

- ease[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6):524-532.
- [23] DONG J, DUAN X, FENG R, et al. Diagnostic implication of fibrin degradation products and D-dimer in aortic dissection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43957-43961.
- [24] SHI D, XIA T, FENG H, et al. Evaluating the diagnostic value of vWF: Ag, D-D and FDP in patients with acute cerebral infarction using ROC curves[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6):1573-1577.
- [25] DI X H, TANG X, DI X. Montelukast inhibits oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) induced vascular endothelial attachment: an implication for the treatment of atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1):58-62.
- [26] 孔维菊, 陈力平, 林杰, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与合并代谢综合征缺血性脑梗死的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(9):1289-1291.
- [27] SHEN H, ZHOU J, SHEN G, et al. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid stenosis in cerebral infarction patients >65 years of age[J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(2):375-380.
- [28] 佚名.《脂蛋白相关的磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议》发布[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(11):1154.
- [29] HASSAN M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015, 2015:6-10.
- [30] WANG C, FANG X, HUA Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China[J]. *Angiology*, 2018, 69(1):49-58.
- [31] ZHOU F, LIU Y, SHI H, et al. Relation between lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and incident ischemic stroke severity[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(9):1591-1596.
- [32] WANG J, CAO B, ZHAO H, et al. Long noncoding RNA H19 prevents neurogenesis in ischemic stroke through p53/Notch1 pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 150:111-117.
- [33] WANG M, JIANG Y M, XIA L Y, et al. LncRNA NKILA upregulation mediates oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal cell death by inhibiting NF- κ B signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2524-2530.
- [34] ZHU M, LI N, LUO P, et al. Peripheral blood leukocyte expression of lncrna miat and its diagnostic and prognostic value in ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(2):326-337.
- [35] WANG J, ZHAO H, FAN Z, et al. Long noncoding RNA H19 Promotes neuroinflammation in ischemic stroke by driving histone deacetylase 1-dependent m1 microglial polarization[J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2211-2221.
- [36] REN L, WEI C, LI K, et al. LncRNA MALAT1 up-regulates VEGF-A and ANGPT2 to promote angiogenesis in brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation via targetting miR-145[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3):BSR20180226-BSR20180230.
- (收稿日期:2020-07-10 修回日期:2021-01-14)
- 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.041

分子诊断在甲状腺结节诊断中的应用和进展

夏 苇 综述, 张玉洪[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

关键词: 甲状腺结节; 分子诊断; 分子标志物

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1163-05

近年来, 甲状腺癌的发病率明显增加, 已成为发病率增加速度最快的恶性肿瘤之一, 在女性恶性肿瘤中排名第 4^[1]。甲状腺癌有 4 种病理类型: 甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺滤泡癌(二者合称分化型甲状腺癌)、甲状腺髓样癌以及甲状腺未分化癌, 其中 PTC 最常见。PTC 的总体病死率较其他恶性肿瘤低, 预后较好, 但部分患者接受了手术和放射性碘治疗后仍出现复发和转移。虽然超声、细针穿刺细胞学(FNAC)诊断等检查手段使大部分甲状腺结节得到明确诊断, 但仍有部分患者存在漏诊或过度治疗的情况。随着基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术用于肿瘤的病因和治疗靶点的研究, 多种分子标志物被分析

鉴定与应用。利用分子诊断技术对肿瘤进行分子分型和个体化用药指导显得非常重要。本文就甲状腺结节细针穿刺进行细胞学诊断的同时利用分子诊断技术对相关基因检测进行综述, 目的是更深层次地理解各项分子诊断技术的优缺点, 指导临床选择最合适的分子诊断试验, 以达到临床效益的最大化。

1 甲状腺细胞学诊断的局限性

随着医疗水平的发展, 越来越多的甲状腺结节被检出, 大部分甲状腺结节为良性病变, 仅少数为恶性。甲状腺 FNAC 是术前鉴别结节良恶性结节最经典的方法。该技术是在超声引导下, 将细针穿刺进病变组织, 利用负压吸引出细胞, 将吸引物涂片染色后在显

[△] 通信作者, E-mail: zhangyh1963@126.com。

本文引用格式: 夏苇, 张玉洪. 分子诊断在甲状腺结节诊断中的应用和进展[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(8):1163-1167.

