

· 病例报告 ·

## 宫颈鳞癌并发肺肿瘤血栓性微血管病1例并文献复习

郑天萍<sup>1</sup>, 笄瑜珉<sup>1</sup>, 许伟<sup>1\*</sup>, 钟益珏<sup>1</sup>, 徐海<sup>2</sup>, 吴剑卿<sup>1</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院老年医学科, <sup>2</sup>放射科, 江苏 南京 210029

[关键词] 肺肿瘤血栓性微血管病; 鳞癌; 肺动脉高压

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)10-1470-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20231022

肺肿瘤血栓性微血管病(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, PTTM)由 Von Herbay 等<sup>[1]</sup>首次提出,是肿瘤患者一种严重而少见的并发症,表现为进行性加重的呼吸困难和快速进展的肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH),不具特异性临床症状或影像学特征,病情凶险,病死率高,预后差。大多数 PTTM 发生在腺癌患者中,特别是胃腺癌<sup>[1]</sup>。鳞癌并发 PTTM 相对罕见,2018年由 Tsujimoto 等<sup>[2]</sup>报道了世界首例宫颈鳞癌合并 PTTM 的案例。截至2022年10月,国内外发表鳞癌并发 PTTM 报道8例,现报道宫颈鳞癌并发 PTTM 1例,并结合既往报道临床资料进行分析,以提高国内临床医师对鳞癌伴发 PTTM 的认识。

## 1 临床资料

患者女性,60岁,因“咳嗽咳痰1个月,加重伴呼吸困难10d”于2022年8月2日入院。患者7月初受凉后出现咳嗽,咳少量白痰,至当地医院治疗(具体不详),未见好转。7月中旬患者咳嗽加重,咳少许白黏痰,伴呼吸困难,至县级医院住院治疗。外院予以莫西沙星抗感染、雾化化痰、解痉平喘、对症支持等处理。经治疗,患者呼吸困难加重,8月1日转至南京医科大学第一附属医院急诊抢救室。入院检查血常规:白细胞(white blood cell, WBC)  $9.59 \times 10^9$  个/L,中性粒细胞(neutrophil, N)  $8.66 \times 10^9$  个/L,淋巴细胞(lymphocyte, LY)  $0.44 \times 10^9$  个/L,降

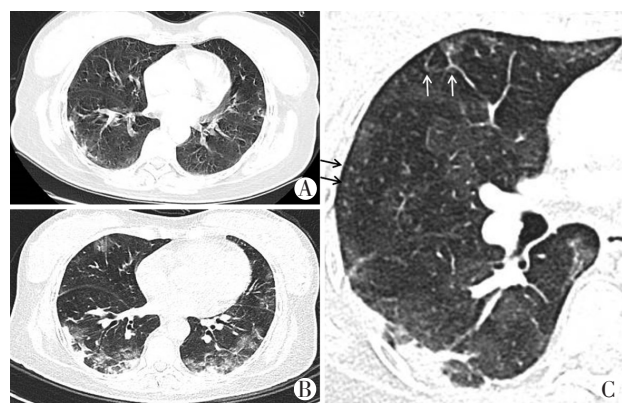
钙素原(procalcitonin, PCT) 0.1 ng/mL, D-二聚体(D-dimer, DD) 1.76  $\mu$ g/mL, 纤维蛋白原(fibrinogen, Fib) 5.77 g/L;胸部CT:两肺胸膜下见多发磨玻璃影(ground-glass opacity GGO)及斑片结节状高密度影。拟诊肺部感染、呼吸衰竭,予吸氧等对症处理,8月2日转入老年呼吸监护室继续治疗。病程中,患者卧床,神志清,食纳差,睡眠差。既往史:2021年3月发现宫颈占位,行新辅助化疗,2021年5月行“腹腔镜下广泛全子宫+双附件切除+盆腔淋巴结清扫”,病理提示中低分化鳞癌;2021年7月行放疗序贯化疗,方案为卡铂+白蛋白紫杉醇6周期,第6周期加用贝伐珠单抗,期间发现肾功能不全;2022年2—5月予贝伐珠单抗维持治疗,5月底PET/CT提示盆腔术区、手术残端氟脱氧葡萄糖增高。糖尿病和高血压史10余年,平素血糖血压控制可。体格检查:体温36.8℃,心率78次/min,呼吸18次/min,血压124/88 mmHg,末梢血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)78%(呼吸空气)。神志清楚,平车入室,体重指数19 kg/m<sup>2</sup>。皮肤黏膜色泽正常,无皮疹,无皮下出血,无黏膜溃疡,无皮下结节或肿块,无关节肿胀疼痛,无肌肉无力。全身浅表淋巴结无肿大。口唇无发绀,双侧颈静脉未见怒张,气管位置居中,左肺呼吸音粗,右肺呼吸音偏低,双肺未闻及明显干湿啰音。四肢活动正常,双侧下肢无水肿,无杵状指。根据患者病史特征和诊疗过程,初步诊断:①肺部感染;②I型呼吸衰竭;③宫颈癌术后放化疗后;④慢性肾功能不全;⑤糖尿病;⑥高血压;⑦营养不良。完善相关辅助检查,予以鼻导管吸氧3 L/min,哌拉西林/他唑巴坦抗感染,卡泊芬净抗真菌,解痉化痰,抗凝,控制血糖和血压,维持水电解质平衡,营养支持,保肾护胃,免疫调节,预防并发症。8月3日,患者发热,体

