



电子、语音版

·临床研究·

抗Hu抗体相关副肿瘤综合征合并吉兰—巴雷综合征 1例并文献复习

林家煜¹, 张金英², 陈丽君¹

1. 福建医科大学附属第二医院内分泌科, 福建 泉州 362000

2. 福建医科大学附属第二医院神经内科, 福建 泉州 362000

摘要:报道1例抗Hu阳性副肿瘤综合征(PNS)合并吉兰—巴雷综合征(GBS)患者的临床资料,患者男性,71岁,以急性起病的四肢瘫痪为临床表现,检验及检查结果符合抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)、GBS。血清Hu抗体阳性,PET-CT筛查考虑肺癌可能,病理证实为小细胞肺癌。给予激素、环磷酰胺及肿瘤治疗(依托泊苷+顺铂方案)后患者症状稍改善,但之后进展恶化,最后因呼吸衰竭死亡。临床上,对于中年以上的患者,以周围神经病变或顽固性低钠血症为主要表现,不能完全用其他疾病解释时,应警惕该病的可能,需进行隐匿性肿瘤的筛查。[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 65–69]

关键词:副肿瘤综合征;抗利尿激素分泌失调综合征;吉兰—巴雷综合征;小细胞肺癌

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.013

Anti-Hu antibody-associated paraneoplastic syndrome combined with Guillain-Barré syndrome: A case and literature review

LIN Jia-Yu¹, ZHANG Jin-Ying², CHEN Li-Jun¹

1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University Quanzhou, Fujian 362000, China

Corresponding author: ZHANG Jin-Ying, Email: 415794814@qq.com

Abstract: This article reports the clinical data of a patient with anti-Hu-positive paraneoplastic syndrome combined with Guillain-Barré syndrome (GBS). The male patient, aged 71 years, had the clinical manifestation of the acute onset of tetraplegia, and testing and examination results were consistent with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and GBS. Serum anti-Hu antibody was positive, and PET-CT screening considered the possibility of lung cancer; finally small cell lung cancer was confirmed by pathology. The patient was improved slightly after the administration of hormone, cyclophosphamide, and oncological therapy (etoposide+cisplatin), but then his conditions progressed and worsened, and finally the patient died due to respiratory failure. In clinical practice, the possibility of this disease should be considered for middle-aged or older patients with peripheral neuropathy or intractable hyponatremia as the main manifestation, which cannot be completely explained by other diseases, and such patients need to be screened for occult tumors.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 65–69]

Keywords: paraneoplastic syndrome; syndrome of inappropriate ADH secretion; Guillain-Barré syndrome; small cell lung cancer

基金项目:福建医科大学校启航基金项目(2020QH1122);福建医科大学校启航基金项目(2018QH1105)。

收稿日期:2021-12-27;修回日期:2022-11-02

作者简介:林家煜(1983—),副主任医师,Email:429557370@qq.com。

通信作者:张金英,Email:415794814@qq.com。

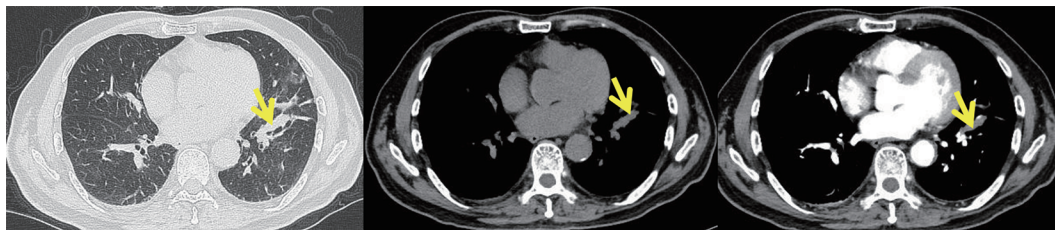
副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome, PNS)是一组与恶性肿瘤相关,由肿瘤产物(包括异位激素)异常的免疫反应或其他不明原因引起内分泌、神经、消化、血液、骨关节、皮肤等病变。抗Hu抗体相关副肿瘤综合征(Hu-PNS)最多见于小细胞肺癌,临床表现多种多样,现就我院收治的表现为吉兰—巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)、抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH)的抗Hu抗体阳性的小细胞肺癌1例报道如下。

