临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003715

血浆 ctDNA 中 HOXA7、SOX17 甲基化联合影像学指标在肺癌早诊中的应用研究

杨蕊菲[1]，刘葆婧[1]，武　曼[1]，冯飞雪[2]，张雨馨[1]，王战争[2]，马艳侠[1]
（1.陕西中医药大学医学技术学院，咸阳　712046；2.陕西中医药大学附属医院检验科，咸阳　712000）

【摘　要】目的：探讨肺结节直径、影像学指标、癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment antigen，CYFRA21-1）、鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCC）等血清肿瘤标志物及循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）中 HOXA7、SOX17 甲基化联合诊断早期肺癌的价值。**方法：**选取 2021 年 9 月至 2022 年 12 月本院收治的恶性肺结节患者 60 例，良性肺结节患者 60 例，作为肺癌组和良性结节组，另择同期于我院行体格检查的 80 例健康体检者作为对照组。比较 3 组间患者结节直径、毛刺征、血清肿瘤标志物水平及血浆 ctDNA HOXA7、SOX17 甲基化率，并通过多因素回归分析筛选癌变患者的独立危险因素，得出预测模型方程，采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评价模型的诊断效能。**结果：**肺癌组肺结节直径、毛刺征、CEA、ProGRP、CYFRA21-1、血清 HOXA7 及 SOX17 甲基化率明显高于良性结节组和对照组，肺癌组 SCC 明显高于对照组，差异有统计学意义（P 均<0.05）。肺结节直径、毛刺征及血清 ctDNA HOXA7、SOX17 甲基化率是恶性肺结节的独立危险因素（P<0.05），建立预测模型为 $Y=e^x/(1+e^x)$，$x=-7.233+(0.108\times$结节直径$)+(3.860\times$毛刺征$)+(0.021\times$HOXA7 甲基化率$)+(0.043\times$SOX17 甲基化率$)$。预测模型的 AUC 为 0.981，相较于单个指标显著提升，较 Mayo 模型、LCBP 模型的 AUC 高，差异均有统计学意义（P<0.05）。**结论：**肺结节直径、毛刺征、ctDNA HOXA7、SOX17 甲基化率检测对肺癌患者早诊具有较高的诊断价值，基于以上指标建立的预测模型可明显提升诊断效能。

【关键词】肺癌；肿瘤标志物；循环肿瘤 DNA；甲基化
【中图分类号】R734.2　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-10-23

Application of radiological indicators combined with the methylation of HOXA7 and SOX17 in plasma circulating tumor DNA in the early diagnosis of lung cancer

Yang Ruifei[1]，*Liu Baojing*[1]，*Wu Man*[1]，*Feng Feixue*[2]，*Zhang Yuxin*[1]，*Wang Zhanzheng*[2]，*Ma Yanxia*[1]
（*1. School of Medical Technology，Shaanxi University of Chinese Medicine；2. Department of Laboratory Medicine，The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the value of diameter of pulmonary nodules，radiological indicators，serum tumor markers（CEA，CYFRA21-1，and SCC），and methylation of HOXA7 and SOX17 in circulating tumor DNA（ctDNA）in the early diagnosis of lung cancer. ***Methods*：**A total of 60 patients with malignant pulmonary nodules and 60 patients with benign pulmonary nodules who were admitted to our hospital from September 2021 to December 2022 were enrolled as lung cancer group and benign nodule group，respectively，and 80 healthy individuals who underwent physical examination in our hospital during the same period of time were enrolled as control group. The three groups were compared in terms of the diameter of nodules，spiculation sign，levels of serum tumor markers，and methylation rates of HOXA7 and SOX17 in plasma ctDNA，and a multivariate regression analysis was performed to identify the independent risk factors for carcinogenesis and establish a predictive model. The receiver operating characteristic（ROC）curve was used to evaluate the diagnostic performance of the model. ***Results*：**Compared with the benign nodule group and the control group，the lung cancer group had significantly higher diameter of pulmonary nodules，proportion of patients with spiculation sign，CEA，ProGRP，CYFRA21-1，and methylation rates of serum HOXA7，and SOX17，and the lung cancer group had a significantly higher level of SCC than the control group（all P<0.05）. The diameter of pulmonary nodules，spiculation sign，and methylation rates of HOXA7 and SOX17 in serum ctDNA were independent risk factors for malignant pulmonary nodules（P<