[基金项目] 国家自然科学基金(81871100);江苏省卫生健康委科研项目(H2019036);江苏省老年健康科研项目(LX2021002)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: ann\_hsu@njmu.edu.cn

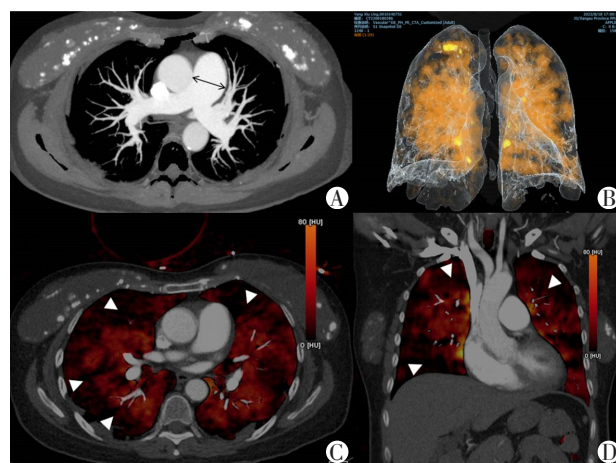
温最高 38.5 ℃, 干咳为主, 咳少量白黏痰, 稍动则喘。查血常规: WBC  $12.18 \times 10^9$  个/L, N  $10.37 \times 10^9$  个/L, LY  $0.74 \times 10^9$  个/L。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 125 mg/L。8月5日, 患者热峰下降, 仍胸闷气促, 双肺听诊呼吸音低。查血常规: WBC  $11.07 \times 10^9$  个/L, N  $9.74 \times 10^9$  个/L, LY  $0.45 \times 10^9$  个/L, 血红蛋白(hemoglobin, HB) 86 g/L。CRP > 90 mg/L, PCT 0.67 ng/mL, DD 2.05 mg/L, Fib 8.26 g/L, 白蛋白 29.7 g/L, 氧合指数(oxygenation index, OI) 309 mmHg。EB病毒 DNA 587 拷贝/mL。痰细菌和真菌培养、1, 3- $\beta$ -D-葡聚糖试验、半乳甘露聚糖抗原试验、呼吸道感染病原体谱等未见异常。胸部 CT: 两肺胸膜下见多发 GGO 及斑片结节状高密度影, 较前进展(图 1A、B)。加用甲泼尼龙 80 mg/d, 密切监测预防不良反应。8月8日, 患者体温正常, 症状以干咳为主, 偶有痰中带血, 稍动则喘, 双腔鼻导管吸氧 4~8 L/min, SpO<sub>2</sub> 波动于 90%~99%, 呼吸频率波动于 18~38 次/min。复查血常规, WBC  $11.04 \times 10^9$  个/L, N  $9.67 \times 10^9$  个/L, LY  $0.59 \times 10^9$  个/L, HB 90 g/L, CRP 63.8 mg/L, PCT 0.14 ng/mL, DD 3.5 mg/L, Fib 7.74 g/L, B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 6 243 pg/mL, OI 173 mmHg。予以经鼻高流量湿化氧疗, 甲泼尼龙加量 120 mg/d 抗炎平喘, 美罗培南联合利奈唑胺抗感染, 卡泊芬净抗真菌, 更昔洛韦抗病毒, 加强容量管理和对症支持, 反复与家属沟通病情, 患者及其家属拒绝有创诊治。8月12日, 患者仍呼吸困难, 复查血常规, WBC  $9.05 \times 10^9$  个/L, N  $7.95 \times 10^9$  个/L, LY  $0.6 \times 10^9$  个/L, HB 99 g/L。CRP 19.5 mg/L, PCT

