本文引用格式:陈秀兰,杨君,王红.亚甲蓝光化学法灭活血浆病毒的临床应用进展[J].安徽医学,2023,44(5):615-617.**DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.028**

亚甲蓝光化学法灭活血浆病毒的临床应用进展

陈秀兰 杨 君 王 红

[**摘 要**] 输血安全面临免疫反应和感染风险两大管控点。保障血制品的安全是血液管理的核心,也是临床用血的基本要求。选择合适的病毒灭活技术是降低经血传播病毒风险的重要手段。理想的病毒灭活方法应能有效地杀灭和去除病原体,并最大限度地减少对血制品有效成分的损伤。亚甲蓝光化学法是一种采用光敏剂与光照相结合的技术,能灭活多种病毒,保障血浆制品的安全,具有广阔的应用前景。

[**关键词**]亚甲蓝光化学法;血浆病毒;输血安全;抗体筛查
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.028

依据《中华人民共和国献血法》[1]要求,输血前必须进行乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)、人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)、梅毒螺旋体抗体血清学等常规筛查工作。病毒窗口期的存在、未知病毒的潜在威胁、试剂灵敏度的限制、人为的差错等都使输血感染的风险难以完全避免。血浆病毒灭活技术的出现,极大地减少了上述感染风险的发生。本文对临床应用较广泛的亚甲蓝光化学法(methylene blue photochemistry,MB-P)灭活血浆病毒的技术原理、应用现状、不足之处及新进展等做一综述。

1 MB-P灭活血浆病毒的技术原理

亚甲蓝是一种芳香杂环化合物,同时具有氧化性和还原性,临床常用作化学指示剂、药物、染料等。亚甲蓝结合可见光照射处理是一种用于新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma,FFP)病原体灭活的光动力方法,旨在增加血浆输注的安全性,减少经血传播病毒的风险。MB-P的基本原理是在FFP中使用可溶性亚甲蓝与病毒核酸中的G-C碱基结合,而经可见光照射激活的亚甲蓝可产生活性氧(单线态氧、自由基等),进而破坏核酸和某些蛋白,使病毒无法复制,失去传染性[2]。MB-P作为《血站技术操作规程(2019)版》[3]指定的在我国可用于血浆病毒灭活的方法之一,目前在国内应用最为广泛。

2 MB-P灭活血浆病毒的应用

2.1 MB-P灭活血浆病毒的效果 国内众多学者使用不同的研究路径对MB-P灭活血浆的效果进行了探索。付慧敏等[4]通过直接加入指示病毒,使用Karber法计算灭活后病毒滴度(1 g $TCID_{50}$/mL)的方法进行研究,实验结束指示病毒滴度从4.5~6.5下降到0.5。李榕等[5]通过对比15 756份血浆病毒灭活前后HBV、HCV、HIV的核酸结果,显示灭活前24份核酸阳性标本经MB-P灭活后均转为阴性。另外,MB-P对ABO、Rh血型鉴定及不完全抗体筛查等试验的影响较小,而不同程度的乳糜血浆亦不影响MB-P的灭活效果[6-7]。补骨脂素(amotosalen,AS)法是灭活血液制品的另一种常用方法,英国学者通过实验将MB-P与AS的灭活效果进行对比,结果显示MB-P灭活后的FFP中凝血Ⅷ因子含量更高,凝血XⅢ因子的含量更低,而两种方法对纤维蛋白原活性均未产生影响[8]。因受制备成本、新鲜冰冻血浆留存比例不一等因素影响,MB-P在国内各地开展情况存在差异,但经该技术灭活后的血浆制备总量均呈现逐渐上升趋势[9-10]。由于亚甲蓝有一定毒性,故需要定期抽查亚甲蓝的残留量。除了自配检测亚甲蓝试剂外,商品化的检测试剂盒已开始广泛应用,并且简便、准确、可溯源,检测效果良好[11],这给监测亚甲蓝的残留工作带来了极大方便。

2.2 MB-P对凝血因子、血浆蛋白等的影响 中华人民共和国国家标准《全血及成分血质量要求》(GB 18469-2012)[12]中对MB-P灭活血浆的质量指标进行了规定:总蛋白≥50 g/L、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)≥2 g/L、Ⅷ因子≥0.5 IU/mL。肖乐宇等[13]研究显示,血浆中多种凝血因子经MB-P灭活后虽有一定程度的下降,但与灭活前比较,差异不显著,说明其对新鲜冰冻血浆的质

