

甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性

方开峰, 韩路, 丁关保

皖北煤电集团总医院超声科, 安徽 宿州 234000

摘要: **目的** 探讨甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管生成素-1 (ANG-1)、AG490、野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 (WIP1) 表达的相关性。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的 120 例甲状腺癌患者作为观察组,另选取本院同期收治的甲状腺良性结节患者 98 例作为对照组,均行甲状腺弹性超声检查、病灶组织基因检测,对比病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平,应用 Logistic 回归分析探究甲状腺癌发生有关影响因素,并对比两组剪切波速度比值、不同剪切波速度比值患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平,应用 Pearson 相关性分析甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性。**结果** 观察组病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平较对照组高,AG490 表达水平较对照组低 ($P < 0.05$);Logistic 回归分析结果显示,病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平均为甲状腺癌发生的重要危险因素,AG490 表达水平是甲状腺癌发生的保护因素 ($P < 0.05$);观察组剪切波速度比值高于对照组 ($P < 0.05$);剪切波速度比值 ≥ 3.14 患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平高于 < 3.14 患者,AG490 表达水平低于 < 3.14 患者 ($P < 0.05$);经 Pearson 相关性分析,甲状腺癌患者超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9 ($r = 0.569$)、ANG-1 ($r = 0.374$)、WIP1 ($r = 0.414$) 表达水平呈正相关 ($P < 0.05$),与 AG490 ($r = -0.675$) 表达水平呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 甲状腺癌患者剪切波速度比值呈异常升高状态,与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 水平呈正相关,与 AG490 呈负相关,可为临床评估病灶组织生物学行为、制定针对性治疗方案提供可靠参考依据。

关键词: 甲状腺癌; 超声弹性成像; 剪切波速度比值; 基质金属蛋白酶-9; 血管生成素-1; AG490; 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1

中图分类号: R 736.1 R 445.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)06-0764-05

Correlation between quantitative parameters of ultrasound elastography and expression of MMP-9, ANG-1, AG490 and WIP1 in thyroid cancer

FANG Kai-feng, HAN Lu, DING Guan-bao

Department of Ultrasound, General Hospital of Wanbei Coal Electricity Group, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the quantitative parameters of ultrasound elastography (UE) and the expressions of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), angiopoietin-1 (ANG-1), α -cyano-(3,4-hydroxy) n-benzylstyrene amine (AG490), wild-type p53-induced phosphatase-1 (WIP1) in patients with thyroid carcinoma. **Methods**

A total of 120 patients with thyroid carcinoma treated from June 2017 to June 2019 were selected as observation group, and 98 patients with benign thyroid nodules were served as control group in the same period. All patients underwent UE examination and gene detection of focus tissue. The expression levels of MMP-9, ANG-1, AG490 and WIP1 in focus tissues were compared between two groups. Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of thyroid carcinoma, and the ratio of shear wave velocity (V_s) and the expression levels of MMP-9, ANG-1, AG490 and WIP1 in the patients with different V_s ratio were compared between two groups. The relationships between quantitative parameters of UE and the expressions of MMP-9, ANG-1, AG490 and WIP1 were analyzed by Pearson correlation. **Results** The expression levels of MMP-9, ANG-1 and WIP1 in observation group were significantly higher than those in control group, and the expression level of AG490 was lower than that in control group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that MMP-9, ANG-1 and WIP1 were the important risk factors of thyroid cancer, and AG490 was the protective factor ($P < 0.05$). In

the patients with Vs ratio more than 3.14, the expression levels of MMP-9, ANG-1 and WIP1 increased, and AG490 decreased significantly compared with those in patients with Vs ratio lower than 3.14 ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis indicated that the quantitative parameters of UE were positively correlated with the expression levels of MMP-9 ($r = 0.569$), ANG-1 ($r = 0.374$) and WIP1 ($r = 0.414$) and was negatively correlated with the expression level of AG490 ($r = -0.675$) significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with thyroid carcinoma, Vs ratio is abnormally elevated and is positively correlated with the levels of MMP-9, ANG-1 and WIP1 and negatively correlated with AG490 level, which can provide reliable reference for clinical evaluation of the biological behavior of the focus tissue and formulation of targeted treatment plan.

