

论 著

高分辨CT联合血清sMICA、PROX1检测对良恶性肺结节的鉴别诊断价值*

秦丹¹ 郝李刚^{2,*} 郭玥¹
王娟¹ 滕佳岐¹ 陈玉昆¹1.首都医科大学附属北京康复医院
康复放射科(北京100144)
2.邢台市人民医院胸外科
(河北邢台054001)

【摘要】目的 探究高分辨CT(HRCT)联合血清可溶性MHC I类链相关分子A(sMICA)、Prospero相关同源异形盒蛋白1(PROX1)水平对良恶性孤立性肺结节(SNP)的鉴别诊断价值。**方法** 选择2022年12月至2024年6月收治的112例SNP患者作为研究对象,依据SNP患者术后病理结果分为恶性组(43例)及良性组(69例)。对所有SNP患者进行HRCT检查,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测所有受检者血清sMICA、PROX1水平,采用多因素Logistic回归分析恶性SNP患者的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HRCT联合血清sMICA、PROX1水平检测对恶性SNP的诊断价值。**结果** 恶性组患者血清sMICA、PROX1水平高于良性组患者($P<0.05$),恶性组患者毛刺征及分叶征人数高于良性组患者($P<0.05$),血清sMICA、PROX1水平及毛刺征、分叶征是恶性肺结节检出的影响因素($P<0.05$),血清sMICA、PROX1联合毛刺征、分叶征诊断恶性肺结节的AUC高于sMICA单独诊断的AUC($Z=2.456, P=0.014$),高于PROX1单独诊断的AUC($Z=2.018, P=0.044$),高于毛刺征单独诊断的AUC($Z=2.018, P=0.003$),高于分叶征单独诊断的AUC($Z=3.226, P=0.001$)。**结论** 恶性SNP患者血清sMICA、PROX1水平升高,HRCT联合血清sMICA、PROX1水平诊断恶性SNP患者的诊断价值较高。

【关键词】 高分辨CT;
可溶性MHC I类链相关分子A;
Prospero相关同源异形盒蛋白1;
肺结节

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

【基金项目】 基于二代测序技术建立非小细胞肺癌患者血栓栓塞风险预测模型
(2022ZC271)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2026.02.013

The Differential Diagnostic Value of High-resolution CT Combined with Serum sMICA and PROX1 Detection for Benign and Malignant Pulmonary Nodules*

QIN Dan¹, HAO Li-gang^{2,*}, GUO Yue¹, WANG Juan¹, TENG Jia-qi¹, CHEN Yu-kun¹.

1.Department of Rehabilitation Radiology, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100144, China

2.Department of Thoracic Surgery, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the differential diagnostic value of high-resolution CT (HRCT) combined with serum soluble MHC class I chain related molecule A (sMICA) and Prospero related homeobox protein 1 (PROX1) levels for benign and malignant solitary pulmonary nodules (SNPs). **Methods** From December 2022 to June 2024, 112 SNP patients were included as the study subjects. According to the postoperative pathological results of SNP patients, they were grouped into malignant group (43 cases) and benign group (69 cases). All SNP patients underwent HRCT examination. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the serum levels of sMICA and PROX1 in all subjects. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of malignant SNP patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of HRCT combined with serum sMICA and PROX1 levels detection for malignant SNPs. **Results** The serum levels of sMICA and PROX1 in the malignant group were higher than those in the benign group ($P<0.05$). The numbers of spiculation and lobulation signs in the malignant group were higher than those in the benign group ($P<0.05$). The levels of serum sMICA and PROX1, spiculation, and lobulation signs were influencing factors for the occurrence of malignant pulmonary nodules ($P<0.05$). The AUC of serum sMICA, PROX1 combined with spiculation and lobulation in the diagnosis of malignant pulmonary nodules was higher than that of sMICA alone ($Z=2.456, P=0.014$), PROX1 alone ($Z=2.018, P=0.044$), spiculation alone ($Z=2.018, P=0.003$), and lobulation alone ($Z=3.226, P=0.001$). **Conclusion** Serum sMICA and PROX1 levels are elevated in patients with malignant SNPs, and HRCT combined with serum sMICA and PROX1 levels has high diagnostic value for malignant SNP patients.

