

纳米碳负显影在甲状腺乳头状癌根治性手术应用中的疗效分析

蔡辉华, 安 勇, 薛 卫, 孙冬林, 陈学敏, 张 悦,

刘胜勇, 段云飞, 吴新权, 陈 晶

常州市第一人民医院普通外科, 苏州大学附属第三医院, 江苏 常州 213003

[摘要] 背景与目的: 甲状腺癌的发病率逐年增高, 其手术并发症甲状旁腺和喉返神经损伤的发生风险高。该研究旨在探讨纳米碳负显影技术在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)根治术中的操作技巧及对喉返神经与甲状旁腺的保护疗效, 从而减少此类并发症的发生。**方法:** 收集2015年4—8月收治的48例初治PTC患者的临床病理学资料并随机分为两组。A组(24例)常规采用精细被膜解剖法行单侧甲状腺腺叶切除/全甲状腺切除+单/双中央区淋巴结清扫术; B组(24例)则在稍游离甲状腺后注射纳米碳5 min后再行常规操作。比较分析两组手术时间、术中出血量、神经损伤发生率、暂时性低钙血症发生率、淋巴结清扫数及转移比率等临床资料差异。**结果:** 对于单侧甲状腺腺叶切除+中央区淋巴结清扫术患者, B组除淋巴结清扫数较A组明显增多外($P<0.05$), 其他各项指标在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。对于全甲状腺切除+双侧中央区淋巴结清扫术患者, B组手术时间、暂时性低钙血症发生率显著低于A组($P<0.05$), 淋巴结清扫数明显高于A组($P<0.05$)。B组中单/双侧黑染淋巴结中癌转移率分别为26.7%和33.3%, 非黑染淋巴结阳性转移率分别为11.8%和25.9%。**结论:** 纳米碳负显影技术在PTC根治术中有利于甲状旁腺的保护及清扫淋巴结数目的提高, 尤其是在双侧甲状腺癌根治术中的优势更为明显。

[关键词] 纳米碳负显影; 甲状腺乳头状癌; 手术; 疗效

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.07.012

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)07-0635-06

The value of carbon nano-particles-labeled lymph nodes in neck dissection for papillary thyroid cancer CAI Huihua, AN Yong, XUE Wei, SUN Donglin, CHEN Xuemin, ZHANG Yue, LIU Shengyong, DUAN Yunfei, WU Xinquan, CHEN Jing (Department of General Surgery, the First People's Hospital of Changzhou, the 3th Hospital Affiliated to Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China)
Correspondence to: XUE Wei E-mail: xueweichangzhou@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Thyroid carcinoma is a common endocrine tumor with an incidence that has increased over recent decades. The aim of the present study was to investigate the effectiveness of carbon nano-particles-labeled lymph nodes in neck dissection for papillary thyroid cancer (PTC), focusing on the protectiveness for the recurrent laryngeal nerve (RLN) and parathyroid glands. **Methods:** Forty-eight patients with PTC treated from Apr. to Aug. 2015 were randomly divided into two groups. Group A patients (24 patients) were treated with lobectomy/total thyroidectomy plus unilateral/bilateral central lymph node dissection by conventional meticulous capsular dissection technique; Group B patients (24 patients) were treated with the same surgical procedures as group A, 5 min after the injection of carbon nano-particles. The operative time, intra-operative blood loss, incidence of RLN injury, incidence of transient hypocalcemia, the number of total lymph nodes and the ratio of metastatic nodes were collected and analyzed. **Results:** For unilateral lobectomy, the number of lymph nodes in group B was significantly greater than that in group A ($P<0.05$). For total thyroidectomy, the operative time, and the incidence of transient hypocalcemia in group B were both lower than those in group A ($P<0.05$), and the number of total lymph nodes was significantly higher than that in group A ($P<0.05$). In group B, the ratio of metastatic nodes were 26.7% (unilateral) and 33.3% (bilateral) in stained lymph

nodes, and 11.8% and 25.9% in non-stained lymph nodes. **Conclusion:** The carbon nano-particles-labeled lymph nodes in neck dissection could facilitate to protect parathyroids and increase the number of lymph nodes, especially in total thyroidectomy plus bilateral central lymph node dissection.

