

·临床研究·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.010

## 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

霍庚崑<sup>1,2a</sup>, 宋莹<sup>2b</sup>, 陈卫东<sup>2a</sup>, 种道群<sup>2a</sup>, 贾沙沙<sup>2a</sup>, 陈鹏<sup>1</sup> (1. 天津医科大学肿瘤医院 肺部肿瘤内科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肺癌诊治中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060; 2. 济宁市第一人民医院 a. 肿瘤科; b. 药学部, 山东 济宁 272000)

**[摘要]** **目的:** 通过 Meta 分析的方法评价抗生素对免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC)疗效的影响。**方法:** 检索 Pubmed、Cochrane Library、EMbase、EBSCO 循证医学数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)中收录的关于抗生素对免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 疗效影响的相关文献, 采用 RevMan 5.3 软件对疗效进行 Meta 分析。**结果:** 纳入 14 篇文献共 2 505 例 NSCLC 患者, Meta 分析结果显示, 抗生素的应用可显著缩短免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 患者的 PFS(HR=1.14, 95%CI=1.04-1.26, P=0.005)和 OS(HR=1.30, 95%CI=1.14-1.47, P<0.0001)。**结论:** 免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 之前、同步或之后应用抗生素可能显著缩短 PFS 和 OS, 对疗效有可能产生不利影响。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 抗生素; 程序性死亡受体 1; 程序性死亡配体 1

**[中图分类号]** R734.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0165-06

## Effect of antibiotics on treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A Meta-analysis

HUO Gengwei<sup>1, 2a</sup>, SONG Ying<sup>2b</sup>, CHEN Weidong<sup>2a</sup>, CHONG Daoqun<sup>2a</sup>, JIA Shasha<sup>2a</sup>, CHEN Peng<sup>1</sup> (1. Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer; Tianjin Lung Cancer Center; Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin, Tianjin 300060, China; a. Department of Oncology; b. Department of Pharmacy, Jining No.1 People's Hospital, Jining 272000, Shandong, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of antibiotics on the treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in NSCLC (non-small cell lung cancer) with Meta-analysis. **Methods:** Literatures regarding the effects of antibiotics on the treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in NSCLC were searched in Pubmed, Cochrane Library, Embase, EBSCO, Chinese Biomedical Literature Database(CBM) and Chinese Journal Full-text Database(CNKI). RevMan 5.3 software was used in this Meta-analysis. **Results:** Fourteen articles involving 2 505 NSCLC patients were included in this study. Meta-analysis showed that the application of antibiotics could significantly shorten the PFS (HR=1.14, 95%CI =1.04-1.26, P=0.005) and OS (HR=1.30, 95%CI =1.14-1.47, P<0.0001) of NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors. **Conclusion:** Application of antibiotics before, concurrently or after immune checkpoint inhibitors in the treatment of NSCLC may significantly shorten PFS and OS, resulting in adverse effect on treatment efficacy.

**[Key words]** non-small lung cancer(NSCLC); immune checkpoint inhibitor; antibiotics; programmed death 1(PD-1); programmed death ligand 1(PDL-1)

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(2): 165-170. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.010]

我国肺癌的发病率和病死率均高居各癌种的首位, 其中 85% 的肺癌病理类型为 NSCLC<sup>[1]</sup>。随着传统化疗药物的研发及疗效进入瓶颈期, 以 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 为靶点免疫治疗的出现, 为 NSCLC 患者提供了一种全新有效的治疗方法<sup>[2]</sup>。然而, 免疫检查点抑制剂在 NSCLC 患者治疗中的疗效不一<sup>[3]</sup>, 且大部分患者会发生获得性耐药<sup>[4]</sup>。寻找其中重要的影响因素有助于提高疗效。

**[基金项目]** 天津市科学技术委员会重大项目(No. 18ZXDBSY00050)。Project supported by the Major Program of Tianjin Science and Technology Commission (No. 18ZXDBSY00050)

**[作者简介]** 霍庚崑(1987-), 男, 博士生, 主治医师, 主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: [huogengwei@126.com](mailto:huogengwei@126.com)

