

• 论 著 •

基于胸腔积液生物标志物和 CT 征象的肺癌风险模型的建立与验证

涂宇琴¹, 吴 燕², 陆云峰³, 陈 特¹, 毕小云^{1△}

重庆医科大学附属第一医院: 1. 医学检验科; 2. 输血科; 3. 放射科, 重庆 400016

摘 要:目的 利用生物标志物与 CT 征象建立肺癌风险模型, 以期为伴有胸腔积液的肺部良恶性病变的诊断提供依据。方法 纳入 1 664 例胸腔积液患者中筛选出训练集 460 例, 验证集 134 例, 根据临床-放射学及实验室参数纳入 20 个危险因素。通过多因素 Logistic 回归分析建立两个列线图模型(模型 1、模型 2), 并对模型进行外部验证。用曲线下面积(AUC)来量化模型预测区分能力, 以 Delong 检验进行 AUC 的比较, 并通过校准曲线和决策曲线分析评价模型及其临床应用价值。结果 通过多因素 Logistic 回归分析, 肿瘤病史, 胸腔积液癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、清蛋白/球蛋白比值(A/G), 以及肿块最大直径、空气支气管征、分叶征和血管集束征为肺癌的危险因素。模型 1 与模型 2 在训练集中 AUC 分别为 0.979(95%CI: 0.968~0.991)和 0.932(95%CI: 0.909~0.955), 两组 AUC 比较, 差异有统计学意义($P<0.001$); 在验证集中 AUC 分别为 0.911(95%CI: 0.861~0.961)和 0.846(95%CI: 0.776~0.917), 两组 AUC 比较, 差异有统计学意义($P=0.009$)。在诊断分类表中两个模型的正确分类比例分别为 86.6% 和 82.1%。决策曲线分析表明在 50% 的阈值概率下模型 1 的净效益为 45.0%, 模型 2 为 39.8%, 并且在校准曲线中前者的预测值与实际值显示了更好的一致性。结论 通过验证, 胸腔积液生物标志物和 CT 征象结合构建的模型可用于评估伴有胸腔积液的肺部病变的癌症风险。

关键词:胸腔积液; 生物标志物; CT 征象; 肺癌; 风险模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.012

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)18-2228-06

文献标志码:A

Establishment and validation of lung cancer risk models based on pleural effusion biomarkers and CT signs

TU Yuqin¹, WU Yan², LU Yunfeng³, CHEN Te¹, BI Xiaoyun^{1△}

1. Department of Medical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion; 3. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To establish a risk model of lung cancer by using biomarkers and CT signs, so as to provide a basis for the diagnosis of benign and malignant pulmonary lesions with pleural effusion. **Methods** Among 1 664 patients with pleural effusion, 460 patients were selected from the training set and 134 patients in the validation set. 20 important clinical risk factors were included according to clinical-radiological and laboratory parameters. Two nomogram models(model 1, model 2) were established by multivariate logistic regression analysis and were externally verified. The area under the curves (AUC) were used to quantify the predictive differentiation ability of the models, the AUC between the models was compared with Delong test, and the clinical application value of the models were evaluated by decision curve analysis and calibration curve. **Results** Through multivariate, logistic regression analysis, the history of extrathoracic malignancy, tumor diameter, air bronchogram, lobulation, vessel convergence, hydrothorax carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and the ratio of albumin to globulin (A/G) were risk factors for lung cancer. The AUC of model 1 and Model 2 in the training set were 0.979 (95%CI: 0.968—0.991) and 0.932 (95%CI: 0.909—0.955), the difference in AUC between the two groups was statistically significant ($P<0.001$). In the validation cohort, the AUC were 0.911 (95%CI: 0.861—0.961) and 0.846 (95%CI: 0.776—0.917), the difference in AUC between the two groups was statistically significant ($P=0.009$). The correct classification ratios of the two models in the diagnostic classification table were 86.6% and 82.1%, respectively. Decision curve analysis showed that the net benefit of model 1 was 45.0% and model 2 was 39.8% under the threshold probability of 50%. The predicted value of model 1 showed better consistency with the actual value in the cali-

作者简介:涂宇琴, 女, 医师, 主要从事临床生物化学及生物标志物研究。△ **通信作者,** E-mail: bxy20061963@163.com。

本文引用格式:涂宇琴, 吴燕, 陆云峰, 等. 基于胸腔积液生物标志物和 CT 征象的肺癌风险模型的建立与验证[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (18): 2228-2233.

bration curve. **Conclusion** It has been demonstrated that the model constructed by combining pleural effusion biomarkers with CT signs can be used to assess the risk of cancer in lung lesions with pleural effusion.

