

甲状腺乳头状癌跳跃性颈侧区淋巴结转移的危险因素分析*

高捷¹ 辛运超² 杨立航¹ 刘亚超² 田泽东² 尚小颖²

[摘要] 目的:探讨甲状腺乳头状癌(PTC)患者出现跳跃性颈侧区淋巴结转移的发生率及其危险因素。方法:回顾性分析2018年1月—2022年1月在河北北方学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科接受甲状腺腺叶全切除+中央区+颈侧区淋巴结清扫手术的85例PTC患者的临床及病理资料,术后病理学检查证实颈侧区淋巴结转移。采用SPSS 26.0软件处理数据,并对出现跳跃性颈侧区淋巴结转移者进行单因素和多因素分析。结果:发生跳跃性颈侧区淋巴结转移者31例(36.5%)。单因素分析结果显示,肿瘤最大直径 ≤ 5 mm($P=0.006$)、肿瘤位于甲状腺上极($P=0.002$)与PTC患者发生跳跃性颈侧区淋巴结转移有关;跳跃性转移多累及单个区域(18/31,58.1%),其中Ⅲ区最易受累(10/31,32.3%),其次为Ⅱ区(5/31,16.1%);二元logistic分析结果显示,肿瘤直径 ≤ 5 mm($OR 7.800, 95\%CI 1.710\sim 21.394, P=0.005$)以及肿瘤位于腺体上极($OR 4.060, 95\%CI 1.468\sim 11.235, P=0.007$)是PTC患者发生跳跃性颈侧区淋巴结转移的独立危险因素。结论:肿瘤直径 ≤ 5 mm、肿瘤位于腺体上极的PTC患者更易发生跳跃性颈侧区淋巴结转移。当肿瘤直径 ≤ 5 mm、肿瘤位于腺体上极时,术前应仔细评估,即使在没有中央区淋巴结转移的情况下,也应注意颈侧区淋巴结转移的可能性。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;淋巴结转移;危险因素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.07.010

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Risk factors of skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

GAO Jie¹ XIN Yunchao² YANG Lihang¹ LIU Yachao²
TIAN Zedong² SHANG Xiaoling²

(¹Graduate School of Hebei Northern University, Zhangjiakou, 075000, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University)

Corresponding author: SHANG Xiaoling, E-mail: xiaolingshang66@sina.com

Abstract Objective: To investigate the incidence and risk factors of skip lateral cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma(PTC). **Methods:** The clinical and pathological data of 85 patients with PTC who underwent total thyroidectomy plus central and lateral neck dissection in the Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2018 to January 2022 were analyzed retrospectively. SPSS 26.0 software was used to process the data, and univariate and multivariate analysis were performed to assess the relationships between skip lateral cervical lymph node metastasis and clinicopathological characteristics. **Results:** There were 31 cases(36.5%) of skipped lateral cervical lymph node metastasis. Univariate analysis showed that the largest tumor diameter ≤ 5 mm($P=0.006$) and the tumor located in the upper pole of the thyroid($P=0.002$) were associated with the occurrence of skip lateral cervical lymph node metastasis in patients with PTC. Most of the skip metastases involved a single area(18/31, 58.1%), of which area Ⅲ was most likely to be involved(10/31, 32.3%), followed by area Ⅱ (5/31, 16.1%). The results of binary logistic analysis showed that tumor diameter less than 5 mm($OR 7.800, 95\%CI 1.710\sim 21.394, P=0.005$) and tumor at the upper pole of the gland($OR 4.060, 95\%CI 1.468\sim 11.235, P=0.007$) were independent risk factors of skip lateral cervical lymph node metastasis in PTC patients. **Conclusion:** PTC patients with tumor diameter ≤ 5 mm and tumor located in the upper pole of the gland are more prone to skip lateral cervical lymph node metastasis. When the diameter of the tumor is less than 5 mm and the tumor is located at the upper pole of the gland, careful evaluation should be made before operation, even in the absence of central lymph node

*基金项目:2020年政府资助临床医学优秀人才(冀财预复[2020]397)

¹河北北方学院研究生院(河北张家口,075000)

²河北北方学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:尚小颖,E-mail:xiaolingshang66@sina.com

metastasis, attention should be paid to the possibility of lateral cervical lymph node metastasis.

