Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0401

甲状腺结节

·专题报道·

细针吸取细胞学检查和细针吸取洗脱液降钙素测定诊断甲状腺髓样癌荟萃分析

张建华，于俊康，黄晨昊，张明皇，张康辉，孟　柠
杭州师范大学附属医院甲乳外科，浙江 杭州 310015

［摘　要］ **目的：**系统性评价细针吸取细胞学检查（FNAC）、细针吸取洗脱液降钙素测定（FNA-CT）对甲状腺髓样癌（MTC）的诊断价值。**方法：**检索中英文数据库中公开发表的有关FNAC、FNA-CT诊断MTC的相关文献，检索时限为1995年1月1日至2024年12月31日。采用QUADAS-2量表评价纳入文献质量，应用Stata 16.0软件进行荟萃分析，采用Spearman秩相关检验评估阈值效应，采用Cochran's Q检验及I^2统计量评价异质性，并根据异质性大小选择固定效应模型或随机效应模型。基于所选模型，结合敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比绘制汇总受试者操作特征曲线（SROC）和森林图，以评估诊断效能。进一步采用meta回归分析探讨异质性来源，绘制Deeks漏斗图评估发表偏倚，并采用Fagan图和似然比点状图评价临床效用。**结果：**最终纳入13篇文献进行分析，共937例患者，444个MTC病变。Spearman秩相关检验显示，FNAC诊断MTC未见明显阈值效应，FNA-CT诊断MTC可能存在阈值效应。异质性检验结果显示，FNAC和FNA-CT各诊断效能指标均存在不同程度异质性，故均采用随机效应模型进行合并分析。FNAC诊断MTC的敏感度为0.56（95%CI：0.51~0.61），特异度为0.98（95%CI：0.94~1.00），阳性似然比为34.25（95%CI：8.98~130.62），阴性似然比为0.45（95%CI：0.39~0.51），诊断比值比为76.97（95%CI：18.72~316.52）；FNA-CT诊断MTC的敏感度为0.98（95%CI：0.94~0.99），特异度为0.97（95%CI：0.94~0.99），阳性似然比为37.42（95%CI：16.91~82.80），阴性似然比为0.02（95%CI：0.01~0.06），诊断比值比为1891.55（95%CI：351.09~10 191.13）。FNAC和FNA-CT诊断MTC的SROC曲线下面积分别为0.65和1.00。meta回归分析提示FNAC异质性可能与研究设计和检测方法有关，FNA-CT未发现显著异质性来源；两者可能均存在发表偏倚。Fagan图和似然比点状图显示，FNA-CT对MTC的确诊和排除均具有较高临床价值，而FNAC对MTC具有较好的确诊价值，但排除价值相对有限。**结论：**FNA-CT对MTC具有较高的诊断价值，其总体诊断效能优于FNAC。

收稿日期（Received）：2025-06-09　修改返回日期（Revised）：2025-08-12　接受日期（Accepted）：2026-01-03　网络预发表日期（Online）：2026-04-24
基金项目（Funding）：杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项（2023WJC007）
第一作者（First author）：张建华，主治医师，主要从事甲状腺、乳腺肿瘤临床诊治和基础研究；E-mail：shfnhjz2024@163.com；ORCID：0009-0000-0288-2885
通信作者（Corresponding author）：孟　柠，主任医师，硕士生导师，主要从事甲状腺、乳腺肿瘤外科手术和研究；E-mail：mnxjxtt@foxmail.com；ORCID：0000-0002-4373-7163

本研究已在国际系统评价前瞻性注册数据库(PROSPERO)注册(CRD420251243288),并遵循诊断试验准确性研究系统评价和荟萃分析报告规范(PRISMA-DTA)2018。

[关键词] 甲状腺髓样癌;诊断;细针吸取细胞学检查;细针吸取洗脱液降钙素测定;荟萃分析
[中图分类号] R604 [文献标志码] A

Fine-needle aspiration cytology and fine-needle aspirate calcitonin measurement for diagnosing medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis

ZHANG Jianhua, YU Junkang, HUANG Chenhao, ZHANG Minghuang, ZHANG Kanghui, MENG Ning (*Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China*)
Corresponding author: MENG Ning, E-mail: mnxjxtt@foxmail.com, ORCID: 0000-0002-4373-7163

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the diagnostic value of fine-needle aspiration cytology (FNAC) and fine-needle aspirate calcitonin (FNA-CT) measurement in medullary thyroid carcinoma (MTC). **Methods**: Relevant studies evaluating FNAC and FNA-CT for the diagnosis of MTC were systematically searched in Chinese and English databases from January 1, 1995 to December 31, 2024. The methodological quality of the included studies was assessed using the QUADAS-2, and meta-analysis was performed using Stata 16.0. The threshold effect was evaluated using the Spearman correlation test, and heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and the I^2 statistic. A fixed-effects or random-effects model was selected according to the degree of heterogeneity. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic odds ratio were calculated, and summary receiver operating characteristic (SROC) curves and forest plots were generated to evaluate diagnostic performance. Meta-regression analysis was further conducted to explore potential sources of heterogeneity. Deeks' funnel plot was used to assess publication bias, while Fagan nomogram and the likelihood ratio scattergram were used to evaluate clinical utility. **Results**: A total of 13 studies involving 937 patients with 444 MTC lesions were finally included. The Spearman correlation test showed no obvious threshold effect for FNAC in diagnosing MTC, whereas a potential threshold effect was observed for FNA-CT. Heterogeneity analysis revealed varying degrees of heterogeneity across the diagnostic performance indicators of both FNAC and FNA-CT; therefore, random-effects models were used for pooled analysis. For FNAC, the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic odds ratio were 0.56 (95%CI: 0.51–0.61), 0.98 (95%CI: 0.94–1.00), 34.25 (95%CI: 8.98–130.62), 0.45 (95%CI: 0.39–0.51), and 76.97 (95%CI: 18.72–316.52), respectively. For FNA-CT, the corresponding values were 0.98 (95%CI: 0.94–0.99), 0.97 (95%CI: 0.94–0.99), 37.42 (95%CI: 16.91–82.80), 0.02 (95%CI: 0.01–0.06), and 1891.55 (95%CI: 351.09–10 191.13), respectively. The SROC

