

对孤立性肺结节恶性概率预测模型的验证、比较和改良



鲍彤¹, 肖飞¹, 郭永庆¹, 石彬¹, 宋之乙¹, 梁朝阳¹, 孙宏亮², 刘德若¹

1. 中日友好医院 胸外科(北京 100029)

2. 中日友好医院 放射诊断科(北京 100029)

【摘要】 目的 分析影响孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)恶性概率的危险因素,对已有的 SPN 恶性概率预测模型进行验证、比较和改良。方法 回顾分析自 2017 年 3 月至 2017 年 9 月在中日友好医院接受诊治、术后获得明确病理诊断的 117 例 SPN 患者的临床资料,归纳患者的年龄、性别、吸烟史、戒烟时间、恶性肿瘤史等病史资料,收集影像学上结节最大径、所处部位、毛刺状、分叶征、钙化灶等特点,记录 CEA 和 Cyfra21-1 等血清学检验结果,应用单因素分析模型分析临床资料与术后病理良恶性诊断的统计学关联,应用不同 SPN 恶性概率预测模型绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),得到各模型的曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等并进行比较,探索模型改进方法。结果 117 例患者中经病理诊断为恶性肿瘤的 93 例(79.5%),良性肿瘤 24 例(20.5%),单因素分析发现患者年龄、结节最大径、血清学 CEA 和 Cyfra21-1 水平、毛刺状、分叶征及钙化表现在良、恶性 SPN 之间的差异有统计学意义。应用现有的 SPN 恶性概率预测模型绘制 ROC 曲线,得出的 AUC 值分别为 0.813±0.051(Mayo 模型)、0.697±0.066(VA 模型)和 0.854±0.045(北京大学人民医院模型)。结论 患者年龄、结节最大径、血清学 CEA 和 Cyfra21-1 水平、毛刺状、分叶征及钙化表现是判断 SPN 良恶性的可能危险因素。北大人民医院模型对 SPN 良恶性鉴别的准确性较高,更适合国人。将血清学检查指标如 CEA 和 Cyfra21-1 整合入模型并调整年龄所占权重可能会提高预测模型的准确性。

【关键词】 孤立性肺结节; 肺癌; 预测模型

Verification, comparison and melioration of different prediction models for solitary pulmonary nodule

BAO Tong¹, XIAO Fei¹, GUO Yongqing¹, SHI Bin¹, SONG Zhiyi¹, LIANG Chaoyang¹, SUN Hongliang², LIU Deruo¹

1. Department of Thoracic Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, P.R.China

2. Department of Radiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, P.R.China

Corresponding author: LIU Deruo, Email: deruoliu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To identify risk factors that affect the verification of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules (SPN) and verify different prediction models for malignant probability of SPN. **Methods** We retrospectively analyzed 117 patients of SPN with definite post-operative pathological diagnosis whom underwent surgical procedure in China-Japan Friendship Hospital from March of 2017 to September of 2017. Age, gender, smoking history, malignancy history of patients, imaging features of the nodule including maximum diameter, location, spiculation, lobulation, calcification and serum level of CEA and Cyfra21-1 were assessed as potential risk factors. Univariable analysis was used to establish statistical correlation between risk factors and postoperative pathological diagnosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn by different predictive models for the malignant probability of SPN to get areas under the curves (AUC values), sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive values for each model, respectively. The predictive effectiveness of each model was statistically assessed subsequently. **Results** In

DOI: 10.7507/1007-4848.201711079

基金项目: 中日友好医院青年科技英才计划(2014-QNYC-B-09)

通信作者: 刘德若, Email: deruoliu@vip.sina.com

117 patients, 93 patients were malignant (79.5%), 24 patients were benign (20.5%). Statistical significant difference was found between benign and malignant group in age, maximum diameter, serum level of CEA and Cyfra21-1, spiculation, lobulation and calcification of the nodules. The AUC values were 0.813 ± 0.051 (Mayo model), 0.697 ± 0.066 (VA model) and 0.854 ± 0.045 (Peking University People's Hospital model), respectively. **Conclusion** Age, maximum diameter of the nodule, serum level of CEA and Cyfra21-1, spiculation, lobulation and calcification are potential independent risk factors associated with the malignant probability of SPN. Peking University People's Hospital model is of high accuracy and clinical value for patients with SPN. Adding serum index into the prediction model as a new risk factor and adjusting the weight of age in the model might improve the accuracy of prediction for SPN.

