doi:10.11659/jjssx.12E022139

·临床研究·

荧光显像策略在甲状腺手术中识别甲状旁腺的网状meta分析

鲁登伟[1,2,3,4],殷素鹏[4],杨泽宇[1,2,3,4],袁钰泉[1,2,3,4],潘 彬[1,2,3,4],张 帆[1,2,3,4]（1.重庆医科大学研究生院,重庆 400042;2.中国科学院重庆绿色智能技术研究院,重庆 400714;3.中国科学院大学重庆学院,重庆 400714;4.重庆市人民医院乳腺甲状腺外科,重庆 401147）

［摘 要］ **目的** 使用网状meta分析系统性评价甲状腺手术中自体荧光(AF)和吲哚菁绿荧光(ICGF)两种荧光显像策略在甲状旁腺识别中的作用。**方法** 检索PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of Science、中国知网数据库,搜集在甲状腺手术中使用甲状旁腺荧光显像策略和裸眼(NE)识别的对照研究,检索截至2022年11月。由2名研究人员独立进行文献检索、筛选、数据提取以及文献质量和偏倚风险评价。使用Stata 16.0对所得文献进行网状meta分析。**结果** 共检出文献743篇,最终纳入27项研究,包括3 875例患者。网状meta分析表明:在提高甲状旁腺识别率方面,AF>ICGF>NE;在降低甲状旁腺功能减退发生率方面,ICGF>AF>NE;在降低甲状旁腺自体移植率方面,AF>NE>ICGF。**结论** 不同甲状旁腺荧光显像策略优势不同,但总体都有助于术中甲状旁腺识别,在降低术后甲状旁腺功能减退发生率方面具有重要意义。

［关键词］甲状旁腺;自体荧光;吲哚菁绿荧光;甲状腺手术;网状meta分析

［中图分类号］R61 ［文献标识码］A ［收稿日期］2022-12-27

Network meta-analysis of fluorescence imaging strategies in the identification of parathyroid glands during thyroid surgery

LU Deng-wei[1,2,3,4], YIN Su-peng[4], YANG Ze-yu[1,2,3,4], YUAN Yu-quan[1,2,3,4], PAN Bin[1,2,3,4], ZHANG Fan[1,2,3,4] (1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China; 3. Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China; 4. Department of Breast and Thyroid Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China)

Abstract: Objective To evaluate the role of autofluorescence (AF) and indocyanine green fluorescence (ICGF) in parathyroid glands identification during thyroid surgery through network meta-analysis. **Methods** PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure databases were searched for controlled studies of fluorescence imaging strategies and naked eye (NE) in parathyroid glands identification during thyroid surgery up to November 2022. Literature search, screening, data extraction, literature quality and bias risk assessment were conducted independently by two researchers. Stata 16.0 was used to conduct a network meta-analysis of the literatures. **Results** A total of 743 literatures were detected, and 27 studies were finally included, including 3 875 patients. Network meta-analysis results showed that: in terms of improving the rate of parathyroid glands identification, AF>ICGF>NE; in terms of reducing the incidence of hypoparathyroidism, ICGF>AF>NE; in terms of reducing the rate of parathyroid glands auto-transplantation, AF>NE>ICGF. **Conclusion** Different fluorescence imaging strategies for parathyroid glands identification have respective superiorities, they are generally beneficial for intraoperative parathyroid glands identification and are of important significance in reducing the incidence of postoperative hypoparathyroidism.

Keywords: parathyroid gland; autofluorescence; indocyanine green fluorescence; thyroid surgery; network meta-analysis

甲状旁腺功能减退是甲状腺术后常见并发症,手术导致的甲状旁腺意外切除或血供受损是其主要原因[1]。患者临床表现主要为低钙血症引起的感觉异常、肌肉痉挛等,部分患者可出现癫痫发作、心律失常、膈肌痉挛甚至死亡[2-3]。既往报道的暂时性和永久性甲状旁腺功能减退的发生率分别为5.94%~67.69%和0~20%[4]。术中准确识别甲状旁腺及保护血供是降低术后甲状旁腺功能减退发生率的关键措施[5]。目前应用于临床的甲状旁腺荧光显像策略主要包括自体荧光(autofluorescence,AF)与吲哚菁绿荧光(indocyanine green fluorescence,ICGF),但二者各有优劣,因此探究不同甲状旁腺荧光显像策略在甲状旁腺识别中的作用,对降低术后甲状旁腺功能减退发生率具有重要临床意义[6]。本研究通过网状meta分析比较

