

# 大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响<sup>△</sup>

李胜愉<sup>\*</sup>, 杨盛贤, 曾爱苹, 谢一举, 韦生伟, 蒙晓珍, 黄彩球<sup>#</sup>(广西医科大学附属武鸣医院神经内科, 广西南宁 530199)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)07-0816-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.011

**摘要** 目的:探讨大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响。方法:选取2017年3月至2021年3月广西医科大学附属武鸣医院收治的急性脑梗死患者196例作为研究对象。通过随机数字表法,患者被分为观察组和对照组。观察组98例患者的治疗方式为大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶,对照组98例患者的治疗方式为大剂量阿托伐他汀联合尿激酶。观察两组患者的临床疗效,治疗前后美国国立卫生研究院卒中神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分、日常生活活动(activity of daily living,ADL)评分,总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平。结果:观察组患者的总有效率为95.92%(94/98),对照组患者的总有效率为91.84%(90/98),两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗42d后,两组患者的NIHSS评分较治疗前明显降低,且观察组患者明显更低;两组患者的ADL评分较治疗前明显升高,且观察组患者明显更高,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗42d后的TC、TG和LDL-C水平较治疗前明显更低,HDL-C水平较治疗前明显更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗42d后的TC、TG、LDL-C和HDL-C比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗42d后的TNF- $\alpha$ 、hs-CRP和MMP-9水平较治疗前明显降低,且观察组患者的降低程度较对照组明显更大,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:与大剂量阿托伐他汀联合尿激酶相比,大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶在改善急性脑梗死患者神经功能损伤、恢复日常生活能力和降低炎症反应方面更具优势。

**关键词** 阿托伐他汀;阿替普酶;尿激酶;急性脑梗死

## Effects of High-Dose Atorvastatin Combined with Alteplase on Serum Inflammatory Factors and Neurological Function in Patients with Acute Cerebral Infarction<sup>△</sup>

LI Shengyu, YANG Shengxian, ZENG Aiping, XIE Yiju, WEI Shengwei, MENG Xiaozhen, HUANG Caiqiu (Dept. of Neurology, Wuming Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Nanning 530199, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of high-dose atorvastatin combined with alteplase on serum inflammatory factors and neurological function in patients with acute cerebral infarction. **METHODS:** Totally 196 patients with acute cerebral infarction admitted into Wuming Hospital of Guangxi Medical University from Mar. 2017 to Mar. 2021 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table. Ninety-eight patients in the observation group were treated with high-dose atorvastatin combined with alteplase, and 98 patients in the control group received high-dose atorvastatin combined with urokinase. Clinical efficacy, national institutes of health stroke scale (NIHSS) score, activity of daily living (ADL) score, total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels before and after treatment in two groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group was 95.92% (94/98), and the total effective rate of the control group was 91.84% (90/98), with no statistically significant difference between two groups ( $P>0.05$ ). After 42 d of treatment, the NIHSS scores of two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group was significantly lower; the ADL score was significantly higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After 42 d of treatment, the levels of TC,

<sup>△</sup> 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(No. Z20190207)

<sup>\*</sup> 副主任医师,博士研究生。研究方向:脑血管疾病及神经介入。E-mail:2480144952@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任医师。研究方向:脑血管病。E-mail:tengoooba@126.com

TG and LDL-C of two groups were significantly lower than those of the same group before treatment, and the levels of HDL-C were significantly higher than those of the same group before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 42 d of treatment, there was no significant difference in levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C between two groups ( $P > 0.05$ ). After 42 d of treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , hs-CRP and MMP-9 in two groups were significantly lower than those before treatment, and the reduction in the observation group was significantly greater than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Compared with high-dose atorvastatin combined with urokinase, high-dose atorvastatin combined with alteplase has advantages in improving neurological damage, restoring the ability of daily life and reducing the inflammation in patients with acute cerebral infarction.

