



(OSID码)

· 医学循证 ·

# 程序性死亡配体 1 与肺癌患者临床病理特征及预后关系的 Meta 分析

陈丽娜, 杨伟忠, 孔雨曦

**【摘要】** 目的 评价程序性死亡配体 1 (PD-L1) 与肺癌患者临床病理特征及预后的关系。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science, the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台及维普网等数据库, 检索时间自数据库建立至 2019 年 6 月, 筛选有关 PD-L1 与肺癌患者临床病理特征及预后关系的对照研究。采用 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析, 比较肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中 PD-L1 阳性率, 有无淋巴结转移及不同病理类型、不同 TNM 分期患者肺癌组织/细胞 PD-L1 阳性率, 并比较 PD-L1 阳性/阴性患者生存率。结果 最终纳入 9 篇文献, 包含 1 863 例患者。Meta 分析结果显示, 肺癌组织/细胞 PD-L1 阳性率高于正常组织/细胞 [OR=13.91, 95%CI (3.62, 53.38)], 有淋巴结转移的患者肺癌组织/细胞 PD-L1 阳性率高于无淋巴结转移的患者 [OR=2.73, 95%CI (1.59, 4.66)], 鳞癌患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于腺癌患者 [OR=0.70, 95%CI (0.50, 0.98)], TNM 分期 III + IV 期患者肺癌组织/细胞 PD-L1 阳性率高于 TNM 分期 I + II 期患者 [OR=2.24, 95%CI (1.79, 2.81)] ( $P < 0.05$ ); PD-L1 阳性、阴性患者生存率比较, 差异无统计学意义 [HR=0.74, 95%CI (0.39, 1.42),  $P=0.37$ ]。Egger's 检验结果显示, 报道 PD-L1 阳性、阴性患者生存率的文献无发表偏倚。结论 现有文献证据表明, PD-L1 与肺癌患者淋巴结转移、病理类型、TNM 分期关系密切, 但其与肺癌患者预后无明显相关性。

**【关键词】** 肺癌; 程序性死亡配体 1; 临床病理特征; 预后; Meta 分析

**【中图分类号】** R 734.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.006

陈丽娜, 杨伟忠, 孔雨曦. 程序性死亡配体 1 与肺癌患者临床病理特征及预后关系的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (3): 24-27, 33. [www.syxnf.net]

CHEN L N, YANG W Z, KONG Y X. Relations of PD-L1 to clinicopathologic feature and prognosis in patients with lung cancer: a Meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (3): 24-27, 33.

## Relations of PD-L1 to Clinicopathologic Feature and Prognosis in Patients with Lung Cancer: a Meta-analysis

CHEN Lina, YANG Weizhong, KONG Yuxi

Department of Respiratory Medicine, Red Cross Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543002, China

Corresponding author: CHEN Lina, E-mail: chenlina236@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the relations of PD-L1 to clinicopathologic feature and prognosis in patients with lung cancer. **Methods** Computer was used to search databases (such as PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, CMB, CNKI, Wanfang Data and VIP) to screen control studies about relations of PD-L1 to clinicopathologic feature and prognosis in patients with lung cancer from the construction of database to June 2019. RevMan 5.3 statistics software was used to complete this Meta-analysis, positive rate of PD-L1 was compared between lung cancer tissues/cells and normal tissues/cells, meanwhile positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells was compared in patients with lymphatic metastasis or not, with different pathological types and TNM stages, moreover survival rate was compared between patients with positive and negative expression of PD-L1. **Results** A total of 9 literatures were enrolled eventually, including 1, 863 cases. Meta-analysis results showed that, positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells was statistically significantly higher than that in normal tissues/cells [OR=13.91, 95%CI (3.62, 53.38)], positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells in patients with lymphatic metastasis was statistically significantly higher than that in patients without lymphatic metastasis [OR=2.73, 95%CI (1.59, 4.66)], positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells in patients with squamous carcinoma was statistically significantly higher than that in patients with adenocarcinoma [OR=0.70, 95%CI (0.50, 0.98)], positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells in patients with III - and IV -TNM stage was statistically significantly higher than that in patients with I - and II -