Key words: pleural effusion; biomarkers; CT signs; lung cancer; risk models

肺癌在全球是导致癌症相关死亡的主要原因^[1]。恶性胸腔积液是渗出性胸腔积液的第二大主要原因^[2]。为了鉴别良恶性胸腔积液,目前常见的非侵入性诊断方法如生物标志物检测已广泛应用于肺癌的诊断,其中癌胚抗原(CEA)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是肺癌诊断、治疗监测和预后判断中常用的生物标志物^[3-4]。胸腔积液 CEA 是区分肿瘤与非肿瘤性胸腔积液最常见的指标^[5-6];细胞学检查为金标准,但灵敏度仅为 60%^[7];低剂量 CT(LDCT)筛查使肺癌病死率降低 20%,但其假阳性率较高^[8-9]。肺泡灌洗、经皮肺穿刺活检、胸腔镜手术等侵入性诊断方法在临床较常用,可与实验室和影像学检查相互补充,但这些方法成本偏高、风险较大,患者的耐受性较差。目前,使用数学模型预测肺癌风险是国内外推荐使用的方法^[10]。为此,本实验基于生物标志物与 CT 征象建立肺癌风险模型,通过外部验证证实该模型具有较高的诊断性能及可重复性,可用于评估伴有胸腔积液的肺部病变患者罹患肺癌的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究设计,将 2017 年 1 月至 2020 年 5 月首次在本院行胸腔穿刺术的 1 664 例患者按纳入、排除标准筛选出训练集 460 例胸腔积液患者用于构建模型,134 例胸腔积液患者研究对象组成验证集,对模型进行外部验证。训练集中肺癌组 237 例患者,对照组 223 例患者;验证集中肺癌组 67 例患者,对照组 67 例患者。肺癌组包括细胞学或组织病理活检确诊的腺癌、鳞癌、小细胞肺癌患者,对照组为同期住院的其他呼吸系统疾病(结核、肺炎、慢性阻塞性肺疾病等)并伴有胸腔积液的患者。

纳入标准:(1)有完整的临床资料,包括如年龄、性别、吸烟情况、肿瘤家族史和恶性肿瘤病史;(2)有完整的 CT 征象,包括肿块最大直径(cm)、病变位置、肿块有无分叶、毛刺、血管会聚、空气支气管征和胸膜凹陷征;(3)有完整的实验室数据,包括胸腔积液清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)、ALB/GLB 比值(A/G)、CEA 和 CYFRA21-1。排除标准:(1)5 年内有恶性肿瘤病史;(2)濒临死亡的病例;(3)患有慢性肾功能不全、糖尿病、肝硬化等可导致 CEA 等检查指标假阳性的疾病;(4)慢性病毒感染;(5)孕妇或者哺乳期;(6)器官移植。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏 Cobas e602 电化学发光法,检测 CEA 和 CYFRA21-1 水平;罗氏 Cobas c701 全自动生化分析仪检测 TP、ALB、LDH、TBIL 和 A/G。采用 64 层螺旋 CT 对患者进行胸部扫描,收集平扫和(或)增强 CT 数据,详细记录病变部位特征。所

有 CT 图像由两名经验丰富的胸部组放射科医师解读,对有争议的结果由两者协商并达成一致。

1.3 方法 结合临床及既往研究经验对潜在危险因素进行特征选择,在 5 个临床基本资料(性别、年龄、吸烟史、肿瘤家族史和肿瘤病史),7 个影像学特征(肿块最大直径、分叶征、毛刺征、胸膜凹陷征、血管集束征、空气支气管征和病变位置)和 8 个胸腔积液检测结果(CEA、CYFRA21-1、ALB、GLB、LDH、TBIL、TP 和 A/G)中,利用多因素 Logistic 回归分析在五折交叉验证中的分类结果来选择出最优的特征组合。采用一个标准误差(one-standard-error)准则作为后向选择的停止准则。模型 1 由临床-放射学结合生物标志物参数构成,模型 2 仅包括临床-放射学参数,以对比将生物标志物与 CT 征象联合后模型诊断性能的变化。同时为有胸腔穿刺禁忌证的患者提供替代模型 2。