Key words papillary thyroid carcinoma; lymph node metastasis; risk factors

大多数分化型甲状腺癌特别是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者预后良好。颈部淋巴结转移在 PTC 中很常见(30%~80%)^[1]。许多研究表明,淋巴结转移尤其是颈侧区淋巴结转移是 PTC 患者局部复发的风险和特异性死亡率的独立危险因素^[2-4]。PTC 的淋巴结转移通常呈序贯性,表现为先向中央区淋巴结(Ⅵ区)转移,随后引流到颈内静脉链,有时也可累及气管前(Delphian)结节,随后在颈静脉链受累后,累及同侧颈侧区淋巴结转移(Ⅱ~Ⅴ区),最后转移至上纵隔淋巴结(Ⅶ区)^[5]。然而由于甲状腺的淋巴引流强度不同,其转移不总是按此顺序进行,有时可能会出现无中央区转移的颈侧区转移,称为跳跃性转移^[6]。目前 PTC 患者跳跃性淋巴结转移的危险因素存在争议,仍需进一步探索,为了防止复发,降低再手术率,术前评估颈侧区淋巴结在初次切除手术中至关重要。因此,本研究回顾性分析 PTC 颈侧区淋巴结转移的临床资料,评估影响跳跃性颈侧区淋巴结转移发展的临床病理特征,了解与跳跃性转移发展相关的危险因素,以助于对高危患者颈侧区淋巴结清扫术的评估,为指导和规范 PTC 手术方式提供最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床材料

回顾性分析 2018 年 1 月—2022 年 1 月在河北北方学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科接受甲状腺腺叶全切除+中央区+颈侧区淋巴结清扫手术的 85 例 PTC 患者的临床及病理资料。所有患者术前均行详细的临床查体、双侧甲状腺及颈部淋巴结彩超、电子鼻咽喉镜、甲状腺功能等检查,术后病理学检查证实颈侧区淋巴结转移。

纳入标准:①PTC 患者的病史资料完整;②均为术前可疑淋巴结转移者,行全甲状腺切除+双侧中央区淋巴结清扫+单侧或双侧改良根治性颈清扫术(至少包括Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ区);③经术后病理检查证实为 PTC 且伴颈侧区淋巴转移。

排除标准:①其他病理类型的甲状腺癌(滤泡状癌/髓样癌/未分化癌);②同时合并其他头颈外科肿瘤;③有颈部手术史;④非第一次甲状腺手术;⑤临床资料不全。

本研究经医院医学伦理委员会批准;患者均被告知相关入组事宜、手术方式等,获取患者及家属同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有患者的手术均由同一治疗团队完成,以减

少差异。术前均在甲状腺实质注射“纳米碳混悬液”淋巴示踪剂,便于术中发现被染色的淋巴结。本研究对于是否清扫颈侧区淋巴结依据以下两点:①术前影像学检查或病理学检查提示颈侧区淋巴结有转移者;②术中颈侧区淋巴结提示阳性或者有被纳米碳染色的淋巴结。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件处理数据,定量变量应用 t 检验、秩和检验进行统计推断;定性变量应用 χ^2 检验进行统计推断,以筛查与跳跃性转移显著相关的变量。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义,对单因素分析有意义的变量进行二元 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 临床病理学特征

本研究共 85 例 PTC 患者发生颈侧区淋巴结转移,其中男 15 例,女 70 例;年龄(46.74±11.78)岁;肿瘤直径(12.68±0.856) mm;肿瘤位置位于上极、中部、下极者分别为 29、22、34 例,未发现原发肿瘤仅位于甲状腺峡部者;浸润性生长 31 例(36.5%),多灶性 28 例(32.9%),双侧癌 29 例(34.1%);合并结节性甲状腺肿 29 例(34.1%);合并桥本甲状腺炎 23 例(27.1%)。

2.2 跳跃性颈侧区淋巴结转移影响因素分析

85 例患者中,发生跳跃性转移者 31 例(36.5%)。单因素分析显示,肿瘤直径≤5 mm、肿瘤位于上极与跳跃性转移密切相关($P < 0.05$);性别、年龄、肿瘤单双侧、合并桥本甲状腺炎、合并结节性甲状腺肿、多灶性、浸润性生长、术前 TG 水平与跳跃性颈侧区淋巴结转移不相关($P > 0.05$)。跳跃性转移 PTC 患者中央区淋巴结检出(1.58±2.110)枚,颈侧区淋巴结检出(10.42±8.461)枚,颈侧区淋巴结转移(2.71±1.657)枚。跳跃性转移患者中央区检出淋巴结与跳跃性转移阴性患者相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PTC 患者跳跃性颈侧区淋巴转移的临床病理特征见表 1。

