

不同剂量阿托伐他汀对高龄脑梗死急性期患者 Th17/Treg 平衡的影响^Δ

罗力亚*,耿丽洁,刘姗姗,刘翠青[#](河北省第八人民医院老年科,石家庄 050000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1082-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.011



摘要 目的:观察不同剂量阿托伐他汀对高龄脑梗死急性期患者辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)平衡的影响。方法:选择 2018 年 3 月至 2019 年 9 月该院收治的年龄>75 岁的高龄脑梗死急性期患者 100 例,根据随机数字表法分为低剂量组与高剂量组,每组 50 例。患者在入院时均接受抗血小板聚集、促进侧支循环建立、改善循环和清除自由基等基础治疗;低剂量组患者口服阿托伐他汀 20 mg,1 日 1 次;高剂量组患者口服阿托伐他汀 60 mg,1 日 1 次;期间停止使用调节血脂药或其他保健品。以 7 d 为 1 个疗程,持续治疗 2 个疗程。分别于治疗前、治疗 7 d 时和治疗 14 d 时,检测患者外周血 Th17、Treg 水平,并计算 Th17/Treg 水平;分别于治疗各时点,采用美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评价神经功能缺损程度,记录不良反应,并分析 Th17/Treg 与 NIHSS 评分的相关性。结果:治疗 7、14 d 时,两组患者的 Th17、Th17/Treg 水平均较治疗前降低,Treg 水平较治疗前升高;且高剂量组患者 Th17、Th17/Treg 水平低于低剂量组,Treg 水平高于低剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 7、14 d 时,两组患者的 NIHSS 评分均较治疗前降低,且高剂量组患者低于低剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均无不良反应发生;Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.935, P<0.05$)。结论:阿托伐他汀能够通过纠正高龄脑梗死急性期患者的 Th17/Treg 失衡,发挥理想的治疗效果,高剂量阿托伐他汀的神经功能缺损改善效果较低剂量阿托伐他汀更理想,疗效更好,且不会增加不良反应,安全可靠。

关键词 脑梗死;急性期;高龄;阿托伐他汀;Th17/Treg 平衡

Effects of Different Doses of Atorvastatin on Th17/Treg Balance in Senile Patients with Acute Stage of Cerebral Infarction^Δ

LUO Liya, GENG Lijie, LIU Shanshan, LIU Cuiqing (Dept. of Geriatrics, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of different doses of atorvastatin on T helper cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) balance in senile patients with acute stage of cerebral infarction. **METHODS:** Totally 100 senile patients with cerebral infarction aged over 75 years old admitted into the hospital from Mar. 2018 to Sept. 2019 were selected as research objects, which were divided into low-dose group and high-dose group via random number table method, with 50 cases in each group. All the patients were given basic treatment including anti-platelet aggregation, collateral circulation promoting, circulation improving and scavenging free radical, etc.; the low-dose group orally was given 20 mg atorvastatin orally, once a day; the high-dose group was given 60 mg atorvastatin orally, once a day; and the lipid-lowering drugs or other health-care products were discontinued. Taking 7 d as 1 course of treatment, and the treatment lasted for 2 courses. The expression levels of peripheral blood Th17 and Treg were detected by blood drawing before treatment, at 7 d and 14 d of treatment, respectively, and the Th17/Treg value was calculated; at different treatment time points, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was adopted to evaluate neurologic impairment, the adverse drug reactions were recorded, the correlation between Th17/Treg and NIHSS score was analyzed. **RESULTS:** At 7 d and 14 d of treatment, the Th17 and Th17/Treg were lower and the Treg was higher in both groups than those before treatment; the Th17 and Th17/Treg were lower and the Treg was higher in the high-dose group than those in the low-dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). At 7 d and 14 d of treatment, the NIHSS scores of both groups were lower than those before treatment, and that of the high-dose group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). During treatment, no adverse drug reactions occurred in either group; the Th17/Treg value was positively correlated with NIHSS score ($r=0.935, P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Atorvastatin can exert ideal therapeutic effects by correcting the Th17/Treg imbalance in senile patients with acute stage of cerebral infarction, and the application of high-dose

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(No. 20180685)

* 主治医师。研究方向:老年病。E-mail: lly19810302@126.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:老年病。E-mail: 18633038116@126.com

atorvastatin is more desirable than that of low-dose to bring about improvement in neurological deficits, with better effects and does not increase the patient's adverse drug reactions, which is safe and reliable.

