

## 临床伴随药物对免疫检查点抑制剂治疗尿路上皮癌的影响研究进展

吕正钦，赵宇豪，郭园园，刘贝贝，刘建民

蚌埠医科大学第一附属医院泌尿外科，安徽蚌埠 233004

通信作者：刘建民，E-mail：LIU-join-jm@sina.com

**【摘要】**免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）已被批准用于尿路上皮癌的治疗，然而在治疗过程中部分患者因并发症使用抗生素、质子泵抑制剂、皮质类固醇、 $\beta$ -受体阻滞剂、二甲双胍和他汀类等伴随药物，可能通过不同途径影响ICIs的临床疗效，使患者产生耐药性，难以从临床获益。本文就上述临床伴随药物对ICIs治疗尿路上皮癌的影响作一综述，以期为临床开展ICIs个体化治疗提供参考。

**【关键词】**伴随药物；免疫检查点抑制剂；尿路上皮癌

**【中图分类号】**R737; R451   **【文献标志码】**A   **【文章编号】**1674-9081(2024)02-0394-06

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2023-0488

### Research Progress on the Effect of Clinical Concomitant Medication on Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial Carcinoma

LYU Zhengqin, ZHAO Yuhao, GUO Yuanyuan, LIU Beibei, LIU Jianmin

Department of Urology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233004, China

Corresponding author: LIU Jianmin, E-mail: LIU-join-jm@sina.com

**【Abstract】**Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been approved for the treatment of urothelial carcinoma (UC). However, the use of antibiotics, proton pump inhibitors, corticosteroids, beta-blockers, metformin, and statin concomitant medications in some patients due to complications during the treatment process may affect the clinical efficacy of ICIs through different pathway, making it difficult for patients to derive clinical benefit or making it more likely to develop drug resistance. In this paper, we present a review of the effects of the above concomitant drugs on ICIs in the treatment of patients with advanced UC, with a view to provide reference for the application of individualized treatment strategies of ICIs in patients with advanced UC.

**【Key words】**concomitant medication; immune checkpoint inhibitors; urothelial carcinoma

Med J PUMCH, 2024, 15(2):394-399

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）已被批准应用于顺铂不耐受尿路上皮癌（urothelial carcinoma, UC）患者的一线治疗。然而在治疗过程中部分患者因并发症需使用抗生素（anti-

otic, ATB）、质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）、皮质类固醇（corticosteroids, CS）、 $\beta$ -受体阻滞剂（beta-blocker, BB）、二甲双胍和他汀类等伴随药物，该类药物可能通过不同途径影响ICIs的临床疗

引用本文：吕正钦，赵宇豪，郭园园，等. 临床伴随药物对免疫检查点抑制剂治疗尿路上皮癌的影响研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (2): 394-399. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0488.

效，使患者难以从临床获益<sup>[1-6]</sup>。本文就临床伴随药物对 ICIs 治疗 UC 患者的影响作一综述，以期为临床开展 ICIs 个体化治疗提供参考。

## 1 抗生素与 ICIs 治疗

人体肠道微生物群 (gut microbiota, GM) 是一个复杂的生态系统，能够介导宿主与环境的相互作用。GM 的组成受药物影响，反过来也可通过酶促反应改变药物结构及其生物利用度、生物活性或毒性影响个体对药物的反应<sup>[7]</sup>。越来越多的证据表明，GM 多样性的丧失和组成改变可削弱 ICIs 的治疗效果<sup>[8]</sup>。由于 ATB 治疗会暂时减少人体 GM 的多样性<sup>[9]</sup>，因此 ATB 诱导的生物失调被认为是 ICIs 治疗不利的预测因素。

