

甲状腺微小乳头状癌术前诊断的研究进展

王亚茜¹, 王晓武^{2*}, 马志军²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院乳腺甲状腺肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月2日; 录用日期: 2022年5月19日; 发布日期: 2022年6月8日

摘要

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)早期易发生淋巴结转移, 增加了肿瘤复发的风险, 是影响患者预后的独立危险因素, 且影响手术方式及术后综合方案的制定, 因此早期发现及诊断对其具有重要意义。常用的术前诊断方法包括超声、超声造影、超声引导下细针穿刺活检(US-FNAB)、CT等, BRAF基因检测作为近几年新出现的检查手段, 很大程度上提高了PTMC的术前诊断率。本文对不同的术前诊断方法作一综述, 为临床合理选择辅助检查提供参考。

关键词

甲状腺微小乳头状癌, 术前诊断, 影像学检查, 基因检测

Advances in Preoperative Diagnosis of Papillary Thyroid Microcarcinoma

Yaxi Wang¹, Xiaowu Wang^{2*}, Zhijun Ma²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Breast and Thyroid Neoplasms, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 2nd, 2022; accepted: May 19th, 2022; published: Jun. 8th, 2022

Abstract

Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is prone to lymph node metastasis in the early stage, which increases the risk of tumor recurrence, is an independent risk factor affecting the prognosis of patients, and affects the mode of operation and the formulation of postoperative comprehensive plan, so early detection and diagnosis are of great significance. The commonly used preopera-

*通讯作者。

tive diagnosis methods include ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, ultrasound-guided fine needle biopsy (US-FNAB), CT and so on. As a new examination method in recent years, BRAF gene detection has greatly improved the preoperative diagnosis rate of PTMC. This article reviews different preoperative diagnostic methods in order to provide reference for clinical reasonable selection of auxiliary examination.

Keywords

Papillary Thyroid Microcarcinoma, Preoperative Diagnosis, Imaging Examination, Gene Detection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺微小乳头状癌(PTMC)是近年来世界范围内发病率增长较快的恶性肿瘤之一,世界卫生组织(WHO)将病灶最长径 ≤ 1.0 cm 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)定义为 PTMC。其临床特征是无典型临床症状,发病极为隐匿,但有较高的淋巴结转移风险和多中心性[1],因此早期临床诊断非常重要,对改善患者预后具有积极意义,且为临床规范化治疗提供指导依据。

2. 超声检查(US)

US 具有空间分辨率高、软组织分辨率高、经济、无创、无辐射等优点,是 PTMC 首选的影像检查方法。甲状腺超声检查技术一直在不断发展,Horvath 等[2]于 2009 年第一次提出建立甲状腺影像报告与数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS),该系统定义了 10 种超声征象(形状、纵横比、回声、内部结构、后方回声改变、边缘、边界、有无囊性变、钙化和血流),根据结节超声征象表现将其恶性危险度定义了 6 个危险级别。之后部分学者也相继提出了不同的评价系统:Kwak 等[3]认为利用可疑恶性结节的超声征象的数目行甲状腺结节的恶性度分级是一种实用、便捷的甲状腺影像报告与数据系统,超声上重要的可疑恶性征象包括:结节的实性成分、回声混杂、显著的混合性回声、微分叶、边缘不规则、微小钙化和长卵圆形。Yang 等[4]建立量化分级系统,该系统可使超声报告更加客观化、规范化和标准化,可用于临床评估甲状腺结节的恶性风险度。US 的不同评价系统各有其优缺点,目前被广泛接受和采用的分类系统是 TI-RADS。该系统利用可疑恶性结节的超声征象的数目将结节恶性度分为 6 级(见表 1),该系统使用的 5 种恶性可疑征象包括:实质性;低回声或极低回声;边界模糊、细小分叶或形状不规则;微钙化;纵横比 > 1 。因此,PTMC 行术前超声检查要重视以上几项恶性征象,这具有重大的临床意义。

3. 超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)

CEUS 可对甲状腺占位性病变更作出定性诊断,及时检查肿瘤内微循环的灌注情况,弥补了传统超声在显示微血管方面的不足[5]。研究[6]发现 PTMC 主要造影特征如下:进展缓慢、向心性强化、不均匀强化、达高峰时呈等或低强化、增强后结节增大或缩小、边界不清、结节周围未见环形强化。病理显示,PTMC 标本坚硬、呈灰白色,中心和边缘常伴有瘢痕钙化或纤维化,造影剂的微泡很少进入瘢痕钙化和纤维化组织,导致造影剂进展缓慢、血供不足的低强化状态[7]。人体正常甲状腺血管丰富,注射造影剂

