

纳米碳负显像结合^{99m}Tc-MIBI 术中定位 甲状旁腺的研究*

陈隽¹ 郑雯洁¹ 周秦毅¹ 冯嘉麟¹ 王家东¹

[摘要] 目的:探索甲状旁腺功能亢进手术中运用纳米碳混悬液和低剂量^{99m}Tc-MIBI 定位旁腺的临床应用。方法:将 44 例继发性肾性甲状旁腺功能亢进患者随机分为 3 组,即低剂量^{99m}Tc-MIBI+纳米碳(组 I)、高剂量^{99m}Tc-MIBI+纳米碳(组 II)、对照组(组 III)。比较其术前术后甲状旁腺激素(PTH)、血钙、术中甲状旁腺同位素放射量等实验数据。采用 *t* 检验和方差分析进行统计学处理。结果:术后 PTH 组 I 为(23.8±32.4)ng/L,组 II 为(15.8±18.2)ng/L,组 III 为(90.1±139.4)ng/L,组 I 与组 II 均明显小于组 III,差异有统计学意义($P<0.05$),组 I 与组 II 之间差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组术中甲状旁腺的体内、体外放射量对比无明显差异。结论:纳米碳+^{99m}Tc-MIBI 对继发性甲状旁腺手术有重要的定位价值,而低剂量的^{99m}Tc-MIBI 可以降低患者的费用、降低辐射,同时可以达到相同的应用结果。

[关键词] ^{99m}Tc-MIBI;甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺定位;低剂量;纳米碳

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.18.009

[中图分类号] R582 **[文献标志码]** A

Research for intraoperative localization of parathyroid gland using nanocarbon imaging combined with ^{99m}Tc-MIBI

CHEN Jun ZHENG Wenjie ZHOU Qinyi FENG Jialin WANG Jiadong

(Department of Head and Neck Surgery, the Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai, 200011, China)

Corresponding author: WANG Jiadong, E-mail: drjiadongw@aliyun.com

Abstract Objective: To explore the clinical application of nanocarbon(NC) suspension liquid combined with low dose of ^{99m}Tc-MIBI for parathyroid localization in the hyperparathyroidism surgery. **Method:** Forty-four patients with secondary hyperparathyroidism(SHPT) in the department of head-neck surgery of Renji Hospital, affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, were enrolled and randomized into 3 groups including low-dose ^{99m}Tc-MIBI + NC group I, high-dose ^{99m}Tc-MIBI + NC group II, and control group III. We compared the level of PTH, serum calcium before and after operation, and the intraoperative amount of radioactive isotopes of parathyroid gland, etc. Use *t*-test and Anova for statistical processing. **Result:** After operation, the PTH levels in group I, II, III were(23.8±32.4)ng/L, (15.8±18.2)ng/L, (90.1±139.4)ng/L, respectively(group I vs III, $P<0.05$; group II vs III, $P<0.05$, group I vs II, $P>0.05$). The intraoperative amount of radioactive isotopes of parathyroid gland had no significant difference among group I, group II and group III. **Conclusion:** Nanocarbon combined with ^{99m}Tc-MIBI for SHPT surgery has important localization value. And low dose of ^{99m}Tc-MIBI can reduce the cost and radiation, which can achieve the same outcome for patients.

Key words ^{99m}Tc-MIBI; hyperparathyroidism; localization; low dose; nanocarbon

终末期肾脏病是导致继发甲状旁腺机能亢进的重要原因,其所致的临床症状使得患者的生活质量严重受限,常见症状包括骨痛、行走困难、肾结石、皮肤瘙痒等。并且,随着其生存率及生存时间的延长,罹患甲状旁腺机能亢进的病例数也将不断增加。此类患者由于伴随的临床症状,严重影响了生存质量。药物治疗效果往往不理想,手术是治疗此类疾病的主要方法。目前常用的手术方式是甲

状旁腺全切+前臂移植术。由于甲状旁腺体积较小,变异概率较大,术中准确地定位所有甲状旁腺是至关重要的。我们这次着重于研究^{99m}Tc-MIBI 以及纳米碳负显像在术中定位甲状旁腺的临床效果及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011-06—2015-10 期间我科收治 44 例继发性甲状旁腺功能亢进患者,男 23 例,女 21 例;年龄 30~67 岁,中位年龄 53 岁。均接受血透或者腹透治疗,治疗时间 5~18 年。多以骨质疏松、行走困难为主要症状。术前常规行颈部超声定位检查,44

