

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00362

超声引导下经皮穿刺热消融治疗甲状旁腺结节

章建全¹, 仇明^{2*}, 盛建国¹, 卢峰¹, 赵璐璐¹, 张航¹, 刁宗平¹

1. 第二军医大学长征医院超声诊疗科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院普外三科, 上海 200003

[摘要] **目的** 建立经皮射频和微波热消融治疗甲状旁腺腺瘤、增生结节的技术方案和评价指标, 探讨其技术特征、方法步骤、安全性及疗效。**方法** 使用 Celon ProBreath 双极式射频电极针和 Thy-ablationTM 微波消融天线针在高频超声引导及超声造影监测下对 96 例 317 枚良性病变甲状旁腺进行经皮穿刺消融, 就消融策略、穿刺路径、保护重要血管和喉返神经及减少活检出血的措施、判断消融彻底性以及终止消融的指征、每枚腺体消融耗时(AT)及总手术时间(TOT)等消融术中技术问题进行探索与解析, 对消融术后消融区的经时变化从多模式超声表现、血清甲状旁腺激素(PTH)和血清钙水平、临床表现以及病理组织学多层面进行跟踪评价。**结果** 采用横切面引导同时显现穿刺目标、穿刺针和重要的解剖结构是安全穿刺的基础, 液体隔离带法有利于制作安全穿刺路径并有效保护喉返神经、气管和食管免受热损伤;“热阻断血流”后活检可有效防止病变腺体内出血, 并对 1 例胸锁乳突肌内出血提供有效止血。超声造影是消融过程的重要指导手段, 可避免消融不彻底。原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT)组 TOT 为(572.47±75.79) s、每枚腺体 AT 为(194.82±46.39) s, 继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)组 TOT 为(1548.47±323.83) s、每枚腺体 AT 为(217.55±52.42) s; 消融后第 2 个月起消融区开始缩小, 射频消融在体积缩小速度和幅度两个方面均优于微波消融; PHPT 组中 73.1%(19/26)、SHPT 组中 53.6%(156/291)的消融区在消融后第 12 个月超声检查时消失; 术前^{99m}Tc-MIBI 发现 93.1%(295/317)的甲状旁腺病变, 消融后均不再显现; 消融区质地明显变硬, 但会逐渐变软, 与消融区体积缩小趋势平行; 消融后血清 PTH 快速降低, PHPT 组尤其明显; PTH 有反跳现象, 但在时间和程度上 SHPT 组与 PHPT 组明显不同。2 例甲状旁腺功能亢进危象患者消融后 2 h 内意识开始清醒。**结论** 超声引导下经皮热消融治疗甲状旁腺良性结节是甲状旁腺功能亢进外科治疗手段微创化的最新体现, 治疗过程精细、准确, 安全省时, 病灶灭活彻底, 坏死物吸收良好, 可迅速降低 PTH, 具有急救价值。PTH 的反跳需引起对新生病灶的警觉。

[关键词] 甲状旁腺肿瘤; 腺瘤; 甲状旁腺增生; 甲状旁腺功能亢进症; 热消融; 射频消融; 微波消融; 超声检查**[中图分类号]** R 582.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)04-0362-09

Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation for benign parathyroid nodules

ZHANG Jian-quan¹, QIU Ming^{2*}, SHENG Jian-guo¹, LU Feng¹, ZHAO Lu-lu¹, ZHANG Hang¹, DIAO Zong-ping¹

1. Department of Ultrasound in Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Third Division of General Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To establish treatment strategies using percutaneous radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) for benign parathyroid nodules and to investigate the related techniques, procedures, safety and efficacy. **Methods** Percutaneous RFA and MWA were conducted on 317 benign parathyroid nodules in 96 patients using an auto-controlled bipolar electrode system (Celon ProBreath, Germany) and thyroid-specified microwave antenna (Thy-ablationTM, China). The ablation strategy, optimal puncture route, protection of vital neck vessels and recurrent laryngeal nerve, reduction of bleeding from core-needle biopsy, indicator for complete therapy, ablation time (AT) for single nodule, and total operation time (TOT) for each case were investigated and analyzed. The focal changes of ablated region on multimode ultrasound, serum parathyroid hormone (PTH) level, serum calcium values, clinical manifestations and pathological alterations were assessed during follow-up. **Results** Cross section simultaneously demonstrating the ablation target, ablation needles and vital anatomic structures was essential for a safe ablation procedure of parathyroid lesions. Liquid isolating zone maneuver was beneficial for creating safe puncture route and for protecting laryngeal nerves, esophagus and trachea from heat damage. “Thermal blocking of blood flow” prior to core-needle biopsy effectively

[收稿日期] 2013-03-09**[接受日期]** 2013-04-15**[基金项目]** 国家自然科学基金(81171436). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171436).**[作者简介]** 章建全, 博士生, 副教授、副主任医师, 硕士生导师. E-mail: ultramez@sina.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885801, E-mail: qium127@sina.com

reduced bleeding and successfully treated one patient with intensive subcutaneous hemorrhage. Contrast-enhanced ultrasound was an important and essential indicator for a complete therapy. In primary hyperparathyroidism (PHPT) group the TOT for each case was about (572.47 ± 75.79) s and AT for single nodule was about (194.82 ± 46.39) s, and the numbers in secondary hyperparathyroidism (SHPT) group were (1548.47 ± 323.83) s and (217.55 ± 52.42) s, respectively. Two months after ablation, the ablated region began to shrink, and RFA was superior to MWA regarding the speed and extent of shrinkage. At the end of twelfth month, ultrasound scanning revealed that the ablated region was completely dissolved in 73.1% (19/26) of nodules in PHPT group and 53.6% (156/291) of nodules in SHPT. Pre-ablative ^{99m}Tc -MIBI disclosed 93.1% (295/317) of the parathyroid lesions and none of them were visible after ablation. Ultrasound elastography disclosed hardening of the ablated region, and it gradually became soft, paralleling with shrinkage of the ablated region. Serum PTH level decreased rapidly after ablation, particularly in PHPT patients. In the later course PTH levels had relapse in some patients, but the relapses were quite different in timing and extent between PHPT and SHPT groups. Two cases with hyperparathyroidism crisis regained consciousness two hours after ablation therapy. **Conclusion** Ultrasound-guided percutaneous thermal therapy of parathyroid benign nodules is a new modality of surgical intervention for hyperparathyroidism. The ablative procedure is precise, accurate, safe, and time-saving. The lesion can be completely inactivated and the absorbed. Rapid dropping of PTH level makes it valuable for emergency treatment of crisis. The relapse of PTH may indicate new parathyroid lesion.