显微镜下观察细胞形态,根据 Bethesda 报告系统进行细胞学诊断。Bethesda 报告系统共包含 6 个类别:Ⅰ,标本无法诊断或取材不满意;Ⅱ,良性病变;Ⅲ,意义不明的细胞非典型病变,或意义不明的滤泡性病变(AUS/FLUS);Ⅳ,滤泡性肿瘤或可疑滤泡性肿瘤(如为许特尔细胞型需备注)(FN/SFN);Ⅴ,可疑恶性(SM);Ⅵ,恶性^[2]。其中 AUS/FLUS、FN/SFN 和 SM 这 3 种类别为细胞学诊断不确定的结节。由于最新的 2017 版甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统增加了具有乳头状核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤(NIFTP)的诊断,并且不再将其判定为甲状腺癌,则修改后的 AUS/FLUS、FN/SFN 和 SM 结节的恶性风险分别为 6%~18%、10%~40% 和 45%~60%^[2]。尽管 Bethesda 报告系统的推广使得甲状腺细胞学诊断的定义更加规范,但各个机构给出的 6 个类别的恶性风险存在差异,且细胞病理医师的经验不同,诊断一致率仅 70%左右,因此仍有约 10%~40% 的结节无法获得明确的良恶性诊断^[3]。分子诊断的出现有助于明确甲状腺结节的诊断,指导临床管理,从而避免不必要的手术。

2 甲状腺癌的分子标志物

2.1 BRAF 基因 BRAF 基因即鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体 B1,是位于人类第 7 号染色体长臂的原癌基因,是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的一环,编码的 BRAF 蛋白属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,在细胞生长、分化和凋亡方面有重要作用^[4]。BRAF 基因有多种突变类型,其中最常见的是 V600E 突变,即第 1799 位置的胸腺嘧啶突变为腺嘌呤,从而使第 600 位密码子编码的缬氨酸转变为谷氨酸;BRAF V600E 突变导致 BRAF 激酶形成活性构象,持续激活 MAPK 通路的下游信号分子,同时抑制抑癌基因的作用,导致细胞不断分裂、增殖形成肿瘤细胞^[5]。有文献报道 BRAF V600E 突变可增加基因组的不稳定性,引起 TSH 信号通路激活,从而使细胞更具有侵袭性^[6]。BRAF V600E 突变还可以导致钠碘同向转运体启动子的组蛋白去乙酰化,使钠碘同向转运体基因沉默,导致 PTC 患者富集碘能力减弱,对¹³¹I 治疗的敏感性降低^[7]。

BRAF V600E 是 PTC 中最常见的分子改变,对于 PTC 具有高度特异性,存在于 36%~80% 的乳头状癌中,研究表明其不存在于甲状腺滤泡癌、髓样癌和良性病变中^[8]。最新版的 Bethesda 报告系统中建议对于细胞学无法诊断的病例可进行分子诊断^[2]。有研究发现中国 PTC 患者的 BRAF V600E 突变率高达 87.7%,BRAF V600E 诊断乳头状癌的特异度和阳性预测值均高达 100%^[9]。鉴于 BRAF V600E 突变对于 PTC 的高度特异性,许多学者认为一旦存在 BRAF V600E 突变,几乎就可以诊断为 PTC^[10-11]。一项包含 88 个研究的 Meta 分析显示,联合 FNAC 和 BRAF V600E 突变检测可将灵敏度由 81.4%提高至

87.4%,假阴性率由 8%降至 5.2%;进一步分析显示,BRAF V600E 突变检测的诊断价值在不同细胞学诊断不确定分类中的价值不同,BRAF V600E 突变检测在 SM 和 AUS/FLUS 结节的灵敏度(59.4%和 40.1%)明显高于 FN/SFN 结节(19.5%),ROC 曲线分析也证实 BRAF V600E 突变检测在 SM 和 AUS/FLUS 结节中的诊断价值更高^[11]。

BRAF V600E 蛋白激酶具有促进细胞增殖、生长和分裂的功能,因而受到广泛关注,大量研究探讨 BRAF V600E 突变与各项临床病理特征的关系。体外试验显示出 BRAF V600E 突变与 PTC 侵袭性特征高度一致的结果,而临床试验呈现出截然相反的结果,使得 BRAF V600E 突变能否作为 PTC 的侵袭性标志物仍有争议。大多数研究认为 BRAF V600E 突变与更差的临床病理特征有关,如淋巴结转移、远处转移、更差的肿瘤分期、侵袭性亚型、肿瘤大小、男性、老年等有关,因此推荐在甲状腺全切术基础上进行中心淋巴结清扫,同时术后予以更严格的放射性碘治疗和密切的随访^[12]。然而一些研究未发现存在上述关联^[13]。这些研究存在差异可能是由研究纳入的样本量、患者的流行病学特征、乳头状癌亚型、用于分子检测的标本种类和检测方法等不同造成的。

