

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.021

超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移诊断价值及其与血清 HMGB-1、sIL-2R 相关性研究*

吕京敏¹ 李 庆¹ 张俊花¹ 刘永存² 白文博¹

(1 石家庄市中医院超声科 河北 石家庄 050051; 2 石家庄市中医院外科 河北 石家庄 050051)

摘要 目的:探讨超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断价值及其与血清高迁移率族蛋白 1(HMGB-1)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)相关性研究。**方法:**选取 2019 年 2 月至 2020 年 8 月本院收治的 156 例甲状腺结节患者作为研究对象。所有患者均经病理证实,根据病理结果提示包膜侵犯情况可分为侵犯组(86 例,55.13%)与未侵犯组(70 例,44.87%);另外根据病理结果提示淋巴结转移情况也分为转移组(92 例,58.97%)与未转移组(64 例,41.03%)。术前均行常规超声、超声造影以及血清 HMGB-1、sIL-2R 水平检测。比较常规超声、超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断效能,并分析其与血清 HMGB-1、sIL-2R 水平的相关性。**结果:**常规超声、超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断结果差异均具有统计学意义($P<0.05$)。超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯的准确性、敏感度显著高于常规超声($P<0.05$),而两种检查方式之间特异度、阳性预测值以及阴性预测值的差异无统计学意义($P>0.05$);超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移的准确性、敏感度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值均显著高于常规超声($P<0.05$)。甲状腺癌包膜侵犯组、淋巴结转移组的血清 HMGB-1、sIL-2R 水平分别显著高于未侵犯组、未转移组($P<0.05$)。**结论:**超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移具有一定诊断价值,而与血清 HMGB-1、sIL-2R 水平具有相关性。因此,术前行超声造影检查以及血清 HMGB-1、sIL-2R 水平检测对甲状腺癌患者包膜侵犯、淋巴结转移有一定提示作用,可对临床治疗方案的选择具有重要价值。

关键词:超声造影;甲状腺癌;包膜侵犯;淋巴结转移;HMGB-1;sIL-2R

中图分类号:R736.1;R445.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3295-05

The Value of Contrast-enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Thyroid Cancer Capsule Invasion and Lymph Node Metastasis and its Correlation with Serum HMGB-1 and sIL-2R*

LV Jing-min¹, LI Qing¹, ZHANG Jun-hua¹, LIU Yong-cun², BAI Wen-bo¹

(1 Department of Ultrasonography, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China;

2 Department of Surgery, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in thyroid cancer capsule invasion and lymph node metastasis and its correlation with serum high mobility group protein 1 (HMGB-1) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R). **Methods:** 156 patients with thyroid nodules admitted to our hospital from February 2019 to August 2020 were selected as the research objects. All patients were confirmed pathologically. According to the pathological results, the envelopment invasion can be divided into the invasion group (86 cases, 55.13%) and the non-invasive group (70 cases, 44.87%). In addition, according to the pathological results, the lymph node metastasis is also divided into The transfer group (92 cases, 58.97%) and the non-transfer group (64 cases, 41.03%). Routine ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, and serum HMGB-1 and sIL-2R levels were tested before surgery. Compare the diagnostic efficacy of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of thyroid capsule invasion and lymph node metastasis, and analyze the correlation with serum HMGB-1 and sIL-2R levels. **Results:** Conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound had statistically significant differences in the diagnosis of thyroid cancer capsule invasion and lymph node metastasis($P<0.05$). The accuracy and sensitivity of contrast-enhanced ultrasound in diagnosing thyroid cancer capsule invasion were significantly higher than that of conventional ultrasound ($P<0.05$), while the differences in specificity, positive predictive value and negative predictive value between the two inspection methods were not statistically significant ($P>0.05$). The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of contrast-enhanced ultrasound in diagnosing lymph node metastasis of thyroid cancer were significantly higher than those of conventional ultrasound($P<0.05$). Serum HMGB-1 and sIL-2R levels in the thyroid cancer capsule invasion group and lymph node metastasis group were significantly higher than those in the non-invasive group and non-metastasis group ($P<0.05$). **Conclusion:** Contrast-enhanced ultrasound has a certain diagnostic value for thyroid cancer capsule invasion and lymph

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20160329);河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(181460443)

作者简介:吕京敏(1981-),女,本科,主治医师,研究方向:甲状腺、乳腺等浅表小器官超声诊断,E-mail:lvjingmin8181@163.com

(收稿日期:2021-02-03 接受日期:2021-02-25)

node metastasis, and it is correlated with serum HMGB1 and sIL-2R levels. Therefore, preoperative contrast-enhanced ultrasound examination and detection of serum HMGB1 and sIL-2R levels have a certain prompting effect on capsule invasion and lymph node metastasis in patients with thyroid cancer, and can be of great value in the selection of clinical treatment options.

