

· 论著 ·

超声弹性成像联合血清VEGF、IL-17水平对甲状腺癌分化程度的鉴别效能

林德威 张周龙*

河南科技大学第一附属医院超声科(河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 分析超声弹性成像联合血清血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-17(IL-17)水平对甲状腺癌分化程度的鉴别效能。方法 回顾性研究本院收治的268例甲状腺癌患者的临床资料,参照临床判断结果将其分为中/高分化组(187例)、低分化组(81例)。比较两组患者超声弹性成像相关参数(弹性比值、蓝色面积比值)以及血清VEGF、IL-17水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声弹性成像、血清VEGF、IL-17单独及联合对甲状腺癌分化程度的鉴别价值。结果 中/高分化组的弹性比值、蓝色面积比值、血清VEGF和IL-17水平均低于低分化组($P<0.05$)。弹性比值、蓝色面积比值联合鉴别甲状腺癌分化程度的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为0.901、85.19%、87.70%,其中联合灵敏度高于单独单独鉴别,联合AUC高于单独鉴别($P<0.05$),特异度与单独鉴别相近;超声弹性成像参数联合血清VEGF、IL-17鉴别甲状腺癌分化程度的AUC、灵敏度、特异度分别为0.963、96.30%、84.49%,其中联合灵敏度高于单独单独鉴别,联合AUC高于单独鉴别($P<0.05$),特异度与单独鉴别相近。结论 超声弹性成像参数与血清VEGF、IL-17均可有效鉴别甲状腺癌分化程度,但其联合鉴别价值更高。

【关键词】甲状腺癌;超声弹性成像;血管内皮生长因子;白细胞介素-17;分化程度;鉴别效能

【中图分类号】R736.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.019

Efficacy of Ultrasound Elastography Combined with Serum VEGF and IL-17 Levels in the Differential Diagnosis of Thyroid Cancer Differentiation

LIN De-wei, ZHANG Zhou-long*

Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To analyze the differential efficacy of ultrasound elastography combined with serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-17 (IL-17) levels in the differentiation of thyroid cancer. *Methods* The clinical data of 268 patients with thyroid cancer admitted to our hospital were retrospectively analyzed. According to the results of clinical judgment, they were divided into medium/high differentiation group (187 cases) and low differentiation group (81 cases). The ultrasonic elastography related parameters (elastic ratio, blue area ratio) and serum VEGF and IL-17 levels were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the differential value of ultrasound elastography, serum VEGF and IL-17 in alone and combination to the differentiation degree of thyroid cancer. *Results* The elastic ratio, blue area ratio, and serum VEGF and IL-17 levels in the medium/high differentiation group were lower than those in the low differentiation group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of the combination of elastic ratio and blue area ratio in differentiating the degree of differentiation of thyroid cancer were 0.901, 85.19% and 87.70% respectively, and the combined sensitivity was higher than that of single identification, the combined AUC was higher than that of single identification ($P<0.05$), and the specificity was similar to that of single identification. The AUC, sensitivity and specificity of ultrasound elastography parameters combined with serum VEGF and IL-17 in differentiating the degree of differentiation of thyroid cancer were 0.963, 96.30% and 84.49% respectively, and the combined sensitivity was higher than that of single identification, the combined AUC was higher than that of single identification ($P<0.05$), and the specificity was similar to that of single identification. *Conclusion* Ultrasound elastography parameters and serum VEGF and IL-17 can effectively identify the degree of differentiation of thyroid cancer, but their combined identification value is higher.

Keywords: Thyroid Cancer; Ultrasonic Elastography; Vascular Endothelial Growth Factor; Interleukin-17; Degree of Differentiation; Identification Efficiency

甲状腺癌属于内分泌系统中较为普遍的恶性肿瘤类型,在所有恶性肿瘤中所占比例约为1%,临床手术治疗是缓解病情进展的关键方法,但大部分甲状腺癌诊断时已发生远处转移或已经侵犯周围结构,导致错过最佳手术时机^[1-2]。因此,早期鉴别甲状腺癌分化程度对提高患者生存率以及病情转归至关重要。手术病理学检查或活检是客观判断甲状腺癌分化程度的可靠方法,但因其具有创伤性,应用受限,因此需寻求能够早期有效、方便、无创地判断甲状腺癌分化程度的筛查工具。超声弹性成像主要通过真实、客观且量化反映附近组织与病灶弹性硬度的差别而为肿瘤病变定性提供鉴别依据^[3],目前已广泛应用于恶性肿瘤的病情评估以及临床初步筛查方面^[4],但部分肿瘤由于缺血、变性等,内部结构紊乱,超声鉴别时可出现漏诊和误诊。血清指标检测无创、便捷,目前已在恶性肿瘤等疾病的诊断中得以广泛应用。血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤发展进程中扮演重要角色,与甲状腺癌的侵袭、转移密切相关^[5]。研究表明^[6],慢性炎症反应参与肿瘤的发生、发展过程,并通过多种途径影响肿瘤的增殖、迁移等。白