Key words: Thyroid carcinoma; Ultrasound elastography; Shear wave velocity ratio; Matrix metalloproteinase-9; Angiopoietin-1; α -cyano- (3, 4-hydroxy) n-benzylstyrene amine AG490; Wild-type p53-induced phosphatase-1

Fund program: Public Welfare Research Linkage Plan Project of Science and Technology Department of Anhui Province (15011d04068)

甲状腺癌属于临床最常见头颈部恶性肿瘤疾病, 据相关资料统计显示, 其发生率在全身恶性肿瘤中占 1% 左右^[1-2]。超声弹性成像是临床诊断甲状腺癌的重要影像学方式, 可显示病变组织与正常组织之间弹性差异, 并呈现为定量参数即剪切波速度比值, 为评估病变性质提供有效信息^[3]。同时, 临床实践表明, 甲状腺癌病灶组织中新生血管形成、肿瘤细胞生长对其病情程度、病变性质具有直接影响^[4]。其中, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管生成素-1 (ANG-1) 具有加快肿瘤血管新生作用, 参与疾病发生、病情进展^[5-6]。野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 (WIP1) 属于肿瘤细胞促进因子, 可加快其增殖、分化^[7]。AG490 具有抑癌作用, 可通过抑制 JAK-STAT 信号通路, 达到抑制肿瘤细胞的目的^[8]。且上述指标均已证实与甲状腺癌病情程度密切相关。但目前仍缺乏超声弹性成像定量参数与甲状腺癌新生血管形成、肿瘤细胞生长之间关系的相关研究。基于此, 本研究分析甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性。详情如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月于本院诊治的 120 例甲状腺癌患者作为观察组, 另选取本院同期收治甲状腺良性结节患者 98 例作为对照组, 两组年龄、性别、肿瘤直径等一般资料相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。见表 1。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 观察组均经病理检查证实为甲状腺癌; 对照组均经病理检查确诊为甲状腺良性结节; 两组临床资料完整, 患者均知情本研究方案, 自愿签订知情承诺书。

1.2.2 排除标准 参与本研究前接受相关治疗者; 合并甲状腺弥漫性病变、桥本甲状腺炎、甲状腺功能亢进或减退等其他甲状腺疾病者; 临床资料缺失者; 妊娠期女性。

1.3 方法

1.3.1 超声弹性成像检查方法 选择购自西门子公司的彩色多普勒超声诊断仪 (型号为 Siemens Acuson S3000) 进行检查, 叮嘱患者充分显露颈部, 首先采用高频超声探头常规二维扫查甲状腺, 观察、记录甲状腺病灶大小、位置、边界、范围等情况, 再采用能量多普勒仔细观察病灶内血流分布情况, 选择感兴趣区, 切换为弹性成像模式, 将目标病灶放大至 2~3 倍, 指导患者平静呼吸, 待显示屏中彩色指示条稳定, 准确捕捉动态图像, 测量病变区域剪切波速度值 A、同层次正常甲状腺组织区域剪切波速度值 B, 计算剪切波速度比值 (A/B)。

1.3.2 病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平检测方法 经术后切除获取甲状腺病灶组织标本, 经荧光定量 PCR 法检测 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 基因表达量, 具体步骤如下: 组织碾磨、细胞裂解、沉淀清洗干燥总 RNA、测定 RNA 纯度、合成样品 cDNA、合成目标基因。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 [例 (%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
观察组	120	64 (53.33)	56 (46.67)	28 ~ 68 (51.13 \pm 7.03)	0.6 ~ 7 (3.92 \pm 0.51)
对照组	98	52 (53.06)	46 (46.94)	27 ~ 69 (52.39 \pm 6.55)	0.5 ~ 6 (3.83 \pm 0.45)
χ^2/t 值		0.002		1.357	1.366
P 值		0.968		0.176	0.173

