

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0077-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.018



质子泵抑制剂对免疫检查点抑制剂疗效的影响*

王宇杰¹, 王纯², 严俊², 马维娜^{2△}

(1. 上海市嘉定区南翔镇社区卫生服务中心, 上海 201802; 2. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院, 上海 201800)

摘要:目的 保障肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂(ICI)的疗效。方法 回顾性分析上海健康医学院附属嘉定区中心医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 ICI 治疗的肿瘤患者 71 例,按患者接受 ICI 治疗前后 30 d 内 PPI 使用天数 ≥ 3 d 及 < 3 d,分为 PPI 组(49 例)和 Non-PPI 组(22 例)。采用单因素及多因素分析方法探讨 PPI 的使用与患者相关临床指征的关联性,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 PPI 的使用对疗效的影响。结果 PPI 组与 Non-PPI 组患者的疾病控制率相当(75.51% 比 77.27%, $P = 0.872$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,Non-PPI 组患者的平均无进展生存期(PFS)为 20.533 个月,平均总生存期(OS)为 20.629 个月,明显长于 PPI 组的 12.282 个月和 14.182 个月($P = 0.038, 0.034$)。单因素分析结果显示,PPI 的使用对患者 PFS 存在边缘性影响[$HR = 3.369, 95\%CI (0.991, 11.455), P = 0.052$],对患者 OS 有明显影响[$HR = 3.466, 95\%CI (1.018, 11.799), P = 0.047$]。多因素分析结果显示,PPI 的使用为患者 PFS[$HR = 3.632, 95\%CI (1.045, 12.618), P = 0.042$]和 OS[$HR = 3.803, 95\%CI (1.068, 13.541), P = 0.039$]的独立影响因素。两组肺癌亚组患者的平均 PFS 及 OS 均相近($P > 0.05$)。结论 在以中国常住人口为主的肿瘤患者中,PPI 的长期使用(ICI 治疗前后 30 d 内使用时间 ≥ 3 d)可能会降低肿瘤患者使用 ICI 的疗效,缩短实体肿瘤患者的 PFS 及 OS。

关键词: 质子泵抑制剂; 肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 疗效

Effect of Proton Pump Inhibitors on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors

WANG Yujie¹, WANG Chun², YAN Jun², MA Weina²

(1. Nanxiang Community Health Service Center of Jiading District, Shanghai, China 201802; 2. Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201800)

Abstract: Objective To ensure the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients. **Methods** A total of 71 cancer patients treated with ICIs admitted to the Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences from January 2021 to December 2022 were selected and divided into the PPI group (49 cases) and the Non-PPI group (22 cases) based on whether they had used PPIs no less than 3 d within 30 d before and after ICIs treatment. The univariate and multivariate analysis methods were used to explore the correlation between the use of PPIs and related clinical indications of patients, and the Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the effect of PPIs use on the efficacy. **Results** The disease control rate in the PPI group and the Non-PPI group was similar (75.51% vs. 77.27%, $P = 0.872$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the average progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the Non-PPI group was 20.533 and 20.629 months respectively, which was significantly longer than 12.282 and 14.182 months in the PPI group ($P = 0.038, 0.034$) respectively. The univariate analysis showed that the use of PPIs had a borderline effect on patients' PFS [$HR = 3.369, 95\%CI (0.991, 11.455), P = 0.052$], and could significantly affect the OS [$HR = 3.466, 95\%CI (1.018,$

*基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目[沪卫药政[2022]4号];上海市嘉定区自然科学研究课题[JDKW-2021-0043]。

第一作者:王宇杰,男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)2663001875@qq.com。

△通信作者:马维娜,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)maweina26@163.com。

- [19] KAZUAKI M, AKARI S, AYUMI T, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(3):242-247.
- [20] SANTIMALEEWORAGUN W, CHANGPRADUB D, HEMAP-ANPAIROA J, et al. Optimization of Linezolid Dosing Regimens for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococci Infection [J]. Infect Chemother, 2021, 53(3):503-511.
- [21] YOKO N, SHUJI H, KOH O, et al. High plasma linezolid

concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(9):2128-2133.

- [22] YASUHIRO T, YOICHI H, KANA M, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1):70-75.
- [23] WICHA SG, MAIR A, CHIRIAC U, et al. Population pharmacokinetics and toxicodynamics of continuously infused linezolid in critically ill patients [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(5):106572.