[**Key words**] Carbon nano-particles; Papillary thyroid cancer; Surgery; Effectiveness

甲状腺癌发病率在中国女性恶性肿瘤中列第四位^[1], 其中又以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为常见, 占成人甲状腺癌的80%~85%。淋巴转移是PTC的主要转移途径, 据文献报道, 初治的PTC患者其颈部淋巴结转移率达21%~90%^[2-4]。因此彻底的手术治疗对改善患者预后有着重要的临床意义。

甲状旁腺功能及喉返神经功能损伤为PTC根治性手术中最为常见的并发症, 对患者术后的生活质量产生明显的不良影响。因此, 国内外学者针对如何降低此不良事件不断地进行探索。纳米碳混悬液为最为常见的淋巴示踪剂, 具有较强的淋巴系统趋向性。当纳米碳注射到组织中被巨噬细胞吞噬后, 迅速进入淋巴管聚集并滞留到淋巴结, 实现区域引流淋巴结的染色。本研究尝试在精细被膜解剖法的基础上应用纳米碳黑染标志甲状腺及淋巴结, 评估负显影技术在甲状旁腺、喉返神经保护及彻底清扫可能转移淋巴结的效果。

1 资料和方法

1.1 患者一般资料及手术信息

收集苏州大学附属第三医院 2015 年4月—8月收治的48例初治PTC患者的临床及病理学资料。所有患者术前细针穿刺病理证实为PTC, 影像学检查未见有侧颈区转移证据。48例患者中, 男性13例, 女性35例, 平均年龄52.3岁, 原发肿瘤最大直径(1.1±0.6) cm。所有PTC患者随机分为2组: 对照组A组24例, 采用精细被膜解剖法^[5]行单侧甲状腺腺叶切除/全甲状腺切除+单/双中央区淋巴结清扫术; 实验组B组患者24例, 术中注射纳米碳后再行常规操作(表1)。根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM分期系统进行分期, 所有患者为T₁₋₂N_{0-1a}M₀(I~III期)。两组患者在性别、年龄、肿瘤大小中差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 患者一般资料及两组间参数对比

Tab. 1 Clinical characteristics of 48 patients analysed in this study

Parameter	Group A (n=24)	Group B (n=24)	P value
Cases (male/female)	24 (6/18)	24 (7/17)	>0.05
Age/year $\bar{x}\pm s$	53.4±11.5	50.9±17.3	>0.05
Unilateral	17	19	>0.05
Bilateral	7	5	>0.05
Tumor size d/cm $\bar{x}\pm s$	1.2±0.3	1.0±0.5	>0.05
Hypertension	8	10	>0.05
Diabetes mellitus	5	4	>0.05
TNM stage (postoperative)			
I	12	13	
II	7	7	>0.05
III	5	4	

1.2 手术方法

腺叶切除+峡部切除+同侧中央组淋巴结清扫术适用于病变局限于一侧腺叶者行患侧；全甲状腺切除+双侧中央组淋巴结清扫术适用于病变位于峡部或累及双侧腺叶者、甲状腺癌呈现多发或最大直径大于4 cm、术中发现肿瘤有腺外侵犯者。中央组淋巴结的清除范围：上界为舌骨下缘，下界为胸骨上缘，两侧为颈总动脉，包括甲状腺周围、气管前、气管旁、Delphian淋巴结和患侧喉返神经周围。

1.3 手术过程

患者麻醉方式采用全麻，术中稍微显露甲状腺，勿损伤甲状腺的真被膜。用1 mL皮试注射器抽取纳米碳，于甲状腺中上1/3交界、中下1/3交界处斜向潜行刺入甲状腺腺体后缓慢注射约0.1 mL，注射前回抽以防注入血管，约3 min注射完，负压拔针后立即用纱布按压针孔防止染料外溢影响视野(图1)。观察5 min后，遂采用精细被膜解剖法行患侧腺叶切除+中央组淋巴结清扫术，术中常规显露甲状旁腺及喉返神经(图2)。

