

# 纳米碳甲状旁腺淋巴负显影技术在慢性肾脏病 SHPT 患者手术中的应用\*

谢毅,姜燕,刘宗阳<sup>△</sup>

(贵州省肿瘤医院血液透析中心,贵阳 550001)

**[摘要]** **目的** 探讨纳米碳甲状旁腺淋巴负显影技术在慢性肾脏病(CKD)继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)患者手术中的应用价值。**方法** 选择 2014 年 6 月至 2015 年 12 月该中心收治的 CKD 5 期 SHPT 患者 20 例,利用纳米碳混悬液局部注射结合术前甲状旁腺 B 超、颈部增强 CT 及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧异晴双时相扫描(MIBI)甲状旁腺核素显像定位诊断和术中血清全段甲状旁腺激素(iPTH)快速测定,行甲状旁腺切除术(PTX)及自体前臂移植术。**结果** 纳米碳混悬液注射后甲状腺及淋巴结迅速黑染,而目标甲状旁腺则不显色、呈肉色或淡黄色,术中视野清楚,快速剥离甲状旁腺,手术损伤小;术后血钙、血磷、血 iPTH 明显下降,随访至术后 6 个月,术前术后血钙、血磷、血碱性磷酸酶、血 iPTH 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后患者骨痛、肌痛、皮肤瘙痒症状明显缓解,随访时间内 20 例患者无复发及癌变。**结论** 纳米碳混悬液示踪剂在 CKD 5 期 SHPT 患者行 PTX 中能够对甲状旁腺做到实时、精准的切除,可于临床推广应用。

**[关键词]** 纳米碳混悬液;慢性肾脏病;甲状旁腺功能亢进症,继发性

**[中图分类号]** R582.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)18-2489-03

## Application of nanocarbon parathyroid lymph negative development technique in operation of patients with chronic kidney disease secondary hyperparathyroidism\*

Xie Yi, Jiang Yan, Liu Zongyang<sup>△</sup>

(Hemodialysis Center, Guizhou Provincial Tumor Hospital, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the application value of nanocarbon parathyroid lymph negative development technique in the operation of the patients with chronic kidney disease(CKD) secondary hyperparathyroidism(SHPT). **Methods** Twenty cases of CKD stage 5 SHPT in our center from June 2014 to December 2015 were treated by parathyroidectomy(PTX) and forearm auto-transplantation, using nanocarbon suspension local injection combined with preoperative parathyroid ultrasonography, enhanced CT and neck <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI and iPTH rapid determination. **Results** Thyroid and lymph node were quickly dyed black after nanocarbon suspension injection, while the target parathyroid did not develop with flesh color or pale yellow, clear vision in operation, fast stripping parathyroid and small surgical injury; postoperative serum calcium, phosphorus and iPTH were decreased significantly, postoperative follow-up lasted for 6 months, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and iPTH had statistically significant differences between before and after operation( $P < 0.05$ ). The symptoms of pain, myalgia and pruritus after operation were significantly relieved, and 20 cases had no recurrence during follow up period. **Conclusion** The nanocarbon mixed suspension tracer agent can achieve real-time and accurate resection in the PTX of the patients with CKD stage 5 SHPT and can be used in clinic.

**[Key words]** nanocarbon mixed suspension; chronic kidney disease; hyperparathyroidism, secondary

继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)矿物质与骨代谢紊乱引起的多系统病变所致的临床综合征,包括矿物质代谢紊乱、肾性骨营养不良和血管或其他软组织钙化,是 CKD 尿毒症期患者重要的并发症之一。多数患者可以通过饮食、药物调节钙磷代谢紊乱,应用活性维生素 D 及其类似物、拟钙剂及充分血液透析等方法控制 SHPT 的进展,但仍有患者由于活性维生素 D 类药物抵抗,持续高钙或高磷血症等原因发展为难治性 SHPT,为避免多器官损害、提高患者生活质量及减轻社会负担,外科甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)则是治疗 SHPT 最有效的方式<sup>[1-3]</sup>。PTX 手术过程中精准的甲状旁腺定位是手术成功与否的关键,术前行甲状旁腺 B 超及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧异晴双时相扫描(MIBI)虽在一定程度上可明确甲状旁腺大小、位置及异位情况,但术中定位却缺乏比较理想的方法,尤其是一些体积较小的、被脂肪组织包绕的

