

· 论 著 ·

# 纳米炭示踪剂在甲状腺微小乳头状癌 外科手术中的应用

刘军, 杜斌, 王瑜, 董军, 崔凤鸣

南通大学杏林学院附属南京江北医院甲状腺乳腺外科, 江苏 南京 210048

**摘要:** **目的** 评估纳米炭示踪剂在甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 外科手术中的应用及其价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 12 月在南京江北医院行手术治疗的 165 例 PTMC 患者的临床病理资料。依据术中是否采用纳米炭混悬液将患者分为纳米炭组 ( $n=87$ ) 和常规组 ( $n=78$ )。对比两组手术资料 (手术时间、出血量、引流量等)、病理资料 (淋巴结个数及阳性个数)、血清学指标 (甲状旁腺激素和血钙)。**结果** 两组患者在引流量、住院日、出血量及手术时间方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。纳米炭组清扫淋巴结的个数 [ $(7.9\pm 2.1)$  个 *vs* ( $5.4\pm 1.3$ ) 个,  $t=9.069, P<0.01$ ]、阳性淋巴结的个数 [ $(2.1\pm 1.1)$  个 *vs* ( $1.4\pm 1.0$ ) 个,  $t=4.259, P<0.01$ ] 均多于常规组, 且术后 1 d 和术后 1 个月的甲状旁腺激素和血钙水平均高于常规组 ( $P<0.05$ )。术后 1 个月门诊复查时发现两组患者的血清甲状腺球蛋白值均较低, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 纳米炭示踪剂能够提高 PTMC 外科手术的临床获益, 且安全有效。

**关键词:** 甲状腺微小乳头状癌; 纳米炭示踪剂; 淋巴结清扫术; 甲状旁腺激素; 甲状腺球蛋白

**中图分类号:** R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1655-04

## The application of nanocarbon tracer in the surgical treatment of papillary thyroid microcarcinoma

LIU Jun, DU Bin, WANG Yu, DONG Jun, CUI Fengming

Department of Thyroid and Breast Surgery, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University Xinglin College, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: CUI Fengming, E-mail: cuifengming@126.com

**Abstract: Objective** To evaluate the application and value of nanocarbon tracer in the surgical treatment of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** Retrospective analysis of clinical and pathological data of 165 PTMC patients who underwent thyroid cancer surgery at Nanjing Jiangbei Hospital from January 2017 to December 2022 was conducted. Patients were divided into the nanocarbon group ( $n=87$ ) and the conventional group ( $n=78$ ) based on whether carbon nanoparticles suspension was used during the surgery. Surgical data (such as operation time, blood loss, drainage volume), pathological data (number of lymph nodes and the number of positive nodes), and serological indicators (parathyroid hormone and blood calcium) were compared between the two groups. **Results** There was no statistically significant difference between the two groups in terms of drainage volume, length of hospital stay, blood loss, and operation time ( $P>0.05$ ). The nanocarbon group had a higher number of cleared lymph nodes ( $7.9\pm 2.1$  *vs*  $5.4\pm 1.3$ ,  $t=9.069, P<0.01$ ) and positive lymph nodes ( $2.1\pm 1.1$  *vs*  $1.4\pm 1.0, t=4.259, P<0.01$ ) than the conventional group, and the levels of parathyroid hormone and blood calcium at 1 day and 1 month after surgery were higher in the nanocarbon group compared to the conventional group ( $P<0.05$ ). During the outpatient follow-up at 1 month after surgery, both groups had lower serum thyroglobulin values, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** Nanocarbon tracer can improve the clinical benefits of PTMC surgery and is safe and effective.

**Keywords:** Papillary thyroid microcarcinoma; Nanocarbon tracer; Lymph node dissection; Parathyroid hormone; Thy-

## roglobulin

目前甲状腺癌的发病率逐年增加,其中 90% 以上的患者为甲状腺乳头状癌。近些年,随着彩超技术的进步和体检筛查的普及,甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)的检出越来越多,其发病率为 2.0%~35.6%<sup>[1]</sup>。手术治疗是 PTMC 的主要治疗手段,包括同侧甲状腺腺体切除及患侧中央区淋巴结清扫<sup>[2]</sup>。患者淋巴结清扫术后的并发症不容忽视,如术后出现甲状旁腺功能减退引起的手脚麻木和肢体抽搐等临床表现,术后出现喉返神经或喉上神经损伤带来的饮水呛咳、声音嘶哑等不适,甚至危及生命。因此,术中规范清扫区域淋巴结和有效保护甲状旁腺功能成为外科医生关注的问题。

