

甲状腺乳头状癌患者术前血清 TK1 表达水平联合 甲状腺超声特征构建中央区淋巴结转移预测模型及验证

宋晓龙, 魏 龙, 秦晋铝, 杨 茹, 周建平 (陕西省人民医院放免中心, 西安 710068)

摘要: **目的** 探讨血清胸苷激酶 1 (serum thymidine kinase 1, sTK1) 联合甲状腺超声特征预测甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 患者中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 的风险。**方法** 选取 2020 年 10 月~2021 年 12 月陕西省人民医院确诊的 CLNM 的 PTC 患者 110 例为观察组, 同期无 CLNM 的 PTC 患者 104 例为对照组。所有患者行甲状腺超声检查, 检测 sTK1 等指标水平, 采用 *t* 检验比较两组间 sTK1 等指标的水平差异, 卡方检验分析颈部超声结果的差异, Logistic 回归分析 CLNM 的独立危险因素, 构建列线图预测模型, 并选取 2022 年 1~5 月陕西省人民医院确诊的 80 例 PTC 患者对模型的预测准确度进行外部验证。**结果** 观察组 sTK1 水平高于对照组 ($2.06 \pm 0.75 \text{ pmol/L}$ vs $1.59 \pm 0.66 \text{ pmol/L}$), 差异有统计学意义 ($t = 4.75, P < 0.001$), 而血清 TSH, TG, TGA 水平与是否发生 CLNM 无关, 差异无统计学意义 ($t = 0.74, 0.75, 0.61$, 均 $P > 0.05$)。sTK1 预测 PTC 患者 CLNM 的曲线下面积 (AUC) 为 0.678, 截断值为 1.50 pmol/L, 灵敏度和特异度分别为 79.1%, 61.0%。单因素分析结果显示, sTK1 $> 1.5 \text{ pmol/L}$, 边界不清、结节微钙化、肿瘤数目、肿瘤直径 $> 1 \text{ cm}$ 和淋巴结明显血流信号是 PTC 患者 CLNM 的独立危险因素 ($\chi^2 = 5.24 \sim 26.72$, 均 $P < 0.05$), 而性别、年龄、低回声、纵横比 > 1 、肿瘤位置与 CLNM 无关 ($\chi^2 = 0.27 \sim 7.16$, 均 $P > 0.05$)。基于上述危险因素构建预测模型并进行准确度验证, 采用建模原始数据进行内部验证 AUC 为 0.826, 验证队列进行外部验证 AUC 为 0.809, 表明该模型具有一定的预测准确度。**结论** PTC 患者术前 sTK1 表达水平联合甲状腺超声特征构建 CLNM 预测模型具有一定的临床应用价值, 当 sTK1 $> 1.5 \text{ pmol/L}$, 边界不清、结节微钙化、肿瘤多灶、肿瘤直径 $> 1 \text{ cm}$, 淋巴结有明显血流信号时, 发生 CLNM 的概率较高, 建议行预防性中央区淋巴结清扫术。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 血清胸苷激酶; 中央区淋巴结; 预测模型

中图分类号: R736.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-001-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.001

Construction and Validation of Prediction Model of Central Lymph Node Metastasis in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma Based on Preoperative Serum TK1 Expression Level and Thyroid Ultrasound Features

SONG Xiao-long, WEI Long, QIN Jin-lü, YANG Ru, ZHOU Jian-ping

(Radiation and Immunization Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To explore the prediction of the risk of central lymph node metastasis (CLNM) in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) by serum thymidine kinase 1 (sTK1) combined with thyroid ultrasound features. **Methods** From October 2020 to December 2021, 110 PTC patients with CLNM diagnosed by Shaanxi Provincial People's Hospital were selected as the observation group, and 104 PTC patients without lymph node metastasis in the central region were selected as the control group. All patients were examined by thyroid ultrasound and the level of sTK1 and other indicators were detected. The difference of 104 PTC patients without lymph node metastasis in the central region were selected as the control group, and other indicators between the two groups was compared by *t*-test, the difference of neck ultrasound results was analyzed by Chi square test (χ^2 test), and the independent risk factors of CLNM were analyzed by logistic regression. A nomogram prediction model was constructed. 80 PTC patients diagnosed by Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2022 to May 2022 were selected for external verification of the prediction accuracy of the model. **Results** The level of sTK1 in the observation group was higher than that in the control group ($2.06 \pm 0.75 \text{ pmol/L}$ vs $1.59 \pm 0.66 \text{ pmol/L}$), and the difference was statistically significant ($t = 4.75, P < 0.001$). The levels of serum TSH, TG and TGA were not related to CLNM, and the differences were no statistically significant ($t = 0.74, 0.75, 0.61$, all $P > 0.05$). The area under the curve (AUC) predicted by sTK1 for CLNM in PTC patients was 0.678,

