

• 临床研究 •

伴有不同甲状腺疾病的乳头状癌颈中央区淋巴结转移预测模型建立与验证

福建医科大学附属漳州市医院超声医学科(漳州 363000) 陈琼 叶小芬¹ 王康健 沈浩霖²

【摘要】 目的 分析合并不同甲状腺疾病时, 甲状腺乳头状癌(PTC)发生颈中央区淋巴结转移(CLNM)的相关危险因素, 比较各组间的差异, 构建相应的风险预测模型并验证可行性与准确性。方法 纳入 2021 年 2—12 月接受手术治疗且术后病理确诊为 PTC 的患者共 518 例, 记录患者一般情况、超声及病理资料, 依据无伴发疾病、伴发桥本甲状腺炎(HT)及结节性甲状腺肿(NG)将患者进行分组, 采用单因素差异性分析和多因素 logistic 回归, 分析各组发生中央区淋巴结转移的独立危险因素, 构建对应的风险预测模型并进行比较。结果 无伴发甲状腺疾病患者发生 CLNM 的独立危险因素为甲状腺结节最大径($OR=1.27, P<0.001$)、ACR 评分($OR=1.35, P=0.003$); 伴发 HT 患者的独立危险因素为甲状腺结节最大径($OR=1.31, P<0.001$)、ACR 评分($OR=1.36, P=0.005$)及多发病灶($OR=2.92, P=0.026$); 伴发 NG 患者的独立危险因素为甲状腺结节最大径($OR=1.07, P=0.003$)、ACR 评分($OR=1.25, P<0.001$)、多发病灶($OR=2.48, P<0.001$)及性别($OR=2.48, P=0.004$)。结论 伴发 NG 是 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素; PTC 患者伴有不同疾病时发生 CLNM 的独立危险因素不同。超声能够较为准确地判断 PTC 患者是否伴发其他甲状腺疾病, 在此基础上采用相应的预测模型, 可以准确地评估患者发生 CLNM 的风险。

【关键词】 甲状腺乳头状癌; 中央区淋巴结; 超声; 预测; 模型

【中图分类号】 R736.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)06-0004-06

Prediction of papillary thyroid metastases to the central compartment: proposal of a model taking into consideration other thyroid conditions CHEN Qiong, YE Xiaofen, WANG Kangjian, SHEN Haolin. Department of Ultrasound, Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian, 363000, China

【Abstract】 **Objective** To construct risk prediction models for cervical lymph node metastasis (CLNM) of papillary thyroid carcinoma (PTC) under different thyroid disease backgrounds and to analyze and compare risk factors among different groups. **Methods** This retrospective study included 518 patients with PTC that was pathologically confirmed post-operatively from February 2021 to November 2021. Demographic, ultrasound and pathological data were recorded. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors associated with CLNM in the whole patient cohort and in patients grouped according to diagnoses of Hashimoto's thyroiditis (HT), nodular goiter (NG), and no background disease. Prediction models were constructed, and their performances were compared. **Results** Analysis of the whole PTC patient cohort identified NG as independently associated with CLNM. The independent risk factors for patients with no background disease were the maximum thyroid nodule diameter ($OR=1.27, P<0.001$) and American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting & Data System score ($OR=1.35, P=0.003$); those for patients with HT were the maximum thyroid nodule diameter ($OR=1.31, P<0.001$), ACR TI-RADS score ($OR=1.36, P=0.005$), and multifocality ($OR=2.92, P<0.001$); and those for patients with NG were the maximum thyroid nodule diameter ($OR=1.07, P=0.003$), ACR TI-RADS score ($OR=1.25, P<0.001$), multifocality ($OR=2.48, P<0.001$) and gender ($OR=2.48, P=0.004$). **Conclusion** Thyroid disease impacts CLNM in PTC patients, and risk factors for CLNM vary among PTC patients with different background diseases. Ultrasound is useful for diagnosing background thyroid disease, which can inform treatment planning. Different prediction models are recommended for PTC cases.

