

指南与共识 Guideline and Consensus

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2024.2403-0137

# 肺部多发磨玻璃结节中西医结合创新诊疗规范专家共识(2023版)

中国抗癌协会肺癌整合防筛专业委员会, 上海市医师协会整合医学分会



## 摘要

肺部多发磨玻璃结节 (ground-glass nodule, GGN) 是早期肺癌的主要影像学特征, 其发病率呈现逐年上升趋势。即使采用手术切除主要病灶, 仍有 21% 的患者在术后 2 年出现第二原发肺癌, 并且由于肺功能受损而难以再次手术。因此, 如何实现微创局部治愈早期肺癌, 提升肺癌二级预防的效果, 是肺癌防治领域的重大挑战和研究前沿。2022 年, 《肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识》首次提出中医药修复线粒体联合消融 (ablation and mitochondrial therapy with Traditional Chinese Medicine, AMTC) 的创新诊疗方案, 为肺 GGN 的中西医结合诊疗提供了重要的理论和实践依据。2022 年以来, 中医药防治肺癌取得重大突破, AMTC 中西医结合创新诊疗技术日臻成熟, 中国抗癌协会肺癌整合防筛专业委员会 (The Lung Cancer Integrated Prevention and Screening Special Committee of the Chinese Anti-Cancer Association) 和上海市医师协会整合医学分会 (Shanghai Medical Doctor Association Integrative Medicine Branch) 决定对本共识进行修订。本共识首次发布 AMTC 创新诊疗规范, 系统阐述中西医协同修复受损线粒体逆转肿瘤代谢重编程和炎癌转变的新理论, “西医精准消融 + 中医药系统修复线粒体” 的 AMTC 临床新技术以及 “不开刀” 治疗早期肺癌同时预防合并结节癌变的新策略, 能有效实现肺癌的二级预防, 显著降低肺癌发病率。共识的发布将促进中西医结合诊疗的高质量发展, 提升肺癌的防治水平, 面向人民健康重大需求, 切实响应健康中国战略。

**关键词:** 肺部多发磨玻璃结节; 线粒体修复; 中西医结合; 早期肺癌防治; 专家共识

中国抗癌协会肺癌整合防筛专业委员会, 上海市医师协会整合医学分会. 肺部多发磨玻璃结节中西医结合创新诊疗规范专家共识 (2023 版) [J]. 肿瘤, 2024, 44: E20240006.

通信作者

范理宏

E-MAIL

fanlih@aliyun.com

## Expert Consensus on the Innovative Diagnosis and Treatment Practice of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (2023 Edition)

The Lung Cancer Integrated Prevention and Screening Special Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, Shanghai Medical Doctor Association Integrative Medicine Branch

## ABSTRACT

Multiple pulmonary ground-glass nodules (GGNs) constitute the primary radiological hallmark of early-stage lung cancer; and their prevalence has exhibited a noteworthy upward trajectory in recent years. Even following surgical excision of the primary lesion, 21% of the patients manifest secondary primary lung cancers within two years postoperatively. This, compounded by compromised lung function, engenders substantial

CORRESPONDING AUTHOR

FAN Linong

E-MAIL ADDRESS

fanlih@aliyun.com

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2024 by Tumor. All rights reserved

Received March 13, 2024; accepted for publication April 22, 2024

challenges in facilitating subsequent surgical interventions. Consequently, the vanguard of research within the domain of lung cancer prevention and treatment revolves around realizing minimally invasive local curative modalities for early-stage lung cancer and enhancing secondary cancer prevention. In 2022, the "Expert Consensus on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Approaches to the Prevention and Treatment of Multiple Pulmonary Ground-Glass Nodules" introduced a pioneering diagnostic and therapeutic scheme denoted as Ablation and Mitochondrial Therapy with Traditional Chinese Medicine (AMTC). This seminal contribution furnished a crucial theoretical and practical underpinning for the integrated diagnostic and therapeutic approaches involving both traditional Chinese and Western medicine in the management of pulmonary GGN. Over the preceding two years, noteworthy strides have been accomplished in the application of traditional Chinese medicine to the prevention and treatment of lung cancer. The AMTC integrated diagnostic and therapeutic technology has matured significantly. In light of these developments, The Lung Cancer Integrated Prevention and Screening Special Committee of the Chinese Anti-Cancer Association and the Shanghai Medical Association Integrative Medicine Branch have undertaken a revision of the preceding consensus. This updated consensus introduces standards for the innovative AMTC diagnostic and therapeutic approach, systematically elucidates the novel theory concerning the collaborative restoration of damaged mitochondria through the synergy of traditional Chinese and Western medicine, as well as the clinical innovation referred to as "precision ablation in Western medicine + systematic mitochondrial restoration in traditional Chinese medicine." Furthermore, it outlines a fresh strategy for non-surgical management of early-stage lung cancer while concurrently mitigating the potential progression of nodular malignancies. This strategy effectively materializes secondary cancer prevention and leads to a substantial reduction in the incidence of lung cancer. The release of this consensus is poised to foster the high-quality evolution of integrated traditional Chinese and Western medicine in diagnosis and treatment, elevate the standards of lung cancer prevention and treatment, and provide a robust response to the "Healthy China" initiative, which addresses the pressing healthcare demands of the populace.

**KEY WORDS:** Pulmonary multiple ground-glass nodules; Mitochondrial restoration; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Prevention and treatment of early lung cancer; Expert consensus

**To cite:**

The Lung Cancer Integrated Prevention and Screening Special Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, Shanghai Medical Doctor Association Integrative Medicine Branch. Expert Consensus on the Innovative Diagnosis and Treatment Practice of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (2023 Edition)[J]. *Tumor*, 2024, 44:E20240006.

