

论 著

LDCT+外周血TK1对肺结节定性价值及诊断模型的构建与检验*

王 琦* 李 煜

北京市鼓楼中医医院 (北京 100009)

【摘要】目的 探讨低剂量CT(LDCT)+外周血胸苷激酶1(TK1)对肺结节的定性价值,构建恶性肺结节诊断模型,并对其进行检验。方法 选取2020年2月~2023年1月我院收治的244例肺结节患者,均行肺部LDCT和常规剂量CT扫描,比较LDCT与常规剂量CT图像质量、辐射剂量、影像学特征。按照病理诊断结果分为恶性组(n=105)、良性组(n=139),比较两组LDCT检查结果、外周血TK1, Logistic回归分析恶性肺结节的影响因素,采用R语言构建列线图诊断模型,并给予评价与验证。结果 LDCT膈顶上缘层面、支气管分叉层面、主动脉弓上缘层面图像噪声值高于常规剂量CT,辐射剂量ED、DLP、CTDIvol低于常规剂量CT($P<0.05$);恶性组胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则患者占比高于良性组,外周血TK1水平高于良性组($P<0.05$); Logistic回归分析显示,胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则、TK1与恶性肺结节相关($P<0.05$);用R语言绘制恶性肺结节的诊断模型, C-index为0.907, ROC分析显示,所构建的诊断模型高于任一单独变量,提示该诊断模型具有良好的预测能力;校准曲线分析显示,所构建的诊断模型与实际观测结果有较好的一致性。结论 肺结节局部LDCT特征(胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则)、TK1与恶性肺结节密切相关,基于以上因素构建恶性肺结节的诊断模型具有良好的预测效能和可信度,可为临床筛查恶性肺结节提供参考。

【关键词】LDCT; 外周血; TK1; 肺结节; 诊断模型

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

【基金项目】北京市卫生科技发展专项基金 (2019-3-214)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.014

Construction and Testing of the Qualitative Value and Diagnostic model of LDCT + Peripheral Blood TK1 for Pulmonary Nodules*

WANG Qi*, Li Yu.

Beijing Gulou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100009, China

ABSTRACT

Objective To investigate the qualitative value of low-dose CT (LDCT) + peripheral blood thymidine kinase 1 (TK1) on pulmonary nodules, and to construct a diagnostic model of malignant pulmonary nodules and test it. **Methods** Two hundred and forty-four patients with pulmonary nodules admitted to our hospital from February 2020 to January 2023 were selected, and both LDCT and conventional-dose CT scans of the lungs were performed to compare the image quality, radiation dose, and imaging characteristics of LDCT and conventional-dose CT. The patients were divided into malignant group (n=105) and benign group (n=139) according to the pathological diagnosis, and the LDCT examination results and peripheral blood TK1 were compared between the two groups, and the influencing factors of malignant pulmonary nodules were analyzed by logistic regression, and the column line graph diagnostic model was constructed using R language and evaluated and validated. **Results** The image noise values at the level of the superior edge of the diaphragm, the level of the bronchial bifurcation, and the level of the superior edge of the aortic arch at LDCT were higher than those at conventional dose CT, and the radiation dose ED, DLP, and CTDIvol were lower than those at conventional dose CT ($P<0.05$); the proportion of patients with pleural depression sign, bronchial sign, vascular sign, lobar sign, burr sign, and irregular morphology was higher in the malignant group than in the benign group, and the peripheral blood TK1 level was higher than that in the benign group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that pleural depression sign, bronchial sign, vascular sign, lobar sign, burr sign, morphological irregularity, and TK1 were associated with malignant pulmonary nodules ($P<0.05$); the diagnostic model of malignant pulmonary nodules was plotted in R language with a C-index of 0.907, and ROC analysis showed that the constructed diagnostic model was higher than any of the individual variables, suggesting that the diagnostic model has The calibration curve analysis showed that the constructed diagnostic model was in good agreement with the actual observation results. **Conclusion** Local LDCT features of pulmonary nodules (pleural depression sign, bronchial sign, vascular sign, lobar sign, burr sign, morphological irregularity) and TK1 are closely related to malignant pulmonary nodules, and the diagnostic model of malignant pulmonary nodules constructed based on the above factors has good predictive efficacy and reliability, which can provide reference for clinical screening of malignant pulmonary nodules.

