

下问题:(1)由于较大剂量硫酸镁具有减慢心率的作用,应禁用于合并有严重心脏传导阻滞病人或病窦综合征病人;(2)在实施本麻醉时必须准备有异丙肾上腺素、新福林、钙剂等抢救药品,以备麻醉过程中由于给药过快或病人特别敏感出现严重的心动过缓和血压下降时急需。

参考文献

- 1 周文富,李丹亚,何文政,等.硫酸镁氯胺酮静脉麻醉与芬太尼等静吸麻醉的比较研究[J].实用麻醉杂志,1997,10(2):4.
- 2 李丹亚,林成新,张炳东,等.氯胺酮硫酸镁复合麻醉的探讨—附 263 例麻醉分析报告[J].广西医学,2003,25(5):48-52.
- 3 李丹亚,林成新,张炳东,等.氯胺酮硫酸镁静脉复合麻醉的动物实验研究[J].广西医科大学学报 2003,20(4):502-504.
- 4 李丹亚,林成新,张炳东,等.氯胺酮配伍硫酸镁在临床麻醉中的应用研究进展[J].广西医学,2003,25(6):64-69.
- 5 彭应心,孙玉峰,王学忠,等.镁对快速室上性心律失常的即时效应[J].天津医药,1995,23(9):519-521.
- 6 汪吉梅,于丽红,王淑荣,等.镁对缺氧缺血性脑损伤保护作用的研究[J].中国实用儿科杂志,2001,16(3):151-153.
- 7 Ghribi O, Callebort J, Verrecchia C, et al. Blockers of NMDA-operated channels decrease glutamate and aspartate extracellular accumulation in striatum during forebrain ischaemia in rats[J]. Fundam Clin Pharmacol, 1995, 9(2): 141-146.
- 8 陈岩,江基尧,潘银英,等.硫酸镁对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经功能的保护作用[J].第二军医大学学报,1999,20(2):90-93.
- 9 刘俊杰,赵俊主编.现代麻醉学[M].第2版.北京:人民卫生出版社出版,1997:229.
- 10 Telci L, Eesen F, Akcora D, et al. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements[J]. Br J Anaesth, 2002, 89(4):594-598.
- 11 俞卫锋主编.麻醉与复苏新论[M].上海:第二军医大学出版社出版,2001:189.
- 12 James M. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia[J]. Anesth Analg, 1992, 74(1):129-136.
- 13 Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, et al. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease[J]. Anesth Analg, 1998, 87(4):808-811.
- 14 Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, et al. Effects of magnesium sulphate on the cardiovascular system, coronary circulation and myocardial metabolism in anesthetized dogs[J]. Br J Anaesth, 1997, 79(3):363-368.
- 15 伍健林.氯胺酮对鼠海马乙酰胆碱释放的影响[J].中华麻醉学杂志,1996,16(10):522-523.
- 16 刘文东.小剂量硫酸镁用于氯胺酮所致精神症状[J].实用麻醉杂志,1996,9(2):44.

[收稿日期 2009-09-14][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

论 著

高分子量角蛋白、CK19 和 TPO 在甲状腺乳头状癌和良性病变中的表达及意义

周祥祯, 莫祥兰, 黄振录, 周敏燕, 王国刚

基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(NO:2004006)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区人民医院病理科

