

血浆外泌体 miR-4306 表达水平联合 CT 征象对单发非实性肺结节良恶性鉴别的价值研究

赵 波¹, 刘永利¹, 李京京²

(1. 秦皇岛市第一医院, 河北秦皇岛 066000; 2 秦皇岛市海港医院 CT 室, 河北秦皇岛 066000)

摘要:目的 探究血浆外泌体微小 RNA (miR)-4306 表达水平联合 CT 征象对单发非实性肺结节良恶性鉴别的价值。方法 选取 2020 年 8 月~2022 年 6 月就诊于秦皇岛市第一医院行 CT 检查发现单发非实性肺结节的 153 例患者作为研究对象, 并根据肺结节良恶性将其分为良性组 ($n=21$) 和恶性组 ($n=132$)。于 CT 检查当天抽取空腹肘部静脉血, 用实时荧光定量 PCR 法检测血浆外泌体 miR-4306 水平。分析外泌体 miR-4306 联合 CT 征象鉴别恶性肺结节价值。结果 恶性组的外泌体 miR-4306 水平 [1.28 (1.11, 1.71)]、混合磨玻璃结节占比 (62.88%)、瘤肺界面清晰占比 (93.94%)、血管集束征占比 (48.48%)、胸膜凹陷征占比 (46.21%) 和充气支气管征占比 (45.45%) 均高于良性组 [1.03 (0.96, 1.07), 23.81%, 57.14%, 23.81%, 14.29%, 19.05%], 差异具有统计学意义 ($Z/\chi^2=4.266, 11.318, 24.838, 4.455, 7.590, 5.192$, 均 $P < 0.05$)。Lasso-Logistic 回归分析结果显示, 外泌体 miR-4306 > 1.03 , 混合磨玻璃结节 (OR=7.036, 95%CI: 1.757 ~ 28.712, $P=0.006$)、瘤肺界面清晰 (OR=17.050, 95%CI: 3.245 ~ 89.577, $P=0.001$) 和胸膜凹陷征 (OR=7.320, 95%CI: 1.503 ~ 35.652, $P=0.014$) 均是恶性肺结节重要预测指标。受试者工作特征 (ROC) 曲线显示, 外泌体 miR-4306+CT 征象 (0.883) 诊断恶性肺结节的 ROC 曲线下面积高于 CT 征象 (0.818) 和外泌体 miR-4306 (0.790)。决策树曲线显示, 在阈值概率的大部分范围内, 外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的净收益均高于 CT 征象和外泌体 miR-4306。结论 外泌体 miR-4306 > 1.03 、混合磨玻璃结节、瘤肺界面清晰和胸膜凹陷征均是恶性肺结节重要预测指标。上述指标联合对肺结节良恶性鉴别有一定价值。

关键词: 外泌体; 微小核糖核酸-4306; CT 征象; 肺结节

中图分类号: R563; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-046-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.008

Value of Plasma Exosomal miR-4306 Expression Levels Combined with CT Signs for the Identification of Benign and Malignant Solitary Non-Solid Pulmonary Nodules