Keywords: LDCT; Peripheral Blood; TK1; Pulmonary Nodules; Diagnostic Model

肺结节是临床上常见的肺部占位性病变,边界清晰且直径 $<3\text{cm}$,无明显临床症状,多在肺部CT检查发现^[1-2],胸部CT是目前临床鉴别肺结节良恶性的主要筛查手段,具有较高定性率、检出率,但其存在巨大的辐射源,在大规模肺癌筛查中实用性不佳^[3-4]。而低剂量CT(low-dose C, LDCT)是2011年提出的一种早期肺癌筛查方法,可清晰显示病灶内部、边缘及周边情况,在保持常规CT筛查优势的同时可有效减少辐射剂量^[5]。然而LDCT筛查仍存在一定局限性,因辐射剂量低、射线穿透不足易出现假阳性率,且重复影像学检查也面临过量的放射暴露^[6]。胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)是细胞周期嘧啶补救合成途径的关键酶,也是细胞增殖的标记物,可用于检测细胞异常增殖速度,既往报道显示,TK1在肺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤组织及外周血中表达上调,其可用于恶性肿瘤诊断、预后评估^[7-8]。鉴于此,本研究尝试探讨LDCT联合外周血TK1对肺结节定性价值,并通过构建列线图诊断模型,旨在为临床筛查恶性肺结节提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年2月至2023年1月我院收治的244例肺结节患者作为研究对象,其中男137例,女107例,年龄25~87岁,平均 (56.56 ± 11.32) 岁;体质指数 $22.2\sim 26.4\text{kg/m}^2$,平均 $(24.32\pm 0.78)\text{kg/m}^2$;结节大小 $2\sim 22\text{mm}$,平均 $(12.12\pm 3.40)\text{mm}$;8例肺癌家族史,35例饮酒史,105例吸烟史;结节位置:54例左下肺,49例左上肺,57例右下肺,50例右上肺,34例右中肺;合并疾病:9例慢性肺病,42例高脂血症,14例糖尿病,6例冠心病,20例高血压。

纳入标准:均符合《肺结节诊治中国专家共识(2018年版)》^[9];均为单发结节;经穿刺或手术切除获得所有病理结果;肺结节 $<3\text{cm}$ 。排除标准:造影剂过敏者;第二原发肿瘤病史或治疗史,包括接受放化疗、靶向、生物或免疫治疗者;传染性疾病;免疫系统疾病;血液系统疾病;肺不张;既往存在胸部外伤或手术史。患者可根据病理诊断结果分为恶性组(n=105)、良性组(n=139)。

【第一作者】王 琦,男,主治医师,主要研究方向:普放及CT诊断。E-mail: kirq3709@21cn.com

【通讯作者】王 琦

1.2 扫描方法 采用飞利浦64排128层螺旋CT(型号: Ingenuity CT)进行检查, 扫描范围为肺尖至肺底部, 患者采取仰卧位, 指导双手交叉并置于头顶部, 正确指导患者呼吸训练。常规剂量CT扫描参数: 管电压120kV, 管电流150mAs, 重建矩阵512×512, 层距5mm, 重建层厚5mm, 螺距1.0; LDCT扫描参数: 电压120kV, 管电流30mAs, 重建矩阵512×512, 层距5mm, 重建层厚5mm, 螺距1.0。所有CT图像均传输至后处理工作站处理, 设置肺窗窗宽1000HU、窗位-60HU, 纵隔窗窗宽320HU、窗位35HU。

1.3 图像质量评价

1.3.1 主观评价 最终获得CT图像与报告由2名经验丰富的影像医师进行双盲阅片, 根据图像质量进行评分, 并按先后顺序读片, 肺结节分为磨玻璃结节、实性结节、混合密度结节, 观察结节内部结构及与周围组织的关系等, 包括胸膜凹陷征、空泡征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征等影响学征象, 并观察肺结节形态、大小。采用5分评估图像主观质量^[10], 标准如下: 5分, 图像质量非常好, 结节边界非常清晰, 无伪影; 4分, 存在少许伪影, 诊断不受限制; 3分, 存在中等程度伪影, 部分诊断受到限制; 2分, 存在严重伪影, 无法给出确定诊断评价; 1分, 伪影严重, 图像质量达不到诊断要求, 无法做出评价(注意: ≥3分图像质量可满足诊断要求)。

