·短篇论著·

质子泵抑制剂对接受免疫检查点抑制剂治疗的肺鳞状细胞癌患者预后的影响

Prognosis of patients with lung squamous cell carcinoma receiving concomitant proton pump inhibitor and immune checkpoint inhibitor therapy

杨俊娥[1],杜英丽[2],石庆芳[1]
(衡水市人民医院 1.肿瘤内科;2.神经外三科,河北 衡水 053000)

摘要 通过回顾性队列研究,探讨质子泵抑制剂(PPI)对接受免疫检查点抑制剂(ICI)治疗的122例肺鳞状细胞癌患者预后的影响。单因素分析结果显示,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1分患者的中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)明显大于ECOG评分2分的患者,无肝转移患者的中位PFS和中位OS明显大于有肝转移的患者,无脑转移患者的中位OS明显大于有脑转移的患者,未合并使用PPI患者的中位OS明显大于合并使用PPI的患者(均P<0.05)。多因素分析结果显示,EOCG评分是肺鳞状细胞癌患者中位PFS较短的独立危险因素,肝转移和合并使用PPI为患者中位OS较短的独立危险因素(均P<0.05)。结果提示,ICI治疗合并使用PPI可能导致肺鳞状细胞癌患者预后不良,应充分考虑合并用药的可能获益和风险,谨慎评估PPI治疗肺鳞状细胞癌的适应证和必要性。

关键词 肺鳞状细胞癌;免疫检查点抑制剂;质子泵抑制剂;预后
中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)10-0953-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20261020.1218.024
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.10.016

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)已成为治疗肺鳞状细胞癌的主要药物之一,但仅在少部分肺鳞状细胞癌患者中实现了持续缓解。肠道菌群改变能够影响肿瘤对ICI的反应,进而影响预后。使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)可能引发肠道菌群失调,对ICI的疗效产生不良影响。此外,有研究[1-2]指出,肿瘤的酸性细胞微环境会促进癌症进展并诱导免疫逃逸现象,因此PPI通过抑制胃酸分泌可能具有抗癌作用。以上两种假说相互矛盾,因此迫切需要进行进一步的临床研究证实PPI对接受ICI治疗的肺鳞状细胞癌患者预后的影响。目前,已有研究[3-4]报道了PPI对ICI治疗恶性肿瘤疗效的影响,但结论存在分歧,有研究认为PPI降低ICI疗效,亦有研究得出相反结论。这些研究多基于随机对照研究,但随机对照试验的结果与真实世界研究的结果常存在一定差异。本研究通过回顾性队列研究,探讨PPI对接受ICI治疗的肺鳞状细胞癌患者预后的影响,以期为优化非小细胞肺癌患者的个体化免疫治疗策略提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

将2020年1月至2023年12月间衡水市人民医院收治的、符合纳入和排除标准的接受ICI治疗的肺鳞状细胞癌患者纳入研究。患者接受ICI(替雷利珠单抗或信迪利单抗)联合化疗(紫杉醇联合卡铂或顺铂)治疗。根据是否合并使用PPI(包括奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑),分为PPI^+/ICI^+组和PPI^-/ICI^+组。PPI^+/ICI^+组患者在免疫治疗前30 d内、免疫治疗期间、免疫治疗后30 d内合并使用PPI。PPI^-/ICI^+组患者在免疫治疗前30 d内、免疫治疗期间、免疫治疗后30 d内未使用PPI。本研究经衡水市人民医院伦理委员会批准(2023128),所有患者知情同意。

纳入标准:(1)依据2015版世界卫生组织肺癌组织学分类,符合非小细胞肺癌诊断标准;(2)年龄20~75岁;(3)组织病理学诊断为鳞状细胞癌;(4)临床资料和随访资料齐全;(5)无使用ICI的禁忌证;(6)

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20242200)
作者简介:杨俊娥(1983-),女,副主任医师,硕士.
通信作者:杨俊娥,E-mail:yangjune2008@163.com
收稿日期:2025-09-03
网络出版时间:2026-10-20 16:25:06

