

【 临床评价 】

抗生素及质子泵抑制剂对免疫检查点抑制剂疗效影响的回顾性分析

冯 晶¹, 黄艳辉¹, 丁晓霞¹, 许 颖¹, 马 琴², 柴艳冬^{1*}

1. 甘肃省肿瘤医院 药学部, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃省肿瘤医院 呼吸肿瘤内科, 甘肃 兰州 730050

摘要: **目的** 探讨抗生素(ATB)及质子泵抑制剂(PPI)对免疫检查点抑制剂(ICI)治疗疗效的影响。**方法** 选取 2020 年 12 月至 2022 年 11 月于甘肃省肿瘤医院进行 ICI 治疗的晚期实体肿瘤患者为研究对象,通过电子病历收集相关临床信息,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析抗生素、PPI 使用对患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)的影响,通过 Cox 单因素和多因素比例风险模型分析患者预后的影响因素。**结果** 未使用抗生素(Non-ATB)组患者的中位 PFS 及中位 OS 明显优于使用抗生素(ATB)组,ATB 的使用与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者的 PFS 及 OS 显著相关,ATB 的使用是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 PFS 及 OS 的独立预后因素。未使用 PPI(Non-PPI)组患者的中位 PFS 及中位 OS 明显优于使用 PPI(PPI)组,PPI 的使用与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 PFS 及 OS 显著相关,PPI 的使用是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 OS 的独立预后因素。未合并使用 ATB 或(和)PPI 患者的中位 PFS 及中位 OS 明显优于合并使用 ATB 或(和)PPI 组,合并使用 ATB 或(和)PPI 与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者的 PFS 及 OS 显著相关,合并使用 ATB 或(和)PPI 是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 PFS 及 OS 的独立预后因素。**结论** 在晚期实体肿瘤患者中,ATB 及 PPI 的使用可能会降低 ICI 治疗的疗效。

关键词: 抗生素; 质子泵抑制剂; 免疫检查点抑制剂; 疗效; 肿瘤

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2592-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.019

Retrospective analysis of effects of antibiotics and proton pump inhibitors on efficacy of immune checkpoint inhibitors

FENG Jing¹, HUANG Yanhui¹, DING Xiaoxia¹, XU Ying¹, MA Qin², CHAI Yandong¹

1. Department of Pharmacy, Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China

2. Department of Respiratory Oncology, Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China

Abstract: Objective To investigate the effect of antibiotics (ATB) and proton pump inhibitors (PPI) on the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy. **Methods** Patients with advanced solid tumors who underwent immune checkpoint inhibitor therapy in Gansu Provincial Cancer Hospital from December 2020 to November 2022 were selected as the study subjects, and relevant clinical information was collected through electronic medical records. The Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the impact of ATB and PPI use on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The Cox univariate and multivariate proportional hazards models were used to analyze the influencing factors of patient prognosis. **Results** The median PFS and median OS of patients in the non-ATB group were significantly better than those in the ATB group, and the use of ATB was significantly correlated with PFS and OS in patients with advanced solid malignancies treated with ICI, and the use of ATB was an independent prognostic factor affecting PFS and OS in patients with advanced solid malignancies treated with ICI. The median PFS and median OS of patients in the non-PPI group were significantly better than those in the PPI group, and the use of PPI was significantly correlated with PFS and OS in patients with advanced solid malignancies treated with ICI, and the use of PPI was an independent prognostic factor affecting the OS of patients with advanced solid malignancies treated with ICI. The median PFS and median OS of patients without concomitant ATB and/or PPI were significantly better than those in the concomitant ATB and/or PPI group, and the concomitant ATB

收稿日期: 2025-02-21

基金项目: 兰州市科学技术局兰州市科技发展指导性计划项目(2022-5-108); 甘肃省药品监督管理局药品监管科学研究项目(2025GSMPA078)

作者简介: 冯 晶, 女, 副主任药师, 研究方向为抗肿瘤药物临床药学。E-mail: 312515988@qq.com

*通信作者: 柴艳冬, 女, 主任药师, 研究方向为医院药事管理。E-mail: 2448099668@qq.com

or/or PPI was significantly associated with PFS and OS in patients with advanced solid malignancies treated with ICI, and the concomitant use of ATB and/or PPI was an independent prognostic factor affecting PFS and OS in patients with advanced solid malignancies treated with ICI.

Conclusion The use of antibiotics and proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ICI in patients with advanced solid tumors.

Key words: antibiotics; proton pump inhibitors; immune checkpoint inhibitors; efficacy; tumor

近年来,以免疫检查点抑制剂(ICI)为代表的肿瘤免疫治疗已广泛应用于恶性肿瘤的临床实验。在肿瘤的多学科治疗过程中,临床常联用伴随药物来治疗患者的合并症或肿瘤相关症状,抗生素(ATB)常常用于预防围手术期感染和治疗化疗期间免疫抑制导致的感染,但 ATB 可能导致肠道生态失调,缩短经 ICI 治疗的患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[1];质子泵抑制剂(PPI)可通过抑制胃壁细胞中的 H⁺, K⁺-ATP 酶而有效抑制胃酸分泌,在临床广泛用于预防和治疗胃酸相关性疾病,有研究显示超过四分之一接受抗肿瘤治疗的患者使用过 PPI^[2],PPI 可通过抑制胃酸分泌,改变肠道的 pH 值,改变胃肠道细菌的数量和类^[3],从而影响 ICI 的治疗效果。然而,合并使用 ATB 及 PPI 对 ICI 治疗效果的影响仍然存在争议。

