



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.009
China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):762-771.

· 甲状腺外科专题研究 ·

示踪剂米托蒽醌和纳米炭在机器人甲状腺癌手术中的应用效果比较

张为良^{1,2}, 周鹏², 李小磊², 朱见², 庄大勇², 岳涛², 徐婧², 贺青卿²

(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 甲状腺乳腺外科, 山东 济南 250031)

摘要

背景与目的: 示踪用盐酸米托蒽醌注射液 (MHI) 作为一种新型获国家药监局批准应用于甲状腺癌的示踪剂, 目前相关报道较少, 尚存在较大研究空白。因此, 本研究比较 MHI 和纳米炭两种示踪剂在机器人甲状腺癌根治术中对淋巴结清扫及甲状旁腺保护的效果, 以期为临床工作提供新的示踪剂选择。

方法: 采用前瞻性、随机对照设计, 纳入 2022 年 6 月—2023 年 6 月于中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院甲状腺乳腺外科行达芬奇机器人甲状腺癌根治术的患者, 按照随机数字表法进行分组, 将应用 MHI 的患者纳入研究组, 应用纳米炭的患者纳入对照组。统计两组患者 VI 区淋巴结示踪数和示踪率, 比较两组患者 VI 区 (± 颈侧区) 淋巴结清扫总数及阳性数目、手术前后血钙和甲状旁腺激素 (PTH) 水平、甲状旁腺误切率、甲状旁腺功能减退发生率和暂时性低钙血症发生率以及术后体表注射点是否遗留印记, 分析两种示踪剂效果的差异。

结果: 本研究共纳入 99 例患者, 失访 7 例, 最终 92 例完成试验, 研究组与对照组各 46 例, 两组患者在一般情况方面差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。研究组与对照组 VI 区淋巴结示踪率分别为 97.1% (95% $CI=95.7\sim98.5$) 和 96.4% (95% $CI=94.9\sim97.8$), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组间 VI 区淋巴结示踪率差值为 0.7% (95% $CI=1.2\%\sim2.8\%$), 研究组的 VI 区淋巴结示踪率非劣于对照组 (95% CI 下限 $\geq -10\%$); 研究组和对照组 VI 区总淋巴结检出数分别为 557 枚和 630 枚 ($Z=-0.388$, $P=0.698$), 阳性淋巴结检出数分别为 125 枚和 92 枚 ($Z=-1.443$, $P=0.149$); 两组患者术前与术后 1 d、6 个月 PTH 和血钙水平差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。研究组甲状旁腺误切 1 例, 对照组甲状旁腺误切 4 例, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者术后暂时性甲状旁腺功能减退发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但研究组术后暂时性低钙血症发生率低于对照组 ($P<0.05$); 研究组未出现永久性甲状旁腺功能减退, 对照组出现永久性甲状旁腺功能减退 1 例; 术后两组均有 1 例患者遗留体表印记, 在术后 6 个月随访时, 研究组患者表示印记已消失, 对照组患者仍存留, 随访期间无复发病例。

结论: 在达芬奇机器人甲状腺癌手术中使用 MHI 可取得和纳米炭混悬注射液相近的淋巴示踪和甲状旁腺保护效果。

关键词

甲状腺肿瘤; 纳米粒子, 炭; 米托蒽醌; 机器人手术; 颈淋巴结清扫术

中图分类号: R736.1

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目 (202204011069)。

收稿日期: 2024-02-02; **修订日期:** 2024-05-08。

作者简介: 张为良, 锦州医科大学研究生学院/中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院硕士研究生, 主要从事甲状腺、甲状旁腺及乳腺外科临床方面的研究。

通信作者: 贺青卿, Email: heqingqing@yeah.net

Comparison of the application effects of mitoxantrone versus carbon nanoparticles as tracers in robotic thyroid cancer surgery

ZHANG Weiliang^{1,2}, ZHOU Peng², LI Xiaolei², ZHU Jian², ZHUANG Dayong², YUE Tao², XU Jing², HE Qingqing²

(1. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, the 960th Hospital of Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Jinan 250031, China)

Abstract

Background and Aims: Methylene blue hydrochloride injection (MHI) for tracing is a new type of tracer approved by the National Medical Products Administration for use in thyroid cancer. There are few related reports at present, leaving significant research gap. Therefore, this study compared the effects of MHI and carbon nanoparticles as tracers on lymph node dissection and parathyroid protection in robot-assisted thyroid cancer surgery, so as to provide new tracer options for clinical work.

Methods: Using a prospective, randomized controlled design, patients undergoing da Vinci robot-assisted total thyroidectomy in the Department of Thyroid and Breast Surgery, the 960th Hospital of the People's Liberation Army were enrolled between June 2022 to June 2023. Grouping was done using a random number table. Patients receiving MHI were included in the study group, and patients receiving carbon nanoparticles were included in the control group. The number and tracing rate of level VI lymph nodes in the two groups were recorded and compared. The total number and positive number of level VI (\pm lateral neck) lymph node dissections, preoperative and postoperative 1-d and 6-month levels of blood calcium and parathyroid hormone (PTH), rate of inadvertent parathyroidectomy, incidence of hypoparathyroidism, incidence of temporary hypocalcemia after surgery, and whether there were residual marks at the injection site on the skin after surgery were analyzed to compare the differences in the effects of the two tracers.

