

甲状旁腺自体荧光显影在腔镜甲状腺手术中的临床应用*

孙军¹ 郭林政¹ 康嘉明¹ 陶燕萍¹ 王箭云¹

[摘要] **目的:**探讨近红外线自体荧光显影技术在腔镜甲状腺手术中识别保护甲状旁腺的应用价值。**方法:**选取2022年5月—2023年2月在桂林市人民医院甲状腺乳腺血管外科接受腔镜甲状腺手术患者158例,应用内窥镜荧光摄像系统在腔镜甲状腺术中全程监测自体荧光显影的甲状旁腺共214枚,其中对术中不能原位保留需做自体移植或解剖不能明确为甲状旁腺组织的前15例患者钳取部分送快速冷冻病理,确定是否为甲状旁腺。**结果:**术中不能原位保留需做自体移植或解剖不能明确为甲状旁腺组织的前15例患者中,自体荧光显影甲状旁腺为23枚,病理确诊甲状旁腺21枚,2枚为脂肪组织,准确率为91.30%;158例患者术后2h血钙较术前下降($P < 0.05$),术后5d血钙较术前下降($P < 0.01$),术后5d血钙较术后2h稍回升,但差异无统计学意义($P > 0.05$);同时比较甲状旁腺激素(PTH),术后2hPTH较术前PTH下降明显($P < 0.01$),术后5dPTH较术前下降($P < 0.01$),但较术后2hPTH升高($P = 0.001$)。**结论:**腔镜甲状腺手术中,应用近红外线自体荧光显影技术可帮助外科医生快速识别、保护甲状旁腺,降低永久性甲状旁腺功能减退的发生率。结合自体荧光显影、腔镜放大的视觉解剖识别、术中冷冻病理检查“三位一体”的方法,可提高甲状旁腺识别的成功率。

[关键词] 甲状旁腺;腔镜甲状腺手术;近红外线自体荧光显影

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.014

[中图分类号] R736.1;R581 **[文献标志码]** A

Clinical application of parathyroid autofluorescence imaging in endoscopic thyroid surgery

SUN Jun GUO Linzheng KANG Jiaming TAO Yanping WANG Jianyun

(Department of Thyroid Breast Vascular Surgery, Guilin People's Hospital, Guilin, 541002, China)

Corresponding author: WANG Jianyun, E-mail: wangjianyun201314@163.com

Abstract Objective: To investigate the application value of near-infrared autofluorescence imaging in identifying and protecting parathyroid glands in endoscopic thyroid surgery. **Methods:** From May 2022 to February 2023, 158 patients who underwent endoscopic thyroid surgery in the Department of Thyroid and Breast Vascular Surgery of Guilin People's Hospital were selected. The endoscopic fluorescence camera system was used to monitor the parathyroid glands under autofluorescence during endoscopic thyroid surgery. A total of 214 pieces were collected, among which the first 15 cases that could not be preserved in situ during the operation needed to be auto-transplanted or the tissue clamped parts that could not be clearly identified as parathyroid glands were sent to fast-frozen pathology to determine whether they were parathyroid glands. **Results:** Among the first 15 patients who could not be preserved in situ during the operation or whose anatomy could not be clearly defined, 23 parathyroid glands were detected by autofluorescence imaging, 21 parathyroid glands were confirmed by pathology, and 2 were adipose tissue, with an accuracy rate of 91.30%; 158 patients underwent surgery Blood calcium decreased 2 hours after operation compared with preoperative blood calcium ($P < 0.05$), decreased blood calcium 5 days after operation compared with preoperative blood calcium ($P < 0.01$), and increased slightly 5 days after the operation compared to blood calcium 2 hours after the operation, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); while comparing parathyroid hormone (PTH), PTH at 2 hours after operation decreased significantly compared with PTH before operation ($P < 0.01$), and PTH at 5 days after operation compared with PTH before operation PTH also decreased ($P < 0.01$), but increased compared with PTH 2 hours after operation ($P = 0.001$). **Conclusion:** In laparoscopic thyroid surgery, the application of near-infrared autofluorescence imaging technology can help surgeons quickly identify and protect parathyroid glands, and reduce the incidence of permanent hypoparathyroidism. Combining autofluorescence imaging, visual anatomy recognition under magnification of laparoscope, and

