

甲状腺全切术后血钙变化规律的研究

黄 华¹, 孙 蕊^{1,2}, 曹 越¹, 董云伟^{1,3}, 胡神保^{1,3}, 李延龙⁴, 李小毅¹

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科, 北京 100730

² 中国医学科学院 北京协和医学院 整形外科医院整形十一科, 北京 100144

³ 山西医科大学第二医院普通外科, 太原 030001

⁴ 中国医学科学院 基础医学研究所 & 北京协和医学院基础学院 流行病学及统计学系, 北京 100730

通信作者: 李小毅 电话: 010-69152610, E-mail: li.xiaoyi@263.net

【摘要】目的 分析行甲状腺全切术且行甲状旁腺自体移植患者的血钙变化规律, 探索自体移植的甲状旁腺功能恢复情况。**方法** 回顾性收集并分析 2012 年 4 月至 2016 年 1 月于北京协和医院行甲状腺全切术且术中行 4 枚甲状旁腺自体移植患者的临床资料, 利用混合线性模型和 Bonferroni 法比较患者术前、术后 48 h、1 周、1 个月、6 个月、1 年静脉血清总钙水平差异及其变化趋势。**结果** 共 37 例符合纳入和排除标准的患者入选本研究, 其中男性 9 例, 女性 28 例, 中位年龄 38 (33, 46) 岁。与术前相比, 患者术后 48 h 血钙水平显著降低 (均值差 -0.099 mmol/L, 95% CI: $-0.110\sim-0.088$ mmol/L, $P<0.001$); 术后 1 周、1 个月、6 个月、1 年的血钙水平均与术前差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。**结论** 行 4 枚甲状旁腺自体移植的患者术后 48 h 血钙水平显著降低后逐渐回升并能长期维持在正常水平, 提示自体移植的甲状旁腺功能从术后 1 周开始恢复, 并能长期保持。

【关键词】 甲状腺切除术; 甲状旁腺功能减退症; 甲状旁腺自体移植; 低钙血症

【中图分类号】 Q451; R619+.4; S857.12+8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)04-0420-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.011

The Changes of Blood Calcium after Total Thyroidectomy

HUANG Hua¹, SUN Rui^{1,2}, CAO Yue¹, DONG Yun-wei^{1,3}, HU Shen-bao^{1,3}, LI Yan-long⁴, LI Xiao-yi¹

¹Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²No. 11 Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Plastic Surgery Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100144, China

³Department of General Surgery, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

⁴Department of Epidemiology and Statistics, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Xiao-yi Tel: 86-10-69152610, E-mail: li.xiaoyi@263.net

【Abstract】Objective The aim of this study was to evaluate the rehabilitation time of parathyroid auto-transplant through analyzing the changes of blood calcium in total thyroidectomy patients with four parathyroid autotransplanted during surgery. **Methods** Patients underwent total thyroidectomy with four parathyroid autotransplanted by the same surgeon group at Peking Union Medical College Hospital during the period from April, 2012 to January, 2016 were included. Serum calcium levels at 48 hours, 1 week, 1 month, 6 months and

1 year after surgery were collected. The mixed linear model was established and data were analyzed by Bonferroni method after logarithm processing. **Results** A total of 37 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in this study, including 9 males and 28 females with a median age of 38 (33, 46) years. The levels of Serum calcium significantly decreased 48 hours after thyroidectomy (mean difference -0.099 mmol/L, 95% CI: $-0.110 \sim -0.088$ mmol/L, $P < 0.001$). There was no significant difference in the levels of serum calcium at 1 week, 1 month, 6 months and 1 year after surgery (all $P > 0.05$). **Conclusions** The levels of serum calcium of the 4 patients with parathyroid gland autotransplantation decreased significantly 48 h after surgery and then gradually recovered and maintained at the normal level for a long time, which suggests that the autotransplanted parathyroid begins to recover 1 week after surgery and can be maintained for a long time.