Keywords: High-resolution CT; Soluble MHC Class I Chain Related Molecule A; Prospero Related Homeobox Protein 1; Pulmonary Nodule

肺癌是临床常见的恶性肿瘤,在我国肺癌的发病率及死亡率均高于其他国家,降低我国肺癌的死亡率十分重要。早期诊断及治疗能够显著降低肺癌患者的死亡率,早期肺癌以肺结节的形式存在,肺结节的形成过程是渐进性的,在影像学图像中,肺结节是圆形、局灶性、实性或亚实性的肺阴影^[1-2]。肺结节包含孤立性及多发性,孤立性肺结节(SNP)是肺癌的早期临床特征,由于结节较小,临床症状不明显,患者发展为肺癌的风险增加,对SNP的良恶性进行早期鉴别,有助于临床尽早展开治疗,提升患者生存率^[3]。SNP的临床鉴别金标准依旧是病理活检,这种侵入性检测方式不仅增加患者痛苦,更增加患者心理及经济负担^[4]。探索无创鉴别SNP良恶性的筛查方式能够减轻患者痛苦,提升患者生存质量。

高分辨CT(HRCT)是胸部常规扫描的补充,可以观察病灶的细微结构,研究显示,HRCT能够清楚反映病灶边缘、形态及内部特征等细微结构,能够提升临床诊断的准确性^[5]。

可溶性MHC I类链相关分子A(sMICA)是MICA的可溶性形式,能够与自然杀伤细胞(NK)受体结合,激活细胞的杀伤活性,患者机体细胞发生癌变后其水平异常升高^[6-7]。Prospero相关同源异形盒蛋白1(PROX1)是一种转录因子,在动物胚胎发育淋巴管形成中发挥关键作用,参与多种癌症的发病过程^[8]。影像学与血清标志物结合是SNP术前诊断的研究热点。目前,关于HRCT联合血清sMICA、PROX1水平诊断SNP良恶性的报道较少,本研究据此展开探索具有一定的创新性,旨在为临床鉴别SNP的良恶性提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2022年12月至2024年6月收治的112例SNP患者作为研究对象,依据SNP患者术后病理结果分为恶性组(43例)及良性组(69例)。

纳入标准: (1)均进行微创手术治疗,且经病理活检确诊;(2)年龄>18岁。排除标准:(1)伴随其他部位恶性肿瘤;(2)严重感染性疾病;(3)免疫系统或血液系统疾病;(4)精神性疾病或心智不全;(5)伴随肝肾功能障碍。本研究通过院伦理委员会的审批,所有患者均知情同意。

1.2 方法

【第一作者】秦丹,女,主治医师,主要研究方向:医学影像诊断。E-mail: xr6112@sina.com

【通讯作者】郝李刚,男,主治医师,主要研究方向:胸部肿瘤。E-mail: 13702055127@163.com

1.2.1 资料收集 入院后收集患者及体检者年龄、性别、居住地、身高、体重等资料。体质量指数(BMI)=体重/(身高×身高)。

1.2.2 HRCT检测 所有患者仰卧位,使用PHILIPS CT(型号:Ingenuity core 128)对患者进行扫描。扫描参数,螺距:0.625,旋转时间:0.5秒,FOV 180mm,Reconstruction: Standard, Filter: Bone, Window C: -500, Window W: 1500, Matrix: 1024, Thickness: 1mm, Increment: 1.0mm, KV:120。由2名经验丰富的影像医师采用双盲法对影像结果进行分析判断,结果不一致时经讨论获得最终结果。结节患者内部征象包括:卫星灶、钙化、血管集束征、胸膜凹陷征、毛刺征、空泡征、分叶征。

1.2.3 血清sMICA、PROX1水平检测 采集患者入院后次日清晨空腹静脉血3 mL,置于未加抗凝剂的试管中,使用EWIKI离心机在3000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),收集血清置于低温冰箱保存待用。由1名经验丰富的专业医生采用酶联免疫吸附法(ELISA)按照试剂盒说明书检测患者血清sMICA(mEA-H14826,上海圻明生物科技有限公司)及PROX1(AT1642RL2,深圳市安提生物科技有限公司)水平。

1.3 统计学处理 计数资料等采用n(%)表示,两组数据比较采用 χ^2 检验,符合正态性分布的血清sMICA、PROX1水平等计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据比较采用t检验,采用多因素Logistic回归分析恶性SNP发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HRCT联合血清sMICA、PROX1水平检测对恶性SNP的诊断价值,联合诊断与单独诊断的曲线下面积(AUC)采用Z检验,本研究数据处理采用SPSS 24.0软件包,数据差异具有统计学意义采用 $P < 0.05$ 表示。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清sMICA、PROX1水平 恶性组及良性组的年龄、性别、居住地及BMI等比较无差异($P > 0.05$),恶性组患者血清sMICA、PROX1水平高于良性组患者($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组SNP患者的HRCT征象比较 恶性组与良性组患者卫星灶、钙化、血管集束征、胸膜凹陷征、空泡征等人数比较无差异($P > 0.05$),恶性组患者毛刺征及分叶征人数高于良性组患者($P < 0.05$),见表2。

