

CT 纹理分析在误诊的实性肺结节鉴别诊断中的应用

张博薇^{1,2} 强金伟^{1,2Δ} 叶剑定³ 张 玉³ 高 淳³

(¹ 上海市影像医学研究所 上海 200032; ² 复旦大学附属金山医院放射科 上海 201508;

³ 上海交通大学附属上海市胸科医院放射科 上海 200030)

【摘要】 目的 探讨 CT 纹理分析方法在误诊的肺实性结节鉴别诊断中的应用价值。**方法** 回顾性分析 CT 误诊、经手术和病理证实的 89 例肺实性结节患者资料,包括良性病变误诊为肺癌 54 例和肺癌误诊为良性病变 35 例。采用 MaZda 软件对患者的 CT 图像进行纹理分析,分别用 3 种纹理特征提取方法(Fisher 系数,Fisher;分类错误概率联合平均相关系数,POE + ACC;交互信息,MI)选择出前 10 个最有鉴别意义的纹理特征参数。采用原始数据分析(raw data analysis,RDA)、主要成分分析(principal component analysis,PCA)、线性分类分析(linear discriminant analysis,LDA)和非线性分类分析(nonlinear discriminant analysis,NDA)评估 3 种特征提取方法和三联法(Fisher + POE + ACC + MI,FPM)鉴别良、恶性肺实性结节的错判率(misclassified rate,MCR)。**结果** Fisher、POE + ACC 和 MI 这 3 种纹理特征提取方法选择的特征参数鉴别良、恶性肺实性结节的 MCR 均较低,FPM 法可进一步降低 MCR,用 LDA 分析 3 种特征提取方法鉴别良、恶性肺结节的 MCR 最低;用 LDA 分析 FPM 法(LDA-FPM)可使 MCR 进一步降低至 0。**结论** 利用 CT 图像纹理分析的方法有助于对误诊的良、恶性实性肺结节进行鉴别。

【关键词】 体层摄影术,X 线计算机; 肺结节; 纹理分析

【中图分类号】 R445,R447 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.03.012

CT texture analysis in differential diagnosis of the misdiagnosed pulmonary solid nodules

ZHANG Bo-wei^{1,2}, QIANG Jin-wei^{1,2Δ}, YE Jian-ding³, ZHANG Yu³, GAO Chun³

(¹ Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China; ² Department of Radiology,

Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 201508, China; ³ Department of Radiology,

Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of CT texture analysis in differential diagnosis of misdiagnosed pulmonary solid nodules. **Methods** Eighty-nine patients with solid pulmonary nodules which were misdiagnosed by preoperative CT, confirmed by surgery and pathology, were retrospectively reviewed. Among them, 54 cases of benign nodules were misdiagnosed as lung cancers and 35 cases of lung cancers misdiagnosed as benign diseases. Texture analysis was performed for CT images by extracting texture features using MaZda software. The feature selection methods included Fisher coefficient (Fisher), classification error probability combined with average correlation coefficients (POE + ACC), mutual information (MI) and the combination of the above 3 methods. These methods were used to identify the 10 most significant texture features in the discrimination of benign and malignant

ΔCorresponding author E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

pulmonary solid nodules. The different statistical methods including raw data analysis (RDA), principal component analysis (PCA), linear discriminant analysis (LDA) and nonlinear discriminant analysis (NDA) were used to evaluate the misclassified rate (MCR) of the 3 methods and their combination (Fisher + POE + ACC + MI, FPM) for distinguishing between benign and malignant pulmonary nodules.

Results The 3 texture feature selection methods (Fisher, POE + ACC, MI) had a low MCR for distinguishing between benign and malignant pulmonary nodules. A combination of these 3 methods could further reduce MCR. Using LDA, a lowest MCR was achieved for the feature selection methods of Fisher, POE + ACC, MI, and even MCR = 0 for FPM. **Conclusions** CT texture analysis can be used to distinguish benign and malignant pulmonary solid nodules with a good performance.

