

## · 论著 ·

## 甲状腺乳头状癌的淋巴结转移预测模型建立

徐婷<sup>1</sup> 吴丹<sup>1</sup> 胡翠宁<sup>1</sup> 刘翠萍<sup>2</sup> 唐伟<sup>1</sup><sup>1</sup>南京医科大学附属老年医院内分泌科 210024; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院公共平台实验室 210000

通信作者:唐伟, Email: drtangwei@njmu.edu.cn

**【摘要】 目的** 建立甲状腺乳头状癌(PTC)淋巴结转移预测模型。**方法** 选取南京医科大学第一附属医院普外科行甲状腺切除术及颈部淋巴结清扫术的 PTC 患者 139 例,收集其术前临床特征、实验室检查、高分辨超声及术后病理、基因等资料,利用单因素、多因素分析筛选独立预测淋巴结转移的变量建立模型,构建受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的预测价值。**结果** 79.9% (111 例)患者病理证实存在淋巴结转移。二分类 logistic 回归分析结果示超声可疑转移性淋巴结、结节直径为独立预测指标,根据 OR 值分别赋分为 14 分、1 分。模型的敏感性、特异性、曲线下面积分别为 81.1%、82.1%、0.864。**结论** 超声可疑转移性淋巴结以及结节直径为 PTC 淋巴结转移的独立预测指标,构建的淋巴结转移预测模型具有较高的预测价值。

**【关键词】** 甲状腺乳头状癌;淋巴结转移;预测模型**基金项目:**江苏卫生健康职业学院院级科研项目(JKB201722)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200826-08042

**Construction of a risk-scoring model to predict lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma**

Xu Ting<sup>1</sup>, Wu Dan<sup>1</sup>, Hu Cuining<sup>1</sup>, Liu Cuiping<sup>2</sup>, Tang Wei<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, the Affiliated Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China; <sup>2</sup>Public Laboratory Platform, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Tang Wei, Email: drtangwei@njmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To construct a risk-scoring model to predict lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** A total of 139 patients with PTC who received thyroidectomy and radical neck dissection in the Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were enrolled in this study. The demographic features, laboratory test results, high-resolution ultrasound results, pathological findings and gene test results were retrospectively collected. Univariate and multivariate analysis were performed to select the independent variables to predict lymph node metastasis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were conducted to evaluate the diagnostic performance. **Results** Lymph node metastasis existed in 111 (79.9%) patients by histopathology. Binary logistic regression analysis showed that only two variables could independently predict lymph node metastasis including suspicious lymph node on ultrasonography and nodule diameter. These two variables were assigned with 14 and 1 scores based on OR values, respectively. The sensitivity, specificity and AUC of the constructed model were 81.1%, 82.1% and 0.864, respectively. **Conclusion** A risk-scoring model that consist of two variables including suspicious lymph node on ultrasonography and nodule diameter was constructed to predict lymph node metastasis of papillary thyroid cancer with excellent prediction performance.

**【Keywords】** Papillary thyroid carcinoma; Lymph node metastasis; Prediction model**Fund program:** Jiangsu Health Vocational College Grant (JKB201722)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200826-08042

甲状腺癌是内分泌系统最常见的肿瘤,占内分泌系统恶性肿瘤的 95%<sup>[1]</sup>。其中大部分为分化型

甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC),包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)

及甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC), 占 90% 以上。PTC 预后总体良好, 但仍有 20%~90% 的 PTC 患者出现淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM), 目前认为 LNM 与局部复发有关。尽管存在争议, 但还是有部分研究认为 LNM 可影响患者生存, 尤以老年人为著<sup>[2]</sup>, 对此, 预防性行颈淋巴结清扫术已成为甲状腺癌重要的手术方式。然而, 这种侵袭性操作对部分患者来说可能增加了不必要的手术风险。超声检查是术前评估 LNM 最常用的手段, 但其诊断效能不高, 诊断中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 敏感性仅为 10.9%<sup>[3]</sup>。因此多项研究通过分析超声、血清学、临床资料等不同变量探索可用于术前预测 LNM 的指标, 但目前研究中分析的变量并不全面, 并未囊括超声、血清学、临床特征、分子标志物等所有指标。因此本研究拟通过综合分析病灶超声特征、血清学结果、临床资料、*BRAF*<sup>V600E</sup> 基因突变等变量以筛选出可独立预测 LNM 的指标, 为 PTC 患者选择手术方式提供一定的临床依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2017—2019 年期间在南京医科大学第一附属医院普外科行手术治疗的 PTC 患者 139 例, 病理科医师根据手术切除标本病理特征明确诊断为 PTC, 收集其术前临床特征、甲状腺超声、血清学检查、细针穿刺细胞学 (fine needle aspiration cytology, FNAC)、*BRAF*<sup>V600E</sup> 基因及手术病理等结果。入选标准: (1) 术前有完整的常规超声图像、报告及临床特征资料。(2) 行颈部淋巴结清扫 (至少清扫中央区), 淋巴结经病理证实有无转移。

1.2 观察指标及评判标准 术前血清学检查包括 FT<sub>3</sub> (3.1~6.8 pmol/L)、FT<sub>4</sub> (12~22 pmol/L)、促甲状腺激素 (0.27~4.2 mU/L)、甲状腺球蛋白 (3.5~77 ng/ml)、甲状腺球蛋白抗体 (<115 U/ml)、甲状腺过氧化物酶抗体 (<34 U/ml)、降钙素 (0~100 pg/ml)。术前高分辨超声指标包括最大直径、位置、性质、回声、形态、边界、纵横比、钙化、声晕、血流、后方回声有无衰减、颈部有无可疑转移性淋巴结。转移性淋巴结的超声诊断标准<sup>[4]</sup>: (1) 边界模糊, 且皮质增厚不低于 3 mm。(2) 微钙化。(3) 淋

巴结融合、淋巴门偏移。(4) 存在圆形或椭圆形淋巴结, 且内径不低于 10 mm; 或存在长条形淋巴结, 且长径不低于 20 mm; (5) 血流成像结果显示肿大的淋巴结内可见短棒状或条状的丰富血流分布。满足以上任意两项认为可疑淋巴结。FNAC 依照 Bethesda 甲状腺细胞病理报告系统 (Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, BSRTC) 分为 6 大类<sup>[5]</sup>: I: 无诊断价值; II: 良性滤泡性结节; III: 意义不明确的非典型病变; IV: 滤泡性肿瘤; V: 可疑乳头状癌; VI: 乳头状癌。术前 FNAC-*BRAF*<sup>V600E</sup> 或手术标本 *BRAF*<sup>V600E</sup> 检测采用 ARMS-PCR 法<sup>[6]</sup>。手术病理资料包括 PTC 病灶数目、有无 LNM、转移淋巴结数目、有无腺外浸润、是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。连续正态分布变量用  $\bar{x} \pm s$  描述, 连续非正态分布变量用中位数, 四分位数间距 (*M*, *IQR*) 描述, 分类变量用率或比描述。两组连续性变量比较采用 *t* 检验或非参数检验。两组间率的比较采用  $\chi^2$  或 Fisher's 精确概率法检验。多因素分析采用二分类 logistic 回归分析, 以有无 LNM 作为因变量, 自变量进入模型的方式为“输入”, 比较各个变量与 LNM 有无相关性, 以  $\beta$  值衡量其相关程度。构建受试者工作特征 (ROC) 曲线确定最佳截断点, 并计算其曲线下面积 (AUC)、敏感性、特异性、阳性预测值以及阴性预测值。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估模型校准能力。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

共纳入 139 例患者 (男:48, 女:91), 共计 192 例 PTC 病灶。73 例术前行细针穿刺 (fine needle aspiration, FNA), 分别有 3 例 (4.1%)、3 例 (4.1%)、13 例 (17.8%)、54 例 (74.0%) 例诊断为 BSRTC I、III、V、VI 类。共 120 例患者行 *BRAF*<sup>V600E</sup> 检测, 其突变率为 90.0% (表 1)。

