

呼吸系统疾病研究专题

孤立性肺结节危险因素分析

曹 岚¹, 陶玉坚², 赵元璐¹, 张 盼¹

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225000; 2. 扬州大学附属医院 呼吸内科, 江苏 扬州, 225009)

摘要: **目的** 分析孤立性肺结节(SPN)的危险因素。**方法** 选取在扬州大学附属医院胸外科行手术治疗且已确定病理类型的127例SPN患者为研究对象,剔除纯磨玻璃结节(pGGO)患者后共纳入80例患者。回顾性分析纳入患者的性别、年龄、吸烟史、既往恶性肿瘤史、血清癌胚抗原(CEA)、血清可溶性细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)以及结节直径、位置、毛刺征、分叶征、胸膜凹陷征、血管集束征、钙化征象、空泡征等临床资料。以病理检查结果为金标准,将80例患者分为良性组及恶性组。采用单因素分析探讨SPN的影响因素,采用Logistic多因素分析确定SPN的独立危险因素。**结果** 单因素分析结果表明,2组患者年龄、既往恶性肿瘤史、CEA水平、CYFRA21-1水平、结节直径、毛刺和分叶征比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素分析结果表明,既往恶性肿瘤史、血清CEA水平、CYFRA21-1水平以及有分叶征为恶性SPN的独立危险因素。SPN良恶性预测模型的灵敏度为70.90%,特异度为92.00%。**结论** 既往恶性肿瘤病史、血清CEA、CYFRA21-1、分叶征为恶性SPN的独立危险因素,该预测模型具有一定临床参考价值。

关键词: 孤立性肺结节; 危险因素; 预测模型

中图分类号: R 734.2; R 563 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)01-038-03 DOI: 10.7619/jcmp.20200457

Analysis in risk factors of solitary pulmonary nodules

CAO Lan¹, TAO Yujian², ZHAO Yuanlu¹, ZHANG Pan¹

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000; 2. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors of solitary pulmonary nodules (SPN). **Methods** A total of 127 patients with SPN who had determined the pathologic types and underwent thoracic surgeries in Yangzhou University Affiliated Hospital were collected as study objects, and a total of 80 patients were included after exclusion of those with pure ground-glass opacity (pGGO). The clinical data such as gender, age, smoking history, past cancer history, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), nodule diameter, location, burr sign, lobulation, pleural indentation sign, vascular convergence sign, calcification and vacuole sign were retrospectively analyzed. Taking pathological examination results as gold standard, these patients were divided into benign group and malignant group. Univariate analysis was used to explore the influencing factors of SPN, and Logistic multivariate analysis was used to determine its independent risk factors. **Results** There were significant differences in age, past cancer history, CEA and CYFRA21-1 levels, nodule diameter, burr sign, lobulation between the two groups univariate analysis ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that past cancer history, CEA as well as CYFRA21-1 levels, and lobulation were independent risk factors for malignant SPN. The sensitivity and specificity of predictive model for benign or malignant SPN were 70.90% and 92.00%, respectively. **Conclusion** Past cancer history, CEA as well as CYFRA21-1 levels and lobulation are independent risk factors for malignant SPN and the prediction model has a certain clinical value.

Key words: solitary pulmonary nodules; risk factor; prediction model

肺结节(PN)是指肺内单发性或多发性、直径 ≤ 3 cm、边界清晰或不清晰的病灶,影像学表现

为密度增高的阴影。单个 PN 称为孤立性肺结节 (SPN), 发生 SPN 的病理机制尚不明确, 肺部原发性恶性肿瘤、结核瘤、转移瘤、炎性假瘤、错构瘤、结节病等多种疾病均可引起 SPN^[1]。肺癌是最常见的肺部原发性恶性肿瘤之一, 据统计男性肺癌病死率位居首位, 女性肺癌病死率位居第 2 位^[2]。研究^[3]表明, 尽早治疗肺恶性结节不仅可以缓解患者焦虑情绪, 还可以提高 5 年生存率。本研究收集在扬州大学附属医院胸外科行手术治疗且已确定病理类型的 127 例 SPN 患者的临床资料, 探讨恶性结节的独立危险因素, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究收集 2019 年 4 月—2020 年 4 月在扬州大学附属医院胸外科手术手术治疗且已确定病理类型的 127 例 SPN 患者的临床资料, 剔除纯磨玻璃结节 (pGGO) 患者后共纳入 80 例患者, 其中男 35 例, 女 45 例, 年龄 34 ~ 79 岁, 平均 (60.44 ± 9.84) 岁。以病理检查结果为金标准, 将 80 例患者分为良性组及恶性组。恶性组 55 例, 其中腺癌 50 例, 鳞癌 4 例以及小细胞癌 1 例; 良性组 25 例患者全部为良性结节, 包括炎性结节 15 例、肺结核球 5 例、纤维瘤 3 例、错构瘤 1 例, 机化性肺炎 1 例。入选标准: ① 患者临床资料齐全; ② 经影像学检查确诊为 SPN 者; ③ 患者无精神障碍, 知晓并同意参与本研究。排除标准: ① 临床特征及影像学资料不完整者; ② 影像学资料提示为多发性 PN; ③ 术前对 SPN 已行治疗措施的患者; ④ 精神障碍疾病或不愿意参与本研究者。

