

# 甲状旁腺识别技术最新研究及其进展

胡 光

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月14日; 录用日期: 2022年12月14日; 发布日期: 2022年12月21日

## 摘 要

甲状旁腺是钙调节的关键腺体。在甲状腺手术当中保存甲状旁腺对于避免术后甲状旁腺功能减退至关重要。目前尚无术中甲状旁腺识别的指南, 目前的方法主要依赖于手术医生的经验。一种准确、快速识别甲状旁腺的技术将是一种有用的术中辅助手段。这篇综述旨在评估亚甲蓝(methylene blue, MB)、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)血管造影、近红外自身荧光(near-infrared autofluorescence, NIRAF)这几种方式并检查其在术中甲状旁腺识别中的实用性。

## 关键词

甲状腺, 甲状旁腺, 亚甲蓝, 吲哚菁绿, 近红外自身荧光

# The Latest Research and Progress of Parathyroid Identification Technology

Guang Hu

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

The parathyroid gland is a key gland for calcium regulation. Preservation of the parathyroid gland during thyroid surgery is essential to avoid postoperative hypothyroidism. Currently, there are no guidelines for intraoperative identification of the parathyroid gland, and current methods mainly depend on the experience of the surgeon. This review aims to evaluate the near-infrared autofluorescence (near-infrared) of methylene blue (MB) indocyanine green (ICG) angiography autofluorescence (NIRAF) and examine its practicality for intraoperative parathyroid identification.

## Keywords

Thyroid, Parathyroid Gland, Methylene Blue, Indocyanine Green, Near Infrared Autofluorescence

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状旁腺是机体钙稳态的重要调节因子[1]。目前, 外科医生主要依靠他们的临床经验和对解剖学的理解, 以直观地识别和保存正常的甲状旁腺。然而, 由于腺体的位置、形态、血供和目前的手术指征的变化, 手术过程中甲状旁腺的识别仍然是一个挑战。据报道, 在接受甲状腺全切除术的患者中, 有多达22%的患者发生了意外损伤或甲状旁腺的移除[1]。术中甲状旁腺的识别是至关重要的, 因为在甲状腺手术中未能保存甲状旁腺或毁伤其血供可能导致暂时或永久甲状旁腺功能减退[2]。症状性低钙血症是一种紧急情况, 术后甲状旁腺功能减退的患者可累及多个器官, 如感觉异常、癫痫发作, 甚至喉痉挛[3]。此外, 还可能导致永久性甲状旁腺功能减退, 患者需要终生补充钙和维生素 D, 生活质量下降, 发病率和死亡率增加[4]。相反, 高达10%的甲状腺手术中可能未发现病理甲状旁腺, 并导致需要再次手术的持续性疾病, 住院时间更长, 发病率增加[5]。目前甲状旁腺鉴别的这些技术大多为侵入式的, 需要大量的基础设施和专业知识, 并有相关的成本[6]。因此, 在甲状腺和甲状旁腺手术中, 一种能够准确识别甲状旁腺的无创术中工具将为外科医生提供有用的帮助。这种术中工具可以减少因疏忽或不充分切除的风险。本文将对这种情况做一综述。综述的技术包括亚甲蓝染色、吲哚菁绿(ICG)血管造影和近红外自体荧光(NIRAF)成像。

## 2. 国内外甲状旁腺鉴别方法综述

### 2.1. 亚甲蓝用于甲状旁腺鉴定

亚甲蓝(MB)是一种可注射的碱性噻嗪染料, 可染色特定组织类型[7]。剂量为3~7.5毫克/公斤, 在手术前或手术中通过静脉注射将甲状旁腺染色为蓝色, 使其可以被肉眼直接看到[8]。这种染料于1971年首次被报道用于术中观察甲状旁腺[9]。有报道称术中使用99次放射性核素扫描后的MB有助于识别病理甲状旁腺。然而, 近年来MB的有用性和安全性受到了挑战。有几项研究报道了MB给药后轻微和严重的不良副作用 MB 给药无害且短暂的副作用包括假性青色性苍白和尿液变色。同时, 多项研究报道了严重的剂量依赖性并发症, 包括中毒性代谢性脑病, 以及高血压、高热、呼吸性酸中毒甚至有一例出现心肺骤停。后来的研究将这种神经毒性后遗症与使用5-羟色胺能药物联系起来, 即使在极低剂量的MB(1.75 mg/kg)下也会产生神经作用。因此, MB不应用于服用血清素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂和单胺氧化酶抑制剂下的患者。此外, 推荐应用低剂量的MB(0.5 mg/kg~3 mg/kg)染色甲状旁腺, 相关不良反应较少, 但仍应谨慎使用MB进行术中甲状旁腺的鉴别[10]。