在大多数研究中,合并药物对 ICI 治疗效果的影响是单独评估的,没有综合分析多种药物对免疫治疗的影响,且在国内外的该领域研究中,ICI 多为帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等,而甘肃省肿瘤医院使用量最大的 ICI 是在国内自主研发并进入国谈的特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗及替雷利珠单抗,为此本研究以国内常用的 ICI 为研究对象,回顾性分析 ATB 和 PPI 对 ICI 疗效影响,为临床合理用药提供依据。本研究经甘肃省肿瘤医院甘肃省医学科学院伦理委员会审查备案,并豁免了患者知情同意,伦理批件编号 A202407090053。

1 资料及方法

1.1 一般资料及选取标准

在甘肃省肿瘤医院 2020 年 12 月至 2022 年 11 月出院患者中筛选出使用过 ICI(特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗)的患者,采集患者基本信息及用药信息,以是否使用 ATB(实际使用包括头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛和左氧氟沙星)及 PPI(实际使用包括艾司奥美拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑)。进行分组,纳入标准:①年龄>18 岁;②经组织学或细胞学确诊的肿瘤淋巴结转移(TNM)分期为 IV 期的实体瘤患者;③至少有一个可测量的病灶,可根据实体瘤临床疗效评价标准评价疗效;④东部肿瘤

协作组(ECOG)体能状态评分 0~2 分,⑤接受 ICI 治疗≥3 个周期,根据与 ICI 合用化疗方案的不同,每周期间隔 14 d 或 21 d

排除标准:①患者合并多种原发肿瘤;②患者预计生命少于 1 个月;③患者病历信息不完整。

1.2 评价指标及随访

依据 RECIST1.1 评价疗效,观察终点为 PFS 和 OS,其中 PFS 定义为初次 ICI 给药的日期到疾病进展或者随访截止日期,OS 定义为初次 ICI 给药的日期到患者因任何原因死亡或随访截止日期。根据病历判断 PFS 及 OS,如果病历记录无法判断治疗结局,则 PFS 采用最后一次影像学检查作为研究终点,OS 采用最后一次出院时间作为研究终点,并按照删失值进行统计学处理。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 分析数据。用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析 ATB 及 PPI 用药情况与患者临床病理特征的关系。用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并进行 log-rank 检验。通过 Cox 比例风险模型分析影响患者 OS 及 PFS 的预后因素,以 $P<0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 ATB 对接受 ICI 治疗的晚期实体瘤患者疗效的影响

2.1.1 是否使用 ATB 组间患者基本临床特征 本研究患者使用的 ATB 包括头孢菌素类和喹诺酮类药物注射剂型,均为治疗性使用,在使用 ATB 的 34 例患者中有 3 例是联合使用。由于以 PFS 为研究终点的数据和以 OS 为研究终点的数据之间存在删失比例的不同,因此分别对其进行统计分析,下同。在以 PFS 为研究终点的 278 例患者中以是否使用 ATB 分为使用 ATB(ATB)组(34 例)及未使用 ATB(Non-ATB)组(244 例),两组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异($P>0.05$),见表 1。在以 OS 为研究终点的 115 例患者中以是否使用 ATB 分为 ATB 组(14 例)及 Non-ATB 组(101 例),两组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

表 1 ATB 组及 Non-ATB 组患者临床资料比较 (PFS)

Table 1 Comparison of clinical data (PFS) between ATB group and Non-ATB group

特征	总例数 (占比/%)	Non-ATB/例 (占比/%)	ATB/例 (占比/%)	P 值
年龄	≤65 岁	199 (71.6)	172 (70.5)	0.280
	>65 岁	79 (28.4)	72 (29.5)	
性别	男	178 (64.0)	158 (64.8)	0.500
	女	100 (36.0)	86 (35.2)	
肿瘤类型	肺癌	93 (33.5)	77 (31.6)	0.197
	胃癌	63 (22.7)	59 (24.2)	
	食管癌	26 (9.4)	24 (9.8)	
	其他	96 (34.5)	84 (34.4)	
转移灶数量是否大于 2	否	190 (68.3)	165 (67.6)	0.488
	是	88 (31.7)	79 (32.4)	
是否一线治疗	否	106 (38.1)	94 (38.5)	0.716
	是	172 (61.9)	150 (61.5)	
ECOG 评分	0~1	246 (88.5)	219 (89.8)	0.138
	2	32 (11.5)	25 (10.2)	

表 2 ATB 组及 Non-ATB 组患者临床资料比较 (OS)