**[通信作者]** 陈鹏(CHEN Peng, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事抗癌药物研发和液体基因检测研究, E-mail: [zhongliuke@foxmail.com](mailto:zhongliuke@foxmail.com)

近年来, 肠道微生物菌群在免疫检查点抑制剂治疗中的作用引起了研究者的注意。人群中肠道微生物菌群的构成差异较大, 其受种族、年龄、抗生素的使用、疾病、个人饮食及生活习惯等多种因素影响<sup>[5]</sup>, 其中抗生素的使用可在较短时间内极大地影响肠道微生物菌群<sup>[6]</sup>。目前, 在 NSCLC 中的多项研究发现, 免疫检查点抑制剂治疗之前、同步或之后应用抗生素将影响疗效。本研究采用 Meta 分析的方法分析在免疫检查点抑制剂治疗之前、同步或之后应用抗生素对疗效的影响, 以期免疫检查点抑制剂在 NSCLC 中的用药指导提供更加符合循证医学要求的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究内容

系统检索国内外关于 NSCLC 中免疫检查点抑制剂治疗之前、同步或之后应用抗生素对比未应用抗生素疗效的文献, 系统评价 NSCLC 治疗中抗生素对免疫检查点抑制剂疗效的影响。

### 1.2 文献纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 纳入人群: 经病理证实为 NSCLC 患者; (2) 文献类型: 前瞻性或回顾性研究; (3) 干预措施: 免疫检查点抑制剂治疗之前、同步或之后应用抗生素对比未应用抗生素; (4) 结果: 具有 PFS 和 (或) OS 相关数据或生存曲线图。

1.2.2 排除标准 (1) 未设立对照组; (2) 重复性研究; (3) 非中文、英文文献; (4) 未提供 PFS 和 (或) OS 的 HR 且无生存曲线图; (5) 数据混杂有其它种类肿瘤。

### 1.3 文献检索

利用多种检索工具对文献进行全面的检索。(1) 计算机文献数据库检索: ① 中文检索词包括帕博丽珠单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、伊匹单抗等免疫检查点抑制剂药物中文名称, 非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、免疫治疗、免疫检查点抑制剂、程序性细胞死亡蛋白 1、程序性细胞死亡蛋白配体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 等; ② 英文检索词包括 pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab、ipilimumab 等免疫检查点抑制剂药物英文名称, immunotherapy, non-small lung cancer (NSCLC or lung tumor or lung neoplasm or lung carcinomas)、PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 等; ③ 以不同组合检索 Pubmed、Cochrane Library、EMbase、EBSCO 循证医学数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI) 中收录的相关文献, 检索项目包括题目、摘要、关键

词, 检索时限自建库起至 2020 年 7 月。(2) 手工检索 ASCO 会议相关文献作为计算机检索的补充。

### 1.4 纳入文献的质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa scale, NOS) 评价文献质量<sup>[7]</sup>, 依据以下 8 项标准对纳入研究进行质量评价: (1) 暴露队列的代表性; (2) 非暴露队列的选择; (3) 暴露方法的确定; (4) 研究开始前没有研究对象发生结局事件; (5) 暴露队列与非暴露队列的可比性; (6) 结果事件的评估; (7) 随访时间是否够长; (8) 随访是否完整。评价为 7~9 分的文献被认为质量“高”, 4~6 分为“一般”, 而 3 分或更低为“低”。质量评价由 2 位研究者独立进行、交叉核对, 如遇分歧请第 3 位研究者协助解决。

### 1.5 资料提取

文献数据分别由 2 位评价员交叉核对, 意见不统一时由第 3 位评价员决定是否纳入。提取的数据包括: (1) 基本信息, 如研究名称、作者姓名、发表年份、文献来源等; (2) 试验设计细节, 包括两组患者的基本情况、抗生素使用时间及人数等; (3) 干预措施细节、随访时间、死亡及退组情况; (4) 结局测量指标: PFS、OS、HR 及 95%CI 等。

### 1.6 统计学处理

对未提供 PFS 和 (或) OS 的 HR 值的文献, 通过 Engauge Digitizer 4.1 软件依据文献提供的生存曲线计算出 HR(95%CI) 值<sup>[8]</sup>。