KEYWORDS Cerebral infarction; Acute stage; Senile; Atorvastatin; Th17/Treg balance

脑梗死为神经科常见疾病,其发病机制及病理生理过程复杂,具有高致残率、高死亡率等特点,近年来大量研究结果证实,脑梗死的发生、发展与免疫反应息息相关^[1]。Kleinschnitz 等^[2]在 2010 年进行的动物实验研究中发现,缺损的淋巴细胞可以保护缺血性损伤,而这种保护效果可能受到 T 细胞的调控。辅助性 T 细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)均是重要的 CD4 T 淋巴细胞亚群,也是目前脑缺血炎症反应的主要研究热点^[3]。然而,二者是否与缺血性炎症反应的发生、发展有关,在国际上仍有较大争议,且相关研究也尚不多见。在早期美国心脏学会等相关的管理指南中指出,对脑梗死患者可使用他汀类药物治疗^[4]。他汀类药物能够在缺血性脑卒中的预防及预后中发挥理想效果,利于调节患者血脂水平,减少和稳定颈动脉粥样硬化斑块^[5]。他汀类药物在脑梗死中的应用价值已被证实,但将常规剂量的他汀类药物用于脑梗死高龄患者的治疗是否能获得同等效果尚缺乏报道,且药物通过何种机制发挥作用也尚未明确。阿托伐他汀为临床常用的他汀类药物,临床常用剂量为 20 mg/d,最高剂量不可超过 60 mg/d。本研究对近年来我院收治的高龄急性期脑梗死患者使用不同剂量(20 mg/d、60 mg/d)阿托伐他汀治疗,探讨不同剂量阿托伐他汀对患者 Th17/Treg 平衡的影响,分析阿托伐他汀用于脑梗死治疗可能的免疫机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究设计征得我院医学伦理委员会批准同意(批号:20200072)。选择 2018 年 3 月至 2019 年 9 月我院收治的年龄>75 岁的高龄急性期脑梗死 100 例患者为研究对象;全部入组者及其家属对研究均知情同意;其中,男性患者 58 例,女性患者 42 例;年龄 76~90 岁,平均(82.12±3.21)岁;病程 2~14 d,平均(6.02±2.41)d;20 例患者有高血压史,10 例有糖尿病史,10 例有高脂血症史。全部患者年龄均>75 岁,并符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]中相关诊断标准,经头颅核磁共振或(和)CT 检查确诊为急性期脑梗死。排除标准:既往有脑出血、脑肿瘤和脑动脉静脉畸形等疾病史者;治疗期间合并其他感染性疾病者;重要脏器功能不全者;近期内有手术、感染、外伤者;近期内使用他汀类药物、抗炎药物和免疫抑制剂治疗者;有精神疾病或心理疾病等无法很好地配

合研究进行者。

将 100 例患者根据随机数字表法分为高剂量组、低剂量组,各 50 例。低剂量组患者中,男性患者 30 例,女性患者 20 例;年龄 76~90 岁,平均(82.45±3.41)岁;病程 2~13 d,平均(6.44±2.47) d;10 例患者有高血压史,6 例患者有糖尿病史,4 例患者有高脂血症史。高剂量组患者中,男性患者 28 例,女性患者 22 例;年龄 76~90 岁,平均(83.02±4.01)岁;病程 2~14 d,平均(6.51±2.50) d;10 例患者有高血压史,4 例患者有糖尿病史,6 例有高脂血症史。两组患者一般资料具有可比性。

1.2 方法

入院时,患者均给予抗血小板聚集、改善循环和清除自由基等基础治疗。在此基础上,低剂量组患者口服阿托伐他汀钙片(规格:20 mg)20 mg,1 日 1 次,晚间服用;高剂量组患者口服阿托伐他汀钙片(规格同上)60 mg,1 日 1 次,晚间服用。全部患者在治疗期间均停止使用其他调节血脂药及具有调脂作用的保健品。以 7 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗 7 d 时和治疗 14 d 时检测并比较两组患者的 Th17、Treg 和 Th17/Treg 水平以及神经功能缺损改善情况。神经功能缺损:分别于治疗前后各时点,采用美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)^[7]评测,该量表包括 11 个问答题,按表评分,记录结果,共 42 分,分值越高则神经功能缺损越严重。经相关性检验,验证 Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分的相关性。同时,记录两组患者治疗期间肌痛、肝酶异常等不良反应发生情况。