Key words: Contrast-enhanced ultrasound; Thyroid Cancer; Capsule invasion; Lymph Node Metastasis; HMGB-1s; IL-2R

Chinese Library Classification(CLC): R736.1; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3295-05

前言

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈明显上升趋势^[1]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的甲状腺癌类型,约占甲状腺恶性肿瘤的80-85%^[2]。影响 PTC 的预后有许多因素,包括患者的年龄、性别、肿瘤大小、组织学表现、甲状腺外扩展(Extrathyroidal expansion, ETE)、临床淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)和远处转移^[3]。根据 2015 年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)对甲状腺癌危险分层进行了修改,其中 ATA 低分险标准中认为没有证据表明有局部侵犯或淋巴结转移的 PTC,可对其进行随访,但发生包膜侵犯的 PTC、发生病理性淋巴结转移则被认为 ATA 中风险甚至 ATA 高风险^[4]。而 2017 年第二版美国国立综合癌症网(NCCN)甲状腺肿瘤指南中对于 PTC 行全甲状腺切除手术的指征也包括了甲状腺外浸润和颈部淋巴结转移^[5]。因此,早期明确 PTC 有无包膜侵犯以及淋巴结转移具有重要的临床意义。超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种辅助超声成像技术,用于鉴别甲状腺良性和恶性结节,已有研究证实了超声造影在诊断恶性肿瘤方面具有较高的预测价值^[6,7]。高迁移率族蛋白(HMG)B1 作为一种动态核蛋白,在白血病、骨肉瘤、乳腺癌、肺癌和前列腺癌中均有过表达,且与这些癌症的进展或预后密切相关^[8]。而可溶性白介素 2 受体(sIL-2R)被认为是 T 淋巴细胞活化的可靠标志,有文献认为血清 sIL-2R 与甲状腺癌患者颈部淋巴结转移存在关联^[9,10]。因此,本研究主要探讨超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断价值,并分析其与血清高迁移率族蛋白 1(HMGB-1)、白介素 -2 受体(sIL-2R)的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2018 年 10 月 -2020 年 7 月收治的 156 例甲状腺癌患者的临床资料,其中男性 75 例,女性 81 例,年龄 22~68 岁,平均年龄(43.67±5.82)岁。156 例患者均为单发病灶,病灶直径约 0.8~4.8 cm,平均(2.56±0.37)cm。纳入标准:1.患者具有手术适应症采取手术治疗;2.术后均经病理证实为 PTC 的患者;3.患者临床资料完整(包括患者一般资料、常规超声特征、超声造影特征、实验室血清学检查、手术治疗与病理资料等);4.单个病灶。排除标准:1.患者无手术适应症;2.未经病理证实者;3.合并严重心脏、肝肾功能不全;4.有甲状腺相关疾病治疗史。所有患者术前均行常规超声与超声造影检查,且所有患者均于超声造影前签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