细胞介素-17(IL-17)作为炎症因子与肺癌、甲状腺肿瘤等多种恶性肿瘤均有关^[7-8]。但超声弹性成像、VEGF、IL-17是否能够对甲状腺癌分化程度进行有效鉴别尚有待进一步研究。基于此,本研究通过分析超声弹性成像联合血清VEGF、IL-17对甲状腺癌分化程度的鉴别价值,以期临床诊治提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性研究本院2019年12月至2022年12月收治的268例甲状腺癌患者的临床资料,其中男189例,女79例;年龄38~69岁,平均(53.21 ± 8.32);肿瘤直径2~10cm,平均(3.78 ± 1.03)cm;乳头状癌、滤泡状癌分别为169例、99例;淋巴结转移167例;TNM分期Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期分别为98例、95例、75例。本研究经医院伦理委员会审核批准。

纳入标准:临床确诊为甲状腺癌,且留存癌组织;术前均行超声弹性成像检查与VEGF、IL-17检测;年龄<70岁;临床资料完整。排除标准:心、肝、肾等脏器相关疾病;术前进行放疗;

【第一作者】林德威,男,住院医师,主要研究方向:超声诊断(肌骨、浅表、腹部、心血管、妇科等)。E-mail: lindewei90@sina.com

【通讯作者】张周龙,男,主任医师,主要研究方向:腹部、浅表、介入。E-mail: 277893011@qq.com

伴有甲状腺功能亢进、甲状腺弥漫性病变；伴有感染性或血液系统相关疾病；检查前近三个月有激素或免疫类药物服用史；伴有其他恶性肿瘤；伴有免疫性疾病；伴有骨关节炎。

1.2 方法

1.2.1 超声弹性成像检查 采用声科Aiplorer超声仪器(深圳开立生物医疗)进行检查,选取探头频率为4~15MHz。检查姿势采取仰卧位,完全展现颈部,通过实施常规超声检查程序了解甲状腺结节相关形态及血流分布等情况；其次通过弹性超声成像检查程序,以结节为中心选择感兴趣区(ROI),ROI涵盖目标结节、周围正常组织,检查时调整探头垂直于皮肤,轻按探头并控制频率在2~4次/s,观察显示屏图像,直到“弹簧”图标显示为绿色,继续维持当前状态3~4s,从而得到稳定图像,反复实施三次。分析图像选择两位具分析经验医师,意见出现分歧时请主任医师复审决定。弹性比值:手动圈定成像上对照区域以及ROI(包括全部病灶),两者深度和面积尽量保持一致,机载软件自动获取对照区与ROI对比的弹性比值；蓝色面积比值:勾画出结节及蓝色区域轮廓,软件自动计算蓝色区域/整个ROI的数值。上述参数均测量3次,取平均值。

1.2.2 血清VEGF、IL-17检测 收集患者空腹静脉血4mL,3000r/min离心10min,分离取血清,-80℃保存。采用酶联免疫吸附法(美国Abcam)测定血清VEGF和IL-17水平,操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.3 甲状腺癌患者分组情况 对切除的组织做病理切片,诊断由高年资医师(两位)使用显微镜观察组织切片确定,根据细胞分裂的异常现象判断低、中、高分化。依据诊断结果将甲状腺癌患者分为低分化组(81例)和中/高分化组(187例)。

1.3 观察指标 (1)比较中/高分化组、低分化组超声弹性成像的相关参数,包括弹性比值以及蓝色面积比值；(2)比较中/高分化

组、低分化组血清VEGF及IL-17水平；(3)超声弹性成像参数对甲状腺癌分化程度的鉴别价值。统计灵敏度、特异度、最佳截断值(cut-off值)、曲线下面积(AUC)和95%置信区间(95%CI)；(4)超声弹性成像参数、血清VEGF、IL-17单独及联合对甲状腺癌分化程度的鉴别价值,其中任一项鉴别为低分化甲状腺癌即认为联合鉴别为低分化甲状腺癌。

