

- clinical stage I non-small cell lung cancer [J]. Journal of thoracic disease, 2018, 10 (10): S1215-S1221.
- [10] Lu T J, Zhang R X, Jiang K X, et al. Electrocautery vs. Stapler in Comparing Safety for Segmentectomy of Lung Cancer: A Meta-Analysis [J]. Frontiers in surgery, 2021, 8: 711685.
- [11] 张雷, 李小军, 王伟, 等. 胸腔镜下膨胀萎陷联合立体降维法处理肺段间平面的临床应用 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46 (3): 300-303.
- [12] 饶孙银, 叶联华, 赵光强, 等. “双向识别”理念在解剖性肺段切除术段门结构处理中的应用 [J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19 (11): 981-984.

• 临床研究 •

甲状腺细胞学 Bethesda-Ⅲ类结节中 Galectin-3 和 Cyclin D1 的表达及临床意义

福建中医药大学附属第二人民医院病理科 (福州 350001) 魏 霖 钟国栋

【摘要】 目的 探讨半乳糖凝集素 3 (Galectin-3)、细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 在甲状腺细胞学 Bethesda-Ⅲ类结节中的表达及临床意义。**方法** 对 128 例细胞学诊断为 Bethesda-Ⅲ类结节的细针穿刺标本进行沉渣包埋, 应用 Envision 法检测 Galectin-3、Cyclin D1 在标本中的表达情况。**结果** 组织病理确诊为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 68 例, 良性病变 60 例, 包括结节性甲状腺肿 45 例、滤泡性腺瘤 11 例、淋巴细胞甲状腺炎 4 例。在 PTC 中 Galectin-3、Cyclin D1 表达明显高于良性病变, 阳性率分别为 92.6% 和 89.7%, 两者差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。两者联合检测可以提高诊断的敏感性、特异性、准确性, 且在 PTC 与良性疾病中表达的差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。**结论** 联合检测 Galectin-3 和 Cyclin D1 有助于甲状腺细胞学Ⅲ类结节的诊断与鉴别诊断, 为临床治疗提供可靠的依据。

【关键词】 甲状腺, 细针穿刺; 沉渣包埋; Galectin-3; Cyclin D1

【中图分类号】 R736.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)05-0011-04

Expression and clinical significance of detecting Galectin-3 and Cyclin D1 in Bethesda Ⅲ nodules of thyroid cytology WEI Lin, ZHONG Guodong. Department of Pathology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of Galectin-3 and Cyclin D1 in Bethesda-Ⅲ nodules of thyroid cytology. **Methods** A total of 128 specimens of fine needle aspiration with Bethesda-Ⅲ nodules of thyroid cytology were carried out of sediment embedding slice, and the expression of Galectin-3 and Cyclin D1 in the specimens was detected by Envision method. **Results** There were 68 cases of papillary thyroid carcinoma (PTC), and 60 cases of benign lesions, including 45 cases of nodular goiter, 11 cases of follicular adenoma, and 4 cases of lymphocytic thyroiditis. The expression of Galectin-3 and Cyclin D1 in PTC was significantly higher than that in benign lesion. The positive rates of Galectin-3 and Cyclin D1 were 92.6% and 89.7% respectively and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The sensitivity, specificity and accuracy of the diagnosis were improved by the combination of the two tests, and the difference of combined expression between PTC and benign disease was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** The combined detection of Galectin-3 and Cyclin D1 is helpful for the diagnosis and differential diagnosis of Bethesda-Ⅲ nodules of thyroid cytology, and provides reliable basis for clinical treatment.

【Key words】 thyroid; fine needle aspiration; sediment embedding slice; Galectin-3; Cyclin D1

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤。近年来, 甲状腺癌发病率显著增高, 尤其是年轻人。甲状腺细针穿刺 (fine needle aspiration, FNA) 是一种术前诊断甲状腺癌最可靠的方法, 具有良好的灵敏度和特异性, 是术前确定甲状腺结节性质的金标准^[1]。然而, 甲状腺细胞学 Bethesda-Ⅲ类结节——意义