1.2 方法

所有患者术前均采用西门子公司生产的 128 层螺旋 CT 扫描系统进行检查。患者仰卧位, 抬起两侧上臂, 医师自肺尖至肺底行横断位扫描。扫描层间厚度 2 mm。由 2 ~ 3 名经验丰富的影像学医师各自阅片, 观察并分析 SPN 患者的结节直径、密度、位置、是否存在毛刺、分叶情况以及胸膜凹陷征、血管束束征、钙化征象、空泡征等影像学资料。若有医师诊断结果与其他医师存在差异, 则由科室内部进行讨论后得出最终诊断结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 分析数据, 计量资料采用均数 ± 标准差表示, 正态分布数据采用 *t* 检验, 非正态分布数据采用秩和检验。计数资料采用

[*n*(%)] 表示, 行卡方检验及 Fisher 精确检验, 采用多因素 Logistic 回归分析确定危险因素。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。建立预测模型, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 并对该模型进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检测。

2 结果

2.1 临床和影像学特征分析结果

2 组患者性别、吸烟史、结节位置、胸膜凹陷征、血管束束征、钙化、空泡征比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 但年龄、既往恶性肿瘤史、血清癌胚抗原 (CEA)、血清可溶性细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、结节直径、毛刺征、分叶征比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 良恶性 SPN 患者临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$) [*n*(%)]

临床资料		良性组 (<i>n</i> = 25)	恶性组 (<i>n</i> = 55)
年龄/岁		56.92 ± 11.27*	62.04 ± 8.65
性别	男性	13(52.00)	22(40.00)
	女性	12(48.00)	33(60.00)
吸烟史	有	5(20.00)	14(25.45)
	无	20(80.00)	41(74.55)
恶性肿瘤史	有	1(4.00)*	16(29.09)
	无	24(96.00)	39(70.91)
CEA/(ng/mL)		1.58 ± 1.26*	2.88 ± 2.38
CYFRA21-1/(ng/mL)		1.48 ± 0.62*	2.08 ± 1.08
结节直径/mm		11.24 ± 5.95*	14.99 ± 7.26
结节位置	上叶	12(48.00)	32(58.18)
	非上叶	13(52.00)	23(41.82)
分叶	有	1(4.00)*	21(38.18)
	无	24(96.00)	34(61.82)
毛刺	有	2(8.00)*	16(29.09)
	无	23(92.00)	39(70.91)
胸膜凹陷征	有	4(16.00)	11(20.00)
	无	21(84.00)	44(80.00)
血管征	有	8(32.00)	29(52.73)
	无	17(68.00)	26(47.27)
钙化征	有	5(20.00)	14(25.45)
	无	20(80.00)	41(74.55)
空泡征	有	3(12.00)	9(16.36)
	无	22(88.00)	46(83.64)

CEA: 癌胚抗原; CYFRA21-1: 血清可溶性细胞角蛋白 19 片段。

与恶性组比较, **P* < 0.05。

2.2 多因素分析结果

将临床资料中差异有统计学意义的变量设为自变量, 以良恶性病理类型为因变量, 采用 Logistic 回归分析进行多因素分析的结果表明, 既往肿瘤史、血清 CEA 水平、血清 CYFRA21-1 水平、分叶征为恶性结节的独立危险因素, 见表 2。

2.3 恶性结节的预测模型

恶性 SPN 的预测模型为 $P = e^x / (1 + e^x)$, $x = -2.767 + (0.635 \times \text{CEA}) + (0.924 \times \text{CYFRA21-1}) +$