或植入于甲状腺内的甲状旁腺组织。本研究自 2014 年 6 月至 2015 年 12 月,采用术中甲状腺局部注射纳米碳混悬液注射液结合术前甲状旁腺 B 超、颈部增强 CT 及<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 甲状旁腺核素显像定位诊断和术中甲状旁腺激素快速测定治疗 20 例 CKD 5 期 SHPT 患者,取得良好效果,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月本院行 PTX 治疗的 CKD 5 期 SHPT 患者 20 例,其中男 9 例,女 11 例,年龄 28~60 岁,平均(45.82±16.53)岁。透析时间 56~122 个月,平均(82.64±31.28)个月,主要临床表现为皮肤瘙痒、肌肉疼痛、骨痛、关节疼痛等。入院标准:(1)持续性血清全段甲状旁腺激素(iPTH)>800 pg/mL(药物治疗无效,>6 个月);(2)严重的骨痛、肌痛、皮肤瘙痒;(3)药物治疗抵抗的高血钙症或高血磷症;(4)甲状旁腺超声显示至少一个甲状旁腺增大并且直径大于 1 cm,伴血流丰富或<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 甲状旁腺核

素显像显示高密度浓聚影。排除标准:(1)心肺功能不全不能耐受全身麻醉;(2)全身大小血管严重钙化;(3)精神障碍不能配合手术;(4)严重贫血或严重出血功能异常者。

## 1.2 方法

### 1.2.1 手术方法

所有患者均采用全身麻醉下气管插管,头后仰颈高位,取颈前弧形切口,分离皮瓣切开颈白线,分离甲状腺颈前肌之间的间隙,显露甲状腺正前方,于甲状腺表面左右两侧各取 1 点用皮试针分别注射 0.20 mL 纳米碳混悬注射液,注射时回抽避免误入血管,无菌纱布按压 3 min。明确甲状腺部位后行 PTX,术中每切除 1 枚甲状旁腺组织抽血行 iPTH 快速测定,常规行冰冻切片病理检查,切取小块非结节状增生的甲状旁腺组织(约 30 mg 左右),四等份移植于非内瘘侧前臂肌肉内,颈部常规放置引流皮条。

### 1.2.2 术后处理

术后按甲状腺外科常规护理,手术当天复查血常规、碱性磷酸酶(ALP)、iPTH、电解质,术后口服和静脉补充钙剂(10%葡萄糖酸钙 10 g)微泵静脉推注,术后第 1 周,每天复查上述血清指标,以调整口服或静脉补充钙剂及骨化三醇剂量,逐渐过渡至每个月复查上述指标直至随访时间结束,并随访术后症状缓解时间、程度、观察手术成功率、术后并发症、复发情况以及致畸致癌发生率等。术后 1 周常规以无肝素透析为主。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS15.0 进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 甲状旁腺显露及前臂移植情况

手术中使用纳米碳悬注射液后可见甲状腺及淋巴结黑染(图 1A),而目标甲状旁腺则不显色、呈肉色或淡黄色(图 1B),术中常规切除 4 枚甲状旁

腺,可见部分甲状旁腺囊性增生,直径约 1.40 cm(图 1C);术后选取非结节状增生的甲状旁腺组织(约 30 mg 左右),4 等份移植于非内瘘侧前臂肌肉内(图 1D)。

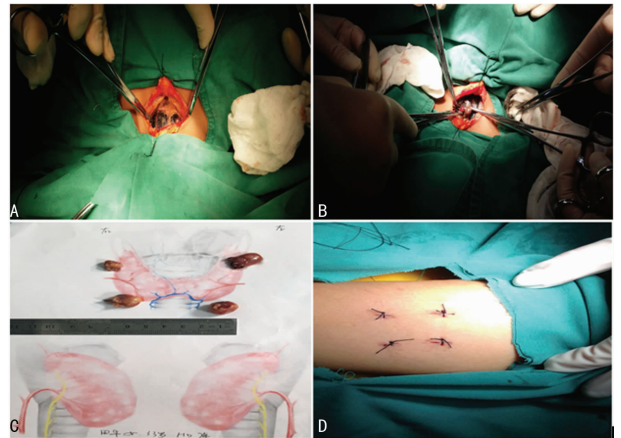


图 1 纳米碳示踪 PTX 及自体前臂移植术图像  
A:黑染的甲状腺及淋巴结;B:为目标甲状旁腺组织;C:术中常规切除的 4 枚甲状旁腺;D:移植于非内瘘侧前臂肌肉内。

