

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.015  
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0084-08

临床研究·论著

## 超声造影结合定量分析法及血清TSH、Gal-3、CK-19诊断甲状腺微小乳头状癌的临床价值\*

韩云霞<sup>1</sup>, 李雪梅<sup>2</sup>, 欧阳向柳<sup>1</sup>, 张春英<sup>3</sup>, 郑立春<sup>4</sup>

(唐山市工人医院 1. 超声医学科, 2. 病理科, 3. 头颈外科, 4. 核医学科, 河北 唐山 063000)

**摘要:** **目的** 探讨超声造影(CEUS)结合定量分析法及血清促甲状腺激素(TSH)、半乳糖凝集素3(Gal-3)、细胞角蛋白(CK-19)诊断甲状腺微小乳头状癌(PTMC)的临床价值。**方法** 回顾性分析2019年4月—2022年4月于唐山市工人医院行手术治疗的128例甲状腺微小结节患者的临床资料, 其中59例PTMC患者作为PTMC组, 69例甲状腺腺瘤伴乳头状增生患者作为良性组。两组患者入院后均接受CEUS检查, 以化学发光免疫法检测血清TSH, 以免疫组织化学SP法检测Gal-3、CK-19表达。比较两组CEUS特征(增强顺序、消退模式、增强模式、环形增强、达峰强度、均匀增强)及参数[灌注峰值(Peak)、达峰时间(TP)、灌注率(Shapness)、曲线下面积(AUC)], 比较两组血清TSH水平与Gal-3、CK-19表达情况, 通过受试者工作特征(ROC)曲线分析CEUS参数及血清TSH水平诊断PTMC的价值。最后以临床诊断为金标准, 通过一致性分析Gal-3、CK-19单独及CEUS参数、TSH、Gal-3、CK-19联合诊断PTMC的效能。**结果** PTMC组增强顺序向心性、消退模式快出、增强模式慢进、无环形增强、达峰强度低增强、无均匀增强占比高于良性组( $P < 0.05$ )。PTMC组Peak、AUC低于良性组( $P < 0.05$ )。PTMC组与良性组CEUS参数TP、Shapness比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PTMC组血清TSH水平高于良性组( $P < 0.05$ )。PTMC组Gal-3、CK-19阳性检出率高于良性组( $P < 0.05$ )。ROC曲线结果显示, Peak、AUC、TSH诊断PTMC的敏感性为55.1%(95% CI: 0.489, 0.697)、63.8%(95% CI: 0.608, 0.761)、62.3%(95% CI: 0.724, 0.848), 特异性分别为77.2%(95% CI: 0.492, 0.701)、74.6%(95% CI: 0.610, 0.788)、96.6%(95% CI: 0.729, 0.859), AUC分别为0.615(95% CI: 0.517, 0.713)、0.708(95% CI: 0.618, 0.798)、0.810(95% CI: 0.733, 0.887)。Gal-3诊断PTMC的敏感性为93.2%(55/59), 特异性为94.2%(65/69), 准确率为93.8%(120/128),  $K=0.874$ ; CK-19诊断PTMC的敏感性为91.5%(54/59), 特异性为89.9%(62/69), 准确率为90.6%(116/128),  $K=0.812$ ; CEUS参数联合TSH、Gal-3、CK-19联合诊断PTMC的敏感性为96.6%(57/59), 特异性为97.1%(67/69), 准确率为96.9%(124/128),  $K=0.937$ 。**结论** CEUS参数及TSH、Gal-3、CK-19均能用于PTMC的诊断, 但经一致性分析证实各项指标联合诊断优于单一指标诊断, 可获得更好的敏感性与特异性, 值得临床医师关注。

**关键词:** 甲状腺微小乳头状癌; 甲状腺微小结节; 超声造影; 促甲状腺激素; 半乳糖凝集素3; 细胞角蛋白; 诊断

中图分类号: R736.1

文献标识码: A

## Value of quantitative analysis by CEUS and serum TSH, Gal-3, and CK-19 in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma\*

Han Yun-xia<sup>1</sup>, Li Xue-mei<sup>2</sup>, Ouyang Xiang-liu<sup>1</sup>, Zhang Chun-ying<sup>3</sup>, Zheng Li-chun<sup>4</sup>

(1. Department of Ultrasonic Medicine, 2. Department of Pathology, 3. Department of Head and Neck Surgery, 4. Department of Nuclear Medicine, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

收稿日期: 2023-01-17

\* 基金项目: 河北省自然科学基金(No: H2020209193); 河北省医学科学研究课题(No: 20201517)

