

纳米碳在腔镜甲状腺癌中央区淋巴结清扫中的应用分析

吴 杨¹, 丁佑铭^{1*}, 易石坚²

(1. 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科, 湖北 武汉 430060; 2. 深圳大学总医院普外科)

摘要: 为了探讨纳米碳在腔镜甲状腺癌中央区淋巴结清扫中的临床应用价值, 将2016年3月至2017年3月间接治的26例甲状腺癌患者随机分成观察组(纳米碳组)和对照组, 比较两组行中央区淋巴结清扫后淋巴结检获数目、转移的淋巴结数目、误切的甲状旁腺情况以及手术时间、一过性低血钙发生率。结果两组淋巴结检获数目、转移的淋巴结数目、发现甲状旁腺例数相比差异均具显著意义($P < 0.05$); 两组的手术时间、一过性低血钙发生率相比, 差异均无显著意义($P > 0.05$)。表明纳米碳在腔镜甲状腺癌中央区淋巴结的清扫中可取得良好应用效果, 能有效清除淋巴结并减少甲状旁腺的误切。

关键词: 纳米碳; 甲状腺癌; 淋巴结

中图分类号: R736.1 文献标识码: A

The clinical application of carbon nanoparticles in central compartment lymph node dissection in endoscopic surgery of thyroid carcinoma

WU Yang, DING Youming, YI Shijian

(Department of Hepatobiliary and Laparoscopic Surgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

Abstract: For exploring the clinical application of carbon nanoparticles in central compartment lymph node dissection in endoscopic surgery of thyroid carcinoma, 26 patients with thyroid carcinoma treated from March 2016 to March 2017 were randomly divided into observation group (carbon nanoparticle group) and contrast group. The numbers of resected lymph nodes and metastasis lymph nodes, the condition of mal-cut parathyroid glands, the operation time and the incidence of post-operative transient hypocalcemia between two groups were compared. The numbers of resected lymph nodes and metastasis lymph nodes were significantly different between two groups ($P < 0.05$); the operation time and the incidence of post-operative transient hypocalcemia were not significantly different between two groups ($P > 0.05$). The carbon nanoparticles play an important role in central compartment lymph node dissection and in protecting the parathyroid gland.

Key words: carbon nanoparticles; thyroid cancer; lymph nodes

甲状腺癌是最常见的头颈部恶性肿瘤, 在全身恶性肿瘤中占比约1%, 主要临床表现为吞咽困难、呼吸、声音嘶哑、肿块等, 当肿瘤压迫交感神经可引起 Horner 综合征。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC) 约占所有甲状腺癌的95%^[1], 包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC) 和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。其中, PTC 占 DTC 的90%以上, 其常见转移途径为中央区淋巴结转移, 故需手术清扫中央区淋巴结, 并防止损伤甲状旁腺^[2]。本研究

在腔镜下行中央区淋巴结清扫术的13例甲状腺癌患者中应用纳米碳, 探讨其在腔镜甲状腺癌中央区淋巴结清扫中的临床应用效果, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年3月至2017年3月在腔镜外科行腔镜下中央区淋巴结清扫术的26名甲状腺癌患者。纳入标准: (1) 术前细针针吸细胞学检查(fine needle aspiration biopsy, FNAB) 及超声检查怀疑或确诊一侧甲状腺癌, 肿瘤直径小于1cm; (2) 自愿行腔镜下甲状腺癌根治术; (3) 术后病理检查证实为甲状腺癌。手术适应证: (1) FNAB 细胞学