【Key words】 Solitary pulmonary nodule; lung cancer; prediction model

孤立性肺结节 (solitary pulmonary nodule, SPN) 通常被定义为直径 $\leq 3\text{cm}$, 周围为肺组织包绕的影像学圆形或类圆形结节。常见的 SPN 病理诊断结果包括非特异性及炎性肉芽肿、错构瘤、原发性肺癌及转移瘤等^[1]。文献统计大约每 500 张 X 线胸片中可能有 1 张 (约 0.2%) 显示 SPN, 90% 以上的 SPN 被无意发现^[2]。对偶发的孤立性肺结节在必要时进行外科干预, 明确良恶性并行规范治疗, 可以降低与肺癌有关的病死率^[3]。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2017 年 3 月至 2017 年 9 月于中日友好医院行胸部 CT 平扫/增强检查, 根据影像学检查结果临床确诊为 SPN, 行手术切除, 获得明确病理学诊断的患者 117 例。全部入组患者术前签署知情同意。依据国内外 SPN 恶性概率预测模型中危险因素分布情况^[4-7], 收集患者年龄、性别、吸烟史、戒烟时间、恶性肿瘤史等病史资料; 收集影像学 (胸部 CT 平扫/增强) 上结节最大径、所处部位、毛刺状、分叶征、钙化灶等特点 (表 1), 影像学特点由两名胸外科专科医师及一名影像学专科医师分别独立评判, 取多数意见为结论; 收集术前实验室检查血清学肿瘤标记物结果 (仅收录 CEA 及 Cyfra21-1 结果)。本项回顾性研究经中日友好医院医学伦理委员会批准 (2017-LCYJ-107)。

1.2 手术方法

全部患者均通过手术切除获得病灶明确病理诊断。

依据临床诊断及患者年龄、心肺功能和一般状况, 结合现有 SPN 恶性概率计算公式, 采用以下术式: (1) 肺楔形切除术, 应用腔镜切开缝合器将病灶连同部分正常肺组织完整切除, 依据术中快速冰冻病理结果终止手术或进一步行解剖性肺叶切除+纵隔淋巴结清扫。(2) 解剖性肺段切除或复合

肺段切除术, 依据术中快速冰冻病理结果考虑终止手术或进一步行纵隔淋巴结清扫术。(3) 对恶性概率较高或亚肺叶切除困难且心肺功能允许的 SPN 患者, 知情同意后, 直接行解剖性肺叶切除, 依据术中冰冻病理结果考虑是否行纵隔淋巴结清扫。

3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件应用单因素分析判断影响 SPN 恶性概率的可能危险因素。定量资料应用均数比较 t 检验, 如方差不齐, 则采用校正后的 t 检验。定性资料应用卡方检验, 根据理论频数情况, 选择 Pearson 卡方或连续校正检验。根据将本组病例队列的临床资料代入国内外应用较广的 SPN 良恶性概率预测模型, 绘制各模型受试者工作曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC), 获得曲线下面积 (area under curve, AUC)。应用

表 1 临床资料基本情况 [例 (%) / $\bar{x} \pm s$]

临床资料	数据
性别	
男	59 (50.4)
女	58 (49.6)
年龄 (岁)	24 ~ 83 (59.1 ± 11.31)
吸烟史	44 (37.6)*
恶性肿瘤病史	10 (8.5)
影像学特征	
最大径 (cm)	0.5 ~ 3.0 (1.94 ± 0.62)
位于上叶	64 (54.7)
毛刺状	83 (70.9)
分叶征	98 (83.8)
钙化灶	7 (6.0)
血清学肿瘤标记物	
CEA (ng/mL)	0.2 ~ 9.51 (3.07 ± 1.99)
Cyfra21-1 (ng/mL)	0.73 ~ 7.37 (2.77 ± 1.11)

