

甲状腺外科术中甲状旁腺的识别与保护

顾佳磊,王佳峰,赏金标
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:由于甲状旁腺体积小、位置隐秘而且变异多,因此对其术中如何准确识别并保护是影响甲状腺疾病患者术后生活质量的关键。甲状腺外科术中常用的甲状旁腺定位方法包括亚甲蓝染色、5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)荧光检测、 ^{99m}Tc -MIBI 显像、淋巴示踪剂、光学相干断层成像术(OCT)等。通过多种定位手段识别甲状旁腺并对之进行精细化被膜操作可以有效减少甲状旁腺损伤所致的低钙血症的发生。

关键词:甲状旁腺;自体移植;甲状旁腺功能减退症;低钙血症

中图分类号:R736.1 文献标识码:B 文章编号:1004-0242(2015)06-0466-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.06.A007

Identification and Protection of Parathyroid Glands during Thyroid Surgery

GU Jia-lei, WANG Jia-feng, SHANG Jin-biao
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: As the parathyroid with small size, secretive location and variation, accurate identification and protection of parathyroid during surgery plays an important role on the patients' quality of life. The common methods of parathyroid localization during thyroid surgery include methylene blue staining, 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence detection, ^{99m}Tc -MIBI imaging, lymphatic tracer, optical coherence tomography (OCT) etc. A variety of positioning means to identify parathyroid and operating it with meticulous capsular dissection can effectively reduce the occurrence of hypocalcemia induced by parathyroid injury.

Key words: parathyroid gland; autotransplantation; hypoparathyroidism; hypocalcemia

外科在甲状腺疾病尤其是甲状腺肿瘤的治疗中占有重要地位。由于甲状旁腺体积小,数目及位置变异较大,血供脆弱,因此,甲状腺手术中意外切除甲状旁腺或损伤其血供而造成甲状旁腺功能减退并不少见。文献报道,暂时性甲状旁腺功能减退在甲状腺手术中的发生率为6.9%~46%^[1],而永久性甲状旁腺功能低下的患者约占0.5%~2%^[2],该术后并发症的发生与疾病类型、手术方式以及术者经验等因素有关。20世纪90年代以来,甲状腺癌在所有恶性肿瘤中的发病增长速度已跃居首位,目前已成为女性第五大常见恶性肿瘤。甲状腺全切和中央区淋巴结清扫是甲状腺癌经常采用的手术方式,而这也被认为是甲状旁腺功能低下发生的最重

要风险因素,因此在术中对甲状旁腺准确识别并积极保护,这对患者术后生活质量的提高具有重要意义,全文对此作一综述。

1 甲状旁腺的解剖

熟悉甲状旁腺解剖位置是甲状腺手术中识别甲状旁腺的第一步。正常的甲状旁腺呈淡黄色、淡红色或红褐色,形状呈球体、椭球体或扁球体,质地柔软,长5~6 mm,宽3~4 mm,厚2 mm,外周多被脂肪组织包裹。通常甲状旁腺为左右上下两对共4枚。上位甲状旁腺和甲状腺共同起源于第四对咽囊,由于迁移距离短,其位置相对恒定,约80%上位甲状旁腺位于甲状腺叶上极背侧,相当于环状软骨下缘平面,此处紧靠喉返神经入喉处。而下位甲状旁

收稿日期:2015-02-04

基金项目:浙江省医药卫生平台研究计划-骨干人才项目(2012RCA010)

通讯作者:赏金标, E-mail: shjinbiao@sohu.com

腺和胸腺共同起源于第三对咽囊,由于胸腺在降至纵隔的过程中路程较长,因此下甲状旁腺的位置变异较大,可分布于下颌骨至上纵隔的这一区域,但多数位于甲状腺下极附近,喉返神经与甲状腺下动脉交叉处周围 2cm 内。大多数甲状旁腺都由独立的动脉供血,近 80% 甲状旁腺其血供来源于甲状腺下动脉,上、下甲状旁腺动脉分别起自于甲状腺下动脉上行支、下行支;约 20% 甲状旁腺其血供来源于甲状腺上动脉后支或甲状腺最下动脉。这些纤细的血管对牵拉分离等刺激较敏感,从而导致痉挛影响供血。