后呈快速、均匀、高强度模式，而 PTMC 造影显示低或等强化正好作为鉴别诊断的参考[8]。但 CEUS 对直径 $< 5 \text{ mm}$ 的病灶检出具有局限性，因此在诊断 PTMC 时需要结合其他影像学检查综合评定。

Table 1. Ti-RADS rating scale

表 1. TI-RADS 分级量表

分类	评价	恶性风险
1 级	甲状腺腺体正常	0
2 级	良性结节	0
3 级	良性结节可能性大	$< 5\%$
4 级	4a 具有 1 项超声恶性征象	$5\% \sim 10\%$
	4b 具有 2 项超声恶性征象	$10\% \sim 50\%$
	4c 具有 3 或 4 项超声恶性征象	$50\% \sim 85\%$
5 级	恶性结节可能性大，具有 > 4 项超声恶性征象	$85\% \sim 100\%$
6 级	经病理证实的恶性病变	无

4. 超声弹性成像(Ultrasonic Elastography, UE)

UE 是近几年出现的新技术，对甲状腺良恶性病变的鉴别诊断具有指导意义[9]，其根据图像颜色的不同来显示组织的硬度信息，并通过弹性参数和弹性分级来判断肿瘤的性质[10]。UE 分级分为 1~4 级[11]：1 级：整个病灶为绿色；2 级：病灶绿色面积 $> 50\%$ ，且分布较均匀；3 级：病灶蓝色面积 $50\% \sim 90\%$ ，有少许绿色和红色，或杂乱的蓝绿相间；4 级：病灶整体为蓝色或内部有少许绿色(蓝色面积 $> 90\%$)。1~2 级为良性，3~4 级为恶性。在 PTMC 的诊断中，UE 主要在于病变组织侵犯周围正常组织，表现为边界不规则、结合紧密，相应形变范围小，活动性差，图像多为整体蓝色，由于病变组织常伴有砂粒体，故可致病灶变硬，有助于提高 PTMC 的检出率[12]。但是不同病理组织的弹性系数可能重叠，因而 UE 检测过程中可能出现误诊问题[13]。冯蓉[14]等指出，UE 联合 CEUS 能有效提升 PTMC 诊断的敏感度和特异度，减少漏诊、误诊事件，为临床及时治疗提供参考。

5. 超声引导下甲状腺细针穿刺(US-FNAB)

US-FNAB 作为精准且微创的术前诊断方法已广泛应用于甲状腺外科，为各种甲状腺疾病诊断提供重要依据。US-FNAB 是在超声引导下用细针穿刺甲状腺结节以获取细胞成分，并通过细胞学诊断判断目标病灶的性质。相比于常规超声和直接穿刺活检，该操作可提高取材成功率和诊断准确率，同时有利于在穿刺中保护重要组织结构、判断穿刺后是否有血肿[15]，显著提高了 PTMC 的检出率。根据甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统[16]，甲状腺结节的 US-FNAB 细胞学结果分为 6 类：I. 标本无法诊断或不满意；II. 良性；III. 可疑病变(非典型细胞或滤泡性病变)；IV. 滤泡性肿瘤、疑似滤泡性肿瘤或嗜酸性细胞肿瘤；V. 疑似恶性肿瘤；VI. 恶性肿瘤。根据 2010 年 AACE/AME/ETA, Bethesda 分类将 I~IV 归为细胞学阴性，而 V 和 VI 归为细胞学阳性。尽管 US-FNAB 有很高的敏感性和特异性，但 Lin [17]等指出，大约 30% 的 FNA 细胞学检查结果仍没有诊断或不确定，这可能会使 PTMC 的诊断及处理复杂化。由于 PTMC 早期易发生淋巴结转移，故研究人员建议在直径 $< 10 \text{ mm}$ 的甲状腺结节的临床表现和细胞学结果之间存在不一致，且超声发现可疑情况时进行重复抽吸活组织检查，这样不仅可以提供诊断样本，还能防止患者失去早期手术机会[18]。

6. 电子计算机断层成像(CT)