基金项目: 梧州市科学研究与技术开发计划项目 (201702005)

543002 广西壮族自治区梧州市, 梧州市红十字会医院呼吸内科

通信作者: 陈丽娜, E-mail: chenlina236@163.com

TNM stage [  $OR=2.24$ , 95% $CI$  (1.79, 2.81) ] ( $P<0.05$ ) ; there was no statistically significant difference in survival rate between patients with positive and negative expression of PD-L1 [  $HR=0.74$ , 95% $CI$  (0.39, 1.42) ,  $P=0.37$  ] .Egger's test results showed that, there was no publication bias in literatures reported survival rate between patients with positive and negative expression of PD-L1. **Conclusion** Available literature evidence suggests that, PD-L1 is closely related to lymphatic metastasis, pathological types and TNM stage in patients with lung cancer, but it is not significantly related to the prognosis.

**【Key words】** Lung cancer; PD-L1; Clinicopathological features; Prognosis; Meta-analysis

目前,肺癌是全球范围内发病率、病死率均较高的恶性肿瘤之一,其预后较差,5年生存率 $<15%$ <sup>[1]</sup>。据我国癌症中心发布的2015年统计数据,肺癌发病率位居全世界癌症首位<sup>[2]</sup>。肺癌常起病隐匿,患者确诊时多为中晚期,已失去根治性治疗时机,该阶段主要治疗措施为化疗或靶向治疗,但很多患者因存在癌细胞转移、对放化疗不敏感等而导致预后较差,病死率高达85%<sup>[3]</sup>。因此,寻找能有效改善肺癌患者预后、延长其生存时间的药物非常重要。免疫逃逸是肺癌进展的重要机制,其中T淋巴细胞在免疫逃逸过程中发挥着重要作用,而程序性死亡受体1(PD-1)与程序性死亡配体1(PD-L1)为负性调节T淋巴细胞的共刺激分子<sup>[4]</sup>。研究表明,PD-L1在肿瘤细胞中呈高表达<sup>[5]</sup>,但其在肺癌细胞中的表达及其与临床病理特征的关系尚未明确,相关研究结果结论不一致<sup>[6]</sup>。本研究采用Meta分析方法,旨在评价PD-L1与肺癌患者临床病理特征及预后的关系,以期寻找治疗肺癌的新药提供一定思路、依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 计算机检索PubMed、Web of Science, the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台及维普网等数据库,检索时间自数据库建立至2019年6月。中文检索词:肺癌,肺肿瘤,程序性死亡配体1,PD-L1;英文检索词:lung cancer, lung tumor, NSCLC, PD-L1。

### 1.2 文献纳入与排除标准

**1.2.1 文献纳入标准** (1)研究类型:公开发表的对照研究,语种仅限中英文;(2)研究目的:PD-L1与肺癌临床病理特征及预后的关系;(3)结局指标:肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中PD-L1阳性率、有无淋巴结转移患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率、不同病理类型患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率、不同TNM分期患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率、PD-L1阳性与阴性患者生存率。

**1.2.2 文献排除标准** (1)重复文献;(2)动物实验、会议摘要及综述;(3)无法获取相关数据的文献。

**1.3 文献筛选及数据提取** 由两名研究员严格按照文献纳入与排除标准独立完成文献筛选、数据提取并交叉核对,如遇分歧则讨论决定;数据提取内容包括第一作者、发表年份、国家、例数、年龄、ICH评估方法、PD-L1阳性率、有无正常肺组织对照、随访时间及结局指标等。

**1.4 文献质量评估** 由两名研究员采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)独立评价文献质量,该量表主要包括对象选择、可比性、结局和暴露3个方面,满分9分,以NOS评分 $\geq 6$ 分定义为高质量文献。