1.4 统计方法

用 SPSS 20.0 软件处理数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较用独立样本 *t* 检验;以率(%)表示计数资料,用 χ^2 检验;Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分的相关性分析采用双变量线性 Pearson 相关性检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 Th17、Treg 及 Th17/Treg 水平比较

治疗 7 d、14 d 时,两组患者的 Th17、Th17/Treg 水平均较治疗前降低,Treg 水平较治疗前升高;且高剂量组患者的 Th17、Th17/Treg 水平均较低剂量组低,Treg 水平较低剂量组高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 Th17、Treg 及 Th17/Treg 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Th17/%			Treg/%			Th17/Treg		
	治疗前	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时	治疗前	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时	治疗前	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时
低剂量组(<i>n</i> =50)	2.01±0.61	1.58±0.42 ^a	1.51±0.35 ^{ab}	2.24±0.78	2.74±0.71 ^a	2.94±0.53 ^{ab}	0.92±0.34	0.66±0.22 ^a	0.53±0.17 ^{ab}
高剂量组(<i>n</i> =50)	1.95±0.47	1.26±0.51 ^a	1.12±0.27 ^{ab}	2.30±0.64	3.04±0.64 ^a	3.35±0.66 ^{ab}	0.88±0.35	0.42±0.16 ^a	0.37±0.11 ^{ab}
<i>t</i>	0.551	3.425	6.239	0.421	2.219	3.425	0.580	6.239	5.587
<i>P</i>	0.583	<0.001	<0.001	0.675	0.029	<0.001	0.564	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与同组治疗 7 d 时比较,^b*P*<0.05。
Note:rs. the same group before treatment, *P*<0.05; rs. the same group at 7 days of treatment, *P*<0.05.

2.2 NIHSS 评分

治疗 7、14 d 时,两组患者的 NIHSS 评分均较治疗前降低,且高剂量组患者的 NIHSS 评分均低于低剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)
Tab 2 Comparison of NIHSS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	治疗前	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时
低剂量组($n=50$)	11.78 $\pm$ 2.11	10.12 $\pm$ 2.17 ^a	8.41 $\pm$ 2.32 ^{ab}
高剂量组($n=50$)	12.01 $\pm$ 2.54	9.02 $\pm$ 2.21 ^a	7.17 $\pm$ 2.62 ^{ab}
t	0.493	2.511	2.506
P	0.624	0.014	0.014

2.3 不良反应

两组患者治疗期间均未见不良反应发生。

2.4 Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分的相关性

经双变量 Pearson 相关性检验结果显示,Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.935,P<0.001$),即随着 Th17/Treg 水平的降低,高龄脑梗死患者神经功能缺损程度减轻,见图 1。

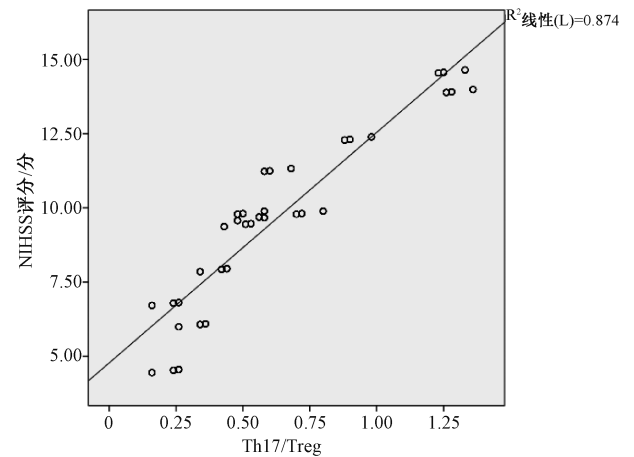


图 1 高龄脑梗死急性期患者 Th17/Treg 水平与 NIHSS 评分相关性散点图
Fig 1 Scatter chart of correlation between Th17/Treg value and NIHSS score in senile patients with acute stage of cerebral infarction

3 讨论

脑梗死是因各种原因造成的脑部血液循环障碍,血液循环障碍后脑血流将显著减少,会引起脑组织发生缺氧、缺血性改变,进而发生不同程度的神经功能损伤相关表现。脑梗死的发病机制及病理生理机制均复杂,患者发病后病情持续加重与其在梗死后继发的脑损伤情况息息相关。国内外大量的研究结果显示,脑梗死的发生、发展与免疫炎症反应密切相关,免疫炎症反应在脑梗死患者脑损伤发展进程中有着至关重要的作用^[8-10]。局部炎症反应的过度表达是脑梗死主要发病原因,抑制脑梗死炎症反应的表达、调控免疫调节 T 细胞与致病性 T 细胞的平衡是改善脑梗死患者预后的关键。Th17、Treg 是近年来临床发现的 CD4 T 细胞亚群,二者在分化与免疫功能方面有着相互抑制与拮抗等效应,有诸多细胞因子的参与^[11]。CD4 T 细胞在初始状态下受白细胞介素 6、细胞生长因子 β 的共同诱