作者单位:241000 安徽芜湖 芜湖市中心血站成分制备科

量无明显影响。另外,使用滤器滤除亚甲蓝的同时亦滤除了白细胞,使输入灭活后新鲜冰冻血浆的不良反应率下降至1%,远低于未灭活新鲜冰冻血浆16%的不良反应率。Gravemann等[14]研究发现,MB-P灭活血浆时,温度是影响凝血因子活性和灭活效果的重要因素。通过对灭活猪疱疹病毒、牛病毒性腹泻病毒和水疱性口炎病毒的研究发现,在(5±2)℃时灭活效果最低,且在(30±2)℃范围内,随着温度的升高,灭活效果逐渐提升;而Ⅷ因子和FIB活性则随温度升高逐渐降低,在(22±2)℃时活性下降最明显。因此,控制温度在一定的范围内对灭活效果和保持凝血因子的活性至关重要。同时,加强实验过程的质量控制及操作人员的培训同样重要。研究[15]表明,不同采供血机构的工作人员使用MB-P制备的血浆中Ⅷ因子、血浆蛋白、亚甲蓝残留等指标由于献血者个体差异、血浆分离时间等的不同而存在差异,但均符合国标要求。

3 MB-P灭活血浆病毒的缺点及不良反应

3.1 缺点 MB-P只能灭活有脂质包膜的病毒,不能灭活如甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒等非脂质包膜病毒,原因是亚甲蓝难以穿透非脂质包膜,不能破坏病毒核酸[16]。目前,MB-P只能灭活单人份血浆中的病毒,不适合灭活血浆混合物及其它血制品内的病毒。另外MB-P不能直接灭活细胞内病毒,必须经过处理使病毒释放后才可灭活。MB-P对病毒以外的细菌、原生动物等其它病原微生物亦无法灭活。虽然有研究使用亚甲蓝协同作用的抗菌光动力疗法来杀灭多重耐药菌,但也仅在物体表面使用,在血制品中灭菌的研究尚不能开展[17]。

3.2 不良反应 亚甲蓝同时也具有一定化学毒性,使用不当可引起心血管、胃肠道、肾脏等损坏。亚甲蓝本身对免疫系统亦有影响,尤其对中性粒细胞、巨噬细胞活性有一定调节能力[18-19]。针对亚甲蓝经光照后的降解产物和血浆灭活后的残留物是否会对人体产生影响,侯丽[20]等通过染色体畸变实验、细胞突变实验、细菌回复突变实验等模拟实验,发现这些残留物没有潜在的遗传毒性。故MB-P灭活血浆的风险总体可控。

4 MB-P对新发和罕见病毒灭活的研究进展

研究[21-23]显示,新型冠状病毒感染者康复后的血浆经MB-P灭活后,抗体滴度、亚甲蓝残留等指标均令人满意。胡勇等[24]通过采集武汉地区441人份新冠病毒感染康复者捐献的恢复期血浆,经MB-P灭活后,主要蛋白质、凝血因子、抗体滴度等指标都符合质量要求,并依据《全血及成分血质量要求》(GB 18469-2012)及《全血和成分血使用》(WS/T 623-2018)[25]中的相关要求,首次在国内建立了用于救治新冠病毒感染危重症患者的恢复期血浆质量标准。MB-P除可灭活新型冠状病毒外,对多种罕见病毒的灭活效果也较好。莫琴等[26]通过在血浆中加入寨卡病毒后,在第5、15、30分钟分别检测寨卡病毒的灭活效果,均未检测到病毒核酸。再经病毒培养,亦未发现病毒存活,证明MB-P对寨卡病毒灭活效果良好。Eickmann等[27]通过实验发现,经MB-P灭活后,埃博拉病毒和中东呼吸综合征病毒抗体均未检出。来自澳大利亚和德国的研究团队针对黄热病毒做了一项对照实验,把血浆和浓缩血小板分别使用0.8 μmol/mL的亚甲蓝与强度分别为20、40、60、80、和120 J/cm^{2}的可见光结合来灭活黄热病毒,均显示出较好的灭活效果[28]。MB-P灭活流行性乙型脑炎病毒的试验结果也显示,在新鲜冰冻血浆和浓缩血小板两种不同的成分血制品中,乙型脑炎病毒的载量均显著降低[29]。严重急性呼吸综合征冠状病毒、克里米亚-刚果出血热病毒和尼帕病毒等新发病毒已被确定对输血安全构成潜在威胁。Eickmann等[30]使用亚甲蓝结合全光剂量四分之一(30 J/cm^2)的可见光照射预先加入了这3种病毒的血浆制品,实验结束后,显示3种病毒含量都低于检测值下限。以上研究均提示MB-P除能对传统的病毒进行灭活外,还能对包括新冠病毒在内的多种新发和罕见病毒进行灭活。

