

## 纳米炭在甲状腺癌合并不同甲状腺疾病的示踪效果

曾庆欣, 王悦冬, 钟海烽, 赖烨钤, 古逸骅

(梅州市人民医院//中山大学附属梅州医院甲状腺外科, 广东 梅州 514031)

**摘要:**【目的】探讨纳米炭混悬液在分化型甲状腺癌合并其他甲状腺疾病行颈中央区淋巴清扫中的示踪效果差异。【方法】回顾性分析2015年7月至2019年7月梅州市人民医院收治的分化型甲状腺癌患者共500例,将患者分为纳米炭组(A组)314例及非纳米炭组(B组)186例,并根据无合并疾病(亚组0)、合并多结节性甲状腺肿(亚组1)、合并桥本氏甲状腺炎(亚组2)或甲状腺癌灶较大(肿瘤最大径超过30 mm,亚组3),进一步将A、B两组分成4个亚组,比较各组的淋巴结检获数及术后并发症的发生情况。【结果】A组的淋巴结检获数和转移率均多于B组[6.0(3.0~9.0) vs. 3.0(1.0~5.3),  $P < 0.001$ ; 24.4% vs. 20.7%,  $P = 0.041$ ]; A0组、A1组、A2组的淋巴结检获数均多于B0[8.0(6.0~11.0) vs. 3.0(2.0~6.0),  $P < 0.001$ ], B1[4.0(3.0~6.8) vs. 3.0(0.0~5.0),  $P < 0.001$ ]、B2[8.0(5.0~12.0) vs. 4.0(0.0~6.5),  $P = 0.002$ ]组。同为术中应用纳米炭,A1、A3组的淋巴结检获数显著少于A0组[4.0(3.0~6.8) vs. 8.0(6.0~11.0),  $P < 0.001$ ; 3.0(2.0~6.0) vs. 8.0(6.0~11.0),  $P < 0.001$ ]; A1、A2、A3组和A0组相比,声嘶的发生率均无统计学意义( $P > 0.05$ ),A2、A3组术后甲状旁腺功能减退的发生率显著高于A0组(51.8% vs. 34.1%,  $P < 0.05$ ; 54.2% vs. 34.1%,  $P < 0.05$ )。【结论】分化型甲状腺癌术中应用纳米炭可提高淋巴结的检获数,无合并疾病的作用效果最佳,合并多结节性甲状腺肿、癌灶过大可影响纳米炭的示踪效果,当癌灶最大径大于30 mm时应用纳米炭对淋巴结的检出无明显作用。

**关键词:**分化型甲状腺癌;纳米炭;甲状腺;淋巴结清扫

**中图分类号:**R653      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-3554(2020)06-0951-08

## Tracer Effect of Carbon Nanoparticles in Thyroid Cancer with Different Thyroid Diseases

ZENG Qing-xin, WANG Yue-dong, ZHONG Hai-feng, LAI Ye-qian, GU Yi-hua

(Department of Thyroid Surgery, Meizhou People's Hospital//Meizhou Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Meizhou 514031, China)

Correspondence to: ZENG Qing-xin; E-mail: zengqingxin87@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the tracer effect of carbon nanoparticle suspension in central neck lymph node dissection of differentiated thyroid cancer with other thyroid diseases. 【Methods】 A total of 500 patients with differentiated thyroid cancer hospitalized in Meizhou People's Hospital from July 2015 to July 2019 were retrospectively analyzed. Patients were divided into carbon nanoparticles group (group A, 314 cases) and non-carbon nanoparticles group (group B, 186 cases). Group A and B were further divided into 4 subgroups according to the classifications of no other disease (subgroup 0), with nodular goiter (subgroup 1), with Hashimoto's thyroiditis (subgroup 2) and large tumor (the diameter > 30 mm, subgroup 3), and the number of lymph nodes dissected in each group and the incidence of complications were analyzed. 【Results】 The number of lymph nodes harvested and metastasis rate in group A was higher than that in group B [6.0(3.0~9.0) vs. 3.0(1.0~5.3),  $P < 0.001$ ; 24.4% vs. 20.7%,  $P = 0.041$ ]. The number of lymph nodes harvested in group A0, A1 and A2 was higher than that in group B0 [8.0(6.0~11.0) vs. 3.0(2.0~6.0),  $P < 0.001$ ], B1[4.0(3.0~6.8) vs. 3.0(0.0~5.0),  $P < 0.001$ ] and B2 [8.0(5.0~12.0) vs. 4.0(0.0~6.5),  $P = 0.002$ ]. The number of lymph nodes harvested in group A1 and A3 was significantly lower than that in group A0 [4.0(3.0~6.8) vs. 8.0(6.0~11.0),