1.4 观察指标 (1) 病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平。(2) 甲状腺癌发生有关影响因素的多元回归分析结果。(3) 两组剪切波速度比值。(4) 不同剪切波速度比值患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平。(5) 甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 24.0 分析处理数据。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用成组 t 检验; 计数资料以例(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 以 Logistic 回归分析探究甲状腺癌发生有关影响因素, Pearson 相关性分析探究甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平 观察组病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平较对照组高, AG490 表达水平较对照组低($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 甲状腺癌发生有关影响因素的多元回归分析结果 以是否发生甲状腺癌为因变量, 将患者年龄与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平作为自变量实施 Logistic 回归分析, 结果显示, 病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平均为甲状腺癌发生的重要危险因素, AG490 表达水平是甲状腺癌发生的保护因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.3 剪切波速度比值 观察组剪切波速度比值为 3.94 ± 0.53 ; 对照组剪切波速度比值为 1.92 ± 0.31 。观察组剪切波速度比值高于对照组, 差异有统计学意义($t = 33.350, P < 0.01$)。

2.4 不同剪切波速度比值患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平 剪切波速度比值 ≥ 3.14 患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平高于 < 3.14 患者, AG490 表达水平低于 < 3.14 患者($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性 经 Pearson 相关性分析可知, 甲状腺癌患者超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平呈正相关($P < 0.05$), 与 AG490 表达水平呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

甲状腺癌是一种临床常见恶性肿瘤疾病, 且发病

表 2 两组病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9	ANG-1	AG490	WIP1
观察组	120	131.42 ± 15.26	5.31 ± 0.75	74.29 ± 8.31	3.04 ± 0.53
对照组	98	99.52 ± 13.58	3.02 ± 0.51	101.25 ± 12.98	1.02 ± 0.16
t 值		16.126	25.749	18.570	36.387
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 甲状腺癌发生有关影响因素的多元回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
年龄	-0.271	1.276	0.045	0.679	0.763	0.625 ~ 0.931
MMP-9	1.005	0.327	9.454	0.000	2.733	1.428 ~ 5.231
ANG-1	0.947	0.520	3.313	0.025	2.577	1.329 ~ 4.996
AG490	-1.295	0.315	16.909	0.000	0.863	0.548 ~ 0.917
WIP1	1.349	0.279	23.378	0.000	3.854	2.528 ~ 5.874

表 4 不同剪切波速度比值患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

剪切波速度比值	例数	MMP-9	ANG-1	AG490	WIP1
≥ 3.14	91	135.21 ± 14.32	5.98 ± 0.94	68.87 ± 9.42	4.19 ± 0.62
< 3.14	29	119.84 ± 12.85	3.21 ± 0.57	91.30 ± 11.64	2.67 ± 0.34
t 值		5.154	14.989	10.528	12.589
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 甲状腺癌超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、AG490、WIP1 表达的相关性

指标	MMP-9		ANG-1		AG490		WIP1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
剪切波速度比值	0.569	0.018	0.374	0.012	-0.675	0.022	0.414	0.010

率呈现逐渐增长趋势, 防治形势较为严峻^[9]。目前, 随着医疗技术不断进步, 甲状腺癌检出率显著提高, 多数患者可获得较好预后, 且 5 年生存率较高, 但仍有部分患者发生早期转移, 从而导致预后不良或短期内死亡^[10-11]。因此, 临床针对甲状腺癌患者进行早期确诊并明确病情进展程度至关重要, 对制定治疗方案、改善预后情况具有重要意义。