Results: A total of 99 patients were included in this study, with 7 lost to follow-up. Finally, 92 patients completed the trial, with 46 in each group. There were no significant differences in general conditions between the two groups (all $P>0.05$). The lymph node tracing rates in the VI region were 97.1% (95% $CI=95.7-98.5$) in the study group and 96.4% (95% $CI=94.9-97.8$) in the control group, with no significant difference between the groups ($P>0.05$). The difference in the lymph node tracing rate in the VI region between the two groups was 0.7% (95% $CI=1.2\%-2.8\%$), and the VI region lymph node tracing rate in the study group was non-inferior to that in the control group (95% CI lower limit $\geq -10\%$). The total number of lymph nodes detected in the VI region was 557 and 630 in the study and control groups, respectively ($Z=-0.388$, $P=0.698$), and the number of positive lymph nodes detected was 125 and 92, respectively ($Z=-1.443$, $P=0.149$). There were no statistically significant differences in preoperative and postoperative 1-d and 6-month PTH and blood calcium levels between the two groups (all $P>0.05$). Inadvertent parathyroidectomy occurred in one case in the study group and 4 cases in the control group, with no significant difference between the groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of transient hypoparathyroidism after surgery between the two groups ($P>0.05$), but the incidence of transient hypocalcemia in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no permanent hypoparathyroidism in the study group, while one case occurred in the control group. One patient in each group had residual marks on the skin after surgery. During the 6-month follow-up, the marks had disappeared in the study group patient but remained in the control group patient. There were no cases of recurrence during the follow-up period.

Conclusion: In da Vinci robot-assisted thyroid cancer surgery, the use of MHI for tracing can achieve lymphatic tracing and parathyroid protection effects similar to those of carbon nanoparticles suspension injection.

Key words Thyroid Neoplasms; Nanoparticles, Carbon; Mitoxantrone; Robotic Surgical Procedures; Neck dissection

CLC number: R736.1

甲状腺癌是头颈部最为常见的恶性肿瘤，甲状腺乳头状癌（papillary thyroid cancer, PTC）是其最常见的病理类型，占甲状腺癌总数的90%以上^[1-2]。手术在甲状腺癌的治疗中起核心作用^[1,3]，甲状腺癌早期易发生区域淋巴转移，淋巴示踪剂纳米炭因其染色效果稳定、毒副作用小已广泛应用于甲状腺癌根治术中^[4-7]，示踪用盐酸米托蒽醌注射液（mitoxantrone hydrochloride injection, MHI）作为一种获国家药监局批准应用于甲状腺癌手术的新型示踪剂，目前相关报道较少，尚未应用于机器人等内镜手术中。本研究前瞻性分析比较MHI和纳米炭在机器人甲状腺癌手术中的淋巴示踪和甲状旁腺保护效果，以期为临床工作提供新的示踪剂选择。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

本研究为一项前瞻性、随机、单盲、平行对照的单中心非劣效试验。纳入2022年6月—2023年6月于中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院甲状腺乳腺外科行达芬奇机器人甲状腺癌根治术的患者，采用随机数字表法分组，将应用MHI的患者纳入研究组，应用纳米炭的患者纳入对照组。本研究符合《药物临床试验质量管理规范》和ICH-GCP原则、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学协会《赫尔辛基宣言》和中国的相关法律及法规，并通过我院伦理审查委员会审批[批件号：2021科研伦理审第（153）号]。本研究中手术均由同一治疗组完成，术者均为同一人。

1.2 纳入、排除与退出标准

纳入标准：(1)初次手术患者；(2)术前细针穿刺提示PTC；(3)术后病理结果证实为PTC；(4)术前未行放疗及免疫治疗；(5)术前患者发声正常，纤维电子喉镜检查声带正常；(6)充分告知患者及家属本研究相关事宜，并签署知情同意书。排除

标准：(1)存在严重药物过敏史或对本研究药物过敏者；(2)妊娠或哺乳期女性；(3)合并严重的心血管、呼吸、泌尿及血液系统基础疾病或精神疾病者；(4)术前进行放疗或免疫治疗者；(5)术前3个月内参与其他临床试验者；(6)研究者认为不适合进行试验者。退出标准：(1)患者自愿退出；(2)不遵守试验安排者；(3)发生严重药物过敏反应者。

1.3 设盲计划

对研究中的患者设盲直到随访结束；对测量和评价临床结果的实验室操作人员设盲。研究者按随机计划与相关人员进行试验过程沟通时避免让患者知道其治疗的组别，住院期间信息手牌等患者可以看到的记录也不应有组别信息。在患者术后住院恢复过程中，医护人员均需接受设盲培训，该阶段不能对患者揭盲。临床记录应能使研究者区分患者分组情况，但处理方式需要保密。在研究结束前对患者和其他设盲人员不能揭盲，除非研究者确定出于对患者临床治疗的需要进行揭盲。

1.4 试验药品

本研究使用的纳米炭示踪剂购于重庆莱美药业股份有限公司，规格：0.5 mL，25 mg；批号：Z220711；批准文号：国药准字H20073246。MHI购于上海创诺制药有限公司，规格：2 mL，10 mg；批号：2206019；批准文号：国药准字H20210025。

