



诊断病理学杂志
Chinese Journal of Diagnostic Pathology
ISSN 1007-8096,CN 11-3883/R

《诊断病理学杂志》网络首发论文

- 题目：甲状腺钙化对病理诊断的影响及时间梯度脱钙法的应用价值
作者：刘诗文，郭婧薇，沈西华，杨翠萍，王毅训，齐伟杰，郑玉琴，庞楠楠
收稿日期：2025-06-30
网络首发日期：2025-10-29
引用格式：刘诗文，郭婧薇，沈西华，杨翠萍，王毅训，齐伟杰，郑玉琴，庞楠楠. 甲状腺钙化对病理诊断的影响及时间梯度脱钙法的应用价值[J/OL]. 诊断病理学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/11.3883.R.20251028.1848.008>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

甲状腺钙化对病理诊断的影响及时间梯度脱钙法的应用价值

刘诗文, 郭婧薇, 沈西华, 杨翠萍, 王毅训, 齐伟杰, 郑玉琴, 庞楠楠*

石河子大学第一附属医院病理科, 新疆 石河子 832000

[摘要] 目的 系统探讨甲状腺钙化与乳头状癌(PTC)的关联性、其对免疫组化标志物表达的影响，并评估表面脱钙技术在解决术中冰冻诊断难题中的价值与优化方案。**方法** 回顾性分析451例甲状腺手术病例，通过 χ^2 检验分析钙化与甲状腺乳头状癌的相关性；检测Galectin-3、CD56、Ki-67表达差异；对含钙化新鲜组织行表面脱钙实验，评估脱钙时间对冰冻切片质量及细胞形态的影响。**结果** 与恶性关联：钙化组甲状腺乳头状癌占比显著高于无钙化组。免疫组化特征：CD56缺失对钙化癌特异性达100%；Galectin-3敏感性高但特异性低；Ki-67>5%在无钙化癌中比例更高。脱钙实验：脱钙时间延长改善切片质量，肿瘤细胞形态特征大部分消失；脱钙后石蜡切片及免疫组化未受影响。**结论** 钙化是甲状腺乳头状癌的重要指标；“时间梯度脱钙-双冰冻切片比对法”能有效平衡切片质量与细胞形态保存，为提高钙化甲状腺术中冰冻诊断的准确性提供了系统性解决方案。

[关键词] 甲状腺钙化；术中冰冻；脱钙技术；诊断准确性

Impact of thyroid calcification on pathological diagnosis and its value of time-gradient decalcification

LIU Shi-wen, GUO Jing-wei, SHEN Xi-hua, YANG Cui-ping, WANG Yi-xun, QI Wei-jie, ZHENG Yu-qin, PANG Nan-nan

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, China

Corresponding author: PANG Nan-nan (E-mail: 307115548@qq.com)

Abstract: **Objective** To systematically explore the association between thyroid calcification and papillary thyroid carcinoma (PTC), its impact on the expression of immunohistochemical markers, and to evaluate the value and optimization schemes of surface decalcification techniques in addressing diagnostic challenges of intraoperative frozen section. **Methods** A retrospective analysis of 451 thyroid surgery cases was conducted. The correlation between calcification and PTC was analyzed using the χ^2 test. The expression differences of Galectin-3, CD56, and Ki-67 were examined. A surface decalcification experiment was performed on fresh calcified tissues to assess the impact of decalcification time on frozen section quality and cellular morphology. **Results** Association analysis between calcification and malignancy showed that the proportion of PTC in the calcification group was significantly higher than in the non-calcification group. Immunohistochemically, the absence of CD56 showed 100% specificity for PTC with calcification; Galectin-3 had high sensitivity but low specificity; Ki-67 >5% was more commonly detected in PTC without calcification. Decalcification experiment revealed that prolonged decalcification time improved section quality, but morphological features of most tumor cells were lost. Decalcification did not affect paraffin sectioning or immunohistochemical results. **Conclusion** Thyroid calcification is an important indicator of PTC. The 'time-gradient decalcification and twice frozen sections' can effectively balance section quality and cell morphology preservation, providing a systematic solution to improve the accuracy of intraoperative frozen diagnosis of calcified

基金项目：兵团英才骨干项目（No:CZ001248）；*通讯作者：庞楠楠，E-mail:307115548@qq.com

thyroid lesions.

