

· 临床研究 ·

## 术前超声引导下甲状腺内注射纳米碳颗粒在甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫中的应用

王莹, 施杲旸, 陆辉, 蒋军\*

南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 从中央区淋巴结数目及染色情况、纳米碳外溢等方面, 比较甲状腺乳头状癌术前超声引导下注射与术中注射纳米碳悬浊液两种不同操作方法的差异, 以探寻更优的示踪方法。方法: 选取 227 例甲状腺乳头状癌患者, 随机分为术前超声引导注射组 106 例和术中注射组 121 例。分析两组患者中央区各亚区淋巴结(颈白线淋巴结、喉前淋巴结、气管前及气管旁淋巴结)数目及染色情况。结果: 术前超声引导注射组纳米碳外溢比例低于术中注射组。术前注射组患者颈白线淋巴结数目、气管前及气管旁淋巴结数目均多于术中注射组相应区域淋巴结数目( $P < 0.05$ )。伴桥本氏甲状腺炎患者、术前评估中央区淋巴结异常(central lymph node positive, cN1)者、肿瘤直径  $> 1$  cm 者, 术前超声引导注射纳米碳, 中央区淋巴结黑染比例更高( $P < 0.05$ )。结论: 甲状腺乳头状癌术前超声引导注射纳米碳可减少术中染料外溢, 提高中央区淋巴结的黑染率和检出率。

**[关键词]** 甲状腺乳头状癌; 中央区淋巴结; 纳米碳

**[中图分类号]** R736.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)08-1145-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230816

## Application of preoperative ultrasound guided injection of nano-carbon in central lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma

WANG Ying, SHI Gaoyang, LU Hui, JIANG Jun\*

Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore a better tracing method of central lymph nodes in papillary thyroid cancer patients by comparing the numbers and staining rate of central lymph nodes between preoperative ultrasound-guided injection and intraoperative injection of nano-carbon. **Methods:** A total of 227 patients were randomly enrolled into preoperative ultrasound-guided injection group and intraoperative injection group. The rate of dye spillover, the numbers and staining rate of the lymph nodes in each sub-area of central region (linea alba cervical lymph nodes, prelaryngeal lymph nodes, pretracheal and paratracheal lymph nodes) were recorded and analyzed. **Results:** The proportion of nano-carbon spillover in preoperative ultrasound guided injection was lower than that in the intraoperative injection group; while central lymph nodes, pretracheal and paratracheal lymph nodes were more in the preoperative injection group than in the intraoperative injection group ( $P < 0.05$ ). For patients with Hashimoto's thyroiditis, with metastatic central lymph nodes accessed preoperatively, with a tumor diameter more than 1 cm, central lymph nodes were more accessible to be stained by preoperative injection of nano-carbon ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Preoperative ultrasound guided injection of nano-carbon can reduce dye spillover and improve the staining rate and detection rate of central lymph nodes.

**[Key words]** papillary thyroid carcinoma; central lymph nodes; nano-carbon

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(08):1145-1149, 1155]

近年, 甲状腺癌发病率呈逐渐上升趋势, 已成

为最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一。其中最常见的病理类型为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC), 约占甲状腺癌总数的 90%<sup>[1]</sup>。PTC 易发生早期淋巴结转移。据报道, 有 20%~90% 的患者

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81972486)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: junjiang@njmu.edu.cn

确诊时即存在颈部淋巴结转移<sup>[2]</sup>,且多位于颈部中央区<sup>[3]</sup>。颈部淋巴结转移是患者预后的一个显著且独立的影响因素<sup>[4]</sup>。有研究统计,PTC术后复发病例中,68%为中央区淋巴结转移<sup>[5]</sup>。因此中央区淋巴结清扫在PTC根治性手术中具有重要意义。在过去的十余年中,纳米碳已被广泛应用于PTC的手术治疗。术中于甲状腺腺体内注射纳米碳悬浊液,纳米碳颗粒可穿过淋巴管上皮细胞间隙进入毛细淋巴管内,随淋巴液引流至淋巴结,使引流区域内的淋巴结黑染,便于术者辨别、清扫淋巴结。另一方面,甲状腺腺体被充分黑染,甲状旁腺无法染色而呈负染色状态,便于对甲状旁腺的保护。但是在临床实践中发现,仍有部分中央区淋巴结无法被染色,若未染色淋巴结较小或位置隐蔽,则容易被遗漏而成为日后复发的潜在隐患。另外,若在手术操作中损伤甲状腺真包膜,易导致纳米碳颗粒外溢,使术野黑染,影响后序操作。既往研究发现,术前超声引导下甲状腺内注射纳米碳颗粒,可改善淋巴结黑染情况<sup>[6]</sup>。但目前相关研究较少,且缺乏统一标准和操作指南。本研究从中央区淋巴结数目及染色情况、纳米碳外溢等方面,比较术前超声引导下注射与术中注射两种不同操作方法的差异,以探寻更优的示踪方法。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2021年10月—2022年6月在南京医科大学第一附属医院行甲状腺癌手术患者。纳入标准为:①术前已行甲状腺结节细针穿刺诊断为PTC;②计划行单侧中央区淋巴结清扫术。排除标准为:①伴有甲状腺功能亢进患者;②二次手术者;③既往曾行甲状腺消融术者;④术中意外发现对侧腺叶隐匿性癌灶,需行双侧中央区淋巴结清扫者。将患者随机分为术前注射组和术中注射组。经统计,共纳入227例患者,其中术前注射组106例,术中注射组121例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 术前超声引导下注射纳米碳