［基金项目］重庆市技术创新与应用发展专项社发领域重点项目(CSTB2022TIAD-KPX0177);重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目(20210162)

［通信作者］张 帆,E-mail:zhangfancgh@163.com

两种甲状旁腺荧光显像策略AF、ICGF和裸眼(naked eye, NE)识别之间的优劣,以评价甲状旁腺识别率及术后甲状旁腺功能减退发生率与甲状旁腺自体移植率。

1 资料与方法

1.1 文献检索

2名研究人员使用标题与关键词组合的检索式:("thyroid surgery" OR "thyroid operation" OR "thyroidectomy")AND("indocyanine green" OR "near-infrared fluorescence" OR "autofluorescence"),独立检索PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of Science数据库;中文检索式:甲状腺手术AND(自体荧光OR吲哚菁绿OR近红外荧光),使用同义词联想,独立检索中国知网数据库;检索时间截至2022年11月。此外,对所选文章的参考文献列表进行审查,以确保获得更多相关的研究。检出文献导入EndNote X9软件进行管理。

1.2 文献筛选与数据提取

由2名研究人员独立审查文献标题、摘要以及全文,以筛选符合纳入/排除标准的研究,并进行数据提取和交叉核对,如有分歧,咨询第3名经验丰富的研究者或由研究小组共同协商解决。文献纳入标准:符合甲状腺手术适应证而行甲状腺切除术;对照研究;采取AF、ICGF及NE干预措施,所有干预措施之间可相互比较;主要结局指标为术中甲状旁腺识别率;次要结局指标为术后甲状旁腺功能减退发生率及术中甲状旁腺自体移植率。排除标准:综述、病例报道、动物实验、会议摘要、信函等;合并甲状旁腺疾病同时行甲状腺和甲状旁腺手术;不能获取关键结局指标。

数据提取内容包括:①文章发表年份和国家、第一作者、研究类型、性别比例、干预措施、手术方式、手术类别、术后病理、样本量;②结局指标包括术中甲状旁腺识别数量、术中行甲状旁腺自体移植的患者数量、术后发生甲状旁腺功能减退的患者数量。甲状旁腺功能减退为术后甲状旁腺激素水平低于15 pg/mL或者低于1.58 pmol/L[2]。

1.3 纳入研究的偏倚风险评价

2名研究人员参照纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale,NOS)分别对文献质量进行评分并交叉核对,满分9分,大于6分为相对高质量文献。

1.4 统计学分析

采用Stata 16.0软件的network包进行网状meta分析,使用比值比(*odds ratio*,*OR*)作为计数资料效应量,并计算其95%置信区间(*confidence interval*,*CI*),$P<0.05$提示差异有统计学意义。应用I^2检验对各研究之间进行整体异质性分析,采用节点分析法分析直接比较与间接比较的一致性,$P>0.05$提示一致性良好。干预措施之间的关系用网状图实现,每个圆圈的面积代表包括的患者数量,连接两种干预措施的线的粗细代表文章的数量。使用累积曲线下面积(*surface under the cumulative ranking curve*,*SUCRA*)值对各个结局指标效果优劣进行排序。使用漏斗图进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检数据库共检出相关文献743篇,根据纳入/排除标准筛选,最终纳入27项研究,包括3 875例患者。文献筛选流程及结果见图1。

