生物信息学分析 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003386

抗生素与5-氟尿嘧啶治疗结直肠癌患者肿瘤转移的关系

张 越[1],王 伟[2],尹 琦[1]
（1.重庆医科大学公共卫生学院卫生检验教研室,重庆 401331;
2.重庆医科大学公共卫生学院医学与社会发展研究中心,重庆 401331）

【摘 要】**目的:**分析重庆地区抗生素治疗对接受5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)治疗的结直肠癌(colorectal cancer,CRC)患者肿瘤转移的影响,以期为抗生素在抗癌过程中的使用提供新的见解和策略。**方法:**回顾性收集2012年1月1日至2021年12月31日重庆市七家医院489例接受5-FU治疗的CRC患者的电子病历资料,采用单因素和多因素logistic回归分析抗生素治疗与接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的关系。**结果:**在接受5-FU治疗的CRC患者和接受5-FU治疗未感染的CRC患者中,接受抗生素治疗的患者的肿瘤转移风险降低(*OR*=0.410,95%CI=0.201~0.857,*P*<0.001;*OR*=0.277,95%CI=0.129~0.607,*P*=0.001)。使用青霉素的CRC患者的肿瘤转移可能性高于单独使用头孢的患者。**结论:**抗生素治疗是影响CRC患者肿瘤转移的保护因素,青霉素在抗癌过程的使用可能存在潜在风险,临床医生应谨慎考虑青霉素在5-FU治疗过程中的使用。

【关键词】抗生素;风险因素;5-氟尿嘧啶治疗;结直肠癌;肿瘤转移
【中图分类号】R978.1;R730.5;R73-37 【文献标志码】A 【收稿日期】2023-11-06

Association of antibiotics with tumor metastasis in colorectal cancer patients undergoing 5-fluorouracil treatment

Zhang Yue[1],*Wang Wei*[2],*Yin Qi*[1]
(*1. Department of Health Laboratory Technology,School of Public Health,Chongqing Medical University;*
2. Research Center for Medicine and Social Development,School of Public Health,Chongqing Medical University)

【**Abstract**】***Objective***: To analyze the influence of antibiotic therapy on tumor metastasis in patients with colorectal cancer (CRC) in Chongqing, who had undergone 5-fluorouracil (5-FU) treatment, aiming to provide novel insights and strategies regarding antibiotic usage in anticancer treatment. ***Methods***: The electronic medical records of 489 patients with CRC who underwent 5-FU treatment in seven hospitals in Chongqing from January 1, 2012 to December 31, 2021 were retrospectively collected. Both univariate and multivariate logistic regression analyses were utilized to discern the association between antibiotic treatment and tumor metastasis in patients with CRC who underwent 5-FU treatment. ***Results***: In patients with CRC who underwent 5-FU treatment and those who underwent 5-FU treatment without being infected, the risk for tumor metastasis was reduced in patients receiving antibiotic treatment (odds ratio [*OR*]=0.410, 95%CI=0.201-0.857, *P*<0.001; *OR*=0.277, 95%CI=0.129-0.607, *P*=0.001). The possibility of tumor metastasis was higher in patients with CRC undergoing penicillin treatment than in those receiving cephalosporins treatment alone (*P*<0.05). ***Conclusion***: Antibiotic treatment is a protective factor against tumor metastasis in patients with CRC. Penicillin usage during anticancer treatment may introduce potential risks. Clinicians should exercise caution when prescribing penicillin in conjunction with 5-FU treatment.

【**Key words**】antibiotics; risk factor; 5-fluorouracil treatment; colorectal cancer; tumor metastasis

抗生素是一类用于对抗病原体的药物,过度或不当使用会破坏肠道微生物群的平衡,对机体产生不利影响[1]。然而,在癌症患者的治疗过程中,使用抗生素作为抗癌治疗方案的一部分已成为常规治疗方法。由于癌症患者本身的免疫力较低,再加上手术、放疗和化疗等各种治疗手段,会进一步削弱他们的免疫系统,使其更容易受到感染的威胁。近年来,抗生素的研究逐渐扩展到了其在抗肿瘤治疗中的潜在作用[2-4],如何合理使用抗生素已成为一项挑战。

