

他汀类药物与食管癌预后相关性的 Meta 分析^Δ

崔红霞^{1*}, 王艳¹, 刘信^{2#} (1. 中国医科大学肿瘤医院辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042; 2. 中国医科大学肿瘤医院辽宁省肿瘤医院结直肠外科, 沈阳 110042)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0843-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.016



摘要 目的: 基于 Meta 分析方法, 评估他汀类药物的使用与食管癌预后之间的关系。方法: 系统检索 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library 和 Embase 4 个数据库自建库至 2023 年 9 月 1 日的关于他汀类药物暴露与食管癌预后之间关系的相关文献。使用 Stata 17.0 软件分析结局指标全因死亡率及恶性肿瘤特异性死亡率。结果: 根据纳入与排除标准进行文献筛选, 最终共有 8 篇文献 (26 553 例确诊为食管癌的患者) 被纳入 Meta 分析。合并结果表明, 他汀类药物的使用与食管癌患者的全因死亡率 ($HR=0.82, 95\%CI=0.77\sim0.87$)、恶性肿瘤特异性死亡率 ($HR=0.78, 95\%CI=0.70\sim0.86$) 均有显著相关性。在亚组分析中, 上述显著相关性仍然存在。敏感性分析和发表偏倚检测支持该研究结果的稳定性。结论: 目前的研究初步证实, 他汀类药物与食管癌患者的生存获益相关, 但需要更多的研究来验证该结论。

关键词 他汀类药物; 食管癌; 预后; Meta 分析

Meta-Analysis on Correlation Between Statin Therapy and Prognosis of Esophageal Cancer^Δ
CUI Hongxia¹, WANG Yan¹, LIU Xin² (1. Dept. of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China; 2. Dept. of Colorectal Surgery, Liaoning Cancer Hospital, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the correlation between statin therapy and prognosis of esophageal cancer based on Meta-analysis. METHODS: PubMed, Web of Science, the Cochrane Library and Embase databases were systematically retrieved to collect the relevant literature of correlation between statin exposure and prognosis of esophageal cancer from the establishment of the database to Sept. 1st, 2023. Stata 17.0 software was used to analyze prognosis indicators all-cause mortality and malignancy specific mortality. RESULTS: According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 8 articles (26 553 patients diagnosed with esophageal cancer) were included in the Meta-analysis. The combined results showed that statin therapy was significantly associated with all-cause mortality ($HR=0.82, 95\%CI=0.77\sim0.87$) and malignancy specific mortality ($HR=0.78, 95\%CI=0.70\sim0.86$) in patients with esophageal cancer. In the subgroup analysis, the above significant correlations existed. Sensitivity analysis and publication bias detection supported the stability of the results. CONCLUSIONS: Current study provides preliminary evidence that statins therapy is associated with a survival benefit in patients with esophageal cancer, yet more research is needed to validate the findings.

KEYWORDS Statins; Esophageal cancer; Prognosis; Meta-analysis

食管癌 (esophagus cancer, EC) 是全球第七大最常见的恶性肿瘤, 也是肿瘤相关死亡的第六大原因^[1]。据统计, EC 每年会导致 50 多万例恶性肿瘤患者死亡, 占全球恶性肿瘤总死亡人数的 5.3%。且食道癌在世界范围内的分布差异很大, 不同组织亚型的 EC 有着不同的流行病学特征。食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 在东亚、东非、南非和南欧的患病率较高, 相比之下, ESCC 在北美和欧洲其他地区的发病率相对较低^[2]; 而美国等西方国家以食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 为主, 主要与巴雷特食管、胃

食管反流病、肥胖、吸烟和男性等有关^[3]。尽管外科技术和新辅助治疗取得了相当大的进步, 但大多数 EC 患者的预后仍然很差。大多数患者在诊断时处于晚期, 通常只能接受姑息治疗。总体而言, EC 患者的 5 年生存率约为 20%^[4]。因此, 研究新的治疗方法以提高 EC 患者的生存率是非常必要的。近年来, 他汀类药物作为最有效的降胆固醇药物之一, 被广泛应用于动脉粥样硬化性心血管疾病。许多临床和临床前研究发现, 他汀类药物除具有降血脂作用外, 还具有抗肿瘤作用。研究表明, 他汀类药物主要通过抑制细胞增殖^[5]、抗血管生成^[6]、促凋亡^[7]和调节免疫^[8]发挥抗肿瘤作用。此外, 有随机对照试验也提出, 他汀类药物治疗可能会降低恶性肿瘤的发病率和死亡率^[9-10]。迄今为止, 已有几项研究探讨了他汀类药物的使用与 EC 患者发病风险以及生存率之间的关系, 然而,