(收稿日期:2023-02-15;修回日期:2023-08-20)

11.799), $P = 0.047$]. The multivariate analysis showed that the use of PPIs was an independent influencing factor for the PFS [$HR = 3.632, 95\%CI (1.045, 12.618), P = 0.042$] and OS [$HR = 3.803, 95\%CI (1.068, 13.541), P = 0.039$]. The average PFS and OS of lung cancer patients in the two groups was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** For cancer patients permanently residing in China, the long-term use of PPIs (no less than 3 d within 30 d before and after ICIs treatment) can reduce the efficacy of ICIs, shorten the PFS and OS of patients with solid tumors.

Key words: proton pump inhibitor; tumor; immune checkpoint inhibitor; efficacy

免疫检查点抑制剂(ICI)治疗肿瘤的疗效相对传统方法较好^[1-2],近年来获得了更多关注。但需提前通过生物标志物筛选后使用。目前,已确定与ICI疗效相关的因素有程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(PD-1/PD-L1)的表达、肿瘤突变负荷等^[3]。假设的免疫破坏作用不仅依赖于药物效应动力学和药物代谢动力学相互作用,还有肠道微生物组的不平衡和药物诱导的免疫抑制^[4-5],如质子泵抑制剂(PPI)对溶酶体产生的抑制作用^[6]。因此,PPI会通过改变肠道微生物组成和胃肠道pH等影响ICI的疗效^[7],从而引起的免疫系统变化^[8-9]。且ICI应答者与无应答者肠道微生物群的多样性和组成存在明显差异^[4]。PPI可有效抑制胃酸分泌,在肿瘤患者中预防性使用PPI可防范各类胃肠道反应。且消化道癌症群体中,PPI的使用频次更高。然而,目前以国内自主研发的ICI药物及我国常住人口为主要研究对象的PPI对ICI疗效影响的研究较少。本研究中对71例使用ICI治疗的实体肿瘤患者进行了单中心回顾性分析,以便为进一步安全、有效地使用ICI提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料选取

选取上海健康医学院附属嘉定区中心医院2021年1月1日至2022年12月1日行ICI治疗的实体肿瘤患者。患者年龄均大于18岁,且有免疫治疗适应证,并存在可用于影像学分析的实体病灶;排除无明显病理诊断,存在免疫治疗或放射治疗和化学药物治疗(简称放化疗)禁忌证及存在精神障碍,依从性差的患者。通过查阅电子病历及临床医师随访记录收集患者的相关信息,主要包括患者的性别、年龄、肿瘤类型、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分、免疫治疗用药策略、PPI使用情况等。

1.2 评价指标

依据实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1版),根据患者可测量病灶的医学影像学结果将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD)。研究终点包括疾病控制(CR + PR + SD)率(DCR)、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以例表示,行 χ^2 检验。患者的PFS和OS等,使用Kaplan-Meier生存曲线描述,并以Cox风险比例回归进行单因素及多

因素分析,以95%置信区间(CI)计算患者PD和死亡的风险比(HR),行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

共纳入患者71例,其中存在因药物耐受、药物过敏、经济状况等原因更换治疗方案的情况。使用过的PPI药物以艾司奥美拉唑为主,用药主要原因有预防药品不良反应、防治自身胃肠道反应等。

根据ICI治疗前后30 d内PPI使用天数 ≥ 3 d及 < 3 d将患者分为PPI组(49例)和Non-PPI组(22例)。两组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1 两组患者临床资料比较(例)

Tab. 1 Comparison of clinical data between the two groups (case)

项目		PPI组 (n = 49)	Non-PPI组 (n = 22)	χ^2 值	P值
性别	男	35	16	0.013	0.910
	女	14	6		
年龄	> 65 岁	18	10	0.483	0.487
	≤ 65 岁	31	12		
肿瘤类型	肺癌	21	6	6.618	0.158
	胃癌	9	2		
	霍奇金淋巴瘤	6	2		
	食管癌	2	4		
	其他实体肿瘤	11	8		
ECOG评分	0~1分	24	16	4.905	0.086
	2~3分	12	1		
	未知	13	5		
ICI用药类型	卡瑞利珠单抗	10	7	3.352	0.910
	信迪利单抗	11	5		
	帕博利珠单抗	7	3		
	特瑞普利单抗	3	2		
	其他ICI	5	0		
	多种ICI	13	5		
治疗策略	ICI单药	7	7	2.948	0.086
	联合治疗	42	15		