* 基金项目:仁济医院种子基金(No:RJZZ15-024)

¹上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科(上海, 200011)

通信作者:王家东, E-mail: drjiadongw@aliyun.com

例患者中发现异常体检增大的甲状腺旁腺 93 枚。所有患者术前 1 天安排透析治疗 1 次。术中测量同位素放射量的实验设备为 HTZ 型核素针式探测器(合肥众成机电技术开发有限公司)。主要参数设定:背景计数为术前 5 min 测量甲状腺峡部的放射数值。体内组织放射量为在术野中直接使用探针测量被切除组织的放射量。体外组织放射量为组织被切除后用探针测量远离术野区域的组织放射量。

1.2 分组和方法

采用随机化分组分成 3 组,即低剂量^{99m}Tc-MIBI 加纳米碳(组 I)15 例、高剂量^{99m}Tc-MIBI 加纳米碳(组 II)15 例、对照组(组 III)14 例患者。

组 I:术前 0.5 h 静脉注射 1mCi 的^{99m}Tc-MIBI,取颈部低领状 3 cm 左右弧型切口,暴露甲状腺,与甲状腺内注射纳米碳混悬液 0.2 ml,测量未被染色结节的放射量。当测量出的数值大于甲状腺背景放射量时,则认定为异常甲状旁腺组织,切除可疑组织。然后在远离手术区域再次测量其体外放射量。同时切除部分甲状腺组织、淋巴结、脂肪、颈部肌肉,分别测量其体内、体外的放射量。所有标本行病理检查,最后在患者前臂桡侧肌肉内埋入半枚甲状旁腺组织。

组 II:术前 1.5 h 静脉注射 10 mCi 的^{99m}Tc-MIBI,取颈部低领状 3 cm 左右弧型切口,暴露甲状腺,与甲状腺内注射纳米碳混悬液 0.2 ml,测量未被染色结节的放射量。当测量出的数值大于甲状腺背景放射量时,则认定为异常甲状旁腺组织,切除可疑组织。然后在远离手术区域再次测量其体外放射量。同时切除部分甲状腺组织、淋巴结、脂肪、颈部肌肉,分别测量其体内、体外的放射量。所有标本行病理检查,最后在患者前臂桡侧肌肉内埋入半枚甲状旁腺组织。

组 III:术前 1.5 h 静脉注射 10 mCi 的^{99m}Tc-MIBI,取颈部低领状 3 cm 左右弧型切口,暴露甲状腺,暴露甲状腺背侧,探查甲状旁腺组织,测量放射量,并切除甲状旁腺。然后在远离手术台处测量其体外放射性计数。同时切除部分甲状腺组织、淋巴结、脂肪、颈部肌肉,分别测量其体内、体外的放射量。所有标本行病理检查,最后在患者前臂桡侧

肌肉内埋入半枚甲状旁腺组织。

1.3 术后随访及处理

患者在术后第 1 天测血清 PTH、血钙(正常范围 2.00~2.50 mmol/L)水平,术后 PTH 正常上限为 88 ng/L。观察患者有无手足麻木、抽搐症状,有抽搐症状者给予 10%葡萄糖酸钙 10 ml 静脉注射;有持续性轻度手足麻木者,给予长期口服碳酸钙及维生素 D 治疗。44 例继发性甲状旁腺功能亢进患者术后均行规律透析治疗。患者随访时间为 2~9 个月,平均随访 6 个月,记录其术后血清 PTH、血钙及并发症的发生情况。

1.4 统计学方法

统计采用 SPSS 20.0 软件,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后恢复及并发症发生情况

组 I 与组 II 所有患者术后骨痛、皮肤瘙痒、纳差等症状均有不同程度的缓解,组 III 除 1 例 2 次手术患者外症状均明显缓解。所有患者均未发生喉返神经损伤。患者术后出现低血钙,血钙最低值为 1.49 mmol/L,组 I、组 II 所有患者,组 III 12 例术后当天均出现麻木及不同程度的低钙抽搐,经静脉补充 10%葡萄糖酸钙和口服罗盖全 5~7 d 治疗后缓解。