[Key words] parathyroid neoplasms; adenoma; parathyroid hyperplasia; hyperparathyroidism; thermal ablation; radiofrequency ablation; microwave ablation; ultrasonography

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(4): 362-370]

甲状旁腺腺瘤和增生是甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism, HPT)的主要原因,借助甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)全身分布、作用靶点众多、发挥效应快速及敏感的特点,形成了“局部小病灶、全身大影响”的特征格局。外科手术切除是其主要的病因治疗方法。近年来,术前和术中定位病灶、局限探查和微创治疗、术中迅速反馈疗效等理念与技术方法已经成为大多数甲状旁腺外科专家研究和努力的方向,具体反映在单侧颈部探查术、微创甲状旁腺切除术、核素引导下甲状旁腺切除术和术中快速检测PTH等^[1]。类似于甲状腺内镜下切除的技术也开始应用于治疗HPT^[2]。这些微创技术虽然比传统的开放手术有较多的优势,但是与超声等影像引导下的经皮穿刺技术相比,其微创性优势却并不明显。超声引导下经皮微波、射频热消融治疗甲状腺结节的成功经验^[3-7],促使我们萌动了探讨和研究甲状旁腺腺瘤、增生结节超微创热消融治疗的设想。

1 资料和方法

1.1 研究对象 入选对象为2010年1月至2013年1月在第二军医大学长征医院超声诊疗科就诊及其他医院邀请会诊的96例HPT患者,依照发病原因分为两组。(1)继发性HPT(SHPT)组:75例患者,男31例、女44例;年龄21~77岁、平均 (45.3 ± 11.2) 岁;行维持性血液透析72例、维持性腹膜透析3例,透析龄3.5~18年、平均 (9.7 ± 8.2) 年;结节最大径14.8~

31.3 mm、平均 (22.7 ± 5.16) mm;基础血清PTH值658~6 825 pg/mL、平均 $(3 241.4 \pm 1 523.1)$ pg/mL;基础血钙值1.88~3.17 mmol/L、平均 (2.48 ± 0.25) mmol/L;基础血磷值0.71~4.20 mmol/L、平均 (2.31 ± 0.63) mmol/L。(2)原发性HPT(PHPT)组:21例患者(含2例甲状旁腺功能亢进危象),男7例、女14例,年龄31~67岁、平均 (44.7 ± 12.7) 岁;结节最大径11.6~23.5 mm、平均 (14.4 ± 5.23) mm;基础血清PTH值77~526 pg/mL、平均 (256.2 ± 113.3) pg/mL;基础血钙值2.71~6.83 mmol/L、平均 (3.76 ± 1.71) mmol/L;基础血磷值0.58~1.77 mmol/L、平均 (1.44 ± 0.37) mmol/L。

消融治疗前所有患者均进行颈部高频超声检查;SHPT组的20例患者和PHPT组的全体患者行 ^{99m}Tc -MIBI检查;4例PHPT患者行颈胸部增强CT检查。根据超声、 ^{99m}Tc -MIBI、CT三种影像学综合评估,确定病变甲状旁腺总数分别为SHPT组291枚,PHPT组26枚(17例为单枚腺体病变、3例为2枚腺体病变、1例为3枚腺体病变);影像学诊断均为甲状旁腺良性结节。

所有患者均知情同意,签署消融治疗同意书和超声造影(CEUS)同意书。研究方案获医院医学伦理委员会批准。

1.2 消融与超声设备

1.2.1 射频消融 采用CelonLab ENT射频消融仪(Celon AG medical instruments,德国),脚踏启动,消融功率5 W;与之匹配的电极为Celon Pro-

Breath 单针双极式消融电极。不论组别,病变腺体最大径<1.5 cm 时选用射频消融。

1.2.2 微波消融 采用 KY-2000 型微波消融仪(中国南京康友医用微波能研究所),频率 2 450 MHz,消融功率 35 W;与之匹配的微波天线针为 Thy-ablation™ 3 mm × 18G。病变腺体最大径≥1.5 cm 时选用微波消融,多腺体病变中若有≥1.5 cm 的结节时则全部使用微波消融。

1.2.3 超声诊断仪 采用 Sequoia-512 彩色多普勒超声诊断仪(Siemens, 美国),分别于消融术前、术中、术后对目标病灶进行二维、彩色多普勒和造影扫查。分别采用 Logiq E8(GE, 美国)和 HiVision Preirus(Hitachi, 日本)对病灶进行三维容积成像和弹性成像。

1.3 消融方案及技术方法

1.3.1 消融前准备 对于尿毒症患者要与血液透析中心保持沟通,确保血透可按期进行(尤其是对外地患者),并于消融术前一天血透时停用肝素。为安全起见,对甲状旁腺功能亢进危象患者必须在住院且有经管医师在现场协助急救的情况下进行消融治疗。其余 PHPT 患者需排除长期服用拜阿司匹林、氯吡格雷、丹参、红景天等活血化瘀药物史,如有此类服药史,须停药 10 d 以上。

1.3.2 体位与麻醉方式 患者仰卧位,在肩背部垫一高度约 5~7 cm 的柔软垫子,颈部不必过度后伸(血透患者的颈椎短缩、僵硬,活动不便)。常规消毒颈部皮肤,范围约 20 cm × 20 cm。超声引导下以 2%利多卡因溶液分别麻醉皮肤穿刺点、穿刺路径、甲状旁腺结节包膜周围、颈动脉鞘和气管旁间隙。对麻醉药过敏者,采用电刺激人体穴位麻醉。