2 手术操作技术

尽可能避免损伤甲状旁腺需要甲状腺外科医师具有良好的解剖学功底和精湛的手术技术。手术的关键在于良好的暴露,仔细的止血,识别甲状旁腺的能力,避免甲状旁腺及其血管蒂的热损伤。精细化被膜操作被认为是甲状腺手术中保护甲状旁腺最关键也是最有效的技术,所谓精细化被膜操作是指紧贴固有被膜游离甲状腺以保留甲状旁腺及其血供^[3]。分离结扎甲状腺中静脉后,翻起甲状腺背面,打开甲状腺外科被膜,仔细辨认甲状旁腺及其血管蒂。上甲状旁腺位置相对恒定,较易辨认,下甲状旁腺位置多变,但最常见于甲状腺下极附近。辨认出甲状旁腺后,轻轻提起其游离缘被膜,暴露与甲状腺之间的间隙,顺此间隙游离甲状旁腺至其血管蒂。处理甲状腺上极血管时,应细致解剖,紧贴腺体分束结扎,尽量保留上动脉后支主干,确保甲状腺上动脉到上位甲状旁腺的终末支不受损伤。处理甲状腺下动脉时,应贴近甲状腺结扎甲状腺下动脉的分支,避免结扎甲状腺下动脉主干,发现下动脉上行支时,应予以保留,从而保留甲状旁腺血供。Shaha 等^[4]报道了 600 例患者采用了精细化甲状腺手术,结果仅有 2 例发生了暂时性甲状旁腺功能低下,且无一例发生永久性甲状旁腺功能低下。此外,不少学者还提倡借助放大镜和显微外科技术进行甲状腺手术,可以更好地识别甲状旁腺及其血供。

3 甲状旁腺自体移植

尽管“精细化被膜操作”使甲状旁腺损伤的概率

大大下降,但由于解剖因素,甲状旁腺意外切除和血供破坏仍难以完全避免,尤其是在甲状腺癌手术中需行中央区淋巴结清扫时,既要保证清扫的彻底性,又要保留甲状旁腺(尤其是下极旁腺)的血供常常十分困难。对意外切除和血供破坏的甲状旁腺,补救的方法是对其进行自体移植。早在一个世纪前,甲状旁腺自体移植就应用于临床,被认为是甲状腺和甲状旁腺外科发展史的一个突破性进展。按手术时机,自体移植分为即时自体移植和延时自体移植,甲状腺手术中的甲状旁腺移植一般采用即时自体移植。文献报道的移植方法有多种,最常见的是种植法和注射法。种植法是指将甲状旁腺剪成厚度不超过 1mm 的薄片,钝性分离移植部位肌束形成“口袋”,用镊子将腺体种植于“口袋”中。注射法是将甲状旁腺在 1~2ml 平衡盐溶液中剪成直径 $\leq 0.5\text{mm}$ 的碎粒,制成组织悬液吸至 2ml 或 5ml 注射器中,注射器接大口径钝性针头,然后注射于移植部位^[5]。种植法操作方便快捷,较常采用,但在分离肌肉时可能会导致血肿形成,从而影响移植植物存活。而注射法制作的组织悬液中的腺体碎粒更加细小,在注射时不会产生肌肉切割和出血,相对更加可靠。Lo 等^[6]分析了 271 例全甲状腺切除患者,术中常规对意外切除或血供阻断的甲状旁腺进行自体移植,最终 98 例患者进行了自体移植,结果显示,移植组暂时性甲状旁腺功能低下发生率高于未移植组(21.4% vs 8.1%)。然而,未移植组有 5 例患者出现永久性甲状旁腺功能减退,而自体移植组无永久性甲状旁腺功能低下发生。因此,可以看出甲状旁腺自体移植虽不能降低暂时性甲状旁腺功能低下的发生率,但可以有效降低永久性甲状旁腺功能低下的发生。

