

治疗重症肌无力的新术式——剑突下双拉钩胸腔镜下胸腺扩大切除术

张程程, 吴亮, 范江

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号:2022YFF0710004)

作者单位: 200080 上海, 上海交通大学医学院附属第一人民医院胸外科

作者简介: 张程程, 在读硕士研究生, 研究方向: 纵隔肿瘤临床与基础研究。E-mail: future1@sjtu.edu.cn

通信作者: 范江, 医学博士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向: 胸腺肿瘤与重症肌无力。E-mail: fan_jiang@sjtu.edu.cn



范江, 上海市第一人民医院胸外科主任, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。国家自然科学基金委员会评审专家, 教育部学位中心评审专家, 中国抗癌协会纵隔肿瘤专业委员会委员, 上海市医学会肿瘤分会委员, 上海市医学会靶分子治疗专业委员会委员, 《中华胸心血管外科杂志》编委。美国匹兹堡大学医学中心(UPMC)交流学者, Mayo Clinic 访问学者, 加拿大多伦多总院肺移植中心访问学者, 曾任上海市肺科医院胸外科外五病区主任。长期从事胸外科诊治, 擅长肺癌的早期诊断以及综合治疗, 胸腺肿瘤的外科治疗, 肺大疱/气胸的诊疗, 支气管扩张外科治疗, 精通肺癌微创手术治疗, 尤其擅长复杂疑难肺部以及纵隔肿瘤手术。

国内首次采用剑突下双拉钩技术进行全胸腺切除。2016 年国内首例开创剑突下双拉钩胸腺切除手术, 近 5 年 130 例手术, 手术例数、切除率、手术死亡率、并发症发生率均达国际先进水平。在绍兴、海口、贵阳等地进行技术推广和普及工作, 填补了多个省市该技术的空白。获得国家自然科学基金等资助项目多项, 在 *Lung Cancer*、*European Journal of Surgical Oncology* 等国际知名期刊上发表论文 20 余篇, 其中 SCI 论文近 20 篇。

[摘要] 重症肌无力的治疗主要包括药物治疗、手术治疗和免疫调节治疗等方式, 手术治疗正逐渐成为重症肌无力患者的主要选择, 其中胸腔镜下胸腺扩大切除术已成为重症肌无力的主要手术方法之一, 而剑突下双拉钩胸腔镜下胸腺扩大切除术能更好地暴露胸骨后间隙, 有助于完整地切除胸腺及前纵隔脂肪组织, 具有手术创伤小和住院时间短等优点。该文描述其基本操作流程。

[关键词] 重症肌无力; 胸腺扩大切除术; 胸腔镜; 剑突下双拉钩

[中图分类号] R 746.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)06-0547-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.06.04

A new surgical procedure for the treatment of myasthenia gravis—thoracoscopic extended thymectomy with double retractors subxiphoid ZHANG Cheng-cheng, WU Liang, FAN Jiang. Department of Thoracic Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

[Abstract] The treatments of myasthenia gravis mainly include medication, surgical treatments and immunomodulatory therapy. The surgical treatments are increasingly becoming a main option for more patients with myasthenia gravis, among which, thoracoscopic extended thymectomy has become one of the main surgical procedures in myasthenia gravis. However, thoracoscopic extended thymectomy with double retractors subxiphoid has the advantages of better exposure of the retrosternal space, helping to completely resect the thymus and anterior mediastinal adipose tissues, having small surgical trauma and short hospital stay. This paper describes the basic operating process of the thoracoscopic extended thymectomy with double retractors subxiphoid.

[Key words] Myasthenia gravis; Extended thymectomy; Thoracoscopy; Double retractors subxiphoid