超声检查:采用 S2000 US 扫描仪(美国,西门子医疗公

司),配备 9L4 换能器(带宽频率为 49MHz)和声辐射力脉冲(ARFI)软件。常规 US 和 CEUS 检查由一位至少有 10 年经验的超声科医师进行。患者采取仰卧位,颈部完全暴露,充分观察病灶的超声特征(主要观察甲状腺结节与包膜的关系、淋巴结是否存在转移)。超声造影采用对比脉冲序列(contrast pulse sequencing, CPS)超声成像模式。使用的造影剂为 SonoVue (Bracco 公司)。患者于检查前已由肘静脉建立静脉通路。将 25 毫克造影剂溶于 5 mL 0.9%氯化钠中。随后,通过肘部静脉给每个受试者静脉注射 1.2 mL,然后用 5 mL 生理盐水冲洗。在对比模式下,机械指数(MI)在 0.05~0.07 之间。将包括甲状腺结节以及周边淋巴结的连续动态图像在机器的内部硬盘驱动器上记录至少 2 分钟,以便于进行离线分析。主要观察指标为甲状腺包膜是否侵犯以及淋巴结是否转移。将甲状腺包膜的回声连续性中断定义为甲状腺包膜侵犯,判断标准为:1、常规超声表现为病灶凸出甲状腺包膜,局部包膜的回声连续性中断;2、超声造影表现为增强后的病灶范围超出甲状腺包膜,局部包膜的回声连续性中断^[11]。另外,甲状腺结节患者颈部淋巴结是否存在转移的判断依据为:淋巴结的形态、体积、血流成像以及是否存在融合等^[12]。甲状腺结节患者是否出现包膜侵犯、淋巴结转移的"金标准"以术后病理诊断结果为准。

1.3 实验室检查

所有受试者入院前或门诊就诊时取清晨空腹外周血并及时进行血清分离、保存。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测所有患者血清 HMGB-1、sIL-2R 水平。

1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以数(n)或率(%)表示,两组间比较采用卡方检验或确切概率法(单格期望值小于 5)。常规超声和超声造影的诊断效能采用准确性、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值表示,两组间采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

156 例甲状腺癌患者共计 156 个结节,根据病理结果提示包膜侵犯情况可分为侵犯组(86 例,55.13%)与未侵犯组(70 例,44.87%),其中两组之间患者的年龄、性别以及体重指数方面差异均无统计学意义($P > 0.05$);另外根据病理结果提示淋巴结转移情况可分为转移组(92 例,58.97%)与未转移组(64 例,41.03%),其中两组之间患者的年龄、性别以及体重指数方面差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。具体如表 1、2 所示。

表 1 甲状腺癌包膜侵犯组与未侵犯组的临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data of thyroid cancer between capsule invasion group and non invasion group

Groups	n	Age (years)	Male / female	BMI(kg/m ²)
Invasion group	86	45.82± 6.57	37/49	21.09± 1.67
Non invasion group	70	45.76± 6.45	38/32	21.12± 1.97
t/ χ^2		8.267	1.961	9.438
P		0.547	0.161	0.135

表 2 甲状腺癌淋巴结转移组与未转移组的临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between lymph node metastasis group and non metastasis group of thyroid cancer

Groups	n	Age (years)	Male / female	BMI(kg/m ²)
Metastasis group	92	45.79± 6.43	39/53	21.02± 1.61
Non metastasis group	64	44.72± 7.39	36/28	21.11± 1.84
t/ χ^2		7.342	2.904	9.523
P		0.675	0.088	0.168

2.2 常规超声、超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断效能比较

常规超声、超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断结果差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 具体如表 3、4 所示。以病理结果为 "金标准", 超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯

的准确性、敏感度显著高于常规超声 ($P<0.05$), 而两种检查方式之间特异度、阳性预测值以及阴性预测值的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移的准确性、敏感度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值均显著高于常规超声 ($P<0.05$) 具体如表 5 所示。

表 3 常规超声、超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯结果与病理结果比较[n(%)]

Table 3 Comparison of results of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of capsular invasion of thyroid cancer with pathological results[n(%)]

Inspection method	Features	Invasion group(n=86)	Non invasion group(n=70)	χ^2	P
Conventional ultrasound	Capsular invasion	44(51.16%)	11(15.71%)	21.244	0.000
	Non capsular invasion	42(48.84%)	59(84.29%)		
Contrast-enhanced ultrasound	Capsular invasion	62(72.09%)	10(14.29%)	51.889	0.000
	Non capsular invasion	24(27.91%)	60(85.71%)		

表 4 常规超声、超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移结果与病理结果比较[n(%)]

Table 4 Comparison of results of routine ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of lymph node metastasis of thyroid cancer with pathological results[n(%)]

Inspection method	Features	Metastasis group (n=92)	Non metastasis group (n=64)	χ^2	P
Conventional ultrasound	Lymph node metastasis	63(68.48%)	18(28.13%)	24.621	0.000
	Non lymph node metastasis	29(31.52%)	46(71.87%)		
Contrast-enhanced ultrasound	Lymph node metastasis	76(82.61%)	5(7.81%)	84.587	0.000
	Non lymph node metastasis	16(17.39%)	59(92.19%)		

