

孤立性肺结节良恶性预测模型的建立及验证

晏睿滢, 李华秀, 丁莹莹, 李振辉, 陈小波, 高德培

【摘要】 目的:通过分析长径 5~15 mm 的孤立性肺结节(SPN)患者的临床、实验室检查及影像学征象等资料,建立并验证长径 5~15 mm 的 SPN 良恶性预测模型。**方法:**回顾性搜集 2012 年 12 月—2018 年 3 月在云南省肿瘤医院经手术切除并获取明确病理诊断的长径 5~15 mm 的 SPN 病例共 958 例,分析患者的临床特征(年龄、性别、体质指数、吸烟史、呼吸系统疾病史、恶性肿瘤病史、家族肿瘤史),实验室检查(癌胚抗原、糖类抗原 CA125、糖类抗原 CA724、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR))和影像学征象(结节位置、最大径和最小径、边缘、磨玻璃成分、空洞、空泡征、空气支气管征、血管束集征、胸膜牵拉征、钙化、肺气肿背景、纤维条索影)。采用随机分组将患者按 7:3 比例分为训练集(670 例)和验证集(288 例)。通过单因素及多因素 logistics 回归分析筛选出与长径 5~15 mm 的 SPN 良恶性相关的独立危险因素,构建列线图预测模型。将验证集的数据代入该模型进行验证,绘制受试者操作特征(ROC)曲线和校准曲线,评估模型预测价值。**结果:**训练集 670 例长径 5~15 mm 的 SPN 患者中,良性 313 例(46.72%),恶性 357 例(53.28%)。多因素 logistic 回归分析筛选得出年龄、空泡征、血管束集征、空气支气管征、胸膜牵拉、含 GGO 成分以及 NLR 等 7 个因素是诊断长径 5~15 mm SPN 良恶性的独立预测因子($P < 0.05$),构建的预测模型为: $P(\text{长径 } 5 \sim 15 \text{ mm 的 SPN 恶性概率预测值}) = \text{ex} / (1 + \text{ex})$, $X = -3.14282 + (0.03737 \times \text{年龄}) + (0.51374 \times \text{空泡}) + (1.87897 \times \text{血管束集征}) + (0.90573 \times \text{空气支气管征}) + (1.15055 \times \text{胸膜牵拉}) + (1.57413 \times \text{含 GGO 成分}) - (0.84182 \times \text{NLR})$ 。结果显示,该模型对长径 5~15 mm 的 SPN 患者良恶性判断的 ROC 曲线下面积为 0.860 (95% CI: 0.832, 0.888),敏感度为 90.8%,特异度 68.4%,符合率为 80.3%。利用验证集数据验证该模型,得到 ROC 曲线下面积为 0.864 (95% CI: 0.820~0.907),敏感度为 77.2%,特异度为 86.3%,符合率为 81.6%,两者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**患者的年龄、NLR、空泡征、血管束集征、空气支气管征、胸膜牵拉、含 GGO 成分是预测长径 5~15 mm 的 SPN 良恶性的独立预测因子。本研究构建的模型具有良好的诊断效力,对临床医生判断长径 5~15 mm 的 SPN 的良恶性有一定帮助。

【关键词】 孤立性肺结节; 预测模型; 列线图; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)03-0352-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Development and validation of a prediction model for benign and malignant solitary pulmonary nodules

Yan Rui-ying, Li Hua-xiu, Ding Ying-ying, et al. Department of Radiology, Yunnan Cancer Hospital, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China

【Abstract】 Objective: To establish and validate the benign and malignant predicting model in patients with 5~15mm solitary pulmonary nodules (SPN) by analyzing the clinical, laboratory and radiologic features. **Methods:** A total of 958 patients with 5~15mm SPN who underwent surgical resection with definite postoperative pathological diagnosis from December 2012 to March 2018 in Yunnan Cancer Hospital were retrospectively collected. The clinical features, preoperative laboratory examination data and radiologic characteristics were analyzed, including age, gender, height, weight, smoking history, history of respiratory disease, history of malignancy, family tumor history, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 125, carbohydrate antigen 724, and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), location, maximum and minimum diameter in lung window, edge, ground-glass opacity

作者单位: 650118 昆明, 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院放射科

作者简介: 晏睿滢(1993-), 女, 云南宣威人, 硕士, 住院医师, 主要从事胸部肿瘤影像诊断工作。

通讯作者: 高德培, E-mail: gaodepei311@sohu.com

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金面上项目[2017FE467(-084)]