重症肌无力是一种以肌肉无力和疲劳为特征的自身免疫性疾病,是由 B 细胞介导的,与针对神经肌肉连接处的乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, Ach-R) 肌肉特异性激酶 (muscle-specific kinase, MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4) 或神经肌肉接头处突触后膜上聚集蛋白 (agrin) 的抗体有关^[1]。重症肌无力的治疗主要包括药物治疗、手术治疗和免疫调节治疗等方式^[1-6]。常用的药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂和类固醇等。乙酰胆碱酯酶抑制剂可以增强神经肌肉传导,免疫抑制剂可以抑制免疫系统的异常反应,类固醇可以抑制免疫系统的炎症反应,从而改善症状。免疫调节治疗是一种新型的治疗方法,目前正在逐步发展中,该疗法主要包括单克隆抗体、细胞治疗和基因治疗等。这些治疗方法可以通过调节免疫系统的功能,减轻症状,在一定程度上改善患者的生活质量。重症肌无力患者大部分存在胸腺异常。据统计,高达 10% ~ 15% 的重症肌无力患者合并有胸腺瘤,30% ~ 45% 的胸腺瘤患者合并有重症肌无力^[7]。胸腺是一种位于胸腔内的淋巴器官,其主要作用是参与免疫系统的调节。在重症肌无力患者体内,抗体攻击神经肌肉接头,导致神经肌肉传导受损,继而出现肌肉无力和疲劳的症状,而胸腺则是产生这些抗体的主要场所之一。因此,通过切除胸腺来减轻免疫系统的攻击,可以有效缓解症状,改善患者的生活质量。

1 胸腺扩大切除术的手术适应证

胸腺扩大切除术适用于几乎所有的胸腺瘤患者以及其他带有乙酰胆碱受体抗体的重症肌无力患者。适应证:重症肌无力患者,特别是年轻女性患者;治疗药物无效或不能耐受的患者;有胸腺肿瘤或胸腺增大的患者;有胸腺炎症或其他严重疾病的患者。尤其适用于带有乙酰胆碱受体抗体的重症肌无力、症状不局限于眼肌型、年龄 < 50 岁,且重症肌无力持续时间较短者。对于 50 ~ 65 岁、病程较长、仅出现眼部症状或单纯抗胆碱酯酶药物完全缓解的患者,应考虑对个别患者进行胸腺扩大切除术^[8]。老年人和虚弱患者的小而缓慢生长的胸腺瘤可以通过常规的 CT 或 MRI 检查发现,一般不需要手术。胸腺扩大切除术可以显著增加患者总生存期^[1]。超过一半的重症肌无力患者可能会出现异位胸腺组织,常见的位置为前纵隔脂肪组织、心包膈角、主动脉肺窗、颈区(气管前脂肪)和膈神经外侧。异位胸腺发

病机制是正常下降过程停止、退化失败或者胸腺组织在下降过程中离位。Li 等^[9]总结了几个常见的解剖区域异位胸腺组织的发生率:前纵隔脂肪内 33.2%,心膈角旁脂肪内 13.6%,主动脉-肺动脉窗 10.4%,颈部气管前脂肪内 7.5%,膈神经外侧 3.9%,主动脉-腔静脉沟 1.6%,无名静脉后 0.7%。胸腺扩大切除术过程中应注意清扫这些区域的脂肪组织。到目前为止,尚无成像技术能在术前有效定位异位胸腺组织。由于异位胸腺组织的存在,单纯的胸腺切除术后,患者会出现重症肌无力复发的情况,为了解决这一问题,胸腺扩大切除术逐渐进入人们的视野^[10]。

2 胸腺扩大切除术的切除范围

尽管异位胸腺组织在 1912 年已被 Wenglowksi 首次提出^[9],但直到 1975 年 Masaoka 等^[11]才发现纵隔脂肪中异位胸腺组织在胸腺包囊外的发生率很高,并总结出胸腺和所有纵隔脂肪组织的扩大切除术对于重症肌无力患者是非常必要的。从此之后,许多回顾性研究开始在重症肌无力患者中进行有限的胸腺切除和扩大胸腺切除术,得出的结论是,手术切除越彻底,症状的缓解率越高^[12]。现在,胸腺扩大切除术是一种常用的治疗重症肌无力的外科手术方式,其主要作用是通过切除胸腺以及潜在的异位胸腺组织来减轻免疫系统的攻击,从而达到缓解症状的目的。自 20 世纪 50 年代以来,胸腺扩大切除术已成为治疗重症肌无力的主要手段之一^[13]。多项研究表明,胸腺扩大切除术治疗重症肌无力的效果显著,可以有效缓解症状,很大程度改善患者的生活质量^[13-16]。根据相关研究,胸腺扩大切除术后,70% ~ 80% 的患者可以达到病情稳定状态,症状得到明显缓解。此外,一些研究还表明,胸腺扩大切除术可能具有长期的治疗效果,能够使患者长期保持病情稳定,这可能与切除了可能存在的异位胸腺组织,阻止了重症肌无力的复发有关。