AUCs of FNAC and FNA-CT for diagnosing MTC were 0.65 and 1.00, respectively. Meta-regression analysis suggested that the heterogeneity of FNAC might be related to study design and detection method, whereas no significant source of heterogeneity was identified for FNA-CT. Possible publication bias was detected for both methods. Both Fagan nomogram analysis and likelihood ratio scattergram analysis showed that FNA-CT had high clinical value for both confirming and excluding MTC, whereas FNAC had good value for confirming MTC but limited value for excluding it. **Conclusion**: FNA-CT demonstrates high diagnostic value for MTC, with overall diagnostic efficacy superior to that of FNAC.

This study has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, CRD420251243288) and was conducted and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA) 2018.

[**Key words**] Medullary thyroid carcinoma; Diagnosis; Fine-needle aspiration cytology; Fine-needle aspirate calcitonin; Meta-analysis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(6): 561-570.]

[**缩略语**] 甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC);细针吸取细胞学检查(fine-needle aspiration cytology,FNAC);细针吸取洗脱液降钙素测定(fine-needle aspirate calcitonin,FNA-CT);汇总受试者操作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve,SROC曲线);曲线下面积(area under the curve,AUC);诊断准确性研究质量评估工具2(quality assessment of diagnostic accuracy studies-2,QUADAS-2)

MTC是一种少见的神经内分泌恶性肿瘤,仅占甲状腺癌的1%~2%[1]。MTC具有高度恶性、浸润性强、早期易发生转移、术后容易复发、预后差等特点[2-3],因此早期诊断和治疗具有重要意义。当前MTC诊断主要依靠血清降钙素、超声及甲状腺FNAC。对超声检查表现可疑的甲状腺结节或颈部淋巴结常进行FNAC[4],FNAC对结节性质的诊断及患者治疗方案的制订具有重要意义,是甲状腺结节诊断的金标准。然而,由于MTC组织类型繁多,细胞形态多样,缺乏典型形态特征,约一半的MTC细胞学检查结果为良性、不确定或其他类型肿瘤[5-6],远低于甲状腺乳头状癌的诊断准确率。2015年美国甲状腺协会指南指出,当FNAC对MTC的诊断结果不明确或提示可能为MTC时,需进一步行FNA-CT,以提高MTC早期诊断检出率[1]。FNA-CT是通过对FNAC提取的液体进行降钙素相关检测来诊断MTC的一种方法。研究显示,FNA-CT可以显著提高MTC诊断的敏感度和特异度[7]。然而,目前对FNA-CT诊断MTC的阈值尚未确定。本研究旨在系统回顾文献并收集数据,通过对FNAC和FNA-CT这两种诊断MTC的方法进行荟萃分析,以期获得较为客观的循证医学证据,提高FNAC和FNA-CT在早期诊断MTC中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

在中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据、维普网、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane中,采用主题词和自由词相结合的方式进行检索。中文检索词为“甲状腺髓样癌”、“细针吸取细胞学检查”、“细针穿刺细胞学检查”、“细针吸取洗脱液降钙素测定”、“细针穿刺洗脱液降钙素测定”、“细针穿刺”、“超声引导下细针穿刺抽吸”、“细针毛细法细胞学”、“针吸活检”,英文检索词为“medullary thyroid carcinoma”、“medullary thyroid cancer”、“thyroid carcinoma, medullary”、“FNA”、“FNAB”、“FNAC”、“FNA-CT”、“US-FNA”、“FNCC”、“fine needle aspiration”、

“cytology”、“biopsy”、“washout”、“fluid”。检索时限为1995年1月1日至2024年12月31日。此外,采用手工检索补充文献来源,包括追溯纳入研究的参考文献,以及利用引文追踪检索引用了本次纳入研究的相关文献。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型为所有公开发表的有关采用FNAC、FNA-CT诊断MTC(甲状腺结节及其颈部淋巴结)的中英文文献,文献类型为前瞻性或回顾性诊断准确性研究的原始研究文献;②研究对象为经甲状腺首次手术或术后病理学检查确诊的MTC患者,不分种族、性别、年龄、国籍和病程,样本量5例及以上;③诊断方法为FNAC及FNA-CT,金标准为术后病理诊断;④能直接提取或根据敏感度、特异度和病例数计算出真阳性、假阳性、假阴性、真阴性、敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及SROC曲线AUC。

排除标准:①非中、英文文献;②动物实验等基础性研究;③综述、会议论文、摘要、讲座、述评、系统评价及病例报告;④无法获取全文或原始研究数据以及数据不全的文献;⑤重复发表的文献;⑥研究对象有MTC手术史或患者合并其他恶性肿瘤等的文献。