**KEYWORDS** Atorvastatin; Alteplase; Urokinase; Acute cerebral infarction

急性脑梗死患者的救治关键是尽早有效地再通阻塞血管,实现缺血脑组织的再次供血供氧。阻塞血管再通的方法有静脉和动脉溶栓、手术取栓等<sup>[1]</sup>。阿替普酶和尿激酶都是临床常见且被证实有效的溶栓药,通过激活纤溶酶原为纤溶酶而发挥溶栓作用<sup>[2]</sup>。近年来的研究结果发现,大剂量他汀类药物辅助治疗可以提高溶栓药的疗效,他汀类药物具有调节血脂的作用,而血脂异常被认为是脑梗死的重要病因<sup>[3]</sup>。本研究对比分析了大剂量阿托伐他汀分别联合阿替普酶、尿激酶对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2017 年 3 月至 2021 年 3 月广西医科大学附属武鸣医院收治的急性脑梗死患者 196 例作为研究对象,详细收集患者的临床资料。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中急性脑梗死的诊断标准<sup>[4]</sup>;通过核磁共振成像和 CT 等影像学检查确诊;患者家属签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝及肾等重要器官损伤者;有急性脑梗死疾病史者;脑出血者。本研究经医院伦理委员会审查通过。通过随机数字表法,患者被分为观察组和对照组,每组 98 例。两组患者的平均年龄、性别比例、体重指数(BMI)、梗死面积及美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	观察组(n=98)	对照组(n=98)	$t/\chi^2$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	68.26 $\pm$ 7.36	67.29 $\pm$ 7.23	0.931	0.353
男性/例(%)	52(53.06)	59(60.20)	1.018	0.313
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.51 $\pm$ 0.89	21.36 $\pm$ 0.86	1.200	0.232
NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	13.72 $\pm$ 4.31	13.65 $\pm$ 4.25	0.014	0.909
梗死面积( $\bar{x} \pm s$ , cm <sup>2</sup> )	9.31 $\pm$ 0.27	9.26 $\pm$ 0.25	1.345	0.180

### 1.2 方法

所有患者入院后均进行常规治疗,具体包括:监测血压、心率和血糖,对症治疗基础疾病,吸氧,纠正水、电解质平衡,予以依达拉奉等护脑药物。(1)对照组患者采用大剂量阿托伐他汀联合尿激酶治疗:予以尿激酶进行溶栓治疗,将注射用尿激酶(规格:10 万 U)100~150 万 U 溶于 0.9%氯化钠溶液 100 ml 中,持续静脉滴注 30 min;入院第 1 日服用阿托伐他汀钙片[规格:10 mg(按 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 计)]80 mg/d,1 次 40 mg,

1 日 2 次,第 2 日开始改为 40 mg/d,1 次 40 mg,1 日 1 次。(2)观察组患者采用大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶治疗:静脉予以注射用阿替普酶(规格:50 mg/支),按照 0.9 mg/kg 的总量配成 1 mg/L 的溶液,先在前 5 min 注射 10%的总量,剩余的溶液静脉滴注 1 h;入院第 1 日服用阿托伐他汀钙片(规格同对照组)80 mg/d,1 次 40 mg,1 日 2 次,第 2 日开始改为 40 mg/d,1 次 40 mg,1 日 1 次。溶栓 24 h 后,所有患者均复查 CT,无出血的患者予以氯吡格雷和阿司匹林双抗治疗;所有患者观察 42 d。

### 1.3 观察指标

(1)观察两组患者的临床疗效。(2)比较两组患者治疗前后的 NIHSS 评分、日常生活活动(activity of daily living, ADL)评分。(3)比较两组患者的血脂指标水平,包括总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。(4)比较两组患者治疗前、治疗 6 周后血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平。