超声弹性成像以不同组织弹性系数不一为基本原理, 通过反射回波信号强度差异判断病变组织内分子、微观结构等弹性与硬度情况^[12]。同时, 对受检器官发射相同能量等级声波时, 硬度较大的组织剪切波速度值会较高, 反之剪切波速度值会较低, 故剪切波速度比值是超声弹性成像的主要诊断依据^[13]。相关研究表明, 甲状腺良性病变组织硬度小、弹性好, 而恶性病变组织硬度大、弹性差, 通过测量剪切波速度比值可有效鉴别、诊断甲状腺良恶性病变^[14]。Xue 等^[15]研究证实, 甲状腺恶性结节弹性应变率比值明显高于良性结节。而本研究结果显示, 观察组剪切波速度比值高于对照组, 与上述研究变化趋势相同, 说明剪切波速度比值在甲状腺癌患者中呈异常升高状态, 在鉴别甲状腺病变性质方面具有较好应用价值。

虽然确定超声弹性成像对甲状腺病变性质的评估价值,但仍无法明确其对肿瘤生物学行为的判断价值。

肿瘤细胞增殖属于主要生物学行为之一,有报道称,在甲状腺癌发生、进展过程中,癌基因表达改变而致细胞异常增殖属于重要生物学特征^[16-17]。其中,临床研究表明,WIP1 属于甲状腺癌细胞生长中具有正性调控作用的基因,其编码产物具有丝/苏氨酸激酶活性,可增强肿瘤细胞增殖活力,促进其增殖、分化^[18-19]。而 AG490 属于 JAK 激酶抑制剂,是一种抑癌因子,具有抑制 JAK-STAT 信号通路作用,在疾病进展中可抑制肿瘤细胞增殖^[20]。且在膀胱癌等恶性肿瘤疾病中已发现、证实 AG490 抑癌作用^[21]。此外,实践表明,甲状腺癌肿瘤细胞增殖主要依赖于新生血管提供的能量与养分,故新生血管形成被认为是甲状腺癌的另一重要生物学行为^[22]。MMP-9 具有降解、破坏细胞外基质作用,可促进新生血管形成必需的内皮细胞迁移,与血管内皮生长因子(VEGF)协同加快肿瘤血管新生^[23]。ANG-1 属于血管生成素家族成员,可于内皮细胞发挥特异性作用,诱导毛细血管出芽方式,促进新生血管形成^[24]。本研究发现,观察组病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平显著升高,属于甲状腺癌发生的重要危险因素,AG490 表达水平显著降低,为甲状腺癌发生的保护因素。说明甲状腺癌病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1、AG490 作为肿瘤细胞增殖、新生血管形成的重要因子,对疾病发生、进展产生重要影响。

本研究结果还显示,剪切波速度比值 ≥ 3.14 患者病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平高于 < 3.14 患者,AG490 表达水平低于 < 3.14 患者。提示甲状腺癌患者剪切波速度比值与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1、AG490 表达水平密切相关。且有资料证实,甲状腺恶性结节剪切波速度比值升高与其血管新生、肿瘤增殖基因表达相关,通过测定剪切波速度比值,可反映甲状腺癌的生物学行为^[25]。而本研究发现,甲状腺癌患者超声弹性成像定量参数与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 表达水平呈正相关,与 AG490 表达水平呈负相关。推测其原因,随着甲状腺癌病情进展,肿瘤细胞不断增殖,新生血管形成逐渐增加,病灶组织弹性逐渐变差,硬度持续增加,从而导致剪切波速度比值升高,故剪切波速度比值越高,甲状腺癌病灶组织中新生血管形成越迅速,肿瘤细胞生长越旺盛^[26]。因此,监测甲状腺癌患者超声弹性成像定量参数可为临床评估病灶组织生物学行为提供有效信息。

综上,甲状腺癌患者剪切波速度比值呈异常升高状态,与病灶组织中 MMP-9、ANG-1、WIP1 水平呈正相关,与 AG490 呈负相关,可为临床评估病灶组织生物学行为、制定针对性治疗方案提供可靠参考依据。