1.4 统计学方法 以SPSS 26.0统计学软件行数据分析,以“ $\bar{x} \pm s$ ”描述计量资料,采用t检验；以“n/%”描述计数资料,采用 χ^2 检验；超声弹性成像、血清VEGF、IL-17单独及联合检测对甲状腺癌分化程度的鉴别价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中/高分化组、低分化组超声弹性成像的相关参数比较 中/高分化组的弹性比值和蓝色面积比值均低于低分化组($P<0.05$),见表1。

2.2 中/高分化组、低分化组血清VEGF、IL-17水平比较 中/高分化组的血清VEGF和IL-17水平均低于低分化组($P<0.05$),见表2。

2.3 超声弹性成像参数对甲状腺癌分化程度的鉴别价值 弹性比值、蓝色面积比值联合鉴别甲状腺癌分化程度的灵敏度均高于单独鉴别,AUC均高于单独诊断($Z=2.549, P=0.011; Z=2.204, P=0.028$),特异度均与单独鉴别相近。见表3、图1。

2.4 超声弹性成像参数、血清VEGF、IL-17单独及联合对甲状腺癌分化程度的鉴别价值 超声弹性成像参数联合血清VEGF、IL-17鉴别甲状腺癌分化程度的灵敏度均高于单独诊断,AUC均高于单独诊断($Z=2.969, P=0.003; Z=3.240, P=0.001; Z=3.484, P=0.001$),特异度均与单独鉴别相近。见表4、图2。

表1 中/高分化组和低分化组弹性比值和蓝色面积比值比较			
组别	例数	弹性比值	蓝色面积比值(%)
中/高分化组	187	1.55±0.26	41.48±9.36
低分化组	81	1.92±0.47	53.20±12.63
t		8.249	8.430
P		<0.001	<0.001

表2 中/高分化组、低分化组血清VEGF、IL-17水平比较(pg/mL)			
组别	例数	VEGF	IL-17
中/高分化组	187	353.96±14.13	17.12±1.21
低分化组	81	377.54±20.69	18.67±1.50
t		10.821	8.936
P		<0.001	<0.001

表3 超声弹性成像参数单独及联合对甲状腺癌分化程度的鉴别价值

指标	cut-off值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
弹性比值	1.78	71.60(58/81)	88.77(166/187)	0.794	0.740~0.841
蓝色面积比值	51.07%	69.14(56/81)	91.44(171/187)	0.815	0.763~0.860
联合	--	85.19(69/81)	87.70(164/187)	0.901	0.859~0.934

表4 超声弹性成像参数、血清VEGF、IL-17单独及联合对甲状腺癌分化程度的鉴别价值

指标	cut-off值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
超声弹性成像	--	85.19(69/81)	87.70(164/187)	0.901	0.859~0.934
血清VEGF	361.74pg/mL	87.65(71/81)	85.03(159/187)	0.868	0.822~0.906
IL-17	18.31pg/mL	82.72(67/81)	88.77(166/187)	0.846	0.797~0.887
联合	--	96.30(78/81)	84.49(158/187)	0.963	0.933~0.982

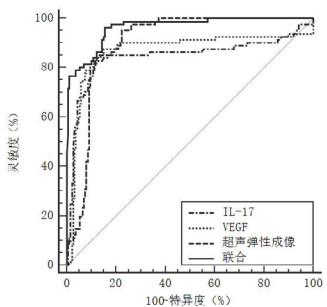
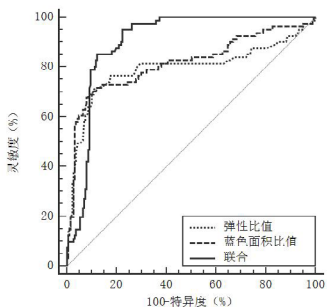


图1 超声弹性成像参数单独及联合对甲状腺癌分化程度鉴别价值ROC曲线。图2 超声弹性成像参数、血清VEGF、IL-17单独及联合对甲状腺癌分化程度鉴别价值的ROC曲线。

3 讨论

甲状腺癌包括滤泡状癌、乳头状癌等多种类型,近年来相关统计学资料显示^[9],其发病率呈逐年增加,尤其常见于女性,现已严重威胁患者生命健康。现阶段病理组织检查已被医学界广泛认可为诊断甲状腺癌的“金标准”,然而由于该检查方法具有侵入性,存在一定风险和临床局限性^[10]。因此,寻求安全、高效鉴别甲状腺分化程度的手段对指导临床治疗具有重要意义。