**1.5 统计学方法** 采用RevMan 5.3统计学软件进行Meta分析,计数资料以OR及其95%CI进行描述,生存率以HR及其95%CI进行描述。各文献间统计学异质性分析采用 $I^2$ 检验,以 $P>0.1$ 且 $I^2<50%$ 为各文献间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;以 $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50%$ 为各文献间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;采用Egger's检验分析文献发表偏倚。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初步检索文献1378篇,根据文献纳入与排除标准最终纳入9篇文献<sup>[6-14]</sup>进行合并分析,共包括1863例患者,文献筛选流程图见图1。

**2.2 纳入文献的基本特征及质量评价** 9篇文献均为回顾性研究,其中6篇<sup>[7-12]</sup>来自中国、2篇<sup>[6,13]</sup>来自日本、1篇<sup>[14]</sup>来自韩国;除文献[6]之外的文献均为高质量文献。纳入文献的基本特征及质量评估结果见表1。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中PD-L1阳性率比较** 5篇文献<sup>[7-11]</sup>比较了肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中PD-L1阳性率,各文献间有统计学异质性( $I^2=55%$ ,  $P=0.06$ ),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率高于正常组织/细胞,差异有统计学意义[ $OR=13.91$ , 95% $CI$  (3.62, 53.38),  $P=0.0001$ , 见图2]。

**2.3.2 有无淋巴结转移患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率比较** 4篇文献<sup>[7-10]</sup>比较了有无淋巴结转移患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率,各文献间无统计学异质性( $I^2=22%$ ,  $P=0.28$ ),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,有淋巴结转移患者肺癌组织/细胞中PD-L1阳性率高于无淋巴

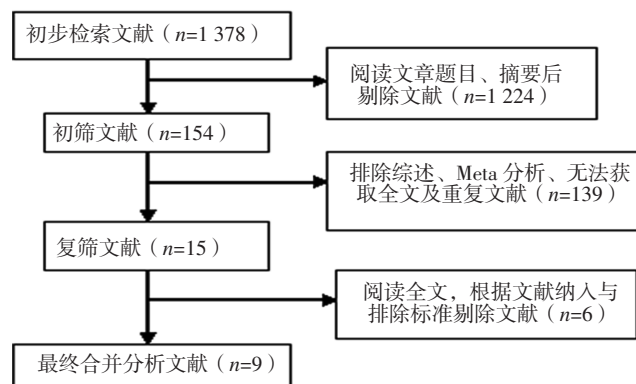


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表1 纳入文献的基本特征及质量评价

Table 1 Basic features and quality assessment of the involved literatures

第一作者	发表年份	国家	例数	中位年龄/平均年龄(岁)	ICH 评估方法	PD-L1 阳性率(%)	正常肺组织对照	随访时间/中位随访时间	结局指标	NOS 评分(分)
高锋 <sup>[7]</sup>	2019	中国	60	61	阳性着色率	61.67	有	有	①②④⑤	7
宋青雅 <sup>[8]</sup>	2017	中国	80	61	阳性着色率	56.30	有	有	①②③④	7
张垂斌 <sup>[9]</sup>	2016	中国	60	未提及	阳性着色率	61.70	有	有	①②③④	7
马薇 <sup>[10]</sup>	2011	中国	47	59	阳性着色率	48.93	有	有	①②③④	7
陈海珠 <sup>[11]</sup>	2017	中国	102	60	阳性着色率	58.80	有	有(25.7个月)	①③④	8
赵宁 <sup>[12]</sup>	2017	中国	122	61	阳性着色率	59.00	无	有	③④⑤	6
SHIMOJI <sup>[6]</sup>	2016	日本	220	未提及	组织化学评分	31.82	无	未提及	③⑤	5
ISHII <sup>[13]</sup>	2015	日本	102	70	阳性着色率	71.60	无	有(11.4个月)	⑤	7
SUN <sup>[14]</sup>	2016	韩国	1 070	63	阳性着色率	45.00	无	有(4.3年)	⑤	7