临床特征、血清学、超声特征等变量与 LNM 的单因素分析见表 1。LNM 组患者年龄显著小于无淋巴结转移 (NLNM) 组 (37 岁比 40 岁,  $P < 0.05$ ), 而结节直径显著大于 NLNM 组 (15 mm 比 9.15 mm,  $P < 0.001$ )。两组在超声血流分布上差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), LNM 组原发灶内部血流较 NLNM 组

表 1 临床特征、实验室检查、高分辨超声特征等变量与 PTC 淋巴结转移的单因素分析[ $M(IQR)$ ]

	总计	NLNM	LNM	$\chi^2/Z$ 值	P 值
性别				1.409	0.273
男	48	7(14.6)	41(85.4)		
女	91	21(23.1)	70(76.9)		
年龄(岁)	38(31.0,48.0)	40(36.0,54.6)	37(30.0,44.0)	-2.268	0.023
最大直径(mm)	14(9,20)	9(6.0,13.0)	15(10.0,22.0)	-4.686	<0.001
部位				6.125	0.036
左叶	93	21(22.6)	72(77.4)		
右叶	92	15(16.3)	77(83.7)		
峡部	7	4(57.1)	3(42.9)		
回声				3.976	0.105
等回声	6	1(16.7)	5(83.3)		
低回声	178	35(19.7)	143(80.3)		
极低回声	8	4(50.0)	4(50.0)		
性质				1.171	0.279
囊实混合	14	5(35.7)	9(64.3)		
实性	178	35(19.7)	143(80.3)		
形态				0.672	0.412
规则	85	20(23.5)	65(76.5)		
不规则	107	20(18.7)	87(81.3)		
边界				0.627	0.429
清晰	130	25(19.2)	105(80.9)		
不清晰	62	15(24.2)	47(75.8)		
钙化灶				4.446	0.097
无	22	7(31.8)	15(68.2)		
粗大	7	3(42.9)	4(57.1)		
点状强回声	163	30(18.4)	133(81.6)		
纵横比				2.524	0.112
<1	103	17(16.5)	86(83.5)		
$\geq 1$	89	23(25.8)	66(74.2)		
血流分布				12.445	0.004
内部无明显血流	32	11(34.4)	21(65.6)		
内部点状血流	72	19(26.4)	53(73.6)		
内部血流丰富	82	8(9.8)	74(90.2)	10.648	0.001 <sup>#</sup>
周围血流环绕	6	2(33.3)	4(66.7)		
后方回声衰减				0.002	0.968
无	185	38(20.5)	147(79.5)		
有	7	2(28.6)	5(71.4)		
周边声晕				0.081	0.776
无	178	38(21.3)	140(78.7)		
厚薄不均	14	2(14.3)	12(85.7)		
超声可疑淋巴结				31.969	<0.001
无	63	26(41.3)	37(58.7)		
有	76	2(2.6)	74(97.4)		
慢性淋巴细胞性甲状腺炎				0.531	0.466
无	130	29(22.3)	101(77.7)		
有	62	11(17.7)	51(82.3)		
有无腺外浸润				2.909	0.088
无	127	31(24.4)	96(75.6)		
有	65	9(13.8)	56(86.2)		
多灶性				0.002	0.963
否	75	15(20.0)	60(80.0)		
是	64	13(20.3)	51(79.7)		
<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup> 突变				0.000	1.000
无	12	3(25.0)	9(75.0)		
有	108	23(21.3)	85(78.7)		
FT <sub>3</sub> (pmol/L)	4.89(4.46,5.37)	4.94(4.12,5.35)	4.84(4.49,5.39)	-0.641	0.521