基金项目: 陕西省科技厅一般项目 (2021SF-069)。

作者简介: 宋晓龙 (1988-), 女, 硕士, 主管检验技师, 主要研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: zixuan_159@163.com。

通讯作者: 周建平 (1974-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事肿瘤早期筛查和诊断工作, E-mail: zjp868@163.com。

the cut-off value was 1.50 pmol/L, and the sensitivity and the specificity was 79.1%, 61.0%, respectively. The results of univariate analysis showed that sTK1 > 1.5 pmol/L, unclear boundary, nodule microcalcifications, tumor number, tumor diameter > 1 cm and obvious blood flow signal of lymph nodes were independent risk factors of CLNM in PTC patients ($\chi^2=5.24\sim 26.72$, all $P<0.05$), while gender, age, low echo, aspect ratio > 1, and tumor location were not related to CLNM ($\chi^2=0.27\sim 7.16$, all $P>0.05$). Based on the above risk factors, a prediction model was built and its accuracy was verified. The AUC of the internal verification using the modeling raw data was 0.826, and the AUC of the external verification using the verification queue was 0.809, which indicates that the model had a certain prediction accuracy. **Conclusion** The expression of sTK1 in PTC patients before operation combined with the characteristics of thyroid ultrasound to constructs a prediction model of CLNM has certain clinical application value. When sTK1 > 1.5 pmol/L, irregular edges, microcalcifications, multiple tumors, tumor diameter > 1 cm, and lymph nodes had obvious blood flow signals, the probability of CLNM is much higher. It is recommended to perform preventive lymph node dissection the central region.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; serum thymidine kinase 1; central lymph node; prediction model

甲状腺癌是人群常见的恶性肿瘤^[1],其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的病理类型,约占甲状腺癌的80%~85%^[2]。PTC患者大部分预后良好,10年生存率超过90%。但仍有20%~50%的患者会发生颈部淋巴结转移,从而导致复发率升高和生存率降低^[3]。中央区(VI区)淋巴结是甲状腺癌转移的常见部位,术前超声发现中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)的漏诊率较高,且PTC患者是否需行预防性颈部淋巴结清扫以及清扫范围尚有争议^[4],因此PTC患者术前明确颈部淋巴结的转移情况对治疗效果具有重要意义。血清胸苷激酶1(serum thymidine kinase 1, sTK1)是一种肿瘤细胞增殖指标,在多种恶性肿瘤中呈高表达^[5],与肿瘤转移、复发也有一定相关性。列线图(Nomogram图)可将复杂的多因素回归方程转变为可视化图形,有利于对患者进行评估,在临床实践中应用较多^[6-7]。有研究报道基于CT影像组学建立列线图用以鉴别甲状腺滤泡性肿瘤的良恶性^[8],但以列线图作为CLNM的预测工具还少有报道。本研究拟分析PTC患者的sTK1,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)表达水平及临床超声、病理特征,探讨中央区淋巴结转移的独立风险因素,建立Nomogram预测模型,以指导临床决策。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年10月~2021年12月陕西省人民医院确诊的CLNM的PTC患者110例为观察组,其中男性20例(18.2%),女性90例(81.8%);年龄:<55岁94例(85.5%),≥55岁16例(14.5%);同期无CLNM的PTC患者104例为对照组,其中男性18例(17.3%),女性86例(82.7%);年龄:<55岁85例(81.7%),≥55岁19例(18.3%)。两组间性别及年龄差异无统计学意义($\chi^2=0.028, 0.542$;

$P=0.462, 0.867$)。选择2022年1~5月于陕西省人民医院确诊的80例PTC患者纳入验证队列,其中男性12例,女性68例;年龄:<55岁66例(82.5%),≥55岁14例(17.5%)。本研究通过医院伦理审查委员会批准,所有受试人员均签署知情同意书。

