

论著·临床研究

基于临床检验指标建立肺腺癌患者浸润程度判别模型

王梦菲^{1,2,3}, 杨守志⁴, 乔永霞^{1#}, 黄琳^{2,3#}

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属胸科医院检验科, 上海 200030; 3. 上海市胸部肿瘤研究所, 上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海 200030; 4. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030

[摘要] **目的**·利用肿瘤标志物、凝血功能指标、血常规指标与生化指标等临床易得检验指标, 建立非小细胞肺腺癌患者浸润程度的多因素判别模型。**方法**·回顾性选取2022年上海交通大学医学院附属胸科医院收治的肺腺癌患者, 通过多因素 Logistic 回归分析筛选预测肺腺癌患者浸润程度的独立影响因素并建立回归模型, 同时引入人工智能算法构建判别模型, 采用受试者工作特征曲线下面积 (area under curve, AUC) 评价模型对肺腺癌患者浸润程度的判别能力。**结果**·共纳入肺腺癌患者202例, 分为浸润前病变组 (59例) 以及浸润性病变组 (143例)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 尿素、嗜碱性粒细胞百分比、白蛋白浓度是预测肺腺癌患者浸润程度的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。预测模型表达式为 $P = e^X / (1 + e^X)$, 其中 $X = (0.534 \times \text{尿素浓度}) + (1.527 \times \text{嗜碱性粒细胞百分比}) - (1.916 \times \text{白蛋白浓度}) + 6.373$ 。机器学习结果显示, 纳入尿素、纤维蛋白原、白蛋白浓度、嗜碱性粒细胞百分比、前白蛋白、癌胚抗原 (carcino embryonic antigen, CEA) 6个指标时模型判别性能最佳。通过 DeLong 检验比较8种机器学习算法 (分别基于岭回归、最小绝对收缩和选择算子、神经网络、随机森林、k近邻、支持向量机、决策树和自适应增强算法) 的判别性能, 选择 AUC 最高的岭回归算法, 预测模型 AUC 为 0.744 (95%CI 0.656~0.832), 敏感度为 70.8%, 特异度为 70.2%。**结论**·使用尿素、纤维蛋白原、白蛋白浓度、嗜碱性粒细胞百分比、前白蛋白、CEA 这6个指标建立综合判别模型, 可有效预测肺腺癌患者肿瘤浸润程度, 有望为临床肺腺癌分级判别和辅助治疗提供更精确的指导。

[关键词] 肺腺癌; 肿瘤标志物; 凝血功能指标; 临床生化指标; 预测判别模型

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.01.011 **[中图分类号]** R734.2; R446 **[文献标志码]** A

Establishment of discriminative models for predicting the infiltration degree of patients with lung adenocarcinoma based on clinical laboratory indicators

WANG Mengfei^{1,2,3}, YANG Shouzhi⁴, QIAO Yongxia^{1#}, HUANG Lin^{2,3#}

1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Clinical Laboratory Medicine, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 3. Shanghai Chest Cancer Research Institute, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 4. School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective**·To establish a multifactorial discriminative model for predicting the degree of infiltration in patients with non-small cell lung adenocarcinoma based on clinically accessible laboratory indicators, such as tumor markers, coagulation function indicators, routine blood count indicators, and biochemical indicators. **Methods**·A retrospective study was conducted on 202 patients with lung adenocarcinoma admitted to Shanghai Chest Hospital in 2022. Multifactorial Logistic regression analysis was applied to screen independent factors that influenced the predictive infiltration degree of lung adenocarcinoma and to establish a regression model. In addition, machine learning was used to construct a discriminative model, and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to evaluate the discriminative ability of the model to discriminate the degree of infiltration in lung adenocarcinoma patients. **Results**·A total of 202 patients with lung adenocarcinoma were included in the study, and divided into pre-invasive lesion group ($n=59$) and invasive lesion group ($n=143$). Multifactorial Logistic regression analysis revealed that urea, percentage of basophilic granulocytes, and albumin were independent factors for predicting the degree of infiltration of lung adenocarcinoma (all $P < 0.05$). The predictive model expression was $P = e^X / (1 + e^X)$, where $X = (0.534 \times \text{urea}) +$

[基金项目] 国家自然科学基金 (82001985); 上海交通大学医学院“双百人”项目 (20221714)。

[作者简介] 王梦菲 (1998—), 女, 硕士生, 电子信箱: effie_wang@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 乔永霞, 电子信箱: yongxia.qiao@shsmu.edu.cn。黄琳, 电子信箱: linhuang@shsmu.edu.cn。[#]为共同通信作者。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82001985); "Two-hundred Talents" Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20221714)。

[Corresponding Author] QIAO Yongxia, E-mail: yongxia.qiao@shsmu.edu.cn. HUANG Lin, E-mail: linhuang@shsmu.edu.cn. [#]Co-corresponding authors.

$(1.527 \times \text{percentage of basophilic granulocytes}) - (1.916 \times \text{albumin}) + 6.373$. Machine learning results showed that the model performed best when urea, fibrinogen, albumin, percentage of basophilic granulocytes, prealbumin and carcino embryonic antigen (CEA) were included. After comparing the performance of 8 machine learning algorithms (based on ridge regression, least absolute shrinkage and selection operator, neural network, random forest, k-nearest neighbors, support vector machine, decision tree, and adaptive boosting algorithms) using the DeLong test, the ridge regression algorithm with the highest AUC was selected. The AUC of the predictive model was calculated to be 0.744 (95% CI 0.656–0.832), with a sensitivity of 70.8% and a specificity of 70.2%. **Conclusion** A comprehensive differentiation model constructed by urea, fibrinogen, albumin, percentage of basophilic granulocytes, prealbumin and CEA can effectively predict the infiltration degree of the enrolled lung adenocarcinoma patients, holding the potential to provide more precise guidance for the clinical grading and adjunctive treatment of lung adenocarcinoma.

