

- [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(6): 491 - 493
- 8 彭朝胜, 曹悦鞍, 田宇红, 等. 原发性高血压伴肥胖患者血糖波动的特点[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(10): 944 - 948
 - 9 Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, *et al.* Is hypoglycaemia a marker for increased long - term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8 - years follow - up[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004, 11(2): 135 - 143
 - 10 Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT, *et al.* Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog[J] Cardiovasc Dis*, 2009, 51(4): 285 - 293
 - 11 Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO. Sleep · 6: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension[J]. *Thorax*, 2004, 59(12): 1089 - 1094
 - 12 Benjamin JA, Lewis KE. Sleep - disordered breathing and cardiovascular disease[J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(987): 15 - 22
 - 13 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034 - 2041
 - 14 赵俊, 林勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与各系统疾病[J]. *现代医学*, 2005, 33(3): 199 - 203
 - 15 Zirlik S, Hauck T, Fuchs FS, *et al.* Leptin, obestatin and apelin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17: CR159 - CR164
- (收稿日期: 2016 - 01 - 02)
(修回日期: 2016 - 01 - 29)

二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的准确性研究

宋 磊 侯雪琴 董 建 杨凌菲 宋 涛

摘 要 目的 本研究旨在评价二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的准确性。**方法** 连续纳入自 2013 年 6 月 ~ 2015 年 1 月经二维超声检出的直径 $\leq 1.0\text{cm}$ 的可疑恶性的甲状腺结节患者 593 例, 共 853 个结节, 采用同步、盲法, 将超声的检查结果与手术病理结果进行比较, 并分别计算二维超声以及二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的敏感度 (Sen)、特异性 (Spe)、准确性、阳性预测值 (PV +)、阴性预测值 (PV -)、阳性似然比 (LR +)、阴性似然比 (LR -), 将二维超声的敏感度等 7 个评价指标与二维超声联合超声造影的敏感度等 7 个评价指标进行比较。**结果** ①二维超声诊断甲状腺微小癌的敏感度、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为 83.1%、80.1%、82.4%、91.7%、65.0%、4.2、0.21; ②二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的敏感度、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比分别为 88.4%、83.3%、87.0%、93.1%、73.7%、5.3、0.14; ③根据①②得出二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌与单用二维超声诊断甲状腺微小癌的敏感度、特异性以及准确性的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的准确性明显高于单纯使用二维超声诊断检查, 尤其是对于甲状腺微小癌二维超声恶性征象不典型或良性结节具有一定恶性征象的患者, 两者联合使用可明显降低其误诊率。

关键词 二维超声 超声造影 诊断准确性研究 甲状腺微小癌

中图分类号 R736

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.040

Accuracy of Contrast - enhanced Ultrasonography Combined with Two - dimensional Ultrasound in the Diagnosis of Thyroid minimal Carcinoma. Song Lei, Hou Xueqin, Dong Jian, *et al.* The First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To evaluate the value of contrast - enhanced ultrasonography (CEUS) combined with two - dimensional ultrasound in the diagnosis of thyroid minimal carcinoma (TMC). **Methods** Totally 593 patients with 853 suspicious nodules were consecutively enrolled into the prospective study during June 2013 and January 2015. The diameter of all nodules ranged from 0.22cm to 1.0cm. The ultrasound findings were compared with surgical pathology, and 7 indices including sensitivity (Sen), specificity (Spe), accuracy, positive predictive value (PV +), negative predictive value (PV -), positive likelihood ratio, negative likelihood ratio were evaluated comprehensively with the statistical method. **Results** The sensitivity (Sen), specificity (Spe), accuracy, positive predictive value (PV +), negative predictive value (PV -), positive likelihood ratio, negative likelihood ratio of two - dimensional ultrasound and contrast - enhanced ultrasonog-

raphy combined with two - dimensional ultrasound were 3.1% / 88.4% , 80.1% / 83.3% , 82.4% / 87.0% , 91.7% / 93.1% / , 65.0% / 73.7% , 4.2/5.3, 0.21/0.14, respectively, and the differences was statistically significant. **Conclusion** The diagnostic accuracy of contrast - enhanced ultrasonography combined with two - dimensional ultrasound is significantly higher than simple to use two - dimensional ultrasound, especially to suspicious and benign nodules. Both in combination can significantly reduce the rate of misdiagnosis.