Δ 基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目 (No. 2020-MS-060)
* 副主任药师。研究方向: 医院药学和临床药学。E-mail: 15940166854@163.com
通信作者: 副主任医师。研究方向: 消化道肿瘤的临床防治。E-mail: liuxin5626855@sina.com

其结果存在不一致和相互冲突。因此,本研究旨在进一步阐明他汀类药物的使用与 EC 患者预后之间的关系,为临床医师和他汀类药物使用者提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:当研究满足以下条件时,将其纳入 Meta 分析。(1)病理诊断为 EC 的患者;(2)通过比较 EC 患者中他汀类药物使用者与非使用者,探讨他汀类药物对 EC 患者生存的影响;(3)研究直接报告了全因死亡率或恶性肿瘤特异性死亡率的风险比(HR)和 95%CI,或提供了足够的数据来计算 HR 和 95%CI。

1.1.2 排除标准:当研究存在以下情况时,将其排除。(1)信件、社论、会议摘要、病例报告和综述;(2)除 EC 以外的其他疾病患者;(3)报告数据不足、重叠或重复的文章。

1.2 检索策略

系统检索 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library 和 Embase 等 4 个英文数据库,检索时限为数据库建立至 2023 年 9 月 1 日。采用 PICOS 原则,对英文数据库采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,主题词与各自自由词之间用逻辑运算符“OR”进行连接,各检索式之间以逻辑运算符“AND”进行连接,并根据各数据库不同的检索方式和特点进行适当调整。以 PubMed 为例,检索思路为“(statin OR statins OR atorvastatin OR rosuvastatin OR lipitor OR crestor OR lovastatin OR simvastatin OR pravastatin OR fluvastatin OR pitavastatin OR HMG-CoA-reductase inhibitor) AND (esophageal OR esophagus) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm) AND (survival OR prognostic OR prognosis)”。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究人员分别对符合条件的文献进行筛查及数据提取。检索数据库获取相关文献后,采用 Endnote 软件筛选删除重复文献,然后阅读题目与摘要进行初筛,阅读全文进行复筛,纳入符合本研究标准的文献。提取的信息包括第一作者、发表时间、研究地区、所属大洲、病理类型、研究样本量、结局指标和效应量等,当单变量和多变量分析结果同时存在时,选择后者作为更精确的结果处理。

1.4 质量评价

由于纳入的研究类型是队列研究,所以选用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入文献的质量进行评价,主要涉及 3 个方面,共 8 个条目,具体包括研究人群选择(共 4 分)、组间可比性(共 2 分)、暴露或结果评价(共 3 分);NOS 量表满分为 9 分,满足 1 个条目可得 1 分,质量评价范围为 0~9 分,其中 1~3 分为低质量研究,4~6 分为中质量研究,7~9 分为高质量研究,分值越高提示纳入研究的质量越好^[11]。

1.5 统计学方法

使用 Stata 17.0 统计软件对提取的数据进行分析,合并效应量为 HR 及其 95%CI。如果研究中描述了统计变量,则直接提取;如果未直接给出 HR,则通过 Engauge Digitizer 软件采用间断取点法对 Kaplan-Meier 生存曲线进行数据提取,再用 Tierney 表格计算出 HR 及其 95%CI。合并效应量之前检验纳

入文献的异质性,若 $I^2 \geq 50\%$ 或 $P < 0.05$,表明研究间存在异质性,需要采用随机效应模型进行分析,并进一步根据研究的一些特征(用药阶段、研究地区、用药剂量以及病理类型)进行亚组分析来寻找异质性的来源;若 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$,说明研究间存在的异质性较小,则采用固定效应模型。为了验证结果的可靠性和稳定性,可以采用删除单项研究法来进行敏感性分析。若删除后结果与之前的合并结果具有统计学意义上的差异,则认为此研究对总效应量影响大;反之,则无影响,可认为研究结果稳定性好。采用倒漏斗 Begg's 和 Egger's 检验来评估发表偏倚, $P < 0.05$ 说明存在显著的发表偏倚,进一步通过剪补法来评估结果是否稳健。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索数据库共获得相关文献 2 227 篇,删除重复文献 633 篇;阅读题目与摘要初筛,排除动物实验、综述、信件、会议、Meta 分析、社论等无关文献 1 538 篇;阅读全文复筛,进一步排除数据不完整及不符合纳入标准的文献 48 篇,最终共有 8 篇文献被纳入 Meta 分析,见图 1。

