

测定在常温库和阴凉库期储存 12 个月内泽泻饮片的黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G1 和 M1 的含量变化过程, 研究结果表明 5 种黄曲霉毒素在储存 12 个月的泽泻饮片中均未检出, 故包装密封的泽泻饮片在常温库中储存 12 个月不会出现霉变现象。

本研究 GMP 包装的泽泻饮片(储存在常温库和阴凉库)长期留样稳定性, 以水分、有无虫蛀和霉变的外观性状、浸出物、多指标成分含量为评价指标, 考察指标在 12 个月储存过程中均无显著性变化; 对比阴凉库和常温库, 各指标的结果无显著性差异。故采用 GMP 包装完整的泽泻饮片可储存在常温库, 储存时间可达 12 个月。本研究为泽泻饮片规范、合适的贮藏提供了参考。

[参考文献]

- (1) 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部(M). 北京: 中国中医药科技出版社, 2020: 239.
- (2) 刘珊珊, 郭杰, 李宗艾, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展(J). 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1578-1595.
- (3) 魏玮, 相芳, 许诺, 等. 泽泻不同炮制品中 7 个化学成分的含量测定(J). 中国药师, 2021, 24(12): 2284-2288.
- (4) Miao H, Zhang L, Chen DQ, et al. Urinary biomarker and treatment mechanism of *Rhizoma Alismatis* on hyperlipidemia (J). *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(4): 3829-3840.
- (5) 许文, 罗奋熔, 赵万里, 等. 泽泻降糖活性提取物化学成分研究(J). *中草药*, 2014, 45(22): 3238-3245.
- (6) Chu Y, Jiang H, Ju J, et al. A metabolomic study using HPLC-TOF/MS coupled with ingenuity pathway analysis: Intervention effects of *Rhizoma Alismatis* on spontaneous hypertensive rats (J). *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 117(1): 446-452.
- (7) Zhang X, Li XY, Lin N, et al. Diuretic Activity of Compatible Triterpene Components of *Alismatis rhizoma* (J). *Molecules*, 2017, 22(9): 1459-1471.
- (8) Xu W, Li T, Qiu JF, et al. Anti-proliferative activities of terpenoids isolated from *Alisma orientalis* and their structure-activity relationships (J). *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 2015, 15(2): 228-235.
- (9) Zeng L, Tang W, Yin J, et al. *Alisol A 24-Acetate* Prevents Hepatic Steatosis and Metabolic Disorders in HepG2 Cells (J). *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3-4): 453-464.
- (10) 孟克霞. 中药材与中药饮片不同贮存保管方法对药品质量及药效的影响(J). *光明中医*, 2017, 32(24): 3648-3649.
- (11) 常乙玲, 李兰, 吴启南. 泽泻贮藏养护技术及有效成分含量变化研究(J). *现代中药研究与实践*, 2010, 24(4): 70-72.
- (12) 邵艳妮, 翁艳鸿, 张苏萍, 等. 一测多评法测定不同等级泽泻药材中 7 个萜类成分的含量(J). *中国中药杂志*, 2019, 44(11): 2292-2307.

[文章编号] 1007-0893(2022)10-0005-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.10.002

术中探查对指导 cN0 期甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结清扫的价值

黄拔炎 陈兴*

(福建省立金山医院, 福建 福州 350007)

[摘要] **目的:** 探讨术中探查对指导 cN0 期甲状腺乳头状微小癌(TPMC)中央区淋巴结清扫的价值。**方法:** 选取福建省立金山医院 2017 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 922 例 cN0 期 TPMC 患者作为研究对象, 中央区淋巴结是否存在转移以术后病理结果作为金标准, 计算外科医生术中探查对中央区淋巴结转移的诊断效能, 并分析最大转移淋巴结大小、转移淋巴结数目对诊断结果的影响。**结果:** 本研究 922 例 TPMC 患者中, 术后石蜡病理检查发现 302 例(32.8%)中央区淋巴结转移。术中探查诊断中央区转移性淋巴结的灵敏度为 23.84%、特异度为 77.26%、阳性预测值为 33.80%、阴性预测值为 67.56%。最大转移淋巴结直径 ≥ 5 mm 患者的术中探查假阴性率显著低于最大转移淋巴结直径 < 5 mm 的患者, 差异具有统计学意义($P < 0.001$)。不同转移淋巴结数目患者的术中探查假阴性率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 术中探查诊断 cN0 期 TPMC 中央区淋巴结转移的灵敏度及特异度均较低, 因此, 术中探查指导 cN0 期 TPMC 中央区淋巴结清扫的价值有限。

[收稿日期] 2022-02-01

[作者简介] 黄拔炎, 男, 住院医师, 主要从事甲状腺及乳腺外科方面工作。

[*通信作者] 陈兴(E-mail: 763044127@qq.com)