【Key words】 papillary thyroid carcinoma; central lymph node; ultrasound; prediction; model

得益于诊断工具及技术的发展及改进, 甲状腺癌的检出率大幅提高。作为内分泌系统最为常见的

恶性肿瘤, 其中以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)这一病理类型发病率最

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2022J011478)

¹ 福建医科大学临床医学部; ² 通信作者, Email: holin3344@163.com

高, 约占所有甲状腺癌的 84%~99%^[1-2]。当 PTC 患者伴有颈中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 时, 其复发及预后不良的风险明显增加^[3], 如何在术前准确判断是否出现 CLNM 并采取相应治疗方案一直是临床广泛关注的问题。本研究旨在分析 PTC 患者伴发不同甲状腺疾病时发生 CLNM 的差异, 构建相应模型并验证诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾分析了 2021 年 2—12 月于我院接受甲状腺部分或全部切除术且术后经病理证实为 PTC 的 643 例患者, 所有患者均行颈部淋巴结清扫术, 单侧甲状腺结节患者行同侧颈部淋巴结清扫术, 双侧甲状腺结节行双侧颈部淋巴结清扫术。甲状腺结节患者的纳入标准: 1) 患者年龄大于 18 岁; 2) 病历资料完整, 包括详细病史、术前甲状腺及颈部区域淋巴结超声检查、术后病理结果。当患者同时存在多个 PTC 结节时, 选取 ACR TI-RADS 评分最高的结节; ACR TI-RADS 评分相同时, 则选取直径最大的结节用于分析。排除标准如下: 1) 患者既往有甲状腺手术或头颈部放射性治疗史; 2) 超声采集与记录的结节与病理学确诊的结节不一致; 3) 病理资料不完整或不确定; 4) 超声成像图像不清晰或完整; 5) 双侧 PTC 仅单侧颈部淋巴结转移; 6) 病理结果显示仅有颈侧区淋巴结转移; 7) 超声已发现颈部转移淋巴结, 无需进行预测; 8) 病理资料证实患者同时合并有桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 及结节性甲状腺肿 (nodular goiter, NG)。依据病理结果, 将患者分为无伴发疾病、伴发 HT 及伴发 NG 3 组, 并在各组患者中依据有无 CLNM 分为阴性组与阳性组。

1.2 超声仪器及检查 所有患者均进行彩色多普勒超声检查: 采用 Mindray Resona 7s 型超声仪器, 探头频率 7~14 MHz; Siemens S3000 型超声仪器, 探头频率为 7~9 MHz; Hitachi Vision Preirus 型超声仪器, 探头频率 7~13 MHz。患者取仰卧位, 充分暴露颈部。颈部垫枕, 下颌略抬高, 使颈部肌肉自然放松。对患者甲状腺行二维及彩色多普勒超声检查并留存影像。由高年资医师评估分析甲状腺病变的超声特征, 包括结节数量、大小、成分、回声、形状、边缘和钙化灶。基于 ACR TI-RADS 标准进行评分, 同时记录 PTC 患者的性别、年龄。

1.3 统计学分析 采用 Rversion 4.2.1 版本进行

统计学分析。经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 本研究所有连续变量均为非正态分布, 以“中位数 (四分位数)”表示。单变量分析和多变量 logistic 回归分析采用 rms 包。最终的模型是依据赤池信息准则 (Akaike information criterion, AIC) 进行选择, 并获取独立危险因素的优势比 (odds ratio, OR) 及 95%CI。建立预测模型后用 Bootstrap 抽样法进行验证。绘制各模型的受试者工作特征曲线 (ROC), 计算 C 指数评估区分度, 计算 Brier 指数评估一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究排除以下结节: 超声采集记录的结节与病理确诊的结节不符 (19 枚), 既往甲状腺手术史 (18 枚), 病理或超声资料不完整 (34 枚), 颈部超声探及可疑转移淋巴结 (40 枚), 双侧 PTC 单侧淋巴结转移 (23 枚), 仅有颈侧区转移 (4 枚)、同时伴有 HT 及 NG (17 枚)、伴有弥漫性毒性甲状腺肿 (1 枚), 共 143 例患者的 157 枚结节被排除。最终纳入 500 例患者共 509 枚结节, 其中 491 例患者只有 1 枚结节, 9 例患者具有 2 枚结节。509 枚结节中, 261 枚无同侧 CLNM (阴性组), 248 枚伴有同侧 CLNM (阳性组) (表 1)。