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是一种常见的胃肠道肿瘤,肿瘤转移是导致CRC患者预后不佳的主要原因之一[5]。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)是CRC治疗中常用的化疗药物之一,已被广泛用于不同阶段的CRC患者[6]。迄今为止,对于抗生

作者介绍:张 越,Email:2021110616@stu.cqmu.edu.cn,
研究方向:抗生素对恶性肿瘤治疗的影响。
通信作者:尹 琦,Email:yinqibio@cqmu.edu.cn。
基金项目:重庆医科大学智慧医学研究资助项目(编号:ZHYX202106)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1633.014
(2023-12-29)

素与5-FU治疗的CRC患者的肿瘤转移之间关系的研究还相对有限。本研究收集了489例接受5-FU治疗的CRC患者的电子病历资料，旨在探讨抗生素与接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移之间的潜在关联，以期为CRC治疗中抗生素使用提供新的见解和策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于CRC患者的电子病历进行回顾性研究，数据来源于重庆医科大学医渡云医学数据研究院大数据平台。研究对象包括2012年1月1日至2021年12月31日在重庆市7家医院确诊为CRC并接受5-FU治疗的489例患者。所有患者均通过病理活检和组织病理学确诊为CRC，并同意收集其临床和病理资料。纳入标准：①2012年1月1日至2021年12月31日在这7家医院住院门诊至少确诊过1次CRC且接受5-FU治疗的患者；②只有1种原发性癌症（CRC）的患者；③临床资料完整的患者，包括人口统计学信息、长期疾病记录、详细的治疗计划、诊断记录和用药记录。排除标准：①没有临床用药记录和/或临床数据不完整的患者；②患有严重基础疾病或其他器官原发性恶性肿瘤的患者。本研究经重庆医科大学医学研究伦理委员会审批同意，批准号：2023009号。

1.2 方法

本研究的涉及489例CRC患者，收集了患者的年龄、性别、吸烟状况、饮酒习惯、手术治疗情况、化疗情况、高血压、糖尿病，以及使用的抗生素类型和感染状况等信息。抗生素治疗定义为：CRC患者在电子病历中记录接受5-FU治疗前后30 d内使用的任何抗生素治疗。抗生素使用是基于常见六大类抗生素进行统计，包括β-内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类、磺胺类、四环素类和氯霉素类。解释变量分为二元变量，即“是”或“否”。本研究关注的临床结果是肿瘤转移，即患者在接受5-FU治疗后是否发生了转移。489例患者接受5-FU治疗后明确转移的纳入转移组共70例，未出现转移的纳入非转移组共419例。

1.3 统计学方法

采用R 4.2.0软件进行统计学分析。分类变量用频率和百分比来描述，卡方检验和Fisher确切概率法来分析组间差异。运用多因素logistic回归分析抗生素治疗对接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的影响。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的单因素分析结果

489例接受5-FU治疗的CRC患者，年龄介于24~91岁，其中男性307例，女性182例，男女比约为1.69∶1，14.31%的患者发生了肿瘤转移。在不同性别间的肿瘤转移率方面，研究结果表明性别之间没有出现统计学上的显著差异。此外，在吸烟和不吸烟患者之间，肿瘤转移率也没有显示出统计学差异。同样，无论患者是否伴随高血压或糖尿病，都未发现肿瘤转移率存在统计学差异（P>0.05）。肿瘤转移的CRC患者更可能是大于60岁的患者、吸烟的患者和发生感染的患者（P<0.05）。然而，接受抗生素治疗和手术治疗的CRC患者表现出较低的肿瘤转移率（P<0.05）。接受5-FU治疗的CRC患者的其他临床特征见表1。

