

甲状腺良恶性结节的超声特征及血流情况分析

吕秀芳 王延海 孙丹立 孙秋艳

摘要 **目的** 观察甲状腺良恶性结节的超声特征、血流情况及微血管密度(MVD)值,探讨超声鉴别诊断结节良恶性的可行性。**方法** 选取经手术病理证实的112例甲状腺结节患者(共128个结节),二维超声观察其大小、纵横比、形态、边界、内部回声及有无钙化;应用半定量方法对结节内彩色血流信号进行分级,并对其内部血流分布进行分型。采用免疫细胞化学方法以CD34标记结节内部的微血管内皮细胞,半定量计算MVD值。**结果** 128个结节中,恶性结节81个,良性结节47个。良恶性结节在低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥ 1 及是否有微小钙化等方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。100个结节为多血供,28个为少血供。67个恶性结节呈病灶中心型或周边环绕的血管分布,14个恶性结节病灶内无血管;38个良性结节呈病灶中心型或周边环绕的血管分布,9个良性结节病灶内无血管。恶性结节MVD值为 39.6 ± 5.7 ,显著低于良性结节MVD值 72.1 ± 6.2 ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甲状腺结节的二维超声特征如低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥ 1 及是否有微小钙化具有较高的鉴别诊断价值,结节中心部位的血流增多不能作为鉴别诊断的关键依据,恶性结节内部MVD值低于良性结节,其机理尚待进一步研究。

关键词 超声检查,多普勒,彩色;甲状腺结节,恶性;微血管密度

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Ultrasonic characteristics and blood flow analysis of benign and malignant thyroid nodules

LV Xiufang, WANG Yanhai, SUN Danli, SUN Qiuyan

Dandong International Travel Health Care Center, Liaoning 118000, China

ABSTRACT **Objective** To observe the ultrasonic characteristics, blood flow and microvessel density (MVD) of benign and malignant thyroid nodules, and to explore the feasibility of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules by ultrasonography. **Methods** A total of 112 patients with 128 thyroid nodules confirmed by operation and pathology were retrospectively analyzed. Two-dimensional features about the nodular size, aspect ratio, shape, boundary, inner echogenicity and microcalcifications were carefully observed and measured, blood flow signals inside the nodular lesions were graded semi-quantitatively, and the distribution of blood flow signals were classified as graded types. Moreover, the value of microvessel density (MVD) was semi-quantitatively measured and calculated through microvessel endothelium labelled by immunocytochemical method with CD34. **Results** Of all these 128 nodules, 81 nodules were malignant and 47 were benign. There were significant differences between malignant and benign nodules in low inner echogenicity, irregular shape, indistinct boundary, aspect ratio ≥ 1 and inner microcalcification (all $P < 0.05$). 100 nodules were hypervascularity, the other 28 were hypovascular. Among those malignant nodules, 67 nodules showed polycentric or surrounding flow signals, while 14 of them showed hypovascular inside the nodules. And of those benign nodules, 38 nodules manifested as polycentric or surrounding flow signals, and 9 as hypovascular inside the nodules. The values of MVD of malignant nodules (39.6 ± 5.7) were significantly higher than that of benign nodules (72.1 ± 6.2), there was significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Two-dimensional ultrasound features such as low echogenicity, irregular shape, indistinct boundary, aspect ratio ≥ 1 and intranodular microcalcifications may have much higher differential diagnostic value. Increased polycentric or surrounding blood flow signals are important sonographic

features, but should not be considered as key point for differential diagnosis. The value of MVD in the malignant nodules is obviously lower than that of the benign nodules, which should be further investigated.

KEY WORDS Ultrasonography, Doppler, color; Thyroid nodule, malignant; Microvessel density

彩色多普勒超声可极大地提高甲状腺结节的临床检出率,但其鉴别诊断结节良恶性的价值颇有争议。有学者^[1-2]提出甲状腺恶性结节通常表现为穿入结节内部的中央型血流形态,良性结节则多表现为环绕结节的周围型血流形态。另有研究^[3-4]发现,甲状腺良恶性结节的血流形态存在明显交叉,可因结节大小、慢性疾病等因素影响而难以鉴别。本研究旨在探讨甲状腺良恶性结节的血管化特征及其可能的微血管病理形态学基础,分析其鉴别诊断甲状腺结节良恶性的可行性。

资料与方法

一、研究对象

选取 2015 年 4 月至 2018 年 3 月经我院手术病理证实的甲状腺结节患者 112 例(共 128 个结节),其中男 49 例,年龄 28~65 岁,平均(34±11)岁,共 51 个结节;女 63 例,年龄 32~76 岁,平均(41±13)岁,共 77 个结节;结节直径 5~20 mm。排除标准:①甲状腺结节直径<5 mm 或>20 mm;②有明确液性无回声区,且其范围超过结节的 30%;③有甲状腺功能亢进症、结节性甲状腺肿或桥本氏甲状腺炎病史的患者;④接受过 I¹³¹ 治疗或微创介入治疗的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

