

- [16] Kan CW, Hahn MA, Gard GB, et al. Elevated levels of circulating microRNA-200 family members correlate with serous epithelial ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12:627.
- [17] 崔彦芬, 张婧芳, 刘英, 等. miRNA-93 在卵巢癌 OVCAR3 细胞的侵袭和迁移中的作用研究[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(9):681-684.
- [18] Hu XX, Macdonald DM, Huettner PC, et al. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3):457-464.
- [19] Li J, Liang S H, Lu X. Potential role of ezrin and its related microRNA in ovarian cancer invasion and metastasis [J]. Zhonghua fu chan ke za zhi, 2010, 45(10):787-792.
- [20] Lu L, Schwartz P, Scarampi L, et al. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(2):366-371.
- [21] Büssing I, Slack FJ, Grosshans H. let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer [J]. Trends Mol Med, 2008, 14(9):400-409.
- [22] Echevarria-Vargas IM, Valiyeva F, Vivas-Mejia PE. Up-regulation of miR-21 in cisplatin resistant ovarian cancer via JNK-1/c-Jun pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97094.
- [23] Dai F, Zhang Y, Zhu X, et al. Anticancer role of MUC1 aptamer-miR-29b chimera in epithelial ovarian carcinoma cells through regulation of PTEN methylation [J]. Target Oncol, 2012, 7(4):217-225.
- [24] Lu Y, Xiao J, Lin H, et al. A single anti-microRNA antisense oligodeoxynucleotide (AMO) targeting multiple microRNAs offers an improved approach for microRNA interference [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(3):e24.
- [25] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(1):13-21.
- (收稿日期:2015-11-22 修回日期:2015-12-28)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.041

孤立性肺结节影像学检查技术及应用进展*

宋婷妮 综述, 曾勇明[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

[关键词] 硬币病变, 肺; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像

[中图分类号] R730.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1409-03

肺癌是全世界癌症致死的首要原因, 肺癌每年的死亡人数超过了乳腺癌、结肠癌和前列腺癌的总和^[1]。在美国每年有超过十六万人死于肺癌^[2], 贾世杰等^[3]在对 2002~2011 年中国恶性肿瘤病死率水平及变化趋势调查中发现, 标化病死率排在前 3 位的恶性肿瘤依次是肺癌、肝癌和胃癌, 其中肺癌病死率有逐渐上升的趋势。肺癌在进展期前通常是无症状的, 且有 10% 是在与肺癌无关的胸片检查中偶然发现的。所以大多数患者在诊断为肺癌时已经到了进展期, 此时寻找有效的治疗方法往往受限, 而且患者的预后很差。肺癌患者的 5 年平均生存率仅为 16.9%^[4], 国际早期肺癌行动计划(international early lung cancer action program, I-ELCAP)已经证实了 I 期肺癌患者术后的 10 年生存率可达到 88%^[5]。肺癌的早期诊断是提高患者生存率的关键, 也是一个难点。

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPN)是指肺实质内单发孤立的圆形或类圆形、直径小于或等于 3 cm, 不伴有肺不张、无淋巴结肿大或肺内其他异常的病变^[6]。SPN 包括肺癌、感染、转移瘤和良性肿瘤等, SPN 的临床诊断及良恶性的鉴别是胸部影像学研究的重点与难点之一。因此, 对 SPN 的病因做出及时、准确的诊断能够极大地提高肺癌患者的生存率并改善预后。医学影像技术的发展显著地提高了 SPN 的检出率及肺癌的早期发现能力。现就 SPN 筛查相关的医学影像检查技术及应用进展综述如下。

