

活性氧调节因子 1 联合癌胚抗原诊断恶性胸腔积液的临床研究^{*}

张英^{1,2} 秦江月² 胡雪茹² 刘军辉² 陈梅³ 申永春² 文富强²

(1. 中国人民解放军陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科, 重庆 400042;

2. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科/生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室, 四川 成都 610041;

3. 成都市第五人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 611130)

【摘要】 目的 通过检测胸腔积液中活性氧调节因子 1(Romol)、癌胚抗原(CEA)的表达水平和含量,探究其在恶性胸腔积液(MPE)中的临床诊断价值。方法 收集 57 例 MPE 和 60 例良性胸腔积液(BPE)胸腔积液样本,其中男性 68 例,女性 49 例,平均年龄为 62 岁,BPE 组包括结核性胸腔积液(TPE)27 例,类肺炎性胸腔积液(PPE)22 例,漏出液 11 例,并采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定胸腔积液样本中 Romol、CEA 的含量,利用 SPSS 软件绘制受试者工作特征曲线(ROC)、计算 Romol、CEA 的敏感性、特异性,探究两者单独或联合应用对 MPE 的诊断价值。结果 MPE 中的 Romol 和 CEA 的浓度较 BPE 均显著升高($P < 0.05$),TPE 组、PPE 组、漏出液组 3 组间胸水中 Romol、CEA 浓度无明显差异($P > 0.05$)。当 Romol 的截断值为 113.69 pg/mL 时,Romol 诊断 MPE 的 AUC 为 0.736,相应的敏感度为 87.70%,特异度为 50%;CEA 的截断值为 2858 pg/mL,诊断 MPE 的 AUC 为 0.731,敏感度为 59.60%,特异度为 80%,CEA+Romol 联合可以提高诊断效能,AUC 为 0.818,敏感度为 87.70%,特异度为 63.30%。结论 Romol 在胸腔积液中的含量和表达对鉴别良恶性胸腔积液具有一定作用,Romol 联合 CEA 检测比单一检测具有更高的诊断效能。

【关键词】 恶性胸腔积液;活性氧调节因子 1;癌胚抗原;诊断

【中图分类号】 R561.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.013

Study of reactive oxygen species modulator 1 combined with carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusion

ZHANG Ying^{1,2}, QIN Jiangyue², HU Xueru², LIU Junhui², CHEN Mei³, SHEN Yongchun², WEN Fuqiang²

(1. Department of Respiratory Disease, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine/State Key Laboratory of Biotherapy of China, Division of Pulmonary Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Hospital of Chengdu, Chengdu 611130, China)

【Abstract】 **Objective** The level of Reactive oxygen species modulator1 (Romol) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in malignant pleural effusion (MPE) were measured to explore their clinical diagnostic value. **Methods** We selected 57 cases with MPE and 60 cases with benign pleural effusion (BPE) for our study, included 68 male patients and 47 female patients, average, 62 (53-71) years, The BPE included 27 patients with Tuberculous pleural effusion, 22 patients with Parapneumonic Pleural Effusion and 11 patients with exudative pleural effusion, used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to measure the levels of Romol and CEA, drawn the Receiver operating characteristic curve (ROC) and calculated the sensitivity or specificity of Romol and CEA using SPSS software, to explore the diagnostic value of CEA and Romol alone or in combination for MPE. **Results** Pleural Romol and CEA levels were higher in patients with MPE than in patients with BPE ($P < 0.05$), No statistical significance was found in the BPE ($P > 0.05$). With a cut-off value of 113.69 pg/mL, the sensitivity, specificity, and area under the curve of Romol to diagnose MPE were

基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程临床孵化项目(2019HXFH042);四川省重点研发计划(2020YF30147)

通讯作者:申永春,E-mail: shen_yongchun@126.com

引用本文:张英,秦江月,胡雪茹,等.活性氧调节因子 1 联合癌胚抗原诊断恶性胸腔积液的临床研究[J].西部医学,2023,35(1):77-81. DOI:10.

