

## 肺微瘤型类癌 10 例临床特征分析及文献复习

胡秋芳<sup>1,3</sup>, 杨小东<sup>1△</sup>, 张娟<sup>1</sup>, 黄燕花<sup>1</sup>, 吴立雪<sup>2</sup>

(1. 四川大学华西医院呼吸内科, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院病理科, 成都 610041; 3. 乐山职业技术学院, 四川乐山 614000)

**摘要:**目的 回顾性分析探讨肺微瘤型类癌的临床特点、病理特征及病因学。方法 收集四川大学华西医院 1976 年 4 月至 2013 年 10 月确诊的 10 例肺微瘤型类癌患者的临床资料, 并结合文献复习。结果 10 例微瘤型类癌患者男 3 例, 女 7 例, 9 例伴支气管扩张, 1 例合并肺腺癌。其临床表现缺乏特异性, 主要以反复咳嗽、咳痰、呼吸困难及咯血为主, 镜下病理检查均提示有不同程度的炎症反应或纤维组织增生。所有患者均无类癌综合征、淋巴结转移及远处转移, 行手术治疗, 6 例存在肺发育不良, 其中 1 例为微瘤型类癌合并肺隔离症。术后随访 5~80 个月, 8 例无复发, 其中 2 例失访。结论 对于临床治疗效果欠佳的支气管扩张的中年女性患者, 应警惕合并肺微瘤型类癌, 积极手术并结合病理检查是适宜的临床决策。

**关键词:** 肺神经内分泌肿瘤; 微瘤型类癌; 微小瘤

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2014)36-4909-05

## Clinical characteristics analysis and literature review of pulmonary carcinoid tumourlets in 10 cases

Hu Qiufang<sup>1,3</sup>, Yang Xiaodong<sup>1△</sup>, Zhang Juan<sup>1</sup>, Huang Yanhua<sup>1</sup>, Wu Lixue<sup>2</sup>

(1. Department of Respiration, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Pathology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

3. Leshan Vocational and Technical College, Leshan, Sichuan 614000, China)

**Abstract: Objective** To retrospectively analyze the clinical characteristics, pathological features and aetiology of pulmonary carcinoid tumourlets. **Methods** The clinical data of 10 patients with pulmonary carcinoid tumourlets in the West China Hospital of Sichuan University from April 1976 to October 2013 were collected for conducting the retrospective analysis and combining the literature review. **Results** Of the total 10 patients, 3 cases were male and 7 cases are female. 9 cases were accompanied by bronchiectasis, 1 case was complicated with lung adenocarcinoma. The clinical manifestations were lack of specificity, which were dominated by repeated cough, expectoration, dyspnea and hemoptysis. The microscopic pathological examination suggested that there were different degrees of inflammation reaction or fibrous tissue hyperplasia. All patients had no carcinoid syndrome, lymph node and distant metastasis. 10 cases received the surgical treatment. 6 cases were pulmonary hypoplasia, in which 1 case was carcinoid tumourlets complicating pulmonary sequestration. The postoperative follow up lasted for 5—80 months. 8 cases had no recurrence and 2 cases were loss of follow up. **Conclusion** For the middle-aged women patients with bronchiectasis and poor therapeutic effect, complicating carcinoid tumourlets should be vigilant, active surgery combined with the pathologic examination is a suitable clinical decision.

**Key words:** lung neuroendocrine tumor; carcinoid tumourlets; tumourlets

肺微瘤型类癌(pulmonary carcinoid tumourlets)是肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cells, PNECs)增生后突破气道黏膜上皮基膜形成的纤维化结节(直径小于 5 mm)<sup>[1]</sup>。该病多为手术或尸体解剖标本偶然发现, 被认为是很罕见的疾病<sup>[2]</sup>。本文拟分析 10 例肺微瘤型类癌的临床资料并结合文献复习探讨其临床特点、病理特征及病因学。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 1976 年 4 月至 2013 年 10 月经门诊病理确诊的肺类癌患者共 58 例, 四川大学华西医院患者共 38 例, 肺微瘤型类癌 10 例, 占同期住院肺类癌患者的 26.3%(10/38), 原发性肺恶性肿瘤患者的 0.7%(10/15 055)。男 3 例, 女 7 例, 发病年龄 28~79 岁, 中位年龄 49.5 岁。首发症状为咳嗽、咳痰 3 例, 反复咯血 5 例, 呼吸困难 1 例, 体检发现 1 例。病程 1~84 个月, 中位病程 12 个月。病变部位居左肺叶者 8 例(其中 6 例位于左肺下叶, 1 例位于左肺上叶, 1 例左肺具体位置不详), 居右肺叶者 2 例(分别为右肺中叶及下叶)。10 例患者临