[通信作者] 郑立春, E-mail: nmzhenglich@163.com; Tel: 15031561357

**Abstract: Objective** To investigate the value of quantitative analysis by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and serum thyroid stimulating hormone (TSH), galectin-3 (Gal-3), and cytokeratin-19 (CK-19) in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** Clinical data of 128 patients with thyroid micronodules who underwent surgical treatment in our hospital from April 2019 to April 2022 were retrospectively analyzed, among which 59 patients with PTMC were included in the PTMC group ( $n = 59$ ), and 69 patients with goiter accompanied by papillary thyroid hyperplasia were included in the benign group ( $n = 69$ ). Both groups of patients received CEUS after admission. The serum level of TSH was detected by chemiluminescence immunoassay, and the levels of Gal-3 and CK-19 were detected by immunohistochemistry with the streptavidin-peroxidase (SP) method. The CEUS characteristics (sequence of enhancement, washout pattern, enhancement pattern, ring enhancement, peak intensity, and uniform enhancement) and parameters [peak, time to peak (TP), sharpness, and area under the curve (AUC)] were compared between the two groups. Serum levels of TSH, Gal-3 and CK-19 were also compared between the two groups. The value of CEUS parameters and the serum level of TSH in the diagnosis of PTMC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The clinical diagnosis was set as the gold standard, and the efficacy of Gal-3 or CK-19 alone and that of the combination of CEUS parameters, TSH, Gal-3, and CK-19 in the diagnosis of PTMC were analyzed by agreement analysis. **Results** The proportions of centripetal enhancement, fast washout, slow enhancement, absence of ring enhancement, low enhancement at peak and absence of uniform enhancement in the PTMC group were higher than those in the benign group ( $P < 0.05$ ). The peak and AUC in the PTMC group were lower than those in the benign group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in TP and sharpness between the PTMC group and the benign group ( $P > 0.05$ ). The serum level of TSH in the PTMC group was higher than that in the benign group ( $P < 0.05$ ). The positive rates of Gal-3 and CK-19 in the PTMC group were higher than those in the benign group ( $P < 0.05$ ). As shown in the ROC curve analysis, the sensitivities of peak, AUC and the level of TSH for diagnosing PTMC were 55.1% (95% CI: 0.489, 0.697), 63.8% (95% CI: 0.608, 0.761), and 62.3% (95% CI: 0.724, 0.848), with the specificities being 77.2% (95% CI: 0.492, 0.701), 74.6% (95% CI: 0.610, 0.788), 96.6% (95% CI: 0.729, 0.859), and the areas under the ROC curves being 0.615 (95% CI: 0.517, 0.713), 0.708 (95% CI: 0.618, 0.798), 0.810 (95% CI: 0.733, 0.887), respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of Gal-3 in diagnosing PTMC were 93.2% (55/59), 94.2% (65/69), and 93.8% (120/128) ( $K = 0.874$ ), respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of CK19 for the diagnosis of PTMC were 91.5% (54/59), 89.9% (62/69), and 90.6% (116/128) ( $K = 0.812$ ), respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of CEUS parameters combined with TSH, Gal-3 and CK19 in the diagnosis of PTMC were 96.6 (59/59), 97.1 (67/69), and 96.9 (124/128) ( $K = 0.937$ ), respectively. **Conclusions** CEUS parameters and levels of TSH, Gal-3, and CK-19 can all be applied in the diagnosis of PTMC. However, the agreement analysis suggests that the diagnostic efficacy of the combination of all indicators is superior to that of any single indicator with higher sensitivity and specificity, which should be paid attention to among clinicians.

**Keywords:** papillary thyroid microcarcinoma; thyroid micronodules; contrast-enhanced ultrasound; thyroid stimulating hormone; galectin-3; cytokeratin; diagnosis

甲状腺癌在各类恶性肿瘤中占比约为 1%, 大部分患者发病初期无典型表现, 部分患者可见甲状腺内肿块、声音嘶哑、吞咽困难等症状<sup>[1]</sup>。目前临床依据病理类型的不同将甲状腺癌分为乳头状癌、未分化癌、髓样癌及滤泡状癌, 其中甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid micro-carcinoma, PTMC) 也是甲状腺癌中的一种常见类型, 具有病灶直径  $\leq 1$  mm 的特点。近年来随着人们生活方式的转变以及生活环境的改变, 甲状腺癌的致病因素也随之增多, 导致甲状腺癌患者呈增多趋势, 且患病群体以青壮年为主, 女性群体多于男性<sup>[2-3]</sup>。既往已有学者指出甲状