3969/j.issn.1672-3511.2023.01.013

87.70%, 50%, and 0.736, With a cut-off value of 2858 pg/mL, the sensitivity, specificity, and area under the curve of Romo1 to diagnose MPE were 59.60%, 80%, and 0.731. CEA combined with Romo1 can improve diagnosis efficiency, the sensitivity, specificity, and area under the curve were 87.7%, 63.3%, 0.818. **Conclusion** The level of Romo1 in pleural effusion play a role in differential diagnosis of benign and malignant effusion. And its combination with pleural CEA increased the diagnostic performance.

【Key words】 Malignant pleural effusion; Reactive oxygen species modulator1; Carcinoembryonic Antigen; Diagnosis

胸腔积液作为常见的临床表现,其病因复杂多样,鉴别具有一定的困难^[1],临床上根据积液的性质,将其分为恶性胸腔积液(Malignant Pleural Effusion, MPE)和良性胸腔积液(Benign Pleural Effusion, BPE),其中 MPE 是由恶性肿瘤胸膜转移或胸膜原发肿瘤所导致的^[2],MPE 患者的生活质量差、生存期短,据统计肺癌相关的 MPE 患者从确诊开始中位生存期仅 3~12 个月^[3],因此,早期明确胸腔积液的性质对于改善恶性胸腔积液患者的预后与制定相关的治疗方案具有重要的临床意义。虽然目前 MPE 的诊断手段较丰富,但这些方法的敏感性和特异性各不相同,并在临床应用中都具有一定的局限性^[4],近年来,胸腔积液肿瘤标志物检测作为鉴别良恶性胸腔积液的一种辅助手段,因其易操作、费用低、创伤小等特点,逐渐成为研究热点。活性氧调节因子 1(Reactive oxygen species modulator1, Romo1)是一种新型线粒体跨膜蛋白,可作为活性氧物质的重要调节因子,参与酶

活化、信号传导及基因表达等一系列重要生命活动,在肝癌、非小细胞肺癌、胃癌等多种肿瘤的发生发展中具有重要作用^[5]。有限的研究提示 Romo1 有望成为 MPE 的新型标志物^[6],本文通过检测 57 例 MPE 和 60 例 BPE 胸腔积液样本中 Romo1、CEA 的表达水平,探究二者单独及联合对 MPE 的诊断价值,以期 MPE 诊断寻找到更加简便、可靠、微创的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月~2020 年 12 月在四川大学华西医院,成都市第五人民医院收治的 117 例不明原因胸腔积液患者为研究对象,其中 MPE 组纳入标准为在胸水脱落细胞学检查或胸膜活检中发现恶性肿瘤细胞者,均由影像学检查、T-SPOT、胸水细胞学检查等综合因素确诊,各组间一般特征比较见表 1。排除标准:诊断不明确的胸腔积液。本研究所有的患者或家属均已签署知情同意书。

表 1 各组间胸腔积液的一般特征[n, ($\bar{x} \pm s$), M(P₂₅, P₇₅)]

Table 1 General characteristics of pleural effusion in each group

指标	总体	MPE 组	TPE 组	PPE 组	漏出液组	P
数量	117	57	27	22	11	
年龄(岁)	62(53~71)	63(56~72)	53(30~63)	64.50(53.75~71.5)	64(47~78)	0.005
性别						0.905
男性	68	32	15	14	7	
女性	49	25	12	8	4	
胸水颜色						0.244
黄色	85	37	22	15	11	
红色	24	15	3	6	0	
黄红色	8	5	2	1	0	
胸水实验室指标						
GLU(mmol/L)	6(5~8)	7(5~8)	3(6~7)	6(3~8)	9±3.41	0.009
PRO(g/L)	40(28~46.50)	40.81±9.79	41(29~50)	35.82±11.25	17.82±6.23	<0.001
ADA(IU/L)	11(6~20.05)	10(6~14.50)	32(17~63)	12(8.75~23.25)	5(3~7)	<0.001
LDH(IU/L)	273(139~516)	294(176~478.50)	403(197~706)	259(134.25~1095.75)	102.64±59.71	<0.001

注:GLU. 葡萄糖;PRO. 蛋白质;ADA. 腺苷脱氨酶;LDH. 乳酸脱氢酶

1.2 试剂和方法 所有患者在入院后 24 小时内接受常规胸腔穿刺术,并抽取胸水 10 mL,经 3000 r/min 离心 10 分钟后,分离上清液于 EP 管中,每管 1 mL,置于-80℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附法检测胸水中 Romo1、CEA 浓度,其中 Romo1 试剂盒购于美国 AVIVA 公司(货号 OKEH01371),CEA 试剂盒购于

