

保留单侧腺体上极甲状腺次全切除术治疗 Graves' 病的对比分析

张翘楚¹, 刘宇², 姜华², 刘瑞磊², 李玺², 黄泽楠², 吴珏堃², 黄勇²
(中山大学附属第三医院 1. 特诊医疗中心, 2. 甲乳外科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】评估改良后保留单侧腺体上极的甲状腺次全切除术术式的可行性。【方法】本研究比较了两种甲状腺次全切除术:改良后保留单侧腺体上极术式(I组59例)和传统的保留双侧甲状腺背侧组织术式(II组54例)的手术时间、出血量、复发率和术后并发症发生率。【结果】两组患者的初次手术时间基本相同,但I组患者的失血量、二次手术时间、喉返神经损伤率和复发率均明显低于II组。此外,I组无术后血肿,II组出现3例(5.56%)术后血肿。I组2例(3.39%)和II组4例(7.40%)出现短暂的低钙血症。【结论】在失血量、二次手术时间、术后并发症发生率、复发率等方面,甲状腺次全切除术中保留单侧腺体上极的术式比保留双侧甲状腺背侧组织术式效果更好。

关键词: Graves' 病; 甲状腺机能亢进; 甲状腺次全切除术; 甲状腺切除术

中图分类号: R653 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2019)04-0560-05

Comparative Analysis of Subtotal Thyroidectomy for Graves' Disease Leaving a Unilateral Remnant Based on the Upper Pole

ZHANG Qiao-chu¹, LIU Yu², JIANG Hua², LIU Rui-lei², LI Xi², HUANG Ze-nan², WU Jue-kun², HUANG Yong²

(1. Department of VIP center; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: HUANG Yong; E-mail: dryonghuang@189.cn

Abstract: 【Background】 The aim of this prospective randomized study was to evaluate the feasibility of subtotal thyroidectomy leaving a unilateral remnant based on the upper pole. 【Methods】 Patients who underwent the subtotal thyroidectomy and isthmusectomy leaving either a unilateral remnant based on the upper pole (Group I, 59 patients) or with the bilateral dorsal thyroid tissue remained (Group II, 54 patients) were prospectively compared in operation time, blood loss, recurrence, and postoperative complications. 【Results】 The operation time remained similar between the two groups, but the blood loss, the reoperation time, recurrent laryngeal nerve injury, and recurrence in Group I were much less than those in Group II. In addition, no postoperative hemorrhage occurred in Group I. Three patients (5.56%) underwent postoperative hemorrhage in Group II. Two patients (3.39%) in Group I and 4 patients (7.40%) in Group II experienced transient hypocalcemia. 【Conclusion】 In terms of blood loss, reoperation time, postoperative complication, and recurrence, subtotal thyroidectomy with recurrent laryngeal nerves identification and the unilateral superior pole remnant of the gland provides a better outcome than subtotal thyroidectomy with bilateral dorsal thyroid tissue remnant.

Key words: Graves' disease; hyperthyroidism; subtotal thyroidectomy; thyroidectomy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(4): 560-564]

收稿日期: 2019-02-02

基金项目: 广东省自然科学基金(2014A030313193)

作者简介: 张翘楚, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 甲状腺乳腺疾病治疗, E-mail: 553040863@qq.com; 黄勇, 通信作者, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 甲状腺乳腺疾病治疗, E-mail: dryonghuang@189.cn

Graves'病(Graves'disease, GD)是一种自身免疫性甲状腺疾病,是导致甲亢的最常见病因^[1-2]。治疗手段包括服用抗甲状腺药物、放射性碘治疗及外科手术治疗^[1,3-4]。当非手术治疗无效、甲状腺肿大产生压迫症状,以及期待立即缓解病情的患者中,外科手术是 Graves 病的首选治疗方法。在中国,经常采用的术式是甲状腺次全切除术^[5],传统的保留双侧甲状腺背侧组织的术式几个缺陷。术中很难估计甲状腺残余组织的体积,可能造成 GD 的高复发率^[6];手术方式造成的甲状腺组织创面较大,可能会导致术中、术后的大面积出血;由于识别和保留不当造成的短暂或永久性喉返神经损伤;当疾病复发再次手术时,识别和保留喉返神经和甲状旁腺难度增大。考虑到上述风险,我们通过术中常规识别喉返神经并保留单侧腺体上极,改良了传统的甲状腺次全切除术治疗 GD。本研究分析了 GD 改良术式的安全性和有效性,从而明确改良的甲状腺次全切除术是否可以被认为是治疗 GD 患者可行的手术术式。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

