

- 2 Amaral A, Lourenco B, Marques M, *et al.* Mitochondria functionality and sperm quality[J]. *Reproduction*, 2013, 146 (5): R163 – 174
- 3 Chen SJ, Allam JP, Duan YG, *et al.* Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288 (1): 191 – 199
- 4 Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, *et al.* Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways[J]. *Reprod Toxicol*, 2012, 34 (3): 298 – 307
- 5 Chen H, Zhao HX, Huang XF, *et al.* Does high load of oxidants in human semen contribute to male factor infertility? [J]. *Antioxid redox signal*, 2012, 16 (8): 754 – 759
- 6 Pahune PP, Choudhari AR, Muley PA. The total antioxidant power of semen and its correlation with the fertility potential of human male subjects[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7 (6): 991 – 995
- 7 何茹. 解偶联蛋白家族成员 UCP2[J]. *北京教育学院学报: 自然科学版*, 2009, 6 (2): 19 – 22
- 8 Fang L, Bai C, Chen Y, *et al.* Inhibition of ROS production through mitochondria – targeted antioxidant and mitochondrial uncoupling increases post – thaw sperm viability in yellow catfish[J]. *Cryobiology*, 2014, 69 (3): 386 – 393
- 9 孙婧陶, 李兆华, 张宝修, 等. 过氧化氢诱导延边奶山羊乳腺上皮细胞氧化损伤模型的建立[J]. *江苏农业科学*, 2013, 10: 149 – 152
- 10 杨洋, 刘亨, 王文华, 等. 参芎葡萄糖注射液对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞氧化损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 8: 153 – 158
- 11 焦瑞宝, 唐吉斌. 氧化应激与精子 DNA 损伤[J]. *安徽医学*, 2011, 32 (4): 540 – 542
- 12 Henkel R, Bastiaan HS, Schuller S, *et al.* Leucocytes and intrinsic ROS production may be factors compromising sperm chromatin condensation status[J]. *Andrologia*, 2010, 42 (2): 69 – 75
- 13 付志红, 周永红, 朱文杰, 等. 解偶联蛋白 2 参与人类精子抗氧化损伤的研究[J]. *中华男科学*, 2010, 16 (6): 516 – 519
- 14 Li W, Nichols K, Nathan CA, *et al.* Mitochondrial uncoupling protein 2 is up – regulated in human head and neck, skin, pancreatic, and prostate tumors[J]. *Cancer Biomark*, 2013, 13 (5): 377 – 383
- 15 Zhang K, Shang Y, Liao S, *et al.* Uncoupling protein 2 protects testicular germ cells from hyperthermia – induced apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360 (2): 327 – 332
- 16 金鑫, 易龙, 陈春烨, 等. 膜电位及 MAPK 磷酸化在飞燕草素抑制 Ox – LDL 诱导的血管内皮细胞氧化损伤中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31 (19): 1854 – 1858
- 17 Cui Y, Xu X, Bi H, *et al.* Expression modification of uncoupling proteins and MnSOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: the role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83 (4): 807 – 816
- 18 Ishizawa M, Mizushige K, Noma T, *et al.* An antioxidant treatment potentially protects myocardial energy metabolism by regulating uncoupling protein 2 expression in a chronic beta – adrenergic stimulation rat model[J]. *Life Sci*, 2006, 78 (25): 2974 – 2982

(收稿日期: 2016 – 07 – 26)

(修回日期: 2016 – 09 – 13)