*其中 8 例已戒烟, 戒烟时间 1 ~ 20 年, 不足 1 年者按 1 年计算

MedCalc 12.5 软件比较三种模型的 AUC 值差异。利用 ROC 曲线, 参考正确诊断指数 (即约登指数=灵敏度+特异度-1) 最大的点, 确定诊断分界点 (Cutoff 值), 获取各模型的灵敏度、特异度, 结合最终病理诊断结果获得阳性预测值及阴性预测值。统计分析前检验样本的随机性及方差齐性, 应用 ANOVA 检验或秩和检验。P<0.05 认为统计学差异明显。

2 结果

2.1 病理诊断结果及初始术式选择情况

病理诊断结果及初始术式选择情况见表 2。

2.2 单因素分析结果

定量资料中, 患者年龄、结节最大径、血清 CEA、Cyfra21-1 水平在良、恶性 SPN 组间差异有统计学意义; 见表 3。

定性资料中, 患者影像学表现上的毛刺状、分叶征及钙化灶在良、恶性 SPN 之间的差异有统计学意义 (表 4)。

2.3 对不同 SPN 恶性概率数学预测模型的验证和比较

文献报道 SPN 恶性概率的计算公式为

表 2 病理诊断及初始术式选择情况 (例)

病理诊断	例数	初始术式选择		
		肺楔形切除	肺段切除	肺叶切除
良性				
炎性病变	9	6	3	0
结核	6	4	2	0
错构瘤	5	5	0	0
曲霉菌球	2	1	1	0
硬化性血管瘤	2	2	0	0
合计	24 (20.5%)	18 (75.0%)	6 (25.0%)	0 (0%)
恶性				
腺癌	73	33	18	22
鳞癌	8	3	1	4
转移癌	4	4	0	0
小细胞癌	3	1	0	2
类癌	2	2	0	0
淋巴样上皮癌	1	1	0	0
肉瘤样癌	1	1	0	0
大细胞癌	1	1	0	0
合计	93 (79.5%)	46 (49.5%)	19 (20.4%)	28 (30.1%)

$P=e^X/(1+e^X)$ 。其中 e 为常数, X 因公式而异。定量结果是或有记为 1, 否或无记为 0。

(1) Mayo 模型: $X=-6.8272+(0.0391 \times \text{年龄})+(0.7917 \times \text{吸烟史})+(1.3388 \times \text{恶性肿瘤史})+(0.1274 \times \text{直径})+(1.0407 \times \text{毛刺})+(0.7838 \times \text{上叶})$ [4];

(2) VA (Department of Veterans Affairs) 模型: $X=-8.404+(2.061 \times \text{吸烟史})+[0.779 \times \text{年龄}(10 \text{岁})]+(0.112 \times \text{直径})-[0.567 \times \text{戒烟时间}(10 \text{年})]$ [5];

3) 北京大学人民医院模型: $X=-4.496+(0.07 \times \text{年龄})+(0.676 \times \text{直径})+(0.736 \times \text{毛刺})+(1.267 \times \text{肿瘤家族史})-(1.615 \times \text{钙化})-(1.408 \times \text{边界})$ [6-7]。

将 117 例患者的临床资料代入不同的数学预测模型, 绘制各模型的 ROC 曲线 (图 1), 应用 SPSS 19.0 软件计算获得各模型 AUC 值 (表 5)。

ROC 曲线下的面积值在 1.0 和 0.5 之间; 在

表 3 定量资料单因素分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

项目	良性	恶性	P 值
年龄 (岁)	48.60±12.65	61.80±9.23	<0.001
结节最大径 (cm)	1.63±0.68	2.02±0.58	0.005
CEA (ng/ml)	2.52±1.06	3.28±2.13	0.016*
Cyfra21-1 (ng/ml)	2.33±0.86	2.99±1.11	0.007

*年龄和 CEA 数据不满足方差齐性, 应用校正后的 t 检验

表 4 定性资料单因素分析结果

项目	良性	恶性	P 值
性别	男 15	44	0.185
	女 9	49	
有无吸烟史	无 13	60	0.351
	有 11	33	
恶性肿瘤病史	无 23	84	0.652*
	有 1	9	
是否处于上叶	否 11	42	0.953
	是 13	51	
毛刺状	否 16	18	<0.001
	是 8	75	
分叶征	否 11	8	<0.001*
	是 13	85	
钙化灶	无 19	91	0.003*
	有 5	2	