纳入标准:①经术后病理组织确诊为PTC;②首次接受甲状腺手术治疗;③行甲状腺部分或全切术及中央区淋巴结清扫术;④无手术禁忌证;⑤临床血清学检查、超声、病理资料完整。

排除标准:①术后病理确诊为良性病变;②其他部位肿瘤或继发性甲状腺肿瘤;③颈部手术史或复发性肿瘤;④术前6个月内服用过治疗甲状腺疾病药物;⑤未接受手术治疗患者。

1.2 仪器与试剂 sTK1采用华瑞同康SSTKBIO酶免疫点印迹化学发光分析仪及配套试剂盒进行检测。TG应用迈瑞CL8000型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒进行检测。TSH, TGAb应用安图A2000型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒进行检测。甲状腺超声检查应用飞利浦EPIC 7C彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 方法

1.3.1 血清学标志物检测:采集PTC患者术前清晨空腹静脉血3 ml, 3 000 r/min离心5 min分离血清, 3h内检测或置于-20℃保存, 1周内应用相应仪器完成检测。

1.3.2 临床资料收集:超声检查由2名医师完成,将结论一致者纳入研究。依据2018年甲状腺影像报告和数据库系统(TI-RADS)指南^[9]对结节进行分类,监测指标主要包括甲状腺结节低回声(是或否)、边界不清(是或否)、微钙化(是或否)、纵横比(>1和≤1)、肿瘤数目(单发灶或多发灶)、位置(腺体上极、中部、下极、峡部)、直径(多灶肿瘤选择TI-RADS分类最高的结节直径),异常颈部中央区淋巴结情况(多发结节选择血流较明显的结节直径)。根据术后病理结果,收集中央区淋巴结转

移情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。计量资料为正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布以中位数 (四分位数) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 组间比较用 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用卡方检验。经二元 Logistic 回归分析后, 选择独立风险因素 ($P < 0.05$), 应用 R 3.5.3 和 rms 程序包构建预测模型, 随机抽取建模原始数据进行内部验证, 并应用验证队列进行模型外部验证, 采用 rms 程序包绘制 ROC 曲线, 以 AUC 评估模型预测准确度。

2 结果

2.1 PTC 患者 CLNM 单因素分析 观察组清扫的淋巴结数目平均为 14.75 ± 8.38 个 (最少 3 个, 最多 38 个, 呈非正态分布), 阳性淋巴结数目平均为 5.76 ± 4.36 个 (最少 1 个, 最多 22 个), 中央区阳

性淋巴结数目平均为 2.69 ± 1.91 个 (最少 1 个, 最多 7 个), CLNM 发生率为 51.40%。

由表 1 可知, 甲状腺结节边界不清、微钙化、肿瘤数目、肿瘤直径 $> 1\text{cm}$ 、淋巴结有明显血流信号的观察组患者中央区淋巴结转移率高于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组间患者甲状腺结节低回声、纵横比 > 1 、肿瘤位置、淋巴结直径 $> 1\text{cm}$ 比例差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

观察组 sTK1 表达水平 (2.06 ± 0.75) 高于对照组 (1.59 ± 0.66), 差异有统计学意义 ($t = 4.75$, $P < 0.001$)。血清 TSH, Tg, TgAb 水平与是否发生 CLNM 无关, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

图 1 显示, sTK1 诊断 CLNM 的曲线下面积为 0.678, 按照约登指数最大值选取的截断值为 1.50 pmol/L, 灵敏度和特异度分别为 79.1%, 61.0%。