2009年1月至2016年12月在中山大学附属第三医院因 Graves'病行甲状腺次全切除术的患者被纳入本研究。病例入选标准:住院首次手术患者,临床资料齐全,临床诊断 GD^[1]。排除标准:甲状腺肿瘤过大(单发甲状腺肿瘤直径 ≥ 10 cm),随访时间少于24个月。因为过大的结节会压迫正常残余组织,术中难以在受压萎缩的上极保存适量的腺体,因此排除单发甲状腺肿瘤直径 ≥ 10 cm 的患者。

我们进行的是前瞻性、随机的对照研究,当患者达到纳入标准后,按入院先后顺序对照随机数表,分别按照单双数分为2组:保留单侧甲状腺上极的患者作为 I 组;保留双侧甲状腺背侧组织的患者作为 II 组。113名 GD 患者被纳入本研究。手术指征为接受药物治疗后效果不佳或复发性甲状腺功能亢进的患者85例(75.22%),出现因甲状腺肿大引起的机械压迫症状的患者23例(20.35%),出现内分泌性眼病的患者5例(4.42%)。患者按病情所需术前服用抗甲状腺药物,尽可能使甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸水平达到正常值;服用

β -阻滞剂(如普萘洛尔10~40 mg 每天3次或阿替洛尔25~100 mg 每天2次^[1]),以控制过量甲状腺激素的肾上腺素效应。所有患者在术前口服 Lugol 溶液7~10 d(3滴,每天3次开始逐日递增1滴,10滴,每天3次为止,如围手术期情况不理想则继续10滴,每天3次,1~3日),甲状腺功能一旦达到正常状态,病人即进行手术治疗。两组手术均由2名高级职称甲乳外科医生交错进行。所有患者均签署书面知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。

1.2 手术方法

I 组患者术中常规暴露增大的腺体。首先结扎甲状腺上动静脉分支,以助于控制术中出血量。沿甲状腺包膜仔细分离,结扎甲状腺中静脉,抬高腺体下极,暴露甲状腺下动静脉分支,并紧贴甲状腺内膜结扎。同时小心辨识及保护双侧下甲状旁腺,仔细明确甲状旁腺供应血管,避免切断甲状旁腺供血来源。在甲状腺下动脉水平常规暴露双侧喉返神经,其沿气管食管沟上升并明确入喉处。分别于腺体的后侧方寻找双侧上甲状旁腺并予以保护。病变严重侧腺叶全切,对侧切除大部分腺体,保留约3 g(2 cm \times 1 cm)单侧上极甲状腺(占单侧腺体的5%~20%,图1A),妥善结扎残余腺体残端血管,创面止血。

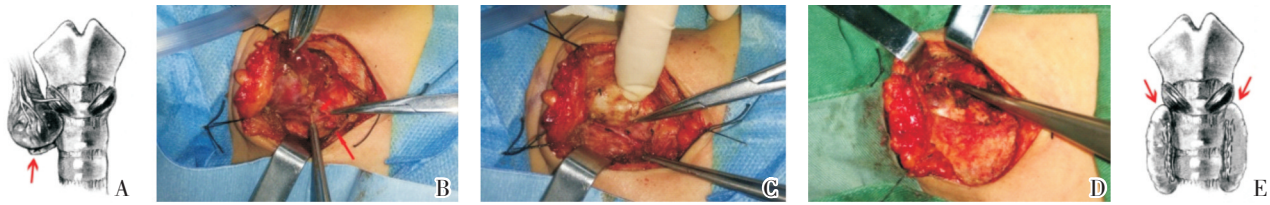
II 组患者按传统双侧甲状腺次全切除术操作,保留双侧腺体背部悬韧带附近约10%腺体(图1E)。甲状旁腺和喉返神经均被认为留在正常位置,不进行常规暴露。腺体切除范围为腺体前端至气管前表面水平。

