超声弹性成像诊断甲状腺结节的研究进展

刘 媛 魏军平

摘 要 超声弹性成像为新兴技术手段,通过对组织的弹性特征进行测定,将其弹性属性客观化,避免了触诊的主观性,不仅可提高超声检查在诊断及评估甲状腺恶性病变中的准确性,也有助于在细针穿刺活检时进行更精确的引导,体现了一定的优势。本文对弹性成像的分类及技术原理进行简要的介绍,并对近年来运用该技术诊断甲状腺结节的临床研究进展做一综述。

关键词 弹性成像 超声 甲状腺结节 研究进展

中图分类号 R445.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.002

超声检查对甲状腺结节的诊断具有重要价值,然而依靠常规超声难以对良恶性结节做出可靠鉴别。肿瘤组织的弹性特征与正常组织存在一定差异,以往常常通过触诊甲状腺结节获知其硬度,但由于接触部位有限、操作及判断主观性强,故具有一定的局限性。超声弹性成像为近年来新兴技术,通过对组织的弹性特征进行测定,将其弹性属性客观化,可重复性强,克服了触诊的缺陷,不仅可提高超声检查在诊断及评估甲状腺恶性病变中的准确性,也有助于在细针穿刺活检时进行更精确的引导,体现了一定的优势[1]。近年来随着技术的不断改进,国内外涌现大量相关报道,然而就其临床应用价值仍存在一定争议。兹就其近年来的国内外研究进展做一综述。

一、应变力弹性成像

应变力弹性成像(strain elastography)又称准静态弹性成像(quasi-static elastography),国内也称压迫性弹性成像,是目前国内外报道中最常用的弹性成像方法。该技术思想缘于 20 世纪 80 年代末,由 Ophir 等[2]于 1991 年首先提出“超声弹性成像”的概念,2007 年由 Rago 等[1]首次报道用于甲状腺结节的鉴别。其基本原理引入杨氏模量的概念,即弹性不同的组织在接受外力时应力与应变的比例系数不同,通过对组织施加一个外部(如探头加压)或内部(如血管运动)的激励,使组织在垂向上产生形变,以数字处理器接收应变分布信号,并以彩色编码成像显示,从而获得组织的实时超声弹性图像[3]。目前临床常采取操作者直接持探头对组织施加压力的方法,弹性图中的颜色从红色至蓝色表示组织硬度的增加,其中绿色表示正常组织的平均弹性,红色表示较正常组织软,蓝色表示弹性高于平均硬度。

该技术的指标评价方法主要有两种:①分级评分法,即通过弹性图中结节及周围组织的颜色对结节进行评分,目前报道常用的评分法有 5 分法和 4 分法等[1,4]。以 5 分法为例,病灶及周围均为绿色记为 1 分,病灶区内绿色为主兼见蓝色记为 2 分,病灶区蓝色为主、周边见部分绿色记为 3 分,病灶区完全为蓝色记为 4 分,病灶区及周围组织完全为蓝色记为 5 分。评分越高,硬度越大;②应变率比值法,即在病灶及周围甲状腺组织区域分别选择感兴趣区(region of interest,ROI),由仪器自动计算二者应变的比值。比值越高,硬度越大,恶性病变可能性越大。两种评价方法中,后者可克服前者操作及判读的主观性带来的偏倚,然而由于某些疾病(如桥本甲状腺炎)可能造成甲状腺弥漫性病变,因此后者的结果仍需谨慎对待。近年来,有研究者提出以同侧胸锁乳突肌代替周围甲状腺组织区域计算应变率比值,值得进一步研究。

该方法首先于 2007 年由 Rago 等[1]报道用于甲状腺结节的鉴别,研究者对 92 例单发甲状腺结节进行了检查,结果采用 5 级评分法,4 分及以上者怀疑恶性病变,结果表明其敏感度和特异性分别达 97% 和 100%。2008 年,Asteria 等[4]采用 4 级评分法的评价标准对 86 个甲状腺结节进行检查,3 分及以上者怀疑恶性病变,敏感性和特异性分别为 94.1% 和 81%。凯娇·木哈西等[5]的一项新近 Meta 分析以 5 分法(或 5 级法)为弹性成像评价指标,评分 4 分以上(或 3 级以上)诊断为恶性结节,对纳入 14 篇文献的 2043 例患者进行综合分析,表明弹性超声诊断恶

