

血清 AREG 联合多模态超声预测 cN0 期浸润性 乳腺癌 SLN 转移的临床价值

彭娜娜, 陶楚楚, 王秀芝, 江士英, 宋小茜
(徐州市中心医院超声科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] **目的** 探讨多模态超声联合血清双向调节蛋白(amphiregulin, AREG)对临床腋窝淋巴结阴性(clinically negative axillary lymph node, cN0)浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)患者前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)转移的预测价值。**方法** 选取2023年7月至2025年1月徐州市中心医院收治的218例IBC患者,术前临床评估为cN0,按照7:3比例随机分为训练集153例、验证集65例,根据术后病理有无SLN转移分为SLN阳性组、SLN阴性组。比较两组多模态超声特征、血清AREG水平,分析多模态超声及其联合血清AREG对SLN转移的预测价值并进行验证。**结果** 训练集与验证集年龄、月经状态、肿瘤大小、分化程度、分子分型、Ki-67指数、TNM分期、乳腺癌家族史均均衡可比($P > 0.05$);在训练集、验证集中,SLN阳性组与SLN阴性组的淋巴门回声、穿支血管、弹性模量最大值(maximum elastic modulus, Emax)、弥散度(mean elastic modulus, Esd)、峰值强度、达峰时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在训练集、验证集中,SLN阳性组血清AREG水平高于SLN阴性组($P < 0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,淋巴门回声(异常 vs 正常: $OR = 3.758$, 95%CI: 1.523 ~ 9.277)、穿支血管(有 vs 无: $OR = 3.019$, 95%CI: 1.323 ~ 6.891)、Emax(每增加1 kPa: $OR = 1.046$, 95%CI: 1.024 ~ 1.069)、峰值强度(每增加1 dB: $OR = 1.037$, 95%CI: 1.011 ~ 1.063)、血清AREG(每增加1 ng/mL: $OR = 1.005$, 95%CI: 1.001 ~ 1.009)是IBC患者SLN转移的独立影响因素($P < 0.05$);基于多因素Logistic回归分析结果建立的回归方程Logit(P)模型在训练集、验证集中预测IBC患者SLN转移的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.890(95%CI: 0.848 ~ 0.954)、0.879(95%CI: 0.816 ~ 0.926);校准度分析表明模型预测概率与实际观察概率之间无显著差异,模型拟合良好;决策曲线分析显示,在训练集、验证集中阈值概率为10%~80%的范围内,模型均可获得正向临床净获益。**结论** 多模态超声联合血清AREG对cN0期IBC患者SLN转移有较高预测价值,有利于对cN0期IBC患者SLN转移状态更精准的术前预警,为临床制定手术决策提供参考依据。

[关键词] 浸润性乳腺癌;血清双向调节蛋白;多模态超声;前哨淋巴结转移;受试者工作特征曲线

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2026)06 - 0105 - 11

Clinical Value of Serum AREG Combined with Multimodal Ultrasound in Predicting SLN Metastasis in cN0 Stage Invasive Breast Cancer

PENG Nana, TAO Chuchu, WANG Xiuzhi, JIANG Shiyong, SONG Xiaoxi
(Department of Ultrasound, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of multimodal ultrasound combined with serum Amphiregulin (AREG) for sentinel lymph node (SLN) metastasis in patients with clinically negative axillary lymph node (cN0) invasive breast cancer (IBC). **Methods** A total of 218 IBC patients admitted to Xuzhou Central Hospital from July 2023 to January 2025 with preoperative clinical assessment of cN0 were randomly divided into a

[收稿日期] 2026 - 01 - 08

[基金项目] 江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展)项目(BE2023818)

[作者简介] 彭娜娜(1988~),女,山东滕州人,医学硕士,主治医师,主要从事甲状腺、乳腺肿瘤研究工作。

[通信作者] 宋小茜, E-mail: 18811936303@163.com

training set (153 cases) and validation set (65 cases) in a 7:3 ratio. Based on postoperative pathology, patients were classified into SLN-positive and SLN-negative groups. Multimodal ultrasound features and serum AREG levels were compared between the two groups. The predictive value of multimodal ultrasound alone and combined with serum AREG for SLN metastasis was analyzed and validated. **Results** Age, menstrual status, tumor size, differentiation degree, molecular subtype, Ki-67 index, TNM stage and family history of breast cancer were comparable between the training set and the validation set ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in lymph hilum echogenicity, penetrating vessels, maximum elastic modulus (Emax), mean elastic modulus (Esd), peak intensity and peak time between the SLN positive group and the SLN negative group in the training set and validation set ($P < 0.05$). Serum AREG levels were significantly higher in the SLN-positive group compared to the SLN-negative group in both datasets ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that lymphatic echo (abnormal vs normal: $OR = 3.758$, 95%CI: 1.523 ~ 9.277), perforator vessels (with vs without: $OR = 3.019$, 95%CI: 1.323 ~ 6.891), Emax (every 1 kPa increase: $OR = 1.046$, 95%CI: 1.024 ~ 1.069), peak intensity (every 1 dB increase: $OR = 1.037$, 95%CI: 1.011 ~ 1.063), serum AREG (every 1 ng/mL increase: $OR = 1.005$, 95%CI: 1.001 ~ 1.009) were independent influencing factors of SLN metastasis in IBC patients ($P < 0.05$). The Logit(P) predictive model based on multivariate logistic regression achieved areas under the curve (AUC) of 0.890 (95%CI: 0.848 ~ 0.954) in the training set and 0.879 (95%CI: 0.816 ~ 0.926) in the validation set. Calibration analysis demonstrated good model fit with no significant difference between predicted and observed probabilities. Decision curve analysis showed positive net clinical benefit within the threshold probability range of 10% ~ 80% in both datasets. **Conclusion** Multimodal ultrasound combined with serum AREG has high predictive value for SLN metastasis in cN0-stage IBC patients, enabling more accurate preoperative prediction of SLN metastasis status and providing evidence to guide surgical decision-making.