(GGO) composition, cavity, vacuole, air bronchogram, vascular convergence, pleura indentation, calcification, emphysema background, and fiber strip. All cases were randomly divided into development set (670 cases) and validation set (288 cases) in a 7:3 ratio. A new prediction model was established by univariate and multivariate logistic regression analysis. Then, the validation set data were used to validate this new model, draw the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve, to assess the predictive value of the model. **Results:** 357 malignant cases and 313 benign cases were included in development set. Logistic Regression analysis showed that age, vacuole, vascular convergence, air bronchogram, pleura indentation, GGO composition and NLR were independent predictors of malignancy in patients with 5~15mm SPN ($P < 0.05$). We calculated a prediction model for the probability of malignancy as follow: $P = \text{ex} / (1 + \text{ex})$, $X = -3.14282 + (0.03737 \times \text{age}) + (0.51374 \times \text{vacuole}) + (1.87897 \times \text{air bronchogram}) + (1.15055 \times \text{pleura indentation}) + (1.57413 \times \text{GGO component}) - (0.84182 \times \text{NLR})$. The area under the ROC curve was 0.860 (95% CI: 0.832, 0.888) for development set, sensitivity 90.8%, specificity 68.4%, accuracy 80.3%. The area under the ROC curve was 0.864 (95% CI: 0.820, 0.907) for validation set, sensitivity 77.2%, specificity 86.3%, accuracy 81.6%. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Age, NLR, vacuole, vascular convergence, air bronchogram, pleura indentation, GGO composition were independent predictors of malignancy in patients with 5~15mm SPN. This prediction model showed good diagnosis efficiency in external validation and could be applied to make decision for patients with 5~15mm SPN.

【Key words】 Solitary pulmonary nodule; Prediction model; Nomogram; Tomography, X-ray computed

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)是指肺内长径 ≤ 3 cm的被周围含气肺组织所包绕的单一病灶,同时满足边界清楚、影像不透明,且不伴有肺不张、肺门淋巴结肿大或胸腔积液等影像学征象^[1]。随着人们健康体检意识的提高以及医学影像检查技术尤其是CT的广泛应用和发展,SPN的检出率明显增高^[2]。早期且准确地诊断其良恶性,从而采取合理的临床干预,对患者的生存及预后具有重要意义。多项研究^[3-7]表明,结节的恶性概率随着结节大小增加而增高,长径小于5 mm的SPN中99%是良性的。而长径大于15 mm的实性和部分实性肺结节及长径大于10 mm的纯磨玻璃结节应归类为肺癌高危结节^[8], ACCP指南推荐积极行非手术活检、手术治疗等处理^[7-8]。研究表明,结节大小对穿刺准确率有较大的影响^[9],对于长径为5~15 mm的肺结节,由于其病灶较小,常不具备典型的临床征象和影像学表现,且穿刺活检准确率较直径更大的结节有所下降^[10],因此其良恶性的判断极具挑战,而临床尚无针对性的处理指南。目前,国内外均开发了一些预测模型来估计SPN的恶性,并且在临床实践中得到广泛使用,这对尽早检出早期肺癌^[11],提高SPN患者的总生存期具有重要意义。但现有模型^[12-15]多是基于全部 ≤ 3 cm的SPN构建的,对于长径5~15 mm SPN不一定适用。本研究拟构建并验证长径为5~15 mm的SPN的良恶性预测模型,提高该部分SPN良恶性诊断的准确性和可重复

性,为临床准确诊断长径5~15 mm的SPN提供参考。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析2012年12月—2018年3月在云南省肿瘤医院诊治的孤立性肺结节患者。纳入标准:①接受外科手术治疗且有明确病理结果的SPN患者;②5 mm $\leq$ SPN最长径 ≤ 15 mm;③术前在本院行常规胸部CT扫描;④CT检查及实验室检查时间距离手术时间 ≤ 1 个月;⑤患者有完整的临床资料。排除标准:①术前有肺结节治疗史;②PACS上无完整CT图像或图像质量不理想;③术后石蜡病理证明为肺外器官肿瘤转移性病灶。最终入组958例,包括良性结节452例,恶性结节506例,其中男530例,女428例,年龄19~82岁,平均年龄(51.98 $\pm$ 9.96)岁。按7:3比例随机将其分为训练集和验证集,训练集共670例,其中良性313例,恶性357例,验证集共288例,其中良性139例,恶性149例。

2. 临床资料和实验室检查资料

完整搜集所有入组患者的术前临床资料和实验室检查数据:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、呼吸系统疾病史(包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺结核等)、恶性肿瘤病史(即既往是否被诊断罹患任何恶性肿瘤)、家族肿瘤史(家族内直系亲属

是否有恶性肿瘤病史)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 CA125、糖类抗原 CA724 及中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), NLR 由中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值计算得出。

3. 图像采集

采用 Siemens Somatom Definition AS 128 层螺旋 CT 扫描仪或 Philips Ingenuity 128 层螺旋 CT 扫描仪, 扫描范围: 肺尖至肺底。患者取仰卧位, 双手上举向后伸过头顶。检查准备: 检查前对患者进行呼吸训练, 以减少呼吸运动伪影对胸部 CT 图像质量的影响。呼吸时相: 深吸气末后屏气。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 100 mA, 螺距 1.2, 扫描层厚 8 mm。球管旋转时间 0.5 s, 最大截面准直度为 0.6 mm。分别采用 Lung 算法和 Stand 算法进行肺窗(窗宽 1500 HU, 窗位 -650 HU)和纵隔窗(窗宽 400 HU, 窗位 35 HU)图像重建, 重建层厚 1 mm, 层间距 0.75 mm。