1.3 文献筛选和资料提取

两名研究者根据预先设定的纳入和排除标准独立进行文献筛选和资料提取,并交叉核对结果。如遇分歧,双方先行讨论以达成共识;若讨论后仍无法达成共识,则由第三名研究者协助裁定。资料提取的内容主要包括:①纳入研究的基本信息(作者、发表年份、研究地区、研究设计等);②质量评价相关要素;③研究对象/病灶的基本特征(病灶类型、样本量等);④诊断试验结局指标:提取或计算构建2×2四格表所需的真阳性、假阳性、假阴性、真阴性例数,并据此获得敏感度、特异度等指标。

1.4 偏倚风险评价

两名研究者采用QUADAS-2量表对纳入的文献进行偏倚风险评价。评价内容包括偏倚风险和临床适用性两个方面,其中偏倚风险包括病例选择、待评价试验、金标准、流程和时间间隔四个维度,临床适用性包括病例选择、待评价试验和金标准三个维度。每个领域的评价结果分为“低风险”、“高风险”和“不清楚”。两名研究者独立完成文献质量评价,若评价结果存在分歧,则通过讨论协商解决,必要时由第三名研究者协助判断。采用Review Manager 5.4软件绘制偏倚风险汇总图和偏倚风险比例图。

1.5 统计学方法

采用Stata 16.0软件进行数据分析。用Spearman秩相关检验评估阈值效应,计算灵敏度对数与(1—特异度)对数之间的相关系数,$P<0.05$为存在阈值效应。采用Cochran's Q检验及I^2统计量评价研究间异质性。若Q检验$P<0.10$或$I^2>50\%$,则认为存在明显异质性,采用随机效应模型合并效应量;否则认为异质性较小,采用固定效应模型。基于所选模型,对敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断比值比进行合并分析,并分别绘制相应指标的森林图;同时绘制SROC曲线,以评估FNAC和FNA-CT对MTC的诊断效能。为探讨异质性来源,进一步进行meta回归分析,纳入的协变量包括研究设计(前瞻性或回顾性)、样本量($n\geq40$或$n<40$)、盲法(是或否)、FNAC方法(涂片或涂片+免疫细胞化学法)、截断值确定时间(检测前或检测后)及截断值大小(≥36或<36),若回归系数对应的$P<0.05$,则认为该变量可能为异质性来源。绘制Deeks漏斗图评估纳入研究是否存在发表偏倚,$P<0.05$为存在发表偏倚。为评价结果的稳健性,采用逐一剔除法进行敏感性分析。绘制Fagan图和似然比点状图以评价各检测方法的临床效用。其中,Fagan图分析预设验前概率采用默认值20%,结合合并阳性似然比和阴性似然比计算验后概率。

2 结 果

2.1 文献筛选结果

中文数据库中检索到29篇相关主题的文献,英文数据库中检索到669篇相关主题的文献,最终纳入13篇文献进行分析,共937例患者,444个MTC病变[8-20]。文献检索及筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本资料见附表1。QUADAS-2量表评价结果显示,在偏倚风险方面,病例选择有6项研究(46.2%)为低风险、7项研究(53.8%)为不清楚;待评价试验有4项研究(30.8%)为低风险、1项研究(7.7%)为不清楚、8项研究(61.5%)为高风险;金标准有7项研究(53.8%)为低风险、6项研

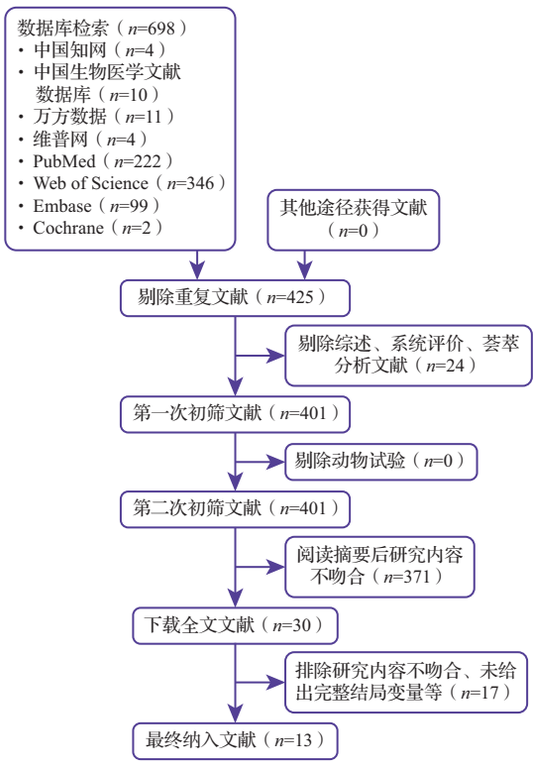


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of literature selection

究(46.2%)为不清楚；流程和时间间隔有12项研究(92.3%)为低风险、1项研究(7.7%)为不清楚。见附图1。临床适用性评价显示，纳入研究在病例选择、待评价试验和金标准等三个维度均为低风险。总体来看，纳入研究的临床适用性较好，但病例选择、待评价试验和金标准领域仍存在不确定性，其中待评价试验维度偏倚风险较高。

2.3 FNAC和FNA-CT对MTC的诊断结果

Spearman秩相关检验结果显示，FNAC诊断MTC相关研究的相关系数为−0.471(P=0.104)，提示不存在明显阈值效应；FNA-CT诊断MTC相关研究的相关系数为−0.558(P=0.048)，提示研究间可能存在由诊断阈值差异所致的异质性。

