

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.017

甲状腺癌超声弹性成像定量参数与叉头盒 A1、Yes 相关蛋白的相关性研究*

杜华强¹ 安 平¹ 杜丽雯² 王 虎¹ 刘冬雪³

(1 中国人民解放军东部战区空军医院特诊科 江苏 南京 210002; 2 江苏省人民医院超声诊断科 江苏 南京 210029;

3 台州市第一人民医院超声科 浙江 台州 318020)

摘要 目的:探讨甲状腺癌患者的超声弹性成像(UE)定量参数及其与叉头盒 A1(FOXA1)、Yes 相关蛋白(YAP)的相关性。**方法:**选择 2019 年 3 月-2020 年 10 月于本院就诊的 142 例甲状腺结节患者的临床资料,所有患者均为单发甲状腺结节,根据病理结果分为恶性组(72 例,72 个甲状腺结节)与良性组(70 例,70 个甲状腺结节),所有患者行 UE 检查、组织活检。比较恶性组与良性组的弹性评分、应变率比值(SR)的差异,并分析恶性组的弹性评分、SR 值与 FOXA1、YAP 的相关性。**结果:**恶性组的弹性评分、SR 值显著高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。恶性组 FOXA1、YAP 表达显著高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。恶性组的弹性评分、SR 值与 FOXA1、YAP 表达呈正相关($P<0.05$)。**结论:**甲状腺结节恶性组与良性组的弹性评分、SR 值及 FOXA1、YAP 表达的差异显著,且恶性组的弹性评分、SR 值与其 FOXA1、YAP 表达呈正相关,UE 定量参数在一定程度上可反映甲状腺癌患者的恶性的生物学行为。

关键词:甲状腺癌;超声弹性成像;叉头盒 A1;Yes 相关蛋白;相关性

中图分类号:R736.1;R445.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1484-05

Correlation between Ultrasound Elastography Quantitative Parameters and Forkhead Box A1 and Yes-Associated Protein in Thyroid Cancer*

DU Hua-qiang¹, AN Ping¹, DU Li-wen², WANG Hu¹, LIU Dong-xue³

(1 Department of Special Clinic, Air Force Hospital of the Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing, Jiangsu,

210002, China; 2 Department of Ultrasonic Diagnosis, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210029, China;

3 Department of Ultrasonography, Taizhou First People's Hospital, Taizhou, Zhejiang, 318020, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the ultrasound elastography (UE) quantitative parameters in patients with thyroid cancer and their correlation with Forkhead box A1 (FOXA1) and Yes-associated protein (YAP). **Methods:** The clinical data of 142 patients with thyroid nodules treated in our hospital from March 2019 to October 2020 were selected. All patients were single thyroid nodules. According to the pathological results, they were divided into malignant group (72 cases, 72 thyroid nodules) and benign group (70 cases, 70 thyroid nodules). All patients underwent UE examination and tissue biopsy. The differences of elasticity score and strain rate ratio (SR) between malignant group and benign group were compared, and the correlation between elasticity score, SR value and FOXA1, YAP of malignant group was analyzed. **Result:** The elasticity score and SR value of malignant group were significantly higher than those of benign group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expressions of FOXA1 and YAP in malignant group were significantly higher than those in benign group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The elasticity score, SR value were positively correlated with the expression of FOXA1 and YAP of malignant group ($P<0.05$). **Conclusion:** There were significant differences in elasticity score, SR value and FOXA1, YAP expression between malignant group and benign group of thyroid nodule, and the elasticity score, SR value of malignant group were positively correlated with FOXA1, YAP expression. UE quantitative parameters can reflect the malignant biological behavior of patients with thyroid cancer to a certain extent.

Key words: Thyroid cancer; Ultrasonic elastography; Forkhead box A1; Yes-associated protein; Correlation

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

Article ID: 1673-6273(2022)08-1484-05

前言

近年来,甲状腺癌发病率越来越高,是内分泌腺最常见的癌症^[1]。绝大多数的甲状腺癌最开始表现为颈部的超声检查中

偶然发现的甲状腺结节,而临床目前认为甲状腺癌最有效的检测和诊断方法是高分辨率超声^[2]。由于甲状腺癌的常规超声表现与部分甲状腺良性结节存在重叠的情况,对结节的定性诊断有一定局限性^[3,4]。随着科学技术的不断进步、影像设备的不断