2.3 甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移与血清 HMGB-1、sIL-2R 水平的比较

甲状腺癌包膜侵犯组的血清 HMGB-1、sIL-2R 水平显著高于未侵犯组, 且两组之间差异具有统计学意义 ($t=7.598$ 、

$35.462, P=0.000, 0.000$); 而甲状腺癌淋巴结转移组血清 HMGB-1、sIL-2R 水平也显著高于未转移组, 且两组之间差异具有统计学意义 ($t=6.432, 33.742, P=0.000, 0.000$)。具体如表 6、7 所示。

表 5 常规超声、超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断效能比较(%)

Table 5 Comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of capsular invasion and lymph node metastasis of thyroid cancer(%)

Inspection method	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Conventional ultrasounda	66.03	51.16	84.29	80.00	58.42
Contrast-enhanced ultrasounda	71.15	76.28	85.71	86.11	71.43
χ^2	5.754	7.966	0.056	0.844	3.384
<i>P</i>	0.016	0.005	0.813	0.358	0.066
Conventional ultrasoundb	69.87	68.48	71.88	77.78	61.33
Contrast-enhanced ultrasoundb	86.54	82.61	92.19	91.57	78.67
χ^2	12.712	4.971	8.957	8.564	5.365
<i>P</i>	0.000	0.026	0.003	0.003	0.021

Note: a capsular invasion of thyroid carcinoma, b Lymph node metastasis of thyroid carcinoma.

表 6 甲状腺癌包膜侵犯组与未侵犯组血清 HMGB-1、sIL-2R 水平的比较

Table 6 Comparison of serum HMGB-1 and sIL-2R levels between capsule invasion group and non invasion group of thyroid cancer

Groups	n	HMGB-1 (ng/mL)	sIL-2R (pmol/L)
Invasion group	86	13.05± 3.26	116.23± 19.7
Non invasion group	70	10.64± 4.37	103.72± 18.3
<i>t</i>	-	7.598	35.462
<i>P</i>	-	0.000	0.000

表 7 甲状腺癌转移组与未转移组血清 HMGB-1、sIL-2R 水平的比较

Table 7 Comparison of serum HMGB-1 and sIL-2R levels between metastatic group and non metastatic group of thyroid cancer

Groups	n	HMGB-1 (ng/mL)	sIL-2R (pmol/L)
Metastasis group	92	13.86± 3.51	117.16± 18.9
Non metastasis group	64	11.23± 3.96	103.47± 19.2
<i>t</i>	-	6.432	33.742
<i>P</i>	-	0.000	0.000

3 讨论

目前,PTC 是甲状腺最常见的癌症,总体预后良好,平均十年生存率为 93%^[13]。尽管大多数 PTC 患者预后良好,但仍有部分患者具有侵袭性^[14]。有研究表明^[15,16],临床上甲状腺乳头状癌具有侵袭性最为常见的表现为甲状腺癌包膜侵犯,对患者临床治疗方案的选择以及预后有一定影响。而 PTC 患者多伴有颈部淋巴结受累,同样也是影响甲状腺癌患者生存及预后的危险因素^[17]。因此,术前进一步了解甲状腺包膜侵犯以及淋巴结转移情况,对临床治疗方案的选择有一定帮助。

众所周知,超声是甲状腺结节的首选检查方法,可在一定程度上评估甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移等情况^[18-20]。而超声造影作为一种新发展的成像技术,在甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移方面也有研究。程建美^[11]等人对 69 个 PTC 结节进行研

究发现超声造影诊断 PTC 包膜侵犯的敏感度、阴性预测值、准确性均高于常规超声,超声造影的优势在于能够显示组织内血管走行与分布,而组织结构不同,超声造影之后的显影速度、顺序、程度也不一致,因此超声造影可以更清晰地判断 PTC 有无包膜侵犯及包膜侵犯范围。而李瑾^[12]等人对 100 例甲状腺癌颈部淋巴结转移患者进行超声造影检查和彩色多普勒超声检查对比分析发现,超声造影恶性结节检出率显著高于彩色多普勒超声,淋巴结出现转移时,超声造影能更好显示其血流信号的改变。本研究主要比较常规超声、超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的差异。结果表明,常规超声、超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断结果差异均具有统计学意义($P<0.05$)。且以病理结果为"金标准",超声造影诊断甲状腺癌包膜侵犯的准确性、敏感度显著高于常规超声($P<0.05$),两种检查方式之间特异度、阳性预测值以及阴性预测值的差异无统