ZHAO Bo¹, LIU Yongli¹, LI Jingjing² (1. Department of Imaging, the First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China; 2. Department of CT, Qinhuangdao Seaport Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of plasma exosomal microRNA-4306 (miR-4306) expression levels combined with CT signs for the identification of benign and malignant solitary non-solid pulmonary nodules. **Methods** 153 patients with solitary non-solid pulmonary nodule detected by CT examination in the First Hospital of Qinhuangdao from August 2020 to June 2022 were selected as the study subjects, divided into the benign group ($n=21$) and the malignant group ($n=132$) according to the benignity and malignancy of pulmonary nodules. On the day of the CT examination, fasting venous blood was drawn from the elbow. The level of miR-4306 in plasma exosomes was determined using real-time fluorescence quantitative PCR. The value of exosomal miR-4306 combined with CT signs for the diagnosis of malignant pulmonary nodules was analyzed. **Results** In the malignant group, the level of exosomal miR-4306 [1.28 (1.11, 1.71)], the proportion of mixed ground glass nodules (62.88%), the proportion of clear tumour-pulmonary interface (93.94%), the proportion of vascular cluster sign (48.48%), the proportion of pleural depression sign (46.21%), and the proportion of inflatable bronchus sign (45.45%) were higher than those in the benign group [1.03 (0.96, 1.07), 23.81%, 57.14%, 23.81%, 14.29%, 19.05%], the differences were statistically significant ($Z/\chi^2=4.266, 11.318, 24.838, 4.455, 7.590, 5.192$, all $P < 0.05$). Lasso-Logistic regression analysis showed that exosomal miR-4306 > 1.03 , mixed ground glass nodules (OR=7.036, 95%CI: 1.757 ~ 28.712, $P=0.006$), clear tumor-lung interface (OR=17.050, 95%CI: 3.245 ~ 89.577, $P=0.001$), and pleural depression sign (OR=7.320, 95%CI: 1.503 ~ 35.652, $P=0.014$) were all

基金项目: 秦皇岛市科技计划项目 (201502A121); 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目 (20201312)。

作者简介: 赵波 (1979-), 男, 硕士, 副主任医师, 影像诊断专业, 主要从事胸腹部疾病影像, E-mail: bozhao7909@163.com。

significant predictors of malignant lung nodules. Receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the area under the ROC curve for exosomal miR-4306+CT signs (0.883) was higher than that for CT signs (0.818) alone and exosomal miR-4306 (0.790) for the diagnosis of malignant lung nodules. The decision tree curves showed that the net benefit of exosomal miR-4306+CT signs for the diagnosis of malignant pulmonary nodules was higher than both CT signs and exosomal miR-4306 over most of the range of threshold probabilities. **Conclusion** Exosomal miR-4306>1.03, mixed ground glass nodules, clear tumor-lung interface, and pleural depression sign are all important predictors of malignant pulmonary nodules. Together, these indices have value in differentiating benign from malignant pulmonary nodules.

Keywords: exosome; miR-4306; CT signs; pulmonary nodule

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,其致死率高达21%^[1-2]。中国肺癌的发病率和死亡率均位居所有恶性肿瘤榜首^[3]。早期筛查肺癌可有效改善患者预后。CT是肺结节良恶性鉴别的主要工具,但常出现“同病异影”、“异病同影”及不同医师对同一结节的良恶性鉴别存在分歧等情况^[4]。肺穿刺活检是诊断肺癌的金标准,因存在一定侵入性和漏检率,临床应用存在一定制约。GSE71661分析结果显示恶性肺结节患者血浆外泌体中微小核糖核酸(miR)-4306水平升高,或许可用于肺结节良恶性鉴别。目前,鲜有研究分析血浆外泌体miR4306在肺结节良恶性鉴别中的价值。该研究主要分析外泌体miR-4306联合CT征象对单发非实性肺结节良恶性鉴别的价值,以期恶性肺结节的早筛提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年8月~2022年6月就诊于秦皇岛市第一医院行CT检查发现单发肺结节的153例患者作为研究对象,年龄40~69(54.56±6.92)岁;男性111例,女性42例。纳入标准:①单发肺磨玻璃结节,且大小≤30 mm;②病例资料完整。排除标准:①既往有肺癌史;②CT检查前已接受肺癌相关治疗;③其他原发肿瘤;④肺部急性感染或活动性肺结核;⑤主动脉夹层或冠心病。该研究患者签署知情同意书,获秦皇岛市第一医院医学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 PCR仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],外泌体提取试剂盒(美国SBI公司),TRIzol试剂和逆转录试剂盒(日本TAKARA公司),miR-4306和U6引物(上海吉玛制药技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 GSE71661数据下载及分析:从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)下载GSE71661数据。用R语言4.1.1版软件中“limma”包分析良性和恶性肺结节患者血浆外泌体中差异表达的miRNAs。

