

剪切波弹性成像参数联合血清中期因子、胸苷激酶 1、促甲状腺素与甲状腺球蛋白比值鉴别诊断甲状腺结节的临床价值

柯淑丽 胡 兵 车鹏飞 王 凡 向小蔚 胡莉莉

摘 要 目的 探讨剪切波弹性成像(SWE)参数联合血清中期因子(MK)、胸苷激酶 1(TK1)、促甲状腺素与甲状腺球蛋白比值(TSH/Tg)鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床价值。方法 选取我院经术后病理结果或穿刺结果证实的甲状腺结节患者 129 例,均为单发病灶,其中良性组 98 例,恶性组 31 例,均行 SWE 检查及血清 MK、TK1、TSH、Tg 检测,比较两组 SWE 参数[杨氏模量最小值(Emin)、最大值(Emax)、平均值(Emean)],以及血清 MK、TK1、TSH/Tg 的差异。应用 Logistic 回归分析建立 SWE 参数联合血清 MK、TK1、TSH/Tg 的诊断模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型鉴别甲状腺结节良恶性的诊断效能。结果 与良性组比较,恶性组 Emax、Emin、Emean 及血清 MK、TK1、TSH/Tg 均升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。应用 Logistic 回归分析建立 SWE 参数联合血清 MK、TK1、TSH/Tg 的诊断模型为: $\text{Logit}(P) = -0.069 + 0.101 \times \text{Emean} + 0.353 \times \text{血清 MK} + 0.328 \times \text{血清 TK1} + 0.882 \times \text{血清 TSH/Tg}$; ROC 曲线分析显示,该模型鉴别诊断甲状腺结节良恶性的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为 0.864、83.87%、85.71%,其鉴别诊断甲状腺结节良恶性的 AUC 高于各指标单独使用(0.756、0.719、0.709、0.732),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 SWE 参数联合血清 MK、TK1、TSH/Tg 在鉴别诊断甲状腺结节良恶性中有一定的临床价值。

关键词 剪切波弹性成像;甲状腺结节,良恶性;血清中期因子;血清胸苷激酶 1;促甲状腺素与甲状腺球蛋白比值 [中图法分类号]R445.1;R736.1 [文献标识码]A

Clinical value of shear wave elastography combined with serum midkine, thymidine kinase 1, ratio of thyrotropin and thyroglobulin in the differential diagnosis of thyroid nodules

KE Shuli, HU Bing, CHE Pengfei, WANG Fan, XIANG Xiaowei, HU Lili

Department of Ultrasound, Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Hubei 443001, China

ABSTRACT Objective To investigate the clinical value of shear wave elastography (SWE) combined with serum midkine (MK), thymidine kinase 1 (TK1), ratio of thyrotropin and thyroglobulin (TSH/Tg) in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. **Methods** A total of 129 patients with thyroid nodules confirmed by postoperative pathological or puncture results in our hospital were selected, all of whom were single lesions. Among them, 98 cases were in the benign group and 31 cases in the malignant group, all of whom underwent SWE examination and serum MK, TK1, TSH and Tg detection. SWE parameters [minimum Young's modulus (Emin), maximum Young's modulus (Emax) and average Young's modulus (Emean)], and the serum MK, TK1 and TSH/Tg were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to establish a diagnostic model of SWE parameter and serum MK, TK1, TSH/Tg. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the differential diagnosis value of the model for benign and malignant thyroid nodules. **Results** The Emax, Emin, Emean and the serum MK, TK1, TSH/Tg in the malignant group were significantly increased compared with the benign group, the difference were statistically significant (all $P < 0.05$). Diagnosis model of SWE parameters combined with serum MK, TK1, TSH/Tg established by Logistics regression analysis was: $\text{Logit}(P) = -0.069 + 0.101 \times \text{Emean} + 0.353 \times \text{MK} + 0.328 \times \text{TK1} + 0.882 \times \text{TSH/Tg}$. ROC

curve analysis showed that the area under curve (AUC), sensitivity and specificity of the model in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules were 0.864, 83.87% and 85.71%, and the AUC was significantly higher than the above indicators used alone (0.756, 0.719, 0.709, 0.732), with statistical significance (all $P < 0.05$). **Conclusion** The combination of SWE parameter and serum MK, TK1, TSH/Tg has certain clinical value in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules.