1.4 统计学处理 采用 R x64.0.1 软件和 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$,分类变量以频数和百分比表示,分别使用 t 检验或 Mann-Whitney-U 检验及 χ^2 检验进行比较。肿瘤标志物进行 $\log_{10}(\lg)$ 变换。根据 R 语言的正态分布包构建列线图,先用 1 000 个 Bootstrap 样本进行内部验证,然后使用验证队列进行外部验证。绘制两个模型的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),采用曲线下面积(AUC)测量模型预测性能,并用 Delong 检验进行 AUC 的比较。绘制校准曲线,并以 Hosmer-Lemeshow 检验来评估校准。以验证集数据构建诊断分类表比较两个模型正确分类百分比。通过决策曲线分析评估模型是否提高了预测净效益,对比两个模型的临床应用价值。所有试验均为双侧, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集、验证集临床资料 训练集中肺癌组 237 例,其中腺癌 158 例,鳞癌 49 例,小细胞肺癌 30 例。对照组 223 例患者中结核 146 例,肺炎 34 例,其他病变 43 例。肺癌组平均年龄大于对照组($P < 0.001$),且肺癌患者中吸烟更常见;与对照组比较,肺癌组病变处呈现的分叶征、毛刺征、胸膜凹陷征、血管集束征、空气支气管征等征象更多见($P < 0.05$)。训练集中肺癌组和对照组的胸腔积液 CEA、CYFRA21-1、ALB、GLB、TBIL 水平和 A/G 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肺癌组与对照组肿瘤家族史占比比较差异无统计学意义($P = 0.223$),但结合实际临床经验及既往研究,仍将该变量纳入候选因素。验证集中肺癌组和对照组各 67 例,其中腺癌 47 例,鳞癌 17 例,小细胞肺癌 3 例;结核 34 例,肺炎 18 例,其他病变 15 例,见表 1、2。

2.2 建立肺癌风险模型 通过交叉验证,模型 1 中肺癌的独立危险因素包括肿瘤病史、肿块最大直径、空气支气管征、A/G、lgCEA 和 lgCYFRA21-1。模型 2 的参数为肿瘤病史、肿块最大直径、分叶征和血管集束征(表 3)。根据 Logistic 回归模型系数构建列线图,实现模型可视化(图 1)。通过两个列线图可以实现肺部病变患者癌症发生概率的个体化预测,计算得出的数值越高,患者发生肺癌的可能性越高。

表 1 训练集临床特征

项目	肺癌组(<i>n</i> = 237)	对照组(<i>n</i> = 223)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	150(63.3)	155(69.5)	1.99	0.159
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.2 ± 10.4	58.1 ± 19.6	4.85	<0.001
肿瘤家族史[<i>n</i> (%)]	13(5.5)	7(3.1)	1.52	0.223
吸烟史[<i>n</i> (%)]	142(59.9)	107(50.0)	6.59	0.010
肿瘤病史[<i>n</i> (%)]	15(6.3)	1(0.4)	11.84	0.009
肿块最大直径($\bar{x} \pm s$, cm)	4.3 ± 2.3	1.1 ± 1.2	18.87	<0.001
毛刺征[<i>n</i> (%)]	97(40.9)	23(10.3)	55.85	<0.001
分叶征[<i>n</i> (%)]	182(76.8)	43(19.3)	152.08	<0.001
胸膜凹陷征[<i>n</i> (%)]	65(27.4)	39(17.5)	6.48	0.011
血管集束征[<i>n</i> (%)]	23(9.7)	3(1.3)	15.06	<0.001
空气支气管征[<i>n</i> (%)]	68(28.7)	16(7.2)	35.64	<0.001
肺上叶病变[<i>n</i> (%)]	115(48.5)	134(60.1)	6.19	0.013
ALB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	27(23, 31)	25(20, 29)	−3.61	<0.001
TBIL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol/L]	10.6(7.4, 17.0)	8.6(5.9, 11.6)	−4.93	0.002
GLB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	16(14, 20)	19(16, 23)	−4.86	<0.001
TP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	44(38, 49)	45(37, 52)	−0.95	0.979
LDH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	308(171, 539)	264(157, 536)	−1.12	0.649
A/G[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.6(1.4, 1.9)	1.4(1.1, 1.6)	−6.84	<0.001
CEA[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/L]	48.7(4.9, 202.0)	1.4(0.7, 1.9)	−14.99	<0.001
CYFRA21-1[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/L]	51.5(20.8, 173.6)	13.4(5.0, 29.5)	−9.93	<0.001

