

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.004

肿瘤防治专题

实时剪切波弹性成像弹性指数联合血清 sIL-2R、MMP-2 水平对甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的预测价值

陈虹, 戚凯, 何柳, 雷建卫, 李康



基金项目: 陕西省科技计划项目(2019M041)

作者单位: 721008 陕西省宝鸡市中心医院超声医学科(陈虹、何柳), 检验科(戚凯), 肿瘤外科(雷建卫), 肿瘤内科(李康)

通信作者: 何柳, E-mail: 35611587@qq.com

【摘要】目的 探讨实时剪切波弹性成像(SWE)弹性指数联合血清可溶性白介素-2受体(sIL-2R)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平对甲状腺微小乳头状癌(PTMC)发生颈部淋巴结转移的预测价值。**方法** 选择2020年1月—2023年1月宝鸡市中心医院肿瘤外科收治的PTMC患者98例为PTMC组,根据术后病理提示颈部淋巴结转移情况将患者分为转移亚组(32例)和未转移亚组(66例),另选择良性甲状腺结节患者52例为对照组。所有患者术前均应用SWE检查最大值(E_{max})、最小值(E_{min})和平均值(E_{mean});检测血清sIL-2R和MMP-2水平;多因素Logistic回归分析PTMC患者颈部淋巴结转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析SWE参数和sIL-2R、MMP-2预测PTMC患者颈部淋巴结转移的价值。**结果** 转移亚组年龄低于未转移亚组,多发病灶比例、包膜侵犯比例、肿瘤直径大于未转移亚组($t/\chi^2/P=8.867/ <0.001, 6.329/0.012, 5.669/0.017, 10.080/ <0.001$);转移亚组E_{max}、E_{min}、E_{mean}高于未转移亚组和对照组($F/P=100.582/ <0.001, 289.716/ <0.001, 183.654/ <0.001$),但未转移亚组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);转移亚组血清sIL-2R、MMP-2水平高于未转移亚组高于对照组($F/P=367.973/ <0.001, 414.371/ <0.001$);包膜侵犯、较大肿瘤直径、高E_{max}、高sIL-2R、高MMP-2是PTMC患者颈部淋巴结转移的危险因素[$OR(95\%CI)=3.459(1.534\sim7.802), 2.321(1.144\sim4.709), 1.902(1.088\sim3.325), 1.702(1.066\sim2.719), 1.748(1.078\sim2.838)$];E_{max}、sIL-2R、MMP-2及三者联合预测PTMC淋巴结转移的曲线下面积分别为0.852、0.794、0.795、0.931,三者联合的AUC大于单独预测($Z=1.953, 2.940, 2.674, P=0.023, <0.001, 0.005$)。 **结论** PTMC患者SWE参数E_{max}值和血清sIL-2R、MMP-2水平增高与颈部淋巴结转移有关,联合E_{max}和sIL-2R、MMP-2可预测PTMC颈部淋巴结转移风险。

【关键词】 甲状腺微小乳头状癌;颈部淋巴结转移;实时剪切波弹性成像;可溶性白介素-2受体;基质金属蛋白酶-2

【中图分类号】 R736.1

【文献标识码】 A

Predictive value of real-time shear wave elastography elasticity index combined with serum sIL-2R and MMP-2 levels in cervical lymph node metastasis of thyroid micropapillary carcinoma Chen Hong*, Qi Kai, He Liu, Lei Jianwei, Li Kang.