【Key words】 tomography, X-ray computed; pulmonary nodule; texture analysis

随着低剂量 CT 与高分辨率 CT 的广泛应用,肺结节的检出率大大提升。研究显示,孤立性肺结节的患病率为 8%~51%,其中恶性肿瘤的患病率为 1%~12%^[1]。早期发现肺结节并进行恰当的临床干预是治疗的关键。但是由于肺部结节的位置、大小、形状、边缘、密度和增强等影像学特征的重叠,良恶性病变常较难根据其影像的形态学进行区分^[2],非典型肺结节的诊断更依赖医师的经验和主观判断,临床诊断中常出现误诊病例,而错误的诊断往往对患者带来严重后果,诊断不足会延误病情,诊断过度会使患者接受不必要的手术。纹理分析通过定量分析病灶局部特征的图像像素灰度特点、灰度值变化规律及其分布模式,可以提供肉眼无法观察到的信息。病灶像素的灰度值与病灶的异质性之间具有高度的对应性,纹理分析能通过像素灰度值的变化反映病灶内的微观变化,为肺部疾病的鉴别诊断提供肉眼无法观察到的信息^[3-4]。本研究采用纹理分析技术对术前 CT 误诊的实性肺结节病例进行回顾性分析,旨在提高疑难肺结节术前诊断的准确性。

资料和方法

研究对象 收集上海市胸科医院 2014 年 1 月至 2017 年 12 月经手术和病理证实的 89 例 CT 误诊的孤立性实性肺结节。纳入标准:(1)肺结节直径小于 3 cm;(2)CT 图像无影响进一步图像分析的明显伪影;(3)术前 CT 诊断与术后病理结果不符的实性肺结节。良性病变误诊为肺癌 54 例,其中男性 36 例,女性 18 例,年龄 38~76 岁,平均(55.2 ±

9.3)岁,包括错构瘤 2 例、结核 21 例、支气管扩张伴炎症 2 例、肺间质纤维增生 19 例、机化性肺炎 4 例、硬化性肺细胞瘤 4 例和巨淋巴结增生 2 例。肺癌误诊为良性病变 35 例,其中男性 25 例,女性 10 例,年龄 28~74 岁,平均(54.0 ± 13.0)岁,包括肺腺癌 18 例、肺鳞癌 12 例^[5](Ⅰ A1、Ⅰ A2、Ⅰ A3 和 Ⅱ B 期分别为 8、14、11 和 2 例)及转移瘤 5 例(肝细胞肝癌肺转移 2 例、滑膜肉瘤肺转移 1 例、骨肉瘤肺转移 1 例、乳腺癌肺转移 1 例)。

检查方法 采用 Philips Brilliance 64 层螺旋 CT 机,所有患者均行常规 CT 全胸部平扫,扫描参数:准直 0.625 mm × 64,螺距 1.08,120 kV,250 mA,扫描时间 5~7 s,FOV 400 mm,重建层厚和间隔均为 5 mm,图像矩阵 512 × 512,标准算法,滤过函数 C。发现病灶后,对病灶行 1 024 × 1 024 的超高分辨率靶扫描,参数:准直 0.625 mm × 64,螺距 0.64,120 kV,300 mA,扫描时间 1~3 s,FOV 180 mm,重建层厚和间隔均为 1 mm,图像矩阵 1 024 × 1 024,高分辨算法,滤过函数 F。

纹理分析图像选择 所有患者的 CT 图像均以 BMP 格式从 PACS 工作站输出^[6-7]。采用开放获取的 MaZda 软件^[8](V4.7)(<http://www.eletel.p.lodz.pl/mazda/>)进行纹理分析^[9]。选取病灶最大层面及相邻两层沿病灶轮廓画取 ROI,软件自动生成 ROI 内的各个纹理参数值^[10],计算平均值。所有 ROI 由 1 名有 2 年专职从事胸部 CT 诊断的医师放置。