注: PD-L1= 程序性死亡配体 1, NOS= 纽卡斯尔-渥太华量表; ①为肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中 PD-L1 阳性率, ②为有淋巴结转移患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率, ③为不同病理类型患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率, ④为不同 TNM 分期肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率, ⑤为 PD-L1 阳性与阴性患者生存率

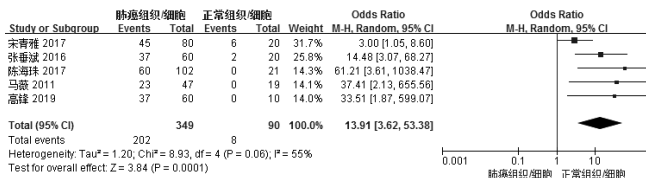


图2 肺癌组织/细胞与正常组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较的森林图  
Figure 2 Forest plot for comparison of positive rate of PD-L1 between lung cancer tissues/cells and normal tissues/cells

结转移患者, 差异有统计学意义[OR=2.73, 95%CI(1.59, 4.66), P=0.0003, 见图3]。

### 2.3.3 腺癌与鳞癌患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较

6 篇文献<sup>[6, 8, 10-12]</sup> 比较了腺癌与鳞癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率, 各文献有统计学异质性(I<sup>2</sup>=81%, P<0.0001), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 鳞癌患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于腺癌患者, 差异有统计学意义[OR=0.70, 95%CI(0.50, 0.98), P=0.04, 见图4]。

2.3.4 不同 TNM 分期患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较 7 篇文献<sup>[7-12, 14]</sup> 比较了不同 TNM 分期患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率, 各文献间无统计学异质性(I<sup>2</sup>=42%, P=0.11), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, TNM 分期 III + IV 期患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于 TNM 分期 I + II 期患者, 差异有统计学意义[OR=2.24, 95%CI(1.79, 2.81), P<0.00001, 见图5]。

2.3.5 PD-L1 阳性、阴性患者生存率比较 5 篇文献<sup>[6-7, 12-14]</sup> 比较了 PD-L1 阳性、阴性患者生存率, 各文献间有统计学异质性(I<sup>2</sup>=81%, P=0.0003), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, PD-L1 阳性、阴性患者生存率比较, 差异无统计学意义[HR=0.74, 95%CI(0.39, 1.42), P=0.37, 见图6]。

2.4 发表偏倚 Egger's 检验结果显示, 报道 PD-L1 阳性、阴性患者生存率的文献无发表偏移(t=1.679, P=0.097)。

## 3 讨论

近年来随着医学发展, 肺癌治疗取得重大进展, 但其病死率仍然较高, 主要原因为部分患者对化疗不敏感, 而靶向

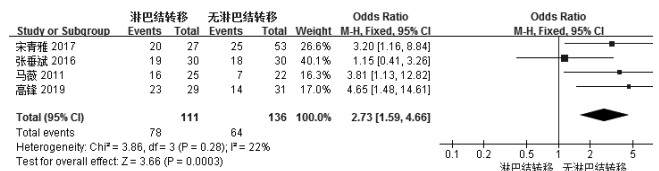


图3 有淋巴结转移的肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较的森林图  
Figure 3 Forest plot for comparison of positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells in patients with lymphatic metastasis or not

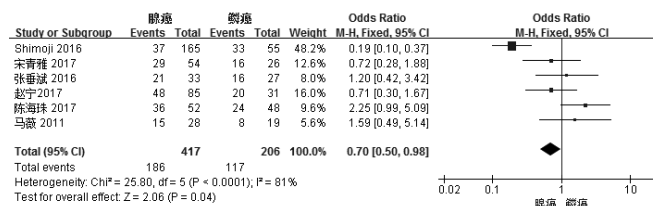


图4 腺癌与鳞癌患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较的森林图  
Figure 4 Forest plot for comparison of positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells between patients with adenocarcinoma and squamous carcinoma