### 1.4 疗效评定标准

参考相关文献<sup>[5]</sup>,将临床疗效分为显效、有效和无效。显效:NIHSS 评分降幅  $\geq 70\%$ ,有效:NIHSS 评分降幅为 20%~<70%,无效:NIHSS 评分降幅 <20%;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数  $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行本研究的统计分析,计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验比较两组间资料;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验比较两组间资料; $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 95.92%(94/98),对照组患者为 91.84%(90/98),两组的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=98)	68(69.39)	26(26.53)	4(4.08)	94(95.92)
对照组(n=98)	65(66.32)	25(25.51)	8(8.16)	90(91.84)
$\chi^2$	0.211	0.027	1.420	1.420
P	0.646	0.871	0.233	0.233

## 2.2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、ADL 评分比较

两组患者治疗前的 NIHSS 评分、ADL 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 42 d 后,两组患者的 NIHSS 评分较治疗前明显降低,且观察组患者明显更低;两组患者的 ADL 评分较治疗前明显升高,且观察组患者明显更高,上述差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

## 2.3 两组患者治疗前后血脂指标水平比较

两组患者治疗 42 d 后的 TC、TG 和 LDL-C 水平较治疗前明显更低,HDL-C 水平较治疗前明显更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗 42 d 后的 TC、TG、LDL-C 和

## 表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、ADL 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of NIHSS score and ADL score between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , scores)

组别	NIHSS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗 42 天后	治疗前	治疗 42 天后
观察组( $n=98$ )	13.65±4.25	4.17±0.71*	50.09±10.39	84.26±8.19*
对照组( $n=98$ )	13.72±4.31	5.67±0.83*	49.17±10.21	79.76±9.17*
$t$	0.014	13.595	0.625	3.623
$P$	0.909	<0.01	0.533	<0.01

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$

HDL-C 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血脂指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

Tab 4 Comparison of blood lipid levels between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗 42 d 后	治疗前	治疗 42 d 后	治疗前	治疗 42 d 后	治疗前	治疗 42 d 后
观察组( $n=98$ )	6.11±1.87	4.35±1.37*	2.02±0.53	1.37±0.46*	3.15±0.82	2.06±0.63*	1.17±0.22	1.25±0.21*
对照组( $n=98$ )	6.06±1.68	4.33±1.29*	1.95±0.56	1.41±0.48*	3.09±0.76	2.12±0.68*	1.23±0.21	1.27±0.20*
$t$	0.197	0.105	0.899	0.596	0.531	0.641	1.953	0.683
$P$	0.844	0.916	0.37	0.552	0.596	0.522	0.052	0.495

注:与治疗前相比,\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$

## 2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗 42 d 后的 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 和 MMP-9 水平较

治疗前明显降低,且观察组患者的降低程度较对照组明显更大,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 5 Comparison of inflammatory factors between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ /( $\mu\text{g/L}$ )		hs-CRP/(mg/L)		MMP-9/(mg/L)	
	治疗前	治疗 42 d 后	治疗前	治疗 42 d 后	治疗前	治疗 42 d 后
观察组( $n=98$ )	81.25±11.46	27.37±10.47	19.25±3.51	6.82±1.93	379.15±46.25	203.46±36.52
对照组( $n=98$ )	79.27±10.12	36.72±9.16	19.29±3.26	8.69±2.31	375.25±36.47	251.42±41.24
$t$	1.282	6.65	0.08	6.15	0.655	8.619
$P$	0.201	<0.01	0.934	<0.01	0.513	<0.01

## 3 讨论

在治疗时间窗内,对无溶栓禁忌证的患者采用静脉溶栓,对阻塞血管实现再通是目前临床最常见和最重要的治疗方案<sup>[5]</sup>。阿替普酶和尿激酶是溶栓的首选药物<sup>[6-7]</sup>。近年来,溶栓药联合他汀类药物也被逐渐应用于临床。特别是《2013 年 ACCF/AHA ST 段抬高心肌梗死治疗指南》<sup>[8]</sup>和欧洲心脏病学会发布的《ST 段抬高患者急性心肌梗死的治疗指南》<sup>[9]</sup>均推荐,所有急性冠脉综合征患者应使用强化他汀类药物联合治疗,高剂量/强化剂量他汀类药物也被应用于急性脑梗死患者。

