

## 综述

临床药物对免疫检查点抑制剂  
抗肿瘤效果影响的研究进展

郭怀娟, 杨梦雪, 童建东, 严雪冰

(扬州大学附属医院 肿瘤科, 江苏 扬州, 225000)

**摘要:** 尽管免疫检查点抑制剂(ICI)能够显著改善多种实体肿瘤晚期患者的临床预后,但仍有相当一部分患者并不能从ICI治疗中获益。在临床实践中,抗生素、糖皮质激素、质子泵抑制剂和 $\beta$ 受体阻滞剂等多种药物能够通过不同机制影响ICI药物的抗肿瘤效果。抗生素及质子泵抑制剂可能通过影响肠道菌群抑制ICI的治疗效果,而 $\beta$ 受体阻滞剂则可能通过抑制 $\beta$ 肾上腺素受体信号通路增强肿瘤对ICI的治疗敏感性。糖皮质激素对ICI治疗效果的影响可能依赖于其适应证如肿瘤/非肿瘤相关症状及免疫治疗相关副反应。本研究对上述临床药物在ICI治疗中的相关研究进行综述,以期优化晚期肿瘤患者ICI个体化治疗策略提供理论依据。

**关键词:** 免疫检查点抑制剂; 临床药物; 肿瘤; 预后; 肠道菌群

中图分类号: R 730.7; R 453.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)01-120-03 DOI: 10.7619/jcmp.20212975

Research progress on influence of clinical drugs  
on antitumor effect of immune checkpoint inhibitors

GUO Huaijuan, YANG Mengxue, TONG Jiandong, YAN Xuebing

(Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

**Abstract:** Although immune checkpoint inhibitors (ICI) can significantly improve the clinical prognosis of patients with advanced solid tumors, a considerable number of patients still can't benefit from ICI treatment. In clinical practice, lots of drugs such as antibiotics, glucocorticoids, proton pump inhibitors and  $\beta$  receptor blockers can affect the antitumor effect of ICI drugs through different mechanisms. Antibiotics and proton pump inhibitors may inhibit the therapeutic effect of ICI by affecting intestinal flora, and  $\beta$  receptor blockers may enhance tumor sensitivity to ICI therapy by inhibiting  $\beta$  adrenoceptor signaling pathway. The effect of glucocorticoid on the therapeutic effect of ICI may depend on its indications, such as tumor/non-tumor related symptoms and immunotherapy related side effects. This study reviewed the related researches on the above clinical drugs in ICI treatment, in order to provide a theoretical basis for optimizing the individualized treatment strategy of ICI in patients with advanced tumors.

**Key words:** immune checkpoint inhibitors; clinical drugs; tumors; prognosis; intestinal flora

既往研究<sup>[1]</sup>表明,免疫检查点抑制剂(ICI)能够有效改善多种实体肿瘤晚期患者的预后。目前,临床常用的ICI药物为程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)抑制剂,其作用机制为通过阻断PD-1与PD-L1结合而增强T细胞的抗肿瘤效应。受多种内外因素

影响,最新研究<sup>[2]</sup>表明仅有20%~40%的肿瘤患者能从PD-1/PD-L1抑制剂中获益。在临床实践<sup>[3]</sup>中,抗生素、糖皮质激素、质子泵抑制剂和 $\beta$ 受体阻滞剂等多种药物能够显著影响ICI药物的抗肿瘤效应。本研究对上述药物在晚期实体肿瘤ICI治疗中的相关研究进行综述,为优化ICI个体

收稿日期: 2021-07-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81902422); 江苏省卫生健康委员会科研项目(M2020024);

江苏省扬州市科技计划(社会发展)项目(YZ2020078); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJXC21-1646)

通信作者: 严雪冰, E-mail: yyxbb8904@163.com

化治疗策略提供理论参考。

## 1 抗生素与 ICI 治疗

最新研究<sup>[4-6]</sup>表明,肠道菌群是影响 ICI 药物治疗效果及毒副反应的重要因素之一。抗生素作为临床干预肠道菌群的主要手段,其对 ICI 治疗效果的影响目前尚存争议。在一项纳入 93 例接受纳武利尤单抗治疗的转移性肾细胞癌患者的多中心研究<sup>[7]</sup>中,抗生素暴露组较对照组有着更短的总体生存时间(OS)及无疾病进展生存时间(PFS)。相反,在一项纳入 169 例 ICI 治疗的不同肿瘤患者的研究<sup>[8]</sup>中,抗生素暴露组较对照组有着较好的预后。在接受纳武利尤单抗治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,抗生素暴露组治疗反应率及 PFS 与对照组无差异<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>表明,在免疫治疗早期使用抗生素与 OS 及 PFS 无显著相关性,但是治疗过程中抗生素积累暴露则提示更差的 OS 及 PFS。