表 1 PTC 患者 CLNM 单因素分析 [$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

类别	观察组 ($n=110$)	对照组 ($n=104$)	χ^2/t	<i>P</i>
低回声	97 (88.2)	94 (90.4)	0.27	0.663
边界不清	93 (84.5)	67 (64.4)	11.47	0.001
微钙化	74 (67.3)	54 (51.9)	5.24	0.026
纵横比 > 1	87 (79.1)	70 (67.3)	3.78	0.063
多灶肿瘤	59 (46.4)	33 (68.3)	10.47	0.001
位置 上极	20 (18.2)	28 (26.9)	7.16	0.067
中部	19 (17.3)	26 (25.0)		
下极	51 (46.4)	31 (29.8)		
峡部	20 (18.2)	19 (18.3)	14.74	0.001
肿瘤直径 $> 1\text{cm}$ 中央区淋巴结	60 (54.5)	30 (28.8)		
最大淋巴结直径 $> 1\text{cm}$	63 (57.3)	52 (50.0)	1.14	0.286
血流信号	52 (47.3)	15 (14.4)	26.82	< 0.001
sTK1 $> 1.5\text{ pmol/L}$	87 (79.1)	53 (51.0)	18.69	< 0.001
TSH(uIU/ml)	2.90 ± 1.84	3.08 ± 1.76	0.74	0.457
Tg (ng/ml)	161.89 ± 138.00	148.65 ± 119.96	0.75	0.454
TgAb(IU/ml)	10 (10.00, 63.11)	10 (10.00, 61.31)	0.61	0.544
sTK1(pmol/L)	2.06 ± 0.75	1.59 ± 0.66	4.75	< 0.001

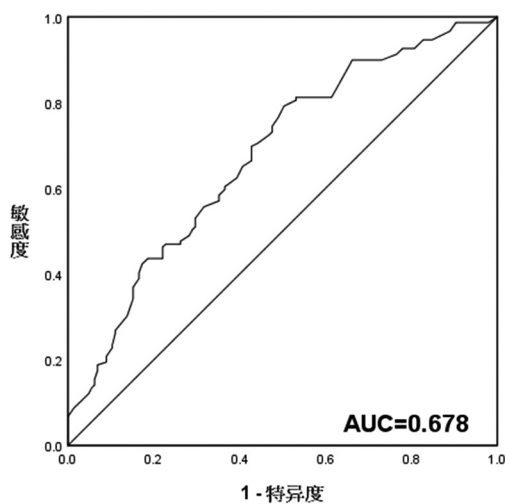


图 1 sTK1 预测 CLNM 的 ROC 曲线

2.2 PTC 患者 CLNM 多因素分析 见表 2。经多因素二元 Logistic 回归分析发现, sTK1 $> 1.5\text{ pmol/L}$, 边界不清、结节微钙化、肿瘤数目、肿瘤直径 $> 1\text{cm}$ 、淋巴结血流信号是 PTC 患者 CLNM 的独立风险因素 (均 $P < 0.05$)。

2.3 建立 Nomogram 风险预测模型 见图 2, 图 3。基于多因素 Logistic 回归分析得到的术前高危因素构建 Nomogram 预测模型, 通过随机抽取建模原始数据进行内部验证, AUC 为 0.826, 灵敏度和特异度分别为 78.8%, 79.1%。应用验证队列 (验证队列患者临床特征见表 3) 对模型进行外部验证, 结果显示 AUC 为 0.809, 灵敏度和特异度分别为 78.0%, 76.9%, 表明该模型具有一定的预测准确度。

表2 PTC患者CLNM多因素分析

因素	β	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
sTK1	-1.084	0.252	18.457	1	<0.001	0.338
边界不清	0.978	0.374	6.822	1	0.009	2.660
结节微钙化	1.391	0.407	11.687	1	0.001	4.020
肿瘤数目	-1.553	0.364	18.219	1	<0.001	0.212
肿瘤直径	-0.556	0.220	6.407	1	0.011	0.574
血流信号	0.988	0.355	7.733	1	0.005	2.685
常量	0.966	1.148	0.711	1	0.039	2.627