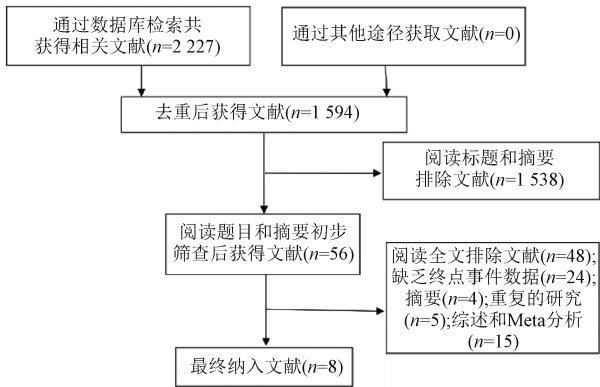


图 1 文献筛选结果

2.2 纳入文献的基本信息及质量评价

纳入的 8 篇文献均为英文文献,均为队列研究,共涉及 26 553 例确诊为 EC 的患者;来自北美洲的研究有 3 项,来自欧洲的研究有 3 项,来自亚洲的研究有 2 项;7 项研究调查了他汀类药物与 EC 全因死亡率的关系,7 项研究调查了他汀类药物与 EC 特异性死亡率之间的关系;8 项研究的 NOS 量表评分均 > 6 分,其中 1 项为 8 分,5 项为 7 分,2 项为 6 分,因此纳入的研究均为中高质量研究,见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 他汀类药物的使用与 EC 全因死亡率的关系:7 项研究^[12-16,18-19] 比较了他汀类药物使用者与非他汀类药物使用者的 EC 全因死亡率,其中 5 项研究用药阶段或病理类型不同,将其作为独立研究进行分析,最终共得到 12 个研究的 HR 及其 95%CI。各研究间存在异质性($I^2 = 55.8\%$),采用随机效应模型进行分析。汇总结果表明,他汀类药物的使用与 EC 全因死亡率有关($HR = 0.82, 95\%CI = 0.77 \sim 0.87$),见图 2。进一步从用药阶段、研究地区、用药剂量以及病理类型等方面进行亚组分析探究异质性的来源,结果表明,病理类型和用药剂量可能是异质性的来源,而其余 3 个因素均不是造成异质性的原

表 1 纳入文献的基本信息及质量评价

文献	研究类型	研究地区	TNM 分期	病理类型	样本量/例	结局指标	随访时间	NOS 量表评分/分
Abdelfatah 等(2022 年) ^[12]	队列	北美洲	I—Ⅲ期	EC	207	全因死亡率、特异性死亡率	45(0~142)个月 ^a	7
Alexandre 等(2016 年) ^[13]	队列	欧洲	—	EC、EAC、ESCC	4 445	全因死亡率、特异性死亡率	—	7
Cardwell 等(2017 年) ^[14]	队列	欧洲	—	EC、EAC、ESCC	1 921	全因死亡率、特异性死亡率	2 年 ^b	8
Chen 等(2023 年) ^[15]	队列	亚洲	I—Ⅳ期	ESCC	420	全因死亡率、特异性死亡率	2.88 年 ^a	7
Dighe 等(2021 年) ^[16]	队列	北美洲	I—Ⅳ期	EAC	371	全因死亡率	—	7
Kim 等(2022 年) ^[17]	队列	亚洲	—	EC	1 201	特异性死亡率	(7.6±1.2)年 ^b	6
Lacroix 等(2019 年) ^[18]	队列	欧洲	I—Ⅲ期	EC	6 238	全因死亡率、特异性死亡率	2.39(1.22~4.85)年 ^a	6
Nguyen 等(2018 年) ^[19]	队列	北美洲	I—Ⅳ期	EAC、ESCC	11 750	全因死亡率、特异性死亡率	—	7