4 识别和保护甲状旁腺的其他方法

4.1 亚甲蓝染色

亚甲蓝染色用于鉴别甲状旁腺已有较长的历史。1971 年,Dudley 等^[7]首次介绍了术前静脉注射亚甲蓝以辨别甲状旁腺的方法,研究者选取 13 例患者,其中 7 例甲状腺疾病,9 例疑似甲状旁腺肿瘤,1 例甲状旁腺增生,术前 1h 予以静脉注射亚甲蓝,结果预期 68 枚甲状旁腺中,最终共找到并证实 41 枚甲状旁腺,其中包括 28 枚正常甲状旁腺,4 枚增生

的甲状旁腺,9枚甲状旁腺腺瘤。随后多项研究均显示,对于增生的甲状旁腺,静脉注射亚甲蓝的染色率几乎达到100%^[8]。因此,在甲状旁腺机能亢进的外科治疗中,亚甲蓝染色成为定位病变甲状旁腺最有效的方法之一。然而,对于正常甲状旁腺组织,亚甲蓝的染色率各家报道差异很大,其次,亚甲蓝还可能使淋巴结和甲状腺染色^[9]。此外,亚甲蓝也会引起一些副作用,如恶心,血管疼痛,血栓性静脉炎,皮肤和尿液染色。最近一些研究报道了注射亚甲蓝的患者出现神经系统毒性和术后精神状态的改变如毒性代谢脑病^[10,11]。由于上述问题,应用亚甲蓝染色辨认甲状旁腺这一方法的应用受到较大限制。

4.2 荧光检测

5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)是存在于人体中并构成卟啉结构的一种氨基酸。在波长为405nm的紫蓝光线照射下,5-ALA在线粒体中催生出原卟啉IX,其会发生典型的635nm的红色荧光。服用5-ALA后甲状旁腺具有荧光性的机制并不十分明确,这可能与甲状旁腺富含线粒体有关。口服5-ALA后,在紫蓝光下,正常甲状旁腺显示红色荧光,而周围组织如甲状腺、肌肉和脂肪不显示荧光。2001年,Gahlen等^[12]首次报道了在5-ALA荧光引导下成功检测出小鼠的甲状旁腺。随后的动物实验也均证实5-ALA可用于检测小鼠正常和病变甲状旁腺,并且病变的甲状旁腺荧光强度更高。Akasu等^[13]使用5-ALA荧光检测在人体内成功辨认出病变甲状旁腺和正常甲状旁腺。2011年,Suzuki等^[14]将这一方法应用于甲状腺手术中识别甲状旁腺,选取甲状腺良性疾病8例,甲状腺癌5例,术前5h给予口服5-ALA,剂量为20mg/kg,术中用405nm紫蓝光照射手术野;结果显示识别出2枚甲状旁腺的患者有10例,其余3例均只识别出1枚甲状旁腺。提示5-ALA荧光检测方法识别正常甲状旁腺的灵敏度不高。

4.3 伽马探头识别

锝甲氧异腈(99mTc-MIBI)是常用的同位素显像剂,均能被甲状腺和甲状旁腺摄取,但前者对99mTc-MIBI的清除速率快于后者,并且甲状旁腺对99mTc-MIBI的摄取比值随着时间的延长而增大,从而清晰显示甲状旁腺病灶。Dackiw等^[15]研究发现术中应用伽马探头定位99mTc-MIBI标记的病变甲状旁腺,其检测的敏感性较高,并且伽马探头能够识别

