

- necol Obstet, 2018, 297 (1): 93-99.
- [15] Cheng Z. FoxO transcription factors in mitochondrial homeostasis [J]. Biochem J, 2022, 479 (4): 525-536.
- [16] Liu Y, Qin X, Lu X, et al. Effects of inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway on the pain of sciatic endometriosis in a rat model [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2019, 97 (10): 963-970.
- [17] Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR [J]. Fertil Steril, 2015, 104 (3): 655-664.
- [18] Da S L, Da B M, Da L C, et al. miR-532-3p: a possible altered miRNA in cumulus cells of infertile women with advanced endometriosis [J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42 (3): 579-588.
- [19] Hudson Q J, Proestling K, Perricos A, et al. The Role of Long Non-Coding RNAs in Endometriosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (21): 11425.
- [20] Li R, Sun R, Hicks G R, et al. Arabidopsis ribosomal proteins control vacuole trafficking and developmental programs through the regulation of lipid metabolism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (1): 89-98.
- [21] Zafari N, Bahramy A, Zolbin M M, et al. microRNAs as novel diagnostic biomarkers in endometriosis patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2022, 22 (4): 479-495.
- [22] Pokrovenko D A, Vozniuk V, Medvediev M V. MicroRNA let-7: A promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis [J]. Turk J Obstet Gynecol, 2021, 18 (4): 291-297.
- [23] Sahin C, Mamillapalli R, Yi K W, et al. microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (11): 5346-5353.
- [24] Cho S, Mutlu L, Zhou Y, et al. Aromatase inhibitor regulates let-7 expression and let-7f-induced cell migration in endometrial cells from women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2016, 106 (3): 673-680.
- [25] Wang H, Ni C, Xiao W, et al. Role of lncRNA FTX in invasion, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition of endometrial stromal cells caused by endometriosis by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (22): 1504.
- [26] Wang X Q, Wu P L, Zeng C, et al. Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 02381 Promotes the Proliferation and Invasion of Ovarian Endometrial Stromal Cells through the miR-27b-3p/CTNNB1 Axis [J]. Genes (Basel), 2022, 13 (3): 433.

• 临床研究 •

慢性阻塞性肺疾病对肺癌患者免疫治疗相关性肺炎风险影响的 Meta 分析

福建医科大学附属协和医院呼吸内科 (福州 350001) 陈新旺 薛 聃 黄峥慧 林 琼 陈湘琦¹

【摘要】 目的 系统评价合并慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 对肺癌患者发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎 (checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP) 风险的影响, 为该临床问题提供循证依据。方法 通过 PubMed、EMBASE、万方等数据库进行文献检索, 采用荟萃分析的方法, 以合并比值比 (odds ratio, OR) 评价 COPD 对 CIP 发生风险的影响。通过敏感性分析、亚组分析评估合并结果的可靠性。结果 共 7 项观察性研究、包含 20 668 例接受抗肿瘤免疫治疗的肺癌患者被纳入荟萃分析, 其中, 合并 COPD 与不合并 COPD 的患者分别为 5 993 例及 14 675 例。上述研究中 CIP 的发生率约为 2.49%~25.3%。我们的荟萃分析结果显示, 合并 COPD 不会增加肺癌免疫治疗并发 CIP 的风险, $OR=1.47$ [95%CI (0.91, 2.36), $P=0.11$], 敏感性分析提示结果稳定。亚组分析显示, 无论是合并美国或东亚国家的研究数据, COPD 均不增加肺癌患者 CIP 的发病风险。进一步根据接受胸部放疗患者的比例 ($\geq 40\%$ 或 $< 40\%$) 进行亚组分析, 结果显示在上述两组患者中, 合并 COPD 均不增加 CIP 发病风险。结论 对于接受抗肿瘤免疫治疗的肺癌患者, 合并 COPD 不会增加 CIP 的发病风险。

【关键词】 肺癌; 慢性阻塞性肺疾病; 免疫检查点抑制剂相关肺炎

【中图分类号】 R563; R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0025-07

Impact of chronic obstructive pulmonary disease on risk of immune checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with lung cancer: a meta-analysis CHEN Xinwang, XUE Dan, HUANG Zhenghui, LIN Qiong, CHEN

基金项目: 福建省医疗“创双高”建设经费资助 (闽卫医政 [2021] 76 号)