1.5 临床疗效评价指标及随访

主要评价指标：淋巴结示踪率=（示踪淋巴结数/淋巴结清扫总数）×100%。次要评价指标：(1)测定所有患者术前与术后1 d、6个月血钙及甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）水平，术后1 d血钙低于2.08 mmol/L（正常值2.08~2.60 ng/L）认定为暂时性低钙血症，PTH低于15 ng/L（正常值15~65 ng/L）认定为暂时性甲状旁腺功能减退；术后6个月再次测定血钙及PTH水平，若PTH仍低于正常，即认定为永久性甲状旁腺功能减退；(2)术后

病理资料统计VI区(±颈侧区)淋巴结总检出数、阳性淋巴结检出数和甲状旁腺误切数;(3)结合术中喉返神经监测信号、术后患者发声质量判断是否存在喉返神经受损,如有受损则给以营养神经治疗,6个月后复查,如声带情况未恢复即认定为永久性喉返神经损伤^[8];(4)记录患者术后体表注射点是否遗留印记。通过电话、门诊复查、微信等方式对患者进行随访。

1.6 样本量计算

本研究的主要评价指标是比较MHI和纳米炭的淋巴结示踪率,目的是评价MHI非劣于纳米炭。参照目前国内外临床研究资料和临床实际情况,预期淋巴结示踪率为96%~98%,取97%作为估算样本量的有效率,原假设 $H_0: P_1 - P_2 \leq -10\%$,备择假设 $H_1: P_1 - P_2 > -10\%$, P_1 和 P_2 分别代表MHI和纳米炭的淋巴结示踪率。显著性水平(α)取0.05,把握度($1 - \beta$)取0.8,计算得样本量为36对,假设脱落率为15%,每组各43例,共86例,考虑适当扩大样本量以求更大的检验把握度,最终总样本量定为99例。

1.7 手术及示踪剂注射方法

根据2016年《机器人手术系统辅助甲状腺和甲状旁腺手术专家共识》^[9]行手术操作。选择双侧腋窝和乳晕(bilateral axillo-breast approach, BABA)入路,取右乳晕1点位、左乳晕11点位、左、右腋前线皱襞处作切口,经右乳晕切口置入12 mm Trocar,接入镜头,在其监视下,左侧乳晕切口及左、右腋窝切口分别置入8 mm(1号臂)、5 mm(3号臂)、8 mm(2号臂) Trocar,连接机械臂,完成机器人入位对接。建立手术空间后,完整暴露甲状腺。

对照组于术前在超声引导下取1 mL注射器抽取纳米炭示踪剂0.2~0.4 mL,通过皮肤刺入,斜行注入甲状腺组织,避开肿瘤和血管,每侧腺叶分1~2处注射,每次0.1 mL^[9],回抽避免注入血管,同时,对于超声检查可疑恶性的颈侧区淋巴结,可于淋巴结内注射少量纳米炭用作术中定位。注射完毕后延迟、缓慢、负压拔出针尖,并嘱患者压迫注射点,避免遗留体表印记及纳米炭外渗黑染周围组织,影响手术视野(图1)。研究组于术中显露甲状腺后使用1 mL注射器抽取MHI 0.6 mL,经皮肤刺入,斜行注入甲状腺组织,每侧腺叶分1~3处注射,每处0.1~0.2 mL^[10],缓慢

注射,避开肿瘤和血管,注射完毕后纱布球擦净针尖后负压拔出(图2)。术中原位暴露甲状旁腺和喉返神经(图3)。

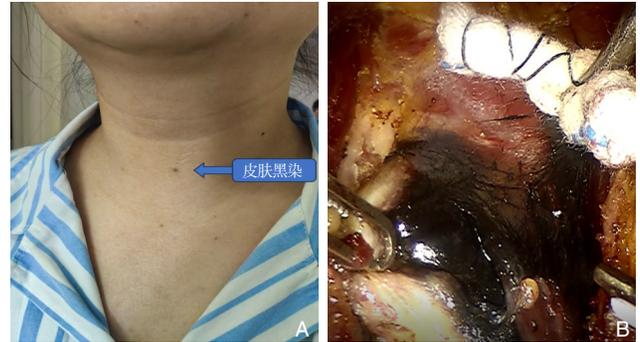


图1 对照组纳米炭注射后体表及术区黑染情况 A: 皮肤表面黑染; B: 术区黑染

Figure 1 Black staining of the skin and operative area after injection of carbon nanoparticles in the control group A: Skin surface staining; B: Operative area staining

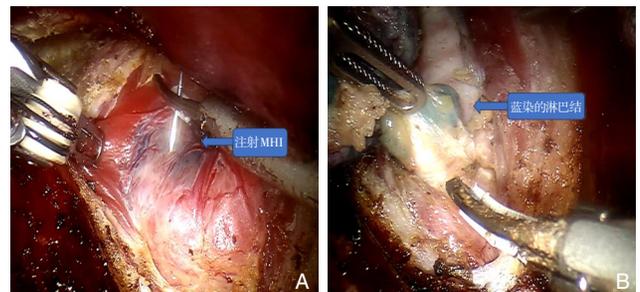


图2 研究组注射MHI情况 A: 术中注射MHI; B: 蓝染的淋巴结

Figure 2 Injection of MHI in the study group A: Intraoperative injection of MHI; B: Blue-stained lymph nodes

