



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.005  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3879.shtml

· 甲状腺肿瘤专题研究 ·

# CD147 检测对细针穿刺细胞学可疑恶性的甲状腺结节的诊断价值

黄鹏<sup>1</sup>, 常实<sup>1</sup>, 江小林<sup>1</sup>, 刘序<sup>1</sup>, 袁正泰<sup>1</sup>, 张志鹏<sup>1</sup>, 廖辉军<sup>2</sup>, 董超<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南长沙 410008; 2. 湖南省郴州市第一人民医院 肝胆外科, 湖南郴州 423000)

## 摘要

**目的:** 探讨 CD147 检测在细针穿刺活检未能明确细胞学诊断的甲状腺结节中的临床应用价值。

**方法:** 选择 2013 年 10 月—12 月收治的甲状腺结节患者, 对术后手术标本进行细针穿刺涂片, 用 Bethesda 甲状腺细胞学报告系统评价腺细胞病理学, 选择 36 例“可疑恶性肿瘤”标本行免疫组化 CD147 染色分析。CD147 阳性者作恶性诊断, 结果与手术后石蜡病理结果比较。

**结果:** CD147 检测诊断良性病变 19 例 (52.78%), 恶性病变 17 例 (47.22%), 术后病理检查诊断良性病变 16 例 (44.44%), 恶性病变 20 例 (55.56%); 甲状腺恶性标本中 CD147 的阳性表达率明显高于良性标本 ( $P < 0.05$ )。CD147 的表达与甲状腺结节是否钙化 (CD147 阳性率 89.47%) 及淋巴转移 (CD147 阳性率 100%) 有关 ( $P < 0.05$ )。细针穿刺细胞学联合 CD147 免疫组化染色鉴别甲状腺结节良、恶性的准确性和敏感度分别为 91.67% 和 85.0%。

**结论:** CD147 可以作为甲状腺肿瘤细胞学诊断分子生物学标志物, 细针穿刺细胞学联合 CD147 免疫组化分析, 有助于提高甲状腺癌的术前检出率。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(5):591-595]

## 关键词

甲状腺肿瘤 / 诊断; 活组织检查, 细针; 抗原, CD147  
中图分类号: R736.1

## Diagnostic value of CD147 detection for thyroid nodules suspicious for malignancy on fine-needle-aspiration cytology

HUANG Peng<sup>1</sup>, CHANG Shi<sup>1</sup>, JIANG Xiaolin<sup>1</sup>, LIU Xu<sup>1</sup>, YUAN Zhengtai<sup>1</sup>, ZHANG Zhipeng<sup>1</sup>, LIAO Huijun<sup>2</sup>, DONG Chao<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China)

Corresponding author: CHANG Shi, Email: changshi115@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the clinical application value of CD147 detection in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic results from fine-needle-aspiration (FNA) biopsy.

**Methods:** Patients with thyroid nodules admitted from October to December 2013 were selected, and their postoperative surgical specimens were used for FNA smear test. According to thyroid cytopathology results using the Bethesda reporting system, immunohistochemical staining for CD147 was conducted in 36 samples

基金项目: 中南大学研究生自主探索创新基金资助项目 (2013zzts318)。

收稿日期: 2014-02-21; 修订日期: 2014-04-18。

作者简介: 黄鹏, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事甲状腺、肝脏基础与临床方面的研究。

通信作者: 常实, Email: changshi115@gmail.com

suspicious for malignancy; the CD147 positive cases were considered as malignant, and the results were compared with the postoperative pathological diagnosis of the paraffin sections.

**Results:** Nineteen cases (52.78%) were considered benign and 17 cases were considered malignant by CD147 staining, while 16 and 20 cases were proven benign and malignant respectively by postoperative pathological examination. CD147 positive expression rate in malignant lesions was significantly higher than that in benign lesions ( $P < 0.05$ ). CD147 expression was associated with calcification of the thyroid nodules (CD147 positive rate was 89.47%) and lymph node metastasis (CD147 positive rate was 100%). The accuracy and sensitivity of FNA plus CD147 immunochemical analysis for differential diagnosis of benign and malignant thyroid lesions was 91.67% and 85.0%, respectively.