强回声晕术前评估甲状腺结节良恶性的价值

朱凌源 姜云雯 陈文艳 彭敏霞 吴昌财 颜树宏 钱立勇 赵臣银 郑笑娟

摘 要 **目的** 探讨强回声晕在甲状腺良恶性结节中的诊断价值及其病理成分。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月 ~ 2016 年 5 月在舟山医院就诊的 306 例患者 410 个结节, 所有结节均经手术切除并且病理证实。患者术前均进行常规超声检查, 并由经验丰富的超声医生记录结节直径、位置、数目、纵横比、边缘、边界、回声水平、钙化、血流分级、声晕、强回声晕、与包膜关系、淋巴结转移情况。先进行单因素分析筛选出有统计学意义的指标, 然后再进行多因素 *Logistic* 回归分析。以病理上结节周围出现纤维浸润带为金标准, 构建 ROC 曲线, 探讨强回声晕的病理成份。**结果** 二元 *Logistic* 回归分析筛选出强回声晕 (Ps) 进入回归模型。强回声晕 (常规超声) 的 ROC 曲线下面积为 0.748, 强回声晕 (Ps) 的 ROC 曲线下面积为 0.761, 强回声晕 (常规超声) 的阳性预测值为 87%, 阴性预测值为 92.7%, 强回声晕 (Ps) 的阳性预测值为 83.3%, 阴性预测值为 89%。**结论** 强回声晕对甲状腺结节良恶性的诊断具有一定的价值。强回声晕的病理成分多为癌细胞浸润伴纤维组织及炎性细胞。

关键词 常规超声 强回声晕 Ps 纤维浸润带 *Logistic* 回归模型

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.016

基金项目: 浙江省科技厅公益性技术应用研究计划项目 (2012C23059); 浙江省医学会临床科研基金项目 (2015ZYCA89); 舟山市卫计局基金资助项目 (2014T01); 舟山市科技局基金资助项目 (2009 – 043, 2016C31042)

作者单位: 316000 温州医科大学附属舟山医院

通讯作者: 郑笑娟, 电子信箱: zhengxiaojuan7173@126.com

Value of Strong Echogenic Halo in the Preoperative Evaluation of Thyroid Nodule. Zhu Lingyuan, Jiang Yunwen, Chen Wenyan, et al.
Department of Ultrasound Center, Affiliated Zhoushan Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To discuss the diagnostic value of echogenic halo in benign and malignant thyroid nodules and to find the Pathological components. **Methods** Retrospective analysis of 306 patients (410 nodules) from January 2015 to May 2016 in Zhoushan hospital was performed. All nodules were cut by surgery and confirmed by pathology. All patients were performed conventional ultrasound before operation. The size, location, number, aspect ratio, edge, boundary, echogenic level, calcification, acoustic halo, rear echo, strong echo halo, relation to the envelope were recorded by experienced ultrasonic doctor. Firstly, univariate analysis was used to reveal statistically significant indicators, then multivariate logistic regression analysis was demonstrated. Appearing of fiber infiltration ribbon around the pathological nodules as the gold standard, the ROC curve was used to investigate the pathologic features of hyperechoic halo.

Results The Logistic regression model selected strong echo halo (Ps) into the model ($P < 0.05$). The area under the echogenic halo (conventional ultrasound) of the ROC curve was 0.748 and the area under the echogenic halo (Ps) of the ROC curve was 0.761. The positive predictive value of echogenic halo (conventional ultrasound) was 87% while the negative was 92.7%. The positive predictive value of echogenic halo (Ps) was 83.3% while the negative was 89%. **Conclusion** Strong echo halo for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules have a certain value. The pathological components of hyperechoic halo are mostly cancer cells infiltration with fibrous tissue and inflammatory cells.

Key words Conventional ultrasound; Echogenic; Ps; Fiber infiltration ribbon; Logistic regression model

美国甲状腺协会和英国甲状腺协会推荐超声做为术前鉴别甲状腺结节良恶性及了解淋巴结相关情况的首选检查^[1,2]。强回声晕对乳腺癌的诊断意义已经得到了公认,但强回声晕对甲状腺结节的鉴别诊断及其病理成份的探讨文献报道甚少。本研究回顾性分析 306 例经手术病理证实的甲状腺病变,分析强回声晕对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值及其病理成份。

对象与方法

1. 研究对象:(1)选取 2015 年 1 月~2016 年 5 月在笔者医院经手术病理确诊的患者 306 例(共 410 个病灶),其中女性 264 例,男性 42 例,男女性别比为 1:6.3,患者年龄 23~75 岁,平均年龄 49.6 ± 10.9 岁,病灶最大径 3~49mm,平均直径 11.3 ± 7.5 mm,所有患者检查前未行任何相关治疗。(2)排除标准:①以囊性及钙化为主的结节;②甲状腺弥漫性病变为背景的结节。(3)纳入标准:①甲状腺功能正常;②无甲状腺手术及放、化疗病史;③常规超声显像满意;④在本院手术,获得病理切片。