[Key words] lung adenocarcinoma; tumor markers; coagulation function indicators; clinical biochemical indicators; predictive discriminative model

肺癌是全球范围内死亡率最高的癌症。据全球癌症统计数据^[1]显示,2020年全世界新增肺癌患者达220万例。近年来,我国肺癌的发病率和死亡率也在逐年升高。预计到2025年,我国每年将有超过100万例的患者死于肺癌^[2-3]。肺腺癌是肺癌中最常见的病理类型,占有肺癌病例的40%~45%^[4]。肺腺癌的发展可分为4个阶段,包括非典型腺瘤性增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)^[5]。根据目前的诊疗共识^[6],可进一步将肺腺癌分为浸润前病变(包括AAH和AIS)和浸润性病变(包括MIA和IAC)两大类。研究^[6-7]表明,浸润前病变的肺腺癌患者一般采用楔形切除术或者解剖性肺段切除术,而浸润性病变的肺腺癌患者则多需要采用肺叶切除术和淋巴结清扫。进行肺叶切除术往往会增加患者术后引流管的留置时间,导致患者经济负担加重^[8]。若术前可根据肺腺癌患者浸润程度确定手术方式,将进一步缩短手术时间,降低患者住院费用,进而加快医院病床利用率,实现医疗资源的合理配置。因此,术前判断肺腺癌患者浸润程度对降低肺腺癌相关死亡率和辅助临床决策具有重要意义。

目前,肺腺癌浸润程度临床判断的金标准依赖手术切除病变进行病理活检,然而其具有侵入性、手术费用高且耗时长、患者依从性差等缺点^[9]。高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)被认为是目前有效判断肺腺癌浸润程度的方法之一,它具有检查耗时相对较短且无创的优点^[10-11]。尽管如此,HRCT仍存在地区差异性大、辐射损伤等风险,作为判断肺腺癌浸润程度的方

法还不够理想^[12]。

与病理活检相比,基于临床易得样本(如血液、尿液、粪便等)的体外诊断成为当下研究热点^[13]。近年多项研究^[14-15]显示,癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin 19 fragment antigen, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific nolas, NSE)、癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)、胃泌素释放肽前体(progastrin releasing peptide, proGRP)等血清肿瘤标志物对肺癌的诊断和预后具有一定价值。此外,亦有文献^[16]报道纤维蛋白原等凝血功能指标也与肺癌密切相关。目前,已有研究^[17-18]尝试结合多种肿瘤标志物构建肺癌诊断模型,并发现这些标志物在不同组织学类型的肺癌中的诊断效能存在差异。然而,现阶段尚缺乏综合考虑肿瘤标志物、凝血功能指标、血常规指标与生化指标等临床易得检验指标,构建判断肺腺癌患者浸润程度的模型。

肺腺癌涉及多种因素参与的极其复杂的病理过程,基于单一标志物无法实现疾病图景的精准、全面描述。既往研究证实,综合考虑临床检验指标在卵巢癌、结直肠癌、子痫前期等多项疾病诊断评估中均具有应用价值^[19-21]。机器学习是一种高效处理大量高维数据的方法,它能够通过分析数据特征之间的相关作用关系,实现对疾病的精确诊断和预测。本研究拟从日常体检可获得的多种检验指标中挖掘与肺腺癌发生及发展相关的危险因素,并构建多因素模型以判断肺腺癌患者的浸润程度,以期为肺腺癌临床决策提供参考支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象、仪器与试剂

1.1.1 研究对象 随机选取2022年1月—2月上海市胸科医院胸外科收治的肺腺癌患者病例资料进行回顾性分析。本研究队列人群的纳入标准：①经影像学检查和病理诊断确定为肺腺癌患者。②年龄 ≥ 18 岁，有真实可靠的病历资料。③胸部CT检查后4周内进行手术，并取得组织学结果。④肿瘤标志物指标、凝血功能指标、血常规指标、临床生化指标、粪常规指标和尿常规指标等实验室检测指标完整。⑤行胸部CT前未接受过抗肿瘤治疗。排除标准为：①排除肺鳞癌等其他病理学类型患者。②存在其他恶性肿瘤及多原发性肿瘤患者。③胸部CT检查后4周内未进行组织病理确诊的患者。④病历资料、影像学数据、实验室检测指标数据缺失或者征象不明确的患者。⑤行胸部CT前接受过化学治疗、靶向、免疫、射频消融等抗肿瘤治疗患者。⑥合并严重的全身性慢性疾病的患者。

1.1.2 主要仪器与试剂 透景 Tesmi F4000 全自动流式荧光发光免疫分析仪及配套原装试剂盒 (上海透景生命科技股份有限公司), 希森美康 CA7000 全自动凝血分析仪及其配套定标品、质控品 (希森美康, 日本), 迈瑞 BC-6800Plus 全自动血液细胞分析仪及配套原装试剂盒 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司), 贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪及配套原装试剂盒 (贝克曼库尔特, 美国), 罗氏 cobas u 601 尿液分析仪及其配套原装试剂盒 (罗氏, 美国), 爱威 AVE-562 全自动粪便分析仪及其配套原装试剂盒 (爱威科技股份有限公司)。

1.2 数据检测及采集方法

1.2.1 数据采集 研究团队中1名医师收集并记录患者的姓名、性别、年龄、病理分型等临床资料, 2名医师负责收集患者肿瘤标志物、凝血功能指标、血常规指标、临床生化指标、尿常规指标和粪常规指标。

1.2.2 肿瘤标志物 本研究涉及的肿瘤标志物主要包括: CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE、CA125、proGRP。

1.2.3 凝血功能指标 本研究涉及凝血功能指标主要包括: 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、

活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FBG)、D-二聚体 (D-Dimer, DD)、纤维蛋白 (原) 降解产物 (polymerized fibrin degradation products, PFDP)。

1.2.4 血常规指标 本研究涉及血常规指标主要包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、大血小板比率 (platelet larger cell ratio, P-LCR)、单核细胞百分比 (monocyte percentage, MONO%)、单核细胞计数 (monocyte count, MONO)、红细胞分布宽度变异系数 (red cell distribution width-coefficient of variation, CV_{RDW})、红细胞分布宽度标准差 (red cell distribution width-standard deviation, SD_{RDW})、红细胞计数 (red blood cell count, RBC)、红细胞压积 (hematocrit, HCT)、淋巴细胞百分比 (lymphocyte percentage, LYMPH%)、淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LYMM)、平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量 (mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV)、嗜碱性粒细胞百分比 (basophil percentage, BASO%)、嗜碱性粒细胞计数 (basophil count, BASO#)、嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil percentage, EO%)、嗜酸性粒细胞计数 (eosinophil count, EO#)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血红蛋白浓度 (hemoglobin concentration, HGB)、血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW)、血小板计数 (platelet count, PLT)、血小板压积 (platelet crit, PCT)、中性粒细胞百分比 (neutrophil percentage, NEUT%)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEUT#)。