中国无锡 DLDEVELOP 公司(货号 DL-CEA-Hu)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21 软件进行数据分析,根据 Shapira-Wilk 检验结果,符合正态分布的采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,率的比较采用卡方检验;不符合正态分布的用中位数四分法以 M(P₂₅, P₇₅)表示,两组间及多组间比较分别采用

两样本的非参数秩和检验法及多样本的非参数秩和检验法,根据实验结果,分别绘制 Romo1、CEA 的受试者工作曲线(ROC 曲线),并计算 Romo1、CEA 单独应用以及联合应用的 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度等指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 共 117 例患者纳入研究,其中 MPE 组 57 例, BPE 组 60 例, BPE 组包括 TPE 27 例、PPE 22 例、漏出液 11 例,共有男性患者 68 例,女性 49 例,两组间年龄、性别构成未见明显差异($P > 0.05$),但 TPE 组的年龄较其他组更小($P < 0.05$),漏出液组胸水中的葡萄糖高于其他组,而蛋白、乳酸脱氢酶均低于其他组($P < 0.05$),TPE 组中腺苷脱氨酶最高($P < 0.05$)。

2.2 CEA 和 Romo1 在胸腔积液中的表达情况 MPE 组中 Romo1 的浓度[194.34(137.26~307.69) pg/mL]明显高于 BPE 组[123.72(62.28~183.68) pg/mL],CEA 在 MPE 组中的表达水平[3235.44(1604.36~3672.32) pg/mL]较 BPE 组[454.50(570.06~2786.67) pg/mL]也显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 TPE 组、PPE 组、漏出液组 3 组间胸水中 Romo1 及 CEA 浓度无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组胸腔积液 Romo1、CEA 浓度比较[M(P_{25}), P_{75})]

Table 2 The levels of Romo1 and CEA in benign and malignant effusion

指标	CEA(pg/mL)	Romo1(pg/mL)
MPE 组	3235.44(1604.36~3672.32)	194.34(137.26~307.69)
TPE 组	1717.51(497.37~2851.96)	97.32(42.76~178.14)
PPE 组	1563.40(457.92~3024.21)	124.19(80.57~178.45)
漏出液组	738.06(617.03~1287.34)	139.09(98.89~212.37)
P	<0.001	<0.001

表 3 Romo1、CEA 的诊断价值

Table 3 The diagnostic value of Romo1 and CEA

指标	临界值(pg/mL)	敏感度($\times 10^{-2}$)	特异度($\times 10^{-2}$)	ROC 曲线下面积(AUC)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
Romo1	113.69	87.70	50	0.736	1.75	0.25	0.38
CEA	2858.00	59.60	80	0.731	2.98	0.51	0.40
Romo1+CEA	—	87.70	63.30	0.818	2.39	0.19	0.51

3 讨论

MPE 是指由各种恶性肿瘤侵犯胸膜引起的积液,以在胸水中找到肿瘤细胞为特征,最常见于肺癌,其次是乳腺癌、淋巴瘤、间皮瘤、妇科肿瘤等^[7-8],其作为常见的临床表现,严重影响患者生活质量及生存时间,因此,早期识别和诊断 MPE 对患者具有至关重要意义,目前 MPE 的诊断手段较丰富,但在实际临床实践中又有各自的不足,细胞病理学诊断作为 MPE 诊

