

• 论 著 •

细针穿刺联合 CD147 检测对鉴别诊断甲状腺癌的价值

王启才

(凉山彝族自治州第一人民医院病理科, 四川凉山 615000)

摘要:目的 研究细针穿刺联合分子标志物 CD147 检测在甲状腺癌中的应用价值。方法 选择 2011—2015 年收治的 48 例甲状腺结节患者为研究对象,对患者术后标本进行细针穿刺检测,并对疑似恶性肿瘤的患者进行免疫组化 CD147 染色分析,若 CD147 为(+)则判定为恶性,并将其与病理结果相比较。结果 CD147 染色结果阴性患者 28 例,经术后病理检查发现恶性 6 例,良性 22 例。良性和恶性结节中,CD147 染色结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。CD147 染色结果与 B 超提示钙化结节及淋巴结发生转移的关系差异有统计学意义($P < 0.05$)。超声的检测敏感性、阳性预测值及准确率相比单纯细针穿刺和细针穿刺联合分子标志物检测比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 分子标志物 CD147 免疫是诊断甲状腺肿瘤的重要标志物,细针穿刺联合 CD147 组化分析能明显提高甲状腺癌的术前检出率。

关键词:细针穿刺; CD147; 甲状腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2864-03

Diagnostic value of fine needle aspiration combined with molecular markers in the diagnosis of thyroid carcinoma

WANG Qicai

(Department of Pathology, the First People's Hospital of Yi Autonomous Prefecture of Liangshan, Liangshan, Sichuan 615000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of fine needle aspiration combined with molecular markers in the diagnosis of thyroid carcinoma. **Methods** A total of 48 cases with thyroid nodules from 2011 to 2015 were selected as objects in this research, samples collected after receiving operation were detected by fine needle aspiration, all patients suspected of malignant tumor were conducted immunohistochemical CD147 staining analysis, if the result of CD147 was positive, it could be judged to be malignant, and the result was compared with pathological results. **Results** CD147 staining results showed 28 patients with negative results, pathological examination after operation diagnose that 6 cases was malignant, 22 cases was benign. The difference of CD147 staining expression between benign and malignant nodules was statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences between the result of CD147 expression and calcification nodules and lymph nodes metastasis of B-scan ultrasonography ($P < 0.05$). The differences on sensitivity, positive predictive value and accuracy between B-scan ultrasonic and the fine needle aspiration (FNA) and fine needle aspiration combined with molecular markers of comparison were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The molecular marker CD147 is an important marker for the diagnosis of thyroid tumor cytology, and the detection rate of thyroid cancer could be significantly improved by fine needle aspiration cytology combined with CD147 histochemical analysis.

Key words: fine needle aspiration; CD147; thyroid carcinoma

甲状腺结节在临床上的发病率颇高,但大部分结节属于良性,也有部分发生恶性病变^[1]。甲状腺癌在全球的发病率在近年来都表现出逐渐上升的趋势,其中 80% 以上的甲状腺癌为甲状腺乳头状癌^[2]。鉴于大部分甲状腺癌患者的发病很隐匿,再加上生物学特性多变,且患者的细胞学特征、临床症状及影像学检查均与良性病变有交叉,所以现有的术前评价都会存在一定的误诊率。目前对甲状腺结节的检查技术包括超声、CT、MRI、基因检测等,甲状腺细针穿刺细胞学检查是一种操作简单、创伤微小的方法,不仅安全快速,对患者造成的并发症还少,被临床上称为评估甲状腺结节的金标准^[3]。本研究对既往 48 例患者的临床资料进行了回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011—2015 年本院收治的 48 例甲状腺结节患者为研究对象,对所有患者术后的标本进行细针穿刺检测,其中男 22 例,女 26 例,年龄 27~70 岁,平均(38.5±8.8)岁,结节最大直径 5.1~17.6 mm,平均(8.3±9.5)mm。48 例

患者中,共检出结节 55 个,术后标本进行细针穿刺检测证实恶性病变结节 31 个,包括:甲状腺乳头状癌 24 个,滤泡癌 4 个,未分化癌 3 个。良性结节患者共 24 例,18 例行手术治疗,其中确诊为结节性甲状腺肿 11 例、腺癌 5 例、桥本病伴纤维化 2 例,未行手术治疗的 6 例患者,对其进行定期随访。本研究经本院伦理委员会批准,告知患者及家属,并签署知情同意书。