腺癌的检出中以 PTMC 增长最为迅速<sup>[4]</sup>。临床上对 PTMC 的治疗已形成了较为完善的体系, 如外科手术、术后放疗等, 可较好地改善患者预后, 但仍有部分患者治疗后存在远处转移、复发等, 因此及早对 PTMC 进行诊断或结合诊断结果提出临床建议对患者的治疗具有重要的意义。现阶段临床在 PTMC 的诊断中多行超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 造影检查, 但受到 PTMC 病灶小、多与结节性甲状腺肿等并发、形态学特征不显著等因素的影响, 临床诊断效果较差, 漏诊、误诊率较高, 不利于疾病的治疗, 故临床有必要积极寻找其他分子标志

物用于PTMC的诊断中。促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)是评估甲状腺功能的常用指标之一,在甲状腺疾病发生后甲状腺功能受到影响,此时血液中TSH呈现出异常表达,在国内外的多项研究中已证实TSH水平变化与甲状腺癌的发生关系密切<sup>[5-7]</sup>。半乳糖凝集素3(Galectin-3, Gal-3)属于半乳糖苷结合凝集素,可作用于细胞的生长、凋亡、恶变等过程<sup>[8]</sup>;而细胞角蛋白(Cytokeratin 19, CK-19)属于低分子量细胞角蛋白的一种,可在细胞的分化、成熟过程中形成,持续存在于细胞恶性转化、上皮性肿瘤中<sup>[9]</sup>。为寻找PTMC诊断的分子标志物,本研究分别对PTMC及甲状腺肿伴乳头状增生患者的CEUS参数及TSH、Gal-3、CK19进行分析,并创新性观察各项指标联合诊断PTMC的价值,期望为PTMC诊治工作的开展提供帮助。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

回顾性分析2019年4月—2022年4月于唐山市工人医院行手术治疗的128例甲状腺微小结节患者的临床资料,其中59例PTMC患者作为PTMC组,69例甲状腺肿伴乳头状增生患者作为良性组。PTMC组男性18例,女性41例;年龄37~59岁,平均 $(47.98 \pm 6.05)$ 岁;体质量指数(body mass index, BMI)20~23 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(21.57 \pm 1.20)$  kg/m<sup>2</sup>;结节直径0.4~0.9 mm,平均 $(0.66 \pm 0.22)$  mm。良性组男性20例,女性49例;年龄38~60岁,平均 $(48.16 \pm 6.22)$ 岁;BMI 19~24 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(21.84 \pm 1.33)$  kg/m<sup>2</sup>;结节直径0.3~0.9 mm,平均 $(0.64 \pm 0.20)$  mm。两组患者性别、年龄、BMI及结节直径比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:①甲状腺影像报告和数据库系统分类标准3~4类甲状腺微小结节<sup>[10]</sup>;②结节直径 $\leq 1$  mm;③均在本院接受手术治疗,术后经病理检查证实;④年龄37~60岁;⑤各临床资料信息完善。排除标准:①甲状腺微小结节患者术前已接受其他方式治疗,如甲状腺手术史或放疗、化疗等;②CEUS检查图像质量差;③囊实性结节或内部粗大钙化结节;④合并免疫或血液系统疾病;⑤未得到控制的感染疾病或近期有重大创伤史;⑥妊娠或哺乳期妇女。本研究经医院医学伦理委员会批准(No: 2GRYY-LL-2019-38)。

### 1.2 影像学检查

**1.2.1 CEUS检查** 检查仪器为荷兰飞利浦公司的IU-22 G4彩色超声多普勒诊断仪或美国GE公司的Logiq E9彩色超声多普勒诊断仪。常规彩色多普勒超声使用线阵探头L12-5、9L-D,探头频率5~12 MHz,CEUS使用L9-3、9L-D探头,探头频率为3~11 MHz。检查时患者取仰卧位,充分暴露颈部后先行常规彩色多普勒检查,随后选择病灶内血流最丰富切面,打开CEUS模式,将机械指数设定为 $< 0.1$ ,造影剂声诺维(意大利博莱科公司)经静脉团注2.0 mL,再随机注入生理盐水5 mL,医师同步按下计时键与动态存储键,连续动态观察2 min造影剂灌注时间与灌注特点,在此期间患者需保持呼吸平静、避免吞咽,且CEUS期间切面保持不变。对有多个结节的患者对每个结节分别行CEUS检查。