2.2 RAS 基因 RAS 基因包括 3 种类型(HRAS、NRAS、KRAS),其通过调节 MAPK 和 PI3K-AKT 通路从而调控细胞增殖、分化。RAS 基因突变是甲状腺结节中第 2 常见的分子改变,可发生在多种类型的甲状腺肿瘤中,包括甲状腺腺瘤、甲状腺滤泡癌、PTC、滤泡变异性 PTC 和甲状腺未分化癌等。研究显示 RAS 突变在分化较差的甲状腺癌和甲状腺未分化癌中的发生频率更高,表明其更倾向于和肿瘤的进展而不是肿瘤的起源有关^[14]。在 PTC 中,RAS 基因突变很少与 BRAF 突变同时存在,显示出其具有独立的促进乳头状癌发生、发展的作用^[15]。由于甲状腺滤泡癌的诊断条件必须包括包膜和(或)血管侵犯,仅凭 FNAC 诊断很难做出明确诊断。有研究发现,甲状腺滤泡癌和滤泡变异性 PTC 中 RAS 基因突变的频率要高于 BRAF 基因突变,因此联合 RAS 和 BRAF 基因突变检测有助于提高甲状腺滤泡癌和滤泡变异性 PTC 的检出率^[16]。部分 RAS 基因突变的甲状腺结节经术后病理证实为甲状腺腺瘤,从而增加了 RAS 基因突变假阳性的概率,但研究表明携带有 RAS 基因突变的甲状腺腺瘤患者后期易发展为分化较差和更具侵袭性病理特征的甲状腺癌。一项 Meta 分析显示在诊断不明的甲状腺结节中,RAS 基因突变检测的特异度和阳性预测值分别为 93.5%和 78%^[17]。

2.3 RET/PTC 基因重排 RET 基因是一种原癌基因,编码的 RET 蛋白为酪氨酸蛋白激酶受体;RET 蛋白主要在甲状腺滤泡旁细胞或 C 细胞中表达,而在甲状腺滤泡细胞中是否表达仍有争议^[18]。RET 基因可与多种异源基因发生融合,产生至少 13 种不同的

RET/PTC 重排类型,从而激活 RAS-RAF-MAPK 信号通路,导致细胞不断增殖、分化,形成肿瘤细胞^[18]。RET/PTC 重排最常见的类型为 RET/PTC1 和 RET/PTC3,二者占比达 90% 以上。研究表明,RET/PTC 重排在儿童患者和有放射性物质接触史的患者中发生频率较高^[19]。放射性物质可导致 DNA 双链断裂,增加 DNA 结构的不稳定性,从而有利于 RET 基因和其他非相关基因发生基因重排^[20]。

2.4 PAX8/PPAR γ 基因重排 PAX8/PPAR γ 在甲状腺癌中的发生频率较低,单独出现 PAX8/PPAR γ 重排对甲状腺癌的诊断价值有限,但其对甲状腺癌的包膜侵犯和血管浸润有一定的提示意义。关于 PAX8/PPAR γ 的研究数据较少,一项 Meta 分析显示 11 项研究中共有 20 个结节存在 PAX8/PPAR γ , PAX8/PPAR γ 的阳性预测值为 55%^[21]。

3 甲状腺分子诊断技术的进展

3.1 7 种基因联合检测 约 70% 的甲状腺癌可出现以下至少一种分子改变: BRAF、NRAS、HRAS、KRAS、RET/PTC1、RET/PTC3 和 PAX8/PPAR γ ^[10]。联合检测这 7 种分子标志物有助于提高细针穿刺抽吸(FNA)的特异度和阳性预测值,从而辅助诊断甲状腺癌。但其灵敏度不够,未检测到突变不能排除甲状腺癌。NIKIFOROV 等^[10]在细胞学诊断不明确甲状腺结节中检测了以上 7 种分子标志物,结果显示在 AUS/FLUS、SFN/FN 结节和 SM 结节中的灵敏度分别是 63%、57% 和 68%,特异度分别是 99%、97% 和 96%。在 AUS/FLUS、SFN/FN、SM 结节中检出任何一种突变提示恶性风险分别高达 88%、87%、95%,然而未检出突变仍然提示 AUS/FLUS、SFN/FN、SM 结节分别存在 5.9%、14%、28% 的恶性风险。2015 年的美国甲状腺学会(ATA)指南出版之前,临床上对 7 种基因试验阳性者建议直接进行甲状腺全切术,而不是叶切除术,可减少诊断性叶切除术后证实为恶性者进行二次手术的概率。而 2015 年的 ATA 指南推荐小于 4 cm 的甲状腺癌即使 7 种基因试验检出任何突变,仍可进行叶切除术,这进一步减弱了 7 种基因试验在临床手术决策中的作用。