1.3.2 客观评价 在LDCT、常规剂量CT扫描肺窗图像中, 分别观察膈顶上缘、支气管分叉、主动脉弓上缘3个层面, 左、右两侧肺野外带以1 cm²面积作为感兴趣区, 测量CT值、标准方差(即图像的噪声指标)并计算平均值^[11]。

1.4 辐射剂量 可根据CT报告记录容积CT剂量指数(Volume CT dose index, CTDIvol)、剂量长度乘积(dose-length product, DLP), 计算胸部有效剂量(effective dose, ED): ED=DLPk, k=0.014 mSv·mGy⁻¹/cm(欧盟委员会制定CT质量标准指南)^[12]。

1.5 TK1检测方法 所有受试者确定入选本研究当日抽取外周静脉血5mL, 以2500r/min离心10min(半径15cm), 采用化学发光法检测TK1水平, 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.6 观察指标 (1)分析两组基线资料, 包括年龄、性别、体质指数、肺癌家族史、饮酒史、吸烟史、结节大小、结节位置、合并疾病;(2)比较LDCT与常规剂量CT图像主观质量评分、图像客观指标、影像学特征;(3)比较两组LDCT影像学特征;(4)比较两组TK1水平;(5)Logistic回归分析恶性肺结节的影响因素;(6)R语言绘制LDCT+TK1诊断恶性肺结节的诊断模型。

1.7 统计学方法 数据分析采用SPSS 24.0软件, 计数资料用n(%)表示、 χ^2 检验, 等级资料用Ridit检验; 计量资料行Kolmogorov-Smirnov正态性检验和Levene法方差齐性检验, 均确认具备方差齐性和服从正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示、t检验; 采用逐步后退法进行Logistic回归分析; 用R语言绘制诊断模型, 预测风险能力指数(concordance index, C-index)评价模型的预测能力, 校准曲线和受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)对所建模型进行检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 恶性组与良性组年龄、性别、体质指数、肺癌家族史、饮酒史、吸烟史、结节大小、结节位置、合并疾病比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 LDCT与常规剂量CT结果比较 LDCT图像主观质量评分、CT值、影像学特征(密度、胸膜凹陷征、空泡征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态)与常规剂量CT比较, 差异无统计学意义(P>0.05); LDCT膈顶上缘层面、支气管分叉层面、主动脉弓上缘层面图像噪声值高于常规剂量CT, 辐射剂量(ED、DLP、CTDIvol)低于常规剂量CT(P<0.05)。见表2。

2.3 两组LDCT结果比较 恶性组密度、空泡征与良性组比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 恶性组胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则患者占比高于良性组(P<0.05)。见表3。

表1 两组基线资料比较

资料	恶性组(n=105)	良性组(n=139)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	57.49±9.25	55.86±11.04	1.223	0.223
性别(男/女)	61(58.10)/44(41.90)	76(54.68)/63(45.32)	0.284	0.594
体质质量指数(kg/m ²)	24.25±0.63	24.37±0.72	1.359	0.175
肺癌家族史	5(4.76)	3(2.16)	0.589	0.442
饮酒史	13(12.38)	22(15.83)	0.578	0.447
吸烟史	48(45.71)	57(41.01)	0.541	0.462
结节大小(mm)	12.30±3.14	11.98±3.25	0.773	0.440
结节位置			0.088	0.930
左下肺	23(21.90)	31(22.30)		
左上肺	20(19.05)	29(20.86)		
右下肺	26(24.76)	31(22.30)		
右上肺	22(20.95)	28(20.14)		
右中肺	14(13.33)	20(14.39)		
合并疾病			4.219	0.377
慢性肺病	6(5.71)	3(2.16)		
高脂血症	16(15.24)	26(18.71)		
糖尿病	5(4.76)	9(6.47)		
冠心病	4(3.81)	2(1.44)		
高血压	8(7.62)	12(8.63)		