1.3 随访方案

在患者常规门诊就诊时获得随访数据。所有患者在术后2年内每3个月进行一次临床检查、喉镜检查、超声检查和血液检查。我们将喉返神经损伤定义为经喉镜确诊的声带麻痹,低血钙血症定义为血清钙低于2.03 mmol/L,术后甲状腺功能减退定义为TSH高于4.94 mU/L,伴随FT3及FT4值降低。甲状腺功能亢进复发定义为TSH低于0.35 mU/L,伴随FT3及FT4值升高。

1.4 统计分析

使用SPSS 22.0软件对两组患者资料进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组数据经Kolmogorov-Smirnov法分析均符合正态分布。同指标两组均数方差齐性检验通过后采



A-D: Subtotal thyroidectomy with the unilateral superior poles remnant. B: The long arrow points to the right inferior parathyroid gland. The short arrow points to the right recurrent laryngeal nerve inside. The long arrow points to the right inferior parathyroid gland. The short arrow points to the right recurrent laryngeal nerve inside. C: Right recurrent laryngeal nerve was exposed and protected. D: Subtotal thyroidectomy with the left superior poles remained in another patient. E: Subtotal thyroidectomy and with bilateral dorsal thyroid tissue remained.

图1 术式示意图

Fig.1 Sketch of surgical procedure

用 t 检验进行比较, 检验水平取 $\alpha = 0.05$ 。计数资料比较用采用四格表资料 χ^2 检验的 Pearson 卡方检验结果。以上检验的侧别均为双侧, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在研究期间, 113 名患者(79 女 34 男)接受了手术治疗, 平均年龄为 42.9(25~65)岁。I 组 59 例, II 组 54 例。I 组平均观察期为(38.6±9.2)月, II 组为(39.1±8.0)月($P > 0.05$)。两组在性别、年龄、手术适应证及随访时长方面无显著差异(表 1)。

表 1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison of patient characteristics between

	two groups		$(n, \bar{x} \pm s)$	
	Group I	Group II	t/χ^2	P
n	59	54		
Age/years	32.3±9.8	35.4±10.1	1.655 ¹⁾	0.101
Gender, M/F	15/44	19/35	1.277 ²⁾	0.258
Persistent or recurrent hyperthyroidism	46	39	0.499 ²⁾	0.480
Large goiter	10	13	0.883 ²⁾	0.347
Endocrine ophthalmopathy	3	2	0.127 ²⁾	0.721
Mean follow-up/month	38.6±9.2	39.1±8.0	0.307 ¹⁾	0.759

1) t -test. 2) Chi-square test. There were no statistically significant differences between the groups.

2.2 手术耗时及术中出血量

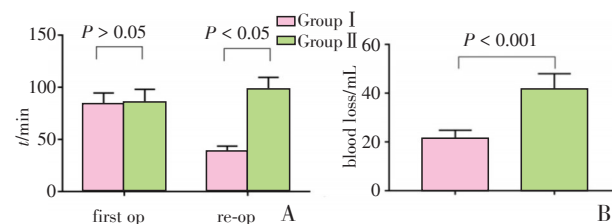
两组平均手术时间无统计学差异($P > 0.05$), I 组为(84.3±10.2) min, II 组为(85.8±12.2) min

(图 2)。但两组患者中因疾病复发及怀疑存在恶性肿瘤需再次手术时(表 2), I 组二次手术时间(40.0±2.8)min 远少于 II 组(98.7±7.8)min($P < 0.001$)。初次手术中 I 组的平均估计失血量(21.5±3.3)mL 远低于 II 组(41.5±6.5)mL($P < 0.001$, 图 2)。

表 2 再次手术患者手术适应症

Table 2 Indications for reoperation (n)

	Group I	Group II	χ^2	P
n	2	6	2.555	0.110
Postoperative hemorrhage	0	2	2.187	0.139
Hyperthyroidism recurrence	1	3	1.231	0.267
Suspicious nodule/s	1	1	0.004	0.950



A: The first operation time and reoperation time between Group I and Group II ($t = 0.711$, $P = 0.479$). The reoperation time in Group I was much less than that in Group II ($t = 9.975$, $P < 0.001$). B: The blood loss between Group I and Group II. The mean estimated blood loss in Group I was much less than that in Group II ($t = 20.882$, $P < 0.001$). Values are $\bar{x} \pm s$.