作者介绍：杨蕊菲，Email：18700086493@163.com，研究方向：肿瘤分子诊断。
通信作者：马艳侠，Email：13991038586@163.com。
基金项目：陕西中医药大学省级大学生创新训练资助项目（编号：S202310716120）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250109.1107.024（2025-01-09）

0.05), and a predictive model was established as $Y=e^x/(1+e^x)$, where $x=-7.233+(0.108\times$ nodule diameter$)+(3.860\times$ spiculation sign$)+(0.021\times$ HOXA7 methylation rate$)+(0.043\times$ SOX17 methylation rate). The predictive model had an area under the ROC curve (AUC) of 0.981, with a significantly larger AUC than each indicator alone and the Mayo and LCBP models ($P<0.05$). ***Conclusion***: The diameter of pulmonary nodules, spiculation sign, and methylation rates of HOXA7 and SOX17 in ctDNA have a relatively high value in the early diagnosis of lung cancer, and the predictive model based on these indicators can significantly improve diagnostic performance.

【Key words】lung cancer; tumor markers; circulating tumor DNA; methylation

肺癌（lung cancer, LC）是全世界常见的恶性肿瘤[1]。在我国，肺癌的发病率居恶性肿瘤首位（57.26/10万），5年生存率不到20 %[2]。肺癌早期诊断是改善患者生存，降低肺癌死亡率的首要手段[3]。随着低剂量螺旋CT技术不断发展并应用于临床筛查，肺结节的早期检出率和假阳性率大幅增高，对患者的心理及卫生资源造成较大负担。肺结节分类包括良性和恶性，非癌性的良性肺结节通常不会对健康造成严重威胁，而由肺癌引起的恶性肺结节可能会快速生长并扩散到其他身体部位，早期诊断恶性肺结节对于提高肺癌患者的生存率和治疗成功率至关重要，因此肺结节的鉴别分类和管理是肺癌早诊的核心问题[4]。由于受到影像技术手段等因素的限制，影像学检查无法对肺结节进行鉴别分类。传统的血清肿瘤标志物对肺癌早期诊断灵敏度和特异度尚不高，存在一定的限制[5]。因此，亟需开发出新的标志物联合影像学指标来完善现有的筛查方法。现今液体活检中循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）甲基化是肺癌早诊的研究热点[6-7]，有研究表明[8-9]，同源框A7（homeobox A7，HOXA7）、SRY盒转录因子17（SRY-box transcription factor 17，SOX17）基因甲基化可作为新的肺癌标志物，其在鉴别肺结节良恶性方面具有良好的敏感性和特异性。

本研究旨在探索传统血清肿瘤标志物联合ctDNA甲基化，并联合影像学指标的方法，通过建立初步的预测模型，分析该模型对肺癌的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取陕西中医药大学附属医院2021年9月至2022年12月收治的恶性肺结节患者60例和良性肺结节患者60例，分别作为肺癌组和良性结节组；另择同期于本院行体格检查的80例健康体检者作为对照组。肺癌组男38例、女22例，有吸烟史30例，无吸烟史30例，年龄41~89岁，平均（64.88±10.13）岁；良性结节组男28例、女32例，有吸烟史22例，无吸烟史38例，年龄32~90岁，平均（61.97±12.35）岁；对照组男37例、女43例，有吸烟史28例，无吸烟史52例，年龄23~90岁，平均（53.88±14.14）岁；3组年龄差异有统计学意义（$P<0.05$），性别、吸烟史比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经本院医学伦理学委员会审查并批准同意（SZFYIEC-PJ-2023年第[206]号），所有患者签订知情同意书。