0.14 ng/mL, 白介素-6 23 pg/mL, DD 1.68 mg/L, Fib 5.42 g/L, BNP 1 325 pg/mL, OI 122 mmHg。胸部 CT: 两肺胸膜下见多发 GGO 及斑片结节状高密度影, 较前部分吸收, 部分进展(图 1C)。8月18日, 辅助检查: 痰液培养提示嗜麦芽窄食单胞菌 +++。深部痰宏基因组二代测序: 嗜麦芽窄食单胞菌, 近平滑念珠菌。抗可提取性核抗原抗体、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、特发性炎性肌病谱均阴性。鳞状细胞癌抗原 5.33 ng/mL, 癌胚抗原 6.86 ng/mL, 糖类抗原 19-9 110.5 U/mL, 糖类抗原 72-4 28.68 U/mL。二维心超: 重度 PH(肺动脉收缩压 95 mmHg), 右房右室无扩张。下肢血管超声: 左侧小腿肌间静脉血栓形成。CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA) 未见明显肺栓塞, 主肺动脉管腔稍宽(3 cm)。双能 CT: 双肺胸膜下多发片状灌注减低区(图 2)。修正诊断: ①肺部感染; ②PTTM; ③ I 型呼吸衰竭; ④下肢静脉血栓形成; ⑤宫颈癌术后放化疗后; ⑥慢性肾功能不全; ⑦糖尿病; ⑧高血压; ⑨低蛋白血症; ⑩贫血; ⑪营养不良。调整治疗: 抗菌药物降阶梯, 头孢哌酮/舒巴坦联合左氧氟沙星抗感染, 复方磺胺甲恶唑片预防肺孢子菌肺炎, 继续卡泊芬净抗真菌; 抗肿瘤治疗评估, 西地那非抗 PH, 抗凝, 限制性液体管理, 对症支持, 人文关怀, 反复和家属沟通病情; 告知患者有猝死风险, 建议无创辅助通气(non-invasive ventilation, NIV), 患者及其家属拒绝。8月23日, 患者仍呼吸困难, OI 115 mmHg, 仍不配合 NIV; 8月24日, 患者及其家属要求自动出院。



A、B: 2022年8月1日(A)和2022年8月5日(B)肺窗示双肺多发斑片状磨玻璃影和实变影, 间质纹理增多, 病变以胸膜下为主, 部分呈楔形, 2022年8月5日明显进展; C: 2022年8月12日肺窗示多灶性树芽状小叶中心微结节(黑色箭头), 外周肺小静脉内可见串珠样改变(白色箭头), 胸膜下楔形实变影。

图1 代表性胸部 CT



A: 肺动脉 CT 血管造影示未见明显充盈缺损, 肺动脉管腔增宽(双箭头), 胸膜下楔形实变影; B~D: 双能 CT 示, 轴向层面和冠状层面胸膜下呈多发片状灌注减低区(白箭头)。

图2 肺动脉 CT 血管造影和双能 CT

## 2 讨论

2022年欧洲心脏病学会和欧洲呼吸学会PH诊治指南,将PTTM描述为肿瘤细胞微栓子致肺小动脉、静脉和淋巴管发生闭塞性纤维内膜重塑。进行性血管闭塞最终导致PH,指南将其归为第5组具有不明确和/或多因素机制的PH。虽然第5组PH代表了研究较少的PH形式,但其构成了全球PH负担的重要部分。指南建议:对于这类患者需要仔细评估,针对潜在病因治疗<sup>[3]</sup>。本案例通过梳理1例“难治性呼吸困难”中老年女性的临床特征、辅助检查、综合性救治经过,回顾性分析、归纳和总结既往案例,建立了宫颈鳞癌并发PTTM的临床诊断。

