

基于多变量分析和机器学习的肺结节恶性风险预测模型的开发与验证

胡鑫¹, 姜永杰¹, 石伦光², 黑比衣洛³, 黄语嫣¹, 蒋莉¹

(1. 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 南充 637000; 2. 广安市广安区人民医院呼吸与危重症医学科; 3. 广安市人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 广安 638346)

【摘要】目的: 旨在开发一个稳健且具有广泛适用性的针对肺结节恶性风险的预测模型, 以提高肺结节恶性风险诊断的准确性。**方法:** 回顾性收集在川北医学院附属医院和广安市人民医院诊断并治疗的 1 414 例肺结节患者的临床数据, 通过 Meta 分析和最小绝对收缩与选择算子 (LASSO) 筛选与肺结节恶性风险相关的预测因子, 通过多变量逻辑回归 (LR) 进一步优化, 确定关键特征。在此基础上, 构建了基于这些特征的 8 种机器学习模型, 并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线、校准曲线和临床决策曲线分析 (DCA) 在训练集和内部验证集中评估模型性能。表现最佳的模型被用于开发列线图, 用于患者的风险分层。**结果:** 通过 Meta 分析、LASSO 回归和多变量 LR 的综合筛选, 最终确定了 10 个关键预测因子, 并将其整合至 8 种不同的机器学习模型中。模型评估显示, LR 模型表现最佳, 在内部验证集中达到了 0.843 的曲线下面积 (AUC)。此外, 基于该模型衍生的列线图在外部时间测试队列中展现了较强的预测能力, AUC 为 0.770。基于列线图计算的风险评分将患者分为 4 个风险组, 恶性率呈现出从低风险 (0%) 到极高风险 (100%) 的梯度分布。**结论:** 本研究开发的预测模型能够有效评估肺结节的恶性风险, 可为临床提供有效的风险分层工具。

【关键词】 肺结节; 恶性风险预测; 机器学习; 列线图

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A

Development and validation of a malignancy risk prediction model for pulmonary nodules based on multivariable analysis and machine learning

HU Xin¹, JIANG Yong-jie¹, SHI Lun-guang², HEIBI Yi-luo³, HUANG Yu-yan¹, JIANG Li¹

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 1. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 2. People's Hospital of Guang'an District; 3. Guang'an People's Hospital, Guang'an 638346, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To develop a robust and widely applicable predictive model to improve the accuracy of diagnosing the malignancy risk of pulmonary nodules. **Methods:** This study retrospectively collected clinical data from 1,414 patients with pulmonary nodules diagnosed and treated at the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College and the Guang'an People's Hospital. Meta-analysis and Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) regression were used to identify predictors related to the malignancy risk of pulmonary nodules. These factors were further optimized by multivariable Logistic regression (LR) to determine key features. Based on these features, 8 machine learning models were constructed and evaluated for performance using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, calibration curves, and Decision Curve Analysis (DCA) in the training set and internal validation set. The best-performing model was used to develop a nomogram for risk stratification of patients. **Results:** Through the combined screening process of Meta-analysis, LASSO regression, and multivariable LR, 10 key predictive factors were identified and integrated into eight different machine learning models. Model evaluation demonstrated that the LR model performed best, achieving an Area Under the Curve (AUC) of 0.843 in the internal validation cohort. Additionally, the nomogram derived from this model exhibited strong predictive ability in the external validation cohort, with an AUC of 0.770. Risk scores calculated from the nomogram stratified patients into four risk groups, with malignancy rates ranging from 0% in the low-risk group to 100% in the very high-risk group. **Conclusion:** The prediction model developed in this study effectively assesses the malignancy risk of pulmonary nodules, providing a valuable risk stratification tool for clinical use.

【Key words】 Pulmonary nodules; Malignancy risk prediction; Machine learning; Nomogram

基金项目: 四川省医学会项目 (2021HR24); 精准医学四川省重点实验室项目 (2022KF-03)

作者简介: 胡鑫 (1999 -), 女, 硕士研究生, 住院医师。E-mail: 2368395302@qq.com

通讯作者: 蒋莉, 博士。E-mail: lanqilily@163.com

尽管在肺癌的诊断与治疗技术方面已经取得了显著的进步,但肺癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。肺癌往往在晚期才被确诊,限制了有效的治疗方案选择,并严重影响了患者的预后。因此,对于高风险人群而言,肺癌的早期发现是提高生存率的关键。低剂量螺旋 CT 作为一种强大的筛查手段,扮演了至关重要的角色^[2-4]。然而,随着肺结节检出数量的增加,但其中大部分结节为良性。因此如何准确地区分恶性与非恶性结节成为了临床实践中的重要难题^[5-6]。

这一诊断难题的核心在于避免不必要的侵入性检查和确保及时诊断恶性肿瘤之间找到平衡。一方面,对良性结节采取过度的医疗干预不仅会增加患者的身体负担,还会造成医疗资源的浪费;另一方面,如果对恶性结节的诊断延迟,则可能会对患者的治疗效果产生严重的影响^[7]。尽管目前的风险预测模型在一定程度上有助于临床决策,但其在准确性和适用范围上仍存在明显的局限性^[8]。这些模型在应用于不同患者群体和临床环境时,常因泛化能力不足而导致恶性风险评估的偏差^[9]。

基于此,本研究旨在开发一个更为精确且广泛适用的风险预测模型,以克服现有模型的不足。通过整合全面的 Meta 分析证据与本地数据的具体分析,该模型致力于提高诊断的准确性,同时优化临床决策流程,减少不必要的侵入性操作。