作者简介:周祥祯(1969-),男,硕士研究生,主管技师,研究方向:肿瘤病理。E-mail:zxz_gxmyy@163.com

通讯作者:莫祥兰(1966-),女,博士,副主任医师,科室主任,研究方向:肿瘤病理。E-mail:moxianglan@21cn.com

[摘要] 目的 探讨高分子量角蛋白(34 β E12)、CK19 和 TPO 蛋白在甲状腺乳头状癌及良性病变中的表达以及在甲状腺乳头状癌诊断中的作用。方法 用免疫组化 EnVision 法检测 93 例甲状腺乳头状癌、102 例甲状腺良性病变(51 例为结节性甲状腺肿伴滤泡上皮乳头状增生、51 例为甲状腺腺瘤)和 50 例形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生病变标本中 34 β E12、CK19 和 TPO 表达情况,对 50 例形态学难确诊的滤泡上皮乳头状增生的病例进行随访。结果 93 例甲状腺乳头状癌 34 β E12、CK19 和 TPO 表达的阳性率分别为 90.32%、100% 和 8.6%;51 例结甲伴滤泡上皮乳头状增生 34 β E12、CK19 和 TPO 表达的阳性率分别为 0、17.6% 和 100%,51 例甲状腺腺瘤 34 β E12、CK19 和 TPO 表达的阳性率分别为 1.96%、33.33%、88.24%;50 例

形态学难以确诊的甲状腺乳头状增生病变 34 β E12、CK19 和 TPO 表达的阳性率分别为 12%、56%、98%。34 β E12、CK19 和 TPO 在甲状腺乳头状癌诊断中的评价指标的敏感度分别为 90.32%、100% 和 91.40%；特异度分别为 99.09%、74.51% 和 94.12%；准确度分别为 94.87%、86.67% 和 87.69%。平行试验显示，34 β E12 和 TPO 联合应用敏感度为 99.4%，特异度为 93.6%。结论 34 β E12、CK19 和 TPO 蛋白均可作为甲状腺乳头状癌和良性病变鉴别诊断的重要标志物。

【关键词】 甲状腺乳头状癌； 34 β E12； CK19； TPO； 鉴别诊断

【中图分类号】 R 736.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2010)01-0009-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.01.03

The study on the role of high molecular weight keratin, CK19 and TPO protein in the differentiated diagnosis between thyroid papillary carcinoma and benign thyroid diseases ZHOU Xiang-zhen, MO Xiang-lan, HUANG Zhen-lu, et al. Department of Pathology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To study the role of high molecular weight keratin (34 β E12), CK19 and TPO protein in the differentiated diagnosis between thyroid papillary carcinoma and benign thyroid diseases. **Methods** The expression of 34 β E12, CK19 and TPO protein in 93 cases of papillary thyroid carcinoma and 102 cases of benign thyroid diseases (51 cases of benign thyroid papillary hyperplasia and 51 cases of thyroid follicular adenomas) as well as 50 cases of suspicious thyroid papillary carcinoma in histopathology were detected by immunohistochemical EnVision method. **Results** Of the 93 cases of thyroid papillary carcinoma, the positive rates of 34 β E12, CK19 and TPO were 90.32%, 100% and 8.6%, respectively; while all of the 51 cases of thyroid benign papillary hyperplasia were negative to 34 β E12 and positive to TPO, 17.6% of them were positive to CK19; of the 51 cases of thyroid follicular adenomas, the positive rates of 34 β E12, CK19 and TPO were 1.96%, 33.33%, 88.24%; respectively; and of the 50 cases of suspicious thyroid papillary carcinoma in histopathology, the positive rates of 34 β E12, CK19 and TPO were 12%, 56%, 98%, respectively. The assessed values of 34 β E12, CK19 and TPO in the diagnosis of thyroid papillary carcinoma were below: the sensitivity were 90.32%, 100% and 91.4%, the specificity were 99.09%, 74.51% and 94.12%, the accuracy were 94.87%, 86.67% and 87.69%, respectively. Parallel test showed that when combined with 34 β E12 and TPO, the sensitivity was improved to 99.4%, and the specificity was 93.6%. **Conclusion** 34 β E12, CK19 and TPO proteins are useful markers in the differentiated diagnosis between thyroid papillary carcinoma and benign thyroid diseases.