手术前1 d,使用1 mL注射器抽取约0.2 mL纳米碳悬浊液,抽液前在注射器内预留约0.2 mL空气,后更换为22G针头。患者取仰卧肩部垫高颈部过伸位。超声选取多普勒模式检查甲状腺血流情况,穿刺时避开较粗血管。超声引导下于肿瘤周围腺体内注射纳米碳悬浊液,后保持负压状态,边旋转边退针缓慢拔出注射器针头,以避免穿刺点皮肤

黑染。术后嘱患者局部压迫15 min。第2天常规手术治疗。

#### 1.2.2 术中直视状态下注射纳米碳

术中暴露甲状腺后,使用1 mL注射器于肿瘤周围腺体内注射0.2 mL纳米碳悬浊液。保持负压状态,拔出穿刺针,局部加压按摩1 min以利于纳米碳弥散,后常规手术操作。

#### 1.2.3 手术及淋巴结计数

术中先行甲状腺腺叶切除或一侧腺叶及峡部切除,行冰冻切片检查,若提示PTC,则进一步清扫同侧中央区淋巴结(范围上界至甲状软骨,下界为胸骨切迹,外侧界为同侧颈动脉鞘,内侧界为气管对侧缘)。将中央区淋巴结进一步分为喉前淋巴结、颈白线淋巴结、气管前及气管旁淋巴结3个亚区域淋巴结。术后对中央区淋巴结进行解剖,记录各亚区域淋巴结数目及染色情况,并分别送检石蜡切片检查。

#### 1.2.4 免疫组化染色

利用D2-40对甲状腺腺体进行免疫组化染色,以判断甲状腺内毛细淋巴管分布情况。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS软件对数据进行统计。对两组患者的年龄、淋巴结数目采用独立样本 $t$ 检验。对两组患者性别、总淋巴结染色比例、转移性淋巴结染色比例、纳米碳外溢比例的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本信息

两组患者性别、年龄、肿瘤数目、大小,伴发桥本氏甲状腺炎情况、术前中央区淋巴结评估情况比较差异均无统计学意义(表1)。

### 2.2 手术情况

两组患者均接受甲状腺全切或甲状腺一侧腺叶及峡部切除以及一侧中央区淋巴结清扫术。其中术中注射组中28例患者在行甲状腺腺叶切除时出现了纳米碳外溢。术前注射组中5例患者出现了甲状腺表面血肿,1例患者出现了皮肤穿刺点黑染。

### 2.3 中央区各亚区域淋巴结数目比较

分别统计两组患者中央区各亚区域淋巴结数目,结果显示,术前注射组颈白线淋巴结检出率、检出数目均高于术中注射组。术前注射组患者气管前及气管旁淋巴结数目多于术中注射组相应区域淋巴结数目。喉前淋巴结检出率及检出数目在两

表1 术前注射组及术中注射组患者一般资料

**Table 1 Clinical features of enrolled patients in preoperative injection and intraoperative injection groups**

| 一般资料                    | 术前注射(n=106)   | 术中注射(n=121)   | P值    |
|-------------------------|---------------|---------------|-------|
| 性别(男/女,n)               | 24/82         | 31/90         | 0.601 |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 45.02 ± 11.92 | 46.48 ± 10.06 | 0.471 |
| 肿瘤数目(单灶/多灶,n)           | 92/14         | 101/20        | 0.484 |
| 伴桥本氏甲状腺炎者[n(%)]         | 24(22.6)      | 26(21.5)      | 0.834 |
| cN1者[n(%)]              | 16(15.1)      | 17(14.0)      | 0.824 |
| 肿瘤 > 1 cm[n(%)]         | 45(42.5)      | 48(39.7)      | 0.671 |

