



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.004
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.004
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):638-642.

· 甲状腺肿瘤专题研究 ·

纳米碳示踪剂在甲状腺癌根治术中的应用

段绪伟, 李真龙, 许坚

(广西医科大学附属肿瘤医院 头颈外科, 广西南宁 530021)

摘要

目的: 探讨纳米碳示踪剂在甲状腺癌根治术中的应用价值。

方法: 将 2013 年 1 月—2014 年 5 月收治的 80 例甲状腺癌患者随机均分为试验组与对照组, 试验组术中甲状腺内注入纳米碳混悬液后按黑染淋巴结的范围清扫患侧 VI 区淋巴结, 对照组常规清扫患侧 VI 区淋巴结。比较两组淋巴结清扫数、癌转移淋巴结数及术后甲状旁腺损伤发生率。

结果: 试验组共清扫 461 枚, 其中黑染淋巴结 441 枚, 对照组共清扫淋巴结 272 枚; 试验组中发现癌转移淋巴结数量为 197 枚, 而对照组中为 106 枚, 以上指标两组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组与对照组癌细胞淋巴结转移率无明显差异 (42.73% vs. 38.97%, $P > 0.05$)。试验组术后病理未找到甲状旁腺组织, 也未出现低钙血症, 而对照组有 5 例找到甲状旁腺组织, 同时 5 例出现低钙血症, 但两组间差异未达统计学意义 ($P = 0.055$)。

结论: 纳米碳在甲状腺癌根治术中能够使 VI 区淋巴结得到很好的显影, 利于淋巴结彻底清扫, 同时碳不会黑染甲状旁腺, 可以避免甲状旁腺的误切。

关键词

甲状腺肿瘤; 甲状腺切除术; 颈淋巴结清扫术; 放射性示踪剂

中图分类号: R736.1

Application of carbon nanoparticle tracer in radical neck dissection for thyroid cancer

DUAN Xuwei, LI Zhenlong, XU Jian

(Department of Head and Neck Surgery, the Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract

Objective: To investigate the application value of carbon nanoparticle tracer in radical neck dissection for thyroid cancer.

Methods: Eighty patients with thyroid cancer admitted during January 2013 to May 2014 were equally randomized into study group and control group. Patients in study group underwent ipsilateral level VI lymph node dissection according to scope of black-stained lymph nodes after the intrathyroid injection of carbon nanoparticles during operation, while those in control group underwent routine ipsilateral level VI lymph node dissection. The number of dissected lymph nodes and metastatic lymph nodes as well as the incidence of parathyroid injury between the two groups were compared.

Results: The total number of dissected lymph nodes was 461 (441 black-stained lymph nodes) in study group,

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅资助项目 (重 2010073)。

收稿日期: 2014-06-30; 修订日期: 2014-11-13。

作者简介: 段绪伟, 广西医科大学附属肿瘤医院主治医师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科方面的研究。

通信作者: 许坚, Email: xjmcf@aliyun.com

and was 272 in control group; the number of lymph nodes with tumor metastasis was 197 in study group, and 106 in control group, and both above parameters had statistical difference between the two groups (both $P < 0.05$). There was no significant difference between study group and control group in lymphatic metastasis rate (42.73% vs. 38.97%, $P > 0.05$). No parathyroid tissue was found in pathological examination and no postoperative hypocalcemia occurred in study group, while parathyroid tissue was found in 5 cases and postoperative hypocalcemia occurred in 5 cases in control group, however, the incidence of parathyroid injury did not reach statistical significance ($P = 0.055$).

Conclusion: Using carbon nanoparticles in radical neck dissection for thyroid cancer can clearly show the level VI lymph nodes, and thereby help in complete lymph node dissection, and meanwhile, it does not stain the parathyroid tissue, so it can avoid the inadvertent dissection of the parathyroid glands.

