

甲状腺乳头状癌超声弹性成像特征及其与实验室检测指标的相关性

郑辉 陈文丽 蔡昆 张明芬 李飞

摘要 目的 分析甲状腺乳头状癌(PTC)超声弹性成像特征,探讨弹性评分和应变率比值(SR)与程序性细胞死亡基因4(PDCD4)、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、Xklp2靶蛋白(TPX2)表达的相关性。**方法** 86例甲状腺结节患者根据病理结果分为PTC组49例(49个结节)和良性肿瘤组37例(37个结节),均行超声弹性成像获得弹性评分和SR,比较两组差异;分析PTC患者弹性评分、SR与PDCD4、EGCG、TPX2的相关性。**结果** PTC组弹性评分、SR均高于良性肿瘤组(均 $P<0.05$)。PTC组PDCD4、EGCG表达均低于良性肿瘤组,TPX2表达高于良性肿瘤组(均 $P<0.05$)。PTC患者弹性评分、SR与PDCD4、EGCG表达均呈负相关,与TPX2表达均呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论** PTC的弹性评分和SR与甲状腺良性肿瘤有显著差异;PTC弹性评分、SR与PDCD4、EGCG、TPX2的表达均相关。

关键词 超声弹性成像;甲状腺乳头状癌;程序性细胞死亡基因4;表没食子儿茶素没食子酸酯;Xklp2靶蛋白;相关性

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Characteristics of ultrasound elastography in patients with papillary thyroid carcinoma and its correlation with laboratory indicators

ZHENG Hui, CHEN Wenli, CAI Kun, ZHANG Mingfen, LI Fei

Department of Ultrasound, Huaibei Miner General Hospital, Anhui 235000, China

ABSTRACT Objective To analyze the characteristics of ultrasound elastography in patients with thyroid papillary carcinoma(PTC), and to explore the correlation of ultrasonic elasticity score, strain rate ratio(SR) and expression of programmed cell death gene 4 (PDCD4), epigallocatechin gallate (EGCG) and Xklp2 target protein (TPX2). **Methods** According to the pathological results, a total of 86 patients with thyroid nodules were divided into PTC group (49 thyroid nodules) and benign tumor group (37 thyroid nodules). The differences in elasticity score and SR between the PTC group and the benign tumor group were compared, and the correlation between the elasticity score, SR and PDCD4, EGCG, TPX2 in patients with PTC were analyzed. **Results** The elasticity score and SR of the PTC group were significantly higher than those of the benign tumor group (both $P<0.05$). The expression of PDCD4 and EGCG of the PTC group were significantly lower than those of the benign tumor group (both $P<0.05$), while the expression of TPX2 was significantly higher than that of the benign tumor group ($P<0.05$). The elasticity score and SR of PTC patients were negatively correlated with the expression of PDCD4 and EGCG, and positively correlated with the expression of TPX2 (all $P<0.05$). **Conclusion** The elasticity score and SR of patients with PTC and benign thyroid tumors are significantly different. The elasticity score and SR of patients with PTC are correlated with PDCD4, EGCG and TPX2 expression.

KEY WORDS Ultrasound elastography; Papillary thyroid carcinoma; Programmed cell death gene 4; Epigallocatechin gallate; Xklp2 target protein; Correlation

甲状腺癌中最常见的病理类型是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),高分辨率超声是诊断甲状腺癌最有效的检查方法。超声弹性成像作为一种评估组织弹性的方法,其

相关参数应变率比值(strain ratio, SR)和弹性评分对甲状腺良性结节的鉴别诊断具有较高价值^[1]。程序性细胞死亡基因4(programmed cell death gene 4, PDCD4)是一种肿瘤抑制基因,参

与肿瘤的发展^[2];表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)可以调节多种细胞信号转导和代谢途径,包括在不同的癌细胞中抑制生长、转移、侵袭和诱导凋亡^[3];Xklp2靶蛋白(Xklp2 target protein, TPX2)是一种微管相关的蛋白,现已证实与肿瘤的发生发展、凋亡周期等密切相关,在一定程度上可以抑制肿瘤细胞的凋亡通路,促进其增殖分化^[4]。本研究旨在探讨 PTC 的超声弹性成像特征及其与 PDCD4、EGCG、TPX2 表达的相关性。

