

小鼠早期肺腺癌模型的病理学研究

肖时满^{1△}, 李勇爱^{1△}, 强金伟^{1*}, 邓林¹, 张友元²

(1. 复旦大学附属金山医院 影像科, 上海 201508; 2. 复旦大学附属金山医院 病理科, 上海 201508)

【摘要】 目的 研究小鼠早期肺腺癌的病理学表现, 重点观察肿瘤生长类型和肿瘤-支气管关系。**方法** KM 小鼠 10 只每周皮下注射诱癌剂亚硝基胍(MNNG, 浓度 2.0 mg/mL) 0.2 mg, 连续 4 周。喂养至第 100 天时处死, 解剖肺叶并肉眼计数肿瘤, 甲醛固定后, 随机选择 100 个肿瘤石蜡包埋、3 μm 切片、HE 染色、光镜下观察和测量肿瘤的组织病理学类型、大小、形态、边缘、生长方式以及与支气管的关系。**结果** 肉眼共见 187 个肿瘤, 随机选取的 100 个病理证实均为肺腺癌。肿瘤大小 0.19 ~ 1.33 mm, 平均 0.48 mm。镜下见三种生长方式: 匍匐性、膨胀性和混合性, 数量分别为 6 个、28 个和 68 个; 平均大小分别为 0.34、0.54 mm 和 0.47 mm。100 个肿瘤中 96 个与支气管形成直接关系, 其中 13% 和 96% 的肿瘤分别与通气支气管和换气支气管有关。肿瘤中心部、周边部和外周部支气管的显示率分别为 19%、49% 和 96%; 平均直径分别为 67、91 μm 和 110 μm 。肿瘤生长遇支气管阻挡或沿支气管间扩展可形成分叶(33%)或毛刺(35%)。**结论** 小鼠早期肺腺癌生长方式及肿瘤-小支气管关系的病理学研究有助于我们加深对人早期肺腺癌相应 CT 表现的认识。

【关键词】 肺癌; 支气管; 小鼠; 病理学; 动物模型; CT 影像学

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016) 01-0001-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.01.001

Pathological characterization of the early lung adenocarcinoma in a mouse model

XIAO Shi-man¹, LI Yong-ai¹, QIANG Jin-wei^{1*}, DENG Lin¹, ZHANG You-yuan².

(1. Department of Radiology, 2. Department of Pathology, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China)

【Abstract】 Objective To investigate the pathological characteristics of early lung adenocarcinoma in a mouse model with emphasis of the tumor growth patterns and tumor-bronchus's relationship. **Materials and Methods** Early lung adenocarcinoma was induced in 10 mice by administering 0.2 mL N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG, 2.0 mg/mL) once weekly for 4 consecutive weeks. The mice were sacrificed at the 100th day. The lung specimens were fixed in 10% formalin solution. One hundred tumors were randomly sampled, embedded in paraffin, cut into 3- μm sections, stained with hematoxylin and eosin (HE) and evaluated by histopathology. Pathological type, location, size, shape, margin, growth pattern and tumor-bronchus relationship of the tumors were assessed. **Results** One hundred and eighty-seven tumors were found macroscopically in the 10 mice. All of the randomly selected 100 tumors were adenocarcinomas of a size of 0.19 to 1.33 mm (mean size of 0.48 mm). The tumors demonstrated three types of growth pattern: lepidic ($n=6$), expansile ($n=26$), and mixed ($n=68$). Their mean size was 0.34 mm, 0.54 mm and 0.47 mm, respectively. Ninety-six out of the 100 tumors had direct relation with the bronchioles, of which 13% with the conductive bronchioles and 96% with the ventilating bronchioles. There were bronchioles at the center of tumor in 19% of the tumors, at the outer area of tumor in 49% of the tumors, and at the periphery of tumor in 96% of the tumors. Lobulation (33%) and spiculation (35%) of the tumors were formed by the block of bronchioles or by the invasive growth between or along bronchioles. **Con-**

[基金项目] 国家自然科学基金(81171340); 上海市科委医学重点项目(10411956800)。

[作者简介] 肖时满(1985-), 男, 博士生, 研究方向: 胸腹部影像学; 李勇爱(1987-), 女, 硕士生, 研究方向: 胸腹部影像学。△共同第一作者。

[通讯作者] 强金伟(1962-), 男, 博士生导师, 研究方向: 胸腹部影像学。E-mail: dr.jinweiqiang@163.com

clusions Analyzing the pathological growth patterns and tumor-bronchus relationships in early mouse lung adenocarcinomas will help us to better understand the corresponding CT manifestations of human early lung adenocarcinoma.