目前已有多项研究表明，ATB 暴露可对 UC 患者的 ICIs 治疗产生负面影响（如降低临床疗效及增加耐药性）<sup>[10]</sup>。一项针对晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) ( $n=140$ )、肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) ( $n=67$ ) 和 UC ( $n=42$ ) 患者在接受 PD-1/PD-L1 单抗治疗中应用 ATB 的研究发现，在首次给予 PD-1/PD-L1 单抗治疗前 2 个月或治疗后 1 个月应用 ATB (β-内酰胺抑制剂、氟喹诺酮类或大环内酯类药物)，ATB 治疗组较对照组的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均未显著缩短<sup>[11]</sup>。但一项大样本 (44 个队列，12 492 例患者)、多肿瘤类型 (NSCLC、黑色素瘤、RCC 和 UC) 的研究发现，应用 ATB 的 ICIs 肿瘤患者中 UC 组 ( $HR=1.11$ ,  $P<0.0001$ ) PFS 及 OS 明显更短，提示 ATB 可能为其预后不良的因素<sup>[12]</sup>。一项阿替利珠单抗与化疗Ⅲ期随机对照研究表明<sup>[2]</sup>，应用 ATB 与阿替利珠单抗组的 OS ( $n=847$ ,  $HR=1.44$ , 95% CI: 1.19~1.73) 和 PFS ( $HR=1.24$ , 95% CI: 1.05~1.46) 较差相关，而与化疗组的 OS ( $n=415$ ,  $HR=1.15$ , 95% CI: 0.91~1.46) 和 PFS ( $HR=1.09$ , 95% CI: 0.88~1.36) 无关。这些研究提示，在使用 ICIs 治疗的 UC 患者中，ATB 与较差的生存结局相关，证实 ATB 可特异性降低免疫治疗的有效性。

目前研究认为，ATB 导致的生物失调可能对 ICIs 患者有害，2015 年 Sivan 等<sup>[13]</sup>研究发现，双歧杆菌可增强 PD-L1 抑制剂的抗肿瘤作用，2018 年该团队通过分析 42 例转移性黑色素瘤患者的粪便菌群组成，发现肠道菌群与 PD-1 抑制剂免疫治疗的有效性显著相关<sup>[14]</sup>。此外，不同种类 ATB 在免疫系统中发挥调节作用，如大环内酯类可抑制促炎细胞因子、炎症转

录因子如核因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB) 及中性粒细胞从血液到组织的浸润；氟喹诺酮类药物在治疗浓度下可剂量依赖性地抑制单核细胞中白细胞介素 (interleukin, IL)-1 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) -α 的产生，同时在体外超诱导 IL-2 调控免疫系统<sup>[15]</sup>。而肠道菌群也参与肿瘤的发生发展<sup>[16]</sup>，影响患者生存质量。此外，基础研究表明，将对 ICIs 治疗应答的癌症患者的粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 至 ATB 辅助治疗的小鼠体内，可恢复 ICIs 的疗效<sup>[17]</sup>，这为改善或逆转应用 ATB 治疗的癌症患者的 ICIs 临床疗效提供了新思路。以上研究表明，ATB 可通过调控肠道菌群及免疫系统影响 UC 患者 ICIs 的治疗效果，因此建议 UC 患者应用 ICIs 期间严格掌握 ATB 的适应证并谨慎使用，以防止多重耐药菌的出现。

## 2 质子泵抑制剂与 ICIs 治疗

PPIs 用于治疗由全身抗肿瘤药物引起的胃肠道不良反应 (恶心和呕吐)，并与非甾体抗炎药作为止痛剂同时服用，因此 PPIs 在 UC 患者临床治疗中常面临超范围使用<sup>[18]</sup>。且 PPIs 可改变胃酸与直接化合物效应。研究发现，PPIs 可在 4 周内诱导肠道共生菌丰度和特定细菌 (双歧杆菌科和瘤胃球菌科等) 显著下降<sup>[19-20]</sup>，引起临床医师的广泛担忧。UC 患者同时使用 PPIs 与 ICIs 的低临床获益显著相关，一项纳入 20 042 例恶性肿瘤患者的荟萃分析显示，接受 ICIs 治疗患者的 OS ( $HR=1.37$ , 95% CI: 1.23~1.52) 和 PFS ( $HR=1.28$ , 95% CI: 1.15~1.42) 均与 PPIs 呈负相关<sup>[3]</sup>。在 IMvigor210 和 IMvigor211 研究中，共 471 例 (35%, 471/1360) UC 患者于 60 d 内接受 PPIs 治疗，且使用 PPIs 与阿替利珠单抗治疗者的 OS ( $HR=1.52$ , 95% CI: 1.27~1.83,  $P<0.001$ ) 和 PFS ( $HR=1.38$ , 95% CI: 1.18~1.62,  $P<0.001$ ) 显著缩短有关，但与化疗的疗效无关 ( $P>0.05$ )<sup>[21]</sup>。国内一项纳入 1980 例晚期或转移性 UC 患者的荟萃分析显示，PPIs 可使 ICIs 患者的进展风险增加 50.7% ( $HR=1.50$ , 95% CI: 1.32~1.71,  $P<0.001$ )，死亡风险增加 58.7% ( $HR=1.58$ , 95% CI: 1.36~1.84,  $P<0.001$ )<sup>[22]</sup>。国外一项纳入 1015 例 UC 患者的荟萃分析显示，OS、PFS 的总危险比分别为 1.55 (95% CI: 1.31~1.84) 和 1.43 (95% CI: 1.23~1.66)，提示接受 ICIs 治疗的 UC 患者使用 PPIs 与 PFS 和 OS 呈负相关<sup>[23]</sup>。Okuyama 等<sup>[24]</sup>通过对 155 例接受 ICIs 治疗的晚期 UC 患者