**Conclusion:** CD147 can be used as a molecular biological marker for thyroid cytopathologic diagnosis, and FNA biopsy combined with CD147 immunochemical analysis could improve the preoperative detection rate of thyroid cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):591-595]

**KEYWORDS** Thyroid Neoplasms/diag; Differential Diagnosis; Biopsy, Fine-Needle; Antigens, CD147

**CLC number:** R736.1

甲状腺结节是临床上最常见的甲状腺疾病<sup>[1-2]</sup>, 近年来甲状腺恶性肿瘤的发病率有所上升<sup>[3]</sup>, 然而甲状腺癌却仅占甲状腺结节的 5%~15%<sup>[4]</sup>。甲状腺肿瘤诊断中最重要的是良、恶性的鉴别, 明确甲状腺肿瘤的性质对治疗方案的选择起决定性作用, 通过非手术方式诊断甲状腺恶性肿瘤, 可减少不必要的诊断性手术, 因此甲状腺肿瘤良、恶性早期诊断的意义重大。细针穿刺细胞学 (fine-needle aspiration cytology, FNAC) 检查能有效鉴别甲状腺良、恶性结节, 具有微创、易操作、确切定位等优点, 是目前公认的首选诊断方法和术前筛选检查<sup>[5-8]</sup>。但由于诊断标准难以把握、标本保存、制片及染色不当等原因容易造成误诊和漏诊, 特别是滤泡细胞数量过少时影响 FNAC 的准确性<sup>[9]</sup>。因此, 寻找细针穿刺细胞学的辅助手段, 提高其准确率显得意义重大。目前国内外研究报道 CD147 在甲状腺良、恶性肿瘤中表达特异性高, 本研究拟通过检测 CD147 在 Bethesda 评价系统诊断为“可疑恶性肿瘤”的甲状腺细胞涂片标本中的表达, 并与术后石蜡标本病理检查结果对比, 探寻其在术前甲状腺结节良、恶性诊断中的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2013 年 10 月—12 月期间中南大学湘雅医院普通外科收治的甲状腺肿瘤患者, 对术后标本进行细针穿刺细胞学检查, 用 Bethesda 甲状腺细

胞学报告系统评价腺细胞病理学结果, 选择其中未能明确诊断的 36 例穿刺细胞学标本进行 CD147 免疫组化检查。其中女 28 例, 男 8 例; 年龄 12~75 岁, 平均 (41.44 ± 12.83) 岁。患者术前均无化疗、放疗及免疫治疗病史。术后病理诊断由病理科医师完成。

### 1.2 材料及试剂

细针穿刺采用 10 mL 注射器及 7 号针头。免疫组化染色一抗 CD147 抗体购自 Santa Cruz, 工作浓度 1:150, 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.3 细针穿刺细胞涂片免疫组化染色

具体方法如下: (1) 手术完整切下甲状腺结节后, 立即用干燥消毒注射器穿刺, 针头进入结节后, 反复抽吸数次, 去负压后退针, 将针头内的吸出物均匀涂于 3 块玻片上, 变换方向及部位行负压抽吸 6~8 次; (2) 玻片在室温下晾干后置于 95% 酒精中固定 15 min 后行 HE 染色, 中性树脂封片后镜下观察细胞形态, 用铅笔在玻片背面标记细胞密集区; (3) 二甲苯浸泡直到盖玻片脱落, 乙醇梯度水化; (4) PBS 洗涤 5 min × 3 次; (5) 滴加一抗, 37 °C 孵育 1 h; (6) PBS 洗涤 5 min × 3 次; (7) 滴加二抗, 37 °C 孵育 30 min; (8) PBS 洗涤 5 min × 3 次; (9) DAB 显色 5~10 min 或显微镜下观察到棕黄色反应后终止, 流水洗涤, 梯度酒精脱水, 中性树脂封片。

