

HER2 阳性乳腺癌 TKIs 治疗相关腹泻管理的多学科专家共识

中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会

摘要 抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 如拉帕替尼、吡咯替尼、奈拉替尼和图卡替尼, 已成为 HER2 阳性乳腺癌治疗的重要选择。然而, 上述药物的使用常伴随不良反应, 其中腹泻是最为常见且影响显著的不良反应之一。腹泻不仅影响患者的身体健康, 还会降低生存质量, 甚至可能导致治疗的延迟或中断。有效的腹泻管理对于保证患者 HER2-TKIs 治疗的依从性和提高生存质量至关重要。目前, 国内尚无针对乳腺癌抗 HER2-TKIs 相关腹泻的多学科管理专家共识。中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会牵头, 联合乳腺肿瘤、药学、消化内科、营养学及中医等多个学科的国内专家, 参考国内外指南推荐、相关文献和循证医学证据, 并结合国内实际情况, 共同制定了《HER2 阳性乳腺癌 TKIs 治疗相关腹泻管理的多学科专家共识》, 旨在为临床医师提供一套多学科综合管理抗 HER2-TKIs 相关腹泻的指导建议, 以提高 HER2 阳性乳腺癌患者的整体治疗效果和生存质量。

关键词 HER2 阳性乳腺癌 酪氨酸激酶抑制剂 腹泻 多学科管理 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250160

Multidisciplinary expert consensus on the management of diarrhea associated with tyrosine kinase inhibitor therapy in HER2-positive breast cancer

Breast Cancer Integrative Rehabilitation Professional Committee, China Anti-Cancer Association

Correspondence to: Hong Liu; E-mail: lh713@163.com; Tao Wang; E-mail: wangtao733073@163.com

Abstract Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) tyrosine kinase inhibitors (TKIs), including lapatinib, pyrotinib, neratinib, and tucatinib, have become major therapeutic options for HER2-positive breast cancer. However, the use of these agents are often associated with adverse events, of which diarrhea is one of the most common and clinically significant. Diarrhea not only negatively affects the physical health of patients but also significantly impairs their quality of life, potentially leading to treatment delays or discontinuations. Therefore, the effective management of diarrhea is crucial to ensure patient adherence to HER2-TKI therapy and improve the patients' quality of life. Currently, no multidisciplinary expert consensus in China exists regarding the management of anti-HER2-TKI-related diarrhea in breast cancer. Spearheaded by the Breast Cancer Integrative Rehabilitation Professional Committee of China Anti-Cancer Association, domestic experts from multiple disciplines, including breast oncology, pharmacy, gastroenterology, nutrition, and traditional Chinese medicine, jointly developed a multidisciplinary expert consensus on the management of TKI-associated diarrhea in HER2-positive breast cancer. This consensus was formulated through a comprehensive review of domestic and international guidelines, relevant literature, and evidence-based medical research while considering the clinical practice in China. This consensus aims to provide clinicians with a set of multidisciplinary, comprehensive guidelines for managing diarrhea associated with anti-HER2-TKIs to enhance the overall treatment outcomes and quality of life of patients with HER2-positive breast cancer.

Keywords: HER2-positive breast cancer, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), diarrhea, multidisciplinary management, expert consensus

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 也是致死率最高的恶性肿瘤之一^[1]。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌占有所有乳腺癌的 20% ~ 25%, 具有侵袭性强、预后较差的特点^[2-3]。抗 HER2 靶向药物的出现, 包括单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 和抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADCs), 显著改善 HER2 阳性乳腺癌患者的预后^[2-4]。与单克隆抗体相比, 小分子 TKIs 具有口服给药方便、易穿透血脑屏障、心脏毒性较低等优势^[3]。

在乳腺癌治疗领域, 常用的抗 HER2-TKIs 药物包括拉帕替尼、吡咯替尼、奈拉替尼和图卡替尼, 其中拉帕替尼、吡咯替尼和奈拉替尼已在中国获批。随着上述抗 HER2-TKIs 药物的广泛应用, 对其相关不良反应的管理也日益重要。这些药物可能引起的不良反应包括腹泻、药物性肝损伤、恶心、呕吐、皮肤毒性、心脏毒性和口腔黏膜炎等, 其中腹泻是为最常见的不良反应, 研究提示抗 HER2-TKIs 引起的 ≥3 级腹泻的发生率为 6% ~ 40%^[5]。腹泻可能导致脱水、电解质紊乱、营养不良、疲劳和肾功能不全等问题, 均会降低患

者的生存质量和用药依从性^[6-7]。多项研究表明,腹泻是导致 TKIs 类药物减量或停药的主要原因,会影响临床疗效^[6-10]。此外,相比其他抗 HER2 靶向治疗,抗 HER2-TKIs 药物通常需要每日服用,持续数月至数年,这无疑给患者治疗的长期管理带来挑战^[7]。因此,如何有效预防和管理抗 HER2-TKIs 相关腹泻,提高患者接受抗 HER2-TKIs 治疗的依从性,成为临床关注的重点。

目前,国内尚未形成统一的诊疗和管理措施来对抗 HER2-TKIs 药物相关的腹泻问题。为此,中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会牵头,联合乳腺肿瘤、药学、消化内科、营养学及中医等多个学科的国内专家,参考国内外指南推荐、相关文献和循证医学证据,并结合国内实际情况,共同制定了《HER2 阳性乳腺癌 TKIs 治疗相关腹泻管理的多学科专家共识》(下述简称《共识》)。本《共识》针对抗 HER2-TKIs 相关腹泻的发生特点、诊断、风险评估、并发症处理、预防和治疗等方面进行了深入的讨论和总结,旨在为临床工作提供科学、合理的指导,推动国内在抗 HER2-TKIs 相关腹泻管理方面的进步,提升患者的生存质量,增强用药依从性,最终实现患者治疗获益的最大化。本《共识》经过专家组多轮会议讨论和修订,形成了共识推荐意见,并进行了专家共识度投票,以供相关医护人员在 HER2-TKIs 相关腹泻管理的临床实践中进行参考。

1 抗HER2-TKIs 相关腹泻的定义和分级

1.1 定义

抗 HER2-TKIs 相关腹泻,指抗 HER2-TKIs 治疗导致排便次数增多(排便次数>3 次/d),粪质稀薄(含水量>85%),大便可伴有黏液或未消化的食物^[5,11-12]。

1.2 腹泻严重程度分级

在抗 HER2-TKIs 治疗期间,临床医生需观察患者的排便情况,并对出现腹泻的患者进行定期评估。定期开展腹泻评估有助于临床医师及时调整抗 HER2-TKIs 的剂量或治疗方案,并根据腹泻严重程度和可能发生的并发症给予对症处理。目前,评估腹泻严重程度的通用标准是美国国立癌症研究所(NCI)制定的常见不良反应术语评定标准(CTCAE)5.0 版^[12-14]。根据 CTCAE 5.0 版,腹泻的严重程度划分为 5 个等级,见表 1。

2 抗HER2-TKIs 相关腹泻的发生率与发生特点

腹泻是奈拉替尼、拉帕替尼、吡咯替尼、图卡替尼等抗 HER2-TKIs 药物常见的不良反应。由于抗 HER2-TKIs 药物种类、联合治疗策略及患者疾病阶段的不同,文献中报道的抗 HER2-TKIs 相关腹泻的发生率、发生时间、持续时间以及对用药剂量调整的影响

等均表现出一定的差异性,见表 2。

2.1 奈拉替尼

ExteNET 研究旨在评估奈拉替尼单药作为延长辅助治疗在早期 HER2 阳性乳腺癌患者中的疗效和安全性。研究显示,奈拉替尼治疗组 1 级、2 级、3 级和 4 级腹泻发生率分别为 22.9%、32.5%、39.8% 和 0.1%^[15]。奈拉替尼相关任何级别腹泻的中位发生时间为 2 天[四分位距 (IQR)2~4],≥3 级腹泻的中位发生时间为 8 天(IQR 4~33)。多数腹泻发生在治疗的第 1 个月,随后的发生率逐渐降低,其中≥3 级腹泻的发生率在第 1 个月为 28.6%,第 2 个月降至 11.2%,第 3 个月及之后降至 6% 以下。奈拉替尼相关腹泻持续时间通常较短,任何级别腹泻与≥3 级腹泻的中位持续时间均为 2 天(IQR 1~3)。因腹泻导致奈拉替尼剂量减量或中断治疗的情况主要发生在治疗的前 3 周,其中多数患者通过 1 次剂量减量即可有效地控制腹泻^[8,15]。

表1 腹泻的分级标准

级别(级)	分级标准
1	与基线比较,大便次数增加,每日<4次;造瘘口排出物轻度增加
2	与基线比较,大便次数增加,每日4~6次;造瘘口排出物中度增加;日常生活中工具使用受限
3	与基线比较,大便次数增加,每日≥7次;需要住院治疗;造瘘口排出物重度增加;影响个人日常生活活动
4	危及生命;需要紧急治疗
5	死亡

在 NALA 研究中,奈拉替尼联合卡培他滨用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗,其中 3 级腹泻发生率为 24.4%,同样主要发生在首个治疗周期^[16]。由于 NALA 研究中 98.3% 的患者采取了腹泻预防措施,所以与 ExteNET 研究相比,NALA 研究中患者的腹泻发生率有所降低^[15-16]。

2.2 拉帕替尼

在 EGF111438、EGF100151、EMILIA 和 PHOEBE 研究中,拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的腹泻发生率相似^[10,17-19]。EGF111438 研究中,1 级、2 级、3 级和 4 级腹泻的发生率分别为 25%、14%、6% 和 0^[17]。EGF100151 研究显示,1 级、2 级、3 级和 4 级腹泻的发生率分别为 27%、20%、12% 和 1%^[18]。EMILIA 研究中 1~2 级腹泻的发生率为 59%,3 级为 21%,4 级为 1%^[19]。PHOEBE 研究中,1~2 级腹泻的发生率为 54%,3 级腹泻发生率为 8%^[10]。上述研究提示,拉帕替尼联合卡培他滨相关腹泻发生率在不同研究中相对稳定,且大多数腹泻事件为轻度至中度。

NeoALTTO 研究评估了拉帕替尼单药或联合曲妥珠单抗在 HER2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗中的疗效和安全性^[20]。在该研究中,拉帕替尼(1 500 mg/d)单药的任何级别腹泻发生率为 79%,3 级或 4 级为 23%,因腹泻减量和停药的比例分别为 30% 和 1%;拉帕替尼(1 000 mg/d)联合曲妥珠单抗的任何级别腹泻发生率为 78%,3 级为 21%,因腹泻减量和停药的比例分别为 26% 和 9%^[20-21]。ALTTO 研究中,拉帕替尼单药或联合曲妥珠单抗辅助治疗 HER2 阳性早期乳腺癌的 3 级腹泻发生率分别为 11% 和 15%^[22]。此外,在一项纳入 2 093 例实体瘤患者的研究中,约 40% 接受拉帕替尼单药或联合治疗的患者在开始治疗 6 天内发生腹泻,多数腹泻为轻中度,92% 可痊愈且不影响用药,9% 导致治疗中断,3% 剂量调整或 2% 停药^[9]。