【Key words】 Thyroid papillary carcinoma; High molecular weight keratin; CK19; TPO; Differentiated diagnosis

甲状腺乳头状癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤，好发于年轻女性。目前，甲状腺乳头状癌诊断金标准为病理诊断。由于甲状腺乳头状癌有多种亚型，部分病例在形态学上难以与甲状腺良性病变相区别。高分子量角蛋白（34 β E12）是前列腺基底细胞特异性标志物，在前列腺癌与前列腺良性病变的鉴别诊断中起重要作用。研究发现甲状腺乳头状癌 34 β E12 呈强阳性表达，而甲状腺良性病变大部分呈阴性表达。CK19 广泛存在于上皮细胞和基底细胞中，主要定位于细胞质。研究认为 CK19 是区分乳头状癌和良性增生性滤泡十分有用的标记物。TPO（Thyropoxidase）即甲状腺过氧化物酶是合成甲状腺素的关键酶，在正常甲状腺和甲状腺良性病变中均有表达，但在甲状腺恶性肿瘤中表达低下或缺失。本研究用免疫组化 EnVision 法检测 34 β E12、CK19

和 TPO 在甲状腺乳头状癌与甲状腺良性病变中的表达，以探讨其在鉴别诊断中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料 选取 1999-01~2006-10 间广西壮族自治区人民医院病理科存档的甲状腺乳头状癌手术标本 93 例，结节性甲状腺肿（结甲）伴乳头状增生性病变 51 例，甲状腺腺瘤 51 例，形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生 50 例作研究对象。诊断标准参照 Endocrine Pathology^[1] 的标准。所有标本均经 4% 中性甲醛固定，石蜡包埋，HE 染色及用免疫组化 EnVision 法作 34 β E12（Dako）、CK19（北京中衫公司）和 TPO（Dako）染色，EnVision 法操作步骤参照抗体使用说明书。

1.2 免疫组化结果判断 34 β E12 和 CK19 以细胞质和细胞膜呈棕黄色者为阳性细胞，阴性细胞不着

色。每张切片随机选取 10 个高倍镜视野,病变组织阳性上皮细胞数 $\geq 10\%$ 者为阳性病例,阴性上皮细胞数 $>90\%$ 者为阴性病例。TPO 病变组织阳性上皮细胞数 $\geq 80\%$ 者为阳性病例,阴性上皮细胞数 $>20\%$ 者为阴性病例^[2]。

1.3 评价指标 敏感度(Sen) = 癌的阳性病例数/癌的总病例数 $\times 100\%$; 特异度(Spe) = 良性病变阴性数/良性病变总数 $\times 100\%$; 准确度(Acc) = (阳性癌病例数 + 阴性良性病变病例数)/(癌总病例数 + 良性病变总病例数) $\times 100\%$; 阳性预测值(+PV) = 阳性癌病例数/(阳性癌病例数 + 阳性良性甲状腺病变病例数) $\times 100\%$; 阴性预测值(-PV) = 阴性良性病变病例数/(阴性良性病变病例数 + 阴性癌病例数) $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 34 β E12 在甲状腺乳头状癌和良性病变中的表达情况及其在诊断中的价值 34 β E12 在甲状腺乳头状癌和良性病变表达情况见表 1。34 β E12 在甲状腺乳头状癌诊断中的价值: Sen 为 90.32%, Sep 为 99.09%, Acc 为 94.87%, +PV 为 98.82%, -PV 为 91.82%。

表 1 甲状腺乳头状癌和良性病变 34 β E12 表达情况[n(%)]

病变类型	例数	34 β E12	
		阳性	阴性
甲状腺乳头状癌	93	84(90.32)	9(9.68)
结甲伴滤泡上皮乳头状增生	51	0(0.00)	51(100.00)
甲状腺腺瘤	51	1(1.96)	50(98.04)

2.2 CK19 在甲状腺乳头状癌和良性病变中的表达情况及其在诊断中的价值 CK19 在甲状腺乳头状癌和良性病变表达情况见表 2。CK19 在甲状腺乳头状癌中呈弥漫阳性表达,90% 以上癌细胞均表达;而在良性病变中表达呈不连续性,强弱不等。CK19 在甲状腺乳头状癌诊断中的价值: Sen 为 100%, Sep 为 74.51%, Acc 为 86.67%, +PV 为 78.15%, -PV 为 100%。