检查怀疑或确诊为甲状腺分化型癌；(2) 超过 60 岁的患者存在呈实体性质的甲状腺结节，FNAB 检查发现非典型特征时复查超声高度怀疑为分化型甲状腺癌时；(3) FNAB 已确诊为分化型甲状腺癌，合并有中央区淋巴结肿大，超声提示为转移灶；(4) 年轻人的高功能甲状腺结节。将患者随机分为两组。观察组（纳米碳组）13 例，男 5 例，女 8 例；年龄 20~76 岁，平均(43.15±8.97)岁。对照组 13 例，男 3 例，女 10 例；年龄 23~73 岁，平均(44.08±7.62)岁。两组资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组患者全麻后取仰卧“人”字位，垫高肩部，保持颈部轻度过伸，双下肢外展，双上肢内收，固定，主刀位于患者两腿之间。采用胸乳入路，中间切口位于两乳头之间，中线偏右侧约 1 横指处，长为 10 mm；两侧切口分别位于左右乳晕边缘，左侧位于 11 点处，右侧位于 1 点处，长为 5 mm，注入含肾上腺素和罗哌卡因的膨胀液，通过皮下分离器钝性分离，置入加长 trocar 并导入腔镜和能量器械，中间为观察孔，乳晕切口为操作孔，锐性分离皮下组织，在颈浅筋膜与颈深筋膜浅层之间建立手术空间，通过 CO₂ 压力维持手术空间，压力 < 6 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。切除腺体的原则和范围与开放手术一致，术中避免气管、食管的损伤，保护甲状旁腺及喉上神经外侧支与喉返神经。首先借助血管钳将颈白线附近的组织提起，将颈白线切开至甲状腺固有被膜，置入甲状腺拉钩，显露甲状腺峡部，以超声刀离断，显露并保护气管。对可疑结节进行探查后，先对患侧腺叶甲状腺上极进行分离，注意保护喉上神经外支，紧邻甲状腺上级超声刀慢档逐级离断甲状腺上血管，向外侧将甲状腺中静脉分离切断，将腺体向内上方牵引，显露甲状腺下极血管，超声刀逐级离断，注意保护喉返神经及下旁腺，最后分离背侧甲状腺组织，注意入喉处喉返神经保护。置入标本袋通过观察孔取出标本。将腺叶及肿瘤送快速病理检查，证实为分化型甲状腺癌后行患侧中央区淋巴结清扫。中央区淋巴结清扫范围与开放手术一致，包括气管前、气管旁、喉前淋巴结等；置入甲状腺拉钩，向外下侧牵拉胸锁乳突肌。提起气管前筋膜及脂肪组织，向下钝性分离，显露胸腺，两侧可至气管食管沟；沿颈血管鞘内侧切开内脏筋膜，在其后方分离至咽后间隙并向周围拓展，上至甲状软骨、下至锁骨平面，内侧至食道后方，全程显露喉返神经，游离并保护胸腺。切断胸腺后方的筋膜，完成气管前、气管旁脂肪淋巴结组织清扫。喉前淋巴脂肪组织联通锥状叶一并切

除，注意保护环甲肌。行右侧中央区清扫时，先清扫右侧喉返神经前方的脂肪淋巴组织，再将喉返神经往外侧牵拉，清扫其与气管之间，食管前方脂肪淋巴组织，注意保持椎前筋膜的完整性，避免损失胸腺及细致处理淋巴管。将术野用无菌蒸馏水冲洗干净，细致检查无出血后，于残腔放置一根引流管，从 5 mm 切口引出，可吸收缝线关闭颈白线，再次检查穿刺通道无出血，逐层缝合。术中病理发现的旁腺组织均用注射器移植至胸锁乳突肌。观察组于术中应用纳米碳悬液，具体手术操作同对照组，不同的是在分离建立空间，切开颈白后，稍微游离并显露甲状腺内侧 1/3 假被膜，用皮试针抽取 0.1~0.3 mL 纳米碳混悬液，经皮穿刺注入甲状腺组织，注意回抽避免注入血管，缓慢推注，针孔周围用纱布条保护避免纳米碳外溢黑染周围组织，拔针后轻轻揉压约 5~10 min 待淋巴结和甲状腺黑染后再行手术。我们根据甲状腺大小确定注入剂量，总量一般不超过 0.3 mL，可多点注入，尽可能用最小剂量达到满意效果，注入过多纳米碳悬液后使得甲状腺周围被膜过度黑染，影响手术操作。也可于术前在超声引导下经皮注入 0.1~0.3 mL 纳米碳悬液，在高清放大的内镜作用下，术中可清晰辨别黑染的淋巴结与黄色的甲状旁腺，但术前注入纳米碳导致术区及皮肤黑染的可能性会增大，从而影响手术操作，故我们推荐术中应用。注入纳米碳清扫结束后，将切除的标本送病理检查。比较两组淋巴结数量、转移的淋巴结数量、发现甲状旁腺例数等相关指标，比较两组手术时间、一过性低血钙发生率等观察指标。

