

甲状腺手术中甲状旁腺显影的临床应用进展

郑伟慧, 王可敬

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江省头颈肿瘤转化研究重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要:术中识别甲状旁腺是甲状腺癌手术中重要的外科技术。裸眼识别依靠外科医师的经验。正显影识别主要包括 5-氨基乙酰丙酸、吲哚菁绿、亚甲蓝, 通过全身静脉注射, 副反应严重, 临床未广泛应用。目前临床主要应用纳米碳、米托蒽醌两类负显影识别, 但纳米碳不可降解, 米托蒽醌有细胞毒性, 有待优化性能。新近甲状旁腺自体荧光显影技术兴起, 研究结论尚不一致, 无靶向性, 存在一定假阳性。未来基于荧光技术, 研发特异性的甲状旁腺正显影是发展的重要趋势。

关键词: 甲状旁腺; 显影技术; 甲状腺手术

中图分类号: R730.56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0327-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B013

Research Progress on Imaging Identification of Parathyroid Gland in Thyroid Surgery

ZHENG Wei-hui, WANG Ke-jing

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Key Laboratory of Head & Neck Cancer Translational Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Intraoperative identification of parathyroid gland is an important surgical technique in the thyroid carcinoma operation, and naked eye recognition depends on the experience of surgeons. Positive tone developers, including 5-aminolevulinic acid, indocyanine green and methylene blue, are applied by intravenous injection with serious side effects, and have not been widely used clinically. At present, two negative tone developers including nano-carbon and mitoxantrone are mainly used in clinic; however, nano-carbon is non-degradable and mitoxantrone is cytotoxic, both need to be optimized. The autologous fluorescence imaging of parathyroid gland is an emerging technique, but its application is still controversial, since the technique is not targeting and with a certain false positive rate. Based on fluorescence technique, the specific imaging technique for identification of parathyroid gland is an important direction of development in the future.

Subject words: parathyroid glands; imaging technology; thyroid surgery

甲状腺手术的变革和进步与人类对甲状旁腺的认识和保护密不可分。1879年甲状腺外科先驱 Anton Wölfler 首次描述了甲状腺手术后的手足抽搐现象^[1]。1887年瑞典科学家 Ivar Sandstrom 首次发现人类的甲状旁腺^[2]。直到1963年 Solomon Berson 和 Rosalyn Yalow 发现甲状旁腺与血钙的关系, 并因此获得诺贝尔奖^[3]。至此, 半个多世纪以来, 人们虽已知甲状腺手术可引起甲状旁腺功能受损, 导致血钙

降低, 出现一系列钙紊乱的相关并发症, 但是这一问题至今仍困扰着甲状腺手术医生。

甲状腺手术最主要的群体是甲状腺癌患者。2020年全球甲状腺癌新发病例 58 万余例, 居所有癌症发病率的前 10 位, 居女性癌症发病率的第 5 位^[4]。根据《柳叶刀糖尿病内分泌》杂志统计的全球 25 个国家(地区)的数据, 中国所有主要甲状腺癌的亚型发病率都在增加^[5]。手术是目前治疗甲状腺癌最常见和最有效的治疗手段。甲状腺手术后甲状旁腺功能减退的发生率: 一过性 20%~40%, 永久性 3%~

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY110)

通信作者: 王可敬, E-mail: wangkj@zjcc.org.cn

收稿日期: 2021-12-01; **修回日期:** 2022-01-16

5%^[6-8]。甲状腺手术基数巨大,术中甲状旁腺的保护问题成为迫切需要解决的重要医学问题。本文就甲状腺手术中甲状旁腺的辨识方法作一总结。

1 术者肉眼判断

人甲状旁腺多位于甲状腺背侧,上极旁腺起源于第三咽囊,位置相对固定,下极旁腺起源于第四咽囊,多有变异,平均4枚。甲状旁腺的颜色与其所含的脂肪和血管含量相关,成人一般呈棕黄/红色,年龄越小,颜色越淡,儿童呈粉红色,新生儿透明。甲状旁腺的大小:长、宽、高一一般为3~5 mm×2~4 mm×1~3 mm,重30~40 mg,形状以圆形和椭圆形为主,部分呈长条状^[9]。

术中甲状旁腺主要需要与淋巴结、脂肪进行鉴别。甲状旁腺边缘锐利,有血管纹,质地相对偏软。淋巴结饱满,圆润,蚕豆状,易出血,质地中等。脂肪无固定形状,无血管纹,无出血。单纯的脂肪与甲状旁腺鉴别容易,但甲状旁腺表面常覆盖脂肪增加了鉴别难度。在生理盐水中脂肪上浮,淋巴结下沉,甲状旁腺一般下沉,但脂肪含量高时,可以上浮^[9]。