PTTM病情凶险,预后极差,诊断和治疗均具有挑战性。据报道,PTTM从出现症状到死亡的平均时间是1个月<sup>[1]</sup>。根据癌症尸检报告,PTTM的发病率为1.4%~3.3%<sup>[4-5]</sup>。其中最常见的原发部位是胃,最常见的组织学类型是腺癌(90.5%)<sup>[1]</sup>。鳞癌并发PTTM相对罕见,我们在PubMed、Embase、万方数据库和中国知网数据库分别以“squamous carcinoma”和“pulmonary tumor thrombotic microangiopathy”或“鳞癌”和“肺肿瘤血栓性微血管病”作为关键词进行检

索,发现截至发稿前,国外期刊发表鳞癌并发PTTM文献仅有7篇,纳入病例8例,分别为宫颈鳞癌5例<sup>[2,6-8]</sup>,食管鳞癌2例<sup>[9-10]</sup>,下咽鳞癌1例<sup>[11]</sup>。国内尚无鳞癌并发PTTM的相关报道。

进一步分析检索结果提示鳞癌并发PTTM的发病年龄为45~82岁,中位年龄63岁。临床表现主要为呼吸困难7例,PH 5例,低氧血症3例,干咳2例,发热2例。实验室检查异常包括DD升高4例,BNP升高3例,Fib异常3例,鳞状细胞癌抗原升高2例,贫血1例,血小板减少1例。影像学及辅助检查:胸部CT可见GGO 2例,间质浸润2例;超声心动图提示PH 5例,其中2例患者行右心漂浮导管检查。确诊方法:尸检5例,行肺动脉楔入取样检查1例,经支气管镜肺活检1例,循环肿瘤细胞检测1例。治疗方法主要有氧疗或呼吸支持5例,抗肿瘤治疗4例,包括化疗、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体抑制剂、程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂,抗PH治疗2例,抗凝治疗2例,使用皮质类固醇激素治疗1例,使用支气管扩张剂治疗1例,利尿治疗1例等。预后:确诊及治疗后,死于呼吸衰竭3例,死于多器官功能衰竭1例,截至发稿前存活1例,未提及死因3例(表1)。

表1 鳞癌并发PTTM患者的临床资料

作者	年份	国家	性别	年龄(岁)	原发肿瘤	临床表现	胸部CT表现	心脏超声	确诊方法	主要治疗方法	转归
Tsujimoto等 <sup>[2]</sup>	2018	日本	女	82	宫颈鳞癌	呼吸困难、低氧、PH、下肢水肿、尿少	双侧GGO	RVSP 72 mmHg	尸检	抗PH、氧疗、姑息治疗	入院第31天死亡
Suffredini等 <sup>[6]</sup>	2018	美国	女	45	宫颈鳞癌	窦速、呼吸困难、疲乏、低氧、晕厥、PH	肺间质浸润、主肺动脉增宽	右心室扩张、RVSP 67 mmHg	尸检	抗PH、化疗、抗凝、利尿、正性肌力、氧疗	入院第11天死亡
Vaideeswar等 <sup>[7]</sup>	2020	印度	女	55	宫颈鳞癌	呼吸困难、头晕、易疲劳	ND	正常	尸检	支气管扩张剂	入院后3h死亡
Vaideeswar等 <sup>[7]</sup>	2020	印度	女	50	宫颈鳞癌	昏迷	ND	ND	尸检	ND	入院时死亡
Taniguchi等 <sup>[8]</sup>	2021	日本	女	66	宫颈鳞癌	呼吸困难、PH	双侧马赛克征、GGO、胸膜下实变	右心房扩大、PAP 27 mmHg	肺动脉楔入采血	激素、抗生素、化疗、氧疗	长期生存,定期复查
Ueda等 <sup>[9]</sup>	2011	日本	男	60	食管鳞癌	呼吸困难、干咳、PH、低氧	双侧弥漫性间质浸润阴影	三尖瓣反流、PAP 75 mmHg	TBLB	化疗、呼吸支持	化疗第9天死亡
Fujishiro等 <sup>[10]</sup>	2013	日本	男	67	食管鳞癌	发热、干咳、呼吸困难、轻度PH	双侧胸膜下不规则影	右心室转移、轻度PH	尸检	化疗、DIC治疗	入院第19天死亡
Kawanaka等 <sup>[11]</sup>	2020	日本	男	68	下咽鳞癌	发热、呼吸困难	双侧少量胸腔积液	ND	CTC	抗生素、氧疗	入院第10天死亡