导将分化成 Th17,参与机体自身免疫性疾病和炎症反应的发生、进展;Treg 是细胞生长因子 β 单独诱导后生成,人叉头蛋白 3 是其主要表达,参与了免疫调节^[12-13]。在正常的机体状态下,Th17、Treg 数量与功能保持平衡状态,对机体免疫稳定有一定的维持作用,二者之间一旦出现失衡情况,将诱发各种免疫相关疾病。近年来,临床一直着力于研究 Th17、Treg 与免疫性疾病发生、发展的关系。已有研究结果表明,Th17/Treg 平衡状态被破坏可以诱发多发性硬化、炎症性肠病和系统性红斑狼疮等疾病^[14]。此外,相关动物实验结果显示,Treg 免疫功能失衡加重小鼠脑缺血损伤^[15]。临床越来越关注 Th17 和 Treg 在脑梗死中可能存在的相关机制及作用,然而相关的研究报道并不多见,其在脑缺血炎症反应发生、发展中的作用机制也存在较大争议。NIHSS 是具有代表性的脑梗死后患者神经功能缺损情况评价量表,本研究分析了高龄急性期脑梗死患者 Th17/Treg 水平与其 NIHSS 评分的相关性,发现二者呈明显正相关,提示脑梗死高龄患者梗死后,其 Th17、Treg 数量发生改变,Th17/Treg 平衡被破坏,这可能是进一步导致患者脑组织损伤加重的关键原因,进而患者神经功能受到负面影响。可见,在治疗脑梗死时,可以从纠正患者免疫失衡着手。

阿托伐他汀是极具代表性的羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,是常用的调节血脂药,其会对羟甲基戊二酰辅酶 A 向甲羟戊酸的转化过程产生抑制,从而对血清总胆固醇的合成产生抑制,减少血清胆固醇的合成与分泌,从而达到理想的调脂效果^[16]。研究结果表明,脑卒中发生前期若给予患者他汀类药物干预,可以改善其预后与结局,减少死亡;即便是在脑卒中发生后 72 h 内给予患者他汀类药物,也能够很好地改善患者的临床结局、减少死亡发生^[17]。除具有理想的调脂、抗动脉粥样硬化等效果外,有研究结果发现,阿托伐他汀还具有免疫调节及抗炎作用^[18-19]。Youssef 等^[20]于 2002 年报道了他汀类药物的免疫调节效果,指出他汀类药物能够抑制 Th1 细胞的表达,以提高 Th2 细胞的表达,这为研究阿托伐他汀用于脑梗死的免疫调节机制提供了理论基础。然而,目前其具体的免疫机制并未阐明,其纠正高龄急性期脑梗死患者的免疫失衡状态仍缺乏报道,在药物合理剂量使用方面更鲜有报道。本研究结果显示,高剂量组患者治疗各时点的 Th17/Treg 水平、NIHSS 评分低于低剂量组,提示高剂量阿托伐他汀治疗高龄急性期脑梗死能够降低患者外周血 Th17 水平,促进 Treg 水平升高,达到纠正 Th17/Treg 失衡的效果,从而对患者的脑组织产生保护作用,改善脑梗死患者的神经功能缺损情况。安全性方面的结果显示,全部患者治疗期间均无不良反应发生,表明高剂量阿托伐他汀的应用安全可靠。但因本研究纳入样本量较少、研究观察时间较短,加之既往国内外尚缺乏大量循证学证据支持,故所得结果的真实性与可靠性还应在未来展开大样本、长时间的研究加以验证。

综上所述,阿托伐他汀能够通过纠正高龄急性期脑梗死患者的 Th17/Treg 失衡,发挥理想的治疗效果,高剂量阿托伐他汀的神经功能缺损改善效果使用较低剂量阿托伐他汀更理想,效果更好,且不会增加不良反应,安全可靠。

参考文献

[1] LI Q, DING S W, WANG Y M, et al. Age-associated alteration in Th17 cell response is related to endothelial cell senescence and

- atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5160-5168.
- [2] KLEINSCHNITZ C, SCHWAB N, KRAFT P, et al. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation[J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3835-3842.
- [3] ZHENG Y, SONG T, ZHANG L, et al. Immunomodulatory effects of T helper 17 cells and regulatory T cells on cerebral ischemia[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1): 29-35.
- [4] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS H P Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [5] 唐志刚, 顾婷婷, 朱红燕. 阿托伐他汀在急性脑梗死中的临床疗效观察及安全性评价[J]. *贵州医药*, 2018, 42(9): 1088-1090.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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.
- [7] ESKIOGLOU E, HUCHMANDZADEH MILLOTTE M, AMIGUET M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3057-3059.
- [8] TIAN T, CAO L, HE C, et al. Targeted delivery of neural progenitor cell-derived extracellular vesicles for anti-inflammation after cerebral ischemia[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6507-6521.
- [9] 朱俊清, 俞镜清. 长春西汀结合尤瑞克林对急性脑梗死患者炎症反应、神经功能及免疫功能的影响[J]. *广东医学*, 2021, 42(7): 849-853.
- [10] 丁妹, 曹志勇, 李胜利, 等. 不同炎症反应在脑梗死与短暂性脑缺血发作患者中表达及意义研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(3): 280-284.
- [11] 张珊, 刘宝山. Notch 信号通路调控 Treg/Th17 细胞机制的研究进展[J]. *天津医药*, 2018, 46(5): 548-552.
- [12] ZHU L Q, CHEN H, LIU M L, et al. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(6): 882-890.
- [13] DOLATI S, AHMADI M, KHALILI M, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in elderly patients with ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(4): 647-654.
- [14] YAN L H, HU F, YAN X F, et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(9): 1063-1079.
- [15] 杨双文, 曹丽, 杨双武, 等. Treg 细胞及 TGFβ-1 免疫调节功能紊乱加重小鼠缺血性脑损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(4): 408-411.
- [16] OLIVEIRA K A, DAL-CIM T, LOPES F G, et al. Atorvastatin promotes cytotoxicity and reduces migration and proliferation of human A172 glioma cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1509-1523.
- [17] NÍ 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.
- [18] 徐健强, 赵国军, 王燕, 等. 阿托伐他汀的抗炎作用及其机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 419-423.
- [19] 余成, 张红, 洪萍. 阿托伐他汀及免疫球蛋白联合应用对慢性心力衰竭患者免疫调节和炎症反应的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(1): 43-46.
- [20] YOUSSEF S, STÜVE O, PATARROYO J C, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease[J]. *Nature*, 2002, 420(6911): 78-84.

(收稿日期:2022-09-01 修回日期:2023-04-23)

(上接第 1081 页)

- [9] 武卉淇, 马金华. EGFR T790M 位点突变型非小细胞肺癌耐药机制及耐药后的综合治疗[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(7): 6872-6881.
- [10] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [11] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 129-132.
- [12] YANG J C H, CAMIDGE D R, YANG C T, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of almonertinib (HS-10296) in pretreated patients with EGFR-mutated advanced NSCLC: a multicenter, open-label, phase 1 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1907-1918.
- [13] ZHOU C, XIE L J, LIU W, et al. Absorption, metabolism, excretion, and safety of [¹⁴C] almonertinib in healthy Chinese subjects[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 867.
- [14] ZHANG Y H, ZHANG Y S, NIU W W, et al. Experimental study of almonertinib crossing the blood-brain barrier in EGFR-Mutant NSCLC brain metastasis and spinal cord metastasis models[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750031.
- [15] 张语涵, 张耀帅, 牛雯雯, 等. 阿美替尼对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(10): 1045-1053.
- [16] LU S, WANG Q M, ZHANG G J, et al. Efficacy of aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M+ NSCLC: updated Post-National medical products administration approval results from the APOLLO registrational trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 411-422.
- [17] ZHOU C, CHENG Y, LU Y, et al. 1353P-CNS response to osimertinib in Asian-Pacific patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: data from an open-label Phase II trial (AURA17)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28, Supplement 5: v484.
- [18] LU S, DONG X R, JIAN H, et al. Randomized phase III trial of aumolertinib (HS-10296, Au) versus gefitinib (G) as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR exon 19 del or L858R mutations (EGFRm)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9013.
- [19] 矫晨晨, 周非, 陈文秀, 等. 阿美替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(24): 4462-4466.
- [20] 陈镭. 奥希替尼治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌安全性的 Meta 分析[D]. 温州: 温州医科大学, 2020.

(收稿日期:2023-04-07 修回日期:2023-08-07)