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，也是导致死亡最多的恶性肿瘤。据统计，全球每年有约180万人死于肺癌，超过胃癌、结直肠癌和乳腺癌死亡人数的总和<sup>[1]</sup>。如何有效降低肺癌的发病率和死亡率，尽早达到肺癌防治的拐点，是全球肺癌领域面临的重大挑战和研究前沿。肺部多发磨玻璃结节（ground-glass nodule, GGN）是早期肺

癌的主要影像表现，近年来发病率呈现明显上升趋势。2022年发布的《肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识》<sup>[2]</sup>，应用中西医结合的方法，首次提出中西医结合多学科联动的疾病评估、治疗策略和管理模式，有效推进了中西医结合诊疗肺部多发磨玻璃结节，填补了中外肺癌二级预防领域的空白。

本诊疗规范系中国抗癌协会肺癌整合防筛专业委员会 (The Lung Cancer Integrated Prevention and Screening Special Committee of the Chinese Anti-Cancer Association)、上海市医师协会整合医学分会 (Shanghai Medical Doctor Association Integrative Medicine Branch) 以及上海市中西医结合旗舰医院与全国多家医疗单位联合制定, 在前期共识的基础上, 深入阐述肺部多发 GGN 中西医结合创新诊疗理论、创新诊疗策略和创新诊疗技术。通过制定诊疗规范, 促进中西医结合诊疗的高质量发展, 进一步提升肺部多发 GGN 中西医结合创新诊疗效果, 在治疗主病灶的同时, 预防合并结节恶变, 降低中国肺癌发病率, 面向人民健康重大需求, 切实响应健康中国战略。

## 1 背景

肺部多发 GGN 的发病率在世界范围内呈现明显的上升趋势, 当前广泛采用的治疗方法是手术切除主要病灶, 但有 21% 的患者在术后 2 年出现第二原发肺癌, 并且因肺功能受损导致难以再次手术<sup>[3]</sup>。近年来, 中西医结合医学在此领域的进展迅速, 特别是在应用中医药调变能量代谢、改善肺癌微环境和逆转代谢重编程等防治结合方面出现重要突破, 进而实现中医药修复线粒体联合微创消融替代手术切除, 可有效清除主病灶, 预防次病灶癌变, 减少第二原发肺癌的发生。2022 年发布的第 1 版《肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识》<sup>[2]</sup>, 受到中外多学科专家的广泛关注。在中国同仁的共同努力下, 本共识专家组充分应用中西医结合多学科诊疗优势, 在第 1 版共识的基础上, 进一步详细阐述肺部多发 GGN 的中西医结合创新诊疗理论、策略和技术规范。

## 2 中西医结合创新理论

中医认为肺结节的病因病机为正虚邪实、气血失衡, 肺气亏虚, 脾失运化, 肝失疏泄,

外邪乘之, 客邪留滞, 气机不畅, 血脉不通, 兼之脾失健运, 津液不布, 聚津为痰, 滞血成瘀, 痰瘀等毒邪交阻, 日久积而为结, 结聚一旦形成, 又不断耗精血以自养, 使正气愈虚, 结聚之毒愈张。中医治疗肺结节的基本原则为以扶正祛邪、调和气血为本, 以疏肝理气、化痰祛瘀、清热解毒、软坚散结为法。首届国医大师颜德馨教授经过多年的临床实践, 提出气血学说及“衡法”, 颜氏内科传人在其基础上发展, 提出肺癌的病因病机乃气血失衡所致, 气血失衡与线粒体功能失衡互为因果<sup>[3-5]</sup>。国医大师刘嘉湘教授首倡“扶正治癌”法, 提出正气虚弱是决定肿瘤发生的根本因素, 而内外邪气的侵袭是促使肿瘤发生的外部条件, 正虚始终是决定疾病发展和病机演变的关键因素<sup>[6-9]</sup>。中医临床经验表明早期肺癌的产生与正气亏虚、气血失衡、肺脾肝肾等脏腑功能紊乱关系密切, 基本病机以正虚为本, 邪实为标, 扶正祛邪贯穿肺癌治疗的始终, 以扶正为主, 兼顾祛邪。

线粒体是人体的能量工厂, 也是中医“气血”作用的关键靶点, 线粒体是决定细胞命运、维持生物稳态的关键细胞器。体细胞线粒体从失衡到失能的过程即是细胞逐步癌变的过程, 修复肺失衡线粒体是预防肺癌、改善肿瘤微环境和代谢重编程的重要方法。通过修复失衡线粒体, 可以逆转 Warburg 效应, 改善肺癌免疫微环境和代谢重编程, 抑制肿瘤发生与发展<sup>[10]</sup>。研究发现褪黑素能通过提升 SIRT3 (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-3, mitochondrial)/丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 的表达, 逆转 Warburg 效应, 抑制肺癌细胞的生长<sup>[11]</sup>;  $\alpha$ -硫辛酸 ( $\alpha$ -lipoic acid) 能靶向丙酮酸脱氢酶激酶 1 {[pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring)] kinase isozyme 1, mitochondrial, PDK1}/NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 轴, 逆转肿瘤细胞代谢重编程, 促进肺癌细胞凋亡, 抑制肺癌细胞生长; 亚硒酸能抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-

enhancer of activated B cell, nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)核移位, 逆转Warburg效应, 抑制肺癌细胞生长, 促进肺癌细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

基于以上修复线粒体抗肿瘤的理论, 本团队创新性地提出消融联合线粒体修复治疗 (ablation and mitochondrial therapy, AMT) 理论<sup>[13]</sup>, 用于指导临床治疗早期肺癌合并多发结节患者。临床研究显示其可以有效治愈早期肺癌, 并抑制合并结节的增大恶变<sup>[14]</sup>。动物实验进一步证实AMT技术可有效消除主病灶并持续抑制非消融区结节的增大, 具体机制有以下4点: (1) 降低溶酶体ATP5H (ATP synthase subunit d, mitochondrial) 质子泵的泌氢作用, 逆转肿瘤的酸化微环境; (2) 抑制缺氧诱导因子1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF1) 通路, 逆转肿瘤代谢重编程; (3) 激活TP53 (tumor protein 53) 等抑癌通路, 降低肿瘤细胞恶性程度与侵袭能力; (4) 修复线粒体, 促进自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞抗肿瘤免疫, 抑制第二原发肿瘤的生长。