【Key words】 thyroidectomy; hypoparathyroidism; parathyroid autotransplantation; hypocalcemia

Med J PUMCH, 2020, 11(4): 420-424

甲状腺癌发病率逐年增高已是全球范围内的普遍现象^[1-2], 手术是其最常用、有效的治疗方法, 其中甲状腺全切术是最常见的手术方式。在我国, 甲状腺全切术后甲状旁腺功能减退的发生率可达 4.3%^[3]。韩国一项纳入全国 19 余万例的调查结果显示, 永久性甲状旁腺功能减退的发生率可达 5%^[4]。由此可见, 接受甲状腺癌手术的患者中有相当数量的患者术后出现了永久性甲状旁腺功能减退, 因此重视和预防术后甲状旁腺功能减退意义重大。合理选择甲状腺全切术患者、术中仔细辨别解剖位置并保留甲状旁腺、自体移植不能原位保留的甲状旁腺是减少术后出现永久性甲状旁腺功能减退的有效措施。

目前, 鲜有研究能够证实甲状腺全切术后患者未发生甲状旁腺功能减退是由于移植的甲状旁腺存活发挥了功能。甲状腺全切术患者术后短期内低钙血症的发生率为 1.6%~68%^[5-6]。关于甲状旁腺功能恢复的时间(停止服用钙剂后血钙稳定于 2.0 mmol/L 以上), 不同研究的结论为 4 周~6 个月不等^[7-10], 目前仍缺乏足够证据证明自体移植甲状旁腺后其生理学功能恢复的时间规律。本研究通过定量分析术后患者的血钙变化, 展现甲状旁腺自体移植后其功能恢复情况, 以为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集并分析 2012 年 4 月至 2016 年 1 月由北京协和医院基本外科同一手术组医生完成的甲状腺全切术患者的临床资料。

纳入标准: (1) 初次接受甲状腺全切术且进行 4 枚甲状旁腺移植的患者; (2) 术前、术后规律监测

血钙水平且有完整临床病理资料的患者。

排除标准: (1) 术后未给予补钙治疗且术后 48 h 血钙 > 2.0 mmol/L 的患者(即可能存在超过 4 枚甲状旁腺的患者); (2) 术前合并原发性甲状旁腺功能亢进症、骨代谢异常、维生素 D 缺乏症、重度骨质疏松的患者。

本研究已通过北京协和医院伦理审查委员会审批(审批号: S-K1262)。

1.2 观察指标

收集患者的临床资料, 包括性别、年龄、手术方式、病理结果、术后低钙症状及用药、随诊情况等, 记录患者术前、术后 48 h、1 周、1 个月、6 个月及 1 年的静脉血清总钙水平, 以及末次随诊时的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平。

1.3 补钙治疗

若患者术后出现四肢严重麻木或抽搐症状, 则即刻给予 1~2 g 葡萄糖酸钙静脉输注(反复出现抽搐者, 重复给药), 同时常规给予口服钙剂(钙尔奇 D 600 mg×2 次/d)治疗, 需要时同时给予口服骨化三醇(罗盖全) 0.25 μg×(2~3) 次/d; 若患者术后未出现明显症状, 但实验室检查提示血钙 < 2.0 mmol/L, 亦需常规口服钙剂治疗; 血钙升至 2.0 mmol/L 后, 逐渐停用罗盖全、钙剂等。

1.4 随访

患者于术后 1 周、1 个月、6 个月及 1 年固定门诊随访, 1 年后根据病情和患者意愿可延长或结束随访。随访内容包括询问病情并监测血钙和 PTH 水平。

1.5 偏倚及消除方法

在不违背医疗伦理(术中一旦发现无法原位保留的甲状旁腺, 均应行自体移植术, 以避免永久性甲状旁腺功能减退的发生)的前提下, 应尽量降低原位保留的甲状旁腺对机体的影响。笔者回顾文献^[11-12]发

现, 大部分人有4枚甲状旁腺, 故本研究选取甲状腺全切除术中行4枚甲状旁腺移植的患者, 并剔除其中未予补钙治疗且术后48 h血钙水平高于2.0 mmol/L (即可能甲状旁腺数目>4枚) 的患者, 以尽量降低原位保留的甲状旁腺功能对术后血钙水平的影响。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析, Graphpad Prism 6软件进行绘图。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示, 或经对数(lg10)转换后呈近似正态分布后以几何均数表示, 计数资料以频数(百分数)表示。利用混合线性模型分析不同时间点的血钙水平变化, 采用Bonferroni法比较术后各时间点与术前血钙水平的差异。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2012年4月至2016年1月由同一手术组医生完成的初次甲状腺全切除术患者共756例, 37例患者符合纳入和排除标准(图1)。其中男性9例, 女性28例; 中位年龄38(33, 46)岁。术前4例患者合并甲状腺功能亢进症, 3例合并慢性甲状腺炎; 23例接受了甲状腺全切+中央区淋巴结清扫术, 14例接受了甲状腺全切+中央区淋巴结清扫+单侧颈侧方淋巴结清扫术; 37例患者的病理报告结果均为甲状腺乳头状癌。