¹ 通信作者, Email: drchxq@163.com

Xiangqi. Department of Respiratory Medicine, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To evaluate concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on the risk of immune checkpoint inhibitor pneumonitis (CIP) in patients with lung cancer. **Methods** A meta-analysis was performed by searching literature through major electronic databases, including PubMed, EMBASE, and WanFang database. Pooled odds ratio (OR) was calculated to assess the effect of COPD on risk of CIP. Sensitivity analysis and subgroup analysis were conducted to examine the reliability of the pooled results. **Results** Seven eligible studies, involving 20, 668 lung cancer patients who received anti-tumor immunotherapy were enrolled in this meta-analysis. Among them, 5 993 patients had a history of COPD, while the rest 14, 675 patients did not. Prevalence of CIP ranged from 2.49% to 25.3%. Our pooled results showed concurrent COPD did not increase the risk of CIP [$OR = 1.47$, 95% confident interval (0.91, 2.36), $P = 0.11$]. This result was stable in sensitivity analysis. In subgroup analysis by incorporating data from different research sites, COPD did not raise the risk of CIP from either American studies or East Asian studies. Regardless of percentage of patients with history of thoracic radiotherapy ($\geq 40\%$ or $< 40\%$), concurrent COPD had no impact on the risk of CIP. **Conclusion** For patients with lung cancer who receive anti-tumor immunotherapy, concurrent COPD may not increase the risk of CIP.

【Key words】 lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; checkpoint inhibitors pneumonitis

据 2020 年全球癌症调查统计,肺癌是全球发病率第二位的恶性肿瘤,其死亡率位居恶性肿瘤的首位^[1]。近年来,免疫检查点抑制剂的应用将肺癌治疗带入了新的时代,在一定程度上提高了患者客观缓解率、持续缓解时间及总生存时间^[2]。常用的免疫检查点抑制剂包括程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 抑制剂、程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制剂、细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂。虽然免疫治疗为肺癌的治疗带来了曙光,但是其毒副反应却不容忽视,例如内分泌腺体损害、免疫检查点抑制剂相关性肺炎 (CIP)、心肌炎、结肠炎、肝炎等^[3]。对于接受免疫治疗的非小细胞肺癌患者,CIP 的发生率约为 3%~5%,高于其他类型肿瘤^[4-6]。在去除严格的临床研究排除标准后,研究显示 PD-1 或 PD-L1 抑制剂所致的 CIP 发生率甚至可达 19%^[7]。虽然 CIP 并不常见,但却能导致严重的后果。据统计,PD-1 或 PD-L1 抑制剂副作用导致死亡的患者中,约 35% 患者死于 CIP^[8]。因此,准确识别 CIP 的危险因素至关重要。一直以来,COPD 被认为是 CIP 的危险因素,但是这一观点缺乏充足的循证医学证据支持^[3]。临床上有不少肺癌患者会合并 COPD,对于此类患者,免疫治疗是否会造成更高的 CIP 发生率尚无定论^[9]。为此,本研究将采用荟萃分析的方法,通过汇聚相关的研究数据,系统评价 COPD 对肺癌患者 CIP 发病风险的影响。

1 资料与方法

1.1 荟萃分析规范: 本研究遵循 PRISMA 系统综

述与荟萃分析报告规范^[10],按照 MOOSE 流行动态观察性研究荟萃分析指南开展分析^[11]。

1.2 文献检索: 检索 PubMed、EMBASE、万方医学数据库获取相关文献。对文献的发表时间、发表语言不设限制。

1.3 文献纳入与排除标准:

1.3.1 纳入标准: 1) 研究对象为接受 PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 抗体免疫治疗的肺癌患者; 2) 研究结局为发生 CIP 与否, CIP 由肺部 CT 检查及医师综合评定来诊断; 3) 研究提供发生与未发生 CIP 的病例数、两组中合并与不合并 COPD 的例数。

1.3.2 排除标准: 1) 纳入其他类型肿瘤患者; 2) 动物实验或分子生物学研究; 3) 无可提取的数据; 4) 特殊类型研究: 荟萃分析、综述、评述、病例报道; 5) 重复发表及未公开发表的文献。