【Key words】 Lung cancer; Bronchus; Mouse; Pathology; Animal model; CT imaging

Corresponding author: QIANG Jin-wei, E-mail: dr. jinweiqiang@163.com

肺癌的发病率及死亡率居各类癌症之首^[1]。肺腺癌为最常见的病理组织学亚型, 占所有肺癌近一半, 尤其是女性^[2,3]。CT 胸部筛查因可明显降低肺癌患者的死亡率正在成为体检常规^[4], 在高危人群肺癌的检出率为 1.3% ~ 4%, 其中绝大多数为肺腺癌, 并且半数以上为早期^[5,6]。这些早期小肺腺癌缺乏典型的影像学特征, 其诊断成为了一大难题, 患者常需长期随访, 承受巨大的精神、经济和 X 线辐射负担^[7,8]。

早期肺腺癌的 CT 表现可为纯磨玻璃、混合磨玻璃和实性结节, 具有不同的病理学基础^[7-10]。由于肿瘤源自肺泡或小气道上皮, 必然与气道形成一定的空间关系。研究表明了解肿瘤-支气管关系有助于确定肿瘤的良、恶性和细胞类型^[11-13]。但以前研究由于选取的肿瘤较大, 受 CT 分辨率和扫描层厚的限制, 仅显示了较大的支气管与肿瘤关系^[11,14]。虽然各向同性、更高分辨率多层螺旋 CT (MSCT) 有可能显示更小的支气管及其与肿瘤的关系^[15], 但临床实践中 MSCT 与病理对照受到很大的限制, 故早期小肺癌与小支气管的关系的病理基础还未完成阐明。我们应用小鼠模型, 研究早期肺腺癌的病理学表现, 以期加深对肿瘤生长方式及肿瘤-小支气管关系的认识。

1 材料与方法

1.1 小鼠早期肺癌模型的制作

SPF 级 KM 小鼠 10 只, 4 周龄, 18 ~ 22 g, 雌性, 购自上海杰思捷实验动物有限公司【SCXK(沪)2012-0006】。动物实验在上海市公共卫生临床中心实验动物部进行【SYXK(沪)2010-0098】。实验前适应饲养 1 周, 条件为: 23℃, 相对湿度 65% ~ 75%, 自由摄食、饮水。每周背部皮下注射诱癌剂 N-甲基-N-硝基-亚硝基胍溶液 (N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG, 上海如吉生物公司), 剂量为 0.2 mL, 浓度 2.0 mg/mL, 连续注射 4 周。

1.2 肺癌病理标本的制作

腹腔注入浓度为 10 mg/mL 的氯胺酮溶液 0.02 mL 使小鼠麻醉, 沿中线剪开颈部皮肤, 分离气管; 在深吸气末结扎气管, 使肺部保持膨胀状态; 分离肺

脏; 大体检视计数肿瘤; 浸入 4% 的甲醛溶液中 24 h 以上。

随机选取 100 个肿瘤结节, 以其为中心切 3 mm 厚的组织块, 经脱水、浸蜡、包埋, 3 μm 层厚切片, 从肿瘤出现到消失, 间隔 100 μm 取材并编号; HE 染色和封片。

1.3 病理分析

光镜下分析肿瘤的组织学类型、位置分布、大小、边缘、生长方式以及与气道的空间关系等。

1.4 统计分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件, Pearson 卡方比较肿瘤生长方式与支气管部位的关系, 比较混合性肿瘤的大小与支气管部位的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肺肿瘤的病理学表现