1 临床资料

患者钟某某,男,71岁,以“纳差、进行性四肢无力13 d”为主诉入院。入院前13 d出现纳差、进食量较少,疲乏、倦怠,伴四肢乏力,进行性加重逐渐发展至无法行走,无法持筷进食,曾就诊外院,完善抽血检查,电解质示钠121 mmol/L,氯93.1 mmol/L,予补充10%浓氯化钠后血钠波动于126~128 mmol/L,仍有纳差、四肢无力,伴口干、多尿,遂转诊我院,拟“低钠血症”收治内分泌科。既往反复咳嗽、咳痰半年,未诊治。否认高血压病、糖尿病病史。有长期嗜烟史,2包/d。入院查体:体温36.6℃,脉搏61次/min,心率20次/min,血压144/83 mmHg。神志清楚,表情疲乏,慢性面容,双上肢近端肌力4级,远端肌力3级,双下肢近端肌力3—级,远端肌力2级,四肢肌张力减低,双侧深浅感觉对称存在,腱反射消失,病理征未引出。

入院后查生化全套:钠128.6 mmol/L,氯93.1 mmol/L,钙2.07 mmol/L。肿瘤指标:神经元特异性烯醇化酶18.79 ng/mL,癌胚抗原4.58 ng/mL,细胞角蛋白19片段1.8 ng/mL。血常规、凝血全套、传染病四项、维生素B₁₂测定、抗核抗体、免疫球蛋白:正常;甲功三项、男性激素全套:正常。皮质醇(08点、16点、24点)、ACTH(08点、16点)节律正常。24 h尿电解质:钠84 mmol/L,氯59.7 mmol/L。同步血电解质检查:钠131 mmol/L,氯99 mmol/L,钙2.03 mmol/L。腰穿脑脊液检查显示,颅内压正常,脑脊液常

规:无色透明,潘氏试验阳性(+),细胞计数 $3\times 10^6/L$,细胞分类,单个核100%,多核0%,镜下红细胞1~3/HP。脑脊液生化:葡萄糖3.93 mmol/L,氯118 mmol/L,蛋白150.17 mg/dL。脑脊液涂片:正常。脑脊液副肿瘤综合征抗体:Hu(+),余阴性。血清神经节苷酯抗体:抗GT1a IgG抗体(+),余阴性。头颅磁共振检查结果:①双侧脑室旁、半卵圆中心多发斑片状异常信号影,考虑缺血性脱髓鞘改变,请结合临床;②脑萎缩。神经电生理:多发性周围神经损害肌电改变,运动和感觉神经均受累,髓鞘损害伴轴索改变。脑电图:未见异常。胸部CT:①左肺下叶前内底段结节灶,请结合临床;②右肺中叶内侧段、左肺上叶下舌段及双肺下叶纤维灶可能;③双肺上叶多发微小结节灶,建议随访复查;④双肺门及纵隔内多发肿大淋巴结;⑤双侧胸膜增厚可能(见图1);PET-CT:左肺下叶前内段支气管旁结节状高密度影,氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢增高,考虑为肺癌可能性大。气管隆突下及左肺门多发肿大淋巴结,FDG代谢增高,考虑淋巴结转移可能。进一步行经纤维支气管镜针吸活检(TB-NA),病理检查+免疫组织化学(免疫组化):(7组淋巴结穿刺物)(左支气管肺门淋巴结穿刺物):血块中见淋巴细胞及异型的小蓝圆细胞,可见核分裂,考虑恶性肿瘤,结合免疫组化,符合小细胞癌。免疫组化:CgA(弱+),CD56(+),Syn(+),CKpan(+),TTF-1(+),CK7(-),P40(-),Ki67(约90%+)(见图2)。最终诊断为抗Hu阳性相关副肿瘤综合征合并吉兰巴雷综合征,治疗上予人免疫球蛋白25 g冲击5 d(患者体重65 kg),甲基强的松龙静滴80 mg \times 14 d \rightarrow 60 mg \times 7 d \rightarrow 40 mg \times 7 d,“托伐普坦7.5 mg,1次/d”纠正低钠血症,限水,营养支持等处理,病理明确后转入肿瘤科予抗肿瘤治疗,依托泊苷+顺铂(EP)方案化疗6周期(2周期后联合同步放疗,60 Gy/30次)。患者症状稍改善,双上肢可勉强抬离床面,复查电解质正常。出院后病情仍进一步恶化,逐渐消瘦,呈恶液质状态,出院后2个月左右因呼吸衰竭死亡。



