

肺小结节的健康管理问题研究

虞松平¹, 黄童², 王骥², 杨柳², 郭勇娟¹

1. 宁波市第一医院干部保健科, 宁波 315010; 2. 宁波市干部保健中心

[摘要] **目的** 探讨良恶性肺小结节的危险因素, 提高肺小结节健康管理水平。**方法** 收集宁波市第一医院 2020 年 1 月至 2021 年 2 月手术切除的肺小结节临床、影像及病理资料。回顾性分析良、恶性 2 组间的特征及危险因素; 查找小结节管理中的不足。**结果** 1 062 例手术切除肺小结节中, 良性 336 例, 恶性 726 例; 随访时间 ≥ 3 个月者共 685 例, 其中 404 例在本院有 2 次或以上胸部 CT 对照。单因素危险因素分析, 性别、结节类型、结节最大径、结节增大或实变等在良恶性组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析, 女性 ($OR = 1.759, 95\% CI: 1.076 \sim 2.877$)、非实性结节 ($OR = 18.914, 95\% CI: 7.768 \sim 46.054$)、结节较大者 ($OR = 1.333, 95\% CI: 1.156 \sim 1.536$)、结节增大 ($OR = 3.815, 95\% CI: 1.688 \sim 8.622$) 是恶性肿瘤的危险因素。3 例出现转移或直接侵犯。**结论** 女性、非实性肺小结节、直径较大者、结节增大是恶性肿瘤的危险因素, 应规范全程管理。

[关键词] 多发性肺结节; 健康促进; 危险因素; 随访研究; 精准医学

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.03.023

Study on health management of pulmonary small nodules

Yu Songping*, Huang Tong, Wang Ji, Yang Liu, Guo Yongjuan

* Health Care Department, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China

Corresponding author: Huang Tong, Email: htysnb66@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors for benign and malignant pulmonary nodules, and improve the health management level of pulmonary nodules. **Methods** This was a retrospective case-control study of 1 062 patients who had undergone pulmonary small nodule resection at the Ningbo First Hospital from January 2020 to February 2021. Patients' demographic characteristics, follow-up time, clinical features, computed tomography findings and pathological diagnosis were collected. The characteristics were compared between the benign and malignant groups. Find deficiencies in the management of lung small nodules. **Results** A total of 1 062 cases were included; 336 with benign and 726 with malignant nodules. 685 cases were followed up for more than 3 months, of which 404 cases had two or more chest CT examinations. The analysis showed that gender, nodule type, nodule maximum diameter, and nodule growth (enlargement in the nodule size or development of a new solid component) were statistically significant between the benign and malignant groups ($P < 0.05$). In a multivariate logistic regression analysis, female ($OR = 1.759, 95\% CI: 1.076 - 2.877$), subsolid nodule ($OR = 18.914, 95\% CI: 7.768 - 46.054$), nodule maximum diameter ($OR = 1.333, 95\% CI: 1.156 - 1.536$), enlargement in the nodule size ($OR = 3.815, 95\% CI: 1.688 - 8.622$) were significant risk factors for malignancy. Metastasis or invasion occurred in 3 cases. **Conclusions** Female, subsolid nodule, nodule maximum diameter, enlargement in the nodule size are significant risk factors for malignancy.

[Keywords] Multiple pulmonary nodules; Health promotion; Risk factors; Follow-up studies; Precision medicine

随着胸部 CT 在体检、医疗中的应用, 人工智能技术的发展, 临床上发现肺小结节越来越多。肺结

节是影像学表现为直径 ≤ 3 cm 的局灶性、类圆形、密度增高的实性或亚实性肺部阴影^[1]; 为精准管

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020ZH032); 高端质谱技术和临床应用浙江省工程研究中心开放基金项目 (zyk2207); 宁波市自然科学基金项目 (2019A610339)

