

恶性肿瘤相关性口腔溃疡的发生机制与临床管理研究进展

姜玉涵 赵雪芸 林默涵 贾波^(通讯作者) 刘娟^(通讯作者)

长沙医学院口腔医学院 湖南 长沙 410219

【摘要】：恶性肿瘤相关性口腔溃疡是抗肿瘤治疗过程中最常见的并发症之一，发病机制复杂，可由肿瘤本身、放化疗、靶向及免疫治疗等多种因素引发，以口腔黏膜灼痛、深大溃疡及覆有假膜为主要表现。头颈部肿瘤同步放化疗患者若未能有效管理，将导致疼痛、继发感染和治疗中断，严重影响生活质量与抗肿瘤疗效。因此，对该并发症的早期识别与系统管理至关重要。本文就近年来恶性肿瘤相关性口腔溃疡的发病机制与综合临床管理策略的研究进展进行综述，旨在为肿瘤临床医护与口腔医生提供循证依据与诊疗参考。

【关键词】：恶性肿瘤；口腔溃疡；信号通路；免疫治疗；多学科管理

DOI:10.12417/2705-098X.26.09.042

恶性肿瘤相关口腔溃疡(oral ulcer, OU)是癌症治疗中最常见的并发症之一。其主要临床表现为口腔黏膜水肿、灼痛、出现覆有假膜的深大溃疡。流行病学研究显示^[1]，接受放化疗的恶性肿瘤患者中，口腔溃疡发生率高达38%~65%，靶向治疗患者重度溃疡风险较普通人群增加2.3倍。

口腔溃疡的形成涉及多重机制，包括肿瘤本身的侵袭性破坏、抗肿瘤治疗引发的黏膜损伤以及营养失衡^[2]。其病程较长，且可能反复发作，严重者可因进食困难及继发感染而被迫中断治疗，从而影响抗肿瘤疗效及总体预后。

目前，针对恶性肿瘤相关性口腔溃疡的防治仍缺乏统一有效的治疗方案。本文系统综述了恶性肿瘤相关性口腔溃疡的发病机制和临床管理策略，旨在为临床医护人员提供循证依据，帮助其优化治疗方案，并为未来基础研究和多学科综合防治模式的建立提供有价值的参考。

1 恶性肿瘤相关性口腔溃疡的病因与发病机制

恶性肿瘤相关性口腔溃疡的病因与发病机制较为复杂，主要涉及肿瘤本身因素、抗肿瘤治疗的因素以及患者自身的因素。其中由放化疗、靶向及免疫治疗等抗肿瘤治疗手段引发的口腔溃疡是最主要、最常见的临床问题。

1.1 肿瘤本身的因素

肿瘤引起的黏膜损伤主要与基因改变、信号通路失调和免疫逃逸机制有关。

抑癌基因(p53、Rb)突变可造成细胞周期调控紊乱、细胞凋亡异常，削弱上皮细胞更新与屏障完整性，p16INK4a高甲基化则抑制抑癌基因活性，促进细胞增殖与黏膜侵袭，为上皮细胞脆弱性奠定基础^[3]。

恶性肿瘤相关关键信号通路持续激活会加重黏膜损伤，MAPK通路异常激活可释放炎症介质及基质金属蛋白酶破坏

基底膜，Wnt/ β -catenin 通路过度激活导致细胞增殖分化失衡，NF- κ B通路持续活化促进COX-2、VEGF表达，形成慢性炎症与黏膜缺血的恶性循环^[4]。

肿瘤还可通过PD-L1/PD-1轴抑制CD8⁺T细胞活性，并高表达HLA-G、分泌IL-10形成免疫耐受微环境，同时肿瘤压迫造成局部组织缺血坏死，形成典型火山口样溃疡^[5]。

综上所述，肿瘤相关性口腔溃疡的发生是一个多层次、多维度的病理过程。

1.2 抗肿瘤治疗的因素

抗肿瘤治疗是恶性肿瘤患者并发口腔溃疡的首要诱因，其核心机制呈现“黏膜上皮损伤-炎症免疫紊乱”的双向调控网络——治疗手段既直接破坏黏膜结构完整性，又通过干扰免疫稳态放大炎症反应，最终诱发或加重溃疡。

化疗、放疗所致口腔黏膜损伤在头颈部肿瘤同步放化疗患者中发生率为70%~90%，重度占30%~40%^[6]，机制以“直接损伤-间接炎症放大”为主，放射线与细胞毒药物破坏黏膜上皮屏障，同时通过DAMPs、NF- κ B通路、ROS及MMPs形成“损伤-炎症”恶性循环^[7]；靶向药物相关黏膜毒性发生率整体较低，其中，表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂是黏膜毒性的主要诱因，通过阻断EGFR-Ras-MAPK通路，削弱黏膜修复能力，还会减少唾液分泌加重黏膜干燥。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂(如依维莫司)通过抑制PI3K-Akt-mTOR通路减少上皮细胞蛋白质合成，其溃疡发生率为24%~64%， ≥ 3 级占1%~13%^[8]；免疫检查点抑制剂相关口腔溃疡发生率约5%~10%，由免疫介导的自身损伤引起，具有顽固性、易复发特点。ICIs(如PD-1抑制剂帕博利珠单抗)通过解除T细胞免疫抑制，激活的CD8⁺细胞毒性T细胞可交叉

识别口腔黏膜上皮自身抗原-MHCI, 浸润量较正常黏膜增加3~4倍, 同时IFN- γ 、IL-6等细胞因子分泌量升高2~3倍, 这些细胞因子直接诱导上皮细胞凋亡且招募中性粒细胞形成局部炎症灶, 加剧黏膜损伤, 干预与传统溃疡存在明显差异, 临床需重视^[9]。