2.2 甲状腺伴发疾病与 CLNM 相关性分析 CLNM 阳性组及 CLNM 阴性组间单因素差异性分析中 $P < 0.25$ 的因素 (表 1) 纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 结节性甲状腺肿 [$OR = 1.79, 95\%CI: (1.09, 2.92), P = 0.02$]、性别 [$OR = 1.88, 95\%CI: (1.15, 3.09), P = 0.011$]、多发病灶 [$OR = 2.0, 95\%CI: (1.28, 3.13), P = 0.002$]、结节最大径 [$OR = 1.14, 95\%CI: (1.10, 1.19), P < 0.001$] 及 ACR TI-RADS 评分 [$OR = 1.28, 95\%CI: (1.17, 1.40), P < 0.001$] 是 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素。

2.3 以伴发疾病为分层因素进行分析并构建模型

无伴发疾病的 PTC 患者独立相关危险因素为甲状腺结节最大径及 ACR 评分 (表 2)。根据 AIC 准则, AIC 最小值 (136.72) 所对应的模型 1 如下: $Y = -3.647 + 0.234 \times X_1 + 0.302 \times X_2 - 0.036 \times X_3$ 。其中, X_1 为结节最大直径 (mm), X_2 为 ACR TI-RADS 评分, X_3 为年龄。bootstrap 验证模型各变量系数的 95%CI 依次为: 结节最大直径 (0.14, 0.34)、ACR TI-RADS 评分 (0.06, 0.55)、年龄 (-0.08, 0.002)。根据 ROC 曲线分析, 最大约登指数所对应的值 (0.510) 为模型 1 诊断截

值 (图 1A)。校准曲线显示 C 指数为 0.831; Brier 指数为 0.161 ($P=0.801$) (图 1B)。

表 1 PTC 患者一般资料及超声特征比较

| 项目 | CLNM 阴性 (n=261) | CLNM 阳性 (n=248) | OR 值 (95%CI) | P 值 |
|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------|
| 年龄/岁 | 48 [40, 54] | 46 [37, 56] | 0.99 (0.98, 1.01) | 0.393 |
| 性别 [例 (%)] | | | | |
| 女* | 222 (85.0) | 174 (70.1) | | |
| 男 | 39 (15.0) | 74 (29.9) | 2.42 (1.57, 3.74) | 0.011 |
| 多发 [例 (%)] | | | 1.67 (1.15, 2.44) | 0.007 |
| 否 | 193 (74.0) | 156 (62.9) | | |
| 是 | 68 (26.0) | 92 (37.1) | | |
| 伴发甲状腺疾病 [例 (%)] | | | | |
| 无* | 71 (27.2) | 58 (23.3) | | |
| 桥本甲状腺炎 | 68 (26.0) | 43 (17.4) | 0.77 (0.46, 1.30) | 0.331 |
| 结节性甲状腺肿 | 122 (46.8) | 147 (59.3) | 1.47 (0.97, 2.25) | 0.071 |
| 最大径/mm | 6 [5, 9] | 10 [6.4, 15] | 1.15 (1.10, 1.20) | <0.001 |
| ACR 评分 | 9 [7, 10] | 10 [9, 12] | 1.25 (1.15, 1.36) | <0.001 |

注: * 为参考指标。

表 2 无伴发疾病患者单因素、多因素分析

| 项目 | CLNM 阳性 | CLNM 阴性 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|------------|------------------|-------------|-------------------|--------|------------------|--------|
| | | | OR 值 (95%CI) | P 值 | OR 值 (95%CI) | P 值 |
| 年龄/岁 | 46 [46.5, 57.3] | 48 [40, 53] | 0.99 (0.97, 1.03) | 0.821 | | |
| 性别 [例 (%)] | | | | | | |
| 女* | 55 (58.6) | 39 (41.4) | | | | |
| 男 | 16 (43.7) | 63 (56.3) | 1.67 (0.77, 3.66) | 0.195 | | |
| 多发 [例 (%)] | 79 (61.3) | 50 (38.7) | 0.72 (0.35, 1.47) | 0.367 | | |
| 最大径/mm | 10.6 [7.6, 17.5] | 5.6 [4, 8] | 1.24 (1.12, 1.36) | <0.001 | 1.27 (1.15, 1.4) | <0.001 |
| ACR 评分 | 10 [9, 11] | 9 [7, 10] | 1.23 (1.04, 1.45) | 0.013 | 1.35 (1.1, 1.67) | 0.003 |