者研究发现，99例（64%）使用PPIs（指在ICIs治疗开始前30 d内和ICIs治疗期间给予PPIs）者客观缓解率（objective response rate, ORR）明显低于未使用PPIs者（41%比20%），且Cox回归分析显示PPIs使用者的PFS和OS明显低于非PPIs使用者。

然而，PPIs在UC患者的临床研究中亦存在矛盾之处。一项纳入79例帕博利珠单抗治疗转移性或不可切除UC患者的回顾性队列研究表明，使用PPIs的患者与不使用PPIs的患者中位OS（8.2个月比11.2个月， $HR=1.36$ , 95% CI: 0.75~2.42,  $P=0.296$ ）和中位PFS（3.5个月比5.1个月， $HR=1.63$ , 95% CI: 0.95~2.80,  $P=0.069$ ）无显著性差异<sup>[25]</sup>。原因可能在于抗PD-1和抗PD-L1单药治疗中，GM对治疗效果的影响存在差异<sup>[26]</sup>。一项临床前研究表明，抗PD-L1治疗应答者比无应答者具有丰富的*Faecalibacterium spp.* 和*Ruminococcaceae*家族<sup>[27]</sup>。同时PPIs除通过改变胃pH值和降低细菌丰富度影响GM外，还可能影响免疫系统生理功能<sup>[28]</sup>。因此，在临床工作中应严格根据适应证应用PPIs，以免影响UC患者预后；多数研究为回顾性研究且存在ICIs药物应用的差异，应进行大规模前瞻性临床研究及基础研究以明确PPIs与ICIs治疗效果之间的相关性。

### 3 皮质类固醇与ICIs治疗

CS常用于中枢神经系统转移性疾病姑息治疗中的止痛、止吐和抗炎，目前被用于ICIs免疫相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs）的一线治疗，且其使用情况（临界值为≥10 mg/d的强的松当量）可作为ICIs临床试验的排除标准之一<sup>[29]</sup>。其可通过对T细胞激活、分化和迁移的多效性作用，抑制IL-2介导的效应T细胞激活及促进抗炎因子产生，从而调节免疫系统，并影响GM的多样性<sup>[30-31]</sup>。PD-L1/PD-1抑制剂的作用机制是通过恢复T细胞的抗肿瘤活性以消除肿瘤微环境中的免疫抑制，因此在ICIs治疗前或开始时应用CS产生的免疫抑制，可能抵消ICIs的抗肿瘤免疫应答<sup>[32-33]</sup>。研究显示，在因癌症相关症状（如呼吸困难、疲劳、疼痛和有症状的脑转移）接受CS治疗后对ICIs产生负面影响；而对于与癌症无关的适应证（如治疗自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病发作和预防超敏反应），剂量≥10 mg强的松与<10 mg强的松或不使用CS相比，治疗结局无明显差异<sup>[30,34]</sup>，同时应用高剂量的CS治疗irAEs也不影响ICIs的疗效<sup>[35]</sup>。一项回顾性研究纳入2213例患者