$(2.003 \times \text{恶性肿瘤史}) + (2.346 \times \text{分叶征})$, 其中 e 为自然对数, P 为预测概率, 患者有肿瘤病史则肿瘤史为 1, 无则为 0; PN 有分叶征为 1, 无分叶征为 0。

建立 SPN 良恶性预测模型, 将本研究结果代入公式, 并以病理检查结果为参照绘制 ROC 曲线, 所得曲线下面积 (AUC) 为 0.879 ± 0.044 , 95% CI 为 $0.792 \sim 0.965$ 。当最佳截断点为 0.723 时, 灵敏度为 70.90%, 特异度为 92.00%。将结果进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检测, 所得 χ^2 值为 7.571, $P = 0.476$, 提示预测值与病理检查结果之间拟合度较好, 该预测模型有一定的临床预测价值。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	OR	95% CI	P
恶性肿瘤史	2.003	7.414	0.800 ~ 68.698	0.028
CEA	0.635	1.887	1.027 ~ 3.468	0.041
CYFRA21-1	0.924	2.519	1.136 ~ 5.587	0.023
分叶征	2.346	10.449	1.188 ~ 91.862	0.034
常量	-2.767	0.063	-	0.006

CEA: 癌胚抗原; CYFRA21-1: 血清可溶性细胞角蛋白 19 片段。

3 讨论

目前, 血清肿瘤标志物可以作为判断良恶性 PN 的理想方法之一, 有一定灵敏度和特异度。血清 CEA 作为细胞膜的结构蛋白, 是一种具有人胚胎抗原特性的酸性糖蛋白, 可作为诊断结肠癌和直肠癌的特异性肿瘤标志物。因为 CEA 水平在肺癌患者血清中也有所升高, 所以临床也将其广泛应用在肺癌鉴别诊断、病情监测及疗效评估中^[4]。研究^[5]认为, 肺腺癌患者 CEA 水平高于肺小细胞癌以及鳞状细胞癌, Logistic 分析结果表明, 血清 CEA 水平是恶性 SPN 的独立危险因素之一。CYFRA21-1 为角蛋白 19 的一个可溶性片段, 位于人类上皮细胞中, 在肺癌诊断中起重要作用。研究^[6]表明, CYFRA21-1 水平在肺癌患者中显著增高, 是恶性结节的独立危险因素之一, 同本研究结论相符。2019 年, 中华医学会肺癌的临床诊疗指南中提及, CEA 联合 CYFRA21-1 水平能够提高肺腺癌诊断的灵敏度及特异度^[7]。

磨玻璃密度的 PN 与肺腺癌有一定相关性^[8]。肺腺癌以女性患者多见, 与吸烟关系较小^[9]。研究^[10]表明, 磨玻璃结节 (GGO) 可认为是一种惰性肺腺癌, 随着实性成分增加, 恶性概率也会随之增高。胸部 CT 检查鉴别 GGO 的良恶

性的准确率为 90% 以上^[11], 高于本研究的初始模型, 因此为进一步研究, 本研究剔除了 pGGO 患者。肺部影像中的分叶征是指结节周围轮廓不平整, 呈现出分叶状的征象。本研究结果表明, 有分叶征是恶性结节的独立危险因素之一。曹芹等^[12]研究认为, 分叶征为恶性结节的独立危险因素之一, 与本研究结论一致。兰斌等^[13]研究认为, 分叶征是恶性 SPN 的危险因素, 但在 Logistic 分析中差异无统计学意义。

目前, 国内外研究者均建立了 PN 预测模型, 且将其应用于 PN 良恶性评估中。SHE Y L 等^[14]研究表明, 既往恶性肿瘤史的 OR 值高达 12.82。美国胸外科协会 (ACCP) 推荐使用梅奥模型^[15], 在该预测模型中, 年龄、结节直径、吸烟史、既往恶性肿瘤史及结节位置均纳入了 PN 独立危险因素中, 与本研究结果不完全相同, 可能与本研究样本数量不足、临床及影像学特征有局限性有关。本研究调查对象多为不吸烟的中老年女性患者, 恶性结节发现较早, 均在直径较小时被切除, 且中国人群特点与西方存在较大差异, 因此研究结果具有一定差异性。另外, 夏春秋^[16]将 CEA 水平、CYFRA21-1 水平、分叶征及磨玻璃密度均纳入了独立危险因素分析中, 建立的诊断模型具有较高效能。周辰^[17]建立的良恶性肺结节的预测模型中也将分叶征纳入了多因素分析, AUC 值为 (0.879 ± 0.044) , 经验证其诊断效力理想。王欣等^[18]将磨玻璃密度纳入独立危险因素分析中, 建立了数学模型, 与梅奥模型的临床诊断效果相当。