计学意义($P>0.05$);超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移的准确性、敏感度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值均显著高于常规超声($P<0.05$)。说明超声造影对于甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移的诊断效能优于常规超声,与既往文献报道^[11,12]略微不同的是,本研究诊断甲状腺包膜侵犯的准确度、敏感度相对较低,导致这一结果的主要原因可能是甲状腺癌结节包膜受侵的方向不同,其所占比例也可能不同,由于甲状腺癌结节的后方或内侧包膜有无受侵诊断困难,也可能造成了漏诊^[21]。本研究还不同与既往文献^[22]仅探究常规超声、超声造影下癌结节与包膜关系,而是进一步采用甲状腺包膜的回声连续性中断作为甲状腺包膜侵犯对的标准,从而比较常规超声与超声造影对甲状腺包膜侵犯、淋巴结转移诊断效能的差异。临床工作中,由于甲状腺癌结节对包膜侵犯可以作为 PTC 向甲状腺外侵袭的危险因素之一,而超声对甲状腺包膜的显示主要是以回声连续为主,因此,术前采用甲状腺包膜的回声连续性中断作为甲状腺包膜侵犯对的标准具有重要的评估价值,对甲状腺癌结节向外侵袭有一定的提示作用^[11]。

HMGB1 是一种丰富的非组蛋白蛋白,已被证明在诱导自噬中起关键作用^[23]。最近的研究表明自噬参与甲状腺癌的发生、发展的多个步骤,但是, HMGB1 的表达及其在介导甲状腺癌自噬中的功能尚不清楚^[24]。而 sIL-2R 作为一种重要的免疫抑制剂,大多数是由淋巴细胞合成,对机体的内分泌效应有减弱作用,而肿瘤的发生、发展过程中可伴发炎症反应^[25];其中 sIL-2R 可与 IL-2 发生特异性结合,对 T 淋巴细胞周围的 IL-2 产生中和作用,抑制 IL-2 的生物学功能,导致机体免疫能力受抑制,使恶性肿瘤细胞进一步分化及增值^[26]。刘婕等^[27]人对 210 例不同病理类型的甲状腺结节患者的血清 sIL-2R 和 HMGB-1 水平研究发现,甲状腺癌患者血清 sIL-2R 和 HMGB-1 水平均增高,并且与患者疾病发展具有显著的相关性。本研究结果表明,甲状腺癌包膜侵犯组、淋巴结转移组的血清 HMGB-1、sIL-2R 水平分别显著高于未侵犯组、未转移组($P<0.05$)。导致这一结果的主要原因可能是:(1)PTC 细胞在生长繁殖过程中会竞争正常细胞的营养,由于正常细胞缺乏生长所需营养而死亡,死亡细胞会大量释放 HMGB1,导致血浆中 HMGB1 水平显著升高^[28];(2)sIL-2R 在 PTC 细胞表面高表达,可与 IL-2 结合抑制 T 细胞的增殖和分化,发挥免疫抑制作用,促进 PTC 的增殖侵犯包膜和淋巴结转移^[10]。因此,本研究结果表明甲状腺癌患者包膜是否侵犯、淋巴结是否转移与血清 HMGB1、sIL-2R 水平具有相关性。

综上所述,超声造影对甲状腺癌包膜侵犯、淋巴结转移具有一定诊断价值,而与血清 HMGB1、sIL-2R 水平具有相关性。因此,术前行超声造影检查以及血清 HMGB1、sIL-2R 水平检测对甲状腺癌患者包膜侵犯、淋巴结转移有一定提示作用,可对临床治疗方案的选择具有重要价值。

参考文献(References)