1.2 超声引导下细针穿刺及分子标志物 CD147 检测 本研究所用的彩色多普勒超声仪为 Philips iU Eliter 型号,探头为 L12-5 的线阵探头,频率控制在 5~12 MHz。患者取仰卧位,将颈部充分暴露后,对其甲状腺进行多方位查扫,包括纵切、横切、斜切。选择常规模式对结节的一般情况进行记录,包括位置、大小、数量、形态、边缘、纵横比、内部钙化、周围组织改变、周围内部血供、内部与后方回声及周围淋巴结等。美国甲状腺协会在 2014 年时指出,超声检查对于细针穿刺的筛查具有重要作用^[4],根据超声检查结果的不同特征对甲状腺结节的恶性程度进行评估,将其分为良性、极低度怀疑恶性、低度恶性、中

度恶性及高度恶性,并给出了相应的恶性概率。本研究将超声检查结果中提示低度恶性、中度恶性及高度恶性的患者进行细针穿刺检查,结节直径均在 5 mm 以上。于患者术后对完整切下的甲状腺结节细针穿刺,当针头刺入结节后,对其进行反复数次的抽吸,释放负压后将针头退出,立刻将吸出物在 3 块玻片上均匀涂抹,调整方向与部位后再次对结节进行负压抽吸 6~8 次。玻片置于室温下晾晒,干燥后将其放置于 95% 酒精中 15 min,随后行 HE 染色(苏木精-伊红染色),采用中性树脂进行封片,并将其置于镜下观察,使用铅笔在玻片背面对细胞密集区进行标记。将玻片放置于二甲苯中浸泡直到盖玻片脱落后,使用乙醇进行梯度水化。采用磷酸缓冲盐溶液进行洗涤,每次洗涤 5 min,共洗涤 3 次。滴加二抗后放置到 37 °C 的孵育箱内孵育 0.5 h,再次使用磷酸缓冲盐溶液进行洗涤,洗涤 3 次,每次 5 min。二氨基联苯胺显色液显色 5~10 min 后,使用蒸馏水洗涤,梯度酒精进行脱水后,中性树脂封片即可。

1.3 判定指标 免疫组化染色结果采用半定量积分法进行判定,根据被测物着色的程度进行评分,无着色,记 0 分;浅黄色,记 1 分;棕黄色,记 2 分;棕褐色,记 3 分^[5]。根据阳性细胞所占据的比例进行评分,比例不超过 5%,记 0 分;比例 5%~10%,记 1 分;比例 11%~50%,记 2 分;比例 51%~80%,记 3 分;比例 81%~100%,记 4 分^[6]。阳性判定=着色的程度评分×阳性细胞所占据的比例评分,最终 0 分为(-);1~4 分为(+);5~8 分为(++);9~12 分为(+++);其中(+)及以上均作为可疑恶性^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行分析处理,其中阳性判定结果以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。统计结果以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CD147 检测结果与组织病理检查结果比较 CD147 染色结果阴性患者 28 例,经术后病理检查结果发现恶性 6 例,良性 22 例,CD147 染色结果阳性患者 20 例。良性和恶性结节中 CD147 染色结果表达,差异有统计学意义($\chi^2 = 28.40, P = 0.00$),详见表 1。

表 1 CD147 检测结果与组织病理检查结果比较(n)

CD147 染色结果	术后病理检查结果		合计
	恶性	良性	
阴性	6	22	28
阳性	20	0	20
合计	26	22	48

2.2 CD147 表达与病理诊断淋巴转移及影像学钙化的关系

CD147 表达结果与 B 超提示钙化及淋巴结发生转移的关系差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前 B 超提示钙化结节患者共 33 例,其中良性 13 例,恶性 20 例。将提示无钙化结节的 15 例,行 CD147 染色结果检查发现阳性检测率为 0;恶性钙化结节的 CD147 阳性检出率为 87.0%(20/23)。术后病理检查提示淋巴转移 18 例,恶性病变率为 100.0%,病理检查提示淋巴转移的进行 CD147 检测,阳性检出率为 100.0%,见表 2。