肉眼共见的 187 个肿瘤, 从中随机选取的 100 个肿瘤病理观察证实均为肺腺癌。

2.1.1 部位

肿瘤均位于周围肺组织, 所有通气支气管 (叶-终末细支气管) 腔内未见明显支气管上皮增生及肿瘤形成, 仅见少数通气支气管与肿瘤相邻。所有换气支气管 (呼吸性支气管和肺泡管) 只是不同程度的被肿瘤包绕、压迫或侵占, 未见仅位于换气支气管腔内的肿瘤征象。

2.1.2 大小

直径 0.19 ~ 1.33 mm, 平均 0.48 mm。其中 ≤ 0.25 mm 肿瘤 7 个, 0.26 ~ 0.50 mm 65 个, 0.51 ~ 0.75 mm 18 个, 0.76 ~ 1.00 mm 8 个, > 1.00 mm 2 个。

2.1.3 生长方式

镜下可见三种生长方式: 匍匐性: 6 个, 大小 0.29 ~ 0.41 mm, 平均 0.34 mm, 肿瘤细胞沿着肺泡间隔匍匐性生长, 在间隔内堆积, 原肺泡构架保留完好, 但肺泡腔缩小 (图 1-A); 膨胀性: 26 个, 大小 0.19 ~ 1.33 mm, 平均 0.54 mm, 肺癌细胞呈堆积式膨胀性生长, 周边无匍匐性成分, 周边肿瘤组织内仍可见增厚的肺泡架构, 肺泡腔内填满来源于肺泡壁

的乳头状肿瘤(图 1-B);混合性:68 个,大小 0.19 ~ 1.10 mm,平均 0.47 mm,肿瘤内部呈膨胀性生长,周边部呈匍匐性生长。混合型中匍匐式成分 > 75%、50% ~ 75%、25% ~ 50% 和 < 25% 的肿瘤平均大小分别为 0.30、0.37、0.42、0.57 mm。膨胀性肿瘤和混合性肿瘤的膨胀性部分内可见“根须状”分支细裂隙,部分与瘤周支气管相通(图 1-C)。

2.2 肿瘤-支气管关系观察

2.2.1 肿瘤与通气细支气管关系

100 个肿瘤中见 13 个瘤(13%)与通气细支气管形成空间关系,其中 < 0.5 mm 的肿瘤(共 72 个)中 5 个瘤(7%)有关系支气管,形态均正常;0.5 ~ 1 mm 的肿瘤(共 26 个)有 6 个瘤(23%)有关系支气管,其中 4 个瘤支气管轻度受压;1 个瘤支气管形成深压迹;另 1 个瘤支气管腔被肿瘤截断;> 1 mm 的肿瘤(共 2 个)均有(100%)关系支气管,共见 3 支,其中 2 支气管被压扁,另 1 支管腔形态正常。

2.2.2 肿瘤与换气支气管关系

96 个(96%)肿瘤均可见一支或多支换气支气管与肿瘤形成一定的空间关系,其余 4 个肿瘤均小于 0.3 mm,位于胸膜旁,瘤内或瘤旁未见明确的换气支气管。96 个肿瘤共见 478 支换气支气管,其中 138 支位于肿瘤内部,340 支位于肿瘤外周。

2.2.3 肿瘤生长方式和大小与支气管关系

肿瘤生长方式和大小与支气管部位的关系见表 1、2。表 1 显示:(1)匍匐性肿瘤的任何部位均见支气管。(2)膨胀性肿瘤中心部未见支气管,周边部和外周部支气管见于 19% 和 96% 的肿瘤(图 1-D)。(3)混合性肿瘤的中心部、周边部和外周部支气管见于 21%、56% 和 96% 的肿瘤。(4)总体而言,肿瘤中心部、周边部和外周部支气管分别见于 20%、49% 和 96% 的肿瘤(图 1-E)。表 2 显示:肿瘤直径越大,中心部有支气管的比例越小,周边部比例越高,肿瘤外周部几乎总是有支气管。从中心部(15 支)、周边部(92 支)到外周部(233 支)支气管的平均直径逐渐增大,分别为 67、91 和 110 μm 。