表1 接受5-FU治疗CRC患者肿瘤转移的单因素分析（n，%）

临床特征	肿瘤转移		χ^2值	P值
	否	是		
年龄（岁）				
≤60	108（79.41）	28（20.59）	5.357	0.022
>60	311（88.10）	42（11.90）		
性别				
男	262（85.34）	45（14.66）	0.022	0.883
女	157（86.26）	25（13.74）		
吸烟				
否	336（88.19）	45（11.81）	7.918	0.005
是	83（76.85）	25（23.15）		
饮酒				
否	348（87.00）	52（13.00）	2.537	0.111
是	71（79.78）	18（20.22）		
手术				
否	43（66.15）	22（33.85）	21.514	0.000
是	376（88.68）	48（11.32）		
高血压				
否	326（84.90）	58（15.10）	0.633	0.426
是	93（88.57）	12（11.43）		
糖尿病				
否	375（85.62）	63（14.38）	0.000	1.000
是	44（86.27）	7（13.73）		
感染				
否	386（87.53）	55（12.47）	10.961	0.000
是	33（68.75）	15（31.25）		
抗生素治疗				
否	58（69.88）	25（30.12）	18.838	0.000
是	361（88.92）	45（11.08）		

2.2 接受5-FU治疗且未感染的CRC患者肿瘤转移的单因素分析结果

在接受5-FU治疗的CRC患者中，有441例患者使用了抗生素，但并非因感染性疾病而使用抗生素。患者年龄为24~91岁，其中，男性患者279例，女性患者162例，男女比约为1.72∶1。这一组患者中，12.47%的患者发生了肿瘤转移。在对未感染的CRC患者进行肿瘤转移的单因素分析后，研究结果显示（表2），不同年龄段的患者和患有糖尿病的患者之间的肿瘤转移率并没有出现统计学上的差异（P>0.05）。然而，肿瘤转移的CRC患者更可能是以下情况下的患者：年龄大于60岁、吸烟、饮酒，以及患有高血压（P<0.05）。另外，在接受抗生素治疗和手术治疗的CRC患者中，肿瘤转移率较低（P<0.05）。

表2 接受5-FU治疗且未感染的CRC患者肿瘤转移的单因素分析（n,%）

临床特征	肿瘤转移		χ^2值	P值
	否	是		
年龄				
≤60	98(80.99)	23(19.01)	5.728	0.017
>60	288(90.00)	32(10.00)		
性别				
男	242(86.74)	37(13.26)	0.260	0.610
女	144(88.89)	18(11.11)		
吸烟				
否	308(89.80)	35(10.20)	6.366	0.012
是	78(79.59)	20(20.41)		
饮酒				
否	321(89.17)	39(10.83)	4.037	0.045
是	65(80.25)	16(19.75)		
手术				
否	42(72.41)	16(27.59)	12.427	0.000
是	344(89.82)	39(10.18)		
高血压				
否	302(85.31)	52(14.69)	7.087	0.008
是	84(96.55)	3(3.45)		
糖尿病				
否	345(87.34)	50(12.66)	0.012	0.911
是	41(89.13)	5(10.87)		
抗生素治疗				
否	54(70.13)	23(29.87)	23.974	0.000
是	332(91.21)	32(8.79)		

2.3 接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的多因素分析

经过逻辑回归分析，接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的结果如表3。将单因素分析中具有统计学意义（P<0.05）的变量，逐一引入logistic回归模型。在CRC患者中，那些在接受5-FU治疗过程中使用抗生素的患者，相较于未使用抗生素的患者，其肿瘤转移的风险更低（OR=0.410，95%CI=0.201~0.857，P<0.001）。抗生素治疗对于接受5-FU治疗的CRC患者的肿瘤转移风险降低，而这一效应并不受到其他因素的干扰，包括患者的年龄、吸烟史、手术历史以及感染情况。同时，当未感染的CRC患者在接受5-FU治疗过程中使用抗生素时，其肿瘤转移的可能性也同样较低（OR=0.277，95%CI=0.129~0.607，P=0.001）。值得注意的是，抗生素的这种影响独立于患者的年龄、吸烟、饮酒、手术和高血压。

2.4 头孢、青霉素、头孢+青霉素组间的CRC患者肿瘤转移率比较

在接受抗生素治疗的CRC患者中，β-内酰胺类抗生素用药频率较高，尤其是头孢和青霉素类抗生素使用最为常见，进一步比较了头孢和青霉素的使用对肿瘤转移的影响。由表4可知，有351例CRC患者单独使用了头孢，15例CRC患者单独使用了青霉素，而29例CRC患者联合使用了头孢和青霉素。与单独使用头孢的CRC患者相比，那些单独使用青霉素或联合使用头孢和青霉素的患者肿瘤转移风险都明显增加（P<0.05）。

