

# 纳米炭负显影在甲状腺术中甲状旁腺定位及原位保护作用的研究<sup>\*</sup>

李真华,葛家华,吴 剑,叶 果,张玉莲,黄 闯,周晓红<sup>△</sup>

(重庆市肿瘤研究所头颈外科 400030)

**摘要:**目的 探讨纳米炭负显影在甲状腺手术中对甲状旁腺定位及原位保护的作用。方法 筛选该院 2013 年 1~6 月收治的 107 例甲状腺腺叶切除术患者、43 例甲状腺癌联合根治术患者采用常规手术为对照组;2013 年 7~12 月收治的 102 例甲状腺腺叶切除术患者、48 例甲状腺癌联合根治术患者术中采用纳米炭负显影为观察组;比较两组甲状旁腺误切情况及术后血钙及甲状旁腺素(PTH)改变情况。结果 病理证实甲状旁腺误切观察组发生 1 例,对照组发生 7 例;一过性低血钙观察组发生 9 例,对照组发生 27 例;永久性低血钙观察组发生 0 例,对照组发生 5 例;暂时性 PTH 减低观察组发生 7 例,对照组发生 21 例;永久性 PTH 减低观察组发生 1 例,对照组发生 7 例;两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 纳米炭可以准确地负显影甲状旁腺而达到术中辨认和定位的目的。

**关键词:** 甲状旁腺; 纳米炭; 负显影; 甲状旁腺素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2127-03

## Research of nano-carbon negative development for parathyroid localization and in situ protection in thyroid surgery

Li Zhenhua, Ge Jiahua, Wu Jian, Ye Guo, Zhang Yulian, Huang Chuang, Zhou Xiaohong<sup>△</sup>

(Department of Head and Neck Surgery, Chongqing Tumor Institute, Chongqing 400030, China)

**Abstract: Objective** To investigate the significance of the nano-carbon negative development for parathyroid localization and in situ protection role in thyroid surgery. **Methods** 107 cases of thyroid lobectomy and 43 cases of combined radical thyroid cancer resection by conventional operation were selected as the control group; 102 cases of thyroid lobectomy and 48 cases of combined radical thyroid cancer resection from July to December 2013 adopted the nano-carbon negative development as the observation group. The situation of parathyroid mistaken resection and the change of the postoperative serum calcium and parathyroid hormone (PTH) were compared between the two groups. **Results** The pathological examination confirmed 1 case of parathyroid mistaken resection occurred in the observation group and 7 cases occurred in the control group; 9 cases of transient hypocalcemia occurred in the observation group and 27 cases in the control group; 0 cases of permanent hypocalcemia occurred in the observation group and 5 cases in the control group; 7 cases of temporary parathyroid hormone decrease occurred in the observation group and 21 cases in the control group; 1 case of permanently parathyroid hormone decrease occurred in the observation group and 7 cases in the control group; the differences among them were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The lymphatic systems between thyroid and parathyroid are different from each other. Nano-carbon negative development can accurately and negatively develop the parathyroid to reach the goal of intraoperative identification and localization, which can be used as a novel mean for intraoperative accurate identification of parathyroid gland to protect the parathyroid function.

**Key words:** parathyroid glands; nano-carbon; negative development; parathyroid hormone

甲状旁腺功能减退是甲状腺术后的一种严重并发症,永久性的甲状旁腺功能减退对患者的生活质量造成严重影响,同时也给术者带来极大的心理压力<sup>[1]</sup>。国内外文献报道:甲状腺全切除术后暂时性甲状旁腺功能减退的发生率为 6.9%~46.0%<sup>[2-3]</sup>,最高可达 68.0%<sup>[4]</sup>,永久性甲状旁腺功能减退发生率一般为 1.8%~35.3%<sup>[5]</sup>,所以甲状腺术中对甲状旁腺的功能性保护有着极其重要的现实意义;但在手术中原位保留甲状旁腺及其血供从而避免术后出现甲状旁腺功能低下是甲状腺外科领域的难点之一。本研究在甲状腺手术中应用甲状腺淋巴系统的纳米炭负显影技术,把不着色的甲状旁腺与黑染的甲状腺、淋巴结区分开来,可避免甲状旁腺的损伤与误切,从而

