

常规超声特征、超声造影参数联合炎症指标对甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的预测价值

杨克丰 陈开良 赖积能 林 启

摘 要 **目的** 探讨常规超声特征、超声造影参数联合中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)对甲状腺微小乳头状癌(PTMC)中央区淋巴结转移的预测价值。**方法** 选取我院病理证实的 PTMC 患者 113 例,其中淋巴结转移组 42 例,淋巴结未转移组 71 例,均行常规超声和超声造影检查,比较两组结节大小、边界、纵横比、包膜侵犯、微钙化及超声造影增强模式、峰值强度(PI)的差异;实验室检查获取两组中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数,计算 NLR 和 PLR 并比较其差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析常规超声特征联合超声造影参数、NLR 联合 PLR 及四项联合应用预测 PTMC 中央区淋巴结转移的诊断效能。**结果** 淋巴结转移组包膜侵犯、微钙化占比及 PI 均高于淋巴结未转移组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余超声特征比较差异均无统计学意义。淋巴结转移组中性粒细胞计数、血小板计数、NLR、PLR 均高于淋巴结未转移组,淋巴细胞计数低于淋巴结未转移组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,常规超声特征联合超声造影参数预测 PTMC 中央区淋巴结转移的曲线下面积(AUC)为 0.752,灵敏度为 90.5%,特异度为 46.5%;NLR 联合 PLR 预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 AUC 为 0.828,灵敏度为 71.4%、特异度为 81.1%;四项联合应用的 AUC 为 0.868,灵敏度为 97.6%,特异度为 88.7%。**结论** 常规超声特征、超声造影参数联合 NLR、PLR 能提高对 PTMC 中央区淋巴结转移的预测价值,具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查;造影剂;中性粒细胞;淋巴细胞;血小板;甲状腺微小乳头状癌;淋巴结转移

[中图分类号]R445.1;R736.1

[文献标识码]A

Predictive value of conventional ultrasound features and contrast-enhanced ultrasound parameters combined with inflammatory indicators in central regional lymph nodes metastasis of papillary thyroid microcarcinoma

YANG Kefeng, CHEN Kailiang, LAI Jineng, LIN Qi

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

ABSTRACT **Objective** To explore the predictive value of conventional ultrasound features, contrast-enhanced ultrasound parameters combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in central lymph nodes metastasis of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** A total of 113 PTMC patients confirmed by pathology in our hospital were selected and divided into 42 cases in lymph node metastasis group and 71 cases in non-metastatic lymph node group. Routine ultrasound and contrast-enhanced ultrasound were performed, and the differences in nodule size, boundary, aspect ratio, capsule invasion, microcalcification, enhanced contrast ultrasound pattern and peak intensity (PI) were compared between the two groups. The neutrophils count, lymphocytes count and platelets count of two groups were obtained by laboratory examination, and NLR, PLR were calculated, their differences were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of conventional ultrasound features combined with contrast-enhanced ultrasound parameters, NLR combined with PLR and their combined application in central lymph node metastasis of PTMC. **Results** The proportion of capsule invasion, microcalcification and PI in lymph node metastasis group were higher than those in non-metastatic lymph node group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$), and there were no significant

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200047)

作者单位:570102 海口市,海南医学院第一附属医院超声科

通讯作者:林启, Email: yangkf2022@126.com

differences in other ultrasonic features. Neutrophils count, platelets count, NLR and PLR in lymph node metastasis group were higher than those in non-metastatic lymph node group, and lymphocytes count was lower than that in non-metastatic lymph node group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of conventional ultrasound features combined with contrast-enhanced ultrasound parameters in predicting PTMC central lymph node metastasis was 0.752, with a sensitivity of 90.5% and a specificity of 46.5%. The AUC of NLR combined with PLR in predicting PTMC central lymph node metastasis was 0.828, with a sensitivity of 71.4% and a specificity of 81.1%. The AUC of their combined application in predicting PTMC central lymph node metastasis was 0.868, with a sensitivity of 97.6% and a specificity of 88.7%. **Conclusion** Conventional ultrasound features, contrast-enhanced ultrasound parameters combined with NLR and PLR can improve the prediction value of central lymph node metastasis of PTMC, and have good clinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Neutrophils; Lymphocytes; Platelets; Papillary thyroid microcarcinoma; Lymph node metastasis