美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分<3分。排除标准：(1) 免疫治疗不足2个周期；(2) 临床治疗不规律；(3) 失访病例；(4) 合并使用抗生素；(5) 合并心肌梗死等疾病。

1.2　临床资料收集

通过查阅患者门诊记录、住院记录、检查记录和随访记录，收集患者的临床病理资料，记录PPI使用情况。临床病理资料包括性别、年龄、吸烟情况、ECOG评分、是否肝转移和是否脑转移。

1.3　随访

通过门诊复查或电话随访，收集患者的生存情况资料。无进展生存期（progression free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）是本研究的主要终点。PFS定义为免疫治疗开始至疾病进展的时间间隔，OS定义为免疫治疗开始至患者死亡的时间间隔。随访至达到终点或至2025年5月。

1.4　统计学分析

应用SPSS 31.0软件和JASP软件进行统计学分析。计数资料用率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。采用Kaplan-Meier法计算生存率并绘制生存曲线，采用log-rank检验进行PFS和OS影响因素的单因素分析，采用Cox风险回归模型进行PFS和OS影响因素的多因素分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　患者的临床特征

2020年1月至2023年12月间在衡水市人民医院接受免疫治疗联合化疗的肺鳞状细胞癌患者共322例，其中122例纳入本研究。122例患者中，男68例，女54例；信迪利单抗治疗90例，替雷利珠单抗治疗32例；PPI^+/ICI^+组49例，PPI^-/ICI^+组73例。PPI使用率为40.1%。PPI^+/ICI^+组与PPI^-/ICI^+组比较，患者的性别、年龄、吸烟情况、肝转移、脑转移、组织病理类型等基线特征无统计学差异（$P>0.05$）。见表1。

表1　PPI^+/ICI^+组和PPI^-/ICI^+组患者临床特征的比较[n (%)]

项目	PPI^+/ICI^+组（$n=49$）	PPI^-/ICI^+组（$n=73$）	χ^2	P
性别			0.013	0.908
男	27（55.1）	41（56.2）		
女	22（44.9）	32（43.8）		
年龄			0.013	0.908
<65岁	22（44.9）	32（43.8）		
≥65岁	27（55.1）	41（56.2）		
吸烟			0.398	0.528
无	25（51.0）	33（45.2）		
有	24（49.0）	40（54.8）		
ECOG评分			0.312	0.576
0~1	25（51.0）	41（56.2）		
2	24（49.0）	32（43.8）		
肝转移			0.000 6	0.979
无	33（67.3）	49（67.1）		
有	16（22.7）	24（32.9）		
脑转移			3.855	0.050
无	38（77.5）	66（90.4）		
有	11（22.5）	7（9.6）		

2.2　PFS的单因素和多因素分析

单因素分析结果显示，ECOG评分0~1分患者的中位PFS明显长于ECOG评分2分的患者（$P=0.002$），无肝转移患者的中位PFS明显长于有肝转移的患者（$P=0.007$）。见表2。

多因素分析结果显示，EOCG评分高是肺鳞状细胞癌患者中位PFS较短的独立危险因素（$HR=1.525$，95%CI：1.006~2.312，$P=0.047$）。

表2　PPI对肺鳞状细胞癌患者PFS影响的单因素分析

项目	中位PFS(月)	95%*CI*	χ^2	*P*
性别			0.249	0.618
男	6.5	6.4~7.6		
女	6.4	5.6~7.7		
年龄			0.006	0.939
<65岁	6.6	6.3~7.8		
≥65岁	6.5	5.9~7.3		
吸烟			0.004	0.948
无	6.5	5.7~7.6		
有	6.5	6.4~7.6		
ECOG评分			9.754	0.002
0~1	7.3	6.5~8.5		
2	5.4	4.5~6.4		
肝转移			7.234	0.007
无	6.7	6.5~7.8		
有	5.8	4.5~6.7		
脑转移			2.516	0.113
无	6.5	6.4~7.4		
有	6.2	3.6~7.8		
合并使用PPI			2.837	0.092
否	6.5	6.4~7.6		
是	6.5	5.6~7.6		