纳米炭示踪剂作为新型的对比剂,具有较多的优势和特点,如淋巴趋向度高、染色快、显像率高、对比强烈等,常用于乳腺癌、胃癌等癌症的手术治疗<sup>[3-4]</sup>。也有报道纳米炭用于甲状腺癌的外科手术<sup>[5]</sup>。大多强调两方面的临床应用:(1) 检出更多的患侧中央区淋巴结;(2) 识别可能的甲状旁腺组织,避免误切。其主要机制为注入纳米炭示踪剂后甲状腺腺体和周围淋巴结组织会染黑显像,而同侧的甲状旁腺组织因不染黑会“负显像”于周围染黑的腺体和淋巴组织,以此识别甲状旁腺,从而清扫出尽可能多的可疑淋巴结,有较大的临床应用价值。本研究探讨使用纳米炭示踪剂在 PTMC 患者外科手术中的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 12 月南京江北医院行手术治疗的 165 例 PTMC 患者的临床和病理信息。按是否采用纳米炭示踪剂分成纳米炭组(87 例)和常规组(78 例)。纳入标准:病理确诊为 PTMC;单侧肿瘤;临床资料完整。排除标准:合并单个或多个脏器功能衰竭;伴有局部肿瘤侵犯;术前血清甲状旁腺激素或血钙水平异常;二次手术;影像学提示颈侧区淋巴结可能转移;纳米炭示踪剂有禁忌证。本研究经医院伦理委员会审查通过。

**1.2 手术方法** 所有患者在全麻下行手术治疗,取颈过伸位,做颌式弧形切口,显露甲状腺腺体。纳米炭组患者的手术治疗:选择甲状腺腺体上侧及下侧两点进行注射,选用纳米炭混悬注射液(重庆莱美药业,国药准字 H20041829),单次注射约 0.2 mL,回退部分注

射器针头,电刀予以烧灼腺体表面封闭穿刺口,并用清洁纱布轻压 5 min,以免纳米炭外泄污染视野。待腺体染黑后,行患侧甲状腺腺叶+峡部切除术+患侧中央区淋巴结清扫术。清扫淋巴结时注意尽可能寻找染黑结节予以切除,辨别及保护甲状旁腺和喉返神经。常规组患者予以一般手术治疗。

**1.3 研究指标** 收集两组患者的临床病理资料,包括手术资料(手术时间、出血量、引流量等)、病理资料(淋巴结个数及阳性个数)、血清学指标(术前、术后 1 个月、术后 6 个月的甲状旁腺激素和血钙,术后 1 个月甲状腺球蛋白)及并发症情况。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本的 *t* 检验;若非正态分布,以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用秩和检验;重复测量资料采用重复测量资料的方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;计数资料以例表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术资料** 两组患者的术后引流量、住院时间、术中出血量及手术时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 中央区淋巴结清扫情况** 搜集两组的病理资料,纳米炭组无论是清扫淋巴结的个数还是阳性淋巴结的个数均多于常规组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者手术情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of operation status between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)	术后引流量 (mL)	住院时间 (d)
纳米炭组	87	36.1±4.3	145.1±20.8	39.2±3.1	5.5±0.9
常规组	78	36.2±3.9	140.1±13.7	38.4±2.1	5.7±1.0
<i>t</i> 值		0.156	1.841	1.958	1.425
<i>P</i> 值		0.876	0.068	0.052	0.156

表 2 两组患者中央区淋巴结情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of central lymph nodes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	清扫淋巴结个数(个)	阳性淋巴结个数(个)
纳米炭组	87	7.9±2.1	2.1±1.1
常规组	78	5.4±1.3	1.4±1.0
<i>t</i> 值		9.069	4.259
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

**2.3 甲状旁腺激素和血钙水平** 两组患者术前 1 d 的甲状旁腺激素和血钙差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但纳米炭组的术后 1 d 及术后 1 个月的甲状

旁腺激素和血钙水平均高于常规组 ( $P < 0.05$ )。在术后 6 个月复查时,两组患者的血钙水平差异无统计学

意义,但纳米炭组的甲状旁腺激素水平仍高于常规组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者的术前、术后甲状旁腺激素和血钙比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of preoperative and postoperative parathyroid hormone and blood calcium levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	甲状旁腺激素 (pg/mL)				血钙 (mmol/L)			
		术前 1 d	术后 1 d	术后 1 个月	术后 6 个月	术前 1 d	术后 1 d	术后 1 个月	术后 6 个月
纳米炭组	87	42.6±5.56	23.3±4.46 <sup>a</sup>	36.6±4.77 <sup>a</sup>	40.6±5.57 <sup>a</sup>	2.36±0.16	2.10±0.24 <sup>a</sup>	2.15±0.17 <sup>a</sup>	2.18±0.14
常规组	78	41.8±4.94	21.5±4.65	28.1±4.46	38.7±4.75	2.33±0.19	2.01±0.23	2.08±0.18	2.15±0.14