采用 RevMan 5.3 软件对资料数据进行分析, 首先采用卡方检验对各纳入研究进行异质性检验: 若异质性较小 ( $P>0.1$  且  $I^2\leq 50\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若异质性较大 ( $P\leq 0.1$  且  $I^2> 50\%$ ), 采用随机效应模型进行分析。若试验提供的数据不能进行 Meta 分析, 则只对其进行描述性的定性分析。偏倚风险应用 Stata 11.2 软件进行 Begg's test 或 Egger's test。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出 1 397 篇文献, 排除重复报道、综述、个案报道、无关内容共 1 332 篇, 对 65 篇文献严格按照上述纳入与排除标准对题目和摘要进行筛选, 排除 51 篇文献, 其中研究对象非 NSCLC 患者 32 篇、非免疫检查点抑制剂与抗生素关系范畴 11 篇、无法获取 PFS 或 OS 的 HR 值 8 篇。最终纳入 14 篇符合要求的文献 (图 1)。

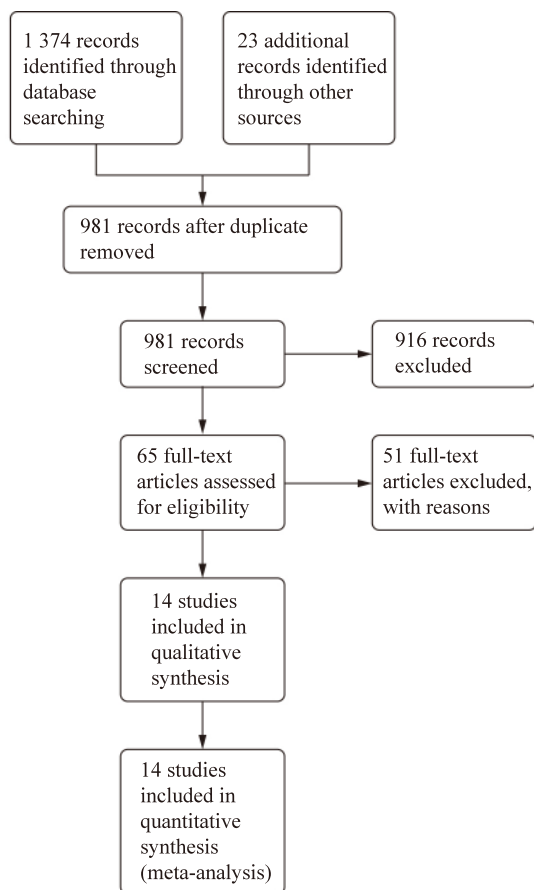


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature screening process and results

## 2.2 纳入研究的一般特征

14 篇文献共纳入符合要求的 NSCLC 患者 2 505 例, 其中免疫检查点抑制剂治疗之前、同步或之后应用抗生素 717 例, 未应用抗生素 1 788 例, 12 篇文献为高质量文献, 2 篇 ASCO 会议文献暂无质量评价结果 (表 1)。

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 PFS 的比较 12 项研究可得出 PFS 数据, 进行异质性分析, 其  $I^2=79%$ ,  $P<0.00001$ , 故采用随机效应模型进行分析, 结果 (图 2) 显示,  $HR=1.14$  ( $95\%CI=1.04\sim1.26$ ,  $P=0.005$ ), 提示在 NSCLC 免疫治疗窗内应用抗生素可显著缩短 PFS。

2.3.2 OS 的比较 13 项研究可得出 OS 数据, 进行异质性分析, 其  $I^2=87%$ ,  $P<0.00001$ , 故采用随机效应模型进行分析, 结果 (图 3) 显示,  $HR=1.30$  ( $95\%CI=1.14\sim1.47$ ,  $P<0.0001$ ), 提示在 NSCLC 免疫治疗窗内应用抗生素可显著缩短 OS。

2.3.3 发表偏倚 应用 Egger 回归法和 Begg 秩相关法进行评价, 结果显示 PFS (Egger's test:  $P=0.066$ ; Begg's test:  $P=0.016$ ), OS (Egger's test:  $P=0.007$ ; Begg's test:  $P=0.669$ ), 说明纳入的文献有可能存在发表偏倚。