[关键词] 甲状腺乳头状微小癌; 术中探查; 中央区淋巴结

[中图分类号] R 736 [文献标识码] B

The Value of Intraoperative Exploration in Guiding Central Lymph Node Dissection in Stage cN0 Thyroid Papillary Microcarcinoma

HUANG Ba-yan, CHEN Xing*

(Fujian Provincial Jinshan Hospital, Fujian Fuzhou 350007)

(Abstract) **Objective** To investigate the value of intraoperative exploration in guiding central lymph node dissection of Stage cN0 thyroid papillary microcarcinoma (TPMC). **Methods** A total of 922 patients with TPMC stage cN0 admitted to Fujian Provincial Jinshan Hospital from January 2017 to January 2020 were selected as the research subjects. The existence of lymph node metastasis in central region was determined by using postoperative pathological results as the gold standard to calculate the diagnostic efficacy of surgeons' intraoperative exploration for lymph node metastasis in central region. The maximum size of metastatic lymph nodes and the number of metastatic lymph nodes were analyzed. **Results** In this study, out of the 922 TPMC patients, 302 cases (32.8 %) had lymph node metastasis in the central region. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 23.84 %, 77.26 %, 33.80 % and 67.56 % respectively. The false negative rate of intraoperative exploration in patients with the largest metastatic lymph node diameter ≥ 5 mm was significantly lower than that in patients with the largest metastatic lymph node diameter < 5 mm, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). There was no significant difference in the false negative rate of intraoperative exploration among patients with different number of metastatic lymph nodes ($P > 0.05$). **Conclusion** The sensitivity and specificity of intraoperative exploration in the diagnosis of lymph node metastasis in the central region of stage cN0 TPMC are both low. Therefore, the value of intraoperative exploration in guiding lymph node dissection in the central region of stage cN0 TPMC is limited.

(Keywords) Thyroid papillary microcarcinoma; Intraoperative determination; Central lymph node metastasis

甲状腺乳头状微小癌(thyroid papillary microcarcinoma, TPMC)可出现中央区淋巴结转移, 目前对于术前临床体检以及影像学检查未发现中央区淋巴结转移(即cN0期的TPMC), 是否需要行预防性的中央区淋巴结清扫仍存在争议。2015版美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南认为即使术前影像学和触诊没有发现转移淋巴结, 术中探查若发现中央区有淋巴结转移, 仍应行中央区淋巴结清扫^[1]。目前, 国内外对术中探查中央区淋巴结的研究数量较少, 术中探查对TPMC中央区淋巴结转移的诊断价值尚不明确。基于此, 本研究旨在明确外科医生术中探查中央区对TPMC中央区淋巴结转移的诊断效能, 并分析转移淋巴结数目、最大转移淋巴结大小对术中探查的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2017年1月至2020年1月福建省立金山医院收治的TPMC患者922例, 患者经术中冰冻或术前细针穿刺病理确诊TPMC, 术前临床体检以及影像学检查均未发现中央区淋巴结转移, 判定为cN0期。患者中, 男性占26.9%(248/922), 女性占73.1%(674/922), 平均年龄(46.44 ± 12.7)岁。患者均对本研究知情同意并自愿参与。

1.2 诊断方式

采取单盲法, 所有患者均由同一位经验丰富的甲状腺外科主任医师根据术中视诊淋巴结有无肿大、术中触诊淋巴结是否质硬, 判断中央区是否有淋巴结转移, 后行甲状腺切除及预防性单侧或者双侧中央区淋巴结清扫, 再由同一位高年资病理科医生独立阅读中央区淋巴结石蜡病理切片结果。病理报告均有详细描述原发灶、转移淋巴结数目、最大转移淋巴结直径等情况。由第三位医师分别记录结果。

1.3 手术方式

癌灶位于单侧腺叶, 无肉眼外侵, 行单侧腺叶加峡部切除及患侧中央区淋巴结清扫; 癌灶位于单侧腺叶, 癌灶肉眼外侵, 行双侧甲状腺切除+患侧中央区淋巴结清扫; 癌灶位于双侧腺叶行双侧甲状腺切除+双侧中央区淋巴结清扫。手术切口采用颈部正中低位衣领式切口, 中央区清扫常规显露喉返神经, 清扫范围外侧界达双侧颈总动脉内侧缘, 下界达胸骨上间隙, 上界达舌骨水平, 清扫该范围内的气管前及气管旁淋巴脂肪组织。

1.4 观察指标

- (1) 统计患者的临床病理特点及手术方式构成比。
- (2) 中央区淋巴结是否存在转移以术后石蜡病理检查结果作为金标准, 计算术中探查中央区的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100%; 特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100%。