Key words

Thyroid Neoplasms; Thyroidectomy; Neck Dissection; Radioactive Tracers

CLC number: R736.1

甲状旁腺功能减低及颈VI区淋巴结复发是甲状腺癌术后的主要并发症。由于甲状旁腺容易与气管旁脂肪组织及VI区淋巴结混淆,术中不易区分。VI区淋巴结是甲状腺癌常规要清扫的部位,但是由于医师的知识、技术水平的不同、患者个体的差异等,造成清扫不彻底。如果能在甲状腺癌根治术中准确辨识、保护甲状旁腺及准确的示踪VI区淋巴结,必将大力促进甲状腺癌手术的发展,也将显著改善患者的预后。我院2013年1月—2014年5月采用术中注射纳米碳的方法,共实施甲状腺癌切除术40例,治疗效果满意,现将临床资料及诊治体会报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2013年1月—2014年5月在广西医科大学附属肿瘤医院头颈外科诊治的80例初治的甲状腺癌患者,均为术前CT怀疑一侧为甲状腺癌,所有组织标本术中、术后病理均明确为甲状腺乳头状癌。将其随机分为试验组和对照组。试验组40例,其中男14例,女26例;年龄21~57岁,中位年龄40岁;根据2010年第7版的AJCC的甲状腺癌TNM分期: $T_1N_0M_0$ 4例, $T_1N_{1a}M_0$ 30例, $T_2N_{1a}M_0$ 4例, $T_3N_{1a}M_0$ 2例。对照组40例,其中男15例,女25例;年龄19~59岁,中位年龄42岁; $T_1N_0M_0$ 2例, $T_1N_{1a}M_0$ 30例, $T_2N_{1a}M_0$ 6例, $T_3N_{1a}M_0$ 2例。两组在年龄、性别、肿瘤大小及临床分期方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性(表1)。所有入组的病例均签署知情同意书。试

验组在术中注射纳米碳悬浮液,纳米碳悬浮液购自重庆莱美药业有限公司;而对照组术中未注射纳米碳。

表1 两组患者基本临床资料比较 ($n=40$)

Table 1 Baseline data of the two groups ($n=40$)

组别	年龄 (岁)	性别 [n (%)]		临床分期 [n (%)]	
		男	女	$T_1N_{0-1a}M_0$	$T_{2-3}N_{1a}M_0$
试验组	40.4 ± 7.18	14 (35.0)	26 (65.0)	34 (85.0)	6 (15.0)
对照组	42.5 ± 7.65	15 (37.5)	25 (62.5)	32 (82.5)	8 (17.5)
χ^2/U	-1.266		0.054		0.346
P	0.617		0.816		0.556

1.2 治疗方法

试验组用常规开放性甲状腺手术方法暴露双叶甲状腺。用皮试针抽取纳米碳悬浮液,分3~5个点穿刺入甲状腺患侧腺体并注入悬浮液,每个点注射0.1 mL(图1A)。30 min后甲状腺腺体及VI区淋巴结均黑染,起到正显影的效果(图1B)。切除患侧甲状腺肿物送快速冷冻病理,确诊为甲状腺癌后行甲状腺患侧腺叶全切除、对侧腺叶次全切除或近全切除,术中保护未黑染的甲状旁腺(图1C)。同时按黑染淋巴结的范围行患侧VI区淋巴结清扫术(图1D)。对照组不注射任何示踪剂,做同样的甲状腺手术及清扫患侧VI区淋巴结。在手术中VI区淋巴结清扫的范围为:上界至甲状腺上极,下界至胸骨上窝,外侧界到颈总动脉的内缘,内侧至颈中线,基底为食管和椎前筋膜。两组患者VI区淋巴结清扫标本均由病理科做病理学方面的检查,统计试验组VI区标本中黑染的淋巴结数、未黑染的淋巴结数及VI区淋巴结转