不明确的非典型病变或滤泡性病变 (AUS/FLUS) 仍然是一个诊断难点。有研究显示细针穿刺细胞学检查 (FNAC) 联合免疫细胞化学检测对 Bethesda-Ⅲ类结节的诊断及鉴别诊断具有重要的临床意义, 能提高甲状腺癌诊断的准确率, 避免不必要的手术^[2]。本研究通过检测 Galectin-3 和 Cyclin D1 两

个指标在甲状腺细针穿刺细胞中的表达情况,探讨两种指标在 Bethesda-Ⅲ类结节中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 材料: 收集我院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月存档的甲状腺细胞学诊断为 Bethesda-Ⅲ类且有组织病理对照的穿刺标本 128 例,其中男性 35 例,女性 93 例,年龄 11~82 (47.8±11.5) 岁。

1.2 方法: 将收集的标本进行细胞沉渣包埋切片,具体操作:取剩余穿刺标本 5~10 mL, 2 000 r 离心 10 min,弃上清液,加入适量 95%乙醇继续离心,倒掉上清液,可见成团的细胞沉渣,取出用滤纸包好,进行常规石蜡组织的固定、脱水、包埋、连续切片及 HE 染色。免疫细胞化学检测采用 Envision 法,操作步骤按试剂盒说明书进行。Galectin-3、Cyclin D1 多克隆抗体试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 结果判断: 细胞学诊断依据甲状腺细胞病理 Bethesda 报告 (2017)^[3] 分为 6 类。组织学诊断依据 WHO (2017) 内分泌器官肿瘤分类。免疫细胞化学染色评分由两名病理医师独立进行, Galectin-3 以胞膜/质着色为阳性,而 Cyclin D1 以胞核着色为阳性。依据染色强度和阳性细胞百分率进行分级评分^[4]: 1) 根据染色强度,基本不着色 0 分,淡

黄色 1 分,黄色为 2 分,棕黄色 3 分; 2) 根据阳性细胞百分率, ≤5% 为 0 分, 6%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, ≥51% 为 3 分。将两项评分结果相乘, 0~1 分为阴性 (-), 2~3 分为弱阳性 (1+), 4~6 分为阳性 (2+), 6 分以上为强阳性 (3+)。

1.4 统计学方法: 应用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计数资料用例数、百分比表示,组间显著性检验采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后组织病理诊断: PTC 68 例,良性病变 60 例。良性病变包括结节性甲状腺肿 (nodular goiter, NG) 45 例、滤泡性腺瘤 (follicular adenoma, FA) 11 例、淋巴细胞甲状腺炎 (lymphocytic thyroiditis, LT) 4 例。各类型占比见表 1。

2.2 Galectin-3 在 PTC 与良性病变中的表达情况: 68 例 PTC 中 Galectin-3 阳性表达率为 92.6% (63/68), 60 例良性病变中 Galectin-3 阳性表达率为 11.7% (7/60), Galectin-3 在 PTC 与良性病变中的表达差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1、图 1~2 (封三)。Galectin-3 对 PTC 诊断的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值见表 2。

表 1 Galectin-3、Cyclin D1 在甲状腺病变中的表达状况 (n=128)

分组	总例数	Galectin-3				阳性率 (%)	Cyclin D1				阳性率 (%)
		-	+	2+	3+		-	+	2+	3+	
PTC	68 (53.13)	5	7	32	24	92.6	7	8	40	13	89.7
良性病变	60 (46.88)	53	4	3	0	11.7	49	6	3	2	18.3
NG	45 (35.16)	42	2	1	0	6.7	40	3	2	0	11.1
FA	11 (8.59)	8	1	2	0	27.3	4	2	1	1	36.4
LT	4 (3.13)	3	1	0	0	25.0	2	1	0	1	50.0

注: PTC 和良性病变的 Galectin-3 染色对比, $\chi^2 = 84.354$, $P < 0.001$; PTC 和良性病变的 Cyclin D1 染色对比, $\chi^2 = 65.980$, $P < 0.001$ 。

2.3 Cyclin D1 在 PTC 与良性病变中的表达情况: 68 例 PTC 中 Cyclin D1 表达率为 89.7% (61/68), 60 例良性病变中 Cyclin D1 阳性表达率为 18.3% (11/60), Cyclin D1 在 PTC 与良性病变中的表达差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1、图 3~4 (封三)。Cyclin D1 的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值见表 2。