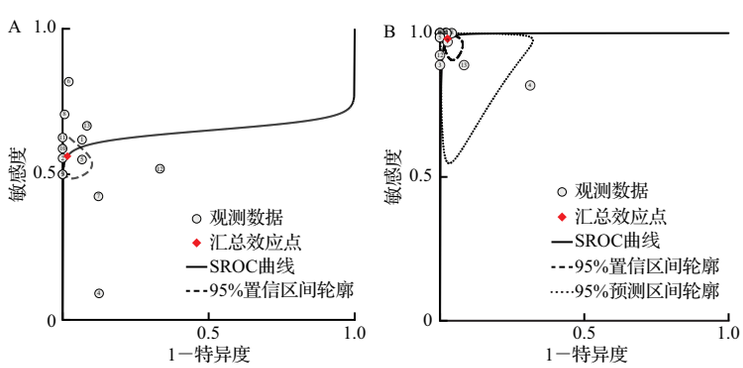
FNAC诊断MTC研究的异质性检验结果显示，敏感度(I^2=47.77%，P=0.03)、特异度(I^2=89.33%，P<0.01)、阳性似然比(I^2=80.93%，P<0.01)、阴性似然比(I^2=78.29%，P<0.01)和诊断比值比(I^2=100.00%，P<0.01)均存在不同程度的异质性。FNA-CT诊断MTC研究的异质性检验结果显示，敏感度(I^2=67.92%，P<0.01)、特异度(I^2=80.28%，P<0.01)、阳性似然比(I^2=63.67%，P<0.01)、阴性似然比(I^2=68.92%，P<0.01)和诊断比值比(I^2=100.00%，P<0.01)均存在不同程度的异质性。故均采用随机效应模型进行合并分析。

SROC曲线结果显示，FNAC和FNA-CT诊断MTC的AUC分别为0.65和1.00(图2)。随机效应模型分析结果显示，FNA-CT的敏感度和诊断比值比均高于FNAC，阴性似然比低于FNAC，见附图2~3和表1。结果提示，FNA-CT整体诊断效能更高，且阴性结果对排除MTC更具参考价值；FNAC则表现为特异度较高、阳性似然比较高，提示其阳性结果对支持MTC诊断具有一定价值，但阴性结果对排除诊断的作用相对有限。

2.4 FNAC和FNA-CT诊断MTC的异质性来源

meta回归分析结果显示，研究设计可能是FNAC敏感度异质性的来源(P<0.05)，检测方法可能是特异度异质性的来源(P<0.01)，而样本量、是否盲法等均不是FNAC敏感度和特异度异质性的来源(均P>0.05)，见表2。提示不同研究设计可能影响FNAC敏感度的估计结果，回顾性研究的合并敏感度高于前瞻性研究；检测方法差异可能影响FNAC特异度，涂片联合免疫细胞化学法的特异度高于单纯涂片。

meta回归分析结果显示，FNA-CT研究中各协变量均P>0.05，未发现FNA-CT研究显著异质性的来源。结果提示纳入的研究特征对FNA-CT



A：FNAC；B：FNA-CT. FNAC：细针吸取细胞学检查；FNA-CT：细针吸取洗脱液降钙素测定；SROC曲线：汇总受试者操作特征曲线.

图2 FNAC和FNA-CT诊断甲状腺髓样癌的SROC曲线

Figure 2 SROC curves of FNAC and FNA-CT for diagnosing medullary thyroid carcinoma

表1 FNAC和FNA-CT诊断甲状腺髓样癌效能比较

Table 1 Comparison of the diagnostic performance of FNAC and FNA-CT for medullary thyroid carcinoma

检测方法	AUC	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	诊断比值比
FNAC	0.65	0.56(0.51~0.61)	0.98(0.94~1.00)	34.25(8.98~130.62)	0.45(0.39~0.51)	76.97(18.72~316.52)
FNA-CT	1.00	0.98(0.94~0.99)	0.97(0.94~0.99)	37.42(16.91~82.80)	0.02(0.01~0.06)	1891.55(351.09~10 191.13)

括号中为95%置信区间. FNAC:细针吸取细胞学检查;FNA-CT:细针吸取洗脱液降钙素测定;AUC:曲线下面积.

表2 纳入研究特征对FNAC诊断甲状腺髓样癌敏感度和特异度影响的meta回归分析结果

Table 2 Meta-regression analysis of the effects of study characteristics on the sensitivity and specificity of FNAC for diagnosing medullary thyroid carcinoma

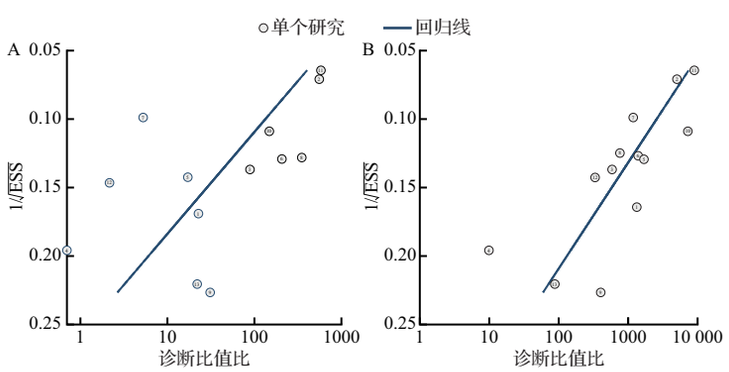
协变量	亚 组	研究数	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)
研究设计	前瞻性	7	0.52(0.44~0.60)*	0.99(0.96~1.00)
	回顾性	6	0.63(0.54~0.73)	0.98(0.94~1.00)
检测方法	涂片+免疫细胞化学法	4	0.46(0.32~0.60)	1.00(0.98~1.00)**
	涂片	9	0.58(0.51~0.64)	0.98(0.95~1.00)

与同一协变量内另一亚组比较,*P<0.05,**P<0.01. FNAC:细针吸取细胞学检查;CI:置信区间.