收稿日期:2020-07-09

基金项目:梅州市社会发展科技计划项目(2019B003)

作者简介:曾庆欣,通信作者,主治医师,研究方向:甲状腺癌的外科诊治,E-mail:zengqingxin87@126.com

$P < 0.001$ ; 3.0 (2.0 ~ 6.0) vs. 8.0 (6.0 ~ 11.0),  $P < 0.001$ ]. The incidence of hoarseness in group A1, A2 and A3 was comparable with that in group A0 ( $P > 0.05$ ), and the incidence of postoperative parathyroid dysfunction in group A2 and A3 was significantly higher than that in group A0 (51.8% vs. 34.1%,  $P < 0.05$ ; 54.2% vs. 34.1%,  $P < 0.05$ ). [Conclusions] The application of carbon nanoparticles in the operation of differentiated thyroid cancer increases the number of lymph nodes harvested, and the best effect is without complicated diseases. The tracking effect of carbon nanoparticles is affected by the combination of nodular goiter. When the maximum diameter of the tumor is greater than 30 mm, it has no obvious effect on the dissection of lymph nodes.

**Key words:** differentiated thyroid cancer (DTC); carbon nanoparticles; thyroid; lymph node dissection

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(6): 951-958]

近年来甲状腺癌的发病率迅速升高,其中大部分为分化型甲状腺癌<sup>[1]</sup>。分化型甲状腺癌的治疗原则是以手术为主的综合治疗,手术的彻底性关乎预后的好坏,术式主要是全/近全甲状腺切除术或患侧甲状腺叶+峡部切除术,同时行中央区淋巴清扫<sup>[2]</sup>。由于中央区包含喉返神经、甲状旁腺、气管、食管等重要结构,且部分中央区淋巴结受胸骨及锁骨的阻碍,手术中在淋巴结清扫的彻底性与副损伤控制之间难以寻找平衡点。甲状腺癌术中甲状旁腺的损伤率可达16.4%<sup>[3]</sup>,喉返神经的损伤率约为3%<sup>[4]</sup>。近年来,纳米炭混悬注射液的使用对甲状旁腺、喉返神经的辨识及保护有很大的帮助,同时可使颈部淋巴结黑染,提高淋巴结清扫的彻底性<sup>[5-6]</sup>。然而在实际工作中,仍有部分患者即使术中使用了纳米炭,术后病理仍提示淋巴结清扫数较少,术后并发症的发生无明显降低。在甲状腺手术中,我们观察到一种现象,纳米炭在正常的甲状腺组织中弥散良好,但会受到腺体中存在的各类结节及桥本氏甲状腺炎等情况所阻隔,且结节越大,数量越多,正常腺体组织越少,阻隔就越严重。因此,患者的个体差异或合并结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎等或是导致部分患者淋巴结检获数不理想的原因之一。当前,尽管不少文献报道了纳米炭在甲状腺手术中的应用,但并未对甲状腺癌同时合并不同甲状腺疾病的使用效果进行具体分析,合并其他良性甲状腺疾病是否会影响纳米炭的示踪效果值得探讨。本研究旨在回顾性分析纳米炭混悬液在分化型甲状腺癌合并其他甲状腺疾病行中央区淋巴清扫中的示踪效果,以指导纳米炭混悬液在分化型甲状腺癌合并不同甲状腺疾病患者中的个体化应用,并为如何提高该类患者淋巴结清扫的彻底性及减少并发症的发生提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