KEY WORDS Shear wave elastography; Thyroid nodule, benign and malignant; Serum midkine; Serum thymidine kinase 1; Ratio of thyrotropin and thyroglobulin

甲状腺结节为内分泌系统常见病,触诊检出率仅 4%~8%,常规超声检查检出率可达 68%^[1]。准确判断甲状腺结节良恶性对指导临床合理治疗具有重要意义。常规超声检查是甲状腺结节的首选辅助方法,但其特异度较低,且不同性质结节的二维超声表现有一定重叠^[2],易漏误诊。剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)能反映肿瘤病变生物学特性,对于甲状腺结节良恶性具有一定的鉴别诊断价值,但其单独应用于甲状腺结节性质的鉴别仍存在一定局限性^[3]。血清学检测是一种定量试验方法,具有方便快捷、高效省时、适用性广等优点,现已广泛应用于恶性肿瘤诊疗中^[4]。中期因子(MK)属于分泌型肝素结合生长因子,在健康人群外周血和组织内的水平极低,但在恶性肿瘤患者中呈增高水平,与包括甲状腺癌在内的诸多恶性肿瘤形成、进展关系密切^[5]。胸苷激酶 1(TK1)是合成脱氧核糖核酸(DNA)过程中所需的关键限速酶,与细胞异常增殖相关,在甲状腺癌中高表达,并与肿瘤转移和术后放射性¹³¹I 疗效相关^[6]。促甲状腺素(TSH)是刺激甲状腺增长的重要激素,甲状腺球蛋白(Tg)是由甲状腺滤泡上皮细胞合成的一种大分子糖蛋白,既往研究^[7]表明 TSH/Tg 为甲状腺癌的独立危险因素。本研究通过探讨 SWE 参数联合血清 MK、TK1、TSH/Tg 鉴别诊断甲状腺结节良恶性的价值,旨在为临床诊疗提供参考和指导。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 5 月到 2022 年 5 月我院经术后病理或穿刺病理结果确诊的甲状腺结节患者 129 例,均为单发病灶;良性组 98 例,男 36 例,女 62 例,年龄 32~78 岁,平均(45.63±3.99)岁;其中甲状腺腺瘤 46 例,结节性甲状腺肿 27 例,甲状腺炎性结节 13 例,甲状腺囊肿 12 例;TI-RADS 3 类 41 例、4A 类 28 例、4B 类 26 例、4C 类 3 例;恶性组 31 例,男 11 例,女 20 例,年龄 30~76 岁,平均

(46.56±3.74)岁;其中甲状腺乳头状癌 24 例(包括颈部中央区淋巴结转移 11 例),甲状腺滤泡状癌 4 例,未分化癌 2 例,髓样癌 1 例;TI-RADS 3 类 1 例、4A 类 2 例、4B 类 3 例、4C 类 15 例、5 类 10 例。两组性别比和年龄比较差异均无统计学意义。纳入标准:①均为单发结节,并行超声引导下穿刺或手术治疗;②TI-RADS 分类^[8]≥3 类;③超声、病理、实验室检查资料均齐全;④结节最大径 5~40 mm。排除标准:妊娠期或哺乳期妇女、完全钙化或囊性部分>50% 结节、合并其他肿瘤疾病或免疫系统疾病、术前有放化疗史或颈部手术史,以及图像质量不佳者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. SWE 检查:使用 Philips EPIQ 5 彩色多普勒超声诊断仪, eL18-4 线阵探头,频率 1~18 MHz;配备 SWE 功能。患者取仰卧位,充分暴露颈部位置,常规超声观察甲状腺结节的位置、数目、大小、边界、内部回声、内部血流状况等^[8];选取甲状腺纵切面,启动 SWE 模式,取样框包括结节及其邻近正常甲状腺组织,嘱患者屏住呼吸且避免吞咽,探头静置,待取样框内颜色充填,且未见明显的压迫伪像时冻结图像,依据目标结节大小调节取样框大小,获取结节杨氏模量最小值(E_{min})、最大值(E_{max})、平均值(E_{mean}),各结节均重复测量 3 次取平均值。以上操作均由 2 名高年资副主任医师完成。