128 个结节中,病理证实恶性 81 个,其中甲状腺乳头状上皮细胞癌 58 个,滤泡状上皮细胞癌 12 个,未分化癌 7 个,髓样癌 4 个;良性结节 47 个,其中结节性甲状腺肿 24 个,腺瘤 23 个。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 6~15 MHz;百胜 MyLab 90 彩色多

普勒超声诊断仪,线阵 LA523 探头,频率 4~13 MHz。

2. 超声检查:二维超声观察甲状腺结节的位置、大小、边缘、形态、内部回声、有无钙化和纵横比比值。参照 Rosario 等^[5]的方法对结节内部及周边血管分布的形态进行分型,并对结节内部血管分布的数量予以分级。血管分型方法:Ⅰ型,内部有血流信号,周边少许血流信号;Ⅱ型,周边有环绕或包绕的血流信号;Ⅲ型,内部无血流信号。血流分级方法:0 级,内部未见彩色血流信号或仅可测得点状血流信号;Ⅰ级,内部可见彩色血流信号,短棒状彩色血流少于 2 条或点状彩色血流少于 5 个;Ⅱ级,内部可见较丰富的彩色血流信号,短棒状彩色血流多于 2 条,呈粗大、杂乱排列,或点状彩色血流多于 5 个。

3. 免疫组织化学染色及微血管密度(MVD)检测:标本经 5 μm 连续切片,60℃烘烤过夜,分别行 HE 染色和免疫组化染色,CD34 单抗 1:100 稀释,EnVision 两步法对 CD34 染色。参照 Weidner 等^[6]的方法计算 MVD。每张标本记录 5 个视野的微血管数,取其平均值作为该病例的 MVD 值。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、甲状腺良恶性结节的超声特征

不同病理结果甲状腺结节的超声特征见表 1。良恶性结节在低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥1 及是否有微小钙化等方面比较差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 2。

表 1 不同病理结果甲状腺结节的超声特征

病理结果	低回声		形态		边界		纵横比		钙化灶		
	是	否	规则	不规则	清晰	不清晰	≥1	<1	未见钙化	微小钙化	粗大钙化
甲状腺乳头状癌(58)	55	3	2	56	5	53	36	22	4	51	3
甲状腺滤泡状癌(12)	10	2	1	11	3	9	9	3	2	8	2
甲状腺未分化癌(7)	7	0	2	5	2	5	5	2	2	5	0
甲状腺髓样癌(4)	4	0	0	4	2	2	3	1	0	4	0
甲状腺腺瘤(23)	18	5	12	11	19	4	3	20	6	14	3
结节性甲状腺肿(24)	18	6	11	13	22	2	11	13	2	18	4

表2 甲状腺良恶性结节声像图特征比较

病理结果	低回声	形态不规则	边界不清晰	纵横比 ≥1	微小钙化灶
良性结节	28.13%(36/128)	18.75%(24/128)	4.68%(6/128)	10.94%(14/128)	25.00%(32/128)
恶性结节	59.38%(76/128)*	59.38%(76/128)**	53.90%(69/128)**	41.40%(53/128)*	53.13%(68/128)*

与良性结节比较, *P<0.05, **P<0.01

二、甲状腺良恶性结节的血流分型及分级

1. 血流分级: 128个甲状腺结节, 100个为多血供, 28个为少血供; 多血供结节中恶性结节占64%, 良性结节占36%。不同病理结果甲状腺结节血流分级情况见表3和图1~3。

2. 血流分型: 67个恶性结节呈病灶中心型或周边环绕的血管分布, 其中38个为I型血流, 29个为II型血流; 14个结节内无血管, 均为III型血流。38个良性结节呈病灶中心型或周边环绕的血管分布, 其中20个为I型血流, 18个为II型血流; 9个良性结节病灶内无血管, 均为III型血流。见表3和图1~3。

三、免疫组化结果

表3 不同病理结果甲状腺结节血流分级及分型情况

病理结果	血流分级			血流分型		
	0级	I级	II级	I型	II型	III型
甲状腺乳头状癌	11	12	35	24	25	9
甲状腺滤泡状癌	2	7	3	8	4	0
甲状腺髓样癌	3	4	0	3	0	4
甲状腺未分化癌	1	3	0	3	0	1
甲状腺腺瘤	5	8	10	5	14	4
结节性甲状腺肿	6	17	1	15	4	5