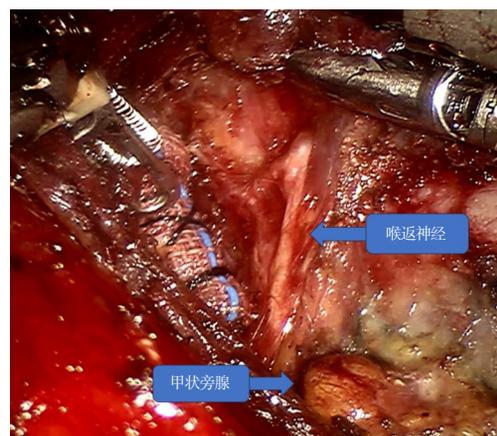


图3 显露的甲状旁腺和喉返神经

Figure 3 Exposure of parathyroid glands and recurrent laryngeal nerve

1.8 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件处理数据,计数资料用频数和百分比表示,采用 χ^2 或Fisher确切概率法进行组间比较。计量资料中符合正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间方差齐者采用两独立样本 t 检验,组间方差不齐者采用校正 t 检验;不符合正态分布的用中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,采用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。计算两组率差的95%CI,当淋巴结示踪率的95%CI的下限 $\geq -10\%$ 时,达到非劣效性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

共筛选患者106例,排除7例不符合纳入标准的患者,共入组99例。采用随机数字表法进行分组,将50例应用MHI的患者纳入研究组,49例应用纳米炭的患者纳入对照组,术后随访研究组失访4例,最终46例完成试验,对照组失访3例,46例完成试验。研究对象纳入流程如图4。两组患者在年龄、性别、肿瘤大小、浸润被膜与否、切除范围大小和淋巴结清扫范围方面,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1)。

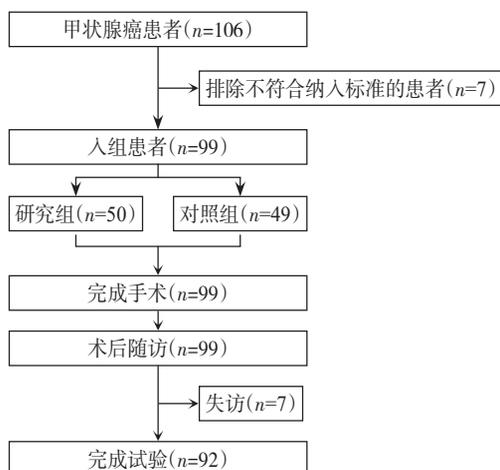


图4 患者入组与随访情况

Figure 4 Enrollment and follow-up of patients

表1 两组患者一般情况分析

Table 1 General situation analysis of the two groups of patients

资料	研究组 (n=46)	对照组 (n=46)	t/χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.17 \pm 9.82	36.87 \pm 10.65	-0.326	0.745
性别[n(%)]				
男	19(41.3)	20(43.5)	0.045	0.833
女	27(58.7)	26(56.5)		
肿瘤大小(cm, $\bar{x} \pm s$)	0.80 \pm 0.45	0.76 \pm 0.48	0.470	0.640
浸润被膜[n(%)]				
是	19(41.3)	14(30.4)	1.181	0.277
否	27(58.7)	32(69.6)		
切除范围[n(%)]				
腺叶	9(19.6)	7(15.2)	0.303	0.582
全切	37(80.4)	39(84.8)		
淋巴结清扫[n(%)]				
单侧中央区	15(32.6)	9(19.6)		
双侧中央区	9(19.6)	15(32.6)	3.000	0.223
中央区+颈侧区	22(47.8)	22(47.8)		

2.2 术后病理情况

研究组和对照组VI区淋巴结示踪率分别为97.1% (95%CI=95.7%~98.5%) 和96.4% (95%CI=94.9%~97.8%), 两组VI区淋巴结示踪率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组间VI区淋巴结示踪率差值为0.7% (95%CI=1.2%~2.8%), 95%CI下限 $\geq -10\%$, 因此研究组的VI区淋巴结示踪率非劣于对照组。

两组VI区清扫淋巴结总数分别为557枚和630枚,阳性淋巴结数分别为125枚和92枚,颈侧区清扫淋巴结总数分别为304枚和428枚,阳性淋巴结数分别为48枚和32枚,VI区淋巴结检出率(检出率=淋巴结检出病例数/组内病例数)和淋巴结转移率(转移率=淋巴结转移病例数/组内病例数)无明显差异($P > 0.05$),研究组甲状旁腺误切1例,对照组甲状旁腺误切4例,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 手术前后血钙及PTH水平

两组患者术前与术后1d、6个月PTH及血钙水平相当,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表3)。