4. 图像影像学特征评估

所有病例的图像评估在病理结果不知情的前提下随机进行, 评估时选取胸部薄层图像, 对于征象不明确的结节, 运用图像后处理技术对结节、血管、支气管等感兴趣的病灶及器官进行多平面重组, 以利于观察。详细记录结节的影像学特征包括: ①结节最长径和最短径: 同时观察横轴面及多平面重组图像, 若结节长短轴位于横轴面, 则在同一横轴面测量其最长径和最短径, 如果结节的长短轴位于冠状面或矢状面, 则应在相应的多平面重组影像上测量, 测量时选取肺窗薄层^[16]; ②结节位置: 是否位于上叶或其他肺叶; ③结节边缘, 包括是否光滑、有无分叶(结节表面凹凸不平具有切迹)、有无毛刺(边缘放射状延伸的细线条)、是否不规则(边缘呈棘状突起或锯齿状); ④磨玻璃影(ground-glass opacity, GGO)成分比例: GGO 定义为肺内模糊的不透明、密度稍大于肺组织而未掩盖支气管、血管的密度影^[17], 根据 GGO 成分比例多少记录为无 GGO 成分、有部分 GGO 成分、全部为 GGO 成分; ⑤有无空洞: 即结节内病灶内直径 > 5 mm 的无管状透亮影; ⑥有无空泡: 即直径 ≤ 5 mm 的小泡状密度减低影; ⑦有无空气支气管征: 即气样密度的细条状或管状影或连续层面出现的点状透亮影; ⑧有无血管束束征: 即结节周围的血管结构向病灶方向集聚, 或血管穿过/截止于病灶; ⑨有无胸膜牵拉: 即病灶与胸膜间的线样、三角形样凹陷影; ⑩有无钙化; 11 有无肺气肿背景; 12 有无纤维条索。

5. 病理诊断

所有 SPN 均通过切除标本的组织病理学检查进

行诊断, 使用世界卫生组织发布的肺癌组织学分类标准(2015 年版)对切除的肿瘤进行分类。

6. 统计分析

采用 SPSS 23.0 及“R”语言(version 3.4.3)软件进行统计分析。计量资料根据是否服从正态分布采用均数 ± 标准差或中位数和百分位数的形式表示, 计数资料采用例数和百分位数描述。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。正态分布和方差齐性的计量资料组间的比较采用 t 检验, 非正态分布和方差齐性的计量资料组间的比较采用 Kruskal Wallis 秩和检验, 计数资料采用卡方检验和 Fisher 概率精确法。采用单因素回归分析, 将同时满足训练集和验证集中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型进行分析, 将训练集中 $P < 0.05$ 的变量纳入数学预测模型。分别采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线评价预测模型的区分度和校准度。将验证集数据带入所构建预测模型并绘制 ROC 曲线, 判断模型效能, 采用 Delong 检验比较预测模型在训练集和验证集 ROC 曲线的 AUC 有无差异。

结 果

1. 患者临床、实验室检查及影像学特征资料分析

良性组和恶性组患者的 BMI、吸烟史、家庭肿瘤病史、CA125、CA724 差异无统计学意义, 其余变量在两组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 见表 1。训练集和验证集的临床、实验室检查及影像学特征差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

2. 病理诊断结果

在训练集和验证集中, 长径 5~15 mm 恶性 SPN 均以腺癌为主, 鳞癌、小细胞癌、腺鳞癌和梭形细胞癌较少。良性 SPN 以炎症结节为主, 其次为错构瘤和硬化性肺泡细胞瘤, 其余病理类型所占比例较小(表 2)。

3. 预测模型构建及验证

单因素回归分析结果显示, 训练集和验证集患者的年龄、恶性肿瘤史、病灶最大径、位于上叶、边缘毛刺、空泡征、血管纠集征、空气支气管征、胸膜牵拉征、肺气肿背景、NLR 及 GGO 成分共 12 个变量在良、恶性组间差异均有统计学意义($P < 0.1$, 表 3)。

根据上述单因素回归分析结果, 得出的 12 个变量进一步带入训练集中进行多因素 logistic 回归分析。筛选得出, 患者的年龄、空泡征、血管纠集征、空气支气管征、胸膜牵拉征、含 GGO 成分以及 NLR 等 7 个因素在良、恶性组中差异具有统计学意义($P < 0.05$), 其中年龄、空泡征、血管纠集征、空气支气管征、胸膜牵拉征、含 GGO 成分是直径为 5~15 mm 的 SPN 为恶性的危险性独立预测因子, NLR 是保护性独立预测因子。