纳入标准:①甲状腺肿瘤经术前穿刺或术中冰冻病理证实为分化型甲状腺癌,且术中冰冻结果与术后病理及免疫组化结果一致;②术前查体及影像学检查未见明显可疑转移的淋巴结(即cN0病例);③仅行患侧预防性中央区淋巴结清扫。排除标准:①甲状腺良性肿瘤或非分化型甲状腺癌;②分化型甲状腺癌患者因各种原因未进行手术者;③术前查体及影像学检查提示淋巴结有多发肿大及可疑转移(即cN1病例);④因双侧多灶癌、峡部癌、局部晚期癌需行双侧中央区清扫甚至颈侧区清扫者。根据上述标准,选取2015年7月至2019年7月确诊分化型甲状腺癌并在我科住院手术的患者共500例,将患者分为纳米炭组(A组)314例及非纳米炭组(B组)186例,并根据是否合并多结节性甲状腺肿、合并桥本氏甲状腺炎、甲状腺癌灶较大(肿瘤最大径超过30 mm)等3个可能影响纳米炭弥散效果的因素,进一步将A、B两组分成4个亚组(表1)。所有患者及家属均充分了解手术方案及相关风险并签署手术知情同意书,研究经本院伦理委员会批准。

### 1.2 手术方法

患者术前均完善检查并排除手术禁忌。所有患者均采用气管内插管全身麻醉,常规消毒铺巾后作颈前区颌式弧形切口长约4~12 cm,暴露甲状腺包膜后,A组在双侧甲状腺腺叶的上、下两极分别注射纳米炭混悬注射液(卡纳琳,重庆莱美,中国)0.1 mL,当上述常规注射点刚好位于甲状腺癌灶或其余病变组织处,则选择邻近的正常甲状腺组织注射纳米炭,并等待3 min使其自由弥散

表1 病例分组及其数量  
Table 1 Grouping and number of cases

Groups	Subgroup 0	Subgroup 1	Subgroup 2	Subgroup 3	Total
A	91	108	56	59	314
B	70	59	22	35	186
Total	161	167	78	94	500

Group A: carbon nanoparticles group; Group B: non-carbon nanoparticles group; Subgroup 0: no other disease; Subgroup 1: nodular goiter; Subgroup 2: hashimoto's thyroiditis; Subgroup 3: large tumor

(图1A、B);B组则不使用纳米炭直接进行手术。若术前经穿刺病理确认为分化型甲状腺癌则无需术中冰冻病理,否则先切除患侧腺叶及峡部术中冰冻,待冰冻结果回报后根据癌灶大小决定具体术式,当癌灶小于10 mm时行患侧甲状腺叶+峡部切除术,癌灶大于40 mm时行甲状腺双侧叶全切除术,癌灶大小为10~40 mm时根据患者的肿瘤复发风险等因素个体化选择腺体切除范围。所有患者均行且仅行患侧中央区淋巴结清扫,清扫范围为:上界为舌骨水平,外侧界为患侧颈总动脉内侧缘,内侧界为气管健侧缘,下界为无名动脉与气管相交的平面<sup>[7-8]</sup>。

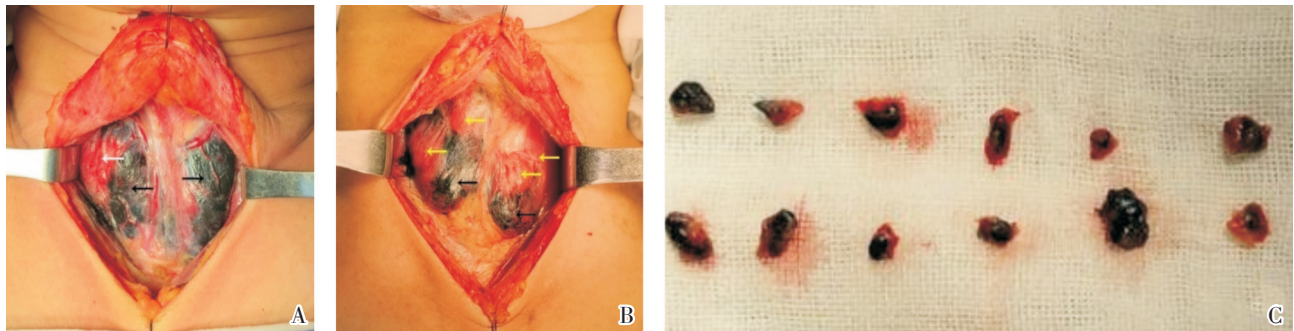
### 1.3 观察指标

比较A、B两组的淋巴结检获数和转移率、各亚组使用纳米炭与否的淋巴结检获数和转移率及甲状腺癌合并其他疾病与无合并疾病使用纳米炭后的淋巴结检获数(图1C)、转移率与术后并发症