1.3.2 miR-4306水平检测:于患者CT检查当天用含肝素钠的采血管抽取其空腹时肘部静脉血10 ml,离心后取上清液,加入凝血活素,孵育后离心,

取上清液;将EXOQ5TM-1外泌体提取试剂加至上清液中,孵育后离心,去上清后再次离心,重悬沉淀,用透射电镜、粒径分析及蛋白标志物鉴定外泌体。用TRIzol试剂提取外泌体中RNA,用逆转录试剂盒将RNA逆转录为cDNA,用PCR仪扩增cDNA,扩增条件为95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,72℃延伸15 s,40个循环。miR-4306上游引物:5'-TGGAGAGAAAGGCAGT A-3',下游引物5'-CAGTGCGTGTCTGGAGT-3';U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATA CT-3',下游引物5'-CAGTGCGTGTCTGGAGT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-4306相对内参U6的水平。

1.3.3 CT检查:用荷兰飞利浦公司的128排256层螺旋CT扫描,扫描参数为管电流100~200 mA,管电压120 kV,矩阵1024×1024,螺距1.2,重建层厚1.0 mm,层间距1.0 mm,扫描范围为肺尖至膈底。记录病灶类型(纯磨玻璃结节、混合磨玻璃结节)、结节最长径、瘤肺界面是否清晰、有无分叶征、毛刺征、血管集束征、空泡征、胸膜凹陷征及充气支气管征等征象。由2名副主任医师阅片,若出现分歧,协商至一致。

1.3.4 病理检查:所有患者均接受病理检查。取手术或经皮肺穿刺获取的肺活组织进行病理学检查,确诊结节是否为恶性。由2名副主任医师阅片,若出现分歧,协商至一致。

1.4 统计学分析 用SPSS 23.0版和R语言4.1.1版软件行统计学分析。计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位数间距)[M(Q₁, Q₃)]表示,两组间差异比较用独立样本 t 或Mann-Whitney检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间差异比较用 χ^2 检验。用Lasso-Logistic回归分析恶性肺结节的风险因素,用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和决策树曲线评价外泌体miR4306联合CT征象诊断恶性肺结节价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSE71661分析结果 见图1。与良性肺结节比较,恶性肺结节患者血浆外泌体中存在173个差异表达的miRNAs,其中上调73个,下调100个。

恶性肺结节患者血浆外泌体中 miR4306 表达水平高于良性肺结节患者 ($\log FC=2.185$, $P=0.026$)。

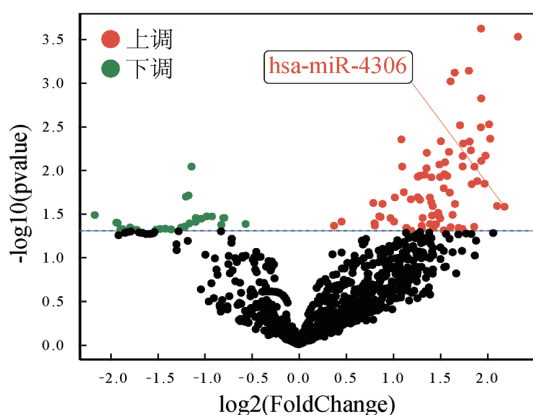
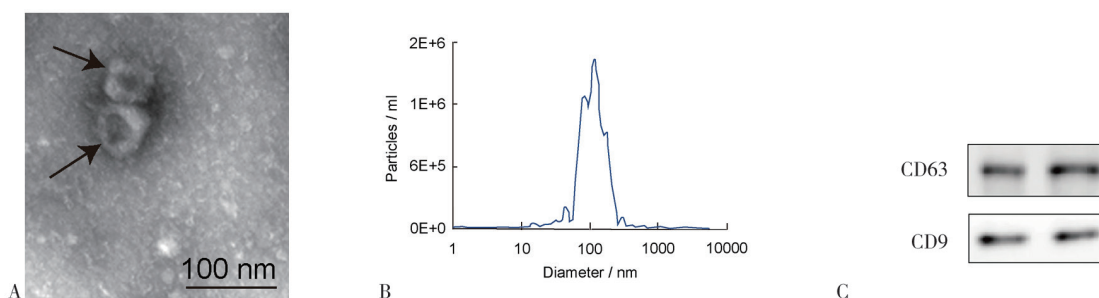