图 1 纳米碳示踪 PTX 及自体前臂移植术图像

### 2.2 患者术后临床症状缓解情况

20 例患者术后皮肤瘙痒、骨痛、肌痛、关节疼痛症状明显缓解,随访至术后 6 个月上述症状缓解率分别为 85.00%、90.00%、90.00%,术后 20 例患者均有不同程度低钙血症,术后经积极口服或静脉补钙治疗后,仅有 1 例患者发生严重低血钙症状,1 例患者出现声嘶,于 10 d 后恢复;术后血钙、血磷、血 iPTH 明显下降,随访至术后 6 个月,术前术后血钙、血磷、血 ALP、血 iPTH 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。随访时间内 20 例患者无复发及癌变。

表 1 患者手术前后血钙、磷、ALP 及 iPTH 水平比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

时间	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	ALP(mmol/L)	iPTH(pg/mL)
术前	2.71±0.33	1.62±0.56	813.52±146.39	1 020.23±325.16
术后 1 d	2.74±0.58	1.70±0.48	732.19±129.48	27.12±15.21 <sup>a</sup>
术后 1 个月	2.08±0.31 <sup>ab</sup>	1.06±0.54 <sup>ab</sup>	362.73±89.25 <sup>ab</sup>	24.82±7.29 <sup>ab</sup>
术后 6 个月	2.15±0.27 <sup>ab</sup>	1.18±0.37 <sup>ab</sup>	181.32±46.51 <sup>ab</sup>	26.47±8.37 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与术前比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与术后 1 d 比较。

## 3 讨论

SHPT 是 CKD 患者重要并发症之一,CKD 患者 iPTH 分泌增加,可进一步引起钙磷代谢紊乱,促进骨转运、骨纤维化和矿化,血管及软组织钙化,它不仅会导致骨骼损害,还可引起难治性贫血、血管钙化、心血管疾病及神经系统病变,其致病率、致残率明显升高,严重地影响了患者的生活质量,给患者家庭及社会增加了严重的经济负担<sup>[4-6]</sup>。目前我国对 SHPT 的认知率及治疗率远低于发达国家,对于难治性 SHPT 通常需行 PTX,它可有效降低 iPTH、血钙和血磷,缓解骨痛、肌无力、瘙痒症状,减少骨折风险,改善患者生存质量。大多数人一般有 4 枚甲状旁腺,棕黄色,形状大小略似大豆,多位于甲状腺上、下极背侧,甲状腺被囊之外,但由于起源原因,甲状旁腺的位置变化也较大,特别是下侧甲状旁腺位置变异较多,其大小和外观差异也较大<sup>[7]</sup>。术中存在一些体积较小的、被周围淋巴结、脂肪组织包绕或植入于甲状腺内的甲状旁腺组织以及甲状腺侧后方增生的甲状腺小结节,这些因素均给术中识别甲状旁

腺带来极大困难,有时很难用肉眼区分甲状腺小结节、淋巴结、脂肪组织及甲状腺。

活性碳是我国目前应用较多的淋巴示踪剂,其作为淋巴示踪剂至今已发展至第 3 代,第 3 代淋巴示踪剂纳米碳混悬注射液,为纳米级碳颗粒制成的混悬液,颗粒直径 150 nm,注射到甲状腺组织内不进入血管,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,具有高度的淋巴系统趋向性<sup>[8-9]</sup>。甲状腺与甲状旁腺的淋巴引流途径不同,绝大多数甲状旁腺位于 VI 区,不接纳甲状腺的淋巴回流,术中在甲状腺内注射纳米碳,它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、甲状腺血管及喉返神经黑染<sup>[10-12]</sup>,避免了误切从而充分的保护了颈部淋巴管、淋巴结及甲状腺,并且做到了实时、精准的甲状旁腺切除。

本研究中,利用纳米碳混悬注射液甲状腺标记行 PTX 及前臂自体移植术,纳米碳混悬注射液注射入甲状腺内后,甲状腺及周围淋巴结迅速黑染,目标甲状旁腺不显色、呈肉色或淡

黄色,术中视野清楚、便于精细操作,沿甲状旁腺被膜完整剥离,手术损伤小,手术时间相对缩短。术后血钙、血磷、血 iPTH 明显下降,随访至术后 6 个月,术前术后血钙、血磷、血 ALP、血 iPTH 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。少数手术患者存在手足麻木症状,经过口服和静脉补钙调整后,仅有 1 例发生严重的低血钙症状。患者四肢关节疼痛、皮肤瘙痒等症状得到缓解,术后随访 6 个月,无癌变发生。