* Department of Ultrasound Medicine, Baoji Central Hospital, Shaanxi Province, Baoji 721008, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2019M041)

Corresponding author: He Liu, E-mail: 35611587@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of real-time shear wave elastography (SWE) elasticity index combined with serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in cervical lymph node metastasis of thyroid micropapillary carcinoma (PTMC). **Methods** Ninety-eight patients with PTMC admitted to the Department of Ultrasound Medicine, Baoji Central Hospital from January 2020 to January 2023 were selected. All patients underwent SWE examination before surgery to detect serum sIL-2R and MMP-2 levels. The patients were divided into a metastatic group (32 cases) and a non-metastatic group (66 cases), and 52 benign thyroid nodule patients were selected as the control group. Multivariate Logistic regression analysis of the factors of cervical lymph node metastasis in PTMC patients. The value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of SWE parameters and sIL-2R and MMP-2 in pre-

dicting cervical lymph node metastasis in PTMC patients. **Results** The age of metastatic subgroup was lower than that of non-metastatic subgroup, the proportion of multiple lesions, the proportion of envelope invasion, and the tumor diameter were higher than that of non-metastatic subgroup ($t\chi^2/P=8.867/<0.001, 6.329/0.012, 5.669/0.017, 10.080/<0.001$). Emax, Emin and Emean in metastasis subgroups were higher than non-metastasis subgroups and control groups ($F/P=100.582/<0.001, 289.716/<0.001, 183.654/<0.001$), but there was no significant difference between non-metastasis subgroups and control group ($P>0.05$). Serum sIL-2R and MMP-2 levels in metastatic subgroup were higher than those in non-metastasis subgroup and control group ($F/P=367.973/<0.001, 414.371/<0.001$). Capsular invasion, large tumor diameter, high Emax, high sIL-2R, and high MMP-2 were risk factors for cervical lymph node metastasis in PTMC patients [$OR(95\% CI)=3.459 (1.534 - 7.802), 2.321 (1.144 - 4.709), 1.902 (1.088 - 3.325), 1.702 (1.066 - 2.719), 1.748 (1.078 - 2.838)$]. The area under the curve of Emax, sIL-2R, MMP-2 and the combined prediction of PTMC lymph node metastasis were 0.852, 0.794, 0.795 and 0.931, respectively, and the AUC of the combined prediction was greater than that of the single prediction ($Z=1.953, 2.940, 2.674, P=0.023, <0.001, 0.005$). **Conclusion** The Emax value of SWE parameters and the increase of serum sIL-2R and MMP-2 levels in patients with PTMC are associated with cervical lymph node metastasis, and the combination of Emax, sIL-2R and MMP-2 can predict the risk of cervical lymph node metastasis of PTMC.

【Key words】 Papillary thyroid microcarcinoma; Cervical lymph node metastasis; Real-time shear wave elastography; Soluble interleukin-2 receptor; Matrix metalloproteinase-2

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)指肿瘤直径<1 cm的甲状腺癌,虽然恶性程度低,长期存活率高,但也具有一定侵袭性,表现为区域淋巴结转移^[1]。其中颈部淋巴结转移是PTMC肿瘤复发的唯一独立危险因素,可促使肿瘤进展,甚至增加死亡风险^[2]。实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)可定性和定量地区分病灶的良恶性^[3],也被用于预测乳腺癌同侧腋窝前哨淋巴结转移^[4]。可溶性白介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)可抑制T细胞增殖,与肿瘤的发生发展密切相关,研究显示sIL-2R在鉴别甲状腺良恶性结节中具有一定价值^[5],sIL-2R增高与口腔鳞状细胞癌患者较高的T分期和淋巴结转移有关^[6]。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)在甲状腺乳头状癌中表达增高,术前血清MMP-2可作为诊断甲状腺乳头状癌的生物标志物,且MMP-2表达随N分期的增加而增高^[7-8]。本研究拟探讨SWE和血清sIL-2R、MMP-2对PTMC患者颈部淋巴结转移的预测价值,旨在为临床治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2020年1月—2023年1月宝鸡市中心医院肿瘤外科收治的PTMC患者98例为PTMC组,男24例,女74例,年龄40~68(54.32±6.09)岁,肿瘤直径0.3~0.9(0.61±0.13)cm。根据术后病理提示颈部淋巴结转移情况将患者分为转移亚组(32例)和未转移亚组(66例);另选择良性甲状腺结节患者52例为对照组,男13例,女39例,年龄39~67(53.09±6.17)岁,结节直径0.201~0.914(0.57±