作者简介: 虞松平, 副主任医师, Email: dryusp@163.com

通信作者: 黄童, 主任医师, Email: htysnb66@163.com

理,特别将肺结节中直径 ≤ 1 cm 定义为小结节^[1]。肺小结节由于病灶小、恶性概率低、定性不易等,给临床决策带来了诸多困难;又因其变化缓慢,随访周期长,容易出现过度诊治或漏诊误诊等。肺小结节管理的关键是,良恶性评估与手术时机的选择^[2]。本研究选取手术切除的肺小结节,从临床、影像及病理特征等回顾性分析,查找危险因素,发现随访中的问题,提高肺小结节的管理水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月到 2021 年 2 月在宁波市第一医院行肺结节手术切除者 1 062 例(同一患者两肺手术的分别计算;同侧肺多灶切除,只记录肺叶分布,良恶性均有者,只记录恶性),其中男性 310 例(29.2%),女性 752 例(70.8%);年龄 11~83 岁,平均 49.50 岁;全组无明显呼吸道症状;既往有其他部位恶性肿瘤 34 例;吸烟 ≥ 400 年支 73 例。纳入标准:(1)结节在胸部 CT 肺窗测量最大径 ≤ 1 cm,(2)病理诊断明确;排除标准:(1)胸部 CT 未见影像,(2)穿刺活检病例,(3)信息记录不完整。本研究通过宁波市第一医院伦理委员会审批(编号:2022RS026)。

1.2 胸部 CT 资料 由 3 名副主任及以上医生对影像进行判读;结节最大径增长超过 20% 以及新出现实性部分或原实性部分增大,认为有变化(增大或实变)。肺小结节直径 3~10 mm,平均 7.27 mm;随诊中有变化 97 例(增大 88 例,实变 29 例,20 例两者兼有)。

1.3 研究方法 所有肺小结节手术切除,根据病理分为良性组(336 例)和恶性组(726 例);收集人口学资料、随访时间(从发现至手术确诊)、病理结果和影像学特征等;并分析 3 例发生转移或直接侵犯病例;查找小结节管理中的不足。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内行配对 t 检验,组间行独立样本 t 检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较行 χ^2 检验;多因素 logistic 回归分析筛选恶性的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小结节随访时间及良恶性例数 1 062 例肺小结节切除,良性 336 例(31.6%),恶性 726 例(68.4%)。随访时间在 0~12 个月;随访时间少于 3 个月 377 例(35.5%),其中 ≤ 1 个月 248 例

(23.4%)(良性 76 例,恶性 172 例);随访时间 ≥ 3 个月者共 685 例,其中 404 例在本院有 2 次或以上胸部 CT 对比。

2.2 术后病理结果 根据 2021 年 WHO 最新胸部肿瘤分类^[3],恶性 726 例,其中腺癌 717 例(浸润性腺癌 120 例、微浸润腺癌 592 例、浸润性黏液腺癌 4 例、细支气管腺癌 1 例),鳞癌 3 例,转移癌 3 例,淋巴上皮瘤样癌、大细胞癌、类癌各 1 例;3 例出现转移或直接侵犯;结节切缘皆阴性。良性 336 例,其中腺体前驱病变 182 例(非典型腺瘤样增生 28 例、原位腺癌 154 例),非特异性炎症 103 例,真菌 13 例(曲菌球 2 例,隐球菌 10 例,1 例不明),淋巴结 22 例,错构瘤 11 例,肺部脑膜上皮样增生结节 2 例,硬化性血管瘤、透明细胞肿瘤、异位骨化组织各 1 例。

2.3 良恶性肺小结节临床和影像学特征比较 资料分析结果显示:性别、结节类型、结节最大径、结节随访中变化(增大、实变)等在良、恶性肺小结节组间差异有统计学意义 $P < 0.05$;而年龄、吸烟史、肿瘤史、病灶分布、随访时间差异均无统计学意义。见表 1。

2.4 肺小结节良恶性的多因素 logistic 回归分析 将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 因素纳入多因素 logistic 回归分析,见表 2。结果显示:在肺小结节中,女性($OR = 1.759, 95\% CI: 1.076 \sim 2.877$)、非实性结节($OR = 18.914, 95\% CI: 7.768 \sim 46.054$)、结节较大者($OR = 1.333, 95\% CI: 1.156 \sim 1.536$)、结节出现增大($OR = 3.815, 95\% CI: 1.688 \sim 8.622$)是恶性的危险因素。