1.3 恶性肿瘤患者自身因素

在恶性肿瘤患者中, 口腔溃疡的发生与多种因素密切相关。一方面, 疾病本身及其相关治疗常导致营养不良及代谢紊乱, 患者因胃肠道反应, 易出现维生素B族、维生素C以及锌、铁等微量元素缺乏, 进而削弱口腔黏膜细胞的增殖与修复能力^[9]。另一方面, 患者普遍存在的焦虑、抑郁等心理应激状态, 通过激活交感神经及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴), 促使皮质醇、去甲肾上腺素等激素释放, 诱导促炎因子产生并削弱免疫功能^[10], 形成有利于口腔溃疡发生与复发的慢性炎症微环境。

综上所述, 营养代谢紊乱、心理神经内分泌失调、免疫功能抑制等多种机制共同作用, 削弱了恶性肿瘤患者口腔黏膜的防御与修复能力, 从而诱发或加重口腔溃疡。

2 临床管理策略

恶性肿瘤相关性口腔溃疡的防治需贯穿治疗全程, 核心目标在于预防损伤、减轻症状与促进愈合。目前临床管理主要包括口腔卫生维护、风险筛查、药物与营养干预及多学科综合管理。

2.1 早期筛查与风险评估

治疗前的口腔健康评估是预防的关键。应在放化疗或靶向治疗前由口腔专业医师清除局部感染灶、评估修复状态并指导患者保持口腔清洁。同时应建立个体化风险评估体系, 综合考虑患者身体状态, 识别高危人群。

参考文献:

- [1] 抗肿瘤治疗引起急性口腔黏膜炎的诊断和防治专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(05):449-459.
- [2] Epstein JB,Thariat J,Bensadoun RJ et al.Oral complications of cancer and cancer therapy:from cancer treatment to survivorship.CA Cancer J Clin.2012 Nov-Dec;62(6):400-22.
- [3] Elad S,Cheng KKF,Lalla RV,et al.MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy.Cancer.2020 Oct 1;126(19):4423-4431.
- [4] 张嘉美,赵宁,吴晓玲,等.Wnt/ β -catenin 信号通路对细胞凋亡和坏死的调控研究进展[J].中国细胞生物学学报,2015,37(09):1309-1316.
- [5] Zhao M,He Y,Zhu N,et al.IL-33/ST2 signaling promotes constitutive and inductive PD-L1 expression and immune escape in oral squamous cell carcinoma.Br J Cancer.2023 Mar;128(5):833-843.
- [6] McLaughlin M,Patin EC,Pedersen M,et al.Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy.Nat Rev Cancer.2020 Apr;20(4):203-217.
- [7] Elad S,Yarom N,Zadik Y,et al.The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies.CA Cancer J Clin.2022 Jan;72(1):57-77.

2.2 治疗干预

口腔溃疡的治疗主要分为局部治疗和全身治疗。针对不同类型的溃疡, 应采取个体化的干预措施, 既要注重缓解症状, 减轻患者痛苦, 还要促进溃疡的愈合, 避免溃疡反复发生。局部治疗以保护黏膜、控制炎症为主, 口腔黏膜保护剂可在黏膜表面形成屏障以减轻刺激疼痛^[11], 局部糖皮质激素能抑制炎症、促进上皮修复, 抗菌剂与局部麻醉剂可预防感染、缓解疼痛^[12]。全身治疗则侧重改善营养状况与免疫功能, 肿瘤患者多存在营养不良, 给予高蛋白、高热量及富含维生素、微量元素的营养支持, 可增强免疫、促进黏膜再生, 对溃疡愈合至关重要^[13]。

2.3 多学科协作与个体化护理

随着肿瘤治疗的发展, 学科协作诊疗(multidisciplinary team, MDT)模式已成为提高治疗质量的重要趋势^[14]。口腔科、肿瘤科、营养科与护理团队协作, 可实现早期干预与动态监测。

3 总结与展望

恶性肿瘤相关性口腔溃疡是抗肿瘤治疗中常见的复杂并发症, 其发生与信号通路异常、免疫微环境重塑及肿瘤基因突变导致的黏膜稳态失衡密切相关。当前研究多聚焦单一机制, 缺乏对肿瘤、治疗及宿主三者相互作用的系统性解析。未来可依托多组学技术, 深入阐明黏膜损伤的核心分子机制, 同时探索口腔微生态与炎症的关联, 研发新型干预策略。临床层面需构建多学科协作的综合防治模式, 基于患者个体特征实现高危人群早筛早防, 并开展高质量临床研究完善循证指南。

综上, 该病研究正迈向系统化与精准化, 需进一步推动基础研究转化, 建立标准化、个体化防控体系, 以改善患者生活质量, 保障抗肿瘤治疗顺利实施。

- [8] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10; 23(5):1011-27.
- [9] YOON SY, HAN JJ, BAEK SK, et al. Pembrolizumab induced severe oral mucositis in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: A case study [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 21-25.
- [10] 罗露文, 曾慧, 田晓静, 等. 肿瘤放射治疗患者营养管理研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2024, 30(12): 1049-1057.
- [11] Cao J, Ye L, Li X, et al. Early intervention with oral mucosal barrier protective agents in chronic oral graft-versus-host disease: a retrospective cohort study. *BMC Oral Health*. 2024 Aug 17; 24(1): 958.
- [12] 吴桐, 程斌. 肿瘤放化疗性口腔黏膜炎的防与治 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(4): 436-440.
- [13] 张优琴, 江春霞, 王智巍, 等. 复发性口腔溃疡的临床治疗进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(35): 5030-5032.
- [14] 易园园, 张平, 袁军. 基于数据挖掘和网络药理学探讨口疮治疗的中医用药规律及潜在作用机制 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2025, 41(01): 52-59.