组间差异无统计学意义(表2)。

进一步统计伴桥本氏甲状腺炎患者、术前评估中央区淋巴结转移可能(cN1)者、肿瘤直径 > 1 cm 者等亚组各区域淋巴结数目。发现各亚组术前注射相较于术中注射,气管前及气管旁淋巴结数目更多;伴桥本氏甲状腺炎及肿瘤直径 > 1 cm 患者中,术前注射相较于术中注射,颈白线淋巴结数目更多,且呈黑染状态(图1);喉前淋巴结在各亚组中,术前注射与术中注射无统计学差异(表3)。

#### 2.4 中央区淋巴结黑染情况比较

术前注射组及术中注射组分别探及172枚、189枚转移性淋巴结,转移性中央区淋巴结黑染比例在术前注射组为80.23%(138/172),高于术中注射组的58.20%(110/189),两组比较,  $P < 0.001$ 。对于伴桥本氏甲状腺炎者,术前注射组气管前及气管旁淋巴结全部黑染比例为91.67%(22/24),高于术中注射组的30.77%(8/26),两组比较,  $P < 0.001$ 。对于cN1患者,术前注射组气管前及气管旁淋巴结全部

表2 术前注射组及术中注射组中央区各亚区域淋巴结检出率及检出数目比较

**Table 2 Comparison of numbers and detection rate of central lymph nodes between preoperative and intraoperative injection groups**

| 区域                                  | 术前注射(n=126) | 术中注射(n=121) | P值      |
|-------------------------------------|-------------|-------------|---------|
| 喉前淋巴结检出率[n(%)]                      | 68(64.2)    | 70(57.9)    | 0.332   |
| 喉前淋巴结检出数目(个, $\bar{x} \pm s$ )      | 0.95 ± 0.89 | 0.86 ± 0.89 | 0.430   |
| 颈白线淋巴结检出率[n(%)]                     | 33(31.1)    | 11(9.1)     | < 0.001 |
| 颈白线淋巴结检出数目(个, $\bar{x} \pm s$ )     | 0.54 ± 0.91 | 0.17 ± 0.58 | < 0.001 |
| 气管前及气管旁淋巴结检出数目(个, $\bar{x} \pm s$ ) | 8.85 ± 2.45 | 7.98 ± 1.34 | 0.021   |

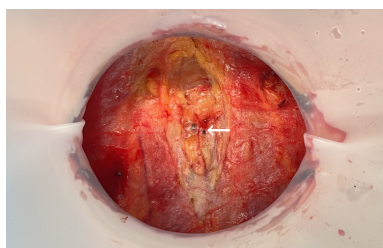


图1 术前超声引导下注射纳米碳者颈白线淋巴结可充分黑染(箭头所指)

**Figure 1 Linea alba cervical lymph nodes could be adequately dyed by preoperative ultrasound guided injection of nano-carbon (arrow)**

黑染比例为75%(12/16),高于术中注射组的41.18%(7/17),两组比较,  $P=0.049$ 。

#### 2.5 病理及免疫组化检查

显微镜观察转移性淋巴结,发现术中注射组中,黑染淋巴结内可见大量纳米碳颗粒沉积,而部

分未黑染淋巴结内可见少量纳米碳颗粒,肉眼无法识别黑染(图2)。

利用D2-40免疫组化观察甲状腺腺体内毛细淋巴管,发现伴桥本氏甲状腺炎患者甲状腺内毛细淋巴管相较于正常腺体内毛细淋巴管呈扩张状态(图3)。

### 3 讨论

PTC易发生早期淋巴结转移。20%~90%的患者在确诊时即存在颈部淋巴结转移,其中最常见的转移部位为中央区<sup>[7]</sup>。虽然PTC恶性程度较低,但仍有部分患者术后出现了颈部淋巴结的复发。因此,彻底的预防性中央区淋巴结清扫对降低术后复发率具有重要的意义<sup>[8]</sup>。