图1 良恶性肺结节患者血浆外泌体中差异表达的 miRNAs

2.2 良性组和恶性组 miR-4306 水平比较 153 例肺结节中良性 21 例 (良性组), 其中炎性病变 7

例、炎性假瘤 5 例、纤维组织增生 8 例、错构瘤 1 例; 恶性 132 例 (恶性组), 其中不典型腺瘤样增生 4 例、原位腺癌 4 例、微侵袭性腺癌 9 例、侵袭性腺癌 115 例。外泌体透射电镜、粒径分析及蛋白标志物鉴定的图像见图 2。恶性组血浆外泌体 miR4306 水平为 1.28 (1.11, 1.71), 高于良性组 [1.03 (0.96, 1.07)], 差异具有统计学意义 ($Z=4.266$, $P=0.000$)。

2.3 良性组和恶性组 CT 征象比较 见表 1。二组的年龄、性别、结节最长径、分叶征占比、毛刺征占比和空泡征占比差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。恶性组的混合磨玻璃结节占比、瘤肺界面清晰占比、血管束束征占比、胸膜凹陷征占比和充气支气管征占比均高于良性组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。



A. 透射电镜观察外泌体形态; B. 粒径分析图像; C. 蛋白标志物 CD63 和 CD9 表达的蛋白质免疫印迹图。

图2 外泌体鉴定图像

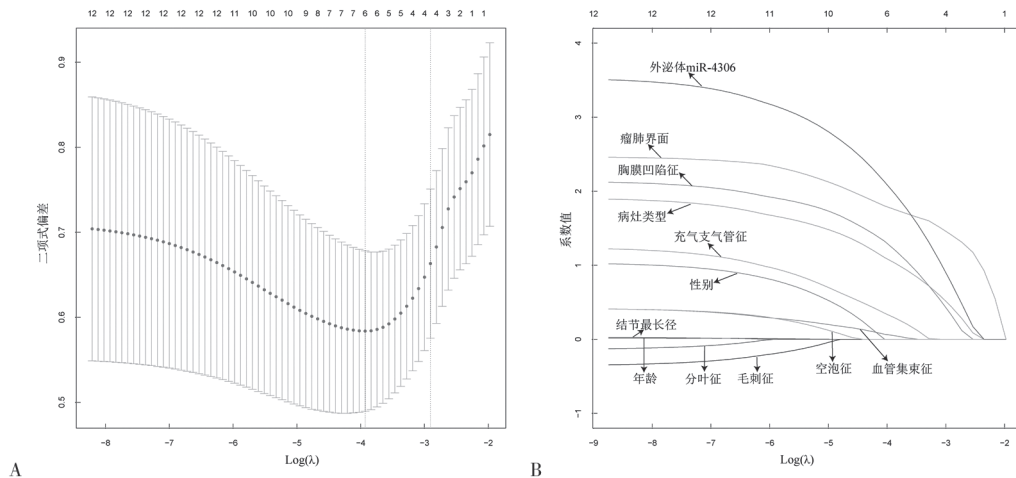
表 1

良恶性肺结节患者 CT 征象比较 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

项 目		良性组 ($n=21$)	恶性组 ($n=132$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)		54.52 ± 7.15	54.56 ± 6.91	0.023	0.982
性别	男	16 (76.19)	95 (71.97)	0.162	0.687
	女	5 (23.81)	37 (28.03)		
病灶类型	纯磨玻璃结节	16 (76.19)	49 (37.12)	11.318	0.001
	混合磨玻璃结节	5 (23.81)	83 (62.88)		
结节最长径 (mm)		17.33 ± 4.31	16.37 ± 3.71	1.079	0.282
瘤肺界面	清晰	12 (57.14)	124 (93.94)	24.838	0.000
	不清晰	9 (42.86)	8 (6.06)		
分叶征	有	10 (47.62)	71 (53.79)	0.277	0.599
	无	11 (52.38)	61 (46.21)		
毛刺征	有	11 (52.38)	63 (47.73)	0.157	0.692
	无	10 (47.62)	69 (52.27)		
血管束束征	有	5 (23.81)	64 (48.48)	4.455	0.035
	无	16 (76.19)	68 (51.52)		
空泡征	有	8 (38.10)	50 (37.88)	0.004	0.985
	无	13 (61.90)	82 (62.12)		
胸膜凹陷征	有	3 (14.29)	61 (46.21)	7.590	0.006
	无	18 (85.71)	71 (53.79)		
充气支气管征	有	4 (19.05)	60 (45.45)	5.192	0.023