(声嘶、甲状旁腺功能减退)发生率。常规于术后第1天及第3天清晨采血检查,若出现甲状旁腺激素低于15 pg/mL,伴或不伴低钙血症、低钙麻木及抽搐症状,均视为甲状旁腺功能减退,永久性甲状旁腺功能减退判断标准为术后6个月复查血清PTH水平仍未恢复正常水平,否则为暂时性甲状旁腺功能减退<sup>[9]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用IBM SPSS Statistics 20软件进行统计学分析。呈正态分布且方差齐的两组计量资料比较采用 $t$ 检验,方差不齐的两组计量资料比较采用校正的 $t$ 检验,结果用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;不符合正态分布的两组资料比较采用成组秩和检验,结果用中位数和四分位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示;两组计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,结果用百分率(%)表示。检测水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



A: Diffusion of carbon nanoparticles in the operative field of thyroid cancer; B: Diffusion of carbon nanoparticles in the operative field of thyroid cancer with nodular goiter; C: Lymph nodes stained with carbon nanoparticles. A showed that the diffusion of carbon nanoparticles was blocked in a cancer foci (white arrow) but was uniformly distributed in other homogeneous glands which not complicated with other thyroid diseases (black arrows); B showed that the diffusion of carbon nanodiffusion (black arrows) was interfered badly because of the polynodular goiter (yellow arrows); C showed the small lymph nodes stained with nanometer carbon were easily harvested.

图1 纳米炭在甲状腺癌术野中的弥散及检获的淋巴结

Fig.1 The diffusion effect of carbon nanoparticles in operative field and the lymph nodes harvested

## 2 结果

### 2.1 患者的临床资料

A、B两组患者的平均年龄、性别、肿瘤最大径、手术时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

### 2.2 使用纳米炭后的淋巴结检获情况

A组的淋巴结检获数和转移率均多于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表3)。

### 2.3 各亚组使用纳米炭与否的淋巴结检获情况

各亚组使用纳米炭与否的分析结果见表4。A0组、A1组、A2组的淋巴结检获数均多于B0组、B1组、B2组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A3组与B3组的淋巴结检获数相当( $P > 0.05$ )。各亚组使用纳米炭和未使用纳米炭检获的淋巴结转移率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 合并不同甲状腺疾病使用纳米炭后的淋巴结检获及术后并发症的发生情况

分化型甲状腺癌合并不同甲状腺疾病与无合并疾病使用纳米炭后的比较结果见表5。各亚组均为术中使用的纳米炭,A1、A3组的淋巴结检获数

少于A0组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );A3组的淋巴结转移率高于A0组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对于术后并发症,A1、A2、A3组和A0组相比,声嘶的发生率均无统计学意义( $P > 0.05$ );而A2、A3组术后甲状旁腺功能减退的发生率高于A0组,差异有统计学意义[51.8%(29/56) vs. 34.1%(31/91),54.2%(32/59) vs. 34.1%(31/91), $P < 0.05$ ],其中A3组2例为永久性甲状旁腺功能减退,其余均为暂时性甲状旁腺功能减退。

## 3 讨论

本研究分析了纳米炭在分化型甲状腺癌合并不同良性甲状腺疾病中的淋巴结检获情况,证实了甲状腺癌合并多结节性甲状腺肿或癌灶过大等会影响纳米炭在术野中的弥散,进而影响示踪效果。结果显示纳米炭在分化型甲状腺癌无合并疾病的作用效果最佳,合并多结节性甲状腺肿或癌灶过大时的淋巴结检获数下降,对于癌灶最大径大于30 mm的肿瘤的淋巴结检出无明显作用。