纳入标准：①患者胸部CT显示不确定的肺结节，具有完整的临床病理资料；②患者首次就诊，就诊前未行手术、化疗或放射性治疗；③无肺癌史，无合并其他肿瘤；④无心、肝、肾等其他器官功能障碍；

排除标准：①合并其他肺部疾病和其他恶性肿瘤；②感染或妊娠；③临床资料数据不全或缺失者。④血样被污染或溶血、脂血等原因导致血样不合格。

1.2 样本采集

所有研究对象于清晨空腹状态下抽取静脉血8 mL，5 mL置于干燥管，3 mL置于EDTA-K2抗凝管，干燥管标本于室温下静置30 min，3 000 r/min离心10 min取血清。抗凝管标本于2 h内处理，采用两步离心法，4 000 r/min离心5 min、12 000 r/min离心5 min，将上层血浆置于EP管中，做好标记并于-80 ℃冰箱冻存备用。

1.3 ctDNA HOXA7、SOX17甲基化检测

按TIA Namp Micro DNA Kit提取试剂盒说明书将ctDNA提取后进行亚硫酸氢盐修饰，采用甲基化特异性PCR（Methylation-Specific PCR，MS-PCR）法测定所有研究对象的ctDNA HOXA7、SOX17甲基化情况。甲基化水平（甲基化率）的计算公式为：甲基化率=$\frac{1}{1+2^{(-\Delta Ct)}}\times 100\%$，($\Delta Ct = Ct_U - Ct_M$)。

1.4 血清CEA、SCC、ProGRP、CYFRA21-1检测

使用全自动化学发光免疫分析仪（ARCHITECT i4000sr型，美国雅培公司）及配套试剂，采用化学发光法定量测定血清癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、鳞状上皮细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCC）、胃泌素释放肽前体（pro-gastrin-releasing peptide，ProGRP）、细胞角蛋白19片段（cytokeratin 19 fragment antigen，CYFRA21-1）水平，严格按照仪器及以上检测项目的标准操作规程（SOP）进行操作，室内质量控制均在控。参考区间CEA：0~5 ng/mL、SCC：0~1.5 ng/mL、ProGRP：0~50 pg/mL、CYFRA21-1：0~2.00 ng/mL。

1.5 胸部CT检查

对所有入选的患者应用美国GE公司所生产的Apex CT进行胸部CT检查，结果判读由本院影像科2名医师完成，报

告包括部位、大小、数量、边缘（毛刺征）等。全部影像学特征术语均按照Fleischner Society指南及我国肺结节诊治专家共识进行界定[10-11]。

1.6 肺癌早诊预测模型的建立与比较

采用单因素回归分析肺癌与影像学指标、血清学标志物及ctDNA HOXA7、SOX17甲基化的危险相关性，筛选出肺癌独立危险因素，建立肺癌早诊预测模型；以诊断模型中的预测值绘制ROC曲线，并根据约登指数值确定诊断的cut-off值，并比较单一指标和早诊预测模型对肺癌的诊断效能；将研究对象的资料及检测结果代入国内外公认的Mayo模型[12]与LCBP模型[13]，与本研究建立的肺癌早诊预测模型进行比较，采用ROC曲线来比较3种模型对肺癌早诊的诊断效能。

1.7 统计学方法

数据采用SPSS 23.0软件进行分析。对正态分布的定量资料，3组间采用单因素方差分析，2组间采用t检验；呈偏态分布的定量资料，3组间采用Kruskal-Wallis $H(K)$检验，2组间采用Mann-Whitney U检验；采用卡方检验对定性资料进行比较分析。采用单因素回归分析筛选独立危险因素，二元logistic回归分析建立相关预测模型，采用ROC曲线进行诊断效能分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 3组影像学、血清标志物、甲基化指标的分析比较