*出现 1 个理论频数 ≥ 1 且 < 5, 卡方检验需进行连续性校正

AUC>0.5 的情况下, AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好, AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性, AUC=0.5 时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值, AUC<0.5 不符合真实情况

应用 MedCalc 12.5 软件比较三种模型的 AUC 值差异。北京大学人民医院模型 AUC 值较 Mayo 模型 AUC 值更高, 但未及统计学差异 ($P=0.510$), 两个模型的 AUC 值均显著优于 VA 模型的 AUC 值 (P 值分别为 0.009 和 0.034)。提示北京大学人民医院模型和 Mayo 模型诊断效果更佳。

根据 ROC 曲线, 取相应截点 (Cutoff 值), 获得各模型的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值; 见表 6。

3 讨论

对 SPN 良恶性的判断一直是肺癌早期诊治的热点问题。文献报道患者年龄越大、既往有吸烟史和肿瘤病史则 SPN 的恶性概率越高^[8-9]。判断 SPN 良恶性更多的需要借助影像学, 尤其是胸部平扫

/增强 CT 甚至高分辨率 CT 的辅助, 通过研究结节的大小、形态及生长速度等来推断恶性概率^[10-11]。已知最明确的影响 SPN 恶性概率的独立危险因素是结节最大径, 越大则恶性概率越高^[1]。SPN 在影像学上的形态特点, 如结节影密度、边界清晰度、钙化与否对判断结节的良恶性也有提示作用, 一般情况下, 结节的边界越毛糙越不规则, 恶性的概率越高, 而有钙化灶的结节往往良性的可能性更大^[7, 12]。如果同时有增强 CT 的结果, 则强化值不大于 15 Hu 的结节良性可能更大^[13]。通过严密的随访观察, 研究结节的生长速率也能协助诊断, 体积倍增时间在 1 月到 1 年之间的结节应高度怀疑是恶性的^[14]。目前, 尽管 PET-CT 对于直径<1 cm 的肺恶性结节检出率仍存在争议, 且价格昂贵、国内尚未广泛普及, 多数研究认为其对 SPN 的良恶性判断有提示作用^[15]。在血清学检查方面, 除了经典的肿瘤标记物外, 还有研究发现血清 micro-RNA 水平在良恶性 SPN 患者组间存在差异^[16], 提示相关的血清学检查指标——作为一种无创的检查手段, 可能在 SPN 良恶性判断中起到重要作用。

如前所述, 即便相关的检查手段形式多样, 目前仍旧缺少准确预测 SPN 良恶性的有效方法。数学预测模型作为一种科学、合理的辅助判断手段, 在检查性价比及操作可行性方面有无可比拟的优势, 可以视为初步判断 SPN 良恶性的方法之一。

在构造数学预测模型之前应首先确定影响 SPN 恶性概率的独立危险因素。我们根据以往文献报道^[7, 11]对可能的统计量行单因素分析, 再次明确了患者年龄、结节最大径以及影像学特点如毛刺状、分叶征及钙化灶等均为相关独立危险因素。

此外, 恶性 SPN 患者组血清 CEA、Cyfra21-1 水平均显著高于良性 SPN 患者组。提示血清学肿瘤标记物等指标可能作为判断 SPN 良恶性的独立危险因素, 改进的预测模型可以将血清 CEA 及 Cyfra21-1 水平等纳入, 以提高预测效果。

Mayo 模型、VA 模型和北京大学人民医院模型是文献中最常提及的三种 SPN 恶性概率预测模型^[5, 7-8]。Mayo 模型确认了影响 SPN 恶性概率的 6 个独

