

· 临床研究 ·

多种影像学手段评估乳腺癌患者腋窝淋巴结状态的对比研究

杨亦,姚钰,刘家伟,汪悦,肇毅*

南京医科大学第一附属医院乳腺外科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨不同的影像学检查及联合应用在乳腺癌患者腋窝淋巴结状态评估方面的价值。方法:回顾性分析2016年9月—2018年8月间南京医科大学第一附属医院乳腺外科住院的195例乳腺癌患者的超声、钼靶、磁共振(MRI)及CT检查资料和临床病理结果。计算不同影像学方法以及联合应用2种及以上方法评估腋窝淋巴结状态的敏感性,特异性,阳性预测值、阴性预测值、准确度、约登指数以及Kappa值。结果:共有78例(40%)存在腋窝淋巴结转移,乳腺磁共振敏感性,约登指数及Kappa值最高,为82.1%、0.590和0.574。两两联合检查中,MRI+CT联合进行平行诊断试验敏感性最高,为85.7%,超声+CT联合进行系列诊断试验特异性最高,为93.2%,4项联合检查结果一致时准确率最高,为88.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:综合分析乳腺癌腋窝淋巴结术前影像学评估手段,MRI诊断效能最高。不同的联合检查具有不同优势,术前常规联合应用多种影像学检查及综合分析可以提高术前评估的准确性。

[关键词] 乳腺癌;腋窝淋巴结;超声;钼靶;磁共振;CT

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-721-06

doi:10.7655/NYDXBNS20190519

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,严重威胁全球女性身心健康^[1]。淋巴结转移,尤其是腋窝淋巴结转移往往是乳腺癌患者最早出现也是最常见的转移方式。腋窝淋巴结转移程度是影响患者生存的独立预后因素。评估腋窝淋巴结状态的金标准为通过前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫进行病理学检查,虽然目前尚无任何非侵入性检查可以达到和金标准一样的准确率,但提高术前腋窝淋巴结评估的准确性,有利于对行前哨淋巴结活检或直接行腋窝淋巴结清扫的患者进行分级,选择最佳的治疗方法、手段,包括腋窝手术的范围等。目前术前对乳腺癌患者腋窝进行评估主要通过影像学方法,其中超声、钼靶、磁共振(MRI)、CT最为常用^[2]。国内外也有相关的研究报道,但关于这4种检查方法对腋窝淋巴结评估价值的全面比较研究较少。因此,本研究对乳腺癌患者术前影像学检查及术后淋巴结病理等相关资料进行对比分析,评价4种影像学检查方法及联合运用在乳腺癌患者淋巴结评估中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院乳腺外科2017年3月—2018年8月195例乳腺癌患者的术前影像学检查资料及术后病理结果。患者均通过术前穿刺或术中冰冻快速病理确诊为乳腺癌,腋窝淋巴结通过直接行淋巴结清扫或前哨淋巴结活检进行病理学评估。195例中,女194例,男1例,均为单侧;年龄25~74岁,平均年龄51岁,35岁及以下20例,35岁以上175例;浸润性导管癌117例,浸润性小叶癌4例,混合型浸润性癌51例,原位癌(包括导管内癌,小叶原位癌,无肿块的乳头Paget病)14例,其他类型(小管癌、黏液腺癌等)9例;195例中78例存在淋巴结转移。

1.2 方法

所有影像学检查均由2名有经验的影像科医生及病理科医师独立读片及报告,结果不一致时,由第3位医师再次读片,以取得最终结果。

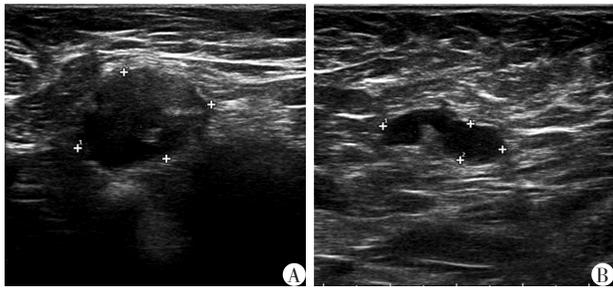
超声采用Esaote MyLab Twice超声诊断仪,型号LA523,探头频率4~13 MHz,淋巴结声像图出现形状饱满,皮质局限性增厚,纵横比>1或分叶状,淋巴门结构消失,淋巴结边界不清等判定为淋巴结阳

[基金项目] 江苏妇幼健康科研项目(F201678)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:doctorzhaoyi@sina.cn