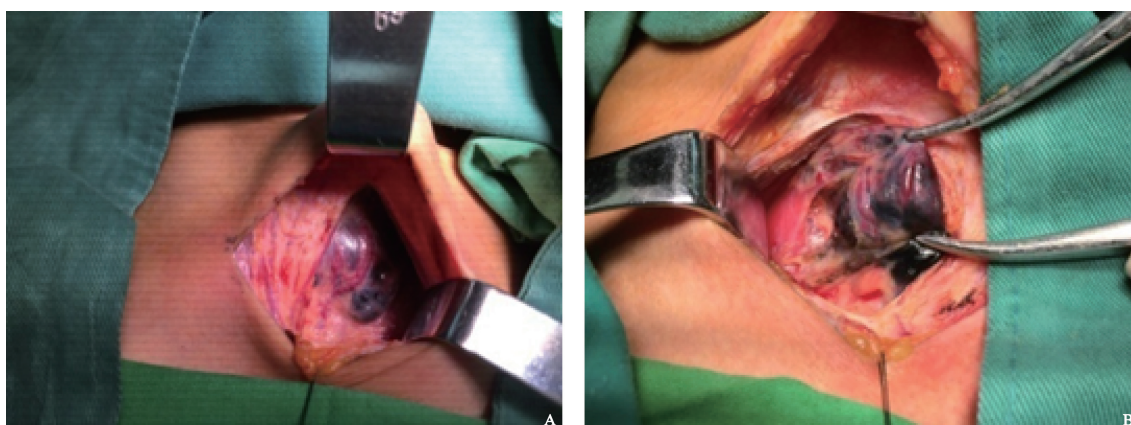


图1 手术过程中纳米碳的注射

Fig. 1 The injection of carbon nano-particles in operation

A: The thyroid capsule was well protected when the thyroid gland was free and 0.1 mL carbon nano-particles were injected in upper 1/3, middle 1/3 and lower 1/3 border in the thyroid; B: Let stand 5 min, parathyroid glands was black dyed in lower parathyroid glands (indicated by black arrow)

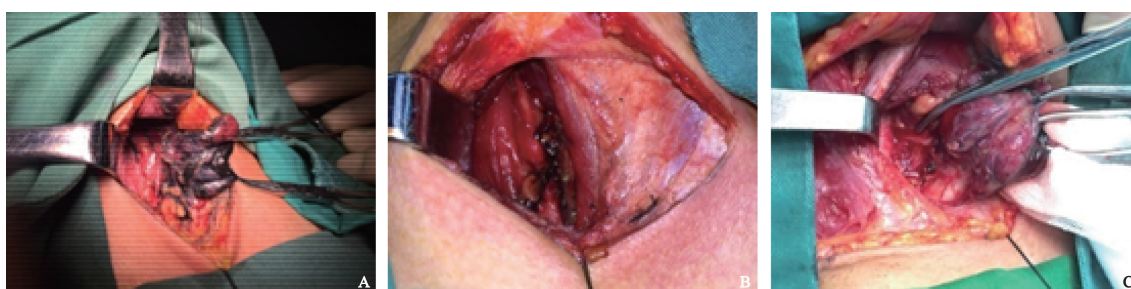


图2 纳米碳注射后的局部解剖

Fig. 2 The regional anatomy after injection of carbon nano-particles

A: Recurrent laryngeal nerve was revealed after the thyroid gland was free (indicated by white arrow); B: The parathyroid glands were well supplied with blood after surgical removal of thyroid gland and central lymph nodes (black arrow); C: Non-recurrent laryngeal nerve under some circumstances (black arrow)

