甲状腺癌手术中纳米碳示踪保护甲状旁腺的研究

王 继,刘春庆,冯艳玉,刘 建 (首都医科大学大兴医院普外科,北京 大兴 102600)

[摘 要] **目的** 探讨在甲状腺癌手术中采用纳米碳淋巴示踪剂保护甲状旁腺的作用。**方法** 回顾性分析我院 2014 年 1 月至 10 月收治的 65 例甲状腺癌患者的临床资料,按是否在甲状腺内注射纳米碳分成 2 组,实验组 30 例患者操作开始前在甲状腺内注射纳米碳,对照组 35 例未注射纳米碳,实验组行甲状腺患侧腺叶 + 峡叶 + 对侧腺叶次全切除术 22 例,行双侧甲状腺全切除术 8 例,对照组行甲状腺患侧腺叶 + 峡叶 + 对侧腺叶次全切除术 25 例,行双侧甲状腺全切除术 10 例。2 组患者均联合中央区淋巴结清扫术。**结果** 纳米碳可使中央区淋巴结黑染,而甲状旁腺不黑染。实验组每例显露(2.6 ±0.8)枚甲状旁腺,误切 0 枚;对照组每例显露(1.9 ±0.7)枚甲状旁腺,误切 3 枚,2 组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者均未发生永久性甲状旁腺功能低下,实验组有 1 例暂时性甲状旁腺功能低下,对照组有 2 例甲状旁腺功能低下,差异无统计学意义。**结论** 纳米碳混悬液有利于术中甲状旁腺的识别,降低甲状旁腺误切率,但不能降低术后甲状旁腺功能低下的发生率。

[关键词] 甲状腺癌;甲状旁腺;甲状旁腺功能低下;纳米碳;颈淋巴结清扫

[中图分类号] R736.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0282-03

Protective effect of carbon nanoparticles on parathyroid glands in the operation of thyroid carcinoma

WANG Ji, LIU Chun-qing, FENG Yan-yu, LIU Jian (Department of General Surgery, Daxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600, China)

Abstract: Objective To discuss the protective effect of carbon nanoparticles lymphatic tracer on parathyroid glands in the operation of thyroid carcinoma. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 65 thyroid carcinoma patients from January 2014 to October 2014, and they were divided into 2 groups according to whether injected with carbon nanoparticles. The experimental group (30 cases) were injected with carbon nanoparticles in thyroidglands before major procedure, while the control group (35 cases) were not injected. In the experimental group, there were 22 cases accepted total thyroidectomy of the affected side gland + isthmus thyroidectomy + subtotal thyroidectomy of the offside gland, and 8 cases of total thyroidectomy. In the control group, there were 25 cases accepted total thyroidectomy of the affected side gland + isthmus thyroidectomy + subtotal thyroidectomy of the offside gland, and 10 cases of total thyroidectomy. And all the 65 cases accepted centrallymph nodes dissection. **Results** After carbon nanoparticles injection, central lymph nodes became black while parathyroid glands did not become black. The experimental group showed (2.6 ±0.8) parathyroids each patient, and no parathyroid was cut by mistake; the control group showed (1.9 ±0.7) parathyroids each patient, and 3 parathyroids were cut by mistake. and the difference between the two groups was statistical meaningful ($P<0.05$). There was no permanent hypoparathyroidism in the two groups. There was 1 cases of temporary hypoparathyroidism occured in the experimental group, and 3 cases occured in the control group, and there was no statistical significance difference between the two groups. **Conclusion** Carbon nanoparticles is benefit to the identification of parathyroid in surgery, and it can reduce the incidence of inadvertent parathyroidectomy, but it cann't reduce the incidence of hypoparathyroidism after procedure.

