

乳腺癌 PAM 通路抑制剂不良反应管理专家共识(2026 版)

中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会 中国抗癌协会标准建设委员会

通信作者:徐兵河,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心,北京 100021,Email:xubinghe@cicams.cn;殷咏梅,南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科,南京 210029,Email:yinyin@njmu.edu.cn

【摘要】 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PAM)通路是调控细胞增殖、存活和代谢的关键信号网络,在乳腺癌的发生发展中发挥核心作用。PAM 通路抑制剂为乳腺癌患者提供了精准治疗的新选择,然而其对正常组织生理功能的广泛抑制,会伴随一系列不良反应的发生。此外,由于不同 PAM 通路抑制剂作用靶点各异,不良反应谱也存在显著差异。鉴于 PAM 通路抑制剂不良反应谱的复杂性和管理的特殊性,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会和中国抗癌协会标准建设委员会共同制定了 PAM 通路抑制剂不良反应专家共识,系统梳理 PAM 通路抑制剂相关不良反应的流行病学特征、病理机制与风险因素,为临床医师提供了规范化的预防、监测、评估、管理、干预策略和方案,以期最大程度保障乳腺癌患者的用药安全,提高治疗依从性,最终提升抗肿瘤治疗效果与患者生存质量。

【关键词】 乳腺肿瘤; PAM 通路; 不良反应; 专家共识

基金项目:中央高水平医院临床科研专项(2025-LYZX-D-A02);四大慢病重大专项(2025ZD0552500);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-014);中国医学科学院临床与转化医学研究专项基金(2023-I2M-C&T-B-091);中国医学科学院肿瘤医院合作基金(CFA202502006)

Expert consensus on adverse reaction management of PAM pathway inhibitors in breast cancer (2026 edition)

Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association, Standard Construction Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding authors: Xu Binghe, Department of Clinical Trial Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: xubh@cicams.ac.cn; Yin Yongmei, Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, Email: yinyin@njmu.edu.cn

【Abstract】 The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway (PAM pathway) is a crucial signaling network regulating cell proliferation, survival, and metabolism, which plays a central role in the pathogenesis and progression of breast cancer. Targeting the PAM pathway with inhibitors provides a novel precision therapeutic option for cancer patients. However, the broad suppression of physiological PAM pathway functions in normal tissues, combined with the distinct characteristics of their molecular targets, leads to both the uniqueness of adverse reactions associated with these agents

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20251110-00558

收稿日期 2025-11-10 本文编辑 王书亚

引用本文:中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,中国抗癌协会标准建设委员会.乳腺癌 PAM 通路抑制剂不良反应管理专家共识(2026 版)[J].中华肿瘤杂志,2026,48(2):183-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20251110-00558.



and heterogeneity within their safety profiles. Given the complexity of the adverse reaction spectrum and the specialized management requirements for PAM pathway inhibitors, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association and Standard Construction Committee of China Anti-Cancer Association jointly convened a multidisciplinary expert panel to develop this consensus. This document systematically synthesizes epidemiological features, pathological mechanisms, and risk factors of PAM pathway inhibitor-associated adverse reactions. It provides clinicians with evidence-based guidance on standardized prevention strategies, early warning systems, assessment frameworks, intervention protocols, and long-term monitoring pathways. The ultimate goals are to maximize medication safety, optimize treatment adherence, and ultimately enhance antitumor efficacy and patient quality of life.

【Key words】 Breast neoplasms; PAM pathway; Adverse reaction; Expert consensus

Fund programs: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2025-LYZX-D-A02); Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2025ZD0552500); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS, 2021-I2M-1-014); Clinical and Translational Medicine Research Special Fund of the Chinese Academy of Medical Sciences (2023-I2M-C&T-B-091); National High Level Hospital Clinical Research Funding and Cooperation Fund of CHCAMS (CFA202502006)

目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准4种磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路(简称PAM通路)抑制剂用于治疗乳腺癌,包括伊那利塞、阿培利司、卡匹色替及依维莫司,其中伊那利塞、卡匹色替和依维莫司已获我国批准。中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会和中国抗癌协会标准建设委员会组织专家,针对目前已在我国获批上市的3种PAM通路抑制剂需特别关注的不良反应或常见一般不良事件进行讨论并提出管理建议,以供临床医师参考。

推荐意见1:大多数PAM通路抑制剂的不良反应源于其对PAM通路的广泛抑制,影响正常组织的生理功能。靶点选择(如PI3K、Akt和mTOR)、药物作用机制以及药代动力学特性等因素共同决定了不同的不良反应谱。

推荐意见2:高血糖是PI3K抑制剂最常见的不良反应,治疗前应检查空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(postprandial plasma glucose, PPG)和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平,以便充分评估高血糖的发生风险。治疗期间,建议根据各药品说明书定期进行监测。对于已确诊高血糖的患者,应严格按照分级处理,启用降糖药物。在治疗前和治疗期间定期检测肾功能,以指导PAM通路抑制剂剂量调整及降糖药物选择。1级高血糖无需调整剂量;≥2级时,应严格按照各药物说明书进行剂量调整或暂停用药,并

及时进行以二甲双胍为基础的抗高血糖药物治疗,必要时联合内分泌科共同制定管理策略。基于血糖控制稳定情况,重新制定后续用药方案。

推荐意见3:口腔炎常见于mTOR抑制剂,建议治疗前及治疗后第2、4和8周对患者进行临床监测和口腔评估。对于轻度口腔炎,建议指导患者避免使用含酒精和过氧化氢衍生物的药物,并予营养支持。对于重度口腔炎,可使用局部麻醉剂、糖皮质激素、生长因子等或考虑全身用药。1级口腔炎无需调整剂量;2~3级时,应暂停用药并加强口腔护理,必要时请口腔科会诊,待恢复至1级后以相同剂量或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时考虑永久停药。

推荐意见4:皮疹多见于PI3K/Akt抑制剂,其中Akt抑制剂发生率相对更高,需密切监测患者皮肤状态,避免接触刺激性护肤品。1级皮疹无需调整剂量,可局部使用糖皮质激素;2~3级时,应暂停用药并请皮肤科会诊,待恢复至1级后以相同剂量或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时永久停药。

推荐意见5:腹泻在Akt抑制剂中发生率较高,通常发生在治疗早期。治疗前需评估患者的胃肠功能,胃肠功能异常者需谨慎用药。1级腹泻无需调整剂量,可预防性使用止泻药;2~3级时,应暂停用药,待恢复至1级后以相同剂量或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时永久停药。腹泻反复发生者,排除感染后可使用洛哌丁胺控制,必要时给予补液和电解质支持治疗。

推荐意见6:血液学不良反应(以中性粒细胞症为主)是PAM通路抑制剂的不良反应之一,但发



生率较低,绝大多数可以在治疗暂停、减量或终止治疗后恢复。治疗前需进行血常规检查,频率为每 2 周 1 次;治疗期间每个周期的第 1 天和第 15 天监测血常规,有临床指征时增加监测频次。≤2 级中性粒细胞减少症,无需调整剂量;若出现 3 级中性粒细胞减少症伴发热或 4 级中性粒细胞减少症,需要立刻停药,待恢复至 ≤2 级后可降低 1 个剂量给药。可考虑使用粒细胞集落刺激因子(**granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF**)治疗,并请血液科会诊制定个体化方案。

推荐意见 7:肝损伤也是 PAM 通路抑制剂的不良反应之一。使用可能引发肝损伤的药物前需检测转氨酶和胆红素水平,评估基线肝功能。建议前 3 个月每 2 周检测 1 次,随后 3 个月每 1 周检测 1 次,此后每 1~3 个月检测 1 次,有临床指征时增加监测频次。1 级转氨酶升高无需剂量调整;若出现 2~3 级转氨酶升高,需暂停用药,直至恢复至 ≤1 级后以相同剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗;4 级时永久停药。

推荐意见 8:发生非感染性肺炎是使用 mTOR 抑制剂的潜在风险。当患者出现呼吸道症状时,应立即根据临床指征尽早行胸部薄层 CT 等影像学检查。1 级非感染性肺炎无需剂量调整;若发生 2~3 级非感染性肺炎,需暂停用药,并考虑皮质类固醇治疗,待恢复至 ≤1 级后以降低 1 个剂量水平恢复治疗,若 4 周内未恢复则终止治疗;4 级时永久停药。