Table 2 Comparison of clinical data (OS) between ATB group and Non-ATB group

特征	总例数 (占比/%)	Non-ATB/例 (占比/%)	ATB/例 (占比/%)	P 值
年龄	≤65 岁	88 (76.5)	76 (75.2)	0.596
	>65 岁	27 (23.5)	25 (24.8)	
性别	男	74 (64.3)	54 (63.4)	0.770
	女	41 (35.7)	37 (36.6)	
肿瘤类型	肺癌	39 (33.9)	33 (32.7)	0.877
	胃癌	23 (20.0)	21 (20.8)	
	食管癌	15 (13.0)	14 (13.9)	
	其他	38 (33.0)	33 (32.7)	
转移灶数量是否大于 2	否	73 (63.5)	63 (62.4)	0.510
	是	42 (36.5)	38 (37.6)	
是否一线治疗	否	46 (40.0)	41 (40.6)	0.727
	是	69 (60.0)	60 (59.4)	
ECOG 评分	0~1	105 (91.3)	94 (93.1)	0.194
	2	10 (8.7)	7 (6.9)	

2.1.2 ATB 对接受 ICI 治疗的晚期实体瘤患者疗效影响分析 Kaplan-Meier 生存曲线显示, Non-ATB 组患者的中位 PFS[9 个月, 95% 置信区间(CI): 7.957~10.043]明显优于 ATB 组(6 个月, 95%CI: 5.019~6.981, $P=0.003$); Non-ATB 组患者的中位 OS (10 个月, 95%CI: 9.297~10.703) 明显优于 ATB 组(7 个月, 95%CI: 5.548~8.452, $P=0.007$), 见图 1。

单因素分析显示, ATB 的使用与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者的 PFS[风险比 (HR) =

1.820, 95%CI: 1.198~2.764, $P=0.005$] 及 OS (HR=2.023, 95%CI: 1.144~3.576, $P=0.015$) 显著相关, 患者的性别、年龄、肿瘤类型、转移部位是否大于 2、治疗线数、ECOG 评分对 PFS 无显著影响 ($P>0.05$), 见表 3。多因素分析显示, ATB 的使用是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 PFS(HR=2.076, 95%CI: 1.334~3.230, $P=0.001$) 及 OS(HR=3.230, 95%CI: 1.657~5.914, $P<0.001$) 的独立预后因素。见表 4。

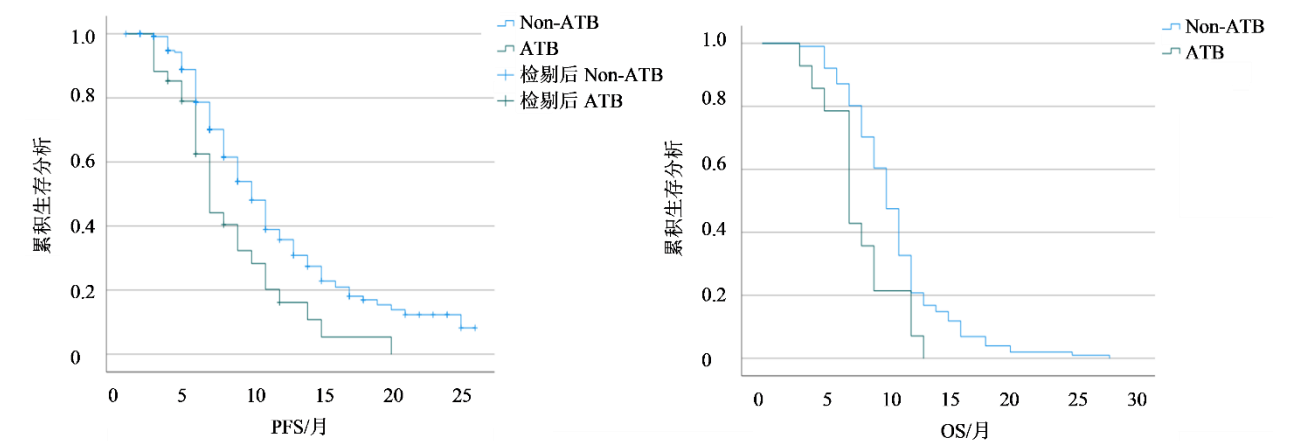


图 1 ATB 组及 Non-ATB 组患者的生存曲线

Fig. 1 Survival curves of patients in ATB and Non-ATB groups

表 3 单因素 Cox 回归模型分析 ATB 使用对患者 PFS 和 OS 的影响

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.892	0.617~1.287	0.540	0.589	0.290~1.199	0.144
性别	0.937	0.676~1.299	0.698	0.769	0.524~1.130	0.181
肿瘤类型			0.768			0.442
胃癌	0.926	0.315~2.721	0.889	1.381	0.815~2.341	0.230
食管癌	0.774	0.263~2.281	0.642	1.033	0.568~1.881	0.914
其他	1.033	0.562~1.900	0.917	0.887	0.563~1.395	0.603
转移灶数量是否>2	1.294	0.928~1.805	0.129	1.188	0.810~1.743	0.378
ECOG 评分	0.993	0.582~1.695	0.981	1.153	0.601~2.211	0.669
是否一线治疗	0.985	0.714~1.358	0.926	1.101	0.754~1.609	0.681
是否使用 ATB	1.820	1.198~2.764	0.005	2.023	1.144~3.576	0.015