诊断效能影响不显著,其结果稳定性较好。

2.5 FNAC和FNA-CT诊断MTC的发表偏倚及敏感性分析

FNAC和FNA-CT诊断MTC的Deeks漏斗图均呈现不对称形态,斜率系数均P<0.05(图3),提示纳入研究MTC诊断可能存在发表偏倚。敏感性分析结果显示,逐一剔除任一研究后,FNAC组和FNA-CT组的合并敏感度及特异度整体变化较小,但诊断比值比在个别研究剔除后存在一定波动,见附表2~3,提示两种检测方法的主要诊断效能指标具有一定稳定性,但部分研究可能对合并诊断比值比结果产生影响。



A:FNAC;B:FNA-CT. FNAC:细针吸取细胞学检查;FNA-CT:细针吸取洗脱液降钙素测定;ESS:有效样本量.

图3 FNAC和FNA-CT诊断甲状腺髓样癌的发表偏倚检验结果

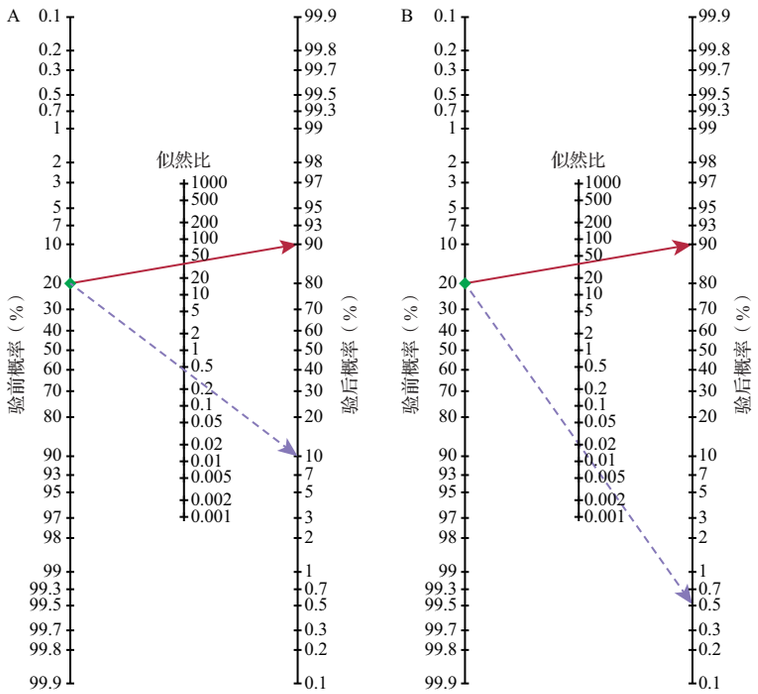
Figure 3 Publication bias assessments for FNAC and FNA-CT in diagnosing medullary thyroid carcinoma

2.6 FNAC和FNA-CT诊断MTC的临床价值

在验前概率为20%的条件下,当检测结果为阳性时,FNAC和FNA-CT均可将MTC的验后概率提高至约90%;当检测结果为阴性时,FNAC的验后概率降至约10%,而FNA-CT的验后概率约0.5%,见图4。似然比点状图显示,FNAC的合并阳性似然比为34.25,阴性似然比为0.45,提示FNAC阳性结果对确诊MTC具有较高临床价值,但阴性结果对排除MTC的作用有限。FNA-CT的合并阳性似然比为37.42,阴性似然比为0.02,提示FNA-CT在确诊和排除MTC方面均具有较高临床价值,见图5。总体来看,FNA-CT在提高确诊把握度的同时更能有效降低漏诊风险,其临床决策价值优于FNAC。

3 讨 论

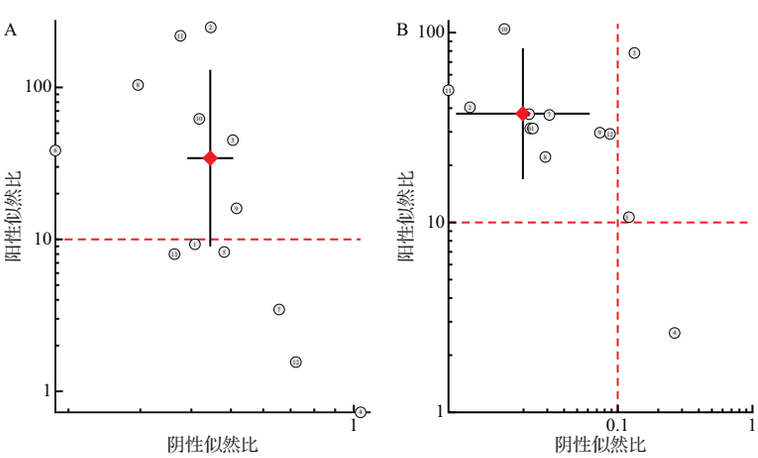
MTC具有独特的临床病理特征,起病隐匿,半数以上患者就诊时已属于疾病中晚期,预后较分化型甲状腺癌差[21]。国外文献报道,MTC患者10年存活率分别为Ⅰ期100%、Ⅱ期93%、Ⅲ期71%、Ⅳ期21%[22]。国内文献中,赵文川[23]报道MTC患者5年存活率分别为Ⅰ期100%、Ⅱ期85%、Ⅲ期41%、Ⅳ期0%;10年存活率分别为Ⅰ期67%、Ⅱ期70%、Ⅲ期29%。临床有近一半的患者诊断时已处于Ⅲ、Ⅳ期[1]。目前证据显示,常规放射治疗和化学治疗对MTC的疗效有限,由于滤泡旁细胞不具备摄取碘的能力,碘-131放射治疗对MTC也无效[21]。因此,研究认为MTC治疗的关键在于早期诊