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费课题(No:Z20200640)

¹桂林市人民医院甲状腺乳腺血管外科(广西桂林,541002)

通信作者:王箭云,E-mail:wangjianyun201314@163.com

引用本文:孙军,郭林政,康嘉明,等.甲状旁腺自体荧光显影在腔镜甲状腺手术中的临床应用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(10):832-836. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.014.

intraoperative frozen pathological examination "trinity" method can improve the success rate of parathyroid gland recognition.

Key words hypoparathyroidism; laparoscopic thyroid surgery; near-infrared autofluorescence imaging

近年来,全球范围内,甲状腺癌发病率逐年上升^[1-2],据我国肿瘤登记中心数据显示^[3],我国甲状腺癌将以每年 20% 速度持续增长。据报道^[4-6],我国甲状腺术后暂时性和永久性甲状旁腺功能减退的发生率为 6.9%~65.0% 和 0~13%,特别是永久性甲状旁腺功能减退,需长期补充维生素 D 及钙剂,出现抽搐、麻木症状,甚至出现惊厥、心跳停止,危及生命。故识别和保留甲状旁腺功能成为每一个甲状腺外科医生的关注重点。近红外线自体荧光显像技术是近年来发展的新型甲状腺旁腺定位技术,既往报道^[7-8]常为传统开放手术下的甲状旁腺自体荧光显影,但极少见腔镜下的甲状旁腺近红外线自体荧光定位的报道。本研究对 158 例行腔镜甲状腺手术的患者术中全程实时进行甲状旁腺近红外线自体荧光显影,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 5 月—2023 年 2 月在我院甲状腺乳腺血管外科接受腔镜甲状腺手术患者的临床资料。本研究通过我院医学伦理委员会批准。资料完整的手术患者共 158 例,其中 67 例单侧甲状腺癌行甲状腺单侧腺叶切除+中央区淋巴结清扫术,28 例甲状腺癌合并结节性甲状腺肿行甲状腺单侧腺叶切除+中央区淋巴结清扫术+对侧次全切除术,17 例结节性甲状腺肿行双侧甲状腺次全切除术,12 例结节性甲状腺肿行甲状腺单侧次全切除术,7 例结节性甲状腺肿行甲状腺单侧近全切除术,13 例甲状腺癌行甲状腺双侧腺叶切除+中央区淋巴结清扫术,5 例结节性甲状腺肿行甲状腺单侧近全切除术+对侧次全切除术,9 例甲状腺癌合并结节性甲状腺肿行甲状腺单侧腺叶切除+中央区淋巴结清扫术+对侧部分切除术。

1.2 方法

1.2.1 显像系统 腔镜自体荧光系统为内镜荧光摄像系统 OPTO-CAM2100;荧光光源采用的 LED 双光源,一个为白光光源,另一个为 805 nm 近红外光(激发光)光源,摄像系统捕捉 835 nm 荧光信号处理成像。

1.2.2 手术方法 术中显影 158 例手术由具有丰富的腔镜甲状腺手术经验的同一手术团队完成,均采用全乳晕入路,腔镜近红外线自体荧光系统术中全程实时监测,术中荧光增益值设置为 25,手术时关闭手术无影灯,未关闭手术室照明灯,在内镜的

多模荧光模式下甲状旁腺特征性荧光表现为 3 个小图:屏幕左上图显影为绿色,左中图为荧光白色,左下图表现为蓝色。对术中不能原位保留需做自体移植或解剖不能明确为甲状旁腺组织的前 15 例患者钳取部分送快速冷冻病理,确定是否为甲状旁腺,此类标本离体后,在体外再次用腔镜近红外线荧光系统检测标本,以免误切甲状旁腺。