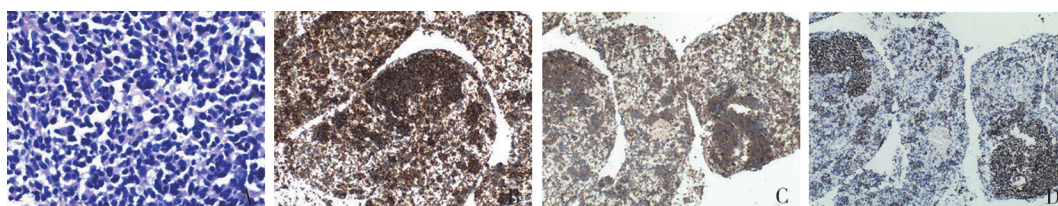
左肺下叶前内底段结节灶(箭头处),大小约1.76 cm \times 1.99 cm,增强可见轻度强化,双肺门及纵隔内多发肿大淋巴结

图1 纵隔窗、肺窗CT

2 讨论

PNS被认为是一组异质性临床综合征,由原发肿瘤引起,不涉及原发肿瘤通过直接侵袭、压迫或转移导致组织损伤,神经系统是PNS最常累及的系统^[1]。导致PNS

的病理生理学涉及原发肿瘤的生物活性激素或肽的异位产生,或通过免疫介导的过程,包括抗体和细胞介导的机制,这些抗体,通常被称为“肿瘤神经抗体”,经常在血清和脑脊液中检测到,是PNS的特征。肿瘤抗原与正常宿



A: HE, ×200; B: CD56 阳性 EnVision 法, ×40; C: syn 阳性 EnVision 法, ×40; D: TTF-1 阳性 EnVision 法, ×40

图2 肿瘤细胞病理

主组织之间的交叉反应是PNS中常见的疾病过程,该综合征产生特异性生物活性激素或肽引起组织损伤^[2]。与PNS相关的最常见疾病是肺癌,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是最常见的亚型^[3],估计有3%~5%的SCLC病例将伴有共病PNS^[4]。PNS可发生在神经系统的1个或多个部位,从中枢神经系统、周围神经系统、神经肌肉接头到肌肉,呈亚急性、进展性病程。

在SCLC中,最常见的抗体是抗Hu和抗Yo。抗Hu抗体为多克隆IgG抗体,靶抗原位于神经元细胞核中一种蛋白(相对分子量为38 000),该蛋白在小脑浦肯野细胞、背根神经节的感觉神经元表达水平较高,这两个区域更易受到抗Hu抗体攻击,抗Hu抗体阳性的患者神经系统通常有广泛的炎症浸润^[5]。小细胞肺癌具有该蛋白表达,可诱导机体产生抗Hu抗体,抗Hu抗体与神经细胞表达的抗原交叉反应,导致神经细胞不可逆损伤,介导自身免疫性的神经系统损害。Jongste等^[6]发现Hu-PNS患者脑脊液中CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞较对照组明显升高,Cooper等^[7]发现合并PNS的患者,其肿瘤组织内有大量淋巴细胞浸润,提示T细胞介导的细胞免疫在Hu-PNS中起主要作用。在发现抗Hu抗体后,血清和脑脊液中存在的其他几种抗体已被发现,并与不同的PNS相关,如抗Yo抗体与小脑性共济失调,抗SOX1抗体与Lambert-Eaton综合征,抗GAD65抗体与僵人综合征,抗Titin抗体与重症肌无力^[8]。Hu-PNS引起的神经系统损害主要为感觉和自主神经病变、小脑共济失调、脑脊髓炎、边缘叶脑炎,症状较重,治疗效果欠佳,预后差。抗Hu抗体检测对诊断PNS及其相关肿瘤具有较高的特异性(95%~100%)和敏感性(80%以上)^[9]。根据Graus^[10]诊断标准,典型的临床症状加上抗Hu抗体阳性即可确诊为PNS,PNS可发生在肿瘤发生之前,当临床诊断PNS,应全面筛查肿瘤,警惕肺部恶性肿瘤可能,经过筛查未发现肿瘤的应嘱咐患者长期随访、定期复诊。