1.2.5 临床生化指标 本研究涉及的临床生化指标主要包括: AST 线粒体同工酶 (aspartate aminotransferase mitochondrial isoenzyme, m-AST)、 β -羟丁酸 (3-hydroxybutyric acid, D3H)、 γ -谷氨酰基转移酶 (γ -glutamyltransferase, GGT)、白球蛋白比 (albumin/globulin ratio, A/G)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、触珠蛋白 (haptoglobin, HAP)、胆碱酯酶 (cholinesterase,

CHE)、钙 (calcium, Ca)、胱抑素 (cystatin C, Ccysc)、肌酐 (creatinine, CREA)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、钾 (potassium, K)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、氯 (chloride, Cl)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、钠 (sodium, Na)、尿素 (urea)、尿酸 (uric acid, UA)、葡萄糖 (glucose, Glu)、前白蛋白 (prealbumin, PAB)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、视黄醇结合蛋白 (retinol-binding protein, RBP)、酸性糖蛋白 (α -1-acid glycoprotein, AAG)、碳酸氢根 (bicarbonate, HCO_3^-)、糖化白蛋白 (glycated albumin, GA)、白蛋白 (albumin, ALB)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、总胆汁酸 (total bile acids, TBA)、总蛋白 (total protein, TP)。

1.2.6 尿常规指标 本研究涉及的尿常规指标主要包括: 尿白细胞计数 (urinary white blood cell count, WBC_U)、白细胞酯酶定性试验 (leukocyte esterase test, LEU)、比密 (specific gravity, SG)、病理管型 (pathological casts, PAT)、尿红细胞计数 (urinary red blood cell count, RBC_U)、鳞状上皮细胞 (epithelial cells, EPI)、尿胆红素定性试验 (bilirubin test, BIL)、尿胆原定性试验 (urobilinogen test, URO)、尿蛋白质定性试验 (protein test, PRO)、尿葡萄糖定性试验 (urinary glucose test, UGT)、尿酮体定性试验 (ketones test, KET)、尿颜色 (urine color, UCL)、尿隐血试验 (blood test, BLD)、酸碱度 (PH)、透明度 (transparency, TRA)、透明管型 (hyaline casts, HYA)、小圆上皮细胞 (small round epithelial cells, SEC)、亚硝酸盐定性试验 (nitrite test, NIT)。

1.2.7 粪常规指标 本研究涉及的粪常规指标主要包括: 虫卵 (helminth eggs, HEL)、粪颜色 (fecal color, FCL)、维生素C (vitamin C, FVC)、隐血试验 (occult blood test, OBT)、硬度 (hardness, FHD)。

1.3 统计学分析

本研究数据采用SPSS 26.0软件、Orange 3.0软件和Python 3.7软件进行分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2组间比较采用独立 t 检验进行; 不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 2组间比较采用2个独立样本非参数 (Mann-Whitney U) 检

验进行。定性资料以频数 (百分率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归分析各变量与浸润程度之间的关系。使用8种机器学习算法用于区分不同浸润性的肺腺癌患者, 包括岭回归 (ridge regression, RR)、最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、神经网络 (neural network, NN)、随机森林 (random forest, RF)、 k 近邻 (k -nearest neighbor, k NN)、支持向量机 (support vector machine, SVM)、决策树 (decision tree) 和自适应增强 (adaptive boosting, AdaBoost) 算法。采用5折交叉验证方法, 通过DeLong检验比较不同机器学习算法的诊断性能。通过受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC)、敏感度、特异度和约登指数对模型区分结果进行比较。单因素分析和Logistic回归分析使用SPSS 26.0软件进行, 机器学习使用Orange 3.0和Python 3.7软件进行。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料和检验指标的单因素分析

本研究共纳入肺腺癌患者202例, 分为浸润前病变组 ($n=59$) 和浸润性病变组 ($n=143$) 2组。2组患者临床资料与检测指标数据如表1、2所示。2组患者的年龄、CEA、FBG、MCV、MCH、BASO%、EO%、EO#、尿素、PAB、RBP、ALB、TBA的浓度差异有统计学意义 ($P<0.05$)。2组患者的CYFRA21-1、SCC、NSE、CA125、proGRP浓度差异无统计学意义 ($P>0.05$)。其余未列出的检测指标在2组患者间的浓度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

根据上述单因素分析初步筛选结果, 剔除2组间差异有统计学意义的13种指标中有缺失值的患者, 最终纳入160例患者进行后续判别模型的构建。其中, 浸润前病变组47例, 浸润性病变组113例。

2.2 多因素Logistic回归分析及诊断模型构建

以肺腺癌不同浸润性下差异有统计学意义的13种因素为自变量, 肺腺癌浸润程度为因变量 (赋值: 浸润前病变=0, 浸润性病变=1), 进行二元多因

表1 2组患者的临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data between the two groups

Item	Pre-invasive lesion (n=59)	Invasive lesion (n=143)	Z/ χ^2 /t value	P value
Age/year	50 (41, 61)	58 (48, 67)	-2.901	0.004
Gender/[n(%)]			1.376	0.241
Male	16 (27.1)	51 (35.7)	N/A	N/A
Female	43 (72.9)	92 (64.3)	N/A	N/A
TNM stage/[n(%)]			N/A	N/A
0	59 (100.0)		N/A	N/A
I		130 (90.9)	N/A	N/A
II		12 (8.4)	N/A	N/A
III		1 (0.7)	N/A	N/A

Note: N/A—not applicable.