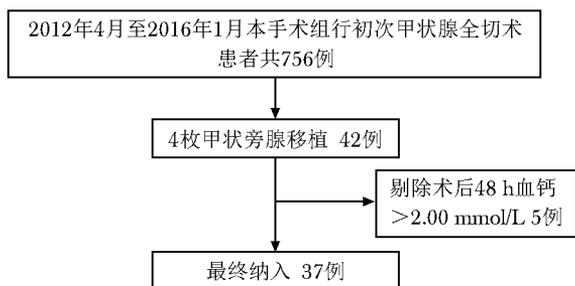


图1 研究对象入组流程图

2.2 术后治疗

22例(59.5%, 22/37)患者于术后72 h内出现低钙症状, 其中12例于术后第1天出现, 9例于术后第2天出现, 1例于术后第3天出现; 10例(27.0%, 10/37)患者接受了静脉补钙治疗, 分别静脉补充葡萄糖酸钙3、6、5、2、3、3、1、1、2、2 g

后症状好转并过渡为口服钙剂治疗, 其余患者均予常规口服钙剂治疗, 术后2~4周逐渐减量至停止补钙治疗; 仅2例(5.4%, 2/37)患者接受罗盖全治疗, 分别使用4 d和7 d。随访中未观察到在逐渐减停钙剂后因低钙症状复发而重新服用钙剂的患者。

2.3 不同时间点血钙水平比较

37例患者术后48 h血钙水平相比术前明显降低(均值差 -0.099 mmol/L, 95% CI: $-0.110 \sim -0.088$ mmol/L, $P<0.001$), 术后1周、1个月、6个月、1年的血钙水平均与术前差异均无统计学意义(P 均 >0.05) (表1)。患者术后1个月、6个月、1年的血钙水平均在正常值范围(2.13~2.70 mmol/L)内(图2)。

末次随诊时, 患者PTH水平为21.9~57.6 pg/ml, 均在正常值范围(12.0~68.0 pg/ml)内。

表1 患者不同时间点血钙水平比较 (mmol/L)

时间	例数* (n)	几何均数	均值差 (95% CI)	P 值
术前	37	2.28	-	-
术后48 h	37	1.82	$-0.099 (-0.110 \sim -0.088)$	<0.001
术后1周	35	2.23	$-0.009 (-0.024 \sim 0.005)$	0.467
术后1个月	29	2.27	$-0.001 (-0.012 \sim 0.009)$	>0.999
术后6个月	34	2.28	$-0.003 (-0.012 \sim 0.006)$	>0.999
术后1年	33	2.27	$-0.004 (-0.012 \sim 0.003)$	0.606

*因部分患者在某些时间点未随诊(血钙数据缺失), 导致不同时间点的患者例数不同

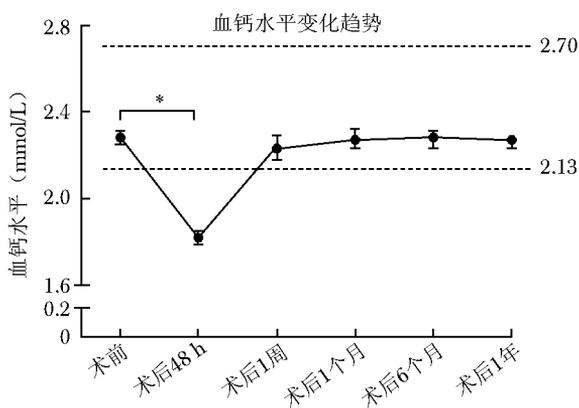


图2 患者血钙水平变化趋势

* $P<0.001$

3 讨论

本研究通过分析37例行甲状腺全切除术且术中行

4枚甲状旁腺自体移植患者的血钙水平,结果显示,与术前相比,患者术后48h血钙水平显著降低,但术后1周、1个月、6个月、1年的血钙水平均与术前差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