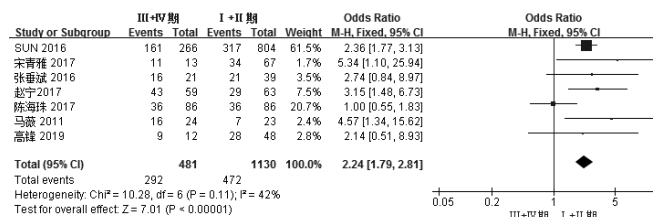


图5 不同 TNM 分期患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率比较的森林图  
Figure 5 Forest plot for comparison of positive rate of PD-L1 in lung cancer tissues/cells in patients with different TNM stages

治疗又仅对部分遗传异常患者敏感, 因此寻找治疗肺癌的新药仍迫在眉睫<sup>[15]</sup>。PD-L1 是 PD-1 的主要配体, 可表达于细胞表面, 并在多种癌细胞(如乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌、肺癌等)中呈高表达。既往研究表明, PD-L1 在肿瘤细胞免疫逃逸过程中具有重要作用; PD-L1 与 PD-1 结合具

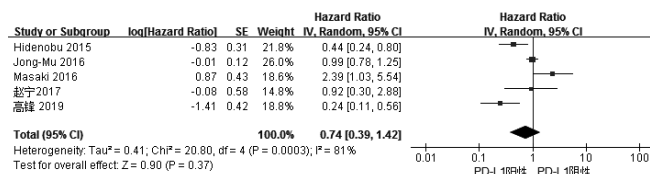


图6 PD-L1 阳性、阴性患者生存率比较的森林图  
Figure 6 Forest plot for comparison of survival rate between patients with positive and negative expression of PD-L1

有免疫应答负调控作用, 可经过一系列反应抑制 T 淋巴细胞增殖、细胞因子分泌, 诱导抗原特异性 T 淋巴细胞凋亡, 使癌细胞在宿主免疫监视中逃脱, 进而促进癌细胞转移<sup>[16]</sup>。目前, 通过阻断 PD-1/PD-L1 途径的抗体抑制剂已用于治疗不同类型肿瘤患者, 如抗 PD-1 抗体帕姆单抗治疗晚期恶性黑色素瘤<sup>[17-18]</sup>。因此, PD-1/PD-L1 抑制剂可能成为治疗肺癌的一种新的选择<sup>[19]</sup>。

本 Meta 分析共纳入 9 篇文献, 包括 1 863 例患者, 结果显示, 肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于正常组织/细胞, 有淋巴结转移者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于无淋巴结转移患者, 鳞癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于腺癌; TNM 分期 III + IV 期患者肺癌组织/细胞中 PD-L1 阳性率高于 TNM 分期 I + II 期患者; 但 PD-L1 阳性、阴性患者生存率间无统计学差异, 提示 PD-L1 与肺癌患者淋巴结转移、病理类型、TNM 分期关系密切, 与肺癌患者预后无明显相关性。本次 Meta 分析仍存在以下不足: (1) 9 篇文献均为回顾性研究, 可能存在混杂因素; (2) 本次 Meta 分析共纳入 1 863 例患者, 样本量较小; (3) 9 篇文献中 5 篇文献<sup>[6, 10-13]</sup>研究的是肺癌细胞中 PD-L1 表达情况, 3 篇文献<sup>[7-9, 14]</sup>研究的是肺癌组织中 PD-L1 表达情况; (4) 9 篇文献中仅 1 篇文献<sup>[13]</sup>的研究对象是小细胞肺癌, 其他 8 篇文献<sup>[6-12, 14]</sup>的研究对象均为非小细胞肺癌; (5) 9 篇文献研究肺癌患者无进展生存率较少, 故未分析 PD-L1 与肺癌患者无进展生存率的关系。

综上所述, PD-L1 与肺癌患者淋巴结转移、病理类型、TNM 分期关系密切, 但其与肺癌患者预后无明显相关性, 而鉴于本 Meta 分析存在一定的局限性, 结果结论仍需更多前瞻性、大样本量高质量文献进一步证实。