2.4 Galectin-3 与 Cyclin D1 联合在 PTC 与良性病变中的表达情况: 以两个指标任意一个阳性表达为阳性作为判断标准,在 68 例 PTC 中符合上述标准

表 2 Galectin-3、Cyclin D1 及两者联合表达
对 PTC 的诊断效能 (%)

指标	敏感性	特异性	准确性	阳性 预测值	阴性 预测值
Galectin-3	92.6	88.3	90.0	91.4	90.6
Cyclin D1	89.7	81.7	84.7	87.5	85.9
联合检测	97.1	91.7	93.0	96.5	94.5

的病例约 97.1% (66/68), 在 60 例良性病变中符合上述标准的病例约 8.3% (5/60)。Galectin-3 及 Cyclin D1 两种抗体联合表达率在 PTC 与良性病变

中差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 101.59$, $P < 0.001$)。两者联合检测的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值、阴性预测值见表 2。

3 讨论

近年来,随着甲状腺结节筛查手段以及影像技术的改进,甲状腺癌发病率逐年增高^[5]。2018 全世界癌症统计数据显示,甲状腺癌发病率排名第 9 位,患者约有 56.7 万例。全球女性的发病率为 10.2/10 万人,比男性高 3 倍^[6]。乳头状癌 (70%~80%) 是甲状腺癌最常见的形式,其次是滤泡癌 (10%~20%)、髓样癌 (5%~10%) 和间变性癌 (2%~10%)。甲状腺癌预后良好,死亡率低,大约 0.4%~0.5%,乳头状癌的 10 年相对生存率约为 98%。患者年龄、肿瘤的大小和分期是重要的预后因素。

甲状腺结节大多数是良性增生性结节,最常见的是结节性甲状腺肿或自身免疫性甲状腺炎,只有不到 10% 被诊断为甲状腺癌。甲状腺结节必须根据合理的诊断方案进行严格的选择,以避免不必要的手术。FNAC 具有微创、简便、安全等特点,而且灵敏度高、特异性强,是目前公认的甲状腺结节术前良、恶性鉴别的首选诊断方法^[7]。甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统 (TBSRTC) 是目前最广泛的甲状腺细针穿刺 (FNA) 细胞学报告系统。TBSRTC 于 2009 年被首次推出,为 FNAC 报告提供了一套统一的诊断标准、命名和临床管理建议,并于 2017 年重新修订了报告系统^[3,8]。TBSRTC 的应用是提高甲状腺细胞病理诊断准确性的重要手段。

甲状腺细胞病理诊断多数通过显微镜就可以确诊。然而,少部分不典型细胞无法明确诊断,特别是 Bethesda-Ⅲ 类结节是一种排除性诊断,无法明确甲状腺结节的良恶性。其诊断与标本细胞数量、形态及诊断医师的主观性有关,其诊断率为 3%~18%^[9]。有研究表明通过联合细胞块免疫组化检测可以提高 FNAC 的诊断准确性^[10-14]。Galectin-3、Cyclin D1 等多项免疫指标在 PTC 与甲状腺良性病变鉴别中具有重要作用^[15]。

半乳糖凝集素 (Galectin-3) 是碳水化合物结合蛋白,是 β -半乳糖苷结合凝集素家族的成员,广泛分布于正常和肿瘤细胞中。Galectin-3 是一个 31 kDa 的分子,由 3 个结构域组成: NH₂-末端结构域、富含甘氨酸、脯氨酸的重复胶原样序列和 COOH-末端碳水化合物识别结构域 (CRD, 凝集素结构域),并根据其亚细胞定位具有多种生物学

功能。Galectin-3 独特的嵌合结构使其能够与大量配体相互作用并调节多种功能,如细胞生长、粘附、迁移、侵袭、血管生成、免疫功能、细胞凋亡和内吞作用^[16]。Galectin-3 似乎是体外维持转化的甲状腺乳头状癌 (PTC) 细胞系所必需的。Cantara 等^[1]研究报道在不确定或可疑的 FNA 病例中使用 Galectin-3 检测甲状腺癌的敏感性为 20% 至 100%,特异性为 62% 至 100%。在本研究中 Galectin-3 的敏感性、特异性、准确性分别为 92.6%、88.3%、90.0%。Galectin-3 对于 PTC 和良性病变的鉴别诊断具有重要的诊断价值,是敏感性、特异性较高的一个指标。