1.3.3 穿刺路径 穿刺引导采用横切面或斜横切面扫查,使颈动脉、颈静脉、气管、食管等重要结构时刻处于图像的视野范围内。根据甲状旁腺结节的具体位置,以活检针、消融针(含射频电极和微波天线)能够安全抵达结节内且避免损伤颈动脉、颈静脉、气管和食管为原则。通常由颈外侧向内侧穿刺,少数情况下可以由内侧向外下方穿刺(图 1)。

1.3.4 多模式超声检查 (1)术中以彩色多普勒检测穿刺路径上的血流信号指引穿刺针回避血管,显示甲状旁腺结节的滋养动脉指引消融针阻断血流;(2)经静脉 CEUS 了解消融前甲状旁腺结节的微循环灌注状态并与邻近的甲状腺组织对比,于术中指导和判断消融的彻底性,并于消融后评估是否有新

生活组织。造影剂为 2 mL SonoVue 微泡溶液(4.8 mg/5 mL, Bracco, 意大利),造影频率 7 MHz;(3)三维重建 VOCAL 计算消融前后甲状旁腺结节的体积;(4)弹性成像测定消融前后甲状旁腺结节与邻近甲状腺组织的应变比值(strain ratio, SR)。

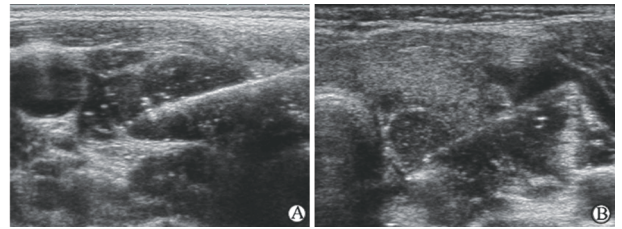


图 1 不同的穿刺方向与路径

Fig 1 Different puncture routes and introduction of needles A: A medial to lateral introduction of needle without passing through sternocleidomastoid; B: A lateral to medial introduction of needle passing through sternocleidomastoid

1.3.5 消融术中的安全保护措施 (1)“液体隔离带”法:在超声引导下对甲状旁腺结节与甲状腺、气管(食管)以及喉返神经穿行区域之间注射 2%利多卡因生理盐水溶液,形成宽 5 mm 以上的液体隔离带,使甲状旁腺与上述结构彼此分离,形成“孤岛”,以保护血管、喉返(上)神经、气管和食管(图 2A)。(2)“热阻断血流”法:对彩色多普勒血流显像(CDFI)显示穿刺路径上(主要是胸锁乳突肌内、甲状腺外侧包膜处)血流信号丰富以及甲状旁腺结节滋养动脉丰富者,将射频电极针或微波天线针穿刺到相应的彩色信号处将其凝固以减轻后续切割式活检导致的出血,对于多根滋养动脉者根据 CDFI 的提示调整消融平面直至围绕甲状旁腺的血流信号明显消失(图 2B),对血透患者尤需注意落实此项操作。在选择热阻断平面时,要充分远离甲状腺下动脉主干,越贴近病灶越好。

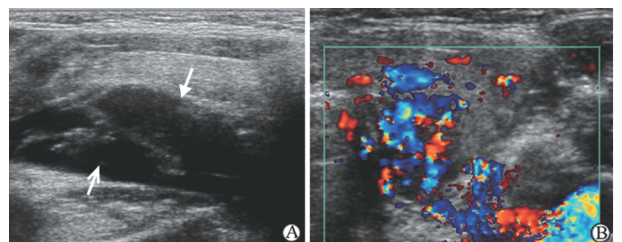


图 2 消融术中的安全保护措施

Fig 2 Protection measures during ablation A: A liquid isolating maneuver for protecting the recurrent laryngeal nerve. Open arrow indicating the liquid isolating zone and closed arrow indicating right superior parathyroid adenoma; B: A blood vessel-blocking maneuver for reducing bleeding from core-needle biopsy

1.3.6 穿刺活检 以针体轻便的16~18G弹射式切割针(H. S.,意大利)穿刺结节,获取组织学诊断标本。遇活检针尖端可能损伤气管或颈动脉时,需适当后退活检针,不必强求取得满切割槽标本,以免损伤气管和颈动脉。活检标本全部作H-E染色组织学诊断,有特别研究需求者可加做PTH、甲状腺转录因子1(TTF1)、降钙素(CT)免疫组织化学染色。

1.3.7 启动消融 Celon ProBreath电极前端呈圆锥形,穿越皮肤、皮下组织和甲状腺包膜阻力较大时使用引导针(EV2型套管针,日本八光株式会社)先行穿刺,至接近或进入靶标时退出套管针的金属内芯,经其外套管将电极插入靶标内。依据先深部后浅部、先远端后近端的顺序进行消融。系统蜂鸣器由连续变为断续鸣响表示一次消融结束,调整电极针至下一个消融区,并保持与前一次消融区有部分重叠(叠加消融)。记录完成每枚结节治疗的消融次数(即系统鸣响模式转换次数)。Thy-ablation™微波天线针直径比射频电极粗,需要用尖刀破皮后穿刺(尤其要注意避免探头过度加压导致颈外静脉、颈内静脉和颈正中静脉塌陷而被误伤)。在穿越皮下组织、胸锁乳突肌遇明显阻力时即刻启动微波破除阻力,直至天线针尖顺利进入到病灶内。通常微波消融范围较大,能够一个位点消融即可覆盖整个病灶的则不需要调整消融区,否则如同射频消融一样调整消融区。记录每枚结节微波消融时间(ablation time, AT)。

1.3.8 消融腺体的数量 对原发性腺瘤或增生采取全部病灶一次性消融;对尿毒症继发性增生则根据病变腺体的数量采用分次消融。1~3枚增生者一次性全部消融,4枚或以上增生者采取3枚一次完全消融、剩余者部分消融。原则上优先消融大结节或经证实的PTH优势分泌结节。