* 基金项目:江苏省省级临床重点专项科研计划(2017SYS01642)

作者简介:杜华强(1989-),男,本科,住院医师,研究方向:医学影像学,E-mail: duhuaqiang2022@163.com

(收稿日期:2021-10-06 接受日期:2021-10-29)

发展,在最新的美国甲状腺协会(ATA)指南中已经提出超声弹性成像(UE)可以作为一种评估组织弹性的方法,其良好的诊断性能已逐渐被超声科医师和临床医师所接受^[9]。由于人体组织最重要的物理特性之一弹性主要依赖于组织内部的结构,因此,可通过评估组织的弹性获得更多信息,从而进一步帮助诊断^[9]。现已有文献报道,应变率比值(SR)和弹性评分作为 UE 的主要定量参数,在甲状腺良恶性结节的鉴别诊断中具有较高的临床应用价值^[7]。叉头盒 A1(FOXA1)作为一种属于 DNA 结合蛋白叉头盒家族的转录因子^[8],现已有文献报道 FOXA1 参与多种人类疾病,包括参与胶质瘤^[9]、乳腺癌^[10]、胃癌^[11]、肺癌^[12]和卵巢癌^[13]等多种肿瘤的发生和进展。而 Yes 相关蛋白(YAP)是一种潜在的致癌基因,其表达促进上皮-间充质转化,消除细胞凋亡,促进增殖,在许多人类癌症中,YAP 的表达也与致癌特性密切相关,例如肝细胞癌^[14]、非小细胞肺癌^[15]、乳腺癌^[16]、卵巢癌^[17]和胃癌^[18]等。在甲状腺肿瘤的发生过程中,对于 FOXA1、YAP 表达量的研究报道相对较少^[19,20],且甲状腺癌患者的 UE 定量参数与恶性生物学行为的关联性需进一步阐明。因此,本研究主要探讨 UE 定量参数对甲状腺癌的诊断价值及其与 FOXA1、YAP 相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2020 年 10 月在本院接受治疗的 142 例甲状腺结节患者。其中男性 68 例,女性 74 例,年龄 25~68 岁,平均年龄(41.62± 8.92)岁。所有患者均患有单发甲状腺结节,结节直径约 1.2~3.7 cm,平均(2.41± 1.13)cm。纳入标准:1、患者首诊发现单发的甲状腺结节;2、甲状腺结节行手术切除或穿刺后,均经病理证实;3、患者的临床资料完整。排除标准:1、患者存在手术禁忌症;2、甲状腺结节尚未经过病理证实;3、患有严重的心、肝和肾功能障碍;4、患者有其他甲状腺相关疾病的治疗史。所有患者均接受术前 UE,超声引导下穿刺活检或术后病理检查。最终,142 例甲状腺结节患者共计 142 个甲状腺结节纳入研究,根据病理结果分为恶性组(72 例,72 个甲状腺结节)与良性组(70 例,70 个甲状腺结节)。其中恶性组中 34 例为甲状腺乳头状癌,38 例为甲状腺髓样癌;而良性组中 36 例为甲状腺腺瘤,34 例为结节性甲状腺肿。两组之间患者年龄、性别以及体重指数(BMI)方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,如表 1 所示。

表 1 恶性组与良性组的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between malignant group and benign group

Groups	Age(years)	Gender		BMI(kg/m ²)
		Male(n%)	Female(n%)	
Malignant group(n=72)	42.15± 8.73	37(54.41%)	35(47.30%)	21.43± 1.61
Benign group(n=70)	41.36± 8.97	31(45.59%)	39(52.70%)	21.38± 1.59
T/x ² value	8.627		0.718	6.573
P value	0.213		0.397	0.162