近年来,为提高颈部淋巴结和甲状旁腺的辨

表2 患者的临床资料

Table 2 Clinical information of patients

$[(\bar{x} \pm s), M(P_{25} \sim P_{75}), n]$

	Group A	Group B	$t/\chi^2/Z$	$P$
Case/ $n$	314	186		
Age/years	43.9 $\pm$ 14.1	44.7 $\pm$ 13.1	-0.607	0.544
Gender			0.603	0.457
Male	49	34		
Female	265	152		
Tumor size/mm	15.0(8.0 ~ 25.0)	10.5(6.0 ~ 26.3)	-1.877	0.061
Operative time/min	143 $\pm$ 47	138 $\pm$ 53	1.112	0.267

Group A: carbon nanoparticles group; Group B: non-carbon nanoparticles group

表3 A、B两组的淋巴结检获数和转移率比较

Table 3 Comparison of the number of lymph nodes harvested and metastasis rate between group A and B

	Case/ $n$	No. of lymph nodes harvested	Metastasis rate/%
Group A	314	6.0(3.0 ~ 9.0)	24.4(494 ~ 2 022)
Group B	186	3.0(1.0 ~ 5.3)	20.7(148 ~ 716)
$Z/\chi^2$		-7.353	4.167
$P$		< 0.001	0.041

Group A: carbon nanoparticles group; Group B: non-carbon nanoparticles group

表4 各亚组使用纳米炭与否的淋巴结检获数和转移率比较

Table 4 Comparison of the number of lymph nodes harvested and metastasis rate between subgroups [M(P<sub>25</sub> ~ P<sub>75</sub>)]

Complications	Use carbon nanoparticles or not	Case	No. of lymph nodes harvested	Metastasis rate <sup>1)</sup> /%
No concomitant disease	Yes (group A0)	91	8.0(6.0 ~ 11.0)	22.7(173/762)
	No (group B0)	70	3.0(2.0 ~ 6.0)	17.6(52/296)
			Z/ $\chi^2$	3.368
			P	< 0.001
Nodular goiter	Yes (group A1)	108	4.0(3.0 ~ 6.8)	21.7(118/543)
	No (group B1)	59	3.0(0.0 ~ 5.0)	19.0(36/189)
			Z/ $\chi^2$	0.608
			P	< 0.001
Hashimoto's thyroiditis	Yes (group A2)	56	8.0(5.0 ~ 12.0)	21.9(108/493)
	No (group B2)	22	4.0(0.0 ~ 6.5)	13.7(14/102)
			Z/ $\chi^2$	3.470
			P	0.002
Large tumor (diameter > 30 mm)	Yes (group A3)	59	3.0(2.0 ~ 6.0)	42.4(95/224)
	No (group B3)	35	3.0(1.0 ~ 5.0)	35.7(46/129)
			Z/ $\chi^2$	1.556
			P	0.419

<sup>1)</sup>Chi test was used.

表5 分化型甲状腺癌合并不同甲状腺疾病与无合并疾病使用纳米炭后的比较

Table 5 Comparison of differentiated thyroid cancer with or without different thyroid diseases after carbon nanoparticles application [M(P<sub>25</sub> ~ P<sub>75</sub>)]

Subgroups	Case/n	No. of lymph nodes harvested	Metastasis rate <sup>1)</sup> /%
No concomitant disease(A0) (control)	91	8.0 (6.0~11.0)	22.7 (173/762)
Nodular goiter(A1)	108	4.0 (3.0~6.8)	21.7 (118/543)
		Z/ $\chi^2$	0.173
		P	<0.001 <sup>2)</sup>
Hashimoto's thyroiditis(A2)	56	8.0 (5.0~12.0)	21.9 (108/493)
		Z/ $\chi^2$	0.109
		P	0.941 <sup>2)</sup>
Large tumor (diameter >30 mm)(A3)	59	3.0 (2.0~6.0)	42.4 (95/224)
		Z/ $\chi^2$	33.968
		P	< 0.001 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Chi test was used; <sup>2)</sup> Compared with subgroup A0

识度,纳米炭混悬液越来越广泛应用于甲状腺手术<sup>[10-12]</sup>。纳米炭是由炭粒、聚乙烯吡咯烷酮和生理盐水组成的纳米级颗粒,直径为150 nm。因血管内皮细胞的间隙约为20~50 nm,而淋巴管内皮间隙达100~500 nm,故纳米炭可在淋巴管、淋巴结内自由弥散而不进入血管。当纳米炭进入组织间