续表

	总计	NLNM	LNM	$\chi^2/Z$ 值	P 值
FT <sub>4</sub> (pmol/L)	16.93 (15.00, 18.55)	16.67 (14.58, 17.90)	16.96 (15.01, 19.09)	-0.927	0.354
TSH (mU/L)	2.46 (1.60, 3.50)	2.19 (1.07, 3.50)	2.53 (1.64, 3.52)	-1.113	0.266
Tg (ng/ml)	16.35 (7.52, 39.73)	11.36 (6.82, 26.36)	18.67 (8.47, 40.55)	-0.886	0.376
TgAb (U/ml)	10.00 (10.00, 32.48)	10.00 (10.00, 18.20)	10.00 (10.00, 36.20)	-0.727	0.467
TPOAb (U/ml)	12.30 (8.65, 19.93)	13.20 (9.60, 20.10)	12.00 (8.20, 19.90)	-1.010	0.313
降钙素 (pg/ml)	43.82 (32.19, 60.90)	43.15 (26.10, 59.10)	44.02 (33.91, 63.10)	-0.921	0.357

注: PTC: 甲状腺乳头状癌; NLNM: 无淋巴结转移; LNM: 有淋巴结转移; TSH: 促甲状腺素; Tg: 甲状腺球蛋白; TgAb: 抗甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; # 内部血流丰富与内部无明显血流、内部点状血流、周围环状血流对比

更丰富。LNM 患者其术前颈部淋巴结超声更易表现为恶性淋巴结征象 ( $P < 0.001$ )。而甲状腺功能、降钙素等血清学及慢性淋巴细胞性甲状腺炎发生率、*BRAF*<sup>V600E</sup> 突变率在两组间均无统计学差异。

将上述单因素分析有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的指标包括内部血流丰富、超声可疑转移性淋巴结、年龄、最大直径、左右叶位置纳入二分类 *logistic* 回归

分析, 最终超声可疑转移性淋巴结以及最大直径两个变量有统计学意义, 根据 *OR* 值分别赋予分值 14、1 分 (表 2)。

利用 ROC 曲线确定最大直径预测 LNM 的最佳截断点为 15 mm, 其诊断敏感性为 64.0%, 特异性 89.3% (表 3、图 1)。

表 2 临床特征、实验室检查、超声特征等变量与 PTC 淋巴结转移的多因素分析 ( $n = 139$ )

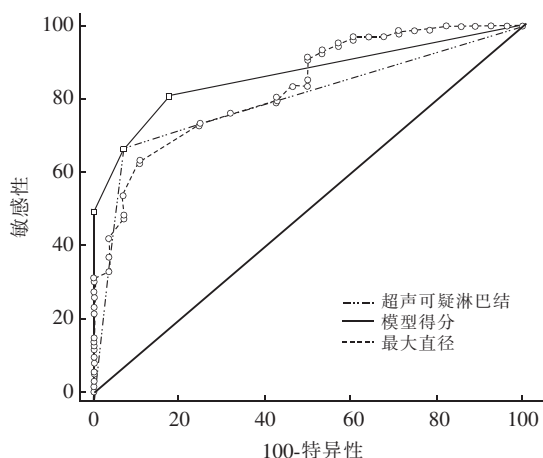
变量	$\beta$ 值	Wald 值	OR 值 (95% CI)	P 值
最大直径	0.203	8.028	1.225 (1.065 ~ 1.411)	0.005
年龄	-0.034	1.690	0.966 (0.917 ~ 1.018)	0.194
左叶	-0.922	0.354	0.398 (0.019 ~ 8.274)	0.552
右叶	0.108	0.005	1.114 (0.055 ~ 22.678)	0.944
内部点状血流/内部血流丰富	0.496	0.484	1.642 (0.406 ~ 6.640)	0.487
超声可疑淋巴结	2.642	10.514	14.043 (2.844 ~ 69.345)	0.001

注: PTC: 甲状腺乳头状癌

表 3 结节直径、超声可疑淋巴结、模型预测 PTC 淋巴结转移 ROC 曲线分析 ( $n = 139$ )