综上所述,第 3 代淋巴示踪剂纳米碳混悬液的诞生,为更多的 CKD 5 期 SHPT 及甲状腺外科手术患者提供了强有力的后盾及技术支持,其为局部用药,并随手术清除,不进入血液循环,对与之同时混合使用的药物吸收和代谢不产生影响,对机体无明显毒性或致畸、致癌作用<sup>[13-15]</sup>;其在临床方面的价值越发凸显出来,且被越来越多的医务人员所接受。本研究结果显示,纳米碳混悬液示踪剂在 CKD 5 期 SHPT 患者行 PTX 中能够对甲状旁腺做到实时、精准的切除,可于临床推广应用。

### 参考文献

- [1] Lorenzoni V, Pierotti F, Turchetti G. PUK9-early timing of the use of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism (Shpt) in chronic kidney patients (CKD): a budget impact analysis(Bi)[J]. Value Health, 2014, 17(3): A291.
- [2] Davies EW, Matza LS, Worth G, et al. PUK26-impact of major clinical events on utilities in the context of secondary hyperparathyroidism(SHPT) and chronic kidney disease(CKD) treated with dialysis[J]. Value Health, 2013, 16(7): A634.
- [3] Messa P. Parathyroidectomy and patient survival in CKD patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(12): 1944-1946.
- [4] Khan S, Marx S, Nissenson A, et al. Paricalcitol treated hemodialysis patients utilize less erythropoietin than patients not receiving treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(4): B70.
- [5] Aladrén Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2009, 71(2): 207-213.
- [6] Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD[J]. Kidney Int, 2010, 77(2): 93-100.
- [7] Wang TS, Pasiaka JL, Carty SE. Techniques of parathyroid exploration at north american endocrine surgery fellowship programs: what the next generation is being taught[J]. Am J Surg, 2014, 207(4): 527-532.
- [8] Cai HK, He HF, Tian W, et al. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42): 6148-6154.
- [9] Paes JE, Hua K, Nagy R, et al. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinic pathological cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4224-4250.
- [10] Weissleder R, Nahrendorf M, Pittet MJ. Imaging macrophages with nanoparticles[J]. Nat Mater, 2014, 13(2): 125-138.
- [11] Yang F, Jin C, Yang D, et al. Magnetic functionalized carbon nanotubes as drug vehicles for cancer lymph node metastasis treatment [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(12): 1873-1882.
- [12] 顾佳磊, 王佳峰, 赏金标. 甲状腺外科术中甲状旁腺的识别与保护[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(6): 466-470.
- [13] Baowan D, Cox B, Hill J. Instability of carbon nanoparticles interacting with lipid bilayers[J]. RSC Adv, 2015, 5(8): 5508-5515.
- [14] Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer[J]. Anesth Analg, 2002, 95(2): 385-388.
- [15] 翟新法, 龚建军, 王蓉, 等. 纳米碳在甲状腺癌手术中识别甲状旁腺的应用分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(12): 2972-2973.

(收稿日期:2017-02-02 修回日期:2017-04-03)

(上接第 2488 页)

- [9] Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, et al. Survival outcomes in aggressive non-Hodgkin's lymphoma according to the International Prognostic Index[J]. J BUON, 2003, 8(2): 121-126.
- [10] Yoo C, Yoon DH, Kim S, et al. Serum beta-2 microglobulin as a prognostic biomarker in patients with mantle cell lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2016, 34(1): 22-27.
- [11] 江红, 李佩章, 劳明. 血清 LDH 和  $\beta_2$ -MG 水平与非霍奇金淋巴瘤的预后关系[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(10): 91-92.
- [12] Mitic N, Milutinovic B, Jankovic M. Assessment of sialic acid diversity in cancer- and non-cancer related CA125 antigen using sialic acid-binding Ig-like lectins (Siglecs) [J]. Dis Markers, 2012, 32(3): 187-194.
- [13] Chrostek L, Cylik B, Panasiuk A, et al. Lipid-bound sialic acid(LSA) in liver diseases of different etiologies[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 150-154.
- [14] Montgomery H, Rustogi N, Hadjisavvas A, et al. Proteomic profiling of breast tissue collagens and site-specific characterization of hydroxyproline residues of collagen alpha-1(I)[J]. J Proteome Res, 2012, 11(12): 5890-5902.
- [15] Prakobwong S, Charoensuk L, Hiraku Y, et al. Plasma hydroxyproline, MMP-7 and collagen I as novel predictive risk markers of hepatobiliary disease-associated cholangiocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2012, 131(4): e416-424.
- [16] Li CG, Huang XE, Xu L, et al. Clinical application of serum tumor associated material(TAM) from non-small cell lung cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 301-304.

(收稿日期:2017-01-03 修回日期:2017-04-01)