2.3 吡咯替尼

PHOEBE 和 PHENIX 研究评估了吡咯替尼联合卡培他滨在经曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗后进展的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性^[10,23]。PHOEBE 研究显示,吡咯替尼联合卡培他滨组出现 1 级、2 级、3 级和 4 级腹泻的发生率分别为 23.1%、41.0%、30.6% 和 0;第 1 个治疗周期 3 级腹泻发生率为 19%,第 2 个周期降至 8%^[10]。PHENIX 研究中,该联合治疗方案 3 级腹泻发生率为 30.8%,50% 患者在接受治疗 10 天内出现腹泻,24.3% 患者在第 1 个治疗周期发生 3 级腹泻,随后治疗周期中腹泻发生率下降,≥3 级腹泻中位持续时间为 9 天^[23]。

在 PHILA 研究中,吡咯替尼联合曲妥珠单抗与多西他赛一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的腹泻发生率分别为:1 级 12.1%、2 级 39.7%、3 级 46.5%,未观察到 4~5 级腹泻^[24]。任何级别腹泻的中位发生时间为 3 天(IQR 2~5),中位持续时间为 2 天(IQR 1~3);3 级腹泻的中位发生时间为 8 天(IQR 6~15),中位持续时间为 1 天(IQR 1~1),中位累积持续时间为 3 天(IQR 2~6)。在 PHILA 研究中,允许使用洛哌丁胺作为二级预防和干预腹泻的手段,且无患者因 3 级腹泻而停止用药,这提示抗 HER2-TKIs 相关腹泻可管、可控,且在适当的管理下不会影响患者的持续治疗。

在 PHEDRA 研究中,评估了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛对 HER2 阳性早期或局部晚期乳腺癌患者新辅助治疗的疗效与安全性。其安全性数据提示,吡咯替尼联合曲妥珠单抗治疗组的任何级别腹泻发生率为 100%,3 级腹泻为 44.4%^[25]。腹泻的中位发生和持续时间分别为 3 天(IQR 2~5)和 3 天(IQR 2~7),3 级腹泻的中位发生和持续时间分别为 9 天(IQR 5~12)和 2 天(IQR 2~3),中位累积持续时间为 5 天(IQR 2~8)。该研究中期分析后,研究入组

患者接受了主动腹泻管理策略(proactive diarrhea management, PDM),洛哌丁胺起始 4 mg,每次腹泻后 2 mg,最大剂量为 16 mg/d,吡咯替尼组(PDM 前后分别入组 102 例和 72 例),3 级腹泻发生率从 50.0% 降至 36.1%,提示 PDM 可有效预防腹泻的发生^[26]。

2.4 图卡替尼

尽管与其他抗 HER2-TKIs 相比,图卡替尼的腹泻发生率相对较低,但其仍是图卡替尼最常见的不良反应。在 HER2CLIMB 研究中,图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌,1 级、2 级和 3 级腹泻的发生率分别为 43.3%、24.8% 和 12.9%^[27]。HER2CLIMB 研究未强制要求进行预防性止泻,接受图卡替尼联合治疗的患者首次腹泻发生的中位时间为 12 天,缓解的中位时间为 8 天,因腹泻导致图卡替尼减量和停药的比例分别为 6% 和 1%。在 HER2CLIMB-02 研究中,图卡替尼联合恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的 1~2 级腹泻的发生率为 51.9%,≥3 级腹泻的发生率为 4.8%^[28]。

3 抗HER2-TKIs 相关腹泻的诊断与风险评估

3.1 诊断

在诊断抗 HER2-TKIs 相关腹泻时,应关注治疗前有无腹泻症状,若腹泻的发生与抗 HER2-TKIs 的使用在时间上存在关联,即腹泻在开始抗 HER2-TKIs 治疗后出现,或治疗前已有腹泻但治疗后症状明显加重,则应考虑药物导致腹泻的可能性^[29]。不过由于抗 HER2-TKIs 相关腹泻的临床表现缺乏特异性,诊断时应排除其他可能引起腹泻的因素,排除手段包括询问病史、实验室检测和影像学检查等,诊断流程见图 1。

1)相关病史:详细询问患者的病史,以排除抗 HER2-TKIs 治疗之外的其他腹泻病因,如不洁饮食、高渗性药物应用、消化不良等^[5]。病史调查应包括治疗前的腹泻情况(特别是 24 h 内的排便频次和性状)、近期饮食和液体摄入量、近期旅行史、可能的感染接触史、近期抗生素和质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)使用史、泻药及其他非处方药使用情况,以及胃肠道疾病史^[12,29]。

2)实验室检测:发生腹泻患者的常规检测包括全血细胞计数、血红蛋白、肌酐、尿素、电解质、凝血功能、降钙素原和 C 反应蛋白,以及粪便常规和粪便隐血试验^[5,12-13]。对于伴有低血压或心动过速的腹泻患者,应进行血气分析和乳酸水平检测^[12]。对于长时间住院、高龄、近期有抗生素和 PPIs 使用史、接受管饲的腹泻患者,应进行粪便病原培养和艰难梭状芽孢杆菌毒素检测,以排除感染性腹泻,明确是否存在病原微生物感染。

表2 不同抗 HER2-TKIs 相关腹泻发生率与发作时间特点

临床研究(Ⅲ期)	入组人群	治疗组样本量(例)	用药方案	是否使用预防 腹泻药物	发生率(%)		首次腹泻-中位 发作时间(天)		腹泻-中位 持续时间(天)		腹泻-中位累积 持续时间(天) ^a	
					所有级 别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级
Azim等 ^[20] , Baselga等 ^[21]	HER2阳性早期乳腺癌患者新辅助治疗	154	拉帕替尼1 500 mg qd×6 w→拉帕替尼1 500 mg/d+紫杉醇×12 w (周疗方案)	否	79	23	22(3~57)	—	—	—	—	—
		152	曲妥珠单抗术前4 mg/kg, 随后2 mg/kg+拉帕替尼1 000 mg/d×6 w→曲妥珠单抗2 mg/kg+拉帕替尼750 mg+紫杉醇×12 w (周疗方案)	否	78	21	12(3~44)	—	—	—	—	—
Wu等 ^[25]	HER2阳性早期或局部晚期乳腺癌患者新辅助治疗	102	吡咯替尼400 mg qd+曲妥珠单抗首周期8 mg/kg, 后续周期6 mg/kg, i.v.+多西他赛100 mg/m ² q3 w, i.v.	否(60%) 是(40%)	100	50	4(2~5)	9(5~11)	4(2~9)	2(2~3)	—	6(3~9)
		76	拉帕替尼化疗期间750 mg qd, 单独给药时1 500 mg qd	否	100	36	3(2~4)	9(6~12)	2(1~5)	2(1~2)	—	2(2~5)
Piccart-Gebhart等 ^[22]	HER2阳性早期乳腺癌患者辅助治疗	2 057	拉帕替尼750 mg qd+曲妥珠单抗化疗期间首次给药4 mg/kg, 然后每周2 mg/kg, i.v.	否	—	11	—	—	—	—	—	—
		2 061	奈拉替尼240 mg qd	否	—	15	—	—	—	—	—	—
Chan等 ^[8,15] , Mortimer等 ^[15]	HER2阳性早期或局部晚期乳腺癌患者辅助强化治疗	1 408	拉帕替尼400 mg qd+曲妥珠单抗首周期8 mg/kg, 后续周期6 mg/kg, i.v.+多西他赛75 mg/m ² q3 w, i.v.	否	95	40	2(2~4)	8(4~33)	2(1~3)	2(1~3)	59(14~164)	5(2~9)
		297	拉帕替尼1 250 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	是(二级预防)	99	47	3(2~5)	8(6~15)	2(1~3)	1(1~1)	—	3(2~6)
Ma等 ^[24]	HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗	132	吡咯替尼400 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	62	8	5(2~22)	23(18~43)	2(1~253)	3(1~42)	7(4~12)	6(2~42)
		134	吡咯替尼400 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	95	31	2(1~3)	11(4~53)	2(1~402)	3(1~143)	42(32~61)	7(6~11)
Yan等 ^[23]	HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗	185	吡咯替尼400 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	98	31	—	8	—	—	—	9
		164	拉帕替尼1 250 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	60	13	—	—	—	—	—	—
Geyer等 ^[18]	HER2阳性晚期乳腺癌二线治疗	488	拉帕替尼1 250 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	81	22	—	—	—	—	—	—
		303	奈拉替尼240 mg qd+卡培他滨750 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	是	83	24	—	—	—	—	—	—
Saura等 ^[16]	既往接受过≥2种靶向治疗的转移性HER2阳性乳腺癌患者	311	拉帕替尼1 250 mg qd+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	66	13	—	—	—	—	—	—
		404	图卡替尼300 mg bid+曲妥珠单抗6 mg/kg q3 w, 初始负荷剂量为8 mg/kg, i.v., 允许皮下给药+卡培他滨1 000 mg/m ² bid, dl~14, 21 d/周期	否	81	13	12	—	—	—	—	—
Murthy等 ^[27]	既往接受过曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者	231	图卡替尼300 mg bid+T-DM1 3.6 mg/kg, i.v.	否	57	5	—	—	—	—	—	—
		231	图卡替尼300 mg bid+T-DM1 3.6 mg/kg, i.v.	否	57	5	—	—	—	—	—	—

bid, 每日2次; qd, 每日1次; qw, 每周1次; q3 w, 每3周1次; i.v.: 静脉注射; ^a 指定等级的所有腹泻发作持续时间总和

3)影像学检查:对于中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)低于 500 μL 的腹泻患者,推荐使用 CT 或超声检查评估肠壁状况,以诊断是否为中性粒细胞减少性小肠结肠炎^[12]。在中性粒细胞减少性结肠炎的影像学表现中,CT 图像可见盲肠壁及升结肠壁增厚,回肠末端壁厚,结肠及小肠壁环形增厚,结肠周围索条状影及液性成分^[30]。若患者出现局部压痛、反跳痛和肌紧张等腹膜受累的临床征象,应行腹部 CT 检查,以进一步诊断是否存在脏器穿孔、小肠结肠炎等并发症^[12-13]。对于怀疑肠穿孔的患者,CT 显示腹腔积液,小肠肠壁局限性缺损,以及穿孔造成的局部簇状分布的小气泡聚集^[31]。

推荐意见 1:在抗 HER2-TKIs 治疗期间,若患者出现新发腹泻或原有腹泻加重,应考虑为抗 HER2-TKIs 相关腹泻。在确诊前,必要时通过详细的病史询问、实验室检测和影像学检查等方法,以排除其他可能导致腹泻的病因(专家共识度:100%)。

3.2 危险因素

在抗 HER2-TKIs 治疗中,早期识别高危腹泻患者并给予预防措施可有效提高治疗的安全性、降低腹泻发生风险,有助于优化患者的生存质量并改善临床结局。腹泻发生的风险因素可分为自身因素与外界因素,综合评估所有危险因素对有效预防和管理抗 HER2-TKIs 相关腹泻极为关键。