2.3 不同方法对甲状腺良恶性结节的诊断价值比较 采用超声检查敏感性、阳性预测值及准确率相比单纯细针穿刺(FNAC)和细针穿刺联合 CD147 检测比较,差异有统计学意义

($P < 0.01$),见表 3。

表 2 CD147 表达与肿瘤淋巴转移及钙化结节的关系

结节类型	n	CD147 染色结果(n)				阳性率 (%)	χ^2	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
B 超提示无钙化	15	15	0	0	0	0.00	245.07	0.00
B 超提示钙化(恶性)	23	3	8	5	7	86.96		
B 超提示钙化(良性)	10	10	0	0	0	0.00		
淋巴提示无转移	30	21	3	0	6	30.00	214.47	0.00
淋巴转移(恶性)	18	0	3	7	8	100.00		
淋巴转移(良性)	0	0	0	0	0	0.00		

表 3 不同方法对甲状腺良恶性结节的诊断价值比较(%)

方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
超声	72	75	69	70	75
FNAC	75	79	86	74	87
FNAC+CD147	94	81	94	71	93
χ^2	18.01	1.09	23.10	0.42	13.17
P	0.00	0.58	0.00	0.81	0.00

3 讨 论

甲状腺肿瘤是临床上常见的颈部肿瘤,且其发病率在近年不断升高,疾病的治疗需要明确患者的肿瘤性质才能选择最适宜的方案,若是恶性病变则需要尽快选择适宜的手术方式进行综合治疗,若是良性病变,则选择保守治疗或选择性手术治疗均可^[8]。细针穿刺细胞学检查是采用负压原理使用细针对被测物进行穿刺后涂片的一种细胞病理诊断方式,该方式操作简单、安全、方便、准确性高。细针穿刺细胞学检查最初用于甲状腺结节的良性与恶性鉴别中,为患者确定是否需要手术治疗,降低创伤性治疗的一种检测方式。相关研究也指出^[9],细针穿刺细胞学检查不仅能减少不必要的手术治疗病例,同时甲状腺癌的检出率也随之上升,这说明了细针穿刺细胞学检查的优势;但它也存在一定的局限性,主要是存在一定的假阴性。本研究结果提示,细针穿刺细胞学检查的准确率比联合检测分子标志物低($P < 0.05$),但高于超声检测,这与上述研究结果一致。分析发生假阴性的原因主要是^[10-12]:(1)操作人员进行穿刺与涂片的制作过程中存在一定的技术差异,例如结节过小但穿刺的部位较深,或是结节过大但癌变的范围较小,都会导致在获取有效细胞时出现偏差;另外,结节和周围组织的分界不清晰,穿刺未能成功进入结节内;在抽吸的过程中若血液过多、组织较少会造成细胞量少,得不到高质量的涂片,这也会导致假阴性。(2)细针穿刺细胞学检查对部分甲状腺恶性肿瘤的检出还是有一定难度,特别是增生结节和滤泡性乳头状癌。(3)诊断标准的掌握各不相同,引发漏诊与误诊。

CD147 属于一种跨膜糖蛋白,在多种肿瘤细胞的表面表达并参与其生理及病理过程。既往研究发现,CD147 在甲状腺恶性肿瘤组织中存在特异性表达,与淋巴转移和肿瘤去分化程度相关^[13]。有研究指出,细针穿刺细胞学检查联合 CD147 检测对甲状腺乳头状癌的诊断具有一定的可能性^[14]。本次研究

也发现, FNAC 联合 CD147 检测准确率为 93%, 敏感性为 94%, 阳性预测值为 94%, 均明显高于单纯 FNAC 和超声检测, 与相关研究结果一致^[15], 表明采用细针穿刺细胞学联合 CD147 检测甲状腺病变准确率高, 在临床上具有推广价值。

综上所述, 分子标志物 CD147 是诊断甲状腺肿瘤细胞学的重要标志物, 经细针穿刺细胞学联合 CD147 免疫组化分析, 能明显提高甲状腺癌的术前检出率。

参考文献

[1] 吴敏, 张捷, 金志斌, 等. 弹性成像在细针穿刺诊断甲状腺恶性肿瘤中的应用价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(4): 307-311.

[2] 周伟, 倪晓枫, 叶廷军, 等. 超声引导下小于 5 mm 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与超声评估的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(1): 7-10.