假阳性) × 100 %; 准确度 = (真阳性 + 真阴性) / 总例数 × 100 %; 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100 %; 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性) × 100 %。(3) 参考相关资料, 将最大转移淋巴结直径分为 < 5 mm 组、≥ 5 mm 组^[2], 转移淋巴结数目分为 ≤ 5 个、> 5 个^[1], 比较术中探查在不同最大转移淋巴结大小、转移淋巴结数目中的假阴性率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TPMC 患者的临床病理特点及手术方式构成比

本研究 922 例 TPMC 患者中, 癌灶平均直径 (7.0 ± 1.4) mm; 癌灶肉眼外侵 51 例 (5.5 %); 癌灶多中心性 231 例 (25.1 %), 其中单侧多中心性 130 例 (14.1 %), 双侧多中心性 101 例 (11.0 %); 术中探查怀疑淋巴结转移 213 例 (23.1 %); 术后石蜡病理检查发现 302 例 (32.8 %) 中央区淋巴结转移。单侧甲状腺切除 770 例 (83.5 %), 双侧甲状腺切除 152 例 (16.5 %), 双侧中央区清扫 101 例 (11.0 %), 单侧中央区清扫占 821 例 (89.0 %)。

2.2 术中探查诊断中央区淋巴结转移的诊断效能

术后石蜡病理检查、术中探查对患者中央区淋巴结转移的诊断结果见表 1。术中探查诊断中央区转移性淋巴结的灵敏度为 23.84 % (72/302)、特异度为 77.26 % (479/620)、阳性预测值为 33.80 % (72/213)、阴性预测值为 67.56 % (479/709)。

表 1 术中探查诊断淋巴结转移四格表 (例)

术中探查	术后石蜡病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	72	141	213
阴性	230	479	709
合计	302	620	922

2.3 最大转移性淋巴结直径、转移淋巴结数目对术中探查假阴性率的影响

术后石蜡病理检查诊断为阳性的 302 例患者中, 最大转移淋巴结直径 ≥ 5 mm 84 例 (27.8 %), < 5 mm 218 例 (72.2 %); 转移淋巴结数目 > 5 个 34 例 (11.3 %), 转移淋巴结数目 ≤ 5 个 268 例 (88.7 %)。最大转移淋巴结直径 ≥ 5 mm 患者的术中探查假阴性率显著低于最大转移淋巴结直径 < 5 mm 的患者, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.001)。不同转移淋巴结数目患者的术中探查假阴性率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 最大转移性淋巴结直径、转移淋巴结数目对术中探查假阴性率的影响

指标	<i>n</i>	术中探查无淋巴结转移 / 个	假阴性率 / %
最大转移淋巴结直径			
< 5 mm	218	193	88.53
≥ 5 mm	84	37	44.04 ^a
淋巴结转移数目			
≤ 5 个	268	206	76.87
> 5 个	34	24	70.59

与最大转移淋巴结直径比较, ^a*P* < 0.001。

3 讨论

TPMC 大部分预后良好, 但常常伴有中央区淋巴结转移。cN0 期 TPMC 是否需要行预防性中央区淋巴结清扫仍存在一定争议。支持 TPMC 行预防性中央区淋巴结清扫的理由是 TPMC 中央区淋巴结转移率可达 15.3 % ~ 49.2 %^[3], 目前还无法确定这部分转移淋巴结未来是否会发展成为临床显性的淋巴结转移, 是否会增加局部复发率仍存在争议^[4-5]。反对者则认为预防性中央区淋巴结清扫并没有改善患者的总生存, 反而增加了喉返神经损伤及甲状旁腺损伤的概率^[6-7]。

对于 TPMC 是否需要行预防性中央区淋巴结清扫, 国内外意见也不一致。中国 TPMC 专家共识建议 TPMC 应行患侧预防性中央区淋巴结清扫^[8]。而 2015 版 ATA 指南不建议 TPMC 行预防性中央区淋巴结清扫, 但 ATA 指南关于 cN0 的定义不仅包括术前临床体检以及影像学检查中央区淋巴结阴性, 还包括术中探查淋巴结阴性, 因此 ATA 指南认为即使术前未发现中央区淋巴结转移, 若术中探查证实有淋巴结转移, 仍需进行中央区淋巴结清扫^[1]。沈文亮等人^[7]的研究也发现术中探查发现淋巴结转移组的局部复发率 (26 %) 要高于术中探查未发现淋巴结转移组 (6 %), 也就是说术中探查发现中央区淋巴结转移的患者更需要进行中央区淋巴结清扫。然而, 另有研究探讨术中探查对甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的诊断效能, 发现术中探查的敏感度和特异度均较低, 认为根据术中探查诊断中央区淋巴结转移的准确性较差, 难以用来指导中央区淋巴结清扫^[9]。