A：FNAC；B：FNA-CT. 绿色菱形表示验前概率；红色实线箭头表示检测结果阳性时的验后概率变化；紫色虚线箭头表示检测结果阴性时的验后概率变化. FNAC：细针吸取细胞学检查；FNA-CT：细针吸取洗脱液降钙素测定.

图4 FNAC和FNA-CT诊断甲状腺髓样癌的Fagan图

Figure 4 Fagan diagram of FNAC and FNA-CT for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma



A：FNAC；B：FNA-CT. 图中圆点表示单个研究结果；红色菱形表示合并阳性似然比和阴性似然比；横向误差线表示合并阴性似然比的95%置信区间；纵向误差线表示合并阳性似然比的95%置信区间；横向虚线表示阳性似然比为10；纵向虚线表示阴性似然比为0.1. FNAC：细针吸取细胞学检查；FNA-CT：细针吸取洗脱液降钙素测定.

图5 FNAC和FNA-CT诊断甲状腺髓样癌的似然比点状图

Figure 5 Likelihood ratio scattergram of FNAC and FNA-CT for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma

断、手术治疗，这样才能提高MTC患者的远期存活率[24]。国外对MTC的确诊主要通过对甲状腺单发结节（或多发结节中的主要结节）进行FNAC，但FNAC诊断MTC的敏感度仅为50%~80%[25]。国内多中心研究显示，FNAC诊断MTC的敏感度仅为58.3%~64.2%，提示其单独用于MTC术前诊断的效能有限[18]。2007年Kudo等[26]将FNA-CT应用于甲状腺结节及其淋巴结的良恶性鉴别诊断，结果显示，FNA-CT的诊断效能优于FNAC。De Crea等[10]研究发现，FNAC诊断MTC的准确率为85%、阴性预测值为83%，而FNA-CT诊断MTC的准确率达97%、阴性预测值为96%，两者联合诊断的准确率达98%，阴性预测值达98%，提示FNA-CT联合FNAC诊断准确度高于FNAC。多项研究显示，FNA-CT检测可以显著提高MTC诊断的敏感度，故美国甲状腺协会和美国临床内分泌医师学会均推荐FNA-CT用于协助MTC诊断[1, 27]。目前这一技术仍处于临床试验阶段，MTC误诊、漏诊和不规范治疗现象仍普遍存在。

本文资料采用循证医学方法，系统检索并分析了关于FNAC及FNA-CT诊断同一MTC病灶的相关文献，并对结果进行了量化汇总。阈值效应分析显示，FNAC诊断MTC的纳入研究未见明显阈值效应，而FNA-CT诊断MTC的纳入研究存在阈值效应。异质性检验结果显示，两者各效应量均存在不同程度异质性，因此采用随机效应模型进行合并分析。在诊断效能方面，SROC曲线分析显示FNAC和FNA-CT的AUC分别为0.65和1.00，提示FNA-CT的诊断效能优于FNAC。此外，FNAC和FNA-CT的诊断比值比分别为76.97和1891.55，表明FNA-CT在MTC鉴别诊断中具有

更高价值。meta回归及亚组分析表明,研究设计和检测方法可能是FNAC异质性的主要来源;而FNA-CT未发现显著异质性来源。在临床效用方面,Fagan图显示,当验前概率设定为20%时,FNAC和FNA-CT结果阳性均可将MTC的验后概率提高至约90%,提示两者阳性结果均具有较好的确诊价值。然而,两种方法在阴性结果后的验后概率存在明显差异:FNAC阴性结果后的验后概率约为10%,而FNA-CT阴性结果后的验后概率约0.5%。结合似然比点状图结果,FNAC的合并阳性似然比为34.25,阴性似然比为0.45,提示其更适合用于支持MTC诊断,但阴性结果不足以可靠排除MTC;FNA-CT的合并阳性似然比为37.42,阴性似然比为0.02,提示其在MTC的确诊和排除方面均具有较高临床价值,有助于早期诊断和降低漏诊风险。本文资料结果与Trimboli等[28]的系统评价结论基本一致,即多数MTC病变可通过FNA-CT得到正确识别。