表 1 肿瘤生长方式与支气管部位的关系

Tab. 1 Relationships between the growth patterns of tumors and bronchial locations

生长方式 Growth patterns	肿瘤数 (n = 100)	支气管部位 Bronchus locations in tumor			P 值 P value
		中心部 Center	周边部 Outer area	外周部 Periphery	
匍匐性 Lepidic	6	6(100%)	6(100%)	6(100%)	/
混合性 Mixed	68	14(21%)	38(56%)	65(96%)	0.000
膨胀性 Expansile	26	0(0%)	5(19%)	25(96%)	0.000
P 值 P value	/	0.000	0.000	0.000	/

表 2 混合性肿瘤大小与支气管部位关系

Tab. 2 Relationships between the size of mixed tumors and bronchial locations

肿瘤大小/mm Tumor sizes	肿瘤数 (n = 68)	支气管部位 Bronchus locations in tumor			P 值 P value
		中心部 Center	周边部 Outer area	外周部 Periphery	
0 - 0.5	50	11(22%)	24(48%)	47(94%)	0.000
0.5 - 1.0	17	3(17%)	13(76%)	17(100%)	0.000
1.0 - 1.5	1	0(0%)	1(100%)	1(100%)	0.223
P 值	/	0.000	0.000	0.000	/

2.3 肿瘤生长方式与分叶和毛刺的关系

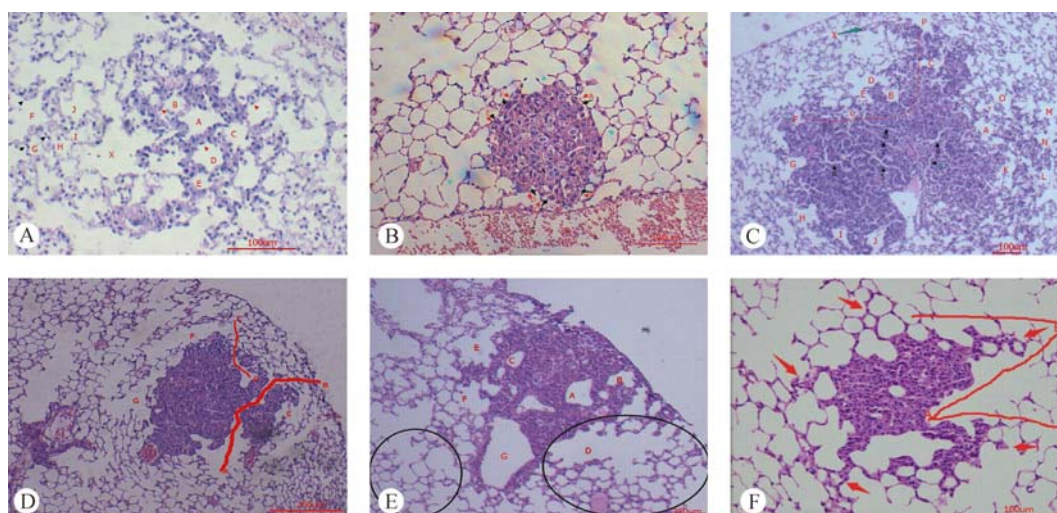
匍匐性和混合性肿瘤的边缘部沿肺泡间隔扩展,使肺泡间隔增厚,当生长遇到支气管时,先沿着管壁包绕生长,其中较大的支气管可阻挡肿瘤生长

而形成分叶;当肿瘤沿两支换气支气管之间扩展可呈尖角样而形成毛刺(图 1 - F)。肿瘤生长方式与分叶毛刺的关系见表 3。

表 3 肿瘤生长方式与分叶和毛刺的关系(单位:例)

Tab. 3 Relationships between the growth patterns of tumors and lobulation and spiculation

