

Application of Parathyroid Autofluorescence Recognition Technology in Thyroid and Parathyroid Surgery

Xiaopeng Ma¹, Huaisheng Xu¹, Wanwan Pan¹, Delin Wu¹, Qiao Xu¹, Tingting Pan¹,
Jing Wang¹, Yanyan Liu², Feng Zhao³, Ru Zhang⁴, Peng Liu^{4*}

¹The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei Anhui

²The First People's Hospital of Hefei, Hefei Anhui

³The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan Anhui

⁴University of Science and Technology of China, Hefei Anhui

Email: *xiaopengma@fsyy.ustc.edu.cn

Received: Jun. 6th, 2020; accepted: Jun. 21st, 2020; published: Jun. 28th, 2020

Abstract

Thyroid surgery needs to identify and protect the parathyroid glands. Parathyroid surgery also needs to identify and completely remove the diseased parathyroid glands. Accurate identification of parathyroid glands during surgery has always been a crucial clinical issue. In recent years, studies have found that there are unique fluorophores in parathyroid tissue that are different from other tissues, which can excite fluorescence under the irradiation of near infrared light. Based on this principle, we have used near-infrared imaging technology to successfully identify the parathyroid glands by detecting the parathyroid autofluorescence.

Keywords

Parathyroid Gland, Recognition, Thyroid, Surgery, Autofluorescence

甲状旁腺自发荧光识别技术在甲状腺及甲状旁腺手术中的应用

马小鹏¹, 许怀生¹, 潘婉婉¹, 吴德林¹, 许乔¹, 潘婷婷¹, 王静¹, 刘岩岩², 赵飒³,
张茹⁴, 刘鹏^{4*}

¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 普外科(甲乳中心), 安徽 合肥

*通讯作者。

文章引用: 马小鹏, 许怀生, 潘婉婉, 吴德林, 许乔, 潘婷婷, 王静, 刘岩岩, 赵飒, 张茹, 刘鹏. 甲状旁腺自发荧光识别技术在甲状腺及甲状旁腺手术中的应用[J]. 临床医学进展, 2020, 10(6): 1108-1112. DOI: 10.12677/acm.2020.106167

²合肥市第一人民医院, 甲乳外科, 安徽 合肥

³安徽理工大学第一附属医院(淮南市第一人民医院), 安徽 淮南

⁴中国科学技术大学, 精密机械与精密仪器系, 安徽 合肥

Email: xiaopengma@fsyy.ustc.edu.cn

收稿日期: 2020年6月6日; 录用日期: 2020年6月21日; 发布日期: 2020年6月28日

摘要

甲状腺手术需要识别并保护甲状旁腺, 甲状旁腺手术亦需要识别并完整切除病变的甲状旁腺。术中准确识别甲状旁腺一直是至关重要的临床问题。近年来研究发现: 甲状旁腺组织内存在有别于其它组织的独特的荧光团, 其在近红外光照射下可激发出荧光。基于此原理, 我们利用近红外成像技术, 通过检测甲状旁腺自发荧光, 而成功识别了甲状旁腺。

关键词

甲状旁腺, 识别, 甲状腺, 手术, 自发荧光

Copyright © 2020 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

甲状旁腺功能减退是甲状腺手术的一种较常见的并发症, 甲状旁腺功能减退导致的低钙血症严重影响了患者的生活质量。术中正确地识别及有效保留甲状旁腺至关重要。

目前, 多数外科医师根据甲状旁腺的解剖位置和形态, 手术中通过经验识别甲状旁腺, 有文献报道其误切率高达 15% [1]; 甲状腺全切除术后有 43.3% 的患者发生了暂时性甲状旁腺功能减退, HypoPT 的发生率远高于以前的预期[2]; 虽然绝大多数 HypoPT 一年内能恢复, 但仍有 1.9% 被认为发生了永久性甲状旁腺功能减退症[3]。

2011 年, Paras 等发现在甲状旁腺组织内有独特的荧光团, 当其被波长 785 nm 光照时, 甲状旁腺可以激发出自发荧光[4]。2014 年, McWade 等[5]尝试在手术中利用荧光成像的方法来检测甲状旁腺, 发现其甲状旁腺的荧光强度明显高于甲状腺, 而肌肉、脂肪、淋巴结、胸腺和气管等均没有荧光。近年来, 国外通过自发荧光识别甲状旁腺的研究取得很好的结果。我们利用这一原理, 研发了可在术中精确识别甲状旁腺的近红外检测设备, 探索性应用于甲状旁腺识别, 取得较好的结果, 现报道如下:

2. 病例 1

甲状腺癌双侧中央区淋巴结清扫, 在切除的标本中通过近红外成像技术识别误切的甲状旁腺。

患者 2020 年 1 月因“甲状腺结节穿刺细胞学诊断甲状腺癌”入院, 超声检查发现: 双侧甲状腺结节、TI-RADS4b 级, 双侧颈部 VI 区见肿大淋巴结。入院后完善相关检查, 行双侧甲状腺切除 + 双侧中央区淋巴结清扫术。