隙后,巨噬细胞将其当成异物而吞噬,随后纳米炭随巨噬细胞进入淋巴管并聚集在淋巴结内<sup>[13-14]</sup>。因此,当向甲状腺组织注射纳米炭混悬液后,甲状腺和该区域引流的淋巴结可迅速黑染,从而达到淋巴结显影示踪的目的;而甲状旁腺和喉返神经不接纳甲状腺的淋巴引流,故不黑染,银白色的喉

返神经及棕黄色盘状的甲状旁腺呈现出负显影效应,从而更容易被辨识。

研究表明在甲状腺癌手术中应用纳米炭可提高淋巴结清扫的彻底性<sup>[15]</sup>。一项荟萃分析结果提示<sup>[6]</sup>,纳米炭组较对照组可检获更多的淋巴结总数和转移淋巴结。另一项随机对照研究表明<sup>[16]</sup>,对于临床上无区域淋巴结转移的甲状腺乳头状癌患者,术中应用纳米炭可显著提高淋巴结的清扫数,而转移的淋巴结数在实验组和对照组中无统计学差异。本研究结果显示,在分化型甲状腺癌行患侧中央区清扫中应用纳米炭显著提高检获的淋巴结总数和转移率(表3),和大多数研究结果一致<sup>[6,16-17]</sup>。

临床上对于甲状腺癌合并不同甲状腺疾病使用纳米炭后的效果差异鲜有人研究。本研究通过对纳米炭组与非纳米炭组根据是否合并其他疾病继续细分亚组,并对亚组间进行对比发现,无合并疾病、甲状腺癌合并多结节性甲状腺肿、合并桥本氏甲状腺炎的患者术中使用纳米炭后淋巴结检获数均显著提高(表4),证实了纳米炭在上述情况下对淋巴结的显影仍有帮助,有利于避免医生术中遗漏小的淋巴结。在使用纳米炭后淋巴结检获数增加的情况下,转移率差异无统计学意义(表4),说明纳米炭的应用亦能增加转移淋巴结的检出数,由此可见纳米炭对中央区淋巴结清扫的获益,不单纯是增加清扫出一些微小的无转移淋巴结,而是对总体的区域淋巴结清扫带来帮助。

癌灶最大径超过30 mm的患者淋巴结转移率显著升高(表5),符合经淋巴途径转移恶性肿瘤的一般规律,即癌灶越大,侵犯范围越广,往往其淋巴引流区域的淋巴结肿大程度、转移的情况就越严重<sup>[18]</sup>。但在癌灶最大径超过30 mm的患者使用纳米炭后并未提高淋巴结检获数,究其原因,当癌灶径线过大时,肿瘤的侵犯可能破坏甲状腺内淋巴管正常的引流通路,进而阻碍纳米炭向甲状腺周围淋巴结弥散,使清扫区域内的淋巴结未全部黑染。首先,在Ⅵ区下缘及Ⅶ区的部分,从甲状腺床一直延续到前上纵膈都是连续不间断的淋巴脂肪组织,对于中央区清扫的下界目前仍存争议<sup>[8]</sup>,若术中可见存在黑染的淋巴结,术者将更有目的地扩大中央区清扫的下界,力求彻底清扫区域内的淋巴结而使术后淋巴结检获数增加,若无黑染淋巴结的指示,往往中央区清扫下界至无

名动脉与气管的交点平面即可,因此可能遗漏部分前上纵膈及胸腺后方的淋巴结。其次,术中虽然严格按照中央区各边界范围对区域内的淋巴脂肪组织进行整块切除,但在术后分离大块标本寻找淋巴结的工作中,由于淋巴结没有黑染的指示作用,可能遗漏部分体积较小的淋巴结未找出送检,故造成最终检获数较少。