**1.2.2 图像分析及处理** CEUS检查结束后将获得图像上传至QontraXt软件,手动勾勒结节外缘作为感兴趣区,选择快速灌注造影剂方式后获得结节的时间-强度曲线,得到灌注峰值(Peak)、达峰时间(time to peak, TP)、灌注率(Sharpness)、曲线下面积(area under the curve, AUC)。图像分析及处理由2位经验丰富(工作时间10年以上)医师进行,2位医师独立完成诊断,若2位医师诊断不相符则协商后达成一致。定性分析包括增强顺序(向心性、非向心性)、消退模式(快出、同出、慢出)、增强模式(快进、同进、慢进)、环形增强(有、无)、达峰强度(高增强、等增强、低增强)、均匀增强(有、无)。

### 1.3 实验室指标检测

**1.3.1 血清TSH检测** 患者均在入院后手术治疗前取清晨空腹外周静脉血,经3 000 r/min离心10 min,留取血清标本,使用瑞士罗氏公司的E-170全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒以化学发光免疫法检测血清TSH。

**1.3.2 Gal-3、CK-19检测** 患者均在手术治疗前行甲状腺穿刺活检取组织标本,以免疫组织化学SP法检测Gal-3、CK-19表达。标本经10%中性甲醛溶液固定后行常规组织处理、石蜡包埋、HE染色,制成4  $\mu$ m厚度切片。切片脱蜡水化后依据免疫组织化学SP法试剂盒说明书进行操作,以磷酸盐缓冲液代替一抗为阴性对照。Gal-3、CK19鼠抗人单克隆抗体均由福建迈新公司提供,免疫组织化学试剂盒

由北京中杉金桥生物技术公司提供。检查结果中 Gal-3 以细胞浆或细胞核可见棕黄色颗粒为阳性<sup>[11]</sup>, CK19 以细胞浆可见棕黄色颗粒为阳性<sup>[12]</sup>。染色结果半定量分析<sup>[13]</sup>: 以着色强度计分, 基本不着色(0 分)、淡黄色(1 分)、棕黄色(2 分)、深黄色(3 分); 以阳性细胞占比计分, 无(0 分)、< 25%(1 分)、25 ~ < 50%(2 分)、≥50%(3 分)。两者得分相乘后分为阴性(0 ~ 1 分)、弱阳性(2 ~ 3 分)、中阳性(4 ~ 6 分)、强阳性(> 6 分), 弱阳性、中阳性、强阳性均判定为阳性。

#### 1.4 一致性分析

将临床诊断结果作为金标准, 通过一致性分析 Gal-3、CK-19 及 CEUS 参数联合 TSH、Gal-3、CK-19 诊断 PTMC 的价值, Peak ≤ 53.62%、AUC ≤ 10.805、TSH ≥ 2.995 mIU/L 可诊断为 PTMC, 联合诊断中任一指标诊断为 PTMC 即可。

#### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组患者 CEUS 特征比较

两组患者增强顺序、消退模式、增强模式、环形增强、达峰强度和均匀增强比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), PTMC 组增强顺序向心性、消退模式快出、增强模式慢进、无环形增强、达峰强度低增强、无均匀增强占比高于良性组。见表 1 和图 1、2。

表 1 两组 CEUS 特征比较 例 (%)

组别	n	增强顺序		消退模式			增强模式		
		向心性	非向心性	快出	同出	慢出	快进	同进	慢进
PTMC 组	59	45(76.27)	14(23.73)	34(57.63)	19(32.20)	6(10.17)	18(30.51)	16(27.12)	25(42.37)
良性组	69	10(14.49)	59(85.51)	15(21.74)	44(63.77)	10(14.49)	26(37.68)	35(50.72)	8(11.59)
$\chi^2$ 值		49.534		17.614			16.611		
P 值		0.000		0.000			0.000		

组别	环形增强		达峰强度			均匀增强	
	有	无	高增强	等增强	低增强	有	无
PTMC 组	1(1.69)	58(98.31)	6(10.17)	14(23.73)	39(66.10)	17(28.81)	42(71.19)
良性组	53(76.81)	16(23.19)	10(14.49)	48(69.57)	11(15.94)	57(82.61)	12(17.39)
$\chi^2$ 值	73.580		34.756			37.737	
P 值	0.000		0.000			0.000	