2.2 实验室检查

如表 1 所示 3 组患者术前 PTH、术前血钙对比无明显差异。手术时间组 I 平均为 107 min,但与组 II、组 III 对比仍无明显差异。术后 PTH 组 I 为 (23.8 ± 32.4) ng/L,组 II 为 (15.8 ± 18.2) ng/L,组 III 为 (90.1 ± 139.4) ng/L,组 I 与组 II 均明显小于组 III,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),组 I 与组 II 之间无统计学差异($P > 0.05$)。术后血钙结果和术后 PTH 相似,组 I、组 II 分别为 (1.78 ± 0.14) mmol/L、 (1.74 ± 0.15) mmol/L,明显小于组 III 的 (1.95 ± 0.15) mmol/L,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),组 I 与组 II 之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 手术结果及病理诊断

组 I 术后共切除异常甲状旁腺 59 枚,甲状腺组织 2 枚,脂肪 2 枚;其中有 1 例患者切除了 3 枚

表 1 3 组实验室检查、手术时间和住院时间的比较

$\bar{x} \pm s$

	组 I	组 II	组 III
术前 PTH/(ng · L ⁻¹)	2 162.40 ± 332.40	2 068.87 ± 360.80	2 107.60 ± 273.80
术后 PTH/(ng · L ⁻¹)	23.80 ± 32.40	15.80 ± 18.20	90.10 ± 139.40
术前血钙/(mmol · L ⁻¹)	2.45 ± 0.27	2.47 ± 0.31	2.48 ± 0.30
术后血钙/(mmol · L ⁻¹)	1.78 ± 0.14	1.74 ± 0.15	1.95 ± 0.15
手术时间/min	107.27 ± 20.39	112.33 ± 30.97	123.79 ± 19.89
住院时间/d	4.47 ± 0.64	4.53 ± 0.51	4.64 ± 0.74

甲状旁腺,术后 PTH 未下降至正常(93.3%);组Ⅱ术后共切除异常甲状旁腺 60 枚,甲状腺组织 3 枚,脂肪 5 枚(100%);组Ⅲ共切除 54 枚甲状旁腺,有 2 例患者术中切除 3 枚甲状旁腺与 1 枚甲状腺腺瘤,术后 PTH 未下降至正常(85.7%),其中 1 例患者术后同位素扫描显示胸骨后有异位的甲状旁腺。其余患者均切除了 4 枚腺体,同时切除甲状腺组织 2 枚。术后所有异常甲状旁腺标本均诊断为甲状旁腺增生。

2.4 术中同位素放射量结果

如表 2 所示,组Ⅰ、组Ⅱ、组Ⅲ的术中所测甲状旁腺的同位素放射量占背景的比例分别为(144.7±23.5)%、(154.1±28.3)%、(152.7±25.9)%,三者均显著高于背景放射量,差异无统计学($P>0.05$)。组Ⅰ、组Ⅱ、组Ⅲ所测的甲状旁腺体外放射量占背景的比例分别为(48.1±15.3)%、(55.4±25.6)%、(52.0±24.1)%,均超过背景计数的 20%,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。所有旁腺的体外放射量均大于背景的 20%。术中所有甲状旁腺组织放射量均大于背景的放射量。

3 讨论

3.1 继发性甲状旁腺功能亢进的现状

继发性甲状旁腺机能亢进是维持性血液透析患者常见的严重并发症之一,主要表现为钙磷代谢紊乱、异位钙化、骨折等,严重影响患者的生活质量及生存时间。由于引发此疾病的终末期肾脏病治疗手段的不断提高与改进,故此类患者的数量也是逐年增加。有文献报道全中国约有 38 万肾功能衰竭患者接受血液净化或腹膜透析治疗,据统计大约有 67%的终末期肾脏病患者经血液净化治疗后具有不同程度的甲状旁腺机能亢进,药物治疗对严重的继发性甲状旁腺机能亢进患者,特别是合并高钙高磷血症和异位钙化患者,效果不佳。而甲状旁腺切除术是解决严重的药物治疗无效的 SHPT 的有效手段,能明显缓解临床症状,是国内外公认的治疗手段^[1-2]。