[**Key words**] Invasive breast cancer; Serum amphiregulin; Multimodal ultrasound; Sentinel lymph node metastasis; Receiver operating characteristic curve

浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)是全球女性常见的恶性肿瘤之一,且新发病例逐渐趋于年轻化,是否发生腋窝淋巴结转移对于IBC患者治疗决策及其疾病预后预测意义重大^[1-2]。为了避免不必要的腋窝清扫,目前以前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检为评估腋窝淋巴结状态的金标准,但其作为有创操作存在淋巴水肿、活动受限等并发症风险^[3]。因此,探寻可在术前无创、精准预测SLN转移状态的方法,对于指导个体化手术方案、避免不必要的SLN活检具有重要临床意义。目前,超声是IBC术前评估最常用的影像学工具,但传统超声对SLN转移的评估效能有限,存在较高的假阴性率^[4]。近年来,多模态超声技术逐渐应用于乳腺癌评估。其中,剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)可定量评估组织硬度;高精细血流显像(Fine-Flow)能显著提升分辨率,清晰显示微小血管;超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)则可动态观察微血管灌注,为IBC的肿瘤生物学行为提供丰富的功能学信息^[5-6]。血清肿瘤标志物具有无创、可重复检测的优势,也成为肿瘤诊疗的研究热点。双向调节蛋白(amphiregulin, AREG)作为表皮生

长因子受体配体,可激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路,促进癌细胞增殖、侵袭及血管生成,参与肿瘤转移过程,其作为可溶性血清蛋白,检测操作简便、成本可控,具备成为临床常规检测项目的潜在优势;已有研究报道,在乳腺癌中AREG表达水平与肿瘤病理类型、淋巴转移等相关,其作为EGFR信号通路的关键配体,更直接地反映肿瘤侵袭潜能,但AREG在IBC转移中的评估价值尚待研究^[7-8]。然而,目前SLN转移的研究多局限于单一模态影像或单一血清标志物,难以全面反映肿瘤侵袭情况,诊断效能有待提高。本研究尝试结合多模态超声与血清AREG,从影像学、分子生物学多个维度评估SLN转移,以期提升对IBC患者SLN转移的术前预警效能,为临床手术决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年7月至2025年1月在徐州市中

心医院就诊的 218 例 IBC 患者作为研究对象。纳入标准: (1) 经病理学检查确诊为原发性浸润性乳腺癌^[9]; (2) 女性患者; (3) 术前临床查体及影像学检查评估腋窝淋巴结为阴性 (clinically negative axillary lymph node, cN0); (4) 腋窝淋巴结超声评估满足以下所有标准: 形态规则、皮髓质分界清晰、淋巴门存在且居中、短径 <10 mm、未见异常血流信号; (5) 术前未接受相关抗肿瘤治疗; (6) 临床病理资料完整; (7) 术前1周内完成多模态超声检查、血清 AREG 检测; (8) 患者知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 存在其他肿瘤病史; (2) 伴有系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病, 或长期使用免疫抑制剂者; (3) 乳房假体植入史; (4) 患者处于妊娠期或哺乳期; (5) 既往有同侧腋窝手术或放疗史; (6) 存在严重心、肝、肾功能不全; (7) 超声图像质量差, 无法评估相关参数。本研究经徐州市中心医院伦理委员会审批通过(20230273)。

1.2 样本量估算

本研究旨在建立预测模型, 样本量估算基于 Logistic 回归分析的事件数变量(events per variable, EPV)原则。参考既往文献^[10]报道的 cN0 期乳腺癌患者 SLN 转移发生率约为 35.05% 及本中心预实验, 设定 EPV=10, 模型拟纳入自变量数为 5 个, 则所需最少阳性事件数为 $5 \times 10=50$ 例。按 SLN 转移发生率 35.05% 计算, 所需总样本量约为 $50 \div 35.05\% \approx 143$ 例。本研究实际纳入 218 例患者, 其中 SLN 阳性 101 例(训练集 70 例+验证集 31 例), 实际阳性事件数(101 例)超过所需最少阳性事件数(50 例), 样本量满足模型构建需求。最终纳入符合标准的 218 例 IBC 患者。

1.3 研究方法

1.3.1 多模态超声检查 采用 TOSHIBA Aplio 500 超声诊断仪, L12-5 高频线阵探头, 探头频率 5 ~ 12 MHz。(1) 常规超声评估腋窝淋巴结: 指导受检者平卧、外展上臂, 充分暴露双侧乳房及腋窝, 首先对乳腺原发肿瘤进行多切面扫查并记录其特征。随后, 系统性地扫查腋窝 I、II 水平区域。重点观察超声可见的腋窝淋巴结, 记录其形态、大小、边界、内部回声、长短径、淋巴门回声等; (2) SWE 检查评估乳腺原发肿瘤: 选择 SWE 模式, 取样区域选择病灶硬度最大区域, 嘱患者屏气并静置 5 ~ 10 s, SWE 图像硬度稳定后定帧存储, 在肿瘤实质区域(避开囊变、钙化及坏死区)及同深度、同层面的正常腺体组织内, 分

别放置直径约 2 mm 的圆形感兴趣区(region of interest, ROI), 测量获得肿瘤区域弹性模量最大值(maximum elastic modulus, Emax)、最小值(minimum elastic modulus, Emin)、平均值(mean elastic modulus, Emean)及弹性模量弥散度(mean elastic modulus, Esd)等弹性模量参数; (3) CEUS 检查定位并评估前哨淋巴结: 对患侧乳晕区进行局部浸润麻醉, 在患侧乳晕区 3、6、9、12 点经皮缓慢、匀速注射(注射速率约 0.1 ~ 0.2 mL/s)声诺维造影剂(注射前用 5.0 mL 生理盐水复溶, 每次注射剂量为 1.2 ~ 2.4 mL), 启动造影成像系统, 选择血管最丰富切面观察增强方式, 获取 CEUS 纵横比、峰值强度、达峰时间等参数。检查操作由同一位具有 5 年以上经验的影像科医师完成, 由两名不知晓患者 SLN 病理结果的超声科医师采用盲法独立阅片, 观察者间一致性良好(Kappa 值=0.81); 若结果有异议, 由第 3 名高年资(10 年以上经验)医师参与评估。