1.3.9 结束消融 消融范围需完全覆盖甲状旁腺结节,术中CEUS如显示消融后充盈缺损区范围大于消融前的结节增强区,则可以结束消融。记录从皮肤开始到消融结束的手术总耗时(total operation time, TOT)。

1.4 评价指标 随访的起点为消融前1周,随访中点为消融后第1、2、4周及第2、3、6个月,随访终点为第12个月。最长随访36个月。同步采集以下各项指标并进行消融前后的纵向比较:(1)血钙、血磷、血清PTH(部分患者在消融术中检测PTH);(2)三维重建体积;(3)弹性成像SR幅度变化;(4)CEUS消融区的充盈缺损是否完全和稳定;(5)对部分结节

消融后行穿刺组织学评价。

2 结果

2.1 消融情况 共消融317枚病变的甲状旁腺。射频和微波的使用分布在PHPT组为13:8,在SHPT组为20:55。所有患者在利多卡因局麻下均无明显的痛觉,利多卡因致声音嘶哑的发生率为66.7%(64/96),持续时间平均2h,无需处置,自行缓解消失。PHPT组每例TOT为(572.47±75.79)s、每枚腺体AT为(194.82±46.39)s,SHPT组每例TOT为(1548.47±323.83)s、每枚腺体AT为(217.55±52.42)s。

2.2 手术安全性 液体隔离带平均持续时间约(321.55±33.56)s,液体除了被吸收外,主要积聚在甲状腺下方的疏松组织间隙内,不流动,也抽吸不出。采用热阻断血流后再活检的方法,没有发生甲状旁腺结节严重出血。有1例PHPT射频消融患者在胸锁乳突肌穿刺路径上发生动静脉瘘,引起快速出血,迅速采用微波消融将出血点凝固,1个月后血肿消失。

2.3 病理学检测结果 所有患者粗针穿刺活检取材均成功,取材率100%。取材2条或以上,供H-E和免疫组化染色诊断。PTH免疫组化染色诊断32例,纠正超声漏诊和误诊各1例(图3、图4)。H-E染色可确诊为甲状旁腺腺瘤或增生者占95.8%(92/96),H-E染色与PTH免疫组化染色诊断符合率为93.8%(30/32)。消融前后即刻穿刺活检未显示腺体组织有明显差异,表明热消融对组织产生快速热凝固,除了明显的碳化区,短时间内看不到细胞结构的崩解。消融后1个月,消融区的边缘区域细胞与结构崩解,并较中央区域明显(图5)。

2.4 消融过程中病变区超声影像变化 消融区声像表现随时程变化,消融术中电极针或天线针尖端周围呈现逐渐扩大的椭圆形或类圆形强回声区(图6),微波消融时尚可见消融区的组织有向外膨胀的现象。但是当消融中止时,强回声很快消散,消融区变为低回声。CDFI检查消融区血流信号丧失(图7)。CEUS检查发现已消融区呈无增强,尚未消融区仍有增强现象;完全消融后,消融区呈大于原病灶的无增强区(图8)。消融后随访中点时可见消融区呈不均匀的低回声,微波消融者可见消融区中央的稍强回声针道。消融后动态CEUS随访中无一例出现消融区再增强现象,提示全部病变腺体丧失血供,间接表明无新生活组织。

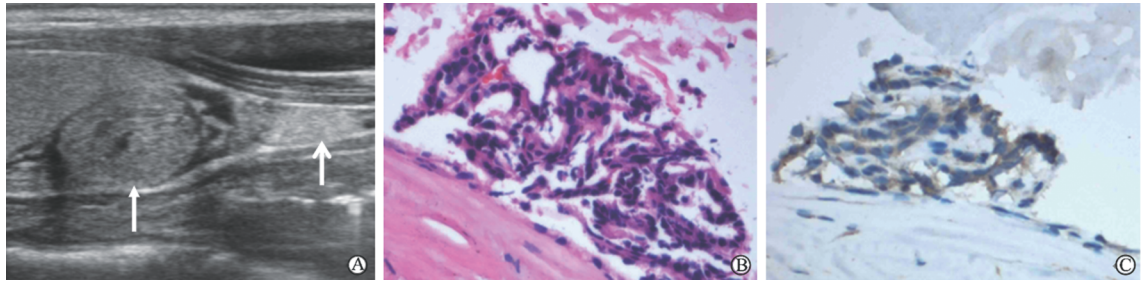


图 3 PTH 免疫组化染色纠正无功能甲状旁腺腺瘤的超声漏诊

Fig 3 A non-functioning parathyroid adenoma misdiagnosed as thyroid adenoma was verified by immunohistochemical (IHC) staining for PTH

PTH; Parathyroid hormone. A: Misinterpretation as thyroid adenoma on grey-scale sonogram. Closed arrow indicating thyroid adenoma and open arrow indicating normal inferior parathyroid; B: H-E staining disclosed chief cell adenoma of parathyroid; C: PTH-IHC histology verified the diagnosis of parathyroid adenoma upon the presence of dark brown component

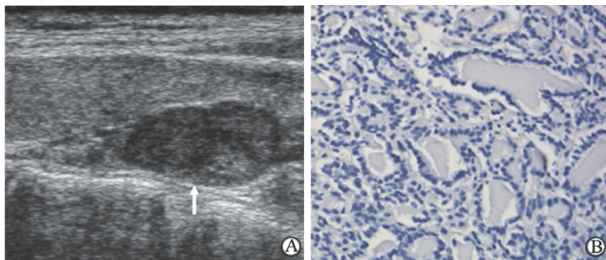


图 4 PTH 免疫组化染色纠正甲状旁腺腺瘤的超声误诊

Fig 4 A thyroid adenoma misdiagnosed as parathyroid adenoma was verified by immunohistochemical (IHC) staining for PTH

PTH; Parathyroid hormone. A: Misinterpretation as parathyroid adenoma on grey-scale sonogram. Closed arrow indicating parathyroid adenoma; B: PTH-IHC histology denied the diagnosis of parathyroid adenoma upon the absence of dark brown component