### 2.2. 甲状旁腺的吲哚菁绿识别技术

吲哚菁绿(ICG)是一种可注射的造影剂, 静脉注射时可与血浆脂类结合。在ICG血管造影术中, 血液和ICG悬浮液在750~800 nm波长被近红外光激发。此波段发射荧光很容易检测到, ICG的半衰期较短,

为 3~5 分钟并且在 20~30 分钟内通过胆道系统消除, 如果需要持续类光, 可以重新给药。有报道称 ICG 具有良好的安全性, 一项大型研究报道, 暴露于 ICG 后的过敏反应或荨麻疹发生率为 0.00167% (4/24 万例) [11] [12] [13] [14]。然而, 需要注意的是, ICG 含有 5% 的碘钠, 不应该给对碘或碘化造影剂过敏的患者服用, 此外, 建议患者在服用 ICG 后 1 周内避免进行碘摄入研究。ICG 血管造影的安全性使得其可以在各种手术类型中作为灌注评估和解剖结构识别的实时手段, 包括心血管手术、肝胆手术、神经外科手术和前哨淋巴结活检[15]。然而, ICG 血管造影存在一定的局限性。ICG 不能特异性定位于甲状旁腺组织, 也可被甲状腺摄取。据报道, 甲状腺会发出类似于甲状旁腺发出的荧光信号, 这可能会妨碍甲状旁腺的视觉检测, 在一些研究中, 由于甲状腺经常遮挡甲状旁腺的荧光信号, ICG 在识别中的应用有局限。更重要的是, 目前对于 ICG 给药的剂量、频率和时间尚无共识[15]。同样, 对甲状旁腺灌注的报道也缺少标准化, 而荧光强度评分的准确性和图像判断的主观性, 仍然是实施 ICG 甲状旁腺血管造影的外科医生面临的艰难挑战。

### 2.3. 近红外自体荧光法鉴别甲状旁腺

自发荧光(AF)描述了由特定波长的光激发分子发出的光。与注射用的如 MB 和 ICG 相比, AF 含有某些组织固有的无对比物特性。研究发现, 聚乙二醇具有 AF 特性, 经近红外光照射后, 荧光峰为 785 nm, 发光波长为 820 nm。目前尚不清楚甲状旁腺中 AF 的来源[16], 但认为是因为生物荧光团, 一种含有芳香基团的荧光化合物, 激发后可以再次发光。令人感兴趣的是, 此前没有其它生物荧光团峰值荧光高于 700 nm 的报道。甲状腺和甲状旁腺都表现出相似的荧光峰, 相关研究人员猜测两种组织类型包含相同的荧光团。但是, 有报道称, 在进行甲状旁腺和甲状腺手术的患者中, 甲状旁腺表现为 AF 的强度在甲状腺的 1.2~11 倍之间[17]。意图在表现荧光团特征的研究表示, 在高、低温以及蛋白酶活性有的情况下, 甲状旁腺组织近红外自体荧光法(NIRAF)都很明显。一种候选荧光团被认为是存在于甲状旁腺和甲状腺组织, 以及肾脏、骨骼和大肠中的钙感应受体中[18]。需要进一步的研究来准确地描述甲状旁腺引起 NIRAF 的荧光团。此外, 在此种方式下甲状旁腺组织必须暴露在手术野内, 以便于直接接触, 因此其必须进行一定程度的手术剥离, 操作者可以直观地评估全部的手术视野并进行甲状旁腺的定位, 而不是通过评估多个特异性区域来检测甲状旁腺组织的光谱特征。然而, 当使用基于图像的 NIRAF 系统时, 图像显示在监视器上, 手术医生必须将形成的图像与他们的手术视野联系起来。这是具有相当难度的, 可能会导致甲状旁腺的副损伤。此外, 大多数基于图像的方法需要关闭手术室灯光, 尽管已经有一些方法来克服这一困难, 减少了对环境光的敏感性。重要的是, 基于图像的甲状旁腺 NIRAF 检测方式不能有腺体活力数据, 因为无论腺体活力如何, 甲状旁腺自身荧光都不能提供腺体活力数据。然而, 如前所述, 在使用 AF 技术确定甲状旁腺后, ICG 血管造影可用于评估甲状旁腺的血流。对于手术医生肉眼无法识别的甲状旁腺, 使用 NIRAF 可以将甲状旁腺检出率提高 20% [19]。