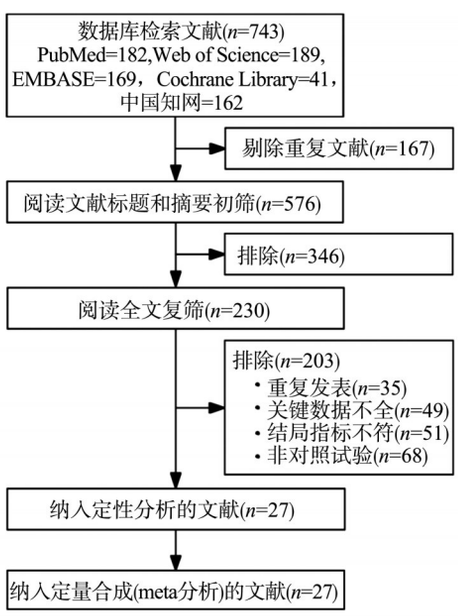


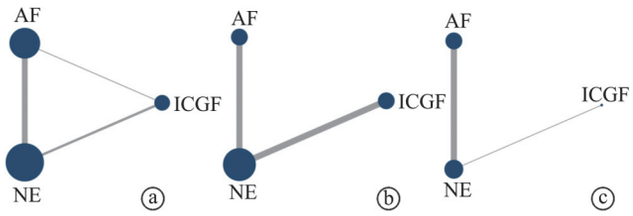
图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的27篇文献中[7-33],15篇比较了AF与NE[7,9,11-13,18,21,23-27,29-30,33],10篇比较了ICGF与NE[8,14-17,20,22,28,31-32],2篇比较了AF与ICGF[10,19],75.9%的患者行甲状腺全切手术,88.9%的患者行开放甲状腺手术;平均年龄(46.9±12.4)岁,女性患者占77.7%。仅3篇文献[17,19,26]的NOS评分≤6分,提示本meta分析的整体偏倚风险低。

2.3 网络关系和不一致性分析

3种干预措施的网络关系见图2。本研究结局指标中仅甲状旁腺识别率存在闭环,涉及不一致性,结果显示,直接比较与间接比较之间差异无统计学意义($P=0.678$),提示一致性良好。