1.2 仪器与方法

超声检查:采用超声波诊断仪(Acson S2000,西门子医疗公司),其具有弹性成像技术以及定量分析软件,探头频率设定为 4~15 MHz。在检查过程中,嘱患者采取仰卧姿势,完全暴露颈部,选择二维超声成像模式在多个方向扫描甲状腺区域并充分观察病变。然后让患者屏住呼吸约 3~5 s,及时打开剪切波弹性成像(SWE)模式,等待图像稳定后立即冻结图像,然后选择感兴趣区域(ROI),ROI 的范围为病变区域的 1~3 倍。握住探头对病变部位施加一定程度的压力,并控制仪器显示屏上的压力指示器稳定在 3~4 的位置。通过诊断仪的双幅实时显示功能仔细观察二维图像和弹性图像,同时确保探头在观察过程中保持稳定,有利于获得稳定的弹性图像并节省检查时间。使用弹性成像模式中的评分差值来判断结节刚度,主要依据病变区域及周围组织的蓝绿色的分布情况,同时也使用测量仪器中的弹性应变率比值进行比较。ROI(A)主要测量病变区域的应变率,ROI(B)主要测量邻近正常甲状腺组织的应变率,ROI(A)与 ROI(B)位于组织的同一深度,而且两者的大小和形状相似,最后计算出两者的应变率比值($SR=ROI(B)/ROI(A)$)。

由两位从事甲状腺超声检查超过 10 年的超声医师(主治医师或以上职称)在不知道病理结果的情况下观察和描述扫描

图像,并共同对图像做出诊断,意见不统一时,协商一致。超声弹性评分标准^[21,22]:病灶内蓝色区域越大,弹性评分越高,则表示结节刚度越高。0 分:病灶表现为红绿蓝相间;1 分:病灶与周围组织均表现为绿;2 分:病灶表现为绿色,而周围的部分组织表现为蓝色;3 分:病灶表现为蓝色,而周围的部分组织表现为绿色,或蓝绿相间,红蓝的比例 1:1;4 分:病灶基本表现为蓝色。可将 0~2 的分数评估为良性结节,将 3~4 的分数评估为恶性结节。

1.3 相关增殖基因检测

(1)RNA 提取:选择甲状腺结节手术切除或穿刺后的 100 mg 病变组织,往其中加入 1 mL TRIzol 试剂(Invitrogen 公司,美国),组织标本通过匀浆处理后,并在室温下静置约 5 分钟。当核酸蛋白复合物完全分离之后,在 2~8 °C 的设定下以 10000× g 离心 10 分钟。取上清液,加入 0.2 mL 氯仿,并摇动约 15 秒,在室温下静置约 3 分钟,再在 2~8 °C 的设定下以 10000× g 离心约 15 分钟。仅取出无色水层,利用异丙醇沉淀水相中的 RNA,在 2~8 °C 的设定下以 10000× g 离心 10 分钟,选择沉淀物并用 75%乙醇进行洗涤。在约 8 °C 的设定下以 7500× g 离心 5 分钟,去除上清液,并在室温下干燥 RNA 沉淀。最后通过紫外分光光度计确认 RNA 的纯度和完整性。(2)

RNA 的逆转录反应(RT-PCR);使用逆转录试剂盒(GIBICOL 公司, 美国) 将 RNA 逆转录为 cDNA,RT-PCR 反应通过定量 PCR 装置(ABI7500 型, 美国)的实时定量 PCR 系统进行,将 RT-PCR 反应条件设置如下:95 °C(30 秒),95 °C(15 秒),72 °C(15 秒),根据此设定进行 40 个循环,引物设计软件为 Primer Premier 5.0,由赛默飞世尔科技有限公司完成其引物的合成。鉴定方法采用琼脂糖凝胶电泳法,选取 β -actin 为 mRNA 的内参作为对照,在紫外光下观察结果,并通过 PCR 标准曲线计算 FOXA1 和 YAP 的相对表达水平。

1.4 统计分析

选择 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用数字(n)或比率(%)表示,两组之间比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关系数描述恶性组的弹性评分、SR 值与 FOXA1、YAP 表达之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性组与良性组的弹性评分、SR 值比较

恶性组的弹性评分、SR 值显著高于良性组,且两组之间差异均具有统计学意义($P < 0.05$),如表 2 所示。

表 2 恶性组与良性组的弹性评分、SR 值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of elasticity score and SR value between malignant group and benign group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Elasticity score	SR value
Malignant group(n=72)	72	3.72± 0.51	4.73± 1.89
Benign group(n=70)	70	2.35± 0.32	1.65± 0.71
T value	-	26.619	16.135
P value	-	0.000	0.000

2.2 恶性组与良性组的相关增殖基因表达比较

恶性组中结节的 FOXA1、YAP 表达显著高于良性组,且两

组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$),如表 3 所示。

表 3 恶性组与良性组的相关增殖基因表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of proliferation related gene expression between malignant group and benign group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	FOXA1	YAP
Malignant group(n=72)	72	132.45± 16.23	129.74± 11.96
Benign group(n=70)	70	92.57± 7.21	91.63± 7.91
T value	-	25.304	24.206
P value	-	0.000	0.000