本文资料仍存在一定局限性。首先,纳入研究中FNA-CT洗脱液的检测方法及诊断阈值尚未统一,如稀释介质(生理盐水、无降钙素缓冲液)及稀释体积(0.5、1.0 mL)存在差异,且各研究采用的临界值不尽相同,这可能影响研究间结果的可比性及临床诊断的一致性。其次,本文资料仅纳入13篇研究,共937例患者,研究地区主要集中于意大利、中国、俄罗斯、阿根廷和土耳其,地域及人群代表性相对有限,因而结果在其他地区和种族人群中的外推性需谨慎。再次,纳入研究中甲状腺结节的大小、数目及位置等临床特征存在差异,且部分研究样本量较小,可能带来一定的临床异质性。此外,不同研究中超声设备型号及操作者经验水平不尽一致,在穿刺取材和洗脱液处理过程中可能引入操作相关偏倚。最后,纳入研究中回顾性研究占比较高,整体证据强度仍有待提升。尽管如此,本文资料严格遵循预设的纳入和排除标准,并对文献质量进行了系统评价,合并分析结果在一定程度上提高了统计效能。未来仍需开展多中心、大样本、前瞻性研究,并推动FNA-CT流程及诊断阈值的标准化,以进一步验证和提高其临床应用价值。

综上所述,对于临床怀疑MTC的甲状腺结节或颈部淋巴结患者,FNA-CT具有较高的诊断价值,其总体诊断效能优于FNAC,提示其可作为MTC术前诊断的重要辅助方法。然而,本文资料主要比较了FNA-CT与FNAC的诊断效能,并未对两者联合应用的诊断价值进行直接评估,因此尚不能据此得出联合诊断优于单一方法的明确结论。此外,研究结论仍受纳入原始研究局限性的影响,包括方法学质量参差不齐、样本量较小、研究地区分布不均及操作实施细节差异等。本文资料亦未对MTC的TNM分期进行分层分析,未能全面评估不同分期对诊断效能的潜在影响。未来仍需开展设计严谨、样本量充足、覆盖不同人群及不同TNM分期的大样本前瞻性研究,并进一步评价FNA-CT与FNAC联合应用的实际诊断效能及临床适用性,以期为MTC的临床诊断策略提供更高质量的循证依据。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项(2023WJC007)支持

Acknowledgements This study was supported by Hangzhou Science and Technology Program for Supporting the Development of the Biomedical and Health Industry (2023WJC007)

作者贡献 张建华、于俊康、黄晨昊、张明皇、张康辉和孟柠参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions ZHANG Jianhua, YU Junkang, HUANG Chenhao, ZHANG Minghuang, ZHANG Kanghui and MENG Ning participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据已在论文正文及附件中完整呈现

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study are fully available within the article and supplementary materials

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies

with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] WELLS S A Jr, ASA S L, DRALLE H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma[J]. **Thyroid**, 2015, 25(6): 567-610.

[2] CHERIAN A J, RAMAKANT P, PAI R, et al. Outcome of treatment for medullary thyroid carcinoma: a single centre experience[J]. **Indian J Surg Oncol**, 2018, 9(1): 52-58.

[3] ROMAN S, LIN R, SOSA J A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases[J]. **Cancer**, 2006, 107(9): 2134-2142.

[4] 张 婷, 王玉环. 优化甲状腺髓样癌超声与细针穿刺细胞学诊断标准[J]. **中国卫生标准管理**, 2022, 13(8): 78-81.
ZHANG Ting, WANG Yuhuan. Optimizing the diagnostic criteria of ultrasound and fine needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma[J]. **China Health Standard Management**, 2022, 13(8): 78-81. (in Chinese)

[5] SUZUKI A, HIROKAWA M, TAKADA N, et al. Fine-needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma: a single institutional experience in Japan[J]. **Endocr J**, 2017, 64(11): 1099-1104.

[6] TRIMBOLI P, TREGLIA G, GUIDOBALDI L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. **Clin Endocrinol**, 2015, 82(2): 280-285.

[7] THOMAS C M, ASA S L, EZZAT S, et al. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma: review of current guidelines[J]. **Curr Oncol**, 2019, 26(5): 338-344.

[8] BOI F, MAURELLI I, PINNA G, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2007, 92(6): 2115-2118.

[9] CAVALLO A C, PITOIA F, ROBERTI J, et al. Optimizing diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy calcitonin measurements in detecting medullary thyroid carcinoma[J]. **Thyroid**, 2024, 34(2): 186-196.

[10] DE CREA C, RAFFAELLI M, MACCORA D, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts *vs*. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma[J]. **Acta Otorhinolaryngol Ital**, 2014, 34(6): 399-405.

[11] DIAZZI C, MADEO B, TALIANI E, et al. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer[J]. **Endocr Pract**, 2013, 19(5): 769-779.

[12] LIU Z, ZHOU W, HAN R, et al. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma[J]. **Endocrine**, 2021, 74(2): 340-348.

[13] MARQUES B, CUNHA N, MARTINS R G, et al. Lymph node metastases of medullary thyroid cancer: role of calcitonin in the washout fluid of fine-needle aspiration [J]. **Int J Endocrinol**, 2020, 2020: 9267972.

[14] OGMEN B E, INCE N, AKSOY ALTıNBOGA A, et al. An old friend, a new insight: calcitonin measurement in serum and aspiration needle washout fluids significantly increases the early and accurate detection of medullary thyroid cancer[J]. **Cancer Cytopathol**, 2024, 132(3): 161-168.

[15] SEVERSKAYA N V, CHEBOTAREVA I V, ZHELONKINA N V, et al. Measurement of calcitonin and CEA in the needle washout fluid from thyroid nodule for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma[J]. **Sib Onkol Ž**, 2023, 22(5): 60-70.

[16] TRIMBOLI P, ROSSI F, BALDELLI R, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer[J]. **Diagn Cytopathol**, 2012, 40(5): 394-398.

[17] TRIMBOLI P, CREMONINI N, CERIANI L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study[J]. **Clin Endocrinol**, 2014, 80(1): 135-140.