参考文献

- [1] Wagner M, Khoury H, Bennets L, et al. Appraising the holistic value of Lenvatinib for radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer: a multi-country study applying pragmatic MCDA [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 272.
- [2] 王敏,张威浩. 滤泡上皮来源甲状腺癌基因改变及相关信号通路的研究进展[J]. 外科理论与实践, 2017, 22(3): 270-274.
- [3] 王明辉,马英路,崔广和,等. 细针穿刺细胞学检查和超声弹性成像及超声造影对甲状腺癌的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(1): 9-13.
- [4] 汪彩英,张才智,金霞,等. 甲状腺良恶性结节超声造影参数的差异及其与病灶内血管新生及细胞增殖的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3): 353-356.
- [5] 邓宇光,刘宁,郝振民,等. 超声检查联合 MMP-2、MMP-9 水平检测对甲状腺癌的诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 754-757.
- [6] 杨维敏,王治国,刘学明. 甲状腺腺瘤和结节性甲状腺肿 Ang-1 的表达及其与超声造影定量参数的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(15): 2402-2404.
- [7] 杨阳,刘维鹏,李士新. Wip1 基因在肿瘤中的表达及机制研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 815-817.
- [8] 李娟,甘生敏,罗超,等. AG490 抑制甲状腺髓样癌 TT 细胞增殖并提高其放射敏感性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(6): 753-757.
- [9] Shi LL, DeSantis C, Jemal A, et al. Changes in thyroid cancer incidence, post-2009 American Thyroid Association guidelines [J]. Laryngoscope, 2017, 127(10): 2437-2441.
- [10] Liu FC, Lin HT, Lin SF, et al. Nationwide cohort study on the epidemiology and survival outcomes of thyroid cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 78429-78451.
- [11] 梅志丹,陈晨,胡章威,等. 甲状腺癌诊断及预后相关分子标志物的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3592-3595.
- [12] Xu JM, Xu XH, Xu HX, et al. Prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer using combined conventional ultrasound, strain elastography, and acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography [J]. Eur Radiol, 2016, 26(8): 2611-2622.
- [13] 陶迅,童清平,杜欢,等. 超声联合弹性成像及促甲状腺激素水平对甲状腺良恶性病变的诊断价值[J]. 东南国防医药, 2018, 20(3): 232-235.
- [14] 张斌,余秀华,施红,等. 常规超声、超声造影及弹性成像在甲状腺结节良恶性鉴别中的价值[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(6): 913-916.

(下转第 772 页)

肿征象对乳腺癌术后早期复发的危险性,与既往研究结论相接近^[8-9]。

综上所述,乳腺癌分子亚型、瘤周水肿以及环形强化是乳腺癌患者接受 NAC 后病理 PCR 的独立预测因素。对术后复发的随访表明,乳腺癌 NAC 后 PCR 是乳腺癌术后复发的保护因素;而术前磁共振瘤周水肿是乳腺癌术后复发的危险因素。