纹理图像分析 通过 MaZda 软件可提取出每个选定 ROI 的纹理特征,包括灰度直方图

(histogram)、游程检验(run-length matrix, RUN)、绝对梯度(absolute gradient, GRA)、灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)、自回归模型(auto-regressive model, ARM)及小波转换(wavelets transform, WAV)等6类特征。直方图纹理特征参数为平均值、方差、偏度、峰度、百分位数值;RUN纹理特征参数为游程长度不均匀性、灰阶不均匀性、长游程权重、短游程权重、游程中的图像分数;GRA纹理特征参数为梯度平均值、方差、偏度、峰度、非零位;GLCM纹理特征参数为ASM能量、对比度、自相关、熵、熵和、平方和、方差和、逆差矩、熵差、方差;ARM纹理特征参数为参数 θ (1~4)和参数 δ ;WAV纹理特征参数为各波段中小波转换系数的能量。

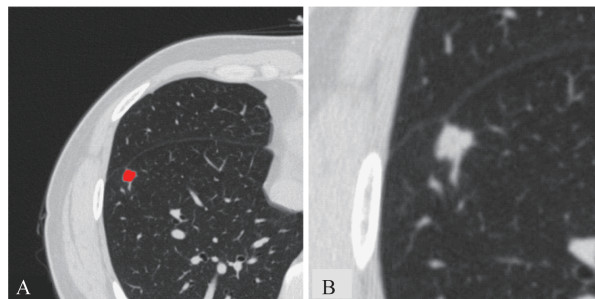
纹理特征选择 MaZda 软件提供3种选择纹理特征的方法^[11],分别是Fisher系数(Fisher coefficient, Fisher)、分类错误概率联合平均相关系数(classification error probability combined average correlation coefficients, POE + ACC)和交互信息(mutual information, MI),每种方法可以筛选出前10个最有鉴别价值的纹理特征参数。将3种方法联合(Fisher + POE + ACC + MI, FPM),共选出30个纹理特征参数。本研究中采用Fisher、POE + ACC、MI和FPM等4类方法选择最具鉴别价值的纹理特征参数。

统计学分析 应用MaZda软件自带的程序B11进行判别分析。统计方法包括原始数据分析(raw data analysis, RDA)、主要成分分析(principal component analysis, PCA)、线性分类分析(linear discriminant analysis, LDA)和非线性分类分析(nonlinear discriminant analysis, NDA);区分两种类型病变的结果以错判率(misclassified rate, MCR)表示。MCR越小,说明该方法所蕴含的鉴别这两种病变的纹理信息更重要。在最佳分类所筛选出误判次数最低的纹理特征组,采用受试者工作特征(ROC)曲线比较相关的纹理特征鉴别良、恶性肺结节的诊断效能。

结 果

误诊为恶性病变的病灶分布及形态学表现 54例病灶(图1)中,上叶共25例(前段9例,后段或尖后段16例),中叶3例,下叶26例(背段11例,基底

段15例)。病灶直径0.8~3.0 cm,平均直径(1.7 ± 0.7) cm。23例(42.6%)有毛刺征,21例(38.9%)有分叶征,7例(13.0%)有空洞,1例(1.9%)有卫星灶,1例(1.9%)瘤内见空气支气管征(1.9%)。

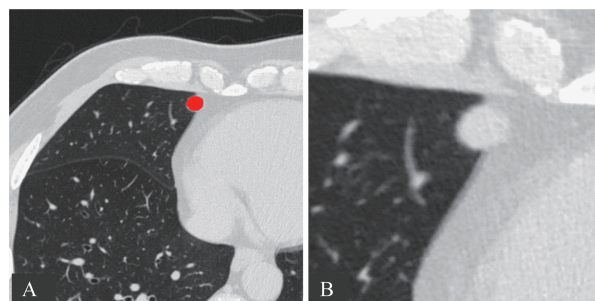


A: ROI image; B: Original image. A male patients of 72 years old has a solid nodule in the right lower lobe with red color filling the nodule. The nodule shows alobulated shape and pleural indentation, is misdiagnosed as malignant lesion on CT and confirmed as chronic granulomatous lesion by pathology.