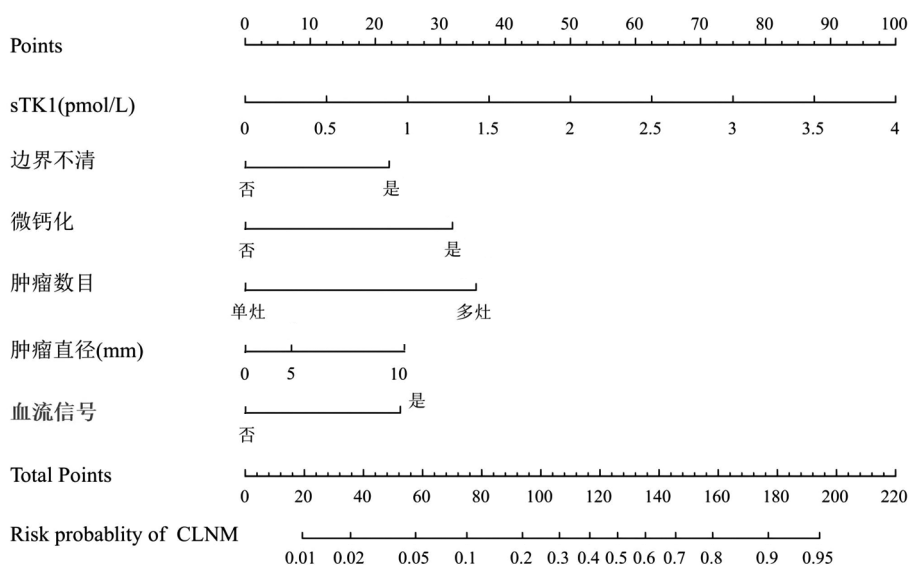


图2 CLNM Nomogram 预测模型

表3 验证队列患者临床特征 [n(%)]

类别	观察组 (n=39)	对照组 (n=41)	χ^2	P
边界不清	26 (66.7)	23 (56.1)	0.94	0.332
微钙化	35 (89.7)	25 (61.0)	8.82	0.003
肿瘤数目 (多灶性)	19 (48.7)	9 (22.0)	6.29	0.012
肿瘤直径 > 1 cm	37 (94.9)	25 (61.0)	13.17	< 0.001
淋巴结血流信号	19 (48.7)	5 (12.2)	12.70	< 0.001
sTK1 > 1.5 pmol/L	32 (82.1)	21 (51.2)	8.49	0.004

3 讨论

PTC 主要的临床特点包括肿瘤生长速度缓慢、分化程度较高、易发生淋巴结转移。大多数 PTC 患者病情进展缓慢,预后良好,但若有颈部淋巴结转移,则会增加二次手术的风险及术后并发症的概率。大部分淋巴结转移首先发生在较近的颈部中央区,继而蔓延至侧颈区,少有病例发生纵膈等区浸润。因此,在甲状腺肿瘤术前,准确预测 CLNM 风险并采取针对性治疗,可降低患者预后不良的风险。

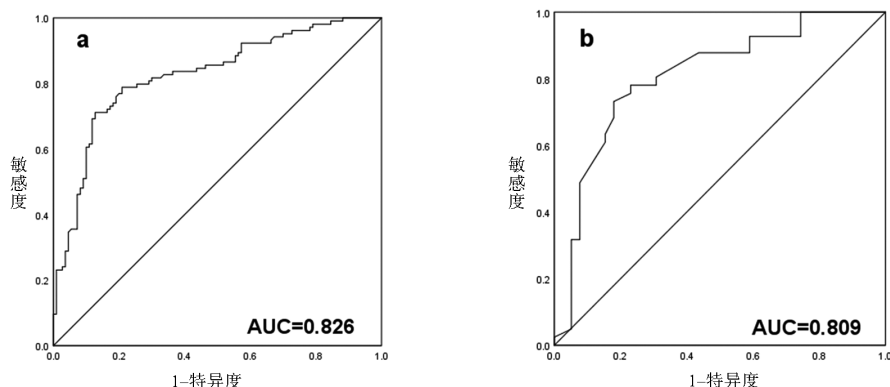


图3 Nomogram 预测模型验证曲线 (a. 内部验证; b. 外部验证)

有研究表明^[10-11], 性别、年龄是 PTC 患者发生 CLNM 的风险因素。本研究以美国癌症联合委员会第八版为依据, 将 55 岁作为 PTC 患者年龄分层截点, 结果显示年龄、性别与 CLNM 无明显关系, 与单立群等^[12] 研究结果一致。年龄、性别与 PTC 患者发生 CLNM 的相关性争议较多, 可能与大多数研究均为回顾性分析, 纳入研究的受试对象有一定的选择偏倚有关。