资料与方法

一、临床资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 10 月在我院手术经病理确诊的 86 例甲状腺结节患者,男 34 例,女 52 例,年龄 28~69 岁,平均(42.58±9.21)岁,结节直径 1.1~3.9 cm,平均(2.37±1.04)cm。所有患者均为单发病灶,其中 PTC 组 49 例,良性肿瘤组 37 例;良性肿瘤组中甲状腺腺瘤 25 例,结节性甲状腺肿 12 例。纳入标准:①均为初次发现甲状腺结节;②均经手术病理证实;③临床资料完整。排除标准:①无手术适应证者;②合并严重心脏、肝肾功能不全;③有其他甲状腺相关疾病治疗史。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用迈瑞 Resona 8T 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 4~15 MHz;配备弹性成像技术及定量分析软件。

2. 超声检查:患者取仰卧位,充分暴露颈部,先常规扫查甲状腺区域并观察病灶,嘱患者屏气约 3~5 s,切换为弹性成像模式,待图像稳定后在病灶区域选择感兴趣区(ROI),大小设定为病灶区域的 2/3 或以上。探头适当施压,使显示屏上压力指标稳定在 3~4。通过双幅实时显示功能观察二维图像与弹性图像,计算结节的弹性评分和 SR。所有检查均由两名具有 10 年甲状腺超声检查经验的医师在不知病理结果的情况下完成,意见不一致时共同协商。超声弹性评分标准^[5]:①病灶显示为红绿蓝相间记 0 分;②病灶与周围组织显示均为绿色记 1 分;③病灶显示为绿色,而周围部分组织显示为蓝色记 2 分;④病灶显示为蓝色,而周围部分组织显示为绿色,或蓝绿相间,红蓝比例为 1:1 记 3 分;⑤病灶基本显示为蓝色记 4 分。0~2 分判为良性结节,3~4 分判为恶性结节。

3. 实验室检查:采用琼脂糖凝胶电泳法进行鉴定,选择 β -actin 为 mRNA 的内参作为对照,以 PCR 标准曲线计算 PDCD4、EGCG 和 TPX2 的相对表达量。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较行独立样本 *t* 检验。PTC 弹性评分、SR 与 PDCD4、EGCG、TPX2

表达间的相关性采用 Pearson 相关分析法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结果

一、两组弹性评分和 SR 比较

PTC 组弹性评分和 SR 均高于良性肿瘤组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 1 和图 1, 2。

表 1 PTC 组与良性肿瘤组弹性评分、SR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	弹性评分	SR
PTC 组	3.56±0.57	4.83±1.89
良性肿瘤组	2.11±0.23	1.53±0.68
<i>t</i> 值	16.151	11.293
<i>P</i> 值	0.000	0.000