3组影像学指标、血清学标志物及2个基因甲基化水平呈偏态分布，结果除SCC水平在肺癌组与良性结节组、CEA水平在良性结节组与对照组之间差异无统计学意义外（P>0.05），其他指标水平在3组之间差异均有统计学意义（P<0.05）（表1）。

2.2 单因素logistic回归

待测者是否为肺癌作为因变量，以结节直径、毛刺征、CEA、SCC、ProGRP、CYFRA21-1、HOXA7甲基化率、SOX17甲基化率为自变量（表2），经Logistic回归分析显示，结节直径、毛刺征及ctDNA HOXA7、SOX17甲基化四个指标（P<0.05），均为肺癌的独立危险因素（表3）。

2.3 肺癌早诊预测模型及诊断效能

通过上述分析，将结节直径、毛刺征联合ctDNA甲基化HOXA7和SOX17纳入模型建立，根据多因素logistic回归分析得出最终的肺癌早诊模型：诊断模型预测值$Y=e^x/(1+e^x)$，x=-7.233+(0.108×结节直径)+(3.860×毛刺征)+(0.021×HOXA7甲基化率)+(0.043×SOX17甲基化率)。式中，有毛刺征表示为1，无毛刺征表示为0。通过ROC曲线分析，模型的约登指数为0.876，cut-off值0.204，AUC为0.981，相较于单一指标明显提升，差异有统计学意义（P<0.05）。其灵敏度、特异度和约登指数分别为98.3%、89.3%和87.6%，高于单一指标（表4、图1）。

2.4 3种模型诊断效能比较

通过ROC曲线分析，3种模型中，预测模型的AUC（0.981）、灵敏度（98.3%）、特异度（89.3%）、约登指数（87.6%）均最高（表5、图2）。

表1 3组影像学指标、血清学标志物、甲基化指标水平的比较[$M_d(P_{25},P_{75})$；n，%]

指标	肺癌组（n=60）	良性结节组（n=60）	对照组（n=80）	H/χ^2值	P值
结节直径（mm）	27.50（18.50，44.08）[a]	6.00（3.25，11.75）[c]		173.341	<0.001
毛刺征	54（90）[a]	16（26.7）[c]		124.689	<0.001
CEA（ng/mL）	2.87（1.90，5.64）[ab]	2.01（1.58，3.10）	1.79（1.13，2.72）	22.808	<0.001
SCC（ng/mL）	0.70（0.50，1.35）[b]	0.70（0.50，1.15）[c]	0.55（0.24，0.96）	15.070	0.001
ProGRP（pg/mL）	32.39（26.37，59.50）[ab]	31.50（23.03，38.14）[c]	18.32（12.99，23.68）	63.949	<0.001
CYFRA21-1（ng/mL）	2.64（1.75，7.90）[ab]	1.69（1.30，2.38）[c]	1.20（0.77，1.34）	82.240	<0.001
HOXA7（%）	50.00（33.33，68.78）[ab]	33.33（20.00，52.76）[c]	21.70（8.46，32.03）	46.795	<0.001
SOX17（%）	57.62（23.29，92.83）[ab]	13.86（5.88，40.67）[c]	7.97（2.48，21.49）	60.407	<0.001

注：采用Kruskal-Wallis H检验和Mann-Whitney U检验；a，与良性结节组相比，P<0.05；b，与健康对照组相比P<0.05；c，良性结节组与对照组相比，P<0.05

表2 变量赋值表

变量	变量名	变量说明	赋值情况
因变量	肺癌	分类变量	1=是，0=否
自变量	结节直径	连续变量	-
	毛刺征	分类变量	1=有，0=无
	CEA	连续变量	-
	SCC	连续变量	-
	ProGRP	连续变量	-
	CYFRA21-1	连续变量	-
	HOXA7甲基化率	连续变量	-
	SOX17甲基化率	连续变量	-