a:甲状旁腺识别率;b:甲状旁腺功能减退发生率;c:甲状旁腺自体移植率

图2　不同甲状旁腺保护策略的关系图

2.4　网状meta分析

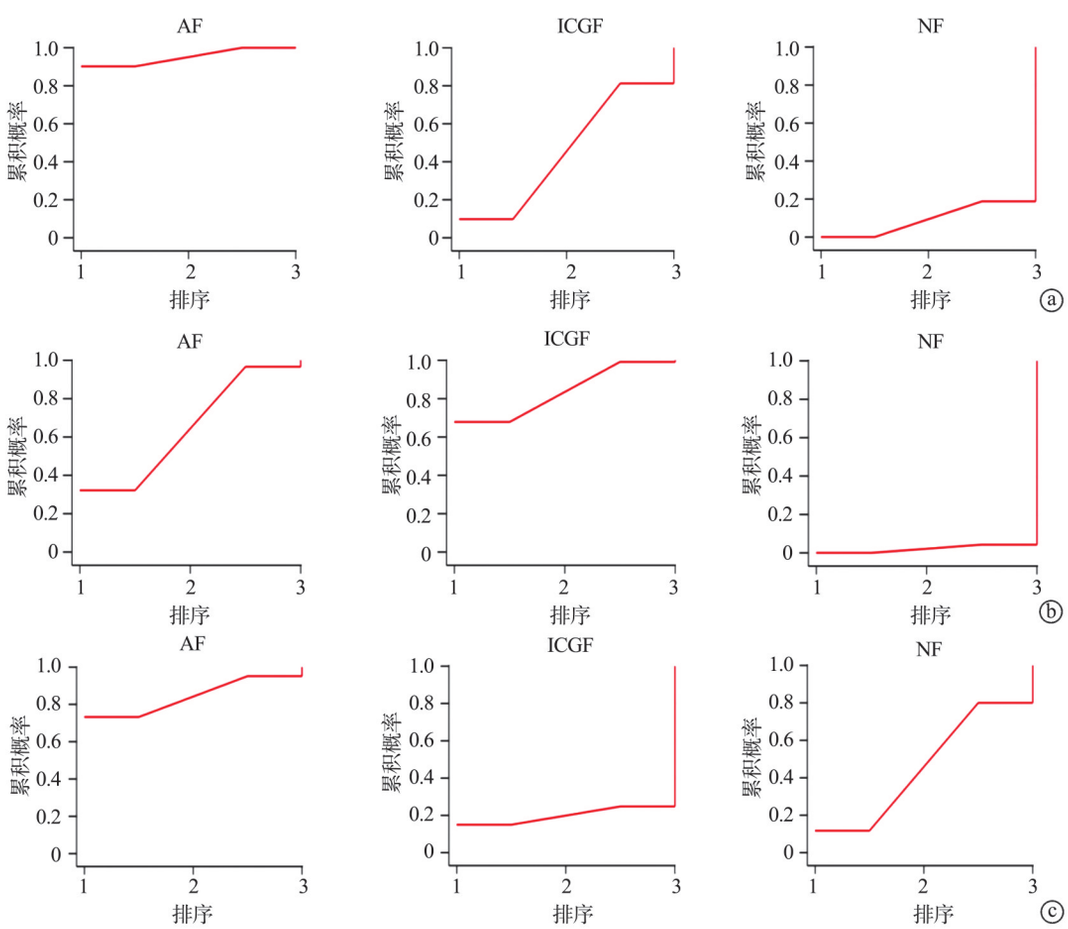
甲状旁腺识别率:共纳入17篇文献,2 222例患者[8-9,12-13,16,18-19,22,24-29,31-33]。分析表明:AF识别甲状旁腺的能力明显高于NE(AF *vs*. NE,*OR*=4. 49,95%*CI*:2. 39~8. 43)。直接比较AF与ICGF(AF *vs*. ICGF,*OR*=2. 37,95%*CI*: 0. 90~6. 23)、NE与ICGF(NE *vs*. ICGF, *OR*=0. 53,95%*CI*:0. 23~1. 22),差异无统计学意义(*P*>0. 05)。*SUCRA*结果提示,AF可能是术中甲状旁腺识别的最佳策略,具体排序:AF(0. 979)>ICGF(0. 486)>NE(0. 034),见图3a。

甲状旁腺功能减退发生率:共纳入14篇文献,1 815例患者[7-8,11,14-15,17-18,20-21,23,28-31]。分析表明:相较于ICGF,NE术后甲状旁腺功能减退发生率更高(NE *vs*. ICGF,*OR*=1. 69,95%*CI*:1. 08~2. 66)。直接比较AF与NE(AF *vs*. NE,*OR*=0. 68,95%*CI*:0. 45~1. 02)、AF与ICGF(AF *vs*. ICGF,*OR*=1. 15,95%*CI*:0. 63~2. 10),差异无统计学意义(*P*>0. 05)。*SUCRA*结果显示,ICGF可能是降低术后甲状旁腺功能减退发生率的最佳策略,具体排序:ICGF(0. 835)>AF(0. 644)>NE(0. 021),见图3b。

甲状旁腺自体移植率:共纳入7篇文献,1 981例患者[11-13,17,19,23,30]。分析表明:直接比较AF与ICGF(AF *vs*. ICGF, *OR*=0. 18, 95%*CI*: 0. 01~4. 96)、NE与ICGF(NE *vs*. ICGF,*OR*=0. 32,95%*CI*:0. 01~7. 25)、AF与NE(AF *vs*. NE,*OR*=0. 56,95%*CI*:0. 18~1. 74),差异无统计学意义(*P*>0. 05)。*SUCRA*结果显示,AF可能是降低甲状旁腺自体移植率的最佳方案,而使用ICGF则可能增加甲状旁腺自体移植率,具体排序:AF(0. 842)>NE(0. 459)>ICGF(0. 199),见图3c。