3.2 继发性甲状旁腺功能亢进的手术方法和新进展

甲状旁腺是成对的内分泌器官,数目从 2 个到 6 个不等,多数人有 4 个腺体。独特的胚胎发育与鳃囊的解剖基础决定了甲状旁腺的位置多变。继

发性甲状旁腺功能亢进的患者要切除颈部所有的甲状旁腺才能达到理想的治疗效果。因此,手术难度往往较大。

近年来纳米碳作为淋巴结示踪剂开始应用于临床,广泛用于乳腺癌、胃癌、结肠癌的淋巴结染色和淋巴结清扫术中。纳米碳混悬注射液由颗粒直径为 150 nm 的纳米级碳颗粒组成,因毛细血管的内皮细胞间隙为 20~50 nm,而毛细淋巴管的内皮间隙为 120~500 nm 且基膜发育不完全,纳米碳可迅速进入毛细淋巴管而不进入血管,同时巨噬细胞吞噬纳米碳颗粒后进入淋巴结,两方面的共同作用促使纳米碳滞留聚集到淋巴结,使淋巴结显影黑染,在手术当中可以从影像学的角度区别甲状腺结节、淋巴结与甲状旁腺组织。

1995 年 Martinez 首次描述了应用 γ 探测器对注射^{99m}Tc-MIBI 的甲状旁腺亢进患者行术中探查。1997 年 Norman 和 Chheda 报导了 15 例^{99m}Tc-MIBI 引导的甲状旁腺微创手术取得成功。从此,^{99m}Tc-MIBI 引导的甲状旁腺切除术逐渐用于临床^[3-7]。

^{99m}Tc-MIBI 引导的甲状旁腺切除术是利用甲状腺和机能亢进的甲状旁腺对^{99m}Tc 浓聚后在清除速率上的差别进行分辨。随着时间的推移,正常情况下甲状腺对其清除速率较甲状旁腺清除速率快,而亢进的甲状旁腺摄取显像剂比值逐渐增大、清除速率减慢,从而甲状旁腺得以显像,此时利用核素探针在以甲状腺为背景的术野探测,当术中组织放射性计数大于背景值时即可辅助定位甲状旁腺。利用甲状旁腺在体外放射值较高,我们可以进一步辨认切除组织的种类,即可以从甲状旁腺机能亢进性的角度来术中寻找旁腺。

术中利用^{99m}Tc-MIBI 是一类功能性辨别的定位,而如果使用纳米碳显像负显像先将甲状旁腺从颜色外观上与周围组织区别开来,进而再使用同位素^{99m}Tc-MIBI 的技术希望可以提高定位甲状旁腺的成功率和准确率。低剂量(1mCi)^{99m}Tc-MIBI 结合纳米碳对甲状旁腺的定位研究其意义在于可以同时对于甲状旁腺有形态上和功能上的术中同步定位,同时低剂量的^{99m}Tc-MIBI 在国外也在起步研究阶段^[8-11],其可以在保证定位效果的前提下,降低对医生和患者的辐射危害,改善国内甲状旁腺同位素

表 2 3 组术中同位素放射量对比

	组Ⅰ	组Ⅱ	组Ⅲ
甲状旁腺体内放射量占背景的百分率/%	144.7±23.5	154.1±28.3	152.7±25.9
体外放射量大于背景 20%的数量	59/59	60/60	54/54
甲状旁腺体外放射量占背景的百分率/%	48.1±15.3	55.4±25.6	52.0±24.1

的诊疗常规,为其今后的发展打下基础。

3.3 纳米碳结合 ^{99m}Tc -MIBI对继发性甲状旁腺手术的定位价值

在我们的早期研究中已经初步验证了 ^{99m}Tc -MIBI在甲状旁腺手术中的作用^[12-13]。在我们的这次研究中主要是为了探讨低剂量 ^{99m}Tc -MIBI是否可以达到相同的术中指导效果,以及探索术中应用纳米碳混悬液定位甲状旁腺的临床意义。因此我们将44例患者随机分为3组,组Ⅰ和组Ⅱ均表现出了较高的手术成功率,组Ⅰ术后有1例患者PTH未下降至正常,组Ⅲ有2例患者术后PTH未下降至正常,其中1例患者术后发现了胸骨后异位的甲状旁腺增生。组Ⅰ与组Ⅱ术后PTH和血钙与组Ⅲ相比均差异有统计学意义,表明纳米碳结合 ^{99m}Tc -MIBI的术中引导比单纯使用 ^{99m}Tc -MIBI可以对手术提供更大帮助。术中注射了纳米碳的甲状腺和淋巴结均被染成深蓝色,而甲状旁腺则表现为黄色,此时使用探针探查甲状旁腺的放射量可以大大提高定位的准确率,避免盲目的探查。与此同时,术中应该正确掌握注射的点和剂量以免污染术野。