保护甲状旁腺功能<sup>[6]</sup>,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 1~6 月在重庆市肿瘤研究所头颈外科住院,甲状腺腺叶切除术患者 107 例,甲状腺癌联合根治术患者 43 例,采用常规手术方式为对照组;其中男 47 例,女 103 例;中位年龄 42.7 岁(17~78 岁);2013 年 7~12 月在重庆市肿瘤研究所头颈外科住院,甲状腺腺叶切除术患者 103 例,甲状腺癌联合根治术患者 47 例,术中使用纳米炭负显影为对照组;其中男 51 例,女 99 例;中位年龄 43.1 岁(19~81 岁)。纳入标准为:(1)临床诊断甲状腺肿瘤,需行甲状腺腺叶切除和(或)颈淋巴清扫术患者;(2)既往和现在无重大精神疾病和意

<sup>\*</sup> 基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(2013-2-120)。 作者简介:李真华(1968—),本科,副主任医师,主要从事头颈外科方面的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者,E-mail:Wuhibi9@gmail.com。

识障碍;(3)自愿参加研究并签订知情同意书。排除标准为:(1)有低钙血症患者;(2)有重大精神疾病和意识障碍患者。两组患者性别、年龄、病情、病理分期等一般资料方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 手术方法** 观察组:自颈白线切开颈前肌群后,在甲状腺真假被膜间仔细游离,注意不打开侧方及后侧间隙,显露甲状腺前面。使用重庆莱美药业的纳米炭悬混注射液,每剂 25 mg。用皮试细针在正常甲状腺组织内多点注射(1~3 个注射点),每个点注射 0.1~0.2 mL,不超过 0.5 mL,注射完毕后注射点用纱布加压,防止纳米炭悬混注射液外溢污染术野,注射时注意不要直接注入血管内。10 min 后,不黑染的甲状旁腺与黑染的甲状腺、淋巴结形成鲜明的颜色对比(图 1),可提高术者对甲状旁腺的辨认,直视下原位保护甲状旁腺及其血供,从而避免甲状旁腺的损伤与误切。切除患侧甲状腺和(或)Ⅵ区淋巴结行冰冻病理检查。对照组(常规手术组):常规行冰冻病理检查。手术全部由同一组医生施行。

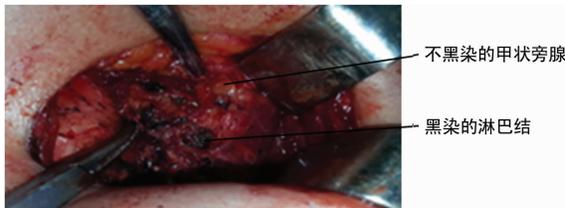


图 1 纳米炭注射后的甲状腺和甲状旁腺

**1.3 观察指标及方法** (1)甲状旁腺误切检获情况:病理检查结果。(2)血钙及甲状旁腺素(PTH)监测:监测两组患者术前 3 d 血钙、PTH 水平,观察患者有无低钙症状,主要包括口唇麻木、手足抽搐等典型缺钙症状。有一次血钙或 PTH 降低就视为一过性低钙血症和 PTH 暂时性减低。(3)所有患者分别于术后第 1、3 个月后复查血钙、PTH 水平。有一次血钙和 PTH 降低就视为永久性低钙血症和 PTH 永久性减低。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计学软件对数据进行处理,计数资料用百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

经病理证实甲状旁腺误切观察组发生 1 例,对照组发生 7 例;一过性低血钙观察组发生 9 例,对照组发生 27 例;永久性低血钙观察组发生 0 例,对照组发生 5 例;PTH 暂时性减低观察组发生 7 例,对照组发生 21 例;PTH 永久性减低观察组发生 1 例,对照组发生 7 例;差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组术后观察指标比较情况[n(%)]

组别	n	甲状旁腺 误切	一过性 低钙血症	永久性 低钙血症	PTH 暂时性减低	PTH 永久性减低
对照组	150	7(4.67)	27(18.00)	5(3.33)	21(14.00)	7(4.67)
观察组	150	1(0.67)	9(6.00)	0(0)	7(4.67)	1(0.67)
$\chi^2$		7.167	10.227	5.085	7.721	4.623
P		0.007	0.001	0.024	0.005	0.032