已有研究结果发现,联合应用高剂量/强化剂量他汀类药物可以提高溶栓药的疗效,控制患者的血脂水平,改善动脉粥样硬化,提高远期预后,降低炎症因子水平<sup>[10-11]</sup>。大剂量他汀类药物可在短期内使急性脑梗死患者受益,72 h 内使用他汀类药物可降低短期内死亡率,明显降低急性脑梗死患者血浆 Lp-PLA2、血清抗毒素水平<sup>[12]</sup>。宋文明等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,与单用阿替普酶相比,强化他汀类药物联合阿替普酶治疗急性脑梗死的不良反应没有增加,但治疗效果明显更优,且血脂水平控制更佳。即使是小剂量的辛伐他汀联合阿替普酶也可显著提高治疗有效率,且与大剂量辛伐他汀相比无明显差异;但从治疗 6 周后的 NIHSS 评分和 ADL 评分改善情况来看,联合

应用大剂量辛伐他汀促进神经功能恢复和改善日常生活能力的作用要优于联合应用小剂量辛伐他汀和单独使用阿替普酶<sup>[5]</sup>。史哲等<sup>[14]</sup>的研究结果发现,早期强化他汀类药物联合阿替普酶治疗,可以改善超早期急性脑梗死患者的神经功能缺失。

目前,关于大剂量他汀类药物使急性脑梗死患者获益的原因尚不清楚,除降脂作用外,可能包括:提高血管内皮一氧化氮合酶的活性,改善心脑血管内皮功能,松弛血管平滑肌;增加脑血流量;辅助溶栓药增强组织纤溶酶原激活物表达;清除过氧化物和自由基,抑制细胞凋亡;抑制血管再狭窄,促进中枢神经损伤的修复<sup>[15-17]</sup>。

但是,目前关于大剂量他汀类药物联合哪种溶栓药的疗效最佳暂未见相关报道。本研究结果显示,与大剂量阿托伐他汀联合尿激酶治疗相比,大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶治疗的临床有效率和治疗后的血脂水平无显著差异,但患者治疗后的 NIHSS 评分更低,ADL 评分更高,炎症因子水平更低。本研究中,无论是联合阿替普酶还是联合尿激酶治疗,总有效率都>90%,观察组(联合阿替普酶)患者的总有效率高于对照组(联合尿激酶),但两组之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但以往研究结果大多认为阿替普酶的疗效要优于尿激酶<sup>[18-20]</sup>。这可能与本研究的样本量小有关,也有可能是因为阿托伐他汀提

高了尿激酶的疗效。本研究中,两组患者血脂水平的差异无统计学意义,提示无论是阿替普酶和尿激酶都不影响阿托伐他汀的降脂作用,但也有可能是观察时间较短所致;观察组患者治疗后的NIHSS评分更低,ADL评分更高,炎症因子水平更低,说明大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶在改善神经功能、恢复日常生活能力和降低炎症反应方面更具优势。

综上所述,与大剂量阿托伐他汀联合尿激酶比较,大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶在改善急性脑梗死患者神经功能损伤、恢复日常生活能力和降低炎症反应方面更具优势,可进一步开展大样本和长周期研究。

## 参考文献

[1] 何斌,邵斌霞,刘强晖,等.急性脑梗死再通治疗患者近期预后  
的多因素分析[J].中华急诊医学杂志,2018,27(9):998-1003.  
[2] 陈静晶.阿替普酶与尿激酶治疗急性脑梗死患者的临床效果比  
较[J].当代医学,2021,27(12):25-27.  
[3] 楼赵彦,宋水江.阿替普酶注射剂联合瑞舒伐他汀钙片治疗急  
性脑梗死患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36  
(11):1413-1415.  
[4] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神  
经科杂志,2018,51(9):666-682.  
[5] 焦继峰,龙治华.大剂量辛伐他汀联合阿替普酶对急性脑梗死  
患者神经功能的影响[J].西北药学杂志,2020,35(2):277-  
282.  
[6] 卢晓诒,黄延焱.急性缺血性脑卒中溶栓治疗[J].中华老年心

脑血管病杂志,2014,16(11):1230-1232.