0.15)cm。2组患者性别、年龄、病变直径比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准(BZYL2023-17),患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①超声检查显示疑似恶性甲状腺结节,术后病理证实为PTMC;②行甲状腺全切除术并行中央淋巴结清扫(CLND)和/或侧淋巴结清扫;③术前接受SWE检查和血清sIL-2R、MMP-2检测,超声检查结果和病灶图像完整,符合评估要求。(2)排除标准:①其他类型甲状腺癌;②远处转移;③合并其他恶性肿瘤;④接受其他甲状腺疾病治疗或头颈部放疗史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时剪切波弹性成像检查:采用Supersonic Imagine Aixplorer实时剪切波弹性成像超声诊断仪(法国声科)配备常规超声扫描的SL15-4线性阵列探头(频率4~15 MHz)和用于SWE检查的L10-5线性阵列探头,先行常规超声检查:患者仰卧位,充分暴露颈部,SL15-4线性阵列探头扫描可疑甲状腺结节及颈部淋巴结各区域获得常规超声图像,记录病灶位置、大小、数量、回声特征、形状、边缘、与邻近甲状腺包膜的接触程度等;然后切换至SWE模式,选择纵切面进行SWE成像,嘱患者屏住呼吸数秒钟,图像静置稳定停止,采集时间约10 s,仪器自带的Q-box软件测量感兴趣区内病灶的杨氏模量值,重复测量3次,取平均值。杨氏模量值包括最大值(Emax)、最小值(Emin)和平均值(Emean)^[9]。

1.3.2 血清sIL-2R、MMP-2检查:术前采集患者空腹

静脉血 3 ml 注入干燥试管,经室温静置后取上层液离心留取上清液(血清)待测;以 LABTECH 酶标仪(德国 BMG 公司)采用酶联免疫吸附试验检测血清 sIL-2R(试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司)、MMP-2 水平(试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 student-*t* 检验或单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 PTMC 患者颈部淋巴结转移的危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 SWE 参数和血清 sIL-2R、MMP-2 预测 PTMC 患者颈部淋巴结转移的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转移亚组与未转移亚组 PTMC 患者临床资料比较 转移亚组年龄低于未转移亚组($P < 0.01$),多发病灶比例、包膜侵犯比例、肿瘤直径大于未转移亚组($P < 0.05$),2 亚组性别、病灶部位比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 转移亚组与未转移亚组 PTMC 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between PTMC patients in the metastatic subgroup and non metastatic subgroup

项 目	未转移亚组 (<i>n</i> = 66)	转移亚组 (<i>n</i> = 32)	$\nu\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	
性别[例(%)]	男	13(19.70)	11(34.38)	1.207	0.272
	女	53(80.30)	21(65.62)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.77 \pm 2.46	51.32 \pm 2.03	8.867	<0.001	
病灶数量 [例(%)]	单发	49(74.24)	13(40.63)	6.329	0.012
	多发	17(25.76)	19(59.37)		
病灶部位 [例(%)]	左侧	26(39.39)	15(46.88)	0.313	0.576
	右侧	40(60.61)	17(53.12)		
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)	0.54 \pm 0.12	0.76 \pm 0.04	10.080	<0.001	
包膜侵犯 [例(%)]	是	12(18.18)	16(50.00)	5.669	0.017
	否	54(81.82)	16(50.00)		

2.2 3 组 SWE 弹性指数比较 E_{max} 、 E_{min} 、 E_{mean} 比较,转移亚组高于未转移亚组和对照组($P < 0.05$),但未转移亚组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 3 组血清 sIL-2R、MMP-2 水平比较 血清 sIL-2R、MMP-2 水平比较,转移亚组 > 未转移亚组 > 对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 PTMC 患者颈部淋巴结转移的危险因素分析 以 PTMC 患者颈部淋巴结转移为因变量(赋值:是 为“1”;否为“0”),以年龄、病灶数量(赋值:0 = 单发,1 = 多发)、是否包膜侵犯(赋值:0 = 否,1 = 是)、肿瘤