表3　影像学指标、血清学标志物及甲基化指标对肺癌危险因素分析

变量	β系数	标准误	瓦尔德	*P*	*OR*(95CI)
结节直径	0.110	0.031	12.851	<0.001	1.116(1.051,1.185)
毛刺征	3.414	0.894	14.571	<0.001	0.033(0.006,0.190)
CEA	0.090	0.091	0.996	0.318	1.095(0.917,1.307)
SCC	0.266	0.220	1.461	0.227	1.305(0.848,2.009)
ProGRP	0.009	0.020	0.206	0.650	1.009(0.970,1.050)
CYFRA21-1	0.021	0.060	0.122	0.727	1.021(0.908,1.149)
HOXA7甲基化率	0.032	0.015	4.410	0.036	1.032(1.002,1.071)
SOX17甲基化率	0.044	0.013	12.226	<0.001	1.045(1.020,1.071)

表4　单一指标及肺癌早诊模型的诊断效能比较

指标	AUC	*OR*(95%CI)		*P*值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)
		下限	上限				
HOXA7	0.753	0.678	0.827	<0.001	66.7	77.1	43.8
SOX17	0.835	0.772	0.897	<0.001	63.3	87.9	51.2
HOXA7、SOX17联合	0.877	0.825	0.930	<0.001	81.7	80.7	62.4
肺癌早诊预测模型	0.981	0.966	0.996	<0.001	98.3	89.3	87.6

表5　3种模型的诊断效能比较

模型(*n*=200)	AUC	*OR*(95%CI)		*P*值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)
		下限	上限				
Mayo模型	0.974	0.956	0.992	<0.001	88.1	85.0	73.1
LCBP模型	0.906	0.854	0.957	<0.001	96.6	88.6	85.2
肺癌早诊预测模型	0.981	0.966	0.996	<0.001	98.3	89.3	87.6