表2 LDCT与常规剂量CT结果比较

项目	LDCT(n=244)	常规剂量CT(n=244)	t/ χ^2	P
图像主观质量评分			0.345	0.731
3分	37(15.16)	35(14.34)		
4分	85(34.84)	83(34.02)		
5分	122(50.00)	126(51.64)		
图像客观指标				
图像噪声值(HU)				
膈顶上缘层面	40.65±8.13	32.44±6.88	12.041	<0.001
支气管分叉层面	47.81±7.29	36.11±5.94	19.435	<0.001
主动脉弓上缘层面	54.86±9.57	42.30±6.18	17.222	<0.001
CT值(HU)				
膈顶上缘层面	-858.69±33.59	-863.55±37.29	1.513	0.131
支气管分叉层面	-865.93±29.55	-871.33±32.64	1.916	0.056
主动脉弓上缘层面	-860.72±31.41	-856.64±28.05	1.513	0.131
辐射剂量				
ED(mSv)	1.75±0.30	7.26±1.84	46.167	<0.001
DLP(mGy·cm)	124.66±30.37	518.75±135.60	44.300	<0.001
CTDIvol(mGy)	3.73±0.65	13.56±3.27	46.056	<0.001
影像学特征				
密度			0.017	0.987
磨玻璃结节	86(35.25)	85(34.84)		
实性结节	124(50.82)	126(51.64)		
混合密度结节	34(13.93)	33(13.52)		
胸膜凹陷征			0.171	0.679
无	179(73.36)	183(75.00)		
有	65(26.64)	61(25.00)		
空泡征			0.255	0.614
无	205(84.02)	209(85.66)		
有	39(15.98)	35(14.34)		
支气管征			0.201	0.654
无	192(78.69)	196(80.33)		
有	52(21.31)	48(19.67)		
血管征			0.378	0.539
无	176(72.13)	182(74.59)		
有	68(27.87)	62(25.41)		
分叶征			0.010	0.920
无	175(71.72)	174(71.31)		
有	69(28.28)	70(28.69)		
毛刺征			0.035	0.852
无	154(63.11)	152(62.30)		
有	90(36.89)	92(37.70)		
形态			0.077	0.782
规则	100(40.98)	97(39.75)		
不规则	144(59.02)	147(60.25)		

表3 两组LDCT结果比较

项目	恶性组(n=105)	良性组(n=139)	χ^2	P
密度			0.379	0.827
磨玻璃结节	38(36.19)	48(34.53)		
实性结节	54(51.43)	70(50.36)		
混合密度结节	13(12.38)	21(15.11)		
胸膜凹陷征			16.836	<0.001
无	63(60.00)	116(83.45)		
有	42(40.00)	23(16.55)		
空泡征			3.389	0.066
无	83(79.05)	122(87.77)		
有	22(20.95)	17(12.23)		
支气管征			24.333	<0.001
无	67(63.81)	125(89.93)		
有	38(36.19)	14(10.07)		
血管征			32.399	<0.001
无	56(53.33)	120(86.33)		
有	49(46.67)	19(13.67)		
分叶征			16.873	<0.001
无	61(58.10)	114(82.01)		
有	44(41.90)	25(17.99)		
毛刺征			29.507	<0.001
无	46(43.81)	108(77.70)		
有	59(56.19)	31(22.30)		
形态			58.261	<0.001
规则	14(13.33)	86(61.87)		
不规则	91(86.67)	53(38.13)		

2.4 两组外周血TK1比较 恶性组外周血TK1为(2.29±0.76) pmol/L, 良性组外周血TK1为(0.92±0.30)pmol/L, 恶性组高于良性组(t=19.360, P<0.001)。

2.5 恶性肺结节Logistic回归分析 自变量: 胸膜凹陷征(无=0, 有=1)、支气管征(无=0, 有=1)、血管征(无=0, 有=1)、分叶征(无=0, 有=1)、毛刺征(无=0, 有=1)、形态(规则=0, 不规则=1); 因变量: 肺结节性质(良性=0, 恶性=1); 应用逐步后退法进行Logistic回归分析显示, 胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则、TK1均与恶性肺结节相关(P<0.05)。见表4。

表4 恶性肺结节Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
胸膜凹陷征	1.873	0.469	15.942	6.505	2.162~19.574	<0.001
支气管征	1.620	0.522	9.632	5.053	1.087~23.493	0.008
血管征	1.541	0.481	10.271	4.672	1.354~16.118	<0.001
分叶征	1.797	0.516	12.134	6.034	2.721~13.382	<0.001
毛刺征	1.909	0.543	12.360	6.747	1.683~27.045	<0.001
形态不规则	1.523	0.527	8.354	4.587	1.122~18.751	0.027
外周血TK1	1.715	0.611	7.881	5.558	1.443~21.407	0.034
常量	-1.906					