生长方式 Growth patterns	肿瘤数 Tumor number	分叶 Lobulation	毛刺 Spiculation
匍匐性 Lepidic	6	1(17%)	0(0)
混合性 Mixed	68	28(41%)	32(47%)
膨胀性 Expansile	26	4(15%)	3(12%)
合计 Total	100(100%)	33(33%)	35(35%)



注:A: 匍匐性生长肿瘤,肿瘤大小为0.3 mm。A 为肿瘤内肺泡管,B-E 为肿瘤内肺泡,可见肺泡间隔增厚,红色箭头示肿瘤内残留的正常肺泡扁平上皮细胞。左侧为正常肺组织;F 为肺泡管,G-J 为肺泡,黑箭头示正常肺泡扁平上皮细胞。X 为呼吸性细支气管。(H&E 染色,×100)B: 膨胀性生长肿瘤,肿瘤大小0.19 mm;A-F 为实性肿瘤组织周边的肺泡,黑箭头示突入肺泡腔内生长的肿瘤细胞团,呈结节样或乳头状,红箭头示肿瘤细胞周边的正常肺泡架构仍然完好,与肿瘤旁正常肺泡壁相同(绿箭头)。(H&E 染色,×100)C: 混合性生长肿瘤,肿瘤大小0.95 mm。R-W 示肿瘤中心部许多“根须”状裂隙,为残留的换气支气管,可见 S、U 与外界开放的支气管相通。A-Q 示肿瘤外周和内部的换气支气管,呈现各种不同的形状。X 示毛刺样肿瘤组织。FP 曲线段示肿瘤分叶。(H&E 染色,×40)D: 膨胀性生长肿瘤,大小0.65 mm。AB 线段示支气管通过肿瘤;CD 线段示支气管进入肿瘤后中断;E、F 和 G 为肿瘤旁的支气管。(H&E ×40)E: 混合性生长肿瘤。A 为中心部支气管,B、C、D 为周边部支气管,E、F、G 为外周支气管。右侧圆圈内为匍匐式生长肿瘤组织,左侧圆圈内为正常组织结构。G 为肿瘤周边截断的支气管。(H&E ×40)F: 混合性生长肿瘤。在生长过程中,遇到支气管(AB 线段)后绕开并沿着两侧的肺泡群内生长,形成肿瘤分叶和毛刺(红箭)。(H&E 染色,×40)

图1 3种不同生长方式肿瘤

Note. A: A tumor with lepidic growth in a diameter of 0.3 mm. The letter A indicates an alveolar duct and B to E indicate the alveoli with thickened septum inside a tumor. The red arrowheads point at an residual normal alveolar epithelial cells. Left part of the figure shows a normal lung structure. F indicates an alveolar duct, and G-J indicate the alveoli. The black arrowheads point at the normal alveolar epithelial cells. X indicates a respiratory bronchiole. (H&E staining, ×100) B: A tumor with expansile growth pattern, in a diameter of 0.19 mm. The letters A to F indicate alveoli in the periphery of the solid tumor. The black arrows point at an cluster of tumor cells infiltrating into the alveolar cavity and forming nodular or papillary structures. The red arrows point at an intact alveolar structure in the periphery of the tumor, showing the same structure as the normal alveolar structures adjacent to the tumor (green arrow). (H&E staining, ×100) C: The tumor with mixed growth pattern in a diameter of 0.95 mm. The letters R to W point at the root-like fissures at the center of tumor, which are residual ventilating bronchioles. Some fissures are connecting to the outside bronchioles of the tumor (S and U). A-Q show the diverse shapes of the ventilating bronchioles at the outer and center of the tumor. X shows spiculate tumor tissue. FP curve shows lobulation of the tumor. (H&E ×40) D: The tumor is of expansile growth in a diameter of 0.65 mm. Line AB shows a bronchiole passing through the tumor. Line CD shows an interrupted bronchiole inside the tumor. E, F and G are bronchioles adjacent to the tumor. (H&E staining, ×40) E: The tumor is of mixed growth pattern. The letter A is a central bronchiole. B, C and D are outer bronchioles. E, F and G are peripheral bronchioles. The right circle indicates the tumor with lepidic growth pattern. The left circle indicates the normal lung tissue. G is a truncated outer bronchus. (H&E staining, ×40) F: A tumor with mixed growth pattern. In the process of tumor growth, when the tumor grows to encounter with the bronchiole (line AB), it infiltrates around the bronchiole and along the alveolar clusters to form lobulation and spiculation (red arrows). (H&E staining, ×40)