2. 常规超声检查:患者取仰卧位,头部轻度后仰,充分暴露颈部。首先行常规超声横、纵切面扫查,仔细观察并记录结节的数目、位置、直径、形态、边界、内部回声、纵横比、声晕、有无钙化、血流分级、后方回声、与包膜的关系、强回声晕以及颈部淋巴结转移情况,使用彩色多普勒超声观察甲状腺结节的血流分布特征。

3. 影像分析:结合文献报道的甲状腺癌高风险影

像特征,从以下方面评估甲状腺结节的声像图表现:(1)数目:结节单发或多发。(2)位置:左侧叶、右侧叶、峡部。(3)直径:结节的最大直径。(4)形态:规则或不规则。(5)边界:清或不清。(6)内部回声:低回声、极低回声(回声水平低于甲状腺腺体但高于颈部肌肉者定义为低回声,等于或低于颈部肌肉者定义为极低回声)、等回声、高回声。(7)纵横比: <1 或 ≥ 1 。(8)声晕:有或无。(9)钙化:直径 ≥ 2 mm 为粗大钙化,直径 < 2 mm 为微小钙化。(10)血流分级:Adler^[3]血流分级:0 级:病灶内无血流信号;I 级:少量血流,病灶内见血流信号呈一条棒状血流,长度小于肿块的 1/2;II 级中量血流,可见一条主要血管,长度 $>$ 肿块的 1/2,或见 2~3 条小血管;III 级血流丰富,病灶内见 4 条以上血管。(11)与包膜的关系:不接触、接触但包膜连续、接触但包膜不连续。(12)强回声晕(常规超声):有(图 1A)或无(图 2A)。(13)强回声晕(Ps):测结节中心及结节周围 2mm 平均灰度值(3、9、12 点钟处灰度平均值)、结节周围 10mm 平均灰度值(3、9、12 点钟处灰度平均值),若结节周围 2mm 平均灰度值大于结节中心灰度值及结节周围 10mm 平均灰度值,即记为“有”,反之记为“无”;因 6 点处后方回声可出现回声减弱或增强,故不列入测量范围。(14)转移:有或无。(各指标赋值见表 3)。

4. 病理分析:由经验丰富的病理科医生和超声科医生复阅入选患者的病理切片,观察结节周围是否出现纤维浸润带(图 1B),仅出现纤维环者或环不完整但绕结节一半以上者均记为阳性。其余记为阴性

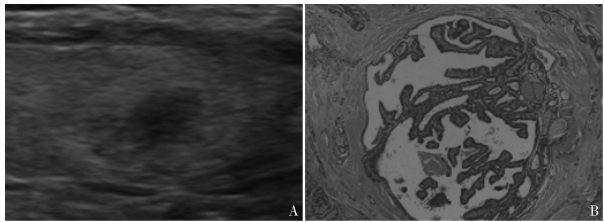


图 1 典型强回声晕阳性结节

A. 超声检查显示强回声晕阳性;B. 病理高倍镜下可见癌细胞浸润、炎性细胞聚集、纤维结缔组织增生(SP, ×200)

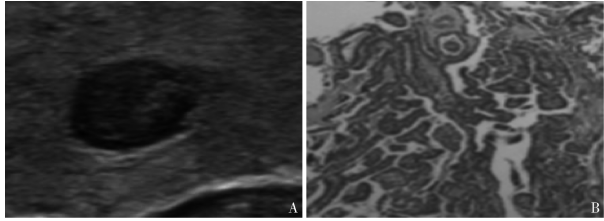


图 2 典型强回声晕阴性结节

A. 超声检查显示强回声晕阴性;B. 病理高倍镜下癌结节周围反见炎性细胞浸润(SP, ×200)

(图 2B)。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进数行据分析,单因素分析根据需要采取卡方检验或秩和