Keywords: thyroid carcinoma; parathyroid gland; hypoparathyroidism; carbon nanoparticles; neck dissection

甲状腺癌首选外科手术治疗,包括甲状腺的切除及合理、彻底的淋巴结清扫[1],近年来,学者一致主张甲状腺切除范围至少包括一侧腺叶,淋巴结清扫范围至少包括患侧中央区(Ⅵ区)淋巴结[2]。规范的甲状腺癌手术能降低肿瘤复发率,但术后甲状旁腺功能低下(hypoparathyroidism, HPT)发生率明显增加[3],主要原因是手术过程中误切甲状旁腺[4]或者对甲状旁腺血供产生影响。如何避免误切甲状旁腺并保留甲状旁腺血运成为目前研究的热点问题,但迄今为止尚无一种绝对安全、有效的方法。我们利用纳米碳淋巴示踪剂黑染甲状腺及周围淋巴结而甲状旁腺不染色的原理尝试术中识别、保护甲状旁腺及其血运,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有病例均为 2014 年 1 月至 10 月于我院手术的患者,其中实验组(甲状腺内注射纳米碳)30 例,年龄 25 ~ 66 岁,平均年龄 44.3 岁;男 11 例,女 19 例;肿瘤直径 0.5 ~ 3.5 cm,单侧癌 24 例,双侧癌 6 例。对照组(甲状腺内未注射纳米碳)为同期手术的甲状腺癌患者,共 35 例,年龄 32 ~ 75 岁,平均年龄 44.9

doi:10.11659/jjssx.01E015007

[通讯作者] 冯艳玉,E-mail:fyy710801@126.com

[收稿日期] 2015-01-05 [修回日期] 2015-04-13

岁;男 13 例,女 22 例,肿瘤直径 0.4 ~ 4.0 cm,单侧癌 25 例,双侧癌 10 例。所有病例均经术前细针穿刺细胞学检查或术中冰冻病理组织学检查诊断为甲状腺癌,病理分型均为乳头状癌或滤泡型乳头状癌。2 组患者在年龄、性别、肿瘤分期、手术方式方面比较无统计学差异。

1.2 手术方法

均采用气管内插管或喉罩全身麻醉,取颈部领式切口,先切开颈部白线。对照组未注射纳米碳混悬液,术中紧贴腺体结扎、切断甲状腺上、中、下极血管,尽可能避免干扰甲状旁腺血供。实验组游离部分甲状腺外科包膜(甲状腺前方和外侧包膜)后,显露患侧甲状腺的前面,而侧方及后方暂不游离以减少甲状腺周围淋巴管网的破坏;用 1 mL 注射器抽取纳米碳混悬液 1 mL(50 mg)(重庆莱美药业股份有限公司),在癌灶周围进行多点注射(一般为 4 点或 3 点),注射前回抽证实不误入血管,每点注射 0.2 mL 左右,注射过程要缓慢,在推注前应在目标组织中潜行一段距离。拔出注射针头时轻压注射点,以免纳米碳溢出。20 min 后待中央区淋巴结黑染后游离其余甲状腺外科包膜,注意保留未染色组织,因为甲状腺周围未染色的脂肪样组织很可能是甲状旁腺组织,同时保留该组织血供,以防术后甲状旁腺功能低下。对照组共行甲状腺患侧腺叶 + 峡叶 + 对侧次全切除术 25 例,行双侧甲状腺全切除术 10 例,35 例均行中央区淋巴结清扫术,联合侧方淋巴结清扫术 8 例;实验组共行甲状腺患侧腺叶 + 峡叶 + 对侧次全切除术 22 例,行双侧甲状腺全切除术 8 例,均行中央区淋巴结清扫术,联合侧方淋巴结清扫术 7 例。

1.3 数据采集

记录每例手术显露甲状旁腺的数目;将 2 组患者切除的标本送病理检查,尤其是中央区淋巴结,记录甲状旁腺误切数目;术后 HPT 的诊断依据:有口唇、四肢麻木、抽搐等临床表现,血钙小于 2.0 mmol/L,术后半年如果仍需要补充钙剂认为是永久性 HPT。

1.4 统计分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行比较,计数资料采用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

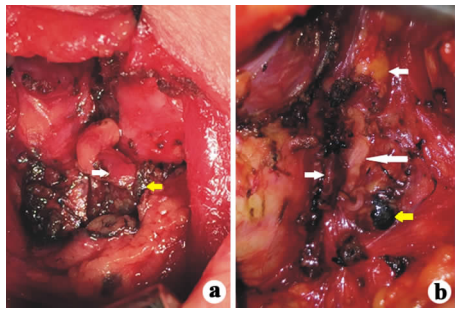
2 结果

2.1 染色效果

实验组 30 例患者在患侧甲状腺分点注射 0.6 ~ 1.0 mL 纳米碳混悬液,3 min 内患侧甲状腺及峡部均黑染,3 ~ 4 min 后甲状腺周围淋巴管网呈丝状黑染显影,10 min 左右甲状腺表面及中央区淋巴结相继显影,20 ~ 30 min 中央区淋巴结完全黑染显影,甲状旁腺均未黑染(图 1)。

