

吲哚菁绿荧光定位在腔镜甲状旁腺全切除术中的应用*

李文奇 张梦瑶^① 仝麟龙 张开明 邢利^② 张俊杰**

(郑州人民医院普外科, 郑州 450003)

【摘要】 目的 探讨吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)荧光定位在继发性甲状旁腺功能亢进患者腔镜甲状旁腺全切除术中的应用价值。 **方法** 2019 年 1 月~2020 年 1 月, 对 20 例因继发性甲状旁腺功能亢进行经胸前入路腔镜甲状旁腺全切除术中采用 ICG 荧光定位, 将 25 mg ICG 溶解于 10 ml 灭菌注射用水, 术中腔镜下发现疑似甲状旁腺后取 2.5 ml 于外周静脉快速推注, 观察甲状旁腺显影特点, 切除全部甲状旁腺, 监测围手术期甲状旁腺激素、血钙的变化以判断是否完全切除腺体。 **结果** 20 例术中切除荧光显影定位疑似甲状旁腺腺体 88 枚, 经术后病理证实为甲状旁腺组织共 79 枚(16 例有 4 枚甲状旁腺, 3 例 3 枚, 1 例 6 枚), 另外 9 枚为甲状腺组织。8 枚肉眼未发现而使用荧光显影发现且经病理证实为甲状旁腺腺体。甲状旁腺从 40 s 开始显影, 荧光显影高峰为 70~100 s, 持续至 180 s 开始消退; 甲状腺从 25 s 开始显影, 迅速达到高峰, 持续至 20 min 后开始消退。切除甲状旁腺后 20 min 及术后 2 周甲状旁腺激素均明显低于术前水平。术后声音嘶哑 2 例, 3 个月恢复。术后均有低钙血症, 积极静脉补钙、口服补钙及骨化醇后恢复。均随访半年, 无复发。 **结论** 继发性甲状旁腺功能亢进患者行腔镜甲状旁腺全切除术时, 应用 ICG 荧光定位有助于提高甲状旁腺检出率, 且安全可行。

【关键词】 吲哚菁绿荧光定位; 继发性甲状旁腺功能亢进; 腔镜甲状旁腺切除术

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2021)04-0309-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.04.005

Application of Indocyanine Green Fluorescence Localization in Endoscopic Total Parathyroidectomy Li Wenqi*, Zhang Mengyao, Tong Linlong*, et al. * Department of General Surgery, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: Zhang Junjie, E-mail: zjjssy19631220@163.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of indocyanine green (ICG) fluorescence localization in patients with secondary hyperparathyroidism under laparoscopic total parathyroidectomy. **Methods** A total of 20 patients with secondary hyperparathyroidism underwent laparoscopic total parathyroidectomy through the anterior chest approach in our hospital from January 2019 to January 2020. The 25 mg ICG was dissolved in 10 ml of sterile water for injection. After the suspected parathyroid glands were found under intraoperative laparoscopic surgery, 2.5 ml was quickly injected into the peripheral vein. The characteristics of the parathyroid glands was observed. Then all parathyroid glands were removed, and the changes of parathyroid hormone and blood calcium during the perioperative period were monitored to determine whether the glands were completely removed. **Results** A total of 88 suspected parathyroid glands were removed by fluorescence imaging in 20 patients during the operation. There were 79 pieces of parathyroid tissue confirmed by pathology, and other 9 pieces of thyroid tissue. Among them, 8 pieces were not found by the naked eye but were found by fluorescence imaging and were confirmed by pathology as parathyroid glands. Among the 20 patients, there were 16 cases with 4 parathyroid glands, 1 case with 6 parathyroid glands, and 3 cases with 3 parathyroid glands. The parathyroid glands began to develop at 40 s, the peak of fluorescence imaging was 70-100 s, and continued to fade after 180 s. The thyroid began to develop at 25 s, reached the peak rapidly, and continued to fade after 20 minutes. The parathyroid hormone was significantly lower than the