近年来中医药研究进展迅速, 特别是在修复线粒体功能抗肿瘤方面取得创新突破。研究发现黄芩素能修复线粒体功能障碍, 并通过诱导环GMP-AMP合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 的液-固相分离消除其活化作用, 抑制cGAS介导的炎癌转变, 修复肿瘤免疫微环境<sup>[15]</sup>; 黄精可以调控M2型巨噬细胞线粒体的能量代谢, 通过抑制AMP依赖的蛋白激酶 [adenosine 5' -monophosphate (AMP) -activated protein kinase, AMPK]/PDH信号通路, 下调M2型巨噬细胞的氧化磷酸化水平, 从而抑制巨噬细胞的M2极化, 促进巨噬细胞抗肿瘤免疫作用<sup>[15]</sup>; 黄精联合苍术可以通过抑制脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶1 (apurinic/aprimidinic endonuclease 1, Ape1) /信号转导及转录活化因子3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 通路, 破坏肺癌细胞稳

态和线粒体完整, 使肺癌细胞细胞周期停滞和分裂增殖能力减弱, 起到显著的抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>。

本共识专家团队在多年的临床实践和科学研究的基础上, 创立了消融联合中医药修复线粒体 (ablation and mitochondrial therapy with Traditional Chinese Medicine, AMTC) 创新理论。该理论充分发挥了中医整体观和西医精准观的优势, 提出了中药逆转代谢重编程、提升膜电位、增加ATP产能等多个方面的线粒体修复策略, 从而提高细胞的自我修复和自我清除能力。该理论以中医整体治疗为主导, 系统修复失衡线粒体功能, 联合西医精准消融为辅助, 实现了局部根治早期肺癌、系统防止合并结节癌变的目标<sup>[17]</sup>。AMTC创新理论集中西医之长、兼顾整体与局部、综合预防和治疗, 为肺部多发GGN的创新诊疗提供更加全面、更加精准的理论依据。

### 3 中西医结合创新策略

肺部多发GGN因发病率高、病因复杂、手术切除后容易复发等特点, 已成为临床上亟待解决的难题, 但是目前尚缺乏公认有效的防治方案。中医中药、内科药物、介入消融和外科手术治疗是目前主要的手段。在临床实践中, 局部的手术或消融只能治疗主病灶, 不能达到系统预防合并多发结节癌变的健康目标。目前免疫治疗联合消融的临床研究, 亦没有取得阳性结果, 并且药物副作用较大。因此, 在AMTC创新理论的指导下, 本共识团队应用中医药系统修复线粒体+西医精准消融的新技术, 开创性地建立了肺多发GGN中西医结合创新诊疗策略, 包括创新分类分级全面评估、中医药辅助治疗、同轴活检、精准消融、病理诊断、基因测序、中医药修复线粒体预防合并结节癌变以及精准再评估的系统管理8部法策略。

### 3.1 整体观指导下的肺结节良恶性评估体系

中医认为肿瘤是全身性疾病, 肿瘤的发生实则是全身疾病在局部的表现, 因此在评估肺结节时亦应遵循整体观思维。临床实践中的诸多经验同样表明, 单纯从肺结节的影像表现判断, 容易造成早期肺癌的误诊或漏诊。近年来受自然环境、食品安全和精神心理压力的影响, 大量的无吸烟史、无肿瘤病史的早期肺癌患者被确诊。近年来, 也有诸多研究发现了线粒体介导的全身炎症内环境促进癌变发生的机制<sup>[8,18-21]</sup>。因此, 本共识推荐应用全身评估联合局部影像分析的创新体系, 判断肺结节良恶性风险。

## 3.2 分类分级

### 3.2.1 肺癌高危人群

基于临床诊疗实践, 参照中华医学会《早期肺癌诊断中国专家共识 (2023年版)》<sup>[22]</sup>, 本共识对肺癌高危人群界定为年龄40~80岁, 并且至少合并以下任意1条危险因素: (1) 累计吸烟指数 $\geq 20$ 包年; (2) 环境或职业暴露(氡、硅、镉、砷、铍、铬、镍、石棉、柴油烟雾、煤烟和放射性元素等); (3) 一级亲属肺癌家族史; (4) 合并慢性阻塞性肺病、弥漫性肺纤维化或陈旧性肺结核; (5) 既往恶性肿瘤史; (6) 长期吸入二手烟(家庭或室内工作场所,  $> 2$  h/d, 至少10年)或长期暴露于厨房油烟中。建议对肺癌高危人群进行肺癌筛查。需要指出的是, 中国年轻人群(年龄 $< 40$ 岁)的肺癌发病率有升高趋势, 这可能与烹饪油烟吸入、精神心理压力、不良生活习惯(如熬夜、饮酒等)及甲醛暴露等众多因素有关。因此, 对于具有上述危险因素的人群, 即使不合并吸烟史、家族史、既往恶性肿瘤史或肺部疾病史等, 本共识也建议进行必要的肺癌筛查<sup>[23-25]</sup>。

亚厘米级肺结节及绝大多数早期肺癌没有任何特异性临床症状, 大多是在感染 COVID-19 病毒或健康体检行肺部 CT 检查时意外发现, 少

数患者可在数月至数年内出现病情进展, 甚至发展为中晚期肺癌。因此, 对于高危肺结节患者可利用生物标志物、影像学检查或必要时联合有创检查尽快明确肺结节的良恶性, 实现早诊早治。

### 3.2.2 影像学检查诊断推荐

对于高危人群的肺癌筛查, 推荐胸部低剂量 CT 而不推荐胸部 X 射线检查。对于复诊或疑似早期肺癌的肺结节, 推荐胸部薄层 CT+ 结节三维重建, 可使用人工智能图像处理技术, 如薄层处理、危险分组和三维重建等技术手段辅助评估肺结节的性质。本共识建议, 肺癌低剂量螺旋 CT 筛查应该在具备肺癌诊治能力的专业医疗机构进行, 筛查人员需具备相关专业能力, 以便最大程度地减少一些不必要的重复检查, 同时也要合理选择筛查人群。