3 胸腺扩大切除术的手术入路

胸腺切除入路包括前正中胸骨劈开、颈部联合剑突下切口、全电视胸腔镜下 (completely video-assisted thoracoscopic surgery, CVATS)、电视辅助胸腔镜手术 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 与机器人手术。胸腺扩大切除术的手术入路途径决定了切除范围^[17-21]。理论上,更广泛的颈部纵隔脂肪组织切除增加了异位胸腺组织切除的机会,从而增加了肌无力症状缓解的机会。切除越完整,临床效果越好,已经成为胸腺扩大切除术的国际共识^[22-23]。尽管胸

腺扩大切除术入路和范围多种多样,最终目的都是为了充分暴露手术操作范围,尽可能地完整切除胸腺以及前纵隔脂肪组织,缩短手术操作时间,减轻手术本身给患者带来的创伤,“完整+快速+微创”是胸腺扩大切除术的主要追求目标。传统的胸腺扩大切除术需要经胸骨正中劈开,手术视野暴露较为充分,可完整切除胸腺以及纵隔脂肪组织,但手术创伤大,患者恢复时间长,并发症发生率高。而目前在许多中心,经胸骨入路已被微创手术所取代,如胸腔镜手术和机器人手术^[24-25]。经单侧胸壁胸腔镜胸腺扩大切除术,虽然手术创伤小,患者恢复较快,但手术操作视野暴露有限,并不能很顺利地切除对侧胸腺及心包前脂肪组织。机器人辅助胸腺扩大切除术,对比传统手术方式,可以更容易完成偏远和难以到达区域的精准切除,例如胸腺上角^[26],组织创伤小,恢复时间短,疼痛少,美容效果好。由于机器人设备难以普及,费用昂贵等原因,机器人辅助胸腺扩大切除术较少开展。基于目前已有的手术方式,本团队研发设计了一套双拉钩悬吊系统,并于2016年开展双拉钩悬吊法胸腔镜下胸腺扩大切除术。

4 剑突下双拉钩胸腔镜下胸腺扩大切除术的手术流程

麻醉成功后患者取截石位,常规消毒铺巾。剑突下切口逐层切开,长约4 cm,达到剑突表面,游离剑突表面软组织,切除剑突,钝性分离剑突下间隙。取颈静脉切迹上约1 cm切口,沿颈静脉切迹向后下置入拉钩,剑突下置入拉钩,双拉钩提起胸骨后间隙。于右侧锁骨中线第三肋间切口,长约2 cm,逐层切开入胸腔,胸腔镜探查如上。电刀分离胸骨后间隙,至左无名静脉水平,电刀沿膈肌上、心包表面游离心膈角处脂肪组织。以超声刀沿双侧膈神经前方、胸骨后、心包表面、双侧内乳血管间仔细分离。沿上腔静脉向上游离,显露左右无名静脉,仔细钝性分离左无名静脉,Hemlock夹闭胸腺血管近心端,超声刀离断远端。沿左无名静脉上方、右头臂干前方,仔细游离上方软组织达甲状腺下极。完整切除胸腺及前纵隔脂肪组织。胸腔内严密止血,用温盐水冲洗胸腔,吸净冲洗液,剑突下切口置入胸引管1根,清点纱布器械无误,鼓肺后逐层关胸,术毕。