术者除了根据甲状旁腺的颜色、质地等判断外,可以结合上极旁腺80%双侧对称、旁腺血供主要来自甲状腺下动脉来判断。下极旁腺由于在胚胎发育过程中,同胸腺共同迁移,下颌角至心包均可能出现,增加了肉眼识别难度。术者术中的甲状旁腺肉眼正确判断需要长期的外科经验积累。

2 术中染色剂应用

2.1 正显影剂

甲状旁腺的术中正显影剂,主要包括5-氨基乙酰丙酸(5-amino-4-oxopentanoic acid, 5-ALA)、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、亚甲蓝等。5-ALA应用方面,Takeuchi等^[10]报道了29例行颈部甲状旁腺或甲状腺手术的患者,术前口服5-ALA,剂量20 mg/kg,术中蓝色照射,波长405 nm,线粒体内产生原卟啉IX,产生红色荧光,波长635 nm,可以比较明显地识别甲状旁腺。Suzuki等^[11]报道了13例(良性8例,恶性5例)应用同样的口服5-ALA的方法,术中可以区别甲状旁腺、肌肉和脂肪。但5-ALA的光毒性,肝功

能受损,恶心、呕吐等副反应,限制了其临床应用。

ICG是美国食品和药物管理局批准临床使用的第一个荧光剂,半衰期短,约3~5 min,从胆汁中快速排泄。2014年,Suh等^[12]以狗为研究对象,研究不同ICG静脉剂量(12.5~100 μg/kg),通过电荷耦合装置记录血管内ICG荧光(λ=835/45 nm),近红外下评估不同ICG剂量注射后的荧光成像。结果发现荧光峰值时间与ICG浓度无关,荧光强度与ICG剂量增加至25 μg/kg呈正相关。最佳观察时间为(50.2±2.0) s,在(106.7±5.8) s时,甲状旁腺失去了大部分荧光。Suh的研究为ICG在人体的应用提供了剂量指导。2017年,Yu等^[13]报道了甲状腺腔镜机器人术中应用ICG,入组22例甲状腺癌患者,ICG组的甲状旁腺误切率低于对照组。2020年,费媛等^[14]报道了60例甲状腺癌术中ICG的应用,ICG应用组术后一过性甲状旁腺功能降低发生率低于对照组,永久性甲状旁腺功能降低的发生率两组差异无统计学意义。ICG术中还可观察甲状旁腺的血供情况,其在甲状旁腺的显影中有一定应用价值,但ICG无特定靶向性,甲状腺也具有荧光,而且ICG荧光持续时间短,术中需要多次注射,无法在自然光的明场下观察,也存在碘过敏等,从而限制了其应用,尤其是在甲状腺的开放手术中,目前临床未常规应用。

亚甲蓝是另一种甲状旁腺正显影剂,通常在手术皮肤切开前使用,剂量根据术前甲状旁腺激素水平,一般将1~3 mg/kg亚甲蓝,加入250~500 mL的生理盐水,快速静滴。Gordon等^[15]报道了17例原发性甲状旁腺功能亢进者,静脉输注亚甲蓝识别甲状旁腺,发现亚甲蓝可染色所有腺瘤、大多数增生腺体,而正常甲状旁腺则不易染色。Monib等^[16]研究亚甲蓝喷雾剂在甲状腺切除术中识别甲状旁腺的有效性,前瞻性非随机队列研究入组50例。在甲状腺切除术中,于甲状旁腺、甲状腺下动脉和喉返神经上喷洒1 mL的1%亚甲蓝,结果显示82%的病例能够识别甲状旁腺。Sari等^[17]应用相同的亚甲蓝喷雾法,利用甲状腺、甲状旁腺和周围的脂肪组织对亚甲蓝洗脱的时间不同,来鉴定甲状旁腺。甲状旁腺一般在3 min之内可以洗掉蓝色斑点。亚甲蓝水溶液有毒,快速静注可引起头晕、头痛、恶心、呕吐等。术区表面喷扫,全身副反应轻,但不具有靶向性,易污染术区,故临床未常规使用。

