·论著·

免疫检查点抑制剂相关口腔黏膜炎的病机及治法*

吴静远[1,2]，朱潇雨[2]，李杰[2]

1. 北京中医药大学研究生院，北京 100029；2. 中国中医科学院广安门医院，北京 100053

摘要：免疫检查点抑制剂相关口腔黏膜炎可归属于中医“口糜”范畴。基于《黄帝内经》“火气内发，上为口糜”条文，口糜的发生是外来免疫药物药性偏热，过量引动体内气机妄动，内火上犯于口。结合免疫治疗的周期性，将口糜分为症状发作期、间歇期和复发期，对应 T 细胞窜动肆虐－实火上炎、T 细胞蕴积蛰伏－郁火耗气、T 细胞弥散难遏－相火复燃 3 个阶段。治疗时以气火并治为指导原则，以清火降气、升阳益气、引火纳气分期治之。

关键词：免疫检查点抑制剂；口腔黏膜炎；火气内发；恶性肿瘤；T 细胞；病机；治疗；口糜

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.04.116

中图分类号：R276.881.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)04－0723－05

Pathogenesis and Treatment of Oral Mucosal Immune Related Oral Mucosal Inflammation

WU Jingyuan[1,2], ZHU Xiaoyu[2], LI Jie[2]

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing China 100053

Abstract: Oral mucosal inflammation associated with immune checkpoint inhibitors can be attributed to the category of "aphthous stomatitis" in traditional Chinese medicine. Based on the article that "Fire Qi internal production inducing aphthous stomatitis" in *Huang Di Nei Jing*, the occurrence of the disease is attributed to the Heat of foreign immune drugs, which overdose triggers the internal Qi to move, and the internal Fire goes up to the mouth. Combined with the cycle of immunotherapy, it is divided into symptomatic onset, intermittent and recurrent phases, corresponding to the three phases of T cell movement and rampage－excess Fire inflammation, T cell accumulation and hibernation－depressed Fire consuming Qi, and T cell dispersion and difficult to curb－Xiang Fire rekindling. The treatment is guided by the principle of simultaneous treatment of Qi and Fire, with methods of clearing Fire and lowering Qi, elevating Yang and benefiting Qi as well as inducing Fire and inducing Qi.

Key words: immune checkpoint inhibitor; oral mucosal inflammation; Fire Qi internal production; malignant tumor; T cell; pathogenesis; treatment; aphthous stomatitis

随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)的推广运用，免疫相关不良反应(immune－related adverse events，irAEs)的发生也日渐引起人们重视。irAEs 通常导致 ICIs 治疗的中断和免疫抑制剂治疗的用药，因此，irAEs 可决定 ICIs 的持续时间[1]。程序性死亡受体 1(programmed death 1，PD－1)/细胞程序性死亡－配体 1(programmed cell death ligand 1，PD－L1)抑制剂的 irAEs 发生率为 54.0%～76.0%，但相对于临床试验，患者实际

*基金项目：国家重点研发计划“中医药现代化”专项资助项目(2023YFC3503300)；国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD－C－202205)；首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发 2022－1－4151)；中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01802)

严重免疫相关不良反应的发生率可能更高[2]。免疫检查点抑制剂相关口腔黏膜炎(oral mucosal immune - related adverse events, OM - irAEs)是 irAEs 的一种,以口腔溃疡为主要表现,以延迟给药或局部、全身使用糖皮质激素或在较严重的病例中使用其他免疫抑制剂诱导暂时性免疫抑制为主,但以上药物可能对治疗有不良反应,即使患者症状缓解,仍会有 40% 左右的患者出现黏膜炎复发,且复发症状持续时间更长[3]。OM - irAEs 不仅严重影响患者生活质量,研究表明因 OM - irAEs 中断 ICIs 治疗的患者预后可能更差[3]。

口腔溃疡属于中医学“口糜”范畴。《素问·至真要大论》言:“火气内发,上为口糜。”外在 ICIs 药性偏热,病理情况下属于火热毒邪,一旦过量则引动体内气机妄动,内火上犯于口,出现口糜。基于以上,本文从“火气内发”出发,结合免疫治疗的周期性,分期探讨 OM - irAEs 的病因病机,提出气火并治的可行性,为临床实践提供治疗思路。