2.3 恶性组的弹性评分、SR 值与甲状腺结节相关增殖基因表达的相关性

恶性组的弹性评分、SR 值均与 FOXA1、YAP 表达呈正相关($P < 0.05$),具体如表 4 所示。

表 4 恶性组的弹性评分、SR 值与 PDCD4、EGCG、TPX2 表达的相关性

Table 4 Correlation between elasticity score, SR value and expression of PDCD4, EGCG and TPX2 in malignant group

Indexes	Elasticity score		SR value	
	r value	P value	r value	P value
FOXA1	0.627	0.000	0.512	0.005
YAP	0.593	0.000	0.703	0.000

2.4 典型病例分析

病例 1,患者男,46 岁,病理结果为甲状腺癌;结节的 FOXA1、YAP 的表达量分别为 131.58、128.49。二维超声图像提示甲状腺左侧叶等回声结节(蓝色箭头,图 1A)。UE 提示结节中央呈蓝色,周围呈绿色,其弹性评分为 4 分,SR 值约 4.53(图 1B)。病例 2,患者女,35 岁,病理结果为甲状腺腺瘤,结节的 FOXA1、YAP 的表达量分别为 91.73、90.27。二维超声图像提示甲状腺左侧叶可见结节样低回声结节(白色箭头,图 2A)。UE

提示结节呈马赛克绿色、蓝色和红色(黑色箭头),其弹性评分为 2 分,其 SR 值约 1.62(图 2B)。

3 讨论

目前,甲状腺癌是最常见的恶性肿瘤之一,总体预后良好,术后 10 年平均生存率为 93%^[23,24]。如今,传统的超声(US)检查已广泛用于评估甲状腺结节,并且具有无创、操作简单和无电离辐射等特点。传统的二维成像可以区分囊性结节和实性结节

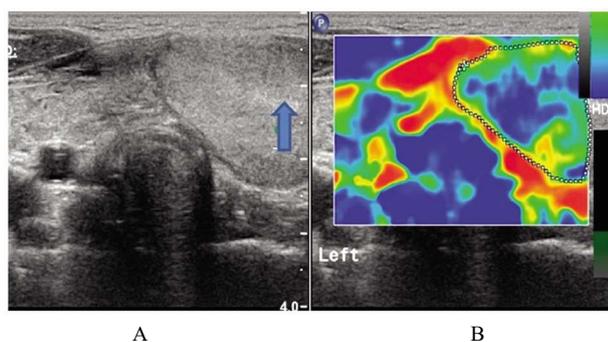


图 1 甲状腺癌的典型病例超声图

Fig.1 Ultrasonogram of typical cases of thyroid cancer

并观察结节的形态学特征,其对良性结节和恶性结节之间的确切区别是有限的^[25];且同一病理类型的甲状腺结节可能具有不同的二维超声图像,并且相同的二维超声图像也可能提示不同病理类型的甲状腺肿瘤;因此,这对甲状腺结节性质的判定增加了难度^[24]。UE 是一种新发展的超声成像技术,其可以量化由施加在组织上的力引起的变形程度,还可以估计组织的刚度/弹性,并比较不同组织的刚度^[26,27]。硬结节比软结节在压力的作用下变形(弹性较小)的可能性较小,而弹性较小则有发生恶性肿瘤的危险^[28]。因此,UE 不仅提供传统的超声检查功能,而且还可以通过弹性成像技术来鉴别甲状腺结节^[29,30]。如本文典型病例所示,甲状腺癌、甲状腺腺瘤的二维超声图像分别表现为等回声结节、低回声结节,但是很难判定其良恶性,而两者的弹性成像却表现出不同的颜色分布,从而反映结节刚度的不同,可进一步对其良恶性进行判断。