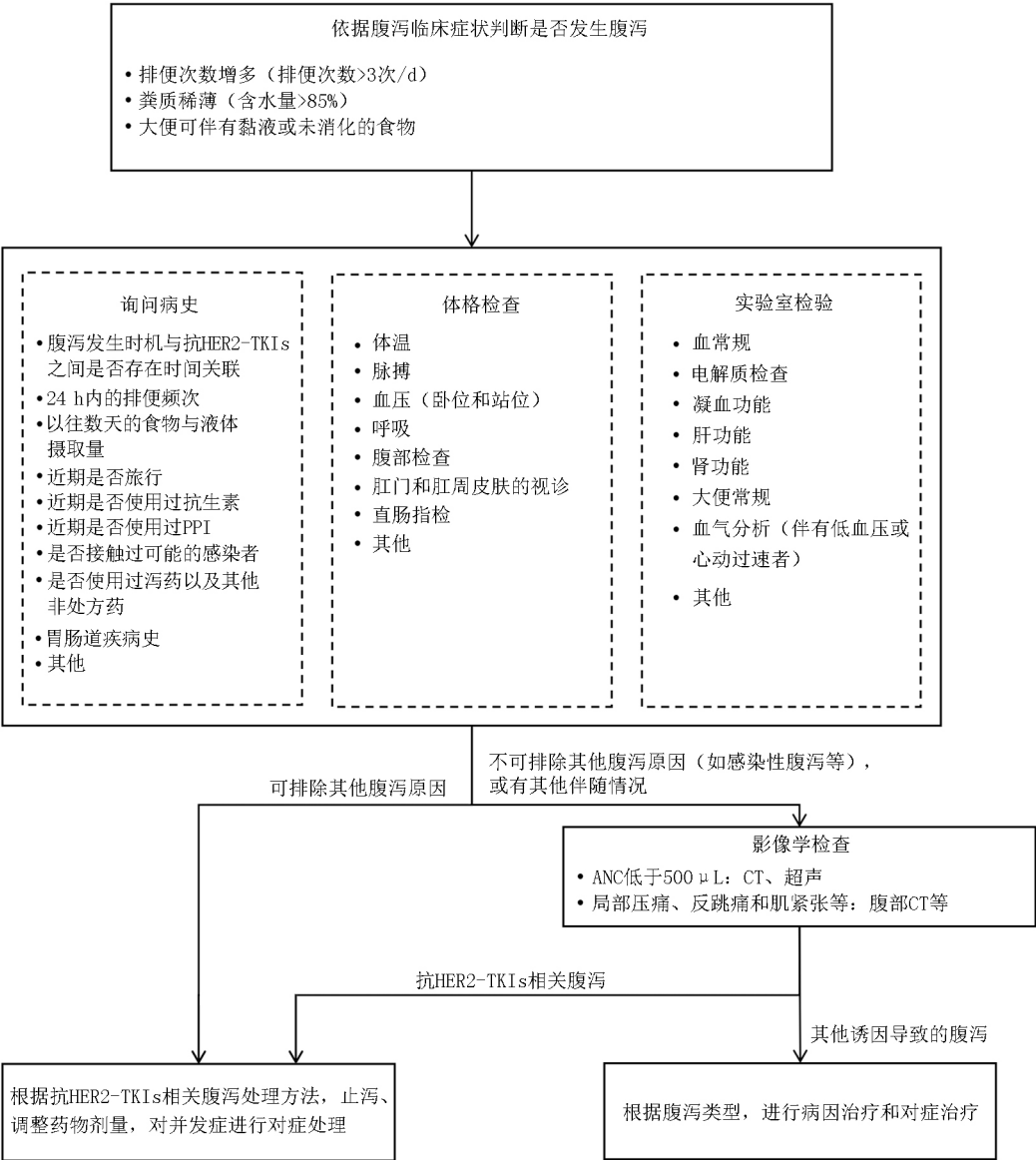


图1 抗HER2-TKIs相关腹泻的诊断流程

3.2.1 自身因素 研究提示,女性、低体质量(体质量<45 kg)以及高龄(年龄≥60岁)与严重腹泻发生的风险增加有关,是 TKIs 相关严重腹泻的独立预测因素^[32]。在动物模型中,与雄性大鼠相比,雌性大鼠在奈

拉替尼治疗后显示出更严重的腹泻症状^[33]。遗传因素也是影响 TKIs 相关腹泻的发生的重要因素,遗传多态性和致病变异可影响 TKIs 在血浆中的浓度,从而导致了不同的腹泻发生率^[34]。此外,与欧洲人群相比,东亚

人群更容易受到小分子 TKIs 相关不良反应的影响^[35]。

3.2.2 外界因素 抗生素使用、肿瘤治疗、共病情况以及营养不良等外界因素,均是腹泻发生的风险因素:

1) 抗生素使用: 抗 HER2-TKIs 相关腹泻发生风险与抗生素的使用相关。相关研究提示,在接受 TKIs 治疗期间使用抗生素的患者中,3~4 级腹泻发生率更高(15.9% vs. 1.7%, $P=0.008$),且这类患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)更短(10.1 个月 vs. 6.6 个月, $P=0.02$),这可能与长期微生物群失调有关^[36-37]; 2) 肿瘤治疗与共病: 肿瘤放射治疗、免疫治疗或伴随治疗的药物(如促动力药、泻药、PPIs、曲美布汀和酸减剂)可引起肠道黏膜损伤或肠道运动功能紊乱。肠易激综合征、炎症性肠病和胃肠手术等共病情况亦可增加腹泻风险^[38-39]; 3) 营养不良与肌少症: 25%~70% 的肿瘤患者存在重要的营养改变,营养状况的改变与患者的生存质量、治疗不良反应及生存率密切相关^[40]。早期评估营养不良风险有助于筛查可能发生严重不良反应的患者,并预防癌症恶病质的发生^[41-42]。此外,乳腺癌患者的肌少症发病率高达 45%,其不仅与治疗预后相关,也是严重胃肠道不良反应的风险因素^[43]。

推荐意见 2: 在接受抗 HER2-TKIs 治疗的患者中,腹泻的高风险因素包括女性、体质量<45 kg、年龄≥60 岁、联用抗生素、腹部盆腔放疗、存在胃肠基础疾病以及营养不良等。对于存在上述高风险因素的患者,应加强腹泻监测,并积极采取预防性止泻措施(专家共识度: 97%)。

4 抗HER2-TKIs 相关腹泻的处理方法

4.1 药物治疗与剂量调整

根据 NCI-CTCAE 的分级,并结合患者是否出现其他情况,抗 HER2-TKIs 相关腹泻可分为“单纯性腹泻”和“复杂性腹泻”^[12]。1~2 级腹泻且无其他伴随情况的患者被归类为单纯性腹泻,可采取保守治疗措施。≥3 级腹泻患者或 1~2 级腹泻伴下述任何 1 种情况的患者: 中重度绞痛、≥2 级恶心/呕吐、发热、脓毒症、中性粒细胞减少、出血、脱水,应归类为复杂性腹泻,需给予积极管理。

4.1.1 单纯性腹泻的处理 对于单纯性腹泻患者,在密切监测可能危及患者生命症状的同时,推荐采用保守治疗方法,包括调整饮食和生活习惯、口服补液、以及给予洛哌丁胺(初始剂量 4 mg,之后每次腹泻服用 2 mg,最大剂量为 16 mg/d),同时应指导患者记录大便次数。大多数单纯性腹泻患者可以通过保守治疗得到有效控制^[44]。对于腹泻症状在 24 h 内得到缓解的患者(≤1 级或基线水平),可以继续服用抗 HER2-TKIs。

若患者在 24 h 内腹泻症状无缓解,应根据腹泻的

严重程度调整洛哌丁胺用量。1 级腹泻患者 24 h 治疗内无缓解,应给予洛哌丁胺 2 mg/4 h; 2 级腹泻患者 24 h 治疗后无缓解,应给予洛哌丁胺 2 mg/2 h^[5]。

对于经过 48 h 治疗后腹泻症状仍无缓解的患者,应考虑采集患者粪便样本进行感染性检查评估,并根据腹泻的严重程度给予相应的处理方案。1 级腹泻患者在 48 h 治疗后若症状无缓解,可考虑加用复方地芬诺酯等其他止泻药物治疗(表 3)^[5, 45-46]。2 级腹泻患者 48 h 治疗后若症状无缓解,应暂停抗 HER2-TKIs 治疗(若联用化疗时,则同时停用化疗),并加用奥曲肽[100~150 μg,皮下注射(subcutaneous, s.c.)/静脉注射(intravenous, i.v.),每日 3 次(three times a day, tid)],直至腹泻缓解至≤1 级或基线水平,随后可按照原剂量重新开始抗 HER2-TKIs 治疗(图 2)。对于腹泻持续不缓解的患者,需咨询消化科医师,并完善相关检查以排除其他导致腹泻的原因。

推荐意见 3: 对于被诊断为单纯性腹泻的患者,建议采取包括饮食和生活习惯调整、口服补液和洛哌丁胺治疗在内的保守治疗措施。在腹泻症状缓解至≤1 级或基线水平后,可以考虑恢复正常剂量继续抗 HER2-TKIs 治疗(专家共识度: 100%)。

4.1.2 复杂性腹泻的处理 对于复杂性腹泻患者,推荐暂停抗 HER2-TKIs 治疗(若联用化疗时,则同时停用化疗),出现 4 级腹泻的患者应永久停用^[5]。应考虑将患者收住入院并进行密切监测,监测项目包括每日的全血细胞计数、电解质水平和尿量评估等,同时采集粪便样本以排除感染的可能性^[12]。在调整饮食与生活习惯的基础上,应进行静脉补液并积极行抗腹泻治。在止泻治疗方面,建议使用洛哌丁胺(初始剂量 4 mg,随后 2 mg/2 h,最大剂量为 16 mg/d)或联合使用复方地芬诺酯等其他止泻药物(表 3)^[12, 29, 44-45]。对于伴有发热、低血压、腹膜刺激征、中性粒细胞减少、小肠细菌过度生长、肛周脓毒症或血性腹泻等症状的患者,可考虑使用甲硝唑、喹诺酮类等广谱抗生素进行抗感染治疗^[12]。

若患者在 48 h 后腹泻症状仍无改善,可考虑加用奥曲肽,并咨询消化内科专家。对于 48 h 后症状有所改善的患者,应继续治疗直至腹泻降至≤1 级或基线水平。随后,根据患者是否为首次出现 3 级腹泻,调整后续抗 HER2-TKIs 的治疗方案^[12, 29, 45]。

由于不同抗 HER2-TKIs 治疗方案存在差异,复杂性腹泻患者重新恢复抗 HER2-TKIs 使用的策略也有所不同(图 2)。如对于奈拉替尼相关复杂性腹泻,应暂停奈拉替尼治疗,若腹泻在 1 周内缓解至≤1 级或基线水平,可恢复原剂量奈拉替尼治疗;若腹泻缓解至≤1 级时间超 1 周,则应在降低剂量下重新开始奈拉替尼治疗,且在重新开始服用奈拉替尼时给予洛哌

丁胺(4 mg/次)。对于吡咯替尼联合卡培他滨治疗过程中发生的复杂性腹泻,可先暂停卡培他滨治疗,若暂停 3 天腹泻仍未缓解,再暂停吡咯替尼,直至腹泻症状恢复至≤1 级后再恢复吡咯替尼治疗;对于吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗过程中发生的复杂性腹泻,应暂停用药,直至恢复至≤1 级,且并发症消失后再使用吡咯替尼。对于拉帕替尼联合卡培他滨,或图卡替尼联合卡培他滨和曲妥珠单抗治疗过程中发生的复杂性腹泻,应暂停治疗,待腹泻症状缓解至≤1 级后,可降低剂量恢复应用。抗 HER2-TKIs 重新恢复应用的剂量调整策略,见表 4。