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 为内分泌系统多发恶性肿瘤, 其在女性群体中发病率较高^[1]。PTMC 患者大多预后良好, 但仍有部分会出现侵袭性病变, 其中中央区淋巴结转移的发生率较高, 是导致局部复发的重要因素^[2]。因此, 准确评估 PTMC 患者术前颈部淋巴结是否转移是保障其预后良好的关键^[3]。超声检查是目前临床评估 PTMC 淋巴结转移的首选方式, 常规超声征象中钙化、包膜侵犯等均与淋巴结转移有关^[4]。近年超声造影逐渐应用于 PTMC 的诊断, 其通过静脉注射造影剂清晰显示组织的微循环灌注情况, 是一种较为安全、准确、重复性佳的超声检查方式^[5]。中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值 (PLR) 均为临床常用的炎症指标, 其可以反映机体的免疫状态和炎症水平, 在研究肿瘤患者淋巴结转移与多种疾病预后中具有重要作用^[6]。基于此, 本研究旨在探讨常规超声特征、超声造影参数联合 NLR、PLR 对 PTMC 中央区淋巴结转移的预测价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月我院经病理证实的 PTMC 患者 113 例, 其中淋巴结转移组 42 例, 男 13 例, 女 29 例, 年龄 26~71 岁, 平均 (52.34±7.38) 岁; 淋巴结未转移组 71 例, 男 21 例, 女 50 例, 年龄 28~70 岁, 平均 (52.69±6.99) 岁。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义。纳入标准: ①均符合 PTMC 诊断标准^[7], 临床资料完整, 影像学图像清晰; ②均为单发, 且结节最大径 ≤1 cm; ③未接受颈部外科治疗及放化疗治疗; ④无其他类型甲状腺癌; ⑤无精神疾病, 能配合完成相关检查。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤、感染性或血液性疾病, 以及自身免疫系统疾病、严重脏器功能异

常; ②对超声造影剂过敏者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查: 使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头, 频率 4~9 MHz; 造影剂使用 SonoVue (意大利 Bracco 公司), 使用 5.0 ml 生理盐水溶解 SonoVue 冻干粉, 摇匀后配置成混悬液备用。患者取仰卧位, 充分暴露颈部, 二维超声先常规扫查结节并记录其大小、边界、纵横比、包膜侵犯及微钙化情况, 观察是否发生颈部淋巴结转移。然后行超声造影检查, 嘱患者平稳呼吸, 禁止吞咽, 自深静脉快速推注 2.4 ml 造影剂混悬液, 尾随 5.0 ml 生理盐水冲管, 连续实时观察 2 min, 记录目标结节增强模式, 并计算峰值强度 (PI)。以上操作及图像分析均由同一经验丰富的超声医师完成。

2. 实验室检查: 抽取患者清晨空腹肘静脉血, 使用 Sysmex XN-2800 血液分析仪检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数, 计算 NLR 和 PLR。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以例或率表示, 采用 χ^2 检验。应用 Logistic 回归分析获取联合应用的公式。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析常规超声特征联合超声造影参数、NLR 联合 PLR 及四项联合应用预测 PTMC 中央区淋巴结转移的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组超声检查结果比较

淋巴结转移组包膜侵犯、微钙化占比及 PI 均高于淋巴结未转移组, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 两组结节大小、边界、纵横比、超声造影增强模式比较差异均无统计学意义。见表 1 和图 1。

表 1 两组超声检查结果比较

组别	大小(例)		边界(例)		纵横比(例)		包膜侵犯(例)		微钙化(例)		超声造影增强模式(例)		PI(dB)
	最大径≤5 mm	最大径>5 mm	清晰	不清晰	<1	≥1	否	是	无	有	低增强	等或高增强	
淋巴结转移组(42)	3	39	12	30	16	26	20	22	4	38	26	16	8.15±2.23
淋巴结未转移组(71)	10	61	22	49	27	44	50	21	23	48	54	17	6.67±1.45
χ^2/t 值	1.249		0.073		0.000		5.821		7.591		2.556		4.275
<i>P</i> 值	0.264		0.787		0.994		0.016		0.006		0.110		<0.001

PI:峰值强度

二、两组炎症指标比较

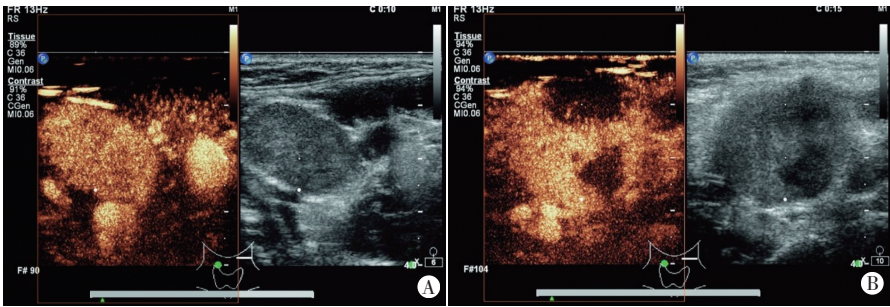
淋巴结转移组中性粒细胞计数、血小板计数、NLR、PLR 均高于淋巴结未转移组,淋巴细胞计数低于淋巴结未转移组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