表 2 验证集临床特征

项目	肺癌组(<i>n</i> = 67)	对照组(<i>n</i> = 67)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	47(70.1)	44(65.7)	0.31	0.580
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.7 ± 12.8	64.6 ± 17.5	0.81	0.750
肿瘤家族史[<i>n</i> (%)]	5(7.5)	4(5.9)	0.00	1.000
吸烟史[<i>n</i> (%)]	40(59.7)	26(38.8)	5.85	0.016
肿瘤病史[<i>n</i> (%)]	9(13.4)	2(3.0)	4.85	0.028
肿块最大直径($\bar{x} \pm s$, cm)	3.4 ± 2.2	1.5 ± 2.1	5.31	<0.001
毛刺征[<i>n</i> (%)]	46(68.7)	4(6.0)	56.28	<0.001
分叶征[<i>n</i> (%)]	57(85.1)	16(23.9)	50.59	<0.001
胸膜凹陷征[<i>n</i> (%)]	15(22.4)	9(13.4)	4.41	0.021
血管集束征[<i>n</i> (%)]	20(29.9)	2(3.0)	17.62	<0.001
空气支气管征[<i>n</i> (%)]	13(19.4)	2(3.0)	0.87	0.003
肺上叶病变[<i>n</i> (%)]	27(40.3)	38(56.7)	5.11	0.027
ALB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	26(22, 30)	21(15, 27)	−3.72	<0.001
TBIL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μmol/L]	11.3(6.5, 16.1)	7.2(4.9, 11.3)	−3.56	<0.001
GLB[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	18(14, 22)	18(11, 22)	−0.34	0.737
TP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), g/L]	46(38, 50)	42(27, 50)	−1.94	0.053

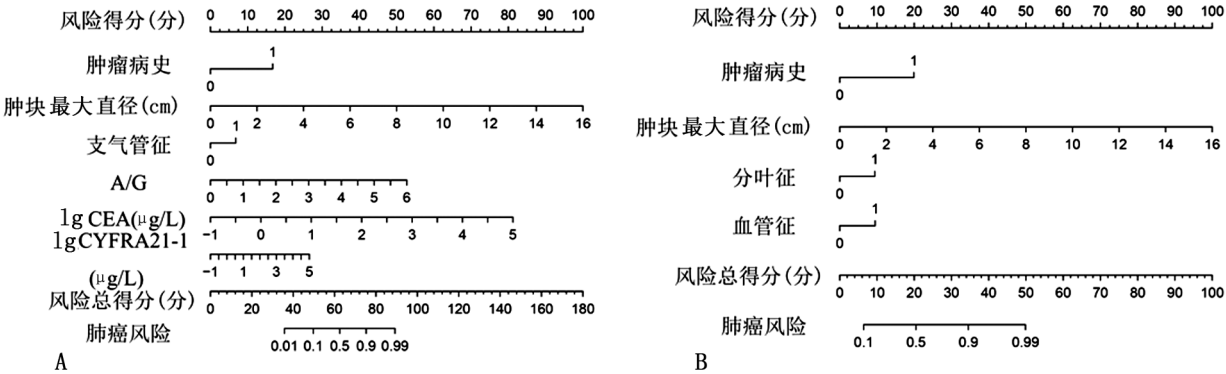
续表 2 验证集临床特征

项目	肺癌组(<i>n</i> = 67)	对照组(<i>n</i> = 67)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
LDH[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), U/L]	301(167, 540)	270(151, 541)	−1.01	0.677
A/G[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.5(1.1, 1.8)	1.3(1.0, 1.5)	−2.34	0.019
CEA[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/L]	24.4(3.5, 124.0)	1.2(0.8, 1.7)	−7.79	<0.001
CYFRA21-1[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μg/L]	46.8(13.5, 147.9)	10.0(5.0, 22.4)	−5.02	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归模型