Key words: Thyroid calcification; Intraoperative frozen section; Decalcification technique; Diagnostic accuracy

甲状腺肿瘤是头颈部常见的一种内分泌病变，近些年其发病率逐渐升高，已经引起了人们的极大关注，在公共卫生领域属于重要的问题之一^[1-3]，虽然超声检查作为甲状腺病变早期筛查的首选，能有效识别结节、血流分布和钙化等关键影像学特征，有研究发现甲状腺钙化灶（特别是直径<2 mm 的微钙化）与甲状腺肿瘤恶性风险呈显著正相关^[4-6]。但是病理诊断是判断疾病的性质，“金标准”为临床确诊提供确切的良恶性依据，并且是制订个体化诊疗方案的重要依据。为了进一步探索钙化的特征与甲状腺疾病的精准诊断有关的意义，本研究以 2024 年本院收治的 451 例甲状腺手术标本为对象，回顾性收集术前全部患者的超声及影像学资料，并根据术后的病理结果及免疫组化、分子病理等检查对钙化的相关特点进行判读分析。

作为恶性肿瘤诊断的一个重要预警指标，钙化已经被临幊上广泛应用，并取得了较好的临幊应用价值。但是目前临幊上，在进行甲状腺钙化的病理诊断时往往面临技术难题^[7, 8]，存在因为钙化问题而产生的切片困难、细胞结构不清的问题，在临幊上使用术中快速冰冻病理检查时也有 10% 的甲状腺冰冻术中病理出现了由于钙化问题而导致的诊断有误的情况发生^[9-11]。因此，本研究旨在通过一个系统的研究路径解决上述难题：首先，明确钙化与甲状腺乳头状癌（PTC）的关联性，确立其临幊预警价值；其次，探索钙化对关键免疫标志物表达的影响，为诊断提供分子依据；最终，针对钙化导致的制片困难，评估并优化表面脱钙技术，以形成一套完整的术中冰冻诊断优化策略，详细的方法和结果见正文部分。

1 材料与方法

1.1 研究对象 石河子大学第一附属医院于 2024 年 1 月至 2024 年 12 月收治的接受病理科检查甲状腺病变患者 451 例，取出其中没有固定的甲状腺病变钙化部分组织进行冷冻处理。

本研究经石河子大学第一附属医院科技伦理委员会伦理审查批准（伦理审查号：KJ2025-337-02）。

1.2 仪器及试剂

1.2.1 仪器 Milestone 速冻包埋仪，Leica CM1950 冰冻切片机，日本羽毛一次性刀片，海伦载玻片，DAKO 全自动染色机，Leica 2245 石蜡切片机，北京中杉全自动免疫组化机。

1.2.2 试剂 无水乙醇，二甲苯（天津化工厂），DAKO 苏木素伊红染色剂，5% 硝酸，免疫组织化学一抗、二抗试剂和 DAB 染液等试剂均购自北京中山金桥生物技术公司。

1.3 方法 选取新鲜含有钙化的甲状腺组织（通过术前超声检查确认钙化程度相似，均为散在点状微钙化，单个钙化灶直径不超过 0.5 cm），取材（取材大小 0.2~0.3 cm）后部分组织 Milestone 速冻包埋仪处理，处理好的冰冻托放入 LeicaCM1950 冰冻切片机进行切片，切片厚度为 5 μm，留取一张未脱钙切片，将组织滴加 5% 硝酸进行表面脱钙，分别在脱钙时间为 1, 3, 5 min 时再次切片，根据脱钙时间的长短进行分组，1 组未脱钙，2 组脱钙 1 min, 3 组脱钙 3 min, 4 组脱钙 5 min，将各组切片放入冰冻快速染色机进行 HE 染色，由病理医生镜下进行分组阅片对比，评估不同表面脱钙时间对甲状腺组织和细胞影响；将冰冻后的组织进行固定，脱水，包埋，行石蜡切片，放入 DAKO 全自动染色机进行染色，成片后由高年资