1.3 统计学方法

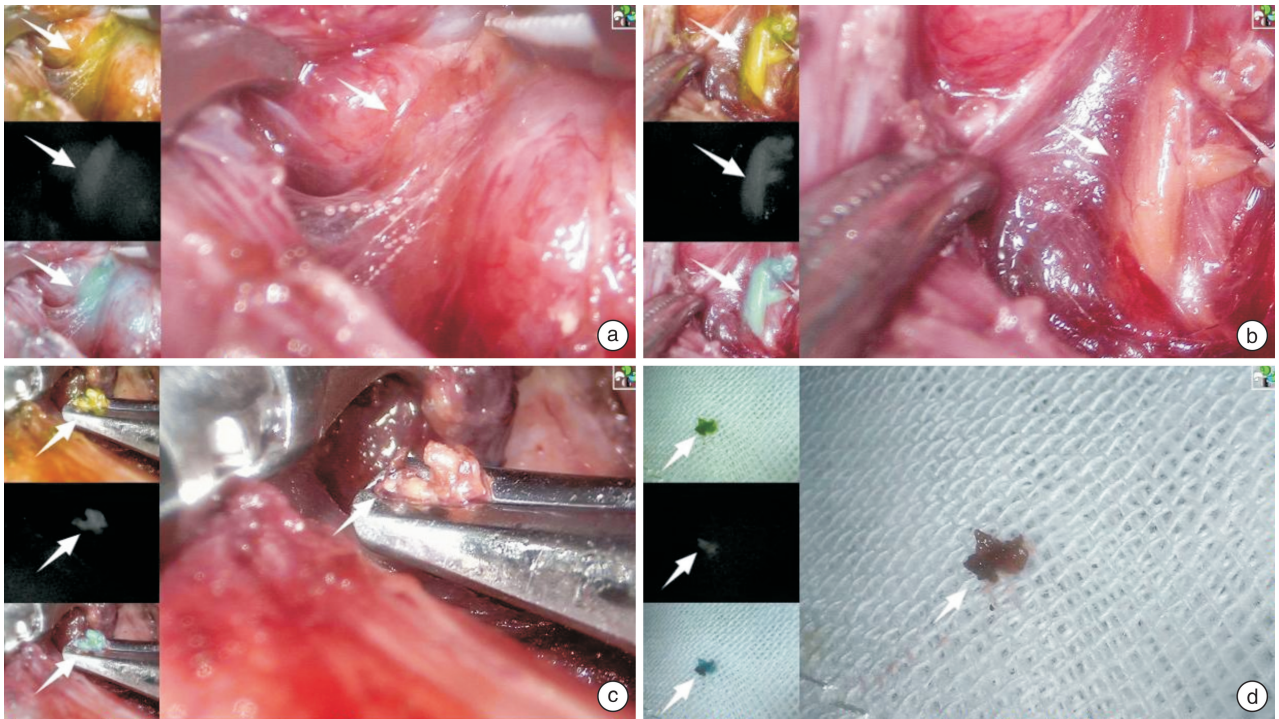
采用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析,计量资料经 Shapiro-Wilk(S-W)检验符合正态分布,采用 *t* 检验。

2 结果

158 例患者中腔镜近红外线自体荧光系统识别共找到 214 枚甲状旁腺,其中不能原位保留需做自体移植或解剖不能明确为甲状旁腺组织的前 15 例患者,该系统识别 23 枚甲状旁腺,病理确诊甲状旁腺 21 枚,2 枚为脂肪组织,准确率为 91.30%。158 例患者术后 2 h 血钙较术前下降($t=2.609, P=0.012$),术后 5 d 血钙较术前下降($t=5.340, P<0.001$),术后 5 d 血钙较术后 2 h 稍回升,但差异无统计学意义($t=0.495, P=0.623$);同时比较甲状旁腺激素(PTH),术后 2 h PTH 较术前下降明显($t=7.341, P<0.001$),术后 5 d PTH 与术前 PTH 比较同样下降($t=5.177, P<0.001$),但较术后 2 h PTH 升高($t=-3.559, P=0.001$)。见表 1。