表2 两组患者术后病理情况

Table 2 Postoperative pathology of the two groups of patients

项目	研究组(n=46)	对照组(n=46)	χ^2/Z	P
VI区淋巴结示踪数/总数(枚)	541/557	607/630	—	—
VI区淋巴结阳性数/总数(枚)	125/557	92/630	—	—
颈侧区淋巴结阳性数/总数(枚)	48/304	32/428	—	—
VI区阳性淋巴结数[枚,M(IQR)]	1(0~5)	1(0~3)	-0.388	0.698
VI区总淋巴结数[枚,M(IQR)]	10.5(8~17)	14(9~18.25)	-1.443	0.149
颈侧区阳性淋巴结数[枚,M(IQR)]	0(0~1)	0(0~0.25)	-0.612	0.540
颈侧区总淋巴结数[枚,M(IQR)]	0(0~13)	0(0~16)	-0.555	0.579
VI区淋巴结检出[n(%)]	46(100.0)	46(100.0)	—	1.000
VI区淋巴结转移[n(%)]	26(56.5)	26(56.5)	—	1.000
甲状旁腺误切[n(%)]	1(2.2)	4(8.7)	1.903	0.168

表3 两组患者手术前后PTH和血钙水平($\bar{x} \pm s$)Table 3 The levels of PTH and serum calcium before and after operation in two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(n=46)	对照组(n=46)	t	P
PTH(ng/L)				
术前	41.76±14.31	41.12±12.18	0.233	0.816
术后1d	18.94±11.44	21.09±15.59	-0.754	0.453
术后6个月	34.06±11.02	32.38±10.38	0.756	0.452
血钙(mmol/L)				
术前	2.30±0.11	2.31±0.11	-0.532	0.596
术后1d	2.12±0.20	2.05±0.14	1.947	0.055
术后6个月	2.24±0.10	2.23±0.10	0.824	0.412

2.4 术后并发症发生情况

两组患者术后暂时性甲状旁腺功能减退发生率相当,差异无统计学意义($P>0.05$);但研究组术后暂时性低钙血症发生率低于对照组,差异存

在统计学意义($P<0.05$);研究组未出现永久性甲状旁腺功能减退,对照组出现永久性甲状旁腺功能减退1例,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未出现永久性喉返神经损伤(表4)。

表4 两组患者术后并发症情况[n(%)]

Table 4 Postoperative complications in two groups [n(%)]

项目	研究组(n=46)	对照组(n=46)	χ^2	P
暂时性甲状旁腺功能减退	15(32.6)	17(37.0)	0.192	0.662
永久性甲状旁腺功能减退	0(0.0)	1(2.17)	—	1.000
暂时性低钙血症	17(37.0)	27(58.7)	4.356	0.037
永久性喉返神经损伤	0(0.0)	0(0.0)	—	1.000

2.5 术后体表注射点遗留印记情况

术后两组均有1例(2.2%)患者遗留体表印记,在术后6个月随访时,研究组患者表示印记已消失,对照组仍存留,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

纳米炭在多项动物实验中,未表现出明显的

毒副作用和致癌性^[11-12],目前已较为广泛地应用于胃肠道、乳腺、甲状腺等多种肿瘤的诊疗中^[13-16]。大量学者^[4-7]报道,在甲状腺癌根治术中应用纳米炭有利于淋巴结的清扫和甲状旁腺的保护,但纳米炭易出现药物蓄积现象,增加毛细血管堵塞风险,使用剂量不易把握,过少达不到示踪目的,过多容易黑染术区,严重时影响手术操作,且使用后在人体内永不代谢,特别是在机器人等内镜

手术经皮肤注射时,易因操作不当而在体表染色,留下永久印记,影响美观^[17]。

MHI是国内唯一具有甲状腺癌淋巴结示踪适应证的淋巴示踪剂,研究^[9,18]显示,MHI因其粒径大小原因,通过腺体给药后可迅速渗透进入毛细淋巴管而无法进入血管,富集于区域淋巴结对淋巴结准确示踪,而对甲状旁腺特异性不染色,能有效提高对甲状旁腺的辨识。本研究中,个别患者术中注射MHI时出现药物外渗,经纱布球轻轻擦拭即可去除,未对后续手术操作产生影响,此外,药物在人体内能够快速代谢,经皮肤注射后不会遗留永久性体表印记,在保证安全性的同时,保障术野的清晰和术后的美观。

3.1 VI区及颈侧区淋巴结清扫

PTC早期易发生区域淋巴结转移,因此术中彻底的淋巴结清扫是影响PTC预后的重要因素。VI区淋巴结转移最为常见,VI区淋巴结清扫的范围,以舌骨水平为上界,无名动脉上缘水平为下界,颈总动脉内缘为外界,包括气管前。颈侧区淋巴结转移最常见区域为II、III和IV区,对于存在肿瘤位于腺体上部或峡部、直径较大、侵犯被膜或特殊病理类型等情况时,颈侧区淋巴结转移风险较高,我国学者研究建议行预防性颈侧区淋巴结清扫^[19-21]。Chen等^[22]报道的61例PTC患者术中行淋巴结清扫时使用纳米炭不仅能提高淋巴结检出率,对阳性率也有积极作用。Qian等^[23]报道的73例行颈侧区淋巴结清扫的患者术中应用纳米炭对淋巴结染色具有良好的敏感度和准确度。本研究两组的VI区淋巴结示踪率差值为0.7% (95% CI=-1.2%~2.8%),95% CI下限 \geq -10%,两组淋巴结检出率和阳性率相近,提示MHI和纳米炭均对淋巴结有优秀的染色效果,可为病理科医师识别淋巴结提供便利。