5 剑突下双拉钩胸腔镜下胸腺扩大切除术的临床应用

本团队首创的双拉钩悬吊系统开展了一项临床试验,目的是评价自制双拉钩悬吊系统用于剑突下

胸腔镜全胸腺切除术的效果。本项临床试验选择2016年11月至12月的17例住院治疗的术前诊断为胸腺瘤的患者,男7例,女10例,年龄 (57 ± 10) 岁,行双拉钩悬吊剑突下胸腔镜全胸腺切除术。结果17例患者均手术顺利,术后未见明确的拉钩相关并发症,均痊愈出院。手术便捷安全地完全切除胸腺,值得推广^[27]。剑突下双拉钩悬吊系统问世之后,受到同行的广泛关注和认可。毛全等^[28]采用回顾性研究方法,选择2018年1月至12月在该院住院的胸腺占位合并重症肌无力患者41例,均行双悬吊拉钩辅助剑突下胸腔镜胸腺扩大切除术,结果41例患者均顺利完成手术,平均手术时间 (83.43 ± 24.32) min,均完整切除胸腺及周围脂肪组织,无使用双悬吊拉钩相关并发症,无其他手术相关并发症。说明应用双悬吊拉钩辅助行剑突下胸腔镜胸腺扩大切除术治疗胸腺占位合并重症肌无力患者,能扩大手术视野及操作空间,手术创伤小,手术过程顺利,安全可靠,值得推广应用。经剑突下胸腔镜手术是最近开展起来的新技术,剑突下作为手术通道行胸腔镜胸腺手术国内外均有相关报道^[29-31]。剑突周围无骨性结构,术中操作不易损伤肋间神经,取出标本绕开肋间,术后放置引流管也不会造成神经压迫,不易引起肋间神经的病变,而且避免了正中劈胸骨给患者带来的巨大创伤以及对呼吸循环等生理功能的影响,患者术后疼痛轻,大大降低了因为术后疼痛不敢咳嗽而导致的痰液滞留、肺炎和肺不张等并发症的发生。本术式术后引流管放置时间短、住院时间短、切口美观,对于要求手术切口美观以及心肺功能较差的老年及体弱患者尤为适用。常规的经剑突下入路胸腺扩大切除术有不少局限。该入路彻底清扫双侧心膈角脂肪困难。患者的体型特点对该手术入路影响很大,特别是胸骨下角较小的患者,镜孔和器械孔间距小,器械活动范围受限,容易相互干扰而影响手术操作。需要合适的胸廓长径,过长则操作器械无法到达处理部位,过短则器械操作幅度大、不够精准。肥胖或者肿瘤组织过大患者,手术操作空间小,视野范围小,组织溅射严重,需频繁清洁镜面,影响术野清晰度和延长手术时间。该入路可限制部分心脏活动,特别是对心脏功能耐受能力较差者影响较大^[32]。剑突下双拉钩系统可以很好地暴露胸骨后间隙,为尽可能地清除胸腺及其前纵隔脂肪组织提供了较好的操作空间:能够完全暴露胸腺上极、甲状腺下极、双侧膈神经,方便探明病变的性质、肿瘤浸润的范围、周围

有无转移等情况。双拉钩系统拉力强大而稳定,可随意牵开胸骨至所需要的程度,充分暴露术野,扩大纵隔手术的操作空间,便于开展各类胸腔镜纵隔手术,不受患者体型和肿瘤组织大小的限制;避免了人拉钩不持久易疲劳的缺点;适用于不同型号的手术床和不同情况需要,打包、消毒、携带方便,安装迅速简便^[27]。同时手术视野暴露完全使手术过程更加便捷,可以完整切除胸腺以及前纵隔脂肪组织;患者手术创伤相比经胸骨胸腺扩大切除术小,失血量少,术后疼痛轻,患者恢复时间较短,满意度较好。对于胸腺扩大切除术,剑突下双拉钩胸腔镜手术是安全、便捷、快速、有效的,无需正中劈开胸骨,双拉钩悬吊系统可以更好地暴露操作空间,术者可以将胸腺及其前纵隔脂肪组织彻底切除,失血量更少,明显缩短手术时间,降低了手术难度,减轻了患者术后疼痛,缩短了住院时间。双拉钩悬吊剑突下胸腔镜全胸腺切除术值得推广。但是,胸腺扩大切除术也存在一定的并发症风险,如出血、感染、胸腺切除不彻底和肺部并发症等。因此,在进行手术治疗前,需要权衡手术治疗的风险和收益,选择最适合患者的治疗方案。

6 结语

总之,胸腺扩大切除术有多种手术入路,且各有其优点和局限性,临床应用需要根据重症肌无力患者的实际情况以及术者的习惯进行个体化的选择。胸腺扩大切除术已逐渐成为重症肌无力外科手术治疗的主要方式之一,与此同时,外科医师还在不断探索更加快捷有效的手术方式,期待进一步提高患者的生存周期和生活质量。

参考文献

[1] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2015,14(10):1023-1036.

[2] Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017,17(3):287-299.