检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,等级资料采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。二元 Logistic 回归分析以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以模型判断甲状腺结节良恶性预测值绘制 ROC 曲线。以病理上结节周围出现纤维浸润带金标准,敏感度为纵坐标,1 - 特异性为横坐标,构建 ROC 曲线,探讨强回声晕的病理成分。ROC 曲线下面积为 0.5 ~ 0.7 诊断价值较低,0.7 ~ 0.9 表示诊断价值中等,0.9 以上表示诊断价值较高。

结 果

306 例患者共 410 个病灶,264 例为女性患者,42 例为男性患者;190 个病灶为恶性结节(全部为甲状腺乳头状癌),210 个病灶为良性结节(结节性甲状腺肿 200 个,腺瘤 10 个)。所有病灶均经笔者医院手术并获得病理结果。

单因素分析筛选出结节纵横比、边缘、边界、回声水平、钙化、声晕、强回声晕(常规超声)、强回声晕(Ps)、与包膜关系对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断具有统计学意义($P = 0.000$,表 1)。二元 Logistic 回归分析筛选出强回声晕(Ps)、纵横比、内部回声水

表 1 单因素分析结果(n)

因素		良性	恶性	合计	χ^2	P
强回声晕 (常规超声)	阳性	16	108	124	118.7	0.000
	阴性	204	82	286		
强回声晕 (Ps)	阳性	24	120	144	122.1	0.000
	阴性	196	70	266		
转移	阳性	8	64	72	63.5	0.000
	阴性	212	126	338		
纵横比	≥ 1	18	136	154	174.7	0.000
	< 1	202	54	256		
边缘	规则	168	6	174	223.7	0.000
	不规则	52	184	236		
边界	清楚	164	8	172	207.1	0.000
	不清楚	56	182	238		
声晕	有	82	8	90	65.0	0.000
	无	138	182	320		
	无接触	130	112	242		
与包膜关系	接触但包膜连续	90	36	126	64.6	0.000
	接触但包膜不连续	0	42	42		
	无	148	94	242		
钙化	微	42	76	118		0.040
	粗	30	20	50		
	0	14	50	64		
血流	I 级	36	80	116		0.000
	II 级	52	54	106		
	III 级	118	6	124		
	极低	12	72	84		
内部回声	低	88	108	196		0.000
	等	48	6	54		
	高	8	4	12		
	混合	64	0	64		

平进入模型(表3), $\text{logit}P = 28.022 - 2.721X_2 - 1.045X_4 - 0.831X_8$ (表2)。以回归模型判断甲状腺结节良恶性预测值 ROC 曲线下面积为 0.985, 标准误差为 0.005, $P = 0.000$, 95% CI: 97.6 ~ 99.4, 说明该模型的拟合优度好, 对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断具有重要的临床意义(图3)。本研究筛选出强回声晕(Ps)进入回归模型且回归模型拟合优度好, 说明强回声晕对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断具有一定的临床意义。

强回声晕(常规超声)的 ROC 曲线下面积为 0.748(图4), 强回声晕(Ps)的 ROC 曲线下面积为

表 2 超声观察指标与赋值说明

因素	变量名	赋值说明
强回声晕(常规超声)	X1	有=1, 无=2
强回声晕(Ps)	X2	有=1, 无=2
转移	X3	有=1, 无=2
纵横比	X4	0 = “≥1”, 2 = “<1”
边缘	X5	规则=1, 不规则=2
边界	X6	清晰=1, 模糊=2
声晕	X7	有=1, 无=2
内部回声	X8	极低=1, 低=2, 等=3, 高=4, 混合=5
钙化类型	X9	无钙化=1, 微钙化=2, 粗钙化=3
血流分级	X10	0级=0, I级=1, II级=2, III级=3
与被膜的关系	X11	无接触=1, 有接触=2, 包膜不连续=3
病理结果	Y	良性结节=1, CA=2