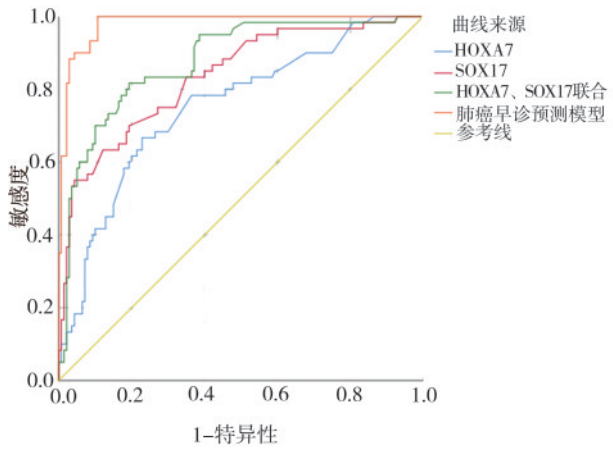


图1　单一指标及肺癌早诊预测模型的ROC曲线

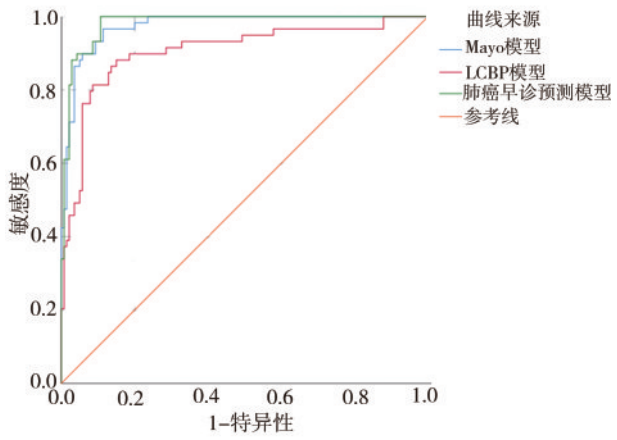


图2　3种模型的ROC曲线图

3　讨　论

早诊早治是减少肺癌病死率的关键[14]。近年来，基于液体活检的技术，新的诊断标志物如ctDNA引起人们重视。研究显示，在肿瘤中，相关的癌基因会发生低甲基化，而抑癌基因则会发生高甲基化[15-16]，基因甲基化是肺恶性肿瘤发生的早期事件[17]。有研究发现，在肺癌病人中，有关基因的启动子区CpG岛甲基化状态发生的异常改变，可成为无创性或微创性早期鉴别良恶性肺结节的分子标志物[18-20]。因此，肺癌的早期诊断中，DNA甲基化水平的测定具有非常重要的意义。

HOXA是编码转录因子的基因家族，参与信号

转导通路，与肿瘤的分期和预后有关，在肺癌和其他类型肿瘤中，均发现其甲基化，HOXA家族基因在NSCLC中表达下降，有可能是通过基因甲基化导致的表达下调[21]。SOX基因家族是转录因子超家族[22]，其主要功能是参与正常生理状态下的性别决定、神经发生、软骨形成等一系列发育过程[23-24]。目前已在多种肿瘤中观察到了SOX17基因的表达失活，且其功能异常与肿瘤的进展和转移密切相关[25-26]。本研究基于ctDNA甲基化这一特点，纳入影像学指标和血清学肿瘤标志物CEA，分析上述指标联合检测对早期肺癌的诊断价值。结果显示血浆ctDNA的HOXA7、SOX17的基因甲基化水平在肺癌组高于良性结节组及对照组，说明HOXA7、SOX17基因甲基化在肺癌发生和发展过程中关系密切，今后有望作为早期肺癌筛查的新指标。

本研究收集到的200例人群中，3组间年龄上有统计学差异，此研究结果与Schmidt B等[27]之前的1项研究结果不太一致，可能与人群选取的随机性，或收集人群数量较少等因素有关。结节直径及毛刺征是恶性结节的常见CT影像学表现，可作为鉴别肺结节是否为良恶性的指标之一。血清学肿瘤标志物可以在一定程度上提示某种肿瘤的存在。目前，临床上主要以CEA、SCC、ProGRP、CYFRA21-1等[28]作为肺癌筛查、治疗的标志物。本研究通过对3组的影像学指标和血清学肿瘤标志物进行筛选得出肺癌独立危险因素为结节直径、毛刺征，将其与HOXA7、SOX17甲基化率联合建立预测模型，模型的约登指数为0.876，cut-off值0.204，即当诊断模型预测值≤0.204时，则认为待测者为肺癌患者的可能性较低；当模型预测值>0.204时，则认为待测者为肺癌患者的可能性较高。本研究ROC曲线结果显示，肺癌早诊预测模型的诊断效能为0.981，相较于单个指标明显提升。这说明采用单一指标用于预测肺结节良恶性的诊断效能作用往往有限，不同指标各具优势和缺点，通过联合多种指标可明显提升诊断效能。

本研究还对建立的预测模型与其他经典模型进行了对比，结果表明，本研究建立的预测模型优于Mayo模型和LCBP模型。1977年建立的梅奥模型纳入的是影像学数据（结节直径、毛刺征、上叶）和临床数据[29]。随着医学影像、医学检验技术的进步，以及临床诊疗标准的不断完善，20世纪的肺结节风险预测模型的预测能力也随之改变。LCBP模型是2017年建立，在影像学数据和临床数据的基础上纳入了常规肿瘤标志物（CEA、SCC、ProGRP、CYFRA21-1），对肺部结节的诊断效能从78.1%提升至90.6%，虽然LCBP模型添加了常规肿瘤标志物，但是常规肿瘤标志物特异度和灵敏度不高[30]，本研究在LCBP模型的基础上，首次纳入ctDNA甲基化的指标，一定程度上提高了模型的灵敏度和特异度，由于纳入人群较少，需要进一步扩大样本量，进行大规模多中心的数据验证分析。