术中未能发现左下甲状旁腺, 检查切除的标本, 在离体的甲状腺及清扫的中央区淋巴结及脂肪组织

中均未发现甲状旁腺(图 1); 患者知情同意后, 将上述标本, 用波长 785 nm 近红外光照后发现标本中有小块组织能激发出自发荧光(图 2), 其在 820 nm 处具有荧光强度的峰值, 考虑是误切的甲状旁腺; 将荧光信号部位的组织分离后, 切取 0.3 mm 术中快速病理切片诊断: 可见少许甲状旁腺组织; 遂将甲状旁腺组织切碎后种植在患者前臂。患者术后出现短暂的手足麻木等症状, 予以补钙及骨化三醇, 一月后治愈。

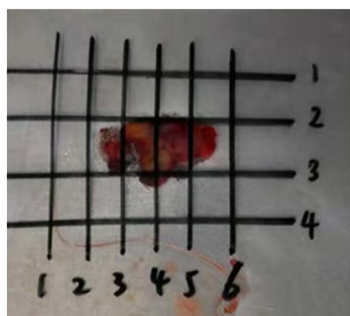


Figure 1. Isolated central lymphnodes and adipose tissue
图 1. 离体的中央区淋巴结及脂肪组织

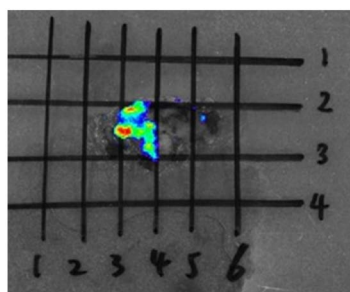


Figure 2. The red and green glowing areas are parathyroid gland
图 2. 红绿色发光处为甲状旁腺

3. 病例 2

原发性甲状旁腺功能亢进, 通过近红外成像技术识别异位的甲状旁腺。

患者: 女, 63 岁, 2019 年 10 月因“高钙血症, 甲状旁腺肿大”入院, 患者一周前因“急性肾盂肾炎”在外院就诊时发现血钙升高, 血钙: 3.23 mmol/ml (2.00~2.60 mmol/l), PTH: 1534 pg/ml (12.00~65.00 ng/l), 超声检查发现: 左甲状腺下级下方见 25 * 14 mm 低回声区, 其旁另显示 17 mm * 10 mm 混合回声; 甲状旁腺显像(99mTc-MIBI 双时相法)见: 甲状腺左叶下级部位异常放射性分布, 考虑功能亢进的甲状旁腺显影; CT 提示: 胸廓入口处、甲状腺左侧叶下方结节影。完善相关检查后, 行左侧病变甲状旁腺切除。

术中在左侧甲状腺下级仅发现了一枚肿大的甲状旁腺, 未发现超声描述的“其旁另显示的结节”, 切除一枚病变的甲状旁腺后, 患者知情同意后, 采用我们设计的探针式近红外光检测的设备, 用波长 785 nm 近红外光照射左侧术野, 在胸骨后、气管左侧胸腺深面, 发现有波长约 820 nm 的荧光信号, 探针式设备发出报警的声音; 手术探查信号区域, 发现 15 * 10 mm 结节, 疑似肿大的异位甲状旁腺, 切除结节后再次检测, 仍然有报警的声音(图 3、图 4)。取 0.2 * 0.2 cm 组织进术中快速切片, 诊断为: 可见甲状旁腺组织。证明左下异位的甲状旁腺已被正确识别并切除。切除的两枚甲状旁腺均是: 甲状旁腺腺瘤(2 枚)。术后半年复查 PTH、血钙均正常。

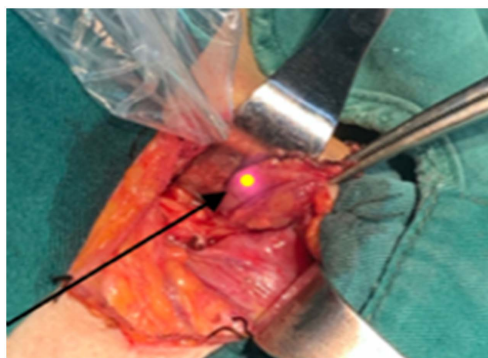


Figure 3. The probe-type near-infrared light detects a parathyroid adenoma XP and emits a tone fluorescence of isolated parathyroid adenoma

图 3. 探针式近红外光探测到甲状旁腺瘤 XP 荧光后发出提示音发出提示音



Figure 4. Probe-type near-infrared light detects XP and emits a tone fluorescence of isolated parathyroid adenoma