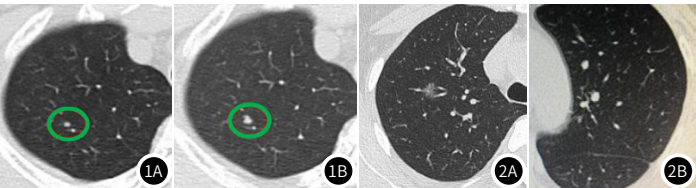


图1A-图1B LDCT与常规剂量CT图像质量; 图1A为LDCT, 图1B为常规剂量。
图2A-图2B 恶性与良性LDCT图像; 图2A为恶性结节, 右肺上叶尖段小结节, 直径8.5mm, 磨玻璃密度, 边缘毛刺征清晰, 与邻近血管关系密切, 病理证实为腺癌; 图2B为良性结节, 左肺多发性结节, 直径5-10mm不等, 实性结节, 无毛刺征, 怀疑肺炎, 经治疗后结节消失。

2.6 恶性肺结节诊断模型及检验 将Logistic回归分析筛选出的胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则、TK1作为诊断恶性肺结节的诊断变量, 用R语言绘制恶性肺结节的诊断模型, 见图3, 其C-index为0.907; ROC分析显示, 所构建的恶性肺结节诊断模型的AUC为0.907, 高于任一单独变量, 敏感度为91.43%, 特异度为89.93%, 见图4; 校准曲线分析显示, 所构建的恶性肺结节诊断模型的校准曲线贴近标准曲线, 与实际观测结果有较好的一致性, 见图5。