SCLC由神经内分泌细胞组成,这些细胞类型的一个特征是它们倾向于产生生物活性物质,如抗利尿激素(ADH)的过度异位产生引起SIADH^[11]。SIADH是SCLC中最常见的副肿瘤内分泌综合征,继发于PNS的SIADH包括通过手术切除、化疗、放疗或上述联合来治疗基础肿瘤。低钠血症包括限水、适当高钠饮食以及血管加压素

受体拮抗剂的谨慎使用,以避免低钠血症的过度纠正。还建议患者获得足够的膳食钠和蛋白质摄入量,以维持正常血容量、营养状态。对于急性低钠血症的患者,纠正1~2 mmol/(L·h)是安全和足够的。对于慢性低钠血症患者,矫正率应为0.5~1.0 mmol/(L·h),且在前24 h内不超过10~12 mmol/L。该例患者存在口渴、多尿,顽固性低钠血症,尿钠增高,甲状腺、肾上腺功能正常,符合SIADH。

GBS系一类免疫介导的急性炎性周围神经病。临床特征为急性起病,临床症状多在2周左右达到高峰,表现为多发神经根及周围神经损害,常有脑脊液蛋白-细胞分离现象,多呈单相自限性病程,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin G, IVIG)和血浆交换治疗有效。该例患者老年男性,亚急性起病,进行性加重,主要表现为四肢瘫痪,查体四肢软瘫,腱反射消失,脑脊液提示蛋白-细胞分离,且神经电生理表现为多发性周围神经髓鞘损害,结合血清神经节苷酯抗体结果,符合GBS诊断标准^[12]。考虑到患者有长期嗜烟史,消瘦明显,存在SIADH,入院NSE明显升高透露出肿瘤的线索,肺部CT可见左肺下叶结节灶,提示肺癌可能,进一步完善全身PET-CT提示肺癌,淋巴结活检证实为小细胞癌转移,脑脊液抗Hu抗体阳性,依据Graus^[10]诊断标准,明确诊断为Hu-PNS。依据患者病史、影像学、血清学、电生理、CSF等检查,患者最终诊断为Hu-PNS合并GBS、SCLC。该病例特殊之处在于一开始误诊为低钠血症收住内分泌科予以补钠处理,检验结果提示SIADH,纠正电解质紊乱后症状无明显改善,进一步完善神经电生理检查发现存在多发性周围神经髓鞘损害,进而完善脑脊液检查及周围神经病抗体、PNS抗体检测,并发现神经节苷酯抗体、抗Hu抗体阳性,进一步完善PET-CT、病理学检查,最终明确肿瘤性质并予以抗肿瘤治疗,诊疗过程曲折。

副肿瘤周围神经病变最常见的是亚急性感觉神经病变。事实上,GBS目前并没有纳入经典PNS的分类,副肿瘤GBS也缺乏明确的定义。一些散在的病例报道GBS与实体瘤和血液系统恶性肿瘤有关^[13-14]。近3年,国内外关于PNS合并GBS的报道不多,笔者总结了8例关于两者合并的病例(见表1),其中原发肿瘤为SCLC患者最多。1例患者GBS作为原发肿瘤的初始表现,6例与原发肿瘤同时诊断。2例患者在肿瘤诊断后出现GBS,其中1例患者

在肿瘤治疗(主要是化疗)过程中出现GBS,原因与化疗导致免疫抑制状态,可能会增强由肿瘤表位催化的免疫介导的髓鞘损伤,另外也可能刺激某些与GBS发展有关的因素的产生^[22]。治疗方面,5例患者应用了IVIG,3例患者使用了血浆置换,3例患者使用了类固醇。6例患者应用上述治疗方法后神经系统症状好转,2例患者应用上述初始治疗未取得理想疗效,2例患者联合放化疗或手术切除原发肿瘤后取得良好结果。8例患者中,2例患者因肿瘤进展而最终死亡。与癌症相关的GBS的临床特征似乎与通常的GBS没有区别,在这些病例中观察到的较高的死亡率可能与潜在的癌症有关^[23]。对于PNS合并GBS的治疗包括免疫调节治疗、抗肿瘤治疗及对症支持治疗,