目前, cN0 期 TPMC 能否通过术中探查中央区来指导中央区淋巴结清扫, 既往国内外文献鲜有报道。本研究纳入 922 例 cN0 期 TPMC 患者, 结果显示外科医生术中探查中央区的灵敏度为 23.84 %, 特异度为 77.26 %, 阳性预测值为 33.80 %, 阴性预测值为 67.56 %。本研究结果显示术中探查低灵敏度、高特异度, 与 Ji 等^[10]的研究相符, 分析可能的原因为 cN0 期 TPMC 患者淋巴结转移率达 32.8 %, 转移淋巴结最大径未超过 1cm, 其中 72.2 % 的转移淋巴结最大径 < 5 mm 的这种微小转移在肉眼和触诊上很难判断是否转移。

TPMC 中央区转移淋巴结大小与数目和术后复发风险相关。Ito 等^[2]发现中央区 > 5 个淋巴结转移局部复发率高达 19%，相比于中央区 ≤ 5 个淋巴结转移的局部复发率只有 5%。2015 ATA 指南将 > 5 个淋巴结转移列为中等复发风险。既往研究发现术前 cN0 期 TPMC 进行中央区淋巴结清扫后仍有 6.4% ~ 11.0% 的患者术后病理发现 > 5 个淋巴结转移^[11-12]，临床中如何发现这类 TPMC 具有重要临床意义。高频超声由于受到气体、骨头、甲状腺干扰，探查中央区淋巴结的能力较差。Huang 等^[13]利用高频超声探查中央区 > 5 个淋巴结转移，灵敏度为 12.5%，特异度为 95.2%，阳性预测值为 63.0%，阴性预测值为 61.7%。本研究比较转移淋巴结数目及最大淋巴结大小对术中探查假阴性率的影响，发现转移淋巴结数目 > 5 个与转移淋巴结数目 ≤ 5 个的术中探查的假阴性率均较高，分别为 70.59%、76.87%，且差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另一方面，最大转移淋巴结直径 ≥ 5 mm 的患者术中探查的假阴性率只有 44.04%，假阴性率要显著低于最大转移淋巴结 < 5 mm 的 88.53%。可见，由于 cN0 期 TPMC 中央区转移的淋巴结大多比较小，即使转移淋巴结数目 > 5 个，术中探查依然有很高的假阴性率，而随着转移淋巴结直径的增加，术中探查的发现转移淋巴结的能力随之提高。

综上所述，术中探查对诊断中央区淋巴结的灵敏度及特异度均较低，因此对指导 cN0 期 TPMC 中央区淋巴结清扫价值有限。最大转移淋巴结直径 ≥ 5 mm 时，术中探查的假阴性率较低，转移淋巴结数目并不影响术中探查的准确性。

[参考文献]

- (1) Haugen R. 2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed (J). *Cancer*, 2017, 123(3): 372-381.
- (2) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: A single-institution long-term follow-up of 5897 patients (J). *World J Surg*, 2018, 42(3): 615-622.
- (3) Liu S, Liang J, Li H, et al. The incidence and risk factors

for central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis (J). *Eur Arch Oto*, 2017, 274(3): 1327-1338.

- (4) Kim S, Woo J, Lee J, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma (J). *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2866-2873.
- (5) 徐家庭, 尹超, 李斌, 等. 术前 cN0 甲状腺微小乳头状癌患者预防性中央区淋巴结清扫的必要性及淋巴结转移的危险因素分析 (J). *当代医学*, 2020, 26(1): 8-11.
- (6) Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer (J). *Br J Surg*, 2013, 100(3): 410-418.
- (7) 沈文亮, 吕晶, 黑虎, 等. cN0 期甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移危险因素分析 (J). *中国普通外科杂志*, 2019, 28(5): 551-557.
- (8) 程若川, 杨婷婷. 2016 版中国甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识解读 (J). *中国实用内科杂志*, 2019, 39(4): 351-357.
- (9) Shen W, Ogawa L, Ruan D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit (J). *Surgery*, 2010, 148(2): 265.
- (10) Ji B, Lee W, Song M. Accuracy of intraoperative determination of central node metastasis by the surgeon in papillary thyroid carcinoma (J). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(4): 542-547.
- (11) Scherl S, Mehra S, Clain J. The effect of surgeon experience on the detection of metastatic lymph nodes in the central compartment and the pathologic features of clinically unapparent metastatic lymph nodes: what are we missing when we don't perform a prophylactic dissection of central compartment lymph nodes in papillary thyroid cancer (J). *Thyroid*, 2014, 24(8): 1282-1288.
- (12) Oh S, Park S, Kim M, et al. Young age and male sex are predictors of large-volume central neck lymph node metastasis in clinical n0 papillary thyroid microcarcinomas (J). *Thyroid*, 2017, 27(10): 1285-1290.
- (13) Huang P, Ye T, Zhang L, et al. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central neck lymph node metastasis (J). *Surg Oncol*, 2018, 27(2): 172-176.