表 1 纳入研究的一般特征 (n)

Tab.1 Basic characteristics of included studies (n)

Reference	Time Window of ATB Exposure(d)	Patients (n) (ATB+/ATB-)	mPFS (t/month) (ATB+ vs ATB-)	mOS (t/month) (ATB+ vs ATB-)	HR for PFS (95%CI)	HR for OS (95%CI)	Quality
CHALABI <sup>[9]</sup>	-30 30	169/588	1.76 vs 2.79	8.5 vs 14.1	1.17(0.97-1.40) na	1.32(1.06-1.63) na	7
DEROSA <sup>[10]</sup>	-30 0	48/191	1.9 vs 3.8	7.9 vs 24.6	1.3(0.9-1.8) a	2.5(1.6-3.7) a	7
GALLI <sup>[11]</sup>	-30 90	27/130	2.2 vs 3.3	5.9 vs 11.9	1.053(1.016-1.092) a	1.064(1.030-1.099) a	7
HAKOZAKI <sup>[12]</sup>	-30 0	13/77	1.2 vs 4.4	8.8 vs >15	3.55(1.69-7.47) na	2.02(0.70-5.83) a	7
HUEMER <sup>[13]</sup>	-30 30	62/80	3.8 vs 4.0	14.6 vs 11.2	1.02(0.70-1.49) na	0.90(0.56-1.45) na	7
KADERBHAI <sup>[14]</sup>	-90 CO	15/59	3.8 vs 2.3	NA	1.09(0.57-2.10) na	NA	7
KIM <sup>[15]</sup>	-60 0	60/71	2 vs 7	4 vs 22	2.38(1.28-4.42) a	3.834(1.74-8.47) a	7
KULKARNI <sup>[16]</sup>	-30 240	87/61	5.0 vs 2.5	13.0 vs 8.0	0.5(0.3-0.7) na	0.5(0.3-0.8) na	NA
OUAKNINE <sup>[17]</sup>	-60 30	30/42	2.8 vs 3.3	5.1 vs 13.4	1.6(0.6-2.2) a	2.2(1.1-4.8) a	7
DO <sup>[18]</sup>	-30 192	87/22	NA	5.4 vs 17.2	NA	3.45(1.72-6.67) na	NA
PINATO <sup>[19]</sup>	-30 0	29/90	NA	2.5 vs 26	NA	3.4(1.9-6.1) a	8
SANTONI <sup>[20]</sup>	-60 30	37/103	3.5 vs 2.8	8.3 vs 15.3	1.41(0.88-2.27) na	2.21(1.3-3.74) na	7
SCHETT <sup>[21]</sup>	-60 0	33/185	1.4 vs 5.5	1.8 vs 15.4	3.45(1.44-8.29) a	3.73(1.34-10.40) a	8
ZHAO <sup>[22]</sup>	-30 30	20/89	3.73 vs 9.63	6.07 vs 21.87	3.45(1.79-6.67) a	2.86(1.30-6.25) a	7

ATB+: antibiotics exposure; ATB-: no antibiotics exposure; CO: concurrently; NA: not available; a: adjusted HR; na: not adjusted HR