SR:应变率比值

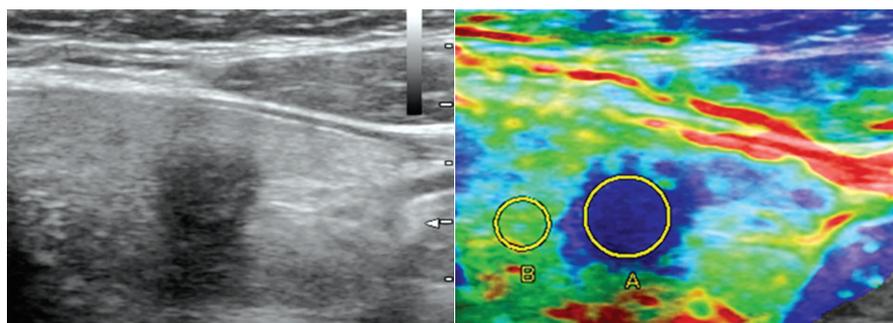


图 1 为常规超声图,图右为弹性成像图,弹性评分为 4 分,SR 为 4.36;A 示 PTC 的应变率,B 示形状相同且位于同一深度的正常甲状腺组织应变率

图 1 PTC 组—46 岁男性患者常规超声和弹性成像图

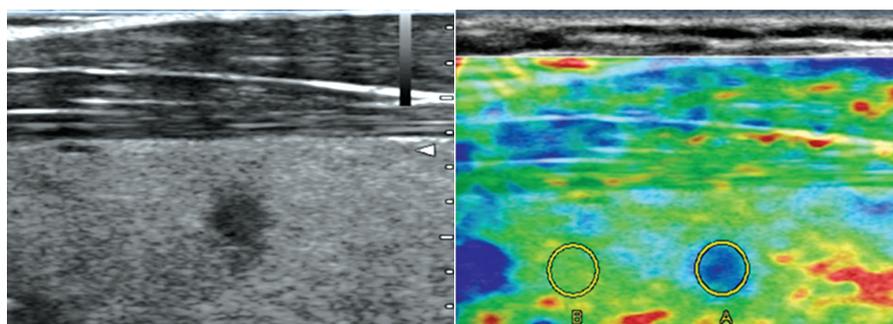


图 2 为常规超声图,图右为弹性成像图,弹性评分为 3 分,SR 为 1.59;A 示甲状腺腺瘤的应变率,B 示形状相同且位于同一深度的正常甲状腺组织应变率

图 2 良性肿瘤组—35 岁女性患者常规超声和弹性成像图

二、两组实验室参数比较

PTC 组 PDCD4、EGCG 表达均低于良性肿瘤组,TPX2 表达高于良性肿瘤组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 2。

表 2 PTC 组与良性肿瘤组实验室参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PDCD4	EGCG	TPX2
PTC 组	81.35±9.12	59.81±7.69	98.61±12.47
良性肿瘤组	105.26±12.97	83.72±11.27	71.58±8.13
<i>t</i> 值	9.569	11.100	12.137
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

PDCD4:程序性细胞死亡基因 4;EGCG:表没食子儿茶素没食子酸酯;TPX2:Xklp2 靶蛋白

三、相关性分析

Pearson 相关分析显示, PTC 组弹性评分、SR 与 PDCD4、EGCG 表达均呈负相关(均 $P < 0.05$), 与 TPX2 表达均呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 PTC 组弹性评分、SR 与 PDCD4、EGCG、TPX2 表达的相关性

指标	弹性评分		SR	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PDCD4	-0.553	0.000	-0.371	0.001
EGCG	-0.357	0.001	-0.302	0.000
TPX2	0.431	0.000	0.501	0.001

SR: 应变率比值

讨 论

PTC 是甲状腺癌中最常见的一种, 其总体预后良好, 患者术后 10 年平均生存率为 93%^[6]。二维超声可区分囊性结节与实性结节, 能观察结节形态, 但其准确鉴别良恶性结节仍有局限^[7]。组织弹性是评估恶性肿瘤风险的一项重要指标, 超声弹性成像可以估测组织弹性, 并比较不同组织的硬度。与软结节相比, 硬结节在施加压力时不易变形(即弹性较小)。与良性结节比较, 恶性结节较硬, 故其弹性较低。因此, 超声弹性成像不仅可提供常规超声的图像特征, 还能通过测组织弹性对甲状腺结节的良恶性进行鉴别诊断。

本研究结果显示, PTC 组弹性评分、SR 均高于良性肿瘤组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 导致这一结果的最重要因素是结节中基质成分不同。研究^[1]表明, 基质中的胶原蛋白越多, SR 越高。PTC 中具有侵袭性行为的肿瘤细胞会导致更复杂的基质反应, 而基质反应会导致胶原蛋白重构, 将正常的柔性纤维转变为高风险的硬质对齐的胶原蛋白, 可能使结节较硬。与 PTC 相比, 甲状腺腺瘤和结节性甲状腺肿基质中的胶原蛋白表达少, 且大多良性结节生长缓慢, 组织细胞无侵袭性, 故基质反应弱, 结节较软。另一原因为 PTC 可以包含许多胶原蛋白轴, 可能使结节变硬。另外, 钙化也是弹性成像的重要影响因素, 在具有不同钙化类型的 PTC 中, 存在基质钙化结节的 SR 更高。