2.3 二元 logistic 分析

二元 logistic 分析结果显示,肿瘤直径≤5 mm、位于腺体上极是 PTC 患者出现跳跃性颈侧区淋巴结转移的独立危险因素(表 2)。

2.4 跳跃性颈侧区淋巴结转移的区域分布

累及单个区域 18 例(58.1%),累及两个区域 9 例(29.0%),同时累及三个区域 4 例(12.9%),见表 3。

表 1 PTC 患者跳跃性颈侧区淋巴转移的临床病理特征

临床特征	跳跃性转移		$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
	阳性(<i>n</i> =31)	阴性(<i>n</i> =54)		
性别/例				
男	4	11	0.756	0.385
女	27	43		
年龄/岁	47.84±9.536	46.11±12.941	0.648	0.519
<45	10	23	0.886	0.347
≥45	21	31		
肿瘤大小/mm	8.00(5.00,12.00)	14.00(9.00,17.00)	2.717	0.007
≤5	11	6	10.283	0.006
6~10	9	11		
>10	11	37		
肿瘤位置/例				
累计上极	17	12	9.321	0.002
未累及上极	14	42		
浸润性生长/例				
是	13	18	0.629	0.428
否	18	36		
多灶性/例				
是	8	34	0.711	0.399
否	23	20		
单双侧/例				
单侧	18	38	1.327	0.249
双侧	13	16		
合并桥本甲状腺炎/例				
是	9	14	0.096	0.756
否	22	40		
合并结节性甲状腺肿/例				
是	8	21	1.500	0.221
否	23	33		
术前 TG/(ng·mL ⁻¹)	17.33(0.65,84.20)	12.44(1.95,58.40)	0.065	0.948
淋巴结转移数量/枚				
中央区转移	—	3.33±2.862	6.469	<0.001
中央区检出	1.58±2.110	5.63±4.515	4.698	<0.001
颈侧区转移	2.71±1.657	4.13±4.778	1.597	0.114
颈侧区检出	10.42±8.461	9.30±9.538	0.554	0.588

表 2 PTC 患者跳跃性颈侧区淋巴转移危险因素 lo-gistic 分析

因素	OR	95%CI	P 值
肿瘤直径/mm			
≤5	7.800	1.710~21.394	0.005
6~10	1.983	0.719~7.488	0.159
>10	—	—	—
肿瘤位置			
累及上极	4.060	1.468~11.235	0.007
未累及上极	—	—	—

表 3 跳跃性颈侧区淋巴结转移的区域分布

累及区域	例数(%)
累及单个区域颈侧区淋巴结水平	
II 区	5(16.1)
III 区	10(32.3)
IV 区	3(9.7)
累及两个区域颈侧区淋巴结水平	
II+III 区	6(19.4)
III+IV 区	3(9.7)
累及三个区域颈侧区淋巴结水平	
II+III+IV 区	4(12.9)

3 讨论

PTC的颈侧区淋巴结转移较为常见,但与淋巴结之间存在的关联尚未完全确定^[7]。大部分学者认为颈侧区淋巴结转移会增加PTC淋巴结复发的风险,由于出血、喉返神经损伤和疼痛等术后并发症,临床上不推荐对颈部淋巴结阴性的PTC患者行颈侧区淋巴结清扫术作为预防措施^[8]。因此预测颈侧区淋巴结转移的危险因素有助于规范淋巴结清扫的范围,以减少PTC复发,提升患者生存率^[9]。在临床诊治过程中,高频超声检查可识别大部分可疑的颈侧区淋巴结转移,进而可针对性地进行细针抽吸活检细胞学检查(FNA),结合细针抽吸洗脱液测定甲状腺球蛋白(FNA-Tg)或联合BRAFV600E基因诊断,提高PTC患者颈侧区淋巴结转移诊断的敏感性^[10-12]。但这些检查及操作易受各地医院超声水平、操作者及检测方式的影响,会遗漏跳跃性颈侧区淋巴结转移的现象,导致二次手术及其带来的手术并发症,或者术后¹³¹I治疗在一定程度上增加了医疗费用,因此初诊时评估哪些患者更容易出现跳跃性颈侧区淋巴结转移尤为重要。