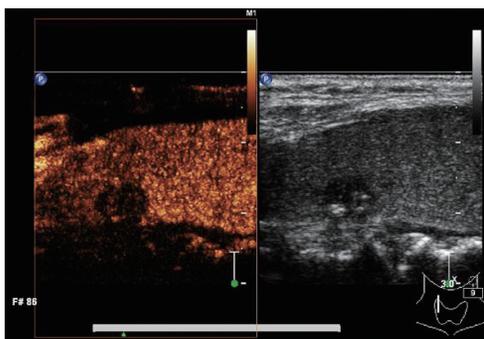


图 1 PTMC 患者 CEUS 低增强模式

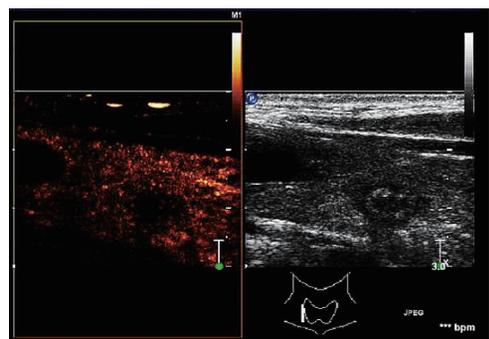


图 2 良性结节患者 CEUS 低增强模式

#### 2.2 两组患者 CEUS 参数比较

两组患者 Peak、AUC 比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), PTMC 组低于良性组。PTMC 组与良性

组 CEUS 参数 TP、Shapness 比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者 CEUS 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Peak/%	TP/ms	Shapness/(1/s)	AUC
PTMC 组	59	47.56 ± 10.46	19 427.15 ± 405.72	0.42 ± 0.11	9.21 ± 2.05
良性组	69	54.16 ± 14.78	19 455.33 ± 412.46	0.43 ± 0.13	11.54 ± 3.51
t 值		2.869	0.388	0.465	4.485
P 值		0.005	0.699	0.643	0.000

2.3 两组患者血清 TSH 水平比较

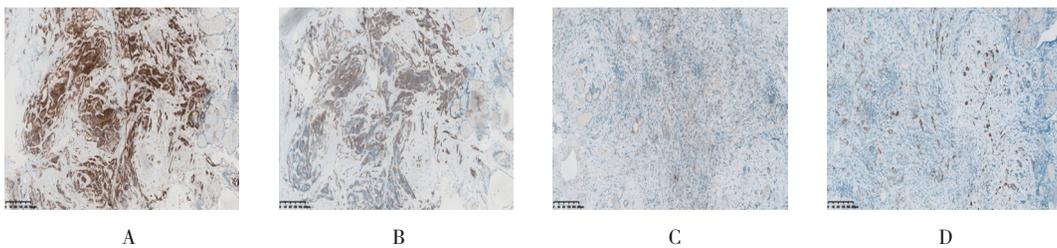
PTMC 组患者血清 TSH 水平为(3.05 ± 0.33)mIU/L, 良性组为(2.18 ± 0.17)mIU/L, 经 t 检验, 差异有统计学意义(t = 19.138, P = 0.000), PTMC 组高于良性组。

2.4 两组患者 Gal-3、CK-19 阳性检出率比较

两组患者 Gal-3、CK-19 阳性检出率比较, 经秩和检验, 差异均有统计学意义(P < 0.05), PTMC 组高于良性组。见表 3 和图 3。

表 3 两组 Gal-3、CK19 表达情况比较 例(%)

组别	n	Gal-3				CK-19			
		(-)	(+)	(++)	(+++)	(-)	(+)	(++)	(+++)
PTMC 组	59	4(6.78)	7(11.86)	20(33.90)	28(47.46)	5(8.47)	4(6.78)	27(45.76)	23(38.99)
良性组	69	65(94.20)	4(5.80)	0(0.00)	0(0.00)	62(89.86)	7(10.14)	0(0.00)	0(0.00)
Z 值			97.010				91.160		
P 值			0.000				0.000		



A: PTMC 组 Gal-3 阳性; B: PTMC 组 CK-19 阳性; C: 良性组 Gal-3 阳性; D: 良性组 CK-19 阳性。

图 3 两组 Gal-3、CK-19 免疫组织化学染色 (× 10)

2.5 CEUS 参数、血清 TSH 水平对 PTMC 的诊断效能

ROC 曲线结果显示, Peak、AUC、TSH 诊断 PTMC 的敏感性为 55.1% (95% CI: 0.489, 0.697)、63.8% (95% CI: 0.608, 0.761)、62.3% (95% CI: 0.724, 0.848), 特异性分别为 77.2% (95% CI: 0.492, 0.701)、74.6% (95% CI: 0.610, 0.788)、96.6% (95% CI: 0.729,

0.859), AUC 分别为 0.615 (95% CI: 0.517, 0.713)、0.708 (95% CI: 0.618, 0.798)、0.810 (95% CI: 0.733, 0.887)。见表 4 和图 4。