2. 血清学指标检测:空腹采集患者静脉血 3 ml, 3000 r/min 离心处理 5 min 后将血清分离,检测血清 MK、TK1、TSH、Tg。MK、TK1 使用酶联免疫吸附法检测,仪器为赛默飞 Thermo Scientific MK3 酶标仪(上海佐明机械设备贸易有限公司提供),试剂盒由上海钰博生物科技有限公司提供;TSH、Tg 使用化学发光免疫分析法检测,仪器为 TESMI i100 全自动化学发光免疫分析仪(上海透景生命科技股份有限公司提供),试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或 t' 检验。应用Logistic回归分析构建SWE参数联合血清MK、TK1、TSH/Tg的诊断模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型鉴别甲状腺结节良恶性的诊断效能;曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组SWE参数、血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	SWE参数(kPa)			血清学指标		
	E _{max}	E _{min}	E _{mean}	MK(ng/ml)	TK1(μmol/L)	TSH/Tg
良性组	32.3±5.2	18.2±4.3	26.4±3.6	1.49±0.32	1.37±0.29	0.03±0.01
恶性组	53.6±6.3	34.9±3.6	41.8±5.2	3.50±0.81	5.42±1.08	0.05±0.01
t 值	-18.863	-19.550	-15.365	-13.487	-20.645	-9.706
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SWE:剪切波弹性成像;E_{max}:杨氏模量最大值;E_{min}:杨氏模量最小值;E_{mean}:杨氏模量平均值;MK:中期因子;TK1:胸苷激酶1;TSH/Tg:促甲状腺素与甲状腺球蛋白比值