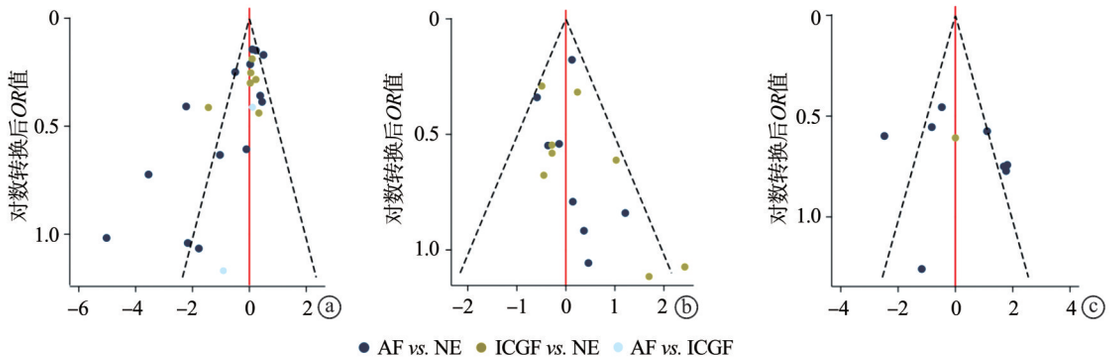
2.5　发表偏倚检验

各结局指标的漏斗图显示,各研究点基本对称分布在中线两侧,提示存在较小可能的发表偏倚(图4)。



a:甲状旁腺识别率;b:甲状旁腺功能减退发生率;c:甲状旁腺自体移植率

图3　不同甲状旁腺保护策略的*SUCRA*曲线排序图



a:甲状旁腺识别率;b:甲状旁腺功能减退发生率;c:甲状旁腺自体移植率

图4 不同甲状旁腺保护策略的校正比较漏斗图

3 讨论

甲状旁腺的准确识别及血供判断是有效保护甲状旁腺功能、降低术后甲状旁腺功能减退发生率的重要策略[34]。本研究采用网状meta分析的方法比较了2种甲状旁腺荧光显像策略和NE识别在甲状旁腺识别率、术后甲状旁腺功能减退发生率与甲状旁腺自体移植率等结局指标中的差异,以探究甲状腺切除术中甲状旁腺功能保护的最佳策略。本研究证实甲状旁腺荧光显像相较于NE甲状旁腺识别率更高(AF>ICGF>NE),在降低术后甲状旁腺功能减退发生率方面同样具有明显的优势(ICGF>AF>NE),提示甲状旁腺荧光显像是提高甲状旁腺识别率、降低甲状旁腺功能减退发生率的重要策略,具有良好应用前景。

在甲状旁腺自体移植率方面,ICGF的甲状旁腺自体移植率最高,而AF则最低,提示ICGF与AF在甲状旁腺识别中的作用有一定差异[35-36]。既往研究表明,甲状旁腺组织在760~770 nm波长的激发光照射下释放820~830 nm波长的自体荧光,其荧光强度是甲状腺、脂肪、气管、肌肉等周围组织的2.4~8.5倍,使得其在术中能够被特异性识别,从而得以原位保留[12,37]。然而AF并不能有效评估已识别甲状旁腺的血流灌注情况,导致被保留的甲状旁腺可能因血供不足而丧失功能[38]。吲哚菁绿通过静脉注射,随血液流动途经全身各区域,可以被750~810 nm的近红外光激发,其释放的荧光强度和评估区域的血流灌注成正比,从而间接反映甲状旁腺的血供状态,并且吲哚菁绿的荧光强度可以进行量化分级,从而帮助术者更客观准确地评估原位甲状旁腺的活性,对于活性较低的甲状旁腺更倾向于即刻自体移植[39-41]。以上研究提示,同时应用AF实时定位甲状旁腺以及ICGF判断其血供状态,可能是更具临床应用前景的甲状旁腺保护策略[42]。基于此,我们的研究团队前期进行了一项随机对照试验,发现AF和ICGF联合应用可以降低术后暂时性甲状旁腺功能减退的风险,增强识别和保护甲状旁腺的能力,并提高甲状旁腺血供评估的准确性[20]。然而,吲哚菁绿静脉注射可能发生过敏等不良反应,且显像设备成本较高,也少有显像设备能够同时进行AF和ICGF显像[43-44]。因此,开发成本更低、更加便捷、安全且兼具两种荧光显像优势的术中显像策略可能是以后甲状旁腺识别和保护的重要研究方向。