1.3.2 血清 AREG 检测 受试者均于术前 1 周采集 5 mL 空腹外周静脉血, 置于生化促凝管室温自然凝固 15 ~ 20 min, 使用离心机(上海医用分析仪器厂, TGL-16 型)离心(4000 r/min)15 min 分离血清, 置于 -80℃ 保存待测, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 AREG 水平, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司[人双调蛋白(AREG) ELISA 试剂盒, 货号: ml058714], 试剂盒检测范围为 31.25 ~ 1000 ng/mL, 操作严格按试剂盒说明书进行: 将血清样本及系列标准品(浓度范围: 0 ~ 1000 ng/mL)加入预包被抗体的酶标板中, 每孔 100 μ L, 所有样本和标准品均设置复孔检测; 依次经过生物素化抗体孵育、洗涤、酶结合物孵育、洗涤、底物显色后, 每孔加入终止液 50 μ L 终止反应, 使用酶标仪(美国 Molecular Devices, Spectra Max M3)测定 450 nm 波长处的吸光度。根据标准曲线计算血清 AREG 浓度。所有样本在同一批次内完成检测, 试剂盒批内变异系数 $<9\%$, 批间变异系数 $<11\%$ 。

1.3.3 分组 采用随机数字表法将患者按 7 : 3 的比例分为训练集($n=153$)用于模型构建, 验证集($n=65$)用于模型内部验证。所有患者均根据术后腋窝淋巴结病理结果分为 SLN 阳性组与 SLN 阴性组。

1.3.4 观察指标 (1) 临床病理资料: 通过电子病历系统收集患者的年龄、月经状态、肿瘤大小、

分化程度、分子分型、Ki-67 指数、TNM 分期、乳腺癌家族史；(2)多模态超声参数：包括常规超声指标(形态、边界、内部回声、淋巴门回声、大小)、SWE 指标(E_{max}、E_{sd}等)和CEUS 指标(纵横比、峰值强度、达峰时间)；(3)血清AREG 水平；(4)金标准：术后腋窝淋巴结病理检查结果，以确定 SLN 转移状态。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 对数据进行分析，计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，差异行 *t* 检验，计数资料以 *n*(%)表示，差异行 χ^2 检验，采用逐步回归法(Stepwise，纳入标准 $\alpha=0.05$ ，剔除标准 $\alpha=0.10$)进行变量筛选，基于逐步回归筛选结果，将最终保留的变量纳入多因素 Logistic 回归模型(Enter 法)，分析 cN0 期 IBC 患者 SLN 转移的独立影响因素；采用受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线-曲线下面积(area under the curve，AUC)分析多模态超声联合血清AREG 对 SLN 转移的预测价值。计算 ROC 曲线的最佳截

断值(Youden 指数最大时所对应的截断点)；校准曲线评价模型预测概率的准确性，采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估模型的校准能力，*P* > 0.05 表示模型拟合良好；决策曲线评价模型在临床决策中的净收益。均采用双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 训练集、验证集临床资料比较

训练集、验证集年龄、月经状态、肿瘤大小、分化程度、分子分型、Ki-67 指数、TNM 分期、乳腺癌家族史比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)，具有可比性，见表 1。

2.2 SLN 阳性组、SLN 阴性组多模态超声特征比较

为筛选 SLN 转移的潜在影响因素，首先进行单因素分析。在训练集、验证集中，SLN 阳性组与 SLN 阴性组的淋巴门回声、穿支血管、E_{max}、E_{sd}、峰值强度、达峰时间比较，差异有统计学意

表 1 训练集、验证集临床资料比较 [*n*(%)/($\bar{x} \pm s$)]
Tab. 1 Comparison of clinical data between training set and validation set [*n*(%)/($\bar{x} \pm s$)]

资料	训练集(<i>n</i> =153)	验证集(<i>n</i> =65)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	52.86 ± 5.94	53.21 ± 6.13	0.394	0.694
月经状态			0.291	0.589
绝经前	72(47.06)	28(43.08)		
绝经后	81(52.94)	37(56.92)		
肿瘤大小(cm)	2.82 ± 0.75	2.76 ± 0.81	0.527	0.598
分化程度			0.029	0.865
中高分化	89(58.17)	37(56.92)		
低分化	64(41.83)	28(43.08)		
分子分型			0.669	0.881
Luminal A型	62(40.52)	28(43.08)		
Luminal B型	55(35.95)	22(33.85)		
HER2过表达型	20(13.07)	10(15.38)		
三阴性型	16(10.46)	5(7.69)		
Ki-67指数(%)			0.194	0.659
<20	61(39.87)	28(43.08)		
≥20	92(60.13)	37(56.92)		
TNM分期			0.102	0.749
I ~ II 期	117(76.47)	51(78.46)		
III ~ IV 期	36(23.53)	14(21.54)		
乳腺癌家族史			0.122	0.727
有	14(9.15)	5(7.69)		
无	139(90.85)	60(92.31)		

义($P<0.05$), 见表 2、表 3。

2.3 SLN 阳性、SLN 阴性病例图像

SWE 图像见图 1, CEUS 图像见图 2。SLN 阳性病例 SWE 显示淋巴结内存在明显高硬度的红/黄色区域, 提示肿瘤浸润导致的组织硬度显著升高, 见图 1A; SLN 阴性病例 SWE 显示以蓝绿色为主, 整体硬度较低且分布均匀, 无明显异常高硬度区域, 见图 1B。SLN 阳性病例 CEUS 显示淋巴结呈不均匀高增强, 提示肿瘤浸润导致的灌注异常, 见图 2A。SLN 阴性病例 CEUS 显示淋巴结