2.2 对甲状旁腺的显露与保护

实验组术中共显露甲状旁腺 78 枚,每例(2.6 ± 0.8)枚;对照组共显露 77 枚,每例(1.9 ± 0.7)枚,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组病理标本中未发现甲状旁腺,对照组共发现 3 枚甲状旁腺,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者均未发生永久性 HPT,实验组有 1 例暂时性 HPT,对照组有 2 例 HPT,经补钙治疗 1 ~ 2 个月后血钙恢复正常,2 组比较差异无统计学意义。



a:甲状旁腺与淋巴结对比图,黄色箭头为黑染淋巴结,白色箭头为未黑染甲状旁腺;b:甲状旁腺、喉返神经与淋巴结对比图,黄色箭头为黑染淋巴结,短白色箭头为未黑染上、下甲状旁腺,长白色箭头为未黑染喉返神经。

图 1 甲状腺内注射纳米碳后局部结构对比

3 讨论

近年来,甲状腺癌发病率呈逐年增高趋势[5],对人们的健康威胁不断增加,手术切除是甲状腺癌的主要治疗手段。关于手术方式目前已经形成较一致的观点,即甲状腺切除范围至少包括一侧腺叶,淋巴结切除范围至少包括中央组淋巴结,因为中央组淋巴结是首先和最常见的转移部位。

甲状腺全切及常规清扫中央区淋巴结易损伤甲状旁腺及其血供,术后发生暂时性 HPT 或永久性 HPT 的概率较高。有资料[6]显示甲状腺全切及近全切手术后,永久性 HPT 的发生率为 2% ~ 33%,而永久性 HPT 一旦出现就会严重影响患者的生活质量,只能靠终生补充钙和维生素 D 来缓解症状,医疗费用高,且长期服药又可致肾结石、维生素 D 中毒等多种疾病。因此,如何预防永久性 HPT 的发生是外科医师面临的重要问题。永久性 HPT 的主要危险因素有术中无意切除甲状旁腺(inadvertent parathyroidectomy, IPE)、双侧颈部淋巴结清扫以及外科医师的手术经验。有文献[4]报道甲状腺全部切除术中,甲状旁腺意外切除的比例为 9% ~ 21.6%,因为有 22% ~ 50% 的甲状旁腺位于甲状腺腺体内。在淋巴结清扫范围相对固定及外科医生手术经验短期内难以迅速提高的情况下,术中尽可能多地识别和保留甲状旁腺成为预防术后 HPT 的重要手段[7]。术中对甲状旁腺的显露和保留技术主要体现在以下几方面:①要牢记甲状旁腺的解剖位置以及有可能存在的解剖变异,尽可能保持手术野“无血状态”,正确识别甲状旁腺;避免过度牵拉甲状腺后被膜;结扎甲状腺下极血管时,尽可能贴近甲状腺下极结扎;不要

过分探查甲状旁腺的血供来源,避免造成静脉回流障碍;手术操作时尽量轻柔,切忌过度牵拉,使用电刀或者超声刀时应可能远离甲状腺后被膜,以免影响甲状旁腺的血运。②亚甲蓝在临床上有一定应用,但亚甲蓝颗粒较大、弥散性小,着色效果不明显;而且亚甲蓝不但能进入毛细淋巴管,也能进入毛细血管,目标组织染色特异性不强;另外亚甲蓝的作用持续时间短;同时亚甲蓝的应用还影响术中快速病理检查。总之,亚甲蓝示踪效果欠佳,难以在临床广泛应用。③通过术中冰冻切片病理检查,确认甲状旁腺被误切后重新移植,将剩余甲状旁腺组织切成薄片移植到胸锁乳突肌或椎前间隙内,由于存在血供等多种影响因素,效果还有待证实。④通过核医学技术示踪甲状旁腺。有学者主张术中应用高频超声加放射性核素 Tcm99 标记定位来进行甲状旁腺的辨识。放射性核素不仅具有放射性污染,同时需要影像学医师的配合,延长手术时间,准确率不高,且操作复杂、设备昂贵,因此难以在临床推广普及。