床资料详见表 1。

**1.2 方法** 回顾性分析患者临床资料包括性别、年龄、病程、影像学资料、病理检查及治疗。在 Pubmed 数据库中按字段“carcinoid tumorlet OR tumorlet OR pulmonary carcinoid tumourlets OR pulmonary tumorlets”检索 2014 年 1 月前的文献; 在 Google、万方及 CNKI 数据库中按字段“肺微瘤型类癌”进行检索。阅读整理文献并统计与该病相关的研究。

## 2 结果

**2.1 临床表现** 本组研究中女性发病居多, 临床症状不典型, 主要以咳嗽、咳痰、呼吸困难及咯血为主, 早期诊断为慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张或肺结核。1 例为体检时发现肺腺癌, 术后病检组织中偶然发现微瘤型类癌。病变部位以左肺叶居多, 所有患者无类癌综合征、淋巴结转移及远处转移。文献检索结果提示, Pubmed 中共收录该病的文献共 163 篇, 万方及 CNKI 中文数据库中有关该病的文献共 4 篇, 进一步整理出具有临床资料统计的共 269 例, 加上本组研究共 279 例(具体见

表 1 10 例肺微瘤型类癌患者临床资料

病例序号	性别	年龄(岁)	主要病史	病变部位	胸部 CT	手术方式
1	女	59	咳嗽、咳痰 5 年	左肺下叶	左肺下叶占位病变,左侧胸膜增厚,黏连	左肺下叶切除+胸膜烙断术
2	女	43	反复咯血 7 年	左肺	体积明显缩小,呈多发囊肿改变,考虑发育不良	左全肺切除术
3	女	43	反复咯血 6 月余	右肺下叶	右下肺基底段团状软组织影,其内密度不均,有支气管扩张,增强后实性成分明显强化	右肺下叶切除术
4	男	44	咳嗽、咳痰 10 月余	左肺下叶	左肺下叶基底段体积缩小,见多发支气管囊、柱状扩张,最大径约 3.1cm,其内可见气液平面,及磨玻璃影、斑片影	左肺下叶切除+胸膜烙断术
5	男	28	反复咯血 1 年	左肺上叶	左侧胸廓塌陷,左肺上叶毁损。左肺上叶支气管扩张,纵隔内淋巴结钙化,左侧胸膜钙化	左上肺叶切除+胸膜烙断术
6	女	63	反复咯血 3 年	左肺下叶	左肺下叶基底段及上叶舌段支气管扩张伴感染	左肺下叶切除术+胸膜连烙断术
7	女	43	呼吸困难 5 月	左肺下叶	左肺上叶尖后段及下叶支气管扩张并感染,左上胸膜局限增厚粘连	左肺下叶切除+胸膜烙断术
8	女	79	体检发现右肺包块	右肺中叶	右肺中叶占位病变	右肺中叶切除术+淋巴结清扫术
9	男	61	反复咯血 1 年	左肺下叶	左肺下叶支气管扩张伴感染	左肺下叶切除
10	女	55	咳嗽、咳痰 7 年	左肺下叶	左肺下叶后基底段见一横断大小约 7.0 cm×5.1 cm 的囊性团块,囊壁可见钙化,内壁欠光滑	左上肺叶切除+淋巴结清扫术

表 2)。从表 2 可见,微瘤型类癌最常见于支气管扩张(占 30.1%),其次是尸检标本(占 25.4%);合并肿瘤疾病占 21.6%,其中乳腺癌占 8.6%,肺类癌占 7.2%,肺腺癌占 2.9%,其他肿瘤如结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(MALT 型)、石蜡瘤、肺错构瘤及肺瘢痕癌等占 2.9%;类癌综合征占 3.9%;慢支炎、肺气肿、COPD 及哮喘占 3.2%;肺隔离症占 1.8%;肺结核及肺脓肿少见,分别占 1.4%,0.4%;其他罕见的合并症如肺中叶综合征、POEMS 综合征、坏死性结节病样肉芽肿病及非典型分枝杆菌病共占 1.4%;8.6%的患者无肺部基础疾病。该病很少发生淋巴结转移,目前共有 6 例报道淋巴结转移,所有报道均无远处转移。患者发病年龄 4~79 岁,中位年龄为 55.5 岁,男:女为 12:59,只有伴肺隔离症及淋巴结转移的患者中男性比例大于女性。