推荐意见 4:对于复杂性腹泻患者,建议立即暂停抗 HER2-TKI 治疗,并考虑同时暂停任何联合化疗药。患者住院应接受多学科团队评估,并密切监测生命体征及血尿便指标。治疗中应积极采取止泻措施,包括给予洛哌丁胺+复方地芬诺酯等其他止泻药物。对于存在可疑感染的患者给予广谱抗生素治疗。若患者在 48 h 内症状无明显改善建议加用奥曲肽以增强腹泻治疗效果。腹泻缓解至≤1 级或基线水平后,依据缓解难易程度进行剂量调整重新开始抗 HER2-TKIs 治疗。对于 4 级腹泻的患者应永久停用 HER2-TKIs(专家共识度:92%)。

表3 抗 HER2-TKIs 相关腹泻治疗药物的使用与注意事项

药物	应用场景	用法用量	作用机制	注意事项
洛哌丁胺	抗HER2-TKIs相关腹泻治疗一线用药	单纯性腹泻: 初始剂量4 mg, 此后每次腹泻服用2 mg, 最大剂量为16 mg/d。24 h治疗内无缓解, 1级患者给予洛哌丁胺2 mg/4 h; 2级患者患给予洛哌丁胺2 mg/2 h; 复杂性腹泻: 首次用药剂量4 mg, 随后2 mg/2 h, 最大剂量为16 mg/d; 建议在每餐前30 min服用	合成阿片类药物, 对肠道平滑肌有直接作用, 能够减少肠道蠕动并增加括约肌张力	过度给药可能会导致麻痹性肠梗阻
奥曲肽	与洛哌丁胺联用于单纯性腹泻(2级)48 h治疗后无缓解的患者; 与其他止泻药物联用, 用于治疗复杂性腹泻48 h治疗后无缓解的患者	一般情况下100 ~ 150 μg s.c./i.v.; 重度腹泻时剂量可以至500 μg s.c./i.v. tid或通过持续静脉滴注, 25 ~ 50 μg/h	生长抑素类似物, 通过抑制多种激素的分泌, 有效地调节胃肠道功能, 促进营养物质的吸收	治疗期间应监测肝功能
复方地芬诺酯片	用于急慢性功能性腹泻及慢性肠炎	每片含盐酸地芬诺酯2.5 mg, 硫酸阿托品25 μg。成人每次 1 ~ 2 片 bid/tid, 首剂加倍。至腹泻控制时, 减少剂量	地芬诺酯和阿托品组成的复方制剂, 可抑制肠黏膜感受器, 同时加强对肠管蠕动的抑制作用	饭后服, 具有成瘾性。严重溃疡性结肠炎有发生中毒性巨结肠的风险, 禁用; 肝硬化、黄疸者可诱发肝性脑病, 慎用
谷氨酰胺胶囊	用于改善胃溃疡和十二指肠溃疡的症状	0.5 g/次 tid	谷氨酰胺是生长迅速的肠黏膜细胞所特需的氨基酸	谷氨酰胺在抗HER2-TKIs相关腹泻的使用中需更多研究支持
蒙脱石散	用于成人及儿童急、慢性腹泻	1 袋(3 g)/次 tid	通过吸附消化道内的病毒、病菌及其产生的毒素, 实现对消化道黏膜的保护作用, 并达到止泻的效果	蒙脱石散类止泻药, 会使吡咯替尼生物利用度下降 50.3%, 可能会对疗效产生影响。在抗HER2-TKIs相关腹泻患者中应用时需谨慎
消旋山莨菪碱片	用于解除平滑肌痉挛、胃肠绞痛、胆道痉挛等	5 ~ 10 mg/次 tid	抗胆碱药, 具有外周抗 M 胆碱受体作用, 能解除乙酰胆碱所致平滑肌痉挛。对胃肠道平滑肌有松弛作用, 并能抑制其蠕动	反流性食管炎、重症溃疡性结肠炎慎用; 急腹症未明确时, 不宜轻易使用; 夏季用药时, 因其闭汗作用, 可使体温升高
匹维溴铵片	用于肠道功能紊乱有关的疼痛、排便异常和胃肠不适	50 mg/次 tid	钙拮抗剂, 通过抑制钙离子流入肠道平滑肌细胞发挥作用, 是作用于胃肠道的解痉剂	不建议患有半乳糖不耐症、乳糖酶缺乏症或葡萄糖半乳糖吸收不良(罕见遗传病)的患者服用
盐酸小檗碱片	用于肠道感染, 如胃肠炎	0.1 ~ 0.3 g/次 tid	主要成分为盐酸小檗碱片	溶血性贫血患者及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏患者禁用
复方黄连素片	用于大肠湿热, 赤白下痢, 里急后重或暴注下泻, 肛门灼热; 肠炎、痢疾见上述证候者	120 mg/次 tid	含盐酸小檗碱、木香、吴茱萸、白芍	尚未明确
抗生素(甲硝唑、喹诺酮类等广谱抗生素)	腹泻伴感染患者	预防性使用: 如口服环丙沙星 250 ~ 500 mg bid; 治疗性使用: 如诺氟沙星400 mg bid; 利福昔明600 mg qd; 多西环素 100 ~ 200 mg qd; 甲硝唑400 mg tid, 连续7 ~ 14 天	针对小肠内过度生长的有氧菌、厌氧菌	可能会引起腹泻, 并增加艰难梭菌性结肠炎的风险, 因此, 抗生素的选择应基于考虑患者的过敏史和耐药史

bid: 每日2次; qd: 每日1次; s.c.: 皮下注射; i.v.: 静脉注射; tid: 每日3次

表4 针对复杂性腹泻的抗 HER2-TKIs 剂量调整 (mg/d)

调整次数	拉帕替尼	奈拉替尼	吡咯替尼	图卡替尼
推荐起始剂量	1 250	240	400	600
第1次降低剂量	1 000	200	320	500
第2次降低剂量	750	160	240	400
第3次降低剂量	—	120	—	300

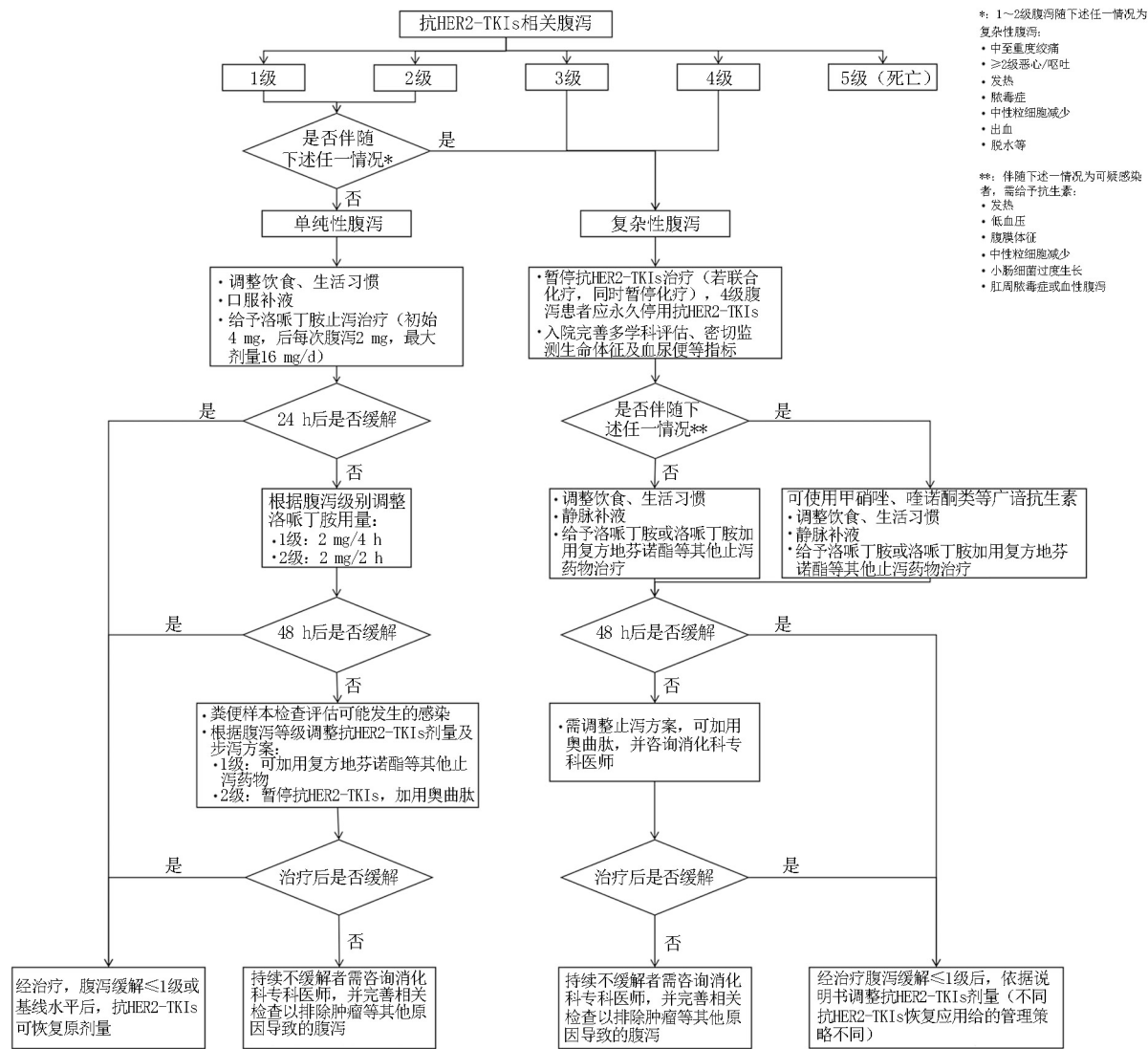


图2 抗 HER2-TKIs 相关腹泻治疗流程

4.2 肠道菌群调整

腹泻的发生与肠道菌群的平衡状态密切相关, 益生菌和膳食纤维等可改善肠道微生态环境, 并调节免疫系统功能, 有助于形成肠道的防御屏障。这些干预措施能有效抑制病原体的过度繁殖, 并增强腹泻相关微生物群的抗致病能力, 从而预防和改善腹泻^[46]。目前, 布拉氏酵母菌、乳酸菌和双歧杆菌等益生菌家族成员已被广泛应用于治疗或预防炎症性肠病、肠易激综合征以及胃肠炎等疾病, 见表 5^[46-48]。在一项双盲、随机、对照试验中, 450 例肿瘤患者使用混合益生菌后, 腹泻的发生率和严重程度均有所降低^[49]。然而, 对于

免疫功能低下的患者, 使用益生菌可能增加其严重感染的发生风险, 因此临床医生应根据患者的具体情况酌情使用^[12]。此外, 一项关于粪便微生物群移植手术治疗 TKIs 相关腹泻的研究提示, 在 7 例接受粪便微生物群移植手术的患者中, 腹泻症状在治疗后 4 周内完全消退, 且未观察到严重不良事件或手术相关并发症^[50]。该发现提示, 粪便微生物群移植术在未来可能成为抗 HER2-TKIs 相关腹泻的治疗选择之一。