直径、 E_{max} 、 E_{min} 、 E_{mean} 、sIL-2R、MMP-2 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:包膜侵犯、较大肿瘤直径、高 E_{max} 、高 sIL-2R、高 MMP-2 是 PTMC 患者颈部淋巴结转移的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 2 转移亚组、未转移亚组和对照组 SWE 弹性指数比较 ($\bar{x} \pm s$, kPa)

Tab.2 Comparison of SWE elasticity index between the metastatic subgroup, non metastatic subgroup, and control group

组 别	例数	E_{max}	E_{min}	E_{mean}
对照组	52	39.12 \pm 5.43	4.95 \pm 1.21	22.04 \pm 3.16
未转移亚组	66	40.32 \pm 6.24	5.32 \pm 1.35	22.82 \pm 3.47
转移亚组	32	59.65 \pm 10.24 ^{ab}	14.02 \pm 3.16 ^{ab}	36.84 \pm 5.06 ^{ab}
<i>F</i> 值		100.582	289.716	183.654
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与未转移亚组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 转移亚组、未转移亚组和对照组血清 sIL-2R、MMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum sIL-2R and MMP-2 levels in the metastatic subgroup, non metastatic subgroup, and control group

组 别	例数	sIL-2R (U/ml)	MMP-2 (μ g/L)
对照组	52	108.42 \pm 43.65	0.65 \pm 0.19
未转移亚组	66	325.45 \pm 72.09 ^a	1.42 \pm 0.21 ^a
转移亚组	32	549.35 \pm 106.57 ^{ab}	2.12 \pm 0.32 ^{ab}
<i>F</i> 值		367.973	414.371
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与未转移亚组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 PTMC 患者颈部淋巴结转移的多因素分析

Tab.4 Multivariate analysis of cervical lymph node metastasis in PTMC patients

变 量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常量	9.352	3.082	9.207	<0.001	-
年龄大	0.352	0.311	1.281	0.621	1.421(0.773 ~ 2.616)
病灶数量多	0.265	0.243	1.189	0.702	1.303(0.810 ~ 2.099)
E_{min} 高	0.065	0.053	1.504	0.523	1.067(0.962 ~ 1.184)
E_{mean} 高	0.132	0.127	1.080	0.826	1.141(0.890 ~ 1.464)
包膜侵犯	1.241	0.415	8.942	<0.001	3.459(1.534 ~ 7.802)
肿瘤直径大	0.842	0.361	5.440	0.006	2.321(1.144 ~ 4.709)
E_{max} 高	0.643	0.285	5.090	0.015	1.902(1.088 ~ 3.325)
sIL-2R 高	0.532	0.239	4.954	0.019	1.702(1.066 ~ 2.719)
MMP-2 高	0.559	0.247	5.121	0.010	1.748(1.078 ~ 2.838)

2.5 E_{max} 和血清 sIL-2R、MMP-2 预测 PTMC 淋巴结转移的价值分析 绘制 E_{max} 和血清 sIL-2R、MMP-2 预测 PTMC 淋巴结转移价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示, E_{max} 和血清 sIL-2R、MMP-2 及三者联合预测 PTMC 淋巴结转移的曲线下面积分别

为 0.852、0.794、0.795、0.931，三者联合的 AUC 大于单独预测 ($Z = 1.953、2.940、2.674, P = 0.023、<0.001、0.005$)，见表 5 和图 1。

表 5 Emax 和血清 sIL-2R、MMP-2 预测 PTMC 淋巴结转移的效能

Tab. 5 The efficacy of Emax and sIL-2R, MMP-2 in predicting lymph node metastasis in PTMC

指标	截断值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
Emax	>45.42	0.852(0.766~0.916)	0.812	0.818	0.631
sIL-2R	>495.71 U/ml	0.794(0.700~0.869)	0.781	0.833	0.615
MMP-2	>1.83 μg/L	0.795(0.701~0.870)	0.750	0.848	0.599
三者联合		0.931(0.862~0.973)	0.968	0.803	0.772