注:“—”表示未报道;“a”表示中位数;“b”表示 $\bar{x}\pm s$ 。

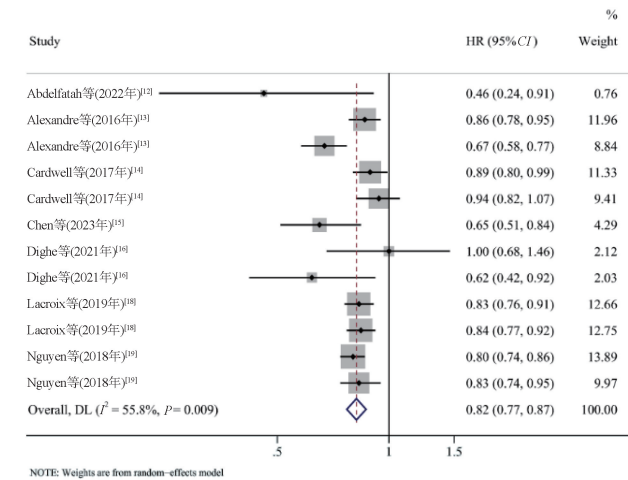


图 2 他汀类药物的使用与 EC 全因死亡率之间的关系

因;他汀类药物的使用与 EC 全因死亡率之间的关系不受用药阶段(诊断前、诊断后)、研究地区(北美洲、欧洲)、用药剂量(低剂量、高剂量)以及病理类型(EC、EAC、ESCC)的影响,无论用药阶段、研究地区、用药剂量和病理类型如何,他汀类药物的使用始终与 EC 全因死亡率有显著关系,见表 2。

表 2 他汀类药物使用与 EC 全因死亡率之间的亚组分析结果

亚组分类	研究数量/项	HR (95% CI)	异质性	
			$I^2/\%$	P
用药阶段	12			
诊断前	5	0.85(0.81~0.90)	4.7	0.380
诊断后	7	0.79(0.72~0.86)	67.4	0.005
研究地区	12			
北美洲	5	0.80(0.72~0.89)	32.2	0.207
欧洲	6	0.84(0.78~0.90)	64.1	0.016
亚洲	1	0.65(0.51~0.83)	—	—
用药剂量	6			
低剂量	3	0.66(0.60~0.73)	0.0	0.906
高剂量	3	0.71(0.65~0.78)	0.0	0.835
病理类型	10			
EC	3	0.83(0.76~0.90)	35.1	0.214
EAC	4	0.77(0.66~0.90)	31.6	0.222
ESCC	3	0.77(0.64~0.91)	32.2	0.229

注:“—”表示没有 I^2 值。

2.3.2 他汀类药物的使用与 EC 特异性死亡率的关系:7 项研究^[12-15,17-19]比较了他汀类药物使用者与非他汀类药物使用者的 EC 特异性死亡率,其中 4 项研究根据 EC 的不同病理类型有单独的 HR,其研究人群有所变化,将其作为独立的研究,最终共得到 11 个研究的 HR 及其 95%CI。各研究间存在显著异质性($I^2 = 72.8\%$),采用随机效应模型进行分析。汇总结果表明,他汀类药物的使用与 EC 更低的特异性死亡率有关($HR =$

0.78,95%CI=0.70~0.86),见图 3。从病理类型、用药阶段、研究地区以及用药剂量等方面进行亚组分析探究异质性的来源,结果显示,上述因素均不是造成异质性的原因;他汀类药物的使用与 EC 特异性死亡率之间的关系不受病理类型(EC、EAC、ESCC)、用药阶段(诊断前、诊断后)、研究地区(北美洲、欧洲、亚洲)以及用药剂量(低剂量、高剂量)的影响,无论病理类型、用药阶段、研究地区、用药剂量如何,他汀类药物的使用始终与 EC 特异性死亡率有显著关系,见表 3。