近年来国内外研究者报道跳跃性转移的发生率为1.6%~37.5%^[13-17],本研究PTC患者跳跃性转移率为36.5%(31/85),这表示发生跳跃性转移并不少见,与以往研究相比,本研究的发生率在其范围内,但高于大部分研究。首先,这可能与本研究是在我们严格根据术前放射学、细胞病理学和术中发现而怀疑为颈侧区淋巴结转移的患者中进行的,导致纳入研究的总样本数有限;其次,可能与我们术中对中央区淋巴结清扫不够彻底,从而造成跳跃性转移假阳性的发生有关;最后,与其他报道相比,本研究中的淋巴结检出个数较少,这可能与术后病理取材的操作、检查时的方法和病理的报告标准有关。本研究中所有患者术后随访4~37个月,平均14个月,目前仅1例患者术后2年出现颈部淋巴结复发,说明我们术中对中央区淋巴结清扫是彻底的。Yang等^[18]指出跳跃性转移与其他类型的颈部淋巴结转移有显著差异,其淋巴引流途径不同于中央区或颈侧区淋巴结转移。Lim等^[19]研究指出跳跃性转移是PTC的另一种转移途径,可以通过三种方式发生:绕过正常解剖淋巴管、既往颈部治疗改变通道或存在淋巴结取样不足。其中绕过正常解剖的淋巴系统或许是发生跳跃性转移最可能的假说。有限的淋巴结采样或常规组织病理学误诊而导致的假阴性结果,也可能导致跳跃性转移的发生^[20]。

Park等^[21]认为来自腺体中下部的肿瘤细胞可能转移到中央区淋巴结,而位于甲状腺上极的肿瘤更可能沿着甲状腺上动脉转移到外侧淋巴结,通过

淋巴引流系统可以解释位于腺体上极的PTC多发生跳跃性颈侧区淋巴结转移的原因。本研究中肿瘤位于腺体上极的PTC患者占跳跃性转移患者的54.8%(17/31),表明跳跃性转移的患者有较大比例的肿瘤位于上极,单因素分析显示肿瘤位于腺体上极与跳跃性转移密切相关($P=0.002$),二元logistic分析显示肿瘤位于上极时,OR为4.060,95%CI为1.468~11.235, $P=0.007$,因此肿瘤位于上极可作为PTC跳跃性颈侧区淋巴结转移的独立危险因素,这一特征与其他研究者的报道一致^[22-23]。Feng等^[1]研究了653例PTC患者的临床资料,颈侧区淋巴结转移的发生率为13.6%(89/653),跳跃性转移率为22.5%(20/89),肿瘤位于腺体上外侧极的淋巴通道与颈侧区淋巴结的联系更为紧密,从而导致颈侧区淋巴结受累。有研究分析996例PTC颈部淋巴结转移的危险因素,其中130例发生颈侧区淋巴结转移,36例呈跳跃性转移,与肿瘤位于腺体上1/3相关,跳跃性转移与颈侧区淋巴结区域无相关性^[17]。

现有文献中关于作为危险因素的肿瘤大小界限值差异很大,国内外多位学者指出肿瘤直径 ≤ 10 mm发生跳跃性颈侧区淋巴结转移与 >10 mm比较差异有统计学意义,为跳跃性转移的独立危险因素。上述研究表明,甲状腺微小乳头状癌不易出现中央区淋巴结转移,因此更易发生跳跃性转移^[6,20,24-25]。Goran等^[16]报道 >5 mm的跳跃性转移率为7.62%,高于肿瘤直径 ≤ 5 mm者(5.26%)。与Goran等^[16]关于原发肿瘤直径的报道相反,Nie等^[26]研究指出,多因素分析小肿瘤组(尤其是肿瘤直径 ≤ 5 mm)的跳跃性转移发生率显著高于其他组(OR 12.937,95%CI 3.000~55.801, $P=0.001$),因此肿瘤直径 ≤ 5 mm易发生跳跃性转移。本研究单因素分析结果显示,肿瘤直径 ≤ 5 mm与跳跃性转移密切相关($P=0.006$),二元logistic分析中肿瘤直径 ≤ 5 mm时,OR为7.800,95%CI为1.710~21.394, $P=0.005$,因此肿瘤直径 ≤ 5 mm可作为PTC跳跃性颈侧区淋巴结转移的独立危险因素,这一结果与Nie等^[26]的结论一致。目前的研究中,如果有一个可疑的甲状腺结节 ≤ 5 mm(如TI-RADS 4b或4c),可以根据ATA准则进行手术^[8]。本研究中所有患者术前均有颈侧区淋巴结转移的可疑表现,因此进行了甲状腺全切除术和颈部淋巴结清扫术。早期研究中也由学者指出跳跃性转移的发生率与肿瘤大小无统计学差异,原发性甲状腺肿瘤的特征与跳跃性转移无相关性^[5]。