本研究团队前期通过一项纳入 33 项临床研究的荟萃分析<sup>[11]</sup>发现,ICI 治疗前后 60 d 内使用抗生素可显著减弱 ICI 药物的抗肿瘤效果。在一项纳入 2 505 例接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的 Meta 分析中,抗生素暴露组 PFS 和 OS 较对照组显著缩短<sup>[12]</sup>。国内研究<sup>[13]</sup>发现使用抗生素是影响接受 ICI 治疗肺癌患者 OS 和 PFS 的独立不良预后因素。在机制研究<sup>[14]</sup>中,肠道细菌 *Ruminococcaceae* UCG 13 和 *Agathobacter* 与 ICI 治疗后客观反应率及 PFS 呈正相关,而 ICI 治疗前使用抗生素则可减少上述细菌在肠道中的丰度。有研究者<sup>[15]</sup>将 ICI 药物获益患者的肠道菌群移植到无菌小鼠后发现,小鼠体内 T 细胞反应激活,进而提高了肿瘤控制率。由此可见,抗生素可能通过改变肠道菌群来抑制 ICI 药物的临床效果。在临床实践中,一方面需要在 ICI 治疗前后谨慎使用抗生素以避免其副作用,另一方面可利用补充益生菌、粪菌移植等手段改善患者肠道菌群以增强 ICI 药物的抗肿瘤效果。

## 2 糖皮质激素与 ICI 治疗

在 ICI 治疗中,糖皮质激素主要用于以下 3 个方面:① 既往非肿瘤相关的慢性疾病,如慢性阻塞性肺疾病;② 肿瘤导致的厌食、疲劳、疼痛和呼吸困难等症状;③ ICI 药物引起的免疫相关不良事件(irAEs)。在一项纳入 1 012 例接受 ICI

治疗的不同肿瘤患者的回顾性研究中,糖皮质激素用于非肿瘤相关炎症治疗对 ICI 的临床效果无显著影响<sup>[16]</sup>。NSCLC 患者中糖皮质激素用于 irAEs 治疗对 ICI 治疗后患者的 OS 也无显著影响<sup>[17]</sup>。然而,另一项研究<sup>[18]</sup>发现大剂量糖皮质激素用于治疗 ICI 引起的胃肠炎症则提示更短的 PFS。在接受 ICI 治疗的进展期 NSCLC 患者中,糖皮质激素用于改善肿瘤相关症状则是显著影响 OS 和 PFS 的独立不良预后因素<sup>[19]</sup>。相关机制研究<sup>[20-21]</sup>表明,糖皮质激素可能抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞增殖或改变外周血 CD8/Treg 细胞比率来减弱 ICI 药物的抗肿瘤效果。有研究<sup>[22]</sup>表明不同激素药物对 ICI 的抗肿瘤效果也不尽相同,例如体外试验表明强的松对 ICI 介导的肿瘤免疫反应无明显影响。由此可见,尽管糖皮质激素对 ICI 药物临床效果的影响尚存争议,但多数证据<sup>[23]</sup>表明其影响可能与具体临床症状相关(如肿瘤相关症状、非肿瘤相关症状及 irAEs 等),因而上述临床症状可作为 ICI 治疗决策时的重要参考。此外,糖皮质激素影响 ICI 药物的具体机制尚未明确,也有待后续更多基础研究来阐明。

## 3 质子泵抑制剂与 ICI 治疗

质子泵抑制剂(PPI)使用与 ICI 药物的临床效果密切相关。在接受阿特珠单抗治疗的进展期泌尿系肿瘤患者中,PPI 暴露提示更短的 OS 及 PFS,研究者推测 PPI 药物可能通过减少肠道菌群多样性来减弱 ICI 药物的抗肿瘤效应<sup>[24]</sup>。类似的,在伊匹单抗和纳武利尤单抗联合治疗的转移性黑色素瘤患者中,PPI 暴露组较对照组有着更差的 PFS、OS 及客观反应率<sup>[25]</sup>。在 II 期 POP-LAR 及 III 期 OAK 临床试验中,PPI 暴露与阿特珠单抗治疗的 NSCLC 患者 OS 及 PFS 呈显著负相关<sup>[26]</sup>。然而,在一项纳入 120 例接受 ICI 治疗的转移性黑色素瘤患者的回顾性研究<sup>[27]</sup>中,PPI 暴露组与对照组中位 OS 时间无差异,但 PPI 暴露组中位 PFS 时间(27.6 个月)较对照组(4.4 个月)显著延长。在另一项纳入 63 例 ICI 治疗的不同肿瘤患者的回顾性研究<sup>[28]</sup>中,PPI 暴露组中位 PFS 时间(672 d)较对照组(341 d)延长,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究队列、PPI 药物类型及剂量等因素均可造成上述研究结果差异,同时多数研究尚未明确 PPI 联合其他药物(如激素、抗生素等)对 ICI 药物的影响<sup>[2]</sup>。因此,一方面仍