1.3 统计学方法 本研究相关数据用 SPSS17.0 分析，计数、计量资料($\bar{x} \pm s$)间差异比较分别应用 χ^2 、 t 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组淋巴结相关指标 观察组的淋巴结数量、转移的淋巴结数量均多于对照组，发现甲状旁腺例数少于对照组，差异均具统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组淋巴结相关指标(例,%)

组别	<i>n</i>	淋巴结数量(个)	转移的淋巴结数量(个)	发现甲状旁腺例数(例)
观察组	13	9.58±5.39	1.19±0.83	0(0)
对照组	13	5.07±2.46	0.62±0.31	6(46.15)
t/χ^2		2.7445	2.3196	5.8872
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组观察指标比较 观察组的手术时间、一过性低血钙发生率与对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组观察指标比较(例,%)

组别	n	手术时间(min)	一过性低血钙
观察组	13	105.77±39.25	2(15.38)
对照组	13	107.48±30.94	4(30.77)
t/ χ^2		0.1234	0.8667
P		>0.05	>0.05

3 讨论

甲状腺癌常见的转移区域为中央区淋巴结,转移率高达30%,由于该区域的淋巴结转移易侵犯周围的喉返神经、食管、气管等,因此行中央区淋巴结清扫对甲状腺癌的根治具有十分重要的作用^[2]。2012年中国甲状腺结节和分化型甲状腺癌指南认为分化型甲状腺癌手术切除甲状腺同时行最少一侧中央区淋巴结清扫术,这样不仅可根治疾病,保留颈部的外形和功能,还可防止由于中央区淋巴结复发转移再次手术而损伤重要神经、血管等^[4,5]。然而,由于喉返神经内侧区、喉前区等其他中央区部位常存在直径约3mm的微小淋巴结,它们的位置十分隐蔽难以被识别,故常遗漏无法清扫干净^[6-7];在清扫中央区淋巴结过程中,当甲状旁腺的数目不一致或解剖结构变异,甲状旁腺在色泽、质地上无法与附近的脂肪组织、淋巴结分辨清楚,则有可能将淋巴结作为甲状旁腺予以保留,也有可能将甲状旁腺作为淋巴结切除,导致清扫不干净、不彻底^[8-9];甲状腺下动脉负责供应血液至甲状旁腺,清扫淋巴结、显露喉返神经等操作易损伤甲状腺下动脉的主干或分支,从而减少甲状旁腺血供,损害甲状旁腺功能^[10]。虽然目前已于术中应用亚甲蓝等生物示踪剂将甲状旁腺显影,但该方法影响术野清晰度。且亚甲蓝代谢速度较快,不能与手术操作同步,可能有神经毒性等副作用,应用受到限制^[11]。

纳米碳是一种具有光滑表面的颗粒,其直径约150nm,大于毛细血管内皮细胞间隙,故当它顺着淋巴管回流时不会进入血液循环。巨噬细胞可吞噬处于淋巴系统中的纳米碳,随后迁移至毛细淋巴管,随着淋巴循环于淋巴结处聚集、滞留并显色,甲状旁腺被“负显影”而易于识别并得以保护,防止误切^[12-13];纳米碳还可显示组织中的淋巴管引流走向,便于医师拓宽清扫范围以及术后准确、简便地