2.3　OS的单因素和多因素分析

单因素分析结果显示，ECOG评分0~1分患者的中位OS明显长于ECOG评分2分的患者（$P=0.002$），无肝转移患者的中位OS明显长于有肝转移的患者（$P<0.001$），无脑转移患者的中位OS明显长于有脑转移的患者（$P=0.019$），未合并使用PPI患者的中位OS明显长于合并使用PPI的患者（$P=0.017$）。性别、年龄、是否吸烟对中位OS无影响（均$P>0.05$）。见表3。

多因素分析结果显示，肝转移（$HR=2.419$，95%*CI*：1.466~3.990，$P<0.001$）和合并使用PPI（$HR=1.884$，95%*CI*：1.263~2.812，$P=0.002$）是肺鳞状细胞癌患者中位OS较短的独立危险因素。

3　讨论

目前，ICI广泛用于肺鳞状细胞癌患者的临床治疗，已成为肺鳞状细胞癌患者的标准治疗药物之一。尽管ICI的应用在一定程度上改善了肺癌患者的近期疗效和远期预后，但其临床获益仍相对有限。识别并干预导致免疫治疗耐药的关键因素，已成为当前肿瘤免疫治疗领域亟待解决的核心问题。

PPI作为缓解肿瘤患者胃肠道症状和预防治疗相关性胃黏膜损伤的常用辅助药物，在本研究纳入的患者中使用率达40.1%，反映了其在抗肿瘤治疗用药中的普遍性。然而，PPI的使用与肿瘤患者预后间的关系目前尚无定论。韩国一项基于全国人群的巢式病例对照研究[5]结果显示，PPI的使用可使肺癌患者死亡率升高36%，且其长期暴露与死亡风险进一步升高显著相关。另一项队列研究[6]探讨了抗酸药物（包括PPI及H_2受体拮抗剂）与肺癌发病风险的关系，在5年随访期间，抗酸药暴露组肺癌发生率为0.28%（1 230例），而非暴露或暴露不足组肺癌发生率为0.44%（597例），提示抗酸药的使用可能与肺癌发生风险降低独立相关，使用PPI与肺癌死亡风险降低相关。这2个大型研究的结果相互矛盾，提示PPI的使用对肺癌预后的影响不一。PPI的使用是肺癌的独立预后指标，还是通过影响抗肿瘤药物（如ICI）的代谢和吸收进而影响肺癌免疫治疗的疗效和预后，仍有待证实。

表3　PPI对肺鳞状细胞癌患者OS影响的单因素分析

项目	中位OS（月）	95%*CI*	χ^2	*P*
性别			0.000 2	0.989
男	15.6	14.0~17.6		
女	15.0	14.5~16.9		
年龄			0.650	0.420
<65岁	15.9	14.2~17.0		
≥65岁	15.8	14.0~16.7		
吸烟			0.157	0.692
无	15.9	15.2~16.7		
有	15.4	14.0~17.1		
ECOG评分			9.439	0.002
0~1	16.5	15.8~18.0		
2	13.0	11.5~15.8		
肝转移			14.310	<0.001
无	16.5	15.7~17.1		
有	12.5	11.4~15.8		
脑转移			5.506	0.019
无	13.0	11.3~17.1		
有	15.8	15.0~16.9		
合并使用PPI			5.714	0.017
否	16.5	15.7~17.6		
是	14.0	11.7~16.2		