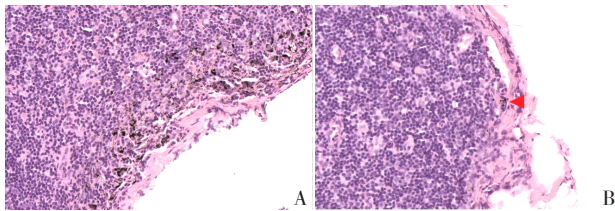
纳米碳颗粒作为淋巴结示踪剂,已被广泛应用于PTC的颈淋巴结清扫中。其粒径约150 nm,注入甲状腺腺体内后可穿透毛细淋巴管上皮细胞间隙,



表3 伴桥本氏甲状腺炎者、cN1者、肿瘤直径&gt;1 cm者术前注射与术中注射各亚区域淋巴结数目比较

Table 3 Comparison of numbers of each sub-central lymph nodes between preoperative and intraoperative injection groups in patients with Hashimoto's thyroiditis, with metastatic central lymph nodes accessed preoperatively, with a tumor diameter more than 1 cm ( $\bar{x} \pm s$ )

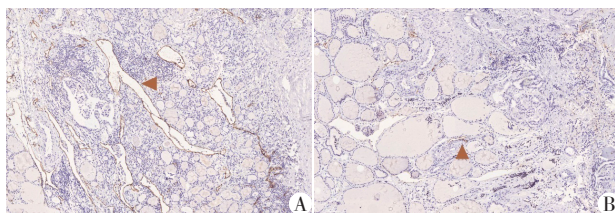
| 组别         | 区域         | 术前注射        | 术中注射        | t值     | P值     |
|------------|------------|-------------|-------------|--------|--------|
| 伴桥本氏甲状腺炎者  | 喉前淋巴结      | 1.00 ± 1.02 | 0.81 ± 0.94 | 0.694  | 0.491  |
|            | 颈白线淋巴结     | 0.83 ± 0.87 | 0.35 ± 0.69 | 2.206  | 0.032  |
|            | 气管前及气管旁淋巴结 | 9.29 ± 1.81 | 7.92 ± 2.17 | 2.412  | 0.020  |
| cN1者       | 喉前淋巴结      | 0.56 ± 0.73 | 0.82 ± 0.88 | -0.924 | 0.363  |
|            | 颈白线淋巴结     | 0.44 ± 0.63 | 0.18 ± 0.39 | 1.419  | 0.168  |
|            | 气管前及气管旁淋巴结 | 9.00 ± 1.37 | 6.71 ± 1.65 | 4.336  | <0.001 |
| 肿瘤直径>1 cm者 | 喉前淋巴结      | 0.98 ± 0.94 | 0.75 ± 0.86 | 1.217  | 0.227  |
|            | 颈白线淋巴结     | 0.71 ± 0.94 | 0.19 ± 0.45 | 3.384  | 0.001  |
|            | 气管前及气管旁淋巴结 | 9.33 ± 2.88 | 7.52 ± 3.58 | 2.721  | 0.008  |



A: 黑染淋巴结内纳米碳颗粒沉积较多; B: 未黑染淋巴结内少量纳米碳颗粒沉积(箭头处)。

图2 显微镜观察发现不同淋巴结染色状态下纳米碳颗粒沉积量不同(HE, ×100)

Figure 2 Different amounts of nano-carbon were detected in dyed and undyed metastatic lymph nodes by observation under electron microscope (HE staining, ×100)



A: 桥本氏甲状腺炎者甲状腺腺体内毛细淋巴管扩张状态; B: 非桥本氏甲状腺炎者甲状腺腺体内毛细淋巴管呈非扩张状态。

图3 桥本氏甲状腺炎及非桥本氏甲状腺炎患者甲状腺腺体内淋巴管差异(免疫组化, ×400)

Figure 3 Lymphatic differences in Hashimoto's thyroiditis and normal thyroid gland (immunohistochemical staining, ×400)