2.5 转移或侵犯 3 例出现转移或直接侵犯,均无慢性病、肿瘤史及吸烟嗜好。

3 讨论

肺结节是个人健康管理中常见的问题^[2],特别是肺小结节更多见。本研究回顾分析了 1 062 例病患,良性小结节手术切除率 31.6%,较陈冬梅等^[4]研究 25% 稍高。一是因为本研究对象是亚厘米肺结节,良性率较高。二是因为根据最新胸部肿瘤分类^[4],将原位腺癌 154 例(14.5%)纳入腺体前驱病变,分在良性组;是“癌”却不属于恶性肿瘤,这个看似矛盾,实则是健康管理理念体现。肺原位癌和非典型腺瘤样增生有几乎相同的良性生物学行为,生长缓慢、不会转移及侵犯,属于良性范畴,不需要手术,这在肺小结节处理上有重大的指导意义。正说明了肺小结节更值得健康管理^[5]。

表 1 肺小结节临床及影像学资料的单因素分析

影响因素	恶性(726 例)	良性(336 例)	χ^2 或 t 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.2 $\pm$ 13.0	50.1 $\pm$ 12.1	1.123	0.261
性别(例)			6.765	0.009
男性	194	116		
女性	532	220		
吸烟史 $\geq$ 400 年支(例)			2.371	0.124
无	682	307		
有	44	29		
其他肿瘤史(例)			0.434	0.510
无	701	327		
有	25	9		
结节类型(例)			79.333	<0.001
实性	32	74		
非实性	694	262		
结节最大径($\bar{x} \pm s$, mm)	7.48 $\pm$ 1.63	6.82 $\pm$ 1.73	-6.012	<0.001
结节增大(例)			11.896	0.001
无	247	132		
有	74	14		
结节实变(例)			8.543	0.003
无	294	144		
有	27	2		
病变部位(例)			0.308	0.579
左肺	320	142		
右肺	406	194		
病变肺叶(例)			0.628	0.730
上叶	455	203		
下叶	300	123		
中叶	89	40		
随访时间(例)			0.667	0.955
<3 个月	257	120		
3 ~ <6 个月	116	54		
6 ~ <12 个月	129	65		
12 ~ <36 个月	173	76		
$\geq$ 36 个月	51	21		

注:结节增大/实变统计的是主病灶例数;病变肺叶分布统计的是所有手术切除病灶例数;同侧肺多灶切除,只记录肺叶分布,良恶性均有者,只记录恶性。

表 2 肺小结节良恶性的多因素 logistic 回归分析

影响因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
性别	0.565	0.251	5.063	0.024	1.759(1.076 ~ 2.877)
结节类型	2.940	0.454	41.924	<0.001	18.914(7.768 ~ 46.054)
结节最大径	0.287	0.072	15.723	<0.001	1.333(1.156 ~ 1.536)
结节增大	1.339	0.416	10.362	0.001	3.815(1.688 ~ 8.622)
结节实变	1.241	0.829	2.240	0.134	3.459(0.681 ~ 17.571)
常量	-4.512	0.764	34.832	<0.001	0.011

注:良性=0,恶性=1;男=0,女=1;实性=0,非实性=1;无变化=0,增大/实变=1。

一般情况下,年龄与肺结节恶性概率呈正相关^[4,6-7],吸烟、肿瘤史都是恶性的危险因素^[6]。在本研究中,年龄、吸烟、肿瘤史等都无统计学意义;可能与研究对象是小结节,处于病变早期,且病理以腺癌为主有关。本研究发现女性的恶性概率较男性增加 0.759 倍(95% CI:1.076 ~ 2.877),与 Bai 等^[8]报道一致,亚洲女性非吸烟者肺腺癌的发生率高。