医师进行阅片，观察冰冻切片时进行组织表面脱钙是否会对后续石蜡切片 HE 染色造成影响；部分组织固定脱水行石蜡制片，与冰冻脱钙后的石蜡切片一同进行全自动免疫组化机进行免疫组化染色，由高年资医师进行镜下判读分析。Galectin-3 和 CD56 为胞质着色，Ki-67 为胞核着色。

1.4 统计方法 本研究采用 SPSS 22.0 进行数据分析。计量资料符合正态分布时以均数±标准差表示，组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），方差不齐时采用 Welch 校正；计数资料以 n （%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 ROC 曲线评估诊断效能，多重比较经 Bonferroni 校正。所有统计检验均为双侧， $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料（表 1） 本研究基于 451 例手术切除的甲状腺标本，根据病理诊断结果进行分组：钙化甲状腺癌 151 例：其中甲状腺乳头状 149 例，占 33.5%（其中经典型 133 例（占 89.2%）、滤泡亚型 16 例（占 10.8%）），甲状腺髓样癌 2 例；无钙化甲状腺乳头状癌 204 例，占 45.2%（其中经典型 193 例（占 94.2%）、滤泡亚型 11 例（占 5.8%））；钙化甲状腺非癌病变，23 例，占 5.1%（结节性甲状腺肿 22 例、淋巴细胞甲状腺炎 1 例）；无钙化甲状腺非癌病变，73 例，占 16.2%（其中结节性甲状腺肿 72 例、淋巴细胞甲状腺炎 1 例）。各组间患者的年龄与性别分布无显著差异 ($P>0.05$)。（因甲状腺髓样癌标本量仅 2 例，无法进行亚组统计分析，后续研究实际例数为 449 例）

表 1 患者基本特征

组别	样本量 (n)	平均年龄 (岁)	性别占比 (男: 女)
钙化甲状腺乳头状癌	149	52.3 ± 12.1	46:103
乳头状癌经典型	133		40:93
乳头状癌滤泡亚型	16		6:10
甲状腺髓样癌	2		2:0
无钙化甲状腺乳头状癌	204	48.7 ± 15.3	76:128
乳头状癌经典型	193		74:119
乳头状癌滤泡亚型	11		2:9
钙化非癌甲状腺病变	23	57.6 ± 14.8	6:17
结节性甲状腺肿	22		6:16
淋巴细胞甲状腺炎	1		0:1
无钙化非癌甲状腺病变	73	50.1 ± 16.4	16:57
结节性甲状腺肿	72		16:56
淋巴细胞甲状腺炎	1		0:1
合计	451	52.2 ± 15.1	146: 305

2.2 钙化与甲状腺乳头状癌的临床病理关联（表 2） 钙化组甲状腺乳头状癌总体发生率显著高于无钙化组（86.6% vs 73.6%， $P<0.01$ ）；钙化组中经典型乳头状癌占比更高（77.3% vs 69.7%， $P<0.05$ ），钙化组中滤泡亚型乳头状癌占比更高（9.3% vs 4%， $P<0.05$ ）；钙化组非癌性病变比例显著低于无钙化组（13.4% vs 26.4%， $P<0.01$ ）；甲状腺钙化与甲状腺乳头状癌之间存在相关性（ $\chi^2=12.37$ 、 $P<0.01$ ）。进一步 Phi 系数分析表明，钙化组甲状腺乳头状癌的发生率更高，差异具有统计学意义（Phi=0.166， $P<0.05$ ）。

表 2 钙化与甲状腺乳头状癌的临床病理关联

分组	钙化组 (n=172)	无钙化组 (n=277)	合计 (n=449)	P 值
甲状腺乳头状癌	149 (86.6%)	204 (73.6%)	353	<0.01
经典型	133 (77.3%)	193 (69.7%)	326	<0.05
滤泡亚型	16 (9.3%)	11 (4%)	27	<0.05
非癌病变	23 (13.4%)	73 (26.4%)	96	<0.01