甲状腺超声是甲状腺疾病首选的影像学检查方法, 对于桥本氏甲状腺炎并发 PTC 的检出率为 93.55%, 准确度为 85.29%^[13]。由于中央区淋巴结体积小、位置较深, 所在区域狭窄, 易受食管、气管内的空气影响, 故超声检查诊断甲状腺囊性变和微钙化的准确度有限。本研究发现边界不清、结节微钙化、肿瘤数目、肿瘤直径、淋巴结异常血流信号是 PTC 患者 CLNM 的独立风险因素, 与既往多个研究^[9,14-15] 结果一致。边界不清可提示肿瘤细胞浸润性较强, 发生淋巴结转移的概率更高。结节微钙化会影响某些因子表达, 促使病灶侵袭, 增加局部转移的风险。多灶性 PTC 患者肿瘤细胞侵袭性更强, 癌结节中心越多, 肿瘤细胞在腺体内更易扩散, 经腺体淋巴管转移的概率就越高, 故多灶性 PTC 患者淋巴结转移的风险增加^[2]。肿瘤直径大小标志着肿瘤生物学进展程度, 癌体积越大, 侵袭周围组织的概率则越高。刘文等^[16] 研究表明, 当病灶位于腺体下极时易发生 CLNM, 也有研究^[17] 认为甲状腺峡部的病灶较两侧腺体的病灶更容易发生腺外转移。而本研究结果显示, 病灶部位与发生 CLNM 的概率无明显相关性。可能由于甲状腺超声不能准确评估肿瘤与腺体的解剖关系, 因而造成不同研究间的结果差异。

sTK1 是一种细胞增殖过程中必要的活性激酶, 其与肿瘤细胞的增殖速度显著相关, 在多种恶性肿瘤中呈高表达^[5]。当肿瘤细胞快速增殖并转移时, 细胞生长分裂活动更加密集, 使得 sTK1 水平异常升高。本研究发现, 观察组较对照组的 sTK1 表达水平更高, 且当 PTC 患者 sTK1 > 1.50 pmol/L 时, 更易发生 CLNM。本研究结果显示血清 TSH, TG, TGAb 水平与 CLNM 无明显相关性, 与王玲等^[18] 研究结果不同, 可能由于本研究受试对象均为 TNM I 期患者, 多为病灶局部浸润, 无远处转移, 因而 CLNM 患者血清标志物变化幅度较小。

Nomogram 是对 Logistic 回归分析的具象化, 在医学领域应用越来越多, 常用于疾病的早期诊断及预后评估^[6-7]。本研究基于血清学标志物及甲状腺超声特征的多因素分析, 构建了 CLNM 预测模型, 并且通过内部及外部验证结果证明了模型的准确度

(内部验证 AUC 为 0.826, 灵敏度和特异度分别为 78.8%, 79.1%; 外部验证 AUC 为 0.809, 灵敏度和特异度分别为 78.0%, 76.9%), 在临床上具有良好的应用价值。临床医生在术前评估时, 可根据模型中预测因子计算得出该患者 CLNM 发生的风险系数, 以制定个体化手术方案。

本研究对 PTC 患者发生 CLNM 的危险因素进行了分析, 基于术前 sTK1 表达水平及甲状腺超声特征(边界不清、结节微钙化、肿瘤数目、肿瘤直径、淋巴结内血流信号)构建 CLNM 的风险预测模型, 可指导临床决策, 为患者提供更加精准的治疗方案, 以减少二次手术风险及局部复发概率。但本研究为单中心研究, 建模及验证队列数据有限, 今后需采用多中心大样本量, 长期随访加以验证, 从而为临床诊疗提供更有力的证据。

参考文献:

- [1] 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: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6):394-424.
- [2] ZHANG Qiang, WANG Zhengmin, MENG Xianying, et al. Predictors for central lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1 304 cases [J]. Asian Journal of Surgery, 2019, 42(4):571-576.
- [3] 王晓庆, 魏玮, 魏玺, 等. 甲状腺乳头状癌的超声表现及其与颈部中央区淋巴结转移的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3):196-200.
WANG Xiaoqing, WEI Wei, WEI Xi, et al. Study on the relationship between ultrasonographic features of papillary thyroid carcinoma and central cervical lymph node metastasis [J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(3):196-200.
- [4] 王伟斌, 苏星韵, 阮佳莹, 等. 2 682 例甲状腺乳头状癌临床病理及预后分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(5):393-397.
WANG Weibin, SU Xingyun, RUAN Jiaying, et al. Transition analysis in the clinicopathology and prognosis of 2 682 papillary thyroid carcinoma cases over a 15-year period [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 33(5): 393-397.
- [5] NING Shufang, WEI Wene, LI Jilin, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients [J]. Journal of Cancer, 2018, 9(3):494-501.
- [6] HESS D R. A nomogram for use of non-invasive respiratory strategies in COVID-19 [J]. The Lancet Digital Health, 2021, 3(3):e140-e141.
- [7] MANNING C, ALAM S M. Response to "A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma" [J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(5):1269-1270.