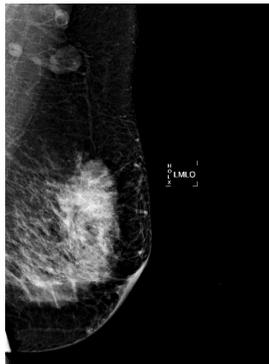
性^[3-4](图1)。

钼靶采用美国 Hologic 公司全数字化乳腺钼靶 X 射线机。按照《中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范》标准,采用头足轴位(CC位)和内外侧斜位(MLO位)进行评估,必要时进行重点腋窝投照。当腋窝淋巴结表现为形状饱满或不规则,直径明显增大或较对侧明显增大,边缘模糊不清或边缘毛刺,淋巴门消失,密度增加等认为是腋窝淋巴结阳性^[5-7](图2)。



A:淋巴结形态饱满,淋巴门结构消失,淋巴结边界不清;B:淋巴结皮质局限性增厚。

图1 腋窝淋巴结转移的超声表现

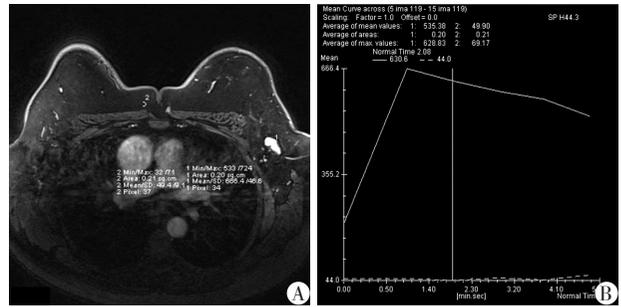


淋巴结形状饱满,不规则,直径明显增大,边缘模糊不清。

图2 腋窝淋巴结转移的钼靶表现

MRI 采用 Siemens Trio Tim 3.0 T 超导型磁共振扫描仪,患者俯卧于乳腺专用线圈上,双乳自然下垂于线圈内。行 T1 加权成像(T1WI)、T2 加权成像(T2WI)、弥散加权成像(DWI)、最大密度投影(MIP)、动态增强扫描、矢状位 T2WI、脂肪抑制(FS)扫描等多个序列进行评估。动态增强扫描前先团注造影剂钆喷酸葡甲胺(Gd-DTPA, 5 mL, 流速 3 mL/s),继而快速推注 20 mL 生理盐水,连续扫描 5 次,利用工作站在病变区域选定感兴趣区(region of interest, ROI)绘制时间-信号强度增强曲线(time-to-intensity curve, TIC)进行分析。当腋窝淋巴结直径明显增大,形状变圆,边界不规则,皮质增厚,淋巴门消失或结构异常,弥散受限,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)降低,增强扫描后出现

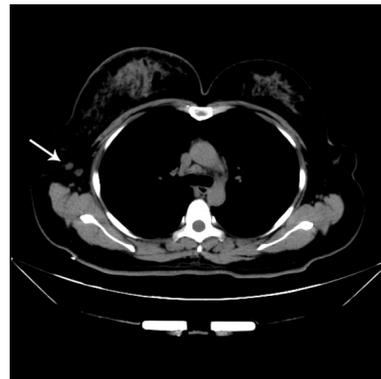
异常不均匀强化,TIC 曲线为洗脱型等征象通常被认为阳性^[7-10](图3)。



A:左侧腋窝淋巴结强化信号异常增高,直径明显增大,边界不规则,皮质局限性增厚;B:TIC 曲线为洗脱型。

图3 腋窝淋巴结转移的磁共振强化表现及 TIC 曲线

CT 采用 Siemens Emotion 64 排螺旋 CT 机,患者俯卧在托架上方,双乳处于自然状态,先进行胸部平扫,再进行增强扫描,当腋窝淋巴结表现为体积增大,形态饱满,边缘模糊,长径>1 cm,短径>0.5 cm,长短径之比<2,增强扫描有强化,淋巴门结构消失等特点时考虑为淋巴结转移^[3,11-13](图4)。



右侧腋窝淋巴结(箭头所指处)体积增大,形态饱满,边缘模糊,淋巴门结构消失。

图4 腋窝淋巴结转移的 CT 影像表现

患者术前所有影像学检查均未考虑腋窝淋巴结转移时,术中采用前哨淋巴结活检的方式评估腋窝淋巴结状态,当前哨淋巴结术中快速病理出现阳性时,改行腋窝淋巴结清扫术。其中前哨淋巴结活检采用亚甲蓝示踪和核素联合法,选取至少 3 枚淋巴结。