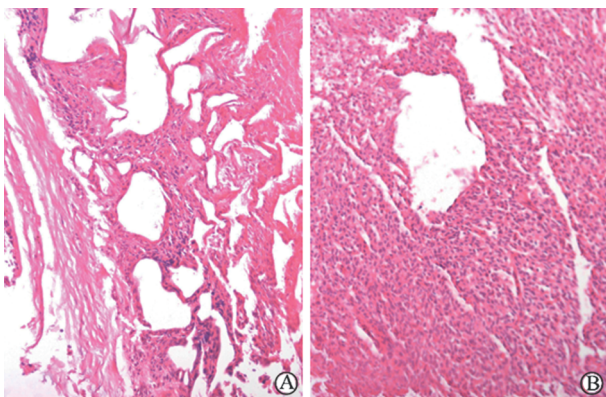


图 5 甲状旁腺增生微波消融后 1 个月消融区不同部位组织图比较

Fig 5 Microscopic presentations of ablated parathyroid nodules of different areas 1 month after microwave ablation

A: Samples from the peripheral zone of ablated area showed definite tissue degeneration and necrosis; B: Samples from the central zone of ablated area showed only moderate tissue degeneration and necrosis

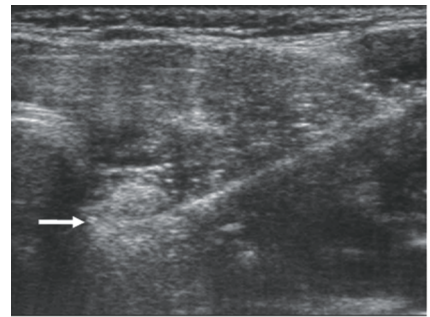


图 6 消融时回声的动态变化

Fig 6 Appearance of heating procedure during ablation Hyper-echoes was generated and expanded (arrow)

2.5 三维重建 VOCAL 及弹性超声结果 结果显示:(1)消融后 4 周内消融区的体积均大于原结节体积,第 2 个月起开始缩小(图 9)。(2)在体积缩小速度和幅度两个方面,射频消融均优于微波消融(射频的热量密度明显低于微波,后者有过度硬化倾向);PHPT 组总体优于 SHPT 组(与病灶体积小、射频使用多有关)。(3)至第 12 个月时,PHPT 组中 17 例患者的 19 个消融区(73.1%)和 SHPT 组中 50 例患者的 156 个消融区(53.6%)在超声影像上完全消失。

弹性超声显示消融区的蓝色成分和深度较消融前明显增加,SR 较消融前明显升高,但是随着时间的推移逐渐降低(图 10),其变化趋势与消融区体积变化趋势平行。

2.6 消融效果 消融术前^{99m}Tc-MIBI 发现 SHPT 组 273 枚结节,PHPT 组 22 枚结节,分别占 93.8%、84.6%,消融后原结节均未再显示(图 11)。临床问卷显示全部尿毒症患者诉原有的膝关节僵直、跟骨疼痛、背部疼痛、皮肤瘙痒等症状均明显改善。最为明显的是膝关节僵直的改善,在消融后 10 min 左右

即出现。部分患者在消融即刻尚不能自如行走, 消融后即刻下地行走, 1 周后行走自如。PHPT 组的 2

例甲状旁腺功能亢进危象患者在消融后 2 h 意识即明显改善, 谵妄、乱语等现象消失。

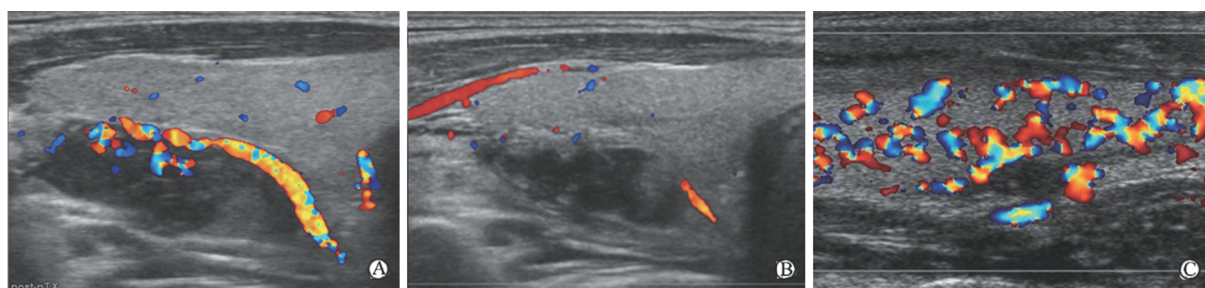


图 7 消融前后 CDFI 血流信号对比

Fig 7 Color Doppler flow imaging of blood flow before and after ablation

A: A well-marked blood signal entering the parathyroid nodule pre-ablation; B: The blood signal vanished 2 weeks post-ablation; C: The ablated area shrank significantly but without internal blood signals 24 weeks post-ablation

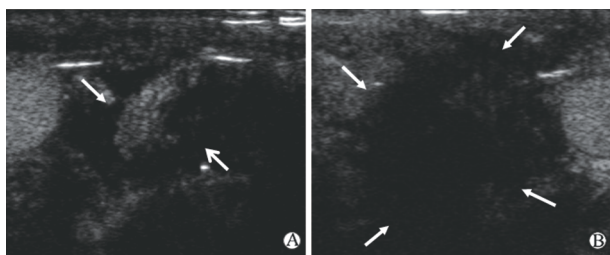


图 8 消融区的超声造影评价

Fig 8 Contrast enhanced ultrasonography assessment of microcirculations within the ablation region

A: A right inferior parathyroid nodule underwent microwave ablation by using part-by-part ablative maneuver. Open arrow indicating the ablated part consistent with un-enhancement and closed arrow indicating the untreated part consistent with enhancement; B: A relatively large un-enhancement area (arrows) indicated a thorough ablation of the previous parathyroid nodule