1 胸部 X 射线摄影检查

数字 X 射线摄影(digital radiography, DR)由于其成本低、操作简单及低辐射剂量仍然是检查胸部疾病时最广泛使用的成像技术。近年来, DR 的时间减影技术通过对同一患者的先后两次检查图像的减影, 可以消除如肋骨及肺血管等正常组织的影响, Sasaki 等^[7]研究证实了使用时间减影技术(AUC=0.990)与未使用时间减影技术(AUC=0.951, P=0.028)和双重阅读方法(AUC=0.890, P=0.002)相比明显提高了肺癌检出的准确性。在日本, 时间减影技术已应用于临床。DR 的双能减影(dual-energy subtraction, DES)技术是利用高能和低能的 X 射线获得两幅原始图像, 利用骨和软组织衰减的能量依赖性通过图像处理以单独显示骨组织和软组织的数字减影技术。由于双次曝光有短暂的时间间隔, 可能会受到运动伪影的影响。计算机 X 射线摄影(computed radiography, CR)单次曝光 DES 技术^[8], 使用由一个只允许高能 X 射线光子通过的铜过滤板分开的两个片匣同时接受曝光, 在第一个片匣上形成正常的胸片, 在铜过滤板下的第二个片匣上生成骨组织的图像, 再通过减影就可获得软组织图像, 这样也消除了运动伪影的影响。DES 的优势在于可以显示那些被肋骨、锁骨及肩胛骨遮挡的结节^[9], 在 SPN 的钙化检出方面, DES 明显优于传统 DR (P<0.05)^[10]。数字体层融合(digital tomosynthesis, DTS)是一种全新的 X 射线诊断检查技术, 从不同角度来采集连续断

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目基金[国卫办(2013)544 号]。 作者简介: 宋婷妮(1992-), 在读硕士, 主要从事图像处理与仿真影像学研究。 △ 通讯作者, E-mail: zeng-ym@vip.sina.com。

层图像,根据不同临床需求,采用相应的图像重建方式,能够有效避免 DR 摄影存在的重叠影像问题^[11],是早期肺癌筛查较好的影像学检查方法。Gomi 等^[12]将 DES 技术与 DTS 相结合(DES-DT),发现 DES-DT 对肺结节的检测准确度明显高于 DES(7 mm 非钙化结节, $P < 0.05$;钙化结节, $P < 0.01$),其对 7 mm 模拟肺结节的钙化检出的敏感性和图像的信噪比(SNR)也较高。

2 胸部 CT 检查

CT 消除了重叠影像的影响,由于其灵敏度高,正常剂量 CT 被认为是目前筛查肺癌的金标准^[12]。美国国家癌症研究所进行了大规模的低剂量 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 对比胸片筛查肺癌的随机对照研究(the national lung screening trial, NLST)。结果表明 LDCT 组肺癌死亡数为 247 例/万人,胸片组为 309 例/万人,LDCT 筛查肺癌相对胸片可以降低 20% 的肺癌病死率($P = 0.004$)^[13]。高分辨率 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 扫描技术主要包括薄的扫描层和用高空间频率算法(骨算法)重建,可以比较清晰地显示肺的细微结构,提供了非常丰富的诊断信息,如结节密度、大小、边缘特征及空洞、脂肪、钙化的存在,可以发现更多有价值的征象。Harders 等^[14]发现,HRCT 诊断肺结节的灵敏度、特异度和准确性分别为 98%、23% 和 87%,其有着很高的灵敏度,但是对恶性结节诊断的特异度较低。Ravenel 等^[15]认为在测量肺结节体积时骨算法可以兼顾诊断准确性与图像主观质量,并推荐使用 0.625 mm 或者不大于 1.25 mm 的层厚。但是由于薄层图像较多,会增加读片时间, Lee 等^[16]推荐先使用厚层(5 mm)图像寻找结节,然后再有选择性地薄层(1 mm)图像上观察结节的特征。动态增强 CT 可用于评价 SPN, Dabrowska 等^[17]使用简化的动态增强(平扫,注射对比剂后 30 s、4 min 各扫一次)方案,以 15 HU 为阈值,其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断准确性分别为 100%、41%、70%、100% 和 75%,证明了对比剂注射后扫描期数并没有影响肺结节检测的灵敏度,而这个简化方案的辐射剂量仅仅为传统 4 期增强扫描的 1/4。多层螺旋 CT 灌注成像可以对 SPN 的血流模式进行定量分析及评价,同时具有扫描速度快、空间分辨率高的优点,有助于临床上对良恶性病变鉴别诊断。有研究表明,良性结节的血流量(BV)、血容量(BF)和通透性(PMB)值显著低于恶性结节($P < 0.05$)^[18]。