本研究结果还显示, PTC 组与良性肿瘤组的相关增殖基因表达差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。PDCD4 与肿瘤发生和进展相关, 在肺癌小鼠模型中, PDCD4 的升高可诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖和肿瘤血管生成^[8]。另有研究^[9]表明, 肿瘤抑制蛋白 PDCD4 通过与翻译起始因子 4A 结合, 抑制其 RNA 解旋酶活性, 从而抑制蛋白的翻译。表明 PDCD4 作为一种肿瘤抑制基因, 在 PTC 的发生、发展过程中发挥抑制作用。同样, EGCG 是绿茶中含量最丰富、最具生物活性的儿茶素, 可抑制多种类型癌细胞的生长、转移、侵袭和诱导凋亡, 能抑制人 PTC 细胞株的增殖和活性^[10]。本研究结果证实了 PDCD4 和 EGCG 在 PTC 中呈低表达。相反, TPX2 属于一种微管相关蛋白, 其表达水平可提示 PTC 细胞的增殖能力, 在一定程度上反映细胞分化与凋亡的失衡, 进一步促进肿瘤的发生发展; 此外, TPX2 也能抑制肿瘤细胞的凋亡通路, 使肿瘤细胞的凋亡受阻。本研究结果也证

实 TPX2 在 PTC 中呈高表达。

本研究还对 PTC 患者弹性评分、SR 与 PDCD4、EGCG、TPX2 表达的相关性进行分析, 结果发现弹性评分、SR 与 PDCD4、EGCG 表达均呈负相关, 与 TPX2 表达均呈正相关(均 $P < 0.05$), 说明 PTC 弹性评分、SR 与甲状腺结节的恶性增殖具有一定关系。因此, 通过测量 PTC 的弹性评分和 SR 可在一定程度上反映细胞恶性增殖的生物学行为, 进一步说明超声弹性成像对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断具有一定价值。

本研究局限性: ①仅选取甲状腺良恶性结节的相关增殖基因; ②样本量较少, 今后需增加样本量及其他相关指标进一步分析。

综上所述, PTC 与甲状腺良性肿瘤的弹性评分和 SR 有显著差异, PTC 弹性评分和 SR 与 PDCD4、EGCG、TPX2 的表达均相关, 可在一定程度上反映 PTC 的恶性生物学行为, 对临床鉴别诊断甲状腺结节良恶性有重要价值。

参考文献

- [1] 徐丹凤, 王志利, 刘洋, 等. 超声弹性成像对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 977-981.
- [2] Chen X, Wu W, Chen X, et al. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha, activator protein-1, and programmed cell death 4 in diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(5): 6519-6526.
- [3] Singh AK, Sharma N, Ghosh M, et al. Emerging importance of dietary phytochemicals in fight against cancer: role in targeting cancer stem cells[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(16): 3449-3463.
- [4] 关善斌, 黄新若, 李加伟, 等. TPX2 在甲状腺乳头状癌中的表达及其对甲状腺癌 KAT 细胞增殖能力的影响[J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(4): 551-555.
- [5] 杨捷, 余晓梅, 葛嘉, 等. 超声弹性成像评估对桥本甲状腺炎背景下甲状腺良恶性结节鉴别诊断效能分析[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(9): 778-781.
- [6] Jin XZ, Lu WW, Zhang HF, et al. Comparative study on the diagnostic values of different ultrasound technologies for malignant thyroid nodules[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 910-914.
- [7] Yang J, Song Y, Wei W, et al. Comparison of the effectiveness of ultrasound elastography with that of conventional ultrasound for differential diagnosis of thyroid lesions with suspicious ultrasound features[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3515-3521.
- [8] Chen Z, Yuan YC, Wang Y, et al. Down regulation of programmed cell death 4 (PDCD4) is associated with aromatase inhibitor resistance and a poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(1): 29-39.
- [9] Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, et al. The PDCD4/mir-21 pathway in medullary thyroid carcinoma[J]. Hum Pathol, 2015, 46(1): 50-57.
- [10] Wu D, Liu Z, Li J, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits the growth and increases the apoptosis of human thyroid carcinoma cells through suppression of EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019, 28(2): 43.

(收稿日期: 2020-12-28)