	无	17 (80.95)	72 (54.55)		

2.4 恶性肺结节的风险因素分析 见图3和表2。最佳 $\lambda=0.55$, Lasso 筛选的风险因素包括病灶类型 (系数值 0.435)、瘤肺界面 (系数值 1.407)、胸膜凹陷征 (系数值 0.321) 和外泌体 miR-4306 (系数值 0.751)。将肺结节良恶性作为因变量 (良性=0, 恶性=1), 将病灶类型 (纯磨玻璃结节=0, 混合磨玻璃结节=1)、瘤肺界面 (不清晰=0,

清晰=1)、胸膜凹陷征 (无=0, 有=1) 和外泌体 miR-4306 [按四分位数分段赋值: $\leq 1.03=0$, $1.03 \sim 1.14$ (含等于)=1, $1.14 \sim 1.66$ (含等于)=2, $> 1.66=3$] 作为自变量, Logistic 回归分析结果显示, 混合磨玻璃结节、瘤肺界面清晰、胸膜凹陷征和外泌体 miR-4306 > 1.03 均是恶性肺结节重要预测指标。



A. λ 值选取范围; B. 各因素系数值。

图3 Lasso 回归分析结果
恶性肺结节风险因素 Logistic 回归分析

表 2

类别	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
病灶类型	1.951	0.708	7.597	0.006	7.036 (1.757 ~ 28.712)
瘤肺界面	2.836	0.846	11.228	0.001	17.050 (3.245 ~ 89.577)
胸膜凹陷征	1.991	0.808	6.074	0.014	7.320 (1.503 ~ 35.652)
外泌体 miR-4306	-	-	14.547	0.002	-
1.03~1.14 (含等于)	2.221	0.934	5.657	0.017	9.219 (1.478 ~ 57.496)
1.14~1.66 (含等于)	2.778	0.926	9.007	0.003	16.088 (2.622 ~ 98.725)
> 1.66	2.944	0.999	8.690	0.003	18.983 (2.682 ~ 134.368)
常数项	-3.413	1.076	10.069	0.002	0.033

2.5 外泌体 miR-4306 联合 CT 征象鉴别恶性肺结节的价值 见图4和表3。CT 征象诊断恶性肺结节的方程 $F=-1.277+1.700 \times$ 病灶类型 $+2.381 \times$ 瘤肺界面 $+1.840 \times$ 胸膜凹陷征, 外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的方程 $F=-6.052+3.568 \times$ 外泌体 miR-4306 $+1.650 \times$ 病灶类型 $+2.607 \times$ 瘤肺界面 $+2.227 \times$ 胸膜凹陷征。ROC 曲线显示, 外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的 ROC 曲线下面积高于 CT 征象和外泌体 miR-4306。决策树曲线显示, 在阈值概率的大部分范围内, 外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的净收益高于 CT 征象和外泌体 miR-4306。