本研究的局限性主要体现在AF与ICGF之间缺少直接比较术后甲状旁腺功能减退发生率、甲状旁腺自体移植率的研究,使得比较两者之间排序的证据略微不足。

综上所述,甲状旁腺荧光显像是甲状腺手术中甲状旁腺保护的重要策略,并且ICGF在甲状腺功能保护中更具优势。此外,AF与ICGF联合使用可能是更具应用前景的甲状旁腺保护策略。

[参考文献]

[1] Waseem T, Ahmed SZ, Baig H, et al. Truncal *vs.* branch ligation of inferior thyroid arteries in total thyroidectomy:does it affect postoperative hypoparathyroidism?[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 164(4): 759-766. doi:10.1177/0194599820957283.

[2] Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American thyroid association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults[J]. Thyroid, 2018, 28(7): 830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309.

[3] Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2016, 101(6): 2273-2283. doi:10.1210/jc.2015-3907.

[4] Koimtzis GD, Stefanopoulos L, Giannoulis K, et al. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: a systematic review[J]. Endocrine, 2021, 73(1): 1-7. doi:10.1007/s12020-021-02663-8.

[5] Giordano D, Botti C, Piana S, et al. Postoperative hypoparathyroidism after completion thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(3): 413-419. doi:10.1530/EJE-21-0353.

[6] Demarchi MS, Karenovics W, Bédat B, et al. Intraoperative autofluorescence and indocyanine green angiography for the detection and preservation of parathyroid glands[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 830. doi: 10.3390/jcm9030830.

[7] DiMarco A, Chotalia R, Bloxham R, et al. Does fluoroscopy prevent inadvertent parathyroidectomy in thyroid surgery?[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2019, 101(7): 508-513. doi: 10.1308/rcsann.2019.0065.

[8] Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, et al. Evaluation of parathyroid glands with indocyanine green fluorescence angiography after thyroidectomy[J]. World J Surg, 2019, 43(6): 1538-1543. doi: 10.1007/s00268-019-04909-z.

[9] Kahramangil B, Dip F, Benmiloud F, et al. Detection of parathyroid autofluorescence using near-infrared imaging: a multicenter analysis of concordance between different surgeons[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(4): 957-962. doi: 10.1245/s10434-018-6364-2.

[10] Kahramangil B, Berber E. Comparison of indocyanine green fluorescence and parathyroid autofluorescence imaging in the identification of parathyroid glands during thyroidectomy[J]. Gland Surg, 2017, 6(6): 644-648. doi: 10.21037/gs.2017.09.04.

[11] Kim DH, Kim SW, Kang P, et al. Near-infrared autofluorescence imaging may reduce temporary hypoparathyroidism in patients undergoing total thyroidectomy and central neck dissection[J]. Thyroid, 2021, 31(9): 1400-1408. doi: 10.1089/thy.2021.0056.

[12] Benmiloud F, Godiris-Petit G, Gras R, et al. Association of autofluorescence-based detection of the parathyroid glands during total thyroidectomy with postoperative hypocalcemia risk[J]. JAMA Surg, 2020, 155(2): 106. doi: 10.1001/jamasurg.2019.4613.

[13] Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, et al. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study[J]. Surgery, 2018, 163(1): 23-30. doi: 10.1016/j.surg.2017.06.022.

[14] Ouyang H, Wang B, Sun B, et al. Application of indocyanine green angiography in bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy for papillary thyroid cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 916557. doi: 10.3389/fendo.2022.916557.

[15] Yu HW, Chung JW, Yi JW, et al. Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly(R) technology during BABA robotic thyroidectomy[J]. Surg Endosc, 2017, 31(7): 3020-3027. doi: 10.1007/s00464-016-5330-y.