呈较均匀增强, 纵横比 ≥ 1 , 灌注模式相对规则, 见图 2B。

2.4 SLN 阳性组、SLN 阴性组血清 AREG 水平比较

单因素分析结果显示, 在训练集、验证集中, SLN 阳性组血清 AREG 高于 SLN 阴性组($P<0.05$), 见表 4。

2.5 影响 SLN 转移的多因素 Logistic 回归分析

以 SLN 状态(阳性=1, 阴性=0)作为因变量, 将单因素分析中差异有统计学意义的变量: 淋巴门回声、穿支血管、E_{max}、E_{sd}、峰值强度、达

表 2 训练集 SLN 阳性组、SLN 阴性组多模态超声特征比较 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$]

Tab. 2 Comparison of multimodal ultrasound features between SLN positive group and SLN negative group in training set [$n(\%) / (\bar{x} \pm s)$]

资料	SLN阳性组($n = 70$)	SLN阴性组($n = 83$)	t/χ^2	P
形态			2.614	0.106
规则	11(15.71)	22(26.51)		
不规则	59(84.29)	61(73.49)		
边界			1.769	0.184
清晰	8(11.43)	16(19.28)		
不清晰	62(88.57)	67(80.72)		
内部回声			3.100	0.078
均匀	4(5.71)	12(14.46)		
不均匀	66(94.29)	71(85.54)		
淋巴门回声			29.880	<0.001*
正常	9(12.86)	46(55.42)		
异常	61(87.14)	37(44.58)		
最大长径(cm)	1.63 $\pm$ 0.25	1.65 $\pm$ 0.27	-0.472	0.638
最大短径(cm)	0.82 $\pm$ 0.14	0.78 $\pm$ 0.13	1.830	0.069
结节及周边血流			3.371	0.066
无/少血流	52(74.29)	50(60.24)		
多血流	18(25.71)	33(39.76)		
穿支血管			17.702	<0.001*
有	50(71.43)	31(37.35)		
无	20(28.57)	52(62.65)		
SWE特征				
E _{min} (kPa)	78.82 $\pm$ 6.53	77.91 $\pm$ 7.38	0.801	0.425
E _{mean} (kPa)	110.03 $\pm$ 12.32	111.25 $\pm$ 13.36	-0.583	0.561
E _{max} (kPa)	179.65 $\pm$ 36.61	143.48 $\pm$ 16.02	8.129	<0.001*
E _{sd} (kPa)	2.84 $\pm$ 0.67	2.15 $\pm$ 0.42	7.751	<0.001*
CEUS特征				
纵横比			0.780	0.377
≥ 1	47(67.14)	50(60.24)		
<1	23(32.86)	33(39.76)		
峰值强度(dB)	8.32 $\pm$ 1.83	6.19 $\pm$ 1.76	7.323	<0.001*
达峰时间(s)	22.14 $\pm$ 2.30	24.51 $\pm$ 2.63	-5.878	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 3 验证集 SLN 阳性组、SLN 阴性组多模态超声特征比较 $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)]$

Tab. 3 Comparison of multimodal ultrasound characteristics between SLN positive group and SLN negative group in validation set $[n(\%)/(\bar{x} \pm s)]$

资料	SLN阳性组($n = 70$)	SLN阴性组($n = 83$)	t/χ^2	P
形态			2.300	0.129
规则	5(16.13)	11(32.35)		
不规则	26(83.87)	23(67.65)		
边界			3.456	0.063
清晰	4(12.90)	11(32.35)		
不清晰	27(87.10)	23(67.65)		
内部回声			1.364	0.243
均匀	1(3.23)	5(14.71)		
不均匀	30(96.77)	29(85.29)		
淋巴门回声			20.746	<0.001*
正常	3(9.68)	22(64.71)		
异常	28(90.32)	12(35.29)		
最大长径(cm)	1.65 ± 0.23	1.63 ± 0.26	0.327	0.745
最大短径(cm)	0.82 ± 0.16	0.78 ± 0.13	1.110	0.271
结节及周边血流			3.145	0.076
无/少血流	23(74.19)	18(52.94)		
多血流	8(25.81)	16(47.06)		
穿支血管			13.010	<0.001*
有	23(74.19)	10(29.41)		
无	8(25.81)	24(70.59)		
Emin(kPa)	79.14 ± 6.72	78.03 ± 7.43	0.629	0.531
Emean(kPa)	109.85 ± 12.46	110.99 ± 13.51	0.353	0.726
Emax(kPa)	180.94 ± 36.82	142.16 ± 15.79	5.605	<0.001*
Esd(kPa)	2.78 ± 0.64	2.12 ± 0.41	4.995	<0.001*
纵横比			0.504	0.478
≥1	20(64.52)	19(55.88)		
<1	11(35.48)	15(44.12)		
峰值强度(dB)	8.18 ± 1.52	6.25 ± 1.40	5.329	<0.001*
达峰时间(s)	21.97 ± 2.24	24.71 ± 2.56	-4.573	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

峰时间、血清 AREG 作为候选变量，采用逐步回归法进行筛选(纳入标准 $\alpha = 0.05$ ，剔除标准 $\alpha = 0.10$)。结果显示，Esd 及达峰时间因统计不显著被剔除，最终保留淋巴门回声、穿支血管、Emax、峰值强度、血清 AREG 共 5 个变量，赋值见表 5，采用 Enter 法进行多因素 Logistic 回归分析。经多重共线性检验，方差膨胀因子均 < 5 ，不存在严重共线性。结果显示，淋巴门回声(异常 vs 正常: $OR = 3.758$)、穿支血管(有 vs 无: $OR = 3.019$)、Emax(每增加 1 kPa: $OR = 1.046$)、峰值强度(每增加 1 dB: $OR = 1.037$)、血清 AREG(每增加 1 ng/mL: $OR = 1.005$)是 IBC 患者 SLN 转移的