Key words Two - dimensional ultrasound; Contrast - enhanced ultrasonography; Accuracy Study; Thyroid minimal carcinoma

甲状腺微小癌定义为直径 $\leq 1\text{cm}$ 的甲状腺癌 (thyroid minimal carcinoma, TMC), 由于病灶体积小, 无明显症状, 且临床触诊困难, 病变恶性特征不典型, 而存在较高的误诊率和漏诊率。超声是评估、描述、定量以及定位甲状腺癌和颈部转移性淋巴结十分有用的工具^[1]。超声造影 (contrast - enhanced ultrasound, CEUS) 是一种血池显像技术, 造影剂通过外周静脉进入脏器及病灶的微血管, 观察甲状腺结节血流灌注情况, 以判断结节的良恶性。已有文献报道甲状腺癌的增强模式多表现为不均匀性低增强, 被公认为甲状腺癌的典型超声造影增强模式^[2]。但是, 目前对于甲状腺微小癌的超声造影研究仍然缺乏报道。本研究分析自 2013 年 6 月 ~ 2015 年 1 月经手术病理证实的直径 $\leq 1\text{cm}$ 的甲状腺结节患者 593 例共 853 个结节, 旨在评价二维超声以及二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的准确性。

资料与方法

1. 研究对象: 2013 年 6 月 ~ 2015 年 1 月期间于新疆医科大学第一附属医院行二维超声检查提示至少有 1 个恶性征象的直径 $\leq 1\text{cm}$ 的甲状腺结节, 并进一步行超声造影检查, 最终行针吸活检或手术切术病理诊断, 并排除病历资料不完整或曾经进行过甲状腺结节针吸活检或穿刺组织学活检的患者。

2. 检查方法: 患者取仰卧位, 肩部抬高, 充分暴露颈部, 常规扫查甲状腺双侧腺体及峡部, 二维超声仔细观察, 测定甲状腺结节的部位、数目、直径、形态、纵横比、边界、回声水平、内部结构及钙化类型、血流信号, 对位于甲状腺被膜下的病灶观察局部被膜是否浸润, 完整性有无破坏, 以及有无颈部淋巴结转移等。常规检查完毕, 切换至 CEUS 模式, 单点聚焦于病灶所在部位。用 20g 套管针穿刺患者肘部浅静脉建立通道, 抽取 1.6ml 混悬液快速团注, 之后用生理盐水 5.0ml 冲管, 同时启动计时器, 保持观察切面不变, 观察造影剂进入结节的快慢、增强方式、增强程度、造影剂分布情况及消退快慢, 并存储动态图像资料。上述检查工作均由两名经验丰富的副高级别的超声医师独立完成。

3. 诊断方法与标准: 二维超声以及超声造影诊断甲状腺微小癌均采用甲状腺超声影像报告与数据系统 (thyroid imaging reporting and data system, TI - RADS - US) 分级法, 将低回声或极低回声、边界不清、微小钙化、纵横比 ≥ 1 、内部血流丰富、不均匀性增强、低增强作为可疑超声表现, 而将均匀性增强、等增强、高增强作为可能良性造影模式, 并规定达到 TI - RADS - US4b 及以上分级的结节为超声恶性结节, 并与病理结果进行比较。

TI - RADS - US 分级标准将甲状腺病变分为 6 个级别: 1 级: 阴性 (无任何异常, 恶性率为 0); 2 级: 确认良性病变 (恶性率为 0); 3 级: 无可疑超声征象 (恶性率为 1.7%); 4 级: 4a (1 个可疑超声表现, 恶性率为 3.3%)、4b (2 个可疑超声表现, 恶性率为 44.4%)、4c (3 个或 4 个可疑超声表现, 恶性率为 72.4%); 5 级: 5 个可疑超声表现, 恶性率为 87.5 及以上; 6 级: 经病理确定为恶性。

4. 仪器与造影剂: 所用仪器为美国 GE LOGIQ E9 彩色多普勒超声诊断仪, 15L 及 9L 探头, 选择仪器预设甲状腺及 CEUS 检查条件, 机械指数 (MI) 设置为 0.06 ~ 0.08, 增益调至仅显示甲状腺被膜和颈动脉。参数设定后保持不变。造影剂使用意大利 Bracco 公司生产的 SonoVue。使用前将 5ml 生理盐水注入冻干粉中, 反复震荡, 形成白色混悬液。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 二维超声及二维超声联合超声造影诊断准确性的相互比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 二维超声检查结果: 所有的甲状腺结节中, 二维超声诊断为恶性的结节 556 个, 实际恶性结节 614 个, 二维超声诊断为良性的结节 297 个, 实际良性结节 239 个, 假阳性 (误诊) 46 个, 假阴性 (漏诊) 104 个 (表 1)。