表3 抗生素与接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移相关性的logistic回归分析

变量	OR(95%CI)	P	SE
总体CRC患者			
模型1	0.289(0.166~0.512)	<0.001	0.287
模型2	0.323(0.181~0.585)	<0.001	0.298
模型3	0.326(0.181~0.598)	<0.001	0.304
模型4	0.467(0.233~0.970)	<0.001	0.363
模型5	0.410(0.201~0.857)	<0.001	0.368
未感染的CRC患者			
模型1	0.226(0.123~0.418)	<0.001	0.310
模型2	0.255(0.135~0.484)	<0.001	0.323
模型3	0.260(0.136~0.499)	<0.001	0.330
模型4	0.287(0.135~0.622)	0.001	0.388
模型6	0.286(0.135~0.620)	0.001	0.387
模型7	0.277(0.129~0.607)	0.001	0.393

注：以未使用抗生素组为参照组模型1：未校正模型；模型2：加入年龄校正；模型3：加入年龄、吸烟校正；模型4：加入年龄、吸烟和手术校正；模型5：加入年龄、吸烟、手术和感染校正；模型6：加入年龄、吸烟、手术和饮酒校正；模型7：加入年龄、吸烟、手术、饮酒和高血压校正

表4 接受5-FU治疗的CRC患者使用β-内酰胺类抗生素情况比较

变量	肿瘤转移		χ^2	P	OR(95%CI)
	否	是			
头孢	323	28			
青霉素	10	5	8.395	0.004	5.768(1.700~17.469)
头孢+青霉素	17	12	28.285	0.000	8.143(3.485~18.715)

3 讨 论

CRC与其他实体瘤一样，转移是导致患者生存率降低的重要影响因素，5-FU治疗在提高CRC患者的预后方面发挥了积极作用。近年来，抗生素扰乱肠道菌群对CRC患者治疗效果的影响引起了广泛的关注。因此，分析抗生素治疗对接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移的影响，有助于为CRC患者提供更好的治疗参考。本次研究以单因素分析提示与接受5-FU治疗的CRC患者肿瘤转移有关的因素，使用逐步回归方法，建立logistic回归模型，结果显示抗生素治疗在接受5-FU治疗的CRC患者中对肿瘤转移具有保护作用。同时比较了头孢与青霉素的使用，青霉素的使用可能会增加患者发生肿瘤转移的风险。

本研究与既往报道结果一致，即年龄[7]、吸烟[8]、饮酒[9]和感染[10]等因素都会影响癌症患者的预后。因此，控制吸烟、戒酒、定期体检以及根据患者的年龄和感染状况制定适当的治疗计划都是减少肿瘤转移风险和提高患者生存质量的重要措施。有趣的是，虽然在高血压患者中总体的肿瘤转移率没有

统计学差异，但未感染的CRC患者中高血压组的肿瘤转移率高于非高血压组。这提示需要更加关注CRC患者的基础病情，特别是在治疗计划中考虑高血压的影响。

越来越多的证据表明，抗生素暴露导致的肠道生态失调，会对CRC患者的治疗效果产生负面影响。一方面，肠道菌群可能会对免疫治疗产生不利影响。Abu-Sbeih H等[11]研究发现，在开始使用检查点抑制剂后60 d内接受抗生素治疗的患者总体反应率较低。另一方面，肠道菌群还可以调节宿主对化疗药物的反应影响化疗的效果。一项动物实验的研究表明，抗生素给药会破坏肠道菌群，导致5-FU抗肿瘤疗效降低[12]。然而，在人群研究中，观察到接受抗生素治疗的CRC患者肿瘤转移的风险降低。抗生素的使用可能在感染控制方面发挥了重要作用，有效地控制了潜在感染[13]。感染会引发免疫系统的炎症反应，促使癌细胞的生长和扩散。与此同时，感染也会对免疫系统产生不利影响，使其难以有效打击癌细胞[14-15]。可见，抗生素可以通过治疗感染来间接减少肿瘤转移的风险。