2.6 Gal-3、CK-19 及 CEUS 参数联合 TSH、Gal-3、CK-19 诊断 PTMC 的一致性分析

Gal-3 诊断 PTMC 的敏感性为 93.2% (55/59), 特异性为 94.2% (65/69), 准确率为 93.8% (120/128), κ =

表 4 CEUS 参数、血清 TSH 水平对 PTMC 的诊断效能

因素	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
Peak	53.620 %	55.1	0.489	0.697	77.2	0.492	0.701	0.615	0.517	0.713
AUC	10.805	63.8	0.608	0.761	74.6	0.610	0.788	0.708	0.618	0.798
TSH	2.995 mIU/L	62.3	0.724	0.848	96.6	0.729	0.859	0.810	0.733	0.887

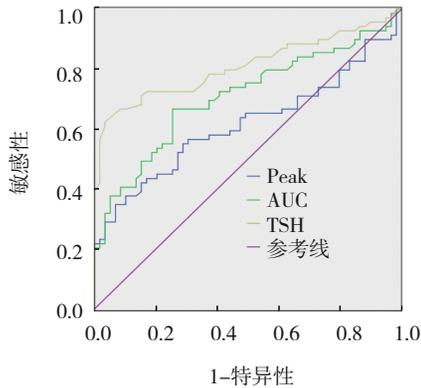


图 4 CEUS 参数、血清 TSH 水平诊断 PTMC 的 ROC 曲线

0.874; CK-19 诊断 PTMC 的敏感性为 91.5 (54/59), 特异性为 89.9% (62/69), 准确率为 90.6% (116/128),  $\kappa=0.812$ ; CEUS 参数联合 TSH、Gal-3、CK-19 联合诊断 PTMC 的敏感性为 96.6% (57/59), 特异性为 97.1% (67/69), 准确率为 96.9% (124/128),  $\kappa=0.937$ 。见表 5。

表 5 Gal-3、CK-19 及 CEUS 参数联合 TSH、Gal-3、CK-19 诊断 PTMC 的一致性分析 例

指标	PTMC		合计	
	是	否		
Gal-3	阳性	55	4	59
	阴性	4	65	69
	合计	59	69	128
CK19	阳性	54	7	61
	阴性	5	62	67
	合计	59	69	128
各指标联合	阳性	57	2	59
	阴性	2	67	69
	合计	59	69	128

### 3 讨论

甲状腺癌属于内分泌恶性肿瘤的一种, 而 PTMC 则是甲状腺癌中的常见类型, 受到 PTMC 病灶直径小等因素的影响, 常规的诊断措施常见有漏诊、误诊现象, 如血液检测、B 超、CEUS 等<sup>[14-15]</sup>。在临床工作中 PTMC 均为良性肿瘤中发现, 如甲状腺肿、甲状腺腺瘤等, 故部分医师提倡在甲状腺手术中行冰冻, 于病理检查后获得明确诊断, 以减少漏诊、误诊, 但冰冻切片也存在一定限制, 即 HE 镜下甲状腺乳头状增生多见乳头结构、存在纤维血管轴心与分

支, 且细胞大小相同, 形态似毛玻璃样, 与 PTMC 存在较多相似之处, 影响了诊断的准确率。

本研究结果显示, PTMC 组向心性、快出、慢进、无环形增强、低增强、无均匀增强占比显著高于良性组, 且 PTMC 组 Peak、AUC 水平显著低于良性组, 提示 PTMC 与甲状腺肿伴乳头状增生患者的 CEUS 特征及参数存在差异。何燕莲等<sup>[16]</sup>在观察 PTMC 的 CEUS 特征时指出此类患者以向心性、不均匀增强为主要表现, 与本研究结果存在一定相似之处。CEUS 参数是对图像进行定量分析后获得的时间-强度曲线与参数, 能够较为直观地对不同病灶区域的增强时间与强度等进行观察, 至于本研究中 PTMC 患者 Peak 明显降低, 可能是患者新生血管的内皮分化程度较低、走行紊乱、功能不成熟, 再加上结节内存在乳头分支与夹杂的纤维组织对新生血管的压迫, 导致血管内的血液储存减少; 同时肿瘤细胞具备侵袭性, 但新生的血管功能尚不完善, 此时肿瘤对于血液的需求受限, 可出现细胞缺血坏死、微小栓子生成, 导致血管阻塞, 造成结节内新生血管的功能丧失, 进而导致患者 Peak 降低<sup>[17-18]</sup>, 与 ZHAO 等<sup>[19]</sup>研究结果相互印证。而 PTMC 患者 AUC 显著降低可能是受到造影剂在结节内灌注与廓清的影响。另外值得关注的是两组患者 TP、Sharpness 未见明显差异, 可能是受到灌注快慢与患者个体差异的影响, 无法为 PTMC 与甲状腺肿伴乳头状增生的鉴别提供帮助。