灭活后的血浆蛋白组分是否发生变化,对人体是否存在潜在影响,是MB-P技术需深入研究的方向。蛋白质组学技术的兴起和新型复合材料的开发应用,都为进一步降低亚甲蓝残留和研究各种修饰蛋白组分的确切功能提供了新的技术支撑[31]。

5 小结与展望

MB-P是目前应用于单人份血浆病毒灭活的主要技术之一,操作简便,对血浆蛋白及凝血因子等影响较小。但其不能直接灭活非脂质包膜病毒,且亚甲蓝残留也存在引起不良反应的可能性。随着新型过滤器的使用和标准化操作程序的推广,MB-P灭活血浆的安全性得到进一步提升,国内开展MB-P的采供血机构越来越多,对传统意义上的经血传播病毒和未知病毒带来的潜在风险都提供了技术保障。

参考文献

[1] 中华人民共和国献血法[J].国际医药卫生导报,2002(1):10-11.

[2] LOZANO M, CID J, MULLER T H. Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile [J]. Transfus Med Rev, 2013,27(4):235-240.

[3] 国家卫生健康委 . 血站技术操作规程(2019 版)[EB/OL]. (2019-04-28) [2019-05-08]. http://www. nhc. gov. cn/yzygj/s7658/201905/bdd4f4ccd15c4201bfb6d9e7492d7fab.shtml.
[4] 付慧敏,欧阳江,左锋华 . 亚甲蓝血浆病毒灭活效果及应用[J]. 实用中西医结合临床,2013,13(1):49-50.
[5] 李榕,陈火玲,钱献, 等 . 亚甲蓝/光照法病毒灭活血浆的制备及应用评价[J]. 临床输血与检验,2013,15(1):4-7.
[6] 陈荣华, 张雪睿, 李洁, 等 . 血液标本病毒灭活对输血前试验的影响研究[J]. 中国输血杂志, 2020,33(12):1238-1241.
[7] 艾亚男 . 血浆乳糜程度对病毒灭活后亚甲蓝残留量的影响[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021,38(1):114-115.
[8] BACKHOLER L, WILTSHIRE M, PROFFITT S, et al. Paired comparison of methylene blue- and amotosalen-treated plasma and cryoprecipitate[J]. Vox Sang, 2016 , 110(4): 352-361.
[9] 吴南, 张志安, 尤榕, 等 . 国内 24 家血液中心全血分离制备成分血的现状研究[J]. 中国输血杂志, 2020,33(11):1132-1136.
[10] 伍彩发, 吴均英 . 2015 ~ 2018 年云浮市成分血利用情况分析[J]. 中国当代医药, 2020,27(10):185-188.
[11] 黄华霖, 陈亮 . 一种检测病毒灭活血浆亚甲蓝残留量试剂盒的应用评价[J]. 中国医药指南, 2020,18(20):36-38.
[12] 中国国家标准管理委员会 .GB 18469-2012 全血及成分血质量要求[S]. 北京:中国标准出版社,2012:11.
[13] 肖乐宇, 肖声宇, 岐红阳 . 亚甲蓝光化学病毒灭活法对血浆质量影响及临床应用安全性探讨[J]. 社区医学杂志, 2019,17(7):392-395.
[14] GRAVEMANN U, HANDKE W, SUMIAN C, et al. Plasma temperature during methylene blue/light treatment influences virus inactivation capacity and product quality[J]. Vox Sang, 2018 ,113(4):368-377.
[15] 骆展鹏,傅奇,曾北南,等 . 重庆地区不同血液制剂质量检测回顾性分析[J]. 中国输血杂志,2022,35(9):980-982.
[16] COSTAFREDA M I, SAULEDA S, RICO A, et al. Detection of nonenveloped hepatitis e virus in plasma of infected blood donors[J]. J Infect Dis, 2022, 226(10):1753-1760.
[17] TOSATO M G, SCHILARDI P, LORENZO D M M, et al. Synergistic effect of carboxypterin and methylene blue applied to antimicrobial photodynamic therapy against mature biofilm of Klebsiella pneumoniae[J]. Heliyon, 2020 , 6(3): e03522.
