

·临床信息学·

# 甲状腺癌患者术后发生喉返神经损伤危险因素分析 以及相关预测模型的构建

付 蓉<sup>1,2</sup>, 黄惠桥<sup>3</sup>

- (1.广西医科大学护理学院,广西 南宁 530000;  
2.广西壮族自治区人民医院中心手术室,广西 南宁 530000;  
3.广西医科大学第二附属医院护理部,广西 南宁 530000)

**摘要:**目的 探讨甲状腺癌患者术后发生喉返神经(RLN)损伤的危险因素,并构建相关预测模型。方法 纳入 2019 年 1 月-2023 年 1 月就诊于广西壮族自治区人民医院的 380 例甲状腺癌患者作为研究对象,按术后是否发生 RLN 损伤分为 RLN 损伤组 23 例和 N-RLN 损伤组 357 例,比较两组患者一般临床资料以及手术相关资料,多因素 Logistic 回归分析获得影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测因素,基于独立预测因素建立预测甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤的列线图模型。以 Bootstrap 法和校准曲线进行列线图模型的内部验证,绘制预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的 ROC 曲线,分析独立预测因素的预测效能。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤位置、手术次数及术中神经监测为影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测因素( $P<0.05$ )。基于多因素分析结果获得的 3 个独立预测因素:肿瘤位置、手术次数及术中神经监测,构建预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的列线图模型。列线图模型的区分度评价指标 C 指数(C-Index)为 0.869(95%CI: 0.823~0.958);拟合优度(H-L)检验结果显示,甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤概率的预测值与实际观测值符合度良好( $P>0.05$ )。ROC 分析结果显示,肿瘤位置、手术次数及术中神经监测预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤概率的曲线下面积(AUC)分别为 0.779(95%CI: 0.712~0.834)、0.756(95%CI: 0.709~0.816);以及 0.887(95%CI: 0.835~0.935),而三者联合预测的 AUC 为 0.937(95%CI: 0.887~0.976)。结论 肿瘤位置、手术次数及术中神经监测为影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测因素,基于独立预测因素构建的列线图模型用于预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤具有较高的预测价值。

**关键词:** 甲状腺癌;喉返神经;术中神经监测;预测模型

中图分类号:R736.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.16.005

文章编号:1006-1959(2024)16-0023-06

## Analysis of Risk Factors for Postoperative Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Patients with Thyroid Cancer and Construction of Related Prediction Models

FU Rong<sup>1</sup>, HUANG Hui-qiao<sup>2</sup>

- (1.School of Nursing,Guangxi Medical University,Nanning 530000,Guangxi,China;  
2.Central Operating Room,the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region,Nanning 530000,Guangxi,China;  
3.Nursing Department of the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,Nanning 530000,Guangxi,China)

**Abstract:** Objective To investigate the risk factors of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury in patients with thyroid cancer after surgery, and to construct a relevant prediction model. Methods A total of 380 patients with thyroid cancer who were admitted to the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2019 to January 2023 were included in the study. According to whether RLN injury occurred after surgery, they were divided into RLN injury group ( $n=23$ ) and N-RLN injury group ( $n=357$ ). The general clinical data and operation-related data of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to obtain independent predictors of RLN injury in patients with thyroid cancer after operation. Based on independent predictors, a nomogram model for predicting RLN injury in patients with thyroid cancer after operation was established. Bootstrap method and calibration curve were used to verify the nomogram model. The ROC curve for predicting RLN injury in patients with thyroid cancer after operation was drawn, and the predictive efficacy of independent predictors was analyzed. Results Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor location, number of operations and intraoperative nerve monitoring were independent predictors of RLN injury in patients with thyroid cancer after surgery ( $P<0.05$ ). Based on the results of multivariate analysis, three independent predictors were obtained, namely tumor location, number of operations and intraoperative nerve monitoring, and a nomogram model was constructed to predict RLN injury in patients with thyroid cancer after operation. The discrimination evaluation index C index (C-Index) of the nomogram model was 0.869 (95%CI: 0.823-