[7] 万敏,宋西方,贾伟华.急性脑梗死的血管再通研究进展[J].卒  
中与神经疾病,2021,28(1):110-113.  
[8] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA  
guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction;a  
report of the American College of Cardiology Foundation/American  
Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll  
Cardiol,2013,61(4):e78-140.  
[9] Task force on the management of ST-segment elevation acutemy-  
ocardial infarction of the ESC, Steg PG, James SK, et al. ESC  
Guidelines for the management of acute myocardial infarction in  
patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J,  
2012,33(20):2569-2619.  
[10] 邢娟,白方会,付国惠,等.大剂量阿托伐他汀钙对急性脑梗死  
患者的保护作用[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(12):  
1063-1066.  
[11] 于娟娟,刘晓芹,董华.大剂量阿托伐他汀治疗急性脑梗死的效  
果分析[J].中国医药指南,2020,18(11):10-11,14.  
[12] Ni Chróinín D, Asplund K, Åsberg S, et al. Statin therapy and  
outcome after ischemic stroke:systematic review and meta-analysis of  
observational studies and randomized trials [J]. Stroke, 2013, 44  
(2):448-456.  
[13] 宋文明,黎永仙,林智君,等.强化他汀联合阿替普酶治疗急性  
脑梗死的临床观察[J].临床急诊杂志,2018,19(11):787-791.

(下转第 825 页)

(上接第 815 页)

[5] Zhang S, Zhang M, Wu W, et al. Preclinical Characterization of  
Sintilimab, a Fully Human Anti-PD-1 Therapeutic Monoclonal Anti-  
body or Cancer[J]. Antibody Therapeutics,2018,1(2):65-73.  
[6] Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in  
patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma  
(ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet  
Haematol,2019,6(1):e12-e19.  
[7] Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of  
pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced,  
metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the  
esophagus:The phase 2 keynote-180 study[J]. JAMA Oncol,2019,  
5(4):546-550.  
[8] Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in  
combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with  
advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma:  
Results from the phase II nonrandomized keynote-059 study [J].  
Gastric Cancer,2019,22(4):828-837.  
[9] Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus  
paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastroeso-  
phageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-  
label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet,2018,392(10142):123-  
133.  
[10] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel  
in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J

Med,2015,373(2):123-135.

[11] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel  
in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J  
Med,2015,373(17):1627-1639.  
[12] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term outcomes and  
retreatment among patients with previously treated, programmed  
death-ligand 1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the  
KEYNOTE-010 study [J]. J Clin Oncol,2020,38(14):1580-1590.  
[13] Gadgeel SM, Lukas RV, Goldschmidt J, et al. Atezolizumab in  
patients with advanced non-small cell lung cancer and history of  
asymptomatic, treated brain metastases: exploratory analyses of the  
phase III OAK study [J]. Lung Cancer,2019,128:105-112.  
[14] Zhang L, Mai W, Jiang W, et al. Sintilimab: A Promising Anti-Tumor  
PD-1 Antibody [J]. Front Oncol,2020,10:594558.  
[15] Bi H, Ren D, Wang Q, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced  
myocarditis in lung cancer patients: a case report of sintilimab-  
induced myocarditis and a review of the literature [J]. Ann Palliat  
Med. 2021,10(1):793-802.  
[16] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of  
response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients  
[J]. Nature,2014,515(7528):563-567.  
[17] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously  
untreated melanoma without BRAF mutation [J]. N Engl J Med,  
2015,372(4):320-330.

(收稿日期:2021-05-09)