注: * 为参考指标。

2.4 伴发桥本甲状腺炎患者单因素、多因素分析

伴发桥本甲状腺炎的 PTC 患者独立相关危险因素为多病灶、甲状腺结节最大径及 ACR 评分 (表 3)。根据 AIC 准则, AIC 最小值 (119.65) 所对应的模型 2 如下: $Y = -6.397 + 0.261 \times X_1 + 0.308 \times X_2 + 1.031 \times X_3$ 。其中, X_1 为结节最大直径 (mm), X_2 为 ACR TI-RADS 评分, X_3 为多灶病变 (结节数量为 1 时赋值为 0, 当结节数量为 2 枚及以上时赋值为 1)。模型各变量系数 bootstrap 验证 95%CI 依次为: 结节最大直径 (0.07, 0.43)、ACR TI-RADS 评分 (0.03, 0.61)、多灶病变 (0.01, 2.25)。根据 ROC 曲线分析, 最大约登指数所对应的值 (0.440) 为模型 2 诊断截值 (图 1A)。校准曲线显示 C 指数为 0.842; Brier 指数为 0.157 ($P=0.570$) (图 1C)。

2.5 伴发结节性甲状腺肿患者单因素和多因素分

析 伴发结节性甲状腺肿的 PTC 患者独立相关危险因素为性别、多病灶、甲状腺结节最大径及 ACR 评分 (表 4)。根据 AIC 准则, AIC 最小值 (325.64) 所对应的模型 3 如下: $Y = -3.031 + 0.063 \times X_1 + 0.216 \times X_2 + 1.296 \times X_3 + 0.920 \times X_4$ 。其中, X_1 为结节最大直径 (mm), X_2 为 ACR TI-RADS 评分, X_3 为多灶病变 (结节数量为 1 时赋值为 0, 当结节数量为 2 枚及以上时赋值为 1), X_4 为性别 (0=女, 1=男)。模型各变量系数 bootstrap 验证 95%CI 依次为: 结节最大直径 (0.02, 0.13)、ACR TI-RADS 评分 (0.09, 0.36)、多灶病变 (0.47, 1.99)、性别 (0.34, 1.57)。根据 ROC 曲线分析, 最大约登指数所对应的值 (0.410) 为模型 3 诊断截值 (图 1A)。校准曲线显示 C 指数为 0.749; Brier 指数为 0.202 ($P=0.918$) (图 1D)。

表 3 伴发桥本甲状腺炎患者单因素、多因素分析

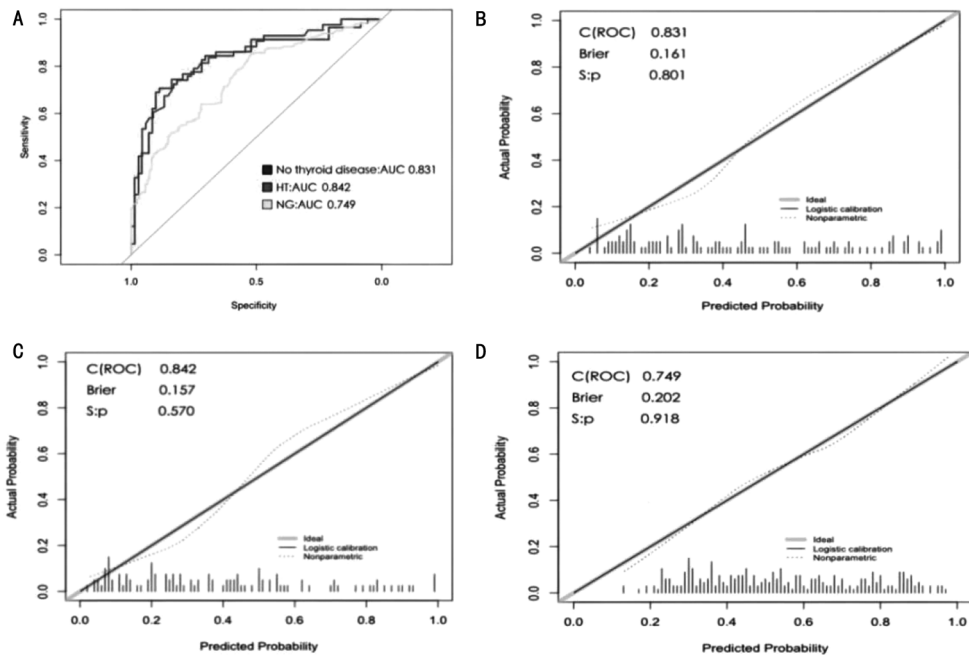
| 项目 | CLNM 阳性 | CLNM 阴性 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|------------|-------------|-------------|--------------------|--------|-------------------|--------|
| | | | OR 值 (95%CI) | P 值 | OR 值 (95%CI) | P 值 |
| 年龄/岁 | 43 [37, 55] | 47 [39, 53] | 0.99 (0.96, 1.02) | 0.542 | | |
| 性别 [例 (%)] | | | | | | |
| 女 * | 65 (62.5) | 39 (37.5) | | | | |
| 男 | 3 (42.8) | 4 (57.1) | 2.22 (0.47, 10.46) | 0.309 | | |
| 多发 [例 (%)] | 30 (60.0) | 20 (40.0) | 1.86 (0.86, 4.03) | 0.115 | 2.92 (1.1, 7.71) | 0.026 |
| 最大径/mm | 11 [7, 16] | 6 [5, 9] | 1.28 (1.14, 1.43) | <0.001 | 1.31 (1.15, 1.5) | <0.001 |
| ACR 评分 | 10 [9, 13] | 9 [9, 10] | 1.28 (1.06, 1.55) | 0.007 | 1.36 (1.08, 1.71) | 0.005 |