UE 可以客观地评估甲状腺结节的刚度,其中弹性评分系统适用于评估组织刚度的程度,根据结节及其周围组织的颜色,与标准的颜色尺度进行比较得出;而 SR 值则是通过选取病灶和正常组织的 ROI,测量仪器自动进行两者应变率比较后得出的比值。本项研究的结果表明,恶性组的弹性评分和 SR 值明显高于良性组,而导致此结果的最重要因素是结节基质成分的不同。结节组织基质中的胶原蛋白是弹性成像结果的关键,基质中的胶原蛋白越多,结节的刚度越大,其弹性评分越高,SR 值也升高;而且在恶性组中,肿瘤细胞通常具有侵袭性行为,可以触发更复杂的基质反应,从而引起胶原蛋白重构,使正常的柔性纤维转变为刚性排列的胶原蛋白,可以“硬化”结节。与甲状腺癌相比,甲状腺腺瘤和结节性甲状腺肿在基质中的胶原蛋白表达要少得多,结节的刚度小,其弹性评分低,SR 值也低;而且,大多数良性结节生长缓慢,并且组织细胞不具有侵袭性行为,基质反应要弱得多,结节也要软一些。刘一颖等^[31]的研究结果同样指出,在甲状腺结节良恶性判定方面,恶性结节组织的刚度比良性结节的刚度更高,而且结节的刚度与同其恶性风险程度呈正相关。因此,通过 UE 技术可以对甲状腺结节进行弹性评分以及测量 SR 值,能很好地鉴别甲状腺癌。

由于甲状腺癌病理变化的发展过程中最关键的生物学行为是癌细胞的恶性增殖以及侵袭性。FOXA1 作为一种参与细胞周期进程调控的因子,可以通过调控细胞周期因子的表达来促进细胞的增殖^[32,33];而 YAP 也作为一种转录调控因子,在细

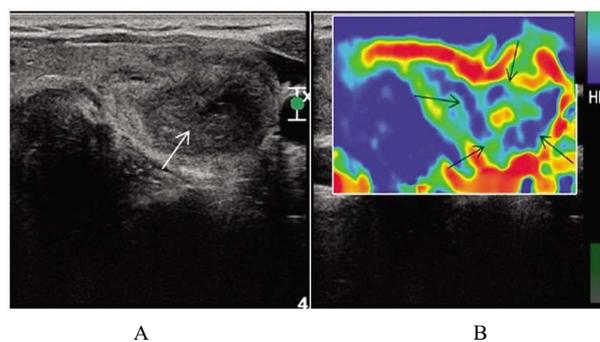


图 2 甲状腺腺瘤的典型病例超声图

Fig.2 Ultrasonogram of typical cases of thyroid adenoma

胞增殖过程中也存在异常促进的作用,也视为一种重要的促癌基因,而且也可在恶性肿瘤中有异常表达^[34,35]。因此,本研究主要对甲状腺结节组织中的 FOXA1、YAP 表达量进行了分析,结果表明恶性组和良性组之间相关增殖基因的表达量具有显著差异($P < 0.05$),说明在甲状腺癌细胞的细胞周期进程中,FOXA1、YAP 的高度表达可促进细胞异常增殖。本研究进一步分析恶性组的弹性评分、SR 值与其 FOXA1、YAP 表达的相关性,结果发现恶性组的弹性评分、SR 值均与其 FOXA1、YAP 表达呈正相关,说明恶性组的弹性评分、SR 值的升高与其 FOXA1、YAP 表达变化具有一定的相关性。因此,通过对甲状腺结节的弹性评分、SR 值进行测量,可在一定程度上反映出甲状腺癌组织中细胞恶性增殖的生物学行为。

综上所述,甲状腺结节恶性组与良性组的弹性评分、SR 值及 FOXA1、YAP 表达具有显著差异,而且恶性组的弹性评分、SR 值与 FOXA1、YAP 表达呈正相关,UE 定量参数在一定程度上可反映甲状腺癌患者的恶性的生物学行为,具有一定的临床应用价值。

参考文献 (References)

- [1] 王昌言,赵晓海,王松志,等.乐清市甲状腺癌流行病学调查分析[J]. 现代实用医学, 2019, 31(11): 1497-1498
- [2] 汪爽,张聪,吴长君.超声在甲状腺囊实性结节诊断中的应用现状及前景[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(8): 791-794
- [3] 张传菊,赵博文,吕江红,等.组织弥散定量技术在甲状腺结节鉴别诊断中的价值探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(10): 870-874
- [4] 张金堂,黄品同,骆洁丽.超声造影与弹性成像联合评分法对 TI-RADS4 类甲状腺结节良恶性的诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(8): 677-681
- [5] Yi L, Qiong W, Yan W, et al. Correlation between Ultrasound Elastography and Histologic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45042
- [6] 祝青,杨世艳,辛超,等.甲状腺癌患者超声弹性成像参数应变率比值与癌细胞生长及血管新生的关系 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(8): 676-679
- [7] 王子瑶.超声与分子标志物诊断甲状腺结节的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(2): 152-155
- [8] Lan Q, Cao M, Kollipara RK, et al. FoxA transcription factor Fork head maintains the intestinal stem/progenitor cell identities in Drosophila[J]. Dev Biol, 2018, 433(2): 324-343
- [9] Zhang C, Yang M, Li Y, et al. FOXA1 is upregulated in glioma and promotes proliferation as well as cell cycle through regulation of cy-