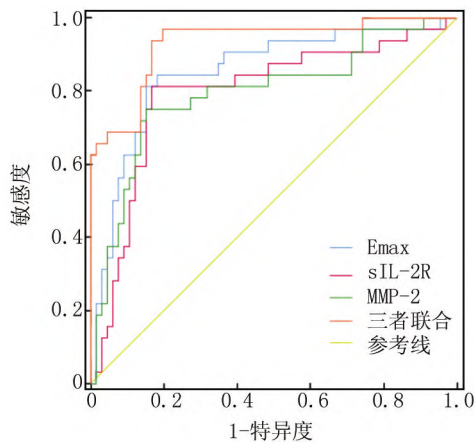


图 1 Emax 值和 sIL-2R、MMP-2 预测 PTMC 淋巴结转移的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of Emax value and sIL-2R, MMP-2 predicting lymph node metastasis in PTMC

3 讨论

近年来甲状腺癌的发病率在世界范围内迅速增加，高分辨率超声和细针穿刺细胞学检查在临床广泛应用后，PTMC 的检出率不断增加。PTMC 通常病程缓慢，预后良好，然而 PTMC 具有淋巴结转移和复发的风险，约 4.4% 的 PTMC 患者在就诊时即可出现颈部淋巴结转移，越来越多的证据表明颈部淋巴结转移是 PTMC 复发的危险因素^[10]。颈部淋巴结转移可通过超声等影像手段辅助检查，但由于颈部结构复杂，受呼吸气体干扰，且转移淋巴结体积小，常规超声形态学评估准确率和敏感度较低^[11]。超声弹性成像是利用超声对组织激励获取与组织弹性有关的参数和图像的成像方法，传统压力性弹性成像通过施加外力或由超声波光束产生的机械力来测量组织的硬度，评估甲状腺

病变的结果可能因检查者而异，难以量化^[12]。

SWE 是一种利用机械振动和定量弹性学的方法，在焦点处用超声波激励诱发位移产生横向剪切波，再以彩色编码技术实时显示弹性图，提供组织局部弹性特性的有关信息，从而量化弹性值^[13]。与压力性弹性成像相比，SWE 技术对检查者的依赖程度更低，并且在鉴别结节性质方面也表现出更高的诊断性能^[14]。SWE 定量参数 Emax、Emean 可定量反映病变组织的硬度，其值越高表明组织硬度越大，恶性病变的可能性和程度越高，其中 Emax 和 Emean 值增高与肿瘤病理分化较差有关，可评估恶性肿瘤的生物学行为，区分良恶性病变^[15]。既往报道显示恶性甲状腺结节 SWE 定量参数显著增高，SWE 在鉴别诊断甲状腺结节性质方面具有一定价值^[16]，乳腺癌转移性腋窝淋巴结中 Emax 值增高，SWE 定量评价乳腺癌腋窝淋巴结转移具有较高的准确性^[17]。本研究结果显示，PTMC 颈部淋巴结转移患者 SWE 弹性指数 Emax、Emin、Emean 显著增高，分析原因为 PTMC 侵犯淋巴结会导致淋巴结融合和固定，导致硬度增加，因此 Emax、Emin、Emean 值增高。进一步分析发现高 Emax 是 PTMC 颈部淋巴结转移的危险因素，表明 Emax 值增高提示 PTMC 颈部淋巴结转移风险增加，Emax 可作为 PTMC 颈部淋巴结转移的预测因子。Wen 等^[18]报道也指出 Emax 是甲状腺癌颈部淋巴结转移的独立预测因子，SWE 可作为甲状腺癌术前颈侧淋巴结转移风险评估的无创方法。