双能 CT 的双能技术只需在注射对比剂后就可提供虚拟平扫图像和增强图像,可对同一感兴趣区域在平扫和增强图像上观察,减少了由于位置变化而引起的误差;它减少了一次平扫,其辐射剂量与单能 CT 没有明显差异。SPN 的虚拟平扫图像 CT 值与常规平扫的 CT 值及碘分布图像 CT 值与强化值显示出良好的一致性,其相关系数分别为 0.89、0.91^[19]。SPN 内及纵隔淋巴结的钙化往往是良性结节的征兆,以真实平扫作为标准,虚拟平扫图像钙化检出率为 93.02% (80/86)^[20]。Chae 等^[21]发现利用结节在碘图与普通增强图像的 CT 值来诊断肺恶性结节的准确性是可比的(分别为:灵敏度,92% vs. 72%;特异度,70% vs. 70%;准确度,82.2% vs. 71.1%)。通过能谱 CT 成像的单能量图像、能谱曲线、碘基图像和碘物质定量分析,可以反映 SPN 的血供特点及增强幅度,有助于良恶性的鉴别诊断。陈燕等^[22]研究结果显示,动脉期及静脉期恶性肺部占位性病变组在不同 Kev 下 CT 值均高于良性组,其中单能量越低时 CT 值差别越大,肺部良恶性占位性病变组的曲线斜率及碘基值均高于良性组;肺鳞癌组与肺腺癌组 CT 能

谱曲线斜率比较,动脉期及静脉期肺鳞癌组 CT 能谱曲线的斜率均高于肺腺癌组。

3 胸部 MRI 检查

虽然由于肺部的低质子密度, MRI 在肺部成像的 SNR 较低,而且易受到空气-组织界面产生的磁敏感伪影及呼吸与心脏搏动伪影的影响,使得肺部 MRI 检查在临床不是“常规”检查方法。近年来,随着 MRI 一些新技术的出现,如快速成像序列、动态增强 MRI (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)、扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及呼吸、心电门控等, MRI 对肺结节的成像能力得到明显提高,有效消除了心跳、呼吸等影响,临床上的应用越来越广泛。动态增强 MRI 在评估肿瘤血管、间质和血管内皮生长因子的表达,预测周围型肺癌患者的生存结果等方面有较好的作用。有研究报道,以最大强化率 110% 为阈值,恶性结节的阳性预测值、灵敏度、特异度分别为 92%、63% 和 74%;以增强斜率每分钟 13.5% 为阈值,灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 94%、95%、88% 和 74%^[23]。虽然动态增强 MRI 可用于区分良恶性结节,但是却难以区分急性炎症病变、活动期的感染和恶性病变^[24]。王克礼等^[25]研究发现, SPN 大小是 DWI 的弥散敏感系数 b 值选择影响因素。良恶性 SPN 的表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值均随 b 值增加而逐渐变小,最大直径小于 15 mm 组中,良恶性 SPN 在 b 值等于 500 s/m² 时,其 ADC 值差异有统计学意义($t = 2.35, P < 0.05$);最大直径大于 15 mm 组中,良恶性 SPN 在 b 值为 800~1 000 s/m² 时,其 ADC 值差异有统计学意义($t = 2.30, P < 0.05; t = 4.08, P < 0.01$)。

4 展望

SPN 的诊断仍然是一个相当大的挑战,这些大量的不确定结节已成为临床医生和放射科医生诊断的难点。胸部 X 射线摄影检查由于其成本低、操作简单及低辐射剂量仍作为常规检查方法,但在检测微小的肺结节方面敏感性较低。CT 消除了重叠影像的影响,由于其灵敏度高,正常剂量 CT 被认为是目前筛查肺癌的金标准^[12]。常规 CT 的辐射剂量仍然较高,因此 SPN 的筛查应推广低剂量 CT 扫描技术。多层螺旋 CT 灌注成像可以对 SPN 的血流模式进行定量分析及评价,已被证实为鉴别 SPN 良恶性的有效方法。但是,各研究报道的灌注技术有很大的差别,包括扫描设备和分析软件,造成灌注技术和参数缺乏统一标准等,限制了该技术在临床上的广泛应用^[19]。双能量 CT 成像的单能量图像、能谱曲线、碘基图像和碘物质定量分析,可反映出 SPN 的血供特点及增强幅度,有助于良恶性的鉴别诊断,有良好的应用前景。MRI 需提高检查效率才能适宜 SPN 筛查。临床实践中合理选择不同的检查技术能对 SPN 做出及时、准确的诊断,以提高肺癌患者的生存率并改善预后。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [3] 贾士杰, 范慧敏, 刘伟, 等. 2002~2011 年中国恶性肿瘤病死率水平及变化趋势[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(12): 999-1004.
- [4] Jeffers CD, Pandey T, Jambhekar K, et al. Effective use of low-dose computed tomography lung cancer screening[J].