2.2 PPI对免疫治疗效果的影响

2.2.1 全体患者

Non-PPI组患者与PPI组患者的DCR相当(77.27%比75.51%, $P = 0.872$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,

Non - PPI组患者的平均PFS[20. 533个月,95%CI(17. 633, 23. 433)]明显优于PPI组[12. 282个月,95%CI(9. 970, 14. 595)]($P = 0. 038$); Non - PPI组患者的平均OS[20. 629个月,95%CI(17. 826,23. 433)]明显优于PPI组[14. 182个月,95%CI(10. 891, 17. 473)]($P = 0. 034$)。两组患者的中位PFS及中位OS均未达到。详见图1。

单因素分析显示,PPI的使用对患者的PFS存在边缘性影响($P = 0. 052$),对患者OS有明显影响($P < 0. 05$)。详见表2(PPI是否使用的界限即分组依据,下表同)。多因素分析显示,PPI的使用是患者PFS及OS缩短的独立影响因素($P = 0. 039, 0. 042$)。详见表3。

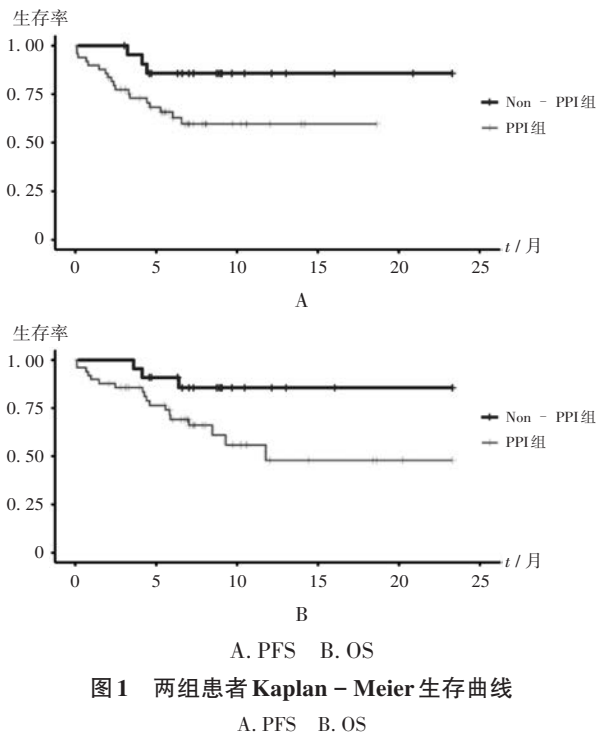


图1 两组患者Kaplan - Meier生存曲线
A. PFS B. OS

Fig. 1 Kaplan - Meier survival curves in the two groups

表2 全体患者单因素分析结果

Tab. 2 Results of univariate analysis for all patients

因素	OS			PFS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别(男/女)	1.310	(0.480,3.576)	0.598	0.768	(0.281,2.096)	0.606
年龄(>65岁/≤65岁)	1.152	(0.488,2.717)	0.747	1.176	(0.499,2.771)	0.710
PPI(使用/未使用)	3.466	(1.018,11.799)	0.047	3.369	(0.991,11.455)	0.052
治疗策略(单用ICI/联合用药)	1.214	(0.405,3.636)	0.729	1.07	(0.360,3.184)	0.903

表3 全体患者多因素分析结果

Tab. 3 Results of multivariate analysis for all patients

因素	PFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别(男/女)	0.719	(0.257,2.015)	0.531	0.728	(0.260,2.040)	0.546
年龄(>65岁/≤65岁)	1.263	(0.532,2.999)	0.596	1.281	(0.536,3.059)	0.578
PPI(使用/未使用)	3.632	(1.045,12.618)	0.042	3.803	(1.068,13.541)	0.039
治疗策略(单用ICI/联合用药)	0.809	(0.260,2.523)	0.715	0.843	(0.265,2.682)	0.772