对淋巴结取材,不会出现因人为因素干扰影响淋巴结数目的情况^[14]。

本研究观察组13例患者术中均可清晰显露未染色的甲状旁腺,送检病例无一例误切,对照组中发现误切甲状旁腺6例,两组对比差异有统计学意义($P<0.05$),纳米碳的应用明显降低了甲状旁腺误切风险;淋巴结的检获个数与手术范围和病理解剖详尽程度有关,初次手术中遗漏的颈部淋巴结转移是甲状腺癌预后的一个独立危险因素。我们发现观察组的淋巴结数量、转移的淋巴结数量均多于对照组,差异均具统计学意义($P<0.05$),表明纳米碳可通过淋巴结染色协助甲状腺癌淋巴结清扫显著提高淋巴结检出率,同时可降低再次手术的风险。

有研究认为,纳米碳注射后需5~10min显色从而延长了手术时间、术中于针眼处外渗可将术野污染增加手术难度,肿瘤体积过大也会影响显像效果^[15,16]。本研究中观察组并未出现纳米碳所致术野污染情况,两组的手术时间差异无统计学意义($P>0.05$),可能与术者对纳米碳剂量把握的熟练程度相关;对于行甲状腺手术的患者而言,其发生低钙血症的概率随着手术范围的扩大、时间的延长及复发后再手术率的增加呈现出上升的趋势,也与甲状旁腺的损伤与误切有关。在本研究中,观察组一过性低血钙发生2例,对照组发生4例,相比无统计学意义($P>0.05$),我们推测患者保留的甲状旁腺分泌功能仍可维持机体的正常所需。

综上所述,纳米碳在腔镜甲状腺癌中央区淋巴结清扫中可取得良好的应用效果,能有效地清扫淋巴结并减少甲状旁腺误切,不会明显增加手术时间及引起严重并发症,具有临床推广应用价值。

参考文献:

- [1] CABANILLAS ME, MC FADDEN DG, DURANTE C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2783-95.
- [2] 陈光裕, 陈治龙, 田永波. 纳米碳在甲状腺癌手术中的应用研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(2): 177-8.
- [3] 徐其, 董来荣, 章波, 等. 纳米碳在甲状腺手术淋巴结清扫中的应用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(6): 599-601.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(17): 1249-72.
- [5] 刘宁, 韩彬, 王伟, 等. 纳米碳负显影甲状旁腺在甲状腺癌手术中的应用价值[J]. *广东医学*, 2014, 35(12): 1918-20.
- [6] 高峰, 吴迟. 纳米碳混悬注射液在甲状腺癌手术中的应用效果研究[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(6): 849-50.

(下转第504页)

- 医, 2016, 34(7): 122-4.
- [2] 李庆军, 张秀杰, 高建瑶. 盐酸左氧氟沙星在盆腔炎治疗中的应用价值及安全性分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(5): 75-6.
- [3] 强烈应, 史小四, 徐丽, 等. 盐酸左氧氟沙星用于妇科盆腔炎疗效观察及安全性评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(32): 3939-40.
- [4] 何晓臣. 替硝唑联合盐酸左氧氟沙星治疗 86 例慢性盆腔炎中的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(2): 105-6.
- [5] 薛丽霞. 黄藤素分散片联合替硝唑治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1081-4.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 249-50.
- [7] 陈玥, 张乃舒, 王佩娟. 急性盆腔炎患者血小板参数检测的临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(6): 546-8.
- [8] 郝霞, 牛明明, 郑伟, 等. 张氏腹三针与传统针刺治疗慢性盆腔炎的临床疗效对比分析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 2016-8.
- [9] 周春霞. 盐酸左氧氟沙星治疗盆腔炎的临床效果及其安全性分析[J]. 海峡药学, 2013, 25(8): 131-3.
- [10] 郑跃, 刘丽. 针药联合治疗气滞血瘀型慢性盆腔炎的临床疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(3): 9-12.
- [11] 薛丽霞. 黄藤素分散片联合替硝唑治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1081-4.
- [12] 陈琪珍, 田淑娜, 陈雄. 丹黄祛瘀胶囊联合克林霉素治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 844-7.
- [13] 刘素先. 中西医结合治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 中医临床研究, 2013, 5(16): 82-4.
- [14] 王莉, 吕耀凤, 姚丽娟. 慢性盆腔炎患者促炎因子与抗炎因子的关系[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(33): 5292-4.
- [15] 刘春娥, 刘光金. 少腹逐瘀汤合桂枝茯苓汤治疗慢性盆腔炎临床研究[J]. 四川中医, 2016, 34(8): 139-41.