前者包括IVIG、激素、血浆置换,可促进神经元功能的恢复。及时有效的治疗原发性肿瘤是稳定PNS的最佳途径,免疫调节包括静脉注射免疫球蛋白、皮质类固醇、血浆置换^[16]。该例患者经丙种球蛋白联合激素治疗,神经症状短期内好转,但整体预后差,最终因呼吸衰竭死亡。当SCLC确诊时,患者已处于疾病的晚期(第3阶段和第4阶段)。不幸的是,这些患者的生存率很低,即使接受了治疗,预后也很差。PNS的存在和早期识别在这种背景下可能是有益的。对于在1a期早期诊断并接受手术切除的患者,已被证明具有生存优势^[24]。伴有PNS的SCLC患者可出现在疾病的早期阶段^[25],并为早期诊断和早期干预提供机会,从而改善SCLC患者的生存结果。

表1 PNS合并GBS病例(8例)

年份	作者	国别	症状	CSF蛋白— 细胞分离	实验室抗体	神经电生理	治疗	结局
2018	AL ^[15]	Turkey	呼吸窘迫、声音嘶哑、肢体无力、感觉异常	是		振幅降低,感觉和运动反应消失,H反射缺失,F反应减弱	ABVD化疗、IVIG、CS	逐渐改善
2018	Wang ^[16]	中国	肢体无力	是	抗GM1 IgG抗体(+)	运动神经传导速度明显减慢,振幅明显下降(严重脱髓鞘)	CS	部分改善
2020	Madhavan ^[17]	USA	肢体无力、感觉障碍	是	抗Hu抗体(+)	未提及	IVIG无效、放化疗、CS、PE	改善
2019	Hela ^[18]	Tunis	复视、步态不稳	是	抗GM1抗体、抗CV2抗体(+)	下肢弥漫性轴索感觉神经病	化疗	部分改善
2020	Sánchez ^[13]	Spanish	感觉障碍、复视、自主神经功能障碍	是	抗Hu抗体(+)	感觉轴索受累	IVIG无效、PE	死亡
2020	Zakrocka ^[19]	Poland	感觉异常、肢体麻木无力	是		运动传导阻滞,潜伏期延长	PE、手术切除	好转
2021	Hemelen ^[20]	Belgium	全身无力、吞咽困难、感觉障碍、呼吸困难、面瘫	是		运动和感觉动作电位缺失,潜伏期严重延长,传导速度降低,f波缺失	机械通气、IVIG、PE、手术全切	改善
2021	张津 ^[21]	中国	四肢无力进行性加重,伴球麻痹	是	抗Ri抗体IgG(+)	肌电图示四肢多发周围神经运动支脱髓鞘病变	IVIG	呼吸衰竭

注:CSF为脑脊液;CS为皮质类固醇;IVIG为静脉注射免疫球蛋白;PE为血浆置换;ABVD为(阿霉素,博来霉素,长春花碱,氮烯唑胺)化疗方案

综上所述,临床上当中年以上患者出现难以解释的复杂神经系统症状,出现累及一个或多个部位的神经系统损害,病因未明确,且呈进展趋势,尤其不能忽视PNS,进一步进行自身相关抗体检测、肿瘤筛查以明确是否有潜在癌变风险,早期发现和治疗肿瘤,从而改善患者预后。

参 考 文 献

[1] 伊骏飞,郝洪军,刘琳琳,等. 神经系统副肿瘤综合征与神经副肿瘤抗体分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 104-108.

[2] GOZZARD P, WOODHALL M, CHAPMAN C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: a prospective study[J]. Neurology, 2015, 85(3): 235-239.

[3] OLIVEIRA V, VIDEIRA G, SAMÔES R, et al. Paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies: a single cen-

ter retrospective study[J]. J Neurol Sci, 2020, 418: 117103.