1.3 统计学方法

所有的数据均通过 SPSS25.0 软件进行统计分析。以最终的常规病理结果作为诊断淋巴结转移与否的金标准,分别计算超声、钼靶、磁共振及 CT 评估乳腺癌淋巴结转移的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性。通过 Kappa 一致性检

验和配对 χ^2 检验(McNemar检验)评价不同影像学检查与病理结果间的一致性及差异,以 $\alpha=0.05$ (双侧)做为检验水准。 $Kappa \geq 0.75$,说明两种方法诊断结果一致性较好; $0.4 \leq Kappa < 0.75$,说明两种方法诊断结果一致性一般; $Kappa < 0.4$,说明两种方法诊断结果一致性较差。

2 结果

2.1 临床病理资料分析

纳入研究的195例中共78例有淋巴结转移,淋巴结转移率为40.0%,经过统计分析,乳腺癌患者淋巴结转移与原发病灶的大小及病理类型有关($P < 0.05$),而与乳腺癌患者年龄,性别及Luminal分型并无明显统计学差异(表1)。对78例淋巴结转移患者术后TNM分期做进一步分析,T0期0例(0.0%),Tis期0例(0%),T1期22例(24.1%),T2期52例(58.4%),T3/4期4例(100%),T分期越高,淋巴结转移的可能越大,差异具有统计学意义。

特征	数量	病理(+)	病理(-)	χ^2 值	P值
年龄				49.6	0.295
≤35岁	20	7	13		
>35岁	175	71	104		
性别				1.5	0.219
女	194	77	117		
男	1	1	0		
T分期				36.4	<0.001
T0	0	0	0		
Tis	15	0	15		
T1	87	22	65		
T2	89	52	37		
T3/4	4	4	0		
病理类型				13.2	0.010
浸润性导管癌	117	55	62		
浸润性小叶癌	4	2	2		
混合型	51	19	32		
原位癌	14	0	14		
其他类型	9	2	7		
Luminal分型				7.4	0.059
Luminal A	29	6	23		
Luminal B	99	46	53		
Her-2	28	13	15		
Basal like	39	13	26		
淋巴结转移					
是	78				
否	117				

2.2 4种检查方法单一及联合诊断效果评价

B超、钼靶、MRI及CT的诊断结果(表2)与金标准相比较,敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确度(表3)。考虑到准确度是敏感性和特异性的加权平均,准确度在很大程度上依赖于纳入研究人群的患病率。纳入本研究的乳腺癌患者腋窝淋巴结转移率为40.0%,相对较低,仅仅依靠敏感性,特异性及准确度并不能完全揭示各项影像学检查对淋巴结转移的诊断效能。因此,进一步计算4种检查的Youden指数(YI),B超为0.539,钼靶为0.363,MRI为0.590,CT为0.521,YI的值一般介于-1~1之间,其值越大,诊断的真实性越好。超声、钼靶、磁共振及CT分别与金标准进行Kappa一致性检验后得出Kappa值分别为0.540、0.400、0.574、0.543,其中钼靶与金标准吻合度最低,后文将不做重点研究。综合准确度和YI及Kappa值,MRI的诊断效能最高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过对B超、MRI和CT分别进行两两组合,当两者诊断不一致时以较高者为最终结果(平行诊断试验),得出两两联合平行诊断效能结果(表3)。通过对B超、MRI和CT分别进行两两组合,只有当两项均为阳性时认为淋巴结影像学阳性,否则认为淋巴结影像学阴性(系列诊断试验),得出两两联合系列诊断试验效能,结果(表3)。根据结果不难发现,平行诊断试验提高了敏感性,却降低了特异性,也就是说这样的联合诊断试验降低了漏诊率,却提高了误诊率;而系列诊断试验提高了诊断的特异性,却降低了诊断的敏感性。对于术前所有检查均一致的患者,即B超、钼靶、MRI及CT检查结果均为阳性或均为阴性者做进一步分析,共有117例患者术前所有检查一致,术前评估淋巴结均为阳性者28例(病理证实26例患者为真阳性,2例为假阳性),均为阴性者89例(病理证实真阴性为78例,假阴性为11例),据此计算