独立影响因素($P < 0.05$)，见表 6。

2.6 多模态超声参数联合血清 AREG 对 SLN 转移的预测价值分析及验证

2.6.1 ROC 分析 基于多因素 Logistic 回归分析结果，剔除无统计学意义的变量(Esd、达峰时间)后，建立回归方程 $\text{Logit}(P) = -10.451 + 1.324 \times \text{淋巴门回声} + 1.105 \times \text{穿支血管} + 0.045 \times \text{Emax} + 0.036 \times \text{峰值强度} + 0.005 \times \text{血清 AREG}$ 。绘制 ROC 曲线分析显示，回归方程 $\text{Logit}(P)$ 模型在训练集中预测 IBC 患者 SLN 转移的 AUC 为 0.890(95%CI: 0.848~0.954)，敏感度为 87.10%，特异度为 76.47%，在验证集中预测 IBC 患者 SLN 转移的 AUC 为 0.879

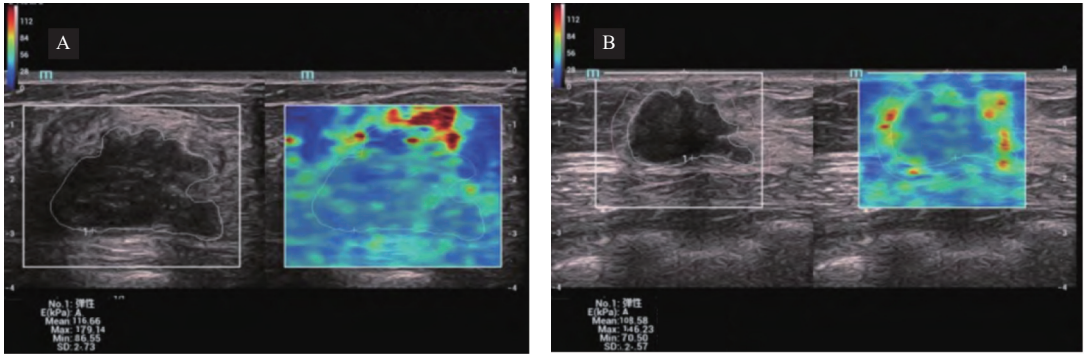


图 1 SWE 图像
Fig.1 SWE image

A: SLN 阳性病例, 显示 Emin 86.55 kPa, Emean 116.66 kPa, Emax 179.14 kPa, Esd 2.73 kPa; B: SLN 阴性病例, 显示 Emin 85.75 kPa, Emean 118.05 kPa, Emax 150.19 kPa, Esd 2.21 kPa。

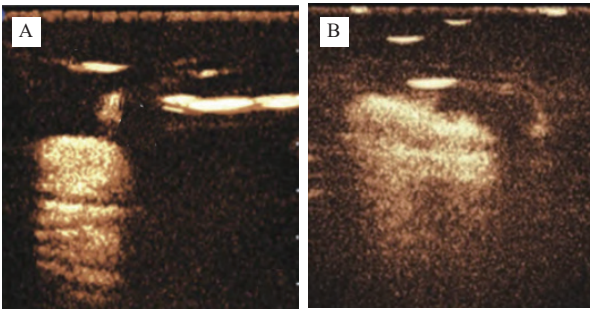


图 2 CEUS 图像
Fig.2 CEUS image

A: SLN 阳性病例, 显示纵横比 ≥ 1 , 峰值强度 8.24 dB, 达峰时间 22.02 s; B: SLN 阴性病例, 显示纵横比 ≥ 1 , 峰值强度 6.70 dB, 达峰时间 24.32 s。

表 4 SLN 阳性组、SLN 阴性组血清 AREG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of serum AREG levels between SLN positive group and SLN negative group ($\bar{x} \pm s$)

数据集	组别	<i>n</i>	AREG(ng/mL)
训练集	SLN阳性组	70	327.46 ± 105.63
	SLN阴性组	83	278.81 ± 86.38
	<i>t</i>		3.134
	<i>P</i>		0.002*
验证集	SLN阳性组	31	323.72 ± 101.79
	SLN阴性组	34	264.58 ± 97.05
	<i>t</i>		2.397
	<i>P</i>		0.019*

**P* < 0.05。

(95%CI: 0.816 ~ 0.926), 敏感度为 88.57%, 特异度为 75.90%, 见图 3。

2.6.2 校准度分析 模型预测概率与实际观察概率在验证集中沿对角线分布, 提示模型校准度良好; Hosmer–Lemeshow 拟合优度检验结果: $\chi^2=5.870$, *P* = 0.662, 表明模型预测概率与实际观察概率

表 5 变量赋值

Tab.5 Variable assignment

变量	赋值
淋巴门回声	分类变量, 正常=0, 异常=1
穿支血管	分类变量, 无=0, 有=1
Emax	连续变量, 实际值带入
峰值强度	连续变量, 实际值带入
血清AREG	连续变量, 实际值带入

之间无显著差异。Brier 评分为 0.148(<0.25), 表明模型预测概率与实际结果的一致性较高, 见图 4。

2.6.3 临床实用性分析 决策曲线分析显示, 在验证集中阈值概率为 10% ~ 80% 的范围内, 模型可获得正向临床净获益, 提示基于该模型开展 IBC 患者 SLN 转移风险分层并实施个体化干预策略, 其临床净获益显著优于“全干预”或“无干预”方案, 见图 5。

3 讨论

IBC 淋巴结常规超声主要通过观察淋巴结形态、边界、内部回声等判断其性质, SLN 转移患者通常表现为淋巴结形态不规则、边界模糊、淋巴门回声异常^[11–13]。本研究中 SLN 转移发生率(约 46.4%)高于既往文献^[10]报道, 可能与本研究纳入人群均为接受手术的 cN0 患者, 且本中心作为区域诊疗中心收治患者病情相对复杂有关。本研究显示 SLN 阳性组淋巴门回声异常比例明显高于 SLN 阴性组, 也体现了 SLN 转移的直接超声征象。但临床实际应用中, 由于 SLN 转移患者的阳性淋巴结体积较小、形态学改变不明显等, 影响常规超声的准确度。

本研究采用多模态超声, 分析其对 SLN 转移

表 6 多因素 Logistic 回归分析结果
Tab. 6 Results of multivariate Logistic regression analysis