表2 2组患者的检验指标单因素分析

Tab 2 Single factor analysis of test indicators between the two groups

Item	Pre-invasive lesion	Invasive lesion	Z/ χ^2 /t value	P value
Tumor marker				
Count/n	59	143	N/A	N/A
CEA/(ng·mL ⁻¹)	1.45 (1.11, 1.86)	2.32 (1.78, 3.34)	-3.09	0.002
CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	2.01 (1.56, 2.58)	2.09 (1.62, 2.87)	-1.027	0.304
SCC/(ng·mL ⁻¹)	0.41 (0.29, 0.52)	0.43 (0.32, 0.62)	-1.344	0.179
NSE/(ng·mL ⁻¹)	16.32±4.43	15.84±5.15	0.626	0.532
CA125/(U·mL ⁻¹)	10.9 (7.09, 13.07)	10.66 (7.36, 15.4)	-0.754	0.451
proGRP/(pg·mL ⁻¹)	47.52 (37.93)	47.52 (38.71, 55.85)	-0.046	0.963
Coagulation function indicator				
Count/n	49	119	N/A	N/A
FBG/(g·L ⁻¹)	2.58 (2.35, 3.14)	2.98 (2.58, 3.53)	-2.725	0.006
Blood routine indicator				
Count/n	58	138	N/A	N/A
MCV/fL	90.05 (87, 92.38)	91.35 (89.2, 93.83)	-2.108	0.035
MCH/(g·L ⁻¹)	30.55 (29.35, 31.33)	31.1 (30, 31.8)	-2.218	0.027
BASO%/%	0.25 (0.1, 0.43)	0.3 (0.2, 0.5)	-2.12	0.034
EO%/%	0.7 (0.1, 1.43)	1.2 (0.48, 2.03)	-2.256	0.024
EO#/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	0 (0, 0.1)	0.1 (0, 0.1)	-2.047	0.041
Biochemical indicator				
Count/n	58	142	N/A	N/A
Urea/(mmol·L ⁻¹)	4.6 (4.18, 5.93)	5.2 (4.3, 6.3)	-2.242	0.025
PAB/(g·L ⁻¹)	0.28 (0.24, 0.31)	0.26 (0.24, 0.29)	-2.415	0.016
RBP/(mg·L ⁻¹)	44.5 (39.75, 51.25)	42 (38, 46)	-2.274	0.023
ALB/(g·dL ⁻¹)	4.62 (4.36, 4.82)	4.48 (4.32, 4.68)	-2.316	0.021
TBA/(μ mol·L ⁻¹)	3.5 (2, 5)	4 (2, 6)	-2.061	0.039

Note: N/A—not applicable.

素 Logistic 回归分析。结果显示, 尿素高表达 ($P=0.002$)、嗜碱性粒细胞百分比高表达 ($P=0.045$)、ALB 浓度低表达 ($P=0.003$) 是预测肺腺癌患者浸润程度的独立影响因素 ($P<0.05$), 详见表 3。将尿素

作为自变量 X_1 , 嗜碱性粒细胞百分比作为自变量 X_2 , ALB 浓度作为自变量 X_3 , 构建二元多因素 Logistic 回归模型, 表达式为 $P=e^X/(1+e^X)$ 。式中, P 为回归模型预测概率, $X=0.534X_1+1.527X_2-1.916X_3+6.373$ 。

表3 临床资料和检验指标预测肺腺癌患者浸润性程度的多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate Logistic regression analysis of test indicators and clinical data predicting infiltration degree in patients with lung adenocarcinoma

Item	B	P	OR	95%CI
BASO%/%	1.527	0.045	4.603	1.033–20.506
Urea/(mmol·L ⁻¹)	0.534	0.002	1.706	1.219–2.386
ALB/(g·dL ⁻¹)	-1.916	0.003	0.147	0.041–0.527
Constant	6.373	0.032	585.568	N/A

Note: N/A—not applicable.

如图1所示,将BASO%、尿素和ALB浓度代入预测模型中并绘制ROC曲线,通过Logistic回归构建的预测模型AUC为0.689(95%CI 0.601~0.777, $P=0.000$),最佳截断值为0.46,约登指数为0.32,敏感度为70.8%,特异度为61.7%。与联合6种肿瘤标志物CEA、CYFRA、SCC、NSE、CA125和proGRP构建的预测模型[AUC为0.624(95%CI 0.523~0.725, $P=0.009$)]进行对比,本预测模型具有更好的诊断性能。

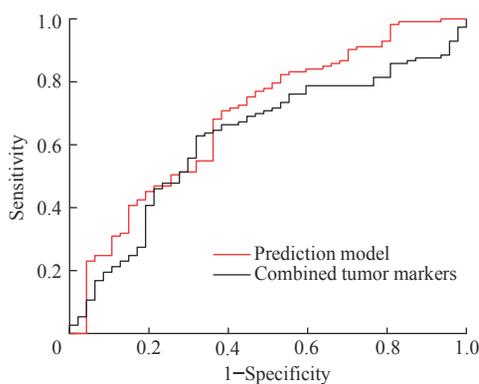


图1 通过 Logistic 回归构建的预测模型的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of prediction model constructed by Logistic regression

此外,基于Logistic回归本研究还尝试构建了三分类和四分类的判别模型预测。在三分类模型中,通过单因素筛选浸润前病变、MIA和IAC 3组间有差异的指标后纳入多因素Logistic回归模型,预测模型AUC为0.604(95%CI 0.513~0.696)。在四分类模型中,通过单因素筛选AAH、AIS、MIA和IAC 4组间有差异的指标后纳入多因素Logistic回归模型,预测模型AUC为0.611(95%CI 0.523~0.699)。相比之下,二分类构建的预测模型结果更好。

2.3 通过机器学习算法进行诊断模型的构建

为进一步提升模型性能,采用上述肺腺癌不同浸

润性下差异有统计学意义的13个变量,采用5折交叉验证方法基于8种机器学习算法分别创建并评估了相应分类器(分别基于RR、LASSO、NN、RF、kNN、SVM、决策树和AdaBoost算法)及其性能,详见表4。机器学习结果显示,纳入尿素、FBG、ALB、BASO%、PAB、CEA 6个指标时模型判别性能最佳。

表4 基于不同机器学习算法的诊断模型分类结果

Tab 4 Classification results of diagnostic models based on different machine learning algorithms

Algorithm	AUC	Sensitivity	Specificity	$P_{DeLong\ test}$
RR	0.744	0.708	0.702	N/A
LASSO	0.723	0.796	0.574	0.196
NN	0.679	0.558	0.830	0.008
RF	0.663	0.717	0.638	0.030
kNN	0.644	0.363	0.851	0.002
SVM	0.629	0.531	0.723	0.004
Decision Tree	0.552	0.664	0.468	0.000
AdaBoost	0.532	0.681	0.383	0.000

Note: N/A—not applicable.