移数，对照组中的VI区淋巴结总数及淋巴结转移数。并统计两组患者手术后所有标本的甲状旁腺

数量，并注意术后抽血监测血钙。

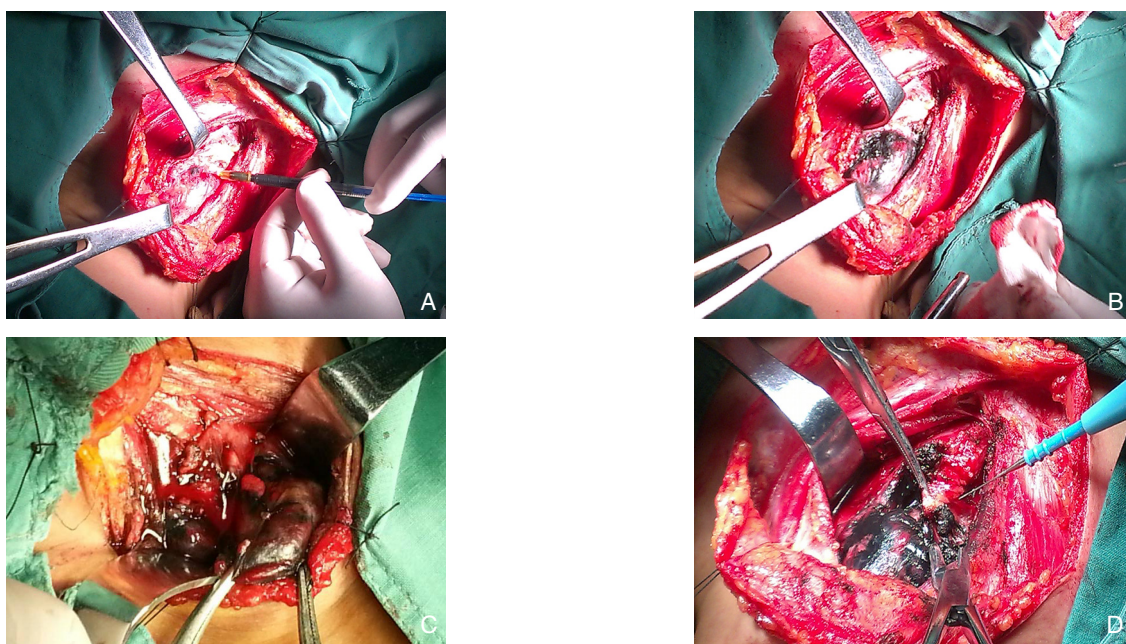


图1 试验组患者术中照片 A: 甲状腺纳米碳注射; B: 注射纳米碳30 min后; C: 患侧甲状旁腺; D: 患侧VI区淋巴结
Figure 1 Intraoperative images of patient in study group A: Itrathyroid injection of carbon nanoparticles; B: The thyroid gland 30 min after carbon nanoparticle injection; C: The parathyroid; D: The ipsilateral level VI lymph nodes

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件分析得到的数据。试验组和对照组的VI区淋巴结总数采用秩和检验行统计学处理，数据以中位数与四分位数 (M, Q) 描述；两组发现甲状旁腺及低钙血症的病例数使用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者VI区淋巴结清扫情况分析

试验组和对照组各有40例，术后病理均诊断为甲状腺乳头状癌；试验组在甲状腺内被注射纳米碳悬浮液30 min后，均发现甲状腺腺体被黑染，同时VI区淋巴结呈结节样黑染，未出现片状黑染，甲状旁腺未发现黑染。试验组中共找出淋巴结数量461枚 ($M=10.86, Q=7.39$)，包括黑染淋巴结441枚，未黑染淋巴结20枚；而对照组中共找出淋巴结数量272枚 ($M=6.88, Q=2.37$)，经秩和检验，使用纳米碳与不使用纳米碳清扫的淋巴结数量差异具有统计学意义 ($U=-4.969, P=0.000$)。试验组中发现有癌细胞转移的淋

巴结197枚 ($M=5.00, Q=4.15$)；而对照组中找出有癌细胞转移的淋巴结106枚 ($M=2.64, Q=1.52$)，经秩和检验，两组清扫癌转移淋巴结数量差异有统计学意义 ($U=-3.941, P=0.000$)。试验组发现癌细胞转移率为42.73%，而对照组为38.97%，经 χ^2 检验，两者无明显差异 ($P > 0.05$) (表2)。

表2 两组患者VI区淋巴结清扫情况比较 ($n=40$)
Table 2 Comparison of the level VI lymph node clearance between the two groups ($n=40$)

指标	试验组		对照组		χ^2/U	P
	M	Q	M	Q		
清扫淋巴结数	10.86	7.39	6.88	2.37	-4.969	0.000
癌细胞转移淋巴结数	5.00	4.15	2.64	1.52	-3.941	0.000
癌细胞转移率 (%)	42.73		38.97		0.999	0.318

2.2 甲状旁腺组织及低钙血症的情况分析

试验组术后病理未找到甲状旁腺组织，未发现患者术后出现低钙血症。对照组找到甲状旁腺组织5例，5例患者术后出现低钙血症。对照组明显高于试验组，但是经Fisher确切概率检验，差异无统计学意义 ($P=0.055$)。