2. 2. 2 肺癌患者

本研究中以肺癌患者居多(27例),对其进行进一步分析讨论。Kaplan - Meier生存曲线显示,Non - PPI组肺癌患者平均PFS[13. 897个月,95%CI(10. 080, 17. 714)]及OS[13. 958个月,95%CI(10. 252,17. 655)]与PPI组[13. 812个月,95%CI(10. 581, 17. 043); 15. 896个月,95%CI(10. 947, 20. 844)]均相近($P = 0. 555, 0. 520$)。两组患者的中位PFS及中位OS均未达到。详见图2。

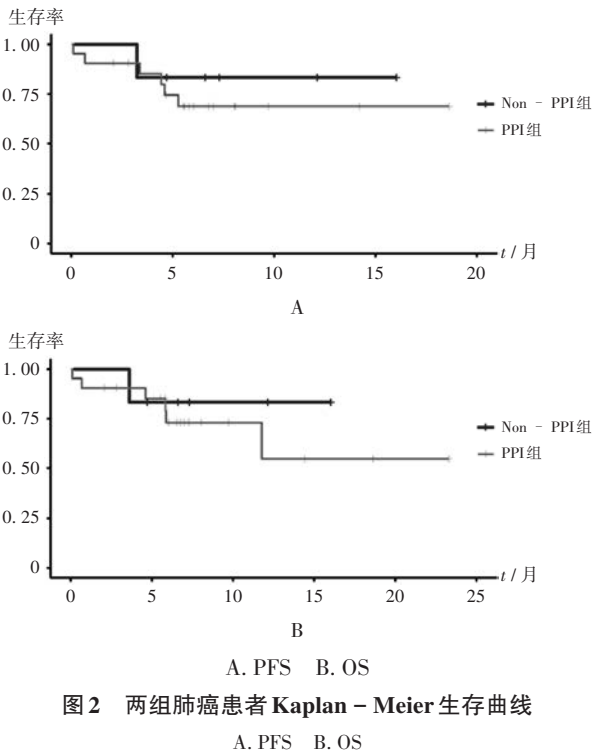


图2 两组肺癌患者Kaplan - Meier生存曲线
A. PFS B. OS

Fig. 2 Kaplan - Meier survival curves of lung cancer patients in the two groups

单因素分析显示,肺癌患者的性别、年龄、是否使用PPI及治疗策略对OS及PFS均无明显影响($P > 0. 05$)。详见表4。多因素分析显示,PPI的使用有较大的缩短OS及PFS的风险,但肺癌患者的性别、年龄、是否使用PPI及治疗策略等对PFS及OS均无明显影响($P > 0. 05$)。详见表5[由于患者数量过少,患者的年龄与治疗策略的相关计算结果无实际意义(95%CI范围为0至无限大),以“-”表示]。

表4 肺癌患者单因素分析结果

Tab. 4 Results of univariate analysis for lung cancer patients

因素	PFS			OS		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
性别(男/女)	1.157	(0.224,5.974)	0.862	1.057	(0.204,5.471)	0.947
年龄(>65岁/≤65岁)	0.347	(0.067,1.792)	0.206	0.345	(0.066,1.800)	0.207
PPI(使用/未使用)	0.534	(0.064,4.438)	0.561	0.505	(0.060,4.216)	0.528
治疗策略(单用ICI/联合用药)	0.566	(0.110,2.924)	0.462	0.774	(0.142,4.217)	0.767

表 5 肺癌患者多因素分析结果

Tab. 5 Results of multivariate analysis for lung cancer patients

因素	PFS			OS		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
性别(男/女)	0.573	(0.103,3.201)	0.573	0.557	(0.089,3.177)	0.510
年龄(>65 岁/≤65 岁)	-	-	-	-	-	-
PPI(使用/未使用)	3.905	(0.380,40.126)	0.252	3.850	(0.354,41.845)	0.268
治疗策略(ICI 单用/联用)	-	-	-	-	-	-

3 讨论

本研究中收集的病例以上海市常住且汉族人口为主。同时,依据国家癌症中心发布的 2022 年中国癌症报告数据可知,患者患肿瘤的可能性会随年龄增长而增加(新发病例峰值在 60~79 岁),结合上海市统计局的相关数据(上海市常住人口中 65 岁以上人口比例达 16.3%),而本研究中有约 2/3 的患者年龄 ≥ 65 岁,因此研究对象具有一定的地域代表性。而根据美国退伍军人事务部(Department of Vetverans Affairs)等相关机构的统计,肿瘤患者中使用抑酸药物的比例高达 35%,其中的 65%~79% 为 PPI^[10],PPI 会通过改变胃肠 pH 和与 pH 无关的途径影响药物在患者体内的正常溶解、吸收及患者体内肠道微生物群。SMELICK 等^[11]的研究表明,20%~30% 的癌症患者服用抑酸剂(胃肠道癌症患者为 30%~50%),且多为 PPI。