通过DeLong检验比较不同机器学习算法的判别性能后选择了AUC最高的岭回归算法,基于岭回归构建的预测模型AUC为0.744(95%CI 0.656~0.832, $P=0.000$),最佳截断值为0.7,约登指数为0.41,敏感度为70.8%,特异度为70.2%,详见图2。此外,我们还重新分割了完全独立的2个数据集,其中训练集包括90例,验证集包括70例。训练集中基于岭回归构建的预测模型AUC为0.734,验证集中基于岭回归构建的预测模型AUC为0.724,验证了上述通过5折交叉验证构建的岭回归预测模型在未经训练的数据集上面的正确性。

在岭回归模型中,各指标对模型的贡献度由高到低依次为尿素($\beta=0.511$)、FBG($\beta=0.319$)、ALB浓度($\beta=0.312$)、BASO%($\beta=0.295$)、PAB($\beta=$

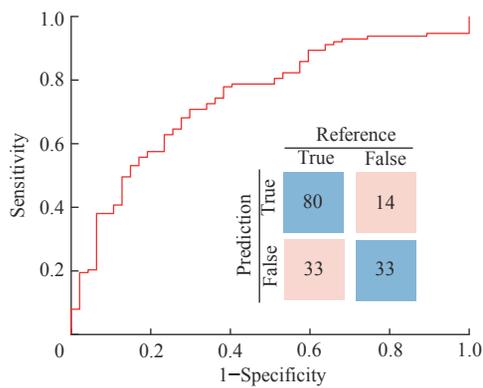


图2 通过岭回归构建的预测模型的ROC曲线

Fig 2 ROC curve of prediction model constructed by Ridge regression

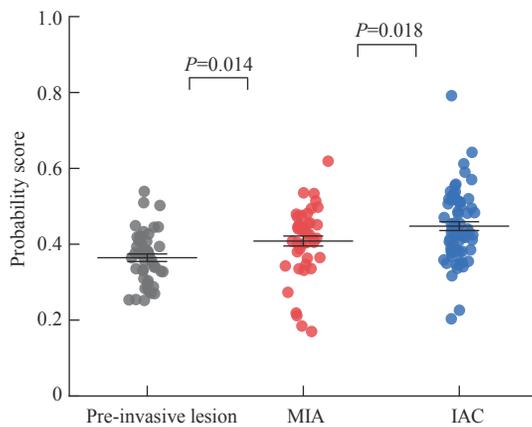


图3 通过岭回归构建的预测模型在不同病理分型中的渐进趋势

Fig 3 Progressive trends in different pathological subtypes of prediction model constructed by Ridge regression

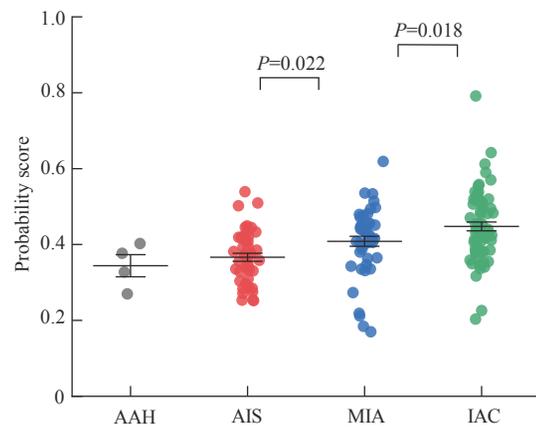
3 讨论

本研究证明了基于临床易得检验指标进行肺腺癌患者浸润性程度判别的可行性。本研究通过多因素 Logistic 回归发现尿素、BASO%、ALB 浓度是预测肺腺癌患者浸润程度的独立影响因素 ($P < 0.05$)，通过 Logistic 回归构建的预测模型 AUC 为 0.689，敏感度为 70.8%。进一步通过机器学习发现，使用岭回归算法纳入尿素、FBG、ALB 浓度、BASO%、PAB、CEA 这 6 个指标时能有效检出有浸润程度的肺腺癌患者，通过岭回归构建的预测模型 AUC 为 0.744，且预测模型的评分随着肺腺癌浸润程度的加深整体呈渐进性上升趋势。挖掘基于临床易得的检验指标与肺腺癌的隐含联系，将为临床肺腺癌分级判别、检验项目解读及辅助治疗决策提供更直观、精准的指导意见。

血清肿瘤标志物是反映肿瘤细胞中存在的化学物质，其含量对判断恶性肿瘤进展分级具有一定的价值，但不同肿瘤标志物适用于不同类型的癌症筛查。

0.227)、CEA ($\beta=0.100$)。其中，尿素指标对模型的贡献度最大。这可能是由于晚期患者处于一种分解代谢状态，骨骼肌损失引起了尿素水平升高^[22]。其次，纤维蛋白原对模型也具有较大贡献，这可能和肿瘤细胞可以抑制 FBG 转化并刺激 FBG 增加有关^[23]。

由图 3 可见，浸润前病变和 MIA 间、AIS 和 MIA 间、MIA 和 IAC 间的预测评分差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。基于岭回归算法构建的预测模型评分随肺腺癌浸润程度的加深整体呈渐进性上升趋势，可见本预测模型对不同浸润程度肺腺癌患者有较好的分级判别能力。



本研究发现，在肺腺癌浸润前病变和浸润性病变的患者之间，CEA 水平的差异有统计学意义，在晚期肺腺癌患者中 CEA 水平明显升高。这与既往多项研究^[14-15,24]的结果一致，表明 CEA 对辅助肺腺癌诊断有一定的参考价值。而在肺腺癌浸润前病变和浸润性病变的患者之间，CYFRA21-1、SCC、NSE、CA125、proGRP 水平浓度差异无统计学意义。这可能是由于 CYFRA21-1 和 SCC 在肺鳞癌中的表达显著高于其他组织类型的肺癌，它们更适用于肺鳞癌的筛查^[25-26]。而 NSE 和 pro-GRP 则在小细胞肺癌患者中的表达明显升高，常用于小细胞肺癌的筛查^[27-29]。研究表明，CA125 则主要用于筛查卵巢癌，在肺癌诊断中只有 8.3% 的敏感度^[30]。

与联合 6 种肿瘤标志物 CEA、CYFRA、SCC、NSE、CA125 和 proGRP 构建的预测模型 (AUC=0.624) 进行对比，本研究进一步联合凝血功能指标、血常规指标与生化指标构建的两种预测模型均对肺腺癌患者的浸润程度具有更好的判别性能。本研究发