Fig. 1 Three types of the tumor growth patterns

3 讨论

小鼠肺腺癌模型也是肺癌模型中研究最多、应用最广的一类模型。我们在前期研究的基础上采用诱癌剂亚硝基胍成功建立了小鼠肺腺癌模型,在入药后 100 d 时肉眼可见所有小鼠有肿瘤生长。根据人类肺癌病理诊断标准,这些肿瘤均为肺腺癌,未见明显的癌前病变不典型腺瘤样增生,也未见人类原位腺癌典型的大头钉样细胞。

3.1 关于小鼠早期肺腺癌

虽然小鼠早期肺腺癌的诊断标准还未见报道,而且人类关于不典型腺瘤样增生和原位腺癌的标准也不能完全应用于小鼠肺癌,但肿瘤大小可作为早期肺腺癌的一个重要的指标。我们的前期研究对照了小鼠和人肺的直径和肺泡大小,发现两者大小均相差 20 倍,因此 0.5 mm 大小的小鼠肺癌相当于 10 mm 的人类肺癌,而且 CT 胸部筛查发现的结节中 97% 小于 10 mm^[5],故我们以 0.5 mm 大小作为小鼠早期肺腺癌的标准。本组肿瘤直径 0.19 ~ 1.33 mm,平均 0.48 mm,72% 的肿瘤小于 0.5 mm。

3.2 关于肺腺癌的来源部位

肺腺癌主要来自周围的肺组织,具体来说是指亚段以下细支气管上皮细胞来源的肿瘤。Sutherland 等^[16]用基因重组的腺病毒刺激基因工程小鼠的气道上皮,诱导出了不典型腺瘤样增生及肺腺癌,并证实了小鼠肺腺癌来源于终末细支气管到肺泡的上皮细胞。Desai 等^[17]也用基因工程的方法建立了一个肺腺癌模型,用免疫荧光法证实了肿瘤全部来自于肺泡上皮组织中的 T2 型祖细胞,后者在向 II 型肺泡细胞分化的过程中受到致癌因子的刺激就会发生不典型增生,并进一步形成肺腺癌。本研究显示:肿瘤细小时呈匍匐式沿肺泡间隔生长,逐渐在间隔内分层、堆积;所有通气支气管内均未见明显上皮异常增生及肿瘤形成;也未见仅位于换气支气管腔内的肿瘤,但可见其被肿瘤包绕、压迫或侵占;膨胀性生长的肿瘤内可见“根须状”分支裂隙,部分可见与瘤外支气管相通,我们认为系压闭的支气管残存腔隙,由此我们推测肿瘤也均来自于肺泡上皮。

3.3 关于腺癌的生长方式、分叶和支气管肿瘤关系

人类肺腺癌有三种生长方式:匍匐型、膨胀型性和混合型^[18-20]。本小鼠肺腺癌模型也见与人类相同的生长方式,其中匍匐型最小(平均 0.34 mm);膨胀型最大(平均 0.54 mm);混合型大小介于两者

间(平均 0.47 mm)。而且随着混合型肿瘤的增大,其匍匐性成分下降;膨胀性比例越大。其生长方式及其与肿瘤大小的关系与人类肺腺癌是相同的。

鉴于混合型肿瘤的匍匐式生长位于周边部、膨胀性生长位于中心的特点,在一定程度上可以说明:肿瘤早期呈匍匐型,肿瘤细胞沿肺泡间隔生长,遇到支气管腔时绕过后继续沿着前方的肺泡间隔爬行,这样就形成了包在肿瘤中心和周边部的含气支气管以及瘤周支气管;肿瘤进一步生长,中央部分开始呈现膨胀性生长,使得原来部位的支气管受压和缩小(平均 67 μm),直至被肿瘤压迫成“根须状”裂隙,使支气管显示率减少(21%);而肿瘤周边部受压较轻,支气管径仅轻度缩小(平均 91 μm),支气管的显示率为 56%;肿瘤越大,中心膨胀区越来越多时,中心部支气管消失、周边部显示进一步减少(19%);不论何种生长方式,肿瘤外周几乎均可见管径正常的瘤周支气管。我们的发现和推测与 CT 研究结果一致^[12, 13, 19],即含气支气管是肺腺癌的特征性征象。