1.4 检索策略: 英文关键词包括 immune checkpoint、PD-1、PD-L1、CTLA-4、pneumonitis、lung cancer 等。中文关键词包括免疫治疗、免疫性肺炎、免疫检查点抑制剂相关性肺炎、肺癌等。相关主题词、自由词、近义词、关键词的英文全称将被组合用于检索。此外,阅读相关的重要的论著或综述中的参考文献,评估其是否也可纳入研究。

1.5 数据提取: 本研究从文献中提取以下资料,包括第一作者姓名、发表年份、研究时间、研究地点、研究设计、研究对象特征 (数量、肿瘤分期)、CIP 例数、合并 COPD 情况、免疫治疗药物等信息。文献检索与数据提取由 2 位作者独立开展,遇到分歧通过协商或咨询第 3 位作者协调解决。

1.6 文献质量评价: 由于纳入的研究均为观察性研究,因此采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

评分进行质量评价^[12]。NOS 共包含 8 条评分项目, 从以下 3 方面进行评估: 1) 研究对象的选择; 2) 组间的可比性; 3) 暴露或结局的评估。NOS 总分为 0~9 分, 评分越高代表方法学的质量越高。根据 NOS 评分, 文献的方法学质量可评定为低 (0~3 分)、中等 (4~6 分) 和高质量 (7~9 分)。

1.7 统计学分析: 本研究中荟萃分析统计均由 RevMan 5.3 处理 (Cochrane 网提供) 完成。录入各研究中合并 COPD 与不合并 COPD 组的总数及两组 CIP 的例数, 计算 OR 值及 95% 置信区间 (confidence interval, CI), 评价 COPD 对 CIP 风险的影响。通过 Cochrane Q 检验 ($P < 0.1$ 代表有统计学意义) 及 I^2 值来评价研究间的异质性, $I^2 < 25\%$ 、 $I^2 = 25\% \sim 75\%$ 、 $I^2 > 75\%$ 分别代表轻、中、高度异质性^[13]。采用随机效应模型进行荟萃分析, 以减少研究间异质性的影响。当异质性水平较高时, 采用敏感性分析检测单个研究对合并结果的影响。通过亚组分析探讨混杂因素对荟萃分析结果的影响。发表偏倚通过漏斗图定性评价, 检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索与筛选: 共检索到 283 篇文献。通过题目和摘要阅读, 排除了 103 篇重复文献。此后经初步筛选, 152 篇文献因“不相关研究、无可提取数据、特殊类型论文 (综述、案例报道、荟萃分析、评述文章)、重复发表”等原因被排除。此后, 经过全文阅读, 21 篇文献因不满足入选标准被排除。最终, 共 7 项符合条件的研究纳入荟萃分析。

2.2 研究特点与质量评价: 表 1 总结了本荟萃分析纳入研究的基本特征。研究地点涵盖了美国、中国、日本、韩国等国家。在纳入的研究中, 仅 1 项为前瞻性研究^[14], 其余均为回顾性设计^[15-20]。大部分研究为队列研究, 只有 1 项为病例对照研究^[17]。3 项为多中心研究^[14, 17, 20], 其余均为单中心研究^[15-16, 18-19]。Tiu 等^[20]的研究样本量最大 (19 758 例), 其余研究的样本量最多为 285 例。多数研究纳入了较高比例的中晚期肺癌患者, 3 项研究未对分期进行描述^[16-17, 20]。上述研究的 NOS 评分为 5~8 分, 因此总体方法学的质量评定为中上水平。