表1 两组一般资料及血清sMICA、PROX1水平[n(%)]

指标	年龄(岁)	性别		居住地		BMI(kg/mL)	sMICA(pg/mL)	PROX1(μ mol/L)
		男	女	城市	农村			
恶性组(n=43)	56.79 \pm 9.25	24(55.81)	19(44.19)	27(62.79)	16(37.21)	21.43 \pm 1.58	131.48 \pm 25.84	35.28 \pm 7.51
良性组(n=69)	55.86 \pm 9.13	28(40.58)	41(59.42)	41(59.42)	28(40.58)	21.57 \pm 1.36	96.47 \pm 19.43	25.34 \pm 5.19
t/ χ^2	0.522	2.472		0.126		0.498	8.154	8.279
P	0.603	0.116		0.722		0.620	<0.001	<0.001

表2 两组SNP患者的HRCT征象比较

分组	卫星灶	钙化	血管集束征	胸膜凹陷征	毛刺征	空泡征	分叶征
恶性组(n=43)	12(27.91)	14(32.56)	15(34.88)	17(39.53)	30(69.77)	5(11.63)	28(52.83)
良性组(n=69)	10(14.49)	13(18.84)	14(20.29)	18(26.09)	7(10.29)	7(10.14)	6(8.70)
χ^2	3.020	2.725	2.940	2.230	42.569	0.061	29.046
P	0.082	0.099	0.086	0.135	<0.001	0.805	<0.001

2.3 多因素Logistic回归分析恶性SNP患者的影响因素 以SNP患者病理结果作为因变量(恶性=1,良性=0),以血清sMICA、PROX1水平及毛刺征、分叶征作为自变量进行多因素回归分析,结果显示,血清sMICA、PROX1水平及毛刺征、分叶征是恶性SNP发生的影响因素($P < 0.05$),见表3。

表3 多因素Logistic回归分析恶性SNP患者的影响因素

自变量	赋值说明	b	S.E.	OR	Wald χ^2	P	95%CI
sMICA	实测值	1.737	0.347	5.678	25.046	<0.001	2.876~11.209
PROX1	实测值	1.268	0.257	3.552	24.324	<0.001	2.146~5.878
毛刺征	是=1,否=0	2.172	0.425	8.776	26.119	<0.001	3.815~20.187
分叶征	是=1,否=0	2.336	0.542	10.337	18.571	<0.001	3.573~29.906

表4 HRCT联合血清sMICA、PROX1水平检测对恶性SNP的诊断价值

指标	AUC	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
sMICA	0.813	111.568 pg/mL	65.12	89.86	0.728-0.880	0.550
PROX1	0.825	28.977 μ mol/L	81.40	91.30	0.742-0.891	0.727
毛刺征	0.798	—	69.77	89.86	0.712-0.868	0.596
分叶征	0.782	—	65.12	91.30	0.694-0.855	0.564
联合诊断	0.930	—	94.67	88.41	0.866-0.970	0.861

2.4 HRCT联合血清sMICA、PROX1水平检测对恶性SNP的诊断价值 血清sMICA、PROX1联合毛刺征、分叶征诊断恶性SNP的AUC高于sMICA单独诊断的AUC($Z=2.456, P=0.014$),高于PROX1单独诊断的AUC($Z=2.018, P=0.044$),高于毛刺征单独诊断的AUC($Z=2.018, P=0.003$),高于分叶征单独诊断的AUC($Z=3.226, P=0.001$),见表4、图1。