表 2 肺微瘤型类癌的国内外研究统计

临床特点	n	性别(男/女)	年龄范围(岁)	中位年龄(岁)	率(%)
支气管扩张	84	21/63	19~74	53.0	30.1
慢性支气管炎、肺气肿、COPD 及哮喘	9	2/7	42~66	58.0	3.2
肺结核	4	1/3	59~73	62.0	1.4
乳腺癌	24	—	58~65	60.3	8.6
腺癌	8	1/7	47~79	63.0	2.9

续表 2 肺微瘤型类癌的国内外研究统计

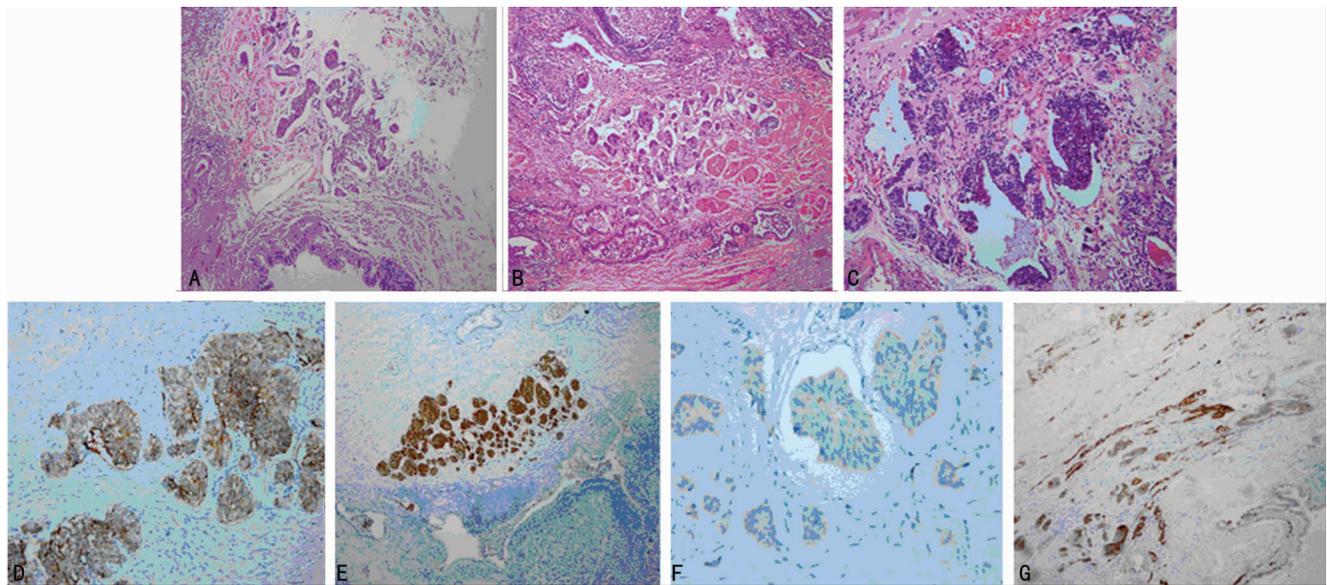
临床特点	n	性别(男/女)	年龄范围(岁)	中位年龄(岁)	率(%)
类癌	20	—	34~66	44.0	7.2
合并其他肿瘤疾病	8	1/3	4~76	57.0	2.9
类癌综合征	11	3/8	9~73	43.0	3.9
肺隔离症	5	3/2	49~74	64.5	1.8
肺脓肿	1	—	64	—	0.4
其他疾病	4	1/5	52~73	70.0	1.4
无肺部基础疾病	24	5/19	47~71	58.7	8.6
尸检	71	—	—	—	25.4
淋巴结转移	6	2/1	35~65	38.0	2.2
远处转移	0	—	—	—	—