进一步随淋巴液引流、积聚于相应区域的淋巴结内,使淋巴结黑染,利于淋巴结的识别、清扫<sup>[9]</sup>。

传统的纳米碳注射方法多为术中操作,术中暴露甲状腺后,直视下将纳米碳悬浊液注射于甲状腺内,充分按摩后行进一步手术操作。但该方法引流

时间较短,纳米碳无法完全渗透入毛细淋巴管内,多积聚于组织间隙。分离甲状腺与周围组织间的粘连时,易出现甲状腺真被膜的损伤,纳米碳可经破损处溢出并使术野染色,进而影响术者的操作。本研究中,术中注射组28例患者出现了纳米碳的外溢,而术前注射组未出现纳米碳外溢,可能因术前注射组纳米碳引流时间较长,大部分纳米碳已充分渗透入毛细淋巴管内,即使真被膜损伤,也未出现术野染色的情况。术前注射组有5例患者出现了血肿,血肿位于胸骨甲状肌与甲状腺之间,均发生于试验初期,可能系超声引导下穿刺时损伤了甲状腺表面血管,后常规多普勒模式检查甲状腺血流情况,穿刺时避开较粗血管,并嘱患者充分按压,未再发生甲状腺表面出血。术前注射组1例出现了穿刺点黑染,可能因注射器内预留空气较多,纳米碳注射甲状腺内后局部压力较大,使尚未弥散的纳米碳颗粒沿针道外溢至皮肤。减少预留空气并延迟缓慢退针后未再发生穿刺点皮肤黑染。

喉前淋巴结也称 Delphian 淋巴结,通常位于甲状腺峡部上方筋膜内、环甲膜和环状软骨表面,部分患者缺如或为甲状腺锥状叶组织<sup>[10]</sup>。本研究中,喉前淋巴结的检出率及检出数目在术前注射组与术中注射组无统计学差异。可能因喉前淋巴结位置较表浅,距离甲状腺较近,术中注射纳米碳虽引流时间较短,但仍能被较好地染色。

颈白线淋巴结位于双侧胸骨舌骨肌、胸骨甲状肌融合形成的颈白线深面。颈白线淋巴结通常体积较小,易被脂肪掩盖,因此术中容易被忽略,成为日后局部复发的潜在因素。本研究中,术前注射组颈白线淋巴结检出率及检出数量均高于术中注射

组( $P < 0.05$ ),且术前注射组颈白线淋巴结均黑染,而术中注射组颈白线淋巴结均未黑染。其原因可能为术中注射纳米碳前,需离断颈白线并暴露部分甲状腺真被膜,这一操作可导致颈白线淋巴结的引流淋巴管损伤,颈白线淋巴结无法染色。

气管前及气管旁淋巴结数目多于喉前淋巴结和颈白线淋巴结,占中央区淋巴结大部,也是中央区淋巴结清扫的重点部位。本研究中,术中注射组气管前及气管旁淋巴结的检出数目低于术前注射组,其原因可能为术中注射后按摩数分钟后便进行甲状腺切除,纳米碳弥散时间较短。且行甲状腺切除时,通常先离断甲状腺峡部下方组织,这一操作可损伤甲状腺下方及侧方引流淋巴管主干,导致相应区域淋巴结无法充分染色。此外,若肿瘤位于甲状腺下极,甲状腺向下方及侧方引流的淋巴管受肿瘤的侵犯,导致淋巴引流不畅。Ouyang等<sup>[6]</sup>在研究中也获得相似结果。术前注射纳米碳,引流时间较长,相应区域的淋巴结可充分黑染,尤其是对于直径 $< 5\text{ mm}$ 的微小淋巴结,充分的引流和染色利于其在术中的识别和清扫。

显微镜检查发现术中注射组中部分未黑染的转移性淋巴结内可见少量纳米碳颗粒,因数量较少,无法肉眼识别。我们推测,这类转移性淋巴结淋巴门受肿瘤侵犯,淋巴液引流不畅。术中注射组纳米碳引流时间较短,淋巴结无法充分染色,术前注射可以避免。而对于淋巴门结构完全堵塞的转移性淋巴结,术前注射无法改善其染色情况。

进一步分析不同亚组术前注射与术中注射气管前及气管旁淋巴结染色及检出情况。在cN1者中,术前注射组气管前及气管旁淋巴结数目及黑染率高于术中注射组。超声对中央区淋巴结早期转移的检测敏感性较低<sup>[11]</sup>。术前超声检查提示转移可能的淋巴结多具有淋巴结呈圆形、边界不规则或模糊、内部回声不均、内部出现钙化、皮髓质分界不清、淋巴门消失或囊性变等特点。这类转移性淋巴结淋巴门受累可能性更高,对于淋巴门受累但尚未完全堵塞的淋巴管,术前注射时,纳米碳引流时间更长,更利于淋巴结的黑染。对于肿瘤直径 $> 1\text{ cm}$ 的患者,术前注射组气管前及气管旁淋巴结数目较术中注射组多,可能一定程度上与直径 $> 1\text{ cm}$ 的甲状腺乳头状癌更易发生中央区淋巴结转移有关<sup>[12]</sup>。桥本氏甲状腺炎主要病理特征为弥漫性淋巴细胞浸润、甲状腺组织发生萎缩、纤维化<sup>[13]</sup>。在伴桥本氏甲状腺炎患者中,术前注射组气管前及气管旁淋