### 1.4 判定标准

CD147 免疫组化阳性染色定位于胞质内和胞膜上。免疫组化染色结果采用半定量计分法判定<sup>[10]</sup>:

按着色程度评分,0分为无着色;1分为浅黄色;2分为棕黄色;3分为棕褐色。按阳性细胞所占比例评分,0分为<5%;1分为5%~10%;2分为11%~50%;3分为51%~80%;4分为>80%。根据两者乘积判定阳性结果:0分为阴性(-);1~4分为弱阳性(+);5~8分为中度阳性(++);9~12分为强阳性(+++)。免疫组化染色“(+)”及以上者作可疑恶性诊断论。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。将免疫组化检测结果与术后病理检查诊断结果作对照,根据Fornage统计方法<sup>[11]</sup>,计算诊断符合率、敏感度、特异度、假阴性率、假阳性率等各项评价指标,率的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化染色诊断结果与组织病理检查结果对照

根据Bethesda甲状腺细胞学报告系统<sup>[12]</sup>选择36例“可疑恶性肿瘤”,将其细胞涂片标本进行免疫组化CD147染色(图1)。CD147表达在细胞膜及胞浆,根据染色结果诊断肿瘤的良、恶性。其中良性病变“CD147(-)”19例(52.78%),恶性病变“CD147(+)-(+++)”17例(47.22%);良、恶性结节中CD147表达差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后组织病理检查诊断良性病变16例(44.44%),恶性病变20例(55.56%)(表1)。