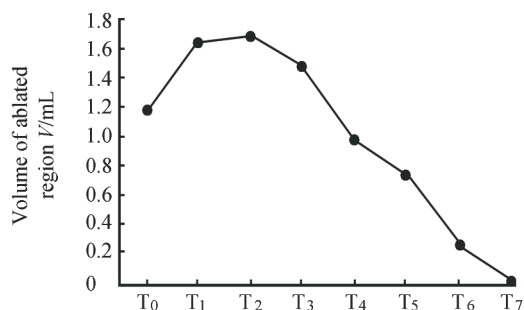


图 9 消融前后消融区三维重建体积的动态变化

Fig 9 Volume changes (3D reconstruction) of the ablated region before and after ablation

T₀: Pre-ablation (n = 55); T₁: 1-week post-ablation (n = 55); T₂: 2-week post-ablation (n = 52); T₃: 1-month post-ablation (n = 47); T₄: 3-month post-ablation (n = 41); T₅: 6-month post-ablation (n = 35); T₆: 12-month post-ablation (n = 9); T₇: 18-month post-ablation (n = 5)

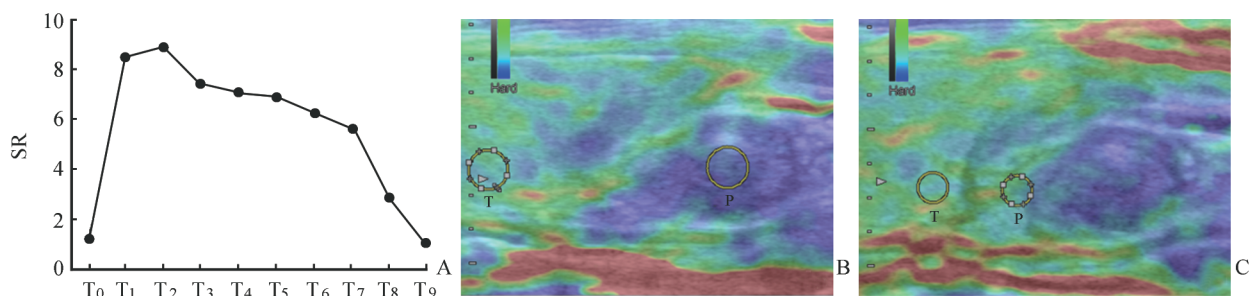


图 10 消融区弹性超声表现

Fig 10 Elastographic presentations of the ablated area

SR: Strain ratio; P: Region of interest in parathyroid; T: Region of interest in thyroid. A: Post-ablative SR value increased significantly but declined gradually over time. T₀: Pre-ablation (n = 35); T₁: Intra-ablation (n = 35); T₂: 1-week post-ablation (n = 35); T₃: 2-week post-ablation (n = 32); T₄: 3-week post-ablation (n = 30); T₅: 1-month post-ablation (n = 26); T₆: 2-month post-ablation (n = 20); T₇: 3-month post-ablation (n = 20); T₈: 6-month post-ablation (n = 17); T₉: 12-month post-ablation (n = 12). B: 1-week post-ablative elastography showed a dark blue area with SR = 6.69; C: 1-month post-ablative elastography still showed a dark blue area, but with SR = 4.92

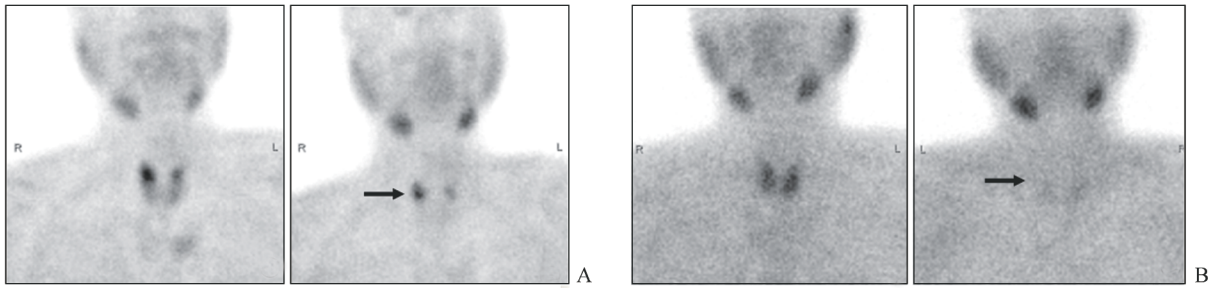


图 11 消融前后双时相^{99m}Tc-MIBI 的对比

Fig 11 Comparison of dual-phase ^{99m}Tc-MIBI findings before and after ablation

A: Pre-ablation; B: Post-ablation. Arrows indicate parathyroid nodules

消融致血清 PTH 快速、明显降低。消融后 10 min 采血测定 PTH 迅速明显下降,PHPT 组患者尤其明显。消融 3~8 个月后 SHPT 组有 30.7%(23/75) 的患者 PTH 开始反跳(较消融后首次检测结果高),而 PHPT 组仅 9.5%(2/21)于消融后 2 年发生

PTH 反跳(后证实为异时性多发性腺瘤)。随访终点时(第 12 个月),尽管 SHPT 组 PTH 的绝对下降幅度大于 PHPT 组,但是因 PTH 反跳导致其下降百分比(68.8%)低于 PHPT 组(79.2%),具体见图 12。

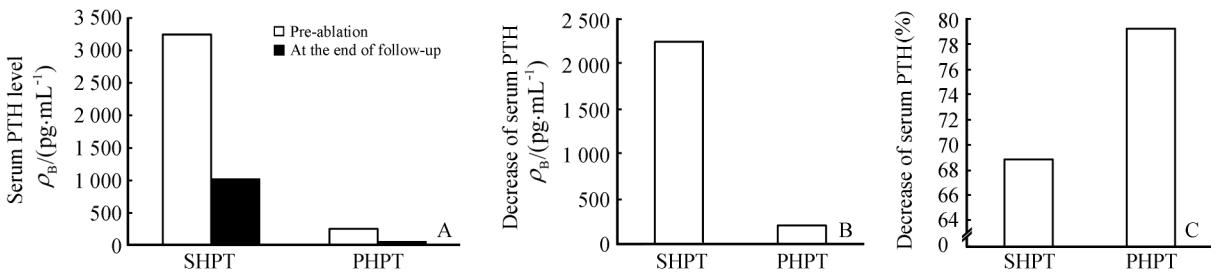


图 12 消融前后两组患者血清 PTH 降低的比较

Fig 12 Comparison of serum PTH decreases before and after ablation between two groups