离体的甲状旁腺组织。Pederson等^[16]认为正常甲状旁腺的伽马射线指数虽然比病变甲状旁腺低,但仍高于周边组织,因此术中应用伽马探头有可能识别正常甲状旁腺。在小样本的初步研究中,他们给13例甲状腺疾病患者术前静脉注射99mTc-MIBI 10mCi,术中用伽马探头检测甲状旁腺,结果在6例切除的手术标本中检测出甲状旁腺;此外8例原位保留、血供良好的甲状旁腺被伽马探头所识别,但是外科医生肉眼也辨别出了这些甲状旁腺。值得注意的是,在2例甲状腺乳头状癌的中央区淋巴结清扫标本中也检测到伽马射线活动,因此只有经冰冻切片证实的甲状旁腺组织才能自体移植。该研究首次证实伽马探头能够识别99mTc-MIBI标记的正常甲状旁腺。在随后的扩大样本量的研究^[17]中,共纳入54例患者,术前注射10mCi的99mTc-MIBI,结果显示伽马探头成功识别出20例患者的甲状旁腺,其中包括9例原位保留完好无损的甲状旁腺和11例中央区淋巴结清扫标本中的甲状旁腺,术后病理仅检测到1例误切的甲状旁腺。研究者认为此项技术对于需行中央区淋巴结清扫或再次手术的患者更有帮助。从上述研究结果来看,术前注射99mTc-MIBI,术中予以伽马探头识别甲状旁腺的方法有利于检测标本中意外切除的甲状旁腺,而识别原位保留的甲状旁腺与肉眼观察相比似乎并无优势。

4.4 淋巴结示踪剂

近年来,国内有学者在甲状腺癌前哨淋巴结研究过程中发现甲状腺与甲状旁腺拥有各自独立的淋巴管网体系^[18],因此推测采用淋巴结示踪剂有可能可以识别甲状旁腺。张筱骅等^[18]选取10例甲状腺乳头状癌,术中在不损伤甲状腺被膜的情况下对甲状腺注射纳米碳1ml,切除标本后分别送检黑染组织和未染色组织,病理学结果证实黑染组织均为淋巴组织,而未染色组织中甲状旁腺的检出率为95%(19/20)。曾玉剑等^[19]进一步研究纳米炭在甲状腺癌淋巴结清扫时对甲状旁腺的保护价值。80例甲状腺癌患者纳入研究,结果显示:常规组甲状旁腺误切率显著高于纳米碳组(27.5% vs 0, $P<0.005$),并且常规组暂时性甲状旁腺功能低下的发生率显著高于纳米碳组(45% vs 7.5%, $P<0.005$)。Huang等^[20]针对72例甲状腺癌患者进行了一项随机对照研究,结果显示纳米碳组的低钙血症症状发生率显著低于对照组

(8.3% vs 27.8%, $P=0.032$)。因此,纳米碳的应用有助于术中鉴别甲状旁腺及淋巴结组织,有效降低甲状腺癌淋巴结清扫术中甲状旁腺损伤和误切的风险。

4.5 光学相干断层成像术(OCT)

光学相干断层成像术(OCT)^[21]是一种诊断方法,无需固定或染色就能从完整的组织表面获得与组织学一样的图像结果,其结果类似于超声显像,但却是通过光波而不是声波显像,分辨率更高。Conti de Freitas 等^[22]首次描述了正常和病变的甲状旁腺 OCT 图像特征。Ladurner 等^[23]通过对 32 例患者(甲状腺手术、甲状旁腺切除术或淋巴结切除术)术后标本的 OCT 图像与对应的组织学结果进行比较,OCT 识别甲状旁腺的敏感性和特异性分别为 84% 和 94%。因此,OCT 鉴别甲状旁腺的功能有助于甲状腺及甲状旁腺手术的术中决策。由于 OCT 探头尺寸及术中消毒方式的限制,上述研究都是在离体组织中进行的,因此未来 OCT 探头小型化并改善其灭菌模式可以实现在术中对甲状旁腺进行体内“光学活检”,从而做到动态识别并原位保留甲状旁腺。