sIL-2R 是淋巴细胞活化的标志，以可溶性形式存在于血液中，诱导 T 细胞活化，刺激内皮细胞、上皮细胞和中性粒细胞大量释放炎症因子而引发炎症反应，其水平与 T 细胞介导的免疫应答和炎症反应密切相关^[19]。有研究发现，葡萄膜黑色素瘤患者血清 sIL-2R 水平明显升高，可预测葡萄膜黑色素瘤转移^[20]。甲状腺乳头状癌患者血清 sIL-2R 水平也显著增高，sIL-2R 可作为甲状腺乳头状癌早期诊断的标志物^[21]。更有研究证实，sIL-2R 增高与结肠癌患者淋巴结转移数量增加、肿瘤复发以及死亡有关^[22]。而本研究发现 sIL-2R 与 PTMC 颈部淋巴结转移也有关，sIL-2R 水平增高是 PTMC 患者颈部淋巴结转移的危险因素。提示 sIL-2R 可作为 PTMC 颈部淋巴结转移预测指标，原因为 sIL-2R 与 IL-2 结合抑制 T 细胞活化和抗肿瘤免疫功能，进而促进 PTMC 细胞增殖、包膜侵犯和淋巴结转移^[23]。

MMP-2 是锌依赖性细胞外基质重塑内肽酶家族成员，具有降解细胞外基质几乎所有成分的能力，细胞外基质降解与胚胎发育、血管生成、细胞修复和组织重塑有关，当 MMP-2 过表达时可引起细胞外基质的异常

降解,导致癌症生长和扩散^[24-25]。研究显示恶性甲状腺结节患者外周血 MMP-2 水平显著高于良性甲状腺结节患者,MMP-2 有助于甲状腺良恶性病变的鉴别诊断^[26-27]。早期胃癌组织中 MMP-2 过表达与淋巴结转移及总生存率降低有关^[28]。本研究显示 MMP-2 高表达与 PTMC 患者颈部淋巴结转移有关,分析原因,MMP-2 表达上调可激活 c-Jun N 端激酶/转录因子激活蛋白-1 信号通路,促使细胞外基质降解和上皮-间充质转变,为肿瘤细胞侵袭和转移提供支持^[29]。

ROC 曲线分析显示,Emax 联合 sIL-2R、MMP-2 在 PTMC 患者颈部淋巴结转移预测中具有较高的价值,提示术前通过 SWE 检查和血清 sIL-2R、MMP-2 水平检测能可靠地预测颈部淋巴结转移风险,指导手术治疗,避免不必要的淋巴结清扫术,对临床治疗具有重要意义。

综上,PTMC 颈部淋巴结转移患者 SWE 参数 Emax 值和血清 sIL-2R、MMP-2 水平均增高,高 Emax 值和血清 sIL-2R、MMP-2 水平是 PTMC 颈部淋巴结转移的危险因素,联合 Emax 和 sIL-2R、MMP-2 在预测 PTMC 颈部淋巴结转移中具有较高价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈虹、何柳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,进行统计学分析;戚凯、李康:提出研究思路,分析试验数据;雷建卫:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 梁凯,胡慧青,崔晨,等. 甲状腺微小乳头状癌治疗策略的共识与争议[J]. 国际内分泌代谢杂志,2023,43(2):100-103,112. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220424-04056.
- [2] Ruan J, Chen Z, Chen S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A study of 5241 follow-up patients [J]. *Endocrine*, 2024, 83(2):414-421. DOI:10.1007/s12020-023-03486-5.
- [3] 王翔宇,苏涛,陈路增. 剪切波弹性成像用于肾脏疾病研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(12):1894-1897. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.032.
- [4] 陈思思,于粒粒,黄薪儒,等. 剪切波弹性成像预测乳腺癌前哨淋巴结转移的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(10):747-750. DOI:10.3969/j.issn.1008-6978.2021.10.008.
- [5] 段艳峰,郑守华. 血清 sIL-2R、HMGB1、gal-3 联合检测对于鉴别甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(5):928-931. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2020.05.033.
- [6] Schiegnitz E, Kämmerer PW, Schön H, et al. Proinflammatory cytokines as serum biomarker in oral carcinoma-A prospective multi-biomarker approach [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(3):268-274. DOI:10.1111/jop.12670.
- [7] Shi Y, Su C, Hu H, et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):

e0198896. DOI:10.1371/journal.pone.0198896.