2. 二维超声联合超声造影检查结果: 853 个甲状腺结节, 二维超声联合超声造影诊断为恶性的结节 583 个, 实际恶性结节 614 个, 二维超声诊断为良性

结节 270 个,实际良性结节 239 个,假阳性(误诊)40 个,假阴性(漏诊)71 个(表 2)。超声造影显示甲状

表 1 二维超声诊断甲状腺微小癌 (n)

二维超声	病理结果		合计
	恶性	良性	
恶性	510	46	556
良性	104	193	297
合计	614	239	853

表 2 二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌 (n)

二维超声 + 超声造影	病理结果		合计
	恶性	良性	
恶性	543	40	583
良性	71	199	270
合计	614	239	853

腺良、恶性结节增强模式多样化(表 3),而恶性结节增强模式趋向于快速、不均匀性低增强,并快速消退(图 1)。

表 3 甲状腺良、恶性结节的超声造影增强模式特点 (n)

病理类型	n	增强速度			增强程度			造影剂分布		消退速度		
		快	同步	慢	高	等	低	均匀	不均匀	快	同步	慢
甲状腺腺瘤	28	21	5	2	23	3	2	27	1	0	24	4
结节性甲状腺肿	146	37	91	18	27	100	19	127	19	1	73	64
桥本甲状腺炎	65	10	9	46	18	19	28	28	37	18	17	30
甲状腺微小癌	614	467	53	94	18	13	583	18	596	398	103	113

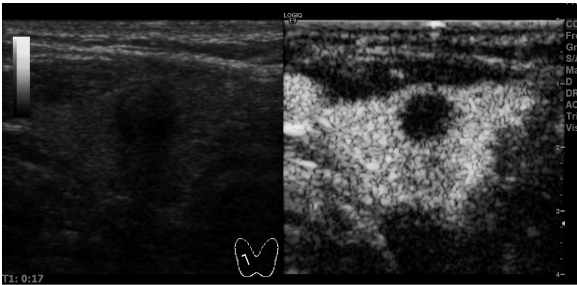


图 1 甲状腺右侧叶微小癌超声造影表现为不均匀性低增强

3. 两种准确性的相互比较:本研究中二维超声诊断甲状腺微小癌的敏感度为 83.1%,特异性为 80.1%,准确性为 82.4%,阳性预测值(PV+)为 91.7%,阴性预测值(PV-)为 65.0%,阳性似然比

(LR+)为 4.2,阴性似然比(LR-)为 0.21;二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的敏感度为 88.4%,特异性为 83.3%,准确性为 87.0%,阳性预测值(PV+)为 93.1%,阴性预测值(PV-)为 73.7%,阳性似然比(LR+)为 5.3,阴性似然比(LR-)为 0.14(表 4)。本研究中二维超声诊断甲状腺微小癌的假阴性率为 16.9%,假阳性率为 19.9%,假阳性(误诊)结节 46 个,其中腺瘤 9 个,结节性甲状腺肿 23 个,桥本结节 14 个,而二维超声联合超声造影方法诊断甲状腺微小癌的假阴性率为 11.6%,假阳性率为 16.7%,假阳性(误诊)结节 40 个,其中腺瘤 6 个,结节性甲状腺肿 18 个,桥本结节 16 个。两者准确率比较,二维超声联合超声造影明显高于单纯二维超声检查,差异有统计学意义($\chi^2=3.95, P<0.05$,表 5)。

表 4 两种方法诊断甲状腺微小癌的敏感度等 7 个指标比较

超声类型	敏感度	特异性	准确性	阳性似然比 (LR+)	阴性似然比 (LR-)	阳性预测值 (PV+)	阴性预测值 (PV-)
二维超声	83.1%	80.1%	84.2%	4.2	0.21	91.7%	65.0%
二维超声联合超声造影	88.4%	83.3%	87.0%	5.3	0.14	93.1%	73.7%

表 5 二维超声及二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌 (n)

二维超声	二维超声联合超声造影		合计
	恶性	良性	
恶性	484	72	556
良性	99	198	297
合计	583	270	853

讨 论

随着医学科学技术的发展,高频超声以及超声造影技术的应用,甲状腺微小癌的发生率逐年增加,目前高分辨率超声是诊断甲状腺微小癌的主要手段,可发现小至 0.2cm 的病灶,已经成为各大医院诊断甲状腺癌的首选方法。其定位诊断明显优于其他影像

学检查,如核素、CT、MR,准确率可达100%。目前公认甲状腺微小癌二维超声表现为实性低回声、边界不清,纵横比 >1 ,内部有微小钙化等,但是二维超声也有其局限性,当恶性结节体积较小,并表现为边界清晰、有声晕、内部有液性无回声区等良性病变特征时比较容易误诊;而甲状腺微小癌不伴有微小钙化、纵横比 <1 、合并有多发良性结节时较易误诊^[3,4]。