参考文献

- [1] Ito H, Matsuo K. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2016, 23 (1): 33-38.
 - [2] Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, et al. The 2014 society of surgical oncology susan G. komen for the cure symposium: triple-negative breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (3): 874-882.
 - [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (1): 7-30.
 - [4] 李秀清, 周文斌, 潘红, 等. 乳腺癌新辅助化疗临床研究进展 [J]. *江苏医药*, 2016, 42 (9): 1053-1055.
 - [5] Bartsch R, Bergen E, Galid A. Current concepts and future directions in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. *Memo*, 2018, 11 (3): 199-203.
 - [6] 李晓瑛, 曹彧, 王玉颖, 等. 乳腺癌新辅助化疗 PCR 与生存获益的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25 (3): 502-505.
 - [7] 孙赛花, 周纯武, 李静. 磁共振功能成像对乳腺癌新辅助化疗疗效的评价作用 [J]. *协和医学杂志*, 2017, 8 (Z1): 95-99.
 - [8] Cheon H, Kim HJ, Kim TH, et al. Invasive breast cancer: prognostic value of peritumoral edema identified at preoperative MR imaging [J]. *Radiology*, 2018, 287 (1): 68-75.
 - [9] 王刚, 张国富. 术前磁共振 T2WI 瘤周水肿征象对浸润性乳腺癌早期复发的诊断价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24 (1): 72-76.
 - [10] Bae, Shin SU, Ryu HS, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival [J]. *Radiology*, 2016, 281 (2): 392-400.
 - [11] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12 (5): 320-327.
 - [12] Song WJ, Kim KI, Park SH, et al. The risk factors influencing between the early and late recurrence in systemic recurrent breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2012, 15 (2): 218-223.
 - [13] 余峰, 张霄蓓, 张晟, 等. 三阴性乳腺癌复发特征及危险因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (28): 2180-2183.
 - [14] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101 (10): 736-750.
 - [15] 巩福玉, 王本忠. Ki67 在乳腺癌新辅助化疗中的疗效评价及预测价值 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2014, 8 (2): 116-119.
 - [16] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (15): 1796-1804.
 - [17] Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, et al. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors [J]. *Radiology*, 2000, 217 (3): 841-848.
- 收稿日期: 2019-07-22 修回日期: 2019-11-09 编辑: 石嘉莹
-
- (上接第 767 页)
- [15] Xue J, Cao XL, Shi L, et al. The diagnostic value of combination of TI-RADS and ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules [J]. *Clin Imaging*, 2016, 40 (5): 913-916.
 - [16] 关善斌, 黄新若, 李加伟, 等. 甲状腺乳头状癌组织中 CRNDE 的表达变化及对甲状腺癌细胞增殖、迁移、侵袭能力的影响 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (3): 89-92.
 - [17] 翟健, 胡万宁, 李军, 等. P21 基因过表达对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制 [J]. *癌症进展*, 2019, 17 (3): 280-283.
 - [18] 王淑文, 王燕翔, 张硕, 等. 甲状腺癌超声血管化指数血流指数与肿瘤恶性程度的相关性分析 [J]. *安徽医学*, 2017, 38 (10): 1292-1295.
 - [19] 张文军, 郑立春, 柴连海, 等. Wip1 在甲状腺癌细胞中表达的临床及生物学意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41 (21): 1348-1352.
 - [20] 王亚萍, 边红艳, 陈锴. AG490 对甲状腺髓样癌 TT 细胞放射敏感性的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38 (1): 283-287.
 - [21] Xiu WG, Ma J, Lei T, et al. AG490 reverses phenotypic alteration of dendritic cells by bladder cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (3): 2851-2856.
 - [22] 王翡, 刘雪梅. 分化型甲状腺癌组织 XRCC1 和血管内皮细胞生长因子 C (VEGF-C) 的表达及临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33 (11): 1550-1553.
 - [23] 韩璐荣, 贾永建. 甲状腺癌患者血清中 HMGB1 及 MMP-9 表达的临床意义 [J]. *西北国防医学杂志*, 2018, 39 (10): 675-678.
 - [24] Ye K, Li JD, Li XY, et al. Ang1/Tie2 induces cell proliferation and migration in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (1): 1313-1318.
 - [25] 马丽, 周蓉, 李云竹. 甲状腺癌超声弹性应变率比值与病灶组织中癌细胞恶性生物学特征的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23 (8): 1138-1141, 1145.
 - [26] 刘一颖, 杨晓雪, 于晓波. 甲状腺癌的超声弹性成像参数与病灶组织中癌细胞生长、新生血管形成的关系 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24 (7): 804-806, 810.
- 收稿日期: 2019-09-05 编辑: 王娜娜