[16] Quéré J, Potard G, Le Pennec R, et al. Limited contribution of indocyanine green (ICG) angiography for the detection of parathyroid glands and their vascularization during total thyroidectomy: a STROBE observational study[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2022, 139(5): 275-279. doi: 10.1016/j.anorl.2022.02.004.

[17] Vidal FJ, Belfontali V, Sadowski SM, et al. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery[J]. Br J Surg, 2016, 103(5): 537-543. doi: 10.1002/bjs.10101.

[18] Pastoricchio M, Bernardi S, Bortul M, et al. Autofluorescence of parathyroid glands during endocrine surgery with minimally invasive technique[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(7): 1393-1403. doi: 10.1007/s40618-022-01774-x.

[19] Lerchenberger M, Al Arabi N, Gallwas JKS, et al. Intraoperative nearinfrared autofluorescence and indocyanine green imaging to identify parathyroid glands: a comparison[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 1-7. doi: 10.1155/2019/4687951.

[20] Yin S, Pan B, Yang Z, et al. Combined use of autofluorescence and indocyanine green fluorescence imaging in the identification and evaluation of parathyroid glands during total thyroidectomy: a randomized controlled trial[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 897797. doi: 10.3389/fendo.2022.897797.

[21] Papavramidis TS, Anagnostis P, Chorti A, et al. Do near-infrared intraoperative findings obtained using indocyanine green correlate with post-thyroidectomy parathyroid function? The icgpredict study[J]. Endocrine Practice, 2020, 26(9): 967-973. doi: 10.4158/EP-2020-0119.

[22] Liang T, Wang K, Wang N, et al. Indocyanine green angiography for parathyroid gland evaluation during transoral endoscopic thyroidectomy[J]. J Pers Med, 2021, 11(9): 843. doi: 10.3390/jpm11090843.

[23] Kim YS, Erten O, Kahramangil B, et al. The impact of near infrared fluorescence imaging on parathyroid function after total thyroidectomy[J]. J Surg Oncol, 2020, 122(5): 973-979. doi: 10.1002/jso.26098.

[24] 韦树建,郑桂彬,刘 洋,等. 甲状旁腺自体荧光在甲状腺癌根治手术中的临床应用[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(8): 446-450. doi: 10.16066/j.1672-7002.2020.08.007.

[25] 王 涛. 近红外荧光技术对术中甲状旁腺的识别及临床意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2020. doi: 10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.003328.

[26] 柳 桢,殷德涛,王 涛,等. 近红外荧光系统对甲状腺术中甲状旁腺识别临床应用研究[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 230-234. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.20.

[27] 张颖超,陈承坤,伍 波,等. 近红外自体荧光成像对术中甲状旁腺实时识别的初步研究[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(7): 646-651. doi: 10.3969/j.issn.1005-6483.2021.07.016.

[28] 任正君. 吲哚菁绿(ICG)荧光显像在甲状腺手术中保护甲状旁腺和预测术后低钙血症的应用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021. doi: 10.27111/d.cnki.ghyku.2021.000731.

[29] 黄俊伟,郭 伟,张 洋,等. 近红外自体荧光显像在甲状腺癌手术中原位保留甲状旁腺的应用观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(19): 1482-1487. doi: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2021.19.09.

[30] 许怀生. 术中近红外成像技术识别中央区淋巴结标本中甲状旁腺的探讨[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021. doi: 10.26921/d.cnki.ganyu.2021.000760.

[31] 皮启飞,殷素鹏,孙乙曾,等. 吲哚菁绿荧光成像技术用于甲状腺全切除术中甲状旁腺血供判断的研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(10): 1313-1317. doi: 10.7507/1007-9424.202206021.

[32] 费 媛,赵婉君,苏安平,等. 吲哚菁绿荧光显像技术在甲状腺手术中对甲状旁腺血供判断的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(9): 1094-1099. doi: 10.7507/1007-9424.201912024.

[33] 陈志达,郗洪庆,刘培发,等. 近红外自体荧光显像技术在甲状腺肿瘤手术中辅助识别甲状旁腺有效性分析[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(8): 882-885. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.11.