三、ROC 曲线分析

应用 Logistic 回归分析获取常规超声特征联合超声造影参数的预测公式: $\text{Logit}(P)=4.748+(-0.684)\times\text{包膜侵犯}+(-0.996)\times\text{微钙化}+(-0.427)\times\text{PI}$,其预测 PTMC 中央区淋巴结转移的曲线下面积(AUC)为 0.752(95%可信区间:0.657~0.847),灵敏度为 90.5%,特异度为 46.5%;应用 Logistic 回归分析获取 NLR 联合 PLR 的预测公式: $\text{Logit}(P)=5.727+(-1.114)\times\text{NLR}+(-0.012)\times\text{PLR}$,其预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 AUC 为 0.828(95%可信区间:0.743~0.913),灵敏度为 71.4%,特异度为 81.1%;应用 Logistic 回归分析获取四项联合的预测公式: $\text{Logit}(P)=7.538+(-0.761)\times\text{包膜侵犯}+(-0.962)\times\text{微钙化}+(-0.176)\times\text{PI}+(0.999)\times\text{NLR}+(-0.011)\times\text{PLR}$,其预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 AUC 为 0.868(95%可信区间:0.767~0.921),灵敏度为 97.6%,特异度为 88.7%。见图 2。

讨 论

超声是目前临床诊断 PTMC 的首选检查方式,随着超声技术的不断发展及超声引导下活检的广泛应用,PTMC 的检出率逐年升高。虽然大多 PTMC 病程进展缓慢、整体预后情况较好,但多种信号转导机制仍可能导致肿瘤转移情况出现,且部分患者确诊时可能已发生中央区甚至侧颈部淋巴结转移^[8],故准确评估 PTMC 患者是否存在中央区淋巴结转移对预测其预后具有重要意义。研究^[9]表明,转移性淋巴结可出现囊



A:淋巴结未转移组结节呈高增强;B:淋巴结转移组结节呈低增强

图 1 淋巴结未转移组和淋巴结转移组超声造影图

表 2 两组炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	NLR	PLR
淋巴结转移组	4.53±1.31	332.26±81.59	1.53±0.48	3.11±0.99	216.95±69.88
淋巴结未转移组	4.11±1.25	298.34±79.96	1.81±0.52	2.17±0.68	159.94±51.13
<i>t</i> 值	1.696	2.163	2.845	5.973	4.984
<i>P</i> 值	0.043	0.033	0.005	<0.001	<0.001

NLR:中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值;PLR:血小板计数与淋巴细胞计数比值

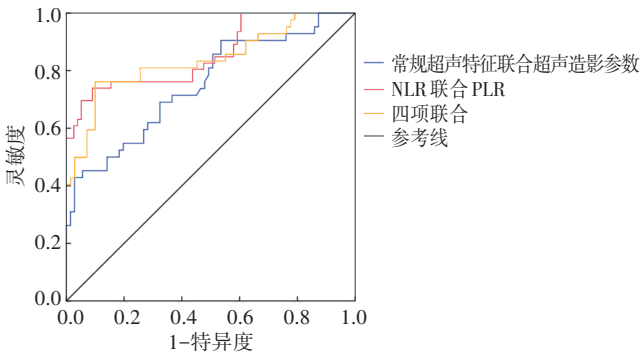


图 2 预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 ROC 曲线图

性变、微钙化、淋巴门消失、皮质局部高回声等超声征象,且中央区淋巴结转移多因气管与周围组织遮挡难以显示,导致常规超声的诊断准确率欠佳。超声造影能清晰显示肿瘤内部直径<100 μm 的新生血管,并可观察恶性结节浸润生长下的新生血管情况^[10]。本研究旨在探讨常规超声特征、超声造影参数联合 NLR、PLR 对 PTMC 中央区淋巴结转移的预测价值。

本研究超声检查结果显示淋巴结转移组和淋巴结未转移组包膜侵犯、微钙化占比比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),分析原因为:包膜侵犯往往预示

肿瘤浸润程度较深,恶性程度较高,甲状腺癌包膜侵犯表明癌细胞已侵犯甲状腺最外层包膜,出现周围组织扩散的现象,患者复发概率及转移风险均较高。微钙化亦属于甲状腺结节恶性征象之一^[10],肿瘤进展越严重,癌细胞扩散越快,肿瘤血供出现异常后组织发生坏死、钙盐沉积等现象均可表现为微钙化。既往研究^[11]显示,超声造影以动态形式反映淋巴结内微血管的血流状态,PI 是其最重要的定量参数。本研究淋巴结转移组和淋巴结未转移组 PI 比较差异有统计学意义($P<0.05$),PI 是指灌注过程中达到的最大强度,通常用于评估肿瘤的血供情况,发生转移的患者 PI 较高,表明其血供处于异常状况,新生血管数量较多,而丰富的新生血管可以为肿瘤转移提供良好的环境。但本研究淋巴结转移组与淋巴结未转移组超声造影增强模式、结节大小、边界、纵横比比较差异均无统计学意义,分析原因可能与本研究样本量较小及患者个体差异有关。