	曲线下面积 (AUC)	敏感性 (Sensitivity)	特异性 (Specificity)	阳性预测值 (PPV)	阴性预测值 (NPV)
直径 $\geq 15$ mm	0.833 (0.761 ~ 0.891)	64.0 (54.3 ~ 72.9)	89.3 (71.8 ~ 97.7)	95.9 (88.6 ~ 99.2)	38.5 (26.7 ~ 51.4)
超声可疑淋巴结	0.798 (0.721 ~ 0.861)	66.8 (57.1 ~ 75.3)	92.9 (76.5 ~ 99.1)	97.4 (90.8 ~ 99.7)	41.3 (29.0 ~ 54.4)
模型得分 $\geq 1$ 分	0.864 (0.796 ~ 0.917)	81.1 (72.5 ~ 87.9)	82.1 (63.1 ~ 93.9)	94.7 (88.1 ~ 98.3)	52.3 (36.7 ~ 67.5)

注: PTC: 甲状腺乳头状癌; ROC: 受试者工作特征



注: PTC: 甲状腺乳头状癌; ROC: 受试者工作特征

图 1 结节直径、超声可疑淋巴结、超声可疑淋巴结+结节直径预测 PTC 淋巴结转移的 ROC 曲线

根据二分类 *logistic* 回归分析结果给每个结节赋分, 同时构建 ROC 曲线, 评估该赋分模型的曲线下面积为 0.864, 其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 81.1%、82.1%、94.7%、52.3%, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $P > 0.05$  (表 3、图 1)。

### 3 讨论

PTC 总体预后良好, 但其颈部 LNM 发生率高, 而 LNM 是公认的肿瘤复发的高危因素。本研究中 PTC 患者的 LNM 发生率为 79.9%, 与既往研究结果基本一致<sup>[7]</sup>。超声作为术前评估甲状腺癌 LNM 最佳方法, 其诊断效能仍受限, 文献报道其诊断敏感性、准确性仅有 51%、77%<sup>[8]</sup>。本研究通过综合评估临床特征、血清学结果、超声特征等指标探究 PTC

出现 LNM 的危险因素,从而提高术前预测 PTC 患者 LNM 的效能,为手术方式选择及预后评估提供依据。

本研究对超声特征进行单因素分析发现,血流分布、结节部位、结节直径、超声可疑淋巴结在 LNM 和 NLNM 间均有显著差异。有 LNM 的结节更多表现为内部血供丰富,但这并不是 LNM 的独立预测指标。Zhao 等<sup>[9]</sup>也发现内部血流丰富与 LNM 有关,其原因可能为丰富的血供可以滋养细胞生长及利于肿瘤细胞转移。本研究发现,结节左右叶分布与 LNM 有关,可能原因为本研究中位于峡部结节数目较少,其 LNM 比例相对较高,但多因素分析时该变量并无统计学意义。另外笔者发现,LNM 组原发病灶直径显著大于 NLNM 组,并且可独立预测 LNM,这与既往研究也基本一致。多名学者的研究也发现,结节大小与 LNM 显著相关,但其诊断切点有 10 mm、2.5 mm 不等,而本研究认为病灶直径超过 15 mm 时,其 LNM 发生风险显著增加<sup>[10-12]</sup>。可疑淋巴结超声常表现为淋巴门消失、内部高回声、囊性变、血供丰富、形态偏圆等,既往研究报道超声诊断 LNM 的敏感性、特异性为 66.4%、90.8%,本研究也发现超声可疑淋巴结可独立预测 LNM,其敏感性、特异性分别为 66.8%、92.9%,与文献报道基本一致<sup>[13]</sup>。既往研究报道微小钙化等超声特征也与 LNM 有关<sup>[14]</sup>,可能的解释是微小钙化的产生是由于肿瘤细胞快速增殖和肿瘤组织快速增生,而这可能促进颈部淋巴结的转移,但在本研究中并未发现钙化与 LNM 的关系,这可能是因为本研究人群的病灶出现微小钙化的比例较高(84.9%),使得其在区分有无 LNM 上的价值有限。