2.3 钙化对免疫组化标志物表达及诊断效能的影响

2.3.1 同甲状腺组织免疫组化表型阳性率的对比分析（表 3） 经典型乳头状癌特征：钙化型和无钙化型均高表达 Galectin-3（钙化 97.0% vs 无钙化 96.4%）、钙化型 CD56 表达阳性率略低于无钙化型（钙化 22.6% vs 无钙化 26.9%）、钙化型 Ki-67>5% 比例显著低于无钙化型（7.5% vs 17.1%）；滤泡亚型特征：钙化型和无钙化型均高表达 Galectin-3（钙化 100% vs 无钙化 90.9%）、钙化型 CD56 表达阳性率高于无钙化型（钙化 31.2% vs 无钙化 18.2%）、钙化型 Ki-67>5% 阳性比例明显低于无钙化型（钙化 0% vs 无钙化 18%），差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 不同甲状腺组织免疫组化表型阳性率的对比分析

分组	钙化甲状腺乳头状癌 (经典型 n=133)	钙化甲状腺乳头状癌 (滤泡亚型 n=16)	无钙化甲状腺乳头状癌 (经典型 n=193)	无钙化甲状腺乳头状癌 (滤泡亚型 n=11)	钙化非癌甲状腺病变 (n=23)	无钙化非癌甲状腺病变 (n=73)	P 值
Galectin-3	129 (97%)	16 (100%)	186 (96.4%)	10 (90.9%)	14 (60.9%)	18 (23.1%)	<0.01
CD56	30 (22.6%)	5 (31.2%)	52 (26.9%)	2 (18.2%)	23 (100%)	72 (98.6%)	<0.01
Ki-67>5%	10 (7.5%)	0 (0%)	33 (17.1%)	2 (18%)	1 (4.3%)	0 (0%)	<0.05

2.3.2 Galectin-3、CD56、Ki-67>5% 标志物在甲状腺乳头状癌中的诊断效能（表 4）

Galectin-3：无钙化病变 AUC 高于钙化病变 AUC（无钙化 0.92 vs 钙化 0.79）其敏感性为 95.6% 特异性为 76.7%；CD56：钙化病变 AUC 略高于无钙化病变 AUC（钙化 0.88 vs 无钙化 0.85）其敏感性为 76.8% 特异性为 100%；Ki-67>5%：无钙化病变 AUC 高于钙化病变 AUC（无钙化 0.81 vs 钙化 0.68）其敏感性为 17.2% 特异性为 100%。