本研究通过对全部使用了纳米炭的病例亚组之间进行对比发现,无合并疾病组(A0组)淋巴结检获数明显高于合并多结节性甲状腺肿(A1组)及癌灶最大径超过30 mm(A3组;表5)。上述结果表明多结节性甲状腺肿、癌灶径线过大对纳米炭的弥漫有一定程度的影响,且癌灶径线大的影响最大。学者发现甲状腺结节和桥本氏甲状腺炎的甲状腺组织内可伴有纤维组织增生或纤维间隙形成<sup>[19-20]</sup>,这或是造成纳米炭弥散效果不佳的原因。实际工作中,我们体会到甲状腺癌伴桥本氏甲状腺炎(A2组)的病例中,甲状腺及周围淋巴结的纳米炭弥散黑染情况较差,但由于桥本氏甲状腺炎亦称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,本病以淋巴细胞过度增生为主要病理改变,在伴随本病的甲状腺癌病例中,中央区淋巴结往往数量多,体积大,即使无纳米炭的黑染,淋巴结亦更容易被发现清扫及最终检获,故甲状腺癌合并桥本氏甲状腺炎的淋巴结检获数与无合并疾病无统计学差异。由于桥本氏甲状腺炎腺体充血水肿,周围组织渗出黏连<sup>[21]</sup>,甲状旁腺的显示及保护难度增大,故比无合并疾病术后甲状旁腺功能减退的发生率更高。对于癌灶最大径超过30 mm(A3组)的情况,当肿瘤径线太大时,大量甲状腺的正常组织被肿瘤细胞破坏,淋巴管道被肿瘤组织侵犯,淋巴管网被肿瘤隔断,纳米炭的正常弥散大受影响,因此表现为纳米炭的实际作用效果最差。

本研究选择在甲状腺左右两侧叶并避开病变组织分上下两点各注射0.1 mL纳米炭,注射部位和剂量与目前主流方法相同<sup>[22-23]</sup>。增加注射剂量有可能改善纳米炭的弥散,但纳米炭注射量过多或集中于1点注射可能引起纳米炭外渗,导致整个术野黑染影响手术,因此本文未探讨增加注射剂量是否改善纳米炭在甲状腺癌合并不同疾病中的弥散效果,这是本文的不足之处。注射后等待时长方面,有文献报道注射纳米炭后等待5 min甚至10 min<sup>[22-24]</sup>,延长等待时间可使纳米炭弥散更

远,甚至到达颈侧区淋巴结,故对于需要进行颈侧区淋巴清扫的患者,可考虑延长纳米炭注射后等待时间,但对于有合并多结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎或癌灶过大等病变组织阻隔的中央区,延长等待时间对淋巴结的黑染可能仍收效甚微。

综上所述,纳米炭混悬液的使用能增加分化型甲状腺癌中央区清扫时淋巴清扫的彻底性。甲状腺癌合并不同甲状腺疾病使纳米炭的显影示踪效果受到不同程度的影响,尤以癌灶最大径大于

30 mm时影响最大。在甲状腺癌合并桥本氏甲状腺炎的病例中,由于桥本氏甲状腺炎疾病本身的特点纳米炭弥散显影效果虽有下降,但未对最终的淋巴结检获数造成影响。上述结论有助于指导临床医生对于术中纳米炭应用的病例选择,当甲状腺癌合并其他甲状腺疾病或癌灶过大时,为确保淋巴清扫的彻底性,不能简单依赖纳米炭的淋巴示踪作用,应由经验丰富的医师进行手术,同时可协同其他显影方法以提高淋巴结清扫的彻底性。