表 1 纳入研究的基本特征与质量评价

作者 发表年	研究时间	地点	研究设计	病例数/ 对照数	肺癌分期	CIP 发生率	免疫治疗药物	NOS 评分
Atchley (2021)	2004—2017	美国	多中心回顾性病例对照研究	30/285	未描述	9.5%	帕博利珠单抗 22.2%, 纳武利尤单抗 76.5%, 纳武利尤单抗+伊匹单抗 1.9%	7
Chao (2022)	2017—2020	中国	回顾性队列研究	20/144	I~II: 2.4% III~IV: 97.6%	12.2%	PD-1 或 PD-L1 抗体	8
Cho (2018)	2012—2017	韩国	回顾性队列研究	22/145	未描述	13.2%	帕博利珠单抗, 纳武利尤单抗, 纳武利尤单抗+伊匹单抗	8
LeClair (2021)	2018—2019	美国	回顾性队列研究	21/62	III: 100%	25.3%	度伐利尤单抗	6
Reuss (2021)	2007—2017	美国	回顾性队列研究	9/34	I~II: 25.6%; III~IV: 74.4%	19.0%	纳武利尤单抗 58.1%, 帕博利珠单抗 20.9%, 度伐利尤单抗 2.3%, 纳武利尤单抗+伊匹单抗 18.6%	6
Suzuki (2021)	2016—2018	日本	多中心前瞻性队列研究	20/118	III A~IV 期: 92.8%; 术后复发: 7.2%	14.5%	纳武利尤单抗 98.6%, 帕博利珠单抗 1.4%	6
Tiu (2022)	2014—2021	美国	多中心回顾性队列研究	254/19 504	未描述	2.49%	PD-1 单抗 76%, PD-L1 单抗 24%	5

注: PD-1, 程序性死亡受体 1; PD-L1, 程序性死亡受体配体 1。

2.3 COPD 对肺癌患者 CIP 风险的影响: 在纳入的研究中, 合并与不合并 COPD 的总病例数分别为 5 993 例、14 675 例, 共 376 例患者发生 CIP。在上述研究中, CIP 的发生率约为 2.49%~25.3%。

如图 1 所示, 合并 COPD 对肺癌患者免疫治疗并发 CIP 风险的 OR 值为 1.47 [95%CI (0.91, 2.36), $P = 0.11$]。各研究之间具有中度的异质性 ($I^2 = 54\%$)。

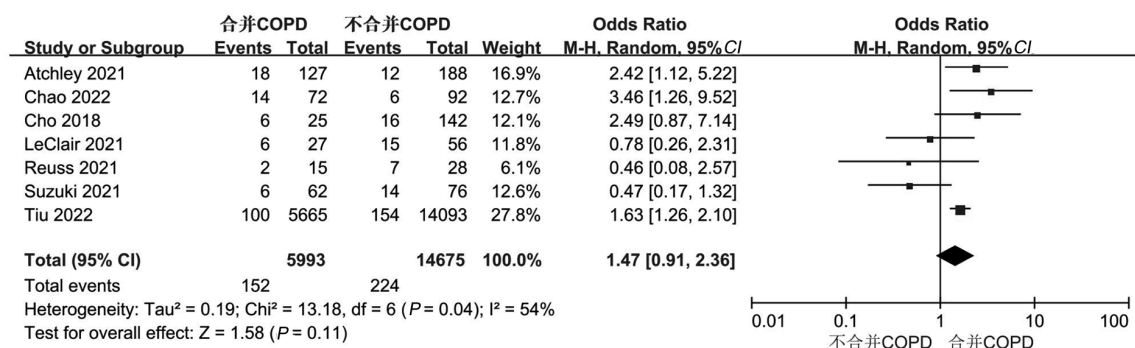


图 1 合并 COPD 对肺癌免疫治疗并发 CIP 风险的影响

2.4 亚组分析：由于 CIP 的发病特征可能存在人种和地区之间的差异性，因此我们根据研究地点进行了亚组分析，将纳入的文献分为美国和东亚国家研究（黄种人为主，包含中国、韩国及日本）两组。我们的亚组荟萃分析结果显示，无论是合并美国还是东亚国家的研究数据，合并 COPD 均不会增

加肺癌患者发生 CIP 的风险 [美国研究： $OR = 1.47$ ，95% CI (0.91, 2.37)， $P = 0.11$ ；东亚研究： $OR = 1.60$ ，95% CI (0.47, 5.38)， $P = 0.45$]。来自美国的研究具有中度的异质性 ($I^2 = 38\%$)，而东亚国家的研究之间具有较高异质性 ($I^2 = 76\%$)。见图 2。