—:无相应数据。

**2.2 病理组织学特点** 10 例患者术后组织经常规取材、脱水、石蜡包埋切片后行病理及免疫组织化学检查。9 例患者病灶周围均显示有慢性炎症或肺间质纤维化增生,支气管或细支气管呈囊状、柱状扩张,例 3、4、7、10 肺组织严重毁损。例 3 部分细支气管分支分布异常;间质纤维组织增生伴慢性炎症细胞浸润,泡沫细胞聚集,部分肺泡腔实变、机化(图 1A)。例 4 病灶支气管扩张,周围可见平滑肌组织,软骨缺如,周围肺组织慢

表 3 10 例肺微瘤型类癌患者病理免疫组化检查

序号	病理免疫组化检查	肿瘤结节大小(直径)
1	CD56 弱(+),CgA(+),Syn(+),PCK 弱(+),EMA 灶性(+),NSE(+),Ki67 低表达。	1~4 mm
2	PCK(+),EMA(+),CD56(+),CgA(+),Syn(+),Ki-67 个别细胞(+)	1~4 mm
3	CgA(+),PCK 灶(+),CD56(+),Syn 灶(+)	2 mm
4	CD56(+),CgA(+),syn(-),PCK(±),EMA(+),Ki67 个别细胞(+)	1~2 mm
5	EMA(+),CgA(+),NSE(+),CD56(+),Ki67 阳性率小于 1%,其周围未见 CD34 及 CD31 阳性细胞。	<1 mm
6	PCK(+,灶区),Syn(+),CgA(+),CD56(+),TTF-1(-),Ki67 个别细胞(+)	3 mm
7	中等大小成巢细胞 EMA(+),CD56(+),CgA(+),Syn 弱(+),LCA(-),PCK(±),Ki-67 阳性率小于 5%。	3 mm
8	腺癌,肿瘤距支气管断端约 4.5 cm。另距支气管断端 6 cm 处查见一微瘤型类癌:CD56(+),CgA(+),Syn(+),EMA(+),Ki67 个别细胞(+)	<5 mm
9	CD56(+),CgA(+),Syn(+),EMA 和 PCK 弱(+),TTF1(-)	2 mm
10	NSE(+),CD56(+),Syn(+),CgA(+),TTF1(+),PCK 少数肿瘤细胞(+),Ki67 指数小于 5%。	约 4 mm



A: 病例 3 肺间质纤维组织增生伴慢性炎细胞浸润(HE×100);B: 病例 4 病灶支气管扩张,周围可见平滑肌组织(HE×100);C: 病例 7 肺泡腔及间质内灶性出血(HE×100);D: 病例 4 患者病理免疫组化染色 CD56 呈强阳性;E: 病例 4 患者病理免疫组化染色 CgA 呈强阳性;F: 病例 3 患者病理免疫组化染色 Syn 呈阳性;G: 病例 7 患者病理免疫组化染色 EMA 呈阳性。

图 1 肺组织病理切片

性炎,伴纤维组织增生及畸形(图 1B)。例 7 肺实质内至胸膜下支气管扩张,灶性鳞化,周围纤维组织增生,肺泡腔及间质内灶性出血,肺泡上皮细胞增生,部分肺泡间隔断裂,肺泡融合,肺泡壁纤维组织增生伴淋巴细胞、浆细胞浸润。肺实质及扩张支气管旁见中等大小细胞聚集成巢,部分区域脉管内可见癌栓(图 1C)。例 10 肿瘤细胞呈多灶性分布,左下肺支气管有扩张和慢性炎症改变,灶性区细支气管有增生,肺组织有囊腔形成,其内可见许多坏死组织,出血、胆固醇结晶及钙化,囊腔壁纤维性增厚伴有钙化并见一些淋巴细胞浸润。10 例患者免疫组化检查结果提示 Syn、CgA 及 CD56 阳性,部分病例 NSE、EMA、PCK 及 TTF-1 阳性,Ki-67 低表达或阳性率中于 5%,见表 3、图 1D~G。