综上所述，ctDNA甲基化联合影像学等多指标所建立的肺癌早诊预测模型能更准确区分良恶性结节，在肺癌的早期诊断方面具有更高的临床价值。现在，许多肺结节预测风险模型也将肺功能参数、血清学指标、遗传基因等多种因素纳入风险预测模型[31-33]。未来，也期望将更多的人工智能技术应用于肺结节良恶性鉴别及分类管理[34]，构建大规模多中心的风险模型，从而全面促进肺癌早诊早治、推动精准医疗的发展，减轻患者及社会负担。

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 郑荣寿，孙可欣，张思维，等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2019，41(1)：19-28.
Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28.

[3] 周清华，范亚光，王 颖，等. 中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志，2016，19(12)：793-798.
Zhou QH, Fan YG, Wang Y, et al. China national guideline of classification, diagnosis and treatment for lung nodules (2016 version)[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(12): 793-798.

[4] Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review[J]. JAMA, 2022, 327(3): 264-273.

[5] 李国仁，戴建华. 我国肺部结节精准诊断的现状及研究进展[J]. 中华胸心血管外科杂志，2019，35(9)：566-572
Li GR, Dai JH. Current status and research progress of precision diagnosis of pulmonary nodules in China[J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 35(9): 566-572.

[6] 罗汶鑫，李为民. 肺癌的表观遗传学研究进展及其临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2018，17(3)：313-318.
Luo WX, Li WM. Advances in epigenetics of lung cancer and its clinical significance[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2018, 17(3): 313-318.

[7] 詹雪梅. SHOX2和RASSF1A基因甲基化联合检测在早期肺癌中的诊断价值[D]. 长春：吉林大学，2021.
Zhan XM. Diagnostic Value of Combined Detection of SHOX2 and RASSF1A Gene Methylation in Early Lung Cancer[D]. Changchun: Jilin

University，2021.

[8] 郭 丹，杨 亮，石 科，等. 组织和血浆 cfDNA 中 HOXA6 和 HOXA7 基因的异常甲基化在肺癌诊断中的作用[J]. 基因组学与应用生物学，2019，38(10)：4732-4737.

Guo D，Yang L，Shi K，et al. Role of aberrant methylation of HOXA6 and *HOXA7* genes in tissue and plasma cfDNA in the diagnosis of lung cancer[J]. Genom Appl Biol，2019，38(10)：4732-4737.

[9] Grimm D，Bauer J，Wise P，et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J]. Semin Cancer Biol，2020，67(Pt 1)：122-153.

[10] Hansell DM，Bankier AA，MacMahon H，et al. Fleischner Society：glossary of terms for thoracic imaging[J]. Radiology，2008，246(3)：697-722.

[11] 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.

China expert consensus on diagnosis and treatment of pulmonary nodules(2018 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis，2018，41(10)：763-771.

[12] Perandini S，Soardi GA，Motton M，et al. Solid pulmonary nodule risk assessment and decision analysis：comparison of four prediction models in 285 cases[J]. Eur Radiol，2016，26(9)：3071-3076.

[13] Yang DW，Zhang XJ，Powell CA，et al. Probability of cancer in high-risk patients predicted by the protein-based lung cancer biomarker panel in China：LCBP study[J]. Cancer，2018，124(2)：262-270.

[14] de Koning HJ，van der Aalst CM，de Jong PA，et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial[J]. N Engl J Med，2020，382(6)：503-513.

[15] Chen ZY，Zhang Y. Role of mammalian DNA methyltransferases in development[J]. Annu Rev Biochem，2020，89：135-158.

[16] Zang RC，Wang XF，Jin RS，et al. Translational value of IDH1 and DNA methylation biomarkers in diagnosing lung cancers：a novel diagnostic panel of stage and histology-specificity[J]. J Transl Med，2019，17(1)：430.