ND:未提供;PAP:平均肺动脉压;RVSP:右心室收缩压;TBLB:经支气管镜肺活检;CTC:循环肿瘤细胞检测;DIC:弥散性血管内凝血。

PTTM的发病机制尚未明确,研究提示肿瘤细胞附着于肺血管,包括毛细血管前动脉(血源性扩

散)以及静脉和淋巴管(淋巴管浸润),引起内皮细胞损伤释放组织因子(tissue factor, TF),激活凝血系

统;肿瘤细胞释放血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和VEGF,进一步启动巨噬细胞募集和内膜细胞(内皮细胞和肌成纤维细胞)增殖;肿瘤细胞、巨噬细胞和内膜细胞还会释放骨桥蛋白(osteopontin, OPN), PDGF通过上调OPN来参与血管重塑<sup>[5]</sup>。也有研究提示TF通过上调肿瘤细胞的VEGF表达,发挥促血管生成的作用<sup>[4]</sup>。在一项包含了160例PTTM患者的系统回顾研究中,通过免疫组化检测到肺组织VEGF、PDGF、TF和OPN分子表达几乎均为阳性<sup>[5]</sup>。此外,成纤维蛋白生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)也被认为是发生PTTM的有效刺激因子,FGF2与其受体2(FGFR2)结合有效地放大血管内皮细胞和周细胞PDGF-PDGFR $\beta$ 信号,直接或间接刺激细胞的增殖和招募,进而调节血管重塑、完整性和稳定性<sup>[12]</sup>。

据研究统计,PTTM的常见症状依次为低氧血症(95%)、呼吸困难(94%)、PH(89%)和咳嗽(85%)。实验室检测中,PTTM常见的异常结果包括DD升高(95%)、贫血(84%)和血小板减少(77%)。另外,研究提示48%的患者会合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)<sup>[5]</sup>。DIC或微血管病变性溶血性贫血(microangiopathy degeneration hemolytic anemia, MAHA)可因狭窄动脉中的红细胞碎裂和凝血的全身性活化而发生<sup>[1]</sup>。因此评估DD升高、贫血、血小板减少、DIC和MAHA的发生可以提高对PTTM的诊断指数。

PTTM的影像学表现缺乏特异性。70%的PTTM患者胸片表现异常。胸部CT常见特征为GGO(82%)、结节(86%)、纵隔和/或肺门淋巴结肿大(91%)及小叶间隔增厚(81%)<sup>[5]</sup>。超声心动图显示右心室收缩压升高,CTPA或增强CT显示无血栓和/或肺灌注闪烁扫描显示弥漫性外周灌注缺损,都有助于PTTM的诊断<sup>[13]</sup>。也有研究提示双能CT碘标测评估肺灌注的独特模式也是PTTM诊断的重要线索<sup>[14]</sup>。新近, Kim等<sup>[15]</sup>回顾性分析了在急诊首诊的9例PTTM患者的超声心动图特征,发现所有患者均存在中至重度右心室扩张,伴D形左心室,三尖瓣反流最大速度为3.8 m/s,右心室中位收缩压为63 mmHg,提示重度PH;三尖瓣环平面收缩期偏移的中位数为15 mm,显示右心室收缩功能下降。本例心脏彩超提示重度PH,但未见右心室扩大及功能障碍;双能CT显示了一种独特的、不均匀的肺灌注模式(图2)。

PTTM的病理诊断方法包括CT引导下肺穿刺活检、经支气管镜肺活检、肺楔形抽吸细胞学检测以及视频辅助下外科手术等方法。然而,临床实践中,多数PTTM患者疾病进展快、身体状况不耐受,通过侵入性方法获得病理诊断难度大,亟需完善诊治方法和技术。