**2.3 治疗** 10 例患者均行手术切除治疗,其中 2 例行肺叶切除+淋巴结清扫术,5 例行肺叶切除+胸膜烙断术,3 例行单纯肺叶切除术,所有患者均未发现淋巴结转移。术中发现 6 例患

者存在肺发育不良,以左肺叶居多,其中 1 例合并罕见的肺隔离症。所有患者手术顺利,术后随访 5~80 个月,8 例无复发,其余 2 例失访。

**3 讨论**

肺微瘤型类癌与弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生(diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH)及典型类癌(typical carcinoid, TC)是 PNECs 增生后在不同阶段的病理组织学表现,按照最新版的 WHO 肺肿瘤组织学分类,将 DIPNECH 定为微瘤型类癌和类癌的癌前病变,可见三者具有一定的相关性及连续性<sup>[3]</sup>。研究发现,在健康成人支气管上皮细胞内含有少量的 PNECs,其增生可能是气道慢性炎性反应的结果<sup>[4]</sup>。将局限于气道黏膜上皮基底膜的弥漫性增生的 PNECs 定义为 DIPNECH。当增生的 PNECs 数量增多,突破上皮基膜发展成明显纤维化结节,结节直径小于 5 mm 时诊断为微瘤型类癌,若结节直径大于或等于 5 mm

时诊断为类癌。1955 年 Whitwell 首次用“carcinoid tumourlet”来描述肺微瘤型类癌。镜下瘤细胞大小较一致,核圆形、卵圆形或短梭形,细胞质较少,核深染或呈细颗粒状,核仁不明显,瘤细胞常形成多灶性细胞巢或小圆形结节,细胞无异型性,核分裂象少见,未见坏死。本组患者病理研究也具有以上特点,其中病灶处结节最小直径小于 1 mm,最大直径约 4 mm。微瘤型类癌因其病理特征同典型类癌相似,被认为可能是 TC 发生的早期阶段。在 DIPNECH 患者病理标本中常发现微瘤型类癌或典型类癌,据统计有 40% 伴随类癌,70% 伴随微瘤型类癌<sup>[5]</sup>。由此可见,DIPNECH、微瘤型类癌与 TC 在形成方面具有一定的联系,但部分增生的 PNECs 不一定会发展成类癌。这种增生的 PNECs 是适应性反应还是一种癌前病变,其演变为 DIPNECH、微瘤型类癌或 TC 所需要的时间、百分比及具体机制有待进一步研究。

微瘤型类癌临床发病率低,起病隐匿,病程缓慢,女性好发,特别是伴 DIPNECH 的中年或非吸烟的女性<sup>[3,6]</sup>。本组患者中年女性居多,男女比例为 3:7,与报道相符。大多数微瘤型类癌患者与 TC 相似,缺乏特异性临床表现,主要症状与其伴随的肺部疾病密切相关。当增生的 PNECs 造成气道狭窄、阻塞并发炎症反应时,患者可表现为咳嗽、咳痰、气促、咯血或缓慢进行性呼吸困难,肺功能检查提示为不可逆的气流阻塞,影像学检查常表现为肺部炎症、支气管壁增厚或支气管扩张<sup>[3,7-8]</sup>。由于病灶体积小,纤维支气管镜及刷片很难发现,因此临床医师极易漏诊或误诊,直至肺组织严重损伤经手术后才发现。本组患者术前有 4 例诊断为慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病,1 例误诊为肺结核,7 例诊断为支气管扩张,2 例为病理检查提示支气管扩张。本组患者术前均未诊断出微瘤型类癌,可能是对本病认识不足造成。此外,本病还可表现为类癌综合征如异位 ACTH 综合征,面部潮红、皮肤色素沉着、低钾血症及肌无力等。也有部分患者无任何临床症状,因影像学检查偶然发现。

微瘤型类癌在 X 线、CT 影像学检查中主要表现为单个或多个结节样阴影,分布于一个或多个肺叶<sup>[3,9-11]</sup>。在支气管扩张的患者中常表现为扩张的支气管周围见结节样改变、低密度囊状团块或囊性病变更进行性增大<sup>[12]</sup>。文献报道有肺部结节病史 8 年的,也有 X 线提示肺部 3 cm 结节病变长达 22 年的<sup>[8,13]</sup>。本组 7 例患者术前 CT 检查提示支气管扩张,但均未给出该病诊断,可见微瘤型类癌影像学检查极易漏诊或误诊,因此对临床上出现支气管扩张或伴有囊肿样病变者,建议行薄层高分辨增强 CT 检查,仔细排除是否有肺内结节样病变,并注意与感染、炎症、恶性肿瘤肺转移等鉴别,从而提高该病的检出率。