[17] Duruisseaux M，Esteller M. Lung cancer epigenetics：from knowledge to applications[J]. Semin Cancer Biol，2018，51：116-128.

[18] Weiss G，Schlegel A，Kottwitz D，et al. Validation of the SHOX2/PTGER4 DNA methylation marker panel for plasma-based discrimination between patients with malignant and nonmalignant lung disease[J]. J Thorac Oncol，2017，12(1)：77-84.

[19] Hubers AJ，Brinkman P，Boksem RJ，et al. Combined sputum hypermethylation and eNose analysis for lung cancer diagnosis[J]. J Clin Pathol，2014，67(8)：707-711.

[20] Warton K，Samimi G. Methylation of cell-free circulating DNA in the diagnosis of cancer[J]. Front Mol Biosci，2015，2：13.

[21] MORGAN AE，DAVIES TJ，MC AULEY MT. The role of DNA methylation in ageing and cancer[J]. Proc Nutr Soc，2018，77(4)：412-422.

[22] Zou XZ，Liu T，Huang ZJ，et al. SOX17 is a critical factor in maintaining endothelial function in pulmonary hypertension by an exosome-mediated autocrine manner[J]. Adv Sci，2023，10(14)：e2206139.

[23] Li Y，Chen PR，Zu LL，et al. Erratum：MicroRNA-338-3p suppresses metastasis of lung cancer cells by targeting the EMT regulator Sox4[J]. Am J Cancer Res，2016，6(7)：1582.

[24] Li YL，Lv ZB，He GY，et al. The SOX17/miR-371-5p/SOX2 axis inhibits EMT，stem cell properties and metastasis in colorectal cancer[J]. Oncotarget，2015，6(11)：9099-9112.

[25] Fu DY，Tan HS，Wei JL，et al. Decreased expression of SOX17 is associated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer[J]. Tumour Biol，2015，36(10)：8025-8034.

[26] Zhang YL，Bao W，Wang K，et al. SOX17 is a tumor suppressor in endometrial cancer[J]. Oncotarget，2016，7(46)：76036-76046.

[27] Schmidt B，Liebenberg V，Dietrich D，et al. SHOX2 DNA Methylation is a Biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates[J]. BMC Cancer，2010，10(1)：600.

[28] 盛大平，闫 川，冯 涵，等. 四种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用[J]. 中国现代医生，2021，59(2)：133-135，139，193.

Sheng DP，Yan C，Feng H，et al. The application of four serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer[J]. China Mod Dr，2021，59(2)：133-135，139，193.

[29] Swensen SJ，Silverstein MD，Ilstrup DM，et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules[J]. Arch Intern Med，1997，157(8)：849-855.

[30] Nooreldeen R，Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis[J]. Int J Mol Sci，2021，22(16)：8661.

[31] Muller DC，Johansson M，Brennan P. Lung cancer risk prediction model incorporating lung function：development and validation in the UK biobank prospective cohort study[J]. J Clin Oncol，2017，35(8)：861-869.

[32] Gray EP，Teare MD，Stevens J，et al. Risk prediction models for lung cancer：a systematic review[J]. Clin Lung Cancer，2016，17(2)：95-106.

[33] Sakoda LC，Henderson LM，Caverly TJ，et al. Applying risk prediction models to optimize lung cancer screening：current knowledge，challenges，and future directions[J]. Curr Epidemiol Rep，2017，4(4)：307-320.

[34] 周舒畅，吴 维，胡琼洁，等. RSNA2015 胸部影像学[J]. 放射学实践，2016，31(3)：194-201.

Zhou SC，Wu W，Hu QJ，et al. RSNA2015 chest imaging[J]. Radiol Pract，2016，31(3)：194-201.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

杨蕊菲，刘葆婧，武 曼，等. 血浆 ctDNA 中 HOXA7、SOX17 甲基化联合影像学指标在肺癌早诊中的应用研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(3)：403-408.