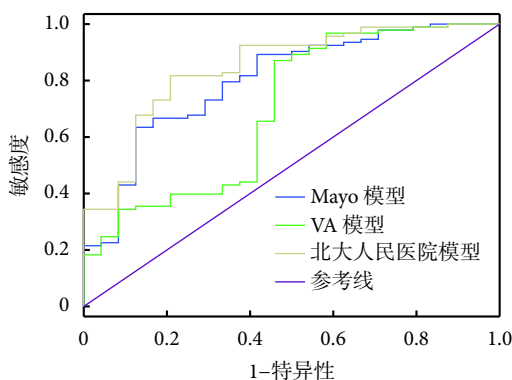


图 1 各模型 ROC 曲线汇总

表 5 不同模型 AUC 结果比较

数学预测模型	AUC	标准误	95%CI	
			下限	上限
Mayo 模型	0.813	0.051	0.713	0.913
VA 模型	0.697	0.066	0.568	0.826
北大人民医院模型	0.854	0.045	0.767	0.941

表 6 不同模型预测性能比较

模型	Cutoff 值	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
Mayo 模型	0.056	62/93 (66.7%)	20/24 (83.3%)	62/66 (93.9%)	20/51 (39.2%)
VA 模型	0.020	74/93 (79.6%)	14/24 (58.3%)	74/84 (88.1%)	14/33 (42.4%)
北大人民医院模型	0.468	76/93 (81.7%)	20/24 (83.3%)	76/80 (95.0%)	20/37 (54.1%)

立危险因素,包括年龄、吸烟史、肺外肿瘤病史、结节最大径、结节所在部位以及影像学具有毛刺样影。文献报道 Mayo 模型具备良好的敏感度和特异性^[4],但作为 20 多年前的研究成果,存在缺陷,除去地域和种族的局限性,研究还除外了 5 年内罹患肺癌或有肺外肿瘤病史者,削弱了样本的代表性。此外,统计结果中的恶性 SPN 所占比例较低,推测与界定良恶性的标准有关,更有 12% 的患者无明确的病理诊断,仅根据 2 年随访结节无变化即定为良性,考虑到大量以 GGO 为表象的早期肺癌可连续随访多年而没有变化,其统计方式有待推敲和完善。VA 模型提出影响 SPN 恶性概率的独立危险因素包括年龄、吸烟史、戒烟时间和结节直径^[5]。相较于其他模型,该模型并未包含对结节影像特征的评价因素,可能导致较大的误差。国内北京大学人民医院的研究者进行回顾性研究并筛选出与 SPN 良性相关的独立危险因素,包括患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤家族史、钙化、毛刺、边界等 6 项,并构建了北京大学人民医院模型,其中针对东亚人群,引入钙化灶作为独立危险因素,其存在普遍被认为是良性 SPN 的表现。文献报道北京大学人民医院模型准确性较高,针对国人有较好的临床应用价值^[6-7,17]。

在我们的验证中,就反映模型诊断准确性的 AUC 值而言,北京大学人民医院模型及 Mayo 模型较 VA 模型更高。VA 模型性能验证结果较差,模型灵敏度虽然较高,但特异度仅为 58.3%,阴性预测值不足 50%,需要多加修正,亦提示 SPN 影像形态上的特征对研判其良恶性有重要参考意义。应用北大人民医院模型绘制 ROC 曲线,依据约登指数得到的截点 0.468 与文献中报道的 0.463 相近^[6],对应灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均优于 Mayo 模型或与之持平,提示前者对国人 SPN 恶性概率预测准确性较高,效果优于国外模型。

此外,注意到验证结果中三个模型的阴性预测值均较低,北京大学人民医院模型阴性预测值最高仅 54.1% (20/37),即存在不少的假阴性结果。因此,当使用现有预测模型推测 SPN 恶性概率时,对于推测良性可能性大的结节应加以警惕,必要时应加强随访观察。对于恶性概率较高的结节,如无特殊情况,仍推荐术中应用冰冻病理检查,明确诊断后选择合适的手术方式。

我们对北京大学人民医院模型验证结果中的 17 例假阴性病例的临床资料行回顾性研究,发现其中 7 例 (41.2%) 患者年龄均 ≤ 50 岁,最小年龄仅 32

岁。一方面,未来可以进一步增加病例数目,减少因年龄分布不均引起的统计偏倚。另一方面,也说明年龄在现有 SPN 恶性概率预测模型中所占权重较大。伴随空气污染加剧等因素,近年来肺癌发病出现年轻化趋势^[18-19],是否应及时调整年龄对 SPN 恶性概率估算的权重,值得进一步探讨。