（晚期UC患者609例）并比较基线CS使用者（ICIs启动前≤14 d, ICIs启动后≤30 d）和未使用者（接受≥1次ICIs给药）的临床结局，发现使用CS的UC患者中位OS短于未使用者（4.1个月比7.7个月， $P=0.0012$ ）。在校正的多变量分析中，基线使用CS与较短的OS相关，这表明在UC患者中使用CS与ICIs有效性降低之间亦具有潜在相关性<sup>[4]</sup>。Robesti等<sup>[36]</sup>对896例接受阿替利珠治疗局部晚期或转移性UC患者出现irAEs后应用CS治疗，发现与未接受CS治疗组比较，其PFS和OS无显著差异（ $P=0.55$ ,  $P=0.09$ ）；在多变量Cox回归分析中CS给药与更短的PFS（ $HR=0.92$ , 95% CI: 0.62~1.34,  $P=0.629$ ）和OS（ $HR=0.86$ , 95% CI: 0.51~1.64,  $P=0.613$ ）无关。基础研究表明，单独使用CS或与ICIs联用均会导致CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞显著减少，且单独接受ICIs治疗的同一模型小鼠肿瘤倍增时间明显延长，延缓了肿瘤生长<sup>[37]</sup>。综上，应用CS不影响UC患者ICIs的疗效，因此可及时应用CS缓解患者irAEs症状，以保证患者的生存质量。但需注意的是，在ICIs初始治疗时应用CS可能抑制免疫级联反应及有效的抗肿瘤免疫反应，导致UC患者出现潜在危及生命的并发症，此时应尽量减少或不使用CS。

### 4 β-受体阻滞剂与ICIs治疗

目前在调节抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用的新机制之一是肾上腺素信号传导。其中β-肾上腺素能(beta-adrenergic, β-AR)信号传导已被证实影响多种癌症相关过程，包括血管生成、肿瘤侵袭和转移扩散，还与CD8<sup>+</sup>T细胞增殖减少及通过调节性T细胞和骨髓源性抑制细胞增加免疫抑制活性相关<sup>[38]</sup>。BB具有β-AR受体相关免疫抑制作用，可通过阻断β-AR信号传导促进效应CD8<sup>+</sup>T细胞的募集、效应CD8<sup>+</sup>T细胞与CD4<sup>+</sup>调节性T细胞比例增加及PD-1表达降低<sup>[39]</sup>。

然而，BB在临床研究中的结果却不尽相同。在接受ICIs治疗的109例NSCLC患者中，28例同时接受BB治疗者的PFS显著延长（ $HR=0.58$ , 95% CI: 0.36~0.93），而OS未显著延长（ $HR=0.66$ , 95% CI: 0.38~1.17）<sup>[38]</sup>。另一项研究发现，BB可改善接受免疫治疗的黑色素瘤患者OS，并在黑色素瘤小鼠模型中进一步发现，给予BB后免疫活性标志物水平升高<sup>[5]</sup>。此外，一项针对接受ICIs治疗的339例肿瘤患者（包括黑色素瘤、NSCLC、肝癌、UC）的研究中，接受BB治疗患者的疾病控制率（disease control rate, DCR）显著高

于未接受者 ( $HR = 2.79$ , 95% CI: 1.54 ~ 5.03,  $P = 0.001$ ), 虽未观察到 OS 与 BB 的使用有显著相关性, 但在 UC 队列 ( $n=51$ ) 中观察到 BB 的使用 ( $n=22$ ) 与更好的 OS 具有相关性 ( $HR=0.24$ , 95% CI: 0.09 ~ 0.62,  $P=0.0031$ )<sup>[40]</sup>。UC 队列与其他肿瘤患者结局不同, 分析原因可能与肿瘤异质性相关。有研究显示, 相对于正常尿路上皮组织, UC 可表现出  $\beta$ -AR 的显著过度表达, 这表明 UC 可能更受益于 BB 治疗<sup>[41]</sup>。瑞典一项队列研究纳入 16 669 例膀胱尿路上皮癌 (urothelial bladder cancer, UBC) 患者, 并分析 BB 与膀胱癌特异性死亡率 (bladder cancer-specific mortality, BCSM) 之间的相关性, 发现 BB 的使用 (27%, 4449/16 669) 与较低的 BCSM 相关 ( $HR = 0.88$ , 95% CI: 0.81 ~ 0.96), 特别是使用非选择性 BB 与不使用和使用其他抗高血压药物相比, 呈显著负相关, 且在局部晚期/转移性疾病患者中最为明显<sup>[42]</sup>。BB 作为为数不多的与 UC 特异性相关的药物, 在 UC 临床研究中表现出改善 ICIs 效果的巨大潜力, 但目前相关研究相对较少, 且多为小样本回顾性研究。因此, 应开展大规模前瞻性研究, 明确其对 UC 患者 ICIs 疗效的影响, 以改善 UC 患者临床结局。