需更多的临床研究明确 PPI 对 ICI 药物抗肿瘤效果的具体影响,另一方面组学研究(如宏基因组、代谢组等)及动物实验将有助探究 PPI 影响 ICI 药物的具体机制。

#### 4 $\beta$ 受体阻滞剂与 ICI 治疗

既往研究<sup>[3]</sup>表明, $\beta$  肾上腺素受体信号通路能够抑制 T 细胞及自然杀伤细胞功能,因而利用  $\beta$  受体阻滞剂阻断  $\beta$  肾上腺素受体信号有望重塑免疫微环境以增强 ICI 药物的抗肿瘤效果。在一项纳入 1 012 例 ICI 治疗的肿瘤患者的多中心研究中,尽管  $\beta$  受体阻滞剂不能显著延长 PFS 和 OS,但是  $\beta$  受体阻滞剂暴露组的客观反应率(50.0%)显著高于对照组(36.9%)<sup>[16]</sup>。在另一项纳入 109 例接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的研究<sup>[29]</sup>中, $\beta$  受体阻滞剂使用对患者 OS 无明显影响,但能够显著延长 PFS;进一步亚组分析表明, $\beta$  受体阻滞剂能够显著延长伴颅内转移 NSCLC 患者的 OS。在接受抗 PD-1 及抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 治疗的转移性黑色素瘤患者中,使用同时作用于  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体的  $\beta$  受体阻滞剂能够显著延长患者 OS,而临床前动物实验进一步发现仅有  $\beta_2$  受体阻滞剂能够增强免疫治疗的效果<sup>[30]</sup>。然而,在一项纳入 210 例接受 ICI 治疗的转移性肿瘤患者的回顾性研究<sup>[31]</sup>中,尽管  $\beta$  受体阻滞剂暴露组临床获益率(36.5%)高于对照组(24.1%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。总之,虽然部分研究表明  $\beta$  受体阻滞剂能够增强 ICI 药物的抗肿瘤效果,但相关临床证据有限,因而其对 ICI 药物的实际影响仍需要更多的多中心、大样本临床研究来证实。

#### 5 结 语

综上所述,抗生素、激素、PPI 及  $\beta$  受体阻滞剂作为肿瘤患者临床常用药物,均可能抑制或增强 ICI 药物的抗肿瘤效果。尽管越来越多研究显示了上述临床药物在 ICI 治疗中的重要性,但仍有诸多问题尚未解决。首先,这些临床药物单独或联用对 ICI 治疗效果的影响仍需要更多的多中心、前瞻性研究来明确;其次,这些临床药物影响 ICI 药物的具体机制尚不清楚,因而基于临床样本的多组学研究及体内外试验对于机制探索显得尤为关键;最后,如何挽救临床药物对 ICI 抗肿瘤效应的抑制作用也是未来极具挑战的问题。上述问

题的解决将有助于优化 ICI 精准治疗策略,最终改善晚期肿瘤患者的总体预后。

#### 参考文献

- [1] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, *et al.* PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 345–362.
- [2] 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.
- [3] JENSEN A W P, CARNAZ SIMÕES A M, THOR STRATEN P, *et al.* Adrenergic signaling in immunotherapy of cancer: friend or foe[J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 394.
- [4] LI W Y, DENG X R, CHEN T T. Exploring the modulatory effects of gut microbiota in anti-cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 644454.
- [5] 杨梦雪,袁满,童建东,等. 抗生素在肿瘤发生发展及免疫治疗中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48(1): 48–51.
- [6] 王郁杨,姜曼,朱静娟,等. 肠道微生物与肺癌免疫治疗[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(14): 1045–1050.
- [7] GUVEN D C, ACAR R, YEKEDUZ E, *et al.* The association between antibiotic use and survival in renal cell carcinoma patients treated with immunotherapy: a multi-center study[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(6): 100760.
- [8] MASINI C, BERSELLI A, ROMAGNANI A, *et al.* Results of an Italian CORE-IMMUNO study: safety and clinical-related biomarkers as predictors of immunotherapy (IT) benefit in real-world treatment of various advanced tumors (ATs)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): e14156.
- [9] KADERBHAI C, RICHARD C, FUMET J D, *et al.* Antibiotic use does not appear to influence response to nivolumab[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3195–3200.
- [10] GALLI G, TRIULZI T, PROTO C, *et al.* Association between antibiotic-immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 132: 72–78.
- [11] YANG M X, WANG Y, YUAN M, *et al.* Antibiotic administration shortly before or after immunotherapy initiation is correlated with poor prognosis in solid cancer patients: an up-to-date systematic review and meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106876.
- [12] 霍茂威,宋莹,陈卫东,等. 抗生素对免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌疗效影响的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(2): 165–170.
- [13] 杨梦雪,严雪冰,王颖,等. 抗生素使用影响免疫检查点抑制剂治疗晚期实体肿瘤效果的临床研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(2): 160–164.
- [14] HAKOZAKI T, RICHARD C, ELKRIEF A, *et al.* The gut microbiome associates with immune checkpoint inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1243–1250.