表2 影像检查手段和病理对腋窝淋巴结转移的诊断结果

影像检查手段及结果	病理		合计 195
	阳性(n=78)	阴性(n=117)	
超声	(+)	56	21
	(-)	22	96
钼靶	(+)	31	4
	(-)	47	113
MRI	(+)	64	27
	(-)	14	90
CT	(+)	48	11
	(-)	30	106

出当联合4项检查且检查结果一致时,对乳腺癌患者淋巴结转移术前诊断的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度及YI为70.2%、97.5%、92.9%、87.6%、88.9%及0.677,除敏感性之外,特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度及YI都处于较高水平。

表3 不同影像检查单一及联合应用的诊断效能 (%)

影像检查	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
B超	71.8	82.1	72.7	81.4	77.9
钼靶	39.7	96.6	88.6	70.6	73.8
MRI	82.1	76.9	70.3	86.5	79.0
CT	61.5	90.6	81.4	78.0	79.0
All 4	70.2	97.5	92.9	87.6	88.9
平行诊断试验					
B超+MRI	82.1	68.4	63.4	85.1	73.8
B超+CT	76.9	79.5	71.4	83.8	78.4
MRI+CT	85.9	75.2	70.1	88.9	79.5
系列诊断试验					
B超+MRI	69.2	90.6	83.1	81.5	82.1
B超+CT	56.4	93.2	84.6	76.2	78.5
MRI+CT	57.7	91.5	81.8	76.4	77.9

3 讨论

乳腺癌患者腋窝淋巴结转移是最先出现及最常见的转移形式之一,国内外也诸多文献报道^[14]。提高术前腋窝淋巴结评估的准确性具有重要意义,对可行前哨淋巴结活检的患者进行初步分级,选择最佳的治疗方案,对需行腋窝淋巴结清扫的患者制定具体腋窝清扫范围,淋巴结分期也是评估乳腺癌患者预后的最重要指标之一^[5]。本研究结果表明,4项影像学检查中,MRI的敏感性最高,钼靶的特异性最高,总体诊断效能最高的为MRI。

超声是乳腺疾病诊断最常见的检查方法,除具有简便、实时、无创、可重复性强、经济、无辐射等优点外,对于乳腺癌患者锁骨下淋巴结的评估也具有较大优势,可以弥补钼靶腋窝视野较小及磁共振乳腺线圈包括范围有限等不足。但超声检查与仪器设备的先进性,操作医师的检查水平,认真程度以及对疾病诊断知识的掌握程度有较大关系。超声难以检出一些较深、较小的病灶,比如Ⅱ区、Ⅲ区淋巴结,因周围组织结构的干扰,超声的敏感性及特异性均会有所下降^[12]。Zhang等^[15]对1049例乳腺癌患者腋窝淋巴结进行研究,超声诊断的灵敏度、

特异度分别为69.4%、81.8%。本研究中超声的敏感性、特异性分别为71.8%、82.1%,与上述研究类似,综合而言,超声对乳腺癌腋窝淋巴结评估具有较高的诊断价值。

目前单独研究钼靶对乳腺癌腋窝淋巴结转移的评估价值的报道较少,这可能与其成像仅为二维图像,且无增强扫描,无法显示淋巴结内部的血流,只能提供相对局限的评估参数有关,已有研究也多为与其他影像手段的对比。王怡等^[6]关于常规超声、钼靶、MRI对腋窝淋巴结的诊断价值的一项研究中得出,钼靶对于腋窝淋巴结的评估敏感性,特异性及准确度为21.4%、92.5%及78.0%。综合其他类似研究,钼靶普遍敏感性较低,特异度较高。本研究中钼靶的敏感性、特异性、准确度分别为:39.7%、96.6%及73.8%,与上述研究结果相仿。钼靶对腋窝淋巴结评估的特异性较高与腋窝丰富的脂肪组织使淋巴结显影较为清晰有关。而敏感性较低除了与前文所述的成像仅为二维图像、无增强扫描、无法显示淋巴结内部的血流、只能提供相对局限的评估参数有关之外,还因其视野较小,即使在侧斜位片上也只能对腋前壁的组织进行显像,只能评估腋窝Ⅰ区较大的淋巴结,无法对腋窝整体的淋巴结情况进行显像和评估。且钼靶的诊断结果与金标准相比较,Kappa值仅为0.400,吻合度较低。进一步计算钼靶的Youden指数仅为0.363,诊断真实性较差。综合以上钼靶评估乳腺癌患者腋窝淋巴结状态的局限性,不宜将钼靶作为临床判断其有无转移的唯一参考标准,以免出现漏诊。