3 讨论

甲状旁腺通常为2对,数量从1~8枚不等,多为淡红色、红褐色或淡黄色,并有自己的包膜。甲状旁腺容易与脂肪组织及淋巴结混淆,常被误切除而导致甲状旁腺功能减退。术中鉴别甲状旁腺的方法很多:(1)通过医生的观察及经验可初步判断;(2)采用生物染料(如亚甲蓝)术中染色^[1-2];(3)术前超声加放射性核素Tcm、MIBI标记定位^[3-4];(4)将甲状旁腺放入生理盐水中,下沉者为甲状旁腺,上浮者为脂肪组织^[5];(5)切一小部分送快速病理检查以明确诊断^[6]。经过临床实践,发现上述方法均有一定的局限性。据报道,甲状腺手术引起甲状旁腺功能减退的概率为0.3%~46%,永久性的甲状旁腺功能减退发生率为0%~13%^[7]。尤其是甲状腺全切除术后,合并甲状旁腺功能减退的概率大大增加,有报道35%~45%全甲状腺切除的病例会发生甲状旁腺功能低下^[8]。预防甲状旁腺功能减退的关键在于手术中原位保护甲状旁腺及其供应血管^[9]。对于被误切除或无血供的甲状旁腺,采用甲状旁腺自体组织移植术可以有效预防术后永久性甲状旁腺功能减低的发生^[6,10]。

颈部VI区淋巴结即中央区淋巴结,包含气管前、气管旁、喉前(Delphian)淋巴结。其范围如冉飞武等^[11]所述:上界为甲状软骨下缘,下界为胸骨柄,前界为颈阔肌和皮肤,后界为气管和食管分界处,外界是甲状腺内缘、皮肤和胸锁乳突肌前内侧缘。在该区域有大量的淋巴结、脂肪组织、甲状旁腺、胸腺、喉返神经及颈总动脉等,结构复杂,有时误将转移的淋巴结当作甲状旁腺或正常脂肪保留下来,造成清扫不彻底,增加术后复发的风险。

纳米碳作为一种新的淋巴结示踪剂,目前已被应用于胃癌、乳腺癌、结肠癌、子宫颈癌、口腔癌等疾病^[12-16],对于淋巴结示踪作用明显,操作简单,取得了很好的效果。Hagiwara等^[17]报道,纳米碳混悬注射液是纳米级碳颗粒制成的混悬液,其颗粒直径平均150 nm,具有高度的淋巴系统趋向性。其直径大于血管内皮细胞间隙(20~50 nm),小于毛细淋巴管内皮细胞间隙(120~500 nm)。注射入肿瘤周围组织的纳米碳颗粒不进入血管,而是迅速进入淋巴管。同时,纳米碳颗粒会被巨噬细胞吞噬。因此纳米碳可使淋巴结染成黑色,而甲状旁腺及脂肪组织不染色。因纳米碳颗粒直

径小于光镜检查范围,所以不会影响黑染组织的病理检查。

在比较亚甲蓝与纳米碳在甲状腺癌根治术中的淋巴结示踪作用后人们发现纳米碳比亚甲蓝显影更好,更准确、适用^[1-2]。马云海等^[18]将纳米碳用于开放甲状腺癌根治术中,发现其对保护甲状旁腺具有良好的效果。江国斌等^[19]将纳米碳用于示踪甲状腺乳头状癌的前哨淋巴结,显示使用纳米碳标示前哨淋巴结的检测能准确地反映颈部淋巴结的状况。王晓雷、杨晓辉等^[20-21]发现纳米碳注射可较好地标记出VI区淋巴结,而不会使甲状腺黑染,在VI区行颈清扫术时只清除黑染组织,保留未黑染组织,就可能既保证清扫的彻底性,还可使甲状旁腺得以保留。

通过本研究发现:纳米碳对甲状腺癌的淋巴结有很好的示踪作用,即使是非常小而隐蔽的淋巴结也能被染色,比传统手术更能彻底清扫VI区淋巴结。本研究结果显示试验组清扫出的淋巴结数量明显多于对照组。本研究中试验组VI区清扫的淋巴结标本中有20枚未被黑染,其中的1枚淋巴结发现肿瘤的转移。这也许跟淋巴结转移后淋巴引流阻塞有关;也可能与纳米碳悬浮液注射时间较短未能完全黑染转移淋巴结有关,需进一步研究。甲状腺与甲状旁腺之间淋巴管互不相通,故甲状旁腺不被染色,术中容易辨别。在对照组中有5例甲状旁腺被切除,而试验组未发现。在本研究中无明显统计学意义,考虑为标本量过少有关,也可能是手术医师的经验好,对甲状旁腺的保护较好有关,需进一步研究。说明纳米碳在甲状腺癌根治术中对示踪VI区淋巴结及保护甲状旁腺具有明显的作用,通过切除黑染组织,既能彻底清除VI区淋巴结又能保护甲状旁腺,对改善甲状腺癌的治疗及预后有很好的临床意义。