注：* 为参考指标。

表 4 伴发结节性甲状腺肿患者单因素和多因素分析

| 项目 | CLNM 阳性 | CLNM 阴性 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|------------|-------------|-------------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| | | | OR 值 (95%CI) | P 值 | OR 值 (95%CI) | P 值 |
| 年龄/岁 | 47 [38, 56] | 48 [40, 53] | 0.99 (0.97, 1.01) | 0.41 | | |
| 性别 [例 (%)] | | | | | | |
| 女 * | 102 (51.5%) | 96 (48.4%) | | | | |
| 男 | 20 (28.1%) | 51 (71.8%) | 2.71 (1.51, 4.88) | <0.001 | 2.48 (1.31, 4.69) | 0.004 |
| 多发 [例 (%)] | 12 (19.6%) | 49 (80.3%) | 4.58 (2.30, 9.11) | <0.001 | 3.70 (1.79, 7.64) | <0.001 |
| 最大径/mm | 9 [6, 13] | 5.6 [4, 8] | 1.09 (1.04, 1.14) | <0.001 | 1.07 (1.02, 1.11) | 0.003 |
| ACR 评分 | 10 [9, 12] | 9 [7, 10] | 1.25 (1.11, 1.40) | <0.001 | 1.25 (1.11, 1.41) | <0.001 |

注：* 为参考指标。



注：A，3 个模型的 ROC 曲线；B，无伴发疾病甲状腺乳头状癌患者的校准度曲线；C，伴发桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者校准度曲线；D，伴发结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌患者校准度曲线图。

图 1 3 个模型的 ROC 曲线及校准度曲线

3 讨论

PTC 的病理特征为起源于甲状腺滤泡上皮细胞并具有独特细胞核结构的恶性上皮性肿瘤。既往研

究显示颈部淋巴结转移在 PTC 患者中的发生率可达 40%~90%^[4]，发生 CLNM 是临床医生考虑为 PTC 患者实施颈部淋巴结清扫的重要依据，因而，

有必要为临床提供更为可靠的颈部淋巴结转移预测诊断方法。甲状腺伴发疾病与 CLNM 的发生率具有一定的关联。HT 在亚洲人群中的患病率为 5.8%^[5]。有研究认为, HT 患者能够通过自身免疫系统抑制或杀灭肿瘤细胞, 实现对肿瘤细胞生长、转移的抑制作用, 从而表现为较低的肿瘤侵袭性及淋巴结转移率特征, 因此 PTC 合并 HT 患者的 CLNM 风险无明显增加^[6]。这与我们的研究结果一致。本研究结果显示 PTC 患者合并 NG 时, 发生 CLNM 的可能性更高 ($OR = 1.79$, $P = 0.02$), 这考虑与患者具有高浓度促甲状腺激素相关^[7]。因此, 在评估 PTC 转移风险时应注意患者是否伴发 NG。