近年来,纳米碳作为淋巴示踪剂开始应用于临床。纳米碳混悬注射液属于第三代淋巴示踪剂,为纳米级碳颗粒制成的混悬液,其颗粒直径 150 nm,具有高度的淋巴系统趋向性,可迅速"识别"并进入淋巴管,将淋巴管和血管区分开来。用于甲状腺手术时,可使甲状腺及其引流淋巴结黑染显影,邻近甲状旁腺呈负显影状态,其染色具有起效快、安全、有效的特点,此特点使术者在术中对甲状旁腺的辨认更加容易。甲状腺与甲状旁腺的淋巴引流途径并不相同[8],术前或术中在甲状腺内注射纳米碳,可以较好地标记出甲状腺及周围淋巴结而不会使甲状旁腺、甲状腺血管以及喉返神经黑染。

本研究发现,在甲状腺癌手术中应用纳米碳混悬液可使甲状腺周围淋巴结及甲状腺组织黑染,同时甲状旁腺不被黑染。实验组甲状旁腺显露数目明显多于对照组,术中甲状旁腺误切率也显著降低,这与文献报道相符[9-10]。目前关于纳米碳混悬液是否能降低 HPT 发生率尚有争议。刘志飞等[11]认为应用纳米碳对降低 HPT 有重要意义;另有研究[10-12]认为纳米碳对于降低 HPT 发生率无肯定作用。本研究表明,纳米碳虽然能降低甲状旁腺误切率,但术后 HPT 发生率无明显降低。考虑可能的影响因素有:①本组研究样本量少,如果增加样本量,实验组与对照组 HPT 发生率可能会有差异,尤其是永久性 HPT 的发生率。②应用纳米碳后尽管甲状旁腺容易识别,但对于保留甲状旁腺血运意义不大。未来仍需不断探索、改进手术方式,以期尽可能降低术中对甲状旁腺血运的影响。

总之,目前多数学者认为纳米碳可提高甲状腺癌术中甲状旁腺显露数,降低甲状旁腺误切率,但纳米碳能否降低术后 HPT 发生率尚有争议。我们认为由于保留了更多的甲状旁腺,纳米碳对于预防永久性 HPT 有重要意义。在当前尚无更好降低 HPT 发生率情况下,应用纳米碳染色淋巴结及甲状腺使甲状旁腺负显影的方法简便可行,有较重要应用价值。

[参考文献]

[1] 殷德涛,王庆兆. 分化型甲状腺癌的治疗[J]. 中国普通外科杂志,2007,16(1):7 - 9.

[2] 张 仑. 甲状腺乳头状微小癌[J]. 中国肿瘤临床与康复,2001,8(5):51 - 53.

[3] Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidismidentification and autotransplantation of parathyroid glands[J]. Acta Chir Scand,1968,389:1 - 120.

[4] 安常明,李正江,唐平章,等. 甲状腺全切除术后低钙血症危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(23):1956 - 1959.

[5] Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? [J]. Hormones,2010,9(2):103 - 108.

[6] Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, et al. Recoveryofparathyroid function after total thyroidectomy: Long-term follow-up study[J]. ANZ J Surg,2005,75(7):532 - 536.

[7] Kim YS. Impact of preserving the parathyroid glands on hypocalcemia after total thyroidectomy with neck dissection[J]. J Korean Surg Soc,2012,83(2):75 - 82.

[8] 朱精强,汪洵理,魏 涛,等. 纳米碳甲状旁腺负显影辨认保护技术在甲状腺癌手术中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志,2013,20(9):992 - 994.

[9] 马云海,钱 军,曾玉剑,等. 甲状腺癌根治术中应用纳米碳分辨和保护甲状旁腺[J]. 昆明医学院学报,2011,32(4):68 - 70.

[10] 申 虹,魏伯俊,冯 睡,等. 纳米碳在甲状腺癌颈部Ⅵ区淋巴清扫中的应用价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(10):817 - 820.

[11] 刘志飞,田兴松. 纳米碳在甲状腺癌手术中对甲状旁腺保护作用的研究[D]. 济南:山东大学,2014.

[12] 邓维叶,李 浩,陈艳峰,等. 纳米碳在青少年甲状腺乳头状癌手术中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(10):812 - 816.

(编辑:周小林)