CT 作为诊断 PTMC 的一种成熟的影像学方法,其特征性表现如下:囊内乳状头结节或钙化结节;肿瘤实性细沙粒样钙化;肿瘤包膜中断;肿瘤壁边界不清或不规则;肿瘤低密度等。CT 在观察 PTMC 颈淋巴结方面有显著优势,特别是在中央区淋巴结、上纵隔淋巴结和咽后淋巴结等部位,还可显示胸骨后甲状腺病变、较大病变及其与周围结构的关系,可清晰显示各种形状和大小的钙化,但对最大直径 < 5 mm 结节和弥漫性病变伴结节的患者检出欠佳[15]。此外,有文献报道[19] CT 检查结节边缘模糊,结节内部钙化的检出率均低于 US。段文飞等[20]也指出,CT 对 PTMC 的诊断阳性率为 35.6%,因此 CT 可作为 PTMC 的辅助检查,但不可确诊。由此可见 PTMC 的 CT 表现虽有一定的特征性,但不能依赖单一的诊断方法,应采用综合检查方法,以提高诊断的准确性。

7. 磁共振成像(MRI)

MRI 是诊断 PTMC 的常用影像技术,对颈部软组织分辨力高,能准确显示甲状腺病变的位置、形态、边界、包膜、数量、大小、信号均匀度、MRI 信号特征及强化方式,为甲状腺病变的定性诊断提供有力的影像依据[21][22]。张波涛[23]等认为肿瘤边缘模糊,形态不规则,信号不均匀;T1 加权为正常或低信号,T2 加权为高信号,肿瘤周围有不完整的包膜状低信号;甲状腺周围组织器官出现浸润,有淋巴结转移等影像学征象可作为诊断 PTMC 的特征性 MRI 表现。MRI 可在术前对病灶进行分期和确定周围侵犯部位,不受骨骼或气体存在的影响,受检查人员的主观影响更小,具有直观的解剖成像,更容易在术前精确定位肿瘤,但对直径 < 5 mm 的病灶、未侵犯周围组织或未出现颈淋巴结转移的 PTMC,其误诊率明显增高,且 MRI 对钙化不敏感,容易出现伪影,它的空间分辨率也很差[24]。故 MRI 应联合其他术前检查,发挥各自的优势,进一步提升 PTMC 的术前诊断率。

8. 正电子发射计算机断层成像(PET-CT)

PET-CT 是结合 CT 和 PET 的混合技术,可反映解剖结构的 CT 图像和病灶功能及代谢水平的 PET 影像学图像,可准确检测病变和微小病变组织的变化,清晰地显示人体精密的解剖结构,提供精确的解剖定位,提高甲状腺癌分期诊断的准确性[25]。尤其是部分新型显像剂的使用,使其在甲状腺恶性肿瘤复发及转移的检测和预后评估方面显得尤为重要[26]。同时,对组织学不能定性的甲状腺结节,PET-CT 也起着重要作用,但既往有学者发现由于受空间分辨率的影响,PET-CT 在检测直径 < 5 mm 的小病灶时容易误诊,而直径 < 10 mm 的 PTMC 因肿瘤细胞数量较少也不能被完全检出。且由于 PET-CT 对人体存在一定的辐射、价格较高等原因,限制了其在临床的常规应用。

9. BRAF 基因

目前,已发现许多基因分析可以提高细胞学诊断的准确性,并可预测甲状腺癌患者的不良预后,其中最常见的是 BRAF V600E 基因突变分析作为检测 PTC 的分子标志物。Virk [27]等指出 PTMC 有很高的 BRAF V600E 突变发生率,且具有该突变的肿瘤与淋巴结转移显著相关,尤其是颈外侧淋巴结转移、甲状腺外侵犯、肿瘤边缘浸润性、肿瘤相关纤维化、促纤维增生和囊性变。研究发现[28][29][30] BRAF V600E 基因检测 PTMC 的敏感度较低但特异性很高。苏静君[31]等认为 BRAF 基因突变的 PTMC 呈多灶性侵袭,甲状腺包膜外侵袭率高,淋巴结转移率也很高,研究认为 BRAF V600E 基因检测对直径 < 0.5 cm 的 PTMC 很敏感,无论癌结节大小,只要发现有 BRAF V600E 突变,其侵袭性就应引起高度重视。Kwak [32]等分析指出 BRAF V600E 突变与 TNM 分期有关,可作为在 PTMC 多发区的潜在预后因素。既往研究[33][34]发现, BRAF V600E 基因检测结合 FNA 标本可协助明确 FNA 细胞学对 PTMC 的诊断,特