既往关于年龄与 LNM 关系的研究结果并不一致。Zhang 等<sup>[15]</sup>认为,年龄 <45 岁为 PTMC 患者发生 CLNM 的独立预测指标,而 Liu 等<sup>[16]</sup>、So 等<sup>[17]</sup>分别进行的荟萃分析结果均显示年龄 <45 岁与 >45 岁微小乳头状癌患者的 CLNM 发生率并无统计学差异。本研究单因素分析发现 LNM 组年龄显著低于 NLNM 组,但多因素分析中年龄并未纳入,提示年龄在 LNM 中的预测价值有待商榷。

笔者还分析了甲状腺功能、降钙素与 LNM 的关系,但并未发现有意义的指标。既往研究也认为促甲状腺素水平、甲状腺球蛋白抗体水平在 LNM 组和 NLNM 组间并无显著差异<sup>[18]</sup>。另外本研究发现病理诊断是否合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎与 LNM

也无明显相关,这与既往研究也基本一致<sup>[18]</sup>。

*BRAF*<sup>V600E</sup>是目前临床 PTC 诊断价值最高的分子标记物,但其在 PTC 预后方面的价值有一定的争议。Kim 等<sup>[19]</sup>发现,仅在直径 2~4 cm 的 PTC 中,*BRAF*<sup>V600E</sup>突变可用于预测 CLNM;Liu 等<sup>[20]</sup>、Gouveia 等<sup>[21]</sup>认为该基因突变无法用于 LNM 的预测。同样地,本研究并未发现 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变率在 LNM 组和 NLNM 组间有显著差异,这可能与本研究人群 *BRAF*<sup>V600E</sup> 高突变率(90%)有关。

综上所述,本研究通过多因素分析筛选出病灶直径、超声诊断可疑淋巴结可独立预测 LNM,构建了 PTC 局部 LNM 预测模型,该模型其具有较高的诊断价值,但本研究样本量相对较少,且仅为单中心研究,未来需通过更大样本前瞻性研究进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30. DOI:10.3322/caac.21166.
- [2] So YK, Kim MJ, Kim S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location [J]. Int J Surg, 2018, 50: 94-103. DOI:10.1016/j.ijssu.2017.12.029.
- [3] Ito Y, Tomoda C, Urano T, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. World J Surg, 2005, 29(7): 917-920. DOI:10.1007/s00268-005-7789-x.
- [4] 胡敏霞, 夏春霞, 于风霞, 等. 分化型甲状腺癌术后颈部淋巴结可疑转移的超声随访研究 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(3):125-130. DOI:10.16066/j.1672-7002.2019.03.003.
- [5] Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [J]. Thyroid, 2009, 19(11):1159-1165. DOI:10.1089/thy.2009.0274.
- [6] Zhang YZ, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF V600E mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules [J]. Sci Rep, 2015, 5:16927. DOI:10.1038/srep16927.
- [7] Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: surgical management of lymph node metastases [J]. Curr Treat Options Oncol, 2005, 6(4):311-322. DOI:10.1007/s11864-005-0035-9.
- [8] Kim E, Park JS, Son KR, et al. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography [J]. Thyroid, 2008, 18(4): 411-418. DOI:10.1089/thy.2007.0269.

(下转第 611 页)