2.3 Romo1、CEA 对良恶性胸腔积液的诊断价值分析 以 1-特异度为横坐标,敏感度为纵坐标绘制 ROC 曲线,同时计算出特异度、灵敏度、最佳截断值、曲线下面积(AUC)、阳性似然比、阴性似然比,全方位评价 Romo1、CEA 在鉴别良恶性胸腔积液中的诊断价值。胸腔积液 Romo1 中浓度的最佳截断值为 113.69 pg/mL,相应的灵感度为 87.70%,特异度为 50%,AUC 为 0.736,CEA 浓度对于鉴别良恶性胸腔积液的最佳阈值为 2858.00 pg/mL,相应灵敏度和特异度分别为 59.60%和 80.00%,AUC 为 0.731,通过对 Romo1、CEA 进行二元 Logistic 回归建立一个线性组合(Romo1+CEA)作为新的诊断指标,以这个新指标为诊断依据来分析其对鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值,CEA+Romo1 诊断 MPE 的敏感度为 87.70%,特异度为 63.30%,AUC 为 0.818,见图 1。在鉴别良恶性胸腔积液方面,联合 CEA+Romo1(AUC 0.818)较 Romo1(AUC 0.736)、CEA(AUC 0.731)各自单独应用具有更高的诊断效能,见表 3。

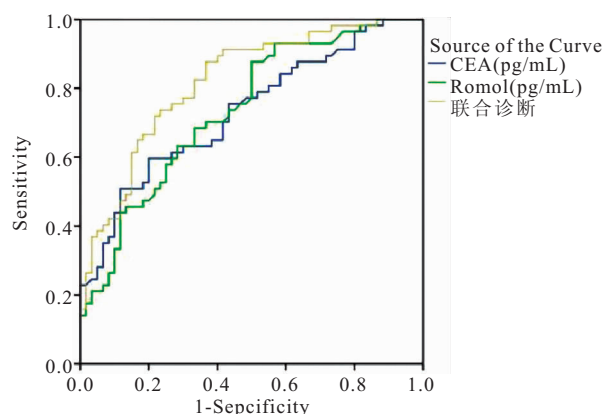


图 1 ROC 曲线

Figure 1 The receiver operating characteristic curve

断的“金标准”,其阳性率普遍偏低,不同的研究报道发现其阳性率在 30~60%左右^[4,9]。而常规的肿瘤标志物如 CEA、细胞角蛋白 19 片段、神经烯醇化对 MPE 的诊断尚缺乏敏感度^[10];胸膜闭式活检、内科胸腔镜等侵入性检查,虽然可以提高其诊断敏感度与特异度,但是其操作侵入性高,需要专门的操作设备与技术人员,难以在各种层次的医院普及开展,并且操作不当可能会导致出血、感染等严重并发症^[11-12]。染

色体分析等检查缺乏特异性与临床推广性,其临床应用仍然受到诸多限制^[3]。

本研究通过检测胸腔积液中 Romo1、CEA 的表达情况,发现恶性胸腔积液中 Romo1、CEA 浓度明显高于 TPE、PPE 及漏出液组,而两者在 BPE 各组间两两相比未见明显差异,无统计学意义,Romo1 及 CEA 对 MPE 具有一定的诊断价值,且当 Romo1 联合 CEA 时,诊断效能进一步提高,因此,临床工作中可尝试通过检测胸腔积液中 CEA、Romo1 的浓度来进一步鉴别良恶性胸腔积液。

ROS 可降低基因组的稳定性,已被证实多种肿瘤发生发展中起重要作用,研究发现 Romo1 作为一种新型的线粒体跨膜蛋白,可通过诱导线粒体产生 ROS 参与信号转导、酶活化及基因表达^[13-15]等一系列重要生命活动,且有研究证实 Romo1 与 ROS 之间的关系主要是通过参与 ERK 途径及 Myc 的转化来调节正常和癌细胞增殖的^[16-17],在胃癌、直肠癌、肝癌、非小细胞肺癌的癌组织中高表达且与患者早期复发和低生存率相关^[18-21]。同时, Lee 等^[22]通过检测 53 例肺癌相关 MPE 和 91 例 BPE 胸水中的 Romo1 水平,发现 MPE 中 Romo1 水平明显高于 BPE 组 ($P < 0.001$),具有鉴别良恶性胸腔积液的潜力,但目前关于 Romo1 在 MPE 中的诊断价值相关文献较少。本研究通过 ELISA 测定 117 例患者胸腔积液中 Romo1 的水平,结果发现 MPE 中 Romo1 的含量明显高于 BPE, Romo1 诊断 MPE 的最佳阈值 113.69 pg/mL,相应的敏感性为 87.70%,特异性为 50%,这与 Lee (cutoff 67 ng/mL,敏感度 73.80%,特异度 84.10%) 等的研究有所差异,该种差异形成的原因可能是由于研究的人群、研究样本量等因素引起的,但以上结果均表明 Romo1 具有成为鉴别 MPE 的生物标志物的潜在能力,但仍需要大样本、多中心研究来明确其在诊断 MPE 中的意义。