1 方法

1.1 Meta 分析

1.1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)已公开发表的关于肺结节恶性危险因素的研究;(2)研究类型为病例对照研究;(3)病例组为病理诊断为肺癌的患者,对照组为非肺癌的患者;(4)原始病例数据提供 *OR*、*RR*、*HR* 值和 95% *CI*;(5)文献质量评分 ≥ 6 分。排除标准:(1)摘要、信件、病例报告、综述、或非临床研究;(2)数据缺失、重复或质量差的文献。

1.1.2 文献检索策略 课题组通过对 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library 数据库进行检索,搜寻肺结节恶性风险因素的相关文献。检索时间范围从各数据库建立至 2023 年 7 月,采用主题词和自由词相结合的策略,关键词包括:Solitary Pulmonary Nodule、Multiple Pulmonary Nodules、Risk Factors、and Case-Control Studies。

1.1.3 文献筛选和资料提取 由两名研究者盲法进行文献筛选和资料提取,共同核对,若有分歧,则与第三名研究者讨论决定。资料提取内容主要包括第一作者、发表年份、研究起止时间、研究地区、样本

量、病例组数量、对照组数量、危险因素等数据。

1.1.4 文献质量评价 由两名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(newcastle-ottawa scale, NOS)对最终纳入的文献进行质量评价。NOS 总分为 9 分,评分 ≥ 6 分为高质量文献研究。

1.1.5 统计学分析 从纳入的研究中提取了每个风险因素的 *OR* 值及 95% *CI*,并使用 Stata 14.0 和 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。异质性通过 *Q* 检验和 I^2 检验评估。如果 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$,则表示存在统计学异质性,应采用随机效应模型;否则采用固定效应模型。若观察到统计学异质性,将通过排除单项研究进行敏感度分析,以评估结果的稳健性。使用 Begg 检验和 Egger 检验评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

1.2 肺结节恶性风险预测模型的开发与验证

1.2.1 纳入与排除标准 本研究回顾性分析了 2019 年 1 月至 2021 年 11 月川北医学院附属医院和广安市广安区人民医院诊断并治疗的肺结节患者的临床资料。患者按照 2:1 的比例分为训练队列和内部测试队列。外部时间测试队列中来自 2021 年 12 月至 2022 年 12 月川北医学院附属医院治疗的患者。纳入标准:肺结节直径 5 ~ 30 mm,具有明确的病理诊断(良性结节需通过手术标本确诊;恶性结节需通过手术或细针穿刺标本确诊),且在病理诊断前已完成 CT 扫描。排除标准:完全钙化的结节,不完整的病历记录且既往有肺癌病史。本研究已获得川北医学院附属医院伦理委员会批准(2022ER234-1)。

1.2.2 机器学习模型 在训练队列中,课题组采用 LASSO 进行初步特征筛选。筛选出的特征与 Meta 分析中确定的风险因素相结合,并通过多变量 LR 进一步优化,最终选定用于 8 种常用机器学习算法的特征,以预测肺结节的恶性风险。所使用的机器学习算法包括决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forests, RF)、极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)、支持向量机(support vector machines, SVM)、多层感知机(multilayer perceptron, MLP)、逻辑回归(logistic regression, LR)、轻量级梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)和 K 近邻算法(K-nearest neighbors, KNN)。这些模型通过在训练队列中进行 5 折交叉验证进行训练,随后在训练队列和测试队列中评估其性能。

1.2.3 列线图的建立与评估 基于多变量 LR 分析筛选出的特征构建列线图,用于预测肺结节的恶性风险。列线图的性能通过受试者工作特征(ROC)曲线进行评估,同时计算敏感度、特异度和

准确性。不同模型曲线下面积 (*AUC*) 的差异采用 DeLong 检验进行比较。列线图的校准能力通过校准曲线进行验证,以评估模型预测概率与实际观察结果之间的一致性。此外,利用 DCA 评估列线图的临床价值。DCA 通过比较模型的应用与替代策略的净收益,提供了一种评估模型实际临床效用的统计方法。根据列线图评分,每位患者被赋予相应的风险分值,并基于 3 个评分阈值:最大敏感度、最大特异度,以及敏感度与特异度的最佳组合值,将患者划分为 4 个风险等级:低风险、中等风险、高风险和极高风险。

1.3 统计学分析

除机器学习模型的开发和性能评估采用 R 软件 4.4.1 版本外,其余所有统计分析均在 R 软件 4.1.3 版本中完成。组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Meta 分析结果

通过 Meta 分析初步筛选,共识别出 384 篇相关文献。在经过标题和摘要筛查以及全文详细阅读后,最终根据纳入标准选取了 13 项高质量研究^[10-22]。见图 1、表 1 及表 2。这些研究确定了 14 个在至少两项研究中反复出现的风险因素。见图 2。风险因素及其统计结果如下:纯磨玻璃结节 ($OR = 5.630, 95\% CI: 3.320 \sim 9.530, P < 0.001$);混合磨玻璃结节 ($OR = 5.980, 95\% CI: 3.290 \sim 10.860, P < 0.001$);结节直径 ($OR = 1.140, 95\% CI: 1.080 \sim 1.190, P < 0.001$);分叶征 ($OR = 3.140, 95\% CI: 2.240 \sim 4.410, P < 0.001$);钙化 ($OR = 0.290, 95\%$

$CI: 0.130 \sim 0.670, P = 0.004$);毛刺征 ($OR = 2.650, 95\% CI: 1.320 \sim 5.310, P = 0.006$);高龄 ($OR = 1.070, 95\% CI: 1.030 \sim 1.110, P < 0.001$);结节位于上叶 ($OR = 1.490, 95\% CI: 1.010 \sim 2.190, P = 0.040$);吸烟史 ($OR = 2.060, 95\% CI: 1.110 \sim 3.810, P = 0.020$);性别 ($OR = 1.980, 95\% CI: 1.500 \sim 2.620, P < 0.001$);胸膜牵拉征 ($OR = 1.690, 95\% CI: 1.200 \sim 2.370, P = 0.003$);癌症病史 ($OR = 8.990, 95\% CI: 3.400 \sim 23.770, P < 0.001$);恶性肿瘤家族史 ($OR = 2.540, 95\% CI: 1.090 \sim 5.920, P = 0.030$);血管束征 ($OR = 3.270, 95\% CI: 2.010 \sim 5.330, P < 0.001$)。部分变量存在异质性,其来源可能包括患者特征差异、研究设计差异及评估标准不一致。为验证结果稳健性,课题组对异质性变量均进行了敏感度分析。结果显示,剔除单个研究未对总体 *OR* 值产生显著影响,结果总体稳健。