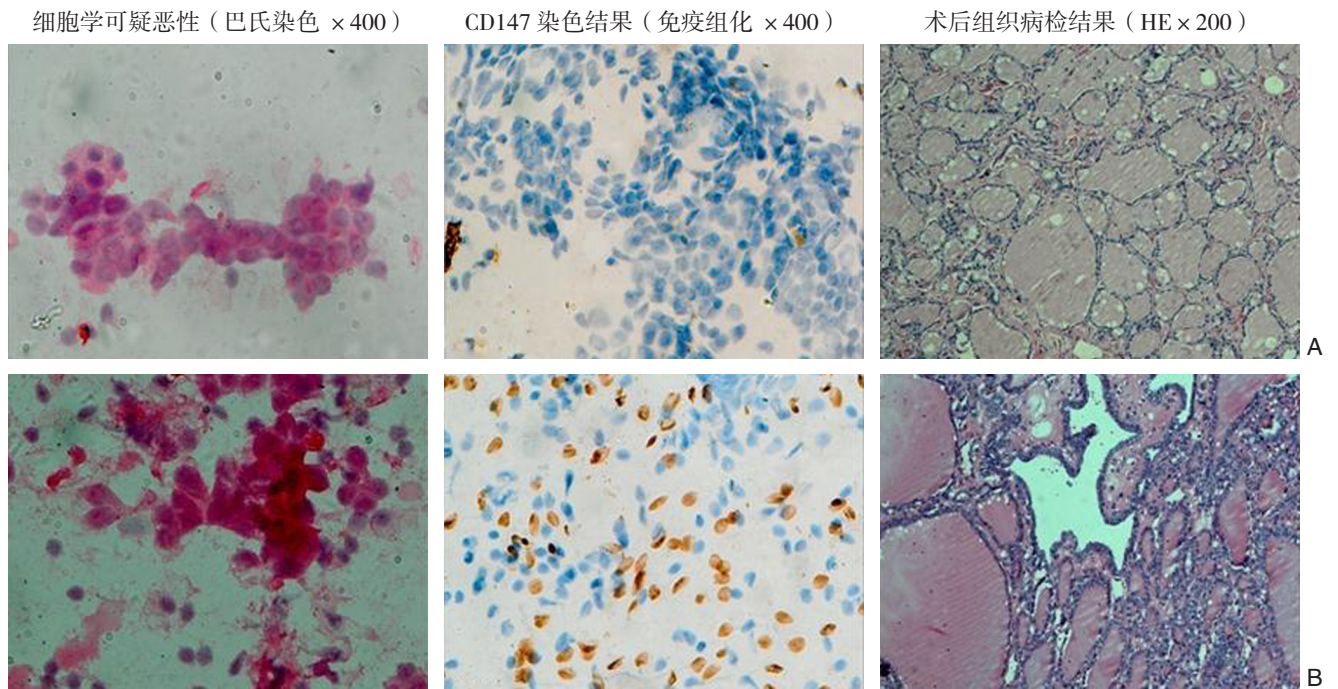


图1 细胞涂片、CD147染色及术后病理检测 A: 细胞学诊断可疑恶性肿瘤,CD147检测阴性,术后病检结果为结节性甲状腺肿; B: 可疑恶性肿瘤,CD147检测阳性,术后病检结果为甲状腺乳头状癌

Figure 1 Cytologic smear, CD147 staining and postoperative pathology A: Suspicious or malignant cytology and CD147 negative staining with a postoperative diagnosis of nodular goiter; B: Suspicious or malignant cytology and CD147 positive staining with a postoperative diagnosis of papillary thyroid carcinoma

表1 CD147检测结果与组织病检结果比较(n)

初步诊断 (CD147染色结果)	术后病理检查结果		合计	$\chi^2$	P
	良性	恶性			
(-)	16	3	19	25.77	0.000
(+)-(+++)	0	17	17		
合计	16	20	36		

2.2 CD147表达与病理诊断淋巴转移及影像学钙化的关系

CD147表达情况与肿瘤淋巴结转移及影像学提示的钙化之间存在联系( $P<0.05$ )。本组资料中,术前B超提示甲状腺结节存在钙化者25例,其中良性病变6例(24.0%),恶性病变19例(76.0%);钙化结节进行CD147检测阳性率为68.0%(17/25),

其中良性钙化结节 CD147 检测阳性率为 0, 恶性钙化结节 CD147 检测阳性率为 89.47%。术后病检提示存在淋巴转移者 12 例, 且均为恶性病变(100%);

病检提示淋巴结转移的甲状腺结节行 CD147 检测阳性率为 100% (表 2)。

表 2 CD147 表达与肿瘤淋巴转移及钙化的关系

Table 2 Relationship between CD147 expression and tumor lymphatic metastasis and calcification

结节类型	n	CD147 染色结果 (n)				阳性率 (%)	$\chi^2$	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
B 超提示钙化								
良性	6	6	0	0	0	89.47	14.17	0.000
恶性	19	2	7	4	6			
B 超未提示钙化	11	11	0	0	0	0		
病检提示淋巴转移								
良性	0	0	0	0	0	100	20.12	0.000
恶性	12	0	1	5	6			
病检无淋巴结转移	24	19	1	0	4	20.83		

### 2.3 细针穿刺联合 CD147 检测诊断甲状腺结节良、恶性的准确性

36 例未能明确细胞学诊断的甲状腺细胞标本行 CD147 检测诊断, 诊断结果符合率 (准确性) 为 91.67% (33/36), 对恶性肿瘤的诊断敏感性为 85.0% (17/20), 假阳性率 (误诊率) 为 0 (0/17), 假阴性率 (漏诊率) 为 15.0% (3/20), 阳性预测值为 100% (17/17), 阴性预测值为 84.21% (16/19)。

## 3 讨 论

甲状腺肿瘤是颈部最常见肿瘤, 近年来腺癌的发病率有所上升, 明确甲状腺肿瘤的性质对治疗方案的选择起决定性作用。甲状腺恶性病变需要尽快选择以手术为主的综合治疗方案, 良性病变可采取保守治疗或选择性手术, 因此, 对甲状腺结节良、恶性鉴别诊断意义重大。