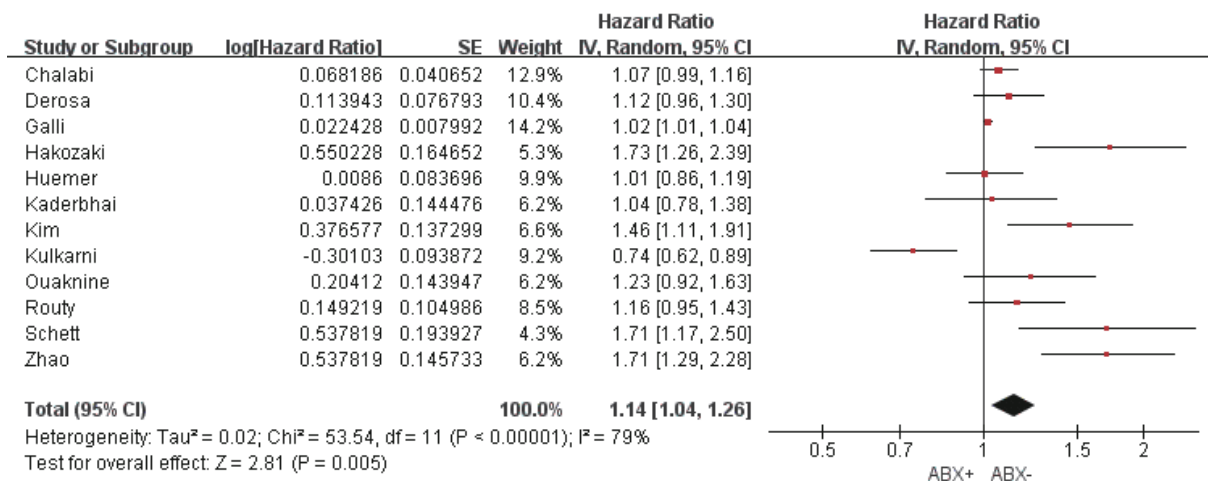


图 2 应用抗生素组与未应用抗生素组 PFS 比较的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis results of PFS between antibiotics exposed group and non-exposed group

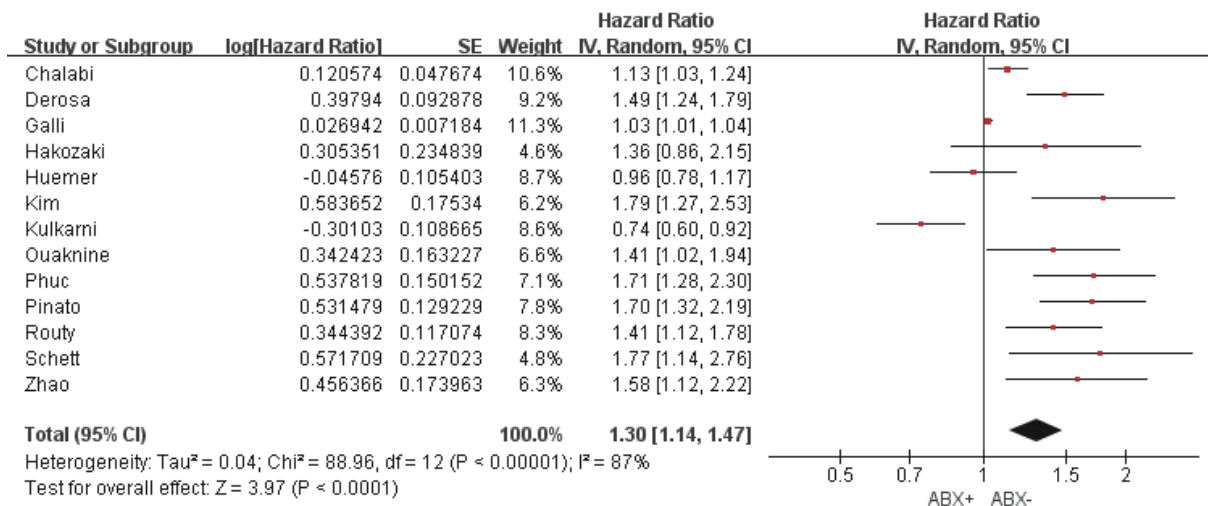


图 3 应用抗生素组与未应用抗生素组 OS 比较的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis results of OS between antibiotics exposed group and non-exposed group

### 3 讨论

免疫检查点抑制剂目前已经成为 NSCLC 的一种重要的、有效的治疗方法之一。在一线治疗中, KEYNOTE024<sup>[23]</sup> 和 KEYNOTE042<sup>[24]</sup> 临床研究显示, 帕博丽珠单抗单药对比化疗可显著延长 PD-L1 (TPS≥50%)NSCLC 患者的 PFS、OS; Keynote-021<sup>[25]</sup>、Keynote-189<sup>[26]</sup>、Keynote-407<sup>[27]</sup> 研究中发现, 帕博丽珠单抗联合化疗对比化疗可显著延长患者的 PFS 和 OS。随着多种国产免疫检查点抑制剂逐步应用至临床, 免疫治疗所需总费用也逐渐降低, 使得越来越多的 NSCLC 患者可以从免疫治疗中获益。在精准治疗时代, 需要继续寻找进一步提高免疫检查点抑制剂临床疗效的方法。