CEA 作为临床上常用的肿瘤标志物,在包括肺癌、直肠癌、卵巢癌等在内的多种恶性肿瘤患者的组织或体液中高表达,与良性胸腔积液相比,CEA 在 MPE 中的水平显著升高^[23],CEA 也是目前 MPE 诊断中研究最多的肿瘤标志物,施焕中等^[24]通过对 45 篇关于 CEA 在 MPE 中的诊断价值研究文章进行 Meta 分析发现,CEA 具有较高的特异性(94%)和相对较低的灵敏度(54%),这与本研究结果(敏感性 59.60%,特异性 80.00%)基本一致,在诊断 MPE 方面,CEA 的特异度较 Romo1 的特异度更高(80% vs 50%),但 CEA 的灵敏度不如 Romo1 (59.60% vs 87.70%),联合 CEA+Romo1 在 MPE 的诊断方面具

有更高的敏感性(87.70%)和特异性(63.30%),基于此,在临床实践中,可通过联合测定 CEA 和 Romo1 水平来更好的鉴别 MPE。

考虑到不同来源的 MPE 的首发时间存在一定差异,并且有数据表明在肺癌相关的 MPE 中,大约 15% 的肺癌患者在首次评估时就出现了^[23],而对于乳腺癌来说,从诊断到出现 MPE 之间的时间间隔是数月或数年^[8],然而,无论形成时间如何,MPE 都是一个普遍的不良预后标志^[25-26],在临床工作中常遇到胸腔积液量过少或因各种原因胸腔穿刺抽液困难的患者,那么,针对这部分病人,胸水中 Romo1 表达水平与组织或血标本中的表达水平的相关性如何,可否通过检测血清、组织中的 Romo1 含量来协助判断良恶性? 2014 年 Lee 等^[6]通过检测非小细胞肺癌及正常对照组患者的血清及癌组织中 Romo1 的浓度,发现非小细胞肺癌患者的血清及癌组织中 Romo1 表达较对照组明显升高,且癌组织与血清中 Romo1 的表达呈正相关($r=0.68, P=0.009$),但目前尚未有胸水与血清或癌组织标本中 Romo1 表达水平的相关性研究,未来仍需加大研究来阐明其具体关系。

4 结论

本实验结果提示胸腔积液中的 Romo1 水平对于鉴别 MPE 具有一定的敏感性和特异性,可以作为诊断 MPE 的潜在生物标志物,且当联合 CEA 时,可进一步提高诊断效能。

【参考文献】

- [1] CHEN K Y, FENG P H, CHANG C C, *et al.* Novel biomarker analysis of pleural effusion enhances differentiation of tuberculous from malignant pleural effusion[J]. *Int J Gen Med*, 2016, 9:183-189.
- [2] PORCEL J M, ESQUERDA A, VIVES M, *et al.* Etiology of Pleural Effusions: Analysis of More Than 3,000 Consecutive Thoracenteses[J]. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 2014, 50(5): 161-165.
- [3] ROBERTS M E, NEVILLE E, BERRISFORD R G, *et al.* Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010[J]. *Thorax*, 2010, 65(2):32-40.
- [4] 胡成平. 2014 恶性胸腔积液诊断和治疗专家共识要点解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(8):765-766.
- [5] 陈先梦, 孙耕耘. Romo1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(2):196-198.
- [6] LEE S H, LEE J S, LEE E J, *et al.* Serum reactive oxygen species modulator 1 (Romo1) as a potential diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 175-181.
- [7] YANG J, ZHU Y, WU L, *et al.* Diagnostic and prognostic sig-