2.2 负显影剂

甲状旁腺的术中负显影,主要通过术中放射性核素显像、局部甲状腺内注射纳米碳、米托蒽醌等。核素显像具有辐射,操作相对复杂,限制了其临床应用。

国内目前临床应用最普遍的是纳米碳。纳米碳以淋巴结示踪剂获批适应证,在甲状旁腺的负显影的应用已有十余年,对于纳米碳的临床应用价值,不同研究的结果不一^[18-23]。Rao 等^[18]研究 108 例甲状腺癌术中应用纳米碳的情况,纳米碳组 50 例,对照 58 例,两组中央区淋巴结检出率差异有统计学意义,注射纳米碳组平均淋巴结数目为 6.44 ± 2.08 ,明显高于对照组的 4.72 ± 1.89 。对照组甲状旁腺意外切除发生率明显高于纳米碳组(对照组 27.6%,注射组 12.0%, $P=0.045$)。但甲状旁腺功能减退症的发生率两组无显著性差异。Xue 等^[19]回顾性研究 406 例甲状腺癌术中纳米碳的应用价值,纳米碳组中央区淋巴结清扫总数和转移淋巴结数目均高于对照组($P=0.031$, $P=0.038$),随访 5 年后,两组复发率差异无统计学意义($P=0.792$)。虽然纳米碳组一过性的甲状旁腺功能受损发生率低,但并不能改善永久性甲状旁腺功能受损发生情况($P=1.000$)。He 等^[20]研究显示在甲状腺全乳腺乳晕切口的腔镜手术下使用纳米碳对于改善甲状旁腺的保留没有帮助,清扫的淋巴结数目增加,在剔除小于 5 mm 的小淋巴结(转移率极低的小淋巴结)后,两组数目无差异。国内另外 2 项荟萃分析^[21-22]得出的结论是在甲状腺癌手术期间,纳米碳有助于甲状旁腺的保护。Liu 等^[23]回顾了 386 例患者甲状旁腺的误切率,纳米碳组(12.9%)和对照组(13.5%)差异无统计学意义($P=0.907$),对于甲状旁腺的保护得出阴性相反的结果。因此,纳米碳在甲状旁腺功能中的保护作用,需要更多前瞻性的进一步研究。

碳纳米材料无法在人体内参与新陈代谢而降解。甲状腺腔镜手术纳米碳注射过程中,可因注射针刺入皮肤,引起皮肤的针眼处局部残留。常规微小癌手术中,通过甲状腺注射后的纳米碳,经淋巴管渗透至侧颈部淋巴结里,而这部分淋巴结不做常规清扫,可引起纳米碳残留于该区域淋巴结。甚至有纳米碳注射至气管内的个案报道^[24]。这些问题值得进一步关注,纳米碳生物不可降解的性能有待改善。

在生物降解性方面,新近上市的甲状旁腺负显

影米托蒽醌(复他舒)可以通过循环系统代谢。米托蒽醌是一类细胞周期非特异性化疗药物,作用机理是通过和 DNA 分子结合,抑制核酸合成而导致细胞死亡。作为一类广谱化疗药,米托蒽醌主要用于治疗急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤和多发性硬化症等。全球化学品统一分类和标签制度(Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals,GHS)危险性类别:生殖细胞致突变性-类别 1B;生殖毒性-类别 1B,可能导致遗传性缺陷,可能对生育能力或胎儿造成伤害^[25]。米托蒽醌能降解,但其对正常细胞的致突变性应引起重视,在临床使用过程中医护人员应做好防护。药物配置、剩余废液的处理也需参照化疗药物的管理。米托蒽醌在甲状旁腺显影中的应用,必须重视其作为化疗药物可能增加的额外毒性和风险,包括对使用者和被使用者。其在甲状旁腺领域的临床显影应用,需要进一步关注和研究,降低毒性,优化性能。

3 自体荧光显影技术

自体荧光显影是甲状旁腺识别领域的重要研究和关注热点之一^[26-34]。

国内的研究主要集中在近 2 年^[27-30]。国内的样本量均小于 100 例,结论比较一致,均认为甲状旁腺自体荧光显影有利于术中发现甲状旁腺,值得应用。

国外 2011 年 Paras 等^[31]首次报道了 21 例甲状腺区手术的患者利用甲状旁腺近红外自发荧光,在 785 nm 激发光激发,甲状旁腺在 820~830 nm 处荧光峰值最高,比甲状腺荧光高 2~11 倍,认为自发荧光具有潜在的应用价值。在自体荧光的研究中,大部分的研究认为有效,但也有阴性的结果。英国 Di-Marco 等^[32]报道 269 例患者,106 例自体荧光辅助,对照组 163 例。其中甲状旁腺的误判率,自体荧光组为 12.3%,对照组为 10.4%,差异无统计学意义。两组术后血钙或甲状旁腺素在术后第 1 天、2 周后或更长时间,均无统计学差异。因此认为目前的近红外成像技术还不足以证明其使用的临床益处。