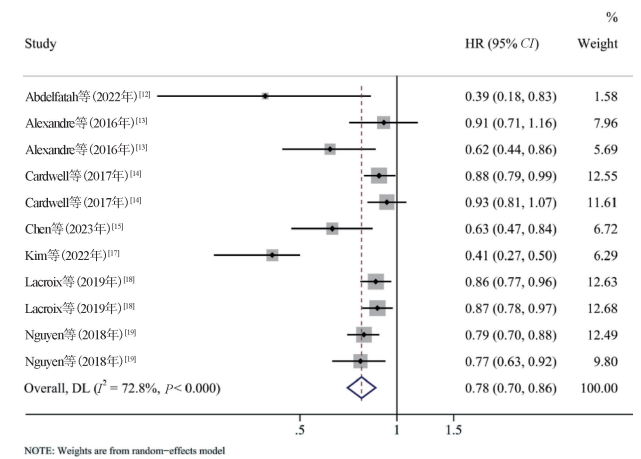


图 3 他汀类药物使用与 EC 特异性死亡率之间的关系

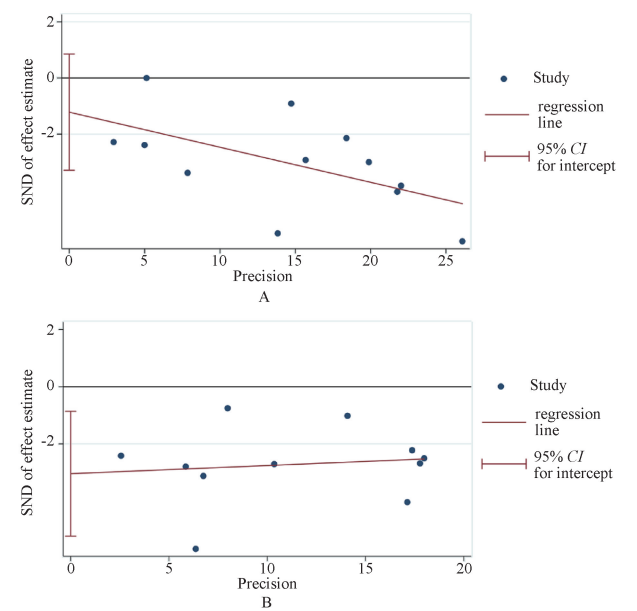
表 3 他汀类药物使用与 EC 特异性死亡率之间的亚组分析结果

亚组分类	研究数量/项	HR (95% CI)	异质性	
			$I^2/\%$	P
病理类型	11			
EC	4	0.78(0.68~0.89)	88.0	0.000
EAC	3	0.79(0.70~0.89)	31.1	0.234
ESCC	4	0.72(0.60~0.87)	31.5	0.223
用药阶段	11			
诊断前	4	0.79(0.70~0.88)	86.4	0.000
诊断后	7	0.81(0.73~0.90)	58.8	0.046
研究地区	11			
北美洲	3	0.76(0.65~0.89)	37.8	0.201
欧洲	6	0.87(0.83~0.92)	0.1	0.415
亚洲	2	0.51(0.33~0.78)	74.7	0.047
用药剂量	8			
低剂量	4	0.63(0.54~0.73)	0.0	0.945
高剂量	4	0.59(0.40~0.88)	76.9	0.005

2.4 发表偏倚分析

对于全因死亡率,Begg's 检验, $P = 0.537$,Egger's 检验, $P = 0.219$, P 均>0.05,未发现明显的发表偏倚;对于特异性死亡率,Begg's 检验, $P = 0.029$,Egger's 检验, $P = 0.012$, P 均<

0.05,提示纳入的研究之间可能存在潜在的发表偏倚,见图4。因此,采用剪补法进一步评估合并结果的稳定性。采用Liner法经过2次迭代后数据没有发生变化,说明研究结果是稳健的。