- nificance of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells in lung-cancer-associated pleural effusion[J]. The clinical respiratory journal, 2018, 12(1):279-284.
- [8] SKOK K, HLADNIK G, GRM A, *et al.* Malignant Pleural Effusion and Its Current Management; A Review[J]. Medicina, 2019, 55(8).
- [9] 施焕中,张予辉. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识解读[J]. 中华医学信息导报, 2014, 29(9):18.
- [10] VILLENA GARRIDO V, CASES VIEDMA E, FERNANDEZ VILLAR A, *et al.* Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Update [J]. Archivos de Bronconeumología (English Edition), 2014, 50(6):235-249.
- [11] BHATTACHARYA S, BAIRAGYA T D, DAS A, *et al.* Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion[J]. Journal of Laboratory Physicians, 2012, 4(1):35-38.
- [12] ROZMAN A, CAMLEK L, KERN I, *et al.* Semirigid thoracoscopy: an effective method for diagnosing pleural malignancies [J]. Radiology and oncology, 2014, 48(1):67-71.
- [13] LEE S B, KIM J J, KIM T W, *et al.* Serum deprivation-induced reactive oxygen species production is mediated by Romo1[J]. Apoptosis, 2010, 15(2):204-218.
- [14] CHUNG YOUNG MIN, KIM JUN SUK, YOO YOUNG DO, *et al.* A novel protein, Romo1, induces ROS production in the mitochondria[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2006, 347(3):649-655.
- [15] CHARLES I, KHALYFA A, KUMAR DM, *et al.* Serum deprivation induces apoptotic cell death of transformed rat retinal ganglion cells via mitochondrial signaling pathways[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(4):1330-1338.
- [16] NA A R, CHUNG Y M, LEE S B, *et al.* A critical role for Romo1-derived ROS in cell proliferation[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2008, 369(2):672-678.
- [17] LEE S B, KIM J J, CHUNG J S, *et al.* Romo1 is a negative-feedback regulator of Myc[J]. Journal of Cell Science, 2011, 124(11):1911-1924.
- [18] WU H, GU YH, WEI L, *et al.* Association of Romo1 gene genetic polymorphisms with risk of gastric cancer in northwestern Chinese population [J]. Pathology oncology research: POR, 2015, 21(3): 581-587.
- [19] KIM H J, JO M J, KIM BR, *et al.* Reactive oxygen species modulator-1 (Romo1) predicts unfavorable prognosis in colorectal cancer patients[J]. PLoS ONE, 2017, 12(5) : e0176834.
- [20] CHUNG J S, PARK S, PARK S H, *et al.* Overexpression of Romo1 Promotes Production of Reactive Oxygen Species and Invasiveness of Hepatic Tumor Cells[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 1084-1094.
- [21] LEE S H, MIN J W, LEE J S, *et al.* Reactive oxygen species modulator 1 (Romo1) overexpression is an independent predictor of poor survival in NSCLC patients who undergo surgical resection[J]. Lung Cancer, 2015, 87(1): 45-52.
- [22] LEE S H, PARK M J, CHOI S I, *et al.* Reactive oxygen species modulator 1 (Romo1) as a novel diagnostic marker for lung cancer-related malignant effusion [J]. Medicine, 2017, 96(4): e5975.
- [23] FENG M, ZHU J, LIANG L, *et al.* Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis[J]. International journal of clinical oncology, 2017, 22(2): 283-290.
- [24] SHI H Z, LIANG Q L, JIANG J, *et al.* Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis [J]. Respirology (Carlton, Vic.), 2008, 13(4): 518-527.
- [25] PORCEL J M, GASOL A, BIELSA S, *et al.* Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions[J]. Respirology, 2015, 20(4):654-659.
- [26] PORCEL J M, C SOLÉ, SALUD A, *et al.* Prognosis of Cancer with Synchronous or Metachronous Malignant Pleural Effusion [J]. Lung, 2017, 195(6): 775-779.
- (收稿日期: 2022-04-16; 修回日期: 2022-05-22; 编辑: 张翰林)

《西部医学》2023 年各期重点内容安排

期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容
1	呼吸 感染	4	影像 介入	7	消化 普外	10	内分泌 血液
2	肾内 泌尿	5	妇产 儿科	8	骨科 创伤	11	风湿免疫 全科
3	心内 心外	6	神内 神外	9	肿瘤 血管外	12	急诊 重症

注:请广大作者按各期重点内容提前 6 个月投送符合本刊要求的学术论文

(本刊编辑部)