一、PAM 通路抑制剂简介与关键研究结果

PAM 通路是调控细胞增殖、存活、代谢和蛋白质合成的核心信号通路,其中 PI3K 是位于 PAM 通路上游源头的重要靶点,由 PIK3CA 基因驱动激活,可调节 Akt/mTOR 和多个其他下游信号靶点^[1]。PAM 通路突变以 PIK3CA 突变最为常见,并且在乳腺癌各亚型中均有发生,其中激素受体(hormone

receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阴性乳腺癌 PIK3CA 突变率最高^[2-3]。PAM 通路抑制剂是一种针对 PAM 信号通路的靶向治疗药物,通过抑制 PI3K、Akt 或 mTOR 的活性阻断信号传导,从而抑制肿瘤细胞增殖和存活^[4]。

PAM 通路抑制剂在乳腺癌治疗领域的研发历经曲折,面临着多靶点抑制、安全性问题等诸多挑战。21 世纪初,第 1 代 PI3K 抑制剂和 mTOR 抑制剂因单药疗效低、不良反应严重未能广泛应用,但也取得了零星突破,例如依维莫司用于 HR⁺ HER-2⁻ 晚期乳腺癌后线治疗(2012 年 7 月获美国 FDA 批准,2022 年 2 月获中国批准)。既往关于 PAM 通路抑制剂的探索,多数为广泛 PI3K 抑制剂,均无法达到理想的获益-风险平衡,未广泛应用于临床实践,2010 年后研究重点由广泛抑制剂转向亚型选择性抑制剂。PI3K α 特异性抑制剂阿培利司治疗显示出一定疗效,但由于安全性问题限制了其广泛应用。Akt 抑制剂因疗效不足和耐药问题导致研发屡屡受挫。然而,PAM 通路抑制剂的精准研发之路从未止步。历经近 40 年,卡匹色替 2023 年 11 月获美国 FDA 批准上市,2025 年 4 月在我国获得批准上市。伊那利塞 2024 年 10 月获美国 FDA 批准上市,2025 年 3 月在我国获得批准上市。伊那利塞属于新型 PI3K α 抑制剂,具有高选择性抑制 PI3K α 与特异性降解 PI3K α 突变蛋白的独特双重作用机制^[5]。目前,乳腺癌 PAM 通路靶向治疗药物研发主要聚焦于 PI3K α 或下游节点,STX-478、RLY-2608、LOXO-783 等 10 余种 PAM 通路抑制剂已进入临床试验阶段。截至 2025 年 8 月,获批乳腺癌适应证的 PAM 通路抑制剂见表 1,其在晚期乳腺癌中的关键研究数据见表 2。

二、PAM 通路抑制剂不良反应的发生机制

PAM 通路广泛参与正常细胞的代谢、增殖、存

表 1 PAM 信号通路抑制剂的作用靶点及获批乳腺癌适应证

药物名称	靶点	适应证
伊那利塞	PI3K	联合哌柏西利和氟维司群用于内分泌治疗耐药(包括在辅助内分泌治疗期间或之后复发)PIK3CA 突变、HR ⁺ HER-2 ⁻ 局部晚期或转移性乳腺癌成人患者
阿培利司	PI3K	内分泌治疗失败的 PIK3CA 突变、HR ⁺ 、HER-2 ⁻ 晚期或转移性乳腺癌成人患者
卡匹色替	Akt	与氟维司群联用治疗伴 1 种或多种 PIK3CA 或 Akt 或 PTEN 突变的 HR ⁺ HER-2 ⁻ 局部晚期或转移性乳腺癌成人患者,患者在辅助治疗期间或之后 12 个月内复发,或转移性乳腺癌患者接受至少 1 种内分泌治疗后出现进展
依维莫司	mTOR	联合依西美坦用于治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败的绝经后 HR ⁺ HER-2 ⁻ 晚期女性乳腺癌患者

注:PAM 为 PI3K/Akt/mTOR;PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶;Akt 为蛋白激酶 B;mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;HR 为激素受体;HER-2 为人类表皮生长因子受体 2

表 2 PAM 通路抑制剂治疗晚期乳腺癌的关键研究有效性结果

药物名称	研究名称	患者类型 与治疗线数	治疗方案		中位无进展生存时间(月)				中位总生存时间(月)			
			试验组	对照组	试验组	对照组	HR	P 值	试验组	对照组	HR	P 值
伊那利塞	INAVO120 ^[6-7]	HR ⁺ HER-2/ 一线治疗	伊那利塞+ 哌柏西利+ 氟维司群	哌柏西利+ 氟维司群	17.2	7.3	0.42	<0.001	34.0	27.0	0.67	0.02
阿培利司	SOLAR-1 ^[8-9]	HR ⁺ HER-2/ 二线或以上治疗	阿培利司+ 氟维司群	氟维司群	11.0	5.7	0.65	<0.001	39.3	31.4	0.86	0.15
卡匹色替	CAPItello-291 ^[10]	HR ⁺ HER-2/ 二线或以上治疗	卡匹色替+ 氟维司群	氟维司群	7.3	3.1	0.5	<0.001	-	-	-	-
依维莫司	BOLERO-2 ^[11-12]	HR ⁺ HER-2/ 二线或以上治疗	依维莫司+ 依西美坦	依西美坦	7.8	3.2	0.45	<0.001	31.0	26.6	0.89	0.14

注:PAM为PI3K/Akt/mTOR;PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶;Akt为蛋白激酶B;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;HR为激素受体;HER-2为人表皮生长因子受体2;-为无数据

活和免疫调节等重要生理过程,PAM通路抑制剂在通过靶向PI3K、Akt或mTOR信号节点抑制肿瘤生长的同时,不可避免地会干扰人体正常生理功能^[13]。特异性更高的抑制剂能够更精确地作用于突变的亚型,不良反应谱通常较窄,而泛抑制剂会抑制所有亚型,导致不良反应谱扩大^[14]。

1. 高血糖:PI3K/Akt信号通路参与调节多种生理过程,包括葡萄糖代谢、细胞生长、分化、增殖和存活,受到抑制会导致多组织糖代谢紊乱,从而引发高血糖^[15-16]。Akt激酶是体内调控葡萄糖转运的重要分子,通过调控葡萄糖转运蛋白(glucose transporter 4, GLUT4)至细胞膜,影响血糖转运。胰岛素通过PI3K/Akt通路促进GLUT4从囊泡转运至细胞膜,介导骨骼肌、脂肪的葡萄糖摄取。PI3K和Akt抑制剂使GLUT4无法转运至细胞膜,造成脂肪和肌肉细胞中的葡萄糖摄取减少,引起短暂性胰岛素抵抗,肝脏糖原分解增加,导致高血糖和胰腺胰岛素代偿性分泌增加^[17-18]。胰岛素信号转导通路的失调也可能会重新激活PI3K信号转导,从而削弱PI3K α 抑制剂的疗效^[19]。血糖升高是PAM通路抑制剂的在靶效应,是药物起效的潜在标志,也是需要管理的信号,可以通过密切监测、剂量调整、生活方式改变以及降糖药物使用来进行综合管理。

2. 口腔炎:口腔黏膜是覆盖整个口腔并延伸至口咽部的特殊黏膜组织,药物的不良反应优先迅速影响口腔黏膜,从而导致口腔炎的发生^[20]。mTOR是调控细胞生长、增殖和代谢的关键蛋白。mTOR抑制剂会减少口腔上皮基底层细胞的正常更新和修复,导致黏膜屏障功能受损,从而引发口腔炎^[21]。mTOR抑制剂可通过调节免疫细胞的功能,影响口腔黏膜的免疫微环境,参与炎症反应的调控,导致

黏膜对微生物或机械刺激的敏感性增加,从而诱发炎症和溃疡^[22]。mTOR抑制剂可减少黏膜血管的形成和修复,导致局部缺血和黏膜脆弱性增加,进一步促进溃疡的形成。

3. 皮疹:PI3K/Akt通路在维持表皮角质形成细胞的增殖和分化中起关键作用。PI3K抑制剂会导致角质形成细胞功能异常,表现为表皮增殖受阻、分化障碍及角质层完整性受损,这种屏障功能的破坏使皮肤更易受到外界刺激和微生物侵袭,进而引发皮疹^[23-24]。