图1 误诊为肺癌的良性肺结节

Fig 1 Benign pulmonary nodule misdiagnosed as lung cancer

误诊为良性病变的病灶分布及形态学表现 35例病灶(图2)中,上叶共15例(前段5例,后段或尖后段10例),中叶8例,下叶12例(其中背段2例,基底段10例)。病灶直径0.7~3.0 cm,平均直径(1.8 ± 0.8) cm;6例(17.1%)有毛刺征,7例(20.0%)有浅分叶征,1例(2.9%)有钙化。



A: ROI image; B: Original image. A male patients of 55 years old has a solid nodule in the right middle lobe, with red color filling the nodule. Nodule shows a smooth edge is misdiagnosed as benign lesion on CT and confirmed as invasive adenocarcinoma by pathology.

图2 误诊为良性病变的恶性肺结节

Fig 2 Malignant pulmonary nodule misdiagnosed as benign disease

最佳纹理特征参数 3种特征选择方法分别选择前10个鉴别肺良、恶性病变的最佳纹理特征参数(表1)。游程长度不均匀性、相关性和对比度能很好鉴别误诊肺结节的良、恶性。

表 1 3 种纹理特征选择方法提取出的 10 个最佳纹理特征参数

Tab 1 Ten optimal texture features selected from the 3 feature reduction methods

Fisher	POE + ACC	MI
45dr_RLNonUni	S_0_1_Correlat	45dr_RLNonUni
Horzl_RLNonUni	45dr_RLNonUni	S_0_1_Correlat
S_1_-1_Contrast	Horzl_RLNonUni	S_1_-1_Contrast
S_0_1_Contrast	Percent 0.01%	S_1_-1_Contrast
S_2_-2_Contrast	S_0_3_Contrast	Horzl_RLNonUni
135dr_RLNonUni	S_2_-2_Contrast	S_2_-2_Contrast
S_0_2_Contrast	135dr_RLNonUni	135dr_RLNonUni
S_1_1_Contrast	S_1_1_Contrast	S_2_-2_Contrast
S_3_-3_Contrast	S_3_-3_Contrast	S_0_3_Contrast
S_0_3_Contrast	S_1_-1_Contrast	Percent 99%

依据 Fisher、POE + ACC 和 MI 法提取出的最佳纹理特征,用 RDA、PCA、LDA 和 NDA 法鉴别诊

表 2 CT 图像的纹理特征对鉴别良、恶性实性肺结节的 MCR

Tab 2 MCR of texture analysis in diagnosing benign and malignant pulmonary solid nodules

Analysis feature reduction methods	RDA	PCA	LDA	NDA
Fisher	7.87% (7/89)	6.74% (6/89)	2.25% (2/89)	14.61% (13/89)
POE + ACC	7.87% (7/89)	6.74% (6/89)	2.25% (2/89)	15.73% (14/89)
MI	7.87% (7/89)	6.74% (6/89)	2.25% (2/89)	14.61% (13/89)
FPM	4.49% (4/89)	5.62% (5/89)	0 (0/89)	4.49% (4/89)

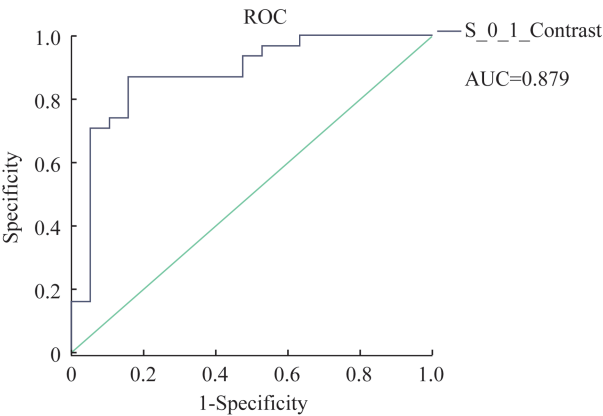


图 3 对比度鉴别良、恶肺性结节的 ROC

Fig 3 ROC from the contrast for distinguishing between benign and malignant pulmonary solid nodules