图 2 两组手术时间及术中失血量比较

Fig.2 Comparison of operation time and blood loss between two groups

2.3 术后并发症发生率比较

I 组没有发现术后血肿病例, 而 II 组有 3 名

(5.56%)患者术后出现颈部血肿,其中2名(3.70%)患者需当天再次手术创面止血,另1名患者经保守治疗及密切观察后情况稳定。I组患者无出现喉返神经损伤,而II组出现4例(7.40%)暂时性喉返神经损伤($P < 0.05$,表3),这部分患者经对症治疗后6~12月后恢复。I组2例(3.39%)和II组4例(7.40%)术后出现暂时性低钙血症,予补充钙剂等治疗后逐渐恢复。两组均未发现永久性低钙血症。两组均随访24个月至60个月,两组甲状腺功能减退的发生率无显著性差异,均在左甲状腺素治疗6~12月后达到正常甲状腺功能水平。II组的GD复发率相对更高1例(1.69%) vs. 6例(11.11%, $P < 0.05$;表3)。当GD复发时,一线治疗通常是抗甲状腺药物,但如果患者有严重的药物使用禁忌症或怀疑患有甲状腺癌时,需再次手术^[1,7-8]。并且由于传统的甲状腺次全切除术对残余腺体体积难以评价,腺体残留过多,复发频繁,难以用抗甲状腺素药物控制,因此,复发患者中I组2例,II组4例需再次手术(表2)。

表3 术后随访情况
Table 2 Postoperative follow-up (n)

	Group I	Group II	χ^2	P
Postoperative hemorrhage	0	3	3.367	0.067
Recurrent laryngeal nerve injury	0	4	4.531	0.033
Transient hypocalcemia	2	4	0.905	0.341
Hyperthyroidism recurrence	1	6	4.302	0.038
Hypothyroidism	9	8	0.004	0.948

3 讨论

以往的研究表明,甲状腺次全切除术是治疗GD的一种安全有效的方法^[9]。然而,关于切除范围的大小和手术方式的选择仍然存在大量的争论^[10]。相对更低的复发风险使外科医生更倾向于双侧甲状腺全切除术^[11-12]。然而该术式虽然可防止疾病复发,但它使患者术后永久性甲状腺功能减退。另一方面,甲状腺滤泡旁细胞(C细胞)分泌降钙素,其对抗甲状旁腺素对骨髓的作用,参与体内骨质代谢平衡。目前国内对甲状腺全切除术后这一方面的监测与外源性补充经常被忽略。

传统的甲状腺次全切除术可能有以下风险:首先,该术式有较大的创面面积,尤其在甲状腺肿大的患者中,由于甲亢腺体丰富的血供及随腺体肿大程度而增大的切面面积可能导致更多的术中失血。第二,术中甲状腺下动脉被断可导致甲状旁腺缺血,并进一步造成术后低钙血症^[13-14]。第三,在这种手术方式中,双侧喉返神经没有得到识别及保护,增加了损伤的可能性^[15]。第四,当疾病复发并需二次手术时,由于第一次手术术后的粘连导致解剖结构、层次不清,双侧喉返神经更容易受损^[16]。第五,8~10年的长期随访显示,由于难以准确估计残余甲状腺体积,甲状腺功能亢进复发率为18%^[10]。