A. EC 全因死亡率;B. EC 特异性死亡率。

图4 他汀类药物的使用与EC全因死亡率、EC特异性死亡率的 Egger's 发表偏倚图

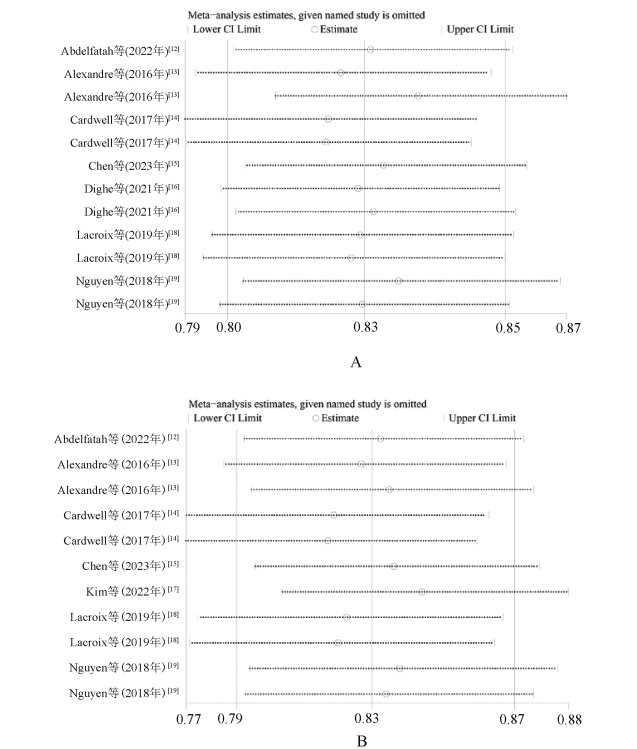
2.5 敏感性分析

为了验证结果的稳健性,采用依次剔除每项研究进行敏感性分析。结果显示,删除每项研究均不会引起合并的HR和95%CI出现明显变化,提示该研究结果较为稳健,见图5。

3 讨论

他汀类药物本作为调节血脂的常见药物,但最近大量研究发现他汀类药物在多种恶性肿瘤中有预防和治疗作用,包括胃癌、妇科肿瘤、前列腺肿瘤等^[20-22]。甲羟戊酸参与肿瘤发生和发展的多个环节,因此,抑制甲羟戊酸途径在抑制肿瘤细胞的生长中起着一定的作用。他汀类药物为3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,甲羟戊酸是HMG-CoA还原酶的直接产物。他汀类药物通过抑制HMG-CoA还原酶影响甲羟戊酸的合成,从而发挥抗肿瘤的作用^[23]。然而,目前关于他汀类药物与EC预后的相关性仍然没有达成普遍共识。

本研究主要分析了以下2个问题。(1)他汀类药物对EC预后是否有影响。本次Meta分析最终纳入了8项涉及26553例EC患者的研究,以探讨他汀类药物的使用与EC患者预后之间的关系。汇总结果表明,他汀类药物的使用与EC全因死亡率有关($HR=0.82,95\%CI=0.77\sim0.87$),他汀类药物的使用与EC特异性死亡率也有显著关系($HR=0.78,95\%CI=0.70\sim0.86$),提示他汀类药物对EC的预后存在积极的作用。本研究结果与既往研究结果一致^[24-25]。与既往Meta分析相比,本研究纳入了更多的样本量来证实他汀类药物与EC患者预后的相关性。(2)病理类型、用药阶段、研究地区以及用药剂量对EC的预后是否有影响。根据以上因素进行的亚组分析提示,各



A. EC 全因死亡率;B. EC 特异性死亡率。

图5 他汀类药物的使用与EC全因死亡率、EC特异性死亡率的敏感性分析

亚组中,他汀类药物与EC的预后都有显著关系。经过敏感性分析和发表偏倚检测,确定以上研究结果是稳健的。

本研究全面、系统地探讨了他汀类药物的使用与EC预后的关系,但本次Meta分析仍有以下局限性:(1)虽然在纳入标准中没有建立研究设计的纳入标准(回顾性研究或前瞻性研究均纳入),但纳入的研究都是回顾性研究,未来还需要更多大规模的前瞻性研究对结果加以印证。(2)患者年龄、性别、体重指数、疾病分期、抗肿瘤治疗方案的差异以及他汀类药物类别均可能导致纳入研究产生显著的异质性。然而,由于缺乏相关数据,无法基于这些变量进一步进行亚组分析。(3)虽然根据他汀类药物的使用剂量(低剂量和高剂量)进行了亚组分析,但无法进行更具体的基于剂量的效应分析,纳入的研究中仅有2项研究报告了根据限定日剂量(DDD)将他汀类药物的使用强度分为两类,但是其研究的DDD阈值不同。确定适当剂量的他汀类药物作为抗肿瘤治疗是非常必要的。建议在未来的临床研究中,应增加患者年龄、性别、体重指数、疾病分期、抗肿瘤方案和他汀类药物种类的资料描述,并规范他汀类药物的使用剂量和疗程。

综上所述,本研究发现使用他汀类药物与EC患者更好的生存结果相关,并且这种相关性与病理类型、用药阶段、研究地区和用药剂量无关。考虑到影响EC患者的预后有多种因素,未来针对特定患者(如同时放化疗患者、肥胖患者、晚期患者),仍然需要更多精心设计的、高质量的随机对照试验来验证上述结论。