讨 论

肺内实性结节的良恶性诊断一直是影像诊断工作中的难点,对影像医师来说是一个巨大的挑战。肺内实性结节误诊率高的主要原因有两方面:主观

断肺癌和良性病变的最小 MCR (表 2)。采用 MaZda 软件区分良、恶性肺结节 MCR 最小为 0,为 3 种纹理特征参数选择方法联合并应用 LDA 分类方法的结果,其中线性分离系数评估为 0.8。Fisher、POE + ACC 和 MI 这 3 种参数选择方法选择的纹理特征鉴别良、恶性肺结节的 MCR 大致相同,而 3 种方法联合(FPM)较任一单一方法选择的纹理特征鉴别这两类病变的 MCR 更低(表 2)。MaZda 软件提供的 4 种分类方法中,LDA 方法区分良、恶性肺结节的 MCR 均较其他 3 种方法低。对 FPM 筛选出的 30 组纹理特征进行 ROC 曲线分析,依据 ROC 曲线下面积(AUC)判断各纹理特征的诊断效能,其中以 S_0_1_Contrast 诊断效能相对最佳,AUC 为 0.879,敏感度为 0.871,特异度为 0.842 (图 3)。

因素是诊断医师的专业知识及临床经验局限;客观因素是部分良、恶性结节表现不典型,形态学特征存在较多的重叠。通常用于确定结节恶性潜能的形态学特征包括大小、边界、轮廓、内部特征(密度、空洞、空气支气管征象)、卫星结节、反晕征及生长速度等^[12]。本研究中,我们发现良性和恶性肺结节的影像特征存在很大重叠。良性结节如结核球和机化性肺炎往往也具有毛刺征象,而很多肺恶性肿瘤边缘光整,甚至出现钙化^[13]。因此,仅仅通过形态学对结节进行良、恶性判断是远远不够的。

目前用于结节的最佳检测手段或方法尚未确定,组织病理学是判断肺部病变良、恶性的金标准^[14]。恶性肿瘤由于肿瘤细胞生长方式、异常血管聚集、血管通透性改变等原因引起组织结构改变,从而导致肿瘤质地的不均匀或异质性^[15]。纹理分析利用图像像素的灰度值及其分布模式的变化反映不可见的微观病理变化,定量显示图像像素的细微变化,不受主观分析和专业水平以及传统医学影像固有限制的影响,可用于各种图像的分析。MaZda 是 2D 及 3D 图像纹理分析软件包,为图像纹理的定量

分析提供了完整的路径,目前已应用于骨、乳腺及肌肉等多种疾病的研究^[7,16-17],尤其在肺部疾病的诊断中,纹理分析有望提高CT成像诊断疾病的准确性^[18-19]。

本研究结果表明,良、恶性肺结节的纹理特征之间存在显著差异,使用纹理特征参数能准确地对结节进行分类,是量化良、恶性肺结节特征的可行方法。灰度共生矩阵中的相关性和对比度、游程检验中的游程长度不均匀性及直方图中的百分位数是4个鉴别误诊肺结节良、恶性的纹理特征值。灰度共生矩阵主要衍生出图像中出现的灰度、距离和角度组合的值^[20],是一种非常成熟的二阶纹理提取信息分类技术:对比度反映图像中的局部变化,当像素灰度相同或相似时,对比度值最低,在本研究中,它的诊断效能最佳。相关性反映图像中的灰度和线性相关性,表示像素与其相邻像素的关联程度,若图像大面积相似,则相关性高。在一项鉴别肉芽肿病变和肺癌的模型中,包括相关性在内的5种灰度共生矩阵纹理特征的诊断特异性可高达100%,具有很强的鉴别意义^[19]。直方图中的百分位数用于描述体素分布。Chae等^[21]发现在肺结节中,浸润性腺癌的体素强度直方图具有更高的90%位数。游程长度分析是指连续具有相同灰度或同一灰度段的像素数目,反映纹理的粗糙程度和方向性,具有方向性的纹理趋于具有较长的游程。