巴结的检出数目、黑染率均高于术中注射组。进一步行免疫组化检查提示桥本氏甲状腺炎腺体内毛细淋巴管呈扩张状态,可能一定程度上提示其内淋巴液引流不畅。我们推测,基于这样的病理学特征,术前注射纳米碳,引流时间较长,更加利于中央区淋巴结的染色。

综上,在甲状腺乳头状癌的手术中,术前超声引导下注射纳米碳悬浊液是一种可行的淋巴结示踪方法,该方法可减少术中染料外溢,使中央区淋巴结染色更充分。对于伴桥本氏甲状腺炎者、术前cN1者、肿瘤直径 $> 1\text{ cm}$ 者,术前超声引导下注射纳米碳悬浊液可增加中央区淋巴结的染色率、检出率,具有一定的优势。但本研究样本量较小,尤其是各亚组,仍需要进一步积累病例。

#### [参考文献]

- [1] BENJAMIN R, LUC G, LOUISE D. The thyroid cancer epidemic[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(5):332-336
- [2] LIULS, LIANG J, LI JH, et al. The incidence and risk factors for central lymph node metastasis in Cn0 papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis[J]. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*, 2017, 274(3):1327-1338
- [3] PETRUCCI M, LIFANTE J C, PERRIN A, et al. Long-term outcome of lobectomy for thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(6):486-494
- [4] ITO Y, KUDO T, KOBAYASHI K, et al. Prognosis factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph duration 10 year follow up[J]. *World J Surg*, 2012, 36(6):1274-1278
- [5] 王健行,姚瑶,钱亦淳,等.持续/复发性分化型甲状腺癌综合治疗相关预后因素分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(6):707-715
- [6] OUYANG H, XIA F, ZHANG Z, et al. Preoperative application of carbon nanoparticles in bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy for papillary thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(12):3188-3199
- [7] AYGUN N, KOSTEK M, ISGOR A, et al. Role and extent of neck dissection for neck lymph node metastases in differentiated thyroid cancers[J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2021, 55(4):438-449
- [8] CHEN L, WU Y H, LEE C H, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2018, 42(9):2846-2857
- [9] LIU W W, YE X P, HE L Y, et al. A novel targeted multi-

(下转第1155页)

- world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(12):z522
- [16] BONINE N G, BERGER A, ALTINCATAL A, et al. Impact of delayed appropriate antibiotic therapy on patient outcomes by antibiotic resistance status from serious gram-negative bacterial infections[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(2):103-110
- [17] STRICH J R, RICOTTA E, WARNER S, et al. Pharmacoeconomics of Ceftazidime-avibactam use: a retrospective cohort analysis of 210 US hospitals[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(4):611-621
- [18] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1):10-39
- [19] VARDAKAS K Z, MAVROUDIS A D, GEORGIU M, et al. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2018, 76(4):321-327
- [20] ABDELLATIF S, TRIFI A, DALY F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):26
- [21] SATLIN M J. Languid Uptake of ceftazidime-avibactam for carbapenem-resistant gram-negative infections and continued reliance on polymyxins[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(4):622-625
- [22] STERNBACH N, LEIBOVICI W Y, AVNI T, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(8):2021-2029
- [23] 刘晓东,张盼盼,于丹,等. 头孢他啶-阿维巴坦药物不良反应的文献分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16):2504-2506

[收稿日期] 2023-05-09  
(本文编辑:唐震)

(上接第 1149 页)

- functional nanoplatfrom for visual chemo-hyperthermia synergy therapy on metastatic lymph nodes via lymphatic delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):432-450
- [10] ABBAS A, SAMAN S, SEYED M M Y, et al. The incidence and features of delphian lymph node involvement in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1):320-325
- [11] MADOKA F, KAORI H, YUKA K. Point-of-care ultrasound in the head and neck region[J]. *J Med Ultrason*, 2022, 49(4):593-600
- [12] ZAKE T, KALERE I, UPMALE-ENGELA S, et al. Plasma levels of Th17-associated cytokines and selenium status in autoimmune thyroid diseases[J]. *Immuninflamm Dis*, 2021, 9(3):792-803

[收稿日期] 2023-02-19  
(本文编辑:唐震)