作者贡献: 陈丽娜、孔雨曦进行文章的构思与设计, 数据的收集、整理、分析; 陈丽娜、杨伟忠、孔雨曦进行结果分析与解释; 陈丽娜撰写论文, 并对文章整体负责, 监督管理; 陈丽娜、杨伟忠负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.  
[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[3] ZHENG Y W, LI R M, ZHANG X W, et al. Current adoptive immunotherapy in non-small cell lung cancer and potential influence of therapy outcome [J]. Cancer Invest, 2013, 31 (3): 197-205. DOI: 10.3109/07357907.2013.775294.  
[4] OKITA R, MAEDA A, SHIMIZU K, et al. PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66 (7): 865-876. DOI: 10.1007/s00262-017-1986-y.  
[5] 高建华, 王加营, 叶晓峰. PD-L1 在恶性肿瘤中的表达及研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33 (12): 1917-1921. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.12.036.  
[6] SHIMOJI M, SHIMIZU S, SATO K, et al. Clinical and pathologic features of lung cancer expressing programmed cell death ligand 1 (PD-L1) [J]. Lung Cancer, 2016, 98: 69-75. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.04.021.  
[7] 高峰, 钱文霞, 冯一中. 非小细胞肺癌中 TIM-3、PD-1、PD-L1 的表达与临床意义 [J]. 海南医学, 2019, 30 (2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.02.005. GAO F, QIAN W X, FENG Y Z. Expression and clinical significance of TIM-3, PD-1, PD-L1 in non-small cell lung cancer [J]. Hainan Medical Journal, 2019, 30 (2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.02.005.  
[8] 宋青雅. PD-L1 和 FOXM1 在 NSCLC 中的表达及临床预后的相关性分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.  
[9] 张垂斌. PD-L1、TLR4 的表达在非小细胞肺癌中的临床意义 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.  
[10] 马薇, 罗殿中, 陈源, 等. PD-L1 和 PD-1 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27 (9): 1551-1554. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.09.013. MA W, LUO D Z, CHEN Y, et al. Expression and clinical significance of PD-L1 and PD-1 in non-small cell lung cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27 (9): 1551-1554. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.09.013.  
[11] 陈海珠. PD-1 及 PD-L1 在 III a-N2 期非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.  
[12] 赵宇. 非小细胞肺癌组织中 PD-L1 表达的预后意义及其与临床因素相关性的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.  
[13] ISHII H, AZUMA K, KAWAHARA A, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10 (3): 426-430. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000414.  
[14] SUN J M, ZHOU W, CHOI Y L, et al. Prognostic significance of PD-L1 in Patients with non-small cell lung cancer: A large cohort study of surgically resected cases [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (7): 1003-1011. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.04.007.  
[15] GOLDFARB L, DUCHEMANN B, CHOUAHNIA K, et al. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST [J]. EJNMMI Res, 2019, 9 (1): 8. DOI: 10.1186/s13550-019-0473-1.