现, 尿素是预测肺腺癌患者浸润程度的独立影响因素, 且尿素对本研究构建的多因素 Logistic 回归模型和岭回归模型均有一定的贡献量。这与 WINTER 等人^[22]的研究发现一致, 血清尿素水平升高是小细胞肺癌早期死亡的重要预测指标。血清尿素水平升高代表晚期肺癌患者可能处于一种分解代谢状态, 并伴有广泛的蛋白质周转。蛋白质合成减少和蛋白质降解增加会造成骨骼肌的损失, 这可能是晚期肺癌患者尿素产生增加的原因。FBG 是凝血与纤溶系统的常用指标, 临床上主要通过其水平高低来评价患者的凝血状态^[31]。我们的研究发现, FBG 水平在浸润性病变的肺腺癌患者中更高。这与目前国内外多项研究发现一致, FBG 可能是肺腺癌诊断的潜在生物标志物。YI^[32] 研究发现, FBG 在肺腺癌中的表达增加。TANG 等^[33] 发现, FBG 可能是肺腺癌的新型治疗靶点。朱婷樱等^[16] 发现, 与肺部良性疾病和健康人相比, 肺癌患者中 FBG 的水平更高。张剑等^[31] 研究表明, FBG 可作为对非小细胞肺癌预后评估的指标之一。肺腺癌患者中 FBG 增高的机制可能是: ① 肿瘤细胞进入血循环后可以激活血小板, 血小板 α 颗粒含有的 FBG 等分子可以参与肿瘤的转移过程。此外, 血小板还能分泌富组氨酸糖蛋白, 以阻止 FBG 向纤维蛋白的转化。② 肿瘤细胞能够分泌血管生成因子, 促使血液易于形成血栓。同时, 继发性纤溶亢进会导致 FBG 降解产物生成, 这些产物反过来将会刺激血浆中 FBG 的增加^[23]。因此, 从血凝学方面来看, FBG 对判断肺腺癌浸润程度具有一定的实用价值。此外, 我们的判别模型中还纳入了 ALB 浓度、BASO% 和 PAB 等指标, 它们对判断肺腺癌浸润程度也存在一定的预测价值; 但这些指标变化也可能是由于糖尿病、高血压等基础疾病的影响, 具体影响机制还需进一步探究^[34-35]。

近年来, 国内外学者也试图建立预测肺腺癌患者浸润程度的模型^[36-39]; 但这些研究只局限于使用 Logistic 回归方法或联合单一临床检验指标, 缺乏对大量临床常见检验指标的筛选, 且尚未引入机器学习算法进行进一步的模型优化。本研究将尿素、BASO% 和 ALB 浓度代入多因素 Logistic 回归模型, 该模型的 AUC 为 0.689, 最佳截断值为 0.46, 敏感度为 70.8%, 特异度为 61.7%, 高于联合 6 种肿瘤标志物 CEA、CYFRA、SCC、NSE、CA125 和 proGRP 构建的预测模型 (AUC=0.624)。此外, 本研究还进一

步创建了 8 个机器学习分类器 (分别基于 RR、LASSO、NN、RF、kNN、SVM、Decision Tree 和 AdaBoost 算法), 通过 DeLong 检验比较不同机器学习算法的判别性能后选择了 AUC 最高的岭回归算法, 预测模型 AUC 为 0.744, 最佳截断值为 0.7, 敏感度为 70.8%, 特异度为 70.2%。

相比于常规的肺腺癌判别手段, 本研究构建的判别模型具有更强的实际临床应用价值。目前已有一些研究联合 HRCT 征象 (如分叶、胸膜凹陷、毛刺等) 构建肺腺癌浸润程度的判别模型, 模型性能略优于本模型^[40-41]。但是通过 HRCT 征象进行肺腺癌诊断时的准确性与放射科诊断医师的主观经验高度相关, 然而放射科医生的诊断能力因工作年限和教育背景的差异有所不同, 这导致基于 HRCT 进行肺腺癌浸润性判别时存在无法避免的区域差异性^[41]。与之相比, 本研究基于检验指标建立的预测模型有望整合进临床评估体系, 能够更加客观全面地预测肺腺癌浸润程度, 进一步改善患者的预后。

更为重要的是, 本研究构建的模型将在不给患者增加额外检查费用的情况下, 辅助肺腺癌患者选择最优手术方式, 进而实现成本效益最大化。肺腺癌的医疗费用较高。一项随访 13 年的研究^[42] 表明每例肺腺癌患者的终身保健支出费用为 (36 771±1 998) 美元, 其中患者自付费用高达 (18 620±1 857) 美元, 给患者和社会带来巨大经济负担。而本研究模型建立于临床易得检验指标, 它们均为患者术前需进行的常规检验项目, 总花费仅在 200 元左右。与浸润性病变患者相比, 通过本模型判别的成本效益可能在于缩短浸润前病变患者的拔管时间 (平均缩短 1.38 d) 和住院时间 (平均缩短 1.89 d), 估计每位接受本模型判别的浸润前病变患者平均可以节省 11 699.19 元的住院费用^[7]。

本研究仍存在以下局限: ① 样本总量较小, 仍需在临床更大规模样本上进行验证。② 回顾性纳入了进行手术的肺腺癌患者, 需要在多中心和前瞻性研究队列上进行验证。③ 临床资料不够完善, 缺少患者吸烟情况、身高、体质量等资料, 仍需进一步调整纳入模型的指标来优化模型性能。④ 在纳入病例时可能存在一些选择偏倚, 且研究周期较短, 后续可进一步纳入影像学等临床常用指标, 以提升其临床预测价值。

综上所述, 本研究联合肿瘤标志物、凝血功能指

标、血常规指标与生化指标等临床易得检验指标构建的多因素 Logistic 回归模型和机器学习岭回归模型, 对于预测肺腺癌患者浸润程度具有较高的临床应用价值。多因素 Logistic 回归模型量化了临床易得检验指标在肺腺癌患者浸润程度中的各自优势和贡献度, 可更直观预测肺腺癌患者浸润程度。机器学习岭回归模型可以显著提高肺腺癌分级判别的效能, 是对常规影像学检查的有效辅助手段。

利益冲突声明/Conflict of Interests

本研究不存在利益冲突。

There is no conflict of interest in this study.