- clin D1 expression[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3283-3293
- [10] Fu X, Pereira R, De Angelis C, et al. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (52): 26823-26834
- [11] Lin M, Pan J, Chen Q, et al. Overexpression of FOXA1 inhibits cell proliferation and EMT of human gastric cancer AGS cells [J]. *Gene*, 2018, 642: 145-151
- [12] Huang C, Liu J, Xiong B, et al. Expression and prognosis analyses of forkhead box A (FOXA) family in human lung cancer[J]. *Gene*, 2019, 685: 202-210
- [13] Wang LL, Xiu YL, Chen X, et al. The transcription factor FOXA1 induces epithelial ovarian cancer tumorigenesis and progression[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317706210
- [14] Wei T, Weiler SME, Tóth M, et al. YAP-dependent induction of UHMK1 supports nuclear enrichment of the oncogene MYBL2 and proliferation in liver cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (27): 5541-5550
- [15] Zhao C, Tu S, Zhang F, et al. Expression characteristics of AXL and YAP in non-small cell lung cancer and prognostic importance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7): 3357-3365
- [16] Lee JY, Chang JK, Dominguez AA, et al. YAP-independent mechanotransduction drives breast cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1848
- [17] Wei X, Jia Y, Lou H, et al. Targeting YAP suppresses ovarian cancer progression through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2768-2776
- [18] Yan H, Qiu C, Sun W, et al. Yap regulates gastric cancer survival and migration via SIRT1/Mfn2/mitophagy [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1671-1681
- [19] 林胜. MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 联合检测在甲状腺癌中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(4): 431-434
- [20] Nonaka D. A study of FoxA1 expression in thyroid tumors [J]. *Hum Pathol*, 2017, 65: 217-224
- [21] 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
- [22] 周璇, 李青, 郝晓勇. 超声造影联合超声弹性成像鉴别诊断甲状腺良恶性结节的临床意义[J]. *贵州医药*, 2019, 43(5): 807-809
- [23] 张炳旭, 黄真, 皮璇, 等. 2007-2017 年天津市大港地区甲状腺癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(11): 851-858
- [24] 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
- [25] 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
- [26] 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
- [27] 孙佃支, 凌丰宇, 郑泰浩, 等. 超声弹性成像联合血清 TSH、TT3、TT4 在甲状腺结节良恶性诊断的临床价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 941-944
- [28] Pang T, Huang L, Deng Y, et al. Logistic regression analysis of conventional ultrasonography, strain elastosonography, and contrast-enhanced ultrasound characteristics for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188987
- [29] Wang J, Wei W, Guo R. Ultrasonic elastography and conventional ultrasound in the diagnosis of thyroid micro-nodules[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(6): 1526-1531
- [30] 祝青, 杨世艳, 辛超, 等. 甲状腺癌患者超声弹性成像参数应变率比值与癌细胞生长及血管新生的关系 [J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35(8): 676-679
- [31] 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
- [32] Missaoui N, Chouaibi S, Limam S, et al. Signification of forkhead box A1 (FOXA1) expression in thyroid cancers[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2019, 31(1): 11
- [33] 殷月玲, 于晓东. 甲状腺癌细针穿刺组织中 S100A13、FOXA1 表达量与细胞周期、细胞侵袭的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(1): 71-74
- [34] Liu Z, Zeng W, Wang S, et al. A potential role for the Hippo pathway protein, YAP, in controlling proliferation, cell cycle progression, and autophagy in BCPAP and KI thyroid papillary carcinoma cells[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7): 3212-3223
- [35] 陈珊珊, 吴文艺, 张丽婷, 等. G 蛋白耦联受体 30 与 Hippo-Yes 相关蛋白 / 转录共激活因子 PDZ 结合基序在甲状腺乳头状癌组织的表达及作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(2): 318-322