本研究结果显示,中/高分化组的弹性比值和蓝色面积比值均低于低分化组,提示甲状腺癌分化程度越低,超声弹性成像的弹性比值和蓝色面积比值越高。超声弹性成像可通过各组织中超声反射回波的差异,通过运用灰阶或彩色等方式可将检测结果编码成像,定量化显示目标组织硬度,该种技术手段不仅有助于降低评估过程中主观因素影响,还可精确分析各组织间细微硬度差别,提高诊断可靠性和准确性^[11]。肿瘤的恶性程度与结节组织硬度呈显著正相关^[12],而弹性比值和蓝色面积比值均可有效反映病变区域与正常组织间的相对硬度,且临床研究皆表明其数值大小与肿瘤恶性程度呈正相关^[13-14],因此分化程度越低,弹性比值和蓝色面积比值越大。本研究结果显示,弹性比值联合蓝色面积比值鉴别甲状腺癌分化程度的AUC、灵敏度、特异度分别为0.901、85.19%、87.70%,表明超声弹性成像对甲状腺癌分化程度具有一定的鉴别价值。文献报道^[15],蓝色面积比值、弹性比值与甲状腺癌的肿瘤细胞促增殖基因呈正相关,可有效反映甲状腺癌的增殖、侵袭以及自噬活性,表明在评估甲状腺分化程度方面超声弹性成像具有较高的应用价值。但由于低、中/高分化甲状腺癌的图像特征间可能存在一定程度交叉、重叠,从而限制超声弹性成像临床应用,难以提供更为深入的病灶信息,在判断分化程度过程中可出现误诊或漏诊,因此临床需结合多种因素进行联合鉴别。

本研究结果显示,低分化组血清VEGF和IL-17水平均低于中/高分化组,表明血清VEGF和IL-17与肿瘤的发生发展密切相关。既往研究显示^[16],肿瘤快速生长、转移与新生血管管壁变薄、新生毛细血管形成等相关。VEGF是由两条相对分子质量为23000的单链组成的蛋白质,可特异性促进血管生成以及血管内皮细胞分裂,具有维持血管完整和正常状态的功能,在肿瘤生物学行为以及肿瘤基质血管形成中均扮演着重要角色^[17]。VEGF水平上调会显著促进肿瘤区域血管内皮细胞增殖,为肿瘤提供充分氧气和养分,引起肿瘤生长和扩散,促进上皮间充质转化、细胞增殖以及细胞迁移^[18],导致肿瘤进行分化。白介素在炎症的发生及转归中起重要的调节作用,IL-17为白介素家族的成员,由CD8⁺T细胞、吞噬细胞等多种细胞产生。IL-17因受肿瘤微环境影响会在不同类型、不同疾病发展进程的肿瘤中表现出相应状态,这种状态改变使得IL-17在肿瘤进展中扮演着复杂角色^[19]。既往研究显示^[20],甲状腺分化程度降低,IL-17水平则呈现上升趋势,本研究与该文献共同表明IL-17与甲状腺癌分化程度密切相关。究其原因,IL-17参与患者机体免疫调节生物学过程,可诱导及调节机体分泌促炎因子、生长因子等,从而调控多种免疫应答反应,诱导肿瘤相关巨噬细胞聚集,加快肿瘤的发生和发展,促进肿瘤分化程度。本研究ROC分析显示,血清VEGF、IL-17鉴别甲状腺癌分化程度的AUC、灵敏度、特异度分别为0.868、87.65%、85.03%以及0.846、82.72%、88.77%,提示两者均可鉴别甲状腺癌分化程度。VEGF、IL-17作为血清学指标已多次被临床应用于甲状腺癌的研究中,故临床可通过检测两者水平变化判断甲状腺癌的分化程度,但其单独检测均存在一定缺陷,可能出现漏诊、误诊等情况。

本研究进一步将超声弹性成像联合血清VEGF、IL-17对甲状腺癌分化程度的鉴别价值进行分析,结果显示联合鉴别的灵敏度和AUC均高于其单独鉴别,特异度与单独鉴别比较无明显差异,提示三者联合鉴别临床价值更佳。超声成像凭借其无损伤、简便、经济实惠等特点,已成为检查甲状腺癌的首选检查方法,但