Ladurner 等^[33]积累 5 年经验,报道了 117 例患者,205 枚甲状旁腺,自体荧光发现 179 枚(发现率 87.3%)。法国 Benmiloud 等^[34]报道了多个医院较大样本量的临床研究,有效分析 241 例随机入组患者,

其中 121 例自体荧光辅助, 120 例常规手术。结果显示, 一过性甲状旁腺功能减退发生率在自体荧光组为 9.1%, 对照组为 21.7%, 差异有统计学意义。多因素分析显示, 调整不同中心和外科医师的异质之后, 自体荧光辅助可降低血钙低的风险 (OR=0.35, 95%CI:0.15~0.83, P=0.02)。亚组进一步分析显示, 自体荧光辅助组甲状旁腺的种植率和误切率更低, 但永久性甲状旁腺功能减退率差异无统计学意义。

甲状旁腺自体荧光显影, 有其独特的优势, 无创、不需借助外源性化学物质, 但也有其不足之处, 主要穿透深度有限, 表面覆盖其他组织无法透光^[35]。棕色脂肪、胶原结节、转移淋巴结、术区创面的血迹等均可影响检测结果, 存在一定假阳性率; 使用过程中需要关闭手术室可见光, 借助近红外仪器, 一定程度上增加手术时间, 另外其成本效益尚未明确。甲状旁腺自发荧光的机理, 也有待进一步研究。

4 小 结

术中甲状旁腺的显影技术, 种类繁多, 各有利弊, 从另一个层面说明甲状旁腺的保护是一个尚未解决的临床问题, 手术引起的甲状旁腺功能减退仍困扰着甲状腺外科医生。开发或改进安全、无毒、生物可降解的甲状旁腺负显影剂; 合成具有甲状旁腺特异靶向性的正显影剂; 研发术中实时、可视化甲状旁腺及其血供判断的仪器; 优化并探究自发荧光原理等, 将会是未来的发展趋势和研究方向。

参考文献:

[1] Becker WF. Presidential address: pioneers in thyroid surgery[J]. *Ann Surg*, 1977, 185(5):493-504.

[2] Johansson H. The uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland[J]. *Ups J Med Sci*, 2015, 120(2):72-77.

[3] Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, et al. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1963, 49(5):613-617.

[4] 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.

[5] Miranda FA, Lortet TJ, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study

[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4):225-234.

[6] Zobel MJ, Long R, Gosnell J, et al. Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy in children[J]. *J Surg Res*, 2020, 252:63-68.

[7] Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M, et al. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy[J]. *Surgery*, 2020, 167(1):124-128.

[8] Koimtzis GD, Stefanopoulos L, Giannoulis K, et al. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: a systematic review[J]. *Endocrine*, 2021, 73(1):1-7.

[9] 潘丽洁, 赵菁, 康骅. 甲状旁腺解剖的再认识及其在临床应用中价值的研究进展 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(X):1389-1397.

Pan LJ, Zhao J, Kang Y. Research progress of recognition of parathyroid anatomy and its clinical application[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2018, 25(X):1389-1397.

[10] Takeuchi S, Shimizu K, Shimizu K, et al. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery[J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(2):84-93.

[11] Suzuki T, Numata T, Shibuya M. Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(7):1462-1466.

[12] Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, et al. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(9):2811-2817.

[13] Yu HW, Chung JW, Yi JW, et al. Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly (R) technology during BABA robotic thyroidectomy [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(7):3020-3027.

[14] 费媛, 赵婉君, 苏安平, 等. 吲哚菁绿荧光显像技术在甲状腺手术中对甲状旁腺血供判断的应用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(9):1094-1099.

Fei Y, Zhao WJ, Su AP, et al. Application of indocyanine green fluorescence imaging in determining blood supply of parathyroid glands during thyroid surgery [J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2020, 27(9):1094-1099.

[15] Gordon DL, Airan MC, Thomas W, et al. Parathyroid identification by methylene blue infusion[J]. *Br J Surg*, 1975, 62(9):747-749.