表 1 良、恶性组临床、实验室检查及影像学特征资料比较

指标	良性 (n=452)	恶性 (n=506)	<i>t</i> 值/ <i>c</i> ² 值	<i>P</i> 值	训练集 (n=670)	验证集 (n=288)	<i>t</i> 值/ <i>c</i> ² 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	50.03±10.38	53.93±9.53	−6.062	<0.001	52.47±10.21	51.21±9.88	5.053	0.075
性别			4.372	0.037			0.009	0.925
女	218 (48.23%)	210 (41.50%)			300 (44.78%)	128 (44.44%)		
男	234 (51.77%)	296 (58.50%)			370 (55.22%)	160 (55.56%)		
BMI	23.32±3.28	23.47±3.30	−0.730	0.479	23.45±3.22	23.26±3.44	1.586	0.398
吸烟史			1.125	0.289			0.088	0.766
无	311 (68.81%)	364 (71.94%)			474 (70.75%)	201 (69.79%)		
是	141 (31.19%)	142 (28.06%)			196 (29.25%)	87 (30.21%)		
呼吸系统疾病史			4.034	0.045			1.822	0.348
无	433 (95.80%)	496 (98.02%)			652 (97.31%)	277 (96.18%)		
是	19 (4.20%)	10 (1.98%)			18 (2.69%)	11 (3.82%)		
恶性肿瘤病史			0.010			0.017	0.880	
无	424 (93.81%)	492 (97.23%)			558 (83.28%)	241 (83.68%)		
是	28 (6.19%)	14 (2.77%)			112 (16.72%)	47 (16.32%)		
家族肿瘤病史			3.617	0.055			2.121	0.898
无	388 (85.84%)	411 (81.23%)			641 (95.67%)	275 (95.49%)		
是	64 (14.16%)	95 (18.77%)			29 (4.33%)	13 (4.51%)		
CEA	2.41±1.73	4.14±12.31	−2.956	0.003	3.33±9.73	3.32±7.29	1.970	0.997
CA125	15.80±16.51	15.86±16.86	−0.060	0.952	15.92±18.79	15.61±10.24	−0.654	0.794
CA724	5.35±4.89	5.70±6.83	−0.899	0.368	19.79±161.05	14.77±27.43	1.471	0.599
NLR	0.65±0.31	0.59±0.26	−3.121	<0.001	0.63±0.31	0.59±0.24	−0.045	0.074
病灶最大径(cm)	10.02±3.15	12.12±2.52	−5.423	<0.001	11.17±3.03	11.10±2.98	3.312	0.781
病灶最小径(cm)	8.08±2.67	9.86±2.48	−5.820	<0.001	9.08±2.71	8.95±2.73	3.352	0.537
结节位置			2.126	0.001			3.579	0.331
上叶	195 (43.16%)	281(55.53%)			326 (48.66%)	150 (52.08%)		
其他	257 (56.86%)	225 (44.47%)			344 (51.34%)	138 (47.92%)		
肺窗病灶边缘			4.360	0.003			4.102	0.557
光滑	199 (44.02%)	14 (2.76%)			140 (20.90%)	73 (25.35%)		
分叶	121(26.77%)	293(57.91%)			296(44.18%)	118(40.97%)		
毛刺	70 (15.49%)	117 (23.12%)			128 (19.10%)	59 (20.49%)		
不规则	62 (13.72%)	82 (16.21%)			106 (15.82%)	38 (13.19%)		
GGO 成分比例			6.331	<0.001			2.536	0.897
无	407 (90.04%)	302 (59.68%)			493 (73.58%)	216 (75.00%)		
部分	23 (5.09%)	149 (29.45%)			122 (18.21%)	50 (17.36%)		
全部	22 (4.87%)	55 (10.87%)			55 (8.21%)	22 (7.64%)		
空泡			6.372	0.012				7.633
无	445 (98.45%)	484 (95.65%)			648 (96.72%)	281 (97.57%)		
是	7 (1.55%)	22 (4.35%)			22 (3.28%)	7 (2.43%)		
空泡			2.115	<0.001			3.883	0.612
无	373 (82.52%)	261 (51.58%)			440 (65.67%)	194 (67.36%)		
是	79 (17.48%)	245 (48.42%)			230 (34.33%)	94 (32.64%)		
钙化			4.483	<0.001			0.767	
无	420(92.92%)	504(99.60%)			647 (96.57%)	277 (96.18%)		
是	32(7.08%)	2(0.40%)			23 (3.43%)	11 (3.82%)		
血管纠集			1.162	<0.001			1.535	0.052
无	353 (78.10%)	134 (26.48%)			337 (50.30%)	150 (52.08%)		
是	99 (21.90%)	372 (73.52%)			333 (49.70%)	138 (47.92%)		
空气支气管征象			6.374	<0.001			4.329	0.052
无	387 (85.62%)	261 (51.58%)			433 (64.63%)	215 (74.65%)		
是	65 (14.38%)	245 (48.42%)			237 (35.37%)	73 (25.35%)		
胸膜牵拉			1.027	<0.001			5.173	0.892
无	341 (75.44%)	228 (45.06%)			397 (59.25%)	172 (59.72%)		
是	111 (24.56%)	278 (54.94%)			273 (40.75%)	116 (40.28%)		
肺气肿背景			1.171	0.001			3.869	0.601
无	439 (97.12%)	468 (92.49%)			636 (94.93%)	271 (94.09%)		
是	13 (2.88%)	38 (7.51%)			34 (5.07%)	17 (5.91%)		
纤维条索			7.498	0.013			4.986	0.916
无	303 (67.03%)	300 (59.29%)			421(62.84%)	182(63.19%)		
是	149 (32.97%)	206 (40.71%)			249(37.16%)	106(6.81%)		

构建直径 5~15 mm 孤立性肺结节的良恶性预测模型,回归方程为: $P = \text{ex} / (1 + \text{ex})$, $X = -3.14282 + (0.03737 \times \text{年龄}) + (0.51374 \times \text{空泡}) + (1.87897 \times \text{血管纠集}) + (0.90573 \times \text{空气支气管征}) + (1.15055 \times \text{胸膜牵拉}) + (1.57413 \times \text{含 GGO 成分}) - (0.84182 \times \text{NLR})$ 。基于构建的模型,列出可视化的列线图(图 1)。该模型的 ROC 曲线 AUC 为 0.860,95%CI 为