FNAC 是通过负压抽吸的细针穿刺, 得到细胞涂片, 进行细胞病理诊断。具有安全、简便、准确且性价比高的特点。FNAC 最初应用的目的是鉴别甲状腺结节的良性及恶性, 以决定是否需要进行手术治疗, 减少对甲状腺良性结节患者不必要的手术创伤。许多文献报道 FNAC 不仅减少了不必要的甲状腺手术例数, 而且明显增加甲状腺手术标本中甲状腺癌的检出率<sup>[13]</sup>。FNAC 也具有一定的局限性, 最主要的缺点是出现假阴性。有文献<sup>[14]</sup>报道, 甲状腺 FNAC 的灵敏度、特异性、阳性预测值、假阴性率和假阳性率分别为 65%~98%、72%~100%、50%~96%、1%~11% 及 0~7%。参阅国内外文献总结分析 FNAC 出现假阴性的原因

如下: (1) 针吸穿刺和涂片制作的技术原因。结节太小且部位较深, 或结节较大但只有部分癌变, 导致未采集到有效细胞成分; 结节与周围组织分界不清, 无法确定肿瘤范围, 穿刺可能未真正刺入结节; 抽吸组织少, 或血液过多致细胞量过少; 涂片制片质量差<sup>[15]</sup>。(2) FNAC 对某些病理组织学类型的甲状腺恶性肿瘤诊断较困难。如滤泡型乳头状癌及增生结节的鉴别仍较为困难<sup>[16]</sup>。(3) 诊断标准难以掌握, 容易造成误诊和漏诊<sup>[17]</sup>。

CD147 是一种高度糖基化分子量为 50~60 kD 广泛分布的跨膜糖蛋白, 高度表达于多种肿瘤细胞表面, 参与机体多种生理和病理过程。前期研究<sup>[18]</sup>发现 CD147 在甲状腺恶性肿瘤组织中特异性表达, 且与肿瘤的去分化程度及淋巴转移相关<sup>[19]</sup>。Aratake 等<sup>[20]</sup>证明了 FNAC 联合 CD147 检测用于诊断甲状腺乳头状癌的可能性。本研究是国内首次在甲状腺肿瘤细针穿刺细胞学标本中研究 CD147 的表达差异, 具有简单、易推广、结果可靠的特点。FNAC 未能明确诊断的甲状腺结节, FNAC 联合 CD147 免疫组化分析能够获得更可靠、更准确的诊断结果, 从而减少不必要的手术。本研究对甲状腺肿瘤诊断的总体符合率为 91.67%, 对甲状腺恶性肿瘤的诊断敏感性为 85.0% (17/20), 假阳性率 (误诊率) 为 0 (0/17), 优于以往单纯使用 FNAC 诊断甲状腺肿瘤良、恶性的文献报道结果<sup>[14]</sup>, 表明 FNAC 联合 CD147 检测能够准确反映甲状腺病变情况, 具有广泛推广应用价值。

综上所述, FNAC 是目前公认的经济而准确性高的甲状腺肿瘤术前检查方法, 但由于细胞学检查缺乏组织的结构变化及相邻周围组织, 包括血

管及包膜的病变情况,故对于某些癌肿,尤其是甲状腺滤泡状癌难以诊断,易于漏诊。FNAC联合CD147检测能够弥补FNAC的一些缺点,提高了术前诊断甲状腺恶性肿瘤的准确率,可以作为甲状腺结节术前明确诊断的方法,CD147可以为甲状腺肿瘤细胞学诊断提供有价值的分子生物学依据。作为初步试验性研究,本研究已经取得良好效果,由于本研究方法是在切除甲状腺结节后进行的细针穿刺,而术前穿刺无法进行如此准确的定位,尤其是甲状腺微小乳头状癌。为了解决这一问题,在下一步的研究将在术前采用高频B超引导下细针穿刺细胞学检查联合CD147检测,相信会成为甲状腺细胞学诊断中一种极有潜力的辅助检查手段,有助于提高术前诊断的正确率,有效指导甲状腺肿瘤的临床治疗。