精细被膜解剖法的要点是紧贴真被膜。首先, Ligasure切开甲状腺峡部, 于靠近甲状腺侧处理侧韧带, 处理甲状腺上极, 分离上极与环甲肌之间的间隙, 靠近腺体结扎甲状腺上动脉前支及伴行静脉, 再分离找到后支离断, 注意保护上极甲状旁腺组织及其血供。再处理甲状腺下极, 找到甲状旁腺后仔细游离, 将甲状旁腺腺体及其血供分离至下方结缔组织中。然后处理甲状腺外侧部, 将腺体向内侧牵拉, Ligasure分离外侧结缔组织, 甲状腺中静脉直接予以离断, 在气管食管沟全程显露喉返神经, 保护喉返神经的同时清扫中央组淋巴结, 完整切除单侧或双侧腺叶。如果在常规清扫范围外(如上纵隔淋巴结)仍有黑染淋巴结, 则同时予以切除, 严密止血后再次显露甲状旁腺及喉返神

经, 评估甲状旁腺的血供, 若血供不佳, 则游离后切下小部分送快速冰冻病理检测, 经证实后, 剩下的甲状旁腺组织切成薄片于胸锁乳突肌内包埋。将中央组淋巴结分为黑染组和非黑染组, 分别送病理检测(图3)。

1.4 疗效比较参数

将两组手术时间、术中出血量、术后声音嘶哑发生率、暂时性低钙血症发生率、淋巴结清扫数及转移率等临床资料收集后进行统计分析。

1.5 统计学处理

本研究采用 SPSS 19.0统计软件对数据进行处理。计数资料比较采用 chi-square 检验, 连续变量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

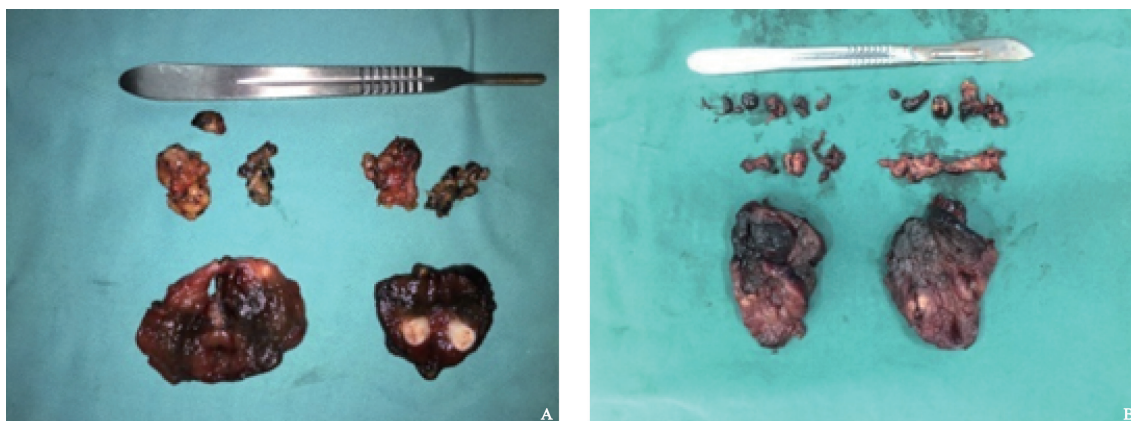


图3 术后将中央组淋巴结分成黑染淋巴结(A)及非黑染淋巴结(B)

Fig. 3 The central lymph nodes were divided into black dyed group (A) and non-dyed group (B)

2 结果

两组均顺利完成手术, 两组术中出血差异无统计学意义($P > 0.05$)。B组淋巴结清扫数明显高于对照A组($P < 0.05$)。在单侧甲状腺腺叶切除+中央组淋巴结清扫的患者中, B组平均清扫淋巴结数目明显多于对照组(9.6 ± 1.8 vs 6.2 ± 1.4 , $P < 0.05$); 在全甲状腺切除+双侧中央组淋巴结清扫的患者中, B组手术时间短 [(81.0 ± 7.40) min vs (94.3 ± 8.4) min, $P < 0.05$], 淋巴结清扫数目明显增多(18.2 ± 3.2 vs 13.6 ± 3.0 , $P < 0.05$)。在