3 讨论

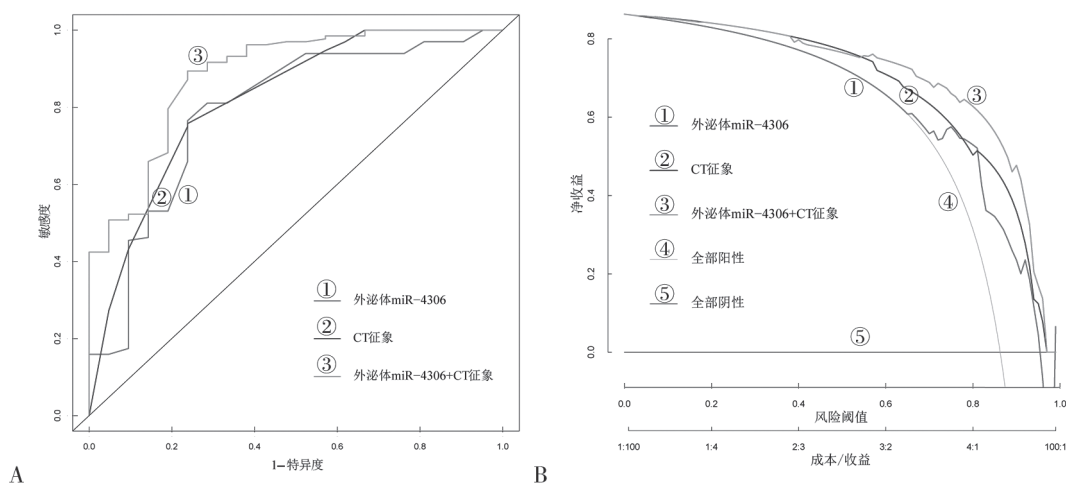
近年来, 肺癌的早期诊断取得了一定进展, 但患者的预后仍无明显改善, 随分期增加, 生存率明

显下降^[5]。因此, 肺癌的早筛仍有待加强。该研究主要分析外泌体 miR-4306 联合 CT 征象对单发非实性肺结节良恶性鉴别的价值。

既往关于 miR-4306 的报道主要集中在乳腺癌^[6-7]和食管癌^[8-9]等方面, 关于其与肺癌的研究鲜有报道。外泌体是一种具有双层脂质的囊泡, 负责细胞间信息传递, 介导了肺癌的发生发展过程。该研究结果显示, 恶性组的外泌体 miR-4306 水平高于良性组, 提示外泌体 miR-4306 水平高与恶性肺结节相关, 或许可用于肺结节良恶性鉴别。该研究良性肺结节样本量有限, 为保证 Logistic 回归分析结果可靠性, 用 Lasso 回归对自变量进行了筛选, 结果显示, 外泌体 miR-4306 与恶性肺结节密切相关。该研究 Logistic 回归分析结果显示, 外泌体 miR-4306 > 1.03 是恶性肺结节重要预测指标。

目前,关于 miR-4306 在恶性肺结节发生发展中的作用仍未阐明。现有报道指出,miR-4306 可靶向同源异形盒基因 1/ 细胞分裂周期蛋白 42/ 血管内皮生长因子 A 通路抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移,并在体外抑制血管和淋巴管生成^[6]。此外,

miR-4306 还靶向同源异形盒基因 3 抑制食管鳞状细胞癌细胞增殖^[8]。推测 miR-4306 可能通过调控上述靶点或通路参与肺癌发生发展过程,关于其机制有待开展基础研究证实。



A. ROC 曲线; B. 决策树曲线。

图4 外泌体 miR-4306 联合 CT 征象鉴别良恶性肺结节的价值比较

表 3

外泌体 miR-4306 联合 CT 征象鉴别良恶性肺结节的 ROC 曲线结果

项目	AUC (95% CI)	最佳截断点	敏感度 (%)	特异度 (%)
CT 征象	0.818 (0.712 ~ 0.923)	0.751	75.76	76.19
外泌体 miR-4306	0.790 (0.674 ~ 0.905)	1.05	76.52	76.19
外泌体 miR-4306+CT 征象	0.883 (0.801 ~ 0.965)	0.821	89.39	76.19