- [8] Song Z, Wang J, Su Q, et al. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(5):521-528. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.10.009.
- [9] 毛森,王洪军,赵鲁平,等. 中国超声甲状腺影像报告和数据系统联合剪切波弹性成像对甲状腺微小癌的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(5):422-427. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20220216-00103.
- [10] Zhao H, Hu J, Cui L, et al. Association between iodine nutrition and cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1164069. DOI: 10.3389/fendo.2023.1164069.
- [11] Li WH, Yu WY, Du JR, et al. Nomogram prediction for cervical lymph node metastasis in multifocal papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1140360. DOI: 10.3389/fendo.2023.1140360.
- [12] Lim WTH, Ooi EH, Foo JJ, et al. Shear wave elastography: A review on the confounding factors and their potential mitigation in detecting chronic kidney disease [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(8):2033-2047. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.030.
- [13] Jonkman AH, de Korte CL. Shear wave elastography of the diaphragm: Good vibrations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(7):748-750. DOI:10.1164/rccm.202107-1605ED.
- [14] Han DY, Sohn YM, Seo M, et al. Shear-wave elastography in thyroid ultrasound: Can be a predictor of extrathyroidal extension and cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(52):e23654. DOI: 10.1097/MD.00000000000023654.
- [15] Liu C, Zhou J, Chang C, et al. Feasibility of shear wave elastography imaging for evaluating the biological behavior of breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 11:820102. DOI:10.3389/fonc.2021.820102.
- [16] Chambara N, Lo X, Chow TCM, et al. Combined shear wave elastography and EU TIRADS in differentiating malignant and benign thyroid nodules[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22):5521. DOI:10.3390/cancers14225521.
- [17] Ng WL, Omar N, Ab Mumin N, et al. Diagnostic accuracy of shear wave elastography as an adjunct tool in detecting axillary lymph nodes metastasis [J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(Suppl 1):S69-S78. DOI:10.1016/j.acra.2021.03.018.
- [18] Wen X, Li B, Yu X, et al. Does shear wave elastography for medullary thyroid carcinoma predict lateral cervical lymph node metastasis[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 146:110079. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110079.
- [19] Long D, Yu S, Zhang L, et al. Increased sIL-2R α leads to obstruction of IL-2 biological function and Treg cells differentiation in SLE patients via binding to IL-2 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:938556. DOI:10.3389/fimmu.2022.938556.
- [20] Barak V, Kalickman I, Pe'er J. sIL-2R- an Immuno-biomarker for prediction of metastases in uveal melanoma[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(3):1447-1453. DOI:10.21873/anticancer.15615.

(下转 674 页)