表 4 多因素 Cox 回归模型分析 ATB 使用对患者 PFS 和 OS 的影响

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.915	0.603~1.388	0.677	1.024	0.626~1.675	0.925
性别	0.793	0.550~1.143	0.214	0.686	0.434~1.085	0.107
肿瘤类型			0.002			0.462
胃癌	2.010	1.233~3.276	0.005	1.501	0.813~2.773	0.194
食管癌	1.109	0.548~2.244	0.774	1.594	0.736~3.450	0.237
其他	2.203	1.424~3.408	0.001	1.386	0.678~2.064	0.555
转移灶数量是否>2	1.347	0.934~1.942	0.110	1.183	0.749~2.271	0.348
ECOG 评分	1.084	0.625~1.881	0.774	1.273	0.627~2.587	0.504
是否一线治疗	0.873	0.606~1.257	0.464	0.885	0.570~1.376	0.756
是否使用 ATB	2.076	1.334~3.230	0.001	3.230	1.657~5.914	<0.001

2.2 PPI 对接受 ICI 治疗的晚期实体瘤患者疗效的影响

2.2.1 是否使用 PPI 组间患者基本临床特征 本研究患者使用的 PPI 包括艾司奥美拉唑、奥美拉唑口服制剂以及奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑注射剂。在以 PFS 为研究终点的 278 例患者中以是否使用 PPI 分为 PPI 组（206 例）及 Non-PPI 组（72 例），两组患者间的年龄、性别、转移部位数是否大于 2、ECOG 评分均无统计学差异（ $P>0.05$ ），肿瘤类型及是否一线治疗有统计学差异（ $P<0.05$ ），因此对

患者基本临床情况进行倾向性评分匹配，匹配后剩余 102 例，分为 PPI 组（51 例）及 Non-PPI 组（51 例），2 组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异（ $P>0.05$ ），见表 5。在以 OS 为研究终点的 115 例患者中以是否使用 PPI 分为 PPI 组（87 例）及 Non-PPI 组（28 例）2 组，2 组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异（ $P>0.05$ ），见表 6。

表 5 PPI 组及 Non-PPI 组患者临床资料比较（PFS）
Table 5 Comparison of clinical data (PFS) between patients in PPI and Non-PPI group

特征	匹配前				匹配后			
	总例数（占 比/%）	Non-PPI/例 （占比/%）	PPI/例（占 比/%）	P 值	总例数（占 比/%）	Non-PPI/例 （占比/%）	PPI/例（占 比/%）	P 值
年龄	≤65 岁	199（71.6）	52（72.2）	0.889	72（70.6）	36（70.6）	36（70.6）	1.000
	>65 岁	79（28.4）	20（27.8）		30（29.4）	15（29.4）	15（29.4）	
性别	男	178（64.0）	49（68.1）	0.408	67（65.7）	34（66.7）	33（64.7）	0.835
	女	100（36.0）	23（31.9）		35（34.3）	17（33.3）	18（35.3）	
肿瘤类型	肺癌	93（33.5）	31（43.1）	0.003	38（37.3）	21（41.2）	17（33.3）	0.836
	胃癌	63（22.7）	5（6.9）		12（11.8）	5（9.8）	7（13.7）	
	食管癌	26（9.4）	7（9.7）		12（11.8）	6（11.8）	6（11.8）	
	其他	96（34.5）	29（40.3）		40（39.2）	19（37.3）	21（41.2）	
转移灶数量 是否>2	否	190（68.3）	46（63.95）	0.345	67（65.7）	35（68.6）	32（62.7）	0.532
	是	88（31.7）	26（36.1）		35（34.3）	16（31.4）	19（34.3）	
是否一线治疗	否	106（38.1）	38（52.8）	0.003	44（43.1）	22（43.1）	22（43.1）	1.000
	是	172（61.9）	34（47.2）		58（56.9）	29（56.9）	29（56.9）	
ECOG 评分	0~1	246（88.5）	62（86.1）	0.463	92（90.2）	47（92.2）	45（88.2）	0.505
	2	32（11.5）	10（13.9）		10（9.8）	4（7.8）	6（11.8）	

表 6 PPI 组及 Non-PPI 组患者临床资料比较（OS）
Table 6 Comparison of clinical data (OS) between patients in PPI group and Non-PPI group

特征	总例数（占比/%）	Non-PPI/例（占比/%）	PPI/例（占比/%）	P 值
年龄	≤65 岁	88（76.5）	21（75.0）	0.827
	>65 岁	27（23.5）	7（25.0）	
性别	男	74（64.3）	17（60.7）	0.656
	女	41（35.7）	11（39.9）	
肿瘤类型	肺癌	39（33.9）	13（46.4）	0.061
	胃癌	23（20.0）	1（3.6）	
	食管癌	15（13.0）	5（17.9）	
	其他	38（33.0）	9（32.1）	
转移灶数量是否>2	否	73（63.5）	18（64.3）	0.919
	是	42（36.5）	10（35.7）	
是否一线治疗	否	46（40.0）	15（53.6）	0.092
	是	69（60.0）	13（46.4）	
ECOG 评分	0~1	105（91.3）	26（92.9）	1.000
	2	10（8.7）	2（7.1）	

2.2.2 PPI 对接受 ICI 治疗的晚期实体瘤患者疗效影响分析 Kaplan-Meier 生存曲线显示,Non-PPI 组患者的中位 PFS(11 个月,95% CI: 8.385~13.615) 明显优于 PPI 组(8 个月,95% CI: 6.132~9.868) ($P=0.021$); Non-PPI 组患者的中位 OS(12 个月,95% CI: 11.156~12.844) 明显优于 PPI 组(9 个月,95% CI: 8.087~9.913) ($P=0.001$)。见图 2。