目前有关该病发病机制的研究存在分歧,大多数学者认为微瘤型类癌的形成与肺内慢性炎症反应、间质纤维化所造成的组织损伤及瘢痕所导致的缺氧有关<sup>[14]</sup>。本组研究与文献报道相符,镜下均显示不同程度的慢性炎症细胞浸润,且病灶处增生的 PNECs 越多,其肺组织结构的破坏也越严重(如例 3、4、7、10)。相反有学者认为气道炎症或肺纤维化病变并非微瘤型类癌形成的必要条件,瘤细胞表达或旁分泌释放的 5-羟色胺、P 物质、蛙皮素、降钙素、血管内皮生长因子及胃泌素等多肽类物质反而引起呼吸道疾病的发生<sup>[11,15-17]</sup>。本次文献统计中 8.6% 的微瘤型类癌患者无肺部基础疾病。由此可见,微瘤型类癌的形成可能有其他分子机制参与。研究表明位于染色体

11q13 上的多发性内分泌肿瘤 1(MEN1)基因被认为是神经内分泌肿瘤中经常突变的肿瘤抑制基因,INT-2 等位基因的失衡可能与微瘤型类癌的形成有关<sup>[18]</sup>。也有学者认为乳腺癌和支气管扩张可能共同促使微瘤型类癌的形成,而肺隔离症可能是微瘤型类癌形成的第 2 促发因素<sup>[19]</sup>。另据报道长期居住在海拔地区会造成 PNECs 的过度增生直至微瘤型类癌的形成<sup>[3,17]</sup>。本组患者术中发现 6 例存在肺发育不良,其中例 4 为罕见的微瘤型类癌合并叶内型肺隔离症。可见,肺微瘤型类癌的形成可能与肺组织的先天发育不良有关。

肺微瘤型类癌的诊断主要靠病理免疫组织化学检查,特征性标记物包括嗜铬粒蛋白 A、突触素和 CD56。其治疗方案与 TC 相似,首选外科手术切除<sup>[20]</sup>,文献报道 1 例由肺微瘤型类癌造成闭塞性细支气管炎的患者成功进行了单肺移植治疗<sup>[21]</sup>。该病很少发生淋巴结转移,单纯病变不建议行淋巴结清扫术,但如合并其他肿瘤病变时,具体术式应根据病理检查最终决策。本术后无需化疗、放疗,预后较好,有报道 5 年生存率可高达 100%<sup>[2,22]</sup>,术后 8~12 年随访无复发,属于良性的周围型类癌<sup>[23]</sup>。总之,肺微瘤型类癌最常见于支气管扩张,临床上对于支气管扩张的中年女性患者,尤其是药物及介入治疗效果不佳,胸部影像学检查提示有气道阻塞、炎症反应及肺组织毁损者一定要提高警惕,行高分辨薄层重建半肺窗检查,注意有无肺内结节样病灶,早期发现并行手术切除治疗可以预防该病的发展。

#### 参考文献:

- [1] Mary BB. Pulmonary neuroendocrine tumours and proliferations: a review and update [J]. *Diagn Histopathol*, 2008,14(10):465-473.
- [2] Ozbey N, Bozbora A, Kalayci G, et al. Cushing's syndrome caused by ectopic corticotrophin secretion by multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type [J]. *J Endocrinol Invest*, 2000,23(8):536-541.
- [3] Koo CW, Baliff JP, Torigian DA, et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine cell proliferation; diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids [J]. *Am J Roentgenol*, 2010,195(3):661-668.
- [4] Papla B, Zieliński M, Kuzdzal J, et al. Hyperplasia of endocrine cells, tumorlets and atypical carcinoid of the lung: a case report [J]. *Pol J Pathol*, 2004,55(3):31-33.
- [5] Nassar AA, Jaroszewski DE, Helters RA, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; a systematic overview [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,184(1):8-16.
- [6] 何萍,姚广裕,林云恩,等. 肺微瘤型类癌 5 例报道并文献复习 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012,28(1):57-60.
- [7] Dewan M, Malatani TS, Osinowo O, et al. Carcinoid tumourlets associated with diffuse bronchiectasis and intralobar sequestration [J]. *J R Soc Promot Health*, 2000,120(3):192-195.
- [8] Miller MA, Mark GJ, Kanarek D. Multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type, with restrictive and obstructive lung disease [J]. *Am J Med*,

1978,65(2):373-378.