病理结果显示恶性结节内皮细胞数量稀疏, 良性结节内皮细胞分布致密。恶性结节MVD值为 39.6 ± 5.7 , 显著低于良性结节MVD值 72.1 ± 6.2 , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图4~6。

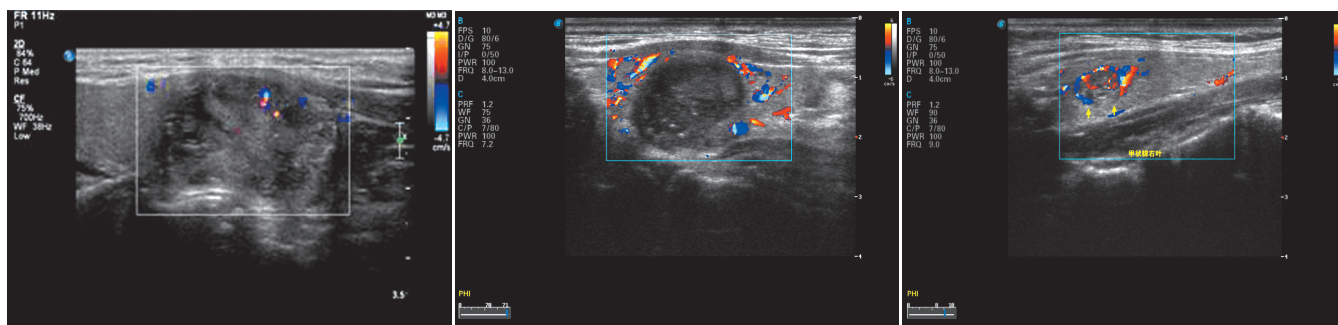


图1 甲状腺乳头状癌, 血流分型I型, 血流分级I级 图2 甲状腺腺瘤, 血流分型III型, 血流分级0级 图3 甲状腺腺瘤, 血流分型II型, 血流分级II级 (箭头示)

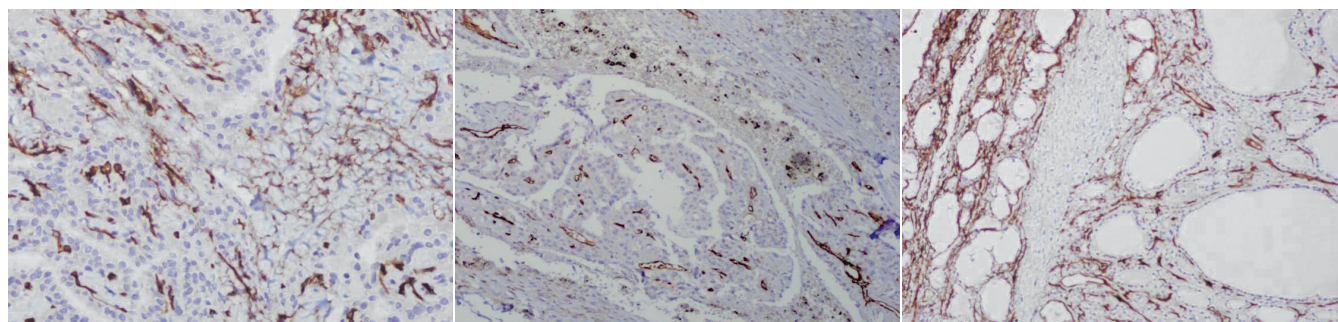


图4 甲状腺乳头状癌免疫细胞化学染色图(×200) 图5 甲状腺滤泡癌免疫细胞化学染色图(×200) 图6 甲状腺滤泡性腺瘤免疫细胞化学染色图(×200)

讨 论

近年来甲状腺结节的发病率和临床检出率均呈逐年上升趋势。50岁以上人群超声普查结果^[7]显示, 50%的女性和20%的男性可检出甲状腺结节, 但甲状腺癌仅占5%。在甲状腺结节的鉴别诊断方面, 新的影

像学技术(超声造影、实时弹性成像、剪切波弹性成像等)与常规超声比较, 无论是诊断特异性、敏感性, 还是诊断的假阳性或假阴性, 均未取得满意结果。本研究通过观察甲状腺良恶性结节的彩色血流分级和血管信号分布特征, 检测结节MVD值, 探讨超声鉴别诊断甲状腺良恶性结节的临床适用性。