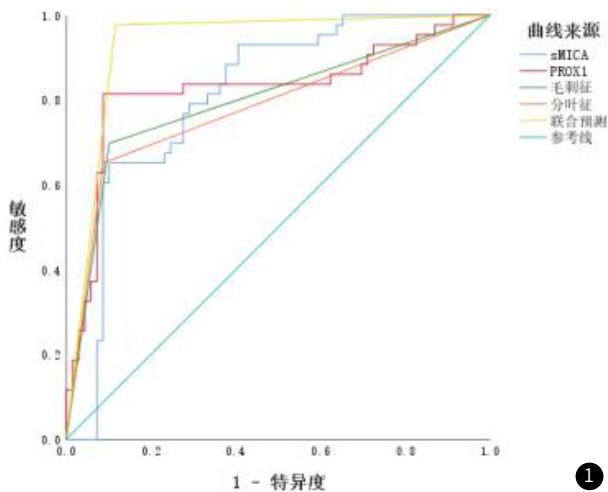


图1 HRCT联合血清sMICA、PROX1水平诊断恶性SNP的ROC曲线。

3 讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,发病原因尚不完全明确,其特点是发病率及死亡率均较高,发病因素包括遗传、肺部病史、空气污染及吸烟等,早期诊断及及时治疗对于降低肺癌的死亡率十分重要^[9-10]。肺结节是肺癌的早期表现,在影像学图像中呈现圆形、实性或亚实性的肺阴影,部分肺结节患者若缺少早期发现及治疗,会渐进性发展为肺癌,患者死亡率增加^[11]。SNP是肺部发生的实质性病变,具体表现为不引起肺不张或胸腔积液,直径不超过3cm的边缘清晰的肺部结节,具有良恶性之分,对SNP进行鉴别,有助于指导临床开展不同的治疗措施,提升患者的生存质量^[12]。现阶段,临床鉴别SNP的金标准是穿刺病理活检,这种有创的检测方式,不仅为患者带来潜在的风险,还会增加患者的心理及身体痛苦,因此探索无创鉴别方式对于患者来说十分重要。本研究对HRCT及血清sMICA、PROX1水平进行联合分析,旨在探索HRCT联合血清sMICA、PROX1水平鉴别SNP良恶性的可能性,为临床鉴别SNP良恶性提供一定的参考价值。

HRCT是一种影像学检测手段,相比于传统CT扫描,其在成像时精确图像扫描参数,将空间分辨率最大化,其优势在于能够清晰反应肺组织的细微结构,包括肺间质、肺内小结节及肺小气道等。李红英等^[13]研究显示,HRCT诊断良恶性SNP的准确率为82.98%,灵敏度为81.25%,特异度为86.67%,具有一定的鉴别诊断效能。杨亚旭等^[14]研究发现,以病灶密度、分叶征及支气管管征构建的列线图模型能够有效的预测肺孤立性磨玻璃结节。毛刺征及分叶征能够反映早期肺腺癌病理亚型,CT征象能够评估肺腺癌的复发与转移^[15]。本研究经过检测发现,恶性组毛刺征及分叶征患者人数高于良性组,提示临床HRCT检测时应注意存在毛刺征及分叶征的患者,及时进行复诊或病理活检确认。

sMICA在非小细胞肺癌中异常表达,其水平上调与患者的淋巴结转移及肿瘤分期有关^[16]。张雅琪等^[17]研究显示,非小细胞肺癌患者血清中sMICA水平上调,其单独诊断肺癌的诊断价值为0.750,诊断价值一般,是肺癌的独立影响因素。目前,血清sMICA水平在癌症中已有较多研究,但其在良恶性SNP鉴别诊断中的研究极少。本研究发现,恶性SNP患者血清sMICA水平高于良性SNP患者,可能是肿瘤微环境中细胞信号导致sMICA被大量释放,引发患者血清中sMICA水平升高。

PROX1是一种同源盒转录因子,在多种癌组织中上调,与肿瘤细胞的增值、迁移等生理过程相关^[18]。魏东等^[19]研究显示,非小细胞肺癌患者患者癌组织中PROX1水平上调,是患者术后复发的危险因素,单独预测患者术后复发的AUC为0.930,预测价值较高。本研究结果显示,恶性SNP患者血清PROX1水平高于良性SNP患者,可能是通过淋巴管内皮细胞参与血管生成,促进肿瘤细胞的增值与迁移。

卢兴时等^[20]研究显示,分叶征是恶性SNP的一个独立危险因素,存在分叶征的SNP患者恶性风险是无分叶征的3.679倍。而许小伍等^[21]研究发现毛刺征与分叶征均为SNP的独立危险因素。本研究多因素分析结果显示,血清sMICA、PROX1水平及毛刺征、分叶征是恶性SNP发生的影响因素,与卢兴时及许小伍等结果一致,进一步增加了HRCT联合血清sMICA、PROX1水平诊断恶性SNP的可行性。为了探究HRCT联合血清sMICA、PROX1水平的分类效果,进行ROC曲线分析,结果显示,血清sMICA、PROX1水平、毛刺征及分叶征单个指标单独诊断恶性SNP的AUC分别为0.813,0.825,0.798,0.782,均低于0.850,表明单个指标单独诊断的AUC效果一般,但四个指标联合诊断的AUC升高至0.930,明显高于0.850,表明联合诊断恶性SNP的诊断价值较好,值得进行后续分析验证。