3.2 Afirma 基因表达分类器(GEC) 根据美国国家癌症研究所提出的评估诊断检测方法的指南,一种好的检测方法应该将 95% 的病例排除在癌症之外。细胞学诊断结果为良性的阴性预测值高达 97%,理想的分子诊断测试也应达到这一标准。Afirma GEC 使用微阵列芯片技术测试了 167 种基因的 mRNA 表达活性,包括了用于鉴别良性(Afirma GEC 结果为阴性)和可疑恶性(Afirma GEC 结果为阳性)结节的 142 种基因以及用于筛选罕见肿瘤(如转移性甲状腺癌、甲状腺髓样癌、嗜酸性肿瘤等)的 25 种基因。ALEXANDER 等^[22]开展了一项大样本、多中心、前瞻性的研究,结果显示通过 Afirma GEC 检测基因的表达能降低超过一半以上不必要的甲状腺癌手术率。良

性的 Afirma GEC 结果在细胞学诊断不明确的结节中的灵敏度和阴性预测值分别是 92% 和 93%。该研究表明 Afirma GEC 基因表达检测结果为良性的预测准确性与细胞病理学检查为良性结果的预测准确性是相似的,但其特异度和阳性预测值仅为 52% 和 47%,无法正确地识别出恶性病灶。

虽然已有多项研究证实了 Afirma GEC 在降低不必要的甲状腺癌手术率方面的价值,但仍有部分研究质疑 Afirma GEC 在临床实践中的效益。针对细胞学诊断为许特尔细胞型的甲状腺结节,研究显示 Afirma GEC 的特异度降低,假阳性率增加,限制了其在这一特殊类型结节中的应用。BRAUNER 等^[23]进行的研究显示,43 例 Afirma GEC 结果为可疑恶性的许特尔细胞型患者进行了手术,术后仅 6 例患者为恶性,即 86%(37/43)的患者进行了不必要的手术。有研究发现使用 Afirma GEC 并没有明显地改变临床手术的决策,仅 8.4%(23/273)的患者根据 Afirma GEC 的结果改变了临床治疗方案^[24]。不同的研究结论存在差异可能是由于各个机构的甲状腺结节恶性率、贝塞斯达系统各分类占比、许特尔细胞型占比、随访时间等不同所致。

3.3 ThyroSeq 随着癌症基因组图谱的绘制及高通量测序(NGS)技术的发展,7 种基因联合检测和 Afirma GEC 的局限性将被逐渐克服。2014 年,表现优异的基于 NGS 技术的 ThyroSeq v2 测定板被应用于 FN/SFN 结节,其可检测 15 种点突变和 42 种基因融合,结果显示 ThyroSeq v2 的灵敏度和特异度可达 90% 和 93%,阳性预测值和阴性预测值分别为 83% 和 96%^[25]。之后又评估了 ThyroSeq v2 在 AUS/FLUS 结节中的诊断价值,灵敏度和特异度分别为 90.9% 和 92.1%,阳性预测值和阴性预测值分别为 76.9% 和 97.2%^[26]。ThyroSeq v2 同时有着较高的灵敏度和特异度。最新版的 ThyroSeq v3 将检测基因数增加至 112,包括 5 种分子改变形式:点突变、插入/缺失、基因融合、拷贝数改变和异常基因表达,将其应用于 FNA 标本中得到的灵敏度为 98.0%,特异度为 81.8%,正确度为 90.9%^[27]。随着 ThyroSeq 版本中检测基因数量的增加,该试验的灵敏度也逐渐提高,显示出更高的临床应用价值。