1　irAEs 的病机认识

1.1　ICIs 为补益剂　免疫检查点包括程序性死亡受体及其配体,是在人体免疫系统中起保护作用的一类抑制性分子,类似刹车的作用,可以防止 T 细胞过度激活导致自身免疫性损伤。但肿瘤细胞利用人体免疫系统这一保护机制,过度表达免疫检查点分子,从而抑制人体免疫系统的抗肿瘤反应,形成免疫逃逸[4]。目前,最常见的 ICIs 主要针对 PD - 1、PD - L1 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 - 4(cytotoxic T - lymphocyte antigen - 4, CTLA - 4)[5]。ICIs 可促进 T 细胞活化增殖,增强免疫应答、减轻免疫抑制,恢复免疫系统对肿瘤细胞的识别、清除。这与中医扶正祛邪疗法具有相似之处[6]。

ICIs 虽不属于传统中药范畴,但可通过一定的中药化方法被中医所认识,已有许多研究基于免疫治疗干预后证候变化及 irAEs 表现推测 ICIs 药物的药性[7]。陈泓志等[8]结合中医基础理论、中药药性理论及现代免疫学的概念,将 ICIs 毒性定义为“免疫药毒”,总结其性温热、味辛、升浮,归肺、脾、胃经,小毒。陈晨等[9]推测 ICIs 的中药性能可能为性阳热、味辛、升浮,归肺、脾、胃、肝经,小毒,易伤阴而生内热。谭炜焓等[10]指出,以中药药性理论四气五味认识 ICIs,其性温热、味甘辛、主升浮,归肺脾肾经,通过增强正气以驱邪外出。综上,笔者将 ICIs 类比于“补益剂”,具有扶正祛邪的作用,生理上可发挥“益火之源,以消阴翳”之效,通过激活人体阳气,增强人体的免疫系统,抵御癌邪侵袭,使“正复邪自祛,祛邪正自安”。

1.2　irAEs 属火热之邪　免疫系统可识别和消除外来入侵异物,处理损伤、死亡、变性、衰老的自身细胞,识别和处理体内突变细胞和病毒感染细胞,功能正常则保护机体。《素问·刺法论》指出:“正气存内,邪不可干。”正气的抗邪能力与免疫系统的防御、自稳、监视功能相似[11]。正气是生命活力和内在防御机能的体现,irAEs 近于正邪抗争的排邪反应[12],正气的功能实现离不开脏腑调和及气血循环,免疫治疗的使用虽能激浊扬清,振奋正气广泛攻邪,但会在一定程度上扰乱正气如常运行,引起脏腑失衡或气血逆乱,这与 irAEs 的发生十分相似[7]。ICIs 在激活抗肿瘤 T 细胞活性的同时,所诱发的免疫功能亢进易导致免疫应答过激、免疫耐受失衡,出现 irAEs[13]。ICIs 虽可发挥“益火之源,以消阴翳”之效,但“火得其正,即为阳气……火失其正,是以邪热”,一旦体内免疫细胞过度活跃,促进炎症的细胞因子增加,导致自身免疫抗体增多,免疫药物在体内停滞蓄积,且顺从其自身属性从阳热化,演变成火热之邪,持续烁精散气戕害生理之阳,使人体内阴阳失去制约,催化局部细胞介导的免疫应答,而黏膜是抵抗外来微生物感染的重要屏障,免疫反应活跃,故 IrAEs 在口腔表现为口腔黏膜炎。

1.3　T 细胞属生理之气　T 淋巴细胞是介导细胞免疫的主要效应细胞,是人体抗肿瘤免疫的重要组成部分。肿瘤细胞激活 T 细胞受体,使静息淋巴细胞分化为细胞毒性 T 细胞,通过释放穿孔素、颗粒酶、分泌肿瘤坏死因子等方式诱导肿瘤细胞坏死凋亡[14]。ICIs 恢复和增强 T 细胞的抗肿瘤活性,从而帮助免疫系统更有效地对抗肿瘤,这与正气的抗邪能力相似[15]。正如《素问·生气通天论》所言:“阳气者,卫外而为固也。”因此,在生理情况下 T 淋巴细胞属于中医“气”的范畴,气与免疫功能相关,是 T 细胞能力表现之一[16],可以发挥沟通免疫细胞内外营养物质、维护免疫细胞自身能量代谢的作用[17]。而“邪之所凑,其气必虚”,气虚患者 T 细胞含量、免疫功能低于正常人[18-19]。

2　“火气内发,上为口糜”与 OM - irAEs 的关系

《素问·至真要大论》中“火气内发,上为口糜”