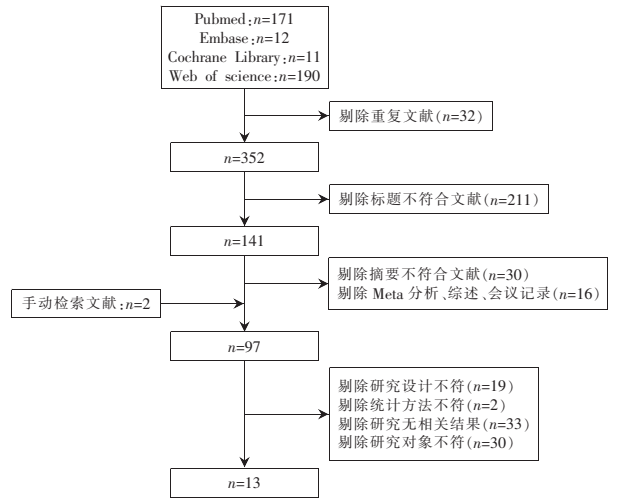


图 1 Meta 分析流程图

表 1 纳入文献的基本特征及 NOS 评分

第一作者/发表年份	国家	研究时间(年)	总样本量	良性肺结节	恶性肺结节	危险因素	NOS 评分(分)
Stephen J/1997	美国	1984 ~ 1986	419	—	—	(7)(3)(12)(9)(6)(8)	6
Zhen Ren/2021	中国	2018 ~ 2020	309	144	165	(3)(8)(1)(2)	6
Sun Mi Choi/2014	韩国	2007 ~ 2008	107	31	76	(2)(3)(7)	6
Jocelyn Bellier/2016	瑞士	2001 ~ 2014	140	34	106	(3)(7)(8)	6
Giuseppe Cardillo/2003	意大利	1992 ~ 2001	429	370	59	(3)(5)(7)(9)(12)	6
HaiCheng Zhao/2021	中国	2013 ~ 2018	250	94	156	(3)(5)(4)(6)(7)(11)	6
Michael K/2007	美国	1988 ~ 2001	375	171	204	(3)(7)(9)	6
Yun Li/2011	中国	2000 ~ 2009	371	142	229	(3)(5)(6)(7)	6
Yunlang She/2017	中国	2014 ~ 2015	899	294	605	(3)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(12)	6
MingMing Yu/2020	中国	2013 ~ 2017	362	291	71	(3)(5)(4)(7)	6
Liwei Zhou/2022	中国	2018 ~ 2019	503	205	298	(1)(2)(3)(4)(5)(7)(10)(14)	6
Weisong Chen/2023	中国	2015 ~ 2018	216	56	160	(14)	6
Eren Erdogdu/2022	土耳其	2005 ~ 2019	223	38	185	(4)(5)(6)(7)(9)(11)	6

(1) 纯磨玻璃; (2) 混合磨玻璃; (3) 结节直径; (4) 分叶征; (5) 钙化; (6) 毛刺征; (7) 高龄; (8) 上叶; (9) 吸烟史; (10) 性别; (11) 胸膜牵拉; (12) 癌症病史; (13) 癌症家史; (14) 血管聚集征。

表 2 恶性肺结节危险因素的发发表偏倚分析					
危险因素	文献数量	Begg's test		Egger's test	
		Z 值	Pr > z	t 值	P 值
混合磨玻璃结节	3	0.000	1.000	-0.180	0.888
结节直径	11	1.560	0.119	3.600	0.006
分叶征	4	0.340	0.734	-0.540	0.642
钙化	7	0.600	0.548	-0.270	0.801
毛刺征	5	0.730	0.462	-1.410	0.252
高龄	11	0.930	0.350	2.970	0.016
结节位于上叶	4	1.020	0.308	2.910	0.100
吸烟史	5	0.240	0.806	1.480	0.235
性别	3	0.000	1.000	0.830	0.559
胸膜牵拉征	3	0.000	1.000	0.650	0.633
癌症病史	3	0.000	1.000	2.910	0.211

2.2 临床特征的分析与筛选

根据研究的纳入和排除标准,共有 1 160 名患者参与了本研究,并被分配至训练队列和内部测试队列。其中,830 名患者来自川北医学院附属医院;330 名来自广安市人民医院。训练队列包含 773 名患者;内部测试队列包含 387 名患者。此外,川北医学院附属医院的 254 名患者被纳入外部时间测试队列中。

在训练队列中,通过 LASSO 回归筛选后保留了 15 个变量,包括年龄、性别、肺癌家族史、结节密度、结节直径、毛刺征、分叶征、钙化、空洞、空泡、血管集束征、支气管征、胸膜牵拉征、结节位置以及癌症病史。(图 3A 及图 3B)。随后,将 LASSO 筛选出的变量与 Meta 分析中确定的变量相结合,得到 17 个候选变量(图 3C)。

这些变量随后被纳入多变量 LR 进行进一步筛选,最终确定了 10 个最重要的预测因子:性别、结节密度、结节直径、分叶征、钙化、血管集束征、胸膜牵拉征、空泡、支气管征及肺癌家族史。以上因素被认