[4] LAMBERT N, LUTTERI L, SADZOT B, et al. [Paraneoplastic neurological syndromes] [J]. Rev Med Liege, 2021, 76(5-6): 413-418.

[5] DEVINE MF, KOTHAPALLI N, ELKHOOLY M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14: 1756286420985323.

[6] DE JONGSTE AHC, DE GRAAF MT, VAN DEN BROEK PDM, et al. Elevated numbers of regulatory T cells, central memory T cells and class-switched B cells in cerebrospinal fluid of patients with anti-Hu antibody associated paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neuroimmunol, 2013, 258(1-2): 85-90.

[7] COOPER R, KHAKOO Y, MATTHAY KK, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's cancer group[J]. Med Pedi-

- atr Oncol, 2001, 36(6): 623-629.
- [8] 邱占东, 刘峥, 李大伟, 等. 多重抗神经元抗体阳性的神经系统副肿瘤综合征临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 261-265.
- [9] 任海涛, 赵燕环, 关鸿志, 等. 抗Hu抗体检测在神经系统副肿瘤综合征诊断中的临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 332-335.
- [10] GRAUS F, DELATTRE JY, ANTOINE JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1135-1140.
- [11] WANG X, LIU M, ZHANG L, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a poor prognosis in small-cell lung cancer[J]. Arch Med Res, 2016, 47(1): 19-24.
- [12] 刘明生, 崔丽英. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019解读[J]. 中华神经科杂志, 2019(11): 873-876.
- [13] PÉREZ SÁNCHEZ S, PÉREZ NOGUERA R, SÁNCHEZ SÁNCHEZ V, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic neuropathy simulating an axonal variant of Guillain-Barré syndrome[J]. Neurologia (Engl Ed), 2020, 35(5): 346-347.
- [14] MASLOVSKY I, VOLCHEK L, BLUMENTAL R, et al. Persistent paraneoplastic neurologic syndrome after successful therapy of Hodgkin's disease[J]. Eur J Haematol, 2001, 66(1): 63-65.
- [15] AL IO, KOÇ B, BAYRAM C, et al. Variant Guillain-Barré syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma: AMSAN[J]. Turk Pediatri Ars, 2018, 53(4): 263-266.
- [16] WANG YH, YANG SJ, FANG L, et al. Pulmonary adenocarcinoma associated with Guillain-Barré syndrome: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21): e10737.
- [17] MADHAVAN AA, GUERIN JB, ECKEL LJ, et al. Dorsal cauda equina nerve root enhancement on magnetic resonance imaging due to ANNA-1-associated paraneoplastic polyneuropathy[J]. Neuroradiol J, 2020, 33(5): 443-447.
- [18] HELA J, MARIEM K, SALOUA F, et al. Miller fisher syndrome revealing a lung carcinoma: paraneoplastic origin of miller fisher syndrome?[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(5): 332-334.
- [19] ZAKROCKA I, BARANOWICZ-GĄSZCZYK I, KOROLCZUK A, et al. Guillain-Barre syndrome: a typical paraneoplastic syndrome in a kidney transplant recipient with allograft renal cell carcinoma: a case report and review of the literature[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 434.
- [20] VAN HEMELLEN M, CLAEYS K, VAN DAMME P, et al. Papillary thyroid carcinoma presenting with severe Guillain-Barré syndrome[J]. Acta Clin Belg, 2021, 76(3): 236-238.
- [21] 张津, 宋良, 付胜奇, 等. 副肿瘤性脑干脑炎合并吉兰-巴雷综合征1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(4): 355-357.
- [22] THO LM, O'LEARY CP, HORROCKS I, et al. Guillain-Barre syndrome occurring after adjuvant chemo-radiotherapy for endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(3): 615-617.
- [23] NAVEED S, OKOLI K, HOLLINGSWORTH J, et al. Guillain-Barré syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung[J]. South Med J, 2010, 103(2): 156-158.
- [24] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, GIROUX DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1618-1624.
- [25] BERNHARDT EB, JALAL SI. Small cell lung cancer[M]// RECKAMP KL. Lung cancer: treatment and research. Cham: Springer International Publishing, 2016: 301-322.

责任编辑:王荣兵