此外,为了提高预测模型的准确性,可以尝试引入新的 SPN 恶性概率危险因素,如在本研究中获得初步证实的血清 CEA、Cyfra21-1 水平等。CEA 作为一个广谱性肿瘤标志物,普遍用于对大肠癌、乳腺癌和肺癌的疗效判断以及病情监测、预后估计。已有文献报道将血清 CEA 水平列为影响 SPN 恶性概率的独立危险因素^[12]。Cyfra21-1 作为细胞角蛋白 19 的可溶性片段,被认为是一种主要用于检测肺癌的肿瘤标记物,尤其对非小细胞肺癌的诊断有重要价值,也可作为肺癌手术和放疗后追踪早期复发的有效指标。亦有文献提出联合检测血清 CEA 和 Cyfra21-1 水平能提高对恶性结节预测的灵敏度^[20]。这些都证明原有的 SPN 恶性概率危险因素分层将会被重新审视,必要时可考虑在预测模型中引入新的独立危险因素以提高预测的灵敏度和特异性。

综上,恶性概率数学预测模型是初步鉴别 SPN 良恶性的重要方法之一,有利于制定合理的临床诊疗策略。本研究证实北大人民医院模型对 SPN 良性鉴别的准确性较高,更适合国人。将血清学指标如 CEA、Cyfra21-1 水平整合入恶性概率预测模型,并调整年龄所占的权重,可能会提高预测模型的准确性。未来还需要进行大样本、多中心、前瞻性的临床试验研究,以期获得诊断准确性更高的预测模型。

参考文献

- 1 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). *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 94S-107S.
- 2 Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, *et al.* The solitary pulmonary nodule. *Chest*, 2003, 123(1 Suppl): 89S-96S.
- 3 Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2445-2454.
- 4 Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, *et al.* The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*, 1997, 157(8): 849-855.
- 5 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. *Chest*, 2007, 131(2): 383-388.
- 6 Li Y, Chen KZ, Sui XZ, *et al.* Establishment of a mathematical prediction model to evaluate the probability of malignancy or benign in patients with solitary pulmonary nodules. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 43(3): 450-454.
 - 7 Li Y, Wang J. A mathematical model for predicting malignancy of solitary pulmonary nodules. *World J Surg*, 2012, 36(4): 830-835.
 - 8 Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR, *et al.* Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax*, 2008, 63(4): 335-341.
 - 9 Mery CM, Pappas AN, Bueno R, *et al.* Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 2004, 125(6): 2175-2181.
 - 10 Mikita K, Saito H, Sakuma Y, *et al.* Growth rate of lung cancer recognized as small solid nodule on initial CT findings. *Eur J Radiol*, 2012, 81(4): e548-e553.
 - 11 Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, *et al.* Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 108S-130S.
 - 12 Yonemori K, Tateishi U, Uno H, *et al.* Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology*, 2007, 12(6): 856-862.
 - 13 Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, *et al.* Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*, 2000, 214(1): 73-80.
 - 14 Albert RH, Russell JJ. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Am Fam Physician*, 2009, 80(8): 827-831.
 - 15 Ambrosini V, Nicolini S, Caroli P, *et al.* PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur J Radiol*, 2012, 81(5): 988-1001.
 - 16 Shen J, Liu Z, Todd NW, *et al.* Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*, 2011, 11: 374.
 - 17 杨德松, 李运, 姜冠潮, 等. 孤立性肺结节良恶性判断数学预测模型的临床验证及应用. *中华胸心血管外科杂志*, 2012, 28(2): 82-85.
 - 18 Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, *et al.* Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer*, 2006, 119(1): 169-174.
 - 19 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*, 2011, 32(4): 605-644.
 - 20 Kupert E, Anderson M, Liu Y, *et al.* Plasma secretory phospholipase A2-IIa as a potential biomarker for lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *BMC Cancer*, 2011, 11: 513.

收稿日期: 2017-11-20 修回日期: 2017-12-20

本文编辑: 董敏