[3] Mané-Damas M, Molenaar PC, Ulrichs P, et al. Novel treatment strategies for acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis and related disorders[J]. *Autoimmun Rev*, 2022,21(7):103104.

[4] Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021,20(1):102712.

[5] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022,79(11):1105-1112.

[6] Gilhus NE. Myasthenia gravis[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(26):2570-2581.

[7] Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis[J]. *Eur J Neurol*, 2021,28(6):2083-2091.

[8] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update[J]. *Neurology*, 2021,96(3):114-122.

[9] Li F, Tao Y, Bauer G, et al. Unraveling the role of ectopic thymic tissue in patients undergoing thymectomy for myasthenia gravis[J]. *J Thorac Dis*, 2019,11(9):4039-4048.

[10] Rosenberg M, Jaúregui WO, Herrera MR, et al. Recurrence of thymic hyperplasia after trans-sternal thymectomy in myasthenia gravis[J]. *Chest*, 1986,89(6):888-889.

[11] Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975,70(4):747-754.

[12] Masaoka A, Monden Y. Comparison of the results of transsternal simple, transcervical simple, and extended thymectomy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1981,377:755-765.

[13] Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(20):2006-2007.

[14] de Perrot M, McRae K. Evidence for thymectomy in myasthenia gravis: getting stronger? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017,154(1):314-316.

[15] Lee CY, Lee JG, Yang WI, et al. Transsternal maximal thymectomy is effective for extirpation of cervical ectopic thymic tissue in the treatment of myasthenia gravis[J]. *Yonsei Med J*, 2008,49(6):987-992.

[16] Zieliński M, Kuzdzal J, Szlubowski A, et al. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004,78(1):253-258.

[17] Jaretzki A 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988,96(5):711-716.

[18] Zieliński M, Kuzdzal J, Szlubowski A, et al. Transcervical-subxiphoid-vidеоthoracoscopic "maximal" thymectomy—operative technique and early results[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004,78(2):404-410.

[19] Park IK, Choi SS, Lee JG, et al. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006,30(3):525-528.

[20] Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients[J]. *Ann Surg*, 1999,230(4):555-561.

[21] Shiono H, Shigemura N, Okumura M. Inclusion of the transcervical approach in video-assisted thoracoscopic extended thymectomy(VATET) for myasthenia gravis: a prospective trial[J]. *Surg Endosc*, 2008,22(4):1135-1136.

[22] Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis[J]. *Semin Neurol*, 2004,24(1):49-62.

[23] Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guid-

- ance for management of myasthenia gravis: executive summary[J]. *Neurology*, 2016,87(4):419-425.
- [24] Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009,87(2):385-391.
- [25] Keijzers M, de Baets M, Hochstenbag M, et al. Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015,48(1):40-45.
- [26] Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, et al. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(5):844-851.
- [27] 范江,李好,李玉萍,等.双拉钩胸骨悬吊法胸腔镜剑突下全胸腺切除术[J].*中华胸心血管外科杂志*,2018,34(4):221-225.
- [28] 毛全,梅宏,许川,等.双悬吊拉钩辅助剑突下胸腔镜胸腺扩大切除术在胸腺占位合并重症肌无力中的临床应用[J].*中国现代手术学杂志*,2020,24(1):40-44.
- [29] Lu Q, Zhao J, Wang J, et al. Subxiphoid and subcostal arch “Three ports” thoroscopic extended thymectomy for myasthenia gravis[J]. *J Thorac Dis*, 2018,10(3):1711-1720.
- [30] Qiu Z, Chen L, Lin Q, et al. Perioperative outcomes and mid-term effects in performing video-assisted thoroscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: subxiphoid versus right thoracic approaches[J]. *J Thorac Dis*, 2020,12(4):1529-1539.
- [31] Akamine S, Takahashi T, Oka T, et al. Thymic cystectomy through subxiphoid by video-assisted thoracic surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999,68(6):2339-2341.
- [32] 谭群友,陶绍霖,刘宝东,等.重症肌无力外科治疗中国临床专家共识[J].*中国胸心血管外科临床杂志*,2022,29(5):529-541.
- [收稿日期 2023-05-30][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

张程程,吴亮,范江.治疗重症肌无力的新术式——剑突下双拉钩胸腔镜下胸腺扩大切除术[J].*中国临床新医学*,2023,16(6):547-551.