别是在 BRAF V600E 突变高发区。Chen [35]等也认为在超声引导下的 FNA 细胞学标本中检测 BRAF V600E 对诊断 PTMC 的准确率不逊于术后病理标本,这与白智群[36]等的观点基本相一致,对 PTMC 的术前诊断具有重要的指导意义。

10. 结语

综上所述,随着日益增多的辅助检查方法和不断精进的诊断技术,PTMC 的术前检出率正在逐步提升,任何一种术前检查都存在其自身优势和一定的局限性,无法单独明确诊断 PTMC,因此在影像学的基础上联合其他检测手段对于术前评估甲状腺结节的性质具有重要的临床意义。目前国际上普遍认为 PTMC 大多是惰性的,需要积极监测,避免过度医疗导致患者生活质量降低,故我们应熟悉各种术前检查的应用范围及应用时机,最大化提高 PTMC 的术前检出率。

参考文献

- [1] 郭晶晶, 薛恩生, 俞丽云, 梁荣喜, 杨嘉嘉, 陈舜. 不同大小及位置甲状腺微小乳头状癌纵横比与被膜侵犯的关系[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(6): 850-854. <https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.201710005>
- [2] Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., et al. (2009) An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 1748-1751. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
- [3] Kwak, J.Y., Han, K.H., Yoon, J.H., et al. (2011) Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology*, **260**, 892-899. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>
- [4] Yang, C., Han, C., Wang, L.-P., et al. (2013) Exploration on an Ultrasonographic Imaging Reporting and Data System in Malignancy Grading of Thyroid Nodules. *Chinese Journal of Oncology*, **35**, 758-763.
- [5] Roy, S.G., Tripathy, S., Parida, G.K., et al. (2018) A Rare Case of Synchronous Papillary Microcarcinoma and Metastatic Neuroendocrine Tumor of Unknown Primary. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, **33**, 59-61.
- [6] Januś, D., Wójcik, M., Drabik, G., et al. (2018) Ultrasound Variants of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents and Their Clinical Implication in Relation to Papillary Thyroid Carcinoma Development. *Journal of Endocrinological Investigation*, **41**, 371-380. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0758-z>
- [7] Oh, H.-S., Park, S., Kim, M., et al. (2017) Young Age and Male Sex Are Predictors of Large-Volume Central Neck Lymph Node Metastasis in Clinical N0 Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Thyroid*, **27**, 1285-1290. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0250>
- [8] Trapanese, E., De Bartolomeis, C., Angrisani, B., et al. (2018) Papillary Thyroid Microcarcinoma (Black Ink). *Oncotarget*, **9**, 29275-29283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25621>
- [9] 谭妍迪, 赵云, 周军, 刘朝奇, 李明阳. 常规超声联合超声弹性成像对甲状腺微小乳头状癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5): 565-572.
- [10] Wang, H.L., Zhao, L.H., Xin, X.J., et al. (2014) Diagnostic Value of Elastasonography for Thyroid Microcarcinoma. *Ultrasonics*, **54**, 1945-1949. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2014.04.027>
- [11] 杨志芳, 詹维伟, 周建桥. 超声对桥本甲状腺炎甲状腺微小乳头状癌的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(10): 840-844.
- [12] 霍晓明, 张红, 冯海洋, 李逢生, 赵冬丽. 弹性成像与超声造影联合应用诊断甲状腺微小乳头状癌的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(15): 2462-2465.
- [13] Li, F., Zhang, J., Wang, Y. and Liu, L. (2015) Clinical Value of Elasticity Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Oncology Letters*, **10**, 1371-1377. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3387>
- [14] 冯蓉, 安丽, 张建蕾, 景磊. 超声造影联合弹性成像对甲状腺微小乳头状癌的诊断价值研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(12): 1436-1439. <https://doi.org/10.13455/j.cnki.cjcor.2020.12.07>
- [15] 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [16] Ali, S.Z. and Cibas, E.S. (2010) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. Springer US, Beijing, 1-3. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87666-5>