注:与常规组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 术后随访情况 两组患者术后第 1 天早晨空腹口服左旋甲状腺素片,术后 1 个月门诊复查时发现,纳米炭组和常规组的血清甲状腺球蛋白值均较低,差异无统计学意义 [1.45 (0.81, 1.98) ng/mL vs 1.09 (0.48, 1.80) ng/mL,  $Z = 1.933$ ,  $P > 0.05$ ]。在术后并发症方面,术后 1 个月随访时纳米炭组仍有 3 例患者伴有手足麻木感,需钙片和骨化三醇维持治疗,有 1 例患者仍有声音嘶哑,复查喉镜提示声带运动可,同时常规组仅有 1 例患者仍有缺钙表现,无声音嘶哑表现,两组患者术后 1 个月并发症发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

随着超声技术的持续进步,小于 1 cm 的甲状腺结节的诊断率在逐渐提高,这可能是 PTMC 发病率升高的原因之一<sup>[6]</sup>。手术治疗仍是 PTMC 最为重要的治疗手段。但甲状腺腺体的血供极其丰富,术中止血、钳夹过程中容易造成甲状旁腺腺体损伤,从而出现甲状旁腺功能减退的可能性增大,而且清扫喉返神经周围的淋巴结组织也容易造成患者术后出现声音嘶哑的症状,这些都严重影响了患者的手术效果和生活质量<sup>[7]</sup>。因此,如何避免这些问题的出现仍然是甲状腺外科需要解决的难题。

甲状腺外科的手术技术不断发展,新的器械和方法的使用带来了变革,如超声刀的普及及使用对减少术中出血和节省手术时间极为重要;如术中使用神经持续监测仪,使神经损伤的概率显著降低。目前纳米炭示踪剂作为淋巴结显像常用的对比剂,逐渐应用于临床上。纳米炭混悬液主要由 150 nm 长的纳米颗粒组成,这些颗粒能够被引流到区域淋巴管,因此仅能染色区域淋巴结,起到显像的作用。

有文献报道显示,术中使用纳米炭示踪剂有助于清扫出更多的淋巴结组织,特别是对喉返神经后方的淋巴结组织更有价值<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,纳米炭组无论是清扫淋巴结个数还是清扫的阳性淋巴结个数均多于常规组,提示应用纳米炭示踪剂可以临床获

益。且这种获益并不会增加手术时间、术中出血量和术后引流量,是安全可行的。但仍需强调的是,各个地区的外科医生清扫区域淋巴结的手术理念可能存在差异,这也会影响中央区淋巴结的清扫程度。

因为纳米炭示踪剂可以使区域淋巴结黑染,而同侧的甲状旁腺组织不会被染黑,使得同侧的甲状旁腺组织呈“负显像”状态,便于术中辨识予以保护,可减少术后患者发生甲状旁腺功能减退的风险。徐嘉等<sup>[10]</sup>研究结果显示,术中使用示踪剂能够减少术后甲状旁腺功能减退并发症的发生。如果术中出现甲状旁腺腺体损伤,术后甲状旁腺激素和血钙水平仍会较长时间处于低值状态<sup>[11]</sup>。本研究显示,纳米炭组的术后甲状旁腺激素和血钙水平均高于常规手术组,提示术中使用纳米炭混悬液示踪剂可以减少术中甲状旁腺损伤可能,降低术后并发症的风险。

甲状腺球蛋白在评估术后有无肿瘤复发、残留及预后等方面有重要意义<sup>[12]</sup>。本研究随访结果显示,采用纳米炭混悬液并不会影响 PTMC 患者术后 1 个月复查甲状腺球蛋白的数值,同时该组的完全生化应答率并不低,但是随访时间仍较短,对患者预后和复发风险的评估仍需要长时间的随访。在并发症方面,纳米炭组患者术后 1 个月复诊时仍有声音嘶哑和手足麻木病例,考虑可能与术中过度游离清扫有关系,但仍需进一步随访。

目前纳米炭混悬液的术中应用的研究结果较多,在术前应用和二次手术中的研究也有报道。有研究显示,在彩超引导下术前注射纳米炭混悬液,可以保护甲状旁腺功能、提高中央区淋巴结的阳性个数<sup>[13-14]</sup>。但关于纳米炭注射的时效性、安全及注射操作的方法等需要进一步的研究。也有研究显示,采用术前注射纳米炭混悬液在甲状腺癌再次手术中应用,能提高颈侧区淋巴结清扫的效率<sup>[15]</sup>。更重要的是如何寻找 PTMC 淋巴结转移的危险因素<sup>[16]</sup>,这些研究对改善临床实践具较大意义,但需要更深入的研究去进一步探索。