- [33] YANG C Z, SHI Z Y, HU J Z, *et al.* miRNA-155 expression and role in pathogenesis in spinal tuberculosis-induced intervertebral disc destruction[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 3239 – 3246.
- [34] 周凤珍, 葛梅, 李伟, 等. 基质金属蛋白酶-1 基因多态性与脊柱结核易感性及手术预后的关联性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(19): 2959 – 2963.
- [35] 赵荣兰, 彭效祥, 伊正君. P2X7R 基因多态性与结核易感性的研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 13(11): 1288 – 1291.
- [36] ZHOU Y, TAN C Y, MO Z J, *et al.* P2X7 receptor in spinal tuberculosis: gene polymorphisms and protein levels in Chinese Han population[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 57: 138 – 144.
- [37] PLACIDO R, AURICCHIO G, FALZONI S, *et al.* P2X(7) purinergic receptors and extracellular ATP mediate apoptosis of human monocytes/macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* reducing the intracellular bacterial viability[J]. *Cell Immunol*, 2006, 244(1): 10 – 18.
- [38] 余建忠, 施伟, 杨逸飞, 等. 儿童髓母细胞瘤 FAT1 基因表达及预后分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(4): 316 – 322.
- [39] 沈健, 石仕元, 赖震, 等. Fat-1 基因多态性与脊柱结核易感关联性研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(20): 2463 – 2468.
- [40] 云峰, 韦秋业, 蓝常贡, 等. 骨关节结核易感性与相关基因多态性研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(4): 391 – 393.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 122 面)

- [15] 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.
- [16] CORTELLINI A, TUCCI M, ADAMO V, *et al.* Integrated analysis of concomitant medications and oncological outcomes from PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in clinical practice[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001361.
- [17] RIUDAUVETS M, MOSQUERA J, GARCIA-CAMPELO R, *et al.* Immune-related adverse events and corticosteroid use for cancer-related symptoms are associated with efficacy in patients with non-small cell lung cancer receiving anti-PD-(L) 1 blockade agents[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1677.
- [18] THOMPSON L L, KATZNELSON E, LEET D E, *et al.* Impact of systemic corticosteroids on survival outcomes in immune checkpoint inhibitor-induced gastroenterocolitis [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 142: 143 – 146.
- [19] DE GIGLIO A, MEZQUITA L, AUCLIN E, *et al.* Impact of intercurrent introduction of steroids on clinical outcomes in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients under immune-checkpoint inhibitors (ICI)[J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2827.
- [20] JOVE M, VILARIÑO N, NADAL E. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 4): S364 – S368.
- [21] MAXWELL R, LUKSIK A S, GARZON-MUVDI T, *et al.* Contrasting impact of corticosteroids on anti-PD-1 immunotherapy efficacy for tumor histologies located within or outside the central nervous system [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12): e1500108.
- [22] OKOYE I S, XU L, WALKER J, *et al.* The glucocorticoids prednisone and dexamethasone differentially modulate T cell function in response to anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immune checkpoint blockade [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8): 1423 – 1436.
- [23] WANG Y, YANG M X, TAO M Y, *et al.* Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108031.
- [24] HOPKINS A M, KICHENADASSE G, KARAPETIS C S, *et al.* Concomitant proton pump inhibitor use and survival in urothelial carcinoma treated with atezolizumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5487 – 5493.
- [25] HOMICKO K, RICHTIG G, TUCHMANN F, *et al.* Proton pump inhibitors negatively impact survival of PD-1 inhibitor based therapies in metastatic melanoma patients[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: x40.
- [26] 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.
- [27] AFZAL M Z, SHIRAI K. What impact do the proton pump inhibitors have on the efficacy of immune check point inhibitors in metastatic malignant melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): e21040.
- [28] TRABOLSI A, WINTER M, RODRIGUEZ E. Proton pump inhibitors and response to immune check-point inhibitors: single center study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): e14092.
- [29] OH M S, GUZNER A, WAINWRIGHT D A, *et al.* The impact of beta blockers on survival outcomes in patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(1): e57 – e62.
- [30] KOKOLUS K M, ZHANG Y, SIVIK J M, *et al.* Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(3): e1405205.
- [31] GANDHI S, PANDEY M, AMMANNAGARI N, *et al.* Impact of concomitant medication use and immune-related adverse events on response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(2): 141 – 149.

(本文编辑: 梁琥)