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173260)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科

通讯作者:魏军平,电子信箱:weijunping@126.com

性结节的效能优于常规超声，而两者联合诊断效能更高。与早期及近期乐观临床结果不同的是，Moon等[6]在2012年的报道中对676例患者的703个结节进行评估，发现单独的弹性成像及弹性成像和灰阶超声联合运用均未显示出比单独的灰阶超声更好的诊断效能。

另外，也有通过应变率比值法对结节进行评估者。近期Cakal等[7]报道通过对528例患者的601个结节进行评估，以应变率比值3分及以上为恶性结节评价标准，发现诊断恶性结节的敏感度和特异性分别为76%和96%。同时对应变率比值法和分级评分法的诊断效能进行了比较，发现前者的准确度高于后者。

二、剪切波弹性成像

剪切波弹性成像（shear wave elastography，SWE）于1996年由Sarvazyan等[8]首先提出，目前在国外逐渐推广，国内采用此方法的报道也逐渐增多，有较广阔的应用前景。其原理是依据剪切波在不同弹性组织中的传播速度与其杨氏模量相关，通过使用声脉冲在组织内部产生剪切波，并测定其速度变化，从而获知其弹性属性[3]。由于该技术可提供定量的组织弹性信息，且其过程较少依赖主观操作，可重复性强，故相比应变力弹性成像具有一定优势。临床常用的成像方法有两种：超声剪切波成像和声辐射力脉冲成像（acoustic radiation force impulse，AFRI）[9]。前者使用聚焦超声波束在组织内部产生剪切波，其传播速度以实时彩色编码成像呈现，以反映组织的弹性程度。与应变力弹性成像不同的是，柔软的组织呈现为蓝色，而硬度较大的组织则呈现为红色[10]。后者通过对组织施加间歇性的低频振动，记录其在组织中的传播速度，结果不以彩色编码图像呈现[11]。

该方法首先于2010年由Sebag等[10]报道用于甲状腺结节的诊断，结果表明通过将SWE与普通灰阶超声的结果相结合，选取弹性系数最优截点65kPa，其诊断的敏感度和特异性分别达81.5%和97.0%，高于仅使用普通灰阶超声的51.9%和97.0%，肯定了SWE作为普通超声的辅助工具在鉴别甲状腺结节中的价值，然而该研究样本数较少，且其评分方法较为复杂，难以在临床推广应用。Grazhdani等[12]用AFRI的方法对72例患者的82个甲状腺结节进行评估，由两名操作者分别进行，发现两者检测的敏感度和特异性分别为90%、75%，90%、72%，且两者体现高度一致性。最近一项纳入15篇文献、包含1525例患者的1867个结节的Meta分析[13]显示，SWE诊断的平均敏感度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为84.3%、88.4%、27.7%～44.7%和98.1%～99.1%，证实其在鉴别甲状腺结节中的价值。

另外，亦有研究者对应变力弹性成像及SWE的诊断效能进行了对比，Liu等[14]发现分别采取两者对49例患者的64个结节进行评估，并对二者诊断的敏感度、特异性、准确率、阳性预测值及阴性预测值进行了比对，发现SWE除敏感度略低外，其余参数均高于应变力弹性成像，体现了一定的优势。

此外，还有研究者对操作时的使用规范及影响因素进行了探索。杨龙等[15]发现，不同的频率探头、取样线角度及感兴趣区的选择对剪切波速度均有影响。在使用凸阵探头时，取样线小于15°、深度4cm较准确，而使用线阵探头时，则深度1cm时结果较为准确。