PTH: Parathyroid hormone; SHPT: Secondary hyperparathyroidism; PHPT: Primary hyperparathyroidism. A: Serum PTH level before ablation and at the end of follow-up in SHPT and PHPT groups; B: The absolute decrease of PTH level was significantly greater in SHPT group than in PHPT group; C: The percentage of decrease of PTH level was significantly greater in PHPT group than in SHPT group. *n* = 75 for SHPT group pre-ablation; *n* = 62 for SHPT group at the end of follow-up; *n* = 21 for PHPT group pre-ablation; *n* = 19 for PHPT group at the end of follow-up

3 讨论

“小病灶、大危害”是甲状旁腺疾病的一个显著特点,外科干预迄今仍是病因治疗的基本原则。从 PHPT 传统的开放性切除手术进展来看,尽管术中超声定位、术中超声引导下细针穿刺染色、术中快速 PTH 监测以及术中快速 MIBI 指引(杂交手术室)等先进技术可帮助术者以最快的速度和最准确的定位最有效地切除病变甲状旁腺,但是仍不乏术中找不到病灶、术后甲状旁腺功能依旧亢进乃至需要再次手术的情形^[8-13]。Wirowski 等^[14]对比分析了 1986 至 2001 年及 2001 至 2011 年两个时间段内甲状旁腺外科手术失败的原因,指出术前对散发的

多病变腺体认识不足以及术中探查不到病变腺体仍是主要原因。甲状旁腺全切除联合前臂自体移植是外科治疗 SHPT 的经典策略,但是移植物再增生、PTH 再升高仍是较大的术后问题^[13],而且尿毒症 SHPT 患者多有全身骨骼严重变形、颈部短缩、内环境紊乱,增加了外科手术操作和麻醉管理的难度。上述研究说明外科干预为主体的治疗模式还需要新的手段和方法加以补充。

高频超声对甲状旁腺的良好显示能力,对甲状旁腺增生、腺瘤与正常甲状旁腺、甲状腺结节、颈部淋巴结的良好鉴别能力,以及超声引导下精细、准确的穿刺技术能力等,为开展超声引导下经皮穿刺甲状旁腺病灶原位灭活治疗提供了可能。本组的病例

尚不是笔者研究病例的全部,但这75例SHPT和21例PHPT共317枚甲状旁腺增生或腺瘤的经皮消融治疗实践,足以证明超声引导下经皮穿刺射频和微波热消融损毁病变甲状旁腺具有高度的安全性、简便性和有效性。首先,超声引导有助于精确定位,指导液体隔离带的制作和及时补充,精确指引对穿刺路径上的血流以及甲状旁腺病灶的血流的热阻断,为治疗的安全性奠定了基础。其次,由于消融区内受热时表现为明显的强回声,而且强回声范围的动态扩大在声像图上得以实时显示,有助于确定消融的外缘范围;CEUS更是提供了消融区微循环的破坏信息,对指示消融的彻底性非常有益。通过消融术后消融区的体积动态减小、CEUS始终呈无增强状态、MIBI呈核素不摄取状态,从局部影像检查角度反映出治疗的有效性。虽然SHPT组每例治疗总耗时长于PHPT组[(1 548.47±323.83) s vs (572.47±75.79) s],但是最长不超过40 min,相比于外科手术耗时有明显优势。每枚腺体的实际消融耗时仅3~5 min [(217.55±52.42) s vs (194.82±46.39) s]。

血清PTH既是甲状旁腺病变与临床多脏器、多系统损害之间的直接桥梁,也是甲状旁腺病灶治疗效果的敏感和特异监测指标^[15-16]。在我们的研究中采用术中PTH快速测定反映热消融是否能够达到病灶外科切除的效果,结果表明消融术后10 min PTH即快速、明显地下降,高度支持热消融治疗可以作为外科切除病灶的替代方法。PTH的快速下降与其半衰期极短有关,但也说明了甲状旁腺病灶是PTH的主要来源。伴随PTH的快速下降,患者的临床症状尤其膝关节僵直迅速缓解,其中的机制尚未探明。消融3~8个月后部分SHPT患者的PTH开始反跳,表现为高于消融后的首次检测结果,这种现象与外科切除后表现有惊人相似,于是我们谨慎地尝试将剩余的增生腺体也全部消融,除1例发生了顽固性低血钙外(最低时血钙为1.6 mmol/L),其余的患者在最后一次消融后的半年左右再次出现PTH升高,令人费解。但这一现象给了我们很好的启发,即现有的PTH检测方法是否会将由其他组织或细胞生成的甲状旁腺激素相关蛋白(rPTHp)误作为PTH予以识别了呢?抑或人体内还存在其他的组织或细胞可以产生PTH? PHPT患者中PTH反跳现象不明显,如果有也是异时性多发性腺瘤或增生所致,提醒我们一旦发现

PHPT患者经治后PTH升高,应考虑到新生的腺瘤或增生可能,给予及时、科学的综合检查,找出病灶予以灭活。

喉返神经损伤是甲状旁腺外科手术的严重并发症,发生率为5.8%,术中先行游离喉返神经并予以保护可减少损伤^[17];腔镜下手术虽然可视喉返神经,但是神经损伤仍屡有发生^[18-19]。如何进一步减少或避免喉返神经损伤是开展热消融时必须解决的技术问题。我们采取的方法是在超声引导下准确地在相应部位制作隔离带。其优点是操作简便易实施,钝性分离损伤小,液体隔热防烫伤,麻药阻滞可镇痛,机体吸收不留痕。虽然超声尚无法显示喉返神经,但我们使用液体隔离带法后无一例神经损伤性声嘶。一过性声音嘶哑源于利多卡因对喉返神经的阻滞,数小时内即可恢复。