## 3 讨论

甲状旁腺是人体内较小的内分泌腺,甲状旁腺损伤是甲状

腺手术中常见的并发症。甲状旁腺受损可导致血钙下降,造成肌肉低钙性抽搐,术后患者只能长期补充钙和维生素 D,严重影响了甲状腺手术的治疗效果及患者的生存质量,重者甚至可危及生命。目前,术中对于甲状旁腺的辨认依赖于术者的手术经验,但由于甲状旁腺的位置、大小和外观差异较大,特别是下甲状旁腺<sup>[7]</sup>,给术中辨识甲状旁腺带来了极大的困难。有时难以用肉眼对淋巴结、甲状旁腺及脂肪组织进行区分,尤其是既往有甲状腺手术史或甲状腺癌淋巴结转移者,易造成清扫不彻底<sup>[8]</sup>。而甲状腺Ⅵ区淋巴结清扫时则不可避免地要在此危险区进行操作。在甲状腺的精细解剖提出前<sup>[9]</sup>,同种异体甲状旁腺移植虽已取得一定成功,但这并不意味着可以肆无忌惮地处置甲状旁腺,它仅仅是一个补救措施,且移植后的甲状旁腺长期存活情况还有待进一步研究。Kihara 等<sup>[10]</sup>的研究提示:甲状旁腺的自体移植并不能完全恢复其正常功能;而保留甲状腺后被膜及薄层甲状腺组织的甲状腺切除方法对于恶性肿瘤而言也违反了手术原则<sup>[8]</sup>。大多数的甲状旁腺及其血管的研究均是基于尸体解剖<sup>[11]</sup>,有学者使用激光多普勒血流仪在术中对于甲状旁腺及其血管进行功能性研究<sup>[12]</sup>,或术中使用亚甲蓝染色,染色前、后分别用接触式内镜观察<sup>[13]</sup>。郭卫东等<sup>[14]</sup>在甲状旁腺手术中采用亚甲蓝溶液静脉滴注用于甲状旁腺的定位。Kuriloff 等<sup>[15]</sup>曾将人甲状旁腺移植到无胸腺裸鼠,再用静脉灌注抗甲状旁腺抗体 BB5-G1 结合 cibacron blue 在受体身上显露甲状旁腺。但这些方法均处于实验阶段,且不易推广,临床上的应用受到很大的限制。目前仍没有化学、物理的方法或生物染料能在术中准确辨认和定位甲状旁腺,原位保留才是第一选择,是预防甲状腺术后甲状旁腺功能减退和低钙血症的关键;对术后防止甲状旁腺功能减退和降低低钙血症的发生率有重要意义。随着纳米技术的不断发展和完善,纳米材料在医学领域的应用越来越广泛。纳米炭悬混注射液临床上作为廓清淋巴结的示踪剂主要被用在胃癌、乳腺癌、宫颈癌等淋巴结清扫术中。该注射液为纳米级炭颗粒制成的混悬液,颗粒直径 150 nm,具有高度的淋巴系统趋向性。由于毛细血管内皮细胞间隙为 20~50 nm,而毛细淋巴管内皮细胞间隙为 120~150 nm,且基膜发育不全;故注射到甲状腺组织内的纳米炭颗粒不进入血管,可迅速进入淋巴管及被巨噬细胞吞噬后进入毛细淋巴管,滞留聚集在淋巴结,使淋巴结黑染。因纳米炭颗粒直径小于光镜检查范围,故不会影响黑染组织的病理检查。有学者发现:甲状腺与甲状旁腺的淋巴引流途径不同<sup>[16]</sup>,应用甲状腺淋巴系统的纳米炭示踪,纳米炭负显影技术把甲状腺Ⅵ区淋巴结良好的黑染标记,使不黑染的甲状旁腺与黑染的甲状腺及甲状腺周围黑染淋巴结形成鲜明的颜色对比,可提高术者对甲状旁腺的辨认,直视下原位保护甲状旁腺及其血供,从而避免误切甲状旁腺。而且,纳米炭对机体无明显毒性及致畸作用,在体内具有较高的安全性<sup>[17]</sup>。本组 150 例患者Ⅵ区淋巴结均在注射纳米炭后 10 min 逐渐显影,除 1 例下甲状旁腺周围显影不理想外,其他利用纳米炭把甲状腺Ⅵ区淋巴结良好的黑染标记,使甲状旁腺与黑染的甲状腺及甲状腺周围黑染淋巴结形成鲜明的颜色对比,更好地识别和保护甲状旁腺及其血供。150 例患者术中根据以往手术经验肉眼确认的甲状旁腺均未黑染,且与周围黑染组织对比明