4. 腹泻:PAM通路抑制剂相关腹泻的具体发生机制可能与Akt相关肠道上皮细胞完整性受损、电解质分泌和吸收异常、炎症因子的释放及肠上皮细胞增殖和修复障碍相关。Akt是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,包括Akt1、Akt2和Akt3亚型,各亚型可通过磷酸化特定底物,对细胞的多种功能进行调节^[25]。Akt通过调控紧密连接蛋白的表达和分布,维持肠道上皮细胞的完整性。Akt抑制剂一方面会减少紧密连接蛋白的合成,导致肠道通透性增加,引起渗透性腹泻;另一方面可能影响氯离子、钠离子的分泌和吸收,导致肠腔内水分积聚,引起分泌性腹泻。Akt抑制剂还可以增强核转录因子 κ B的活性,促进肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素1 β 等炎症因子的释放,引发肠道炎症^[26]。此外,Akt通过激活mTOR促进肠上皮细胞增殖和修复,而Akt抑制剂可延缓黏膜损伤的修复,加剧腹泻^[27]。

5. 血液学不良反应:PAM抑制剂通过阻断信号传导、阻滞细胞周期,进而抑制肿瘤细胞的增殖与存活。然而,该机制在抑制癌细胞的同时,也会影响正常细胞的更新,因此治疗期间极易引发骨髓



抑制,导致血细胞生成减少^[28]。此外,Takafumi 等^[29]的研究表明 PI3K/Akt 信号通路在血小板生成素诱导的巨核细胞增殖中扮演重要作用,这从另一角度解释了该类药物可能导致血小板减少的原因。

6. 肝损伤:PI3K 对于肝细胞的存活至关重要,肝再生是肝损伤或肝部分切除术后的代偿过程,这个过程需要激活 PI3K/Akt^[30]。相关研究表明,PI3K/Akt 通路的抑制显著影响肝部分切除术后的肝脏再生过程^[31]。目前,PI3K 抑制剂导致肝损伤的具体机制尚不明确,可能通过抑制糖酵解、诱导肝细胞凋亡等途径导致肝损伤^[32]。

7. 非感染性肺炎:PAM 通路抑制剂引起的非感染性肺炎主要与 mTOR 抑制剂有关,但具体机制尚不明确。由于 mTOR 在调节免疫系统的关键作用,免疫损伤可能是潜在机制之一^[33]。相关研究发现 mTOR 信号通路的抑制因子 Rtp801 可能引起肺炎^[34]。

三、PAM 通路抑制剂不良反应的表现、监测、管理和建议

在本共识中,将 PAM 通路抑制剂不良反应分为常见不良反应和其他不良反应两类。常见不良反应主要为高血糖、口腔炎、皮疹及腹泻,其他不良反应主要为血液学不良反应、肝损伤及非感染性肺炎等。各 PAM 通路抑制剂不良反应谱不同,具体

不良反应应参照药品说明书进行监测管理。参照不良事件通用术语评价标准 4.03,目前已获得乳腺癌适应证的 PAM 通路抑制剂不良反应分级标准见表 3。

(一)常见不良反应

1. 高血糖及相关并发症

(1)临床特点:抗肿瘤靶向药物引起的高血糖在症状方面并无特殊,仍具有“三多一少”的典型症状,即多饮、多食、多尿和体重减轻。如血糖过高还可能出现极度口渴、视力模糊、精神错乱、呼吸困难等症状^[36]。相较于 mTOR/Akt 抑制剂,PI3K 抑制剂更易引发高血糖,发生时间为用药后 7~15 d,通常是可逆的。PAM 通路抑制剂导致的高血糖多为 1~2 级,经及时干预和管理,大部分患者可恢复。

(2)监测管理:接受治疗前,患者须充分了解高血糖症相关症状(如烦渴、多尿、视物模糊、疲倦、体重下降等),并接受相关教育(如同步进行生活方式干预,进行饮食结构及运动方式的调整)。此外,患者须充分了解可能诱发高血糖及相关急性并发症的风险因素(如既往糖尿病或糖尿病前期病史、肥胖、高龄、感染、应激状态、口服类固醇激素治疗等)和发生急性并发症时可能的伴随症状(如明显烦渴多饮、反复恶心呕吐、腹痛、意识障碍甚至昏迷)。需告知患者,出现上述急性并发症症状时应立即就医。

表 3 PAM 通路抑制剂不良反应分级标准^[35]

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
高血糖	6.1<FPG≤8.9 mmol/L 或 HbA1c>7%	8.9<FPG≤13.9 mmol/L	13.9<FPG≤27.8 mmol/L	FPG>27.8 mmol/L	-
口腔炎	无症状或轻微症状,无需干预治疗	中度疼痛,不影响吞咽,需要进食改良后的食物	重度疼痛,吞咽受影响	危及生命,需紧急干预治疗	-
皮疹	覆盖<10% 体表面积,且无感染的证据	覆盖 10%~30% 体表面积,且无感染的证据	覆盖>30% 体表面积,或有证据表明存在感染	需要静脉注射抗生素的严重全身性感染或具有危及生命的皮肤反应,无论覆盖面积占比多少	-
腹泻	大便次数增加(4 次/d),或造瘘口排出物轻度增加,对日常生活无影响	大便次数增加(4~6 次/d),或造瘘口排出物适度增加,日常生活受限	大便次数增加(≥7 次/d),需要住院治疗,或造瘘口排出物增加,日常生活不能自理	危及生命,需紧急干预治疗	死亡
血小板减少症	(75~99)×10 ⁹ /L	(50~74)×10 ⁹ /L	(25~49)×10 ⁹ /L	<25×10 ⁹ /L	-
淋巴细胞减少症	(0.80~1.00)×10 ⁹ /L	(0.50~0.79)×10 ⁹ /L	(0.20~0.49)×10 ⁹ /L	<0.20×10 ⁹ /L	-
中性粒细胞减少症	(1.5~1.9)×10 ⁹ /L	(1.0~1.4)×10 ⁹ /L	(0.5~0.9)×10 ⁹ /L	<0.5×10 ⁹ /L	-
ALT 升高	40~120 U/L	121~200 U/L	201~800 U/L	>800 U/L	-
非感染性肺炎	无症状,只是临床或诊断上的观察发现(如 CT 检查),无需干预治疗	有症状,需要药物干预治疗,日常生活受限	有严重症状,日常生活不能自理,需要吸氧	出现危及生命的呼吸功能受损,需要紧急干预治疗(如气管切开术或气管插管)	死亡

注:PAM 为 PI3K/Akt/mTOR;PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶;Akt 为蛋白激酶 B;mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;FPG 为空腹血糖;HbA1c 为糖化血红蛋白;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;AST 为天冬氨酸氨基转移酶;-为此项

在启动 PI3K 抑制剂治疗前,明确患者是否存在治疗相关高血糖发生风险的危险因素至关重要。多项临床研究及专家共识指出,使用 PI3K 抑制剂新发糖尿病的关键危险因素包括高龄(年龄 ≥ 45 岁)、肥胖(体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)、糖尿病前期状态及糖尿病,其他危险因素还包括种族为亚裔或非裔美国人、单核细胞增多、糖尿病家族史、心血管疾病、高血压、多囊卵巢、妊娠糖尿病、高密度脂蛋白胆固醇 $< 0.9 \text{ mmol/L}$ 、甘油三酯 $> 2.82 \text{ mmol/L}$ ^[37-41]。

建议在 PAM 通路抑制剂治疗前完善 FPG、PPG 和 HbA1c 检查,必要时行葡萄糖耐量试验,以了解患者的基线血糖状况。建议对不同高血糖风险的患者采用不同的频率监测 FPG 和 PPG。对于高风险患者需每天监测,对于中风险患者每周监测 2 次,对于不符合上述高、中风险标准的患者按照不同药物说明书及临床需要进行监测。对于使用伊那利塞的患者,建议第 1 周每 3 d 监测 1 次,后续 3 周每周监测 1 次,后续 8 周每 2 周监测 1 次,然后根据临床特征每 4 周监测 1 次。使用卡匹色替治疗后出现高血糖的患者,应至少每周监测 2 次,在使用抗糖尿病药物治疗期间,应至少每周监测 1 次,持续 2 个月,然后每 2 周监测 1 次,或按临床需要进行监测。对于使用依维莫司的非糖尿病患者,需每年监测 1 次。对于使用依维莫司的糖尿病患者,应根据临床需要监测。使用 PAM 通路抑制剂治疗期间,需每 3 个月监测 1 次 HbA1c。建议在治疗前和治疗期间定期检测肾功能,以指导 PAM 通路抑制剂剂量调整及降糖药物选择。