作者贡献/Authors' Contributions

王梦菲参与了本研究的论文撰写、数据收集、数据分析、图表绘制工作; 杨守志参与了本研究的数据收集、数据分析工作; 乔永霞参与了本研究的数据收集、论文修改工作; 黄琳参与了本研究的思路设计、论文修改工作。

WANG Mengfei contributed to the manuscript writing, data collection, data analysis, and figure preparation of this study. YANG Shouzhong participated in the data collection and data analysis of this study. QIAO Yongxia participated in the data collection and manuscript revision of this study. HUANG Lin contributed to the conceptualization and manuscript revision of this study.

• Received: 2023-07-06

• Accepted: 2023-09-13

• Published online: 2024-01-28

参·考·文·献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 《中国肿瘤临床与康复》编辑部. 2017年中国最新癌症数据[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(6): 760.
Editorial Board of Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation. The latest cancer data in China in 2017[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2017, 24(6): 760.
- [3] 李翔, 高申. 1990—2019年中国居民肺癌发病、患病和死亡趋势分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29(11): 821-826.
LI X, GAO S. Trend analysis of the incidence, morbidity and mortality of lung cancer in China from 1990 to 2019[J]. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2021, 29(11): 821-826.
- [4] LI M Y, LIU L Z, 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.
- [5] SUCCONY L, RASSL D M, BARKER A P, et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: detection, pathology and treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 99: 102237.
- [6] 姜格宁, 陈昶, 朱余明, 等. 上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(3): 147-159.
JIANG G N, CHEN C, ZHU Y M, et al. Shanghai pulmonary hospital experts consensus on the management of groundglass nodules suspected as lung adenocarcinoma (version 1)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2018, 21(3): 147-159.
- [7] 陈思煜, 于振涛, 林俊贤, 等. 早期肺腺癌浸润性对选择微创手术的患者住院经济成本的影响[J]. *现代医院*, 2023, 23(4): 607-609, 618.
CHEN S Y, YU Z T, LIN J X, et al. The impact of early invasive lung adenocarcinoma on the economic cost of hospitalization in patients choosing minimally invasive surgery[J]. *Modern Hospitals*, 2023, 23(4): 607-609, 618.
- [8] 梁铨, 宋媛媛, 高婷, 等. 围手术期严重并发症和术前基础疾病对肺癌手术患者住院费用的影响分析[J]. *中国医院*, 2021, 25(4): 58-61.
LIANG X, SONG Y Y, GAO T, et al. An analysis of influence of severe perioperative complications and preoperative basic diseases on the hospitalization expenses of surgical lung cancer patients[J]. *Chinese Hospitals*, 2021, 25(4): 58-61.
- [9] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(1): 13-22.
- [10] 潘江峰, 邱平定, 应明亮, 等. 肺部纯磨玻璃结节浸润性肺腺癌与浸润前病变的高分辨率扫描CT鉴别诊断[J]. *浙江医学*, 2016, 38(11): 826-828, 832.
PAN J F, KUANG P D, YING M L, et al. Differential diagnosis of pulmonary invasive adenocarcinoma and preinvasive lesions in pure ground-glass nodules on high resolution targeted CT scan[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2016, 38(11): 826-828, 832.
- [11] 巴文娟, 许迪, 尹柯, 等. HRCT征象评估纯磨玻璃结节浸润性: 肺结节圆度优于长-短径比值和分叶深度[J]. *放射学实践*, 2020, 35(12): 1542-1546.
BA W J, XU D, YIN K, et al. Application value of pulmonary nodule roundness on HRCT in predicting invasiveness of pure ground glass nodules and its correlation with long-short diameter ratio and depth of lobulation[J]. *Radiologic Practice*, 2020, 35(12): 1542-1546.
- [12] MUROFF L R, BERLIN L. Speed versus interpretation accuracy: current thoughts and literature review[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 213(3): 490-492.
- [13] LI Y, BAO Q, YANG S X, et al. Bionanoparticles in cancer imaging, diagnosis, and treatment[J]. *VIEW*, 2022, 3(4): 20200027. DOI: 10.1002/viw.20200027.
- [14] 魏晓玲. 四种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. *河北医药*, 2017, 39(6): 854-856.
WEI X L. The value of combined detection of four tumor markers in diagnosis of lung cancer[J]. *Hebei Medical Journal*, 2017, 39(6): 854-856.
- [15] 吴琪燕, 边革元, 程绘珺, 等. 肺腺癌预后因素及血清肿瘤标志物的诊断效能[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(9): 32-37.
WU Q Y, BIAN G Y, CHENG H J, et al. Analysis on prognostic factors of lung adenocarcinoma and diagnostic efficacy of serum tumor markers[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2020, 41(9): 32-37.
- [16] 朱婷樱, 鲍杨漪. 肺癌患者CEA、CA125、SCC及纤维蛋白原的表达水平及意义[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(6): 141-142.
ZHU T Y, BAO Y Y. Expression levels and significance of CEA, CA125, SCC, and fibrinogen in lung cancer patients[J]. *Guide of China Medicine*, 2019, 17(6): 141-142.
- [17] 徐红萍, 薛冰, 徐笛. 肿瘤标志物CEA、NSE、CYFRA21-1联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(16): 2943-2944.
XU H P, XUE B, XU D. Application of combined detection of tumor