目前关于跳跃性颈侧区淋巴结转移向各区转移的研究中,颈侧区淋巴结清扫至少纳入II、III、IV区,有文献也将V区包含在内。Kliseska等^[27]前瞻

性研究了 42 例 PTC 伴颈侧区淋巴结转移患者,均行甲状腺全切除术和中央区及颈侧区清扫术,其中发生跳跃性转移 8 例(19%),Ⅲ区淋巴结受累最多(75%),其次是Ⅳ区淋巴结(50%),而Ⅱb 区淋巴结未发现转移。Wang 等^[25]纳入 378 例 PTC 患者,其中跳跃性淋巴结转移 34 例,认为Ⅲ区是最容易受累的部位,其次为Ⅳ、Ⅱ和Ⅴ区。Park 等^[21]报道 147 例 PTC 患者,其中 32 例为跳跃性转移,研究表明跳跃性转移的淋巴结数量较少,多见于单个淋巴结区域,更多出现在Ⅲ区和Ⅱ区。Feng 等^[1]报道跳跃性转移 17 例(17/20)为Ⅲ区,12 例(12/20)为Ⅱ区,8 例(8/20)为Ⅳ区,1 例(1/20)为Ⅴ区。本研究中跳跃性颈侧区淋巴结转移累及单个区域占 58.1%,累及两个区域占 29.0%,同时累及三个区域占 12.9%,表明跳跃性转移更容易累及单个区域,可能与甲状腺上动脉附近淋巴引流的病理生理学假说相关。而在单个区域中Ⅲ区最易受累(32.3%),其次为Ⅱ区(16.1%)和Ⅳ区(9.7%)。因此对跳跃性转移的患者行预防性颈侧区淋巴结清扫时,应格外重视Ⅱ、Ⅲ区。

本研究由于纳入的研究数量有限,可能会影响研究结果,特别是危险因素方面;关于跳跃性转移中原发肿瘤具体位置与颈侧区淋巴结转移区域的关系未进一步研究。今后将对跳跃性转移与颈侧区转移的区域及预后进行深入研究,以更全面地阐明跳跃性转移的危险因素及预后,为规范手术方式提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feng JW, Qin AC, Ye J, et al. Predictive Factors for Lateral Lymph Node Metastasis and Skip Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *Endocr Pathol*, 2020,31(1):67-76.
- [2] Lewiński A, Adamczewski Z. Papillary thyroid carcinoma: a cancer with an extremely diverse genetic background and prognosis[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2017,127(6):388-389.
- [3] Gong Y, Yang J, Yan S, et al. Pattern of and clinicopathologic risk factors for lateral lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with lateral cervical lymphadenopathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(36):e12263.
- [4] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension[J]. *Thyroid*, 2012, 22(11):1144-1152.
- [5] Chung YS, Kim JY, Bae JS, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection[J]. *Thyroid*, 2009, 19(3):241-246.
- [6] Attard A, Paladino NC, Lo Monte AI, et al. Skip metastases to lateral cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2019,18(Suppl 1):112.
- [7] Shi L, Song H, Zhu H, et al. Pattern, predictors, and recurrence of cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(6):504-509.
- [8] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [9] Feng JW, Yang XH, Wu BQ, et al. Predictive factors for central lymph node and lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019,21(11):1482-1491.
- [10] 刘娜香,唐丽娜,沈友洪,等. 超声引导下细针抽吸活检联合洗脱液测定甲状腺球蛋白诊断甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019,16(9):527-530.
- [11] Abboud B, Smayra T, Jabbour H, et al. Correlations of neck ultrasound and pathology in cervical lymph node of papillary thyroid carcinoma[J]. *Acta Chir Belg*, 2020,120(4):238-244.
- [12] 吕阳,何秀丽,杨芳,等. 甲状腺乳头状癌常规超声特征及相关因素与 BRAFV600E 基因突变的相关性[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021,35(10):925-929.
- [13] 胡代星,周静,苏新良. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结跳跃转移危险因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017,44(22):1141-1145.
- [14] Qiu Y, Fei Y, Liu J, et al. Prevalence, Risk Factors And Location Of Skip Metastasis In Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review And Meta-Analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11:8721-8730.
- [15] Özden S, Çomçalı B, Atas H, et al. A Diagnostic Dilemma: Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Am Surg*, 2020,86(3):245-249.
- [16] Goran M, Markovic I, Buta M, et al. The influence of papillary thyroid microcarcinomas size on the occurrence of lymph node metastases[J]. *J BUON*, 2019,24(5):2120-2126.
- [17] Liu C, Xiao C, Chen J, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):622.
- [18] Yang Z, Heng Y, Zhao Q, et al. A Specific Predicting Model for Screening Skip Metastasis From Patients With Negative Central Lymph Nodes Metastasis in Papillary Thyroid Cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12:743900.