* 基金项目: 2018 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020827)

** 通讯作者, E-mail: zjjssy19631220@163.com

① 心血管内科

② 肾内科

preoperative level 20 minutes after parathyroidectomy and 2 weeks after surgery. Two cases of hoarseness after operation, recovered within 3 months. All the patients had hypocalcemia after surgery, and recovered after active intravenous calcium supplementation, oral calcium supplementation and calciferol. All were followed up for half a year without recurrence. **Conclusion** When patients with secondary hyperparathyroidism undergo laparoscopic total parathyroidectomy, the application of ICG fluorescence positioning can help improve the detection rate of parathyroid glands, and it is safe and feasible.

【Key Words】 Indocyanine green fluorescence localization; Secondary hyperparathyroidism; Endoscopic parathyroidectomy

继发性甲状旁腺功能亢进是以甲状旁腺激素异常分泌增多为主要表现的终末期肾病的常见并发症^[1]。药物控制欠佳的难治性继发性甲状旁腺功能亢进可行甲状旁腺切除术^[2,3]。甲状旁腺体积小,颜色与周围脂肪组织相似,位置不恒定,难以与周围甲状腺、脂肪及淋巴组织区分开来。准确识别甲状旁腺是手术成功的关键。目前常用的识别甲状旁腺的方法有高频超声、^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc-MIBI)双时相平面显像、核素和亚甲蓝染色法,然而高频超声及^{99m}Tc-MIBI双时相平面显像检出敏感性低,核素具有放射性,亚甲蓝存在神经毒性^[4~6]。

吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是一种惰性无毒的水溶性分子,当用近红外光激发时会发出荧光信号,可由相应的设备检测到,可作为高灌注解剖结构的实时造影剂。由于内分泌腺体具有丰富的血管结构,复杂的毛细血管网络,故可在 ICG 灌注下显影^[7,8]。2019 年 1 月~2020 年 1 月,我们在 20 例继发性甲状旁腺功能亢进行腔镜甲状旁腺全切除术中使用 ICG 荧光定位技术,探讨其应用价值及手术技巧。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 20 例,男 8 例,女 12 例。年龄 30~70 (43.1±8.2)岁。慢性肾小球肾炎慢性肾衰竭 8 例,不明原因慢性肾衰竭 12 例,均规律行血液透析,透析时间 4~8 (5.6±1.5)年。均有骨痛及皮肤瘙痒伴生活质量下降,3 例伴胸骨及脊柱畸形。术前血清钙 2.38~2.85 (2.66±0.12) mmol/L (正常值 2.11~2.52 mmol/L),17 例高于正常值;甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH) 1198~2746 (1988±401) pg/ml (正常值 15~68.3 pg/ml),均持续>800 pg/ml 且内科保守治疗难以纠正。术前均行颈部高频超声及^{99m}Tc-MIBI 双时相平面显像检查,提示直径>10 mm 的甲状旁腺 1 枚 9 例,2 枚 7 例,3 枚 2

例,4 枚 2 例。术前肌酐 550~1156 (838±234) μmol/L (正常值 41~111 μmol/L)。

纳入标准^[9]:①慢性肾衰竭血液透析过程中发生心脑血管、皮肤等进行性异位钙化,症状严重降低生活质量;②高钙血症或高磷血症内科治疗无效;③PTH持续>800 pg/ml;④B 超检出最少 1 枚增大(直径>10 mm)的甲状旁腺或^{99m}Tc-MIBI 显示高密度浓缩影。

排除标准:心肺功能不能耐受手术;甲状腺功能亢进;对碘过敏;既往胸部疾病不能行腔镜入路手术。

本研究经我院医学伦理委员会审批(20180010)。

1.2 方法

使用珠海市迪谱医疗科技有限公司 DPM-III-01 荧光腹腔镜系统(粤械注准 20202060018),丹东医创药业有限责任公司注射用吲哚菁绿(25 mg/支,国药准字 H20055881)。术前 1 天皮试,将 25 mg 吲哚菁绿溶解于 10 ml 灭菌注射用水,取 0.1 ml 于前臂皮试阴性(10 min 后观察皮试部位隆起并出现红晕、硬块、瘙痒为阳性)。