尽管这一发现突显了抗生素在CRC肿瘤转移中的潜在保护作用，但仍需要谨慎考虑抗生素种类的使用。抗生素的不当使用会导致肠道微生物群的不平衡，引发其他健康问题，例如肥胖、糖尿病、类风湿性关节炎和哮喘等[16-17]。本研究揭示了接受青霉素治疗的CRC患者可能面临较高的肿瘤转移率，这一观察结果可能与青霉素和头孢的药理学和免疫学效应的差异有关[18-19]，还可能与青霉素对肠道微生物群的影响有关[20]。青霉素的广谱抗菌活性可能会破坏肠道微生物的平衡，导致有害菌的过度生长，从而影响宿主免疫系统的正常功能。在CRC患者治疗中，临床医生需要根据患者的具体情况和治疗背景精确选择和使用抗生素，青霉素对CRC患者肿瘤转移的影响也有待进一步的机制研究。

综上所述，本研究表明抗生素治疗接受5-FU治疗的CRC患者中可能对肿瘤的转移产生积极的影响，但同时也观察到青霉素的使用可能会增加CRC患者的肿瘤转移率。需要注意的是，本研究存在一些局限性，包括来自医院电子病历数据的不准确性、遗漏和偏差，以及回顾性研究在因果关系推断上的限制。未来的研究需要采用更严密的研究设计、更完整的数据收集以及创新的统计方法，以验证抗生素对肿瘤患者预后的影响，并深入研究其详细机制。

参 考 文 献

[1] Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome[J]. Science, 2016, 352(6285): 544-545.

[2] 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.

[3] Lalani AA, Xie WL, Braun DA, et al. Effect of antibiotic use on outcomes with systemic therapies in metastatic renal cell carcinoma[J]. Eur Urol Oncol, 2020, 3(3): 372-381.

[4] Imai H, Saijo K, Komine K, et al. Antibiotics improve the treatment efficacy of oxaliplatin-based but not irinotecan-based therapy in advanced colorectal cancer patients[J]. J Oncol, 2020, 2020: 1701326.

[5] Yang L, Yang XL, He WZ, et al. Comparisons of metastatic patterns of colorectal cancer among patients by age group: a population-based study[J]. Aging, 2018, 10(12): 4107-4119.

[6] Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24: vi64-vi72.

[7] 何小双，徐丽娜，刘 冬，等. 基于年龄-时期-队列模型的2005—2016年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2023，30(11)：631-638.
He XS, Xu LN, Liu D, et al. Epidemiological characteristics of malignant tumors in the elderly in China from 2005 to 2016 based on age period cohort model[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2023, 30(11): 631-638.

[8] 丁依冉. 结肠癌化疗后复发转移的影响因素研究[J]. 中国社区医师，2023，39(26)：17-19.
Ding YR. Influencing factors of recurrence and metastasis after chemotherapy for colon cancer[J]. Chin Community Dr, 2023, 39(26): 17-19.

[9] 王珂珂. 结肠癌化疗患者发生复发转移的影响因素[J]. 中国民康医学，2021，33(17)：101-103.
Wang KK. Influencing factors of recurrence and metastasis in patients with colon cancer undergoing chemotherapy[J]. Med J Chin People's Heath, 2021, 33(17): 101-103.

[10] Zheng YQ, Chen Y, Yu KX, et al. Fatal infections among cancer patients: a population-based study in the United States[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(2): 871-895.

[11] Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, et al. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 242.

[12] Yuan L, Zhang SR, Li H, et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer [J]. Biomedecine Pharmacother, 2018, 108: 184-193.

[13] Zalewska-Kaszubska J, Górska D. Anti-inflammatory capabilities of macrolides[J]. Pharmacol Res, 2001, 44(6): 451-454.

[14] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.

[15] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41.

[16] Sommer F, Anderson JM, Bharti R, et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(10): 630-638.

[17] Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1265.

[18] Chang M, Mahasenan KV, Hermoso JA, et al. Unconventional antibacterials and adjuvants[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(4): 917-929.

[19] Greenberger P. 8. drug allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2): S464-S470.

[20] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review[J]. J Infect, 2019, 79(6): 471-489.

（责任编辑：周一青）