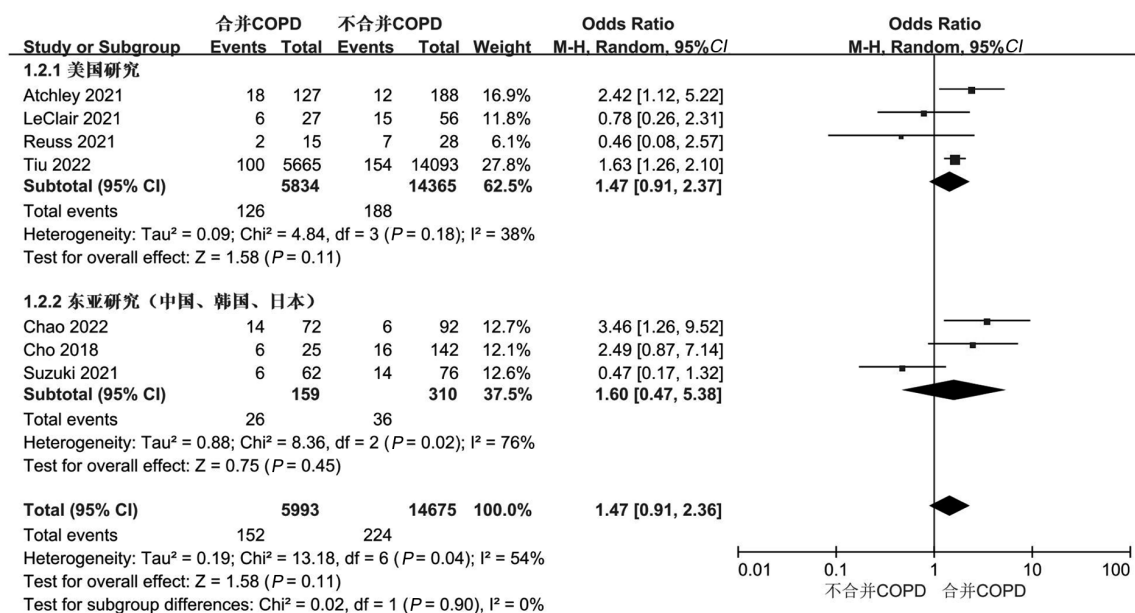
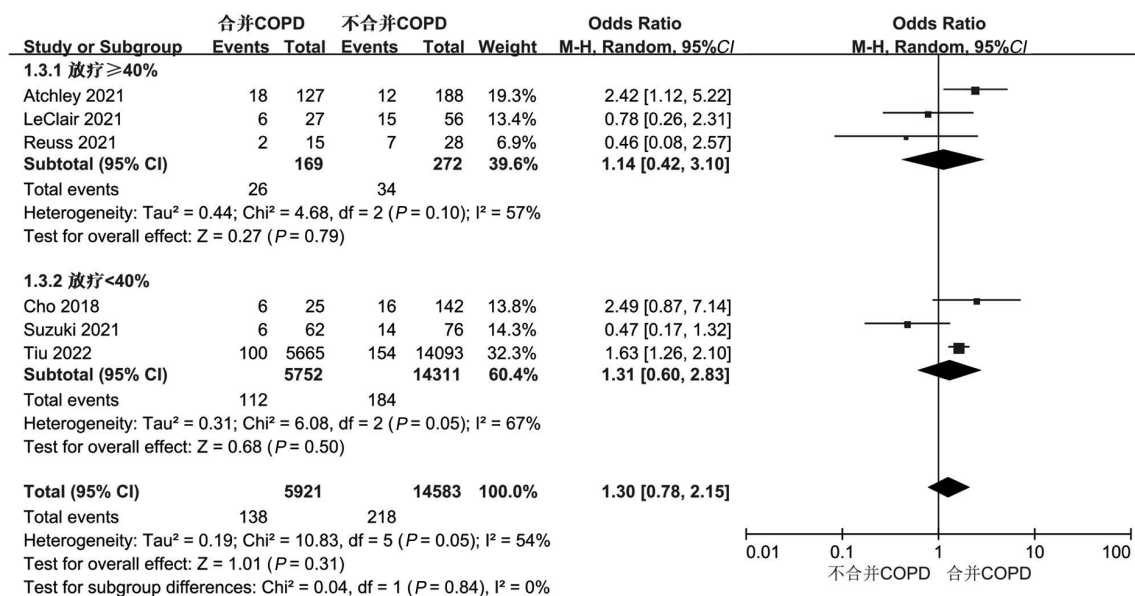