- IJGM. S384140.
- [9] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28 (3): 167-177. DOI: 10. 16073/j. enki. cjcp. 2021. 03. 01.
- [10] Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1. 1-Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group[J]. Eur J Cancer, 2016, 62 (6): 138-145. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2016. 03. 082.
- [11] Camacho D, Jesus JP, Palma AM, et al. SPARC-p53: The double agents of cancer[J]. Adv Cancer Res, 2020, 148: 171-199. DOI: 10. 1016/bs. acr. 2020. 05. 004.
- [12] Qiu F, Sun R, Deng N, et al. miR-29a/b enhances cell migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma progression by regulating SPARC and COL3A1 gene expression[J]. PLoS One, 2015, 10(3): 1209-1214. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0120969.
- [13] Wu X, Chen Y, Zhu Y, et al. MiR-211-5p inhibits the biological behaviors of colorectal cancer via sparc-related growth factor pathways[J]. J Cancer, 2022, 13(6): 1895-1904. DOI: 10. 7150/jca. 60269.
- [14] Pan K, Huang X, Jia X. SPARC promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration through autocrine secretion into the extracellular milieu[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 485-491. DOI: 10. 3892/ol. 2021. 12746.
- [15] Kurtul N, Tasdemir EA, Unal D, et al. SPARC: As a prognostic biomarker in rectal cancer patients treated with chemo-radiotherapy[J]. Cancer Biomark, 2017, 18 (4): 459-466. DOI: 10. 3233/CBM-161733.
- [16] Chetty C, Dontula R, Gujrati M, et al. Blockade of SOX4 mediated DNA repair by SPARC enhances radioresponse in medulloblastoma[J]. Cancer Lett, 2012, 323(2): 188-198. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2012. 04. 014.
- [17] Guo Z, Qi X, Li Z, et al. Development and validation of an immune-related gene signature for prognosis in lung adenocarcinoma[J]. IET Syst Biol, 2023, 17(1): 27-38. DOI: 10. 1049/syb2. 12057.
- [18] Zhang G, Zhang K, Li C, et al. Serum proteomics identify potential biomarkers for nasopharyngeal carcinoma sensitivity to radiotherapy[J]. Biosci Rep, 2019, 39 (5): 112-119. DOI: 10. 1042/BSR20190027.
- [19] Guo Q, Zhu L, Wang C, et al. SERPIND1 affects the malignant biological behavior of epithelial ovarian cancer via the PI3K/AKT pathway: A mechanistic study[J]. Front Oncol, 2019, 9(6): 954-962. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00954.
- [20] 彭振宇, 雷小林, 杨蕾, 等. 自拟解毒利咽汤联合调强适形放射治疗晚期鼻咽癌的效果及对血清 CEA、SCCAg 的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 944-948. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 09. 011.
- [21] Rezaei TM, Okhovatian F, Rostami NM, et al. Predicting radioresistant biomarkers in nasopharyngeal carcinoma patients via protein-protein interaction network analysis[J]. J Lasers Med Sci, 2021, 12(5): 76-82. DOI: 10. 34172/jlms. 2021. 76.

(收稿日期: 2023 - 11 - 13)

(上接 662 页)

- [21] Xu X, Wang W, Sun T, et al. The predicting role of serum TSGF and sIL-2R for the lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3730679. DOI: 10. 1155/2022/3730679.
- [22] 臧荣发, 顾盼瑾, 尤建良. 联合检测血清 galectin-3、sIL-2R、CCL11 表达水平在评估结肠癌患者预后中的价值研究[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1460-1463, 1468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2019. 10. 004.
- [23] Hirami Y, Nishimura MF, Urata T, et al. Comparison of serum sIL-2R and LDH levels in patients with intravascular large B-cell lymphoma and patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Exp Hematop, 2023, 63 (1): 25-31. DOI: 10. 3960/jslrt. 22043.
- [24] 马震. 血清 miRNAs 在甲状腺乳头状癌诊断和预后评估中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 661-664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 06. 020.
- [25] Kaczorowska A, Miekus N, Stefanowicz J, et al. Selected matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-7) and their inhibitor (TIMP-2) in adult and pediatric cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(8): 547. DOI: 10. 3390/diagnostics10080547.
- [26] 鲍欣, 刘爽. PD-1/PD-L1 抑制剂在未分化甲状腺癌中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 656-659, 664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 022.
- [27] Kassassir H, Papiewska-Pajak I, Kryczka J, et al. Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 51. DOI: 10. 1186/s12964-023-01066-8.
- [28] Yao Z, Yuan T, Wang H, et al. MMP-2 together with MMP-9 overexpression correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in early gastric carcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317700411. DOI: 10. 1177/1010428317700411.
- [29] Liu L, Yang C, Shen J, et al. GABRA3 promotes lymphatic metastasis in lung adenocarcinoma by mediating upregulation of matrix metalloproteinases[J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 32341-32350. DOI: 10. 18632/oncotarget. 8700.

(收稿日期: 2024 - 02 - 22)