三、弹性成像诊断甲状腺结节的其他相关研究

1. 评估细胞学检查无法确诊的甲状腺结节：细针穿刺活检为确诊甲状腺恶性病变的主要手段，但是甲状腺的滤泡样病变难以通过细胞学检查得出确切结论。近年来有研究者通过弹性成像对该类结节进行了恶性评估。如Garino等[16]用弹性成像与传统超声结合的方式对108例待手术的甲状腺滤泡样变患者的病灶进行了评估，弹性成像采取4分法，术后病理结果为诊断标准。结果显示弹性成像在诊断恶性病变中的的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及诊断准确率分别为76%、88%、74%、89%和84%，而将其与传统超声结合时，敏感度为88%，阴性预测值为94%，体现了一定的诊断优势。然而由于现有报道样本量少，结论不一，故仍存在争议。

2. 弹性成像的可重复性研究：超声弹性成像虽然在很大程度上克服了触诊的主观性问题，然而由于其依赖人工操作，仍然存在一定的主观性，需借助操作者的经验。Park等[17]首先报道了普通超声及弹性超声的观察者间一致性。结果发现操作者在普通超声中的一致性高于应变力弹性超声，其原因可能与探头加压的力度及颈动脉搏动有关。然而，此后的许多研究则显示弹性超声中观察者间的高度一致性[18,19]。Cantisani等[20]的研究中，3名操作者分别检测137例患者的154个结节，结果表明3名操作者的诊断结果均有很高的敏感度及特异性，且三者间体现了高度的一致性。观察者间一致性不断提高的原因可能有以下两点：首先，技术的改进使得应变力弹性成像设备

具备检测探头压力的功能,避免了过轻或过重的压力;其次,SWE 的操作较少依赖操作者主观情况,SWE 的广泛应用使得结果的可重复性得以提高[21]。

四、讨 论

超声弹性成像自问世以来,已广泛地运用于肝脏、乳腺、前列腺等器官和组织的检查,其诊断价值已得到证实[22,23]。自运用于甲状腺结节的鉴别诊断以后,相关文献报道逐年增加,为临床研究提供了丰富的资料。欧洲超声医学与生物学协会联合会大会(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology,EFSUMB)于 2013 年发布的指南中指出,超声弹性成像为鉴别甲状腺结节的辅助诊断工具,也可用于细针穿刺活检阴性患者的随诊[23]。从现有的临床资料来看,早期及新近大部分报道显示弹性成像单独或与传统超声联合运用,均比传统超声体现出更高的敏感度和特异性。但也有研究发现弹性超声的单独或联合运用并未存在明显的优势。其原因或与样本含量差异、患者群体的选择不同、操作技术差异等因素有关。故其临床诊断价值仍存在一定争议。另外,在 SWE 的应用中,如何选择 ROI 中的参数及诊断截点亦未有定论,尚需更多的临床资料验证[24]。

弹性超声虽可获知待检组织的弹性特征,然而对其结果的解读仍需持谨慎态度[25]。如良性结节内部出现纤维化、钙化、乳头样变等病理改变时,可能会导致其硬度增加,而恶性结节内部出现囊性变时其弹性系数可能减小。因此其确诊仍需借助细针穿刺活检,不能依赖弹性成像的结果。此外,操作者的经验的差别也可能对结果造成一定影响。因此有研究者推荐将弹性超声运用于无钙化及囊性变的结节中,并由经验丰富的操作者进行,可能对提高其诊断准确性有一定作用[21]。

总之,弹性超声作为新兴技术,在甲状腺结节的鉴别诊断中对传统超声起到辅助作用,从应用现状来看,其在国内外临床的推广已成趋势。然而其诊断价值及诊断方法等方面仍存在一定争议,尚需更多研究资料。

参考文献

1 Rago T, Santini F, Scutari M, *et al*. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8): 2917 - 2922

2 Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, *et al*. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biologic tissues[J]. Ultrason Imaging, 1991, 13(2): 111 - 134

3 Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, *et al*. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology[J]. Ultraschall Med, 2013, 34(2): 169 - 184