图 2 不同地区研究的荟萃分析结果

此外，由于肺癌放射治疗存在一定的放射性肺炎风险，且放疗本身亦是 CIP 的危险因素，其与并存的 COPD 可能交互影响增加接受免疫治疗的肺癌患者的 CIP 发病风险。因此，我们进一步根据接受放疗的患者比例 ($\geq 40\%$ 或 $< 40\%$) 进行亚组分析，结果显示合并 COPD 不会增加 CIP 的发病风险

[放疗 $\geq 40\%$ 组： $OR = 1.14$ ，95% CI (0.42, 3.10)， $P = 0.79$]；放疗 $< 40\%$ 组： $OR = 1.31$ ，95% CI (0.60, 2.83)， $P = 0.50$]，两个亚组的研究均具有中度的异质性 (I^2 分别为 57%、67%)。见图 3。



注: Chao 2022 的研究^[15]因未提及放疗比例而未被纳入亚组分析。

图 3 不同放疗比例的研究荟萃分析结果

2.5 敏感性分析与发表偏倚: 由于纳入的研究之间具有中度以上的异质性, 因此我们采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析, 以此评价研究结果的稳定性。结果显示在去除任意单一研究后合并结果并未明显改变, 提示荟萃分析结果较为可靠。对研究结果绘制漏斗图以此评价文献发表偏倚风险, 如图 4 所示, 漏斗图大致对称, 表明研究的发表偏倚风险较小。

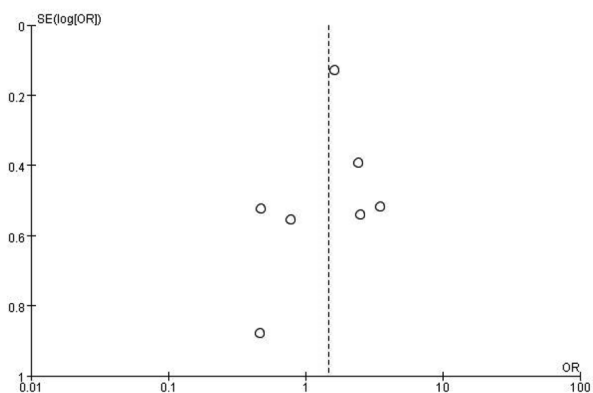


图 4 漏斗图分析发表偏倚

3 讨论

免疫检查点抑制剂主要通过恢复被抑制的免疫系统, 重建淋巴细胞对肿瘤的识别与攻击, 从而达到杀灭肿瘤细胞的作用, 但是随着免疫系统的激活, 此类药物可诱发 CIP 的发生^[9]。对于接受免疫治疗的肺癌患者, 药物临床试验显示 CIP 的发生率

约为 3%~5%^[6]。然而, 真实世界研究中 CIP 的发生率明显高于前者 (约 9.5%~25.3%)^[7,16-17,19], 这可能与医师对其的认知和诊断能力提升有关。CIP 在一定程度上制约了免疫治疗药物的使用, 部分患者需永久停药。虽然多数患者对糖皮质激素治疗敏感, 但 CIP 仍具有较高的致死率 (约 10%~17%左右), 严重危害患者预后^[21]。因此, 准确识别 CIP 的危险因素尤为重要。

目前, 已有诸多因素被认为与 CIP 风险相关, 例如: 吸烟、高龄、基础肺疾病 (哮喘、COPD、间质性肺病)、胸部放疗史、双免疫治疗、含铂化疗、体力评分 ≥ 2 分等^[9], 但研究结论并不一致。其中, 合并 COPD 是否影响肺癌患者 CIP 的风险备受关注。这是由于 COPD 本身属于肺癌的危险因素, 在肺癌患者中的患病率较高。在纳入的研究中, 约 15%~40% 免疫治疗的肺癌患者合并 COPD, 此类患者基础肺功能差, 一旦发生 CIP 可能造成更为严重的后果, 治疗难度明显增加^[9]。临床医生时常面临着该棘手问题, 即针对合并 COPD 的肺癌患者采用免疫治疗的安全性如何, 此类人群是否有更高的 CIP 发生率? 系统评价此热点问题, 有助于为临床诊疗提供新的循证依据。

传统观念认为, 合并 COPD 会增加免疫治疗并发 CIP 的风险, 该观点主要源于早期美国 FDA 对帕博利珠单抗治疗转移性非小细胞肺癌的总结报告, 即合并 COPD 或哮喘的患者 CIP 风险略高于对照组 (5.4% vs. 3.1%)^[22], 但是该研究中 CIP 仅