变量	β	<i>S.E.</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
淋巴门回声	1.324	0.461	8.248	3.758	1.523 ~ 9.277	0.004*
穿支血管	1.105	0.421	6.889	3.019	1.323 ~ 6.891	0.009*
E _{max}	0.045	0.011	16.736	1.046	1.024 ~ 1.069	<0.001*
峰值强度	0.036	0.013	7.669	1.037	1.011 ~ 1.063	0.006*
血清AREG	0.005	0.002	6.250	1.005	1.001 ~ 1.009	0.012*
常数项	-10.451	2.135	23.962	<0.001		<0.001*

注: 连续变量E_{max}、峰值强度、血清AREG的OR值表示该指标每增加一个单位(E_{max}: 1 kPa; 峰值强度: 1 dB; 血清AREG: 1 ng/mL)时, SLN转移风险的变化倍数; **P* < 0.05。

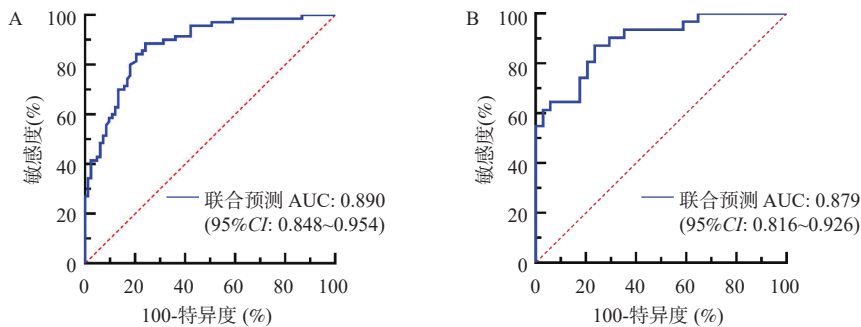


图 3 回归方程 Logit(P)模型预测IBC 患者 SLN 转移的 ROC 曲线
Fig. 3 ROC curve of Logit (P) model in predicting SLN metastasis in IBC patients
A: 训练集; B: 验证集。

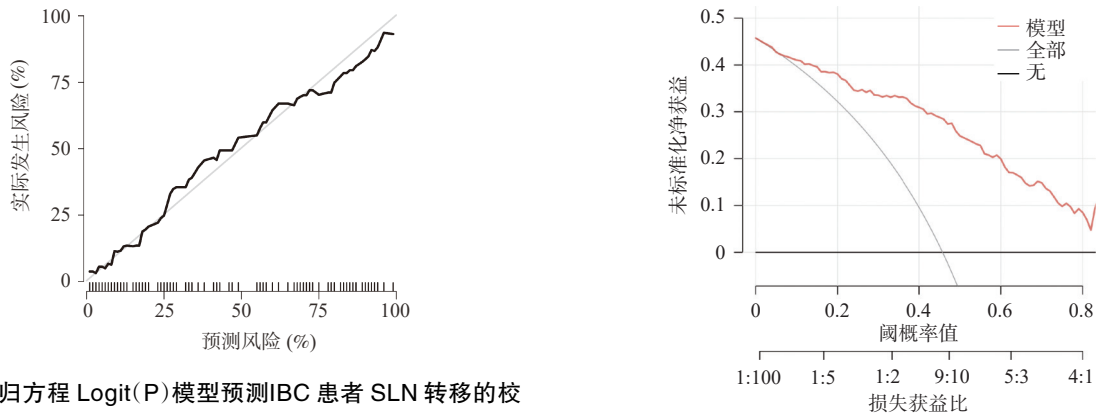


图 4 回归方程 Logit(P)模型预测IBC 患者 SLN 转移的校准曲线
Fig. 4 Calibration curve of Logit (P) model for predicting SLN metastasis in IBC patients

的预测价值, 其中 SWE 可通过测量局部组织剪切波速度, 实时获得组织弹性模量值、图像模量分布图, 定量评价组织软硬度, 精准反映病灶成像速度中的细微变化^[14-16]。本研究结果显示, SLN 阳性组与 SLN 阴性组的 E_{max}、E_{sd} 比较差异明显, SLN 阳性组较高的 E_{max}、E_{sd} 反映癌细胞增殖、间质纤维化, 导致组织硬度增加。然而多因素 Logistic 回归结果中仅 E_{max} 为 IBC 患者 SLN 转移的独立影响因素, 这主要由于 E_{max}、E_{sd} 存

图 5 回归方程 Logit(P)模型预测IBC 患者 SLN 转移的决策曲线
Fig. 5 Decision curve of Logit (P) model for predicting SLN metastasis in IBC patients

在明显共线性, E_{sd} 所反映的信息可能被 E_{max} 等其他变量所涵盖。Fine-Flow 技术可提高空间与时间分辨率, 更真实地观察到肿瘤新生血管的丰富程度、分布模式, 反映微小血管灌注状态^[17-18]。本研究显示, 穿支血管是 IBC 患者 SLN 转移的独立影响因素, 这主要由于 IBC 肿瘤诱导病灶生成新生血管, 为肿瘤的生长、侵袭和转移提供营养, 反映肿瘤转移前微环境准备。CEUS 利用微循环

灌注状态显影, 临床研究表明, CEUS 诊断过程中声诺维造影剂注射后会被淋巴管吸收, 准确显现出淋巴管走行, 并向腋窝方向追踪增强后的淋巴管^[19-21]。本研究结果中 CEUS 提供的峰值强度、达峰时间与 IBC 患者 SLN 转移有关。考虑主要由于肿瘤血管生成活跃, 新生血管密度、血管通透性增加, 导致单位体积内造影剂微泡量升高, SLN 阳性组峰值强度升高、达峰时间提前, 主要反映细胞高代谢和高侵袭潜能, 提示肿瘤的生物行为。