CORTELLINI 等^[12]的研究中,950 例患者同时使用帕博利珠单抗和 PPI,表现出较差的 OS,给药前后 30 d 内使用与不使用 PPI 患者的 OS 分别为 10.7 个月与 20.4 个月[HR = 1.49,95%CI(1.26,1.77),P < 0.000 1],且 PPI 的使用与较高的死亡风险显著相关。另一项有 4 458 例患者参与的涉及阿替利珠单抗的回顾性研究^[13]中,经单变量分析[HR = 1.30,95%CI(1.17,1.46),P < 0.001]和调整后的分析[HR = 1.23,95%CI(1.09,1.37),P < 0.001]可知,PPI 的使用与患者较差的 OS 相关,且与更大的疾病进展或死亡风险相关,并对 ICI 的疗效有不利影响。FAILING 等^[14]的研究中,PPI 的使用增加了对伊匹单抗治疗后部分缓解或完全缓解的概率[OR = 3.73,CI(1.26,11.04),P = 0.02]。根据 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例模型,使用 PPI 也存在改善患者 PFS[HR = 0.60,CI(0.34,1.06),P = 0.08]和 OS[HR = 0.44,CI(0.17,1.15),P = 0.09]的趋势。一项对多种癌症类型合并分析的回顾性研究^[15]中,使用伊匹单抗前后 30 d 内使用 PPI 有利于患者的 OS[HR = 0.80,95%CI(0.60,1.08)]。该试验结果与其他相关研究^[16-17]结论相反,值得关注。但对随机试验的事后分析显示,与接受常规化疗的患者相比,使用 PPI 对接受 ICI(包括 PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂)治疗患者的 PFS 和 OS 有负面影响。ZIMMERMANN 等^[18]的研究

表明,肿瘤患者的部分肠道菌群增多,从而提高了伊匹单抗的有效性,而 PPI 会影响肠道微生物群并间接提升伊匹单抗的疗效。综上可知,如果短期内 PPI 的使用与 ICI 治疗同时开始,则 PPI 用于治疗胃肠道反应产生的影响可以接受。但不建议使用 ICI 治疗的肿瘤患者长期使用 PPI。虽然 PPI 的使用对 ICI 疗效影响的研究以负面结果居多,但仍存争议,需更多的临床研究佐证。

综上所述,在以中国常住人口为主的人群中连续长期使用 PPI 也可能会降低肿瘤患者使用 ICI 的疗效,缩短肿瘤患者的 PFS 及 OS 等,并对患者产生不利影响。使用或计划使用 ICI 治疗的实体肿瘤患者应慎用 PPI,避免长期(ICI 治疗前后 30 d 内使用时间 ≥ 3 d)应用。且使用 ICI 前应在医师指导下尽可能排除潜在风险,以达到预期疗效,使用 ICI 后出现不良反应,则应及时对症治疗,以促进临床合理用药^[19]。

参考文献

[1] DOROSHOW DB, BHALLA S, BEASLEY MB, 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 DJ. Concomitant medications and immune checkpoint inhibitor therapy for cancer: causation or association? [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(1):55-61.

[3] PRELAJ A, TAY R, FERRARA R, et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2019, 106:144-159.

[4] GOPALAKRISHNAN V, HELMINK BA, SPENCER CN, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4):570-580.

[5] MALMBERG KJ. Effective immunotherapy against cancer: a question of overcoming immune suppression and immune escape? [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(10):879-892.

[6] NAMAZI MR, JOWKAR F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors[J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(3):215-217.

[7] ZHENG Y, WANG T, TU X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):193.

[8] MERIGGI F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature [J]. Tumori, 2022, 108(3):204-212.

[9] JACKSON MA, GOODRICH JK, MAXAN ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota[J]. Gut, 2016, 65(5):749-756.

[10] BUDHA NR, FRYMOYER A, SMELICK GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the achilles heel of targeted therapy? [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(2):203-213.