Cyclin D1 是细胞周期 G1/S 特异性细胞周期蛋白-D1,是细胞周期素家族中的成员,其 Cyclin D1-CDK4 (DC) 复合物可磷酸化和抑制包括 RB1 在内的成视网膜细胞瘤 (RB) 蛋白家族的成员,并在 G1/S 过渡期间调节细胞周期。磷酸化的 RB1 允许转录因子 E2F 从 RB/E2F 复合体中解离,随后 E2F 靶基因转录^[17]。Cyclin D1 在甲状腺肿瘤中过表达^[18]。本实验结果显示 Cyclin D1 在甲状腺乳头状癌中明显高表达,且 Cyclin D1 定位于肿瘤的细胞核上,与 Galectin-3 膜浆表达互补。两者联合检测可以提高诊断甲状腺癌的敏感性、特异性、准确性,且在 PTC 与良性病变之间的差异具有统计学意义。

综上所述,我们认为检测 Galectin-3 和 Cyclin D1 可为甲状腺细胞学 Bethesda-Ⅲ 类结节的鉴别诊断提供更可靠的依据,提高甲状腺穿刺细胞学 Bethesda-Ⅲ 类结节的诊断准确性,对提高术前 PTC 诊断率,减少临床误诊率和漏诊率具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Cantara S, Marzocchi C, Pilli T, et al. Molecular signature of indeterminate thyroid lesions: Current methods to improve Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) diagnosis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (4): 775.
- [2] 张永生, 王萍萍, 高萍, 等. 免疫组化技术在甲状腺液基细胞学诊断为Ⅲ类-意义不明确细胞非典型病变中的应用价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (11): 1875-1879.
- [3] Cibas E S, Ali S Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. Thyroid, 2017, 27 (11): 1341-1346.
- [4] 黎三艳, 陈虹, 王行富, 等. 膀胱乳头状尿路上皮肿瘤中 CD10 和 CK20 的表达 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32 (10): 1113-1117.
- [5] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-

- cancer epidemic? The increasing impact of over diagnosis [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (7): 614-617.
- [6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [7] Rossi E D, 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]. Acta Cytol, 2009, 53 (6): 659-666.
- [8] Cibas E S, Ali S Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. Thyroid, 2009, 19 (11): 1159-1165.
- [9] 林建龙, 钟国栋, 王鸿程, 等. 2386 例甲状腺细针穿刺液基细胞学病理诊断分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25 (2): 112-117.
- [10] Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions [J]. Lancet, 2001, 357 (9269): 1644-1650.
- [11] Sapio M R, Guerra A, Posca D, et al. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14 (4): 1089-1097.
- [12] Bryson P C, Shores C G, Hart C, et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 134 (6): 581-586.
- [13] Torregrossa L, Faviana P, Filice M E, et al. CXC chemokine receptor 4 immunodetection in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparison to galectin-3 and hector battifora mesothelial cell-1 [J]. Thyroid, 2010, 20 (5): 495-504.
- [14] Zhang L, Krausz T, Demay R M. A pilot study of Galectin-3, HBME-1, and p27 triple immunostaining pattern for diagnosis of indeterminate thyroid nodules in cytology with correlation to histology [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23 (7): 481-490.
- [15] Xin Y, Guan D, Meng K, et al. Diagnostic accuracy of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 on papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10 (8): 8130-8140.
- [16] Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis [J]. Glycobiology, 2014, 24 (10): 886-891.
- [17] 叶丹, 章佳波, 姚玲莉, 等. CyclinD1、p27 表达与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移超声特征的关系 [J]. 临床荟萃, 2021, 36 (3): 262-265.
- [18] Khoo M L, Beasley N J, Ezzat S, et al. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (4): 1814-1818.