综上所述,纳米炭混悬液示踪剂能提高 PTMC 的

临床获益。但该研究仍存在一些缺点和不足,如单中心研究、样本量较少、随访时间短等。将在后期的研究中延长随访时间,并进行对预后、复发或转移的危险因素分析,为临床提供更全面更真实可靠的支持。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Wang DH, Zhu J, Deng C, et al. Preoperative and pathological predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2022, 49(4): 690-696.
- [2] 常靖涛,王威然,贾宝淞,等.cN<sub>0</sub>多灶甲状腺微小乳头状癌与中央区淋巴结转移关系的研究进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(3): 382-388.  
Chang JT, Wang WR, Jia BS, et al. Research progress in the relationship between cN<sub>0</sub> multifocal thyroid micropapillary carcinoma and central lymph node metastasis[J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2022, 29(3): 382-388.
- [3] 贾浩,喻继锋.早期乳腺癌保乳术+纳米炭混悬液前哨淋巴结活检术的近期效果[J]. *河南外科学杂志*, 2022, 28(3): 67-70.  
Jia H, Yu JF. Short-term effect of breast-conserving surgery and sentinel lymph node biopsy with nano-carbon suspension for early breast cancer[J]. *Henan J Surg*, 2022, 28(3): 67-70.
- [4] Feng Y, Yang K, Sun HH, et al. Value of preoperative gastroscopic carbon nanoparticles labeling in patients undergoing laparoscopic radical gastric cancer surgery[J]. *SurgOncol*, 2021, 38: 101628.
- [5] 苏心娣,柴芳,林本瑞,等.纳米炭在甲状腺癌手术中的应用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1): 12-15.  
Su XD, Chai F, Lin BR, et al. Application of carbon nanoparticles in thyroid cancer surgery[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(1): 12-15.
- [6] 房居高,杨帆.甲状腺微小乳头状癌规范化诊疗的进展与争议[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1): 1-5.  
Fang JG, Yang F. Progress and controversy on the standardized diagnosis and treatment of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(1): 1-5.
- [7] 严卫忠,李东,谢华,等.双侧中央区淋巴结清扫在单侧分化型甲状腺癌治疗中的意义[J]. *癌症进展*, 2020, 18(10): 1054-1056.  
Yan WZ, Li D, Xie H, et al. Significance of bilateral central compartment lymph node dissection in the treatment of unilateral differentiated thyroid cancer[J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(10): 1054-1056.
- [8] Liu Y, Li L, Yu JE, et al. Carbon nanoparticle lymph node tracer improves the outcomes of surgical treatment in papillary thyroid cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(2): 227-233.
- [9] 王强,张水龙,王东亮,等.纳米炭在清扫甲状腺乳头状癌喉返神经后方淋巴结中的应用[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2018, 24(2): 121-125.  
Wang Q, Zhang SL, Wang DL, et al. Use of nano carbon in lymph node dissection of posterior recurrent laryngeal nerve in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2018, 24(2): 121-125.
- [10] 徐嘉,王玉龙,康宁,等.自体荧光联合纳米炭在甲状腺术中识别甲状旁腺的临床应用[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(1): 55-58.  
Xu J, Wang YL, Kang N, et al. Clinical application of near-infrared fluorescence combined with nano carbon in the recognition of parathyroid gland during thyroidectomy[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2022, 29(1): 55-58.
- [11] 石朋,史亚飞,邱敏,等.甲状旁腺误切对甲状腺癌术后甲状旁腺功能恢复影响[J]. *社区医学杂志*, 2022, 20(8): 435-439.  
Shi P, Shi YF, Qiu M, et al. Influence of inadvertent parathyroidectomy on the recovery of parathyroid gland function after thyroid cancer surgery[J]. *J Community Med*, 2022, 20(8): 435-439.
- [12] 刘茜辉,贺勇,银梦婷,等.中高风险分化型甲状腺癌患者术后血清甲状旁腺蛋白水平与临床结局的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(2): 178-182.  
Liu QH, He Y, Yin MT, et al. Correlation between the level of serum thyroglobulin after operation and the clinical outcome in patients with medium-high risk differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Lab Med*, 2022, 43(2): 178-182.
- [13] Yan SY, Zhao WX, Wang B, et al. Preoperative injection of carbon nanoparticles is beneficial to the patients with thyroid papillary carcinoma[J]. *Medicine*, 2018, 97(27): e11364.
- [14] Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, et al. Preoperative ultrasound-guided carbon nanoparticles localization for metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma during reoperation[J]. *Medicine*, 2017, 96(10): e6285.
- [15] Wang B, Su AP, Xing TF, et al. The function of carbon nanoparticles to improve lymph node dissection and identification of parathyroid glands during thyroid reoperation for carcinoma[J]. *Medicine*, 2018, 97(32): e11778.
- [16] 王张中,袁育韬,伊丹丹,等.甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(6): 802-805.  
Wang ZZ, Yuan YT, Yi DD, et al. Related factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(6): 802-805.

收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-05-10 编辑: 李方