作为新型肿瘤标志物, 血清 AREG 采用成熟的双抗体夹心 ELISA 法, 具有操作简便、标准化程度高、重复性好等优势, 适合在临床检验科常规开展。目前, CA15-3 是临床广泛应用的乳腺癌血清标志物, 在疗效监测、复发预警方面有临床应用价值^[22]。然而, CA15-3 在早期乳腺癌, 特别是淋巴结阴性患者中的敏感度较低, 且易受良性乳腺疾病、肝肾功能等因素影响, 限制了其在术前转移风险评估中的应用。相比于 CA15-3 等乳腺癌传统血清标志物, AREG 作为 EGFR 信号通路的关键配体, 直接参与肿瘤侵袭转移的分子调控, 其血清水平更能反映肿瘤的生物侵袭潜能^[23]。刘泊含等^[8]报道显示, 血清 AREG 检测单独诊断乳腺癌有一定价值 ($AUC=0.582$), 血清 AREG 水平在浸润性癌患者、有淋巴转移患者中的表达水平明显高于无淋巴转移患者、原位癌患者。本研究结果中, SLN 阳性组血清 AREG 水平高于 SLN 阴性组, 进一步分析显示血清 AREG 水平升高是 IBC 患者 SLN 转移的独立危险因素, 与 AREG 的生物学功能相符。AREG 是表皮生长因子受体信号通路的关键配体, 可通过激活通路下游的 MAPK/PI3K 等信号通路, 能增强肿瘤细胞的侵袭能力, 有效诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化, 促进其脱离原发灶并向淋巴管渗透, 最终导致淋巴结转移, 基于此作用, AREG 可促进 IBC 患者癌细胞转移^[24]。同时 AREG 能够刺激血管内皮生长因子表达, 促进肿瘤新生血管的形成, 增加 SLN 转移风险^[25]。徐林生等^[26]研究表明, 血清 AREG 水平对预测直肠癌脉管侵犯、淋巴结转移有一定价值 ($AUC=0.772$), 可佐证本研究。尽管 AREG 在乳腺癌中有一定特异性, 但其作为单一标志物可能受肿瘤异质性等因素影响, 诊断效能有限。故此次研究创新性联合 AREG 与多模态超声参数, 从多维度评估 SLN 状态, 以期更全面捕捉肿瘤侵袭潜能。

多因素 Logistic 分析显示, 血清 AREG 是 SLN 转移的独立影响因素, 提示其提供了超声无法捕捉的额外预测信息。Logit(P) 模型中的血清 AREG 可能与影像学特征互补, 多模态超声特征可反映肿瘤局部结构性、功能性改变, 血清 AREG 则反映肿瘤细胞的侵袭、迁移、血管生成及免疫调节等全身性分子活性。与影像指标相比, AREG 的增量价值体现在其反映肿瘤驱动性分子活性, 作为 EGFR 信号通路的关键配体, 直接参与调控肿瘤细胞侵袭、迁移及上皮-间质转化, 从分子层面揭示转移潜能。血清 AREG 高表达可通过促进肿瘤血管生成, 增加 SLN 转移风险; 这种促血管生成效应可被多模态超声中的 Fine-Flow 技术捕获, 表现为肿瘤血流信号的异常^[25]。血清 AREG 的促血管生成分子机制, 可能与多模态超声所探测到的肿瘤内“穿支血管”等异常血流信号存在生物学联系, 即前者是驱动因素, 后者是其在组织灌注层面的影像学表现^[27]。因此, 将多模态超声与血清 AREG 相结合, 有助于实现整合效应, 构建出优于单一指标的 SLN 转移预警模型, 更全面评估 SLN 转移风险。

Logit(P) 模型在训练集、验证集中预测 IBC 患者 SLN 转移的 AUC 分别为 0.890 (95%CI: 0.848 ~ 0.954)、0.879 (95%CI: 0.816 ~ 0.926)。这一诊断效能优于既往多数研究报道的单一超声模型或血清标志物模型, 表现出良好的区分能力^[26, 28]。此外, 模型校准度、临床实用性良好, 进一步证实了模型的稳定性和泛化能力。模型中的淋巴门回声消失、穿支血管增多提示淋巴结内部结构及血供改变, 可能与肿瘤细胞浸润、新生血管形成有关; 而弹性参数 E_{max} 增大、峰值强度升高则反映淋巴结组织硬度、血流动力学特征改变, 间接提示 SLN 转移可能。血清 AREG 作为表皮生长因子受体配体, 参与肿瘤生长、侵袭与转移调控, 其水平升高可能反映 IBC 的侵袭潜能^[29-30]。基于此, 可考虑将包含淋巴门回声、穿支血管、 E_{max} 、峰值强度、血清 AREG 的预测模型嵌入医院信息系统, 对于 IBC 患者术前常规进行多模态超声检查、采血检测血清 AREG 水平, 将各项指标代入本研究建立的 Logit(P) 模型, 有利于临床快速、精准识别高危患者, 指导临床对乳腺癌患者的个体化腋窝手术决策。对于 SLN 转移高风险患者, 临床可考虑在新辅助治疗前明确转移负荷, 实现更彻底的治疗, 避免二次手术。而对于 SLN 转移可能性较低的患者, 可避免部分患者的 SLN 活检,

最大程度减少手术创伤。

但本研究仍存在一定局限性：首先，所有数据来源于单一医疗机构，可能存在选择偏倚，尽管基于 EPV 原则进行样本量计算，但 218 例的总样本量仍相对有限，且验证集样本量相对较小，可能增加模型过拟合的风险，影响亚组分析的效能；其次，尽管设置了内部验证集初步评估模型效能，但未在不同人群、不同中心的数据集上进行外部验证，模型的构建与验证依赖于特定的超声设备与操作者经验，其普适性有待在不同技术条件下进行验证，内部验证可能会高估模型在真实世界人群中的表现，结论的外推性仍需开展前瞻性、多中心、大样本外部验证研究，在独立验证队列中评估预测模型的校准度与临床实用性等，以全面论证模型的可靠性、普适性及临床应用潜力。

综上所述，基于多模态超声联合血清 AREG 构建的预测模型在术前评估 cN0 期 IBC 患者 SLN 转移风险中有较高价值，该模型融合影像功能学与血清分子学信息，有利于为 IBC 腋窝管理的个体化、精准化提供指导，具有重要的临床转化前景。