对于存在高血糖风险的患者,既往的探索性研究表明,PI3K 抑制剂治疗前予二甲双胍预防性降糖并配合饮食方式改变可降低各级高血糖发生率,但具体临床实践需根据症状和内分泌科建议谨慎预防性用药,并密切监测血糖和血酮体水平^[5,42]。因此,建议对高血糖高风险患者使用 PAM 通路抑制剂治疗前咨询内分泌科医师,共同评估 PAM 通路抑制剂的获益及风险。已确诊高血糖的患者,其临床管理严格按照分级处理启用降糖药物。目前,二甲双胍是治疗 PAM 通路抑制剂相关高血糖的首选药物,可在一定程度上增强胰岛素敏感性,二线或三线可考虑优先选用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、噻唑烷二酮等药物^[5]。在血糖明显升高存在酮症酸中毒风险时,可能需要使用胰岛素,建议血糖得到控制后尝试减量或停用。需要注意,停用 PAM 通路抑制剂后胰岛素敏感性可能迅速恢

复,临床上需要及时减量或停用胰岛素以减少引起低血糖的风险。建议将血糖控制在 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$,临床还需根据患者情况制定个体化血糖管理目标,同时也建议医师为患者提供生活方式建议。通常 1 级高血糖无需调整 PAM 通路抑制剂剂量; ≥ 2 级时,严格按照各药物说明书进行剂量调整并及时进行降糖干预。具体分级处理策略见图 1。

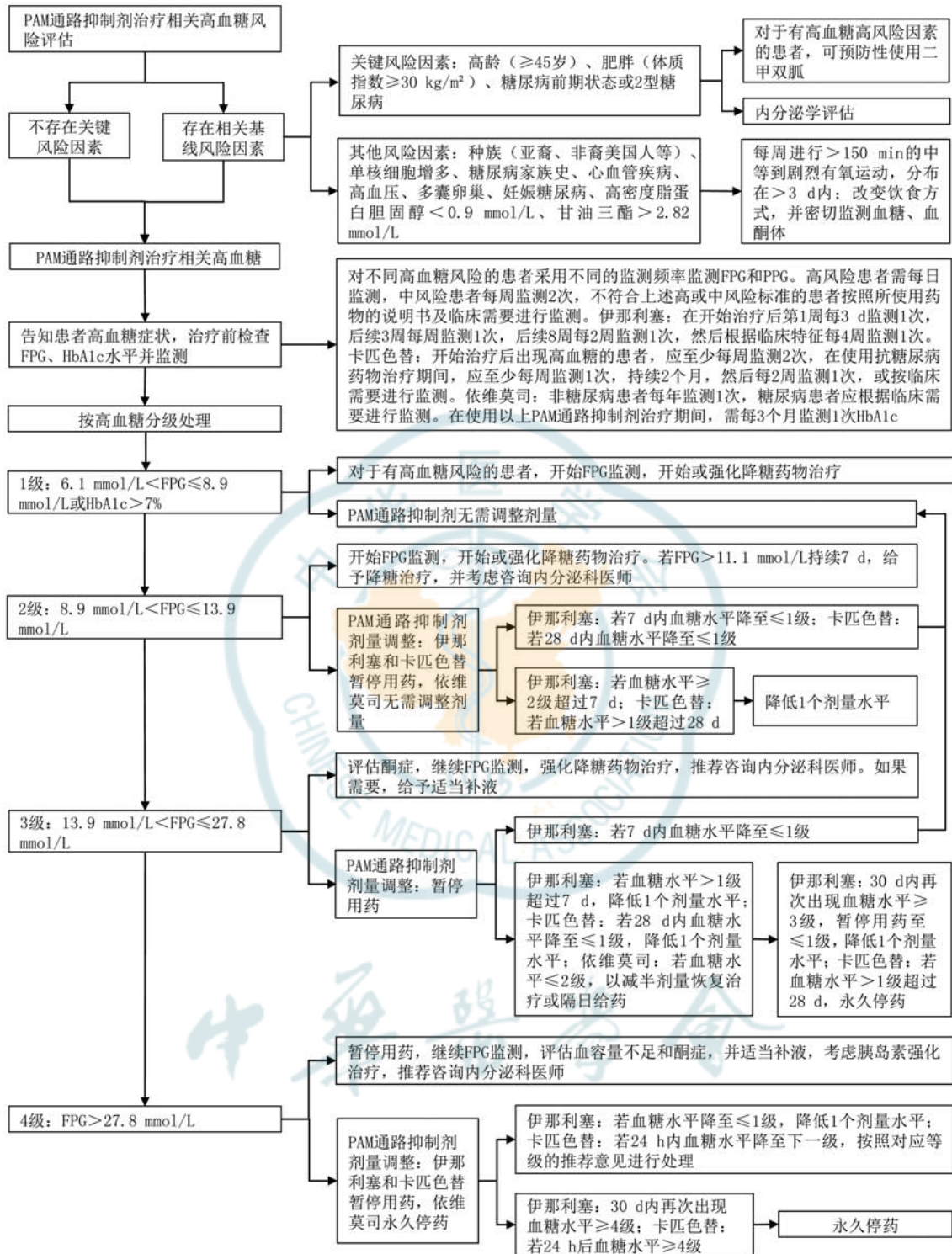
2. 口腔炎

(1)临床特点:口腔炎常出现于用药后的 2~8 周,临床常表现为明显的卵圆形溃疡,小而灰白,周围有红斑环,类似口疮性溃疡。一般情况下,口腔炎可能只引起轻微不适,严重情况下会导致疼痛和进食困难,反复发作会导致营养不良和体重下降。接受依维莫司和伊那利塞治疗的患者口腔炎的总体发生率分别为 56% 和 55.3%,其中 ≥ 3 级口腔炎的发生率为 8% 和 5.6%,其中伊那利塞因口腔炎所致停药率为 0.6%^[6-7,11-12]。通常经过积极的预防性治疗以及局部用药,可以有效控制口腔炎的发生。尽管大部分 mTOR 抑制剂相关口腔炎通过积极干预可以得到有效控制,但其仍会显著影响患者的生活质量与治疗依从性。

(2)监测管理:建议治疗前及治疗后第 2、4 和 8 周进行临床监测和口腔评估,利于早期识别治疗相关口腔炎并及时进行干预,患者在治疗期间出现口腔不适或影响进食饮水时应立刻复查^[43]。对于轻度口腔炎,指导患者避免使用含有酒精和过氧化氢衍生物的药物,并予营养支持;对于重度口腔炎,可使用局部麻醉剂、糖皮质激素、生长因子等,如用益普舒等黏膜保护剂或相应药物配制的漱口水(配比建议为 0.9% 氯化钠生理盐水 50~100 ml+10 mg 地塞米松磷酸钠注射液+0.2 g 盐酸利多卡因注射液 \pm 抗生素)漱口,或考虑全身用药,包括抗生素、抗真菌药、抗病毒药、止痛药或其他适当的药物^[21]。建议患者在治疗期间定期到口腔科进行口腔清洁护理,保持良好口腔卫生习惯,避免进食刺激性食物。1 级口腔炎无需调整剂量;2~3 级时,应暂停用药并加强口腔护理,必要时请口腔科会诊,待恢复至 ≤ 1 级后以相同剂量或降低 1 个剂量水平恢复治疗;4 级时考虑永久停药。口腔炎的具体分级处理策略见图 2。