- [1] 秦嘉黎,石香玉,刘善廷.甲状腺癌病因学研究新进展[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(7): 711-715
- [2] 王龙龙,李红强,群群刚,等.甲状腺癌 21 980 例患者临床病理特征与发病趋势分析[J].中华医学杂志, 2020, 100(14): 1072-1076
- [3] Lin ZM, Yan CX, Song Y, et al. The features of contrast enhanced ultrasound and BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 5071-5078
- [4] 郑向前,杨伟伟,王会娟,等.分化型甲状腺癌诊疗进展[J].中华普通外科杂志, 2019, 34(3): 273-276
- [5] 郑向前,侯秀坤,高明.2017 年第二版 NCCN 甲状腺肿瘤指南解读[J].中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 14-17
- [6] Xuehong Diao, Jia Zhan, Lin Chen, et al. Quantification of solid hypo-echoic thyroid nodule enhancement with contrast-enhanced ultrasound[J]. Translational Cancer Research, 2017, 6(6): 112-116
- [7] Yan F, Song Z, Du M, et al. Ultrasound molecular imaging for differentiation of benign and malignant tumors in patients [J]. Quant Imaging Med Surg, 2018, 8(11): 1078-1083
- [8] Chai W, Ye F, Zeng L, et al. HMGB1-mediated autophagy regulates sodium/iodide symporter protein degradation in thyroid cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 325-327
- [9] 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
- [10] 王刚,谢丽娟,张明菊.超声引导下颈淋巴结穿刺联合血清 TSH、sIL-2R 水平检测与甲状腺癌患者颈部淋巴结转移及疾病严重程度的关系[J].河北医科大学学报, 2020, 41(4): 436-439
- [11] 程建美,李明奎,彭婵娟,等.超声造影在诊断甲状腺乳头状癌包膜侵犯中的应用价值[J].中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(8): 737-741
- [12] 李瑾,潘印,周剑宇.超声造影与彩色多普勒超声对甲状腺癌淋巴结转移诊断价值[J].医学影像学杂志, 2017, 27(10): 1879-1882
- [13] Han Z, Lei Z, Li M, et al. Differential diagnosis value of the ultrasound gray scale ratio for papillary thyroid microcarcinomas and micronodular goiters[J]. Quant Imaging Med Surg, 2018, 8: 507-513
- [14] Sulaieva O, Chernenko O, Cheresheva Y, et al. Thyroid stimulating hormone levels and BRAFV600E mutation contribute to pathophysiology of papillary thyroid carcinoma: Relation to outcomes? [J]. Pathophysiology, 2019, 26(2): 129-135
- [15] 张馨丹,詹维伟.甲状腺癌包膜外侵犯的超声评估与临床分析[J].中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(10): 744-746
- [16] 宋创业,严丽,孟艳林,等.甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J].中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(1): 72-75
- [17] 刘利平,崔荣荣,杨婧,等.甲状腺癌超声造影及二维超声特征与颈部淋巴结转移的关系探讨 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(1): 26-30
- [18] 马姣姣,张波.甲状腺结节超声风险分层的利与弊[J].中国癌症杂志, 2020, 30(7): 546-550
- [19] 陈蕾,陈路增,刘晶华,等.超声造影及 BRAF 基因突变诊断甲状腺乳头状癌包膜外侵犯[J].中国医学影像技术, 2020, 36(1): 50-54
- [20] 张佳藤,崔可飞,马笑,等.超声造影联合血清甲状腺球蛋白抗体检测在甲状腺癌诊断中的应用价值 [J]. 癌症进展, 2020, 18(10): 998-1008
- [21] 张颖,李建初,王亚红,等.18MHz 高频线阵探头在判断甲状腺癌侵犯前方包膜中的应用价值[J].中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(4): 257-262
- [22] 赵堃,崔秋丽,严昆,等.常规超声及超声造影参数对甲状腺乳头状癌包膜侵犯的评估[J].中国超声医学杂志, 2020, 36(1): 4-7

- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4): 255-264
- [6] 丹磊, 黄中伟, 蔡琦, 等. 左氧氟沙星联合舒利迭对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 SAA、TGF- β 1、copeptin、sICAM-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 709-712, 717
- [7] van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12 (12): 1061-1074
- [8] Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Yamasaki K, et al. The role of beta-blockers in the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(2): 125-135
- [9] Crisafulli E, Torres A. Hospitalized acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: which patients may have a negative clinical outcome[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(8): 691-693
- [10] Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management [J]. Med Clin North Am, 2019, 103 (3): 453-461
- [11] Long R, Stracy C, Oliver MC. Nutritional care in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Br J Community Nurs, 2018, 23 (Sup7): S18-S26
- [12] Sorathia L. Palliative Care in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 517-526
- [13] Dunn B. Updated guidelines for chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAAPA, 2019, 32(1): 49-51
- [14] Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial[J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(4): 432-439
- [15] Jing G, Li J, Hao D, et al. Comparison of high flow nasal cannula with noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnia in preventing postextubation respiratory failure: A pilot randomized controlled trial[J]. Res Nurs Health, 2019, 42(3): 217-225
- [16] Neunhäuserer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, et al. Supplemental Oxygen During High-Intensity Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Med, 2016, 129 (11): 1185-1193
- [17] 胡晓冬, 龚伟. 参芪扶正注射液辅助治疗慢性阻塞性肺疾病合并右心衰竭疗效分析 [J]. 中国中医急症, 2019, 28 (11): 1954-1956, 1960
- [18] 董红建, 谭捷. 糖皮质激素联合参芪扶正注射液辅治重症社区获得性肺炎致 ARDS 患者效果观察及对血清炎症因子、血气指标影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 25-29
- [19] 廖巧, 邢蓉. 参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3455-3456
- [20] 祁佳, 张宇峰. 黄芪颗粒辅助治疗老年肺结核疗效观察及其对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 西部中医药, 2016, 29(1): 1-4
- [21] 李秋玲, 冯淑英, 尧慧燕, 等. 参芪扶正注射液上调 Wnt 信号通路改善 MDX 鼠的病理及运动功能 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(9): 16-18
- [22] 段娜. 参芪扶正注射液对 COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者动脉血气及 T 细胞亚群的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(2): 176-179
- [23] 葛祥, 钮月英, 姜轶飞. 参芪扶正注射液对慢性阻塞性肺疾病患者的价值探析[J]. 中药材, 2018, 41(12): 2942-2944
- [24] Finney LJ, Belchamber KBR, Fenwick PS, et al. Human Rhinovirus Impairs the Innate Immune Response to Bacteria in Alveolar Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1496-1507
- [25] Meshram PL, Shinde SN, Ramraje NN, et al. Study of inflammatory markers and BODE index in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung India, 2018, 35(1): 37-40
- [26] Du JF, Chi YM, Song Z, et al. Clinical efficacy of sequential therapy with voriconazole on COPD patients in acute phase with pulmonary aspergillosis and effects on cytokines and pulmonary functions[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(6): 1837-1842
- [27] Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (19): 6463-6468
- [28] Zhu R, Xie X, Wang N, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance was associated with Ras-GTPase overexpression in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Immunology, 2019, 157(4): 304-311
- [29] Cervilha DAB, Ito JT, Lourenço JD, et al. The Th17/Treg Cytokine Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in an Animal Model of Cigarette Smoke Exposure and Lipopolysaccharide Challenge Association[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1921
- [30] Murphy TF, Kirkham C, Gallo MC, et al. Immunoglobulin A Protease Variants Facilitate Intracellular Survival in Epithelial Cells By Nontypeable Haemophilus influenzae That Persist in the Human Respiratory Tract in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. J Infect Dis, 2017, 216(10): 1295-1302

(上接第 3299 页)

- [23] Xu T, Jiang L, Wang Z. The progression of HMGB1-induced autophagy in cancer biology[J]. Onco Targets Ther, 2018, 12: 365-377
- [24] Chai W, Ye F, Zeng L, et al. HMGB1-mediated autophagy regulates sodium/iodide symporter protein degradation in thyroid cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 325
- [25] 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
- [26] 冯国丽. 甲状腺癌组织中 HMGB1、NF- κ Bp50 的表达及相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4286-4288
- [27] 刘婕, 袁园, 张文博, 等. 血清 midkine、sIL-2R 及 HMGB-1 水平与甲状腺癌发生发展的关系[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(4): 655-658
- [28] 张振华, 阙云珍, 刘秋雨. HMGB1 和 GPX3 在甲状腺癌中的变化及其与病理特征的关系[J]. 重庆医学, 2017, 46(17): 2347-2349, 2352