本研究结果也显示, 男性、病灶具有较大的长径、病灶多发和 ACR TI-RADS 评分较高的患者发生 CLNM 的风险较高, 这与既往 Yang 等^[8]的研究结果一致。既往有研究认为年龄与 CLNM 的发生相关, 患者年龄 < 45 岁是发生 CLNM 的危险因素^[9], 张雨康等^[10]的研究提示年龄是中央区淋巴结转移的独立危险因素, 其差异在转移组与非转移组间具有统计学意义。年龄越小, 发生颈部淋巴结转移的风险越高。但我们的研究并未发现这两者有明确关联 ($OR = 0.99$, $P = 0.393$), 尚需进一步研究。

为进一步分析伴发不同甲状腺疾病时, 患者发生 CLNM 相关危险因素的差异, 本研究将 PTC 患者分为无伴发甲状腺疾病组、伴发 HT 组及伴发 NG 组。结果显示结节直径较大、病灶多发和较高的 ACRTI-RADS 评分是伴发 HT 组及伴发 NG 组患者发生 CLNM 的独立危险预测因素, 这与 Shen 等^[11]的研究结果一致。但伴发 HT 组及伴发 NG 组的 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素略有差异。伴发 NG 的 PTC 患者中, 男性患者相较女性有较高的 CLNM 风险 ($OR = 2.48$, $P = 0.004$), 这也与既往研究结论相同^[8]。而伴发 HT 的 PTC 患者未见相似关联。

由于各组 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素不同, 我们根据 AIC 准则建立了相应的预测模型并通过 bootstrap 进行内部验证。ROC 曲线显示 3 个模型的 AUC 值分别为 0.831, 0.842 和 0.749, 提示模型均具有较好的区分度。模型的 Brier 指数依次为 0.161、0.157 和 0.202。表明模型具有较好的校准度, 预测值和实际值之间的一致性良好。据此, 我们认为根据 PTC 患者伴发疾病类型选择相

应的预测模型, 可以更为有效地预测患者是否伴随 CLNM, 为外科医生制订手术方案提供依据。

本研究还存在一些不足, 伴发 HT 的患者仅有 7 名为男性, 性别作为预测 CLNM 的独立危险因素还需扩大样本量进一步验证。同时, 另一类基础疾病——弥漫性毒性甲状腺肿由于患者数量过少, 无法纳入进行分析。我们在查阅文献时发现, Huang 等^[12]的研究提示, 年龄、性别、超重、居住地等因素可能影响结节性甲状腺肿患者 PTC 发生及淋巴结转移, 此次研究也未涉及。此外, 我们下一步还将进行外部验证, 以更好地验证模型的泛化能力。

综上所述, 伴发 NG 是 PTC 患者发生 CLNM 的独立危险因素; PTC 患者伴有不同疾病时发生 CLNM 的独立危险因素不同。超声能够较为准确地判断 PTC 患者是否伴发其他甲状腺疾病, 在此基础上采用相应的预测模型, 可以准确地评估患者发生 CLNM 的风险。

参考文献

- [1] Huang F, Wang L, Jia H. Research trends for papillary thyroid carcinoma from 2010 to 2019: A systematic review and bibliometrics analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100: e26100.
- [2] Sui C, Liang N, Du R, et al. Time trend analysis of thyroid cancer surgery in China: single institutional database analysis of 15, 000 patients [J]. *Endocrine*, 2020, 68: 617-628.
- [3] Jiang L H, Yin K X, Wen Q L, et al. Predictive risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence in papillary thyroid carcinoma [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10 (1): 710-720.
- [4] Lundgren C I, Hall P, Dickman P W, et al. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study [J]. *Cancer*, 2006, 106 (3): 524-531.
- [5] Hu X J, Chen Y Q, Shen Y T, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Public Health*, 2022, 10: 1020709.
- [6] Lau J, Lee J, Mahipal M, et al. Hashimoto's thyroiditis on outcomes in papillary thyroid cancer revisited: experience from South East Asia [J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2022, 104: 465-471.
- [7] Jin J, Machekano R, McHenry C R. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease [J]. *American Journal of Surgery*, 2010, 199: 294-297.
- [8] Yang Z, Heng Y, Qiu W, et al. Cervical lymph node metastasis differences in patients with unilateral or bilateral papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center analysis.