作者简介:付蓉(1989.2-),女,湖南祁东人,本科,主管护师,主要从事甲状腺癌的手术治疗以及围术期护理等相关研究

0.958)。The goodness of fit (H-L) test results showed that the predicted value of RLN injury probability in patients with thyroid cancer after operation was in good agreement with the actual observed value ( $P>0.05$ )。The results of ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of tumor location, number of operations and intraoperative nerve monitoring for predicting the probability of RLN injury in patients with thyroid cancer were 0.779(95% CI 0.712-0.834), 0.756(95% CI 0.709-0.816) and 0.887(95% CI 0.835-0.935), respectively. The AUC of the combined prediction of the three was 0.937 (95% CI 0.887-0.976)。Conclusion Tumor location, number of operations and intraoperative nerve monitoring are independent predictors of RLN injury in patients with thyroid cancer after surgery. The nomogram model based on independent predictors has a high predictive value for predicting recurrent laryngeal nerve injury in patients with thyroid cancer after surgery.

Key words: Thyroid cancer; Recurrent laryngeal nerve; Intraoperative nerve monitoring; Prediction model

甲状腺癌为颈部最常见的恶性肿瘤之一。目前根治性手术切除仍然是治疗甲状腺癌的首选方法,但术后并发症发生率高,其中喉返神经(RLN)损伤是一种较为严重的术后并发症<sup>[1]</sup>。相关研究报道<sup>[2]</sup>,甲状腺癌根治术后 RLN 损伤的发生率为 1%~7%,且手术过程中为了达到根治效果,需要将患侧甲状腺叶完全切除,同时还需要将病变范围内的淋巴结不同程度清除,增加了术后 RLN 损伤的发生率。RLN 损伤的后果较为严重,可对患者的生活质量造成严重影响;单侧 RLN 损伤可表现为声音嘶哑等,双侧 RLN 损伤患者表现为呛水、不可逆的呼吸功能障碍等<sup>[3]</sup>。因此,寻找影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的相关危险因素,并建立相关临床预测模型,对患者术后发生 RLN 损伤风险进行有效预测,对于指导临床制定相应预防措施,提高患者生活质量,具有重要意义。本研究尝试探讨影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的危险因素,并构建相关预测模型,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2019 年 1 月-2023 年 1 月就诊于广西壮族自治区人民医院的 380 例甲状腺癌患者作为研究对象,按术后是否发生 RLN 损伤分为 RLN 损伤组 23 例(6.05%)和 N-RLN 损伤组 357 例(93.95%)。纳入标准:所有患者均经病理学检查确诊为甲状腺癌;均行甲状腺癌根治性切除术;术前电子喉镜检查显示声带功能正常,无声音嘶哑。排除标准:术前检查发现声带麻痹者;合并其他脏器恶性肿瘤者;严重心、肺、肝、肾功能不全者。

1.2 方法 临床资料收集:收集患者入院一般临床资料,如年龄、性别、体重指数;记录患者肿瘤相关资料,如肿瘤位置、病理类型、临床分期;记录患者手术

相关资料如麻醉方式、手术方式、手术次数、术中神经监测使用情况。术后 RLN 损伤诊断标准:甲状腺癌根治术后 1 周患者表现为声音嘶哑、失音或呼吸困难,并电子喉镜检查显示声带运动功能障碍定义为 RLN 损伤。暂时性损伤患者症状在术后 3 个月内消失;永久性损伤患者术后 3 个月症状仍无明显改善,6 个月后仍然存在症状。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件和 R 软件(Version 4.2.1)对数据进行分析,符合正态分布的计量资料(年龄、体重指数)以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料(性别、体重指数、病理类型、肿瘤位置、临床分期、手术方式、手术次数,以及术中神经监测及麻醉方式),以(%)或[n(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,采用最大似然比前进法筛选出最终变量,获得影响甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤的独立预测因素,基于独立预测因素建立预测甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤的列线图模型,以 Bootstrap 法和校准曲线进行列线图模型的内部验证,绘制预测甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤的 ROC 曲线,分析独立预测因素的预测效能, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般临床资料及手术相关资料比较 研究共纳入 380 例甲状腺癌患者,均接受手术治疗,RLN 损伤组患者肿瘤位于右侧所占比例、临床分期为 III 期所占比例、双侧全切除+中央区淋巴结清扫所占比例、多次手术所占比例高于 N-RLN 损伤组( $P<0.05$ ),而术中神经监测所占比例低于 N-RLN 损伤组( $P<0.05$ );两组患者年龄、性别、体重指数、病理