综上所述,恶性SNP患者血清sMICA、PROX1水平升高,HRCT联合血清sMICA、PROX1水平诊断恶性SNP患者的诊断价值较高。本研究作为一项初步研究,存在研究对象不充足的不足之处,其本研究未对患者血清中肿瘤标志物水平进行检测分析,研究结果存在一定的局限性,后续将扩大样本容量,完善试验方案,对本研究结果进行验证分析。

参考文献

- [1] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction—evidence, pitfalls and future perspectives [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18 (3): 135–151.
- [2] Ma G, Yang D, Li Y, et al. Combined measurement of circulating tumor cell counts and serum tumor marker levels enhances the screening efficiency for malignant versus benign pulmonary nodules [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13 (23): 3393–3401.
- [3] Liu Z, Yuan Y, Zhang C, et al. Hierarchical classification of early microscopic lung nodule based on cascade network [J]. *Health Inf Sci Syst*, 2024, 12 (1): 13–21.
- [4] Yang G, Wang T, Qu X, et al. Exosomal miR-21/Let-7a ratio distinguishes non-small cell lung cancer from benign pulmonary diseases [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16 (4): 280–286.
- [5] 郭勇, 王俊青, 闫迪, 等. 高分辨CT对新发孤立性肺结节的定性诊断价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37 (11): 1838–1841.
- [6] 肖一文, 殷小伟, 卢绪章, 等. 非小细胞肺癌患者的血清sMICA水平及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27 (4): 339–343.
- [7] Wang S, Onyeaghala GC, Pankratz N, et al. Associations between MICA and MICB genetic variants, protein levels, and colorectal cancer: atherosclerosis risk in communities (ARIC) [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2023, 32 (6): 784–794.
- [8] Zhu L, Tian Q, Gao H, et al. PROX1 promotes breast cancer invasion and metastasis through WNT/ β -catenin pathway via interacting with hnRNPK [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (5): 2032–2046.
- [9] Li MY, Liu LZ, Dong M. Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 22–34.
- [10] Kordiak J, Bielec F, Jabłoński S, et al. Role of beta-carotene in lung cancer primary chemoprevention: a systematic review with meta-analysis and meta-regression [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (7): 1361–1372.
- [11] Byrne SC, Hammer MM. Malignant nodules detected on lung cancer screening CT: yield of short-term follow-up CT in showing nodule growth [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 219 (5): 735–741.
- [12] Liu A, Wang Z, Yang Y, et al. Preoperative diagnosis of malignant pulmonary nodules in lung cancer screening with a radiomics nomogram [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40 (1): 16–24.
- [13] 李红英, 胡鑫, 宋瑞祥. 高分辨CT影像学特征对孤立性肺结节良恶性的鉴别诊断效能 [J]. *海南医学*, 2022, 33 (19): 2540–2543.
- [14] 杨亚旭, 李跃华, 蒋璟璇, 等. 构建高分辨率CT影像组学模型预测肺部孤立性磨玻璃结节的良恶性 [J]. *中国临床医学*, 2023, 30 (4): 676–682.
- [15] 刘飞, 牛玉军. 早期浸润性肺腺癌不同病理亚型的CT征象及预后研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2023, 39 (9): 1413–1416.
- [16] 孔彦, 田亮. 非小细胞肺癌患者血清DJ-1、sMICA水平与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32 (5): 64–69.
- [17] 张雅琪, 彭程程, 万鸿, 等. 血清sMICA、PCNA、GASP-1、TIMP-1在非小细胞肺癌患者中的表达及相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29 (2): 271–275.
- [18] Gan L, Li Q, Nie W, et al. PROX1-mediated epigenetic silencing of SIRT3 contributes to proliferation and glucose metabolism in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19 (1): 50–65.
- [19] 魏东, 辛运超, 刘博, 等. PROX1对早期非小细胞肺癌微创切除术后复发的预测意义 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2022, 15 (4): 494–497.
- [20] 卢兴时, 仲毅, 王小雷, 等. 恶性孤立性肺结节的危险因素分析及预测模型建立 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (5): 5–8.
- [21] 许小伍, 朱林, 王鹏. 低剂量CT扫描在孤立性肺结节定性诊断中的应用及影像学特征分析 [J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38 (2): 217–221.

(收稿日期: 2024-10-09)

(校对编辑: 赵望淇)