0.832~0.888,当截点值 $T = 0.234$ 时,模型的敏感度为 90.8%,特异度为 68.4%,符合率为 80.3%(图 2)。将验证集的数据带入该预测模型中进行验证,得出该预测模型 ROC 曲线 AUC 为 0.864,95%CI 为 0.820~0.907,敏感度为 77.2%,特异度为 86.3%,符合率为 81.6%(图 2)。

采用校准曲线评价预测模型正确估计直径为 5~

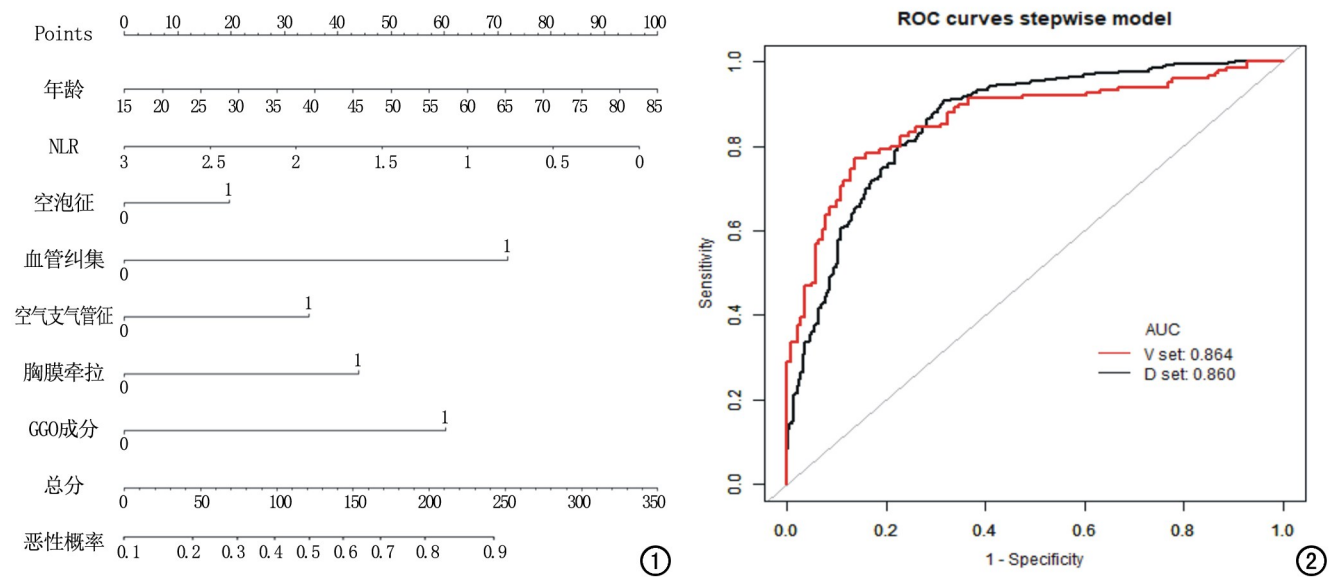


图 1 直径 5~15mm SPN 预测模型列线图模型。 图 2 预测模型训练集和验证集的 ROC 曲线比较。黑色曲线代表训练集所建预测模型的 ROC 曲线,红色曲线代表验证集数据验证预测模型的 ROC 曲线。

表 2 训练集和验证集 SPN 患者病理结果

病理诊断	训练集 (n=670)	验证集 (n=288)	合计
恶性	357	149	506
腺癌	319(89.36%)	135(90.60%)	476(94.07%)
鳞癌	12(3.36%)	5(3.36%)	15(2.96%)
小细胞癌	18(5.04%)	7(4.70%)	11(2.17%)
腺鳞癌	6(1.68%)	2(1.34%)	3(0.59%)
梭形细胞肉瘤	2(0.56%)	0(0.00%)	1(0.21%)
良性	313	139	452
炎症	205(65.49%)	97(69.78%)	302(66.81%)
错构瘤	66(21.09%)	29(20.86%)	95(21.02%)
结核球	27(8.63%)	10(7.19%)	37(8.19%)
硬化性肺泡细胞瘤	9(2.88%)	2(1.45%)	11(2.43%)
炎性肌纤维母细胞瘤	3(0.96%)	1(0.72%)	4(0.88%)
透明细胞瘤	1(0.32%)	0(0.00%)	1(0.22%)
其他	2(0.63%)	0(0.00%)	2(0.45%)

15 mm SPN 患者恶性风险的能力,分析显示预测模型在训练集和验证集中校准曲线和理想曲线重合度均较好,均具有较高的校准度($P>0.05$,图 3)。

讨 论

孤立性肺结节的发病率和检出率逐年增高,若能早期鉴别结节的良恶性,筛查出早期肺癌并及时采取临床干预,可避免不必要的侵入性检查和手术治疗,降低经济成本,极大地提高肺癌患者总体生存率并改善预后,达到最大的生存获益,这是目前临床研究的热点,也是难点。尤其是对于长径为 5~15 mm 这类不