有 19 例, 不足以获得统计学差异。在后续的研究中, 关于 COPD 是否增加 CIP 风险仍然未能达成一致结论。一项回顾性队列研究显示, 合并 COPD 将使得 PD-1 或 PD-L1 免疫治疗的肺癌患者 CIP 风险提高 6 倍左右^[15]。然而, 有更多研究显示合并 COPD 与 CIP 风险无明显的相关性^[14, 16-19]。考虑到这些研究中病例样本量较小, 单个研究不具备高度的统计学效能, 通过将其纳入荟萃分析、扩大样本量之后, 可相对有效地降低混杂因素的影响, 更真实反映 COPD 与 CIP 之间的相关性。

与既往观念不同的是, 我们结果显示 COPD 不增加接受免疫治疗的肺癌患者并发 CIP 的风险。无论是合并来自美国或东亚国家的研究数据, 无论接受放疗比例的高低, 该观点均得以验证。本研究回答了“COPD 与肺癌免疫治疗并发 CIP 风险的相关性问题”, 对临床实践有一定的指导意义。本研究具有以下方面的局限性: 首先, 本研究通过二分类变量进行荟萃分析, 未对现有的 OR 值进行合并统计, 无法对各研究的混杂因素进行校正, 如: 吸烟、PD-L1 表达水平、病理类型、免疫治疗药物等因素, 可能存在一定的偏倚风险。其次, 纳入的研究仅 1 项是前瞻性设计, 其余均为回顾性研究, 后者对于观察 CIP 的危险因素有一定的局限性, 例如数据缺失、病例资料不完整可导致选择偏倚。最后, 虽然纳入的单个研究样本量相对小, 但在合并所有研究后样本量扩大到了 2 万余例, 因此荟萃分析结果仍具有较好的统计学效能。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Meng L F, Huang J F, Luo P H, et al. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Invest New Drugs, 2022, 40 (4): 810-817.
- [3] Friedman C F, Proverbs-Singh T A, Postow M A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. JAMA Oncol, 2016, 2 (10): 1346-1353.
- [4] Naidoo J, Wang X, Woo K M, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (7): 709-717.
- [5] 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.
- [6] Yin J, Wu Y, Yang X, et al. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by Anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism [J]. Front Immunol, 2022, 13: 830631.
- [7] Suresh K, Voong K R, Shankar B, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (12): 1930-1939.
- [8] Wang D Y, Salem J E, Cohen J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- [9] Kim S, Lim J U. Immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review of characteristics, incidence, risk factors, and management [J]. J Thorac Dis, 2022, 14 (5): 1684-1695.
- [10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. PLoS Med, 2009, 6 (7): e1000097.
- [11] Stroup D F, Berlin J A, Morton S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. JAMA, 2000, 283 (15): 2008-2012.
- [12] Wells G A, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [EB/OL]. Ottawa, Canada: Ottawa Hospital Research Institute, 2011 [2022-10-27]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [13] Higgins J P, Thompson S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. Stat Med, 2002, 21 (11): 1539-1558.
- [14] Suzuki Y, Karayama M, Uto T, et al. Assessment of Immune-Related Interstitial Lung Disease in Patients With NSCLC Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Multi-center Prospective Study [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15 (8): 1317-1327.
- [15] Chao Y, Zhou J, Hsu S, et al. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2022, 11 (2): 295-306.
- [16] Cho J Y, Kim J, Lee J S, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2018, 125: 150-156.
- [17] Atchley W T, Alvarez C, Saxena-Beem S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: real-world incidence, risk factors, and management practices across six health care centers in north carolina [J]. Chest, 2021, 160 (2): 731-742.
- [18] LeClair J N, Merl M Y, Cohenuram M, et al. Real-World incidence of pneumonitis in patients receiving durvalumab [J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23 (1): 34-42.
- [19] Reuss J E, Brigham E, Psoter K J, et al. Pretreatment Lung

- Function and Checkpoint Inhibitor Pneumonitis in NSCLC [J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2 (10): 100220.
- [20] Tiu B C, Zubiri L, Iheke J, et al. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10 (6): e004670.
- [21] Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management [J]. Front Immunol, 2021, 12: 663986.
- [22] Sul J, Blumenthal G M, Jiang X P, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death ligand 1 [J]. Oncologist, 2016, 21 (5): 643-650.