项目	模型 1			模型 2		
	回归系数	<i>P</i>	OR(95%CI)	回归系数	<i>P</i>	OR(95%CI)
肿瘤病史	2.88	0.029	17.7(1.3~199.6)	3.11	0.006	22.5(2.5~200.3)
肿块最大直径	1.08	<0.001	2.9(2.2~3.9)	0.98	<0.001	2.7(2.1~3.3)
分叶征	—	—	—	1.47	<0.001	4.3(2.4~7.9)
血管集束征	—	—	—	1.49	0.029	4.4(1.2~16.7)
空气支气管征	1.17	0.039	3.2(1.1~9.8)	—	—	—
A/G	1.51	<0.001	4.5(2.0~10.1)	—	—	—
lgCEA	2.33	<0.001	10.3(5.1~20.5)	—	—	—
lgCYFRA21-1	0.76	0.016	2.1(1.2~3.9)	—	—	—

注:OR 表示比值比;分叶征、血管集束征和空气支气管征赋值:1=有,0=无;lgCEA、lgCYFRA21-1 为进行 lg 变换后的胸腔积液 CEA 与 CYFRA21-1;—表示未纳入数据。



注:A 为模型 1;B 为模型 2。

图 1 两个肺癌风险评估列线图

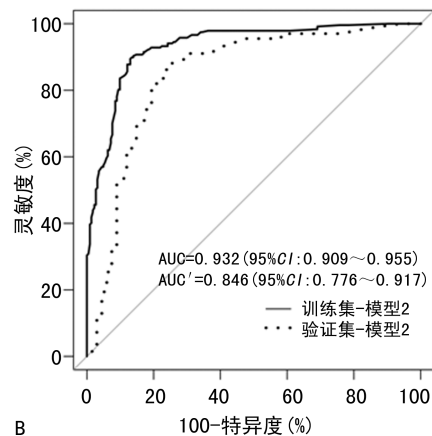
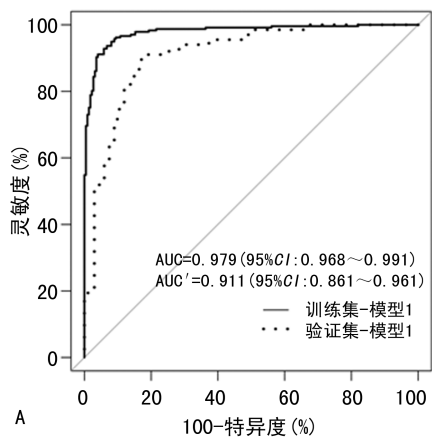
2.3 模型比较与验证 训练集与验证集对应的 ROC 曲线见图 2,以 AUC 量化模型性能。在训练集中模型 1 的 AUC 为 0.979(95%CI:0.968~0.991),模型 2 的 AUC 为 0.932(95%CI:0.909~0.955);验证集中两个模型的曲线下面积用 AUC'表示,分别为 0.911(95%CI:0.861~0.961)和 0.846(95%CI:0.776~0.917),反映了模型较高的外部适用性。通过 Delong 检验,训练集中模型 1 的性能优于模型 2,两者 AUC 比较,差异有统计学意义(*P*<0.001),验证集中 *P*=0.009。校准曲线中 Hosmer-Lemeshow 拟合优度测试,两个模型的 *P*>0.05,分别为 0.61 和 0.20,并且 *R*² 分别为 0.85 和 0.70,表明模型拟合良好。可以看出模型 1 的预测概率与观测频率之间一致性更好(图 3)。验证队列诊断分类表上模型 1 对肺癌患者的正确分类比例为 86.6%,灵敏度 91.0%,特异度 82.1%,阳性预测值 83.6%,阴性预测值

90.2%;模型 2 正确分类比例为 82.1%,灵敏度 88.1%,特异度 76.1%,阳性预测值 78.7%,阴性预测值 86.4%(表 4)。模型 1 决策曲线分析在 50%阈值概率下的净收益为 45.0%,模型 2 为 39.8%,均优于基线模型。并且模型 1 的表现要优于模型 2,在临床上具有更好的应用价值(图 4)。