图 4. 探针式近红外光检测离体的甲状旁腺瘤 XP 荧光，发出提示音发出提示音

4. 讨论

近年来，外科医师越来越重视手术中甲状旁腺的识别与保护。目前：术中冰冻病理检查可以判别甲状旁腺，但该方法需要切除病房组织送检，故存在旁腺损伤、术中等待时间较长等不足；使用纳米碳负显影技术，有助于识别甲状旁腺，但不能区别旁腺与脂肪、胸腺及未染色的淋巴结等组织[6]。甲状旁腺数目以及位置的变异增加了甲状旁腺的识别与保护的难度。据报道，甲状腺癌全切加双侧中央区淋巴结清扫术中如果切除全部胸腺，随后对切除标本进行病理检查，发现有 29.6% 的患者被误切了甲状旁腺[7]。这说明异位到胸腺附件的甲状旁腺并非少见。我们第二例患者属于甲状旁腺的异位的情况，通过近红外成像技术识别后予以切除，降低了术后复发的风险。本文第一例患者，常规方法未能正确识别甲状旁腺，而误切了甲状旁腺，通过近红外成像技术识别后，种植在前臂，降低了术后并发甲状旁腺功能减退、低钙血症的风险。

已有研究发现无论是正常甲状旁腺或者甲状旁腺腺瘤，在甲状旁腺中都存在一种独特的荧光团，当其被波长 785 nm 光照时，甲状旁腺可以激发出自发荧光，其在 820 nm 处具有最强的荧光强度[4] [8]。目前，这种独特的荧光团的结构以及机制并不清楚，我们将其称为 X 蛋白(X Protein，简称为 XP)，有报道认为 XP 荧光很可能是钙敏感受体[5]，但我们探索性利用质粒在细胞内转入其基因并表达后并未检出自发荧光。我们将甲状旁腺保存在负 40 度冰箱，48 天后取出时 XP 荧光强度仍然没有减弱。

我们发现探针法和成像法均能实现利用近红外自发荧光来识别甲状旁腺。通过检测 XP 荧光可以区别甲状旁腺与甲状腺、脂肪、肌肉、淋巴结等等组织。成像式方案采用面阵感光器件(如 CCD、CMOS

等), 通过对目标区域的近红外外面成像, 获得整个目标区域的荧光分布, 荧光强度较高处即为甲状旁腺组织; 成像式仪器为了保证滤光能力, 其光路设计和滤光片的选择较为复杂, 需要综合考虑通光效率、截至波长、截止深度、杂散光等多种因素(病例 2)。探针式方案使用点测量感光器件(如光电二极管 PD、光电倍增管 PMT 等), 通过对目标组织上某一微小区域的近红外荧光探测, 得到各组织的自发荧光信号; 探针式光路较为简单, 为点测量(病例 2)。另外, 我们发现其与原位投影装置(江苏信美, NIRF-2H) [9] 结合, 在保持高灵敏度的同时, 能将不同组织的荧光水平实时显示在病人体表。

可以预见, 随着技术进步, 将有更加精准、更加简易的近红外成像技术用于术中识别甲状旁腺; 该技术将为甲状腺外科带来深远的影响。

基金项目

安徽高校自然科学基金项目资助(2019) (项目编号: KJ2019A0094); 安徽省科技攻关项目(项目编号: 1604a0802037)。

参考文献

- [1] Dedivitis, R.A., Aires, F.T. and Cernea, C.R. (2017) Hypoparathyroidism after Thyroidectomy: Prevention, Assessment and Management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, **25**, 142-146. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000346>
- [2] Jorgensen, C.U., et al. (2020) High Incidence of Chronic Hypoparathyroidism Secondary to Total Thyroidectomy. *Danish Medical Journal*, **67**.
- [3] Ritter, K., 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>
- [4] Paras, C., et al. (2011) Near-Infrared Autofluorescence for the Detection of Parathyroid Glands. *Journal of Biomedical Optics*, **16**, 067012. <https://doi.org/10.1117/1.3583571>
- [5] McWade, M.A., et al. (2014) Label-Free Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Autofluorescence Imaging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 4574-4580. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2503>
- [6] 侯永强, 王新征. 纳米碳在甲状腺肿瘤手术中对甲状旁腺的保护作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(4): 317-319.
- [7] Li, W., et al. (2019) The Role of Thymus Preservation in Parathyroid Gland Function and Surgical Completeness after Bilateral Central Lymph Node Dissection for Papillary Thyroid Cancer: A Randomized Controlled Study. *International Journal of Surgery*, **65**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.02.013>
- [8] McWade, M.A., et al. (2013) A Novel Optical Approach to Intraoperative Detection of Parathyroid Glands. *Surgery*, **154**, 1371-1377, Discussion 1377. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.046>
- [9] Liu, P., Shao, P.F., Ma, J.M., Xu, M. and Li, C.M. (2019) A Co-Axial Projection Surgical Navigation System for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping: System Design and Clinical Trial. *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVII*, **10868**, 108680N. <https://doi.org/10.1117/12.2509852>