表 3 二元 Logistic 多因素分析结果

因素	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI
PS	-2.721	0.524	26.913	1	0.000	0.060	0.015 ~ 0.244
转移	-20.265	2397.056	0.000	1	0.993	0.000	0.000
纵横比	-1.045	0.245	18.109	1	0.000	0.353	0.188 ~ 0.660
边缘	19.898	2397.056	0.000	1	0.993	5.864×10^8	0.000
内部回声	-0.831	0.259	10.272	1	0.001	0.409	0.201 ~ 0.833
包膜			0.013	2	0.994		
包膜(1)	-19.750	5375.361	0.000	1	0.997	0.000	0.000
包膜(2)	-19.817	5375.361	0.000	1	0.997	0.000	0.000
常量	28.022	5375.361	0.000	1	0.996	1.479×10^{12}	

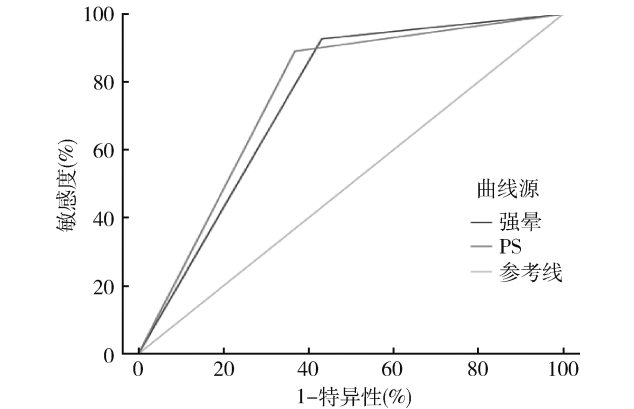


图 3 220 个良性病灶及 190 个恶性病灶的强回声晕(常规超声)、强回声晕(Ps)的 ROC 曲线

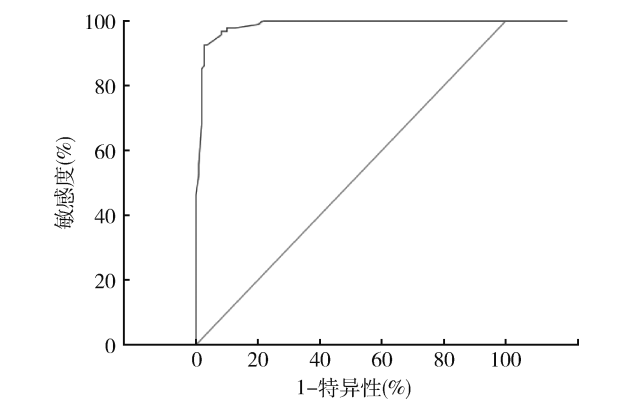


图 4 以模型判断甲状腺结节良恶性概率预测值绘制 ROC 曲线

0.761(图4), 强回声晕(常规超声)的阳性预测值为 87%, 阴性预测值为 92.7%, 强回声晕(Ps)的阳性预测值为 83.3%, 阴性预测值为 89%, 强回声晕(Ps)的敏感度、特异性均高于强回声晕(常规超声), 说明强回声晕的病理上主要为癌细胞浸润、炎性细胞及反应性增生的纤维组织。

讨 论

强回声晕出现于恶性结节周围, 其回声强度比周

围正常甲状腺组织和中心癌组织均高, 常提示恶性^[4]。常规超声可分辨这种边缘强回声结构, 这是乳腺癌的一个显著特点, 良性肿瘤常无此征象, 但强回声晕对甲状腺结节良恶性病变的鉴别诊断价值及其病理成分方面的文献鲜少报道^[5]。甲状腺癌无明显包膜, 部分肿块边缘可出现强回声晕, 围绕在肿块边缘, 厚薄不一。细胞学基础为癌细胞浸润周围组织, 引起病灶边缘的纤维结缔组织反

反应性增生,出现较多的成纤维细胞及中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞,增多的细胞组织成分使组织内出现较多的散射体,从而在超声上表现为强回声晕,环绕在结节周围^[6,7]。从组织学来说结节周围纤维组织的反应性增生构成不规则反射界面,也与强回声晕形成有关。由于癌细胞、炎性细胞、纤维结缔组织增生的范围和数量不等,分布也存在一定的个体差异,声像图上强回声晕的变化也是不同的,既可表现为局灶性强回声晕,也可形成完整的强回声晕。