表 4 Galectin-3、CD56、Ki-67>5% 标志物在甲状腺乳头状癌中的诊断效能

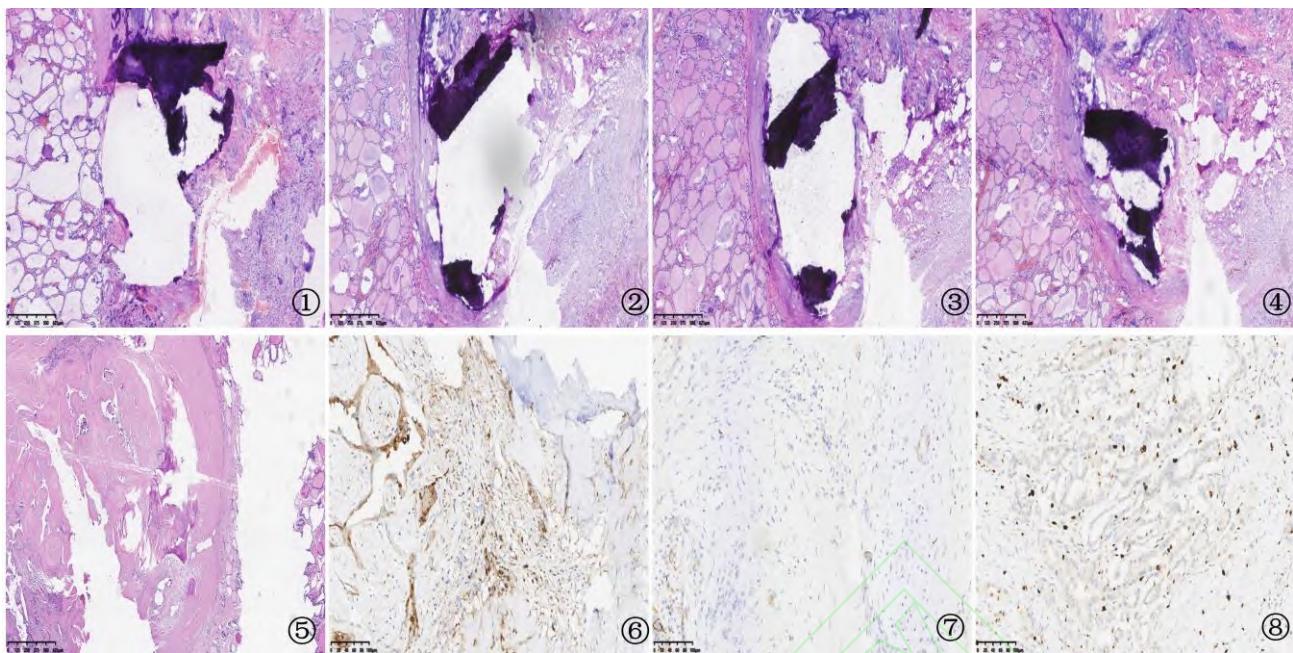
标志物	AUC (钙化病变)	敏感性	特异性	AUC (无钙化病变)	敏感性	特异性

Galectin-3	0.79	98.0%	39.1%	0.92	95.6%	76.7%
CD56	0.88	76.8%	100%	0.85	73.5%	98.6%
Ki-67>5%	0.68	9.3%	95.7%	0.81	17.2%	100%

2.4 表面脱钙技术对冰冻切片质量的优化与风险分析（表5、图①～图⑧） 20例含钙化新鲜甲状腺组织（通过术前超声检查确认钙化程度相似，均为散在点状微钙化，单个钙化灶大小不超过0.5 cm）进行时间梯度冰冻表面脱钙实验，实验结果如下：未脱钙组：冰冻切片显示明显的刀痕和组织缺失，部分病例出现组织破碎，影响病理诊断准确性；脱钙1分钟组：切片质量未见明显改善，镜下观察显示正常细胞染色清晰、结构完整，但肿瘤细胞特征性结构大部分消失仅能看到部分残影、着色不清，影响良恶性判断；脱钙3分钟组：切片质量较1分钟组略有改善，但仍存在组织钝感，提示钙化未完全去除，肿瘤细胞形态学特征与1 min组相同；脱钙5 min组：切片质量显著改善，无明显顿挫感，提示钙化影响降低，肿瘤细胞形态学特征1分钟组相同。得出结论：微小型钙化组织术中冰冻时脱钙是可行的，可以缓解因钙化带来的组织缺失与切片困难，正常细胞染色无影响，但新鲜甲状腺癌细胞对强酸脱钙剂敏感性较高，会导致细胞形态特征部分消失，细胞核着色不清。对经过表面脱钙的冰冻组织进行后续石蜡制片和HE染色观察显示：组织结构完整清晰，无明显异常；染色质量良好，未见冰冻脱钙相关影响；免疫组化结果由高年资医师镜下观察组织结构完整清晰，染色质量良好，未见冰冻脱钙相关影响。因此可以得出结论：冰冻切片前的表面脱钙，不会对后续石蜡切片与免疫组化的诊断质量产生负面影响。