概述了口糜的病机与“火”和“气”密切相关。“火”与“气”皆为病因，“火”为外淫，代表药物之性，ICIs 过用成火热之邪，其性燔灼。阳邪侵入，人体之阴气与之相搏，邪气亢盛则致人体阳气病理性偏亢，“阳胜则热”，火性结聚，火聚于局部，腐蚀血肉，易致疮疡。《杂病源流犀烛》言：“人之口破，皆由于火。”“气”在生理情况下代表气机，但在免疫药物外来之“火”的诱发下，气机妄动化火，故“火”与“气”是口糜发生的核心因素。“内”指病位，是火热外淫引动人体内火，强调由外火向内火的转变。“发”为发作、激发。“火”与“气”缺一不可，二者交阻，激发人体内 T 细胞过度亢进，故“内”与“发”是关键环节。综上所述，火气内发，即外在 ICIs 药性偏热，过量引动体内气机妄动化火，内火上犯于口，出现口糜。

3　基于“火气内发”分期认识 OM－irAEs 病机

与化疗药物通过细胞毒性达到累积剂量杀死肿瘤细胞和靶向药物靶向特定分子抑制肿瘤细胞不同，ICIs 通过逆转肿瘤细胞的免疫逃逸起效，具有“拖尾效应”，能使患者长期获益[20]。故免疫治疗往往以周期性的方式进行，每个周期之间患者需要一段时间的休息，以便免疫系统恢复。因此，结合免疫治疗多周期、长疗程的特点，对 OM－irAEs 病机也应分期进行认识。

3.1　发作期：T 细胞窜动肆虐，实火上炎口糜生　《证治汇补》言：“动始阳生，动极阳亢，亢则火爆，偏胜而病者，皆亢阳之火。”气本属阳，在位则温煦机体，但 ICIs 过度激活免疫系统后，大量效应 T 细胞活化和增殖，导致人体内阳气过用，失其职守则蕴变化火，火热之性升腾、窜动，形成“T 细胞过度活化－阳气过用化火－循经上炎发为口糜”的演变规律。《诸病源候论》言：“腑脏热盛……气冲于口与舌，故令口舌生疮也。”OM－irAEs 的口腔黏膜病变包括典型的与细胞介导的免疫功能紊乱有关的苔藓样病变，患者表现为口腔出现苔藓样反应、红斑、溃疡、吞咽疼痛、口腔疼痛等不适症状[2]。

3.2　间歇期：T 细胞蕴积蛰伏，郁火耗气糜难愈　此阶段，患者经过对症治疗后 OM－irAEs 得到控制，等待免疫治疗重启治疗阶段。在接受 PD－1/PD－L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中，有 14% 的患者因出现 irAEs 而中断治疗，其中 56% 的患者经处理后可以重启治疗[21]，但在重启 ICIs 治疗之后，接近 50% 的患者会再次出现 irAEs[22]。等待重启治疗阶段的患者虽然症状得到控制，但此时体内火热之邪始终不能被消灭，T 细胞也蕴积蛰伏，郁而化火，如《医碥》言：“郁未有不为火者也，火未有不由郁者也。”郁火日久伤津耗气，表现为患者口干饮水；又因火热扰动气机出现恶心、呕吐等；火热易扰神，患者因心神不宁而心烦、失眠，肝郁气滞、情志不畅又会加重气郁化火，火为郁提供动力，郁加重火热程度，形成“T 细胞之火蛰伏－火郁于内－口糜迁延难愈”的恶性循环。

3.3　复发期：T 细胞弥散难遏，相火复燃糜再发　OM－irAEs 的高复发率会困扰患者，并且复发患者的症状持续时间比无复发患者更长[3]。因此，尽快缓解复发患者症状，及早重启免疫治疗尤为关键。《寿世保元》云：“口疮连年不愈者，此虚火也。”复发期患者久经免疫药物煎灼阴精，在阴血不足的情况下，则“阳”“气”等温热、上跃、外浮之性持续亢进，火热煎灼肾水，使水愈虚，肾水不足，使火愈盛，火与元气不两立，造成肾中相火上浮，形成“T 细胞之火弥散难遏－下焦相火－伏而后发”。此时患者的口糜往往出现在舌根部位，溃面呈淡红或淡白色，周围黏膜红色不显，可伴随腰膝酸软、神疲乏力、形寒肢冷等症状。