受限于解剖位置及术中操作,甲状腺全切术往往不可避免地伤及甲状旁腺。若患者的甲状旁腺全部缺失,则会导致不可逆的永久性甲状旁腺功能减低。术中精细解剖、原位保留血运良好的甲状旁腺是预防术后甲状旁腺功能减低的首要措施,如术中无法原位保留甲状旁腺或其血供,则需对切除的甲状旁腺进行自体移植^[11,13-14]。多数研究已表明,自体甲状旁腺移植可减少术后甲状旁腺功能减退的发生^[15-18],但移植后的甲状旁腺真正发挥作用的时间和移植效果的评判仍存在争议。对既有原位保留的甲状旁腺又有移植的甲状旁腺的患者而言,临床上很难区分是原位保留的甲状旁腺功能逐渐恢复还是移植的甲状旁腺逐渐发挥作用而使患者血钙水平逐渐回升,因此,对甲状旁腺移植效果的评判是研究设计的难点。甲状旁腺在不同个体中的数目为2~6个不等,而有4枚甲状旁腺者的比率高达84%~93%^[12,19]。在符合医学伦理学的基础上,本研究通过回顾手术记录,选取了甲状腺全切术时移植4枚甲状旁腺的患者(42例)作为研究对象,并剔除其中未予补钙治疗且术后48h血钙水平高于2.0mmol/L的患者(甲状旁腺可能超过4枚),以尽量保证研究对象的一致性。本研究中可疑超过4枚甲状旁腺的患者占11.9%(5/42),与文献报道一致^[12,19]。

此外,本研究以静脉血清总钙水平作为甲状旁腺功能的评估指标,并通过一年随访以确认甲状旁腺移植的长期效果,从而保证研究能较好地反映甲状旁腺全部移植后患者的血钙变化情况。

通常甲状腺全切术中行甲状旁腺原位保留或自体移植的患者术后短期内血钙最低值出现在术后48~72h^[20],此后随着保留的甲状旁腺功能逐步恢复和采取补钙治疗等措施,患者血钙水平逐渐上升。因此,本研究在术后选取48h作为固定的观察时间点,并监测术后1周、1个月、6个月、1年血钙水平,以明确中远期血钙变化情况。结果显示,虽然患者均予以补钙治疗,但术后48h血钙水平较术前仍显著降低(均值差 -0.099 mmol/L,95%CI: $-0.110\sim-0.088$ mmol/L, $P<0.001$);术后1周时,患者血钙水平明显回升,与术前水平接近($P=0.467$),提示术后1周内移植的甲状旁腺已逐步开始发挥作用;之后患者逐渐减少钙剂的使用,至术后1个月时,患

者已基本停止补钙治疗,此时血钙水平仍在正常范围之内且缺钙症状消失,提示患者的甲状旁腺功能已经基本恢复;术后6个月和1年时,在未予补钙的情况下,患者血钙水平正常,甲状旁腺功能维持稳定,无1例发生永久性甲状旁腺功能减退。37例患者中,大部分患者随访超过1年,26例超过3年,其血钙水平均稳定于2.14mmol/L以上;末次随诊时,患者PTH水平为21.9~57.6pg/ml,均在正常范围,无因低钙症状而再次服用钙剂者。因此,甲状腺全切术中移植4枚甲状旁腺,能较好地保留、恢复甲状旁腺功能,避免永久性甲状旁腺功能减退的发生。

本研究血钙监测结果显示,移植的甲状旁腺术后早期(48h)即逐步发挥作用,术后1个月其功能基本完全恢复。既往有学者研究术中移植至肱桡肌的甲状旁腺的生理活性,结果显示移植的甲状旁腺在术后1~2周开始恢复功能,术后4周可基本完全恢复^[21]。国内学者通过同侧头静脉取血检测PTH水平以判断移植至肱桡肌的甲状旁腺活性,以对侧头静脉血液检测结果为参照,结果显示术后7d时双侧头静脉血液内PTH浓度差值上升,术后1个月时移植同侧的头静脉血液内PTH水平显著高于对侧,提示移植至肱桡肌的甲状旁腺已具有生物活性^[22]。但上述研究均未排除术中原位保留的甲状旁腺的代偿作用对研究结果的影响,也未证实产生活性的甲状旁腺移植物的功能是否可满足正常生理需要。本研究选择仅移植甲状旁腺的患者、排除未移植甲状旁腺的干扰,选取了与症状相关、且是诊治终点指标的血钙水平作为评价指标,得到了与既往研究相同的甲状旁腺功能恢复的时间截点。