4 分子诊断面临的挑战

4.1 带乳头状细胞核特征的非侵袭性滤泡型甲状腺肿瘤(NIFTP)概念的提出 2015 年,NIKIFOROV 等人提出了 NIFTP 这一新的组织病理学诊断,其原来被称为非浸润性包裹性滤泡亚型 PTC,NIFTP 不再被认为是甲状腺癌,而仅具有极低度恶性潜能。NIFTP 与滤泡亚型乳头状癌最主要的区别点是 NIFTP 不具有血管或包膜侵犯,主要诊断标准还包括包裹性或界限清楚、滤泡生长模式和乳头状癌的核特征等。按照新的诊断标准,43.5% 的滤泡亚型乳头状癌和 4.4% 的乳头状癌现在应该被诊断为 NIFTP,导致

了术后恶性率的降低^[28]。一项研究分析了增加 NIF-TP 诊断对甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统各个类别恶性率的影响,结果显示 AUS/FLUS、FN/SFN 结节和 SM 结节的术后恶性率降低最明显,分别降低了 20%、30.8% 和 31.9%^[29]。本综述中的部分研究发生在 NIFTP 诊断提出之前,因此,我们需要对上述分子检测的实际用途保持谨慎,未来需要更多包含 NIFTP 类别的研究,校准分子检测的诊断价值。

4.2 分子标志物与病理的关系 分子标志物阴阳性与术后病理良恶性之间的关系并不精确。BRAF V600E 突变是 PTC 中最特异的指标,其在良性病变中不存在,但不是所有的乳头状癌均携带 BRAF V600E 突变,未检出 BRAF V600E 突变不能排除乳头状癌。而 RAS 突变、RET/PTC、PAX8/PPAR γ 在良性病变中的概率分别达 48%、68%、55%^[30]。因此良性病变可以携带突变,恶性病变可以不携带突变。在 967 个细胞学诊断不确定的甲状腺结节中,检出任一突变的恶性率为 89%,而未检出任何突变的恶性率仍有 11%。因此目前的分子检测试验的诊断价值仍未达到理想标准,需要进一步提升分子检测技术的检测性能。

4.3 随访时间 部分研究中分子检测结果为阴性的病例没有进行手术获得术后病理结果这一金标准,仅凭长期随访就确定为良性,当随访时间没有达到足够长时,可能会将患者误分类为良性,因此需要多中心、大样本、长期的前瞻性研究随访细胞学不确定、分子检测呈阴性的结节的性质以期更客观地评价分子检测的诊断价值。

4.4 标本采集和转运 大部分分子检测试验需要进行额外细针穿刺获取专门用于分子检测的穿刺液标本,并且需要保存在专用的细胞保存液中。已有研究探讨了使用穿刺针残留物标本进行分子检测的可行性,未来将朝着低样本量、高通量方向逐渐发展。分子检测试验存储和转运的要求也较普通检验项目更为严格,如有偏差可能会影响试验结果。由于大部分分子检测试验仅在大型医疗机构及发达地区开展,这无疑增加了标本转运时间及报告发布周期。未来分子检测试验的普及将克服这些挑战。

5 小结与展望

细胞学诊断不确定的病灶是甲状腺结节诊断中的最大难点。尽管这部分结节大多数术后为良性,但单独依靠细胞形态学通常难以诊断。分子诊断的出现可以提供更多的危险分层信息,以指导临床决策。分子标志物的分析不仅仅可用于诊断,其在预后及治疗方面的作用也日益显著,可为放射性碘治疗和全身治疗提供信息。进一步了解导致甲状腺癌的分子突变,可能有助于开发针对高危患者的新药,改变携带特定突变患者的治疗方法,更有针对性地进行危险分层和预后讨论。

甲状腺癌病理诊断和分子诊断面临的挑战和机

遇正变得越来越明显。与此同时,精准医疗是临床应用的发展趋势,其需要准确度高和快速的测试,从而有效地消除传统医学的反复试验和错误。同时,临床医师、病理医师和检验医师应知道,任何试验都存在优势和不足。对于不确定的甲状腺结节,必须综合考虑所有临床资料和实验室结果才能做出最终决策。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] CIBAS E S, ALI S Z. The 2017 bethesda system for reporting thyroid cytopathology[J]. J Am Soc Cytopathol, 2017, 6(6): 217-222.
- [3] LI X, LI E, DU J, et al. BRAF mutation analysis by ARMS-PCR refines thyroid nodule management[J]. Clin Endocrinol, 2019, 91(6): 834-841.
- [4] PRETE A, BORGES DE SOUZA P, CENSI S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 102-105.
- [5] LI D D, ZHANG Y F, XU H X, et al. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2015, 20: 1068-1078.
- [6] ORIM F, BYCHKOV A, SHIMAMURA M, et al. Thyrotropin signaling confers more aggressive features with higher genomic instability on BRAF (V600E)-induced thyroid tumors in a mouse model[J]. Thyroid, 2014, 24(3): 502-510.
- [7] ZHANG Z, LIU D, MURUGAN A K, et al. Histone deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(2): 161-173.
- [8] TAVARES C, MELO M, CAMESELLE-TEIJEIRO J M, et al. Endocrine tumours: genetic predictors of thyroid cancer outcome [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(4): R117-R126.
- [9] LI X J, MAO X D, CHEN G F, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16343.
- [10] NIKIFOROV Y E, OHORI N P, HODAK S P, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3390-3397.
- [11] SU X, JIANG X, XU X, et al. Diagnostic value of BRAF (V600E)-mutation analysis in fine-needle aspiration of thyroid nodules: a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2495-2509.
- [12] ZHANG Q, LIU S Z, ZHANG Q, et al. Meta-analyses of association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(2): 763-776.
- [13] YAN C, HUANG M, LI X, et al. Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid

- carcinoma[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 988-996.
- [14] ABDULLAH M I, JUNIT S M, NG K L, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(3): 450-460.
- [15] HAROON A L, RASHEED M R, XU B. Molecular alterations in thyroid carcinoma[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(4): 921-930.
- [16] SPIRINA L V, CHIZHEVSKAYA S Y, KONDAKOVA I V. Molecular profiling of follicular variant of papillary thyroid cancer[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 169(1): 85-88.
- [17] CLINKSCALES W, ONG A, NGUYEN S, et al. Diagnostic value of RAS mutations in indeterminate thyroid nodules[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(3): 472-479.
- [18] KHAN M, QADRI Q, MAKHDOOMI M, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 507-513.
- [19] USHENKOVA L N, KOTEROV A N, BIRYUKOV A P. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma [J]. Radiat Biol Radioecol, 2015, 55(4): 355-388.
- [20] IGLESIAS M L, SCHMIDT A, GHUZLAN A A, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review[J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(2): 180-187.
- [21] GOLDNER W S, ANGELL T E, MCADOO S L, et al. Molecular variants and their risks for malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules [J]. Thyroid, 2019, 29(11): 1594-1605.
- [22] ALEXANDER E K, KENNEDY G C, BALOCH Z W, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8): 705-715.
- [23] BRAUNER E, HOLMES B J, KRANE J F, et al. Performance of the afirma gene expression classifier in hurthle cell thyroid nodules differs from other indeterminate thyroid nodules[J]. Thyroid, 2015, 25(7): 789-796.
- [24] NOURELDINE S I, OLSON M T, AGRAWAL N, et al. Effect of gene expression classifier molecular testing on the surgical decision-making process for patients with thyroid nodules[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(12): 1082-1088.
- [25] NIKIFOROV Y, CARTY S, CHIOSEA S, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay[J]. Cancer, 2014, 120(23): 3627-3634.
- [26] NIKIFOROV Y E, CARTY S E, CHIOSEA S I, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology[J]. Thyroid, 2015, 25(11): 1217-1223.
- [27] NIKIFOROVA M, MERCURIO S, WALD A, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules[J]. Cancer, 2018, 124(8): 1682-1690.
- [28] RUANPENG D, CHEUNG PASITPORN W, THONG-PRAYOON C, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) on cytological diagnosis and thyroid cancer prevalence[J]. Endocr Pathol, 2019, 30(3): 189-200.
- [29] LAU R, PAULSEN J, BRANDLER T, et al. Impact of the reclassification of "noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma" to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" on the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a large academic institution's experience [J]. Am J Clin Pathol, 2017, 149(1): 50-54.
- [30] NAJAFIAN A, NOURELDINE S, AZAR F, et al. RAS mutations, and RET/PTC and PAX8/PPAR-gamma chromosomal rearrangements are also prevalent in benign thyroid lesions: implications thereof and a systematic review[J]. Thyroid, 2017, 27(1): 39-48.

(收稿日期: 2020-08-19 修回日期: 2021-01-17)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.042

新生儿血小板减少症研究进展

陈妍如 综述, 史源[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400010

关键词: 新生儿; 血小板减少; 血小板输注

中图法分类号: R722.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1167-05

新生儿血小板减少症(NTP)是新生儿常见的出血性疾病,其发病率占有所有新生儿的1%~5%,但在

[△] 通信作者, E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn.

本文引用格式: 陈妍如, 史源. 新生儿血小板减少症研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1167-1171.