[18] JIANG C, YANG W, WANG C, et al. Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces macrophage apoptosis via ROS and reduces bone resorption in periodontitis[J]. Oxid Med Cell Longev,2019 ,2019:1529520.
[19] TREVISAN E, MENEGAZZI R, ZABUCCHI G, et al. Effect of methylene blue photodynamic therapy on human neutrophil functional responses[J]. J Photochem Photobiol, 2019 , 199:111605.
[20] 侯丽, 乔春霞, 王鸾鸾, 等 . 一次性使用血浆病毒灭活输血器材光化学照射后遗传毒性研究[J]. 食品与药品, 2019,21(1):28-32.
[21] 龚钦, 喻剑虹, 邱璟, 等 . 亚甲蓝残留检测验证及在抗新型冠状病毒灭活血浆制备中的应用[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(21):2511-2514.
[22] 刘川桥, 郑雪, 王炼红, 等 . 武汉 808 人份新冠康复者血浆的制备特性[J]. 中国输血杂志, 2020,33(8):758-760.
[23] 陈富强, 朱海峰, 肖晨, 等 . 新型冠状病毒康复者血浆 IgM 和 IgG 不同试剂检测结果的差异分析[J]. 临床输血与检验, 2020,22(3):258-263.
[24] 胡勇, 余鼎, 何彦林, 等 . 一种抗新型冠状病毒灭活血浆的制备及质量标准的建立[J]. 国际生物制品学杂志, 2021,44(1):17-21.
[25] 国家卫生健康委员会 .WS/T 623-2018 全血和成分血使用[S/OL].(2018-09-26) [2020-09-26]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9493/201901/c8d242c4972b4a9487cd4a4db59804ea.shtml
[26] 莫琴, 张博, 伍晓菲, 等 . 亚甲蓝光化学法灭活寨卡病毒的研究[J]. 中国输血杂志, 2020,33(4):328-331.
[27] EICKMANN M, GRAVEMANN U, HANDKE W, et al. Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively [J]. Transfusion, 2018 ,58(9):2202-2207.
[28] FADDY H M, FRYK J J, HALL R A, et al. Inactivation of yellow fever virus in plasma after treatment with methylene blue and visible light and in platelet concentrates following treatment with ultraviolet C light[J]. Transfusion, 2019 ,59(7): 2223-2227.
[29] RUSTANTI L, HOBSON-PETERS J, COLMANT A, et al. Inactivation of Japanese encephalitis virus in plasma by methylene blue combined with visible light and in platelet concentrates by ultraviolet C light[J]. Transfusion, 2020 , 60(11): 2655-2660.
[30] EICKMANN M, GRAVEMANN U, HANDKE W, et al. Inactivation of three emerging viruses - severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus - in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light [J]. Vox Sang,2020 ,115(3):146-151.
[31] WU T, WANG X, REN K, et al. The Alterations in methylene blue/light-treated frozen plasma proteins revealed by proteomics[J]. Transfus Med Hemother,2021 ,48(5):298-305.