(本文编辑: 秦旭平)

(上接第 490 页)

- [10] LEE H, PARK JR, KIM EJ, et al. Cigarette smoke-mediated oxidative stress induces apoptosis via the MAPKs/STAT1 pathway in mouse lung fibroblasts [J]. Toxicol Lett, 2016, 240(1): 140-8.
- [11] LIN Z, SONG D, WEI H, et al. TGF- β 1-induced miR-202 mediates drug resistance by inhibiting apoptosis in human osteosarcoma [J]. J Ca Res Clinic Oncol, 2016, 142(1): 239-46.
- [12] ZHANG Z, WU L, WANG J, et al. Opposing effects of PI3K/Akt and Smad-dependent signaling pathways in NAG-1-induced glioblastoma cell apoptosis [J]. Plos One, 2014, 9(4): e96283.
- [13] MILES FL, KURTOGLU S, AHMER C, et al. Transforming growth factor- β signaling induced during prostate cancer cell death and neuroendocrine differentiation is mediated by bone marrow stromal cells [J]. Prostate, 2015, 75(15): 1802-13.
- [14] TIAN J, CHENG Y, KONG X, et al. Induction of reactive oxygen species and the potential role of NADPH oxidase in hyperhydricity of garlic plantlets in vitro [J]. Protoplasma, 2017, 254(1): 379-88.
- [15] JANSING NL, MCCLENDON J, HENSON PM, et al. Unbiased quantitation of ATII to ATI cell transdifferentiation during repair after lung injury in mice [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 57(5): 519-26.
- [16] KOVAC S, ANGELOVA PR, HOLMSTROM KM, et al. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2015, 1850(4): 794-801.

(本文编辑: 秦旭平)

(上接第 500 页)

- [7] 淳林, 黄蔓, 苏新良, 等. 纳米碳在甲状腺癌手术中的应用进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(5): 646-9.
- [8] 叶轲, 李新营, 常实, 等. 纳米碳在腔镜下甲状腺癌手术中的临床应用 [J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5): 653-8.
- [9] 白彦宏, 张群伟, 高全强, 等. 纳米炭注射剂在甲状腺癌行甲状腺全切加双侧中央区清扫中的效果 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 151-3.
- [10] 陈万志, 吕云霞, 谢嵘, 等. 纳米碳在甲状腺癌手术中甲状腺保护的应用 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(24): 1918-20.
- [11] 冯凌飞, 贺曾. 纳米碳在甲状腺癌手术中的应用价值 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(1): 39-40.
- [12] 张惠灏, 朱有志, 吴坤琳, 等. 纳米碳在 cN0 分化型甲状腺癌术中的应用价值 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(2): 270-3.
- [13] 杨浚泓, 李海, 胡波, 等. 纳米碳在甲状腺全切除加中央区淋巴结清扫术中对甲状腺旁腺的保护作用 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(18): 1382-4.
- [14] 贾中明, 刘艳. 纳米碳在甲状腺癌淋巴结清扫中的应用分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 142-4.
- [15] 杨志芳, 岳瑞雪, 朱智, 等. 纳米碳在 cN0 期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫术中的应用 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(9): 976-80.
- [16] 杨晓晖, 王勇, 王平, 等. 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): 262-5.

(本文编辑: 秦旭平)