低剂量螺旋 CT 结果的报告规范: 对于肺结节的报告, 建议采用 Lung-RADS (the Lung Imaging Reporting and Data System) 标准, 详细描述肺结节的数量、位置、大小、密度、形态、边缘以及内部是否含有脂肪或钙化等特征; 既往有胸部 CT 影像的, 需与历史影像比较; 若病灶无明显变化, 注明病灶稳定时间; 若病灶有变化, 则注明目前病灶数量、大小和密度等与基线相比的差异之处。具体分类标准如下。0 类: 不定分类, 指需与既往胸部 CT 对比或者因合并炎症无法明确评估的肺部结节性病变, 人群罹患率约为 1%。1 类: 阴性, 指无肺结节或者结节具有显著良性征象的结节, 人群罹患率约为 39%。2 类: 良性表现或变化, 需依据影像特征或惰性的生物学行为判定, 人群罹患率约为 45%。3 类: 可能良性, 需依据影像特征或生物学行为判断, 人群罹患率约 9%。4A 类: 可能恶性, 人群罹患率为 4%。4B 类: 很可能恶性, 人群罹患率为 2%。4X 类: 人群罹患率 $< 1\%$ , 伴有使 3 类或 4 类结节肺癌可能性增大的其他特征或影像学表现, 如伴有毛刺、淋巴结肿大、

明确的转移以及1年内大小倍增的GGN等。详细分类标准参见Lung-RADS@2022<sup>[26]</sup>。Lung-RADS分类中的0类、1类和2类结节基本为良性结节；3类结节的恶性概率为1%~2%，为低危结节；4类中4A类结节的恶性概率为5%~15%，为中危结节；4B和4X类结节的恶性概率>15%，为高危结节。

PET-CT检查对≥8 mm的实性结节或实性成分≥5 mm的亚实性结节有诊断价值。需要注意的是，PET-CT检查对纯磨玻璃结节（pure ground-glass nodule, pGGN）、实性成分<5 mm的亚实性结节和靠近膈肌的小结节敏感度较低，另有少数结节虽实性成分直径>8 mm，但处于低代谢状态，PET-CT诊断可能呈现假阴性<sup>[26-28]</sup>。对于有适应证的患者，PET-CT可同时评估肺外器官是否发生肿瘤或转移，以及是否有肺外肿瘤引起肺转移。

### 3.2.3 肺癌检测常用生物标志物

原发性肺癌血清肿瘤标志物有癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase, NSE）、细胞角蛋白19片段（cytokeratin 19 fragment, Cyfra 21-1）、胃泌素释放肽前体（pro-gastrin releasing peptide, Pro-GRP）和鳞状上皮细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen, SCC），现有肿瘤标志物对早期肺癌诊断的敏感度和特异度均不太理想<sup>[29]</sup>，可酌情组合检查，作为早期肺癌诊断、随访及疗效评估的参考。支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测对早期肺癌诊断的敏感度和特异度偏低，故不作为早期肺癌患者的推荐检查项目。

### 3.3 亚厘米级早早期肺癌预测模型

目前，肺部结节恶性概率的经典预测模型是梅奥模型（Mayo model），其通过年龄、吸烟史、胸外肿瘤病史、结节直径、结节有无毛刺征及是否位于肺上叶这5大因素进行综合预测。

然而，梅奥模型存在以下2点缺陷：（1）不适用于中国人群中常见的亚厘米级早早期肺癌；（2）没有考虑患者的整体代谢及免疫特征。因此，为了提高亚厘米级早早期肺癌的预测效能，本共识团队在梅奥模型的基础上构建了整体观指导的新型预测模型。该模型综合了肺部多发GGN患者详细的病史信息、生化免疫指标、影像特征和病理结果等，整体分析了手术证实的早期肺癌患者的临床指标（包括性别、年龄、吸烟史、个人肿瘤病史、肿瘤性疾病家族史、其他组织器官或肺部慢性炎症病史以及焦虑或抑郁病史等）、术前血炎症因子、T淋巴细胞亚群、肿瘤标志物及肺结节影像和手术病理资料，经统计学分析处理后，最终筛选出多发GGN患者是否合并慢性炎症病史、是否存在免疫细胞异常、结节灶是否为混合GGN和结节灶是否合并血管集束征4大预测因素，最终，该预测模型的阳性预测值为73.3%，阴性预测值为100%。新模型提高了亚厘米肺部结节良恶性预测准确度，为临床医师制定亚厘米肺部结节的干预决策提供了精准判断的工具<sup>[30]</sup>。

## 4 中药修复线粒体辅助治疗

气血失衡与线粒体功能失衡互为因果，中医药通过扶正祛邪、调和气血可有效调变线粒体功能<sup>[7]</sup>。本共识团队在前期研究基础上，拟定益气散结修复线粒体新方剂，益气散结方由黄芪、黄精、黄芩、桃仁等组成，主要功效是补肺益气、健脾化湿、解毒活血、增精填能，以达到系统修复线粒体、提升ATP水平、调节机体免疫以及提升主病灶周围细胞修复功能的效果，促进即将消融区域的吸收，增加病灶清除率。

## 5 疑诊早期肺癌患者所需的主要有创检查

经皮肺穿刺活检术主要应用于肺外周病变的非手术切除方式的病理诊断；对于疑诊早期

中央型肺癌患者, 可行电子支气管镜下的检查; 导航支气管镜及相关技术可显著提高周围型早期肺癌的诊断率, 可结合机器人技术应用于早期肺癌诊断, 安全性高<sup>[31]</sup>; 机器人支气管镜系统用于周围型病变的诊断阳性率为80%~90%, 安全性与导航支气管镜相当<sup>[32]</sup>; 对于疑诊早期肺癌患者, 不推荐行手术活检及纵隔镜检查进行淋巴结分期。

## 6 肺结节消融活检同步共通道技术

### 6.1 CT引导下的肺穿刺活检适应证

(1) pGGN最大径为8~14 mm, 在随访过程中增大或出现实性成分; (2) pGGN最大径 $\geq 15$  mm; (3) 混合磨玻璃结节 (mixed ground-glass nodule, mGGN) 实性部分 $\geq 5$  mm或肿瘤实性成分占比 (consolidation tumor ratio, CTR)  $\geq 25\%$ ; (4) mGGN最大径为8~10 mm, 实性部分 $< 5$  mm或CTR $< 25\%$ , 在随访过程中增大或实性成分增多; (5) mGGN最大径 $> 10$  mm (实性部分 $< 5$  mm或CTR $< 25\%$ ), 在随访过程中增大或实性成分增多; (6) mGGN最大径 $> 10$  mm (实性部分 $\geq 5$  mm或CTR $\geq 25\%$ ), 在随访过程中增大或实性成分增多, 或者PET-CT检查高度怀疑恶性<sup>[33]</sup>。