表 4 验证队列模型的诊断分类

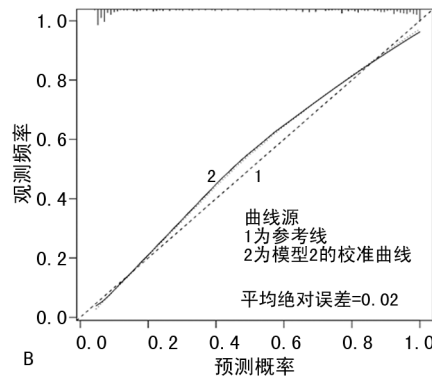
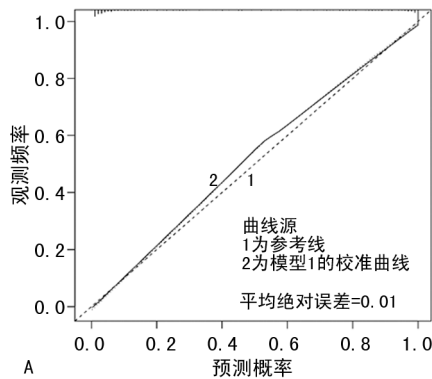
模型	实测结果	预测结果(<i>n</i>)		
		0	1	正确百分比(%)
1	0	55	12	82.1
	1	6	61	91.0
	总体百分比	—	—	86.6
2	0	51	16	76.1
	1	8	59	88.1
	总体百分比	—	—	82.1

注:0 表示没有患肺癌;1 表示患有肺癌;—表示无数据。



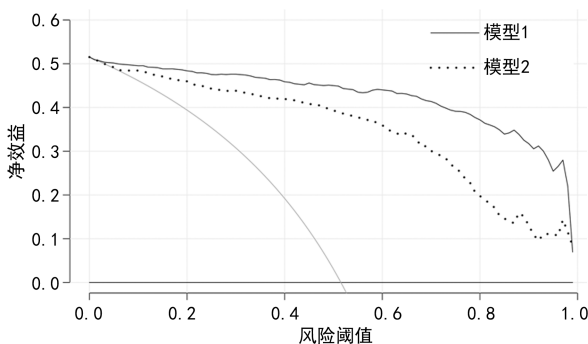
注: A 为模型 1、B 为模型 2; AUC 与 AUC' 分别代表训练集与验证集模型曲线下面积。

图 2 两个模型在训练集与验证集中的 ROC 曲线



注: A 为模型 1; B 为模型 2。

图 3 模型 1 与模型 2 的校准曲线



注: 除两个模型的曲线外, 另外两条线为两种极端情况, 横线表示所有人都未患肺癌, 斜线表示所有人都患有肺癌。

图 4 决策曲线分析

3 讨论

本研究使用临床上易于获取的基线资料、实验室数据和 CT 图像特征, 来预估出现了胸腔积液的肺部病变患者罹患肺癌的风险大小, 为良恶性胸腔积液诊断和是否需要进一步的侵入性检查提供依据。模型 1 对肺癌的识别能力优于模型 2 ($P < 0.05$), 决策曲线分析显示其临床应用价值也高于模型 2, 表明生物标志物与 CT 征象结合可以显著提高肺癌模型性能。而模型 2 可以为有胸腔穿刺禁忌证的患者提供参考。通过构建列线图实现了模型的可视化, 对癌症发生概率进行个体化预测。另外, 模型变量与既往研究已经证实对结局指标有影响的协变量一致^[3,11], 而且不需要额外的检测和成本。

胸腔积液生物标志物可以了解积液的性质提供额外的信息, 特别是对于细胞学检查阴性的病例。本研究结果显示, CEA 在列线图上的权重较高, 是肺癌较强的独立预测因子, 而 CYFRA21-1 与 CEA 水平一直被认为与肺癌的诊断和转移密切相关, 与既往研究一致^[5,12]。A/G 作为潜在变量被纳入到回归模型, 可以反映胸腔积液中蛋白质组成的变化。影像学作为肺癌筛查的有效工具, 是提高模型性能的另一个原因。从列线图可以看出, 肿块最大直径是肺癌较强的客观预测因子, 许多研究有相同的报道^[3,10,13]。空气支气管征可用来鉴别肺癌、肺结核和肺炎, 是恶性肿瘤的表现^[14]。此外, 血管穿行征提示癌性肿块可能性更高^[15]。YANG 等^[16]发现分叶征与恶性肿瘤的高风险相关。放射学征象作为肺癌的危险因素对模型作出了贡献。本研究结果显示, 肿瘤病史与肺癌的发生密切相关, 与 YANG 等^[16]的肺癌模型结果一致。