超声造影为近10年来超声医学领域内出现的一项重要技术,经静脉注入超声造影剂在低机械指数状态下实时观察病灶与邻近组织结构血流灌注信息,已在肝脏良恶性肿瘤鉴别诊断方面得到了广泛应用,但应用于浅表器官研究相对较少。近年来随着浅表超声造影技术不断进步,使浅表器官造影图像质量有了较大提高,甲状腺超声造影临床应用逐渐增多,但研究结果目前差异仍较大。其原因可能包括所采用的超声造影仪器不同及超声造影成像方法不同,甚至同款仪器探头不同,以及纳入研究的样本数量和结节直径不同。关于甲状腺结节超声造影增强模式,目前还未形成一致的标准,目前多数研究认为低增强不均匀性增强及快速消退可能是恶性结节的特异性增强模式;而环状增强、均匀增强、高增强等增强及无增强可能为良性结节的特征性增强模式^[5]。甲状腺微小癌超声造影模式多呈不均匀性低增强,这与之前的一些研究相符^[6]。造成其造影剂分布不均匀的特征可能与癌细胞增生导致内部血管网络分布不均匀有关,癌组织内虽然存在大量的新生血管,但因其恶性浸润而遭到破坏,使血管发生不同程度透明样变性和纤维化,导致病灶中血管大量坏死,进而出现造影剂低灌注状态,即表现为低增强^[7,8]。此外,癌组织中大量动静脉瘘的形成也会导致造影剂分布的不均匀,且廓清较周围甲状腺组织明显加快,表现为快速消退。

高频超声可以十分敏感地发现甲状腺小结节,能够精确的显示甲状腺小结节的位置、形态、直径及颈部淋巴结情况,但对较小结节的血流情况不敏感,结合超声造影,能够显示甲状腺结节及周围组织的灌注情况,超声造影对微循环的动态评估为甲状腺结节的良恶性的术前鉴别诊断提供了一种更可靠的方法^[9]。

本研究发现,在诊断甲状腺微小癌上,二维超声联合超声造影的敏感度和特异性均高于仅用二维超声。由于所有纳入研究对象均接受了上述两种检查方法,因此本研究能够充分的对这两种方法的诊断价值进行比较。此外,本研究的样本量大,并以微小癌

为研究对象,为临床诊断难以鉴别的甲状腺微小结节提供了有力的数据支持。

良性结节在二维特征及超声造影增强模式上均与恶性结节有一定的重叠,会造成临床诊断中的漏诊和误诊。甲状腺腺瘤超声造影表现为快速均匀性高增强并同步消退,机制可能与其内部供血较丰富有关,造影剂灌注及廓清均较快,且相对周围甲状腺组织充盈较多。本研究28例腺瘤大部分呈快速均匀性高增强,但是有少数呈不均匀性低增强,良性增强模式不典型(表3)。

结节性甲状腺肿超声造影增强模式多样化,部分呈等增强,部分呈高增强,部分呈无增强或环状增强,本研究显示绝大多数结节性甲状腺肿呈均匀性等增强,并同步消退,可能与本研究纳入的研究对象均为 $<1\text{cm}$ 的微小实性结节有关。本研究共有19例结节性甲状腺肿误诊为甲状腺微小癌,分析发现此19例结节均呈不均匀性低增强且快速消退(表3),另有1例超声造影表现为不均匀性低增强并快速消退,病理结果为结节性甲状腺肿并中央微小乳头状癌灶形成,由此可见部分结节性甲状腺肿可表现为不均匀性低增强并快速消退,且当其二维超声表现恶性指征明显时较易误诊。

本研究有65例为桥本结节,当甲状腺弥漫性病变后期较严重时,其无规律、过度增生的甲状腺组织会形成模糊的占位效应,这些结节通常边界模糊,纵横比大于1,形态不规则,因此较易误诊。本研究中65例桥本结节超声造影增强模式极其不典型,18例呈高增强,19例呈等增强,28例呈低增强;28例造影剂分布均匀,37例分布不均匀(表3),由此可见当桥本甲状腺炎出现假结节征象时也极易误诊,此时应该密切结合患者桥本甲状腺炎病史,并慎重诊断。

本研究存在一定的局限性,入选的病例均经二维超声筛查,本身已属于疑似甲状腺微小癌,再行超声造影检查,选择性偏倚较大,所以研究得出的结果更倾向于二维超声结合超声造影对甲状腺微小癌的鉴别诊断,而并非单纯超声造影对甲状腺微小癌的鉴别诊断。