表5 时间梯度甲状腺组织冰冻表面脱钙实验

脱钙时间	切片质量	正常细胞表现	肿瘤细胞表现
未脱钙	刀痕及组织缺失，部分组织破碎	染色清晰，结构完整	染色清晰，结构完整
1 min	刀痕与组织缺失情况无改善	染色清晰，结构完整	特征性结构部分消失，着色不清，影响良恶性判断
3 min	较1 min组略有改善，但仍存在钝感，提示钙化未完全去除	染色清晰，结构完整	特征性结构部分消失，着色不清，影响良恶性判断
5 min	显著改善，无明显顿挫感，提示钙化影响降低	染色清晰，结构完整	特征性结构部分消失，着色不清，影响良恶性判断



图①. 无脱钙冰冻切片 HE, $\times 40$ 图②. 脱钙 1 分钟冰冻切片 HE, $\times 40$ 图③. 脱钙 3 分钟冰冻切片 HE, $\times 40$ 图④. 脱钙 5 分钟冰冻切片 HE, $\times 40$ 图⑤. 冰冻脱钙后石蜡切片 HE, $\times 40$ 图⑥. Galectin-3 EnVision 法, $\times 200$ 图⑦. CD56 EnVision 法, $\times 200$ 图⑧. Ki-67 EnVision 法, $\times 200$

3 讨论

3.1 钙化与甲状腺乳头状癌相关性 钙化是甲状腺癌的重要影像学特征，关于钙化的病理机制以及其与甲状腺癌分子标志物之间的关系研究一直是重点，本研究通过回顾性分析发现甲状腺钙化灶与甲状腺乳头状癌之间具有显著的相关性。我们的研究首先证实了钙化是 PTC 的重要风险指标，这凸显了在术中冰冻中准确诊断钙化结节的重要性。然而，钙化本身给制片和诊断带来了技术挑战。在确认钙化临床意义的基础上，通过 Galectin-3、CD56、Ki-67 在甲状腺乳头状癌钙化和非钙化灶中的差异表达，提示钙化性 PTC 可能具有不同的生物学背景，为临床上的诊断和鉴别诊断提供新的思路，以及辅助指导临床的治疗工作。

Galectin-3(半乳糖凝集素-3)是 β -半乳糖苷结合蛋白，属于凝集素家族成员，参与调控免疫调节、细胞黏附、增殖、凋亡及炎症等生物学过程。Galectin-3 是病理学诊断的重要标志物，在甲状腺肿瘤中是十分有价值的鉴别指标^[12, 13]，但是对于钙化甲状腺组织，Galectin-3 存在很低的特异性，在诊断钙化甲状腺时要注意出现假阳性；CD56（神经细胞黏附分子，NCAM）是细胞表面糖蛋白，属免疫球蛋白超家族成员，主要分布在神经组织、NK 细胞以及某些神经内分泌细胞上。CD56 在病理诊断上是一个重要的免疫组化指标，对多个部位的多种肿瘤具有良好的鉴别意义，在甲状腺癌中常表现为缺乏，且具有较高的特异性和较高的敏感性^[14, 15]。本次研究发现 CD56 缺失在钙化乳头状癌中具有高度特异性，说明其作为恶性标记物的可靠性较高。Ki-67 为一种核蛋白，主要用于表示细胞增殖活性，能够对肿瘤的诊断、预后判断有重要作用。本研究结果显示，Ki-67 在甲状腺乳头状癌中的表达具有显著差异，尤其是在钙化和无钙化病变之间：Ki-67>5%在无钙化甲状腺乳头状癌中的比例更高，这一数据提示，在无钙化甲状腺乳头状癌中可能具有更强的增殖活性，其生物学行为可能更具侵袭性，在临床中对于超声结果中未发现钙化但 Ki-67>5%的甲状腺结节应提高警惕，考虑更积极的治疗策略^[16, 17]。