本研究中保留单侧腺体上极的甲状腺次全切除术(图1A-D)对比传统甲状腺次全切除术具有以下优点。保留单侧腺体上极的术式可显著减小腺体切面、使结扎更牢靠,进而减少术中失血。改良术式的术中平均估计失血量远低于传统术式($P < 0.001$)。减少失血除了能促进患者术后康复,还将提供一个干净、清晰的手术视野,以确保外科医生有效地保护喉返神经和甲状旁腺。改良术式中掀起腺体下极时将甲状腺下动静脉的分支紧贴甲状腺内膜结扎,保留了足够的下动脉主干供血,确保甲状旁腺有足够的血液供应,完整保留甲状旁腺(图1B),避免甲状旁腺缺血坏死,这对于降低永久性甲状旁腺功能减退的发生率具有重要意义。I组只有2例患者出现短暂性低钙血症,并很快恢复,表明新术式对甲状旁腺是安全的,这种手术方式常规识别和保留了双侧喉返神经(图1C)。在整个手术过程中,喉返神经的暴露对于避免永久性声带麻痹是很重要的一环。切除腺体前主动识别对双侧喉返神经有较好的保护效果(0 vs. 4, $P < 0.05$)。这一结果与Schneider等^[17]的发现一致。术中根据甲状腺肿大的情况保留单侧腺体的5%~20%,由于腺体得以暴露完全,保留的腺体量也相对精确(图1D)。II组GD复发率明显高于I组(6 vs. 1, $P < 0.05$)。可能是因为在腺体肿瘤较大并对中下极产生机械压迫症状的患者中,通过切除中下极和保留上极来估计腺体切除和保留的程度更容易。I组没有患者术后出现颈部血肿,而II组有3例患者出现血肿,2例需要再次手术,可能是因为第一次手术中出血较多,术野不太清晰所致止血不到位。因甲亢复发或发现可疑结节需进行二次手术时,II组患者再次手术范围集

中于喉返神经周围,加上初次手术术后形成的粘连,大幅增加了手术难度,不仅手术时间延长,更增加了喉返神经损伤的风险。I组患者二次手术仅需处理单侧腺体,且远离喉返神经,大大缩短了

手术时间同时规避了喉返神经损伤的风险。

综上所述,我们认为保留单侧腺体上极的甲状腺次全切除术是治疗Grave病的一种有效、安全的手术方式,且损伤和并发症较少。

参考文献

- [1] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [2] Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24: 35-47.
- [3] Donovan PJ, Mcleod DS, Little R, et al. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(6): 595-603.
- [4] Conaglen HM, Tamatea J, Conaglen JV, et al. Treatment choice, satisfaction and quality of life in patients with Graves' disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(6): 977-984.
- [5] Lin YS, Lin JD, Hsu CC, et al. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism[J]. *J Surg Res*, 2017, 220: 112-118.
- [6] Yamanouchi K, Minami S, Kuba S, et al. Evaluation of the operative methods for Graves' disease[J]. *Minerva Chir*, 2015, 70(2): 77-81.
- [7] Shi HH, Mchenry CR. Coexistent thyroid nodules in patients with graves' disease: What is the frequency and the risk of malignancy?[J]. *Am J Surg*, 2018, 216(5): 980-984.
- [8] Menon R, Nair CG, Babu M, et al. The outcome of papillary thyroid cancer associated with Graves' disease: A case control study[J]. *J Thyroid Res*, 2018, 2018: 8253094. DOI: 10.1155/2018/8253094.
- [9] Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, et al. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): D10370. DOI: 10.1002/14651858. CD010370. pub2
- [10] Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy[J]. *Endocr J*, 2012, 59(12): 1115-1120.
- [11] Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience[J]. *Endocr J*, 2018, 66(2): 181-186.
- [12] Cipolla C, Graceffa G, Calamia S, et al. The value of total thyroidectomy as the definitive treatment for Graves' disease: A single centre experience of 594 cases[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 16: 100183.
- [13] Sanabria A, Kowalski LP, Tartaglia F. Inferior thyroid artery ligation increases hypocalcemia after thyroidectomy: A meta-analysis[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(2): 534-541.
- [14] Alesina PF, Meier B, Hinrichs J, et al. Enhanced visualization of parathyroid glands during video-assisted neck surgery[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(3): 395-401.
- [15] Zhou L, Dionigi G, Pontin A, et al. How does neural monitoring help during thyroid surgery for Graves' disease?[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 15: 6-11.
- [16] Farrag TY, Agrawal N, Sheth S, et al. Algorithm for safe and effective reoperative thyroid bed surgery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2007, 29(12): 1069-1074.
- [17] Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, et al. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(S3): S1-S17.

(编辑 余菁)