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] SIMBA H, KUIVANIEMI H, LUTJE V, et al. Systematic review of genetic factors in the etiology of esophageal squamous cell carcinoma in African populations[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 642.
- [3] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1010-1021.
- [4] ALSOP B R, SHARMA P. Esophageal cancer[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(3): 399-412.
- [5] CHEN C Y, YANG Y F, WANG P C, et al. Simvastatin attenuated tumor growth in different pancreatic tumor animal models [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(11): 1408.
- [6] EL-KHASHAB I H. Antiangiogenic and proapoptotic activities of atorvastatin and *Ganoderma lucidum* in tumor mouse model via VEGF and caspase-3 pathways [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(4): 1095-1104.
- [7] OUAHOUD S, JACOBS R J, PEPPELENBOSCH M P, et al. Kinome-wide analysis of the effect of statins in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(12): 1978-1987.
- [8] SHWE T H, POTHACHAROEN P, PHITAK T, et al. Atorvastatin attenuates programmed death ligand-1 (PD-L1) induction in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8755.
- [9] JEONG I G, LIM B, YUN S C, et al. Adjuvant low-dose statin use after radical prostatectomy: the PRO-STAT randomized clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 5004-5011.
- [10] YULIAN E D, SIREGAR N C, SUDIJONO B, et al. The role of HMGR expression in combination therapy of simvastatin and FAC treated locally advanced breast cancer patients [J]. *Breast Dis*, 2023, 42(1): 73-83.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] ABDELFAHAT E, KUKAR M, MUKHERJEE S, et al. The anticancer effect of statins in obese esophageal cancer patients undergoing esophagectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 126(2): 268-278.
- [13] ALEXANDRE L, CLARK A B, BHUTTA H Y, et al. Association between statin use after diagnosis of esophageal cancer and survival: a population-based cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 854-865. E1.
- [14] CARDWELL C R, SPENCE A D, HUGHES C M, et al. Statin use after esophageal cancer diagnosis and survival: a population based cohort study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 48: 124-130.
- [15] CHEN W M, YU Y H, CHEN M, et al. Statin use during concurrent chemoradiotherapy with improved survival outcomes in esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched nationwide cohort study[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(8): 1082-1093.
- [16] DIGHE S G, YAN L, MUKHERJEE S, et al. Clinical and lifestyle-related prognostic indicators among esophageal adenocarcinoma patients receiving treatment at a comprehensive cancer center [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4653.
- [17] KIM D S, KIM H J, AHN H S. Statins and the risk of gastric, colorectal, and esophageal cancer incidence and mortality: a cohort study based on data from the Korean national health insurance claims database[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(10): 2855-2865.
- [18] LACROIX O, COUTTENIER A, VAES E, et al. Statin use after diagnosis is associated with an increased survival in esophageal cancer patients: a Belgian population-based study [J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(4): 385-393.
- [19] NGUYEN T, KHAN A, LIU Y, et al. The association between statin use after diagnosis and mortality risk in patients with esophageal cancer: a retrospective cohort study of United States veterans[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(9): 1310.
- [20] SEO S I, PARK C H, KIM T J, et al. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(4): 1217-1231.
- [21] CHEN Y L, HAN L, ZHENG A. Association between statin use and the risk, prognosis of gynecologic cancer: a meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 268: 74-81.
- [22] SUN J X, LIU C Q, ZHONG X Y, et al. Statin use and the risk of prostate cancer biochemical recurrence following definitive therapy: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 887854.
- [23] STRYKOWSKA-GÓRA A, KARCZMAREK-BOROWSKA B, GÓRA T, et al. Statins and cancers[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(3): 167-175.
- [24] MEI Z B, LIANG M N, LI L Z, et al. Effects of statins on cancer mortality and progression: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts including 1, 111, 407 individuals [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(5): 1068-1081.
- [25] GRAY R T, COLEMAN H G, HUGHES C, et al. Statin use and survival in colorectal cancer: results from a population-based cohort study and an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 45: 71-81.

(收稿日期:2024-01-09 修回日期:2024-03-03)

(上接第 842 页)

- [72] 张学奎. 加味真武汤治疗早期糖尿病肾病 85 例临床观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2010, 21(5): 271-272.
- [73] 张银银. 参芪真武汤治疗糖尿病肾脏病脾肾阳虚证的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [74] 张宇, 李建平, 张元丽. 真武汤加减联合氯沙坦钾片治疗老年早中期糖尿病肾病临床疗效及对 TLR4/MYD88 通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1687-1690.
- [75] 周英. 加味真武汤治疗糖尿病肾病的临床与实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [76] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(2): 190-197.
- [77] 高彦彬, 刘铜华, 南征, 等. 糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(6): 548-552.

(收稿日期:2023-12-25 修回日期:2024-03-11)