单因素分析显示, PPI 的使用与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者的 PFS($HR=1.839$, 95% CI: 1.057~3.200, $P=0.031$) 及 OS($HR=1.876$, 95% CI: 1.213~2.901, $P=0.005$) 显著相关, 患者的性别、年龄、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、治疗线数、ECOG 评分对 PFS 无显著影响($P>0.05$), 见表 7。多因素分析显示, PPI 的使用是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 OS($HR=1.804$, 95% CI: 1.144~2.844, $P<0.001$) 的独立预后因素。

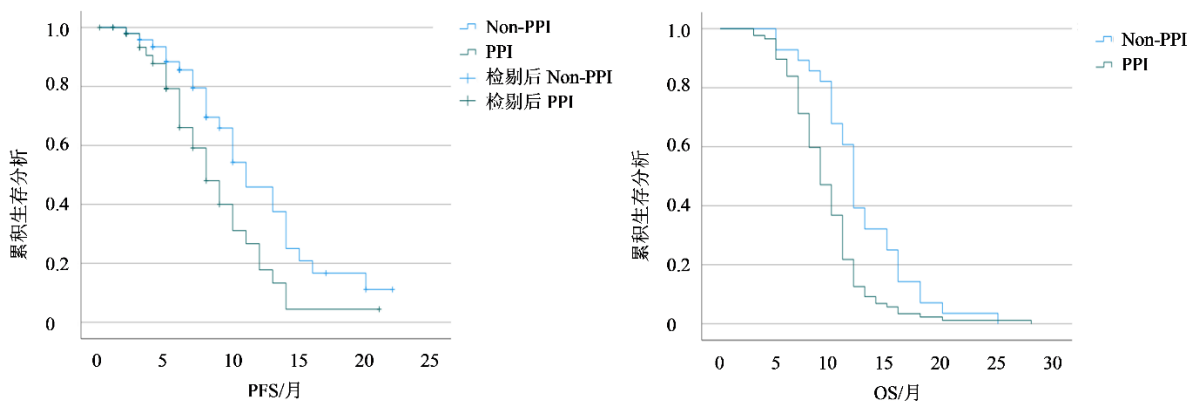


图 2 PPI 组及 Non-PPI 组患者的生存曲线
Fig. 2 Survival curves of patients in PPI and Non-PPI groups

表 7 单因素 Cox 回归模型分析 PPI 使用对患者 PFS 和 OS 的影响
Table 7 Univariate Cox regression model analyzed effects of PPI use on PFS and OS in patients

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.589	0.290~1.199	0.144	1.073	0.691~1.664	0.754
性别	1.487	0.860~2.573	0.155	0.769	0.524~1.130	0.181
肿瘤类型			0.691			0.442
胃癌	1.110	0.380~3.242	0.849	1.381	0.815~2.341	0.230
食管癌	1.615	0.469~5.562	0.448	1.033	0.568~1.881	0.914
其他	1.386	0.771~2.492	0.276	0.887	0.563~1.395	0.603
转移灶数量是否>2	1.304	0.749~2.271	0.348	1.188	0.810~1.743	0.378
ECOG 评分	1.876	0.791~4.448	0.153	1.153	0.601~2.211	0.669
是否一线治疗	1.012	0.583~1.756	0.967	1.101	0.754~1.609	0.618
是否使用 PPI	1.839	1.057~3.200	0.031	1.876	1.213~2.901	0.005

表 8 多因素 Cox 回归模型分析 PPI 使用对患者 PFS 和 OS 的影响

Table 8 Multivariate Cox regression model analyzed effects of PPI use on PFS and OS in patients

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	0.939	0.364~2.425	0.897	1.059	0.648~1.730	0.819
性别	1.660	0.790~3.490	0.181	0.833	0.534~1.300	0.421
肿瘤类型			0.706			0.725
胃癌	1.344	0.348~5.198	0.668	1.190	0.680~2.082	0.543
食管癌	0.815	0.156~4.253	0.808	0.953	0.513~1.772	0.880
其他	1.677	0.683~4.117	0.259	0.842	0.517~1.372	0.491
转移灶数量是否>2	1.021	0.490~2.125	0.956	1.102	0.737~1.648	0.635
ECOG 评分	2.538	0.792~8.133	0.117	1.250	0.639~2.446	0.514
是否一线治疗	0.846	0.490~2.125	0.597	0.897	0.574~1.401	0.632
是否使用 PPI	1.763	0.915~3.396	0.090	1.804	1.144~2.844	0.011

（45 例），2 组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异（ $P>0.05$ ），见表 9。在以 OS 为研究终点的 115 例患者中以是否合并用药分为合并用药组（90 例）及未合并用药组（25 例）2 组，2 组患者间的年龄、性别、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、是否一线治疗、ECOG 评分均无统计学差异（ $P>0.05$ ），见表 10。

2.3.2 合并用药对接受 ICI 治疗的晚期实体瘤患者疗效影响分析 Kaplan-Meier 生存曲线显示，未合并用药组患者的中位 PFS（13 个月，95% CI：10.357~15.643）明显优于合并用药组（7 个月，95% CI：5.782~8.218， $P=0.002$ ）；未合并用药组患者的中位 OS（12 个月，95% CI：10.8~13.2）明显优于合并用药组（9 个月，95% CI：8.071~9.929， $P=0.003$ ），见图 3。