3 讨论

腔镜甲状腺手术中甲状旁腺功能保护一直以来都受到甲状腺外科医生的重点关注,但即使这样,仍有一定误切率^[9]。由于甲状旁腺的形态、大小、色泽、数目及位置均有差异,导致术中识别有一定的困难,才时有误切的发生,故为提高识别和保护甲状旁腺,临床上采用多种技术来识别定位,包括术前甲状旁腺彩超,颈部 CT/MRI、^{99m}Tc-MIBI 等检查,但由于术前检查较难定位正常甲状旁腺,故术中实时、准确、无创的识别甲状旁腺尤为重要,术中纳米碳负显影^[10-11]、放射性核素^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈标记^[12]、吡啶菁绿^[13-14]、亚甲蓝输注^[15]、5-氨基乙酰丙酸荧光显影^[16]等均有助于术中甲状旁腺定位,但术中显影技术需注射染料,染色周围组织,会影响手术精细化操作及甲状旁腺的辨识度,且易受到局部血运和瘢痕的影响,有一定时效性,难以满足可重复、实时监测的临床要求。



a:分离前;b:分离后;c:钳取后腹腔内影像;d:离体后荧光影像。

图 1 术中不同时段甲状旁腺显影图

表 1 不同手术方式的手术前后血钙与 PTH 的比较

手术方式	数量	甲状旁腺 数目/枚	血钙/mmol/L			PTH/pg/mL		
			术前	术后 2 h	术后 5 d	术前	术后 2 h	术后 5 d
单侧腺叶切除术	67	104	2.23~2.58	2.01~3.41	2.03~2.41	25.3~66.50	13.22~63.30	14.60~70.17
单侧腺叶切除+对 侧次全切除术	28	47	2.10~2.58	2.02~2.87	2.32~2.90	33.40~56.90	7.55~52.11	25.34~45.70
双侧腺叶次全切除 术	17	9	2.17~2.56	2.11~2.58	2.14~2.67	28.30~54.70	25.40~50.70	34.60~45.30
单侧腺叶次全切除 术	12	4	2.15~2.76	2.24~2.39	2.29~2.33	36.70~52.90	33.45~53.40	37.90~44.67
单侧腺叶近全切除 术	7	4	2.15~2.41	2.02~2.34	2.26~2.38	30.30~38.80	20.56~35.60	25.19~43.20
双侧腺叶切除术	13	37	2.19~2.43	1.91~2.37	2.00~2.27	34.10~54.60	5.52~43.14	10.34~44.68
单侧近全切除术+ 对侧次全切除术	5	5	2.21~2.32	2.13~2.21	2.11~2.23	32.40~45.70	16.73~50.12	26.85~51.40
单侧腺叶切除+对 侧部分切除术	9	4	2.24~2.48	2.05~2.54	2.03~2.47	33.60~65.70	23.71~55.55	32.23~72.91

2006 年 Das 等^[17]首次发现近红外线照射甲状旁腺后,组织有 800~900 nm 的自体荧光出现,相比甲状腺、淋巴、脂肪等周围组织,甲状旁腺发出的近红外线更强,2011 年 Paras 等^[18]研究发现在波长 785 nm 的近红外线激发下,可发出峰值为 822 nm 的荧光特征,本研究采用欧谱曼迪内镜荧光摄像系统,该系统发出白光和 805 nm 近红外线(激发光)2 种光源,在该近红外线激发甲状旁腺产生 835 nm 荧光,摄像系统处理成像,该荧光系统

有 3 种模式:标准荧光模式、彩色荧光模式、多模荧光模式,本研究采用多模荧光模式,该模式为四图模式,有 1 个主图和 3 个小图,主图为常规内镜白光下显像,3 个小图为荧光图片,该模式既有常规内镜的放大、照明、拓展视野等利于精细化解剖的优点,又能在荧光模式下区分甲状旁腺与周围组织,但需在解剖显露甲状旁腺的条件下,近红外线照射甲状旁腺才能激发荧光显影,本研究 158 例患者中共找到 214 枚甲状旁腺,其中术中不能原位保