目前亚厘米级肺结节的活检联合消融策略存在以下3个技术瓶颈: (1) 先活检易导致出血, 并且存在气胸风险; (2) 活检后出血易导致结节灶在CT下显示不清, 影响后续消融的准确性和疗效; (3) 先消融治疗虽然能够保证治疗效果, 但消融后肺结节显示不清, 影响活检阳性率<sup>[34-35]</sup>。为解决上述难题, 本共识推荐肺结节消融活检同步共通道技术<sup>[36]</sup>。该技术是在常规CT引导下经皮肺穿刺活检技术基础上的创新, 用于亚厘米级肺GGN, 可以提高活检阳性率, 提升消融的准确性和疗效, 并能有效降低气胸和出血等并发症。

### 6.2 肺结节消融活检同步共通道技术流程

(1) 术前计划。术前CT检查, 确定靶病灶, 选取合适的体位, 必要时可以真空垫辅助采取特殊体位, 并在相应体表位置粘贴体表定位线。(2) 术中规划。对靶病灶进行薄层CT扫描, 根据扫描结果制定最佳针道路径, 避免损伤大血管、支气管以及心脏、膈肌等重要脏器。(3) 选取靶病灶标记。选取病灶周边血管、支气管等参照物, 确保穿刺和消融过程中的精准定位。(4) 同轴针引导。经CT引导, 逐次进针, 将15G同轴针穿刺至病灶边缘或内部。(5) 消融活检同步共通道。先消融后活检。经15G鞘管置入消融针, 先热消融 (40 W, 30~60 s), 或者冷冻消融 (冷冻5~7 min, 复温3 min, 1~2个循环), 结束后再活检。(6) 一般选择18G规格活检枪, 取1~2 cm长的组织, 活检2次, 避免同路径穿刺。根据病灶实际大小调整活检枪弹射长度, 既要保证足够的样本量, 又要尽量避免损伤正常组织。

### 6.3 消融活检同步共通道技术的优点

(1) 消融活检同步共通道技术实现了通过1次穿刺实施消融和活检2个手术操作, 消融后利用鞘管固定病灶, 以最大限度降低呼吸运动的影响, 从而有效提高活检阳性率和消融疗效, 并减少活检并发症。(2) 消融活检同步共通道技术只有一个针道 (皮肤至病灶周边), 消融针和活检枪均从管道通过, 几乎不接触正常肺组织, 可最大限度避免肿瘤细胞通过针道种植转移。(3) 消融后局部病灶和肺组织液性成分增多、实变, 周边血流凝固, 可以有效降低肺穿刺出血和空气栓塞风险。(4) 术中或术后可以即刻通过鞘管抽气或置入引流管治疗气胸或胸腔积液, 提高手术安全性并促进术后快速康复。

### 6.4 早期肺癌相关病理评估

活检标本立即送病理科进行病理诊断和基因检测。早期肺癌的组织病理分型包括腺体前驱病变、腺癌、鳞状细胞前驱病变、鳞状细胞

癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌及神经内分泌癌等。根据2021年版WHO肺肿瘤组织学分类标准, 肺上皮肿瘤包括腺体前驱病变、腺癌、鳞状细胞前驱病变、鳞状细胞癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌、睾丸核蛋白癌及神经内分泌癌等。腺体前驱病变包括非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)及原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS), 常见于直径5~8 mm的多发亚厘米肺结节病理诊断。一般腺体前驱病变、微浸润性腺癌(microinvasive adenocarcinoma, MIA)及贴壁为主的腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma, LPA), 常因结节体积较小, 活检方式局限, 不能获取足够的组织标本, 本共识推荐的消融活检同步共通道技术创新活检方法, 可有效提高病理诊断阳性率。如活检标本量足够, 则推荐进行二代测序, 评估参与肿瘤发展的关键基因改变, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、ROS1 (ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase) 和 ALK (ALK receptor tyrosine kinase) 等<sup>[37-38]</sup>。

对病理活检困难或高风险的患者, 或者在患者强烈拒绝的情况下, 建议组织呼吸科、介入科、肿瘤科和影像科等学科专家进行多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)模式综合评估, 由4个学科的至少3位副高级以上职称的医师共同给予临床诊断, 并充分告知患者, 医患共同决策, 在患者及其家属签署知情同意后进行治疗。

## 7 精准消融

### 7.1 热消融、冷消融的治疗特点与适应证

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)的效果取决于电极产生的热量传导与循环血液及细胞外液间的热对流强度, 由于肺组织结构相对疏松且含气, RFA中阻抗较高, 疗效易

受影响。

微波消融术(microwave ablation, WMA)由于辐射器将微波能集中在一定范围内, 故而能有效地辐射到所需靶区, 微波热辐射在肺内有更高的对流性和更低的热沉降效应, 但对胸膜下病灶治疗时, 术中痛感强烈, 甚至需全麻辅助。

冷冻消融术可以使靶组织冷却至 $-140^{\circ}\text{C}$ ~ $-196^{\circ}\text{C}$ , 升温至 $50^{\circ}\text{C}$ ~ $80^{\circ}\text{C}$ , 通过这种温度梯度的变化可以导致:(1)靶组织蛋白质变性;(2)细胞内外渗透压改变和“结冰”效应造成细胞裂解;(3)微血管栓塞引起肿瘤组织缺血坏死等。冷冻消融术通过术中CT扫描可以观察到清晰的“冰球”轮廓, 有助于实时判断消融效果, 确保与重要结构的安全距离。此外, 冷冻消融术中基本无痛感, 更适合胸膜下病灶消融<sup>[32]</sup>。