4　气火并治分期指导 OM－irAEs 治疗

4.1　发作期：实火可泻，清火降气制口糜　火曰炎上，积热上越熏蒸于口舌，而致口舌生疮。《神农本草经疏》曰：“病之热也，当察其源。火苟实也，苦寒、咸寒以折之。”苦寒直折、清热泻火是治疗实热证口糜的根本原则之一[23]。治疗时当重视给火热之邪以出路，“实则泻之”“损其有余”，旨在中和、缓解、分解火热之邪，常用方剂如泻心导赤散、凉膈散等。通过苦寒直折、清热解毒的方法熄灭 T 细胞之火，抑制体内免疫应答过度激活和炎症因子过度释放。研究表明，清热解毒类中药可影响血管活性胺类介质、花生四烯酸代谢产物、炎症细胞因子，影响炎症信号通路（核转录因子－κB 和丝裂原活化蛋白激酶通路），消除自由基，调节下丘脑－垂体－肾上腺皮质轴功能[24]。《医贯砭》云：“阴厥乃格，阳反上行，民病口疮。”阐释了阳气不下，逆反上冲，循经发为口疮，故清热解毒同时下气降逆也是此阶段治疗重点，可参考升降散中僵蚕配伍蝉蜕、姜黄配伍大黄的用法，引清气上朝于口，涤热而解毒。

4.2　间歇期：郁火可发，升阳益气复清阳　间歇期，虽然患者的口糜得到缓解，疼痛消失、溃疡愈合，但此阶段患者体内的 T 细胞之火蛰伏，火郁口腔，郁火尚存，仍有复发可能。故此阶段应从根本上宣通郁火以清源。《素问·六元正纪大论》云："火郁发之。"升阳散火法是"火郁发之"的代表性治法之一，祛其郁滞，展布气机，使郁闭火热之邪透达于外，代表方剂为李东垣的升阳散火汤。此方运用味薄轻扬开泄的风药升麻、葛根、柴胡宣透、疏通、升散被郁遏之清阳，疏散郁结、透邪外出；同时使用气味温和、不具有攻伐之性的药物炙甘草、人参益气补中，恢复人体清阳。研究发现，以升阳散火汤加味治疗口腔溃疡能显著改善患者免疫功能及细胞因子水平，并改善患者体内氧化与抗氧化平衡[25]。基于"火郁发之"理论，可配伍连翘、竹叶、薄荷、金银花、丝瓜络等以透浊祛热，顺应阳气"以动为常，以行为用，喜散发而恶内郁"的特性。

4.3　复发期：相火可潜，引火纳气阻复燃　素体本虚，虚火浮越，虚火缠绕难以离散。口糜复发的一个重要原因是清阳下陷。阴火上浮，口糜日久不愈，虚火浮绕，又可耗伤阴津。正如《丹溪心法》言："口疮，服良药不愈者……相火冲上无制。"此时的 T 细胞之火复燃，故治疗上当潜阳伏火，纳气归肾，常用方剂如潜阳封髓丹。郑钦安常使用此方治疗虚火上炎疾病，该方以砂仁纳气于肾，温肾助阳，配伍龟板潜藏摄纳，入阴分而推动阳气；黄柏泄亢盛之阳而坚肾，附子回阳助真火生长。诸药合用，使阴翳得消，阴阳复位，上热下寒之象随即消散。研究表明，附子具有免疫调节作用，可能通过影响 TLR 信号通路发挥治疗癌症及过敏性疾病的作用[26]。有研究对 128 首治疗阳虚火浮型口腔溃疡的常用方剂进行聚类分析发现，以附子为代表的温阳药为治疗口腔溃疡的高频药物，无需超量使用即可峻补元阳[27]。

5　结语

ICIs 的使用可改变恶性肿瘤的治疗结局，免疫治疗已成为众多癌症的标准一线治疗方案[28]，但免疫治疗仍存在诸多困境，irAEs 后果严重且难以预测预防，因此如何实现免疫治疗的高效、低毒、长期获益是临床痛点。OM－irAEs 是代表性 irAEs，在火气内发的理论指导下，"火"与"气"是口糜发生的核心因素，"内"与"发"是关键环节，所以应根据不同阶段病机，平衡"火"与"气"的关系，清火不伤阳，补气不助火，并在临床实际中灵活选择药味和药量，截断 OM－irAEs 对机体的毒害。尽管中医药干预 irAEs 取得了一定疗效，但相关临床及基础研究仍然较少，未来需要开展更多高质量研究，推广中医药在 irAEs 中的临床运用。

参考文献：

[1] SUN L, BLEIBERG B, HWANG W T, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non－small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(8): 1075－1082.

[2] FUJIMOTO D, YOSHIOKA H, KATAOKA Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non－small cell lung cancer: a multicenter retrospective cohort study[J]. Lung Cancer, 2018, 119: 14－20.

[3] JACOB J S, DUTRA B E, GARCIA－RODRIGUEZ V, et al. Clinical characteristics and outcomes of oral mucositis associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(12): 1415－1424.

[4] 张勇. PD－1 抑制剂治疗前后肿瘤免疫微环境中部分免疫细胞、免疫检查点变化的研究[D]. 北京：中国人民解放军医学院，2019.