综上所述,二维超声联合超声造影诊断甲状腺微小癌的准确性明显高于单纯使用二维超声诊断检查,尤其是对于甲状腺微小癌二维超声恶性征象不典型或良性结节具有一定恶性征象的患者,两者联合使用可明显降低其误诊率。因此,对于疑似甲状腺微小癌或者二维超声难以定性时建议联合二维超声和超声

造影检查,以降低误诊率。

参考文献

- 1 Zhang S, Zheng XQ, Wei X, *et al.* Evaluation of ultrasound application in diagnosis and clinical staging of thyroid cancers[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(3):193-199
- 2 胡菊萍, 栗翠英, 林红军. 超声造影对甲状腺良性结节的诊断价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2014, 16(8):534-537
- 3 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, *et al.* Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group[J]. *Croat Med J*, 2003, 44(5):635-638
- 4 李泉水, 邓水平, 陈胜华, 等. 超声对甲状腺癌漏误诊原因的探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 10:890-892
- 5 Ma JJ, Ding H, Xu BH, *et al.* Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2014, 24

(2):355-363

- 6 Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z, *et al.* Association between real-time contrast-enhanced ultrasound characteristics and thyroid carcinoma size[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(4):743-746
- 7 Ma BY, Jin Y, Sundar PS, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography findings for papillary thyroid carcinoma and its pathological bases[J]. *Sichuan Daxue Xuebao: Yixueban*, 2014, 45(6):997-1000
- 8 Zhou Q, Jiang J, Shang X, *et al.* Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7449-7452
- 9 Schleder S, Janke M, Agha A, *et al.* Preoperative differentiation of thyroid adenomas and thyroid carcinomas using high resolution contrast-enhanced ultrasound (CEUS)[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 61(1):13-22

(收稿日期:2016-01-26)

(修回日期:2016-02-25)

真菌性角膜炎致病菌分布、耐药性及预后不良因素分析

李正平 陈 萍 张露文 孔 俐 余 飞 王 凤

摘 要 **目的** 分析真菌性角膜炎病原菌分布、耐药性特点,同时探讨影响其患者预后的主要因素,从而为真菌性角膜炎的防治提供临床依据。**方法** 回顾性分析2010年6月~2015年6月在笔者医院诊治的195例真菌性角膜炎患者临床资料,分析其病原菌分布、耐药性特点及相关影响预后的主要危险因素。**结果** 195例眼部标本中,真菌培养阳性152例(77.9%)。主要的致病真菌属为镰刀菌属75例(49.3%),曲霉属35例(23.0%),链格孢属23例(15.1%)。常见真菌对那他霉素敏感度最高,总敏感度达到89.5%,对氟康唑敏感度最低,总敏感度62.4%。*Logistic*回归分析显示,白蛋白水平<35g/L、患病天数≥14天、病灶情况分级为Ⅲ~Ⅳ级及上皮修复时间≥21天为影响真菌性角膜炎患者预后的独立危险因素。**结论** 镰刀菌属是本地区主要的真菌性角膜炎致病菌属,其对两性霉素B敏感度最高,临床上应根据病原菌分布、药敏试验结果及影响预后的相关危险因素,合理选用抗生素,同时积极采取综合防治措施,改善患者的临床疗效及预后。

关键词 真菌性角膜炎 病原菌 药物敏感度 预后

中图分类号 R77

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.041

Change of Pathogens and Risk Factors Affecting the Prognosis for Fungal Keratitis Li Zhengping, Chen Ping, Zhang Luwen, *et al.* Department of Ophthalmology, The People Hospital of Changshou, Chongqing 401220, China

Abstract Objective To analyze the pathogens distribution, drug sensitivity of fungal keratitis, and explore main factors affecting the prognosis of patients, thus, providing basis for the prevention of fungal keratitis. **Methods** The clinical data of total 195 patients with fungal keratitis in our hospital from June 2010 to June 2015 were retrospectively analyzed, including the pathogens distribution, drug sensitivity and main factors affecting the prognosis. Results 152 specimens were positive for fungal culture in 195 specimens (77.9%). The main pathogenic fungi was *Fusarium* spp (75 cases, 49.3%), *Aspergillus* (35 cases, 23.0%) and *Alternaria* genus (23 cases, 15.1%). The main fungi's sensitivity to Natamycin was highest (89.5%), and to Fluconazole was lowest (62.4%). The logistic regression analysis showed albumin levels <35 g/L, times of the disease ≥14, the lesion classified as grade Ⅲ-Ⅳ, and epithelial healing

作者单位:401220 重庆市长寿区人民医院眼科

通讯作者:李正平,电子邮箱:lizhengpingcq01@163.com