为与肺结节的恶性风险密切相关,为模型的构建提供了科学依据。

2.3 8 种机器学习模型的结果比较

本研究评估了 8 种机器学习模型的性能,包括决策树、随机森林、极端梯度提升、支持向量机、多层感知机、逻辑回归、轻量级梯度提升机和 K 近邻算法。所有模型在训练队列(图 4A)和内部测试队列(图 4B)中的 AUC 均超过 0.8(表 3),整体表现良好。其中,LightGBM 模型在训练队列中表现最佳,其 AUC 为 0.901(95% CI:0.879~0.923),敏感度为 0.808(95% CI:0.774~0.842),特异度为 0.824(95% CI:0.778~0.870),F1 分数为 0.852。然而,在内部测试队列中,LightGBM 模型的 AUC 下降至 0.827(95% CI:0.779~0.876),敏感度和特异度分别为 0.792(95% CI:0.745~0.839)和 0.697(95% CI:0.600~0.787),F1 分数为 0.835,表现出一定程度的过拟合迹象。

相比之下,LR 模型在测试队列中的 AUC 为 0.843(95% CI:0.796~0.890),敏感度为 0.778(95% CI:0.730~0.826),特异度为 0.727(95% CI:0.640~0.815),F1 分数为 0.831,显示了更高的稳健性。此外,校准曲线(图 4C-4D)表明,LR 模型的预测结果与实际观察值的吻合度最高。而决策曲线分析(图 4E-4F)进一步显示,LR 模型在多个决策阈值范围内能够提供更高的临床净收益。

综合分析训练队列和测试队列的性能指标,LR 模型凭借其在 AUC、敏感度、特异度和 F1 分数等方面的均衡表现,尤其是在训练和测试队列之间的性能差异最小,其 AUC 变化仅为 0.003。这表明,LR 模型在恶性肺结节预测中的稳定性和临床适用性优于其他模型,因此被选为最佳模型。

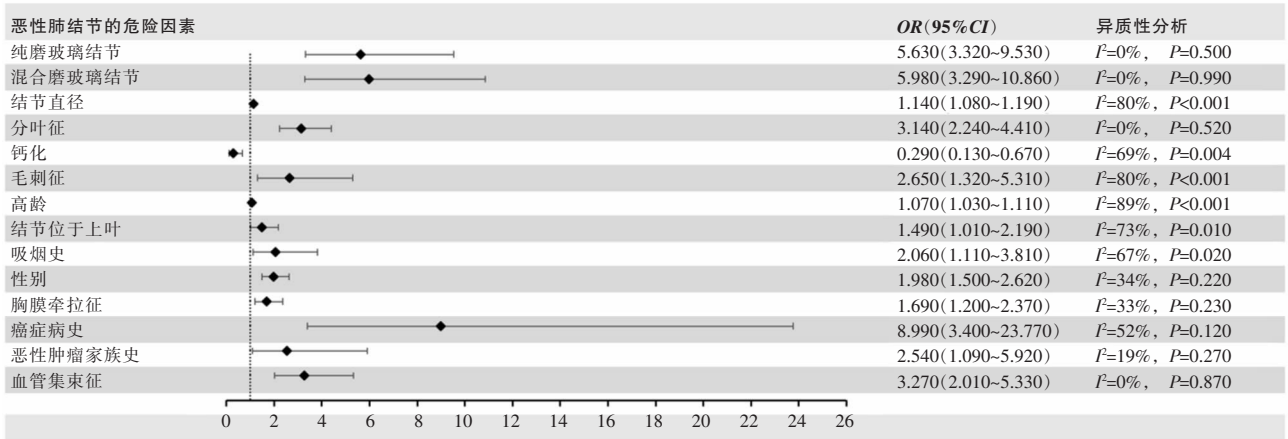


图 2 恶性肺结节危险因素的森林图

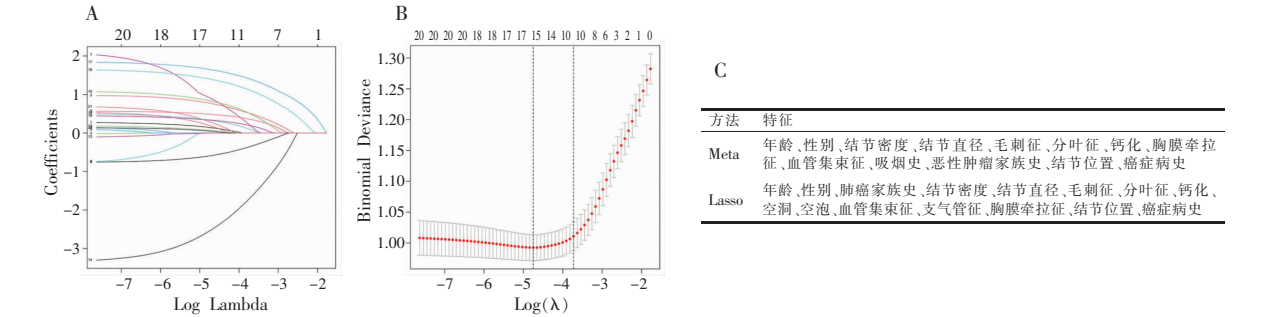


图 3 预测良恶性肺结节特征的筛选

A. LASSO 路径图展示了变量系数随 λ 值变化的收敛过程。在最佳 λ 值处,最终保留 15 个变量;B. LASSO 交叉验证曲线,用于确定训练集中选择预测特征的最佳 λ 值。左侧竖虚线对应的 λ 值使偏差达到最小;右侧竖虚线表示最简模型,用于最终模型构建;C. 通过 Meta 分析和 LASSO 筛选出的特征。