消融治疗的适应证。肺GGN, 经过病理确诊或者MDT诊断为AAH、AIS或MIA, 同时合并以下1种或多种情况:(1)心肺功能差或不能耐受手术切除;(2)选择消融治疗;(3)外科手术切除后出现新病灶或遗留病灶, 不具备再次手术的条件或拒绝再次手术;(4)多发肺GGN(先消融主病灶, 其他病灶根据发展情况考虑再次消融);(5)重度胸膜黏连或胸膜腔闭锁;(6)单肺(各种原因导致一侧肺缺如);(7)重度焦虑, 经心理或药物治疗无法缓解;(8)临床上遇到既拒绝活检又拒绝手术的特殊患者, 对直径 $\geq 15$  mm的持续性pGGN、直径 $\geq 8$  mm的实性结节或实性成分 $\geq 5$  mm的持续性mGGN, 高度疑似恶性者[如具有影像学上的恶性征象(毛刺征、分叶征、胸膜凹陷、空泡征、血管集束征、动态观察肺GGN持续增大、出现实性成分或实性成分增加等)的肺GGN患者], 亦可在充分沟通的情况下, 在患者知情同意后进行消融治疗<sup>[39]</sup>。

消融治疗的禁忌证。绝对禁忌证:(1)血



小板 $<50\times 10^9/L$ ; (2) 有严重出血倾向、短期内不能纠正的凝血功能障碍(凝血酶原时间 $>18\text{ s}$ , 凝血酶原活动度 $<40\%$ ); (3) 严重的肺纤维化和肺动脉高压; (4) 抗凝治疗和(或)抗血小板药物在消融前停用未超过5~7 d, 贝伐珠单抗(bevacizumab)末次使用间隔未超过1个月。对于存在绝对禁忌症以外的其他相对禁忌症患者, 可经MDT讨论及与家属充分沟通告知下实施消融治疗。

## 7.2 肺结节安全、高效消融手术成功经验

(1) 术前MDT讨论制定手术计划和应急预案。

(2) 手术路径制定要点: 在术前胸部CT图像上确定靶病灶的位置、大小、形态及其与邻近器官的关系, 尤其是与病灶紧邻的血管、支气管走行, 以便穿刺过程中有渗出时能继续精准定位; 需考虑患者年龄、体力等个人因素对体位、针道体表定位的潜在影响; 根据体位、骨性结构、叶间裂、胸膜以及病灶旁是否有直径3 mm以上血管等影响因素, 设计最佳穿刺路径; 根据病灶大小和形态制定详细消融计划; 考虑不同消融针消融范围与胸膜的距离, 以免对胸膜造成严重损伤。

(3) 由于患者呼吸运动、组织结构密度不同及患者手术现场配合程度不同等因素, 实际穿刺路径与预定的穿刺路径可能会有一定的差距, 在从体表至病灶逐步穿刺的过程中需反复进行CT扫描以确认进针的准确性和安全性。

(4) 根据结节的大小、形态和位置确定消融方式: RFA/WMA等热消融一般选择单次单点完成消融; 冷冻消融术可以单点多循环完成消融; 一般不建议多发病灶同时消融治疗(不同病灶的最短治疗间隔为15 d), 尤其是跨肺叶结节灶, 以免发生严重气胸而危及生命。

## 8 中医药修复线粒体预防合并结节癌变

中医药修复线粒体技术, 通过赋能失衡线粒体, 逆向提升其效能, 防止肿瘤周围细胞转变为恶性细胞。消融病灶(祛邪)、赋能肿瘤周围失衡线粒体(扶正), 系统化地提升线粒体ATP网络能级, 帮助生命机体逆转无序性、恢复有序性, 达到标本兼治的效果, 建立中医药修复线粒体及防控一体化的体系<sup>[40]</sup>。因此, 应用AMTC技术消融治疗肺部主病灶, 同时联合益气散结方系统修复线粒体, 预防次病灶癌变。中医治疗以益气扶正、调和气血为本, 以疏肝理气、化痰祛瘀、清热解毒、软坚散结等为法。早期肺癌合并多发结节患者不需要手术, 可采取分层策略: 对于早期肺癌合并高危结节的患者, 采取消融术联合益气扶正、软坚解毒法, 拟方为益气散结方(黄芪、黄精、黄芩和桃仁等); 对于早期肺癌合并中危结节的患者, 采取消融术联合益气扶正、疏肝理气、软坚散结法, 拟方为益气散结预防方(黄精、黄芩等); 对于早期肺癌合并低危结节的患者, 采取消融术联合益气散结法, 拟方为益气散结预防方(黄精、黄芩等, 剂量根据辨病进行微调)。中药治疗的疗程可持续到血炎症因子指标及免疫功能恢复正常为止。对于消融术灭活靶区的肿瘤细胞, 术后应用益气散结法可有效提升消融区主病灶的吸收清除率, 并防止合并结节增大、癌变。中医药调变能量代谢的线粒体修复治疗, 是一种应用中药组方重新激活线粒体功能的新方法, 联合治疗在有效清除局部肿瘤的同时还能改善肿瘤微环境, 预防合并的中高危结节进展为肺癌。中医药修复线粒体联合消融治疗为肺多发GGN患者提供了一种创新、高效且微创的治疗手段。此创新技术改变了行业的治疗策略, 填补了全球在二级预防领域的空白, 彰显了中西医融合治疗的优势和特色。

## 9 消融后创新性再评估体系

随访再评估是多发 GGN 患者管理中极为重要的一环, 对疾病预后有关键影响。本共识推荐应用包含影像、代谢和免疫等较为全面的创新性评估体系为患者进行定期随访。消融后创新性评估内容包括主病灶是否实现完全消融、次要结节灶的控制及全身炎症免疫内环境情况。

主病灶消融术后局部疗效评估: 以消融后 4~6 周时的病灶为基线判断局部疗效。(1) 完全消融 (出现下列表现中的任何 1 项): 病灶消失; 完全形成空洞; 病灶纤维化 (可为疤痕); 实性结节缩小、无变化或增大 (但 CT 扫描无对比剂异常强化征象); 肺不张 (肺不张内的病灶 CT 扫描无对比剂异常强化征象)。(2) 不完全消融 (出现下列表现中的任何 1 项): 在形成空洞形成边缘、在病灶纤维化边缘仍有典型的 GGN; 病灶部分纤维化仍存有部分实性成分, 且实性部分 CT 扫描强化和 (或) PET-CT 肿瘤有代谢活性; 实性结节, 大小无变化或增大, 且伴 CT 扫描对比剂有异常强化征象和 (或) PET-CT 结节有异常代谢活性。