3. 皮疹

(1)临床特点:皮疹是最常见的皮肤不良反应,常出现在用药后的 1~2 周,常表现为皮肤上出现红色或粉红色的扁平丘疹,散在分布或融合成片,



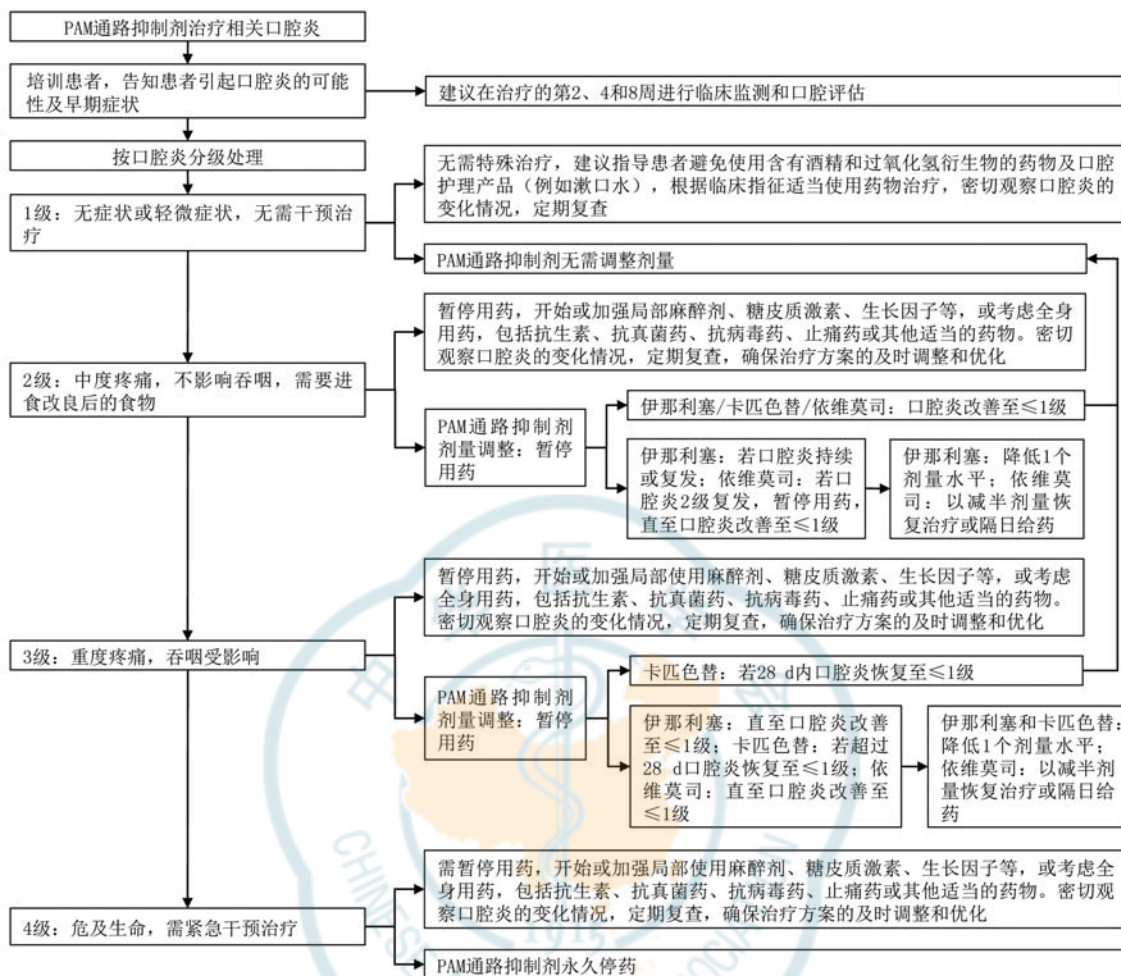
注: PAM为PI3K/Akt/mTOR; PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶; Akt为蛋白激酶B; mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; FPG为空腹血糖; HbA1c为糖化血红蛋白; PPG为餐后2h血糖

图1 PAM通路抑制剂治疗相关高血糖临床分级管理流程图

伴随红肿、瘙痒等症状,多见于上肢和颈部,严重时
可表现为脓疱。接受卡匹色替治疗的患者中,皮疹
的总体发生率为38%, ≥3级皮疹的发生率为12%,
因皮疹所致停药率为7%。接受伊那利塞治疗的患
者中,皮疹的总体发生率为26.7%,且未观察到 ≥

3级皮疹的发生^[6-7,10]。大多数由PAM通路抑制剂
引起的皮疹,通过适当的治疗或停止治疗可恢复。

(2)监测管理:应密切监测皮疹状态,建议患者
避免强烈阳光照射,使用温和的沐浴皂、洗衣液、润
肤剂和防晒霜,避免接触含有酒精、水杨酸等的刺



注:PAM为PI3K/Akt/mTOR;PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶;Akt为蛋白激酶B;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

图2 PAM通路抑制剂治疗相关口腔炎临床分级管理流程图

激性产品。皮疹处可外用抗生素软膏,直至皮疹消退,抗生素推荐用硫酸新霉素、克林霉素、甲硝唑等。若伴有瘙痒可应用抗组胺药物,必要时口服抗生素治疗,如多西环素、米诺环素等,或进行局部或全身性皮质类固醇治疗^[44]。1级皮疹无需调整剂量,可局部使用糖皮质激素;2~3级时,暂停用药并请皮肤科会诊,待恢复至1级后以相同剂量或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时永久停药。皮疹的具体分级处理策略见图3。

4. 腹泻

(1)临床特点:腹泻是使用PAM通路抑制剂常见的不良反应之一,尤其常见于初治患者,多表现为大便次数增多、大便失禁、造瘘口排出物增加等^[45]。卡匹色替引起的腹泻通常发生在治疗早期,患者首次出现腹泻的中位时间是8 d,各级腹泻发生率为77%,通常为1~2级,≥3级的发生率较低,临床上较容易处理,因腹泻所致停药率为2%^[10]。其他PAM通路抑制剂所致腹泻发生率在30%~

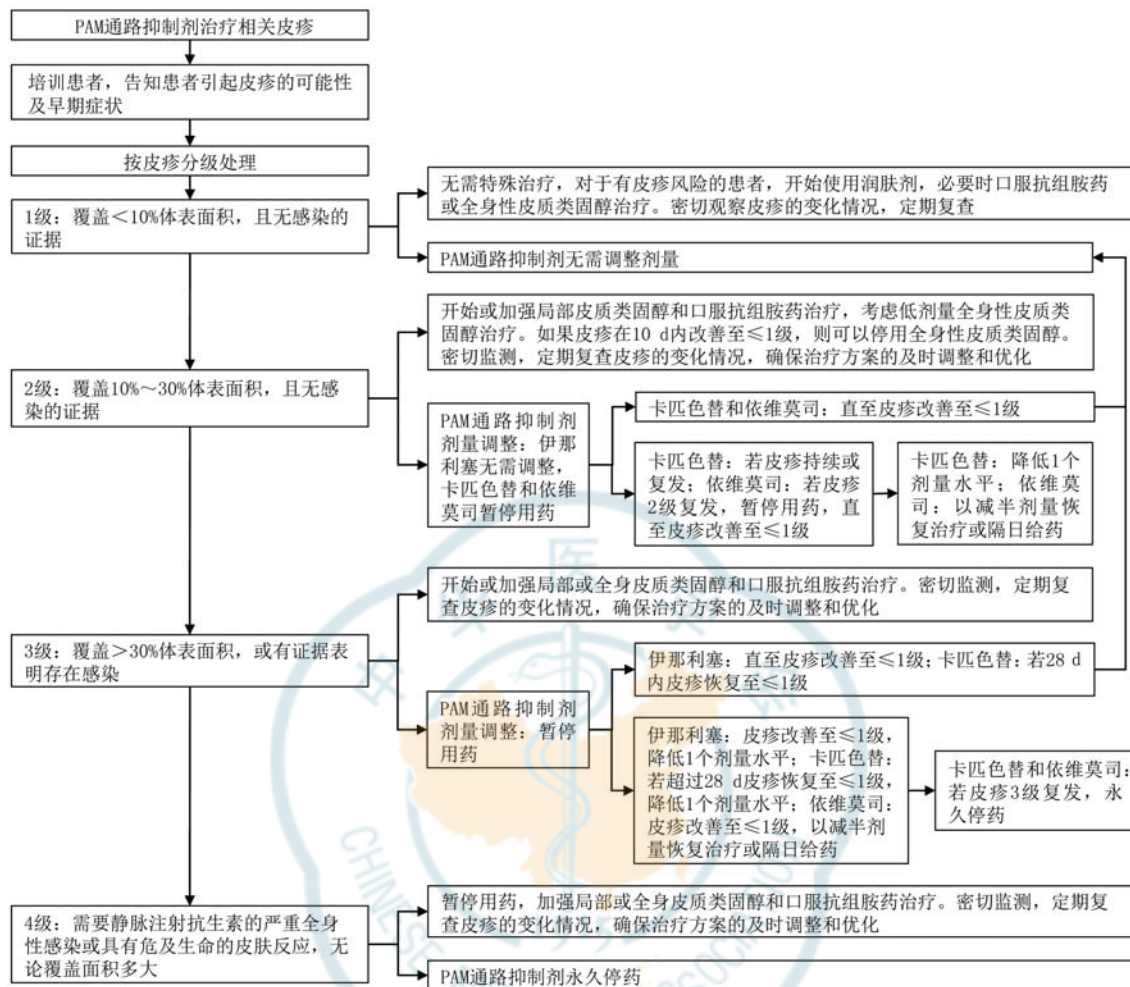
60%之间,多数腹泻事件为1~2级,经一定治疗后可缓解恢复^[6-7,11-12]。