4.3 支持治疗

调整饮食和生活习惯有助于改善抗 HER2-TKIs 相关腹泻, 医师应提示患者对此予以重视并做必要的

调整。

饮食调整: 适当的饮食调整能够缓解患者的腹泻症状^[12]。研究发现,地中海改良健康饮食(Mediterranean modified healthy diet, MMHD)对于控制肿瘤患者治疗相关腹泻的发生具有积极作用^[50]。建议患者选择易消化的食物,如米饭、面条、土豆、香蕉、苹果酱等,同时避免油腻、辛辣、重口味、高乳糖、含咖啡因或高糖的食物或饮品。推荐采用少食多餐的饮食模式,通过减少每餐食量、增加进食频率来提高总能量摄入^[51]。此外,单纯性腹泻与复杂性腹泻的饮食侧重不同。单纯性腹泻的饮食侧重加强补液(如口服补液盐、清汤功能饮料等)和进食易消化的食物(白米粥、

土豆、香蕉、苹果酱、干面包等),避免刺激性食物(如辛辣、油腻、乳制品、高纤维食物等),待腹泻好转后可逐渐过渡为普食。而复杂性腹泻患者存在营养不良风险,除上述情况外,还应注重额外营养补充,如摄入高能量和高蛋白的食物(鱼类、蛋类、豆制品等),以帮助恢复体力和营养状态。补充复合维生素 B(鱼类、肉类、蔬菜等)和维生素 C(如橙汁、苹果汁、番茄汁、菜汤等)以提高免疫力、增加能量摄入、维持神经系统健康、促进肠道康复。复杂性腹泻患者补充益生菌(如酸奶或益生菌补充剂)有助于恢复肠道菌群平衡。此外,建议有营养不良风险的患者,每 4~6 周通过营养专科进行营养评估,以制定个体化的饮食方案。

表5 常见益生菌的使用与注意事项

菌种	适应证	药理作用	注意事项
双歧杆菌活菌	用于肠道菌群失调引起的肠功能紊乱,如急、慢性腹泻、便秘等	双歧杆菌与其他厌氧菌一起占据肠黏膜的表面,形成生物屏障,阻止病菌的定植与入侵,产生乳酸与醋酸,降低肠道内 pH 值,抑制致病菌的生长	勿置于高温处,避免与抗菌药同服
双歧杆菌乳杆菌三联活菌(包括长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌)	用于肠道菌群失调引起的腹泻、慢性腹泻、抗生素治疗无效的腹泻及便秘	可直接补充人体正常生理细菌,调整肠道菌群平衡,抑制并清除肠道中对人具有潜在危害的细菌	适宜于冷藏保存,开袋后应尽快服用
双歧杆菌四联活菌(包括婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌)	用于与肠道菌群失调相关的腹泻、便秘、功能性消化不良	直接补充可抑制肠道中某些致病菌,维持正常肠道蠕动,调整肠道菌群平衡;蜡样芽孢杆菌在肠道中定植,消耗氧气,促进双歧杆菌等厌氧菌的生长和繁殖	开袋后不宜长期保存,应尽早服用
枯草杆菌二联活菌(包括枯草杆菌和屎肠球菌)	用于因肠道菌群失调引起的腹泻、便秘、胀气、消化不良等	可直接补充正常生理菌丛,抑制致病菌,促进营养物质的消化、吸收,抑制肠源性毒素的产生和吸收,达到调整肠道内菌群失调的目的	勿置于高温处,溶解时水温不宜≥40℃
复合乳酸菌[包括鼠李糖乳杆菌(I株)、鼠李糖乳杆菌(II株)和屎肠球菌]	用于肠道菌群失调引起的肠功能紊乱,如急、慢性腹泻等	3种活乳酸菌能在肠内繁殖,产生乳酸,抑制肠道内腐败细菌的繁殖,调整肠道菌群,防止肠内发酵,减少胀气,从而促进消化和止泻	勿置于高温处
酪酸梭菌二联活菌(包括酪酸梭状芽孢杆菌、婴儿型双歧杆菌)	用于急性非特异性感染引起的急、慢性腹泻,抗生素、慢性肝病等多种原因引起的肠道菌群失调及相关的急、慢性腹泻和消化不良	对氨基青霉素引起的小鼠腹泻有止泻作用;酪酸梭状芽孢杆菌能够抑制 O1 群埃尔托型霍乱弧菌、O139 霍乱弧菌、肠出血性大肠杆菌 O157 等肠道致病性菌的生长;对痢疾志贺氏菌、猪霍乱沙门氏菌的生长也有抑制作用	勿用热开水送服
地衣芽孢杆菌活菌	用于细菌或真菌引起的急、慢性肠炎、腹泻,也可用于其他原因引起的胃肠道菌群失调的防治	对葡萄球菌、酵母样菌等致病菌有拮抗作用,而对双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、消化链球菌有促生长作用	勿将本品置于高温处,溶解时水温不宜≥40℃;避免与抗菌药同服,必要时需间隔 3 h 服用
布拉氏酵母菌	用于成人和儿童腹泻,及肠道菌群失调所引起的腹泻症状	可抑制病原微生物生长,刺激小鼠分泌针对梭状芽孢杆菌毒素(毒素 A)的抗体(IgA);布拉氏菌分泌的蛋白酶可水解由梭状芽孢杆菌产生的毒素;以剂量相关的方式缓解蓖麻油所致的大鼠腹泻	不得用于高危的中央静脉导管治疗的患者,避免在中央或外周静脉导管的患者在场时,使用或处理布拉氏酵母菌;勿与≥50℃的热水或冰冻、或含酒精的饮料及食物同服

能量及营养素摄入建议: 根据《2024 年中国临床肿瘤学会恶性肿瘤患者营养治疗指南》,对于能够下床正常活动的患者,能量摄入建议在 25~30 kcal/(kg·d),而对于长期卧床的患者,能量摄入量建议为 20~25 kcal/(kg·d)。碳水化合物的能量供给占总能量 55%~65%,脂肪能量占 35%~50%,蛋白摄入量应超

过 1 g/(kg·d),最好达到 1.5~2.0 g/(kg·d)^[52]。

生活方式和社会行为调整: 建议患者减少烟酒摄入、注意休息、保证充足睡眠等。避免摄入影响抗 HER2-TKIs 吸收代谢的食物或药物(表 6): 与一些食物同服、高低脂饮食以及同时服用其他药物可能会影响抗 HER2-TKIs 药物的吸收和代谢,导致血药浓度

的升高,进而引起腹泻等不良反应的发生或加重。因此,在用药期间应尽量指导患者遵循说明书的服药方法,并尽量避免与 CYP3A4/CYP3A5 诱导剂或 CYP3A4/CYP3A5 抑制剂联合使用,同时避免食用影响 CYP3A4/CYP3A5 酶代谢的食物,如西柚、葡萄柚等。

保持水电解质平衡:发生单纯性腹泻的患者应通过口服途径补充足够的水分及电解质。根据患者的体

质量和活动量,建议每日水分摄入量一般为 30~35 mL/kg。以 60 kg 的患者为例,每日推荐液体摄入量为 1 800~2 100 mL。可选用的液体包括肉汤、果汁、运动饮料、等渗口服补液盐等。复杂性腹泻患者应通过静脉补液来维持水电解质平衡,具体补液量应根据患者水分和电解质丢失量精确计算^[53-54]。

表6 影响抗 HER2-TKIs 吸收代谢的食物或药物

药品	食物的影响	代谢酶	P-gp
奈拉替尼	应随餐服用,避免高脂饮食(≥55%脂肪)	主要通过CYP3A4代谢,避免与强效或中效CYP3A4抑制剂合用	P-gp抑制剂,可抑制其他P-gp底物的转运
拉帕替尼	餐前至少1 h和餐后至少1 h服用,高脂饮食(50%脂肪)和低脂饮食(5%脂肪)均会导致血药浓度显著升高	主要通过CYP3A4代谢,与强效CYP3A4抑制剂合用需将剂量减至500 mg/d	P-gp的底物和抑制剂,P-gp抑制剂可能增加血药浓度
吡咯替尼	餐后30 min内服用,避免高脂饮食(≥55%脂肪)	主要通过CYP3A4代谢,与强效CYP3A4抑制剂合用可能增加血药浓度	P-gp的底物,P-gp抑制剂可能增加血药浓度
图卡替尼	受食物影响无临床意义,空腹或与食物同服均可	主要通过CYP2C8代谢,较少通过CYP3A4代谢	P-gp的底物,P-gp抑制剂可能增加血药浓度

强效CYP3A4抑制剂:波普瑞韦、克拉霉素、科比司他、考尼伐坦、丹诺普韦和利托那韦、地尔硫卓、艾维雷韦和利托那、葡萄柚汁、艾地利西、茚那韦和利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦和利托那韦、奈法唑酮、奈非那韦、帕利普韦和利托那韦和(奥比塔韦或达沙布韦)、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦和利托那韦、替拉那韦和利托那韦、醋竹桃霉素、伏立康唑;中效CYP3A4抑制剂:阿瑞匹坦、西咪替丁、环丙沙星、克霉唑、克唑替尼、环孢素、屈奈达隆、红霉素、氟康唑、氟伏沙明、伊马替尼、托非索洋、维拉帕米;P-gp抑制剂:胺碘酮、阿奇霉素、红霉素、卡马替尼、卡维地洛、克拉霉素、环孢素、地奥司明、恩扎卢胺、伊曲康唑、利托那韦、沙康唑、普罗帕酮、他莫昔芬、维拉帕米等

推荐意见 5: 建议根据腹泻患者个体情况酌情考虑使用益生菌治疗。饮食上,建议患者选择易消化食物,并采取分餐制,以减少肠道负荷。避免摄入可能加剧腹泻的油腻、辛辣、咖啡、烟酒、难溶性纤维、乳制品和高糖等食物或饮品。同时,患者应保证足够能量和营养摄入、确保充足睡眠和保持水电解质平衡。应避免摄入可能影响抗 HER2-TKIs 药物吸收和代谢的食物或药物(专家共识度: 97%)。

5 抗HER2-TKIs 相关腹泻并发症及处理方法

5.1 脱水

在抗 HER2-TKIs 相关腹泻中,水和电解质的大量丢失可能导致等渗性、低渗性 or 高渗性脱水。脱水性质的判断基于病史、临床表现以及血钠水平。脱水程度的评估应综合考虑病史、皮肤弹性、循环状况和尿量等因素^[55]。对于单纯性腹泻患者,腹泻初期可通过多饮水的方式避免脱水的发生,饮水频次应以少量多次为宜,防止恶心、呕吐。单纯性腹泻伴脱水患者可使用口服补液盐(oral rehydration salts, ORS)治疗,剂量应为累计丢失量加继续丢失量之和的 1.5~2.0 倍,频次应采用间断、少量、多次的方式,不宜短时间内大量摄入^[56]。在补液选择上,低渗 ORS 与标准 ORS 疗效相当,但在安全性方面,低渗 ORS 优于标准 ORS^[57]。复杂性腹泻伴脱水患者应采用静脉补液方式补充患者丢失的水和电解质。

5.2 电解质紊乱

腹泻可能导致电解质紊乱,包括低钾血症、低钙

血症及低镁血症。由于胃肠道分泌液中含钾较高,腹泻时可导致大量钾丢失,加之进食减少和肾脏保钾能力有限,可能进一步加剧机体缺钾。低钾血症的临床表现包括肌无力、厌食、恶心、呕吐、腹胀、肠蠕动消失、心律失常等。血钾浓度低于 3.5 mmol/L 时,可诊断为低钾血症,通常情况下,低钾血症可通过积极处理病因的方式得到纠正。临床上判断缺钾程度较为困难,通常采取分次补钾,边治疗边观察的方法。补钾量可根据血钾浓度降低程度,每日补钾 40~80 mmol 不等,少数情况下每日需 100~200 mmol。静脉补钾时,输液中含钾量不宜超过 40 mmol/L,且溶液应缓慢滴注,输入钾量应控制在 20 mmol/h 以下^[58]。