参考文献

- [1] 白云城,程若川,洪文娟,等. 甲状腺淋巴示踪技术对甲状旁腺保护作用的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(9):721-725.
- [2] Hao RT, Chen J, Zhao LH, et al. Sentinel lymph node biopsy using carbon nanoparticles for Chinese patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(8):718-724.
- [3] Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m

- sestamibi modality[J]. Surgery, 2006, 140(6):856-863.
- [4] Lo CY, Lang BH, Chan WF, et al. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism[J]. Am J Surg, 2007, 193(2):155-159.
- [5] 胡荣生, 于伟, 李秋波. 甲状腺手术中甲状旁腺损伤的预防及低钙血症应对措施[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5):664-666.
- [6] 王大卫, 王刚, 武林枫, 等. 甲状腺全切除术中甲状旁腺的辨识和保护[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1431-1434.
- [7] Randolph GW. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands[M]. Philadelphia:WB Saunders, 2003:434-439.
- [8] 嵇庆海, 马东白. 双侧甲状腺乳头状癌术式选择[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(3):137-138.
- [9] 边学海, 张纯海, 李世杰, 等. 甲状腺手术中甲状旁腺保护及术后低钙血症的处理[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(6):527-529.
- [10] 王平, 王勇, 曹利平. 甲状旁腺自体移植手术方式与功能判断[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(5):420-422.
- [11] 冉飞武, 李建彬, 梁超前. 头颈部肿瘤颈部淋巴结分区及其靶区的勾画[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(6):528-534.
- [12] 曹永宽, 王永华, 刘立业, 等. 手助腹腔镜胃癌淋巴结清扫规范性的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1187-1190.
- [13] 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 纳米碳对乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检的应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(11):1346-1349.
- [14] 彭亦凡, 姚云峰, 王林, 等. 纳米碳示踪剂标记前哨淋巴结在结肠癌根治术中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(6):409-412.
- [15] 刘开江, 吕欣炜, 刘青, 等. 纳米碳在腹腔镜下宫颈癌前哨淋巴结检测中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(2):150-154.
- [16] 关丽梅, 高琼, 赵德安, 等. 纳米碳混悬注射液在颈淋巴结清扫术中应用[J]. 延安大学学报:医学科学版, 2008, 6(4):106-107.
- [17] Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, et al. Lymph nodal vital staining with newer carbon particle suspensions compared with India ink: experimental and clinical observations[J]. Lymphology, 1992, 25(2):84-89.
- [18] 马云海, 钱军, 曾玉剑, 等. 甲状腺癌根治术中应用纳米碳分辨和保护甲状旁腺[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(4):68-70.
- [19] 江国斌, 方红燕, 蔡建明. 纳米碳混悬液示踪前哨淋巴结在甲状腺乳头状癌中的应用[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(12):938-940.
- [20] 王晓雷, 吴跃煌, 徐震纲, 等. 纳米碳在鉴别甲状腺周围淋巴结和甲状旁腺中的作用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(2):136-140.
- [21] 杨晓辉, 王勇, 王平. 纳米碳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.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 段绪伟, 李真龙, 许坚. 纳米碳示踪剂在甲状腺癌根治术中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):638-642. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.004

Cite this article as: DUAN XW, LI ZL, XU J. Application of carbon nanoparticle tracer in radical neck dissection for thyroid cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(5):638-642. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.004

《中国普通外科杂志》网站全新上线!

2015年6月1日,《中国普通外科杂志》网站改版并全新上线,改版后网站网址为:pw.amegroups.com。同时,杂志编辑部的邮箱更改为:pw@amegroups.com。

改版后的网站采用了全新的理念,版面布局合理,架构简洁明了,导航清晰便捷,网站访问速度得到了全面提升,能让用户高效地查找到所需信息,便捷地查询稿件审稿状态。

2015年6月1日起,作者请一律通过新网站投稿;在此之前投稿的作者,可以通过网站导航条上的“旧版网站”,进入旧网站查询之前投递的稿件状态。

有任何疑问,欢迎联系编辑部,电话(传真):0731-84327400 Email:pw@amegroups.com;pw4327400@126.com
编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码:410008

中国普通外科杂志编辑部