研究^[12]表明,炎症指标在甲状腺癌的发生发展中具有重要作用,NLR、PLR 升高为多种恶性肿瘤预后的独立危险因素。本研究结果显示淋巴结转移组中性粒细胞计数、血小板计数、NLR、PLR 均高于淋巴结未转移组,淋巴细胞低于淋巴结未转移组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),提示淋巴结转移患者机体炎症严重,究其原因:中性粒细胞计数上升提示机体炎症反应加剧^[13];淋巴细胞属于重要的免疫细胞,其中 T 淋巴细胞与自然杀伤细胞发挥主要作用,当出现肿瘤细胞增殖、转移时,提示免疫功能遭到破坏,故 NLR 升高,促使血管内皮生长因子增加并增加肿瘤细胞增殖,引起肿瘤复发及转移^[13]。另外,血小板计数升高表明血管生成加剧,造成肿瘤细胞生长,大量的肿瘤细胞导致 CD8⁺T 细胞凋亡,因此患者淋巴细胞计数下降,免疫水平降低,故 PLR 升高^[14],此时患者机体抑制肿瘤作用下降,从而发生淋巴结转移。

本研究 ROC 曲线分析显示,常规超声特征联合超声造影参数预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 AUC 为 0.752(95% 可信区间:0.657~0.847),灵敏度 90.5%,特异度 46.5%;NLR 联合 PLR 预测 PTMC 中央区淋巴结转移的 AUC 为 0.828(95% 可信区间:0.743~0.913),灵敏度为 71.4%,特异度为 81.1%;四项联合应用的 AUC 为 0.868(95% 可信区间:0.767~0.921),灵敏度为 97.6%,特异度为 88.7%,提示四项联合应用能提高诊断效能,临床可以依据实际情况对患者采取相应的检查方式。

综上所述,常规超声特征、超声造影参数联合 NLR、PLR 能提高对 PTMC 中央区淋巴结转移的预测价值,为患者预后评估提供依据,具有较好的临床应

用价值。但本研究为单中心研究,且纳入样本有限,未对其他超声检查结果如弹性成像情况进行分析,尚待今后行大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2): 183-192.
- [2] Ruiz Pardo J, Ríos Zambudio A, Rodríguez González JM, et al. Papillary thyroid microcarcinoma with minimal extrathyroidal extension. Is its course so indolent that it requires a less aggressive treatment? [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2021, 221(3): 131-138.
- [3] Sutherland R, Tsang V, Clifton-Bligh RJ, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: is active surveillance always enough? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(6): 811-817.
- [4] 陈欣, 张建康, 张云霞. 超声检查对甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的预测价值[J]. *癌症进展*, 2022, 20(8): 813-815.
- [5] Li H, Ma J, Xi X, et al. The analysis and validation of the prediction value of conventional and contrast-enhanced ultrasonography for BRAF mutant papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Gland Surg*, 2022, 11(10): 1683-1696.
- [6] Song CY, Meng YL, Liu B, et al. Correlation analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and central cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2021, 43(9): 944-948.
- [7] 高明, 葛明华, 嵇庆海, 等. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(12): 526.
- [8] Teng DK, Li WH, Du JR, et al. Effects of microwave ablation on papillary thyroid microcarcinoma: a five-year follow-up report [J]. *Thyroid*, 2020, 30(12): 1752-1758.
- [9] 樊星, 郑坤, 陈文颖, 等. ACR TI-RADS 预测伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的价值[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(4): 292-296, 305.
- [10] Huang K, Bai Z, Bian D, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasonography in papillary thyroid microcarcinoma stratified by size [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(2): 269-274.
- [11] 鄒一峰, 余秀华, 胡君, 等. 超声造影与超声弹性成像对老年甲状腺乳头状癌淋巴结转移诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(16): 151-155.
- [12] 孙家和, 刘元, 李志祥, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对 cN0 期甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(12): 2006-2009.
- [13] Mouchli M, Reddy S, Gerrard M, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma. Review article [J]. *Ann Hepatol*, 2021, 22(1): 100249.
- [14] 王兴亮, 余有声, 陈本鑫, 等. 基于四种炎性标志物联合超声征象对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移风险的预测价值[J]. *四川医学*, 2022, 43(8): 787-793.

(收稿日期: 2023-02-01)