表 9 合并用药组及未合并用药组患者临床资料比较（PFS）

Table 9 Comparison of clinical data (PFS) between patients in concomitant medication and non-concomitant medication groups

特征		匹配前				匹配后			
		总例数 (占比/%)	未合并用药/ 例 (占比/%)	合并用药/例 (占比/%)	P 值	患者例数 (占 比/%)	未合并用药 (占比/%)	合并用药/例 (占比/%)	P 值
年龄	≤65 岁	199 (71.6)	45 (69.2)	154 (72.3)	0.631	65 (72.2)	33 (73.3)	32 (71.1)	1.000
	>65 岁	79 (28.4)	20 (30.8)	59 (28.4)		25 (27.8)	12 (26.7)	13 (28.9)	
性别	男	178 (64.0)	45 (69.2)	133 (62.4)	0.318	63 (70.0)	33 (73.3)	30 (66.7)	0.490
	女	100 (36.0)	20 (30.8)	80 (37.6)		27 (30.0)	12 (26.7)	15 (33.3)	
肿瘤类型	肺癌	93 (33.5)	27 (41.5)	66 (31.0)	0.012	31 (34.4)	16 (35.6)	15 (33.3)	0.906
	胃癌	63 (22.7)	5 (7.7)	58 (27.2)		8 (8.9)	5 (11.1)	3 (6.7)	
	食管癌	26 (9.4)	7 (10.8)	19 (8.9)		11 (12.2)	5 (11.1)	6 (13.3)	
	其他	96 (34.5)	26 (40.0)	70 (32.9)		40 (44.4)	19 (42.2)	21 (46.7)	
转移灶数量 是否>2	否	190 (68.3)	40 (61.5)	150 (70.4)	0.178	55 (61.1)	29 (64.4)	26 (58.7)	0.517
	是	88 (31.7)	25 (38.5)	63 (29.6)		35 (38.9)	16 (35.6)	19 (42.2)	
是否一线治疗	否	106 (38.1)	34 (52.3)	72 (33.8)	0.007	45 (50.0)	22 (28.9)	23 (51.1)	0.833
	是	172 (61.9)	31 (47.7)	141 (66.2)		45 (50.0)	23 (51.1)	22 (28.9)	
ECOG 评分	0~1	246 (88.5)	58 (89.2)	188 (88.3)	0.831	84 (93.3)	41 (91.1)	43 (95.6)	0.677
	2	32 (11.5)	7 (10.8)	25 (11.7)		6 (6.7)	2 (8.9)	2 (4.4)	

表 10 合并用药组及未合并用药组患者临床资料比较 (OS)

Table 10 Comparison of clinical data (OS) between patients in concomitant medication group and non-concomitant medication group

特征	总例数 (占比/%)	未合并用药 (占比/%)	有合并用药 (占比/%)	P 值
年龄	≤65 岁	88 (76.5)	18 (72.0)	0.547
	>65 岁	27 (23.5)	7 (28.0)	
性别	男	74 (64.3)	16 (64.0)	0.967
	女	41 (35.7)	9 (336.0)	
肿瘤类型	肺癌	39 (33.9)	12 (48.0)	0.06
	胃癌	23 (20.0)	1 (4.0)	
	食管癌	15 (13.0)	5 (20.0)	
	其他	38 (33.0)	7 (28.0)	
转移灶数量是否>2	否	73 (63.5)	16 (64.0)	0.951
	是	42 (36.5)	9 (36.0)	
是否一线治疗	否	46 (40.0)	13 (52.0)	0.166
	是	69 (60.0)	12 (48.0)	
ECOG 评分	0~1	105 (91.3)	24 (96.0)	0.589
	2	10 (8.7)	1 (4.0)	

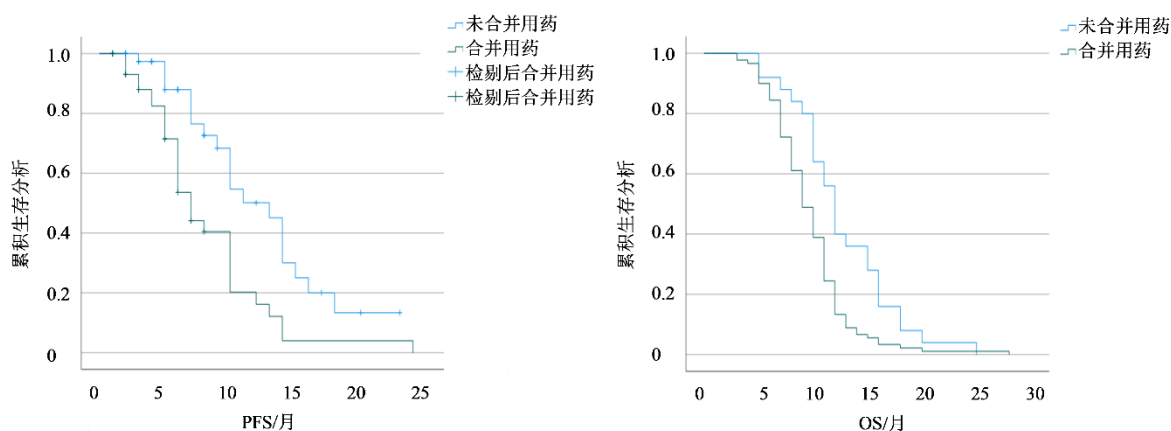


图 3 合并用药组及未合并用药组患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curves of patients in concomitant medication group and non-concomitant medication group