表 2 甲状腺乳头状癌和良性病变 CK19 表达情况[n(%)]

病变类型	例数	CK19	
		阳性	阴性
甲状腺乳头状癌	93	93(100.00)	0(0.00)
结甲伴滤泡上皮乳头状增生	51	9(17.65)	42(82.35)
甲状腺腺瘤	51	17(33.33)	34(66.67)

2.3 TPO 甲状腺乳头状癌和良性病变中的表达情

况及其在诊断中的价值 TPO 甲状腺乳头状癌和良性病变中的表达情况见表 3。TPO 在良性病变中呈弥漫强阳性表达,而在甲状腺乳头状癌中的表达强弱不等,同一病例不同区域表达强度不一。TPO 在甲状腺乳头状癌诊断中的价值: Sen 为 91.40%, Sep 为 94.12%, Acc 为 87.69%, +PV 为 93.41%, -PV 为 92.31%。

表 3 甲状腺乳头状癌和良性病变高 TPO 表达情况[n(%)]

病变类型	例数	TPO	
		阳性	阴性
甲状腺乳头状癌	93	8(8.60)	85(91.40)
结甲伴滤泡上皮乳头状增生	51	51(100.00)	0(0.00)
甲状腺腺瘤	51	45(88.24)	6(11.76)

2.4 34 β E12、CK19 和 TPO 蛋白联合检测在甲状腺乳头状癌诊断中的价值 甲状腺乳头状癌 34 β E12、CK19 和 TPO 均阳性者 8 例,均阴性者 0 例,76 例为 34 β E12 + TPO - 表型,9 例为 34 β E12 - TPO - 表型,34 β E12 和 CK19 均阳性者 84 例,34 β E12 阴性并 CK19 阳性者 9 例。对特异性高的 34 β E12 和 TPO 作平行试验,结果 Sen = Sen34 β E12 + (1 - Sen34 β E12) $\times$ SenTPO = 90.32% + (1 - 90.32%) $\times$ 91.4% = 99.32%, Spe = 93.60%。

2.5 50 例形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生 34 β E12、CK19、TPO 表达及随访情况 50 例形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生 34 β E12 阳性 6 例,阴性 44 例;CK19 阳性 28 例,阴性 22 例;TPO 阳性 49 例,阴性 1 例;5 例为 34 β E12 + CK19 + TPO + 表型,1 例为 34 β E12 + CK19 + TPO - 表型。随访结果:50 例形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生者进行随访,其中 8 例失访,42 例获得随访,随访时间 3 ~ 10 年,4 例复发,复发者中 1 例为 34 β E12 + CK19 + TPO - 表型,3 例为 34 β E12 + CK19 + TPO +,最终病理诊断为甲状腺乳头状癌。

3 讨论

3.1 本研究用免疫组化 EnVision 法测定甲状腺病变中 34 β E12 表达情况,按每张切片阳性细胞数 $> 10\%$ 判为阳性病例,发现 90.32% 甲状腺乳头状癌呈阳性表达,而结节性甲状腺肿伴滤泡上皮乳头状增生呈阴性表达,51 例甲状腺腺瘤中 34 β E12 阳性者中 1 例为嗜酸细胞亚型。用 EnVision 法检测 34 β E12 在甲状腺乳头状癌诊断特异度接近 100%。34 β E12 弥漫阳性的甲状腺滤泡上皮乳头状增生提示为恶性增生。

3.2 文献对 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达情况报道不一,表达率从 78% 到 100%^[3~5],在良性乳头状增生中的表达率从 0 到 25%。本研究发现 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达率为 100%,在良性乳头状增生的表达率为 17.6%,甲状腺腺瘤表达率为 33%。在甲状腺乳头状癌诊断中的敏感度虽为 100%,但特异度较低。由于对良恶性肿瘤鉴别诊断的标记物要求特异度尽可能达到 100%,尽量降低误诊率,所以即使 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达率虽高,但仍存相当一部分良性病变也表达 CK19。因此,对 CK19 阳性的甲状腺乳头状增生性病变应以形态学诊断为标准。