综上所述,精细化手术操作仍是甲状腺外科中保护甲状旁腺最重要也是最有效的方法,对意外切除或血供破坏的甲状旁腺进行自体移植可降低永久性甲状旁腺功能低下的发生率。目前文献报道了多种术中识别甲状旁腺的辅助方法,从报道结果看,亚甲蓝染色、荧光检测对正常甲状旁腺识别的敏感度并不高,伽马探头有利于识别标本中意外切除的甲状旁腺,关于淋巴结示踪剂的初步研究显示出一定的作用,值得进一步研究。值得提出的是,由于缺乏高质量的随机对照研究显示这些识别甲状旁腺的方法其较常规精细化手术能降低甲状旁腺功能低下的发生率,这些辅助方法在临床上并未常规采用,而外科医师精细化手术操作仍是最重要的。

参考文献:

- [1] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients[J]. *Surgery*, 2003, 133(2): 180-185.
- [2] Costanzo M, Marziani A, Condorelli F, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemic syndrome: predictive value of early PTH. Preliminary results [J]. *Ann Ital Chir*, 2010, 81(4): 301-305.
- [3] Zhang QX, Ye J, Li M. The application of meticulous capsular dissection in thyroid surgery [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 2005, 19(12): 552-553. [张勤修, 叶静, 李满. 甲状腺手术中精细化被膜解剖法的应用[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2005, 19(12): 552-553.]
- [4] Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery[J]. *Am J Otolaryngol*, 1998, 19(2): 113-117.
- [5] Moffett JM, Suliburk J. Parathyroid autotransplantation[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17 Suppl 1: 83-89.
- [6] Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study [J]. *Surgery*, 1998, 124(6): 1081-1086; discussion 1086-1087.
- [7] Dudley NE. Methylene blue for rapid identification of the parathyroids[J]. *Br Med J*, 1971, 3(5776): 680-681.
- [8] Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, et al. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(10): 1345-1351.
- [9] Derom AF, Wallaert PC, Janzing HM, et al. Intraoperative identification of parathyroid glands with methylene blue infusion[J]. *Am J Surg*, 1993, 165(3): 380-382.
- [10] Pollack G, Pollack A, Delfiner J, et al. Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10): 1941-1946.
- [11] Rowley M, Riutort K, Shapiro D, et al. Methylene blue-associated serotonin syndrome: a 'green' encephalopathy after parathyroidectomy[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 88-93.
- [12] Gahlen J, Winkler S, Flechtenmacher C, et al. Intraoperative fluorescence visualization of the parathyroid gland in rats[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(11): 5031-5034.
- [13] Akasu H, Igarashi T, Tanaka K, et al. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid[J]. *J Nippon Med Sch*, 2006, 73(5): 246-247.
- [14] Suzuki T, Numata T, Shibuya M. Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(7): 1462-1466.
- [15] Dackiw AP, Sussman JJ, Fritsche HA Jr, et al. Relative contributions of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism [J]. *Arch Surg*, 2000, 135(5): 550-555; discussion: 555-557.
- [16] Pederson LC, Shapiro SE, Fritsche HA Jr, et al. Potential role for intraoperative gamma probe identification of normal parathyroid glands[J]. *Am J Surg*, 2003, 186(6): 711-717.
- [17] Grubbs EG, Mittendorf EA, Perrier ND, et al. Gamma probe