## 5 二甲双胍和他汀类药物与 ICIs 治疗

二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病最常用的药物之一, 具有良好的疗效和安全性, 且成本较低, 其是否影响肿瘤患者 ICIs 的临床疗效及相关机制成为目前的研究热点。有研究发现, 二甲双胍在黑色素瘤和结肠腺癌小鼠模型中可通过重塑缺氧肿瘤微环境以增强 PD-1 阻断剂的疗效, 提示其联合抗PD-1治疗对肿瘤患者具有潜在益处<sup>[43]</sup>。有研究进一步观察到二甲双胍联合 ICIs 治疗对肿瘤患者具有良好结局<sup>[44-45]</sup>。二甲双胍对 ICIs 治疗的作用机制包括: (1) 为有益的肠道细菌提供有利的生存环境, 从而增强 ICIs 效果<sup>[46]</sup>; (2) 为 T 细胞创造有利的肿瘤微环境, 并促进抗肿瘤免疫的激活; (3) 通过降低免疫检查点基因的表达水平影响肿瘤细胞凋亡<sup>[47-48]</sup>。

研究表明, 他汀类药物可对癌症相关的细胞过程, 如增殖、凋亡、血管生成和转移显示出多效性作用, 可与 ICIs 联合用于多种癌症 (NSCLC、恶性胸膜间皮瘤等) 治疗, 并可显著改善患者的临床结局<sup>[49-51]</sup>。其中, 阿托伐他汀 (atorvastatin, ATO) 可通过降低细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 中 PD-L1 的表达和抑制肿瘤细胞中 EVs 分泌以降低

PD-L1 的含量, 与抗 PD-L1 抗体联合时, ATO 通过诱导 T 细胞介导的肿瘤破坏促进抗肿瘤疗效<sup>[52]</sup>。

目前仅一项 ARON-2 真实世界研究 (NCT05290038) 评估了同时使用 PPIs、他汀类药物或二甲双胍对接受帕博利珠单抗治疗的 802 例 mUC 患者预后的影响<sup>[6]</sup>。该研究发现, 二甲双胍使用者的中位 PFS 和中位 OS 分别为 7.1 (95% CI: 3.7 ~ 12.0) 个月和 12.4 (95% CI: 7.8 ~ 16.0) 个月, 而非二甲双胍使用者分别为 6.2 (95% CI: 5.0 ~ 6.9) 个月和 10.5 (95% CI: 9.0 ~ 13.3) 个月 ( $P = 0.630$  和  $P = 0.896$ ); 他汀类药物使用者的中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.9 (95% CI: 4.0 ~ 9.5) 个月和 10.3 (95% CI: 8.0 ~ 15.3) 个月, 而非他汀类药物使用者分别为 6.0 (95% CI: 4.8 ~ 6.9) 个月和 11.3 (95% CI: 9.1 ~ 13.4) 个月 ( $P = 0.715$  和  $P = 0.999$ )。结果提示, 合并使用二甲双胍或他汀类药物对 mUC 患者的生存期和 ICIs 的临床疗效无影响, 与其他肿瘤呈现不同结局的原因可能归因于肿瘤的异质性及不同的 ICIs 药物种类。在 UC 领域中, 有关二甲双胍和他汀类药物与 ICIs 的相关研究较少。因此, 虽然二甲双胍和他汀类药物在基础研究和其他肿瘤中表现出改善 ICIs 疗效的潜力, 但目前暂不推荐此类药物作为 UC 患者在 ICIs 治疗过程中的伴随药物, 以免加重患者的经济负担, 影响其生存质量。