[18] WANG M, CHEN H, WANG Y, et al. Diagnostic value and cost-effectiveness of FNA-CT versus FNAC for medullary thyroid carcinoma[J]. **Clin Endocrinol**, 2023, 98(5): 709-718.

[19] ZURAEVA Z T, NIKANKINA L V, KOLESNIKOVA G S, et al. Calcitonin measurement in fine-needle washout fluids in detecting medullary thyroid cancer[J]. **Probl Endokrinol (Mosk)**, 2023, 69(3): 9-15.

[20] 高 强, 孙楠楠, 安兴国, 等. 评估甲状腺髓样癌患者淋巴结转移的三种方法的对比[J]. **滨州医学院学报**, 2023, 46(1): 23-28.
GAO Qiang, SUN Nannan, AN Xingguo, et al. Comparison of three methods for detecting metastatic lymphonodus in patients with medullary thyroid carcinoma [J]. **Journal of Binzhou Medical University**, 2023, 46(1): 23-28. (in Chinese)

[21] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员

会, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 甲状腺髓样癌诊断与治疗中国专家共识(2020版)[J]. **中国实用外科杂志**, 2020, 40(9): 1012-1020.
Chinese Thyroid Association, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; China Anti-Cancer Association, the Society of Thyroid Cancer; Chinese Research Hospital Association Thyroid Disease Committee. Expert consensus on the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma (2020 edition)[J]. **Chinese Journal of Practical Surgery**, 2020, 40(9): 1012-1020. (in Chinese)

[22] MODIGLIANI E, COHEN R, CAMPOS J M, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine[J]. **Clin Endocrinol**, 1998, 48(3): 265-273.

[23] 赵文川. 甲状腺髓样癌的预后影响因素: 73例临床分析[J]. **中国癌症杂志**, 2004, 14(2): 167-169.
ZHAO Wenchuan. Prognostic factors of medullary thyroid carcinoma: clinical analysis of 73 cases[J]. **China Oncology**, 2004, 14(2): 167-169. (in Chinese)

[24] CEOLIN L, DA SILVEIRA DUVAL M A, BENINI A F, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives[J]. **Endocr Relat Cancer**, 2019, 26(9): R499-R518.

[25] JASSAL K, RAVINTHARAN N, PRABHAKARAN S, et al. Preoperative serum calcitonin may improve initial surgery for medullary thyroid cancer in patients with indeterminate cytology[J]. **ANZ J Surg**, 2022, 92(6): 1428-1433.

[26] KUDO T, MIYAUCHI A, ITO Y, et al. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens[J]. **Thyroid**, 2007, 17(7): 635-638.

[27] GHARIB H, PAPINI E, GARBER J R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update[J]. **Endocr Pract**, 2016, 22(5): 622-639.

[28] TRIMBOLI P, GUIDOBALDI L, BONGIOVANNI M, et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review[J]. **Diagn Cytopathol**, 2016, 44(1): 45-51.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

黄河教授、钱鹏旭研究员等团队揭示铁介导的铁死亡损害嵌合抗原受体T细胞功能从而降低抗肿瘤疗效

2026年6月10日,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心、良渚实验室、浙江大学血液学研究所黄河教授、钱鹏旭研究员、胡永仙教授、王东睿研究员团队在《自然·癌症》(*Nature Cancer*)在线发表了题为"Iron-mediated ferroptosis impairs CAR-T cell function and antitumor efficacy"的研究论文(DOI:10.1038/s43018-026-01187-2)。该研究在临床样本中系统证实嵌合抗原受体(CAR)T细胞在患者体内发生铁死亡,并揭示铁代谢异常是限制CAR-T细胞功能持久及其抗肿瘤作用的重要因素。

CAR-T细胞治疗显著改善多种血液系统恶性肿瘤患者的预后,但部分患者仍会出现疗效不持久或疾病复发。CAR-T细胞在患者体内能否长期存活并持续发挥抗肿瘤作用是决定治疗效果的重要因素。围绕这一关键问题,研究人员基于多发性骨髓瘤和急性淋巴细胞白血病患者CAR-T细胞治疗后的连续临床样本,结合单细胞测序、蛋白质检测、流式细胞术以及动物模型研究发现,CAR-T细胞在输注后可快速扩增并进入数量下降和功能减弱阶段,在这一过程中出现明显铁死亡特征。患者体内升高的血清铁水平可促进CAR-T细胞铁负荷增加和脂质过氧化,从而诱导细胞损伤、功能衰退和抗肿瘤能力下降。铁过载通过增强线粒体氧化应激并促进长链酰基辅酶A合成酶4(ACSL4)相关脂质代谢重塑,使CAR-T细胞更容易发生铁死亡。通过药物抑制铁死亡或敲除CAR-T细胞中的*ACSL4*均可减轻脂质过氧化,维持CAR-T细胞的记忆样状态和体内持久性,从而在白血病和实体瘤模型中增强抗肿瘤疗效。该研究首次在临床样本中系统证实CAR-T细胞可在体内发生铁死亡,揭示了铁代谢异常限制CAR-T细胞长期疗效的重要机制,为优化CAR-T细胞制备、促进细胞免疫治疗持久性以及开发靶向铁死亡的新型联合治疗策略提供了重要依据。

孔德麟博士、杨婷婷博士研究生、赵梦雨博士研究生、杨琳博士、荆瑞瑞博士为论文第一作者。研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金等支持。