PTTM的治疗尚无临床指南指导实践。目前,治疗原发肿瘤是PTTM的基本治疗<sup>[13]</sup>,可以尝试抗凝、抗血小板以及包括糖皮质激素和/或他克莫司的抗炎治疗,氧疗、血管舒张剂等可缓解PH,改善症状。有病例报告显示,分子靶向药物贝伐珠单抗(VEGF受体抑制剂)和伊马替尼(PDGF受体抑制剂)是治疗PTTM的有效方法<sup>[8,16]</sup>。2021年日本报道的1例宫颈鳞癌并发PTTM病例报道显示,铂类化疗联合贝伐珠单抗治疗实现了患者的长期生存<sup>[8]</sup>。另1例来自日本的病例报告,作者基于伊马替尼可以有效改善胃癌合并PTTM患者PH的个案报道,将伊马替尼用于治疗乳腺癌合并PTTM,患者PH症状改善<sup>[16]</sup>。伊马替尼抑制PDGF及其受体从癌细胞释放,在缓解PTTM患者PH中起潜在作用<sup>[4-5]</sup>,但其作用是否受限于恶性肿瘤的类型等多重因素,有待未来更深入的研究。

综上所述,该病例是迄今国内报道的第1例宫颈鳞癌并发PTTM。临床实践中,患者出现进行性加重的呼吸困难、伴有不明原因的PH症状和体征、CTPA未见血栓形成证据时,临床医师需要高度警惕PTTM的可能,以期生前诊断,早期综合治疗,改善远期预后。

#### [参考文献]

- [1] VON HERBAY A, ILLES A, WALDHERR R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension[J]. *Cancer*, 1990, 66(3): 587-592
- [2] TSUJIMOTO N, MIYOSHI A, MIMURA M, et al. Case report: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a cervical cancer patient[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(1): 99-104
- [3] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38): 3618-3731
- [4] PRICE L C, SECKL M J, DORFMULLER P, et al. Tumoral pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180065
- [5] GODBOLE R H, SAGGAR R, KAMANGAR N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic

- review[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(2):2045894019851000
- [6] SUFFREDINI D A, LEE J M, PEER C J, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy and pulmonary veno-occlusive disease in a woman with cervical cancer treated with cediranib and durvalumab [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):112
- [7] VAIDEESWAR P, ASWANI Y, DAMANI S, et al. Pulmonary microvascular metastases in cervical carcinoma: a case series[J]. *J Postgrad Med*, 2020, 66(3):155-158
- [8] TANIGUCHI J, NAKASHIMA K, MATSUURA T, et al. Long-term survival of a patient with uterine cancer-induced pulmonary tumor thrombotic microangiopathy following treatment with platinum-based chemotherapy and bevacizumab: a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 33:101447
- [9] UEDA A, FUSE N, FUJII S, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Intern Med*, 2011, 50(22):2807-2810
- [10] FUJISHIRO T, SHUTO K, SHIRATORI T, et al. A case report of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) caused by esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Esophagus*, 2013, 10(4):247-251
- [11] KAWANAKA Y, KAWAKAMI H, SHIMIZU S, et al. A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy suggested by the presence of tumor cells in peripheral blood [J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2):843-848
- [12] HOSAKA K, YANG Y, NAKAMURA M, et al. Dual roles of endothelial FGF-2-FGFR1-PDGF-BB and perivascular FGF-2-FGFR2-PDGFR $\beta$  signaling pathways in tumor vascular remodeling[J]. *Cell Discov*, 2018, 4:3
- [13] TOYONAGA H, TSUCHIYA M, SAKAGUCHI C, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by a parotid tumor: early antemortem diagnosis and long-term survival[J]. *Intern Med*, 2017, 56(1):67-71
- [14] YAMADA D, MURAKAMI M, MATSUSAKO M, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy appearance on dual-energy computed tomography [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6):759-760
- [15] KIM M, YOON H, KIM M Y, et al. Echocardiographic assessment of patients with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy first diagnosed in the emergency department[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(2):259
- [16] YOSHIKAWA S, HARA T, SUZUKI M, et al. Imatinib dramatically improved pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) associated with metastatic breast cancer [J]. *Int Heart J*, 2020, 61(3):624-628

[收稿日期] 2023-01-03  
(责任编辑:蒋莉)