- [17] Lin, K.L., Xiang, Y.Y., Qiao, L., *et al.* (2015) A Predictive Model for Selecting Malignant Thyroid Nodules in Patients with Nondiagnostic or Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytologic Findings. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **34**, 1245-1251. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.7.1245>
- [18] Unal, B. and Sezer, C. (2014) Diagnostic Value of Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy in Malignant Thyroid Nodules: Utility for Micronodules. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 8613-8616. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8613>
- [19] 李春风, 潘平, 纪元, 王海涛, 孙兆男, 幕转转, 王丽君. 46例甲状腺微小乳头状癌的CT征象分析[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(3): 242-246.
- [20] 段文飞, 姜文官, 李晶, 赵武, 宋瑶. B超、CT、MRI对甲状腺微小癌的诊断意义[J]. 中国医药导报, 2015, 12(25): 129-132.
- [21] Tanpitukpongse, T.P., Grady, A.T., Sosa, J.A., *et al.* (2015) Incidental Thyroid Nodules on CT or MRI: Discordance between What We Report and What Receives Workup. *AJR. American Journal of Roentgenology*, **205**, 1281-1287. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14929>
- [22] Khizer, A.T., Raza, S. and Slehria, A.U. (2015) Diffusion-Weighted MR Imaging and ADC Mapping in Differentiating Benign from Malignant Thyroid Nodules. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **25**, 785-788.
- [23] 张波涛, 蔡婵艳. 甲状腺微小癌采用MRI、CT、B超三种检测方式对其诊断效果的对比分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(5): 43-44+77.
- [24] Hu, S.D., Zhang, H., Zhong, Y.Q., *et al.* (2022) Assessing Diagnostic Value of Combining Ultrasound and MRI in Extrathyroidal Extension of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **14**, 1285-1292. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S350032>
- [25] 王欢, 何涛, 李叔俊. ¹⁸F-FDG-PET-CT在分化型甲状腺癌诊断、分期判定及预后判定中的价值探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(6): 52-54.
- [26] 孙丽昕, 王荣福. PET/CT在甲状腺癌的临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(6): 470-473.
- [27] Virk Renu, K., Van Dyke Alison, L., Finkelstein, A., *et al.* (2013) BRAFV600E Mutation in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Genotype-Phenotype Correlation. *Modern Pathology*, **26**, 62-70. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.152>
- [28] Ferris, R.L., Baloch, Z., Bernet, V., *et al.* (2015) American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*, **25**, 760-768. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0502>
- [29] Xing, M.Z. (2013) Molecular Pathogenesis and Mechanisms of Thyroid Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 184-199. <https://doi.org/10.1038/nrc3431>
- [30] Kurtulmus, N., Ertas, B., Saglican, Y., *et al.* (2016) BRAF Mutation: Has It a Role in Cervical Lymph Node Metastasis of Papillary Thyroid Cancer? *European Thyroid Journal*, **5**, 195-200. <https://doi.org/10.1159/000448112>
- [31] 苏静君, 曾婵娟, 范春磊, 苏国强. BRAF V600E基因突变检测对甲状腺微小癌的诊断价值[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(23): 44-47.
- [32] Kwak, J.Y., Kim, E.-K., Chung, W.Y., *et al.* (2009) Association of BRAFV600E Mutation with Poor Clinical Prognostic Factors and US Features in Korean Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Radiology*, **253**, 854-860. <https://doi.org/10.1148/radiol.2533090471>
- [33] Chung, K.-W., Yang, S.K., Lee, G.K., *et al.* (2006) Detection of BRAFV600E Mutation on Fine Needle Aspiration Specimens of Thyroid Nodule Refines Cyto-Pathology Diagnosis, Especially in BRAF600E Mutation-Prevalent Area. *Clinical Endocrinology*, **65**, 660-666. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02646.x>
- [34] Adeniran, A.J., Hui, P., Chhieng, D.C., *et al.* (2011) BRAF Mutation Testing of Thyroid Fine-Needle Aspiration Specimens Enhances the Predictability of Malignancy in Thyroid Follicular Lesions of Undetermined Significance. *Acta Cytologica*, **55**, 570-575. <https://doi.org/10.1159/000333274>
- [35] Chen, B.D., Zhang, Z., Wang, K.K., *et al.* (2019) Association of BRAF V600E Mutation with Ultrasonographic Features and Clinicopathologic Characteristics of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 116 Cases. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **73**, 545-552. <https://doi.org/10.3233/CH-190568>
- [36] 白智群, 黄崑, 王学梅. 细针穿刺活检联合 BRAF V600E 基因检测对甲状腺微小癌诊断的临床价值[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(7): 667-669.