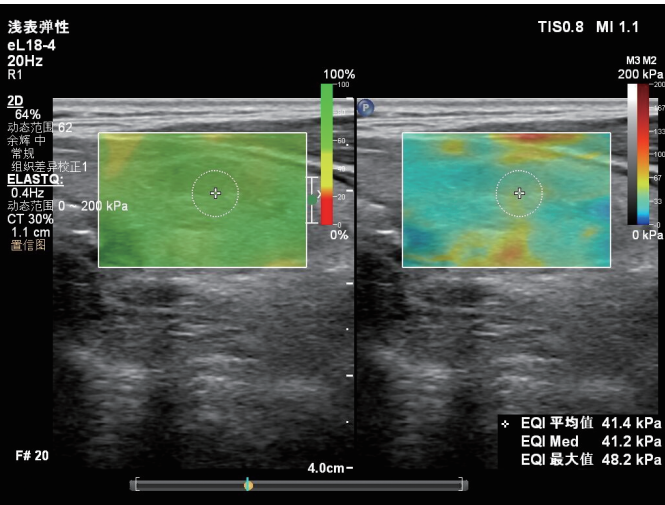


图1 恶性组患者(女,55岁,病理示甲状腺乳头状癌)SWE图

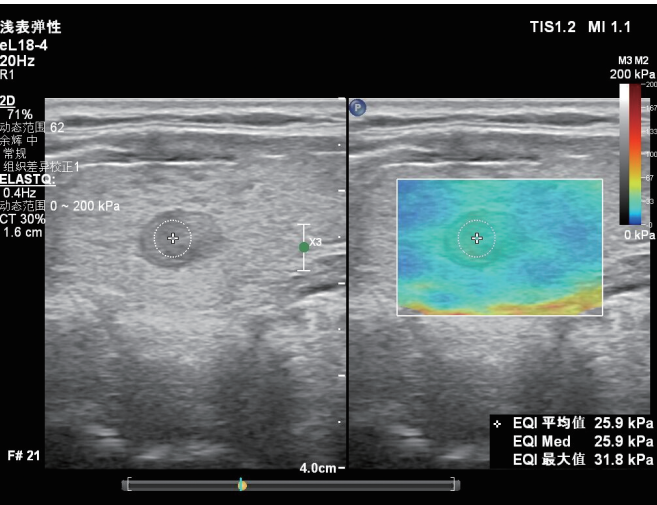


图2 良性组患者(女,56岁,病理示结节性甲状腺肿)SWE图

二、SWE参数及血清MK、TK1、TSH/Tg单独及联合应用鉴别甲状腺结节良恶性的诊断效能

SWE参数包括E_{max}、E_{min}、E_{mean},后者为前二者的衍生参数,互有强共线性。考虑后续回归预测模型的构建规范(强共线指标纳入模型会导致回归极不稳健),故仅纳入E_{mean}。Logistic回归分析显示,E_{mean}与血清MK、TK1、TSH/Tg联合诊断模型为:Logit(P)=-0.069+0.101×E_{mean}+0.353×血清MK+0.328×血清TK1+0.882×血清TSH/Tg。见表2。ROC曲线分析显示,该模型鉴别

结果
一、两组SWE参数、血清学指标比较
与良性组比较,恶性组E_{max}、E_{min}、E_{mean},以及血清MK、TK1、TSH/Tg均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1和图1,2。

诊断甲状腺结节良恶性的AUC为0.864(95%可信区间:0.801~0.912),高于E_{mean}、血清MK、TK1、TSH/Tg单独应用,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3和图3。

表2 Logistic回归分析

变量	β 值	S.E.值	Wald χ^2 值	P 值	OR值(95%可信区间)
常数项	-0.069	0.029	5.576	0.018	-(-)
E _{mean}	0.101	0.026	15.678	0.000	1.106(1.052~1.163)
血清MK	0.353	0.116	9.234	0.002	1.424(1.134~1.787)
血清TK1	0.328	0.088	13.949	0.000	1.388(1.169~1.649)
血清TSH/Tg	0.882	0.330	7.159	0.007	2.415(1.266~4.609)

表3 E_{mean}、血清MK、TK1、TSH/Tg单独及联合应用鉴别甲状腺结节良恶性的诊断效能

方法	AUC(95%可信区间)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	准确率(%)
E _{mean}	0.756(0.555~0.942)	35.7	74.19	75.51	0.497	75.2
血清MK	0.719(0.503~0.938)	2.27 ng/ml	70.97	73.47	0.445	72.9
血清TK1	0.709(0.440~0.978)	3.08 pmol/L	67.74	73.47	0.412	72.1
血清TSH/Tg	0.732(0.538~0.912)	0.04	74.19	58.16	0.426	69.8
联合诊断模型	0.864(0.801~0.912)	5.4	83.87	85.71	0.696	85.3

AUC:曲线下面积

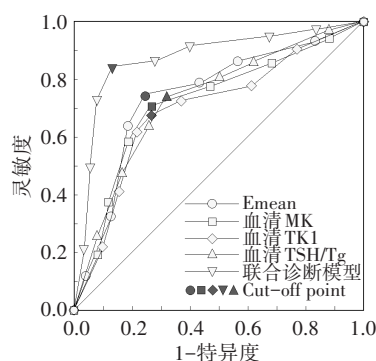


图3 Emean、血清MK、TK1、TSH/Tg单独及联合应用鉴别甲状腺结节良恶性的ROC曲线图

讨 论

甲状腺结节为甲状腺局部异常生长所致的病变,病因包括遗传因素、碘摄入异常、电离辐射等。甲状腺良性结节多不影响患者健康,经规范化治疗后几乎可痊愈;对于甲状腺恶性结节,癌灶若未扩散、转移,手术治疗后预后多较好,而癌灶转移者病程多处于中晚期,即便采取积极的综合疗法,患者远期生存率仍不太乐观。因此,早期鉴别诊断甲状腺结节良恶性是临床制定治疗策略和改善患者预后的关键。二维超声操作简便,但易受位置、亮度等因素干扰使图像失真,影响诊断结果;彩色多普勒超声能够进一步改善图像质量并提高分辨率,清晰获取甲状腺血流特征,但对甲状腺结节性质判断的灵敏度较低^[9]。SWE是一项以评价组织硬度为主的超声技术,可通过检查不同组织硬度差异对病灶性质进行鉴别诊断,具有实时性强、受主观因素影响小、可重复性良好、诊断范围广等特点^[10]。杨氏模量值为SWE检查中反映组织硬度的单位,其数值越大表明组织越硬^[11]。本研究结果显示,恶性组E_{max}、E_{min}、E_{mean}均高于良性组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),分析原因为甲状腺良性结节组织主要由滤泡细胞组成,内部充满胶质成分,组织质地较软;而甲状腺恶性结节组织分支较多,间质多含纤维、血管及钙化小体,组织硬度较高。本研究ROC曲线分析显示,SWE参数鉴别诊断恶性甲状腺结节的AUC、灵敏度、特异度分别为0.756、74.19%、75.51%,表明其单独诊断甲状腺良恶性结节的特异度和灵敏度均不高。究其原因可能与E_{mean}检测易受结节位置、钙化、大小、囊性改变等因素影响有关,故其单独诊断甲状腺结节良恶性具有一定局限性。