显,辨认更容易。从结果看:甲状旁腺误切率由原来的 4.67% 下降为 0.67%;一过性低钙血症发生率由 18.00% 下降为 6.00%,永久性低钙血症发生率由 3.33% 下降为 0%;PTH 暂时性减低发生率由 14.00% 下降为 4.67%,PTH 永久性减低发生率由 4.67% 下降为 0.67%;两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。作者认为在甲状腺手术中应用纳米炭负显影技术,利用不黑染的甲状旁腺与黑染的甲状腺及甲状腺周围黑染淋巴结形成鲜明的颜色对比,能更加准确地辨认和保护甲状旁腺及其血供,特别在颈淋巴结清扫术中作用更明显,避免误切甲状旁腺,从而保护了甲状旁腺功能。也避免了为保护甲状旁腺而遗漏转移淋巴结的不良后果,提高了患者术后生存率及生活质量。纳米炭显影技术作为一种新型术中鉴别手段,具有很大的可行性,值得进一步开发,应用前景令人鼓舞。

#### 参考文献:

- [1] 郑泽霖,孙辉,盖宝东. 甲状腺疾病外科治疗的热点和难点[J]. 中国普外基础与临床杂志,2008,15(5):307-310.
- [2] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5 846 consecutive patients[J]. *Surgery*, 2003, 133(2):180-185.
- [3] Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138(5):594-600.
- [4] 邱建波,周平,麦沛成,等. 原发性甲状旁腺功能亢进微创术中测定甲状旁腺激素的意义[J]. 疑难病杂志,2010,9(5):343-345.
- [5] 吴高松,马晓鹏,刘捷,等. 甲状旁腺原位保护技术在甲状腺全切除术中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(2):120.
- [6] 杨晓晖,王勇,王平. 纳米炭在腔镜甲状腺癌手术中的应用[J]. 腹腔镜外科杂志,2013,18(4):262-265.

- [7] Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(2):221-227.
- [8] 曾玉剑,钱军,程若川,等. 甲状腺癌术中淋巴示踪剂应用对于甲状旁腺保护作用的研究[J]. 重庆医学,2012,41(11):1076,1088.
- [9] 张勤修,叶静,李满. 甲状腺手术中精细化被膜解剖法的应用[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(12):552-553.
- [10] Kihara M, Yokomise H, Miyauchi A, et al. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy [J]. *Surg Today*, 2000, 30(4):333-338.
- [11] 李志辉,朱精强,魏涛,等. 甲状旁腺在人体中的分布特点及临床意义(附 50 例解剖研究报告)[J]. 中国普外基础与临床杂志,2008,15(5):311-313.
- [12] Ander S, Johansson K, Smeds S. Blood supply and parathyroid hormone secretion in pathological parathyroid glands [J]. *World J Surg*, 1996, 20(5):598-601.
- [13] Dedivitis RA, Guimarfies AV. Contact endoscopy for intraoperative parathyroid identification [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(3):242-245.
- [14] 郭卫东,吴立刚. 甲状旁腺染色定位在甲状腺手术中的应用[J]. 宁夏医学杂志,2009,31(7):633-634.
- [15] Kuriloff DB, Sanborn KV. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 131(5):616-622.
- [16] 张筱辉,郝儒田,尤捷,等. 甲状腺淋巴管造影在鉴别甲状旁腺中的意义[J]. 温州医学院学报,2010,40(1):31,35.
- [17] 范林军,钟玲,郭德玉,等. 纳米炭对乳腺癌腋窝淋巴结示踪效果及安全性的研究[J]. 中华乳腺病杂志,2010,6(4):47-50.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-12)

(上接第 2126 页)

- 癌颈部淋巴结转移特点分析[J]. 重庆医学,2012,41(21):178-184.
- [9] Farrag T, Lin F, Brownlee N, et al. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels [J]. *World J Surg*, 2009, 33(8):1680-1683.
- [10] 吴干勋,陈伟,左文娜,等. 颈侧区探查联合中央区清扫在甲状腺乳头状癌手术中的应用[J]. 重庆医学,2013,42(17):1962-1964.
- [11] Lee J, Sung TY, Nam KH, et al. Is level II b lymph node dissection always necessary in N1b papillary thyroid carcinoma patients? [J]. *World J Surg*, 2008, 32(5):716-721.

- [12] Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma [J]. *World J Surg*, 2008, 32(5):729-739.
- [13] Lee EK, Chung KW, Yang SK, et al. DNA methylation of MAPK signal-inhibiting genes in papillary thyroid carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(11):4833-4839.
- [14] Ozkan Z, Akyigit A, Sakalliglu O, et al. Diagnostic challenge in papillary thyroid carcinoma with cervical lymphadenopathy, metastasis, or tuberculous lymphadenitis [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(6):2200-2203.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-13)