B组中, 黑染淋巴结转移率单侧为26.7%, 双侧为33.3%; 非黑染淋巴结转移率单侧为11.8%, 双侧为25.9%(表3)。术后共有4例患者出现暂时性声音嘶哑, 其中A组3例, B组1例, 约1周后缓解。术后暂时性低钙血症的总发生率为58.3%(7/12), 均发生于全甲状腺切除病例中, 其中A组发生率为71.4% (5/7), B组发生率为40%(2/5), 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。患者低钙血症临床表现为口周及手足麻木, 无抽搐, 术后经补钙后好转, 2周后复查PTH及血钙均正常。

表2 两组患者手术资料及相关指标对比

Tab. 2 Comparison of surgery data and related indicators between two groups

Parameter	Group A (n=24)		Group B (n=24)	
	Unilateral (n=17)	Bilateral (n=7)	Unilateral (n=19)	Bilateral (n=5)
Average operation time t/min	50.1±8.7	94.3±8.4	44.1±9.2	81.0±7.4 [#]
Hemorrhage during operation l/mL	16.1±5.5	35.7±10.9	15.1±7.2	30.0±7.9
The average number of lymph nodes $\bar{x}\pm s$	6.2±1.4	13.6±3.0	9.6±1.8*	18.2±3.2 [#]
RLN injury n(%)	1(5.9)	2(28.6)	0	1(20)
Parathyroid reimplanation n(%)	0	2(28.6)	0	1(20)
Transient hypoparathyroidism n(%)	0	5(71.4)	0	2(40) [#]

* : As compared with unilateral, group A, $P < 0.05$; [#]: As compared with bilateral, group A, $P < 0.05$

表3 纳米碳注射组(B组)黑染与非黑染淋巴结转移比较

Tab. 3 Black dyed lymph nodes and non-dyed lymph nodes in carbon nano-particles injection group (group B)

Parameter	Unilateral (n=182)		Bilateral (n=91)		n(%)
	Black dyed	None dyed	Black dyed	None dyed	
Lymphatic metastasis (-)	35(26.7)	6(11.8)	21(33.3)	7(25.9)	
Lymphatic metastasis (+)	96(73.3)	45(88.2)	43(67.7)	20(74.1)	

3 讨 论

纳米碳混悬注射液(简称纳米碳)为纳米级碳颗粒制成的混悬液,颗粒直径为150 nm,具有高度的淋巴系统趋向性^[6]。本研究结果发现,在精细被膜解剖法的基础上应用纳米碳黑染标志甲状腺及淋巴结,可以有效保护甲状旁腺、喉返神经功能,提高区域淋巴结清扫的彻底性。

术中纳米碳注射注意事项:①游离甲状腺时仅暴露腺叶1/3,勿破坏甲状腺真被膜的完整性,否则纳米碳会外溢使术野污染;②1 mL注射器抽取纳米碳,于甲状腺中上、中下1/3交界处斜向潜行缓慢注射约0.1 mL,注射前回抽防止误注入血管,拔针时及时纱布按压防止纳米碳溢出;③观察5 min后行甲状腺常规手术。由于纳米碳能很快将淋巴结及淋巴管黑染,胸腺后方往往有数枚黑染淋巴结,当肿瘤位于甲状腺下极,切除上纵隔区黑染的淋巴结显得异常重要。

在送检的淋巴结中,B组清扫的淋巴结数目

多于A组,而黑染淋巴结转移率并不高,单侧为26.7%,而双侧也仅为33.3%,我们推测可能性如下:①纳米碳注射在甲状腺腺体内,黑染淋巴结引流的是整个甲状腺腺叶,而不仅仅是肿瘤的淋巴液;②甲状腺癌回流的淋巴管可能会因为肿瘤细胞堵塞导致已经转移的淋巴结不染色;③中央区淋巴结根据原发肿瘤位置的不同,并非皆为肿瘤转移的第一站淋巴结。