- Immune Netw,2014,14(6):277-288.
- [24] Sun M, Wu W, Chen L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis [J]. Nat Commun,2018,9(1):3555.
- [25] Berni Canani R, Sangwan N, Stefa AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J]. ISME J,2016,10(3):742-750.
- [26] Trischler R, Roth J, Sorbara MT, et al. A functional Wood-Ljungdahl pathway devoid of a formate dehydrogenase in the gut acetogens *Blautia wexlerae*, *Blautia luti* and beyond[J]. Environ Microbiol,2022.
- [27] 夏金金,汪涛.自身免疫性疾病发病机制新进展[J].国际免疫学杂志,2016,39(2):193-198.
- [28] Kaminuma O, Nishimura T, Saeki M, et al. T Cell-Mediated Nasal Hyperresponsiveness in Allergic Rhinitis[J]. Biol Pharm Bull,2020,43(1):36-40.
- [29] Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, et al. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study [J]. Geroscience,2022,44(2):997-1009.
- [30] Zhu J, Liao M, Yao Z, et al. Breast cancer in postmenopausal women is associated with an altered gut metagenome[J]. Microbiome,2018,6(1):136.
- [31] Ye Z, Wu C, Zhang N, et al. Altered gut microbiome composition in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Gut Microbes,2020,11(3):539-555.
- [32] Gloux K, Anba-Mondoloni J. Unique β -Glucuronidase Locus in Gut Microbiomes of Crohn's Disease Patients and Unaffected First-Degree Relatives[J]. PLoS One, 2016,11(1):e0148291.
- [33] Mukherjee A, Lordan C, Ross RP, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health[J]. Gut Microbes,2020,12(1):1802866.
- [34] Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development [J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(4):1334-1342. e5.
- [35] Meijer K, De VP, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? [J]. Brain Behav Immun Health,2021,16:100318.
- [36] Tordesillas L, Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, et al. Transport of Pru p 3 across gastrointestinal epithelium-an essential step towards the induction of food allergy? [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43 (12): 1374-1383.
- [37] Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2015,15(8):511-523.

(收稿日期:2022-04-04)

(上接第532页)

- [19] Lim YC, Koo BS. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma[J]. Oral Oncol,2012,48(3):262-265.
- [20] Lei J, Zhong J, Jiang K, et al. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma[J]. Oncotarget,2017,8(16):27022-27033.
- [21] Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg,2012,36(4):743-747.
- [22] Zhao W, Chen S, Hou X, et al. Predictive Factors of Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25 (3): 1245-1251.
- [23] Dou Y, Hu D, Chen Y, et al. PTC located in the upper pole is more prone to lateral lymph node metastasis and skip metastasis[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):188.
- [24] Jin WX, Jin YX, Ye DR, et al. Predictive Factors of Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer[J]. Med Sci Monit,2018,24:2744-2749.
- [25] Wang W, Yang Z, Ouyang Q. A nomogram to predict skip metastasis in papillary thyroid cancer[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):167.
- [26] Nie X, Tan Z, Ge M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice [J]. BMC Cancer,2017,17(1):702.
- [27] Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer[J]. Coll Antropol, 2012, 36 Suppl 2: 59-62.

(收稿日期:2022-01-24)