我们的前期研究中已经再次证明体内放射量与周围组织的差异可以在术中帮助手术医生区别旁腺、甲状腺及脂肪等组织。异常的甲状旁腺的体外放射量均大于背景计数的20%,而甲状腺、淋巴结以及脂肪等均明显小于背景的20%^[13]。本次研究中,虽然采用低剂量 ^{99m}Tc -MIBI的患者术中的同位素放射量更容易受到背景放射量的影响,但是,组Ⅰ(低剂量 ^{99m}Tc -MIBI)术中甲状旁腺体内同位素放射量与组Ⅱ相比并无明显差异,表明术中采用探测器可以同样有效地辨别甲状旁腺和周围的组织。而且所有的甲状旁腺体体外放射量均符合“20%规律”^[14],而体内放射量均大于背景放射量,因此,我们认为低剂量 ^{99m}Tc -MIBI仍然对手术中定位甲状旁腺有一定的指导意义,而且其术前预先给药的时间较短,更方便手术间的衔接和管理^[11]。

继发性肾性甲状旁腺功能亢进的发病率逐年提升,其相应的治疗规范也应被大家所重视。我们认为术前的超声和SPECT检查对其手术的定位是很有帮助的,术中除了探测甲状旁腺的常规解剖部位外也应注意一些异位的腺体,比如胸腺、食管周围、气管食管沟等。术中应用(10 mCi和1 mCi)同位素均可以有效地定位功能亢进的旁腺,其放射量明显高于周围背景,从而区分旁腺组织,而纳米碳的应用可以从颜色上来排除甲状腺组织和淋巴结,对提高手术成功率也有一定的帮助。

综上所述,纳米碳结合 ^{99m}Tc -MIBI对继发性甲状旁腺手术有重要的定位价值,而低剂量的 ^{99m}Tc -MIBI可以减低患者的费用、降低辐射,同时可以达到相同的应用结果。

参考文献

- [1] SLATOPOLSKY E, BOWN A, DUSSO A. Role of phosphorus in pathogenesis of secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37:S54-S57.
- [2] 孙鲁英,王梅.终末期肾脏病患者钙磷代谢及甲状旁腺激素水平的临床分析[J]. *北京大学学报*, 2005, 37(2):147-150.
- [3] AGHA A. Recurrence of secondary hyperparathyroidism in patients after total parathyroidectomy with autotransplantation: technical and therapeutic aspects[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269:1519-1525.
- [4] MURPHY C, NORMAN J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy[J]. *Surgery*, 1999, 126:1023-1028.
- [5] GOLDSTEIN R E, BILLHEIMER D, MARTIN W H, et al. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement[J]. *Ann Surg*, 2003, 237:722-730.
- [6] RUBELLO D, GIANNINI S, MARTINI C, et al. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60:134-138.
- [7] CAYO A, CHEN H. Radioguided reoperative parathyroidectomy for persistent primary hyperparathyroidism[J]. *Clin Nucl Med*, 2008, 33:668-670.
- [8] FUJII T, YAJIMA R, YAMAGUCHI S, et al. Could the eZ-SCOPE AN gamma camera replace intraoperative measurement of iPTH for PHPT[J]? *Int Surg*, 2012, 97: 99-103.
- [9] FERRETTI A, CHONDROGIANNIS S, MARCOLONGO A, et al. Phantom study of a new hand-held γ -imaging probe for radio-guided surgery[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34: 86-90.
- [10] CHEN J, ZHOU Q Y, WANG J D. Comparison between subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: a meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47: 643-651.
- [11] GENCOGLU E A, AKTAS A. The efficacy of low and high dose (^{99m}Tc -MIBI) protocols for intraoperative identification of hyperplastic parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2014, 33:210-214.
- [12] CHEN J, WANG J D. Radioguided parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35: 391-397.
- [13] 陈隽,王家东. 甲状旁腺及其周围组织在 ^{99m}Tc -MIBI引导的甲状旁腺切除术中放射性差异的研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(9):739-742.

(收稿日期:2016-05-11)