血清学指标临床检测方便,已广泛应用于肿瘤疾病早期诊断中。MK是一种肝素结合生长因子(富含半胱氨酸),也是血管形成诱导因子之一,可刺激血管

内皮增殖,促进肿瘤新生血管形成,协助肿瘤细胞浸润与转移。与肿瘤旁正常组织相比,MK在多种恶性肿瘤病灶组织内为高表达,如乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌等。研究^[12]发现,MK在分化型甲状腺癌中呈高表达,其水平与肿瘤新生微血管形成相关。本研究结果显示,恶性组血清MK高于良性组($P<0.05$),这可能与MK的促细胞增殖、促有丝分裂、促血管生成、抗细胞凋亡等特性有关^[13]。TK1存在于细胞质内,是嘧啶代谢过程中的一种关键酶,参与DNA合成,并与细胞异常增殖关系十分密切,为恶性肿瘤发病的始动环节之一。研究^[14-15]表明,恶性肿瘤患者血清TK1明显升高,且血清TK1在甲状腺癌诊断、治疗效果监测和预后评估方面均具有一定应用价值。本研究结果显示,恶性组血清TK1高于良性组($P<0.05$),分析原因为恶性肿瘤细胞增殖处于异常、失控状态,此时细胞质内TK1较高,当癌细胞坏死后释放入血,外周血中即可检出高水平的TK1。TSH是由腺垂体分泌释放的激素,具有促进甲状腺滤泡上皮增生及甲状腺激素分泌释放的作用,研究^[16]表明高水平的TSH可使甲状腺肿瘤发病率显著增加,且能促进癌灶向邻近组织浸润转移,推测其可能与TSH激活细胞内的基质金属蛋白酶及蛋白激酶C有关。甲状腺滤泡上皮细胞分泌的Tg为一种大分子糖蛋白,TSH、碘缺乏等因素均可刺激其产生,Tg分泌受TSH调控,若无TSH刺激,极少Tg被释放到血循环中。在可疑滤泡性肿瘤中,Tg可作为鉴别甲状腺良性结节与甲状腺癌的分子标志物,Tg高水平可提示患癌风险增大^[17],但其诊断效能不高。TSH/Tg是一种新型评估指标,与甲状腺癌疗效、预后相关。本研究结果显示,恶性组血清TSH/Tg高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清TSH/Tg异常升高的患者可能存在甲状腺癌风险。

本研究ROC曲线分析显示,SWE参数、血清MK、TK1、TSH/Tg鉴别诊断甲状腺结节良恶性的AUC处于0.70~0.76,对鉴别甲状腺结节良恶性有一定诊断效能,但均不高;当上述指标联合应用时,AUC达0.864,灵敏度、特异度及准确率均较单一指标明显提高,即SWE参数联合血清MK、TK1、TSH/Tg可更为全面地反映甲状腺结节患者的病情。本研究SWE参数联合血清MK、TK1、TSH/Tg后漏诊5例,其中4例为甲状腺乳头状癌,1例为甲状腺滤泡状癌,可能与其个别亚型组织构成(如滤泡亚型主要由滤泡构成,纤维化不明显)或个别恶性病变因坏死、液化等降低了组织硬度有关;误诊14例,其中甲状腺腺瘤9例,结节性甲状腺肿