综上所述, 本研究所建立的恶性 SPN 的预测模型具有一定的临床参考价值, 但也存在着一定的缺陷, 如样本量的不足、临床及影像学资料相对单一等, 在日后的工作中, 仍然需要扩大样本量, 并完善好患者的临床病历资料, 为临床研究创造出更大的价值。

参考文献

[1] DIVISI D, BARONE M, BERTOLACCINI L, *et al.* Standardized uptake value and radiological density attenuation as predictive and prognostic factors in patients with solitary pulmonary nodules: our experience on 1 592 patients[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2551-2559.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32.

[3] RUILONG Z, DAOHAI X, LI G, *et al.* Diagnostic value of ¹⁸F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(1): 67-75. (下转第 44 面)

慢性阻塞性肺病预后的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2729-2730.

[7] 陈琳玲, 唐卫东, 陈琪, 等. 营养治疗及质量改进对县级 ICU 慢性阻塞性肺疾病患者预后影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 463-466.

[8] 高健婷, 王秋雁. 早期接受不同剂量肠内营养对急性呼吸衰竭患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(11): 1010-1014.

[9] 张华东, 蔡佳吟, 陈卫挺, 胡人匡, 陶福正. 肠内营养量对慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者膈肌厚度及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 83-87.

[10] 樊静媛, 杨振. 不同营养支持对 COPD 急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者的临床观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(17): 2372-2374.

[11] 甘平, 刘克远. 不同肠内营养方式对 ICU 危重症患者发生呼吸机相关性肺炎及预后情况的影响[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6): 850-853.

[12] 朱小平, 王燕, 何慧娟. 肠内营养与肠外营养对放疗食管癌患者的营养改善效果研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(15): 2590-2592.

[13] 路建荣, 陈喆, 张福全. 两种肠内营养方案对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及预后的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(1): 66-70.

[14] 李珊珊, 奚峰, 冯慧丽, 等. 不同营养支持方案对重症 CAP 患者肠道菌群、营养指标及远期预后的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(11): 652-655.

[15] 杜燕, 张杰, 熊秋翌, 等. 肠内营养与肠内肠外联合营养方案对脑卒中后吞咽障碍患者疗效及营养状态的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22): 2419-2422.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 40 面)

[4] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.

[5] 朱晓红. 血清肿瘤标志物在肺癌诊断和病理组织分型中的价值研究[J]. 中国社区医师, 2020, 4(82): 135-136.

[6] 李笑莹, 刘芳, 车海杰, 等. 肿瘤标志物预测孤立性肺结节恶性概率模型的建立与初步评价[J]. 山东大学学报, 2017, 4(55): 60-64.

[7] 中华医学会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.

[8] KODAMA K, HIGASHIYAMA M, YOKOUCHI H, *et al.* Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(2): 386-392.

[9] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 76-77.

[10] ZHANG Y, FU F Q, CHEN H Q. Management of ground-glass opacities in the lung cancer spectrum[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(6): 1796-1804.

[11] 薛永梅. CT 诊断肺部磨玻璃结节的影像表现及应用分析[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(9): 1075-1076.

[12] 曹芹, 李雪冰, 张丽. 孤立性肺结节危险因素及良恶性预测模型[J]. 中华肺部疾病杂志, 2019, 12(4): 463-468.

[13] 兰斌, 宋剑非. 高分辨率 CT 结合肿瘤标记物对孤立性肺结节良恶性判断的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(24): 21-24, 27.

[14] SHE Y, ZHAO L, DAI C, *et al.* Development and validation of a nomogram to estimate the pretest probability of cancer in Chinese patients with solid solitary pulmonary nodules: a multi-institutional study[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(6): 756-762.

[15] MACMAHON H, NAIDICH D P, GOO J M, *et al.* Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the fleischner society 2017[J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 228-243.

[16] 夏春秋. 肺结节恶性概率预测模型的构建[D]. 天津: 天津医科大学, 2019: 4-16.

[17] 周辰. 孤立性肺结节良恶性判断数学预测模型的建立与验证[D]. 大连: 大连医科大学, 2018: 6-15.

[18] 王欣, 徐跃华, 杜紫燕, 等. 孤立性肺结节的 CT 影像学特征及良恶性预测模型的建立[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(2): 115-120.

(本文编辑: 周冬梅)