次要病灶疾病控制评估: 随访有无新发结节或原发次要结节有无增大或缩小, 新发结节采用预测模型评估。

全身炎症免疫内环境评估: 包括 T 淋巴细胞免疫、体液免疫、炎症因子、血清肿瘤标志物和线粒体代谢酶学指标等, 系统评价 AMTC 对肺多发 GGN 的局部根治效果、对线粒体代谢重编程功能修复及全身炎症免疫调节等的整体防治一体化效果。

## 10 本共识主要推荐意见

共识推荐一: 推荐应用全身系统性评估联合肺局部影像特征分析, 评估亚厘米肺结节的良恶性风险。

共识推荐二: 推荐应用系统修复线粒体改善肿瘤微环境和代谢重编程的理论, 以局部消融术替代手术切除, 制定创伤小、疗效好的诊疗策略。

共识推荐三: 推荐使用消融活检同步共通道技术, 提升活检阳性率和主病灶消融清除率, 降低并发症发生率。

共识推荐四: 推荐采取 AMTC 诊疗策略, 应用系统修复线粒体+局部消融技术, 无创伤治疗主病灶, 预防合并结节次病灶恶变, 改变行业治疗策略, 填补肺癌二级预防领域的空白, 这对降低肺癌发病率有深远的意义。

## 11 总结

AMTC 创新诊疗规范是肺多发 GGN 领域首个中西医结合诊疗规范, 本规范的制定和推广将在以下 3 方面产生深远影响。

(1) 增加患者诊疗获益。规范制定肺多发 GGN 中西医结合诊疗新模式, 增加患者诊疗获益, 实现肺功能无损伤、住院时间显著缩短以及医疗费用显著降低, 创造微创、低费用、安全、出院即可恢复工作的三赢方案。

(2) 提升肺癌防控成果。规范制定肺多发 GGN 中西医结合防治新模式, 有效提升肺癌的二级预防效果, 预计可降低多发 GGN 患者第二原发肺癌发生率。

(3) 促进中西医结合高质量发展。通过推广本诊疗规范, 促进病种病例组合指数 (case mix index, CMI) 提升至 3.5, 达到与外科手术相当的水平, 降低国家医保支出, 增加医院医保结余。因此, 本规范可优化中西医结合创新医疗模式, 推进中西医结合特色技术的推广和中西医结合复合型人才的培养, 最终带动中国专科领域中西医结合医疗水平的高质量发展。

总之, 本规范是中医整体观和西医精准观的整合应用, 是中药修复线粒体创新理论和精准消融创新技术的深度融合, 有助于推进肺癌的早期预防、早期诊断、早期治疗和早期康复, 因此推荐临床实践推广并持续更新完善。

### 《肺部多发磨玻璃结节中西医结合创新诊疗规范专家共识(2023版)》专家组成员:

范理宏(上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院)

李和根(上海中医药大学附属龙华医院)

寿伟臻(上海中医药大学附属龙华医院)

池嘉昌(上海交通大学医学院附属仁济医院)

史景云(同济大学附属上海市肺科医院)

王丽新(同济大学附属上海市肺科医院)

钟 华(上海交通大学医学院附属上海市胸科医院)

何雅億(同济大学附属上海市肺科医院)

田建辉(上海中医药大学附属市中医医院)

任 涛(上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院)

曹传武(同济大学附属第十人民医院)

陈英群(同济大学附属第十人民医院)

李 明(同济大学附属第十人民医院)

高国明(甘肃省天水市中西医结合医院)

李安洋(安徽省六安市第二人民医院)

张 超(云南省曲靖市第一人民医院)

张丽英(云南省曲靖市第一人民医院)

李海峰(云南省第三人民医院)

李艳萍(红河哈尼族彝族自治州第三人民医院)

宋 泽(云南省曲靖市会泽县人民医院)

张龙举(贵州省遵义市第一人民医院)

李剑平(新疆克拉玛依市中心医院)

钱朝霞(安徽省蚌埠市第三人民医院)

谭杰军(安徽省蚌埠市第三人民医院)

李树纲(甘肃省敦煌市医院)

钟富宽(江苏省连云港市第二人民医院)

祝 贺(江苏省泰州市第四人民医院)

沈 赞(上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院)

### 执 笔:

李 明, 曹传武, 陈英群, 池嘉昌

### 审 阅:

范理宏, 李和根, 寿伟臻, 钟 华, 史景云, 何雅億, 田建辉

### 秘 书:

夏 青, 谢栓栓, 申长兴, 王 菲

### 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.
- [2] 上海市医师协会整合医学分会. 肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识[J]. 肿瘤, 2022, 42(7):451-465.
- [3] 李露露, 颜新, 韩天雄, 等. 论气血病机学说的演变与创新[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(3):240-243.
- [4] 李露露, 颜新, 韩天雄, 等. 国医大师颜德馨应用气血病机学说治疗疑难病的经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(11):1168-1170, 1176.
- [5] 徐文俊, 赵立基, 杨伟芳. 运用国医大师颜德馨衡法理论的临证感悟[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5):873-875.
- [6] 顾军花, 刘嘉湘. 刘嘉湘教授“扶正治癌”理论核心及运用方法[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4):495-499.
- [7] 孙建立, 刘嘉湘, 刘嘉湘教授研究肺癌中医诊治规律的思路探讨[J]. 上海中医药杂志, 2002, 9:10-11.
- [8] 吴继. 刘嘉湘扶正治疗肺癌用药经验[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(4):617-619.
- [9] 费鸿翔, 王菲, 申长兴, 等. 扶正运化方联合消融治疗肺部多发磨玻璃结节的前瞻性随机对照研究[J]. 肿瘤, 2022, 42(7):481-488.
- [10] ZHANG Z R, GAO S G, MAO Y S, et al. Surgical outcomes of synchronous multiple primary non-small cell lung cancers[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 23252[2024-03-10]. <https://www.nature.com/articles/srep23252>. doi: 10.1038/srep23252.
- [11] ZHANG L, ZHANG W, LI Z Y, et al. Mitochondria dysfunction in CD8+ T cells as an important contributing factor for cancer development and a potential target for cancer treatment: a review[J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):227[2024-03-10]. <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-022-02439-6>. doi: 10.1186/s13046-022-02439-6.
- [12] CHEN X Y, HAO B J, LI D, et al. Melatonin inhibits lung cancer development by reversing the Warburg effect via stimulating the SIRT3/PDH axis[J/OL]. J Pineal Res, 2021, 71(2):e12755[2024-03-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12755>. doi: 10.1111/jpi.12755.
- [13] YUE L D, REN Y B, YUE Q X, et al.  $\alpha$ -lipoic acid targeting PDK1/NRF2 axis contributes to the apoptosis effect of lung cancer cells