(2)监测管理:建议尽量避免空腹服用卡匹色替,同时进行饮食调整,避免摄入辛辣刺激的食物和饮料。如果采取上述方式不能缓解,应根据临床评估采取适当的措施,例如减少剂量、暂停用药或终止治疗,并进行止泻治疗。对于复发性腹泻患者,可考虑使用洛哌丁胺进行二级预防^[46]。洛哌丁胺是治疗腹泻的首选止泻药,推荐的初始剂量为4 mg,之后每次不成形便后再给予2 mg。对于重度腹泻或重度脱水,应考虑早期开始静脉补液。1级腹泻无需调整剂量,并预防性使用止泻药;2~3级时,应暂停用药,待恢复至≤1级后以相同剂量或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时永久停药。腹泻的分级标准及相应的治疗措施见图4。

(二)其他不良反应

1. 血液学不良反应

(1)临床特点:血液学不良反应是PAM通路抑



注: PAM 为 PI3K/Akt/mTOR; PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt 为蛋白激酶 B; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

图 3 PAM 通路抑制剂治疗相关皮疹临床分级管理流程图

剂型的不良反应之一,常见血液学不良反应包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症等,临床可能出现贫血、出血、发热、咳嗽、咽痛等症状。血液学不良反应发生频率较低,绝大多数可以在减少剂量、暂停用药或终止治疗后恢复。

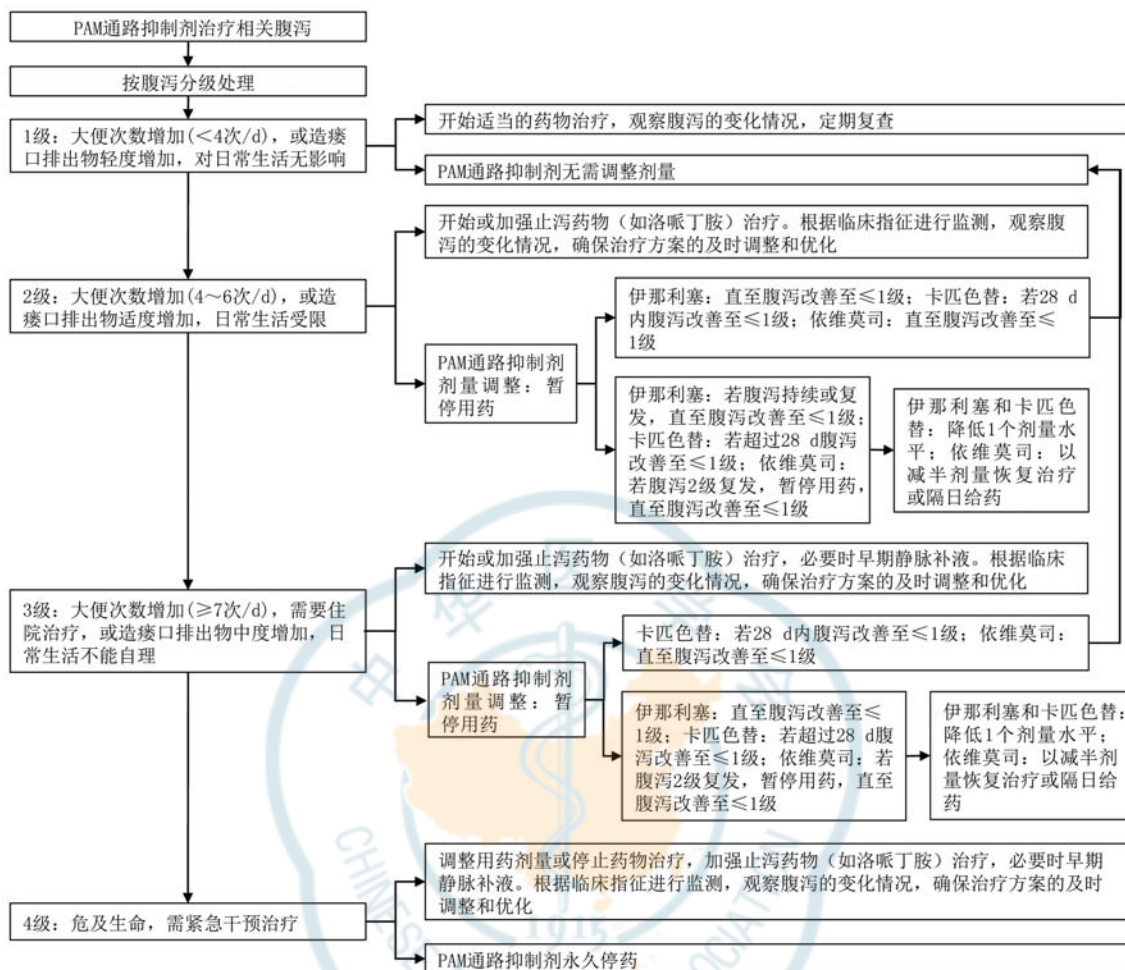
(2)监测管理:治疗前需进行血常规检查,频率为 2 周 1 次。治疗期间每个周期的第 1 天和第 15 天监测血常规,有临床指征时增加监测频次。一般在用药初期监测较为频繁,后续根据病情稳定情况适当调整,临床上及时采取对症治疗。对于血液学不良反应,不同 PAM 通路抑制剂剂量调整方案不同,具体需参考说明书进行调整。以依维莫司为例,若出现 ≤ 2 级中性粒细胞减少症,无需调整剂量;若出现 3 级中性粒细胞减少症伴发热或者 4 级中性粒细胞减少症,需要立刻停药,待恢复至 ≤ 2 级后,可降低 1 个剂量水平恢复治疗。G-CSF 可应用于中性粒细胞减少症的 1 级和 2 级预防,对于未预防性使用

G-CSF 且伴有并发感染风险因素的患者,可考虑治疗性使用 G-CSF,并请血液科会诊制定个体化方案。

2. 肝损伤

(1)临床特点:肝损伤是与 PI3K 抑制剂相关的常见不良反应,表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高、胆红素实验室指标升高等。接受伊那利塞和依维莫司治疗的患者中,ALT 升高的总体发生率分别为 34% 和 51%, ≥ 3 级 ALT 升高的发生率分别为 3.1% 和 4%^[6-7,11-12]。

(2)监测管理:目前尚无在中、重度肝功能不全患者中使用 PAM 通路抑制剂的经验,临床需谨慎使用。使用依维莫司前需检测转氨酶和胆红素水平,评估基线肝功能。应加强用药后患者肝功能的监测,及时发现肝损害的症状与肝功能指标异常,根据肝损害程度采取对症治疗、药物减量或停药等处理措施。建议前 3 个月每 2 周检测 1 次,随后 3 个



注:PAM为PI3K/Akt/mTOR;PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶;Akt为蛋白激酶B;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