- [9] Cameron CM, Roberts F, Connell J, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; an unusual cause of cyclical ectopic adrenocorticotrophic syndrome. *Br J Radiol*, 2011, 84(997): 14-17.
- [10] Lebras L, Arpin D, Collardeau-Frachon S, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; a rare preneoplastic condition[J]. *Rev Mal Respir*, 2008, 25(9): 1131-1135.
- [11] Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, et al. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients[J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1635-1643.
- [12] Masuko H, Satoh H, Miyazaki K, et al. Pulmonary sequestration with elevated serum level of progastrin-releasing peptide[J]. *Intern Med*, 2008, 47(3): 157-160.
- [13] Povedano ST, Pastor CV, Seoane CP. Ectopic ACTH syndrome caused by pulmonary carcinoid tumourlets[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54(6): 839-842.
- [14] 王军臣, 施达仁, 符雪莲, 等. 肺类癌型微小瘤的临床病理及其形态发生分析[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(4): 350-353.
- [15] Dvoráková J, Macák J, Buzrla P. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; case report and review of literature[J]. *Cesk Patol*, 2013, 49(2): 99-102.
- [16] He P, Gu X, Wu Q, et al. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease; analysis of its relationship to fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(6): 655-658.
- [17] Armas OA, White DA, Erlandson RA, et al. Diffuse idio-

pathic pulmonary neuroendocrine cell proliferation presenting as interstitial lung disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(8): 963-970.

- [18] Finkelstein SD, Hasegawa T, Colby T, et al. 11q13 allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(2): 633-640.
- [19] Ye Y, Mu Z, Wu D, et al. Carcinoid tumorlet in pulmonary sequestration with bronchiectasis after breast cancer: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1546-1548.
- [20] Huo Z, Shi XH, Cui QC, et al. Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and tumorlets in bronchiectasis; a clinicopathologic study of 22 cases with review of literature[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2012, 41(8): 525-529.
- [21] Sheerin N, Harrison NK, Sheppard MN, et al. Obliterative bronchiolitis caused by multiple tumourlets and microcarcinoids successfully treated by single lung transplantation [J]. *Thorax*, 1995, 50(2): 207-209.
- [22] Swarts DR, Ramaekers F, Speel EJ. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors; evidence for separate biological entities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2): 255-271.
- [23] Casali C, Rossi G, Siopis E, et al. Paraffinoma and carcinoid tumorlet; a hitherto unreported association mimicking lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(11): 1052-1053.

(收稿日期: 2014-06-12 修回日期: 2014-08-24)

(上接第 4908 页)

acute asthma exacerbations in young children[J]. *Yaku-gaku Zasshi*, 2012, 132(5): 617-627.

- [5] Katsunuma T, Fujisawa T, Nagao M, et al. Effects of transdermal tulobuterol in pediatric asthma patients on long-term leukotriene receptor antagonist therapy; results of a randomized, open-label, multicenter clinical trial in Japanese children aged 4-12 years[J]. *Allergol Int*, 2013, 62(1): 37-43.
- [6] 杨义琼, 马利维, 杨湛. 儿童支气管哮喘治疗和管理现状调查分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(24): 3404-3405.
- [7] Chung BY, Kim HO, Park CW, et al. Diagnostic usefulness of the serum-specific IgE, the skin prick test and the atopy patch test compared with that of the oral food challenge test[J]. *Ann Dermatol*, 2010, 22(4): 404-411.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008年修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [9] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(11):

835-838.

- [10] 沈刚. 新编实用儿科药物手册[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2009: 369-370.
- [11] 田苗, 刘永贵, 肖桂芝, 等. 呼吸系统用药的研发进展[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(2): 114-118.
- [12] 寸冬梅, 李炜, 孙琳, 等. 儿科药物制剂设计及其新剂型开发[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(10): 760-765.
- [13] Tojo K, Hikima T. Bioequivalence of marketed transdermal delivery systems for tulobuterol[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(8): 1576-1579.
- [14] 周文君, 周鹰, 姜永前, 等. 支气管哮喘患者生命质量及其影响因素的调查报告[J]. *重庆医学*, 2012, 22(24): 3404-3405.
- [15] 陈志敏. 咳嗽变异性哮喘的诊断与鉴别诊断[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(16): 1207-1209.
- [16] 张晓波, 农光民. 儿童慢性咳嗽病因诊断程序应用研究[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8): 735-738.

(收稿日期: 2014-07-08 修回日期: 2014-09-11)