预防喉返神经的损伤,除了精细被膜解剖法和术中使用神经监测仪外,还必须要熟悉喉返神经的解剖及可能存在的变异。在甲状腺注射纳米碳后,由于负显影技术,使得暴露及保护喉返神经显得更有优势。虽然Ligasure热传导距离较超声刀短,但在离断甲状腺血管时距离喉返神经仍须至少3 mm。Berry韧带往往有喉下动脉的分支供应,应在清晰辨认喉返神经入喉处的基础上以钳夹缝扎的方式处理此血管。术中应动作轻柔不可暴力牵拉神经。本组中共4例发生暂时性声音嘶哑,由于术中喉返神经的全程暴露,故考虑是术中操作不当或者热传导导致神经水肿。4例患者的症状约1周后自行

缓解。

术中甲状旁腺的保护: 对于术中发现的每一枚甲状旁腺都应该当作惟一(最后)1枚甲状旁腺对待; 由于术中使用了纳米碳, 寻找甲状旁腺显得相对容易, 可以明显减少误切的发生率, 因此如何保障甲状旁腺的血供尤为重要。大多数甲状旁腺都具有独立的甲状旁腺动脉, 因此为了保证甲状旁腺的血供, 应紧贴甲状腺固有被膜处理进出甲状腺的3级终末血管, 在生物意义上保留甲状旁腺腺体, 而不仅仅是物理意义上的保留。本组中有3例在切除标本后发现保留下来的甲状旁腺腺体缺血发黑, 经快速冰冻病理证实后将腺体切成薄片后种植在胸锁乳突肌内, 随后用不可吸收线缝闭肌膜。术后7例出现暂时性低钙血症, 约术后2周复查时显示相关指标正常。

综上所述, 采用纳米碳负显影技术能更好地识别和保护甲状旁腺和喉返神经, 减少术后手脚发麻/抽搐的发生率, 更彻底、更容易地清扫中央组的淋巴结, 甚至是常规清扫范围外的淋巴结减少术后复发的可能性。虽然纳米碳应用于甲状腺切除有一定的局限性: ① 价格较贵, 限制了其进一步的推广与使用; ② 需要经验丰富的术者注射, 以免误注入血管内; ③ 纳米碳混悬液在一定程度上遮挡手术视野, 可能影响术中操作。但随着经济发展和术中结合精细被膜解剖法, 其局限性正在逐渐被克服, 未来纳米碳在甲状腺切除中的应用将越来越广,

并在减少甲状腺癌术后并发症、有效提高手术成功率、保证患者安全方面发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] 刘玉琴, 张书全, 陈万青, 等. 中国 2003—2007 年甲状腺癌发病死亡现状及流行趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1044-1048.
- [2] MAZZAFERRI E L. Management of a solitary thyroid nodule [J]. N Engl J Med, 1993, 328(8): 553-559.
- [3] LEE J I, CHUNG Y J, LEE S Y, et al. Papillary thyroid carcinoma recurring as squamous cell carcinoma 10 years after total thyroidectomy: lessons from rapidly progressive papillary thyroid carcinoma [J]. Intern Med, 2013, 52(14): 1593-1597.
- [4] MULLA M G, KNOEFEL W T, GILBERT J, et al. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(1): 126-131.
- [5] THOMPSON L D. Parathyroid carcinoma [J]. Ear Nose Throat J, 2009, 88(1): 722-724.
- [6] YANG F, JIN C, YANG D, et al. Magnetic functionalised carbon nanotubes as drug vehicles for cancer lymph node metastasis treatment [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(12): 1873-1882.
- [7] SUN Y, CAI H, BAI J, et al. Endoscopic total parathyroidectomy and partial parathyroid tissue auto-transplantation for patients with secondary hyperparathyroidism: a new surgical approach [J]. World J Surg, 2009, 33(8): 1674-1679.
- [8] 孙跃明, 白剑峰, 蔡辉华, 等. 腔镜下甲状旁腺全切联合部分甲状旁腺组织前臂移植治疗继发性甲状旁腺亢进 [J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(1): 67-69.

(收稿日期: 2015-10-09 修回日期: 2016-03-12)