（2022-08-16 收稿）
（本文编校：刘菲，胡欣）

本文引用格式:王尚虎,闵旭红,叶伟,等.原发性肺淋巴上皮瘤样癌 1 例[J].安徽医学,2023,44(5):618-619.
DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.05.029

·病例报道·

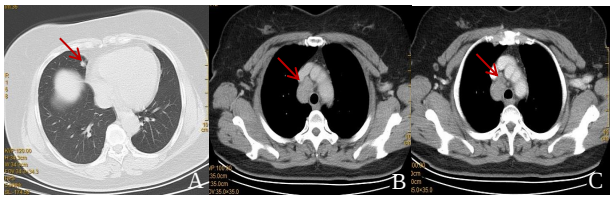
原发性肺淋巴上皮瘤样癌 1 例

王尚虎 闵旭红 叶 伟 盛 蕾 李 云 王 琴 姜 琦 宋 彪

[**关键词**]肺肿瘤;淋巴上皮瘤样癌;病理诊断;病例报告
doi:10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2023. 05. 029

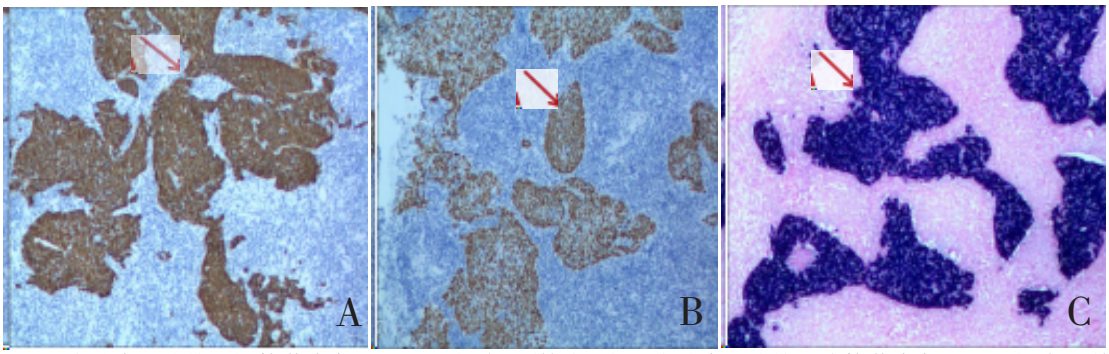
1 病例资料

患者,女性,55 岁,因“咳嗽不适 1 月余”于 2021 年 12 月 24 日就诊当地市级医院,医院门诊予以抗感染、止咳治疗 2 周后症状未见好转。2022 月 1 月 17 日就诊我院,门诊以“右肺病变及纵隔淋巴结肿大原因待查”收入院。患者无特殊个人史和家族史。入院后三大常规、生化和血沉均在正常范围,肿瘤标志物:神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE):6. 3ng/mL(↑),血 EB 病毒(Epstein-Barr virus,EBV)-DNA 未检。1 月 26 日行 4R 区淋巴结 EBUS-TBNA 活检,免疫组化显示:CK(+),CD56(+),p40(+),Ki-67(80%+),CD3(-),CD20(-),Syn(-),CD56(-),CgA(-),TTF-1(-)。病理诊断:鳞状细胞癌。临床诊断:右肺鳞癌伴纵隔淋巴结转移,cT1N2M0 ⅢA 期。2 月在当地医院住院,TP 方案化疗 2 次。4 月 11 日再次就诊我院,以拟“评估手术”收入院。4 月 7 日当地市级医院胸部 CT 显示纵隔内气管前肿大淋巴结并周边小淋巴结,右肺中叶可见结节灶(图 1)。4 月 14 日行单孔胸腔镜微创手术治疗,术后病理免疫组化:CK5/6(+),p40(+),Ki-67(40%+),CD56(-),Syn(-),CgA(-),TTF-1(+);原位杂交检测:EB 病毒编码的 RNA(EBV-encoded RNA,EBER)阳性。见图 2。PD-L1 检测(克隆号:22C3,检测平台 DAKO,TPS:30%)。最终临床确诊:原发性肺淋巴上皮瘤样癌 (primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma,PPLELC)。术后按期门诊随诊,至今恢复良好。



注:A 为肺窗显示,右肺中叶见长径约 0.9cm 结节状高密度影(箭头示),B、C 分别为纵隔窗下平扫和增强 CT,气管前腔静脉后方可见边界尚清、大小约 2.4cm×1.6cm 结节状软组织密度影(箭头示)。

图 1 胸部 CT



注:A 为肿瘤细胞核呈深棕黄染色、CK5/6 阳性表达(箭头示),B 为肿瘤细胞核呈浅棕黄染色、p40 阳性表达(箭头示),C 为原位杂交呈深蓝染色(箭头示),EBER-ISH 阳性。

图 2 病灶组织免疫组化(EnVision 二步法,10×10)和病灶组织 EBER-ISH 原位杂交

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目课题(编号:AHWJ2021b149)
作者单位:230022 安徽合肥 安徽省胸科医院肿瘤放疗科(王尚虎,闵旭红,盛蕾,李云,王琴,姜琦),医学影像科(闵旭红,宋彪),病理科(叶伟)
通信作者:闵旭红,1320722827@qq.com