Stacul 等^[8]报道,甲状腺结节的血流分布是在结节内部(中心型)或周边(周围型)。多数良性结节表现为内部缺乏血流信号,或外周血流信号多于内部;恶性结节则表现为内部血流信号显著多于外周血流。但有文献^[3]报道并非所有的恶性结节均会出现中心型血管化分布,约 50% 多血管化的结节为良性^[9]。造成这种差异的原因可能与多普勒成像评估过程中超声医师的主观性、血流定性特征及病灶的组织细胞类型有关。Vaverakis 等^[4]研究显示,以甲状腺结节外周型血管化分布预测良性结节的敏感性为 77%,特异性为 46%;以中心型血管化分布预测恶性结节的敏感性为 66%,特异性为 70%。也有学者^[10]将甲状腺结节内增加的彩色血流信号与结节内部的回声特征相结合,以此预测恶性结节的敏感性为 80.6%,特异性为 50.3%。本研究回顾了 112 例患者 128 个结节的二维超声特征及血流分级、分型情况,结果显示良恶性结节在低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥ 1 及是否有微小钙化等方面比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示甲状腺结节的低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥ 1 及微小钙化在鉴别其良恶性中均有较好价值。本研究结果显示,恶性结节血流信号多较丰富,多血供结节中恶性结节占 64%,且多呈病灶中心型或周边环绕的血管分布,仅 10.9% (14/128) 的病灶内未探及血流信号,与 Stacul 等^[8]研究一致,但与 Frats 等^[9]研究结果有较大差异,分析原因可能与所使用设备的探头频率、仪器敏感性、病灶大小及操作者的经验有关^[1,5]。上述研究结果提示,甲状腺结节中心部位的血流增多是值得关注的声像图特征,但不能作为鉴别诊断的关键依据,原因可能是临床检查时使用的仪器不同,所测得的血流敏感性也存在一定差异,且操作者的经验也会导致一定的主观误差^[1,5]。

本研究还对甲状腺结节内部 MVD 值进行了测量,结果显示恶性结节内部 MVD 值显著低于良性结节,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有文献^[11]报道,显微镜下可观察到甲状腺癌是乏血供的,原因是癌乳头中心充满纤维间质水肿及纤维硬化区,且微血管数目少,分布不均匀。有研究^[12]显示甲状腺乳头状癌的超声造影表现为不均匀低增强,显著有别于良性结节的等增强或高增强,因此其 MVD 值显著低于良性结节。本研究结果显示,甲状腺恶性结节内部新生微血管的数量与彩色多普勒测定的血流分级或分型之间不一致,文献^[5]认为恶性结节内成熟微血管生长扭曲、动静脉瘘形成、血管内血流速度显著增高可能是这种差异存在

的原因。这一病理形态学与彩色多普勒影像学差异间的内在机制有待于今后进一步探讨。

综上所述,甲状腺结节的二维超声特征如低回声、形态不规则、边界不清晰、纵横比 ≥ 1 及微小钙化均有较高的鉴别诊断价值,结节内部血流增多不能作为鉴别诊断的关键依据,结节内部 MVD 值与超声观察到的血流分级或分型间存在不一致的现象,其机理尚待今后进一步研究。

参考文献

- [1] Sultan LR, Xiong H, Zafare HM, et al. Vascularity assessment of thyroid nodules by quantitative color Doppler ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(5):1287-1293.
- [2] Appetecchia M, Solivetti FM. The association of colour flow Doppler sonography and ultrasonography and conventional ultrasonography improves the diagnosis of thyroid carcinoma[J]. *Horm Res*, 2006, 66(5):249-256.
- [3] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5):1941-1946.
- [4] Varverakis E, Neonakis E, Tzardi M, et al. Role of color Doppler ultrasonography in the pre-operative management of cold thyroid nodules[J]. *Hormones (Athens)*, 2007, 6(1):44-51.
- [5] Rosario PW, Silva AL, Borges MA, et al. Is Doppler ultrasound of additional value to gray-scale ultrasound in differentiating malignant and benign thyroid nodules? [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(1):79-83.
- [6] Weidner N, Folkllan J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis a new significant and independent prognostic factor in early stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24):1875-1877.
- [7] Yeon JS, Baek JH, Lim MK. Thyroid nodules with initially nondiagnostic cytologic results: the role of core needle biopsy [J]. *Radiology*, 2013, 268(1):274-280.
- [8] Stacul F, Bertolotto M, De Gobbi F, et al. US, colour-Doppler US and fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules [J]. *Radiol Med*, 2007, 112(5):751-762.
- [9] Frats MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? [J]. *J Ultrasound Med*, 2003, 22(2):127-131.
- [10] Brunese L, Romeo A, Iorio S, et al. A new marker for diagnosis of thyroid papillary cancer: B-flow twinkling sign[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(8):1187-1194.
- [11] 李小鹏, 张红丽, 何鑫, 等. 甲状腺恶性结节超声造影特征与病理微血管密度的相关性研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(9):631-634.
- [12] 周琦, 姜珏, 杜晓鹏, 等. 超声造影在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27(7):595-597.

(收稿日期:2019-01-16)