[5] 吴涛，张鹏闯，周敏，等. 免疫检查点抑制剂在卵巢癌中的治疗进展与挑战[J]. 肿瘤预防与治疗，2024，37(5)：439－448.

[6] 刘益诚，赵舒曼，齐文升. 基于"伏毒"理论探析免疫检查点抑制剂相关糖尿病发病机制与中医治疗[J]. 中国中医药信息杂志，2023，30(6)：20－24.

[7] 顾元烨，顾贤，杨婕，等. 基于中医背景证候与机会证候矛盾转化探讨抗肿瘤免疫治疗药物"中药化"特性[J/OL]. 环球中医药：1－6[2024－06－06]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5652.R.20240524.1633.014.html.

[8] 陈泓志，梁伟林，顾瞻，等. 程序性细胞死亡蛋白－1 及其配体抑制剂免疫相关不良反应的中医病因病机及治法[J]. 世界中医药，2021，16(9)：1386－1390，1399.

[9] 陈晨，贾立群，娄彦妮，等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎发病及治疗的中医思考[J]. 中国中医急症，2022，31(3)：425－428，432.

[10] 谭炜焓，金钊，王倩，等. PD－1/PD－L1 抑制剂的中药性能探讨[J]. 新中医，2020，52(12)：206－208.

[11] 郭净，王菊勇，刘忠达. 中医药与免疫的思考[J]. 中华中医药学刊，2013，31(9)：1982－1984.

[12] 尧忠柳，王莘智，叶新萍，等. 从"正气化邪"探析自身免疫病的病机及辨治[J]. 中医杂志，2024，65(10)：1013－

1018.
[13]ZHENG X, WEI H. Organ – specific immune – related adverse events for PD – 1 antibodies in lung cancer treatment [J]. Front Oncol, 2021, 11: 628243.
[14]胡锐, 黄琦, 马文峰, 等. T 淋巴细胞在肝癌作用机制及中医药研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(6): 570 – 573.
[15]王冰冰, 高永翔. 免疫学理论与中医学理论的相关性[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 34 – 36.
[16]邓呈凤, 徐成, 杨春梅, 等. 从“大气下陷”论治肺癌转移[J]. 中西医结合研究, 2023, 15(6): 423 – 426.
[17]唐心浩, 储博文, 秦媛媛, 等. 从“三焦 – 营卫”气化失常角度探析肿瘤 T 细胞耗竭机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 176 – 185.
[18]常亚娟, 李扬, 杨丰源, 等. 气虚体质与淋巴细胞亚群的相关性研究[J]. 中医药信息, 2015, 32(4): 37 – 39.
[19]胡锐, 孙嘉玲, 钟欣, 等. 基于 RNA – Seq 探讨原发性肝癌不同中医证型循环免疫细胞丰度差异[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(9): 955 – 962.
[20]张海, 李京沛, 温尊北, 等. 新辅助免疫治疗联合化疗与新辅助放化疗治疗局部晚期可切除食管鳞状细胞癌的短期疗效比较[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(9): 1261 – 1266.
[21]SANTINI F C, RIZVI H, PLODKOWSKI A J, et al. Safety and efficacy of re – treating with immunotherapy after immune – related adverse events in patients with NSCLC[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(9): 1093 – 1099.
[22]POLLACK M H, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti – PD – 1 in patients with immune – related adverse events(irAEs) during combined anti – CTLA – 4 and anti – PD1 in metastatic melanoma[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 250 – 255.
[23]李姝凝, 魏胜珑, 金天宇, 等. 基于古代文献的中医治疗口腔溃疡用药规律研究[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(5): 76 – 80.
[24]苗雨露, 张雯霞, 王玉娥, 等. 清热解毒类中药抗炎机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 228 – 234.
[25]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.
[26]史攀博, 李亨达, 薛宁, 等. 附子药理、毒理及解毒机制研究述评[J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2347 – 2353.
[27]杨功瑞, 王蕾. 中医治疗阳虚火浮型口腔溃疡用药规律挖掘[J]. 继续医学教育, 2020, 34(6): 165 – 168.
[28]曾政, 杨鹤玲, 刘宇, 等. 基于肿瘤微环境建立 NSCLC 免疫治疗疗效预测模型及其初步探索[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 208 – 214.

收稿日期: 2024 – 11 – 03

作者简介: 吴静远(1996 –), 女, 江西南昌人, 博士研究生, 研究方向: 中医药干预肿瘤复发转移。
通信作者: 李杰(1971 –), 男, 河北安国人, 医学博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 中医药干预肿瘤复发转移。E – mail: drjieli2007@126.com

编辑: 秦小川