肿瘤组织包绕支气管生长还可以部分解释分叶和毛刺现象,肿瘤细胞遇支气管阻挡沿支气管外壁纵轴方向爬行生长和横轴方向绕行,形成分叶和毛刺,其中以混合性肿瘤占绝大多数。

本研究有一些限度:首先,本模型完全匍匐型生长的肿瘤较少,观察时间点提前能否见到更多的该类肿瘤有待进一步研究。其次,小鼠原位腺癌缺乏病理学标准,我们采用 0.5 mm 作为早期肺腺癌的标准有一定的主观性。再次,我们未评估其他原因(如血管)导致的分叶和毛刺。

综上所述,我们用化学法诱导的小鼠早期肺腺癌模型,肿瘤源自肺泡上皮细胞,病理上呈现匍匐型、膨胀型和混合型三种生长方式,其生长方式与肿瘤大小、形态、边缘有关,肿瘤-支气管关系可反映肿瘤的病理基础。

(致谢:本文小鼠肺癌病理诊断得到上海市胸科医院病理科邵晋晨副主任医师的大力支持,在此致谢!)

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX [M]. Lyon: IARC Scientific Publications, 2007.
- [3] Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. International

- trends in lung cancer incidence by histological subtype; adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women [J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(1): 13–22.
- [4] Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT screening [J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(3): 328–332.
- [5] Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers [J]. *Radiology*, 2002, 222(3): 773–781.
- [6] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience [J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 259–265.
- [7] Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times [J]. *Radiology*, 2012, 263(2): 578–583.
- [8] Leef JL 3rd, Klein IS. The solitary pulmonary nodule [J]. *Radiol Clin North Am*, 2002, 40: 123–143.
- [9] Felix L, Serra-Tosio G, Lantuejoul S, et al. CT characteristics of resolving ground-glass opacities in a lung cancer screening programme [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 77(3): 410–416.
- [10] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules [J]. *Radiology*, 2012, 255(1): 242–251.
- [11] Choi JA, Kim JH, Hong KT, et al. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type [J]. *Eur Radiol*, 2000, 10(8): 1304–1309.
- [12] Santos MK, Muley T, Warth A, et al. Morphological computed tomography features of surgically resectable pulmonary squamous cell carcinomas: impact on prognosis and comparison with adenocarcinomas [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(7): 1275–1281.
- [13] Qiang JW, Zhou KR, Lu G, et al. The relationship between solitary pulmonary nodules and bronchi: multi-slice CT-pathological correlation [J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(12): 1121–1127.
- [14] Lim HJ, Ahn S, Lee KS, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications [J]. *Chest*, 2013, 144(4): 1291–1299.
- [15] Zhang Y, Qiang JW, Ye JD, et al. High resolution CT in differentiating minimally invasive component in early lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(3): 236–241.
- [16] 肖时满, 张玉, 强金伟. 小鼠早期肺腺癌模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(6): 227–232.
- [17] Sutherland KD, Song JY, Kwon MC, et al. Multiple cells-of-origin of mutant K-Ras-induced mouse lung adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(13): 4952–4957.
- [18] Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer [J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 190–194.
- [19] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(2): 244–285.
- [20] Jiang B, Takashima S, Miyake C, et al. Thin-section CT findings in peripheral lung cancer of 3 cm or smaller: are there any characteristic features for predicting tumor histology or do they depend only on tumor size? [J]. *Acta Radiol*, 2014, 55(3): 302–308.

[收稿日期] 2015-11-26