需注意的是,怎样移植甲状旁腺才能获得较好的功能恢复?本研究中患者均由同一组手术医生实施手术,并采取如下颗粒包埋法^[23]:先取足够冰冻病理诊断的甲状旁腺组织送检(一般为旁腺腺体的1/4~1/3)以证实其组织学成分,同时将其余的组织浸泡于0.9%氯化钠冷溶液中;在条件许可的情况下,尽早将证实为甲状旁腺的组织移植入肌肉,减少其离体时间;移植时,用刀片将甲状旁腺切为很小的组织块(约1mm×1mm×1mm),然后移植于准备好的胸锁乳突肌肌肉袋内(注意肌肉袋内不要出血),最后以丝线关闭肌肉袋(丝线留作移植部位的标识)。结果显示,采取这样的移植方法后,甲状旁腺存活良好。

本研究存在一定局限性:(1)基于医学伦理考虑,本研究无法设置“切除4枚甲状旁腺且不移植”的对照组;(2)由于个体内甲状旁腺数目存在不确定性,即使本研究剔除了术后48h血钙水平高于

2.0 mmol/L的患者,依然无法完全确保剩下的患者均无原位保留或异位的甲状旁腺(虽然概率很低);(3)由于本研究为回顾性研究,研究之初,并未将PTH水平作为检测指标,因此无法获得PTH的水平变化情况,缺少直接反映甲状旁腺功能的数据;(4)本研究未针对术后1个月及以后的血钙水平进行非劣效性检验,无法从统计学角度证实术后血钙水平恢复到了术前水平,仅从血钙变化趋势判断甲状旁腺发挥了功能。

综上所述,在常规补钙治疗的情况下,多数患者移植后1周血钙水平明显回升,至移植后1个月血钙能恢复至正常范围,停止钙剂补充后血钙水平依然能保持长期稳定,提示自体移植的甲状旁腺在移植后1周左右其功能开始逐渐恢复,移植后1个月其功能可恢复至接近术前水平,并可长期维持。

参 考 文 献

- [1] 杨雷,王宁. 甲状腺癌流行病学研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48: 744-748.
- [2] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors [J]. J Cancer Epidemiol, 2013, 2013: 965212.
- [3] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33: 96-115.
- [4] Seo GH, Chai YJ, Choi HJ, et al. Incidence of permanent hypocalcaemia after total thyroidectomy with or without central neck dissection for thyroid carcinoma: a nationwide claim study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85: 483-487.
- [5] Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, et al. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment [J]. World J Surg, 2012, 36: 1307-1313.
- [6] Alhefthi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncologist, 2013, 18: 533-542.
- [7] Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands [M]. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013: 292-293.
- [8] Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy--does the number of glands transplanted affect outcome? [J]. World J Surg, 2005, 29: 629-631.
- [9] Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy [J]. Br J Surg, 2010, 97: 1687-1695.
- [10] Villarroya-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, et al. Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178: 103-111.
- [11] Zhu J, Tian W, Xu Z, et al. Expert consensus statement on parathyroid protection in thyroidectomy [J]. Ann Transl Med, 2015, 3: 230.
- [12] Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, et al. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series [J]. Anat Sci Int, 2012, 87: 160-164.
- [13] Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study [J]. Int J Surg, 2016, 28 Suppl 1: S79-S83.
- [14] 徐国辉, 张乃嵩, 宋韞韬, 等. 甲状腺手术中甲状旁腺自体移植效果评价 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47: 668-671.
- [15] Agha A, Scherer MN, Moser C, et al. Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient-three year results: a case report [J]. BMC Surg, 2016, 16: 51.
- [16] Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up [J]. Ann Surg, 1996, 223: 472-478; discussion 478-480.
- [17] Guerrero MA. Cryopreservation of parathyroid glands [J]. Int J Endocrinol, 2010, 2010: 829540.
- [18] 黄久佐, 汪泓婷, 李小毅. 甲状腺术后永久性甲状旁腺功能低减的防治 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19: 890-893.
- [19] Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands [J]. Surgery, 1984, 95: 14-21.
- [20] Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, et al. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy [J]. Surgery, 2010, 148: 841-844; discussion: 844-846.
- [21] El-Sharaky MI, Kahalil MR, Sharaky O, et al. Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy [J]. Head Neck, 2003, 25: 799-807.
- [22] 宋韞韬, 张乃嵩, 徐国辉. 甲状旁腺自体移植术后移植甲状旁腺的功能评价 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5: 82-86.
- [23] 朱精强, 苏安平. 甲状旁腺自体移植的现状及思考 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55: 566-569.

(收稿日期: 2018-06-20)