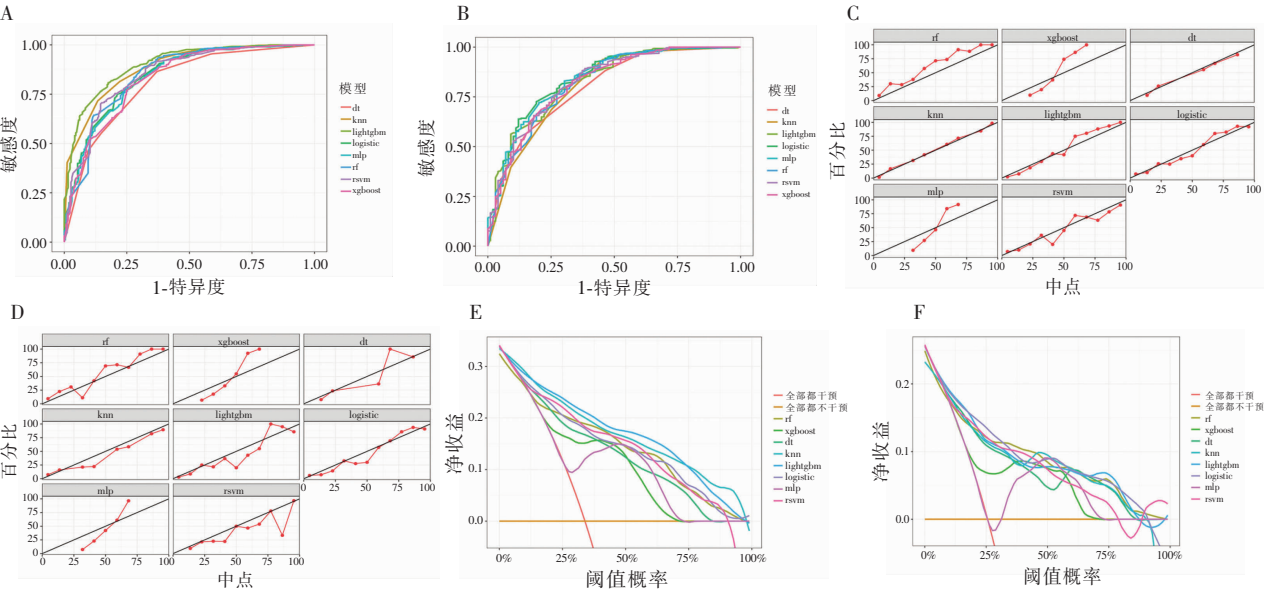


图 4 8 种机器学习模型在评估肺结节良恶性中的预测性能和临床适用性

A. 各模型在训练队列中的 ROC 曲线;B. 各模型在内部测试队列中的 ROC 曲线;C. 各模型在训练队列中的校准曲线;D. 各模型在内部测试队列中的校准曲线;E. 各模型在训练队列中的 DCA 曲线;F. 各模型在内部测试队列中的 DCA 曲线。

表 3 8 种机器学习模型的性能表现

模型名称	训练队列				内部测试队列			
	AUC(95% CI)	敏感度(95% CI)	特异度(95% CI)	F1 分数	AUC(95% CI)	敏感度(95% CI)	特异度(95% CI)	F1 分数
LR	0.846(0.817 ~ 0.876)	0.753(0.716 ~ 0.791)	0.782(0.732 ~ 0.832)	0.808	0.843(0.796 ~ 0.890)	0.778(0.730 ~ 0.826)	0.727(0.640 ~ 0.815)	0.831
MLP	0.842(0.812 ~ 0.872)	0.779(0.743 ~ 0.815)	0.748(0.696 ~ 0.801)	0.816	0.840(0.792 ~ 0.887)	0.792(0.745 ~ 0.839)	0.707(0.617 ~ 0.797)	0.837
LightGBM	0.901(0.879 ~ 0.923)	0.808(0.774 ~ 0.842)	0.824(0.778 ~ 0.870)	0.852	0.827(0.779 ~ 0.876)	0.792(0.745 ~ 0.839)	0.697(0.600 ~ 0.787)	0.835
SVM	0.852(0.822 ~ 0.881)	0.706(0.667 ~ 0.746)	0.857(0.815 ~ 0.898)	0.793	0.826(0.777 ~ 0.875)	0.701(0.649 ~ 0.754)	0.768(0.684 ~ 0.851)	0.788
Random Forest	0.850(0.820 ~ 0.881)	0.882(0.845 ~ 0.919)	0.576(0.478 ~ 0.673)	0.87	0.821(0.770 ~ 0.872)	0.883(0.855 ~ 0.910)	0.687(0.631 ~ 0.743)	0.864
XGBoost	0.832(0.802 ~ 0.863)	0.793(0.757 ~ 0.828)	0.733(0.679 ~ 0.786)	0.822	0.820(0.770 ~ 0.870)	0.809(0.764 ~ 0.854)	0.667(0.574 ~ 0.760)	0.841
KNN	0.885(0.862 ~ 0.909)	0.814(0.780 ~ 0.848)	0.779(0.728 ~ 0.829)	0.845	0.805(0.752 ~ 0.858)	0.816(0.771 ~ 0.861)	0.646(0.552 ~ 0.741)	0.842
Decision Tree	0.807(0.775 ~ 0.840)	0.865(0.835 ~ 0.895)	0.630(0.571 ~ 0.688)	0.842	0.801(0.751 ~ 0.851)	0.882(0.845 ~ 0.919)	0.535(0.437 ~ 0.634)	0.864

2.4 列线图的构建与验证

基于前述 LR 模型,结合 10 个临床特征构建了一个列线图(图 5A)。为评估该模型的外部适用性,课题组在外部时间测试队列中验证了其性能。结果显示,列线图在外部时间测试队列中的 ROC 曲线的 AUC 为 0.770 (95% CI: 0.698 ~ 0.841) (图