本研究发现 PTMC 组血清 TSH 水平显著高于良性组, 表明 PTMC 与甲状腺肿伴乳头状增生患者血清 TSH 存在明显差异。血清 TSH 是由  $\alpha$  链与  $\beta$  链组成的同分异构二聚体, 由大脑垂体分泌、合成, 是维持甲状腺功能的重要激素之一, 正常情况下 TSH 可维持甲状腺组织与细胞的新陈代谢, 但受到甲状腺疾病的影响甲状腺功能出现异常, 此时 TSH 也呈现出异常增高, 可刺激甲状腺细胞活跃度与增生程度增加, 血清 TSH 长期异常表达可在一定程度上增加甲状腺基因突变的概率, 导致恶性病变风险的增加<sup>[20-21]</sup>。在国外的研究中有学者指出 TSH 水平的异常上升可导致甲状腺结节的恶性风险增加, 血清 TSH 水平表达与甲状腺乳头状癌的发生关系密切, 与本次研究结果相互佐证<sup>[22]</sup>。

Gal-3 是半乳糖苷结合凝集素的一种, 具有促进细胞生长、分子黏附的作用, 目前已有研究证实

Gal-3 在宫颈癌<sup>[23]</sup>、甲状腺乳头状癌等<sup>[24]</sup>恶性肿瘤疾病中呈现出过表达,且参与至疾病的发生、发展。CK-19 通常存在于上皮单层细胞,在甲状腺肿瘤中主要存在于甲状腺癌中,且杨晨曦等<sup>[25]</sup>指出 CK-19 于 PTMC 中呈现出强烈的弥漫强表达,在结节性甲状腺肿不伴乳头状增生和结节性甲状腺肿伴乳头状增生中低表达,与本研究结果基本相符。

最后为明确 CEUS 参数及 TSH、Gal-3、CK-19 诊断 PTMC 的价值,笔者分别行 ROC 曲线与一致性分析,证实  $Peak \leq 53.620\%$ 、 $AUC \leq 10.805$ 、 $TSH \geq 2.995$  mIU/L 时均可用于 PTMC 的诊断,同时 Gal-3、CK-19 诊断 PTMC 与临床诊断结果对照也获得了较高的一致性 ( $\kappa = 0.874$  和  $0.812$ )。王双龙等<sup>[26]</sup>在 PTMC 的诊断中也证实 Peak、AUC 的诊断价值。本研究还创新性观察 CEUS 参数、血清 TSH 及 Gal-3、CK-19 联合诊断 PTMC 的价值,发现各项指标联合诊断相对于单一指标诊断可获得更高的敏感性与特异性,后续在 CEUS 诊断 PTMC 时也可辅助检测 TSH 与 Gal-3、CK-19,对于减少漏诊、误诊具有重要意义。

综上所述,PTMC 与甲状腺肿伴乳头状增生患者的 CEUS 参数、血清 TSH 及 Gal-3、CK-19 存在明显差异,各项指标均可用于 PTMC 的诊断,且各项指标联合诊断具有更高的临床价值,对提高诊断准确率,减少漏诊、误诊具有重要意义。另外本研究为回顾性分析,受到时间限制纳入样本量较少,且在样本量选择时存在一定偏倚,可能会对研究成果的推广产生影响,同时本研究未对不同临床病理特征、预后 PTMC 患者的 CEUS 参数、血清 TSH 及 Gal-3、CK-19 进行观察,尚不清晰其与临床病理特征及预后间的关系,这也可成为后续研究的方向之一。