应用抗生素可导致肠道菌群失调<sup>[28]</sup>, 这一因素可能是影响免疫检查点抑制剂效果的原因之一。在无菌环境中使用广谱抗生素饲养 14 d 后的荷瘤小鼠, 使用 PD-1 抑制剂对其治疗的抗肿瘤效果和生存

情况明显差于在普通环境中饲养的荷瘤小鼠; 将对 PD-1 抑制剂治疗有效的 NSCLC 患者的粪便微生物群移植到前者小鼠肠道后, 可恢复 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果, 而将对 PD-1 抑制剂无效的 NSCLC 患者的粪便微生物群移植到前者小鼠肠道时, 未发现明显抗肿瘤效果<sup>[20]</sup>。另一研究<sup>[29]</sup> 显示, 荷瘤小鼠在使用 PD-L1 抑制剂的同时经口服用双歧杆菌制剂可显著增强 PD-L1 抑制剂的抗肿瘤效果, 这一过程通过增强 DC 的功能, 促进肿瘤微环境中的 CD8<sup>+</sup> 肿瘤特异性 T 细胞浸润并产生大量 IFN-γ 实现。

陆舜教授课题组的临床研究<sup>[30]</sup> 显示, 使用纳武单抗治疗晚期 NSCLC 患者, 治疗前肠道微生物群多样性更丰富的患者 PFS 较长 (mPFS: 209 vs 52 d), 通过分析菌群的构成情况时发现, 评估为 PR 或 SD 患者的肠道菌群中, 阿利斯贝斯属 (*alisticipes putredinis*)、普氏菌属 (*prevotella copri*)、双歧杆菌属 (*bifidobacterium*) 的含量较高, 评估为 PD 患者的

肠道菌群中, 瘤胃球菌属 (*Ruminococcus\_unclassified*) 含量较高。

NSCLC 患者因肿瘤原因导致身体一般情况欠佳以及基础免疫力下降, 感染发生率较高, 使用抗生素的几率相对较高<sup>[31]</sup>。本项研究显示, 免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 之前、同步或之后应用抗生素可显著缩短患者的 PFS 和 OS, 对治疗可能产生不利影响。因为纳入各项研究之间抗生素使用时间窗、患者分期及前期治疗情况、HR 校正因素各不相同, 导致数据异质性比较大; 目前有关抗生素在免疫检查点抑制剂治疗中的影响暂无大型随机对照临床试验结果, 主要以回顾性研究为主, 无法排除多种混杂因素的影响, 而且应用抗生素的患者与未使用抗生素的患者相比一般情况较差, 多种因素会影响本研究结果的准确性。因此, 本研究结果还需在未来的研究中进一步深入验证。

尽管结果存在一定的局限性, 但对准备进行免疫检查点抑制剂治疗的 NSCLC 患者, 治疗前一段时间内、处在免疫治疗中以及治疗结束的一段时间内需谨慎使用抗生素。此外, 当 NSCLC 患者因感染较重而必需使用抗生素时, 研究抗生素的使用途径、使用时间窗、抗生素种类以及经抗生素治疗后恢复肠道菌群构成等方向, 有望尽可能减小抗生素对免疫检查点抑制剂疗效的影响。

