YOKOTA T, UENO T, SOGA Y, et al. J-SUPPORT research policy for oral mucositis associated with cancer treatment[J]. Cancer Med, 2022, 11(24): 4816-4829.
[13] KREIS W, PETRYLAK D, SAVARESE D, et al. Colitis and docetaxel-based chemotherapy[J]. Lancet, 2000, 355(9221): 2164.
[14] GHIRINGHELLI F, VINCENT J, BELTJENS F, et al. Fluorouracil, leucovorin and irinotecan associated with aflibercept can induce microscopic colitis in metastatic colorectal cancer patients[J]. Invest New Drugs, 2015, 33(6): 1263-1266.
[15] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.
[16] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.
[17] GOLDBERG S B, REDMAN M W, LILENBAUM R, et al. Randomized trial of afatinib plus cetuximab versus afatinib alone for first-line treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final results from SWOG S1403 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(34): 4076-4085.
[18] VAN CUTSEM E, PEETERS M, SIENA S, et al. Open-label phase Ⅲ trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1658-1664.
[19] TANIGUCHI H, YAMANAKA T, SAKAI D, et al. Efficacy of panitumumab and cetuximab in patients with colorectal cancer previously treated with bevacizumab: a combined analysis of individual patient data from ASPECCT and WJOG6510G[J]. Cancers, 2020, 12(7): 1715.
[20] GOPAL A K, KAHL B S, DE VOS S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370(11): 1008-1018.
[21] FLINN I W, O'BRIEN S, KAHL B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K-δ, γ, is clinically active in advanced hematologic malignancies[J]. Blood, 2018, 131(8): 877-887.
[22] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSZKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1929-1940.
[23] BRUIX J, QIN S K, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56-66.
[24] ABOU-ALFA G K, MEYER T, CHENG A L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 54-63.
[25] SCHLUMBERGER M, TAHARA M, WIRTH L J, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 621-630.
[26] SMITH D C, SMITH M R, SWEENEY C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase Ⅱ randomized discontinuation trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(4): 412-419.
[27] KEUTGEN X M, ORNELL K J, VOGLE A, et al. Sunitinib-loaded chondroitin sulfate hydrogels as a novel drug-delivery mechanism for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(13): 8532-8543.
[28] CASTAGNETTI F, RAIMONDO F D, VIVO A D, et al. A population-based study of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in first line[J]. Am J Hematol, 2017, 92(1): 82-87.
[29] NISHIWAKI S, MAEDA M, YAMADA M, et al. Clinical efficacy of fecal occult blood test and colonoscopy for dasatinib-induced hemorrhagic colitis in CML patients[J]. Blood, 2017, 129(1): 126-128.
[30] JIMÉNEZ BELTRÁN V, BERMÚDEZ ALARCÓN A, CASTAÑO FERNÁNDEZ O. Dasatinib-induced colitis: discovering the side effects of immunotherapy[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(8): 663-664.
[31] ATALLAH E, SCHIFFER C A, RADICH J P, et al. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia: a nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(1): 42-50.
[32] BLAY J Y, SERRANO C, HEINRICH M C, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 923-934.
[33] CORTES J E, GAMBACORTI-PASSERINI C, DEININGER M W, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(3): 231-237.
[34] FONTANELLA C, LEDERER B, NEKLJUDOVA V, et al. Does toxicity predict efficacy? Insight into the mechanism of action of lapatinib[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(30): 3458-3459.
[35] CORTÉS J, FUMOLEAU P, BIANCHI G V, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment

and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(14): 1594-1600.

[36] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1688-1700.

[37] MURTHY R K, LOI S, OKINES A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 597-609.

[38] GOETZ M P, TOI M, CAMPONE M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32): 3638-3646.

[39] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 382(6): 514-524.

[40] FINN R S, MARTIN M, RUGO H S, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20): 1925-1936.

[41] VERMA S, MILES D, GIANNI L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 367(19): 1783-1791.

[42] MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(7): 610-621.

[43] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 741-751.

[44] LI Z, XU H, YU L, et al. Patient-derived renal cell carcinoma organoids for personalized cancer therapy[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(7): e970.

[45] UNVERZAGT S, MOLDENHAUER I, NOTHACKER M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5(5): CD011673.

[46] JERUSALEM G, DE BOER R H, HURVITZ S, et al. Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(10): 1367-1374.

[47] KHOZIN S, BLUMENTHAL G M, ZHANG L J, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(11): 2436-2439.

[48] KIM D W, MEHRA R, TAN D S W, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4): 452-463.

[49] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 829-838.

[50] BRONTE E, BRONTE G, NOVO G, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors[J]. Pharmacol Ther, 2018, 192: 65-73.

[51] BURGER J A, TEDESCHI A, BARR P M, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(25): 2425-2437.

[52] SHARMAN J P, EGYED M, JURCZAK W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 395(10232): 1278-1291.

[53] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(4): 317-327.

[54] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(25): 2391-2402.

[55] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36): 4073-4126.

[56] GARUTTI M, NOTO C, PASTÒ B, et al. Nutritional management of oncological symptoms: a comprehensive review[J]. Nutrients, 2023, 15(24): 5068.

[57] FRANCISCO D M A, ZHANG L L, JIANG Y, et al. Risk factors associated with severe Clostridioides difficile infection in patients with cancer[J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(1): 209-225.

[58] HUANG L, YE X H, WU F Q, et al. Study of prevalence and risk factors of chemotherapy-induced mucositis in gastrointestinal cancer using machine learning models[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1138992.

[59] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): e447-e460.

（收稿日期：2023-08-29　修回日期：2024-01-24）

（编辑：孙　冰）