优势模型具有客观、可重复性和低侵入性的特点, 这也正是多学科数据整合的优势所在。虽然本研究结果已初步显示出对伴有胸腔积液的肺癌的预测能力, 但仍需要更大的样本量和多学科合作对模型进行优化。

近年来, 随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学的发展, 更多灵敏的技术可以帮助预测肺癌的风险, 例如基因测序、microRNA、液体活检及整合放射组学

数据库等。然而,这些指标在临床上广泛应用之前,需要经过多阶段、大规模和长时间的临床试验及验证。为了推动个体化医学的发展,这些新方法需要与其他检测方式进行结合。模型也将在以后纳入更多先进的检测指标,使其性能进一步优化,提高对肺癌的诊断效率。

本研究有一定的局限性。首先,本研究较准确地预测了出现胸腔积液的肺癌病变,包括腺癌、鳞癌、小细胞肺癌等,但部分腺癌可以出现早期转移而没有胸腔积液。因此,模型适用范围包括出现胸腔积液的肺癌与出现胸腔积液的良性肺部病变之间的鉴别。其次,模型是基于回顾性研究的患者建立的,这些发现需要更大规模的、多中心的数据进行验证。最后,如果患者有胸腔穿刺绝对禁忌证,缺少胸腔积液生物标志物数据会限制优势模型 1 的使用,只能以模型 2 为替代。

本研究建立了一个新的基于胸腔积液生物标志物和 CT 征象的肺癌风险模型,能较准确地识别伴有胸腔积液的肺部病变的性质,并得到了验证,可以为良恶性胸腔积液的诊断及是否进行侵入性检查提供更准确的参考依据。

参考文献

- [1] FELLER-KOPMAN D J, REDDY C B, DECAMP M M, et al. Management of malignant pleural effusions: an Official ATS/STS/STR clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(7): 839-849.
- [2] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer[J]. Ann Glob Health, 2019, 85(1): 8-23.
- [3] DU Q, YAN C, WU S G, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: a multicenter study in Chinese population[J]. Cancer Letters, 2018, 420(1): 236-241.
- [4] TRAPE J, SANT F, MONTESINOS J, et al. Diagnostic accuracy of CYFRA21-1 in the differential diagnosis of pleural effusions[J]. Anticancer Res, 2019, 39(9): 5071-5076.
- [5] TOZZOLI R, BASSO S M, D'AURIZIO F, et al. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: a prospective

study and literature review[J]. Clin Biochem, 2016, 49(16/17): 1227-1231.

- [6] MOLINA R, MARRADES R M, AUGÉ J M, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(4): 427-437.
- [7] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [8] HOFFMAN R M, SANCHEZ R. Lung cancer screening[J]. Med Clin North Am, 2017, 101(4): 769-785.
- [9] TOUMAZIS I, BASTANI M, HAN S S, et al. Risk-based lung cancer screening: a systematic review[J]. Lung Cancer, 2020, 147(1): 154-186.
- [10] ZHANG M, ZHUO N, GUO Z, et al. Establishment of a mathematic model for predicting malignancy in solitary pulmonary nodules[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(10): 1833-1841.
- [11] FERREIRO L, GUDE F, TOUBES ME, et al. Predictive models of malignant transudative pleural effusions[J]. J Thorac Dis 2017, 9(1): 106-116.
- [12] ZHANG L, LIU D, LI L, et al. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 96-109.
- [13] HE Y T, ZHANG Y C, SHI G F, et al. Risk factors for pulmonary nodules in north China: a prospective cohort study[J]. Lung Cancer, 2018, 120(1): 122-129.
- [14] QU H, ZHANG W, YANG J, et al. The value of the air bronchogram sign on CT image in the identification of different solitary pulmonary consolidation lesions[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(35): e11985.
- [15] LI X, ZHANG Q, JIN X, et al. Combining serum miRNAs, CEA, and CYFRA21-1 with imaging and clinical features to distinguish benign and malignant pulmonary nodules: a pilot study[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 107-114.
- [16] YANG L, ZHANG Q, BAI L, et al. Assessment of the cancer risk factors of solitary pulmonary nodules[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29318-29327.

(收稿日期: 2021-02-01 修回日期: 2021-08-21)