留需做自体移植或解剖不能明确为甲状旁腺组织的前 15 例患者共找到 23 枚自体荧光结节,21 枚术中冷冻确诊为甲状旁腺,准确率 91.30%,低于国内报道的传统开刀手术的 100%^[19],另外 2 例为脂肪组织,出现 2 例假阳性考虑与镜头距离目标组织太近有关,并且该荧光模式容易受到组织热量影响,据本手术组观察,只要镜头距离超声刀或电刀烧灼过的组织比较近,均会出现荧光显影现象。对于如何减少假阳性,我们采用“三位一体”方法:自体荧光显影、腔镜放大下的视觉解剖识别、术中冷冻病理检查,可快速、准确完成甲状旁腺的检出。在腔镜多模荧光模式下,我们目前观察未见转移性淋巴结或正常淋巴结中有自体荧光显影现象,可避免误将淋巴结当作甲状旁腺移植的情况发生,自体荧光显影可作为实时确认甲状旁腺的可靠方法。在腔镜的荧光模式实时显影下,入组的 158 例患者,我们还发现一枚 2 mm×3 mm 大小的甲状旁腺,腔镜非荧光模式下的放大情况下肉眼无法分辨为甲状旁腺,但荧光腔镜提示为甲状旁腺,并获得病理检查证实,体现出了腔镜近红外线自体荧光显影系统的优越性。

本研究入组的 158 例患者术后 2 h 和术后 5 d PTH 均较术前下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$),158 例手术中有 108 例至少行单侧腺叶切除术+淋巴结清扫术,由于甲状旁腺数目和位置的变异,只要行单侧腺叶切除术+淋巴结清扫术,由于手术操作对甲状旁腺血运的影响,均有导致暂时性甲状旁腺功能减退的可能,随着术后甲状旁腺血运的恢复,甲状旁腺功能也随着恢复,术后 5 d 的 PTH 较术后 2 h 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),并且该 158 例患者术后 5 d PTH 绝大多数恢复正常,避免了永久性甲状旁腺功能减低的发生。另外,该研究发现术后 2 h 血钙较术前稍下降,考虑与术后暂时性的甲状旁腺功能减退有关,术后通过补充钙剂维生素 D,及术后甲状旁腺功能的恢复,术后 5 d 的血钙较术后 2 h 升高,差异无统计学意义($P > 0.05$),但仍较术前血钙仍稍有下降,因为影响血钙浓度因素除了甲状旁腺激素稍减退的原因,还有患者通过饮食补充量不足等原因。

综上所述,根据甲状旁腺在近红外光谱中产生自体荧光的特性^[20-21],应用内镜荧光摄像系统,更能实时、精准、无创、快速找到甲状旁腺,而且这项技术风险很低,不需要染色对比剂,不改变手术流程,无须关闭手术灯光,不延长手术时间,也不涉及对组织的有害辐射^[22-23],尤其对于缺乏手术经验的外科医生,可缩短识别甲状旁腺的学习曲线。但该技术仍有不足,如该系统镜头对目标组织距离过近或周围组织能量器械烧灼后,可能会出现组织的荧

光显影,仍需结合术者经验,采用“三位一体”方法,在腔镜视野拓展下,精细的解剖结合荧光显影能更好地识别和保护甲状旁腺。鉴于这项技术的快速发展和潜在的临床价值,我们较早开展腔镜下甲状旁腺自体荧光的相关研究,希望能为更多的同行提供一些思路,这将有助于该技术得以广泛应用,帮助更多的外科医生并最终改善患者的治疗效果,让更多患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chang DJ, Leung AM. Who's Going to Manage the Thyroid Cancer? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):e3820-3821.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] 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, 1363.
- [4] 郑建伟, 蔡淑艳, 宋慧敏, 等. 甲状腺全切除术后第一天血清全段甲状旁腺激素水平评估术后发生永久性甲状旁腺功能减退症的价值[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8):E010-E010.
- [5] 张丽, 高太虎. 甲状腺切除术后甲状旁腺功能减退的临床研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(11):790-793.
- [6] 徐国栋, 凌煜玮, 朱江, 等. 甲状腺癌术后迁延性甲状旁腺功能减退风险的列线图预测模型研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(1):24-31.
- [7] 田文, 陈志达, 郗洪庆, 等. 近红外自体荧光显像技术在甲状腺癌根治性手术中辅助甲状旁腺识别应用 1 例报告并文献复习[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(5):591-593.
- [8] 黄俊伟, 郭伟, 张洋, 等. 近红外自体荧光显像在甲状腺癌手术中原位保留甲状旁腺的应用观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(19):1482-1487.
- [9] 倪帮高, 费媛, 王彬, 等. 甲状腺手术中甲状旁腺误切的危险因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(2):152-157.
- [10] Dai JQ, Zhang Y, Yin ZQ, et al. A combined nano-carbon tracer and nano-fluorescence assay for parathyroid misresection reduction in thyroid surgery[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2022, 15(4): 103709.
- [11] Ye Z, Wu K, 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.
- [12] Mushtaq S, Bibi A, Park JE, et al. Recent Progress in Technetium-99 m-Labeled Nanoparticles for Molecular Imaging and Cancer Therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(11):3022.