MRI通常用于乳腺癌保乳术前同侧乳腺的其他区域及对侧乳房的评估,新辅助化疗前后的变化比较,高风险患者和乳房体积较大患者的筛查,评估来源不明的腋窝淋巴结转移,以及评估乳腺癌确诊患者的腋窝淋巴结状态。国内外均有较多研究关于MRI评估乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值,如Fornasa等^[16]关于MRI评估腋窝淋巴结转移的一项研究中得出其敏感性、特异性、准确度分别为94.7%、91.7%及93.0%。Kuijs等^[17]另一项关于MRI对乳腺癌患者腋窝淋巴结价值的荟萃分析得出其评估腋窝淋巴结转移的中位敏感性、特异性及准确度分别为84%、79%和82.3%。本研究中MRI评估淋巴结转移的敏感性、特异性、准确度分别为82.1%、76.9%及79.0%,与上述文献报道相仿。总体而言,相较于另外3种影像检查,MRI的评估效能最高。乳腺专用线圈的使用使乳腺组织显像更加清晰,但腋窝组

织分辨率依然不高。或许开发设计新的针对腋窝区域的线圈可以使磁共振成像具有更高的空间分辨力、软组织分辨力、更多的评估参数及序列,进一步提高磁共振对腋窝淋巴结转移的诊断效能。

赵戈等^[13]一项多排螺旋CT对乳腺癌腋窝淋巴结的术前评估价值的研究中得出CT诊断腋窝淋巴结转移的敏感性、特异性为84.6%、72.3%,Peiqi等^[5]的一项研究中CT评估腋窝淋巴结转移的敏感性、特异性及准确度为93.0%、57.6%及71.6%。本研究中得出CT评估腋窝淋巴结转移的敏感性、特异性及准确度为61.5%、87.0%及79.0%,与上述报道存在一定差异,进一步分析发现该差异的原因在于不同研究关于CT评估淋巴结阳性的标准不同,如Peiqi等^[5]的研究中标准相对较低,因此得出的敏感性较高而特异性较低。因此,CT不仅可以对乳腺癌患者有无远处转移及胸肌侵犯进行评估,还可以对腋窝淋巴结,以及锁骨上淋巴结,胸大小肌间淋巴结及胸小肌后方淋巴结进行直观、准确、详细的评估。对于确定进行腋窝淋巴结清扫的患者,CT还可以指导术者术中腋窝淋巴结清扫的范围,具有其他检查不具备的优势。

综上,各项影像学检查对乳腺癌患者淋巴结评估均具有重要的临床价值,其中MRI具有最高的诊断效能。但在临床工作中,大部分临床医生都不会依靠单一的某项检查决定患者的治疗方案,而是综合各项检查结果及其他相关因素之后做出最后决策。当术前所有影像学检查均认为淋巴结没有转移时,仍然有患者出现淋巴结转移(本研究中该假阴性率为29.7%),腋窝淋巴结的影像学检查目前并不能替代手术分期。当拟先行手术治疗的患者术前所有影像学检查均提示存在淋巴结转移,则几乎可以认为该患者存在腋窝淋巴结转移(假阳性率2.5%),不宜行前哨淋巴结活检,而术前对可疑淋巴结穿刺活检或直接行腋窝淋巴结清扫术似乎是更好的选择。当患者术前的各项检查结果并不完全一致,必须要熟悉联合检查的特点。联合检查时,平行诊断试验可以提高诊断的敏感性,但降低了诊断的特异性;系列诊断试验提高诊断的特异性,却降低诊断的敏感性。本研究中MRI+CT联合进行平行诊断试验敏感性最高,B超+CT联合进行系列诊断试验特异性最高,4项检查结果一致时,特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度及YI均最高。

本研究采用多种影像手段及联合应用评估了同一组乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态,采用相同的

扫描参数,相同的评价标准,但仍有一些不足。本文属回顾性研究,筛选了4项影像检查资料完整的患者,不符合完全随机原则;样本量较小;评估不同种类检查手段的放射科医师进行评估时并未完全设盲;乳腺癌的分类主要为浸润性导管癌,其他类型相对较少。下一步研究将扩大样本量以及采用前瞻性研究方法保证4项影像资料的完整性。

[参考文献]