综上所述, 免疫检查点抑制剂治疗 NSCLC 之前、同步或之后应用抗生素可能显著缩短 PFS 和 OS, 对疗效可能会产生不利影响。

## [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] JIA L, ZHANG Q, ZHANG R X. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(2): 116-123. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0086.
- [3] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30167-6.
- [4] KIM T K, HERBST R S, CHEN L. Defining and understanding adaptive resistance in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(8): 624-631. DOI: 10.1016/j.it.2018.05.001.
- [5] CLAESON M J, CUSACK S, O'SULLIVAN O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. *PNAS*, 2011, 108(Suppl 1): 4586-4591. DOI: 10.1073/pnas.1000097107.
- [6] PALLEJA A, MIKKELSEN K H, FORSLUND S K, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(11): 1255-1265. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9.
- [7] LAZARUS G, AUDREY J, ISKANDAR A W B. Efficacy and safety profiles of programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer: a comprehensive systematic review[J/OL]. *Oncol Rev*, 2019, 13(2): 425 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857857/>. DOI:10.4081/oncol.2019.425.
- [8] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(3): 243-247. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2014.03.02.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.006.
- [10] DEROSA L, HELLMANN M D, SPAZIANO M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1437-1444. DOI: 10.1093/annonc/mdy103.
- [11] GALLI G, TRIULZI T, PROTO C, et al. Association between antibiotic-immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2019, 132: 72-78 [2020-05-12]. [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(19\)30395-2/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(19)30395-2/fulltext). DOI:10.1016/j.lungcan.2019.04.008.
- [12] HAKOZAKI T, OKUMA Y, OMORI M, et al. Impact of prior antibiotic use on the efficacy of nivolumab for non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2946-2952. DOI: 10.3892/ol.2019.9899.
- [13] HUEMER F, LANG D, WESTPHAL T, et al. Baseline absolute lymphocyte count and ECOG performance score are associated with survival in advanced non-small cell lung cancer undergoing PD-1/PD-L1 blockade[J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1014 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295966/>. DOI:10.3390/jcm8071014. DOI:10.3390/jcm8071014.
- [14] 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. DOI: 10.21873/anticancer.11680.
- [15] KIM H, LEE J E, HONG S H, et al. The effect of antibiotics on the clinical outcomes of patients with solid cancers undergoing immune checkpoint inhibitor treatment: a retrospective study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1100 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718585/>. DOI:10.1186/s12885-019-6267-z.
- [16] KULKARNI A, KUMAR M, PEASE D F, et al. Impact of antibiotics and proton pump inhibitors on clinical outcomes of immune check point blockers in advanced non-small cell lung cancers and metastatic renal cell cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): e20520 [2020-05-12]. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e20520](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20520). DOI:10.1200/jco.2019.

- 37.15\_suppl.e20520.
- [17] OUAKNINE KRIEF J, HELLY DE TAURIERS P, DUMENIL C, et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 176 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292005/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0658-1.
- [18] DO T P, HEGDE A M, CHERRY C R, et al. Antibiotic use and overall survival in lung cancer patients receiving nivolumab[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): e15109 [2020-05-12]. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.e15109](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e15109). DOI:10.1200/jco.2018.36.15\_suppl.e15109.
- [19] PINATO D J, HOWLETT S, OTTAVIANI D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1774-1778. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2785.
- [20] SANTONI M, PIVA F, CONTI A, et al. Re: gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(4): 521-522. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.05.033.
- [21] SCHETT A, ROTHSCHILD S I, CURIONI-FONTECEDRO A, et al. Predictive impact of antibiotics in patients with advanced non small-cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: Antibiotics immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(1): 121-131. DOI: 10.1007/s00280-019-03993-1.
- [22] ZHAO S, GAO G H, LI W, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 10-17 [2020-05-12]. [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(19\)30303-4/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(19)30303-4/fulltext). DOI:10.1016/j.lungcan.2019.01.017.
- [23] BRAHMER J R, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1600-1609. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3.
- [24] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [25] BORGHAEI H, LANGER C J, GADGEEL S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124-129. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.
- [26] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [27] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [28] RIOS-ARCE N D, SCHEPPER J D, DAGENAIS A, et al. Post-antibiotic gut dysbiosis-induced trabecular bone loss is dependent on lymphocytes[J/OL]. *Bone*, 2020, 134: 115269 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061677/>. DOI:10.1016/j.bone.2020.115269.
- [29] 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. DOI: 10.1126/science.aac4255.
- [30] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1378-1389. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.007.
- [31] DING L, YANG Z, LU J, et al. Characterization of phenotypic and genotypic traits of *Klebsiella pneumoniae* from lung cancer patients with respiratory infection[J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 237-245 [2020-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099416/>. DOI:10.2147/idr.s229085.

[收稿日期] 2020-08-15

[修回日期] 2021-01-10

[本文编辑] 黄静怡