参考经胸前入路腔镜甲状腺手术方法^[10]:气管插管全身麻醉,平卧大字位,肩部垫高,胸前皮下注射 1:20 万肾上腺素生理盐水,在双侧乳线上缘连线中点胸骨偏右 1~2 cm 做 1 cm 切口,甲状腺穿刺棒在皮下深筋膜层做皮下隧道行胸前初步分离,导入 10 mm 30°腹腔镜,CO₂ 压力 6~8 mm Hg,左右侧乳腺腺体上缘分别做 5 mm 切口。超声刀分离皮下,上至甲状软骨水平,左右至胸锁乳突肌外侧缘,建立操作空间。4-0 可吸收线侧方牵引颈前肌群,暴露右侧甲状腺及峡部。将甲状腺向内侧牵拉,暴露并探查喉返神经,分别在喉返神经内侧、甲状腺背侧、胸骨舌叶处寻找下极疑似甲状旁腺。将 25 mg ICG 溶解于 10 ml 灭菌注射用水,取 2.5 ml 于外周静脉快速推注,使用荧光腹腔镜系统激发荧光,根据荧光显像区确定甲状旁腺位置,超声刀完整切除。向内上轻推甲状腺右侧叶,在甲状腺上极甲状软骨

角处寻找上极疑似甲状旁腺,取上述 ICG 溶液 2.5 ml 静脉推注,根据荧光显像区确定甲状旁腺位置,用超声刀完整切除。同法处理左侧上、下甲状旁腺。分别将双侧上、下甲状旁腺送快速冰冻病理,确定是否为甲状旁腺组织,是否合并肿瘤。完全切除甲状旁腺后 20 min 监测 PTH 下降幅度超过术前的 80% 为达到手术治疗目的^[11],否则需要继续探查及切除异位甲状旁腺。3-0 可吸收线缝合颈前肌群,甲状旁腺窝及中间隧道处留置橡胶引流管各一根,分别从右乳晕切口及正中切口引出,接负压吸引球缝合固定。术后返回病房即开始静脉补钙,术后第 1 天进食半流质饮食,联合口服补钙,并开始规律透析。术后监测电解质及 PTH 变化,观察有无饮水呛咳、声音嘶哑、呼吸困难等情况。

1.3 观察指标

甲状旁腺和甲状腺 ICG 显像、达峰、消退时间(专人跟台记录);手术时间,出血量(术中每次使用 1/4 块干纱布,1/4 块干纱布被血完全渗透出血量计

为 2 ml),住院时间(口服钙片能满足机体补钙需求,停用静脉补钙后 2 天复查电解质钙不下降即达到出院标准);术后症状缓解情况;术后并发症,其中低钙血症诊断标准为血清蛋白水平正常时血清钙 $< 2.11 \text{ mmol/L}$,血清白蛋白低于正常时需要校正,血清白蛋白每降低 10 g/L ,血清钙降低 0.2 mmol/L 。

2 结果

2.1 甲状旁腺荧光显像特点

甲状旁腺从 40 s 开始显影,荧光显影高峰为 70 ~ 100 s,持续至 180 s 开始消退(图 1 ~ 3);甲状腺从 25 s 开始显影,迅速达到高峰,持续至 20 min 后开始消退。20 例术中切除荧光显影定位疑似甲状旁腺腺体 88 枚,经术后病理证实共切除 79 枚甲状旁腺(16 例有 4 枚甲状旁腺,3 例 3 枚,1 例 6 枚)(图 4),另外 9 枚为甲状腺组织。8 枚肉眼未发现而使用荧光显影发现且经病理证实为甲状旁腺腺体。