该研究恶性组的混合磨玻璃结节占比、瘤肺界面清晰占比、血管束束征占比、胸膜凹陷征占比和充气支气管征占比均高于良性组,表明混合磨玻璃结节、瘤肺界面清晰或具备血管束束征、胸膜凹陷征和充气支气管征的肺结节恶性几率较高,提示上述特征对于肺结节良恶性的鉴别有一定帮助。Lasso 回归结果显示,病灶类型、瘤肺界面、胸膜凹陷征和外泌体 miR-4306 与恶性肺结节密切相关。MAZZONE 等^[10]研究指出,在不同密度的肺结节中,部分实性的肺结节恶性几率最高,其次是实性结节。良性肺结节因炎性细胞浸润,瘤肺界面通常不清晰^[11]。此外,还有研究^[12]指出瘤肺界面清晰是恶性肺结节的重要预测指标。胸膜凹陷征象常被用于肺磨玻璃结节良恶性的鉴别,该征象形成与肿瘤病灶内纤维化密切相关,肿瘤病灶内细胞增殖旺盛、易缺氧,导致病灶纤维化收缩,最终形成该征象。目前,已有多数研究^[13-14]证实胸膜凹陷征与恶性肺结节相关。该研究 Logistic 回归分析结果显示混合磨玻璃结节、瘤肺界面清晰和胸膜凹陷征均是恶性肺结节重要预测指标,与上述研究结果相符。

CT 征象病灶类型、瘤肺界面和胸膜凹陷征在肺结节良恶性鉴别诊断中仍存在一定不足,该研

究构建了外泌体 miR-4306 联合病灶类型、瘤肺界面和胸膜凹陷征判断肺结节良恶性的 ROC 曲线,结果显示外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的 ROC 曲线下面积高于 CT 征象和外泌体 miR-4306,该结果提示,与 CT 征象或外泌体 miR-4306 相比,外泌体 miR-4306+CT 征象对恶性肺结节有更高的区分度。决策树曲线显示,在阈值概率的大部分范围内,外泌体 miR-4306+CT 征象诊断恶性肺结节的净收益均高于 CT 征象和外泌体 miR-4306,该结果提示,与 CT 征象或外泌体 miR-4306 相比,外泌体 miR-4306+CT 征象对恶性肺结节的鉴别有更高的临床应用价值。

该研究存在一定选择偏倚,一是选取的受试者均为接受手术或经皮肺穿刺的患者,肺结节恶性可能性更高;二是仅选取了纯磨玻璃结节和混合磨玻璃结节的患者进行研究,未纳入实性结节患者,后续将增加实性结节患者进行研究。

综上所述,外泌体 miR-4306 > 1.03,混合磨玻璃结节、瘤肺界面清晰和胸膜凹陷征均是恶性肺结节重要预测指标。上述指标联合对肺结节良恶性鉴别有一定价值。

(下转第 77 页)

- well as left ventricular function in patients with acute myocardial infarction[J]. Hebei Medical Journal, 2021, 43(14): 2106-2109.
- [19] SHEN Yahui, LU Huiyu, SONG Guixian. MiR-221-3p and miR-92a-3p enhances smoking-induced inflammation in COPD [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021, 35(7): e23857.
- [20] ZHANG Xiuli, WANG Yaping, HE Xiang, et al. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and regulatory mechanism of miR-149-3p on alveolar inflammatory factors and expression of surfactant proteins a(SP-A) and D(SP-D) on lung surface mediated by Wnt pathway[J]. Computational Intelligence and Neuroscience, 2022(1): 7205016.
- [21] LEI Zhenwu, GUO Hui, ZOU Shenchun, et al. Long non-coding RNA maternally expressed gene regulates cigarette smoke extract induced lung inflammation and human bronchial epithelial apoptosis via miR1493p[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(1): 60-70.
- [22] 刘建军. 改良 DECAF 评分、DECAF 评分、CAPS 评分及 APACHE II 评分对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者预后的预测价值对比分析 [J]. 系统医学, 2019, 4(19): 13-16.
- LIU Jianjun. Comparative analysis of predictive value of modified DECAF score, DECAF score, CAPS score and APACHE II score in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure [J]. Systems Medicine, 2019, 4(19): 13-16.