- [1] 郑莹,吴春晓,张敏璐.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].中国癌症杂志,2013,23(8):561-569
- [2] França LKL, Bitencourt AGV, Paiva HLS, et al. Role of magnetic resonance imaging in the planning of breast cancer treatment strategies: comparison with conventional imaging techniques[J]. Radiologia Brasileira, 2017, 50(2): 76-81
- [3] Assing MA, Patel BK, Karamsadkar N, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging to axillary ultrasound in the detection of axillary nodal metastases in newly diagnosed breast cancer [J]. Breast J, 2017, 23(6): 647-655
- [4] Chen X, He Y, Wang J, et al. Feasibility of using negative ultrasonography results of axillary lymph nodes to predict sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. Cancer Med, 2018, (1): 1-7
- [5] Peiqi W, Chunling L, Zaiyi L, et al. Value of mammography, CT and DCE-MRI in detecting axillary lymph node metastasis of breast cancer [J]. J South Med Univ, 2016, 36(4): 493-499
- [6] 王怡,张欢,唐蕾,等.常规超声、钼靶和磁共振对腋窝淋巴结状态的诊断价值评估[J].中国超声医学杂志,2014,30(5):391-394
- [7] Valente SA, Levine GM, Silverstein MJ, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19: 1825-1830
- [8] 叶莹莹,张扬,张海静.磁共振技术诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的研究进展[J].实用医技杂志,2016,23(1): 56-58
- [9] van Nijnatten TJA, Ploumen EH, Schipper RJ, et al. Routine use of standard breast MRI compared to axillary ultrasound for differentiating between no, limited and advanced axillary nodal disease in newly diagnosed breast cancer patients [J]. Eur J Radiol, 2016, 85(12): 2288-2294
- [10] 刘鸿利,寒位,邹启桂,等.3.0T MRI扩散加权成像表观扩散系数直方图与乳腺浸润性导管癌分子亚型的相关性研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,

38(2):211-216

[11] 彭徐辉. 多层螺旋CT双期增强扫描对乳腺癌及早期淋巴结转移患者的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(2):277-299

[12] Lowes S, Leaver A, Cox K, et al. Evolving imaging techniques for staging axillary lymph nodes in breast cancer. [J]. *Clinical Radiology*, 2018, 73(4):396-409

[13] 赵戈, 樊菁, 巫姜, 等. 多排螺旋CT对乳腺癌腋窝淋巴结的术前评估价值[J]. 四川医学, 2017, 38(12):1444-1447

[14] Hyun SJ, Kim EK, Moon HJ, et al. Preoperative axillary lymph node evaluation in breast cancer patients by breast magnetic resonance imaging (MRI): Can breast MRI exclude advanced nodal disease? [J]. *European Society of*

Radiology, 2016, 26:3865-3873

[15] Zhang Y, Wang C, Xu Y, et al. Sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound in diagnosis of breast cancer metastasis to the axillary lymph nodes in chinese patients [J]. *Ultrasound in Med & Biol*, 2015, 41(7):1835-1841

[16] Fornasa F, Nesoti M V, Bovo C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012, 36:858-864

[17] Kuijs V J, Moosdorff M, Schipper R J, et al. The role of MRI in axillary lymph node imaging in breast cancer patients: a systematic review [J]. *Insights Imaging*, 2015, 6(2):203-215

[收稿日期] 2018-11-16

(上接第703页)

[5] Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, et al. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1017-1025

[6] 张鹏翎, 马向华. 不同性别初发2型糖尿病患者转氨酶与胰岛素抵抗、代谢紊乱的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(4):464-466

[7] Daneshi-Maskooni M, Keshavarz SA, Qorbani M, et al. Green cardamom increases Sirtuin-1 and reduces inflammation in overweight or obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2018, 15(1):63

[8] Antunes TT, Gagnon A, Chen B, et al. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6):E1140-E1144

[9] Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk [J]. *Radiology*, 2011, 260(3):892-899

[10] Jali MV, Kamar S, Jali SM, et al. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1):S105-S108

[11] Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135233

[12] Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, et al. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(9):926-932

[13] Bastemir M, Akin F, Alkis E, et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function [J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137(29-30):431-434

[14] Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, et al. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(6):874-881

[15] Rahbar AR, Kalantarhormozi M, Izadi F, et al. Relationship between body mass index, waist-to-hip ratio, and serum lipid concentrations and thyroid-stimulating hormone in the euthyroid adult population [J]. *Iran J Med Sci*, 2017, 42(3):301-305

[16] Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):6185-6191

[17] Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(6):338-351

[18] Reismann P, Somogyi A. Diabetes and thyroid disorders [J]. *Orv Hetil*, 2011, 152(13):516-519

[收稿日期] 2019-01-13