3.2 甲状腺术中冰冻脱钙实验可提高诊断准确率 甲状腺术中冰冻切片病理诊断作为近年来甲状腺疾病诊断的重要检查之一^[18, 19], 由于其时限性, 钙化一直是造成制片困难的重要原因之一^[20, 21], 而通过之前的回顾性分析更一步证实了钙化与甲状腺乳头状癌有很高的正相关性, 解决钙化在术中冰冻对病理诊断的影响成为了难题, 何理等学者证明了脱钙技术在术中冰冻中的应用是可行的^[22], 考虑到甲状腺钙化多为微小型, 脱钙液对于未固定的组织细胞影响较大, 吴丽娜等学者认为表面脱钙对于组织影响较小^[23], 基于此本研究后续进行了甲状腺冰冻表面脱钙实验, 为了提高术中冰冻甲状腺脱钙后病理诊断的可靠性, 本研究设想了“时间梯度脱钙-双冰冻切片比对法”来减少误诊的概率, 该方法优势在于保留了常规切片作为基准参照, 通过差异对比发现潜在假阴性区域, 这符合病理诊断中的“双重确认”原则; 因术中冰冻时间有限, 在时间方面的成本也在可接受范围; 仅使用常规病理设备就可做到, 并不需要添置新机器; 操作流程易于标准化, 该方法的缺点在于对技师的熟练度要求较高, 对弥漫性钙化效果有限。目前临幊上常用的脱钙剂主要有: 强酸性(硝酸、盐酸、硫酸等); 弱酸性(甲酸、乙酸及一些符合脱钙剂等); 融合剂(EDTA)^[24, 25]。由于冰冻时限性强, 本研究选择了强酸脱钙液, 造成了甲状腺癌细胞形态特征的部分缺失, 希望进一步尝试改良脱钙液, 降低制片难度提高诊断准确率。

综上所述, 本研究发现, 甲状腺钙化与 PTC 密切相关, 且此类癌灶表现出 CD56 缺失特异性高、Ki-67 增殖指数偏低等独特的免疫表型。针对钙化导致的术中冰冻诊断难题, 表面脱钙技术可改善切片质量, 但会部分损失细胞形态。因此, 我们推荐的‘时间梯度脱钙-双冰冻切片比对法’作为一种审慎的实践策略, 能有效提升诊断准确性, 具有重要的临床推广价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] 高天舒, 倪青. 甲状腺结节病证结合诊疗指南(2022) [J]. 中医杂志, 2023, 64(4): 425-32. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.04.020
- [2] 李玉殊, 单忠艳. 甲状腺结节: 精准诊断指导个体化治疗 [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(06): 531-4. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240409-00223
- [3] WANG Q, YU B, ZHANG S, et al. Papillary Thyroid Carcinoma: Correlation Between Molecular and Clinical Features [J]. Molecular diagnosis & therapy, 2024, (5): 28. DOI: 10.1007/s40291-024-00721-1 PMID: 38896179; PMCID: PMC11349796
- [4] 谢雅娜, 李兵, 冀建峰, et al. 非结节性甲状腺内微钙化与甲状腺癌的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.01.022
- [5] YE M, WU S, ZHOU X W, WENJUN. Association between macrocalcification and papillary thyroid carcinoma and corresponding valuable diagnostic tool: retrospective study [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2023, 21(1). DOI: 10.1186/s12957-023-03016-7. PMID: 37194091; PMCID: PMC10186772
- [6] ZHANG R, WANG X, XIAO M, et al. The value of non-punctate echogenic foci in the ultrasonic diagnosis of thyroid nodules [J]. Endocrine, 2025, 88(1): 223-33. DOI: 10.1007/s12020-024-04152-0. PMID: 39798066
- [7] LIU Q, MA D, WANG Y, et al. Is classic papillary thyroid carcinoma definitely an "indolent cancer"?—a case of locally advanced classic occult papillary thyroid carcinoma: a case report [J]. AME 病例报告, 2025, 09(01): 10-. DOI: 10.21037/acr-24-81. PMID: 39866249; PMCID: PMC11759926
- [8] 余萱玺, 龙秀荣, 张学平. 术中冰冻切片检查用于甲状腺微小乳头状癌诊断中的准确性分析 [J]. 生命科学仪器, 2024, 22(1): 165-7. DOI: 10.11967/2024220254
- [9] 王明伟, 杨家莉, 张盛, et al. 甲状腺冷冻切片流程中的技术要点 [J]. 诊断病理学杂志, 2023, (007): 030. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.07.024