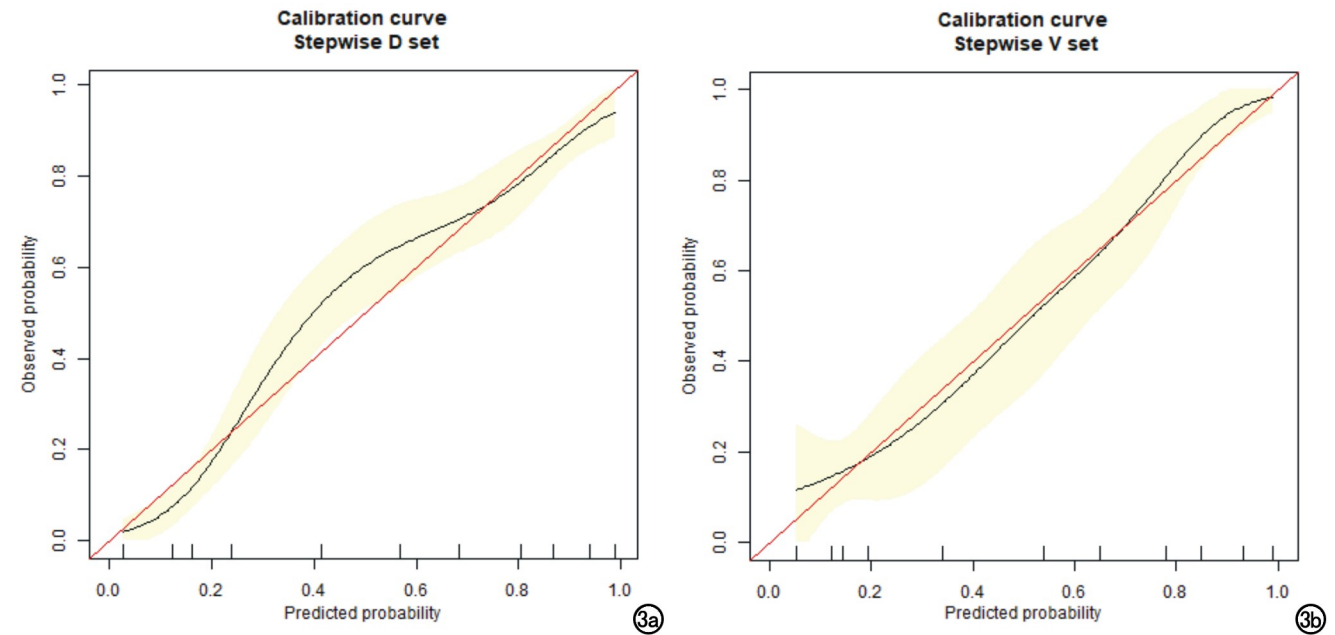


图 3 预测模型校准曲线。a)训练集的校准曲线;b)验证集的校准曲线。

表 3 单因素 Logistic 回归分析

变量	训练集					验证集				
	β 值	OR 值	95%可信区间		P 值	β 值	OR 值	95%可信区间		P 值
			下限	上限				下限	上限	
年龄	0	1.0	1.0	1.1	<0.001	0	1.0	0.9	1.1	0.012
性别										
女		1.0				1.0				
男	0.33652	1.4	1.1	1.9	0.021	0.09529	1.1	0.7	1.7	0.772
BMI	1.0	1.0	1.1	0.523		1.0	0.9	1.1	0.761	
吸烟史										
无		1.0				1.0				
是	-0.22314	0.8	0.5	1.1	0.109	0.09529	1.1	0.7	1.9	0.609
呼吸系统疾病史										
无		1.0				1.0				
是	-0.69311	0.5	0.2	1.4	0.221	-1.2042	0.3	0.1	1.3	0.113
恶性肿瘤病史										
无		1.0				1.0				
是	-0.69311	0.5	0.2	1.1	0.095	-1.2042	0.3	0.1	1.0	0.047
家族肿瘤病史										
无		1.0								
是	0.33652	1.4	1.0	2.2	0.085	0.26244	1.3	0.7	2.5	0.393
CEA	0.26244	1.3	1.2	1.4	<0.001	0.53062	1.7	1.0	3.2	0.103
CA125	0	1.0	1.0	1.0	0.886	0	1.0	1.0	1.0	0.571
CA724	0	1.0	1.0	1.0	0.664	0	1.0	1.0	1.1	0.421
NLR	-0.69311	0.5	0.3	0.9	0.021	-1.2042	0.3	0.1	1.0	0.008
肺窗病灶最大径	0.09529	1.1	1.1	1.1	<0.001	0.09529	1.1	1.0	1.2	0.005
病灶长短径比	-0.35671	0.7	0.4	1.4	0.290	-0.51084	0.6	0.2	1.6	0.287
病灶位置										
其他		1.0				1.0				
上叶	0.40554	1.5	1.1	2.0	0.012	0.74193	2.1	1.3	3.4	0.002
边缘分叶										
无		1.0								
是	0.33652	1.4	1.1	2.1	0.163	0.78854	2.2	1.4	3.3	0.022
边缘毛刺										
无		1.0								
是	0.40547	1.5	1.0	2.2	0.054	0.74193	2.1	1.3	3.4	0.014
GGO 成分	1.09863	3.0	2.2	4.0	<0.001	1.25284	3.5	2.1	5.8	<0.001
空洞										
无		1.0				1.0				
是	0.64191	1.9	0.8	4.8	0.161	Inf.	0.0	inf	0.985	
空泡										
无		1.0				1.0				
是	1.38633	4.0	2.8	5.6	<0.001	1.7502	5.9	3.3	10.4	<0.001
血管纠集										
无		1.0				1.0				
是	2.27214	9.7	6.8	13.9	<0.001	2.33211	10.3	6.0	17.9	<0.001
钙化										
无		1.0								
是	-0.35671	0.7	0.2	1.8	0.421	-1.2042	0.3	0.1	1.2	0.230
空气支气管征象										
无		1.0				1.0				
是	1.68642	5.4	3.8	7.8	<0.001	1.87182	6.5	3.4	12.6	<0.001
胸膜牵拉										
无		1.0				1.0				
是	0.87551	2.4	1.4	4.0	0.001	0.91633	2.5	1.1	5.4	0.022
肺气肿背景										
无		1.0				1.0				
是	0.64191	1.9	0.9	3.9	0.090	2.04124	7.7	1.7	34.2	0.008
纤维条索										
无		1.0				1.0				
是	0.33652	1.4	1.0	1.9	0.049	0.33652	1.4	0.9	2.3	0.133