## 3. 讨论

在甲状腺手术中准确地识别甲状旁腺的方式对于正确切除病理腺体和保留正常腺体非常重要。意外切除或伤害正常的甲状旁腺组织容易导致低钙血症, 而且可能会有更加严重, 甚至危及生命的后果。而现在还没有关于术中有效观察甲状旁腺具体方法的指南, 很多外科医生只依赖个人临床经验和判断, 在一些情况下, 有可能会在术中检测甲状旁腺激素的含量来帮助他们进行腺体识别。而一种可以有效帮助外科医生辨别甲状旁腺的术中方法将是他们的一种福音。在这篇综述中, 我们评估了最常用的术中甲状旁腺识别技术。MB 已经成为一种不太有利的术中甲状旁腺定位方法, 因为据报道它可以不同程度地染色甲状旁腺, 并非特异性地可以定位到甲状旁腺。而且, MB 的安全性得到了一些相关专家的质疑, 因

为它与一定程度的神经毒性的作用有关系。ICG 血管造影现已证实帮助外科医生辨别正常与病理甲状旁腺并评估其血供, 虽然甲状腺非特异性 ICG 吸收已被报道。但是其无标准的客观荧光评分也让这技术的使用更有困难。所以, NIRAF 目前似乎是最具性价比及最可靠的无创术中甲状旁腺标记技术。ICG 血管造影和 NIRAF 都有潜力成为甲状腺外科医生有力的臂助, NIRAF 似乎在颈部手术中也有很大的应用前景。综上所述, NIRAF 已经被报道具有降低甲状腺全切除术后暂时性低钙血症的发生率的作用, 尽管还需要更加进一步的证实。现全世界每年有成千上万的甲状腺手术, 进一步改善甲状腺手术患者的术后并发症, 减少术后永久性甲状旁腺功能减退等致残后遗症, 这对病人的术后护理, 医疗系统和社会经济负担有着至关重要。此外, NIRAF 有可能对于提高外科医师的手术训练和技能熟练有帮助。因为现在术中甲状旁腺识别的金标准是视觉评估, 经验及其丰富的外科医生花了很长的时间来提升识别与保存甲状旁腺的技能。利用 NIRAF 作为手术过程中辅助技术来帮助正常或异常的甲状旁腺辨别, 来向经验丰富的外科医生提供支持, 可以加强他们的视觉宏观评估。NIRAF 也将成为一个有用的教育帮助, 为现在还缺乏经验的外科医生在手术过程中为他们提供有价值的信息。最后, 现阶段还未建立更正规的术中识别指南, 如果 NIRAF 在未来被提高到理想的标准, 它可能会改变临床实践, 并为这些指南的创建提供帮助。此外, ICG 血管造影在甲状旁腺保存方面的作用仍值得关注, 将来可以进行大型的前瞻性研究来研究 ICG 在术中识别和保存甲状旁腺、识别正常和病理甲状旁腺以及预防甲状腺术后甲状旁腺功能减退的作用。同时, 因为 NIRAF 是一种相对新的技术, 它拥有很大的技术进步的潜力。现阶段随着医学和外科的进步, 其技术支持也会进步。跟随着现阶段甲状旁腺血管造影和 NIRAF 研究的快速发展, 以及临床科研及医学研究的增加, 这种促进手术中甲状旁腺识别和保存的设备很可能在未来几年内快速发展。我们还可以展望, 在不久的将来, 这些设备将变得更加的亲民, 让它们在以后的手术环境中更容易使用。