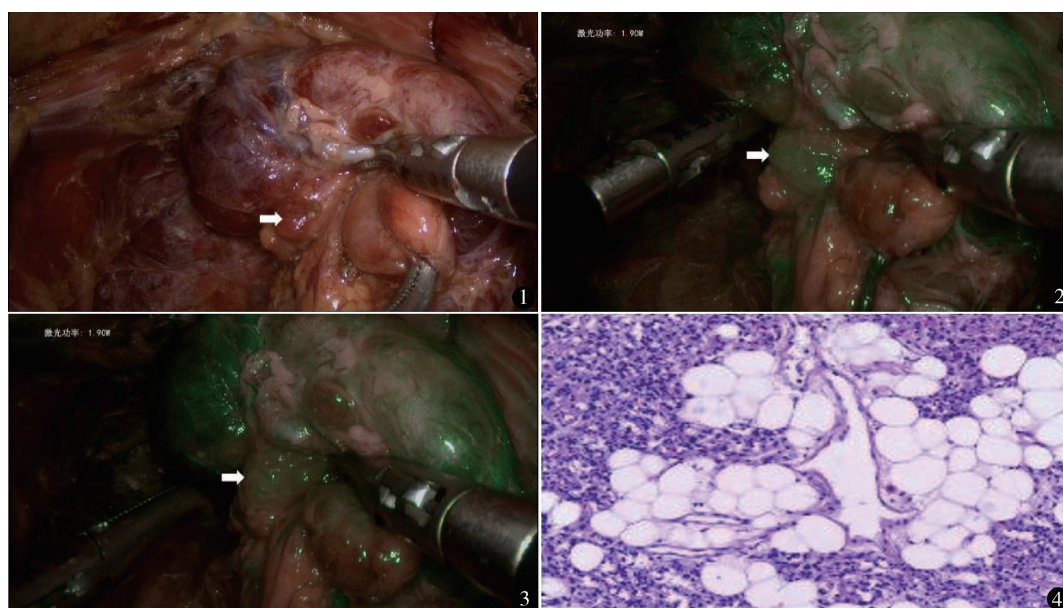


图 1 腔镜探查见甲状腺下叶背侧疑似甲状旁腺(箭头) 图 2 ICG 注射 40 s 见甲状旁腺开始显影(箭头) 图 3 ICG 注射 180 s 见甲状旁腺显影基本消退(箭头) 图 4 病理见主细胞,呈弥漫性或条索状排列,有时形成腺腔或滤泡状,提示为甲状旁腺组织,未见肿瘤成分(HE 染色 $\times 200$)

2.2 电解质及 PTH 术后变化

切除甲状旁腺后 20 min,PTH 由术前 $1198 \sim 2746 (1988 \pm 401) \text{ pg/ml}$ 下降至 $130 \sim 422 (256 \pm 81) \text{ pg/ml}$,下降幅度均超过术前 PTH 水平的 80%,达到治疗目的,并且术后进一步下降,至术后 2 周复

查为 $1 \sim 39 (20 \pm 8) \text{ pg/ml}$ 。术后均出现低钙血症,给予积极静脉补钙、口服补钙及骨化醇后恢复,术后 2 周血钙 $(2.17 \pm 0.19) \text{ mmol/L}$,血磷一直正常。

2.3 手术指标

所有患者麻醉清醒后均诉骨痛及皮肤瘙痒症状

缓解,手术时间 170 ~ 280 (228 ± 40) min,手术出血量 10 ~ 20 ml,住院时间 17 ~ 20 (18 ± 2) d。2 例术后声音嘶哑,3 个月后恢复。均随访半年,均未复发。