3.3 TPO 是一种糖基化血红素蛋白,在甲状腺素合成过程中参与了两个重要反应,即甲状腺球蛋白氨基酸残基的碘化和碘化氨基酸的偶联作用。国外 Christensen 等^[6]用免疫组化法检测甲状腺良、恶性病变中 TPO 的表达情况,发现甲状腺恶性病变 TPO 呈阴性表达,而良性病变绝大部分呈阳性表达。本研究发现,用免疫组化 EnVision 法测定 TPO 蛋白在甲状腺乳头状癌中绝大部分呈阴性表达,阴性表达率为 91.4%;在结节性甲状腺肿伴乳头状增生中 100% 病例呈弥漫性阳性表达,无阴性表达者;少数甲状腺腺瘤为阴性表达。TPO 蛋白在甲状腺乳头状癌诊断中敏感度为 91.40%,特异度为 94.12%。在甲状腺细针穿刺标本或冰冻切片诊断中,对 HE 染色不能定性者辅以 TPO 染色,对 TPO 阴性者应作病灶切除。

3.4 由于免疫组化单项指标在甲状腺良恶性乳头状增生鉴别诊断中的局限性,故本实验采用 34 β E12、CK19 和 TPO 联合测定的方法,结果甲状腺乳头状癌有 6 例 TPO 阳性,但 TPO 阳性表达模式为不连续性,强弱不等,与良性病变中的连续性强阳性表达不同。由于 CK19 特异度较 34 β E12 和 TPO 低,不是最佳的良恶性乳头状增生鉴别诊断标记物,而 34 β E12 和 TPO 特异度均较高,将两者联合应用可提高敏感度,平行试验显示敏感度为 99.4%,优

于单项测定。对 TPO 阳性但表达不连续性的甲状腺滤泡上皮乳头状增生,如果同时显示 34 β E12 和 CK19 弥漫强阳性表达,则支持恶性乳头状增生诊断。

3.5 本研究发现 50 例形态学难确诊的甲状腺滤泡上皮乳头状增生病变 CK19 表达率为 56%,其中 86% 病例表达模式为不连续性,强弱不等,与结甲和腺瘤的表达模式相似,提示 CK19 表达可能与滤泡上皮增殖活性呈正相关。随访发现 4 例手术后复发,最终病理诊断为甲状腺乳头状癌;复发病例为 34 β E12、CK19 和 TPO 阳性或 34 β E12、CK19 弥漫阳性而 TPO 阴性者。对形态学难定性的甲状腺滤泡上皮乳头状增生,如果免疫组化检测结果为 34 β E12 和 CK19 弥漫连续性强阳性表达且 TPO 呈不连续性阳性表达或 TPO 阴性者,应考虑乳头状癌的诊断。

3.6 由于免疫组化方法存在假阳性与假阴性结果,因此在用之作为辅助诊断时,应结合临床表现和组织学特点对其结果进行分析。

参考文献

- 1 Livolsi VA, Asa SL. Endocrine Pathology[M]. Authorized English Reprints: Health Science Asia. 北京:人民卫生出版社,2002:70-78.
- 2 Liberman E, Weidner N. Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland. Differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2000, 8(1): 42-48.
- 3 王晓红,刘雨飞,鲍宇浓,等. 甲状腺乳头状癌 RET、CK19、TG、Ki-67 的表达[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(6): 692-695.
- 4 何春年,陈士超,赵焕芬,等. 甲状腺乳头状癌诊断与鉴别的可靠标记物[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(6): 59-63.
- 5 Lam KY, Lui MC, Lo CY. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas[J]. Eur J Surg Oncol, 2001, 27(7): 631-635.
- 6 Christensen L, Blichert-Toft M, Brandt M, et al. Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule[J]. Clin Endocrinol, 2000, 53(2): 161-169.

[收稿日期 2009-10-23][本文编辑 宋卓孙 覃柯滔]