本研究显示,强回声晕(Ps)是二元 Logistic 回归模型在对各因素的交互作用进行深入分析后,筛选出来的有效指标。由回归模型得出强回声晕(Ps)的 $OR = -2.721$,说明其对甲状腺结节的鉴别诊断中较其他指标更具负相关性。恶性结节声像图上表现为强回声晕者 108 例(56.8%),病理均为甲状腺乳头状癌。结节性甲状腺肿多无完整包膜,病理病灶多与周围正常甲状腺组织无明显分界。研究中大部分良性结节没有表现出强回声晕,少数良性结节出现强回声晕与结节体积较大、推挤周围组织或者结节中心发生囊性变有关。本研究中强回声晕(常规超声)的 ROC 曲线下面积为 0.748,强回声晕(Ps)的 ROC 曲线下面积为 0.761,强回声晕(常规超声)的阳性预测值为 87%,阴性预测值为 92.7%,强回声晕(Ps)的阳性预测值为 83.3%,阴性预测值为 89%,说明强回声晕声像图改变与结节周围出现病理纤维浸润带有关联。

从肿瘤的生长方式来分析,膨胀性生长的肿瘤多形成纤维假包膜,预后较好,浸润性生长的肿瘤预后常常较差。研究表明,有强回声晕的结节其边缘病理分级常高于无强回声晕的结节^[8]。强回声晕的形成是由于甲状腺癌细胞向周围组织浸润,从而导致纤维组织反应性增生及炎性细胞浸润,是因为机体免疫系统对肿瘤的免疫反应^[6]。肿瘤周围未出现强回声晕者,癌结节周围病理成分为炎性细胞浸润,其病理分级常常较低^[6]。因此,强回声晕阳性癌结节其病理分级通常较高。尽管绝大部分低危甲状腺癌患者不需要立刻或最终进行手术治疗^[9]。但由于强回声晕阳性癌结节常呈浸润性生长,其恶性程度较高,预后较差,故对于此类患者不再建议其进行主动监测,更

倾向于接受手术治疗,因此,强回声晕为甲状腺肿瘤分期、手术方式及评估患者的预后提供了重要的依据。

本研究也存在一定的局限性:①强回声晕(Ps)测的是 3 个点的平均值,具体对于整个强回声晕区域的平均灰度值有待进一步的完善;②目前关于强回声晕在超声上的判定缺乏量化的指标。

综上所述,强回声晕阳性结节常为恶性,为甲状腺结节良恶性的鉴别诊断又提供了一个可靠的征象。强回声晕阳性癌结节的病理分级通常较高,病理成份多为癌细胞向周边组织浸润、炎性细胞和反应性增生的纤维组织,由于其是侵犯周围正常甲状腺组织的一个间接征象,较一般的甲状腺恶性结节恶性程度高,预后较差。强回声晕为术前良恶性结节的鉴别诊断、肿瘤分期、选择手术方式及评估患者预后提供了重要依据。

参考文献

- 1 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al*. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167 - 1214
- 2 Sipos JA. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(12): 1363 - 1372
- 3 Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy[J]. *Radiology*, 2010, 1: 260 - 269
- 4 胡永生, 等. 现代乳腺影像诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 53 - 54
- 5 姜玉新, 等. 乳腺超声诊断的现状与展望[J]. *中华超声医学杂志*, 2004, 20(1): 261 - 263
- 6 Cappelli C, Castellano M, Pirola I, *et al*. Thyroid nodule shape suggests malignancy[J]. *Endocrin*, 2006(1): 27 - 31
- 7 Wang Y, Li L, Wang YX, *et al*. Ultrasound findings of papillary thyroid microcarcinoma; a review of 113 consecutive cases with histopathologic correlation[J]. *Ultrasound in Medical & Biology*, 2012, 38(10): 1681 - 1688
- 8 彭玉兰. 乳腺高频超声图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1 - 15
- 9 Ito Y, Miyauchi A, *et al*. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. *Thyroid*, 2014, 24: 27 - 34

(收稿日期: 2016 - 10 - 30)

(修回日期: 2016 - 11 - 28)