[16] Monib S, Mohamed A, Abdelaziz MI. Methylene blue spray for identification of parathyroid glands during thyroidecto-

- my[J]. *Cureus*, 2020, 12(11):e11569.
- [17] Sari S, Aysan E, Muslumanoglu M, et al. Safe thyroidectomy with intraoperative methylene blue spraying[J]. *Thyroid Res*, 2012, 5(1):15.
- [18] Rao SR, Wang ZL, Pan CT, et al. Preliminary study on the clinical significance and methods of using carbon nanoparticles in endoscopic papillary thyroid cancer surgery[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2021, 2021:6652315.
- [19] Xue S, Ren P, Wang P, et al. Short and long-term potential role of carbon nanoparticles in total thyroidectomy with central lymph node dissection[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11936.
- [20] He J, Zhang C, Zhang Z, et al. Evaluation of the clinical value of carbon nanoparticles in endoscopic thyroidectomy and prophylactic central neck dissection through total mammary areolas approach for thyroid cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1):320.
- [21] Xu S, Li Z, Xu M, et al. The role of carbon nanoparticle in lymph node detection and parathyroid gland protection during thyroidectomy for non-anaplastic thyroid carcinoma- a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11):e0223627.
- [22] Wang L, Yang D, Lv JY, et al. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1247-1260.
- [23] Liu J, Xu C, Wang R, et al. Do carbon nanoparticles really improve thyroid cancer surgery? A retrospective analysis of real-world data[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):84.
- [24] Zhu LB, Zhu F, Li PF, et al. Infiltration of nanocarbon suspension into the tracheal cavity during surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060520919251.
- [25] 刘丽丽. 米托蒽醌对斑马鱼胚胎的急性毒性作用及其分子机制研究[D]. 北京:中国农业科学院, 2017.
- Liu LL. Studies on the acute toxicity of mitoxantrone on zebrafish embryos and its molecular mechanism [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2017.
- [26] 庄大勇, 贺青卿, 周鹏, 等. 一种新的术中甲状旁腺识别方法: 甲状旁腺自体荧光显像(附 6 例报告)[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(11):98-102.
- Zhuang DY, He QQ, Zhou P, et al. A new method for intraoperative parathyroid recognition: parathyroid autofluorescence imaging (report of 6 cases)[J]. *Journal of Shandong University (Medical Edition)*, 2020, 58(11):98-102.
- [27] 王涛, 柳楨, 张朋宇, 等. 近红外荧光下甲状旁腺自体荧光强度潜在影响因素分析及其对术中甲状旁腺识别的指导[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(5):490-496.
- Wang T, Liu Z, Zhang PY, et al. Analysis of potential factors affecting parathyroid autofluorescence intensity under near infrared fluorescence and its guidance for intraoperative parathyroid recognition[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 55(5):490-496.
- [28] 田文, 陈志达, 郝洪庆, 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.
- Tian W, Chen ZD, Li HQ, et al. Application of near-infrared autofluorescence imaging in parathyroid recognition in radical operation of thyroid carcinoma: a case report and literature review[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(5):591-593.
- [29] 张颖超, 陈承坤, 伍波, 等. 近红外自体荧光成像对术中甲状旁腺实时识别的初步研究 [J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(12):646-651.
- Zhang YC, Chen CK, Wu B, et al. A preliminary study on real-time recognition of parathyroid gland by near-infrared autofluorescence imaging [J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2021, 29(12):646-651.
- [30] 陈志达, 郝洪庆, 刘培发, 等. 近红外自体荧光显像技术在甲状腺肿瘤手术中辅助识别甲状旁腺有效性分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(8):882-885.
- Chen ZD, Luo HQ, Liu P, et al. Analysis of the effectiveness of near-infrared autofluorescence imaging in the identification of parathyroid gland in thyroid tumor surgery [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2021, 41(8):882-885.
- [31] 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.
- [32] DiMarco A, Chotalia R, Bloxham R, et al. Does fluorescence prevent inadvertent parathyroidectomy in thyroid surgery?[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2019, 101(7):508-513.
- [33] Ladurner R, Lerchenberger M, Al AN, et al. Parathyroid autofluorescence-how does it affect parathyroid and thyroid surgery? A 5 year experience[J]. *Molecules*, 2019, 24(14):2560.
- [34] Benmiloud F, Godiris-Petit G, Gras R, et al. Association of autofluorescence-based detection of the parathyroid glands during total thyroidectomy with postoperative hypocalcemia risk: results of the PARAFUO multicenter randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(2):106-112.
- [35] 陆一丹, 时开元, 欧笛. 甲状腺微小癌预后风险评估与治疗决策的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(12):962-969.
- Lu YD, Shi KY, Ou D. Progress on prognostic risk assessment and treatment strategy for thyroid microcarcinoma[J]. *China Cancer*, 2020, 29(12):962-969.