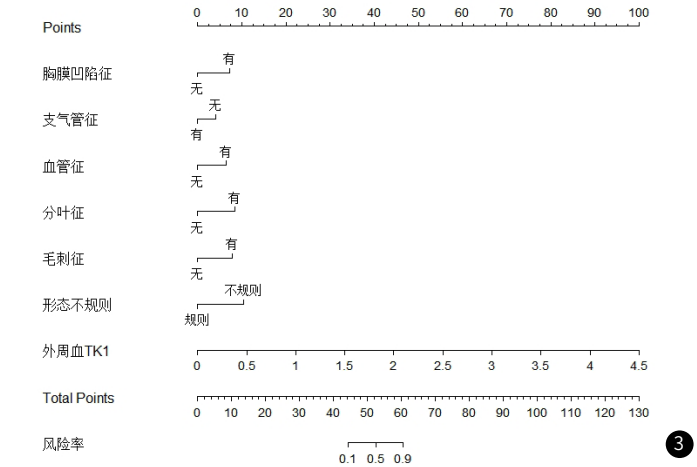


图3 恶性肺结节的列线图诊断模型

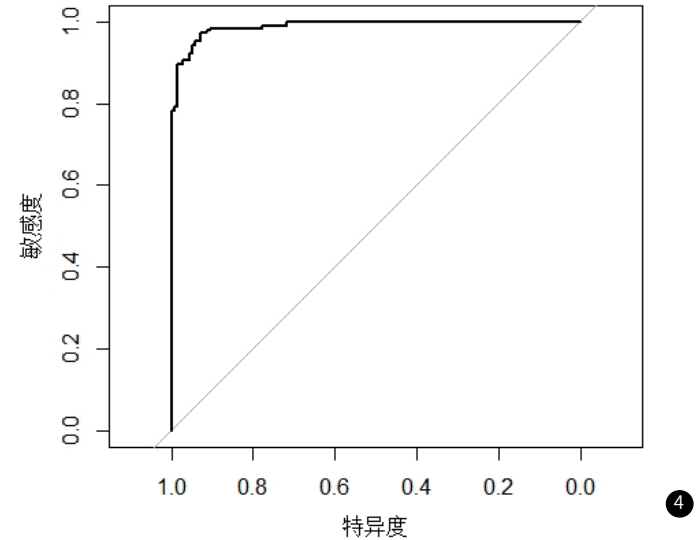


图4 ROC评价列线图预测效能

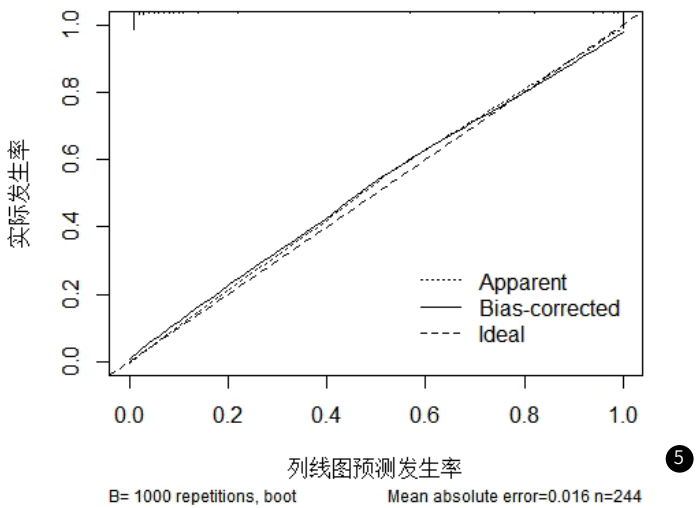


图5 列线图诊断模型的校准曲线

3 讨论

近年来随着LDCT在常规体检中普及,肺结节检出率逐年提高,既往研究发现,应用LDCT进行早期肺癌筛查,可明显增加早期肺癌检出率,且肺癌死亡率下降20%^[13-14]。研究显示,与常规剂量CT相比,LDCT具有放射剂量低、图像噪声低等特点,也是早期肺癌筛查的首选方式,其应用价在临床中已获得认可^[15]。本研究发现,LDCT图像噪声值高于常规剂量CT,辐射剂量低于常规剂量CT,噪声是影响图像质量的重要因素,噪声与辐射剂量呈负相关,噪声减少则表示辐射剂量增加^[16],提示用LDCT筛查肺结节患者可以满足临床影像诊断需求。

肺结节主要指直径≤3cm的局灶性、类圆形、密度增高肺部阴影,可分为磨玻璃结节、实性结节、部分实性结节。早期肺癌患者无明显表现,而肺结节是早期肺癌的重要表现之一,既往研究证实,早期肺部恶性肿瘤主要特征为结节边缘模糊、结节分叶状、血管集束征、胸膜凹陷,肺结节边界、形态结构等特点可直接反映病灶病理学特点^[17-18]。本研究纳入244例肺结节患者中,经过病理诊断有105例为恶性肿瘤,其中胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则占比较高,提示恶性肿瘤形成可能与血管集束征、胸膜凹陷有关。

近年研究显示,肿瘤标记物可用于早期肺癌临床诊断,而TK1是一种与细胞周期相关的蛋白,通过催化腺苷形成1-磷酸腺苷酸,进而参与DNA合成与修复过程^[19];还可调节细胞稳态,TK1表达水平升高可促进癌细胞异常增殖、转移^[20]。有研究发现,早期肺癌患者血清、胸腔积液中TK1表达水平高于肺部良性疾病患者,且对早期肺癌具有一定诊断价值^[21]。本研究发现,恶性组TK1水平高于良性组,这与上述研究相似,表明TK1与早期肺癌发展有关。