- [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6633419[2024-03-10].
- [14] LI M, HAO B J, ZHANG M H, et al. Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 330[2024-03-10]. <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00745-7>. doi: 10.1038/s41392-021-00745-7.
- [15] ZHENG T S, LIU H P, HONG Y F, et al. Promotion of liquid-to-solid phase transition of cGAS by Baicalein suppresses lung tumorigenesis[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 133[2024-03-10]. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01326-6>. doi: 10.1038/s41392-023-01326-6.
- [16] TANG C H, QIN L, GAO Y C, et al. APE1 shRNA-loaded cancer stem cell-derived extracellular vesicles reverse Erlotinib resistance in non-small cell lung cancer via the IL-6/STAT3 signalling[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(5):e876[2024-03-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctm2.876>. doi: 10.1002/ctm2.876.
- [17] 侯亚琴, 李明, 岳利多, 等. 黄精对白细胞介素-4 诱导 M2 巨噬细胞能量代谢和极化的作用与机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4400-4404.
- [18] CHANG C Y, YOU R, ARMSTRONG D, et al. Chronic exposure to carbon black ultrafine particles reprograms macrophage metabolism and accelerates lung cancer[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(46):eabq0615[2024-03-10]. [https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abq0615?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abq0615?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). doi: 10.1126/sciadv.abq0615.
- [19] CHAO X, YI L, LAN L L, et al. Long-term PM<sub>2.5</sub> exposure increases the risk of non-small cell lung cancer (NSCLC) progression by enhancing interleukin-17a (IL-17a) - regulated proliferation and metastasis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11579-11602.
- [20] YE L, ZENG Q, LING M Y, et al. Inhibition of IP3R/Ca<sup>2+</sup> dysregulation protects mice from ventilator-induced lung injury via endoplasmic reticulum and mitochondrial pathways[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 729094[2024-03-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.729094>. doi: 10.3389/fimmu.2021.729094.
- [21] ZNYK M, JUREWICZ J, KALETA D. Exposure to heated tobacco products and adverse health effects, a systematic review[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(12): 6651[2024-03-10]. <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/12/6651>. doi: 10.3390/ijerph18126651.
- [22] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(1):1-18.
- [23] DONNER I, KATAINEN R, SIPILÄ L J, et al. Germline mutations in young non-smoking women with lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2018, 122:76-82.
- [24] CHEN T Y, FANG Y H, CHEN H L, et al. Impact of cooking oil fume exposure and fume extractor use on lung cancer risk in non-smoking Han Chinese women[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6774[2024-03-10]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63656-7>. doi: 10.1038/s41598-020-63656-7.
- [25] FANG Y W, LIU C Y. Determining risk factors associated with depression and anxiety in young lung cancer patients: a novel optimization algorithm[J/OL]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(4):340.
- [26] AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. Lung-RADS@2022[EB/OL]. (2022-11-01) [2024-03-10]. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS-2022.pdf>.
- [27] IWANO S, ITO S, TSUCHIYA K, et al. What causes false-negative PET findings for solid-type lung cancer?[J] *Lung Cancer*, 2013, 79(2):132-136.
- [28] LOCOCO F, GALEONE C, FORMISANO D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scan in solid-type p-stage I pulmonary adenocarcinomas: what can produce false-negative results?[J] *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(4):667-673.
- [29] SEIJO L M, PELED N, AJONA D, et al. Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3):343-357.
- [30] SHEN C X, WU Q, XIA Q, et al. Establishment of a malignancy and benignancy prediction model of sub-centimeter pulmonary ground-glass nodules based on the inflammation-cancer transformation theory[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1007589[2024-03-10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1007589/full>. doi: 10.3389/fmed.2022.1007589.
- [31] BENN B S, ROMERO A O, LUM M, et al. Robotic-assisted navigation bronchoscopy as a paradigm shift in peripheral lung access[J]. *Lung*, 2021, 199(2):177-186.
- [32] FIELDING D I K, BASHIRZADEH F, SON J H, et al. First human use of a new robotic-assisted fiber optic sensing navigation system for small peripheral pulmonary nodules[J]. *Respiration*, 2019, 98(2): 142-150.
- [33] 叶欣, 王俊, 危志刚, 等. 热消融治疗肺部亚实性结节专家共识(2021 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(5):305-322.
- [34] VACHANI A, ZHOU M, GHOSH S, et al. Complications after transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules: a population-level retrospective cohort analysis[J]. *J Am Coll Radiol*, 2022, 19(10):1121-1129.
- [35] AN W T, ZHANG H F, WANG B C, et al. Comparison of CT-guided core needle biopsy in pulmonary ground-glass and solid nodules based on propensity score matching analysis[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21:15330338221085357 [2024-03-10]. [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15330338221085357?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15330338221085357?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). doi: 10.1177/15330338221085357.
- [36] 曹传武, 李琪, 徐彬凯. 活检穿刺定位针及系统: CN113907852A[P]. 2022-01-11.
- [37] CAINAP C, BALACESCU O, CAINAP S S, et al. Next generation sequencing technology in lung cancer diagnosis[J/OL]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(9): 864[2024-03-10]. <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/9/864>. doi: 10.3390/biology10090864.
- [38] QIU T Y, ZHI X X, REN S X. Recent advance of next-generation sequencing in patients with lung cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023, 23(11):959-970.
- [39] 张肖, 肖越勇, 李成立. 影像学引导下肺结节冷冻消融专家共识(2022 版). *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(1):2-6.
- [40] 刘宝东, 陈海泉, 刘伦旭, 等. 肺结节多学科微创诊疗中国专家共识[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(8):1061-1074.