3 讨论

甲状旁腺位置不恒定,颜色与周围脂肪组织相似,术中辨认有一定难度。尽管大多数患者有 4 个甲状旁腺,但也可能为 3 个,部分患者可能有 5 个或更多^[12]。准确识别腺体能缩短手术时间,减少术后复发。本组 20 例共切除荧光显影定位疑似甲状旁腺腺体 88 枚,经术后病理证实 79 枚为甲状旁腺,另外 9 枚为甲状腺组织而被误认为甲状旁腺组织。8 枚肉眼未发现而使用荧光显影发现且经病理证实为甲状旁腺腺体。20 例术后均出现低钙血症,积极纠正后均得到恢复,随访期内均无复发。因此,将 ICG 荧光显像运用于腔镜下甲状旁腺全切除术有助于术者提高甲状旁腺识别率,达到手术目的,且安全可行。

崔乐等^[13]报道 ICG 用于继发性甲状旁腺功能亢进甲状旁腺全切除术,术前 30 分钟静脉滴注 ICG,术中观察到甲状旁腺荧光强度显著高于甲状腺及周围组织。本研究在术中探查发现疑似甲状旁腺后静脉推注 ICG 进行甲状旁腺定位,甲状旁腺显影时间 40 ~ 180 s;且因深度 < 1 cm 时 ICG 荧光显影较清晰,分离疑似甲状腺组织时损伤甲状旁腺血供情况下会造成甲状旁腺显影不良,且甲状腺也吸收荧光显影,难以与甲状旁腺显影强度形成明显对比,可能与 ICG 给药时间有关,后续需要进一步优化成像条件。

综上所述,继发性甲状旁腺功能亢进患者行腔镜下甲状旁腺全切除术中应用吲哚菁绿荧光定位安全可行,提高甲状旁腺检出率,进一步优化 ICG 成像条件将会提高甲状旁腺的定位和识别。但本组样本量较少,ICG 荧光定位技术在腔镜下甲状旁腺全切除术中的应用价值需要大样本研究进一步验证。

参考文献

- 1 Nakagawa Y, Komaba H. Secondary osteoporosis. Disordered bone metabolism in chronic kidney disease. Clin Calcium, 2018, 28 (12) : 1611 - 1618.
- 2 江 瑶, 查小明, 邢昌赢, 等. 496 例继发性甲状旁腺功能亢进并甲状旁腺切除术患者的临床特点. 中华肾脏病杂志, 2016, 32 (8) : 592 - 597.
- 3 孙跃明, 白剑峰, 蔡辉华, 等. 腔镜下甲状旁腺全切联合部分甲状旁腺组织前臂移植治疗继发性甲状旁腺亢进. 中国微创外科杂志, 2011, 11 (1) : 67 - 69, 90.
- 4 De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology, 2000, 214 (2) : 393 - 402.
- 5 Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, et al. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. Br J Surg, 2012, 99 (10) : 1345 - 1351.
- 6 Baj J, Sitarz R, Łokaj M, et al. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. Molecules, 2020, 25 (7) : 1724.
- 7 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. Surg Endosc, 2017, 31 (7) : 3020 - 3027.
- 8 Jitpratoom P, Anuwong A. The use of ICG enhanced fluorescence for the evaluation of parathyroid gland preservation. Gland Surg, 2017, 6 (5) : 579 - 586.
- 9 田 文, 贺青卿, 姜可伟, 等. 慢性肾功能衰竭继发性甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识. 中国实用外科杂志, 2016, 36 (5) : 481 - 486.
- 10 王 平, 项 承. 经胸前入路腔镜甲状腺手术专家共识 (2017 版). 中国实用外科杂志, 2017, 37 (12) : 1369 - 1373.
- 11 Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, et al. A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg, 2005, 390 (2) : 121 - 127.
- 12 Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the parathyroid glands. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47 (4) : 733 - 742.
- 13 崔 乐, 张 燕. 吲哚菁绿在继发性甲状旁腺功能亢进甲状旁腺全切术中近红外荧光导航的初步探究. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13 (4) : 293 - 296.

(收稿日期: 2020 - 12 - 06)

(修回日期: 2021 - 02 - 01)

(责任编辑: 王惠群)