单因素分析显示, 合并用药与接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者的 PFS ($HR=2.310$, 95% CI: 1.294~4.124, $P=0.005$) 及 OS ($HR=1.831$, 95% CI: 1.162~2.886, $P=0.009$) 显著相关, 患者的性别、年龄、肿瘤类型、转移部位数是否大于 2、治疗线数、ECOG 评分对 PFS 无显著影响($P>0.05$), 见表 11。多因素分析显示, 合并用药是影响接受 ICI 治疗的晚期实体恶性肿瘤患者 PFS ($HR=3.372$, 95% CI: 1.730~6.573, $P<0.001$) 及 OS ($HR=1.767$, 95% CI: 1.104~2.830, $P=0.018$) 的独立预后因素, 见表 12。

3 讨论

ICI 在肿瘤治疗中的应用日益增加, 但仅有 20%~40% 的患者能从中获益^[4], 免疫治疗原发性难治和获得性耐药的机制并不完全清楚, 对于如何有效识别 ICI 治疗的获益人群并提高治疗效果引起广泛关注, 药物-药物相互作用 (DDI) 成为一个重要研究领域, 一些药物可以在全身和肿瘤微环境 (TME) 中发挥免疫调节作用, 肠道微生物群的稳态平衡和多样性的变化^[5]和药物诱导的免疫抑制^[6]是重要的药物与 ICI 相互作用的机制。

人体和微生物之间是一个复杂的相互连接的

表 11 单因素 Cox 回归模型分析合并用药对患者 PFS 和 OS 的影响

Table 11 Univariate Cox regression model used to analyze effects of concomitant medication on PFS and OS in patients

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.528	0.851~2.743	0.155	1.073	0.691~1.664	0.754
性别	1.528	0.851~2.743	0.155	0.769	0.524~1.130	0.181
肿瘤类型			0.960			0.442
胃癌	0.926	0.315~2.721	0.889	1.381	0.815~2.341	0.230
食管癌	0.774	0.263~2.281	0.642	1.033	0.568~1.881	0.914
其他	1.033	0.562~1.900	0.917	0.887	0.563~1.395	0.603
转移灶数量是否>2	1.661	0.994~2.926	0.079	1.188	0.810~1.743	0.378
ECOG 评分	0.768	0.185~3.191	0.717	1.153	0.601~2.211	0.669
是否一线治疗	1.121	0.640~1.964	0.690	1.101	0.754~1.609	0.618
是否合并用药	2.310	1.294~4.124	0.005	1.831	1.162~2.886	0.009

表 12 多因素 Cox 回归模型分析合并用药对患者 PFS 和 OS 的影响

Table 12 Multivariate Cox regression model used to analyze effects of concomitant medications on PFS and OS

变量	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.107	0.493~2.486	0.805	1.086	0.664~1.777	0.742
性别	0.981	0.435~2.211	0.963	0.824	0.529~1.283	0.391
肿瘤类型			0.183			0.660
胃癌	1.709	0.425~6.869	0.450	1.224	0.701~2.136	0.477
食管癌	0.362	0.080~1.548	0.167	0.970	0.521~1.806	0.924
其他	1.780	0.771~4.113	0.177	0.835	0.512~1.360	0.469
转移灶数量是否>2	1.324	0.665~2.637	0.425	1.116	0.747~1.668	0.591
ECOG 评分	0.719	0.132~3.921	0.703	1.170	0.599~2.287	0.645
是否一线治疗	1.263	0.604~2.638	0.535	0.912	0.585~1.424	0.686
是否合并用药	3.372	1.730~6.573	<0.001	1.767	1.104~2.830	0.018

系统, 其中某些微生物对激活和维持局部和全身免疫系统至关重要^[7]。肠道微生物群的组成还可影响 TME, 共生菌能够重塑肿瘤周围细胞的功能, 甚至增强抗肿瘤免疫的功效, 最终成为影响肿瘤 ICI 治疗疗效的重要因素。目前的研究提示有几种机制可能解释肠道微生物如何影响抗肿瘤免疫监视和 TME: 肠道微生物的系统效应可以通过模式识别受体的配体介导^[8]传递辅助信号; 此外, 特异性 T 细胞可以识别结构与肿瘤新抗原高度相似的微生物抗原, 从而产生交叉反应性抗肿瘤 T 细胞反应^[9]; 宿主与微生物群的相互作用可以通过共生菌产生的小分子介导, 这些小分子可以离开肠道中的细菌群落, 通过循环到达 TME^[10]; 也有研究表明, 肠道菌群衍生的代谢物能够激发和增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫^[11]。一些共生菌, 如嗜黏蛋白阿克曼