#### 参考文献

- [1] 刘剑鸣,王志明,李新营. 甲状腺癌分子生物学的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010,19(5):564-568.
- [2] 米泰宇,刘开坤. 结节性甲状腺肿合并甲状腺癌的临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2011,20(9):979-983.
- [3] 黄国平,蔡铭智,蔡丽生. 颈内静脉旁淋巴结活检在甲状腺癌手术中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2013,22(5):593-596.
- [4] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009,19(11):1167-1214.
- [5] Rossi ED, Raffaelli M, Zannoni G F, et al. Diagnostic efficacy of conventional as compared to liquid-based cytology in thyroid lesions: evaluation of 10,360 fine needle aspiration cytology cases[J]. *ActaCytol*, 2009, 53(6):659-666.
- [6] 曾繁余,张显岚. 分化型甲状腺癌诊治现状及后指南时代的展望[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5):638-642.
- [7] Zhang JY, Wang J. The diagnostic evaluation of fine needle aspiration cytology of thyroid and its clinical application[J]. *Chinese-German J ClinOncol*, 2012, 11(6):317-319.
- [8] Sinna EA, Ezzat N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions[J]. *J Egypt NatlCancInst*, 2012, 24(2):63-70.
- [9] 平波. 细针穿刺细胞学诊断甲状腺癌价值及评价[J]. 中国实用外科杂志, 2011,31(5):386-388.
- [10] 孙团起,王卓越,吴毅,等. 甲状腺肿块细针穿刺细胞学标本中 galectin-3 和 VEGF-C 的检测及其价值[J]. 中国癌症杂志, 2005,15(6):527-530.
- [11] Fornage BD. Guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions: calculation of accuracy values[J]. *Radiology*, 1990, 177(3):884-885.
- [12] Wang HH. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal[J]. *DiagnCytopathol*, 2006,34(1):67-76.
- [13] Sidawy MK, Del Vecchio DM, Knoll SM. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: correlation between cytology and histology and evaluation of discrepant cases[J]. *Cancer*, 1997,81(4):253-259.
- [14] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations[J]. *EndocrPract*, 2010,16(3):468-475.
- [15] 后开凤,李俊,江洁美. CS联合LBP制片技术在甲状腺细胞学诊断中的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2013,48(6):688-692.
- [16] 殷志强,张云,徐曙光,等. 穿刺细胞学结合免疫组化诊断甲状腺癌[J]. 外科理论与实践, 2009,14(2):179-184.
- [17] Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. *Am J ClinPathol*, 2002, 117(1):19-21.
- [18] Omi Y, Shibata N, Okamoto T, et al. The role of CD147 in the invasiveness of follicular thyroid carcinoma cells[J]. *Thyroid*, 2012,22(4):383-394.
- [19] Tan H, Ye K, Wang Z, et al. CD147 expression as a significant prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Transl Res*, 2008,152(3):143-149.
- [20] Aratake Y, Marutsuka K, Kiyoyama K, et al. EMMPRIN (CD147) expression and differentiation of papillary thyroid carcinoma: implications for immunocytochemistry in FNA cytology[J]. *Cytopathology*, 2010,21(2):103-110.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:黄鹏,常实,江小林,等.CD147检测对细针穿刺细胞学可疑恶性的甲状腺结节的诊断价值[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):591-595. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.005  
 Cite this article as: HUANG P, CHANG S, JIANG XL, et al. Diagnostic value of CD147 detection for thyroid nodules suspicious for malignancy on fine-needle-aspiration cytology[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(5):591-595. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.005