结节大小是恶性的独立危险因素之一,且与恶性概率显著相关^[7]。本研究发现,结节直径每增加 1 mm 则恶性可能性增加 0.333 倍左右(95% CI:1.156 ~ 1.536);若结节出现增大则恶性可能性增加 2.815 倍左右(95% CI:1.688 ~ 8.622)。非实性结节中的实性部分是侵袭性表现,实性成分的增加被认为是病灶浸润进展的重要证据。本研究中,非实性结节的恶性概率较实性增加 17.914 倍左右(95% CI:7.768 ~ 46.054)。结节实变在本研究中单因素分析中有统计学意义,而 logistic 回归分析中无统计学意义,可能与样本量少有关。小结节分布在本研究中与良恶性无统计学意义。本研究未对小结节的内部结构、边缘特征及轮廓特征等做评价,有所欠缺。

在本研究中,随访时间与良恶性无统计学意义,可能因为回顾性研究存在选择偏倚;需要更有说服力的前瞻性队列研究来证明。小结节的变化相当缓慢,胸部 CT 随访是处理性质不明结节的重要策略,也是健康管理的手段;通过随访能明确部分结节性质,为治疗提供依据。但长时间的随访加重患者负担,造成依从性下降。随访中手术时机的选择,目前还没有明确的指南;但肺小结节与结节还是有一定区别。一般直径 8 mm 以下规范随访是安全的^[1]。本研究中小结节的平均直径 7.27 mm;最小切除的只有 3 mm 就值得商榷。发生转移或侵犯的 3 例大小在 10 mm 左右。本研究患者中年龄小于 20 岁的 8 例,80 岁以上 5 例,是否必须手术,术后影响多大,术前是否随访评估……当然造成这些不足有多方面原因,有技术上、管理上的,亦有人为的。因此要加强肺结节健康管理的科普,规范随访的流程,拟定个体化诊治方案^[2];还可利用人工智能、大数据物联网技术来弥补主观上的不足,让对比更及时客观、灵

敏准确^[9]。

总之,目前肺小结节的处理多凭患者的意愿和医生的经验,实际需要的是科学、全程、个体化的健康管理^[10];既要减少过度检查,又要避免延误诊治;既要评估危险因素,也要考虑个体原因,特别对于手术切除更要慎重^[11-12];最重要的是秉持健康管理的理念,才能制定适合的最佳方案。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(10):763-771.
- [2] 陈勃江,李为民,刘丹,等. 健康人群体检肺结节全程管理模式的建立与思考[J]. 中华健康管理学杂志,2020,14(3):208-212.
- [3] 方三高,陈真伟,魏建国. 2021 年第 5 版 WHO 胸部肿瘤分类[J]. 诊断病理学杂志,2021,28(7):591-593.
- [4] 陈冬梅,章恒,王迪明,等. 孤立性肺结节临床随访诊治的分析研究[J]. 临床肺科杂志,2020,25(8):5.
- [5] 刘丹,黄燕,周清华,等. 肺结节/肺癌患者全程管理模式的设计与应用[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(5):299-305.
- [6] CHEN S, WU S. Identifying lung cancer risk factors in the elderly using deep neural networks; quantitative analysis of web-based survey data[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(3): e17695. DOI:10.2196/17695.
- [7] YU L, ZHANG B, ZOU H, et al. Multivariate analysis on development of lung adenocarcinoma lesion from solitary pulmonary nodule[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022;8330111.
- [8] BAI C, CHOI C M, CHU C M, et al. Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia[J]. Chest, 2016, 150(4):877-893.
- [9] 杨丽,王婷,敖敏,等. 肺结节与肺癌全程智能管理云平台的构建及临床应用[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2022,15(1):11-14. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2022.01.003.
- [10] 程涛. 从健康管理角度科学认识和面对肺部结节[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(6):721-723.
- [11] 凌淑荣,游正坤,陈欣. 高分辨胸部 CT 对肺部磨玻璃结节及早期肺癌的筛查价值[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(3):299-300.
- [12] 苗嫚丽,范晓云,丁佩山,等. 孤立性肺结节中 I 期非小细胞肺癌的危险因素分析及其病理不同进展程度的临床特征对比[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(6):753-759.

(收稿日期:2023-04-18)