- markers CEA, NSE, and CYFRA21-1 in the diagnosis of lung cancer[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010, 26(16): 2943-2944.
- [18] 杜军华, 乔洪源, 尹宜发. 血清CEA、CA125及Cyfra21-1水平对中晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(2): 137-140.
- DU J H, QIAO H Y, YIN Y F. Prognostic value of serum CEA, CA125 and Cyfra21-1 inpatients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2016, 43(2): 137-140.
- [19] 张桐硕, 任鹤菲, 曹瑾, 等. 基于集成机器学习的卵巢癌多检验指标联合诊断模型[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(12): 908-913.
- ZHANG T S, REN H F, CAO J, et al. A diagnostic model combined with multiple laboratory indexes for ovarian cancer based on integrated machine learning[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2018, 36(12): 908-913.
- [20] 章维维, 邹红, 杨蓉, 等. 常规临床检验指标与结直肠癌临床病理参数的关联分析及诊断预测价值[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(3): 172-177.
- ZHANG W W, ZOU H, YANG R, et al. Predictive value of routine clinical test indicators in the diagnosis of colorectal cancer (CRC) and their correlation with clinicopathological parameters of CRC[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2021, 39(3): 172-177.
- [21] 王浩, 乌永嘎, 郭玉婷, 等. 基于常规临床检验指标构建子痫前期风险预测模型[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(10): 731-736.
- WANG H, WU Y G, GUO Y T, et al. Construction of risk prediction model for preeclampsia based on routine clinical examination indicators[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2022, 40(10): 731-736.
- [22] WINTER M C, POTTER V A, WOLL P J. Raised serum urea predicts for early death in small cell lung cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(10): 745-750.
- [23] 刘秀巧, 王淑娟, 吴振茹, 等. 恶性肿瘤与高纤维蛋白原血症[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(1): 51-52.
- LIU X Q, WANG S J, WU Z R, ET AL. Malignant tumor and hyperfibrinogenemia[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2002, 24(1): 51-52.
- [24] 左震华, 燕霞, 蔡少华. 癌胚抗原对肺腺癌的诊断价值分析[J]. *人民军医*, 2015, 58(5): 553-554.
- ZUO Z H, YAN X, CAI S H. Analysis of the diagnostic value of carcinoembryonic antigen in lung adenocarcinoma[J]. *People's Military Surgeon*, 2015, 58(5): 553-554.
- [25] QU T, ZHANG J W, XU N, et al. Diagnostic value analysis of combined detection of Trx, CYFRA21-1 and SCCA in lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(5): 4293-4298.
- [26] 刘磊, 张薇, 刘彬, 等. 肺鳞癌患者血清肿瘤标记物 Scc、CYFRA21-1的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(20): 3862-3865.
- LIU L, ZHANG W, LIU B, et al. Clinical significance of Scc and CYFRA21-1 (serum tumor markers) in diagnosis of lung squamous cell carcinoma[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2010, 10(20): 3862-3865.
- [27] 彭彦, 王燕, 李峻岭, 等. 血清NSE、ProGRP和LDH在小细胞肺癌诊断治疗中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(9): 590-594.
- PENG Y, WANG Y, LI J L, et al. Utility of NSE, ProGRP and LDH in diagnosis and treatment in patients with small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2016, 19(9): 590-594.
- [28] 付晓红, 陈碧君, 马萍, 等. 血清肿瘤标记物联合检测诊断肺癌的价值[J]. *广东医学*, 2013, 34(3): 401-404.
- FU X H, CHEN B J, MA P, et al. The value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2013, 34(3): 401-404.
- [29] LIU L J, TENG J L, ZHANG L J, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2013989.
- [30] ZHONG M H, ZHANG Y, PAN Z G, et al. Clinical utility of circulating tumor cells in the early detection of lung cancer in patients with a solitary pulmonary nodule[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211041465.
- [31] 张剑, 聂晓红, 何瀚夫. 非小细胞肺癌患者血浆D-二聚体、纤维蛋白原与癌胚抗原、细胞角蛋白19片段的相关性研究[J]. *华西医学*, 2022, 37(2): 218-223.
- ZHANG J, NIE X H, HE H F. Correlation study of plasma D-dimer, fibrinogen, carcinoembryonic antigen, and cytokeratin 19 fragment in non-small cell lung cancer patients[J]. *West China Medical Journal*, 2022, 37(2): 218-223.
- [32] YI W W, QIAO T T, YANG Z Y, et al. The regulation role and diagnostic value of fibrinogen-like protein 1 revealed by pan-cancer analysis[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 17: 100470.
- [33] TANG X Y, XIONG Y L, SHI A P, et al. The downregulation of fibrinogen-like protein 1 inhibits the proliferation of lung adenocarcinoma via regulating MYC-target genes[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(3): 404-419.
- [34] 李亚伦, 李镭, 张立, 等. 血清白蛋白及尿素氮水平与肺癌不同临床病理特征和预后的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(3): 175-186.
- LI Y L, LI L, ZHANG L, et al. Relationships between serum albumin and urea level and the clinical pathological characteristics and survival time in patients with lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(3): 175-186.
- [35] KUIKEL S, PATHAK N, POUDEL S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review[J]. *Health Sci Rep*, 2022, 5(3): e630.
- [36] 刘畅, 赵晓珍, 白月琴, 等. 肺腺癌患者临床参数与血清标志物的相关性分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(1): 87-90, 97.
- LIU C, ZHAO X Z, BAI Y Q, et al. Correlation of clinical parameters with serum markers in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2019, 40(1): 87-90, 97.
- [37] 翁绳和, 孙祎繁, 徐雪, 等. ¹⁸F-FDG PET联合血清肿瘤标志物对肺腺癌分期的应用价值[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(4): 800-804.
- WENG S H, SUN Y F, XU X, et al. ¹⁸F-FDG PET combined with serum tumor markers in the staging of lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2020, 39(4): 800-804.
- [38] 黄国, 蒋蓓蓓, 解学乾, 等. CT和检验指标对浸润倾向肺腺癌的诊断模型建立[J]. *CT理论与应用研究*, 2021, 30(1): 81-90.
- HUANG G, JIANG B B, XIE X Q, et al. Establishment of a diagnostic model for lung adenocarcinoma with invasive tendency by CT and laboratory indexes[J]. *Computerized Tomography Theory and Applications*, 2021, 30(1): 81-90.
- [39] REN X L, ZHANG Y X, LYU Y, et al. Lactate dehydrogenase and serum tumor markers for predicting metastatic status in geriatric patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(2): 139-150.
- [40] 郑慧, 李建玉, 王珊, 等. 基于肺磨玻璃结节CT征象的诊断模型列线图评估肺癌浸润性[J]. *放射学实践*, 2021, 36(4): 470-474.
- ZHENG H, LI J Y, WANG S, et al. Evaluation on the invasion of lung cancer by diagnostic model nomogram based on the CT characteristics of pulmonary ground glass nodules[J]. *Radiologic Practice*, 2021, 36(4): 470-474.
- [41] ZHANG T Q, LI X L, LIU J H. Prediction of the invasiveness of ground-glass nodules in lung adenocarcinoma by radiomics analysis using high-resolution computed tomography imaging[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221089408.
- [42] YANG S C, LAI W W, SU W C, et al. Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 579.

[本文编辑] 张慧俊