本研究结果表明，在肺鳞状细胞癌患者中，ICI合并使用PPI治疗对PFS无显著影响，但显著影响OS，与未合并使用PPI患者相比，ICI合并使用PPI患者全因死亡风险增加88%（*HR* = 1.884，95%*CI*：1.263~2.812）。一项纳入1 994例接受初次放化疗的非小细胞肺癌患者的研究[7]中，1 005例接受度伐利尤单抗辅助治疗，1 064例接受PPI治疗，结果表明，合并PPI使用与较差的OS显著相关，该研究结果与本研究结论一致。此外，韩国一项研究[8]对接受ICI治疗的非小细胞肺癌患者与不使用PPI的患者进行比较，使用PPI患者全因死亡风险增加28%。由此可见，ICI合并使用PPI治疗肺癌可能对患者长期预后产生不利影响。

关于PPI影响ICI治疗肺癌疗效的潜在机制，可能涉及以下2个方面：（1）肠道菌群多样性与ICI应答率呈正相关，而PPI的长期应用可显著改变肠道微生态环境[9]，降低肠道菌群多样性，进而导致ICI的抗肿瘤免疫效应；（2）研究[10]表明，奥美拉唑等PPI类药物可诱导Th17/Treg细胞平衡向Treg细胞方向偏移，促进Treg细胞分化并抑制Th17淋巴细胞活性，从而增强肿瘤微环境中的免疫抑制信号，拮抗ICI治疗肺癌的预后。

本研究为回顾性队列设计，存在一定局限性。首先，临床数据和病历资料均来源于医院信息系统，可能存在选择偏倚，且研究未记录PPI的具体用药频次。其次，本研究样本量较小，限制了统计效能和亚组分析的可靠性。最后，由于数据所限，本研究未能对PPI的类别、暴露时长、累积使用时间和给药途径等进行分层分析，有待后续进行前瞻性研究进一步验证。

综上所述，本研究结果提示，PPI的使用对接受免疫治疗的肺鳞状细胞癌患者预后具有不良影响。基于现有证据，建议临床实践中尽量避免在ICI治疗前后1个月内常规使用PPI，以最大限度保障免疫治疗的疗效。

参考文献：

[1] Boedtkjer E，Pedersen S F. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer [J]. Annu Rev Physiol，2020，82：103-126. DOI：10.1146/annurev-physiol-021119-034627.

[2] Bellone M，Calcinotto A，Filipazzi P，et al. The acidity of the tumor

microenvironment is a mechanism of immune escape that can be overcome by proton pump inhibitors [J]. Oncoimmunology, 2013, 2 (1): e22058. DOI: 10.4161/onci.22058.

[3] Kawachi H, Yamada T, Tamiya M, et al. Concomitant proton pump inhibitor use with pembrolizumab monotherapy vs immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6 (7): e2322915. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.22915.

[4] Wang B Y, Zhang J, Wang J L, et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34 (1): 85. DOI: 10.1186/s13046-015-0194-x.

[5] Elli C, Novella A, Pasina L, et al. Proton pump inhibitors and 1-year risk of adverse outcomes after discharge from internal medicine wards: an observational study in the REPOSI cohort [J]. Intern Emerg Med, 2025, 20 (4): 1119-1126. DOI: 10.1007/s11739-025-03937-z.

[6] Roudgar S, Joukar F, Mojtahedi K, et al. Prevalence and factors associated with proton pump inhibitors (PPIs) use: a cross-sectional study of PERSIAN guilan cohort study [J]. Heal Sci Rep, 2025, 8 (2): e70494. DOI: 10.1002/hsr2.70494.

[7] Sun G Y, Edwards D M, Miller S R, et al. Association of proton pump inhibitor use and severe pneumonitis in stage Ⅲ non-small-cell lung cancer treated with primary chemoradiation and adjuvant durvalumab [J]. Int J Radiat Oncol, 2023, 117 (2): e61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.780.

[8] Baek Y H, Kang E J, Hong S, et al. Survival outcomes of patients with nonsmall cell lung cancer concomitantly receiving proton pump inhibitors and immune checkpoint inhibitors [J]. Int J Cancer, 2022, 150 (8): 1291-1300. DOI: 10.1002/ijc.33892.