此外,腹泻患者由于进食减少和吸收不良,易导致钙和镁的丢失,但通常不严重。严重腹泻患者多伴有脱水,血液浓缩可能暂时掩盖低血钙和低血镁的症状^[55]。输液治疗后,钙、镁离子水平可能下降,患者易出现手足搐搦或惊厥。血钙浓度低于 2 mmol/L 时可诊断为低钙血症,可用 10% 葡萄糖酸钙 10~20 mL 或 5% 氯化钙 10 mL 静脉注射,必要时 8~12 h 后再重复注射^[58]。若钙剂治疗无效,应考虑缺镁的可能性^[55]。镁缺乏的临床表现与钙缺乏相似,包括肌震颤、手足搐搦及 Chvostek 征阳性等症状。血清镁浓度与机体镁缺乏不一定呈正比,因此有缺镁诱因且有症状的患者,可能是镁缺乏。治疗上可按 0.25 mmol/(kg·d)的剂量静脉补充镁盐(氯化镁或硫酸镁),如对于体质量 60 kg 的患者,可补 25% 硫酸镁 15 mL,重症者可按

15 mmol/(kg·d)补充镁盐^[58]。

5.3 代谢性酸中毒

严重腹泻多伴随代谢性酸中毒,其严重程度与脱水程度呈正比。腹泻患者发生代谢性酸中毒的主要原因包括:腹泻时大量碱性物质随粪便流失,能量摄入不足导致体内脂肪过度氧化和酮体生成增加,以及脱水导致的血容量下降、血液循环减缓和组织缺氧,进而引发乳酸积累。此外,脱水还会导致肾血流量不足、尿量减少,阻碍体内酸性代谢产物的排泄。通过临床症状和血浆二氧化碳结合力的测定,可以评估酸中毒的严重程度^[55]。通常,腹泻导致的代谢性酸中毒在补液和纠正脱水后可自行缓解。然而,对于出现严重代谢性酸中毒的患者,如出现呼吸深快、心跳加速甚至神志不清等症状,可能需要接受补碱治疗^[59]。

5.4 营养不良

长期腹泻可能导致营养不良,进一步削弱患者的免疫力,严重影响生存质量,并可能干扰肿瘤治疗的顺利进行,进而影响整体治疗效果^[60]。因此,在腹泻期间和腹泻缓解后,应采取包括补充益生菌、调整生活饮食、药物控制等多种措施来改善患者的营养状况。

5.5 感染

相关研究提示,抗 HER2-TKIs 可能通过损伤肠道黏膜,破坏肠道屏障的完整性,从而引发腹泻^[61]。肠黏膜屏障的损伤使得致病微生物及其产生的毒素能够透过肠黏膜,进入体内,引发感染。同时,腹泻本身也可能削弱患者的免疫功能,使患者更易发生感染。因此,对于发生抗 HER2-TKIs 相关腹泻患者,应高度警惕肠道感染的风险。除了适当的治疗措施外,还应嘱咐患者远离人群密集的地方,保持良好的个人卫生习惯,如勤洗手,使用安全的饮用水和食品等。

推荐意见 6: 腹泻患者应警惕和关注腹泻相关并发症,包括脱水、电解质紊乱、代谢性酸中毒、营养不良和感染等。当出现相关并发症,应立即采取积极的处理措施(专家共识度: 100%)。

6 抗HER2-TKIs 相关腹泻的预防

抗 HER2-TKIs 药物腹泻发生率不同。因此,要进行针对性预防。图卡替尼、拉帕替尼引起腹泻的发生率较低,可不给予止泻药一级预防^[5,27]。在开始使用抗 HER2-TKIs 药物之前,临床医师或药师应帮助患者充分了解抗 HER2-TKIs 药物相关腹泻的风险及管理策略,指导患者从生活习惯和饮食方面减少腹泻相关危险因素,识别腹泻的常见症状和发生机制,并掌握相应的应对措施。应向患者强调预防性使用止泻药物的重要性,指导其正确用药,以提高患者对不良反应的自我管理意识和用药依从性。

6.1 一级预防

6.1.1 奈拉替尼相关腹泻的一级预防 根据国家药

品监督管理局(NMPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)及欧洲药品管理局(EMA)的奈拉替尼说明书,推荐在奈拉替尼治疗开始时即采用洛哌丁胺(预防时间为 56 天)进行腹泻预防治疗。CONTROL 研究比较了不同一级预防措施预防奈拉替尼相关腹泻的疗效,结果提示,采用奈拉替尼常规剂量合并洛哌丁胺[奈拉替尼 240 mg/d, 1~14 天洛哌丁胺 4 mg tid; 15~56 天洛哌丁胺 4 mg, 每日 2 次(two times a day, bid), 后续按需使用]的患者,3 级腹泻的发生率降至 31%;而采用奈拉替尼 2 周剂量递增方案(奈拉替尼第 1~7 天: 120 mg/d, 第 8~14 天: 160 mg/d, 后续 240 mg/d; 洛哌丁胺按需使用)的患者,3 级腹泻的发生率进一步降至 13%^[8,62]。由此可见,相较于常规剂量下应用洛哌丁胺,采用 2 周剂量递增方案对奈拉替尼相关腹泻的管理效果更显著。因此, FDA 说明书中纳入了奈拉替尼 2 周剂量递增方案,见表 7。对于实施预防方案后仍出现难以控制腹泻的患者,可考虑加用奥曲肽,或通过中断,或减量奈拉替尼来控制腹泻。

表7 奈拉替尼相关腹泻一级预防方案

用药方案	奈拉替尼用药	洛哌丁胺用药
奈拉替尼剂量递增方案	第1~7天: 120 mg/d 第8~14天: 160 mg/d >14天: 240 mg/d	按需使用(≤16 mg/d)
奈拉替尼常规剂量方案	240 mg/d	第1~14天: 4 mg tid 第15~56天: 4 mg bid >56天: 按需使用(≤16 mg/d)

tid: 每日3次; bid: 每日2次

推荐意见 7: 在应用奈拉替尼时,建议采用 2 周剂量递增方案(奈拉替尼第 1~7 天: 120 mg/d, 第 8~14 天: 160 mg/d, 后续 240 mg/d; 洛哌丁胺按需使用)或应用洛哌丁胺(第 1~14 天洛哌丁胺 4 mg tid; 第 15~56 天洛哌丁胺 4 mg bid, 后续按需使用)作为一级预防措施,以降低腹泻发生率。若患者在此预防方案下仍出现难以控制的腹泻,可考虑加用奥曲肽,或通过中断,或减少奈拉替尼剂量来控制腹泻(专家共识度: 100%)。

6.1.2 吡咯替尼 相关腹泻的一级预防经过 PANDORA 研究证实,实施一级预防可有效控制吡咯替尼相关腹泻^[63]。PHEDRA 子研究进一步探讨了不同洛哌丁胺预防性用药方案预防吡咯替尼相关腹泻发生的效果及对患者生存质量的影响,结果提示,预防用药 21 天与预防用药 42 天的患者≥3 级腹泻发生率相似,分别为 30% 和 32%,且两组中≥3 级腹泻的中位发生次数均为 1 次^[26]。然而,在治疗开始的 9 个月内,预防用药 42 天的患者在治疗开始 9 个月内的乳腺癌患者生命质量测定量表(FACT-B)总分高于预防用药 21

天的患者,在第 12 个月时预防用药 21 天患者的 FACT-B 量表总分更高。研究中预防性治疗吡咯替尼导致腹泻的方案见表 8。

表8 吡咯替尼相关腹泻一级预防方案

预防方案	洛哌丁胺剂量(mg)
预防用药21天	第1~7天,洛哌丁胺4 mg tid;第8~21天,洛哌丁胺4 mg bid
预防用药42天	第1~7天,洛哌丁胺4 mg tid;第8~42天,洛哌丁胺4 mg bid

tid: 每日3次; bid: 每日2次

推荐意见 8: 在应用吡咯替尼时,可考虑采用洛哌丁胺进行一级腹泻预防(第 1~7 天洛哌丁胺 4 mg tid;第 8~21 天/第 8~42 天洛哌丁胺 4 mg bid,后续按需使用)(专家共识度: 92%)。

6.2 二级预防

奈拉替尼和吡咯替尼相关腹泻的二级预防策略因患者群体和治疗方案而异。对于使用奈拉替尼后出现任何级别腹泻的患者,腹泻缓解至≤1 级或基线水平后,建议继续服用奈拉替尼时,同时给予洛哌丁胺 4 mg/次。对于因≥3 级腹泻而需暂停吡咯替尼的患者,在重新启动治疗时,同样也建议实施洛哌丁胺预防性治疗方案,预防时间为 21 天(第 1~14 天,洛哌丁胺 2~4 mg tid;第 15~21 天,洛哌丁胺 2~4 mg tid;21 天后,洛哌丁胺按需使用)^[5]。

推荐意见 9: 使用奈拉替尼后出现任何级别的腹泻导致奈拉替尼暂时停药,待腹泻缓解至≤1 级或基线水平后,恢复奈拉替尼治疗时应每次给予 4 mg 洛哌丁胺;因≥3 级腹泻暂停吡咯替尼的患者,恢复治疗时,同时建议使用洛哌丁胺进行预防性治疗(第 1~14 天,2~4 mg tid;第 15~21 天,2~4 mg tid;21 天后,按需使用)(专家共识度: 100%)。

7 抗HER2-TKIs 相关腹泻的中医诊断与治疗

根据抗 HER2-TKIs 相关性腹泻的临床表现,可将其归属于中医“泄泻”“下利”“殄泄”等范畴^[64]。中医学认为 TKI 等药物属于中医“药毒”之邪,为苦寒攻伐之品,其性峻烈,可直接损伤脾胃^[65-66]。TKI 相关性腹泻为本虚标实之证,以脾胃虚弱为本,寒湿、湿热、气滞、热毒为标^[67]。新起暴泻,病势急迫,多为实证,慢性泄泻,迁延难愈,多属虚证或者虚实夹杂之证。参照《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)》《EGFR-TKI 不良反应管理专家共识》及《中药新药临床研究指导原则》,并结合专家组临证经验及相关文献,将 TKI 相关性腹泻分为如下证型并给予中医治疗方式^[29, 68-69]。

7.1 辨证施治

1)寒湿困脾证:

主症: ①泄泻清稀,甚则如水样;②腹痛肠鸣。

次症: ①脘腹痞闷;②食少纳呆;③畏寒。

舌脉: 舌苔白或白腻;脉濡缓。

治法: 散寒化湿止泻。

方药: 藿香正气散(《太平惠民和剂局方》)。药物: 藿香、苍术、茯苓、半夏、陈皮、厚朴、大腹皮、紫苏、白芷、桔梗、木香。

中成药: 藿香正气口服液。

2)湿热中阻证:

主症: ①腹痛泄泻,泻下急迫;②粪质黄褐臭秽。

次症: ①肛门灼热;②烦热口渴;③泻下不爽;④小便短黄。

舌脉: 舌红,苔黄腻;脉濡数或滑数。

治法: 清热利湿,分消止泻。

方药: 葛根芩连汤(《伤寒论》)。药物: 葛根、黄芩、黄连、甘草。

中成药: 枫蓼肠胃康颗粒。

3)肝气乘脾证:

主症: ①腹痛肠鸣,矢气频发;②腹痛作泻,泻后痛减。

次症: ①每因抑郁恼怒,或情绪紧张而发泄泻;②胸胁胀闷;③嗳气食少;④神疲乏力。舌脉: 舌淡红;脉弦。

治法: 抑肝扶脾。

方药: 主方: 痛泻要方(《丹溪心法》)。药物: 白芍、白术、陈皮、防风。

中成药: 痛泻宁颗粒。

4)脾胃虚弱证:

主症: ①大便时溏时泻,迁延反复;②稍进油腻则便次增多。

次症: ①食后腹胀;②纳呆;③倦怠乏力。

舌脉: 舌质淡,苔薄白;脉细弱。

治法: 健脾和中,除湿止泻。

方药: 参苓白术散(《太平惠民和剂局方》)。药物: 人参、白术、茯苓、甘草、砂仁、陈皮、桔梗、白扁豆、山药、莲子肉、薏苡仁。

中成药: 参苓白术丸、人参健脾丸。

5)肾阳虚衰证:

主症: ①晨起腹泻;②大便稀溏,甚则完谷不化。

次症: ①腹部冷痛,喜温喜按;②形寒肢冷;③腰膝酸软。

舌脉: 舌淡胖,苔白滑;脉沉细。

治法: 温肾健脾,固涩止泻。

方药: 附子理中汤(《三因极一病证方论》)。药物: 炮附子、人参、白术、炮姜、炙甘草。

中成药: 四神丸、固本益肠片。

6)寒热错杂证:

主症: ①大便次数增多,每日≥3 次;②便质稀溏,

甚则如水样或完谷不化。

次症:①口干口苦;②畏寒肢冷;③神疲乏力;④口舌生疮。

舌脉:舌质淡,苔黄腻或黄白相间;脉沉或细。

治法:温脾助阳,清热和中。

方药:乌梅丸(《伤寒论》)。药物:乌梅、黄连、黄柏、桂枝、干姜、党参、炒当归、炮附子、细辛、蜀椒。

中成药:乌梅丸。

推荐意见 10:中医药治疗 TKI 相关性腹泻,可有效缓解腹泻症状,改善胃肠功能,提高生存质量,临床需结合病情辨证选用调肝健脾、清热化湿、温化寒湿、温肾助阳等治法中药、中成药(专家共识度:96%)。

7.2 针灸治疗

1)针刺疗法:

以足太阳脾经、手足阳明经为主,主穴:中脘、天枢、足三里、气海、大肠腧。寒湿困脾者加阴陵泉、神阙、公孙;湿热中阻者配伍阴陵泉、内庭、曲池;肝气郁滞者配三阴交、太冲;脾胃虚损者合用脾俞、胃俞;肾阳虚衰者伍以关元、神阙。

2)灸法:

常用穴位:天枢、气海、脾俞、大肠腧、中脘,可采用回旋灸或雀啄灸。脾胃虚弱灸气海、中脘;寒湿内阻灸神阙、水分;肾阳衰微灸关元、神阙。

推荐意见 11:中医非药物疗法对 TKI 相关性腹泻具有治疗作用,有助于控制腹泻、增强体质,并改善患者整体健康状况。需根据病情酌情选用体针、腕踝针、穴位贴敷、穴位埋线、艾灸等疗法(专家共识度:100%)。

8 抗HER2-TKIs 相关腹泻患者自我管理

8.1 加强患者教育与医患沟通

在临床上,抗 HER2-TKIs 相关腹泻的处理主要以对症支持治疗为主,患者教育对于降低腹泻发生率和及时治疗至关重要。在开始抗 HER2-TKIs 治疗前,医生应向患者充分说明抗 HER2-TKIs 药物潜在的不良反应^[6]。尤其是女性、低体质量(体质量<45 kg)和年龄较大(年龄≥60 岁)及其他伴有腹泻危险因素的患者^[32]。对于此类患者,需特别注意治疗前宣教,帮助其树立并加强腹泻防范意识。

对于用药前有合并使用其他药物的患者,应提前判断是否存在临床意义的药物相互作用,如存在,可咨询临床药师,以进行必要的剂量调整或更换同类别其他药物。医生应在治疗开始时向患者提供书面指导材料,内容涵盖排便频率的监测方法、腹泻防治的饮食建议、每日液体摄入量以及需要警惕的警报信号等^[6]。患者和医护人员之间的有效沟通对于确保腹泻病因诊断、腹泻症状的准确报告以及后续治疗方案的选择具有关键的指导作用。

8.2 自我监测与管理

由于大多数抗 HER2-TKIs 相关腹泻在用药后 1 周内发生,因此在开始抗 HER2-TKIs 治疗的最初几周,临床医生应指导患者密切监测排便频率,告知患者抗 HER2-TKIs 相关腹泻的特征、监测方法、严重程度判断、可能的并发症及基础处理措施等信息,并在发生抗 HER2-TKIs 相关腹泻时及时咨询专业医生进行规范处理^[44]。此外,医生应教育患者如何调整饮食结构、生活方式和社会行为,以避免摄入可能影响抗 HER2-TKIs 吸收和代谢的食物或药物。

推荐意见 12:在开始抗 HER2-TKIs 药物治疗前,需通过宣教和心理干预帮助患者建立腹泻防范意识。具体包括:详细说明药物相关腹泻的临床特征、严重程度分级及处理措施;指导患者掌握自我监测方法并强调及时联系医疗团队;同时提供饮食调整(如低脂低纤维)、生活方式优化及社交活动注意事项等建议,以降低腹泻发生风险及对生存质量的影响(专家共识度:100%)。

9 抗HER2-TKIs 相关腹泻机制及未来探索展望

HER2 为 EGFR 激酶家族的成员之一,该家族还包括 HER1、HER3 和 HER4。拉帕替尼是一种可逆性 HER1/HER2 阻断剂,而奈拉替尼和吡咯替尼是不可逆的泛 EGFR 抑制剂,除了 HER1/HER2 外,奈拉替尼与吡咯替尼还能抑制 HER4,这种广泛的抑制作用可能是导致二者腹泻发生率高于拉帕替尼的原因^[6,70]。腹泻作为抗 HER2-TKIs 治疗中最常见的不良反应,其具体机制尚未完全明确^[5,25],深入探索其机制有助于发现更有效的治疗策略。有研究表明,TKIs 相关腹泻的发生可能与肠黏膜损伤、氯离子过度分泌、炎症反应、肠道菌群失调以及药物代谢酶与转运蛋白活性改变等因素有关^[6,70]。以下针对肠黏膜损伤机制和氯离子过度分泌机制的研究做一阐述。

1)肠黏膜损伤:EGFR 不仅在癌细胞中表达,在肠上皮细胞中也有大量分布,可以通过激活复杂的信号通路,调节肠道上皮细胞的增殖、分化、迁移和凋亡^[6,71]。由于 TKIs 直接抑制 EGFR,可对肠道上皮细胞的生长和修复产生不利影响,从而可能引起黏膜损伤和腹泻。抑制 EGFR 还可能使肠黏膜隐窝分裂受到抑制,降低胃肠道水分吸收能力,从而引起腹泻^[61]。此外,TKIs 还可通过破坏肠道的紧密连接和通透性来损害黏膜完整性,导致肠上皮屏障功能障碍^[6]。胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是一种天然肠道激素,能够减少肠道蠕动和通透性,并刺激隐窝细胞增殖,具有抗凋亡作用。艾西糖肽(elsiglutide)作为一种选择性长效 GLP-2 类药物,已被证明可以降低大鼠中拉帕替尼引起的腹泻的发生率和严重程度,这可能与其可使肠黏膜增厚和远端小肠液体吸收表面

积增加有关^[72]。

2) 氯离子过度分泌: 氯离子的分泌有助于维持胃肠道的湿润, 但分泌过量可能引发腹泻。钙依赖性氯离子分泌机制受到多种信号传导途径的调控, 这些途径以 EGFR 为核心, 涉及不同的信号通路和作用靶点^[73]。抗 HER2-TKIs 通过抑制 EGFR 对氯离子分泌的负调控作用, 导致氯离子过量进入管腔, 从而引发分泌性腹泻^[74]。克罗非莫(crofelemer)是从龙血树树皮乳胶中提取的物质, 对囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)和钙激活氯通道(calcium-activated chloride channel, CaCC)具有双重抑制作用, 可改善分泌性腹泻^[6]。由于其口服后的生物利用度非常低(几乎未被全身吸收), 因此除轻微的胃肠道不良反应外, 毒性较小^[75]。在一项研究中, 克罗非莫成功控制了 1 例 72 岁患者的卡博替尼相关腹泻^[76]。目前, 评估克罗非莫预防靶向治疗相关腹泻的Ⅲ期 OnTARGET 试验(NCT04538625)正在进行中^[6]。

10 结语

在乳腺癌治疗领域, 抗 HER2-TKIs 药物显著改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的生存预后^[2-4]。然而, 伴随而来的抗 HER2-TKIs 相关腹泻问题, 已成为影响乳腺癌患者生存质量和治疗连续性的主要挑战^[6-7]。因此, 对上述不良反应进行有效且规范的管理显得尤为重要。深入理解抗 HER2-TKIs 相关腹泻的发生特点、诊断及风险评估, 有助于减轻其对患者的影响并制定科学的管理策略。抗 HER2-TKIs 相关腹泻的综合管理策略应涵盖高危人群识别、预防性干预、药物治疗、支持性治疗、中医治疗及多学科协作, 以确保患者在抗 HER2-TKIs 治疗期间能够得到全面的关怀和支持; 同时, 应增强患者的自我管理能力, 以提升治疗效果和生存质量。

未来, 抗 HER2-TKIs 相关腹泻管理的研究应聚焦于个体化治疗和精准医疗。通过对患者基因组和肠道微生物组等方面的深入分析, 实现对腹泻风险的精准评估, 并据此制定个体化的治疗方案^[12]。新兴的治疗手段, 如生物制剂、氯离子通道调节剂等, 在腹泻管理中的作用值得进一步研究探索^[72, 75]。此外, 完善患者支持系统, 包括教育、心理支持和营养指导, 对于提高其整体治疗效果和生存质量同样重要。

总之, 抗 HER2-TKIs 相关腹泻的管理是一个复杂而重要的课题, 需要乳腺肿瘤、药学、消化内科、营养学及中医等多学科团队的协作努力。采取综合管理措施能够显著减少抗 HER2-TKIs 相关腹泻的发生, 避免不必要的剂量减少或过早停药, 提高患者依从性, 从而实现更佳的治疗效果和生存质量。

共识撰写专家委员会

组长:

刘 红 天津医科大学肿瘤医院

专家组成员:(按姓氏汉语拼音排序)