5B),尽管略低于训练队列的 AUC,但两者之间的差异无统计学意义($P = 0.052$)。表明模型在不同时间队列中表现稳定。尽管 P 值接近统计学差异水平,但 AUC 仅小幅下降了 0.076,结合外部验证队列良好的敏感度、特异度和准确性(表 4),进一步支持模型的稳健性。

校准曲线验证了列线图的预测能力(图 5C),显示其预测概率与实际观察值之间的高度一致性。此外,决策曲线分析(图 5D)进一步表明,该列线图在指导肺结节患者的早期干预方面具有明显的临床收益。通过列线图计算每位患者的风险得分,并设定 3 个临界值:(1)对应最高敏感度的风险得分;(2)对应敏感度与特异度之和最大的风险得分;(3)对应最高特异度的风险得分。根据这些临界值,将

患者分为 4 个风险组(图 5E):低风险组(≤ 73 分):包括 7 名患者,所有患者均为良性结节。中风险组(73~203 分):包括 507 名患者,其中 289 名为良性结节,218 名为恶性结节,恶性率为 43%。高风险组(203~311 分):包括 831 名患者,其中 110 名为良性结节,721 名为恶性结节,恶性率为 87%。非常高风险组(≥ 311 分):包括 69 名患者,所有患者均为恶性结节,恶性率为 100%。

表 4 列线图在外部时间测试队列中的性能表现

组别	AUC(95% CI)	敏感度(95% CI)	特异度(95% CI)	准确性(95% CI)
外部时间测试队列	0.770(0.698 ~ 0.841)	0.665(0.601 ~ 0.729)	0.756(0.630 ~ 0.881)	0.681(0.679 ~ 0.683)

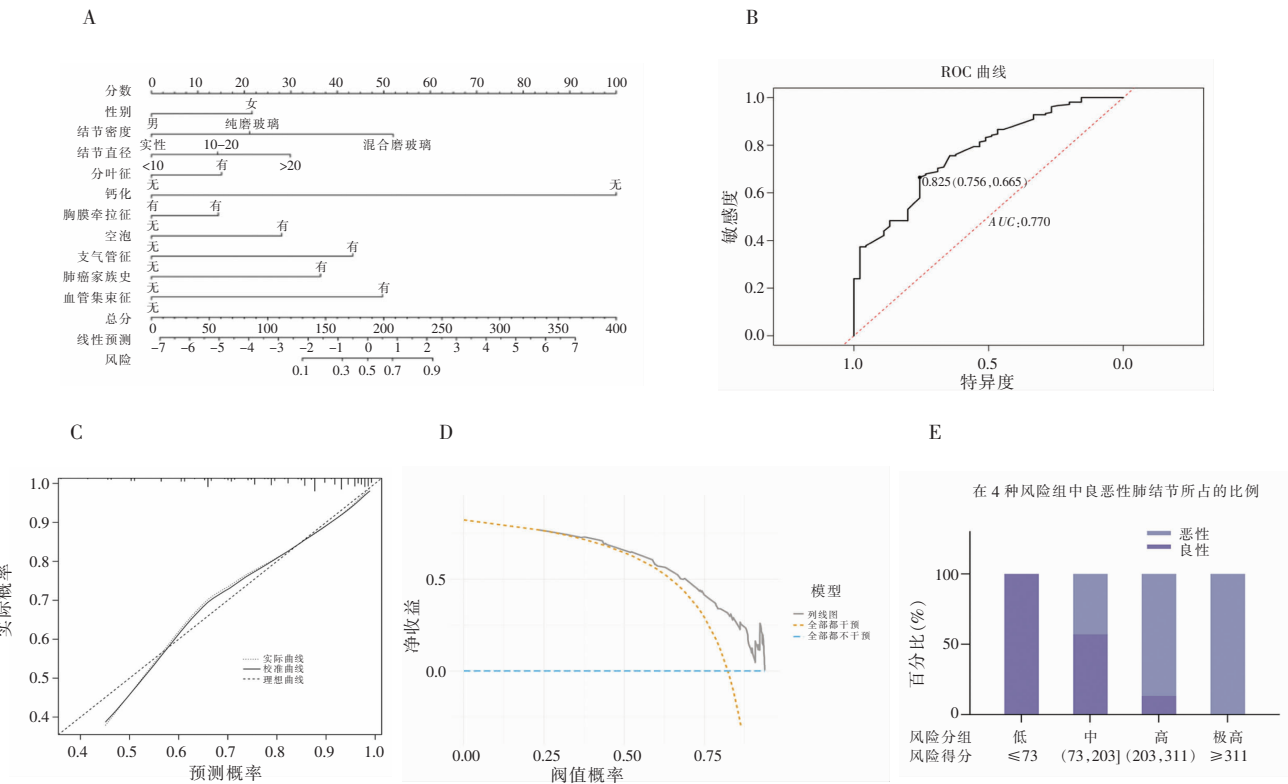


图 5 用于预测肺结节良恶性的列线图的开发与验证

A. 集成 10 个临床特征的列线图,用于计算患者的风险评分;B. 列线图在外部时间测试队列中的 ROC 曲线;C. 列线图在外部时间测试队列中的校准曲线;D. 列线图在外部时间测试队列中的 DCA 曲线;E. 根据风险评分将患者分为四个风险组,并显示各组内良性和恶性结节的分布。

3 讨论

本研究通过结合 Meta 分析和本地数据挖掘的方法,系统筛选出与肺结节恶性风险相关的关键因素,并基于这些因素构建和验证了多种机器学习模型,最终开发出一个优化的预测模型,用于区分良性与恶性肺结节。