## 参考文献

- [1] Ritter, K., Elfenbein, D., Schneider, D.F., et al. (2015) Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy: Incidence and Resolution. *Journal of Surgical Research*, **197**, 348-353. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.04.059>
- [2] Ready, A.R. and Barnes, A.D. (1994) Complications of Thyroidectomy. *British Journal of Surgery*, **81**, 1555-1556. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800811103>
- [3] Almquist, M., Ivarsson, K., Nordenström, E. and Bergenfelz, A. (2018) Mortality in Patients with Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *British Journal of Surgery*, **105**, 1313-1318. <https://doi.org/10.1002/bjs.10843>
- [4] Kakava, K., Tournis, S., Papadakis, G., et al. (2016) Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *In Vivo*, **30**, 171-179.
- [5] Brandi, M.L., Bilezikian, J.P., Shoback, D., et al. (2016) Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 2273-2283. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>
- [6] Tang, J.A., Salapat, A.M., Bonzelaar, L.B. and Friedman, M. (2018) Parathyroidectomy for the Treatment of Hyperparathyroidism: Thirty-Day Morbidity and Mortality. *Laryngoscope*, **128**, 528-533. <https://doi.org/10.1002/lary.26604>
- [7] Schirmer, R.H., Adler, H., Pickhardt, M. and Mandelkow, E. (2011) Lest We Forget You—Methylene Blue.... *Neurobiology of Aging*, **32**, 2325.e7-2325.e 16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.012>
- [8] Pollack, G., Pollack, A., Delfiner, J. and Fernandez, J. (2009) Parathyroid Surgery and Methylene Blue: A Review with Guidelines for Safe Intraoperative Use. *Laryngoscope*, **119**, 1941-1946. <https://doi.org/10.1002/lary.20581>
- [9] Moriyama, T., Kageyama, K., Nigawara, T., et al. (2007) Diagnosis of a Case of Ectopic Parathyroid Adenoma on the Early Image of 99mTc-MIBI Scintigram. *Endocrine Journal*, **54**, 437-440. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K06-164>
- [10] van der Vorst, J.R., Schaafsma, B.E., Verbeek, F.P., et al. (2014) Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging of Parathyroid Adenomas with Use of Low-Dose Methylene Blue. *Head Neck*, **36**, 853-858. <https://doi.org/10.1002/hed.23384>
- [11] Alander, J.T., Kaartinen, I., Laakso, A., et al. (2012) A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *International Journal of Biomedical Imaging*, **2012**, Article ID: 940585. <https://doi.org/10.1155/2012/940585>
- [12] Fanaropoulou, N.M., Chorti, A., Markakis, M., et al. (2019) The Use of Indocyanine Green in Endocrine Surgery of

- the Neck: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e14765. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014765>
- [13] De Gasperi, A., Mazza, E. and Prosperi, M. (2016) Indocyanine Green Kinetics to Assess Liver Function: Ready for a Clinical Dynamic Assessment in Major Liver Surgery? *World Journal of Hepatology*, **8**, 355-367. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i7.355>
- [14] Bewick, J. and Pfliegerer, A. (2014) The Value and Role of Low Dose Methylene Blue in the Surgical Management of Hyperparathyroidism. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, **96**, 526-529. <https://doi.org/10.1308/003588414X13946184903883>
- [15] Perry, D., Bharara, M., Armstrong, D.G. and Mills, J. (2012) Intraoperative Fluorescence Vascular Angiography: During Tibial Bypass. *Journal of Diabetes Science and Technology*, **6**, 204-208. <https://doi.org/10.1177/193229681200600125>
- [16] Martynov, V.I., Pakhomov, A.A., Popova, N.V., *et al.* (2016) Synthetic Fluorophores for Visualizing Biomolecules in Living Systems. *Acta Naturae*, **8**, 33-46. <https://doi.org/10.32607/20758251-2016-8-4-33-46>
- [17] Liu, J., Wang, X., Wang, R., *et al.* (2020) Near-Infrared Auto-Fluorescence Spectroscopy Combining with Fisher's Linear Discriminant Analysis Improves Intraoperative Real-Time Identification of Normal Parathyroid in Thyroidectomy. *BMC Surgery*, **20**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0670-x>
- [18] Tfelt-Hansen, J. and Brown, E.M. (2005) The Calcium-Sensing Receptor in Normal Physiology and Pathophysiology: A Review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **42**, 35-70. <https://doi.org/10.1080/10408360590886606>
- [19] Squires, M.H., Jarvis, R., Shirley, L.A. and Phay, J.E. (2019) Intraoperative Parathyroid Autofluorescence Detection in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1142-1148. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07161-w>