[9] Jackson M A, Goodrich J K, Maxan M E, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota [J]. Gut, 2016, 65 (5): 749-756. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310861.

[10] Strzępa A, Marcińska K, Kiecka A, et al. Proton pump inhibitor alters Th17/Treg balance and induces gut dysbiosis suppressing contact hypersensitivity reaction in mice [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1390025. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1390025.

（编辑　陈　姜）

（上接第948页）

[25] Jin H O, Hong S E, Kim J Y, et al. Amino acid deprivation induces AKT activation by inducing GCN2/ATF4/REDD1 axis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (12): 1127. DOI: 10.1038/s41419-021-04417-w.

[26] Sittig S P, van Beek J J P, Flórez-Grau G, et al. Human type 1 and type 2 conventional dendritic cells express indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 with functional effects on T cell priming [J]. Eur J Immunol, 2021, 51 (6): 1494-1504. DOI: 10.1002/eji.202048580.

[27] Park J S, Song A Y, Bae J Y, et al. IL-17 producing T to $Foxp^{3+}CD4^{+}$ regulatory T cell ratio as a diagnostic and prognostic marker in women with recurrent pregnancy loss and its implications for intravenous immunoglobulin therapy [J]. Am J Reprod Immunol, 2024, 92 (5): e70020. DOI: 10.1111/aji.70020.

[28] Tang C, Hu W Q. The role of Th17 and Treg cells in normal pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA): new insights into immune mechanisms [J]. Placenta, 2023, 142: 18-26. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.08.065.

[29] Thiele K, Urbschat C, Riquelme J I A, et al. Pregnancy-acquired memory $CD4^{+}$ regulatory T cells improve pregnancy outcome in mice [J]. Nat Commun, 2025, 16 (1): 6522. DOI: 10.1038/s41467-025-61572-w.

[30] Zhang L, Wang Z W, Wu H H, et al. Maternal high-fat diet impairs placental fatty acid β-oxidation and metabolic homeostasis in the offspring [J]. Front Nutr, 2022, 9: 849684. DOI: 10.3389/fnut.2022.849684.

[31] Lim S A, Su W, Chapman N M, et al. Lipid metabolism in T cell signaling and function [J]. Nat Chem Biol, 2022, 18 (5): 470-481. DOI: 10.1038/s41589-022-01017-3.

[32] Guan D F, Sun W J, Gao M X, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117082. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117082.

[33] 南文慧, 秦训思, 李蓉. 脂质代谢失衡: 复发性流产的潜在病理机制与干预新思路 [J]. 遗传, 2025, 47 (9): 979-991. DOI: 10.16288/j.yczz.24-332.

[34] Wagner A, Wang C, Fessler J, et al. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity [J]. Cell, 2021, 184 (16): 4168-4185.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.045.

[35] Volland J M, Kaupp J, Schmitz W, et al. Mass spectrometric metabolic fingerprinting of 2-deoxy-D-glucose (2-DG)-induced inhibition of glycolysis and comparative analysis of methionine restriction versus glucose restriction under perfusion culture in the murine L929 model system [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (16): 9220. DOI: 10.3390/ijms23169220.

[36] Su M, Shan S D, Gao Y, et al. 2-deoxy-D-glucose simultaneously targets glycolysis and Wnt/β-catenin signaling to inhibit cervical cancer progression [J]. IUBMB Life, 2023, 75 (7): 609-623. DOI: 10.1002/iub.2706.

[37] Kumar D, Nguyen T H, Bennett C M, et al. mTOR inhibition attenuates cTfh cell dysregulation and chronic T-cell activation in multilineage immune cytopenias [J]. Blood, 2023, 141 (3): 238-243. DOI: 10.1182/blood.2022015966.

[38] Han J W, Park J S, Kim J S, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss: a retrospective analysis of patients with abnormal cellular immunity [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1546602. DOI: 10.3389/fendo.2025.1546602.

（编辑　王又冬）