• 临床研究 •

右室心肌纵向应变评价二尖瓣狭窄患者右室收缩功能的临床研究

福建省泉州市第一医院心脏彩超室 (泉州 362000) 刘建平 周阿佩 邱金梅 洪丹丹 许洋洋 王清木

【摘要】 目的 应用二维斑点追踪成像技术评价二尖瓣狭窄患者右室心肌纵向应变, 探讨该技术在评价此类患者右室收缩功能中的临床应用价值。**方法** 随机选取我院收治的风湿性心脏病单纯二尖瓣狭窄患者 55 例, 经胸超声心动图测量二尖瓣瓣口面积 (MVA) 及右室收缩功能指标, 包含三尖瓣环收缩期峰值速度 (S')、三尖瓣环收缩期位移 (TAPSE)、右室做功指数 (RIME) 及右室面积变化分数 (FAC), 根据三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压 (PASP); 二维斑点追踪成像 (2D-STI) 测量右室游离壁纵向收缩期峰值应变 ($RVLS_{FW}$), 并根据 $RVLS_{FW}$ 值将患者分为两组, $RVLS_{FW} < -19\%$ 为 A 组, $RVLS_{FW} \geq -19\%$ 为 B 组。**结果** 两组患者 MVA、PASP、TAPSE、 S' 、RIMP、FAC 及 $RVLS_{FW}$ 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 $RVLS_{FW} \geq -19\%$ 的二尖瓣狭窄患者右室收缩功能减低更为明显 ($P < 0.05$); $RVLS_{FW}$ 与 PASP、RIMP 呈正相关关系 (r 值分别为 0.521、0.511, P 值均 < 0.05), 与 MVA、TAPSE、FAC、 S' 呈负相关关系 (r 值分别为 -0.521、-0.410、-0.435、-0.385, P 值均 < 0.05)。**结论** 右室心肌纵向应变能够评价二尖瓣狭窄患者右室收缩功能, 为临床提供更多可靠信息。

【关键词】 斑点追踪显像; 右室收缩功能; 二尖瓣狭窄

【中图分类号】 R445.1; R542.5⁺1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0031-04

Clinical study on right ventricular longitudinal strain for evaluating right ventricular function in mitral stenosis

LIU Jianping, ZHOU Apei, QIU Jinmei, HONG Dandan, XU Yangyang, WANG Qingmu. Department of Echocardiography, Quanzhou First Hospital, Quanzhou, Fujian 362000, China

【Abstract】 Objective To measure right ventricular longitudinal strain in patients with mitral stenosis (MS) by 2D speckle tracking imaging (2D-STI), and explore the clinical value of this technique in evaluating right ventricular systolic function in these patients. **Methods** Fifty-five patients with rheumatic mitral stenosis who were treated in our hospital were randomly selected. The mitral valve orifice area (MVA) and right ventricular systolic function index including tricuspid lateral annular systolic velocity (S'), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), RV index of myocardial performance (RIME) and right ventricular fractional area change (FAC) were measured by transthoracic echocardiography (TTE), and the pulmonary systolic pressure (PASP) was estimated by the tricuspid regurgitation method; 2D speckle tracking imaging (2D-STI) was used to measure the free-wall right ventricular longitudinal strain ($RVLS_{FW}$), and the patients were divided into two groups according to the $RVLS_{FW}$ value: group A with $RVLS_{FW} < -19\%$, and group B with $RVLS_{FW} \geq -19\%$. **Results** There were significant differences in MVA, PASP, TAPSE, S' , RIMP, FAC and $RVLS_{FW}$ between the two groups ($P < 0.05$), and the right ventricular systolic function decreased more significantly in patients with $RVLS_{FW} \geq -19\%$ mitral stenosis ($P < 0.05$); $RVLS_{FW}$ was positively correlated with PASP and RIMP ($r = 0.521, 0.511, P < 0.05$), and negatively correlated with MVA, TAPSE, FAC and S' ($r = -0.521, -0.410, -0.435, -0.385, P < 0.05$). **Conclusion** Right ventricular longitudinal strain can evaluate right ventricular systolic function in patients with mitral stenosis, and provide more reliable information for