- [11] Cheng CH, Ho CC, Yang CF, et al. Waist-to-hip ratio is a better anthropometric index than body mass index for predicting the risk of type 2 diabetes in Taiwanese population[J]. *Nutr Res*, 2010, 30(9):585-593. DOI:10.1016/j.nutres.2010.08.007.
- [12] Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardio-metabolic risk factors: systematic review and metaanalysis[J]. *Obes Rev*, 2012, 13(3):275-286. DOI:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
- [13] Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Diabetes prediction, lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9:45. DOI:10.1186/1476-511X-9-45.
- [14] Nascimento-Ferreira MV, Rendo-Urteaga T, Vilanova-Campelo RC, et al. The lipid accumulation product is a powerful tool to predict metabolic syndrome in undiagnosed Brazilian adults[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(6):1693-1700. DOI:10.1016/j.clnu.2016.12.020.
- [15] Kavacic N, Klisic A, Ninic A. Are visceral adiposity index and lipid accumulation product reliable indices for metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus? [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32:e22283. DOI:10.1002/jcla.22283.
- [16] Wakabayashi I, Daimon T. The "cardiometabolic index" as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438:274-278. DOI:10.1016/j.cca.2014.08.042.
- [17] Shi WR, Wang HY, Chen S, et al. Estimate of prevalent diabetes from cardiometabolic index in general Chinese population: a community-based study[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):236. DOI:10.1186/s12944-018-0886-2.
- [18] Wang Y, He S, He J, et al. Predictive value of visceral adiposity index for type 2 diabetes mellitus: a 15-year prospective cohort study[J]. *Herz*, 2015, 40 Suppl 3:277-281. DOI:10.1007/s00059-014-4175-1.
- [19] Gu D, Ding Y, Zhao Y, Qu Q. Visceral adiposity index was a useful predictor of prediabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(10):596-603. DOI:10.1055/s-0043-120440.
- [20] Yang Y, Feng Y, Ma X, et al. Visceral adiposity index and insulin secretion and action in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(3):315-321. DOI:10.1002/dmrr.2615.
- [21] Janghorbani M, Amini M. The visceral adiposity index in comparison with easily measurable anthropometric markers did not improve prediction of diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(5):393-398. DOI:10.1016/j.jcjd.2016.02.008.
- [22] 张书平, 张晓静, 汪志红, 等. 重庆某社区中国人内脏脂肪指数与 2 型糖尿病发病的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(7):725-729. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2020.07.08.

(收稿日期:2021-03-09)

(上接第 600 页)

- [9] Zhao C, Jiang W, Gao Y, et al. Risk factors for lymph node metastasis (LNM) in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): role of preoperative ultrasound[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3):1221-1230. DOI:10.1177/0300060517708943.
- [10] Yan H, Zhou X, Jin H, et al. A study on central lymph node metastasis in 543 cN0 papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:1878194. DOI:10.1155/2016/1878194.
- [11] Lin DZ, Qu N, Shi RL, et al. Risk prediction and clinical model building for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:5307-5316. DOI:10.2147/OTT.S107913.
- [12] Gomez NR, Kouniavsky G, Tsai HL, et al. Tumor size and presence of calcifications on ultrasonography are pre-operative predictors of lymph node metastases in patients with papillary thyroid cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(6):613-616. DOI:10.1002/jso.21891.
- [13] Eun NL, Son EJ, Kim JA, et al. Comparison of the diagnostic performances of ultrasonography, CT and fine needle aspiration cytology for the prediction of lymph node metastasis in patients with lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2018, 51:145-150. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.12.036.
- [14] Zhan WW, Zhou P, Zhou JQ, et al. Differences in sonographic features of papillary thyroid carcinoma between neck lymph node metastatic and nonmetastatic groups[J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(6):915-920. DOI:10.7863/jum.2012.31.6.915.
- [15] Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4):1250-1257. DOI:10.1210/jc.2011-1546.
- [16] Liu Z, Wang L, Yi P, et al. Risk factors for central lymph node metastasis of patients with papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3):932-937.
- [17] So YK, Kim MJ, Kim S, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location[J]. *Int J Surg*, 2018, 50:94-103. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.12.029.
- [18] Zhang Q, Wang Z, Meng X, et al. Predictors for central lymph node metastases in CNO papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): a retrospective analysis of 1304 cases[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42(4):571-576. DOI:10.1016/j.asjsur.2018.08.013.
- [19] Kim SK, Lee JH, Woo JW, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation: differential impact on central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1:E1203-E1209. DOI:10.1002/hed.24192.
- [20] Liu S, Zhang B, Zhao Y, et al. Association of BRAF<sup>V600E</sup> mutation with clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a study on a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10):6922-6928.
- [21] Gouveia C, Can NT, Bostrom A, et al. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(11):1164-1170. DOI:10.1001/jamaoto.2013.4501.

(收稿日期:2020-08-26)