MaZda软件提供了两类判别分类方法:线性分类(RDA、PCA和LDA)和非线性分类(NDA)。本研究证实FPM将前3种方法结合的预测精度相对更高,使用线性分类方法的MCR较非线性MCR低,最低可达到0,这可能是本研究纳入的数据集中了大量特征而导致过度拟合,因此产生了过度乐观的结果。线性分离系数评估LDA对图像分类的有用性,该值在0~1,1代表完美的分类,本研究中该值是0.8,说明纹理分析对肺结节良、恶性的分类效果较好^[22]。McNittgray等^[23]使用从32名患者的HRCT扫描获得的GLCM的二阶特征,当使用9个特征时,线性分类可以正确地将32个结节全部进行正确的良恶性判断。线性分类假定函数是样本的线性函数,在实际的病例样本中也符合这样的条件^[24]。

本研究的局限性:(1)作为一项回顾性研究,样本量较小,存在选择性偏倚;(2)病灶的边界为放射科医师手动勾画,对病灶轮廓的判定受个人经验影

响较大;(3)仅基于3个CT图像层面提取的纹理特征分析,在未来研究中可进一步用全体积分析来确定病变的纹理特征。

本研究中,用LDA分析Fisher、POE+ACC及MI等3种方法鉴别良、恶性实性肺结节的MCR最低,利用CT图像纹理分析的方法能很好鉴别实性肺结节的良、恶性。

参 考 文 献

- [1] MOMEN W, JOSEPH G, RANJIT G, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules; when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. *Chest*, 2007, 132(3): 94S - 107S.
- [2] WANG YX, GONG JS, SUZUKI K, et al. Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(7): 872 - 887.
- [3] BASHIR U, SIDDIQUE MMS, MCLEAN E, et al. Imaging heterogeneity in lung cancer: techniques, applications, and challenges [J]. *Am J Roentgenol*, 2016, 207(3): 534 - 543.
- [4] METZ S, GANTER C, LORENZEN S, et al. Multiparametric MR and PET imaging of intratumoral biological heterogeneity in patients with metastatic lung cancer using voxel-by-voxel analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132386.
- [5] RAMI R, BOLEJACK V, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the t descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 990 - 1003.
- [6] 石晓磊, 王明泉. DICOM图像格式与BMP图像格式的转换 [J]. *微计算机信息*, 2010, 26(26): 195 - 197.
- [7] 张伟竹, 华婷, 徐婷婷, 等. 常规MRI纹理分析鉴别乳腺良、恶性病变的价值初探 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(8): 588 - 591.
- [8] COLLEWET G, STRZELECKI M, MARIETTE F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification [J]. *Magn Reson Imaging*, 2004, 22(1): 81 - 91.
- [9] MATERKA A. MaZda user's manual [EB/OL]. [2002 - 10 - 21]. http://www.eletel.p.lodz.pl/mazda/download/mazda_manual.pdf.
- [10] NG F, KOZQRSKI R, GANESHAN B, et al. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 342 - 348.
- [11] DASH M, LIU H. Feature selection for classification [J]. *Intell Data Anal*, 1997, 1(1): 131 - 156.
- [12] TRUONG MT, KO JP, ROSSI S, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule [J]. *Radiographics*, 2014, 34(6): 1658 - 1679.
- [13] GURNEY JW, LYDDON DM, MCKAY JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with