Meta 分析显示,纯磨玻璃结节、混合磨玻璃结节、结节直径、分叶征象、毛刺征、高龄、位于上叶的结节、吸烟史、性别、胸膜牵拉征象、癌症史、肿瘤家

族史及血管聚集征象等因素与肺结节的恶性风险相关。其中,既往癌症史、部分实性、纯磨玻璃结节及血管聚集征象被认为是预测恶性肺结节的最重要因素。随着年龄增长,肺结节发生恶变的可能性增加,可能与累积的基因突变、免疫功能下降及细胞修复能力减弱有关^[23-26]。混合磨玻璃结节较纯磨玻璃结节更容易恶变,可能与其更高的组织密度和不规则形态相关^[27-30]。此外,较大的结节由于包含更多异常细胞,可能具有更高的恶性潜力,并因血供不足而加速恶性转化^[31]。分叶征象与毛刺征象提示肿瘤生长迅速,活跃的肿瘤细胞引发周围纤维组织增

生^[32-34]。位于肺上叶的结节更易恶变,可能与其丰富的血供为肿瘤生长提供了必要的营养和氧气有关。胸膜牵拉和血管聚集可能提示肿瘤侵袭了邻近组织或血管,改变了局部微环境,进一步促进肿瘤进展。相比之下,钙化结节通常为良性,其钙化特征常由炎症、纤维化或修复反应导致的稳定状态所致^[35]。单一影像学特征难以准确判断结节的性质,因此全面整合多种影像学特征具有重要意义。同时,患者的背景信息亦不容忽视。本研究结合 Meta 分析确定的风险因素与实际临床数据,最终筛选出 10 个关键预测变量,并基于 LR 模型构建了列线图。通过该列线图对肺结节进行了风险分层,并提出以下建议:对于低风险组,推荐进行 CT 随访,分别于 3~6 个月、6~9 个月和 9~12 个月进行复查;中等风险组可以考虑进行 PET-CT 扫描,评估摄取情况并进行分期检查。如果发现高或中度摄取,建议根据分期结果选择非手术肺活检或肺结节切除;若摄取为轻度或无摄取,则可根据患者意愿选择继续 CT 随访或进行非手术肺活检。对于高风险和极高风险组,强烈建议进行非手术肺活检。本研究为肺结节风险分层提供了科学可靠的依据,有助于临床医生制定更加精准的诊疗策略。

综上,本研究提出了一种新的列线图用于评估肺结节恶性风险。该列线图有望在改善肺结节患者管理、促进肺癌的早期诊断与治疗方面发挥作用。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2024, 74(3): 229–263.

[2] Choi HK, Mazzone PJ. Lung cancer screening[J]. Medical Clinics of North America, 2022, 106(6): 1041–1053.

[3] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, *et al.* Lung cancer LDCT screening and mortality reduction—evidence, pitfalls and future perspectives[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2020, 18(3): 135–151.

[4] Li N, Tan F, Chen W, *et al.* One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2022, 10(4): 378–391.

[5] Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review[J]. JAMA, 2022, 327(3): 264–273.

[6] Tao R, Cao W, Zhu F, *et al.* Liquid biopsies to distinguish malignant from benign pulmonary nodules[J]. Thoracic Cancer, 2021, 12(11): 1647–1655.

[7] Sethi S, Parrish S. Incidental nodule management—should there be a formal process? [J]. Journal of Thoracic Disease, 2016, 8(Suppl 6): S494–S497.

[8] Susam S, Çinkooglu A, Ceylan KC, *et al.* Comparison of Brock University, Mayo Clinic and Herder models for pretest probability of cancer in solid pulmonary nodules[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2022, 16(11): 740–749.

[9] Heideman BE, Kammer MN, Paez R, *et al.* The lung cancer prediction model “stress test”: assessment of models’ performance in a high-risk prospective pulmonary nodule cohort[J]. CHEST Pulmonary, 2024, 2(1): 100033.

[10] Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, *et al.* The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules[J]. Archives of Internal Medicine, 1997, 157(8): 849–855.

[11] Ren Z, Ding H, Cai Z, *et al.* Development and validation of a prediction model for malignant pulmonary nodules: a cohort study[J]. Medicine, 2021, 100(51): e28110.

[12] Choi SM, Heo EY, Lee J, *et al.* Characteristics of benign solitary pulmonary nodules confirmed by diagnostic video-assisted thoracoscopic surgery[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2016, 10(2): 181–188.

[13] Bellier J, Perentes JY, Abdelnour-Berchtold E, *et al.* A plea for thoracoscopic resection of solitary pulmonary nodule in cancer patients[J]. Surgical Endoscopy, 2017, 31(11): 4705–4710.

[14] Cardillo G, Regal M, Sera F, *et al.* Videothoracoscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2003, 75(5): 1607–1611.

[15] Zhao HC, Xu QS, Shi YB, *et al.* Clinical-radiological predictive model in differential diagnosis of small (≤ 20 mm) solitary pulmonary nodules[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2021, 21(1): 281.

[16] Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules[J]. Chest, 2007, 131(2): 383–388.

[17] Li Y, Chen KZ, Wang J. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules in Chinese people[J]. Clinical Lung Cancer, 2011, 12(5): 313–319.

[18] She Y, Zhao L, Dai C, *et al.* Development and validation of a nomogram to estimate the pretest probability of cancer in Chinese patients with solid solitary pulmonary nodules: a multi-institutional study[J]. Journal of Surgical Oncology, 2017, 116(6): 756–762.

[19] Zhou L, Zhou Z, Liu F, *et al.* Establishment and validation of a clinical model for diagnosing solitary pulmonary nodules[J]. Journal of Surgical Oncology, 2022, 126(7): 1316–1329.

[20] Chen W, Zhu D, Chen H, *et al.* Predictive model for the diagnosis of benign/malignant small pulmonary nodules[J]. Medicine, 2020, 99(15): e19452.

[21] Erdogdu E, Ozkan B, Duman S, *et al.* Predictors of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules undergoing pulmonary resection[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2022, 16(5): 361–368.