(下转第 72 页)

- FGF19 in placenta tissue and pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus [J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2021, 37(8): 624-630.
- [23] 焦延延, 姜崑. FGF19与糖尿病炎症反应和氧化应激的相关研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 623-627.
- JIAO Yanyan, JIANG Wei. Research on the association of fibroblast growth factor 19 with oxidative stress and inflammation of diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 623-627.
- [24] DEPAOLI A M, ZHOU Mei, KAPLAN D D, et al. FGF19 analogue as a surgical factor mimetic that contributes to metabolic effects beyond glucose homeostasis [J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1315-1328.
- [25] SIDDIQUI M K, SMITH G, JEAN P S, et al. Diabetes status modifies the long-term effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 on major coronary events [J]. *Diabetologia*, 2021, 65(1): 101-112.
- [26] 李爱玲, 韩晓华, 杨艺君, 等. 妊娠期糖尿病孕妇产后糖代谢异常相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 4860-4863.
- LI Ailing, HAN Xiaohua, YANG Yijun, et al. Analysis of factors related to abnormal postpartum glucose metabolism in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2018, 33(21): 4860-4863.
- 收稿日期: 2022-06-01
修回日期: 2022-11-16

(上接第5页)

- [8] 唐鹏洲, 任采月, 王月明, 等. 基于CT影像组学列线图鉴别甲状腺良性与恶性滤泡性肿瘤的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(2): 136-141.
- TANG Pengzhou, REN Caiyue, WANG Yueming, et al. The value of diagnostic nomogram based on CT radiomics for the preoperative differentiation between benign and malignant thyroid follicular neoplasms [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2022, 56(2): 136-141.
- [9] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide [J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 29-36.
- [10] WANG Xuan, TAN Jian, ZHENG Wei, et al. A retrospective study of the clinical features in papillary thyroid microcarcinoma depending on age [J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2018, 39(8): 713-719.
- [11] YAN Binbin, HOU Yingchen, CHEN Dong, et al. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *International Journal of Surgery (London, England)*, 2018, 59: 90-98.
- [12] 单立群, 崔传友, 孙景福. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌临床病理特征及中央区淋巴结转移的风险因素分析 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2021, 24(4): 278-281.
- SHAN Liqun, CUI Chuanyou, SUN Jingfu. Clinicopathologic features of Hashimoto's thyroiditis complicated with papillary thyroid carcinoma and risk factors for central lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2021, 24(4): 278-281.
- [13] 刘静, 班灵英, 曹鹏. 超声在桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(15): 176-177.
- LIU Jing, BAN Lingying, CAO Peng. The application value of ultrasound in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis complicated with papillary thyroid carcinoma [J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4(15): 176-177.
- [14] FENG Jianhua, GAN Xiaoxiong, SHEN Fei, et al. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis [J]. *International Journal of Surgery*, 2018, 52: 166-170.
- [15] OZDEN S, ER S, SAYLAM B, et al. A comparison of logistic regression and artificial neural networks in predicting central lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Annali Italiani di Chirurgia*, 2018, 89(3): 193-198.
- [16] 刘文, 程若川, 苏艳军, 等. 甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移危险因素研究 (附 3273 例回顾性分析) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3): 316-321.
- LIU Wen, CHENG Ruochuan, SU Yanjun, et al. Risk factors of central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: A single-center retrospective analysis of 3273 cases [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(3): 316-321.
- [17] LEE Y C, NA S Y, CHUNG H, et al. Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus [J]. *The Laryngoscope*, 2016, 126(10): 2419-2421.
- [18] 王玲, 王健, 赵寅生, 等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 61-64.
- WANG Ling, WANG Jian, ZHAO Yinsheng, et al. Clinical application value of serum thyrotropin level and tissue thyrotropin receptor detection in patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 61-64.
- 收稿日期: 2022-07-10
修回日期: 2022-10-13