典型的 SPN,良恶性的判断更具有挑战性。而目前临床广泛使用的 SPN 良恶性预测模型大多基于全部长径 3 cm 以内的 SPN 构建的^[12-15],尚没有基于长径为 5~15 mm 的模型。本研究通过分析长径为 5~15 mm 的 SPN 的临床特征、实验室检查及影像学特征,首次建立长径为 5~15 mm 的 SPN 良恶性预测的列线图模型,该模型的区分度和校准度良好,符合率较高。在实际工作中,临床医生可以通过简单的计算得

到恶性概率值,操作简便,更加直观且方便使用,对临床准确诊断 5~15 mm 的 SPN 的良恶性能提供一定参考。

本研究中,除了患者年龄、空泡征、血管纠集征、空气支气管征、胸膜牵拉征等公认的恶性 SPN 预测因子外,含 GGO 成分和 NLR 这两项因素也与长径 5~15 mm 的 SPN 的恶性概率相关。肺结节根据是否含有 GGO 成分可分为实性肺结节和亚实性肺结节,后

表 4 多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	OR 值	95% 可信区间		P 值
			下限	上限	
年龄	0.03737	1.04	1.02	1.06	<0.001
恶性肿瘤病史					
无		1.0			
是	-0.34252	0.71	0.26	1.91	0.49
NLR	-0.84182	0.45	0.24	0.86	0.02
肺窗病灶最大径	-0.01014	0.99	0.94	1.05	0.88
位于上叶					
无		1.0			
是	0.09529	1.10	0.74	1.66	0.64
边缘毛刺					
无		1.0			
是	-0.05132	0.95	0.57	1.58	0.84
GGO 成分	1.57413	5.16	3.10	8.58	<0.001
空泡					
无		1.0			
是	0.51374	1.80	1.15	2.84	0.01
血管纠集					
无		1.0			
是	1.87897	6.05	3.94	9.29	<0.001
空气支气管征象					
无		1.0			
是	0.90573	2.59	1.65	4.06	<0.001
胸膜牵拉					
无		1.0			
是	1.15055	3.17	1.60	4.0	0.001
肺气肿背景					
无		1.0			
是	0.19064	1.21	0.47	3.10	0.69

者包括纯磨玻璃结节和部分实性结节。在肺癌的病理分型中,含 GGO 成分的恶性肺结节其病理常表现为腺癌^[18-19],而肺结节中 GGO 成分和实性成分比例的大小,对腺癌的分期诊断具有鉴别意义^[20]。Henschke 等^[21]的研究显示,亚实性结节的恶性概率(部分实性结节 63%,GGO 结节 18%)高于实性结节(7%)。本研究中,含 GGO 成分诊断长径 5~15 mm 的 SPN 良恶性的 OR 值为 5.16,说明对于这类肺结节,含 GGO 成分往往提示恶性率增高,需高度重视,这与上述研究结论相符。此外,本研究首次纳入 NLR 这一因素。NLR 是一项机体炎性、免疫相关性标志物^[22]。近年来,大多数研究^[23-25]集中于分析 NLR 与肺癌预后的相关性,关于 NLR 对肺结节良恶性预测价值的研究较少且尚无定论。本研究中分析得出其 OR 值为 0.45,表明 NLR 是长径 5~15 mm 的 SPN 的保护性预测因子,NLR 值越高其恶性概率越低,分析可能的原因一方面是本研究纳入的良性患者中炎性结节比例偏高,而慢性炎症会导致组织炎性细胞的浸润^[26],从而导致 NLR 值升高。另一方面,本研究纳入的病例是长径为 5~15 mm 的小结节,对于恶性结节,即早期肺癌,此时肿瘤的炎症反应轻^[27],同时,机体抗肿瘤作用增强,淋巴细胞活跃并抑制肿瘤细胞的增殖^[28],可能导致其 NLR 值相较于分期更晚的肺癌更低。本研究中,NLR 作为一个独立预测因素,其临床应用虽仍需进一步验证,但对于判断长径为 5~15 mm 的 SPN 的良恶性有一定的参考价值,今后的相关研究中可以