## 6 小结与展望

在肿瘤患者的治疗进程中, 伴随药物的应用是不可避免的。越来越多的研究表明, ATB、PPIs 和 CS 等均有可能在 ICIs 治疗过程中对患者产生影响。尤其 ATB 通过对 GM 的改变影响 ICIs 的抗肿瘤疗效基本达成共识, 在 UC 领域的研究与其他种类基本保持一致, 较多表现为负面影响, 因此应进行全面评估患者获益情况后谨慎使用 ATB。多项研究表明, PPIs 与 UC 患者 ICIs 较低的临床获益有关, 但在应用不同的 ICIs 时表现出差异, 因此应明确 PPIs 与 ICIs 治疗的相关性, 使患者获益最大化。CS 药物应用于 irAEs 时对肿瘤的临床结局影响较小, 可根据适应证应用 CS, 但在 ICIs 治疗开始时应尽量避免使用。BB 目前在 UC 领域及其他肿瘤中被观察到与较好的结局有关, 但多为小样本研究, 应进一步开展大规模前瞻性队列研究。二甲双胍及他汀类药物在临床前研究及其他肿瘤中可改善临床结局, 但二者在 UC 领域的研究较少且未见明确临床获益, 造成此类结果的原因可能是肿瘤的异质性及药物的不同。

鉴于 ATB、PPIs、CS 和二甲双胍均与 GM 有不同程度的相关性，目前有研究表明益生菌、微生态药物及 FMT 可能改善 UC 患者 ICIs 的疗效，这为消除部分患者的原发或继发性耐药提供了新思路。期待通过解决上述问题优化 UC 患者 ICIs 的治疗策略，并最终改善 UC 患者预后。

**作者贡献：**吕正钦负责文献检索及论文撰写；赵宇豪负责文献检索及论文修改；郭园园负责论文修订；刘贝贝、刘建民负责提供论文写作思路。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Kim T K, Herbst R S, Chen L P. Defining and understanding adaptive resistance in cancer immunotherapy [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39 (8): 624-631.
- [2] Hopkins A M, Kichenadasse G, Karapetis C S, et al. Concomitant antibiotic use and survival in urothelial carcinoma treated with atezolizumab [J]. *Eur Urol*, 2020, 78 (4): 540-543.
- [3] Lopes S, Pabst L, Dory A, et al. Do proton pump inhibitors alter the response to immune checkpoint inhibitors in cancer patients? A meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1070076.
- [4] Drakaki A, Dhillon P K, Wakelee H, et al. Association of baseline systemic corticosteroid use with overall survival and time to next treatment in patients receiving immune check-point inhibitor therapy in real-world US oncology practice for advanced non-small cell lung cancer, melanoma, or urothelial carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9 (1): 1824645.
- [5] Kokolos 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*, 2018, 7 (3): e1405205.
- [6] Fiala O, Buti S, Takeshita H, et al. Use of concomitant proton pump inhibitors, statins or metformin in patients treated with pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma: data from the ARON-2 retrospective study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72 (11): 3665-3682.
- [7] Weersma R K, Zhernakova A, Fu J Y. Interaction between drugs and the gut microbiome [J]. *Gut*, 2020, 69 (8): 1510-1519.
- [8] 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.
- [9] Ubeda C, Pamer E G. Antibiotics, microbiota, and immune defense [J]. *Trends Immunol*, 2012, 33 (9): 459-466.
- [10] Tsikalas-Vafea M, Belani N, Vieira K, et al. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 106: 142-154.
- [11] 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.
- [12] Wu Q, Liu J J, Wu S M, et al. The impact of antibiotics on efficacy of immune checkpoint inhibitors in malignancies: a study based on 44 cohorts [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107303.
- [13] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350 (6264): 1084-1089.
- [14] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359 (6371): 104-108.
- [15] Casadei C, Lolli C, Farolfi A. Immune-checkpoint inhibitors and the importance of concomitant medications: focus on antibiotics [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (Suppl 8): S339.
- [16] Rosa R G, Goldani L Z, Dos Santos R P. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 286.
- [17] Routy B, Gopalakrishnan V, Daillère R, et al. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (6): 382-396.
- [18] Esteves M, Rollason V, Grosgrain O. Proton pump inhibitors overprescription [J]. *Rev Med Suisse*, 2017, 13 (579): 1782-1786.
- [19] Reveles K R, Ryan C N, Chan L, et al. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition [J]. *Gut*, 2018, 67 (7): 1369-1370.
- [20] Hojo M, Asahara T, Nagahara A, et al. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (11): 2940-2949.
- [21] 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.
- [22] Zhang L L, Chen C, Chai D Q, et al. Effects of PPIs use on clinical outcomes of urothelial cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018411.
- [23] Rizzo A, Santoni M, Mollica V, et al. The impact of concomitant proton pump inhibitors on immunotherapy efficacy among patients with urothelial carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (5): 842.
- [24] Okuyama Y, Hatakeyama S, Numakura K, et al. Prognostic impact of proton pump inhibitors for immunotherapy in advanced urothelial carcinoma [J]. *BJUI Compass*, 2022, 3 (2): 154-161.
- [25] Kunimitsu Y, Morio K, Hirata S, et al. Effects of proton pump inhibitors on survival outcomes in patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma treated with pembrolizumab [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45 (5): 590-595.
- [26] Gong J, Chehrazi-Raffle A, Placencio-Hickok V, et al. The gut microbiome and response to immune checkpoint inhibi-