Journal of clinical medicine, 2022, 11 (16)

[9] Luo Q W, Gao S, Lv X, et al. A novel tool for predicting the risk of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 606-618.

[10] 张雨康, 何文, 万芳, 等. 多模态超声对甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的预测价值 [J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2021, 18 (9): 834-840.

[11] Shen H, Lv G, Li T, et al. Construction and validation of a predictive nomogram based on ultrasound for lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in the cervical central region [J]. Ultrasound Quarterly, 2023, 39: 47-52.

[12] Huang J, Lin C, Chen Y, et al. Clinical preliminary study on the correlation between nodular goitre and papillary thyroid carcinoma [J]. Translational Cancer Research, 2020, 9: 3794-3803.

• 临床研究 •

基于 WGCNA 和机器学习方法筛选冠脉搭桥术后氧化应激相关的核心基因

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院心血管外科 (福州 350001) 陈远翔 林 斌 陈东杰 林先东 翁国星¹

【摘 要】 目的 利用加权基因共表达网络分析 (WGCNA) 和机器学习方法, 筛选出冠脉搭桥 (CABG) 术后氧化应激 (OS) 相关的核心基因, 并预测治疗心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 的靶向药物。**方法** 从 GEO 数据库 CABG 术前、术后心室组织表达谱, 利用 WGCNA 得到术后最关联模块和基因, 从而获得 OS 相关基因 (OSRG), 进一步富集分析。再通过最小绝对值收敛和选择算子 (LASSO) 回归和随机森林算法, 筛选出冠脉搭桥术后核心 OSRG, 术前术后差异表达比较, 预测靶向药物。**结果** WGCNA 结果得到 32 个 CABG 术后 OSRG, 富集分析结果显示这些基因主要参与细胞死亡调控、细胞程序性死亡、细胞凋亡、免疫过程以及多种信号通路的调节。机器学习筛选出 3 个核心 OSRG: ATF3、JUN、VEGFA, 其均在 CABG 术后上调表达 ($P < 0.01$)。并预测 5 种靶向药物。**结论** 本研究通过综合运用 WGCNA 和机器学习方法, 成功筛选出 CABG 术后核心 OSRG, 这些核心基因术后均明显上调, 通过诱导细胞死亡、免疫等方式, 引起 MIRI。

【关键词】 冠脉搭桥; 机器学习; 氧化应激; 心肌缺血再灌注损伤

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)06-0009-04

Identification of core genes associated with oxidative stress after coronary artery bypass grafting using WGCNA and machine learning methods

CHEN Yuanxiang, LIN Bin, CHEN Dongjie, LIN Xiandong, WENG Guoxing.
Department of Cardiovascular Surgery, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective This study aimed to use weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) and machine learning methods to identify the core genes related to OS after CABG and predict targeted drugs for treating MIRI. **Methods** Gene expression profiles of pre- and post-operative ventricular tissues from the GEO database were analyzed using WGCNA to identify the most relevant modules and genes after surgery, resulting in OS-related genes (OSRG). Enrichment analysis was then performed. Subsequently, the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression and random forest algorithm were employed to screen for the core OSRG following CABG surgery. Differential expression analysis was conducted, and targeted drugs were predicted. **Results** WGCNA identified 32 OSRG after CABG surgery, and enrichment analysis revealed their involvement in cell death regulation, programmed cell death, apoptosis, immune processes, and regulation of various signaling pathways. Machine learning identified three core OSRG: ATF3, JUN, and VEGFA, all of which exhibited significant upregulation after CABG surgery ($P < 0.01$). Additionally, five targeted drugs were predicted. **Conclusion** Through the integrated application of WGCNA and machine learning methods, this study successfully identified core OSRG after CABG surgery, which were significantly upregulated and involved in inducing cell death and immune responses, thereby contributing to MIRI.

【Key words】 coronary artery bypass grafting; machine learning; oxidative stress; myocardial ischemia/reperfusion injury

¹ 通信作者, Email: gxw001@139.com