本研究经过Logistic回归分析显示,胸膜凹陷征、支气管征、血管征、分叶征、毛刺征、形态不规则、TK1均与恶性肺结节相关($P<0.05$),表明恶性肺结节形成受因素影响。分析原因:(1)胸膜凹陷征:主要是周围型肺癌、肺部炎性病灶及纤维收缩牵拉所致胸膜内陷皱缩,并像喇叭状凹向肺部^[22];钟华等^[23]报道显示,单一胸膜凹陷征多见于恶性肺结节中,但在炎性结节、结核等良性疾病也可出现,其可结合分叶征、毛刺征、空泡征等影像学特征,确定肺结节是否为恶性病变。(2)支气管征、血管征:肺部解剖结构显示,肺部主要包括2个供血系统,即肺实质、支气管动脉,正常情况下,大部分血流量通过肺实质供应,支气管动脉提供小部分血流量,以维持气道功能及肺功能稳定性^[24];当肺部发生恶性病变后,肺组织血液供应发生变化,导致肺部循环功能障碍,可影响支气管动脉形态、数量,促进肿瘤组织多发小血管形成,贯穿整个病灶^[25]。(3)分叶征:肿瘤组织形成与癌细胞小叶异常增殖有关,多见于深分叶^[26];早期肺癌患者肺结节边缘多凹凸不平呈分叶状,与肿瘤生长方向、分化程度、周围组织阻碍等有关^[27]。(4)毛刺征:恶性肺结节病变边缘出现不同程度细短毛刺($<5\text{mm}$),形状多为锯齿状或棘状突起^[28];其病理基础为肿瘤组织异常增殖导致癌细胞向临近支气管、淋巴管或血管发生转移,而恶性病变中毛刺征发生率为80%~90%,尤见于腺癌和鳞癌结节^[29]。(5)形态不规则:肿瘤细胞生长速度不一、局部肺组织纤维化、肺泡塌陷等可导致病灶形态不规则^[30];Kim等^[31]报道显示,恶性肺结节毛刺征、病灶形态不规则、空泡征等发生概率高于良性疾病,这与本研究一致。(6)TK1:TK1水平变化趋势与细胞增殖速度、DNA合成呈正相关,在细胞分裂G1期TK1浓度较低,随着癌细胞密度增加,G1期进入S期时TK1浓度升高,直至S/G2期TK1浓度升至高峰^[32]。既往研究显示,TK1在肺癌患者血清中高表达,且与患者临床分期、淋巴结转移呈正相关,且TK1单独诊断灵敏度为67.31%、特异度为95.50%^[33]。表明TK1水平变化与肺癌发生密切相关,可作为鉴别肺结节的标记物,可有效降低临床漏诊率。