由于部分肿瘤表现复杂,仅靠主观判断难以对肿瘤进行准确判断,若在超声检测的基础上联合其他实验室指标检测,有利于提高甲状腺癌分化程度的鉴别^[21]。本研究中三者联合鉴别可从组织硬度、血流情况以及炎性反应三个方面对甲状腺癌分化程度进行鉴别,在未明显降低特异度的同时有效提升鉴别的灵敏度,进而提高鉴别的临床应用价值。

综上所述,超声弹性成像、血清VEGF、IL-17均对甲状腺癌分化程度具有一定鉴别价值,但三者联合鉴别价值更高,可为临床早期鉴别提供参考依据。

参考文献

- [1] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [2] Han L, Li W, Li Y, et al. Total thyroidectomy is superior for initial treatment of thyroid cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(5): e170-e175.
- [3] Shi J, Chen L, Wang B, et al. The value of ultrasound elastography combined with multi-parameters in the diagnosis of BI-RADS 4 breast lesions [J]. *Technol Health Care*, 2022, 30(5): 1077-1089.
- [4] Weismann C. Sonoelastographie der mamma Ultrasound elastography techniques in breast cancer [J]. *Radiologe*, 2021, 61(2): 170-176.
- [5] Bariya D, Mishra SP, Akshay BR, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor expression and thyroid stimulating hormone level in benign and malignant thyroid lesions [J]. *J Family Med Prim Care*, 2022, 11(6): 2565-2572.
- [6] Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(10): 653-667.
- [7] Nicola S, Ridolfi I, Rolla G, et al. IL-17 promotes nitric oxide production in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4572.
- [8] 魏伟, 赵黎. 甲状腺癌患者血清IL-17、SIL-2R及TG水平及其临床意义分析 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(2): 24-27.
- [9] 王冰, 郝洪庆, 万政, 等. 单中心9662例甲状腺癌流行病学特征及临床病理特征分析 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(4): 342-347.
- [10] Liu Y, Li S, Yun M, et al. Preoperative evaluation of central lymph nodes in papillary thyroid carcinoma using high-resolution ultrasound and shear-wave elastography [J]. *Ultrasound Q*, 2021, 37(4): 336-342.
- [11] Shibata M, Ishikawa A, Ishii J, et al. Stiffness of tongue squamous cell carcinoma measured using strain elastography correlates with the amount of collagen fibers in the tumor [J]. *Oral Radiol*, 2022, 38(2): 278-287.
- [12] 韩路, 徐家慧, 俞秋雨, 等. 超声弹性成像参数联合血清MMP-9、HMGB-1、TG诊断甲状腺癌临床价值及与淋巴结转移的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(2): 160-164, 169.
- [13] Tang GX, Xiao XY, Xu XL, et al. Diagnostic value of ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant axillary lymph nodes: a meta-analysis [J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(6): 481.
- [14] 陈沛芬, 赖瑾瑜, 陈俊君. 超声弹性成像参数与血浆miR-663、miR-221诊断乳头状甲状腺癌的价值及其病理学基础分析 [J]. *山东医药*, 2021, 61(17): 78-81.
- [15] 徐林霞, 王素萍, 徐国霞, 等. 超声弹性成像参数联合血清MK和VEGF对分化型甲状腺癌的诊断价值及与肿瘤恶性程度关系研究 [J]. *影像科学与光化学*, 2021, 39(1): 12-18.
- [16] 廉莹莹, 孙菲, 于静萍. 肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤新生血管生成的作用及其机制的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(5): 433-436.
- [17] Bariya D, Mishra SP, Akshay BR, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor expression and thyroid stimulating hormone level in benign and malignant thyroid lesions [J]. *J Family Med Prim Care*, 2022, 11(6): 2565-2572.
- [18] 刘美莲, 苏法铭, 李晓玲, 等. 血管内皮生长因子和促血管生成素2对甲状腺乳头状癌及颈部淋巴结转移的诊断价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(11): 1441-1444.
- [19] 方芳, 韩路, 方开峰. 超声参数联合血清VEGF、IL-17、sIL-2R对甲状腺癌的诊断效能及与病理特征的关联 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(8): 1027-1031.
- [20] 王惟, 张达容, 黄煜琪, 等. 甲状腺癌患者血清IL-17、IL-35、SIL-2R表达水平及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(4): 729-732.
- [21] Xiao Q, Jia Q, Tan J, et al. Serum biomarkers for thyroid cancer [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(9): 807-815.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)