2 讨论

PPLELC 是 Begin[1]于 1987 年首次提出，并提出 EBV 是其主要病因[2]。PPLELC 是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的一种亚型，约占肺癌 0.9%，常发生在年轻、不吸烟的亚洲人群[3]。PPLELC 临床症状不典型，临床表现包括伴或不伴有咯血的咳嗽、胸痛、呼吸困难等呼吸道症状，也可见体质量减轻、盗汗、发热等[4]。本例患者仅出现咳嗽症状，无明显胸痛、呼吸困难及发热盗汗等症状。胸部 CT 可为 PPLELC 的诊断提供依据，但最终确诊仍然要依据病理结果。PPLELC 的胸部 CT 主要表现为胸膜附近的孤立性结节或团块、有分叶、毛刺征和空气支气管征，很少有空洞和钙化，无明显的液化和坏死，增强 CT 显示轻度至中度强化，CT 扫描通常显示延迟增强，可有血管包绕征象，以及胸膜和血管的侵犯[5]。本例患者胸部 CT 表现为右肺中叶单发结节，边缘尚清，围绕血管周围，纵隔窗部分实变，增强扫描明显强化，未见明显增粗血管影，周围见条状实变影，纵隔内气管前腔静脉后方可见结节状软组织密度影，增强扫描轻度不均匀强化，静脉期和延迟期进一步明显强化，周围散在小淋巴结显示强化尚均匀。病理检查是确诊 PPLELC 的金标准。PPLELC 的免疫组化中，CK5/6、EMA、p63 和 p40 常呈现阳性，而 CK7、TTF-1、CgA 的表达较低，因 PPLELC 来源于上皮组织，而不是神经内分泌或腺上皮[6]，并且 EBER 可以检测出肿瘤细胞核内是否存在 EBV，这对于诊断至关重要[7]。本例患者 CK5/6 和 p40 呈阳性，且原位杂交结果也提示感染 EBV，从而确诊 PPLELC。本例患者气管镜取材病理诊断为鳞癌，术后病理为 PPLELC，可能是气管镜下取材组织有限，较难诊断。

由于该病罕见，治疗方案尚无标准，早期患者手术切除是主要手段，局部晚期和转移性 PPLELC 患者目前尚无指向性推荐方案，可选择综合治疗包括化疗和放疗等多学科诊疗模式，免疫治疗近年也有尝试[2]。Qin 等[8]报道，早期患者的 3 年 OS 达到 100%，而晚期患者的 1 年和 2 年 OS 分别下降 7% 和 23%。综合治疗后，PPLELC 患者的疾病控制率达到 80.6%，总体有效率为 61.8%[9]。

PPLELC 对化疗敏感，以铂为基础的方案是晚期 PPLELC 的首选化疗方案，GP 和 TP 优先推荐作为一线化疗方案[10]。本例患者临床确诊为 PPLELC，病理分期为 IIIA 期，属于局部晚期，拟采用手术治疗为主的多学科诊疗模式，为增加手术切除率，先行新辅助化疗 2 次后再行手术治疗。Liang 等[10]报道 IIIA 期患者手术后接受辅助化疗可延长生存时间。该患者下一步治疗可选择化疗为主的辅助治疗，但患者不愿化放疗，要求门诊随访，目前随访 10 个月未见复发和转移。

总之，PPLELC 临床少见，通过临床表现及胸部 CT 难以确诊，病理诊断是金标准，明确诊断后应根据病理分期选择治疗方案，早期手术治疗效果好，局部晚期和转移性患者化疗和放疗有一定疗效，常选择外科、内科和放疗科等多学科诊疗模式。

参考文献

[1] BEGIN L R, ESKANDARI J, JONCAS J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung[J]. J Surg Onco,1987,36(4):280-283.
[2] FAN Y, LI C, QIN J, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Med Oncol, 2020, 37(3):20.
[3] 赵惠,陈建华. 原发性肺淋巴上皮瘤样癌 8 例临床分析[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(3):168-175.
[4] 李芳,程莉莎,甘荷霞,等. 原发性肺淋巴上皮瘤样癌的临床特征及预后[J]. 中国临床医学,2022,29(6):957-961.
[5] LEE K L, WU M H, JHANG Y Y, et al. Computed tomography-based differentiation of primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma and small-cell lung cancer. J Chin Med Assoc,2020,83(10):936-942.
[6] LIN Z, SITU D, CHANG X, et al. Surgical treatment for primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2016,23(1):41-46.
[7] HU H Y, LONG L, DAI S A, et al. Analysis of clinical features, treatment, and prognosis of primary Xlymphoepithelioma-like carcinoma of the lung[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(24):9416-9425.
[8] QIN Y, GAO G, XIE X, et al. Clinical features and prognosis of pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: summary of eighty-five cases[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(3): e329-e337.
[9] LIN Z, FU S, ZHOU Y, et al. First-line platinum-based chemotherapy and survival outcomes in locally advanced or metastatic pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, 137:100-107.
[10] LIANG Y, WANG L, ZHU Y, et al. Primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma: fifty-two patients with long-term follow-up[J]. Cancer,2012,118(19):4748-4758.

（2022-07-07 收稿）
（本文编校：胡欣，蔡济寰）