收稿日期: 2022-12-22

修回日期: 2023-05-24

(上接第 50 页)

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-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- SUN Kexin, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11.
- [4] 邱露, 方向明, 陈宏伟. 人工智能辅助 CT 肺结节良恶性鉴别的研究进展 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(12): 2453-2456.
- QIU Lu, FANG Xiangming, CHEN Hongwei. Research progress of artificial intelligence-assisted CT in the differentiation of benign and malignant pulmonary nodules[J]. Journal of Clinical Radiology, 2019, 38(12): 2453-2456.
- [5] 马彦娥, 苏虎艳, 王倩如, 等. 非小细胞肺癌组织中 miR-30a 和 CD73 的表达水平与预后相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 73-78.
- MA Yan'e, SU Huiyan, WANG Qianru, et al. Correlation analysis of tissue miR-30a and CD73 expression levels and prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 73-78.
- [6] ZHAO Zitong, LI Lin, DU Peina, et al. Transcriptional downregulation of miR-4306 serves as a new therapeutic target for triple negative breast cancer[J]. Theranostics, 2019, 9(5): 1401-1416.
- [7] ZENG Zhaohui, TENG Qiangfeng, XIAO Jinhong. Long noncoding RNA ILF3-AS1 aggravates papillary thyroid carcinoma progression via regulating the miR-4306/PLAGL2 axis[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 322.
- [8] YANG Chengyuan, GUO Zichan, ZHAO Zitong, et al. MiR-4306 suppresses proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cell by targeting SIX3[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2021, 79(4): 769-779.
- [9] ZHANG Deming, LI Changsheng, CHENG Nitao, et al. CircAGFG1 acts as a sponge of miR-4306 to stimulate esophageal cancer progression by modulating MAPRE2 expression[J]. Acta Histochemica, 2021, 123(7): 151776.
- [10] MAZZONE P J, LAM L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review[J]. the Journal of the American Medical Association, 2022, 327(3): 264-273.
- [11] CHU Zhigang, ZHANG Yan, LI Wangjia, et al. Primary solid lung cancerous nodules with different sizes: computed tomography features and their variations[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1060.
- [12] 郭芳芳, 李欣菱, 王欣悦, 等. 亚实性肺结节 CT 征象在良恶性鉴别及腺癌恶性侵袭程度评估中的价值 [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(6): 451-457.
- GUO Fangfang, LI Xinling, WANG Xinyue, et al. Value of CT features on differential diagnosis of pulmonary subsolid nodules and degree of invasion prediction in pulmonary adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2018, 21(6): 451-457.
- [13] YUE Hongxu, FAN Kaijie, ZHANG Zhimin, et al. Clinical analysis of video-assisted thoracoscopic surgery for resection of solitary pulmonary nodules and influencing factors in the diagnosis of benign and malignant nodules [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 1490709.
- [14] 张东军, 刘丽伟, 刘洋, 等. 胸膜凹陷征在胸膜下磨玻璃结节诊断中的价值 [J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(3): 297-300.
- ZHANG Dongjun, LIU Liwei, LIU Yang, et al. Value of pleural indentation in the diagnosis of subpleural ground glass nodules[J]. Journal of Southeast University(Medical Science Edition), 2020, 39(3): 297-300.

收稿日期: 2022-12-05

修回日期: 2023-03-20