本研究基于肺结节局部LDCT特征、TK1构建了恶性肺结节的诊断模型,该模型C-index为0.907,ROC分析显示,所构建的诊断模型高于任一单独变量,提示该诊断模型具有良好的预测能力;校准曲线贴近标准曲线,提示改模型与实际观测结果有较好

的一致性。但值得注意的是,本研究检测肿瘤标记物较少,下一步可考虑联合特异性、敏感度较高的标记物,对本研究结果进行验证、改进。

综上所述,基于肺结节局部LDCT特征、TK1构建恶性肺结节诊断模型,该模型具有一定预测价值和可信度,可准确、便捷筛查恶性肺结节,为临床筛查早期肺癌提供参数。

参考文献

- [1] Senent-Valero M,Librero J,Pastor-Valero M.Solitary pulmonary nodule malignancy predictive models applicable to routine clinical practice:a systematic review[J].Syst Rev,2021,10(1):308.
- [2] Fielding D,Oki M.Technologies for targeting the peripheral pulmonary nodule including robotics[J].Respirology,2020,25(9):914-923.
- [3] Mazzone PJ,Lam L.Evaluating the patient with a pulmonary nodule:a review[J].JAMA,2022,327(3):264-273.
- [4] Jiang B,Li N,Shi X,et al.Deep learning reconstruction shows better lung nodule detection for ultra-low-dose chest CT[J].Radiology,2022,303(1):202-212.
- [5] Liang W,Chen Z,Li C,et al.Accurate diagnosis of pulmonary nodules using a noninvasive DNA methylation test[J].J Clin Invest,2021,131(10):e145973.
- [6] Astaraki M,Zakko Y,Toma Dasu I,et al.Benign-malignant pulmonary nodule classification in low-dose CT with convolutional features[J].Phys Med,2021,83(3):146-153.
- [7] Shen Q,Xu Z,Sun G,et al.TFAP4 activates IGF2BP1 and promotes progression of non-small cell lung cancer by stabilizing TK1 Expression through m6A modification[J].Mol Cancer Res,2022,20(12):1763-1775.
- [8] 陈楚君,王宁,王丽娜,等.术后血清CYFRA21-1、TK1表达对膀胱尿路上皮癌患者生存预后的关系[J].中华保健医学杂志,2021,23(4):349-351.
- [9] 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.
- [10] 叶凯,朱巧,李美娇,等.自适应统计迭代重建技术在胸部超低剂量CT肺小结节检出中的应用研究[J].实用放射学杂志,2019,35(11):1840-1844,1851.
- [11] 刘晨鹏,潘振宇,闫玉昌,等.噪声指数在CT定位肺部穿刺活检中的应用[J].现代肿瘤医学,2022,30(1):117-120.
- [12] Shrimpton PC,Hillier MC,Lewis MA,et al.National survey of doses from CT in the UK:2003[J].Br J Radiol,2006,79(948):968-980.
- [13] Manjunath Y,Suvilesh KN,Mitchem JB,et al.Circulating tumor-macrophage fusion cells and circulating tumor cells complement non-small-cell lung cancer screening in patients with suspicious lung-RADS 4 nodules[J].JCO Precis Oncol,2022,6(3):e2100378.
- [14] National Lung Screening Trial Research Team,Aberle DR,Adams AM,et al.Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J].N Engl J Med,2011,365(5):395-409.
- [15] 石锋,舒松,吴明,等.低剂量CT扫描在诊断直径 $<2.0\text{cm}$ 孤立性肺结节的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(07):67-69.
- [16] 田杜雪,宋兰,隋昕,等.深度学习重建在低辐射剂量CT肺动脉成像中的临床应用价值[J].中华放射学杂志,2022,56(5):563-568.
- [17] Wu Z,Wang F,Cao W,et al.Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules:a systematic review[J].Thorax Cancer,2022,13(5):664-677.
- [18] 白广宇,邱斌,冀瑛,等.影像学表现为部分实性结节肺腺癌的诊断和治疗进展[J].中华肿瘤杂志,2021,43(7):743-750.
- [19] Jaamaa S,Nevala R,Jagarlamudi K,et al.Serum concentration of thymidine kinase 1 (TK1) as a tumor marker in soft tissue sarcomas[J].Anticancer Res,2022,42(3):1509-1515.
- [20] Jagarlamudi KK,L S,M Z,t al.Analytical and clinical characterization of an optimized dual monoclonal sandwich ELISA for the quantification of thymidine kinase 1 (TK1) protein in human blood samples[J].PLoS One,2022,17(10):e0275444.
- [21] 蔡霞,罗晖,邹咏.血清和胸腔积液中CYFRA211、NSE、TK1及SCC对早期肺癌的诊断价值[J].中国实验诊断学,2022,26(4):492-494.
- [22] Yang S,Yang L,Teng L,et al.Visceral pleural invasion by pulmonary adenocarcinoma $<3\text{cm}$:the pathological correlation with pleural signs on computed tomography[J].J Thorac Dis,2018,10(7):3992-3999.
- [23] 钟华,李安琪,康江河,等. $<20\text{mm}$ 孤立性肺结节良恶性预测模型的建立与验证[J].中华放射学杂志,2021,55(7):745-750.
- [24] 望云,樊荣荣,施晚雷,等.异常体动脉供应正常肺下叶基底段1例[J].实用放射学杂志,2021,37(11):1916-1917.
- [25] 王巧丽,雷振,陈伟志,等.肺磨玻璃结节高分辨率CT征象与病理分类对比分析[J].实用放射学杂志,2022,38(3):389-392.
- [26] Fu BJ,Lv FJ,Li WJ,et al.Significance of intra-nodular vessel sign in differentiating benign and malignant pulmonary ground-glass nodules[J].Insights Imaging,2021,12(1):65.
- [27] Qi LL,Wang JW,Yang L,et al.Natural history of pathologically confirmed pulmonary subsolid nodules with deep learning-assisted nodule segmentation[J].Eur Radiol,2021,31(6):3884-3897.
- [28] Du Y,Shi GF,Wang YN,et al.Repeatability of small lung nodule measurement in low-dose lung screening: a phantom study[J].BMC Med Imaging,2020,20(1):112.
- [29] Godoy MCB,Odisio EGLC,Truong MT,et al.Pulmonary nodule management in lung cancer screening: a pictorial review of lung-RADS version 1.0[J].Radiol Clin North Am,2018,56(3):353-363.
- [30] 朱华,成瑾,常燕翔,等.孤立性肺结节的CT形态学特征结合GSI模式的诊断学研究[J].影像科学与光化学,2022,40(1):17-21.
- [31] Kim YW,Kwon BS,Lim SY,et al.Lung cancer probability and clinical outcomes of baseline and new subsolid nodules detected on low-dose CT screening[J].Thorax,2021,76(10):980-988.
- [32] Ma W,Chen B,Jia R,et al.In situ hand-in-hand DNA Tile Assembly: A pH-driven and aptamer-targeted DNA nanostructure for TK1 mRNA visualization and synergetic killing of cancer cells[J].Anal Chem,2021,93(30):10511-10518.
- [33] 吴勤如,刘飞.血清TK1、CEA、CYFRA21-1联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(20):2921-2923.

(收稿日期:2023-07-26)

(校对编辑:姚丽娜)