- [ 11 ] SASAKI J, IKEDA Y, KURIBAYASHI T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance [ J ]. *Clin Ther*, 2008, 30 ( 6 ): 1089-1101. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.017.
- [ 12 ] YOKOTE K, SAITO Y, CHIBA. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention ( CHIBA study ) [ J ]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16 ( 3 ): 297-298. DOI: 10.5551/jat.e1008.
- [ 13 ] SHIMABUKURO M, HIGA M, TANAKA H, et al. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus [ J ]. *Diabet Med*, 2011, 28 ( 7 ): 856-864. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03240.x.
- [ 14 ] MITA T, NAKAYAMA S, ABE H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia [ J ]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4 ( 3 ): 297-303. DOI: 10.1111/jdi.12032.
- [ 15 ] WANG Y B, FU X H, GU X S, et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [ J ]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7 ( 4 ): 89-96.
- [ 16 ] 严兆丹, 肖金华, 张令晖, 等. 匹伐他汀的降糖效果及其治疗糖尿病高胆固醇血症的疗效 [ J ]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13 ( 10 ): 813-816. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2014.10.014.
- YAN Z D, XIAO J H, ZHANG L H, et al. Pitavastatin effect and its effect on the treatment of diabetic's blood sugar [ J ]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 13 ( 10 ): 813-816. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2014.10.014.
- [ 17 ] 刘思宁, 栾天竹. 匹伐他汀、阿托伐他汀及瑞舒伐他汀对非糖尿病冠心病患者血糖代谢影响 [ J ]. *临床军医杂志*, 2016, 44 ( 5 ): 520-523. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.05.18.
- LIU S N, LUAN T Z. Effects of atorvastatin, rosuvastatin and pitavastatin on blood glucose metabolism in coronary heart disease patients without diabetes [ J ]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2016, 44 ( 5 ): 520-523. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.05.18.
- [ 18 ] 吴能森, 练汉健, 杜小安. 匹伐他汀治疗 2 型糖尿病合并高胆固醇血症临床疗效 [ J ]. *中国现代药物应用*, 2018, 12 ( 9 ): 119-120. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.09.067.
- [ 19 ] 景海燕. 匹伐他汀治疗糖尿病高胆固醇血症的疗效观察 [ J ]. *中国实用医药*, 2016, 11 ( 9 ): 154-155. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.09.107.
- [ 20 ] 曹洁. 匹伐他汀与阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者糖代谢影响的对比研究 [ D ]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- CAO J. Effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in patients with acute coronary syndrome [ D ]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2013.
- [ 21 ] 李洋. 匹伐他汀治疗糖尿病合并高胆固醇血症的临床效果观察 [ J ]. *中国医药指南*, 2016, 14 ( 5 ): 126-127. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.05.101.
- [ 22 ] 李鸣. 匹伐他汀对血糖的效应及其治疗糖尿病高胆固醇血症的临床疗效 [ J ]. *临床研究*, 2016, 24 ( 1 ): 74-75.
- [ 23 ] 贾兴泽. 匹伐他汀钙胶囊临床疗效及其对血糖影响的临床观察 [ D ]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [ 24 ] 黄占强, 吴悦陶, 王蓉, 等. 匹伐他汀及阿托伐他汀对老年 2 型糖尿病患者血脂、血糖的影响 [ J ]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31 ( 10 ): 614-617.
- HUANG Z Q, WU Y T, WANG R, et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on blood lipids and blood glucose in elderly type 2 diabetic patients [ J ]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2012, 31 ( 10 ): 614-617.
- [ 25 ] 胡秀慧, 李妙英, 王茜. 匹伐他汀治疗高脂血症临床效果的 Meta 分析 [ J ]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29 ( 7 ): 532-537.
- HU X H, LI M Y, WANG Q. Effect of pitavastatin on hyperlipidemia: a Meta-analysis [ J ]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2010, 29 ( 7 ): 532-537.

(收稿日期: 2019-11-22; 修回日期: 2020-02-01)

(本文编辑: 刘新蒙)

(上接第 27 页)

- [ 16 ] BERTUCCI F, FINETTI P, MAMESSIER E, et al. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST [ J ]. *Onco Immunology*, 2015, 4 ( 5 ): e1002729. DOI: 10.1080/2162402X.2014.1002729.
- [ 17 ] TARHINI A A, ZAHOOR H, YEARLEY J H, et al. Tumor associated PD-L1 expression pattern in microscopically tumor positive sentinel lymph nodes in patients with melanoma [ J ]. *J Transl Med*, 2015, 13: 319. DOI: 10.1186/s12967-015-0678-7.
- [ 18 ] TOSOIAN J J, MAMAWALA M, EPSTEIN J I, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 ( 30 ): 3379-3385. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
- [ 19 ] 张娣, 黄架旗, 张初峰, 等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肺癌中的研究进展 [ J ]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22 ( 6 ): 369-379. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.06.07.
- ZHANG D, HUANG J Q, ZHANG C F, et al. Progress on PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer [ J ]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22 ( 6 ): 369-379. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.06.07.

(收稿日期: 2019-12-20; 修回日期: 2020-02-14)

(本文编辑: 谢武英)