Jan. 2022

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.01.017 文章编号: 1005-8982 (2022) 01-0091-06

临床研究·论著

细针穿刺洗脱液检测甲状旁腺激素水平 在甲状腺癌根治术中的应用研究*

徐元兵¹,潘代²,牛文强³,刘汉忠⁴,韩运涛¹,彭湃¹,刘程浩¹,胡超华¹ (武汉科技大学附属孝感医院,1.甲状腺乳腺外科,2.超声科, 3.核医学科,4.病理科,湖北 孝感 432100)

摘要:目的 探讨细针穿刺洗脱液检测甲状旁腺激素(PTH)水平在甲状腺癌根治术中的临床价值。方法 选取2016年12月—2018年12月于武汉科技大学附属孝感医院行甲状腺癌根治术的患者84例。术中对目标组织 (高度怀疑甲状旁腺组织)及非目标组织(甲状腺组织、淋巴样组织)行直视下细针穿刺,采用电化学发光免疫分析 法检测穿刺洗脱液 PTH水平,结合术后病理学检查结果,分析不同组织穿刺洗脱液 PTH水平的差异。结果 确诊甲状旁腺组织(AT组)穿刺洗脱液 PTH水平为(536.90±32.02)pg/mL,误诊为甲状旁腺组织(AF组)穿刺洗脱液 PTH水平为(63.86±5.44)pg/mL,确诊甲状腺组织(B组)穿刺洗脱液 PTH水平为(53.61±3.07)pg/mL,淋巴样组织(C组)穿刺洗脱液 PTH水平为(58.71±2.89) pg/mL。4组穿刺洗脱液 PTH水平比较,差异有统计学意义 (P<0.05)。进一步两两比较,AF组、B组、C组均低于AT组 (P<0.05);AF组、B组、C组比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。结论 细针穿刺洗脱液检测PTH水平对于甲状腺癌手术中甲状旁腺的鉴别和保护具有重要意义,值得临床推广应用。

关键词: 甲状腺癌; 甲状旁腺; 甲状旁腺激素; 洗脱液; 细针穿刺中图分类号: R736.1 文献标识码: A

Application of fine-needle puncture eluent to detect parathyroid hormone in radical thyroidectomy*

Yuan-bing Xu¹, Dai Pan², Wen-qiang Niu³, Han-zhong Liu⁴, Yun-tao Han¹, Pai Peng¹, Cheng-hao Liu¹, Chao-hua Hu¹

(1. Department of Thyroid Breast Surgery, 2. Department of Ultrasonography, 3. Department of Nuclear Medicine, 4. Department of Pathology, Xiaogan Hospital Affiliated Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432100, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of fine-needle aspiration (FNA) plus assaying parathyroid hormone (PTH) in the eluent of FNA samples for identification of parathyroid gland during thyroidectomy. **Methods** Totally 84 patients with thyroidectomy were treated with fine-needle puncture under direct vision for highly suspected parathyroid tissue and thyroid tissue and lymphadenoid tissue. The PTH levels were detected by electrochemical luminescence immunoassay for the eluent of puncture, and the corresponding tissues were sent for pathological examination simultaneously. The PTH levels in the eluent from different tissues were compared. **Results** The PTH value of confirmed-parathyroid tissue (AT group) was (536.90 ± 32.02) pg/mL, misdiagnosed-parathyroid tissue (AF group) was (63.86 ± 5.44) pg/mL, confirmed-thyroid (B group) was $(53.61 \pm$

收稿日期:2021-05-12

^{*}基金项目:湖北省孝感市科学技术局指导性课题(No:XGHS-2017003)

[[]通信作者] 胡超华, E-mail: hch_xgzy@126.com; Tel: 13971949919

3.07) pg/mL, and lymphadenoid tissue was (58.71 ± 2.89) pg/mL. The differences between AT group VS AF group, AT group VS B group, and AT group VS C group were all statistically significant (P < 0.05). PTH level of AT group was higher than that of B group in paired analysis (P < 0.05). No significant difference was found between the non-parathyroid groups (P > 0.05). Conclusion Detection of PTH value in the eluent is of great significance for identification of parathyroid gland during thyroidectomy, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: thyroid neoplasms; parathyroid glands; parathyroid hormone; eluent; fine-needle puncture