- tors: preclinical and clinical strategies [J]. *Clin Transl Med*, 2019, 8 (1): 9.
- [27] Gopalakrishnan V, Spencer C N, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359 (6371): 97-103.
- [28] Laheij R J F, Sturkenboom M C J M, Hassing R J, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs [J]. *JAMA*, 2004, 292 (16): 1955-1960.
- [29] Skribek M, Rounis K, Afshar S, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 145: 245-254.
- [30] Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (3): 546.
- [31] Chen C Y, Rao S S, Yue T, et al. Glucocorticoid-induced loss of beneficial gut bacterial extracellular vesicles is associated with the pathogenesis of osteonecrosis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (15): eabg8335.
- [32] Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *ESMO Open*, 2019, 4 (1): e000457.
- [33] Spakowicz D, Hoyd R, Muniak M, et al. Inferring the role of the microbiome on survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: causal modeling, timing, and classes of concomitant medications [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 383.
- [34] Ricciuti B, Dahlberg S E, Adeni A, et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (22): 1927-1934.
- [35] Horvat T Z, Adel N G, Dang T O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (28): 3193-3198.
- [36] Robesti D, Nocera L, Belladelli F, et al. The immune-related adverse events paradox in locally advanced or metastatic urothelial cancer after atezolizumab immunotherapy: analysis of individual patient data from IMvigor210 and IMvigor211 trials [J]. *BJU Int*, 2024, 133 (2): 158-168.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Bucsek M J, Qiao G X, MacDonald C R, et al.  $\beta$ -adrenergic signaling in mice housed at standard temperatures suppresses an effector phenotype in CD8<sup>+</sup> T cells and undermines checkpoint inhibitor therapy [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (20): 5639-5651.
- [40] Mellgard G, Patel V G, Zhong X B, et al. Effect of concurrent beta-blocker use in patients receiving immune checkpoint inhibitors for advanced solid tumors [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149 (7): 2833-2841.
- [41] Rains S L, Amaya C N, Bryan B A. Beta-adrenergic receptors are expressed across diverse cancers [J]. *Oncoscience*, 2017, 4 (7/8): 95-105.
- [42] Udumany R, Botteri E, Jerlstrom T, et al. Beta-blocker use and urothelial bladder cancer survival: a Swedish register-based cohort study [J]. *Acta Oncol*, 2022, 61 (8): 922-930.
- [43] Scharping N E, Menk A V, Whetstone R D, et al. Efficacy of PD-1 blockade is potentiated by metformin-induced reduction of tumor hypoxia [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5 (1): 9-16.
- [44] 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.
- [45] Afzal M Z, Mercado R R, Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 64.
- [46] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (7): 850-858.
- [47] Liu W H, Wang Y, Luo J Q, et al. Pleiotropic effects of metformin on the antitumor efficiency of immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 586760.
- [48] Zhang J J, Zhang Q S, Li Z Q, et al. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (11): 6965-6976.
- [49] Kim H, Seol Y M, Choi Y J, et al. HMG CoA reductase expression as a prognostic factor in Korean patients with breast cancer: A retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (13): e14968.
- [50] Cantini L, Pecci F, Hurkmans D, et al. Statin treatment improves response to anti-PD1 agents in patients with malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (15\_suppl): 3074.
- [51] Cantini L, Pecci F, Hurkmans D P, et al. High-intensity statins are associated with improved clinical activity of PD-1 inhibitors in malignant pleural mesothelioma and advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 41-48.
- [52] Choe E J, Lee C H, Bae J H, et al. Atorvastatin enhances the efficacy of immune checkpoint therapy and suppresses the cellular and extracellular vesicle PD-L1 [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (8): 1660.

(收稿: 2023-10-21 录用: 2023-11-03 在线: 2024-01-03)

(本文编辑: 李慧文)