• 临床研究 •

胃肠道间质瘤靶向药物治疗相关基因突变临床分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院药学部 (福州 350001) 眭玉霞 秦晓英¹ 陈灵锋¹ 庄 敏²

【摘要】 目的 探讨靶向药物治疗相关基因 (C-KIT 和 PDGFRA) 在治疗胃肠道间质瘤中的作用。方法 收集福建省立医院确诊的胃肠道间质瘤 240 例, 采用 Sanger 测序法检测基因突变情况 (C-KIT 基因 9、11、13、17、18 号外显子, PDGFRA 基因 12、18 号外显子), 分析其与临床特征的关系。结果 1) C-KIT 基因突变率为 79.2%, 其 11、9 及 13 号外显子的突变率分别为 80.5%、10%、4.2%, 11 号外显子以缺失突变及点突变多见。2) PDGFRA 基因突变率为 6.7%, 其 18 号外显子突变率 93.75%, D842V 点突变多见。3) C-KIT 基因 11 号外显子突变在胃部发生率高, 以中高危级别多见, 组织学以梭形细胞型多见。PDGFRA 基因 18 号外显子突变在胃部发生率高, 以极低危、低危级别多见, 组织学以上皮细胞型为主。结论 胃肠道间质瘤患者发生 C-KIT/PDGFRA 基因突变的频率很高, 突变位点及形式多样, 建议临床治疗前进行 C-KIT/PDGFRA 基因联合检测, 为靶向药物治疗提供依据。

【关键词】 胃肠道间质瘤; C-KIT 基因; PDGFRA 基因; 靶向治疗

【中图分类号】 R735.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2022)05-0014-04

Analysis of gene mutation in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with clinical features SUI Yuxia, QIN Xiaoying, CHEN Lingfeng, ZHUANG Min. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

1 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院病理科; 2 福建医科大学药学院

甲状腺细胞学 Bethesda-Ⅲ类结节中 Galectin-3 和 Cyclin D1 的表达及临床意义

(详见正文第 11 页)

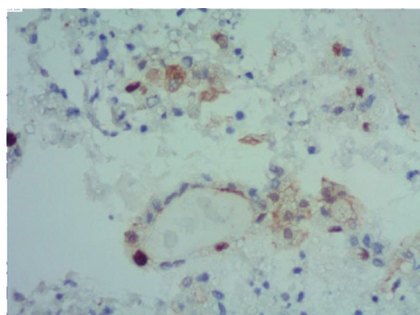


图 1 PTC 中 Galectin-3 阳性表达 (Envision 法)

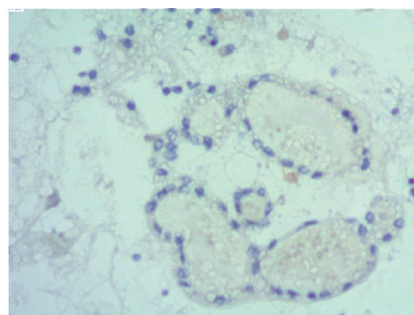


图 2 良性病变中 Galectin-3 阴性表达 (Envision 法)

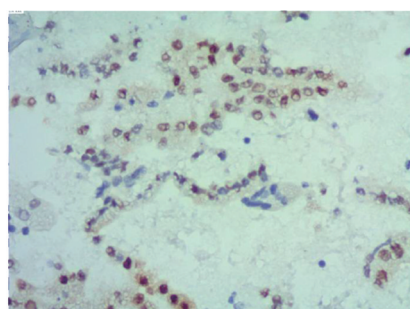


图 3 PTC 中 Cyclin D1 阳性表达 (Envision 法)

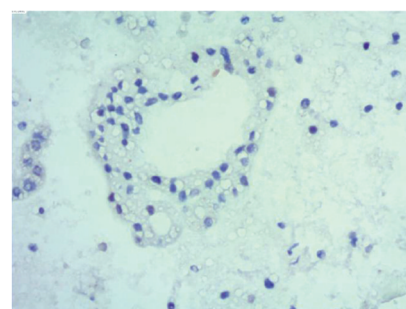


图 4 良性病变中 Cyclin D1 阴性表达 (Envision 法)

• 读者 • 作者 • 编者 •

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中，凡涉及实验动物者，在描述中应符合以下要求：1) 品种、品系描述清楚；2) 强调来源；3) 遗传背景；4) 微生物学质量；5) 明确体质量；6) 明确等级；7) 明确饲养环境和实验环境；8) 明确性别；9) 有无质量合格证；10) 有对饲养的描述（如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求）；11) 所有动物数量准确；12) 详细描述动物的健康状况；13) 对动物实验的处理方式有单独清楚的交代；14) 全部有对照，部分可采用双因素方差分析。

《福建医药杂志》编辑部