- identification of normal parathyroid glands during central neck surgery can facilitate parathyroid preservation [J]. Am J Surg, 2008, 196(6):931-935; discussion 935-936.
- [18] Zhang XH, Hao RT, You J, et al. The significance of thyroid lymphography for identifying parathyroid [J]. The Journal of Wenzhou Medical College, 2010, 40(1):31, 35. [张筱骅, 郝儒田, 尤捷, 等. 甲状腺淋巴管造影在鉴别甲状旁腺中的意义[J]. 温州医学院学报, 2010, 40(1):31, 35.]
- [19] Zeng YJ, Qian J, Cheng RC, et al. Study on the application of lymphatic tracer for parathyroid protection during thyroid cancer surgery [J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(11): 1076, 1088. [曾玉剑, 钱军, 程若川, 等. 甲状腺癌术中淋巴示踪剂应用对于甲状旁腺保护作用的研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(11): 1076, 1088.]
- [20] Huang K, Luo D, Huang M, et al. Protection of parathyroid function using carbon nanoparticles during thyroid surgery [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 149(6):845-850.
- [21] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography [J]. Science, 1991, 254(5035):1178-1181.
- [22] Conti de Freitas LC, Phelan E, et al. Optical coherence tomography imaging during thyroid and parathyroid surgery: A novel system of tissue identification and differentiation to obviate tissue resection and frozen section [J]. Head Neck, 2014, 36(9):1329-1334.
- [23] Ladurner R, Hallfeldt KK, Al Arabi N, et al. Optical coherence tomography as a method to identify parathyroid glands [J]. Lasers Surg Med, 2013, 45(10):654-659.

编者按

甲状腺癌是常见的恶性肿瘤之一,目前位居我国癌症发病的第七位,主要发病于女性人群。近年来甲状腺癌的发病呈现快速上升趋势,据全国肿瘤登记中心收集的数据显示,近十年女性甲状腺癌发病年平均增长约 18%,上升幅度位居所有癌症之首,在城市地区位居女性癌症发病的第五位。全国每年女性甲状腺癌发病约 6.7 万例。在浙江杭州等一些地区,甲状腺癌发病率已跃居恶性肿瘤第二位、女性第一位,成为严重影响人民健康、尤其是心理健康的公共卫生问题,社会和学界应加大对甲状腺癌防、治、研工作的重视。

由于甲状腺癌发病率上升过于迅猛,而对甲状腺癌的关注多处于起步阶段;但其病因尚不明确,电离辐射是目前唯一确定的危险因素。其他因素,如家族史、碘摄入过量与不足、BMI 及肥胖等都可能与甲状腺癌的发生有关。我国甲状腺癌发病率的快速上升是否与加碘盐有关尚无结论,需进一步研究证实。但可以肯定的是,甲状腺癌的发病率与临床诊断水平的提高,影像学技术的进步密不可分。韩国自 20 世纪末启动全国癌症筛查计划,将甲状腺癌的筛查纳入医疗保险范畴,导致甲状腺癌的发病率一跃成为女性癌症发病的首位。

甲状腺癌的治疗效果较好,我国甲状腺癌 5 年相对生存率为 73.7%,位居癌症 5 年相对生存率之首,但明显低于发达国家水平,可能与病理分型不同、临床分期偏晚以及医疗水平不均衡相关。同时,由于甲状腺癌总体预后良好,很难开展前瞻性研究。对甲状腺癌的诊治国内外一直处于较为明显的争议中,如全甲状腺切除指征、颈淋巴清扫时机和指征、碘 131 治疗适应证、内分泌治疗作用及标准、微小乳头状癌危险度评判及处理时机、高度恶性甲状腺癌的治疗等。近年来似乎“愈演愈烈”的甲状腺结节和甲状腺癌超声下消融技术将甲状腺癌的诊治争议推向了又一个高点。当然,国内外学者在这方面已做了大量的工作,也取得了一些卓有成效的进展。

本期刊登的 8 篇学术论文针对当前存在的甲状腺癌诊治争议、诊治难点、诊治质量展开了较为深入的讨论,对推动甲状腺癌诊治共识的形成、减少甲状腺癌不规范治疗、改进患者生活质量,具有较高的学术价值。其中甲状腺肿与胃癌危险度相关性研究报告不仅展示了学术研究的创新性,更体现了重视甲状腺疾病、甲状腺癌社会危害度的紧迫性。

面对甲状腺癌快速上升的癌症负担,首先要加大对病因的研究,有的放矢地开展预防措施;提高专业技术人员的诊断技能;加强临床路径管理,提高治愈率,尽可能地降低甲状腺癌造成的疾病负担。