氏菌^[12], 长双歧杆菌^[13]似乎可以增强抗肿瘤免疫并增强 ICI 治疗的有效性, Vétizou 等^[14]发现, 增强的抗肿瘤免疫治疗依赖于肠道微生物群中脆弱拟杆菌或拟杆菌的存在。在肠道菌群中也有细菌如 *Ruminococcus obeum* 和 *Roseburia intestinal* 被认为不利于免疫治疗^[13]。

ATB 的使用会破坏微生物群的平衡, 导致微生物多样性减少和有益细菌种类的消耗, ATB 对肠道微生物群的调节可能与 PD-1 单抗的耐药性有关^[15]。另一方面, TME 是酸性的, PPI 增加 pH 值可以影响局部免疫^[16], PPI 引起的酸度降低可促进上肠道细菌的生长, 但也对某些具有 H⁺, K⁺-ATP 酶的细菌有直接的抑制作用^[17], 使用 PPI 会导致胃和肠道微生物组的组成发生显著变化。

最近的研究表明, ATB 的使用可能与接受 ICI

治疗的癌症患者预后较差有关^[18]。一篇 Meta 分析（3 647 例）研究表明，PPI 的使用使死亡风险增加 39%，进展风险增加 28%^[19]。但在另一项 Meta 分析（1 167 例）中，合用 PPI 似乎与不同癌症患者的预后较差没有显著相关^[20]。Buti 等^[21]指出，ATB 和 PPI 的累积暴露导致 ICI 治疗后 PFS 和 OS 更差，表明两者存在叠加效应。

本研究的局限性在于这是来自单中心数据的回顾性分析，虽然使用 RECIST 1.1 标准对患者的临床疗效进行了标准化和客观的评价，但为疗效评价做检查的时间没有预先设定，其次，该分析没有考虑对微生物群组成有潜在影响的其他因素，如饮食或其他药物，也未分析其他可能影响 ICI 疗效的混杂因素，如 PD-L1 表达水平、是否高微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复基因缺陷（dMMR）、肿瘤突变负荷（TMB）以及患者共病情况。另外，由于病例数太少，本研究未分析同时使用 ATB 和 PPI 的情况下是否加剧对 ICI 疗效的负面影响。由于病历资料中缺乏关于患者在进行 ICI 治疗前使用 ATB 及 PPI 的全面信息，因此本研究的结果仅能解释同步使用的情况。

在临床实践中 PPI 主要用于治疗胃炎、胃食管反流病^[22]等消化系统酸相关性疾病，还用于预防应激性胃黏膜病变，为防止产生多重耐药菌，肿瘤患者 ATB 的合理使用也显得尤为重要，本研究结果表明 ATB 或 PPI 的使用影响 ICI 治疗肿瘤患者的预后，但仍需更多病例数的前瞻性研究来进一步证实。本研究的结果提示在临床实践中应更加需要注意 ATB 及 PPI 管理，避免不必要的使用，优化治疗方案，为 ICI 治疗的患者带来更多临床获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chalabi M, Cardona A, Nagarkar D R, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: Pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 525-531.
- [2] Raoul J L, Guérin-Charbonnel C, Edeline J, et al. Prevalence of proton pump inhibitor use among patients with cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(6): e2113739.
- [3] Imhann F, Bonder M J, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome [J]. *Gut*, 2016, 65(5): 740-748.
- [4] Hussain N, Naeem M, Pinato D J. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: Causation or association? [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(1): 55-61.
- [5] Gopalakrishnan V, Helmink B A, Spencer C N, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 570-580.
- [6] Malmberg K J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape? [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(10): 879-892.
- [7] Ubeda C, Pamer E G. Antibiotics, microbiota, and immune defense [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(9): 459-466.
- [8] Pulendran B, Arunachalam P S, O'Hagan D T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 454-475.
- [9] Villemin C, Six A, Anne Neville B, et al. The heightened importance of the microbiome in cancer immunotherapy [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(1): 44-59.
- [10] Luu M, Visekruna A. Microbial metabolites: Novel therapeutic tools for boosting cancer therapies [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(11): 873-875.
- [11] Kroemer G, Zitvogel L. Inosine: Novel microbiota-derived immunostimulatory metabolite [J]. *Cell Res*, 2020, 30(11): 942-943.
- [12] Derosa L, Routy B, Thomas A M, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 315-324.
- [13] Matson V, Fessler J, Bao R Y, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108.
- [14] Vétizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [15] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [16] Corbet C, Feron O. Tumour acidosis: From the passenger to the driver's seat [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(10): 577-593.
- [17] Maier L S, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria [J]. *Nature*, 2018, 555(7698): 623-628.
- [18] Yu Y, Zheng P, Gao L, et al. Effects of antibiotic use on outcomes in cancer patients treated using immune checkpoint inhibitors: A systematic review and Meta-

- analysis [J]. *J Immunother*, 2021, 44(2): 76-85.
- [19] Qin B D, Jiao X D, Zhou X C, et al. Effects of concomitant proton pump inhibitor use on immune checkpoint inhibitor efficacy among patients with advanced cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1929727.
- [20] Li C, Xia Z Z, Li A N, et al. The effect of proton pump inhibitor uses on outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A Meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1655.
- [21] Buti S, Bersanelli M, Perrone F, et al. Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors: Development and validation of a novel prognostic index [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 142: 18-28.
- [22] Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 37: 19-24.

[责任编辑 齐静雯]