#### 参考文献

- [1] Mayson SE, Yoo DC, Gopalakrishnan G. The evolving use of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *Oncology*, 2015, 88(4):247-256.
- [2] 赵志铭,周毅,吴燕. 纳米炭混悬注射液在甲状腺癌手术中的应用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(20):9336-9339.  
Zhao ZM, Zhou Y, Wu Y. Application of nano carbon suspension injection in thyroid cancer surgery [J]. *Chin J Clinic (Electronic Edition)*, 2013, 7(20):9336-9339.
- [3] Tian W, Jiang Y, Gao B, et al. Application of nano-carbon in lymph node dissection for thyroid cancer and protection of parathyroid glands [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:1925-1930.
- [4] Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review[J]. *Plos One*, 2014, 9(2):e88787.
- [5] Yan S, Zhao W, Wang B, et al. Preoperative injection of carbon nanoparticles is beneficial to the patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Medicine*, 2018, 97(27):e11364.
- [6] Wang L, Yang D, Lv J, et al. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dovepress*, 2017, 10:1247-1260.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2019, 13(1):1-14.  
National Health Commission of the people's Republic of China. Diagnosis and treatment of thyroid cancer (2018 Edition) [J]. *Chin Arch Gen Surg (Electronic Edition)*, 2019, 13(1):1-14.
- [8] 张浩,孙威. 甲状腺乳头状癌行预防性中央区淋巴结清扫的争议、共识与对策[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(2):187-191.  
Zhang H, Sun W. Controversy, consensus and treatment strategies on prophylactic central neck dissection in clinical lymph node negative papillary thyroid carcinoma [J]. *Chin J Pract Surg*, 2018, 38(2):187-191.
- [9] 郑建伟,蔡淑艳,宋慧敏,等. 甲状腺全切除术后第一天血清全段甲状旁腺激素水平评估术后发生永久性甲状旁腺功能减退症的价值[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8):626-630.  
Zheng JW, Cai SY, Song HM, et al. Clinical value of intact parathyroid hormone levels on the first day after total thyroidectomy on prediction for permanent hypoparathyroidism [J]. *Chin J Surg*, 2020, 58(8):626-630.
- [10] 朱精强,田文,苏安平. 甲状腺围手术期甲状旁腺功能保护指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(10):1108-1113.  
Zhu JQ, Tian W, Su AP. Guidelines for the protection of parathyroid function during perioperative period of thyroid surgery (2018 Edition) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2018, 38(10):1108-1113.
- [11] Zhang X, Li JG, Zhang SZ, et al. Comparison of indocyanine green and carbon nanoparticles in endoscopic techniques for central lymph nodes dissection in patients with papillary thyroid cancer [J]. *Surg Endosc*, 2020; Online ahead of print.
- [12] Cheng J, Liu Y, He L, et al. Novel multifunctional nanoagent for visual chemo/photothermal therapy of metastatic lymph nodes via lymphatic delivery [J].

- ACS Omega, 2020, 5(7):3194–3206.
- [13] Zhang D, Fu Y, Dionigi G, et al. A randomized comparison of carbon nanoparticles in endoscopic lymph node dissection via the bilateral areola approach for papillary thyroid cancer [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2020; Online ahead of print.
- [14] 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):84–92.
- [15] Wang B, Su A, Xing T, 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] Xu XF, Gu J. The application of carbon nanoparticles in the lymph node biopsy of cN0 papillary thyroid carcinoma: a randomized controlled clinical trial [J]. Asian J Surg, 2017, 40(5):345–349.
- [17] Su A, Wang B, Gong Y, et al. Carbon nanoparticles facilitate lymph nodes dissection and parathyroid glands identification in reoperation of papillary thyroid cancer [J]. Medicine, 2017, 96(44):e8380.
- [18] Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies [J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(2):R13–R26.
- [19] Peng Q, Niu C, Zhang M, et al. Sonographic characteristics of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto's thyroiditis: conventional ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging and contrast-enhanced ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(2):471–480.
- [20] Zhu SL, Jiang YX, Yang X, et al. “Onion skin-like sign” in thyroid ultrasonography: a characteristic feature of benign thyroid nodules [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(13):1533–1537.
- [21] Baric A, Breic L, Gracan S, et al. Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study [J]. Immunol Invest, 2019, 48(2):198–209.
- [22] Zhang C, Li X, Zhang Z, et al. The potential role of carbon nanoparticles-assisted biopsy for sentinel lymph nodes of incidental thyroid carcinoma [J]. Gland Surgery, 2019, 8(4):370–377.
- [23] Zhang X, Shen YP, Li JG, et al. Clinical feasibility of imaging with indocyanine green combined with carbon nanoparticles for sentinel lymph node identification in papillary thyroid microcarcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(36):e16935.
- [24] 汪春绘, 王小琴, 刘良发. 纳米炭混悬液在甲状腺乳头状癌术中的应用研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(2):165–169.
- Wang CH, Wang XQ, Liu LF. Clinical application of carbon nanoparticles suspension in operation of papillary thyroid carcinoma [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (China), 2020, 34(2):165–169.

(编辑 余菁)