甲状腺癌是一种常见的内分泌系统恶性肿瘤。近年来随着检查手段的进步及早期筛查的普及,甲状腺癌的检出率逐渐升高。甲状旁腺与甲状腺关系密切,且肉眼难以识别,所以在甲状腺癌根治术中极易误伤甲状旁腺,导致术后甲状旁腺功能减低而并发低钙血症。文献报道¹¹¹甲状腺癌根治术后暂时性甲状旁腺功能减退发生率为20%~30%,永久性甲状旁腺功能减退发生率为1%~7%。甲状腺癌根治术中准确识别和保护甲状旁腺,可以大大提高患者术后的生活质量。本研究探讨甲状腺癌根治术中细针穿刺组织洗脱液检测甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平对鉴别甲状旁腺的可行性及临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月—2018年12月于武汉科技大学附属孝感医院行甲状腺癌根治手术的患者84例。其中,男性26例,女性58例;年龄15~74岁,平均(42.0±5.8)岁;肿瘤单侧38例,双侧46例;术后病理示甲状腺乳头状癌79例,甲状腺滤泡性癌4例,甲状腺髓样癌1例。纳入标准:①既往颈部无任何治疗史;②病理确诊甲状腺恶性肿瘤;③术前检查血清磷、血清钙及PTH水平均在正常范围。排除标准:①甲状腺癌微创手术治疗;②复发性甲状腺癌根治性手术。本研究获得医院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

术中对甲状腺癌患者目标组织(高度怀疑甲状旁腺组织)及非目标组织(甲状腺组织、淋巴样组织)行直视下细针穿刺,3份穿刺洗脱液标本进行PTH检测,另3份穿刺处组织进行病理学检测。A组可疑甲状旁腺组织穿刺洗脱液行PTH检测;C组淋巴样组织穿刺洗脱液行PTH检测。

所有手术均为笔者协同一位副主任以上医师 进行。对患者实行全身麻醉,取传统颈部弧形手 术切口,依次切开皮肤、皮下脂肪,游离颈前筋 膜, 打开颈白线, 充分游离暴露甲状腺腺体组织。 从甲状腺腺体外侧入路,以精确被膜法解剖,在 甲状腺背侧肉眼识别高度疑似的甲状旁腺组织及 甲状腺组织、颈部淋巴样组织,对其分别行细针 穿刺抽吸。每个组织均使用单独的含1 mL生理盐 水的6号针头注射器,穿刺手法见图1。以Freehand 穿刺技术将 5 mL注射器细针针头轻柔、准确 地穿刺进入目标组织,以无负压吸引提插法并变 换穿刺位点进行4次往复提插。其中甲状腺目标组 织穿刺要避开肿瘤区。然后将含1 mL生理盐水的 上述注射器抽吸3 mL空气, 用力将针腔内的提取 物连同1 mL生理盐水注入到EP离心管中,制成穿 刺组织洗脱液,立即送检快速检测洗脱液 PTH 水 平。同时切取少许抽吸处组织送常规病理检查, 并以该病理结果作为金标准。术中病检结果提示 为甲状旁腺组织时,则行甲状旁腺自体移植术。



图1 术中高度疑似甲状旁腺穿刺图

采用电化学发光免疫测定(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测组织穿刺洗脱液与血清PTH水平,罗氏全自动免疫分析仪cobas e601专用稀释液倍比稀释,抗体稀释配比浓度为1.0 g/L,稀释稳定30 min后自动检测标本并给出测定值。所有患者术后常规静脉钙剂治疗3 d后视患者症状改用口服钙剂治疗。记录所有患者

术前1d、术后1周血清PTH、血清钙水平;观察时间窗设定为术后1个月,记录术后患者随访1个月四肢麻木、抽搐等低钙症状发生情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验;绘制 ROC 曲线;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组组织病理学结果比较

A组病理学确诊为甲状旁腺70例,非甲状旁腺14例;确诊甲状旁腺组织70例为AT组,误诊为甲状旁腺组织14例为AF组。术中可疑甲状旁腺组织诊断准确率83.33%(70/84),误诊率为16.67%(14/84)。其中,AF组甲状腺组织5例,淋巴组织4例,脂肪组织4例,胸腺组织1例。B组病理学确诊为甲状腺组织84例,甲状腺诊断准确率100%(84/84)。

2.2 4组穿刺洗脱液 PTH 水平比较

4组穿刺洗脱液PTH水平比较,差异有统计学

意义(P<0.05)。进一步两两比较,AF组、B组、C组均低于AT组(P<0.05);AF组、B组、C组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1和图2。