[参考文献]

- [1] Shi W, Su Y, Zhang R, et al. Prediction of axillary lymph node metastasis using a magnetic resonance imaging radiomics model of invasive breast cancer primary tumor[J]. *Cancer Imag*, 2024, 24(1): 122.
- [2] 王秦西, 车康明, 郭千弘. 乳腺癌中 Tspan8、ITGA5 表达情况与临床病理特征及预后的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(6): 711–715+721.
- [3] Park K U, Somerfield M R, Anne N, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(14): 1720–1741.
- [4] 周桂萍, 李建柱, 焦艳丽, 等. 基于术前超声、肿瘤组织 miR-328、ITGA5 构建乳腺癌术后复发转移的预警模型及验证 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(9): 37–44.
- [5] Kuang X, Lin L, Yuan H, et al. Association and predictive value of contrast-enhanced ultrasound features with axillary lymph node metastasis in primary breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2024, 27(3): 98.
- [6] Huang J X, Liu F T, Sun L, et al. Comparing shear wave elastography of breast tumors and axillary nodes in the axillary assessment after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer[J]. *La Radiol Med*, 2024, 129(8): 1143–1155.
- [7] Conticelli D, Volante M, Pietrantonio F, et al. AREG and EREG are predictive biomarkers of response to EGFR inhibition in gastroesophageal cancer[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(16): 3111–3122.
- [8] 刘泊含, 刘鹭雯, 何怡青, 等. 血清双调蛋白、间皮素对乳腺癌辅助诊断的价值 [J]. *检验医学*, 2024, 39(1): 26–30.
- [9] 国家卫生健康委员会医政医管局. 乳腺癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(10): 803–833.
- [10] 杨丽, 马强, 张春霞, 等. 超声造影体表定位联合纳米炭示踪行前哨淋巴结活检在 cN0 期浸润性乳腺癌病人中的应用分析 [J]. *临床外科杂志*, 2024, 32(5): 476–479.
- [11] He Y, Liu O, Su J, et al. Sentinel lymph node metastasis diagnosis using ultrasound plus magnetic resonance lymphangiography in breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2022, 11(6): 1094–1102.
- [12] Zheng B, Chen Q. Novel model based on ultrasound predict axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. *BMC Med Imag*, 2023, 23(1): 135.
- [13] Wang X, Nie L, Zhu Q, et al. Artificial intelligence assisted ultrasound for the non-invasive prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 910.
- [14] Li B, Zhao X, Wang Q, et al. Prediction of high nodal burden in invasive breast cancer by quantitative shear wave elastography[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(2): 1336–1347.
- [15] Eun N L, Bae S J, Youk J H, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte level consistently correlates with lower stiffness measured by shear-wave elastography: Subtype-specific analysis of its implication in breast cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(7): 1254.
- [16] Pulappadi V P, Paul S, Hari S, et al. Role of shear wave elastography as an adjunct to axillary ultrasonography in predicting nodal metastasis in breast cancer patients with suspicious nodes[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1134): 20220055.
- [17] 陈明明, 苏耀, 叶海燕, 等. 多模态超声联合超声高精细

- 血流成像技术在乳腺癌淋巴结转移中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2025, 40(5): 948–952.
- [18] 翟江, 孙小明, 杨庆华, 等. 彩色多普勒超声联合弹性成像、高精细血流成像诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的应用价值[J]. 河北医药, 2023, 45(22): 3437–3440.
- [19] Song Y, Liu J, Jin C, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound combined with immune-inflammatory markers in predicting axillary lymph node metastasis of breast cancer[J]. *Acad Radiol*, 2024, 31(9): 3535–3545.
- [20] 杨雁雯, 周伟, 李伟伟, 等. 小乳腺癌的超声造影特征与腋窝淋巴结转移的相关性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(8): 867–870.
- [21] Liu X, Wang M, Wang Q, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node metastasis in breast cancer: An updated meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 202(2): 221–231.
- [22] 张维, 龙松权, 唐瑞骏. 不同分子分型乳腺癌血清 CY-FRA21-1、HCY 和 CA15-3 的表达差异及与术后复发、转移的关系[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(12): 1686–1689.
- [23] Yoon S Y, Jeong Y, Ryu J M, et al. 17 β -estradiol promotes tumorigenicity through an autocrine AREG/EGFR loop in ER- α -positive breast cancer cells[J]. *Cells*, 2025, 14(10): 703.
- [24] Nakanishi T, Koma Y I, Miyako S, et al. AREG upregulation in cancer cells *via* direct interaction with cancer-associated fibroblasts promotes esophageal squamous cell carcinoma progression through EGFR-erk/p38 MAPK signaling[J]. *Cells*, 2024, 13(20): 1733.
- [25] Chen Y, Huo R, Kang W, et al. Tumor-associated monocytes promote mesenchymal transformation through EGFR signaling in glioma[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101177.
- [26] 徐林生, 徐翔, 杨金凤, 等. 血清 AREG 水平及 CT 定量参数与直肠癌脉管侵犯、淋巴结转移的相关性及预测价值研究[J]. *放射学实践*, 2024, 39(5): 652–657.
- [27] 卢梦云, 韩语诚, 胡溢洪, 等. 糖脂转运蛋白对胰腺癌 PANC-1 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(2): 284–295.
- [28] 裴生新, 张中, 张竞, 等. 超声造影联合超声引导下穿刺活检诊断乳腺癌前哨淋巴结转移的 Meta 分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24(2): 93–97.
- [29] Piffkó A, Yang K, Panda A, et al. Radiation-induced amphiregulin drives tumour metastasis[J]. *Nature*, 2025, 643(8072): 810–819.
- [30] Wei Q, Liang G, Zeng R, et al. Glucocorticoid receptor activation reprograms NK cells to drive AREG-mediated immunosuppression: A pan-cancer role for AREG[J]. *Adv Sci*, 2026, 13(2): e12620.