白俊文 内蒙古医科大学附属医院

陈文艳 南昌市人民医院

程 琳 北京大学人民医院

方凤奇 大连医科大学附属第一医院

方 仪 中国医学科学院肿瘤医院

郭宝良 哈尔滨医科大学附属第二医院

胡 泓 深圳市人民医院

贾红燕 山西医科大学第一医院

蒋国勤 苏州大学附属第二医院

孔令泉 重庆医科大学附属第一医院

李俊杰 复旦大学附属肿瘤医院

李南林 中国人民解放军空军军医大学西京医院

李文涛 河南省人民医院

刘 慧 河南省人民医院

刘 蜀 贵州医科大学附属医院

刘 震 中国中医科学院广安门医院

卢媛媛 中国人民解放军空军军医大学西京医院

吕 铮 吉林大学白求恩第一医院

任 敏 安徽医科大学第一附属医院

任 予 西安交通大学第一附属医院

宋玉华 青岛大学附属医院

孙 刚 新疆维吾尔自治区人民医院

孙正魁 江西省肿瘤医院

唐 军 中山大学肿瘤防治中心

田兴松 山东第一医科大学附属省立医院

汪 成 上海交通大学医学院附属第九人民医院
黄浦分院

徐贵颖 吉林省肿瘤医院

徐 青 中国康复研究中心北京博爱医院

杨 华 河北大学附属医院

杨华伟 广西医科大学附属肿瘤医院

叶王宇 中国中医科学院广安门医院

袁 芑 中国医学科学院肿瘤医院

张超杰 湖南省人民医院

张 洁 天津医科大学肿瘤医院

张 强 辽宁省肿瘤医院

赵海东 大连医科大学附属第二医院

郑亚兵 浙江省肿瘤医院

周金妹 中国人民解放军总医院第五医学中心

周 毅 哈尔滨医科大学附属第一医院

朱 丽 上海市第一人民医院

执笔人:

王 涛 中国人民解放军总医院第五医学中心

李 曼 大连医科大学附属第二医院
王少丽 中国中医科学院广安门医院
张 超 天津医科大学肿瘤医院
梁格豪 中山大学肿瘤防治中心

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now[J]. *Breast Cancer*, 2021, 7(1):56.
- [3] Qi X, Shi Q, Xuhong J, et al. Pyrotinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer: the time is now[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1):113.
- [4] Jørgensen JT. Twenty-five years with HER2 targeted therapy[J]. *Ann Transl Med*, 2024, 12(3):23-153.
- [5] 王碧芸,葛睿,江泽飞,等.乳腺癌靶向人表皮生长因子受体 2 酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识[J].*中华肿瘤杂志*,2020,42(10):798-806.
- [6] Liu J, Yan S, Du J, et al. Mechanism and treatment of diarrhea associated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27531.
- [7] Secombe KR, Van Seville YZA, Mayo BJ, et al. Diarrhea induced by small molecule tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy: potential role of the microbiome[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19:1534735420928493.
- [8] Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(1):80-91.
- [9] Frankel C, Palmieri FM. Lapatinib side-effect management[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2010, 14(2):223-233.
- [10] Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3):351-360.
- [11] 葛均波,徐永健.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2013:402-405.
- [12] Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: iv126-iv142.
- [13] 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.
- [14] National cancer institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): Version 5.0[S]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017:28.
- [15] Mortimer J, Di Palma J, Schmid K, et al. Patterns of occurrence and implications of neratinib-associated diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer: analyses from the randomized phase III ExteNET trial[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):32.
- [16] Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3138-3149.
- [17] Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1564-1573.
- [18] Geyer CE, Chan S, Jagiello-Gruszfeld A, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 2006(26):355.
- [19] Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):732-742.
- [20] Azim HA, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(36):4504-4511.
- [21] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2012, 379(9816):633-640.
- [22] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1034-1042.
- [23] Yan M, Bian L, Hu X, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2020, 1:13.
- [24] Ma F, Yan M, Li W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2023, 383:e076065.
- [25] Wu J, Jiang Z, Liu Z, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):498.
- [26] Wang C, Lin Y, Zhou Y, et al. Abstract P1-12-03: Antidiarrheal prophylaxis with loperamide for patients with lymph node-negative (N0) or micrometastatic (N1mi), HER2-positive breast cancer who received adjuvant pyrotinib plus nab-paclitaxel: a randomized sub-study of PHAEDRA[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5_Supple):1-12.
- [27] Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(7):597-609.
- [28] Hurvitz SA. HER2CLIMB-02: Primary analysis of a randomized, double-blind phase 3 trial of tucatinib and trastuzumab emtansine for previously treated HER2-positive metastatic breast cancer[J]. 2023, *Cancer Res*, 84 (Supple_9):GS01-10.

- [29] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2): 57-81.
- [30] Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(1): 42-47.
- [31] Kim SH, Shin SS, Jeong YY, et al. Gastrointestinal tract perforation: MDCT findings according to the perforation sites[J]. *Korean J Radiol*, 2009, 10(1): 63-70.
- [32] Hopkins AM, Nguyen AM, Karapetis CS, et al. Risk factors for severe diarrhea with an afatinib treatment of non-small cell lung cancer: apooled analysis of clinical trials[J]. *Cancers*, 2018, 10(10): 384.
- [33] Secombe KR, Ball IA, Shirren J, et al. Pathophysiology of neratinib-induced diarrhea in male and female rats: microbial alterations a potential determinant[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(1): 99-109.
- [34] Cárdenas-Fernández D, Soberanis PP, Turcott JG, et al. Management of diarrhea induced by EGFR-TKIs in advanced lung adenocarcinoma[J]. *Therap Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231192396.
- [35] Touma JA, McLachlan AJ, Gross AS. The role of ethnicity in personalized dosing of small molecule tyrosine kinase inhibitors used in oncology[J]. *Transl Cancer Res*, 2017, 6(S10): S1558-S1591.
- [36] Liu K, Zhang W, Tan Q, et al. Antibiotic use is a negative predictor of the efficacy and toxicity of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2677-2683.
- [37] Zaura E, Brandt BW, Teixeira De Mattos MJ, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces[J]. *mBio*, 2015, 6(6): e01693.
- [38] Liu MM, Li ST, Shu Y, et al. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Plos One*, 2017, 12(6): e0178870.
- [39] Andreyev HJN, Lalji A, Mohammed K, et al. The FOCCUS study: a prospective evaluation of the frequency, severity and treatable causes of gastrointestinal symptoms during and after chemotherapy[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2021, 29(3): 1443-1453.
- [40] Turcott JG, Zatarain-Barrón ZL, Cárdenas Fernández D, et al. Appetite stimulants for patients with cancer: current evidence for clinical practice[J]. *Nut Rev*, 2022, 80(4): 857-873.
- [41] Arrieta O, De La Torre-Vallejo M, López-Macías D, et al. Nutritional status, body surface, and low lean body mass/body mass index are related to dose reduction and severe gastrointestinal toxicity induced by afatinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol*, 2015, 20(8): 967-974.
- [42] Nie X, Zhang P, Gao J, et al. Sarcopenia as a predictor of initial administration dose of afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2021, 12(12): 1824-1830.
- [43] Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, et al. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 172.
- [44] Rugo HS, Di Palma JA, Tripathy D, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(1): 5-15.
- [45] Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2918-2926.
- [46] Li Y, Xia S, Jiang X, et al. Gut microbiota and diarrhea: an updated review[J]. *Fron Cell Infe Microbiol*, 2021, 11: 625210.
- [47] 中华预防医学会微生物生态学分会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识 (2020 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(4): 241-256.
- [48] Im E, Pothoulakis C. Recent advances in *saccharomyces boulardii* research[J]. *Gastr Clin Et Biol*, 2010, 34(Supple_1): S62-S70.
- [49] Delia P. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(6): 912.
- [50] Ianiro G, Rossi E, Thomas AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4333.
- [51] Sun K, Wang X, Zhang H, et al. Management and mechanisms of diarrhea induced by tyrosine kinase inhibitors in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer[J]. *Cancer Control*, 2024, 31: 10732748241278039.
- [52] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 恶性肿瘤患者营养治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 28-35.
- [53] Yang JCH, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker[J]. *Exp Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(6): 729-736.
- [54] Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 262.
- [55] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤相关性腹泻的营养治疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(6): 738-742.
- [56] Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(s1): s54-s71.
- [57] Pulungsih SP, Punjabi NH, Rafli K, et al. Standard WHO-ORS versus reduced-osmolarity ORS in the management of cholera patients[J]. *J Health Popul Nutr*, 2006, 24(1): 107-112.
- [58] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 18-21.
- [59] 陆德琴. 病理生理学 (第二版)[M]. 第 2 版. 成都: 四川大学出版社, 2017: 637.
- [60] Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the canadian working group on chemotherapy-induced diarrhea[J]. *Current Oncol*, 2007, 14(1): 13-20.
- [61] Berlanga-Acosta J, Playford RJ, Mandir N, et al. Gastrointestinal cell proliferation and crypt fission are separate but complementary means of increasing tissue mass following infusion of epidermal growth factor in rats[J]. *Gut*, 2001, 48(6): 803-807.
- [62] Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1223-1230.
- [63] Zheng Y, Cao WM, Shao X, et al. Pyrotinib plus docetaxel as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer: the

- PANDORA phase II trial[J]. *Nat Communi*, 2023, 14(1):8314.
- [64] 王玉琳,林沛哲,陈津琦,等.浅析化疗相关性腹泻中医病机与诊疗[J].*环球中医药*,2024,17(4):682-685.
- [65] 袁伟琛,夏蕾,张杰翔.浊毒理论在化疗相关性腹泻中的应用探析[J].*中国中西医结合消化杂志*,2022,30(10):753-757.
- [66] 陆菁菁,刘沈林.刘沈林治疗消化道肿瘤化疗后腹泻经验[J].*中医肿瘤学杂志*,2021,3(2):81-84.
- [67] 吴存恩,刘沈林,壮雨雯,等.中医药治疗化疗相关性腹泻之优势探析[J].*中华中医药学刊*,2016,34(8):1887-1889.
- [68] 张声生,王垂杰,李玉锋,等.泄泻中医诊疗专家共识意见 (2017)[J].*中医杂志*,2017,58(14):1256-1260.
- [69] 郑筱英.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:139-142.
- [70] Tao G, Chityala PK. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: clinical incidence, toxicological mechanism, and management[J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(3):476-486.
- [71] Bowen JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients[J]. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*, 2013, 7(2):162-167.
- [72] Mayo BJ, Secombe KR, Wignall AD, et al. The GLP-2 analogue elsiglutide reduces diarrhoea caused by the tyrosine kinase inhibitor lapatinib in rats[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2020, 85(4):793-803.
- [73] Barrett KE. Endogenous and exogenous control of gastrointestinal epithelial function: building on the legacy of bayliss and starling[J]. *J Physiol*, 2017, 595(2):423-432.
- [74] Van Seville YZA, Gibson RJ, Wardill HR, et al. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(7):646-652.
- [75] Castro JG, Chin-Beckford N. Crofelemer for the symptomatic relief of non-infectious diarrhea in adult patients with HIV/AIDS on anti-retroviral therapy[J]. *Exp Rev Clin Pharm*, 2015, 8(6):683-690.
- [76] Greene C, Barlesi B, Tarroza-David S, et al. Improved control of tyrosine kinase inhibitor-induced diarrhea with a novel chloride channel modulator: acase report[J]. *Oncol Ther*, 2021, 9(1):247-253.
- (编辑: 孙喜佳 校对: 范娟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2025 年第 52 卷第 5 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

马燕	副主任医师	复旦大学附属华山医院
王亚非	主任医师	天津医科大学肿瘤医院
王旭东	教授	天津医科大学肿瘤医院
王春燕	教授	广州医学院第一附属医院
曲莉莉	教授	军事医学科学院附属医院
李建成	主任医师	蚌埠医学院第一附属医院
余科达	主任医师	复旦大学附属肿瘤医院
范志民	教授	吉林大学第一医院
林鹏	教授	天津市第一中心医院
梅杨	教授	湖南大学