- Curr Probl Diagn Radiol, 2013, 42(5):220-230.
- [5] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17):1763-1771.
- [6] Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule[J]. Eur J Radiol, 2003, 45(1):69-77.
- [7] Sasaki Y, Abe K, Tabei M, et al. Clinical usefulness of temporal subtraction method in screening digital chest radiography with a mobile computed radiography system[J]. Radiol Phys Technol, 2011, 4(1):84-90.
- [8] Szucs-Farkas Z, Patak MA, Yuksel-Hatz S, et al. Single-exposure dual-energy subtraction chest radiography: detection of pulmonary nodules and masses in clinical practice[J]. Eur Radiol, 2008, 18(1):24-31.
- [9] Oda S, Awai K, Funama Y, et al. Detection of small pulmonary nodules on chest radiographs: efficacy of dual-energy subtraction technique using flat-panel detector chest radiography[J]. Clin Radiol, 2010, 65(8):609-615.
- [10] 蒋南川, 王孝英, 王勇, 等. 双能减影与数字 X 线成像诊断肺内孤立性结节 ROC 曲线评价[J]. 临床放射学杂志, 2004, 23(7):637-639.
- [11] Gomi T, Nakajima M, Fujiwara H, et al. Comparison between chest digital tomosynthesis and CT as a screening method to detect artificial pulmonary nodules: a phantom study[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1017):e622-629.
- [12] Gomi T, Nakajima M, Fujiwara H, et al. Comparison of chest dual-energy subtraction digital tomosynthesis imaging and dual-energy subtraction radiography to detect simulated pulmonary nodules with and without calcifications a phantom study[J]. Acad Radiol, 2011, 18(2):191-196.
- [13] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):395-409.
- [14] Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, et al. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test[J]. Acta Radiol, 2011, 52(4):401-409.
- [15] Ravenel JG, Leue WM, Nietert PJ, et al. Pulmonary nodule volume, effects of reconstruction parameters on automated measurements; a phantom study[J]. Radiology, 2008, 247(2):400-408.
- [16] Lee HY, Goo JM, Lee HJ, et al. Usefulness of concurrent reading using thin-section and thick-section CT images in subcentimetre solitary pulmonary nodules[J]. Clin Radiol, 2009, 64(2):127-132.
- [17] Dabrowska M, Zukowska M, Krenke R, et al. Simplified method of dynamic contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of indeterminate pulmonary nodules[J]. Respiration, 2010, 79(2):91-96.
- [18] Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, et al. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization[J]. Invest Radiol, 2008, 43(6):349-358.
- [19] 王华斌, 李苏建, 卢光明, 等. 初步评估双源 CT 双能量技术在孤立性肺结节研究中的价值[J]. 放射学实践, 2010, 25(5):504-508.
- [20] 李海文, 杨高忠. 新双源 CT 双能虚拟平扫技术在孤立性肺结节诊断中的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(9):145-148.
- [21] Chae EJ, Song JW, Seo JB, et al. Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience[J]. Radiology, 2008, 249(2):671-681.
- [22] 陈燕, 宋卫东, 王成林. CT 能谱成像对肺部占位性病变鉴别诊断价值的初步研究[J]. 罕见疾病杂志, 2013, 20(1):1-6.
- [23] Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(1):26-36.
- [24] Fujimoto K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules[J]. Cancer Imaging, 2008, 8:36-44.
- [25] 王克礼, 李智勇, 朱璐, 等. 扩散加权成像在孤立性富血供肺结节鉴别诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(8):1243-1245.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-01-28)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.042

调节性 T 细胞与乳腺癌的研究进展*

程 龙 综述, 孙治君[△] 审校

(重庆医科大学第二附属医院三腺外科 400010)

[关键词] 乳腺肿瘤; T 淋巴细胞, 调节性; 免疫调节

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1411-04

乳腺癌是在世界范围内对女性健康威胁最大的疾病之一,

每年恶性肿瘤的新发病例中乳腺癌占 23%, 且死亡人数中

* 基金项目:重庆市教育委员会资助项目(KJ1400228)。 作者简介:程龙(1989-), 住院医师, 硕士, 主要从事乳腺、甲状腺疾病研究。

[△] 通讯作者, E-mail: cq_sunzj@sina.com.