(下转第 712 页)

e239321.

[8]

Canitez A, Kozanhan B, Aksoy N, *et al.* Effect of erector spinae plane block on the postoperative quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: a prospective double-blind study [J]. British Journal of Anaesthesia, 2021, 127(4) : 629 – 635.

[9]

Cheng X, Wang H, Diao M, *et al.* Effect of S-ketamine on postoperative quality of recovery in patients undergoing video-assisted thoracic surgery[J]. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2022, 36(8 Pt B) : 3049 – 3056.

[10]

Mangnus TJP, Bharwani KD, Stronks DL, *et al.* Ketamine therapy for chronic pain in the Netherlands: a nationwide survey[J]. Scandinavian Journal of Pain, 2021, 22(1) : 97 – 105.

[11]

Yan X, Chen X, Li M, *et al.* Prevalence and risk factors of anxiety and depression in Chinese patients with lung cancer: a cross-sectional study [J]. Cancer Management and Research, 2019, 11: 4347 – 4356.

[12]

Yu L, Zhou Q, Li W, *et al.* Effects of esketamine combined with ultrasound-guided pectoral nerve block type II on the quality of early postoperative recovery in patients undergoing a modified radical mastectomy for breast cancer: a randomized controlled trial [J]. Journal of Pain Research, 2022, 15: 3157 – 3169.

[13]

Chen Y, Guo Y, Wu H, *et al.* Perioperative adjunctive esketamine for postpartum depression among women undergoing elective cesarean delivery: a randomized clinical trial[J]. JAMA Network Open, 2024, 7(3) : e240953.

[14]

Liu P, Li P, Li Q, *et al.* Effect of pretreatment of S-ketamine on postoperative depression for breast cancer patients [J]. Journal of Investigative Surgery, 2021, 34(8) : 883 – 888.

[15]

Bayman EO, Parekh KR, Keech J, *et al.* A prospective study of chronic pain after thoracic surgery[J]. Anesthesiology, 2017, 126(5) : 938 – 951.

[16]

Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, *et al.* Genetic predictors of human chronic pain conditions[J]. Neuroscience, 2016, 338: 36 – 62.

[17]

王亭, 路瑶, 郭庆宏, 等. 艾司氯胺酮与阿片类镇痛药对妇科腹腔镜手术患者术后细胞免疫功能影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(11) : 1321 – 1325.

[18]

Mion G, Himmelseher S. Esketamine: less drowsiness, more analgesia[J]. Anesthesia and Analgesia, 2024, 139(1) : 78 – 91.

[19]

Cho JS, Kim NY, Shim JK, *et al.* The immunomodulatory effect of ketamine in colorectal cancer surgery: a randomized-controlled trial [J]. Journal Canadien D'anesthesie, 2021, 68(5) : 683 – 692.

[20]

Tu W, Yuan H, Zhang S, *et al.* Influence of anesthetic induction of propofol combined with esketamine on perioperative stress and inflammatory responses and postoperative cognition of elderly surgical patients[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(3) : 1701 – 1709.

(收稿日期: 2024 – 12 – 27

修回日期: 2025 – 03 – 07)

(上接第 692 页)

[22]

Yu M, Wang Z, Yang G, *et al.* A model of malignant risk prediction for solitary pulmonary nodules on ¹⁸ F-FDG PET/CT: Building and estimating[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(5) : 1211 – 1215.

[23]

Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, *et al.* Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth[J]. Annals of Oncology, 2015, 26(1) : 156 – 161.

[24]

Lee H, Joung JG, Shin HT, *et al.* Genomic alterations of ground-glass nodular lung adenocarcinoma[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1) : 7691.

[25]

Chu ZG, Li WJ, Fu BJ, *et al.* CT characteristics for predicting invasiveness in pulmonary pure ground-glass nodules[J]. AJR American Journal of Roentgenology, 2020, 215(2) : 351 – 358.

[26]

Cui X, Han D, Heuvelmans MA, *et al.* Clinical characteristics and work-up of small to intermediate-sized pulmonary nodules in a Chinese dedicated cancer hospital[J]. Cancer Biology & Medicine, 2020, 17(1) : 199 – 207.

[27]

Zhang Y, Qiang JW, Ye JD, *et al.* High resolution CT in differentiating minimally invasive component in early lung adenocarcinoma [J]. Lung Cancer, 2014, 84(3) : 236 – 241.

[28]

Chen KN. The diagnosis and treatment of lung cancer presented as ground-glass nodule[J]. General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2020, 68(7) : 697 – 702.

[29]

Lv YG, Bao JH, Xu DU, *et al.* Characteristic analysis of pulmonary ground-glass lesions with the help of 64-slice CT technology[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(14) : 3212 – 3217.

[30]

Ding Y, He C, Zhao X, *et al.* Adding predictive and diagnostic values of pulmonary ground-glass nodules on lung cancer via novel non-invasive tests[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 936595.

[31]

Chae HD, Park CM, Park SJ, *et al.* Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas[J]. Radiology, 2014, 273(1) : 285 – 293.

[32]

Lee SM, Park CM, Goo JM, *et al.* Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features[J]. Radiology, 2013, 268(1) : 265 – 273.

[33]

Lee HJ, Goo JM, Lee CH, *et al.* Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance [J]. European Radiology, 2009, 19(3) : 552 – 560.

[34]

Oh JY, Kwon SY, Yoon HI, *et al.* Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT[J]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2007, 55(1) : 67 – 73.

[35]

Khan AN, Al-Jahdali HH, Allen CM, *et al.* The calcified lung nodule: What does it mean? [J]. Annals of Thoracic Medicine, 2010, 5(2) : 67 – 79.

(收稿日期: 2024 – 11 – 03

修回日期: 2025 – 02 – 05)