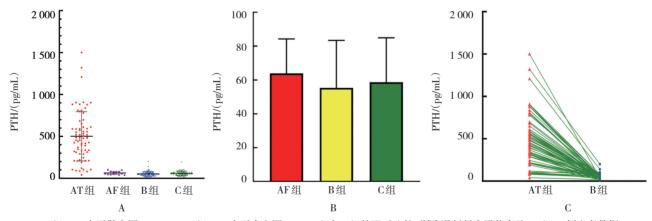
2.3 患者术前、术后血清 PTH、血清钙水平比较

84 例患者术前、术后 1 周血清 PTH、血清钙水平 比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。术后 2 例患者出现低血钙症,予以钙剂对症治疗,1个月 后患者四肢麻木、抽搐等低钙症状好转,复查血清 钙水平正常;其余 82 例患者血清钙水平及临床症状 均正常。

表 1 4组穿刺洗脱液 PTH 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	PTH/(pg/mL)
AT组	70	536.90 ± 32.02
AF组	14	$63.86 \pm 5.44^{\odot}$
B组	84	$53.61 \pm 3.07^{\oplus 2}$
C组	84	$58.71 \pm 2.89^{\odot 23}$
F值		89.620
P值		0.001

注:①与AT组比较,P < 0.05;②与AF组比较,P > 0.05;③与B组比较,P > 0.05。



A:4组 PTH 水平散点图;B:AF、B、C组 PTH 水平直方图;C:AT组与B组的配对比较,剔除误判断为甲状旁腺 AF组 14 例患者数据。

图2 4组穿刺洗脱液PTH水平比较

表 2 患者术前、术后血清 PTH、血清钙水平比较 $(n=84, \bar{x}\pm s)$

指标	术前	术后	t 值	P值
血清PTH/(pg/mL)	32.32 ± 6.80	30.24 ± 7.15	1.350	0.234
血清钙/(mmol/L)	2.32 ± 0.68	2.28 ± 0.54	1.090	0.348

2.4 甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 水平的 ROC 诊断效能

甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 截断值为600 pg/mL,绘制 ROC 曲线,结果:甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 水平诊断甲状旁腺的 AUC 值为0.636 (95% CI: 0.500, 0.772),敏感性为27.14%

(95% CI: 0.108, 0.420),特异性为 100% (95% CI: 0.998, 1.000)。见图 3。

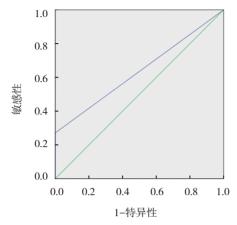


图3 甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 水平的 ROC 曲线

3 讨论

目前, 甲状腺全切或次全切除术已成为甲状 腺肿瘤的常用治疗手段,严格控制术后并发症是 决定手术成功的一大重要因素。因甲状旁腺与甲 状腺解剖关系密切, 在甲状腺手术中极易被误伤, 导致术后低钙血症,严重影响患者生活质量。术 中准确识别并保护甲状旁腺成为手术成功的关键。 单纯裸眼鉴别,极易与周边淋巴结或脂肪组织混 淆[2], 尤其当甲状腺肿块较大、恶性肿瘤转移性淋 巴结较多时,裸眼鉴别甲状旁腺会更加困难[3]。研 究报道的其他辅助识别方法有彩超引导下细针穿 刺细胞学检查[4]、亚甲蓝染色法[5]、纳米碳负向显 影法^[6]、荧光成像技术^[7]、γ探针技术^[8]等,但各有 优缺点,有些技术尚未完全得到证实。张进军等^[9] 学者应用免疫胶体金法测定组织内PTH水平可以 快速准确地判定甲状旁腺,准确率高,但需要切 除小部分甲状旁腺组织。有学者四发明了甲状旁腺 荧光免疫层析定量检测 PTH 技术,具有操作简便、 快速,检测范围广、特异性高、敏感性好等特点, 但主观因素影响结果判读,缺乏可重复性。国内 外相关研究[II-12]指出PTH在人体组织特异性表达于 甲状旁腺组织,一般不存在非甲状旁腺组织内, 其表达呈断崖式分布,不存在坡度分布。细针穿 刺无明显并发症,所以可通过快速检测组织内PTH 水平鉴别甲状旁腺组织。为了寻求一种安全有效, 适用于大部分基层医院的操作方法, 本研究于甲 状腺癌手术中以细针分别抽吸疑似甲状旁腺、正 常甲状腺及淋巴样组织各少许,检测各组织穿刺洗脱液 PTH 水平并进行统计学分析,探讨该方法在术中识别甲状旁腺的可行性及临床意义。