[3] 戎荣, 吴妍, 姚青, 等. 甲状腺细针穿刺检查 2 043 例细胞病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(6): 368-371.

[4] 毛平. 血浆 β -Cat 蛋白浓度作为甲状腺癌患者诊断标志物的可行性评价[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(2): 19-22.

[5] 方庆全, 涂金花, 肖方森, 等. 细针穿刺制作细胞块结合分子标志物诊断甲状腺结节的价值[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 932-936.

[6] 刘志艳, 周庚寅, Kakudo K, 等. 甲状腺细针穿刺不确定类型病变中甲状腺癌的生物行为[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(6): 423-426.

[7] 王菁, 蒋天安, 厉竟, 等. 超声引导下甲状腺钙化结节细针穿刺细胞学无法诊断率的分析[J]. 中华医学杂志, 2014,

94(37): 2948-2950.

[8] 方庆全, 蔡成福, 陈宏, 等. 细针穿刺制作细胞包块术前诊断甲状腺癌及鉴别滤泡性肿瘤的应用价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(8): 668-672.

[9] 杨英, 魏枫, 薛晔霞, 等. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查与 TI-RADS 的价值分析[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(17): 2547-2551.

[10] 朱正, 徐新艳, 顾国建, 等. 超声引导下细针穿刺细胞学检查对甲状腺囊实性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(12): 1088-1089.

[11] 范梅花, 毛平芬, 黄品同, 等. 超声引导下细针穿刺治疗甲状腺囊肿或部分囊性甲状腺结节的疗效[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(4): 247-250.

[12] 陈茂胜. 甲状腺细针穿刺细胞学检查在甲状腺结节诊断中的应用价值[J]. 世界临床医学, 2016, 10(18): 34.

[13] 赵雨, 鲁涛, 顾建刚, 等. 细针穿刺诊断甲状腺朗格汉斯细胞组织细胞增生症细胞病理学探讨[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(9): 517-521.

[14] 魏芳, 黄品同, 闻卿, 等. 超声引导负压吸引细针穿刺细胞学检查对甲状腺良性结节的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(7): 630-631.

[15] 章春来, 陈丽丹, 张菁菁, 等. 甲状腺结节细针穿刺细胞学检查影响涂片质量因素探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(10): 871-873.

(收稿日期: 2017-04-14 修回日期: 2017-06-18)

(上接第 2863 页)

2009[J]. Esophagus, 2016, 13(1): 110-137.

[8] Wu C, Wang C, Guan X, et al. Diagnostic and prognostic implications of a serum miRNA panel in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92292.

[9] Lu J, Lu N, Xue L, et al. Different expression of miRNAs in early esophageal squamous cell carcinoma with differential prognosis [J]. Dis Esophagus, 2015, 28(4): 386-393.

[10] Chen Z, Li J, Tian L, et al. MiRNA expression profile reveals a prognostic signature for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2014, 350(1/2): 34-42.

[11] 叶敏华, 叶鹏辉, 张伟珠, 等. 唾液与血浆微小 RNA-21 对早期食管癌的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2014(6): 885-889.

[12] 杨晨晨, 卢晓梅. 食管癌与微小 RNA 关系研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2015(12): 1476-1478.

[13] 张聪, 戴天阳. 微小 RNA 与食管腺癌关系的研究进展[J]. 中国基层医药, 2015(8): 1257-1258.

[14] Hui B, Chen X, Hui L, et al. Serum miRNA expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 3008-3012.

[15] Feng JF. Association of miRNA-related genetic polymorphisms and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): S601.

[16] 李迎迎, 刘志广, 王丽, 等. 血清 miRNAs 作为食管鳞癌新的生物标志物[J]. 遗传, 2015, 37(4): 315-320.

[17] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6): 1915-1922.

[18] Matsushima K, Isomoto H, Kohno S, et al. MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma [J]. Digestion, 2010, 82(3): 138-144.

[19] 胡智, 刘单, 戴天阳. 微小 RNA 在食管鳞癌化疗耐药性中的研究现状[J]. 重庆医学, 2015, 44(15): 2124-2126.

[20] Wu C, Li M, Hu C, et al. Prognostic role of microRNA polymorphisms in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving platinum-based chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(2): 335-341.

(收稿日期: 2017-03-26 修回日期: 2017-06-16)