3.2 示踪剂对甲状旁腺的保护作用

甲状旁腺损伤是甲状腺手术的主要并发症,甲状旁腺损伤主要有以下原因:一是甲状旁腺误切,因甲状旁腺体积较小,且与甲状腺解剖关系紧密,肉眼下很难与周围淋巴结及脂肪组织等区分;二是血供受损,由于甲状旁腺血管较细,在分离甲状腺过程中容易损伤甲状旁腺血供。甲状旁腺损伤可能出现术后PTH低下和低钙血症。李小磊等^[24]报道的1 000例行机器人甲状腺手术的患者中,术后分别有24.70%和0.20%的患者出现暂时

性和永久性甲状旁腺功能减退。Choi等^[25]报道的500例行机器人甲状腺手术的患者中,术后分别有8.4%和2.4%的患者出现暂时性和永久性甲状旁腺功能减退。本研究术后第1天两组患者的血钙和血清PTH水平较术前均明显减低,提示手术对甲状旁腺功能有一定的影响,研究组术后低钙血症发生率低于对照组,考虑可能与样本量较少有关。有研究^[6,26-27]显示,在甲状腺手术中应用纳米炭示踪剂可显著降低甲状旁腺误切率,从而减少甲状旁腺功能减退的发生,两组患者术后第1天和术后6个月血钙和血清PTH水平相近,差异无统计学意义($P>0.05$),甲状旁腺误切率各为2.2%和8.7%,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑与两者的甲状旁腺负显影效果有关,负显影使术者更易将甲状旁腺与甲状腺及其周围组织区分开,减少甲状旁腺误切的发生,本研究与Mao等^[28]研究结果基本一致,而手术医师的经验、技术的不同也在很大程度上影响甲状旁腺的误切与否,大容量甲状腺手术中心和经验丰富的机器人手术医师可使甲状旁腺误切率明显减低^[29-30]。血钙和PTH水平与甲状旁腺误切并不是完全相关,也可能是术中高能器械的灼烧、牵拉等影响了甲状旁腺的血供,导致术后血钙和PTH水平降低,随着随访时间的延长,患者的血钙和PTH水平逐渐恢复,术后6个月血钙和PTH水平差异无统计学意义。

3.3 示踪剂注射方法与示踪时长

关于示踪剂的注射方法众说纷纭,有研究^[31-32]显示,术前于超声引导下注射纳米炭示踪剂可降低淋巴管受损的可能性,减少染料外溢,弥散时间更长,染色更充分,同时可对术前超声提示的颈侧区可疑恶性淋巴结进行标记。注射前排出注射器内预留空气,注射后延迟缓慢负压拔出针尖,避免腺体内未完全弥散的纳米炭沿针道溢出黑染皮肤^[32],同时避免针尖遗留纳米炭黑染皮肤。陈少博等^[9]研究显示,MHI在腺体注射10 min后血药浓度到达峰值并迅速清除,给药30 min后几乎完全从血浆清除,且药物剂量在0.6 mL时已达到饱和。本研究行VI区+颈侧区清扫的患者中,个别患者因术区渗液较多导致手术时间较长,自MHI注射至颈侧区淋巴结清扫完毕,时间 >120 min,但清扫颈侧区淋巴结时仍可见染色,该示踪剂能否满足更长时间手术的应用,能否满足更广范围的淋巴结清扫需要有待进一步验证。

本研究样本量较少,未对示踪时长进行系统性统计,拟进一步扩大病例资料的收集,并结合后期随访工作,对MHI能否满足更长时间手术和更广范围淋巴结清扫的需要进行大样本量统计学分析。