- Bayesian analysis. Part II. Application[J]. *Radiology*, 1993, 186(2): 415 - 422.
- [14] ELBAYOUMI E, SILVESTRI GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(3): 261 - 270.
- [15] GANESHAN B, GOH V, MANDEVILLE HC, *et al.* Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT[J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 326 - 336.
- [16] MACKAY JW, MURRAY PJ, KASMAI B, *et al.* MRI texture analysis of subchondral bone at the tibialplateau[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9): 3034 - 3045.
- [17] MANNIL M, BURQSTALLER JM, THANABALASINGAM A, *et al.* Texture analysis of paraspinal musculature in MRI of the lumbar spine: analysis of the lumbar stenosis outcome study (LSOS) data[J]. *Skeletal Radiol*, 2018, 47(7): 947 - 954.
- [18] YUAN M, ZHANG YD, PU XH, *et al.* Comparison of a radiomic biomarker with volumetric analysis for decoding tumour phenotypes of lung adenocarcinoma with different disease-specific survival[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(11): 4857 - 4865.
- [19] DENNIE C, THORNHILL R, SETHIVIRMANI V, *et al.* Role of quantitative computed tomography texture analysis in the differentiation of primary lung cancer and granulomatous nodules[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(1): 6 - 15.
- [20] HARALICK RM, SHANMUGAM K, DINSTINI, *et al.* Textural features for image classification[J]. *Trans Syst Man Cybernet*, 1973, 3(6): 610 - 621.
- [21] CHAE HD, PARK CM, PARK SJ, *et al.* Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of pre-invasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas[J]. *Radiology*, 2014, 273(1): 285 - 293.
- [22] ERASMUS JJ, CONNOLLY JE, MCADAMS HP, *et al.* Solitary pulmonary nodules. Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions[J]. *Radiographics*, 2000, 20(1): 43 - 58.
- [23] MCNITTGRAY MF, WYCKOFF N, SAYRE JW, *et al.* The effects of co-occurrence matrix based texture parameters on the classification of solitary pulmonary nodules imaged on computed tomography[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 1999, 23(6): 339 - 348.
- [24] YE JP, XIONG T. Computational and theoretical analysis of null space and orthogonal linear discriminant analysis[J]. *J Mach Learn Res*, 2006, 7(6): 1183 - 1204.

(收稿日期: 2018-10-18; 编辑: 段佳)

(上接第 365 页)

- [10] THE ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI VM, RUBENFELD GD, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526 - 2533.
- [11] GROPPER MA, WIENER-KRONISH JP, HASHIMOTO S, *et al.* Acute cardiogenic pulmonary edema[J]. *Clin Chest Med*, 1994, 15(3): 501 - 515.
- [12] BIRKENMAIER C, HONG YS, HORN JK, *et al.* Modulation of the endotoxin receptor (CD14) in septic patients[J]. *Trauma*, 1992, 32(4): 473 - 478.
- [13] MALISZEWSKI CR. CD14 and immune response to lipopolysaccharide[J]. *Science*, 1991, 252(5010): 1321 - 1322.
- [14] MARCOS V, LATZIN P, HECTOR A, *et al.* Expression, regulation and clinical significance of soluble and membrane CD14 receptors in pediatric inflammatory lung diseases[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 32.
- [15] GOODMAN RB, STRIETER RM, MARTIN DP, *et al.* Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(3 Pt 1): 602 - 611.
- [16] MARTIN TR, RUBENFELD GD, RUZINKI JT, *et al.* Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide-binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(3): 937 - 944.
- [17] HAZIOT A, RONG GW, SILVER J, *et al.* Recombinant soluble CD14 mediates the activation of endothelial cells by lipopolysaccharide[J]. *Immunol*, 1993, 151(3): 1500 - 1507.
- [18] PUGIN J, SCHURER-MALY CC, LETURCQ D, *et al.* Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(7): 2744 - 2748.
- [19] LOPPNOW H, STELER F, SCHONBECK U, *et al.* Endotoxin activates human vascular smooth muscle cells despite lack of expression of CD14 mRNA or endogenous membrane CD14[J]. *Infect Immun*, 1995, 63(3): 1020 - 1026.
- [20] BRASS DM, HOLLINGSWORTH JW, MCELVANIA-TEKIPPE E, *et al.* CD14 is an essential mediator of LPS-induced airway disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(1): L77 - L83.
- [21] WENNERAS C, PATRICK A, HUERRE M, *et al.* Blockade of CD14 increases shigella-mediated invasion and tissue destruction[J]. *Immunol*, 2000, 164(6): 3214 - 3221.
- [22] BURGMANN H, WINKLER S, LOCKER GJ, *et al.* Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 80(3 Pt 1): 307 - 310.
- [23] SHI SJ, LI H, LIU M, *et al.* Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO₂/FiO₂ combined lymphocyte count is the answer[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(3): 352 - 360.

(收稿日期: 2018-05-14; 编辑: 段佳)