- [10] 骆鹏飞, 王雨. 术中冰冻在 Bethesda VI类甲状腺结节患者手术方式选择中的价值 [J]. 中国微创外科杂志, 2025, 25(2): 70-4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2025.02.002
- [11] ULUDAG M, CETINOGLU I, UNLU M T, et al. The Role of Frozen Section Examination in Thyroid Surgery [J]. Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2023, 57(4): 10. DOI: 10.14744/SEMB.2023.91129 PMID: 38268652;PMCID: PMC10805043
- [12] 黄力营, 林清群, 凌雪君, et al. CD56,Galectin-3,CK19 及 HBME-1 蛋白在诊断甲状腺乳头状微小癌和非典型滤泡上皮增生中的价值 [J]. 广东医学, 2021, 42(10): 5. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20202448
- [13] ABOUELFADL D M, SHABANA M E, SOLIMAN A S A, et al. Evaluation of the immunohistochemical expression of Nrf2, galectin-3, and CK19 in papillary thyroid carcinoma and its mimics [J]. Egyptian Journal of Pathology, 2025, 44(2): 150-8.DOI: 10.4103/egjp.egjp_34_24
- [14] CHANDRAKUMARI A S, SINGARAVELU S L D, SINHA P. The Role of CD56, HBME-1, and CK19 Immunohistochemical Markers in the differential Diagnosing of Thyroid Neoplasms [J]. Nigerian Medical Journal, 2024, 65(5). DOI: 10.60787/nmj-v65i3.509.PMID: 39633686;PMCID: PMC11612330
- [15] 文昊, 耿中利. CK-19,CD-56 在甲状腺乳头状癌和癌旁组织中的表达的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19710-5. DOI: 10.12677/ACM.2023.13122774
- [16] CAMILO L P, VIANNA P, ALVES V A F, et al. Evaluation of epithelial-to-mesenchymal transition and Ki-67 index in aggressive papillary thyroid cancer [J]. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2025, 91(1). DOI: 10.1016/j.bjorl.2024.101510. PMID: 39388828;PMCID: PMC11497440
- [17] KHUZAINI K, SAHUDI S, SUSILO D H. Relationship between the expression of Ki-67 and distant metastases in patients with well-differentiated thyroid cancer [J]. bali medical journal, 2023, 13(2): 634-8. DOI: 10.15562/bmj.v13i2.5092
- [18] LIU T, MENG K, ZHU Y, et al. Clinical Treatment Status of Papillary Thyroid Microcarcinoma [J]. Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy, 2025, 9(1): 41-6. DOI: 10.37015/AUDT.2025.240027
- [19] 邓畅, 杨志欣, 苏新良. 甲状腺乳头状癌复发及持续状态再次手术临床分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17(06): 724-8. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2021.000889
- [20] 崔艳梅, 张洪生, 王丽, et al. 甲状腺术中冰冻与术后病理诊断不一致性的临床病理分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(01): 14-7. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.01.004
- [21] 郭雪洁, 郑雪晨. 探讨冰冻病理技术在甲状腺乳头状癌(PTC)诊断中的应用效果 [J]. 健康之友, 2025, (2).DOI: 10.3969/j.issn.1002-8714.2025.02.060
- [22] 何理, 曹阳, 余波, et al. 骨肿瘤组织在冷冻切片制片技术中的应用 [J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(12): 1142-3. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.12.024
- [23] 吴丽娜, 张玲娜, 翁寿向, et al. 甲状腺组织脱钙方式对 HE 染色、免疫组织化学检测结果及核酸质量的影响 [J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(1): 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2020.01.018
- [24] 朱灵华, 刘庆宏. 三种脱钙液对骨组织表面脱钙效果的比较 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(1): 117-8. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.01.026
- [25] 李三恩, 石晨曦, 程丽丽, et al. 两种脱钙液对骨髓穿刺组织 DNA 质量的影响比较 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(8): 1006-8. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.08.026

(收稿日期: 2025-06-30)