4 Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, *et al*. US - elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. Thyroid, 2008, 18(5): 523 - 531

5 凯娇·木哈西, 马富成. 超声弹性成像与常规超声对甲状腺结节诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(1): 45 - 49

6 Moon HJ, Sung JM, Kim EK, *et al*. Diagnostic performance of gray - scale US and elastography in solid thyroid nodules[J]. Radiology, 2012, 262(3): 1002 - 1013

7 Cakal E, Sahin M, Unsal IO, *et al*. Elastography in the differential diagnosis of thyroid nodules[J]. Ultrason Imaging, 2014, 25(9): 1 - 7

8 Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, *et al*. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics[J]. Ultrasound Med Biol, 1998, 24(9): 1419 - 1435

9 Zhang YF, Xu HX, He Y, *et al*. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules[J]. PLoS One, 2012, 7: e49094

10 Sebag F, Vaillant - Lombard J, Berbis J, *et al*. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5281 - 5258

11 Bojunga J, Dauth N, Berner C, *et al*. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules[J]. PLoS One, 2012, 7: e42735

12 Grazhdani H, Cantisani V, Lodise P, *et al*. Prospective evaluation of acoustic radiation force impulse technology in the differentiation of thyroid nodules: accuracy and interobserver variability assessment[J]. J Ultrasound, 2014, 17(1): 13 - 20

13 Lin P, Chen M, Liu B, *et al*. Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta - analysis[J]. Eur Radiol, 2014, 24(11): 2729 - 2738

14 Liu BX, Xie XY, Liang JY, *et al*. Shear wave elastography versus real - time elastography on aluation thyroid nodules: a preliminary study[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(7): 1135 - 1143

15 杨龙, 袁建军, 王绮, 等. 超声弹性成像测量剪切波速度的影响因素[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(9): 697 - 700

16 Garino F, Deandrea M, Motta M, *et al*. Endocrine diagnostic performance of elastography in cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. Endocrine, 2014, 10: 1 - 7

17 Park SH, Kim SJ, Kim EK, *et al*. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(5): W416 - W423

18 Calvete AC, Rodriguez JM, de Dios Berna - Mestre J, *et al*. Interobserver agreement for thyroid elastography: value of the quality factor[J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(3): 495 - 504

(下转第 46 页)

生成 C－α－甲酰甘氨酸(FGly)的活性较低,但是它能与催化 FGly 生成活性较高的其他家族成员 SUMF1 形成异二聚体,进而调节 FGly 结构[6]。只有在 FGly 存在时,硫酸酯酶才具有催化活性[7]。

最近有研究发现,SUMF2 能抑制 IL－13 的分泌,笔者推测 SUMF2 或许与哮喘的发作相关。因此本次实验构建 SUMF2 基因过表达慢病毒载体,为进一步研究 SUMF2 与 IL－13 相互作用及与哮喘的关系奠定实验基础。

慢病毒载体以人类免疫缺陷病毒Ⅰ型(HIV－1)为基础,将 HIV－1 重要的原件拆分在不同的质粒中,如携带目的基因的载体质粒、包装质粒及包膜质粒。慢病毒载体是在原有病毒载体的基础上删除了病毒 3′LTR 的 U3 区增强子和启动子序列的片段,该区域发生突变后则无法复制出完整长度的病毒基因组,因此慢病毒载体是一种自身失活型载体,具有很高的安全性。慢病毒对分裂期细胞和非分裂期细胞均具有感染能力,而且能使目的基因整合到宿主细胞基因组中,使目的基因可以长期稳定表达。上述这些优点使慢病毒技术在多领域得到广泛的应用[8~10]。

本次研究以实验室先前构建的 PEGFP－C3/SUMF2 为模板,获取目的基因。慢病毒采用 4 质粒系统,其中 PLJM1－EGFP 为载体质粒,同时该质粒能表达 GFP 用于宿主细胞感染效率的检测。pMDlg－pRRE 携带了 gag/ pol 编码序列,gag 基因编码病毒的核心蛋白,pol 基因编码病毒复制所需的酶。pRsv－REV 包含了编码 rev 的序列,主要调节 gag、pol、env 的表达水平。pMD2G 含有 VSVG 基因,提供蛋白包装所需的包膜蛋白。