#### 参 考 文 献 :

- [1] MEHAWAJ J, EL HELOU N, MHAWECH-FAUCEGLIA P. Micropapillary thyroid carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary without evidence of stroma ovarii[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(10): e99-e100.
- [2] 霍恺, 鲁文慧, 安连芹, 等. 沧州市甲状腺癌流行病学特征分析[J]. 河北医药, 2022, 44(10): 1571-1574.
- [3] 郭芳, 谭雨萌, 冯曦, 等. 甲状腺微小乳头状癌术中快速病理形态学特点及临床分析[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(1): 67-71.
- [4] 王彬彬, 姚廷敬, 周锐, 等. 吡啶菁绿联合亚甲蓝在甲状腺微小乳头状癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(6): 543-547.
- [5] PUTILOV A. Prospects of testing diurnal profiles of expressions of TSH-R and circadian CLOCK genes in thyrocytes for identification of preoperative biomarkers for thyroid carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12208.
- [6] SUN J J, LI P P, CHEN X, et al. The influence of thyroid status, serum Tg, TSH, and TgAb on FNA-Tg in cervical metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma[J]. Laryngoscope Invest Otolaryngol, 2022, 7(1): 274-282.
- [7] 王欣, 赵丰, 闫爽. 促甲状腺激素抑制疗法对分化型甲状腺癌患者骨代谢、CD44V6、sIL-2R 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 34-38.
- [8] 郭剑平, 匡林华, 彭丹萍, 等. 2 型糖尿病伴冠心病患者血糖波动及血清 Gal-3 对主要不良心血管事件的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 90-96.
- [9] WEI S Y, BAO M Y, MA F F, et al. CK19 predicts recurrence and prognosis of HBV positive HCC[J]. J Gastrointest Surg, 2022, 26(2): 341-351.
- [10] KWAK J Y, HAN K H, YOON J H, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk[J]. Radiology, 2011, 260(3): 892-899.
- [11] SALAJEGHEH A, DOLAN-EVANS E, SULLIVAN E, et al. The expression profiles of the galectin gene family in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma with particular emphasis on galectin-1 and galectin-3 expression[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(2): 212-218.
- [12] CUI W L, SANG W, ZHENG S T, et al. Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3, and Hector Battifora mesothelial-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. Clin Lab, 2012, 58(7/8): 673-680.
- [13] BEESLEY M F, MCLAREN K M. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules[J]. Histopathology, 2002, 41(3): 236-243.
- [14] 高丽娟, 张芳芳, 刘艳广, 等. 不同影像学方法在甲状腺癌术前诊断中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(8): 53-55.
- [15] 陈沛芬, 赖瑾瑜, 陈俊君. 超声弹性成像参数与血浆 miR-663、miR-221 诊断乳头状甲状腺癌的价值及其病理学基础研究[J]. 山东医药, 2021, 61(17): 78-81.
- [16] 何燕莲, 余岳芬, 徐小兰, 等. 超声造影联合声辐射力脉冲成像技术在甲状腺微小乳头状癌诊断中的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(4): 250-253.
- [17] 陈萍, 唐春霖, 陈凯旋, 等. 甲状腺乳头状癌超声造影定量参数与微血管密度的相关性[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(10): 778-780.
- [18] 陈贵巧, 薛丹. 甲状腺微小乳头状癌超声造影增强模式定量分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(11): 1314-1316.
- [19] ZHAO R N, ZHANG B, YANG X, et al. Logistic regression analysis of contrast-enhanced ultrasound and conventional

- ultrasound characteristics of sub-centimeter thyroid nodules[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(12): 3102-3108.
- [20] 王玉春, 黄鹏飞, 杨斌, 等. 超声征象联合血清学指标预测甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的价值[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(8): 852-856.
- [21] 刘军, 吴红伟, 孙少华, 等. 低危甲状腺微小乳头状癌患者腺叶切除术后 TSH 抑制治疗时机的临床研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(5): 645-648.
- [22] OH C M, PARK S, LEE J Y, et al. Increased prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in Korean patients with papillary thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99054.
- [23] 沐超, 胡新荣. Galectin-3 与宫颈组织癌变关系的 Meta 分析[J]. *海南医学*, 2021, 32(3): 377-381.
- [24] 田琨, 张瑞明. Galectin3、CD56 和 Mc 在术中冰冻诊断困难的甲状腺乳头状癌中的表达和意义[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, 43(5): 508-511.
- [25] 杨晨曦, 徐本文, 黄昌明. 甲状腺微小乳头状癌 Galectin-3、CK19 表达及其意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(6): 493-495.
- [26] 王双龙, 吕镔, 李龙, 等. 超声造影参数成像在甲状腺微小乳头状癌鉴别诊断中的应用价值[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(5): 599-602.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 韩云霞, 李雪梅, 欧阳向柳, 等. 超声造影结合定量分析及血清 TSH、Gal-3、CK-19 诊断甲状腺微小乳头状癌的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 84-91.

Cite this article as: HAN Y X, LI X M, OUYANG X L, et al. Value of quantitative analysis by CEUS and serum TSH, Gal-3, and CK-19 in the diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 84-91.