3 例,甲状腺囊肿 1 例,甲状腺炎性结节 1 例,分析原因可能与部分良性结节出现了钙化、玻璃样病变等导致局部组织硬度增加,SWE 参数偏高有关;此外 SWE 参数还受仪器自带剪切波弹性算法、圆形感兴趣区放置位置、运动伪影等影响,进而一定程度上影响了诊断结果。血清学指标送检或检测过程中受电解质浓度、酸碱度、振荡幅度及温度等因素影响,可导致联合诊断时漏误诊。

综上所述,SWE 参数联合血清 MK、TK1、TSH/Tg 在鉴别诊断甲状腺结节良恶性中有一定的临床价值。但本研究纳入甲状腺恶性结节病例偏少,且未探讨影响甲状腺结节 SWE 参数及血清 MK、TK1、TSH/Tg 的因素,有待今后收集更多病例深入探讨。

参考文献

- [1] 叶蕾,李浩榕.良恶性甲状腺结节的分子鉴别诊断进展[J].诊断学理论与实践,2020,19(4):334-338.
- [2] 郭燕,李军普,周贵明.声触诊组织成像联合常规超声鉴别诊断甲状腺结节良恶性的临床价值[J].临床超声医学杂志,2021,23(10):765-768.
- [3] 黄靓,董晓秋,苗阔,等.剪切波弹性成像与实时组织弹性成像对甲状腺高度可疑恶性结节的诊断价值[J].中华地方病学杂志,2020,39(1):58-63.
- [4] 唐玲,张广.复发性甲状腺癌血清学标志物研究进展[J].中国实验诊断学,2019,23(2):341-342.
- [5] 张驰,石岚,王培培,等.血清中期因子、可溶性人类白细胞抗原-G 在甲状腺癌中的诊断价值[J].癌症进展,2020,18(12):1232-1235.
- [6] 武鸿文,梅艳,王乔,等.血清 MIP-1 α 、S-TK1 对于甲状腺癌术后放射性 ^{131}I 治疗效果评估的临床价值[J].中国癌症杂志,2021,31(11):1088-1095.
- [7] 刘欣迪,周青,朱远,等.甲状腺乳头状癌患者首次 ^{131}I 治疗前刺激性 Tg 与 TSH 比值与最佳治疗反应的关系[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1646-1651.
- [8] Liu J, Guo Y, Xiao J, et al. Comparison of the efficacy and safety of the American Thyroid Association Guidelines and American College of Radiology TI-RADS[J]. Endocr Pract, 2021, 27(7): 661-667.
- [9] 范雪.甲状腺结节的超声诊断新进展[J].医学综述,2014,20(11):2041-2044.
- [10] Wildeboer RR, Mannaerts CK, van Sloun RJG, et al. Automated multiparametric localization of prostate cancer based on B-mode, shear-wave elastography, and contrast-enhanced ultrasound radiomics[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 806-815.
- [11] 孔岩,闫明寰,丁远,等.乳腺良恶性结节超声与剪切波弹性成像参数的临床价值[J].中国现代医生,2021,59(23):617-618.
- [12] 卫文俊,王玉蓉,陶霖玉,等.中期因子在分化型甲状腺癌组织中的表达与微血管生成的关系及意义[J].广东医学,2014,35(4):566-568.
- [13] 栾兆吉,诸兰艳.中期因子在肺癌中的研究进展[J].国际呼吸杂志,2010,30(4):229-233.
- [14] 张亮杰,王显斌,刘俊.乳腺癌血清 TPS、TK1 表达与病理特点的关系[J].解放军医药杂志,2020,32(2):32-35,47.
- [15] 周国志,曹秀峰,朱斌,等.血清 TK1 的检测在甲状腺癌诊治中的临床意义[J].现代生物医学进展,2012,12(36):7083-7085.
- [16] 牛洁,葛明芹,任旖琳,等.甲状腺肿瘤患者血清炎症细胞因子表达情况及与甲状腺激素的相关性分析[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(4):452-456.
- [17] Lee EK, Chung KW, Min HS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(9): 1014-1018.

(收稿日期:2022-12-02)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平,鼓励基金资助课题(国家自然科学基金,国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定,将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时,在文中注明基金名称及编号,并附上基金证明材料。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部