考虑纳入这一变量。

本组研究最终纳入模型的因素不包括吸烟史、结节是否位于上叶,与目前应用广泛的 Mayo 模型及 VA 模型^[13-14]不一致。这可能与我国患者和欧美国家患者的特征差异以及其他原因有关。首先,我国肺癌患者中非吸烟者的比例要明显高于欧美国家^[29]。本研究队列中吸烟者的比例同样较低,恶性组中吸烟者仅占 28.06%。同时,恶性 SPN 中腺癌的比例较大,占 94.07%。而研究表明,腺癌与吸烟之间的关系并不像鳞状细胞癌那样明显^[15]。其次,Mayo 模型显示恶性 SPN 以上叶更多见^[13],而中国结核病的发病率高于西欧和美国的大多数国家,且通常位于上叶^[30],这可能造成了良恶性肺结节患者中结节位置差异并不明显。

本研究有两个主要局限。首先,本研究是一项单中心回顾性研究,将来有待进行多中心前瞻性研究。其次,由于原始数据所限,纳入的危险因素不够全面,如血清铁蛋白、结节强化特征等可能与肺结节良恶性相关的变量,可能影响本模型的诊断符合率,有待于将来进一步完善。

参考文献:

[1] Wang YX,Gong JS,Suzuki K,et al.Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule[J].J Thorac Dis,2014,6(7): 872-887.

[2] Khan AN,Aljahdali HH,Irion KL,et al.Solitary pulmonary nodule:A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique[J].Avicenna J Med,2011,1(2):39.

[3] Swensen SJ,Jett JR,Hartman TE,et al.Lung cancer screening with CT:mayo clinic experience[J].Radiology,2003,226(3):756.

[4] MacMahon H,Austin JH,Gamsu G,et al.Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans;a statement from the Fleischner Society[J].Radiology,2005,237(2): 395-400.

[5] Gould MK,Donington J,Lynch WR,et al.Evaluation of individuals with pulmonary nodules:when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J].Chest, 2013,143(5):E93-E120.

[6] Wang X,Lv L,Zheng Q,et al.Differential diagnostic value of 64-slice spiral computed tomography in solitary pulmonary nodule [J].Exp Therap Med,2018,15(6):4703-4708.

[7] Wahidi MM,Govert JA,Goudar RK,et al.Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules:when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)[J]. Chest,2007,132(3):94S-107S.

[8] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组.肺 结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2018,41(10):763-771.

[9] 胡兰,郭庆,文丹,等.CT 引导下经皮肺穿刺活检术诊断肺癌准确 性的回顾性分析[J].介入放射学杂志,2018,27(3):274-277.

[10] 赵罡,史晓宝,卢再鸣.CT 引导下肺内直径小于等于 30mm 以下

- 结节穿刺活检:探讨穿刺活检准确率的影响因素及其安全性[J].中国临床医学影像杂志,2015,26(6):391-394.
- [11] Harzheim D, Eberhardt R, Hoffmann H, et al. The solitary pulmonary nodule[J]. *Respiration*, 2015, 90(2):160-172.
- [12] McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10):910-919.
- [13] Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules[J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(8):849-855.
- [14] Gould MK, Ananth L, Barnett PG, et al. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules[J]. *Chest*, 2007, 131(2):383-388.
- [15] Li Y, Chen KZ, Wang J. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules in Chinese people[J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(5):313-319.
- [16] Bankier AA, Macmahon H, Goo JM, et al. Recommendations for measuring pulmonary nodules at CT: A statement, from the Fleischner Society[J]. *Radiology*, 2017, 285(2):584-600..
- [17] Collins J, Stern EJ. Ground-glass opacity at CT: the ABCs[J]. *AJR*, 1997, 169(2):355-367.
- [18] Gao JW, Rizzo S, Ma LH, et al. Pulmonary ground-glass opacity: computed tomography features, histopathology and molecular pathology[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(1):68-75.
- [19] 陈群慧, 叶晓丹, 朱莉, 等. 肺孤立性磨玻璃密度结节的超高分辨力 CT 表现及与病理的相关性[J]. *放射学实践*, 2014, 29(1):57-60.
- [20] 刘佳, 李文武, 黄勇, 等. 表现为磨玻璃密度结节的肺腺癌浸润前病变与微浸润腺癌的多排螺旋 CT 影像学征象及其鉴别诊断价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(8):611-616.
- [21] Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and non-solid nodules[J]. *AJR*, 2002, 178(5):1053.
- [22] Moore MM, Chua W, Charles KA, et al. Inflammation and cancer: causes and consequences[J]. *Clin Pharmacol Therap*, 2010, 87(4):504-508.
- [23] Cedrés S, Martínez A, Martínez P, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(11):864-869.
- [24] Zhang T, Jiang Y, Qu X, et al. Evaluation of preoperative hematologic markers as prognostic factors and establishment of novel risk stratification in resected pN0 non-small-cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111494.
- [25] Wu G, Yao Y, Bai C, et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Thoracic Cancer*, 2015, 6(3):275-287.
- [26] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539-545.
- [27] 陈娟娟. 中性粒细胞和淋巴细胞比值在呼吸系统疾病中的临床研究进展[J]. *南通大学学报:医学版*, 2016, 36(5):454-457.
- [28] Yang J, Liao D, Chen C, et al. Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(2):248-258.
- [29] 胡成平, 李敏. 女性非小细胞肺癌纵览[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(2):89-90.
- [30] Bai C, Choi CM, Chu CM, et al. Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia[J]. *Chest*, 2016, 150(4):877-893.

(收稿日期:2019-07-29 修回日期:2019-10-03)