- [13] Liang TJ, Wang KC, Wang NY, et al. Indocyanine Green Angiography for Parathyroid Gland Evaluation during Transoral Endoscopic Thyroidectomy [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(9):843.
- [14] 王彬彬, 姚廷敬, 周锐, 等. 吲哚菁绿联合亚甲蓝在甲状腺微小乳头状癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(6):543-547.
- [15] Monib S, Mohamed A, Abdelaziz MI. Methylene Blue Spray for Identification of Parathyroid Glands During Thyroidectomy[J]. *Cureus*, 2020, 12(11):e11569.
- [16] Elbassiouny S, Fadel M, Elwakil T, et al. Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 21:71-78.
- [17] Das K, Stone N, Kendall C, et al. Raman spectroscopy of parathyroid tissue pathology[J]. *Lasers Med Sci*, 2006, 21(4):192-197.
- [18] Paras C, Keller M, White L, et al. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands [J]. *J Biomed Opt*, 2011, 16(6):067012.
- [19] Aoyama M, Takizawa H, Yamamoto K, et al. Effects of excitation light intensity on parathyroid autofluorescence with a novel near-infrared fluorescence imaging system: two surgical case reports [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5):1584-1589.
- [20] Kim CH, Seo YS, Kim SW, et al. Identification of Intrathyroidal Parathyroid Gland Using Near-Infrared Autofluorescence and Autotransplantation: Report of Two Cases[J]. *International Journal of Thyroidology*, 2021, 14(1): 55-59.
- [21] 郭飞跃, 耿胜杰, 张静. 甲状旁腺自体荧光显像技术的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(5):397-401.
- [22] Di Marco AN, Palazzo FF. Near-infrared autofluorescence in thyroid and parathyroid surgery [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(Suppl 2):S136-S146.
- [23] Gorobeiko M, Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1):414.

(收稿日期:2023-05-29)

(上接第 831 页)

- [12] 李爽, 刘亭彦, 孙秀梅. 眼性前庭诱发肌源电位影响因素的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(1):141-145.
- [13] 宋新雨, 王林娥. 前庭诱发肌源性电位临床应用进展 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2020, 28(5):596-600.
- [14] 李斐, 庄建华, 陈瑛, 等. 年龄因素对前庭诱发肌源性电位的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(22):1992-1994.
- [15] 杨怡和. 前庭诱发肌源性电位检查的点评[J]. *山东大学耳鼻喉学报*, 2020, 34(5):113-117.
- [16] 傅新星, 刘博. 《前庭诱发肌源性电位的实践:方法、常见错误和临床应用》摘译与解读[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(8):441-445.
- [17] 赵东, 姜子刚. 单侧前庭神经炎急性期患者高频半规管功能测试结果分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(4):289-292.
- [18] 王佩杰, 罗伟. 眼性前庭诱发肌源性电位的研究现状及临床应用[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2015, 23(2):202-206.
- [19] 李斐, 鞠奕, 张甦琳, 等. 前庭神经炎诊治多学科专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(9):985-994.

(收稿日期:2023-04-28)