图4 PAM通路抑制剂治疗相关腹泻临床分级管理流程图

月每1周检测1次,此后每1~3个月检测1次,有临床指征时增加监测频次。在治疗过程中,建议定期进行肝脏及胆道的CT或MRI检查。肝损伤的常规治疗可给予保肝、退黄等药物,急性肝功能衰竭成人患者可选用N-乙酰半胱氨酸,必要时可使用糖皮质激素^[47]。对合并乙肝的患者,使用依维莫司有导致乙肝激活的风险,需要定期检测乙肝DNA拷贝数,或预防使用抗乙肝病毒药物。1级ALT升高无需剂量调整;出现2~3级ALT升高时,应暂停用药并给予保肝治疗,恢复至1级后可谨慎减量继续治疗;4级或持续ALT升高时,建议永久停药,并进行活检明确病理类型。

3. 非感染性肺炎

(1)临床特点:非感染性肺炎的常见临床症状为咳嗽、咳痰等呼吸系统症状,部分患者可能出现呼吸困难或发热等症状,并有符合临床指征的影像学表现。非感染性肺炎是一种非靶向不良反应,不能完全避免。依维莫司治疗的患者中,19%发生非感

染性肺炎,但并无致死风险,且肺炎的发生与药物疗效相关^[11-12]。大多数患者在停止依维莫司治疗后肺炎症状消失,且与未发生依维莫司相关肺炎的患者相比,发生依维莫司相关肺炎患者的生存获益更长^[48]。

(2)监测管理:建议在使用PAM通路抑制剂之前询问患者肺部相关病史,患者若有任何呼吸系统症状或发烧等应及时告知医护人员,根据临床指征尽早行胸部薄层CT等检查排除感染。1级非感染性肺炎无需剂量调整;2~3级时,需暂停用药,并考虑皮质类固醇治疗,待恢复至≤1级后降低1个剂量水平恢复治疗,若4周内未恢复则终止治疗;4级时,永久停药,并听取呼吸科专家的建议^[49]。

四、药师在PAM通路抑制剂管理中的核心作用

在PAM信号通路抑制剂的使用过程中,药师是确保患者用药持续性与安全性的关键角色。其发挥的主要作用包括:(1)用药前指导:讲解PAM信号通路抑制剂的用法用量、潜在不良反应、生活注意事项等;(2)药物相关问题识别与处理:主动识

别不良事件,对不良事件做基本分级对症处理,并为医师提供用药优化建议;(3)定期随访与监测:确认服药情况,监测相关指标,评估疗效,提供心理支持等;(4)协调医疗资源:出现严重不良反应时,建议患者联系主诊医师,协助进行PAM抑制剂剂量调整或申请会诊。

五、PAM通路抑制剂剂量方案与通用调整策略

已批准的PAM通路抑制剂推荐起始剂量以及减量梯度见表4。各PAM通路抑制剂因不良反应进行剂量调整的通用策略如下。

1. 伊那利塞:对于常见非血液学不良反应,1级时无需调整剂量;2~3级时,暂停治疗,直至恢复至1级后以相同剂量水平或降低1个剂量水平恢复治疗;4级时需永久停药。对于血液学不良反应,≤3级时无需调整剂量,4级时需暂停治疗,直至恢复至≤2级后再按照相同剂量水平或降低1个剂量水平恢复治疗。

2. 卡匹色替:对于常见不良反应,1级不良反应无需调整剂量;2~3级时,需暂停治疗直至恢复至1级,若在28 d内恢复至1级则按照相同剂量水平,若超过28 d则降低1个剂量水平恢复治疗;4级时需永久停药。

3. 依维莫司:对于血液学不良反应,例如中性粒细胞减少症,≤2级时无需调整剂量,3~4级时暂停治疗,直至恢复至≤2级后再以相同剂量或减半剂量水平恢复治疗。对于常见非血液学不良反应,1级无需调整剂量;2~3级时,需暂停治疗,直至恢复至1级后再以相同剂量或减半剂量水平恢复治疗;若出现3级不良反应复发或4级不良反应需永久停药。当剂量低于最低可用剂量时,可考虑隔日给药1次,之后再考虑终止治疗。

以上为当前已批准PAM通路抑制剂剂量调整的大致原则,临床实践中请务必遵照各药物的最新

版本说明书进行剂量调整。

六、小结

PAM通路抑制剂为乳腺癌治疗提供了重要选择,目前10余种PAM通路抑制剂已进入乳腺癌治疗的临床试验阶段。PAM通路抑制剂总体安全性和耐受性良好,但也存在可以预测的不良反应,需根据药物靶点和患者特征进行个体化管理。具有共性的不良反应,例如高血糖、口腔炎、皮疹和腹泻需特别关注,而血液学不良反应、肝损伤和非感染性肺炎等也不容忽视。通过早期监测、分级干预和多学科协作,可进一步优化治疗安全性。临床医师应熟悉不同PAM通路抑制剂的安全性及其不良反应管理措施,遵循剂量调整原则,以平衡疗效与风险,改善乳腺癌患者的生存质量。

专家组组长 徐兵河(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)

专家组副组长 殷咏梅(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 蔡莉(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺内科)、陈文艳(南昌市人民医院乳腺内科)、陈小松(上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺中心)、陈益定(浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科)、崔岱(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院内分泌科)、傅佩芬(浙江大学医学院附属第一医院乳腺外科)、甘露(重庆医科大学第一附属医院乳腺内科)、耿翠芝(河北医科大学第四医院乳腺中心)、郭雯晖(福建医科大学附属协和医院乳腺外科)、贺飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、洪澍彬(中山大学附属第一医院内分泌科)、李慧慧(山东省肿瘤医院乳腺内科)、李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、梁艳(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科)、林吴芬(浙江益药全德堂药房)、刘潇衍(中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)、罗婷(四川大学华西医院乳腺疾病中心)、吕铮(吉林大学第一医院肿瘤内科)、马力(河北医科大学第四医院肿瘤内科)、潘跃银(中国科学技术大学附属第一医院肿瘤内科)、史业辉(天津市肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、宋彬(山西白求恩医院肿瘤内科)、宋传贵(福建省肿瘤医院乳腺外科)、宋国红(北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤

表4 乳腺癌适应证已获得批准的PAM通路抑制剂推荐剂量及调整方案

药物名称	推荐剂量方案	第1次减量后剂量	第2次减量后剂量	需要进一步减量
伊那利塞	9.0 mg,口服,1次/d,随餐或单独服用,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应	6.0 mg	3.0 mg	终止治疗
卡匹色替	与氟维司群联合使用,400 mg,口服,2次/d(间隔约12 h),随餐或单独服用,连续服用4 d,停药3 d,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应	320 mg	200 mg	终止治疗
依维莫司	10 mg,口服,1次/d,随餐或单独服用,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应	针对不同不良反应,根据说明书进行具体剂量调整	针对不同不良反应,根据说明书进行具体剂量调整	终止治疗

注:PAM为PI3K/Akt/mTOR;PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶;Akt为蛋白激酶B;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白



内科)、孙涛(辽宁省肿瘤医院乳腺内科)、王佳玉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、王墨培(北京大学第三医院肿瘤内科)、王守满(中南大学湘雅医院乳腺科)、王娟(浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科)、王晓稼(浙江省肿瘤医院乳腺内科)、王原(河北医科大学第四医院内分泌科)、吴依芬(东莞市人民医院乳腺肿瘤科)、熊慧华(华中科技大学附属同济医院肿瘤科)、徐兵河(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、闫敏(河南省肿瘤医院乳腺中心)、杨翠翠(北京圆心大药房)、杨谨(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、易文君(中南大学湘雅二医院乳腺外科)、殷咏梅(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科)、袁渊(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、曾银朵(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺内科)、张化冰(中国医学科学院北京协和医院内分泌科)、赵兵(新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、赵艳霞(华中科技大学附属协和医院乳腺肿瘤科)、郑红梅(湖北省肿瘤医院乳腺中心)、周嘉强(浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科)、周易冬(中国医学科学院北京协和医学院乳腺外科)、朱昕雨(江苏省医药有限公司大药房)