综上所述,作为国内首个在达芬奇机器人甲状腺手术中比较淋巴示踪剂效果的研究,本研究认为,在达芬奇机器人甲状腺癌手术中使用MHI可取得与纳米炭混悬注射液相近的淋巴示踪和甲状旁腺保护效果。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张为良参与试验设计、数据整理、统计学分析、论文撰写;贺青卿、周鹏参与试验设计、研究指导、论文修改;李小磊、朱见、庄大勇、岳涛参与试验设计、研究指导;徐婧参与数据整理、统计学分析。手术均由贺青卿教授团队完成,术者均为贺青卿教授。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12):1343-1357. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02. National Health Commission of the People's Republic of China Medical Administration and Hospital Administration. Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid carcinoma (2022 edition) [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2022, 42(12): 1343-1357. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.12.02.
- [2] Zhang X, Shen YP, Li JG, et al. Clinical feasibility of imaging with indocyanine green combined with carbon nanoparticles for sentinel lymph node identification in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(36): e16935. doi: 10.1097/MD.00000000000016935.
- [3] Scheller B, Culié D, Poissonnet G, et al. Recent advances in the surgical management of thyroid cancer[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(5): 4787-4804. doi:10.3390/curroncol30050361.
- [4] Gao HY, Liu XJ, Yu XF, et al. Application of nano-carbon tracing technology in thyroid cancer and its relationship with cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(2):949-954. doi:10.1166/jnn.2021.18635.
- [5] Ye ZP, Wu KR, Hu Z, et al. Nanocarbon or indocyanine green: which is superior for gasless transaxillary endoscopic thyroidectomy to protect the parathyroid gland? [J]. *Front Surg*, 2022, 9:1035840. doi:10.3389/fsurg.2022.1035840.
- [6] 韩博强, 马有伟, 于建平, 等. 纳米碳示踪剂在达芬奇机器人甲状腺癌根治术中的应用[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(4):288-293. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1143. Han BQ, Ma YW, Yu JP, et al. Application of nano-carbon tracer in da vinci robot-assisted radical thyroidectomy[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2020, 47(4):288-293. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1143.
- [7] 刘旭, 于芳, 王刚, 等. 纳米炭示踪剂在机器人甲状腺癌淋巴结清扫中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(11): 1445-1452. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.006. Liu X, Yu F, Wang G, et al. Application carbon nanoparticle tracer for lymph node dissection in robotic thyroidectomy[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(11):1445-1452. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.006.
- [8] Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 1(1): CD012483. doi:10.1002/14651858.CD012483.pub2.
- [9] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 机器人手术系统辅助甲状腺和甲状旁腺手术专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(11):1165-1170. doi: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.11.08. Chinese Thyroid Association, Specialized Committee of Thyroid Disease of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on robot-assisted thyroid and parathyroid surgery[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2016, 36(11):1165-1170. doi: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.11.08.
- [10] 陈少博, 刘玮楠, 张圣洁, 等. 示踪用盐酸米托蒽醌注射液用于甲状腺癌前哨淋巴结示踪的临床疗效、安全性及药代动力学I期试验 [J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(5): 729-735. doi: 10.12290/xhyzz.2021-0281. Chen SB, Liu WN, Zhang SJ, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of tracing injection of mitoxantrone hydrochloride for tracing sentinel lymph nodes in thyroid carcinoma: a phase I clinical trial[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2021, 12(5): 729-735. doi: 10.12290/xhyzz.2021-0281.
- [11] Samak DH, El-Sayed YS, Shaheen HM, et al. Developmental toxicity of carbon nanoparticles during embryogenesis in chicken[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(16):19058-19072. doi:10.1007/s11356-018-3675-6.
- [12] Zhang C, Shi CZ, Chang PZ, et al. MRI directed magnetist effective to study toxicity of Gd-doped mesoporous carbon nanoparticles in mice model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 6119-6136. doi:10.2147/IJN.S433213.

- [13] 艾世超, 宋鹏, 陆晓峰, 等. 吲哚菁绿联合纳米碳导航在腹腔镜胃癌根治术淋巴结清扫中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2022, 37(12):934-936. doi:10.3760/cma.j.cn113855-20220317-00164.
- Ai SC, Song P, Lu XF, et al. Application of indocyanine green combined with nano-carbon navigation in lymph node dissection in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2022, 37(12): 934-936. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20220317-00164.
- [14] 姚瑶, 沈海玉, 单军奇, 等. 纳米碳标记结直肠癌微转移淋巴结应用价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(19):1196-1200. doi: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.19.09.
- Yao Y, Shen HY, Shan JQ, et al. Application value of nanocarbon suspension labeling micrometastasis lymph nodes in colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2023, 30(19):1196-1200. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.19.09.
- [15] Wang ZH, Gang TR, Wu SS, et al. Single-port endoscopic-sentinel lymph node biopsy combined with indocyanine green and carbon nanoparticles in breast cancer[J]. Surg Endosc, 2023, 37(10):7591-7599. doi:10.1007/s00464-023-10018-9.
- [16] 熊伟, 苏新良, 窦怡, 等. 纳米碳在cN0甲状腺癌预防性颈侧区淋巴结转移中的作用[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(1):47-51. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20200302-00055.
- Xiong W, Su XL, Dou Y, et al. Guiding role of nano-carbon in prevention of cervical lymph node dissection in CN0 thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2021, 15(1):47-51. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20200302-00055.
- [17] 郑伟慧, 王可敬. 甲状腺手术中甲状旁腺显影的临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(4): 327-331. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B013.
- Zheng WH, Wang KJ. Research progress on imaging identification of parathyroid gland in thyroid surgery[J]. Journal of Chinese Oncology, 2022, 28(4): 327-331. doi: 10.11735/j.issn. 1671-170X.2022.04.B013.
- [18] 顾建华, 程宇, 于娟, 等. 示踪用盐酸米托蒽醌注射液对甲状腺癌前哨淋巴结示踪疗效及对甲状旁腺功能的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(20):2392-2395. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.20.002.
- Gu JH, Cheng Y, Yu J, et al. Study on the effect of mitoxantrone hydrochloride injection for tracing on sentinel lymph nodes of thyroid carcinoma and its protective effect on parathyroid gland function[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38(20):2392-2395. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.20.002.
- [19] Zhang X, Li JG, Zhang SZ, et al. Comparison of indocyanine green and carbon nanoparticles in endoscopic techniques for central lymph nodes dissection in patients with papillary thyroid cancer[J]. Surg Endosc, 2020, 34(12):5354-5359. doi: 10.1007/s00464-019-07326-4.
- [20] 邵长秀, 贺青卿, 庄晓璇, 等. 934例甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结部位转移及危险因素[J]. 山东大学学报:医学版, 2023, 61(2): 57-64. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.1004.
- Shao CX, He QQ, Zhuang XX, et al. Patterns and risk factors of cervical lymph node metastasis in 934 cases of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Journal of Shandong University: Health Sciences, 2023, 61(2): 57-64. doi: 10.6040/j.issn. 1671-7554.0.2022.1004.
- [21] 徐金锴, 李宗禹, 黄新, 等. 预防性颈侧区淋巴结清扫对CN0期甲状腺乳头状癌患者甲状腺功能、并发症及预后的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(10): 50-53. doi: 10.3969/j.issn. 2095-140X.2021.10.012.
- Xu JK, Li ZY, Huang X, et al. Effects of prophylactic cervical lateral lymph node dissection on thyroid function, complications and prognoses of patients with CN0 stage papillary thyroid carcinoma[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2021, 33(10): 50-53. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.10.012.
- [22] Chen Z, Zhong Z, Chen G, et al. Application of carbon nanoparticles in neck dissection of clinically node-negative papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6693585. doi:10.1155/2021/6693585.
- [23] Qian X, Tang J, Chu Y, et al. Application of carbon nanoparticle tracers in the lateral neck lymph nodes of CN1bx patients with papillary thyroid carcinoma[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2021, 21(11):5408-5413. doi:10.1166/jnn.2021.19472.
- [24] 李小磊, 贺青卿, 庄大勇, 等. 双侧腋窝乳晕入路机器人甲状腺手术单中心1000例报告[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(11):918-922. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20201218-00866.
- Li XL, He QQ, Zhuang DY, et al. Outcomes of 1 000 cases of robotic thyroidectomy by bilateral axillo-breast approach: a retrospective study in a single center[J]. Chinese Journal of Surgery, 2021, 59(11): 918-922. doi: 10.3760/cma. j. cn112139-20201218-00866.
- [25] Choi YS, Shin WY, Yi JW. Single surgeon experience with 500 cases of the robotic bilateral axillary breast approach (BABA) for thyroid surgery using the da-vinci xi system[J]. J Clin Med, 2021, 10(18):4048. doi:10.3390/jcm10184048.
- [26] 朱江, 那将超, 田国标, 等. 纳米碳在甲状腺乳头状癌淋巴结清扫中的价值及对术后甲状旁腺激素的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(3): 141-145. doi: 10.16066/j. 1672-7002.2022.03.002.
- Zhu J, Na JC, Tian GB, et al. The value of nanocarbon in lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma and its effect on the level of postoperative parathyroid hormone[J]. Chinese Archives of

- Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2022, 29(3):141-145. doi: 10.16066/j.1672-7002.2022.03.002.
- [27] 谢天皓, 哈思宁, 张景, 等. 纳米碳混悬液在甲状腺癌手术中对甲状旁腺功能保护的应用价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(2):125-127. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.02.010.
- Xie TH, Ha SN, Zhang J, et al. Application value of carbon nanoparticles suspension to the protection of parathyroid function in thyroid carcinoma surgery[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2021, 24(2):125-127. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.02.010.
- [28] Mao YL, Liu J, Shi TY, et al. A novel self-assembly nanocrystal as lymph node-targeting delivery system: higher activity of lymph node targeting and longer efficacy against lymphatic metastasis[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20(7):292. doi:10.1208/s12249-019-1447-3.
- [29] 贺青卿, 王猛. 机器人辅助腔镜甲状腺手术在中国的发展和现状[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11):1639-1647. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.002.
- He QQ, Wang M. The development and current situation of robot-assisted endoscopic thyroid surgery in China[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(11):1639-1647. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.002.
- [30] 贺青卿, 王猛. 机器人手术系统在甲状腺外科应用中的失误与对策[J]. 国际外科学杂志, 2024, 51(1):1-7. doi:10.3760/cma.j.cn115396-20231226-00182.
- He QQ, Wang M. Errors and countermeasures of robotic surgery system in thyroid surgery application[J]. International Journal of Surgery, 2024, 51(1):1-7. doi:10.3760/cma.j.cn115396-20231226-00182.
- [31] 周正国, 刘牛, 丁钱山, 等. 术前超声引导注射与术中注射纳米炭在甲状腺乳头状癌淋巴结清扫中的应用效果对比[J]. 江苏大学学报:医学版, 2022, 32(4):288-291. doi:10.13312/j.issn.1671-7783.y220052.
- Zhou ZG, Liu N, Ding QS, et al. Effects of preoperative ultrasound-guided and intraoperative carbon nanoparticles injection on lymph node clearance of papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Jiangsu University: Medicine Edition, 2022, 32(4):288-291. doi:10.13312/j.issn.1671-7783.y220052.
- [32] 王莹, 施杲旸, 陆辉, 等. 术前超声引导下甲状腺内注射纳米碳颗粒在甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫中的应用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2023, 43(8):1145-1149. doi:10.7655/NYDXBNS20230816.
- Wang Y, Shi GY, Lu H, et al. Application of preoperative ultrasound guided injection of nano-carbon in central lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Nanjing Medical University:Natural Sciences, 2023, 43(8):1145-1149. doi:10.7655/NYDXBNS20230816.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:张为良,周鹏,李小磊,等.示踪剂米托蒽醌和纳米炭在机器人甲状腺癌手术中的应用效果比较[J].中国普通外科杂志,2024,33(5):762-771. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.009

Cite this article as: Zhang WL, Zhou P, Li XL, et al. Comparison of the application effects of mitoxantrone versus carbon nanoparticles as tracers in robotic thyroid cancer surgery[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(5):762-771. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.009