细针穿刺抽吸组织洗脱液PTH测定目前在国 内逐步开展,最早对于甲状腺癌颈部淋巴结进行 穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测的报告较多[12-14],均 证实甲状腺球蛋白含量升高与淋巴结转移存在一 定相关性。2017版甲状腺癌血清标志物临床应用 专家共识重点推荐:分化型甲状腺癌术前颈部检 查发现可疑转移淋巴结,细针穿刺洗脱液中甲状 腺球蛋白测定可作为辅助方法选择性用于转移性 淋巴结的判定(推荐等级:B)[15]。所以穿刺洗脱液 甲状腺球蛋白检测在甲状腺治疗中具有相当重要 的意义。PTH 主要是由甲状旁腺分泌产生,甲状旁 腺组织中的PTH水平远高于血清,并且甲状旁腺 组织中PTH水平高于其周围正常组织。MASSIMO 等[16]研究认为甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 水平检 测在指导甲状腺手术中甲状旁腺鉴别有重要意义。 因此测定组织穿刺洗脱液中PTH可能是一种新的 可行的术中鉴别甲状旁腺方法, MARLON 等[17]证实 了这一方法可行性。国内外部分学者[18-19]的研究进 一步证实了甲状旁腺组织穿刺洗脱液PTH水平远 高于周围正常组织。邹贤等[20]对31例甲状腺手术 患者分别行甲状腺、甲状旁腺、脂肪、淋巴结、 胸腺、肌肉组织细针穿刺,并进行穿刺洗脱液 PTH 检测,结论提示甲状旁腺组织穿刺洗脱液的PTH 水平远高于非甲状旁腺组织,与本研究结果一致。 但关于甲状旁腺组织穿刺洗脱液PTH水平的正常 范围或阳性截断值尚存在争议,有国外学者[21-22]将 甲状旁腺组织穿刺洗脱液 PTH 水平 > 600 pg/mL 定 义为阳性, < 600 pg/mL为阴性。本文以 600 pg/mL 为截断值,进行ROC诊断效能分析,得出敏感性 为 27.14%, 特异性为 100%, AUC 值为 0.636, 这一 诊断效能并不优于术者经验性诊断。可见阈值大 小对 PTH 阳性判断差异性较大, 在本研究中可重 复性较差。本研究病理确诊甲状旁腺穿刺洗脱 液 PTH 水平为(536.90±32.02)pg/mL, 分析 PTH 差异性原因可能是甲状旁腺组织穿刺洗脱液PTH 水平除易受操作因素影响外,还受稀释水平等的 影响。本研究中非甲状旁组织(误诊为甲状旁腺组 织、甲状腺组织与淋巴样组织)穿刺洗脱液 PTH 水

平比较差异无统计学意义,但甲状旁腺组织与非甲状旁腺组织PTH水平比较,差异有统计学意义。本研究中,术者依据临床经验进行甲状旁腺诊断准确率为83.3%,误诊为甲状旁腺组织最终经病理确认甲状腺组织5例,淋巴组织4例,脂肪组织4例,胸腺组织1例。上述误诊患者穿刺洗脱液PTH水平维持相对低水平,故可以通过配对检测提示,如目标组织较甲状腺组织洗脱液中PTH水平变化差异不显著,应考虑可能为非甲状旁腺组织可能。

本研究结果证实甲状旁腺PTH水平高于甲状 腺组织,这种方法为甲状腺手术中鉴别甲状旁腺 提供了另一种良好的指导思路。手术中对于不能 确定的高度疑似甲状旁腺,可以同期行甲状腺与 疑似甲状旁腺穿刺,进行洗脱液 PTH 水平的比较, 如两者具有显著差异性,则可反向证实为甲状旁 腺组织。此外,以精细化被膜解剖技术行甲状腺 腺叶切除, 临床医师可以较好地鉴别甲状旁腺, 对甲状旁腺组织行穿刺洗脱液检测可以明确分辨 甲状旁腺组织,更好做到甲状腺手术"1+X+1"的原 则[23], 尤其是在甲状腺癌合并颈淋巴结清扫术或二 次及多次甲状腺手术时,能发挥良好作用。本研 究中, 术后2例患者发生甲状旁腺减低所致低钙血 症,均为术中误诊为甲状旁腺患者,其余患者均 未诉不适症状。术后1周与术前血清PTH、血清钙 水平相当,证实穿刺洗脱液 PTH 检测对于术中鉴 别甲状旁腺有很好的临床意义。

综上所述,细针穿刺洗脱液测定PTH水平操作方便、简单,损伤小,术中测定时间短,费用低廉,具有更好的普及性。本研究不足之处在于样本量有限,可能存在一定程度的偏倚。同时术中具体操作方法待进一步质控规范,期待后期多中心数据予以证实。

参考文献:

- [1] DEDIVITIS R A, AIRES F T, CERNEA C R. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 25(2): 142-146.
- [2] 姜瑛. 甲状腺手术中甲状旁腺的保护策略[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(7): 489-491.
- [3] PELIZZO M R, LOSI A, BOSCHIN I M, et al. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay in fine needle aspiration for

- differential diagnosis in thyroid and parathyroid surgery[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(9): 1313-1317.
- [4] DOMINGO R P, OGDEN L L, BEEN L C, et al. Identification of parathyroid tissue in thyroid fine-needle aspiration: a combined approachusing cytology, immunohistoche mical, and molecular methods[J]. Diagn Cytopathol, 2017, 45(6): 526-532.
- [5] BEWICK J, PFLEIDERER A. The value and role of low dose methylene blue in the surgical management of hyperparathyroidism[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2014, 96(7): 526-529.
- [6] 蒋俊锋, 蒋建刚, 周苏君, 等. 纳米炭示踪与改良 Miccoli 技术在 甲状腺乳头状癌全甲状腺切除术中的应用及比较[J]. 中国普通 外科杂志, 2018, 27(11): 1393-1401.
- [7] LAVAZZA M, LIU X, WU C, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence for assessing parathyroid perfusion during thyroidectomy[J]. Gland Surg, 2016, 5(5): 512-521.
- [8] PEDERSON L C, SHAPIRO S E, FRITSCHE H A, et al. Potential role for intraoperative gamma probe identification of normal parathyroid glands[J]. Am J Surg, 2003, 186(6): 711-717.
- [9] 张进军,夏文飞,沈文状,等.免疫胶体金法甲状旁腺快速鉴定技术及其临床应用价值研究[J].中国实用外科杂志,2018,38(2):227-230.
- [10] 朱利国, 邹贤, 范俊, 等. 甲状旁腺激素荧光免疫层析定量检测技术的研制及应用研究[J]. 现代免疫学, 2018, 38(1): 31-35.
- [11] BIAN X H, LI S J, ZHOU L, et al. Applicability of rapid intraoperative parathyroid hormone assay through fine needle aspiration to identify parathyroid tissue in thyroid surgery[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(6): 4072-4076.
- [12] 何高飞,高力,宋春轶,等.术中甲状旁腺辨识方法的研究 进展[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(4):345-348.
- [13] MARTINS-COSTA M C, MACIEL R M B, KASAMASTU T S, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Archives of Endocrinology and Metabolism, 2017, 61(2): 108-114.
- [14] MARTIN H T, TORRES C A, YANEZ F P, et al. Usefulness of the determination of thyroglobulin in lymph node aspirates of patients with papillary thyroid carcinoma and positive antithyroglobulin antibodies[J]. Endocrinol Nutr, 2009, 56(9): 447-451.
- [15] SNOZEK C L, CHAMBERS E P, READING C C, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11): 4278-4281.
- [16] MASSIMO G, MARA D, LARA V, et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue[J]. Zhejiang Univ Sci B, 2009, 10(5): 323-330.

- [17] MARLON A G, INSOO S, MENNO R V, et al. The number of needle passes affects the accuracy of parathyroid hormone assay with intraoperative parathyroid aspiration[J]. Am J Surg, 2010, 200(6): 701-705.
- [18] 黄海燕, 李浩, 林少建, 等. 甲状腺术中应用抽吸组织测定甲状旁腺激素的临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(11): 934-938.
- [19] 田文, 孙辉, 贺青卿, 等. 指南与共识:超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(3): 241-244.
- [20] 邹贤,朱国华,朱利国,等.穿刺洗脱液的甲状旁腺激素检测在 甲状腺术中鉴别甲状旁腺的应用[J].中国普通外科杂志, 2018, 27(11): 1446-1451.
- [21] LAMONT J, MCCARTY T M, KUHN J A, et al. Validation study of intraoperative fine-needle aspiration of parathyroid tissue with measurement of parathyroid hormone levels using the

- rapid intraoperative assay[J]. Proceedings, 2005, 18(3): 214-216.
- [22] PERRIER N, ITUARTE P, KIKUCHI S, et al. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification[J]. World J Surg, 2000, 24(11): 1319-1322.
- [23] 朱精强, 田文, 苏安平, 等. 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. (张蕾 编辑)

本文引用格式: 徐元兵,潘代,牛文强,等. 细针穿刺洗脱液检测甲状旁腺激素水平在甲状腺癌根治术中的应用研究[J]. 中国现代 医学杂志, 2022, 32(1): 91-96.

Cite this article as: XU Y B, PAN D, NIU W Q, et al. Application of fine-needle puncture eluent to detect parathyroid hormone in radical thyroidectomy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(1): 91-96.