执笔人 王佳玉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、梁艳(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sirico M, D'Angelo A, Gianni C, et al. Current state and future challenges for PI3K inhibitors in cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):703. DOI:10.3390/cancers15030703.
- [2] Cerma K, Piacentini F, Moscetti L, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: from biology to clinical challenges[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1):109. DOI: 10.3390/biomedicines11010109.
- [3] Lin CJ, Jin X, Ma D, et al. Genetic interactions reveal distinct biological and therapeutic implications in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4):701-719. DOI:10.1016/j.ccell.2024.03.006.
- [4] 廖明娟, 陈红风. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在乳腺癌中的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(3): 230-234. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2012.03.012.
- [5] Moore HN, Goncalves MD, Johnston AM, et al. Effective strategies for the prevention and mitigation of phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor-associated hyperglycemia: optimizing patient care[J]. *Clin Breast Cancer*, 2025, 25(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.clbc.2024.09.017.
- [6] Turner NC, Im SA, Saura C, et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(17):1584-1596. DOI: 10.1056/NEJMoa2404625.
- [7] Jhaveri KL, Im SA, Saura C, et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(2): 151-161. DOI: 10.1056/NEJMoa2501796.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [9] André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
- [10] Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131.
- [11] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
- [12] Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2357-2362. DOI: 10.1093/annonc/mdu456.
- [13] Jia W, Luo S, Guo H, et al. Development of PI3K α inhibitors for tumor therapy[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(17): 8587-8604. DOI: 10.1080/07391102.2022.2132293.
- [14] Zhang Y, Yan H, Xu Z, et al. Molecular basis for class side effects associated with PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(9):767-774. DOI: 10.1080/17425255.2019.1663169.
- [15] Tankova T, Senkus E, Beloyartseva M, et al. Management strategies for hyperglycemia associated with the α -selective PI3K inhibitor alpelisib for the treatment of breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7):1598. DOI: 10.3390/cancers14071598.
- [16] Goncalves MD, Farooki A. Management of phosphatidylinositol-3-Kinase inhibitor-associated hyperglycemia[J]. *Integr Cancer Ther*, 2022, 21: 15347354211073163. DOI: 10.1177/15347354211073163.
- [17] Osorio-Fuentealba C, Contreras-Ferrat AE, Altamirano F, et al. Electrical stimuli release ATP to increase GLUT4 translocation and glucose uptake via PI3K γ -Akt-AS160 in skeletal muscle cells[J]. *Diabetes*, 2013, 62(5):1519-1526. DOI: 10.2337/db12-1066.
- [18] Aapro M, Andre F, Blackwell K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4):763-773. DOI: 10.1093/annonc/mdu021.
- [19] Hopkins BD, Pauli C, Du X, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 560(7719):499-503. DOI: 10.1038/s41586-018-0343-4.
- [20] 胡凤林, 吴国琳. 肿瘤治疗相关性口腔黏膜炎的发病机制和诊疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2025, 52(5):248-252. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20241110.
- [21] Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients[J]. *Oral Oncol*, 2013, 49(4): 293-298. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.11.008.
- [22] de Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(10):998-1003. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.009.
- [23] Nardone B, Nicholson K, Newman M, et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to



- human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(17):4452-4460. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0421.
- [24] Gallagher EJ, Moore H, Lacouture ME, et al. Managing hyperglycemia and rash associated with alpelisib: expert consensus recommendations using the Delphi technique [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1): 12. DOI: 10.1038/s41523-024-00613-x.
- [25] Martorana F, Motta G, Pavone G, et al. AKT inhibitors: new weapons in the fight against breast cancer? [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:662232. DOI: 10.3389/fphar.2021.662232.
- [26] Dong L, Du H, Zhang M, et al. Anti-inflammatory effect of Rhein on ulcerative colitis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and regulating gut microbiota[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(5):2081-2094. DOI: 10.1002/ptr.7429.
- [27] Ma Y, Lang X, Yang Q, et al. Paeoniflorin promotes intestinal stem cell-mediated epithelial regeneration and repair via PI3K-AKT-mTOR signalling in ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110247. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110247.
- [28] Vier J, Groth M, Sochalska M, et al. The anti-apoptotic Bcl-2 family protein A1/Bfl-1 regulates neutrophil survival and homeostasis and is controlled via PI3K and JAK/STAT signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(2):e2103. DOI: 10.1038/cddis.2016.23.
- [29] Nakao T, Geddis AE, Fox NE, et al. PI3K/Akt/FOXO3a pathway contributes to thrombopoietin-induced proliferation of primary megakaryocytes in vitro and in vivo via modulation of p27(Kip1) [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(2): 257-266. DOI: 10.4161/cc.7.2.5148.
- [30] Qiao L, Yacoub A, Studer E, et al. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2002, 35(4): 779-789. DOI: 10.1053/jhep.2002.32533.
- [31] Jackson LN, Larson SD, Silva SR, et al. PI3K/Akt activation is critical for early hepatic regeneration after partial hepatectomy[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(6):G1401-1410. DOI: 10.1152/ajpgi.00062.2008.
- [32] 赵素贤, 刘世恒, 南月敏. 肝癌靶向治疗导致肝损伤的应对策略 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(11):1129-1132. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230905-00090.
- [33] Duran I, Goebell PJ, Papazisis K, et al. Drug-induced pneumonitis in cancer patients treated with mTOR inhibitors: management and insights into possible mechanisms[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(3): 361-372. DOI: 10.1517/14740338.2014.888056.
- [34] Yoshida T, Mett I, Bhunia AK, et al. Rtp801, a suppressor of mTOR signaling, is an essential mediator of cigarette smoke-induced pulmonary injury and emphysema[J]. *Nat Med*, 2010, 16(7):767-773. DOI: 10.1038/nm.2157.
- [35] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version 4.0[EB/OL]. (2010-06-14) [2025-11-05] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [36] 胡南林, 袁芑. 抗肿瘤靶向药物引起的高血糖血症及机制 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(4): 358-362. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.04.04.
- [37] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1):16-139. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [38] Liu D, Weintraub MA, Garcia C, et al. Characterization, management, and risk factors of hyperglycemia during PI3K or AKT inhibitor treatment[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(8):1796-1804. DOI: 10.1002/cam4.4579.
- [39] Ge X, Behrendt CE, Yost SE, et al. Predicting hyperglycemia among patients receiving alpelisib plus fulvestrant for metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2023, 28(7): e488-e492. DOI: 10.1093/oncolo/oyad024.
- [40] Rodón J, Demanse D, Rugo HS, et al. A risk analysis of alpelisib-induced hyperglycemia in patients with advanced solid tumors and breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 36. DOI: 10.1186/s13058-024-01773-1.
- [41] Rugo HS, Lacouture ME, Goncalves MD, et al. A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib[J]. *Breast*, 2022, 61: 156-167. DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.016.
- [42] Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Ruiz Borrego M, et al. Preventing alpelisib-related hyperglycaemia in HR+/HER2-/PIK3CA-mutated advanced breast cancer using metformin (METALLICA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2024, 71: 102520. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102520.
- [43] Chia S, Gandhi S, Joy AA, et al. Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the pi3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(1): 33-48. DOI: 10.3747/co.22.2393.
- [44] Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I : Inhibitors of the cellular membrane[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(2):203-220. DOI:10.1016/j.jaad.2014.07.032.
- [45] Hanlon A, Brander DM. Managing toxicities of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1): 346-356. DOI: 10.1182/hematology.2020000119.
- [46] Breast Cancer Expert Committee of the National Quality Control Center for Cancer, Expert Committee on Cancer Prevention and Treatment of the Health China Research Center, Society of Clinical Research on Oncology Medications of the China Anti-Cancer Association, et al. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of breast cancer (2025 edition) [J]. *Cancer Innov*, 2025, 4(3):e70008. DOI: 10.1002/cai2.70008.
- [47] Lee KW, Chan SL. Hepatotoxicity of targeted therapy for cancer[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(7): 789-802. DOI: 10.1080/17425255.2016.1190831.
- [48] Gong C, Xiao Q, Li Y, et al. Everolimus-related pneumonitis in patients with metastatic breast cancer: incidence, radiographic patterns, and relevance to clinical outcome [J]. *Oncologist*, 2021, 26(4): e580-e587. DOI: 10.1002/onco.13594.
- [49] Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(3): 453-462. DOI: 10.1007/s10549-013-2630-y.