甲状旁腺的血供主要来源于甲状腺下动脉以及甲状腺上、下动脉的吻合支。消融过程中既要认真地热阻断甲状旁腺病灶的滋养动脉以利于切割活检,又要谨慎处理,尽量不要伤及甲状腺下动脉的主干,以免影响正常上甲状旁腺和甲状腺的血液供应。在实时彩色多普勒超声指引下操作加上利用液体隔离带保护手段,是完全可以做到的。

射频和微波的生物热能够使生物细胞蛋白质发生凝固坏死^[20],脱水效应令组织变硬,坏死的组织通过机体免疫吞噬而逐渐萎缩至消失。射频电流主要集中在电极针尖周围,其热凝固过程是热的被动传导与扩散;而微波是电磁波向四周主动辐射,辐射所到之处即产生极性分子(主要为水分子)和离子群的旋转磨擦生热,因此微波消融是一个主动过程。微波热效率和热密度更高,对于大结节可以提高消融的效率和效果。研究中我们利用三维超声重建VOCAL体积计算出病变的甲状旁腺体积,再计算出射频或微波的能量(消融时间与功率之积),从而获得每一枚病变腺体单位体积内所受到的热量,将之定义为微波或射频的能量密度。微波的平均能量密度为(1 486.58±312.33) J/mL,射频的平均能量密度为(583.47±20.61) J/mL,二者相差悬殊。SHPT组病灶多数比较大,但是由于使用微波消融更多一些,因此总体上每一枚的消融耗时与PHPT组差别不显著。

消融后的动态随访中发现,消融区的微循环损毁处于不可逆状态,CEUS始终呈无增强。消融导致甲状旁腺病灶质地变硬,但是消融区的硬度随着

体积逐渐缩小而呈逐渐软化的趋势,这些是弹性超声和三维容积超声为消融评价体系带来的优越性。

本研究表明超声引导下经皮热消融治疗甲状旁腺增生或腺瘤具有高度的微创性、便捷性、安全性和有效性。液体隔离带法和热阻断血流后再行穿刺活检等措施可增加消融过程的安全性,而 CEUS、三维超声容积计算、弹性超声定量计算是评价消融效果及其后续转归的重要手段。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 黄平. 甲状旁腺腺瘤的外科诊治分析[D]. 杭州:浙江大学医学院,2008.

[2] 王延磊. 腔镜技术在甲状腺、甲状旁腺疾病治疗中的临床应用研究[D]. 济南:山东大学,2010.

[3] 章建全,马娜,徐斌,刘灿,宋家琳,刁宗平. 超声引导下经皮射频消融甲状腺腺瘤的方法学研究[J]. 中华超声影像学杂志,2010,19:861-865.

[4] 徐斌,张梅香,章建全. 超声引导下甲状腺良性结节经皮热消融的临床研究[J]. 第二军医大学学报,2011,32:1189-1192.
Xu B, Zhang M X, Zhang J Q. Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of benign thyroid nodules: a clinical study[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32: 1189-1192.

[5] 王淑荣,章建全,徐庆玲,于守君,张永林,王锡菊,等. 甲状腺结节性病变经皮热消融治疗的近期疗效评价[J]. 第二军医大学学报,2011,32:1316-1320.
Wang S R, Zhang J Q, Xu Q L, Yu S J, Zhang Y L, Wang X J, et al. Percutaneous thermal ablation for nodular thyroid diseases: an assessment of short-term effects[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32: 1316-1320.

[6] Kim Y S, Rhim H, Tae K. Radiofrequency ablation of benign cold thyroid nodules: initial clinical experience [J]. Thyroid, 2006, 16: 361-367.

[7] Baek J H, Moon W J, Kim Y S. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules[J]. World J Surg, 2009, 33: 1971-1977.

[8] Ryan W R, Orloff L A. Intraoperative tumor localization with surgeon-performed ultrasound-guided needle dye injection[J]. Laryngoscope, 2011, 121: 1651-1655.

[9] Calo P G, Pisano G, Tatti A, Medas F, Boi F, Mariotti S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay dur-

ing focused parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: is it really mandatory? [J]. Minerva Chir, 2012, 67: 337-342.

[10] Powell A C, Alexander H R, Chang R, Marx S J, Skarulis M, Pingpank J F, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience[J]. Surgery, 2009, 146: 1144-1155.

[11] Arnalsteen L, Quievreus J L, Huglo D, Pattou F, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Seventy-seven cases among 1 888 operated patients [J]. Ann Chir, 2004, 129: 224-231.

[12] Powell A C, Alexander H R, Chang R, Marx S J, Skarulis M, Pingpank J F, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience[J]. Surgery, 2009, 146: 1144-1155.

[13] Agha A, Loss M, Schlitt H J, Scherer M N. Recurrence of secondary hyperparathyroidism in patients after total parathyroidectomy with autotransplantation: technical and therapeutic aspects [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269: 1519-1525.

[14] Wirowski D, Goretzki P E, Schwarz K, Lammers B J, Dotzenrath C, Röher H D. Failed surgery in primary hyperparathyroidism: what has changed with time [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013 Mar 19. [Epub ahead of print]

[15] Kim W Y, Lee J B, Kim H Y. Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83: 1-6.

[16] Singh D N, Gupta S K, Chand G, Mishra A, Agarwal G, Verma A K, et al. Intraoperative parathyroid hormone kinetics and influencing factors with high baseline PTH: a prospective study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012 Oct 9. [Epub ahead of print]

[17] 刘继远,韦善文,桂雄斌. 甲状腺良性病变手术与喉返神经损伤[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 2003, 10: 333-334.

[18] 李进义,王存川,潘运龙,陈 鋈,胡友主,许 朋. 腔镜甲状腺手术中喉返神经损伤预防[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27: 706-707.

[19] 程若川,艾杨卿,刁 畅,苏艳军. 甲状腺手术中甲状旁腺显露及功能保护的临床研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16: 351-355.

[20] 沈维红,刘 颖,李远竞,韩琳琳. 超声背向散射积分评价射频消融正常兔肝损伤的实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2009, 25: 115-118.