目前应用 4 质粒慢病毒系统构建过表达 SUMF2 的研究尚无报道,本次实验首次成功构建了SUMF2－V2－PLJM1－EGFP、SUMF2－V5－PLJM1－EGFP 慢病毒载体,为进一步研究 SUMF2 与 IL－13 的相互作用及哮喘的关系奠定了重要的实验基础。

参考文献

1 Liang H, Li Z Xue L, *et al*. SUMF2 interacts with interleukin－13 and inhibits interleukin－13 secretion in bronchial smooth muscle cells [J]. J Cell Biochem, 2009, 108: 1076－1083

2 Zhang WY, Liang HY, Yang C, *et al*. Sos recruitment system for the analysis of the interaction between sulfatase－modifying factor 2 subtypes and interleukin－13 [J]. Genetics and Molecular Research, 2013, 12 (4): 5664－5672

3 Hussein YM, Ahmad AS, Ibrahem MM, *et al*. Interleukin 13 recrptors as biochemical markers in atopic patients [J]. J Int Allergol Clin Immunol, 2011, 21: 101－107

4 Nagashima H, Nakamura Y, Kanno H, *et al*. Effect of genetic variation of IL－13 on airway remodeling in bronchial asthma [J]. Allergol Int, 2011, 60: 291－298

5 Li YY, Liu XS, Liu C, *et al*. Role of extracellular signal－regulated kinase in regulating expression of interleukin 13 in lymphocytes from an asthmatic rat model [J]. Chin Med J: Engl, 2010, 123: 1715－1719

6 Zito E, Fraldi A, Pepe S, *et al*. Sulphatase activities are regulated by the interaction of sulphatase－modifying factor 1 with SUMF2. [J]. EMBO Rep, 2005, 6(7): 655－660

7 Buono M, Cosma MP. Sulfatase activities towards the regulation of cell metabolism and signaling in mammals[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67: 769－780

8 Lei CJ, Yao CH, Pan QY, *et al*. Lentivirus vectors construction of SiRNA targeting interference GPC3 gene and its biological effects on liver cancer cell lines Huh－7[J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(10): 780－785

9 李旭,江建新,王敏,等.慢病毒介导 Vimentin 基因沉默抑制胰腺癌细胞侵袭和粘附的机制[J].华中科技大学学报:医学版, 2013, 42 (3): 247－253

10 刘星星,范恒,唐庆,等. CXCR4 基因过表达慢病毒载体的构建及鉴定[J].华中科技大学学报:医学版, 2014, 43(1): 1－5

(收稿日期:2015－04－07)
(修回日期:2015－04－17)

(上接第 5 页)

19 Merino S, Arrazola J, Cardenas A, *et al*. Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32 (11): 2142－2148

20 Cantisani V, Lodise P, Di Rocco G, *et al*. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of quasistatic ultrasound elastography in the diagnosis of thyroid nodules[J]. Ultraschall Med, 2014, 23: 1－6

21 Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances[J]. Ultrasonography, 2014, 33(2): 75－82

22 Lee SH, Chang JM, Cho N, *et al*. Practice guideline for the performance of breast ultrasound elastography[J]. Ultrasonography, 2014, 33(1): 3－10

23 Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, *et al*. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications[J]. Ultraschall Med, 2013, 34(4): 238－253

24 Kim H, Kim JA, Son EJ, *et al*. Quantitative assessment of shear－wave ultrasound elastography in thyroid nodules: diagnostic performance for predicting malignancy[J]. Eur Radiol, 2013, 23(9): 2532－2537

25 Kim JK, Baek JH, Lee JH, *et al*. Ultrasound elastography for thyroid nodules: a reliable study? [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38 (9): 1508－1513

(收稿日期:2015－01－22)
(修回日期:2015－03－22)