类型以及麻醉方式比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

**2.2 影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的多因素 Logistic 回归分析** 以术后是否发生 RLN 损伤(是=1, 否=0)为因变量, 以单因素分析中有统计学意义的指标: 肿瘤位置(左侧=0, 右侧=1)、临床分期(Ⅰ期=1, Ⅱ期=2, Ⅲ期=3)、手术方式(一侧甲状腺全切除术=1, 一侧全切除+中央区淋巴结清扫=2, 双侧全切除+中央区淋巴结清扫=3)、手术次数(首次=0, 多次=1), 以及术中神经监测(是=1, 否=0)为自变量代入多因素 Logistic 回归模型, 最后的结果显示, 肿瘤位置、手术次数及术中神经监测为影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测因素( $P<0.05$ ), 相较于术中行神经监测, 术中未行神经监测患者术后发生 RLN 损伤的风险增加 3.310 倍, 见表 2。

**2.3 预测模型的构建** 基于多因素分析结果获得的

3 个独立预测因素肿瘤位置、手术次数以及术中神经监测构建预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的列线图模型:  $P=1/(1+e^{-X})$ 。P 代表甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的概率值, 数值越接近 1, 甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的概率越大, e 为自然常数, X 可通过下列公式计算得出:  $X=0.865\times$ 肿瘤位置(左侧=0, 右侧=1)+ $0.802\times$ 手术次数(首次=0, 多次=1)- $1.674\times$ 术中神经监测(是=1, 否=0)-0.934, 见图 1。

**2.4 列线图模型的内部验证** Bootstrap 自抽样法对样本重复抽样 1000 次, 得到列线图模型的区分度评价指标 C 指数(C-Index)为 0.869 (95% CI: 0.823~0.958), 拟合优度(H-L)检验结果显示, 甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤概率的预测值与实际观测值符合度良好( $P>0.05$ ), 见图 2。

表 1 两组患者一般临床资料及手术相关资料比较( $\bar{x}\pm s, n$ )

项目	RLN 损伤组( $n=23$ )	N-RLN 损伤组( $n=357$ )	统计值	P
年龄(岁)	45.51±8.72	45.11±8.82	$t=0.164$	0.893
性别(男/女)	5/18	56/301	$\chi^2=0.234$	0.794
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.51±2.32	22.41±2.10	$t=0.133$	0.922
肿瘤位置(左侧/右侧)	4/19	290/67	$\chi^2=9.288$	0.003
病理类型(乳头状甲状腺癌/滤泡状癌/髓样癌)	16/4/3	305/25/27	$\chi^2=0.447$	0.582
临床分期(Ⅰ期/Ⅱ期/Ⅲ期)	4/4/15	145/120/92	$\chi^2=5.314$	0.034
麻醉方式(颈丛麻醉/气管内吸入)	15/18	157/200	$\chi^2=2.897$	0.165
手术方式(一侧甲状腺全切除术/一侧全切除+中央区淋巴结清扫/双侧全切除+中央区淋巴结清扫)	3/7/13	170/101/86	$\chi^2=5.876$	0.022
手术次数(首次/多次)	6/17	284/73	$\chi^2=6.589$	0.016
术中神经监测(是/否)	3/20	304/53	$\chi^2=12.321$	0.000

表 2 影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的多因素 Logistic 回归分析

自变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
肿瘤位置	0.865	0.205	9.178	0.003	2.626	1.635~8.264
手术次数	0.802	0.302	8.345	0.005	2.593	2.158~7.908
术中神经监测	-1.674	0.540	12.256	0.000	0.232	0.151~0.439
常数项	-0.934	0.345	13.455	0.000	/	/

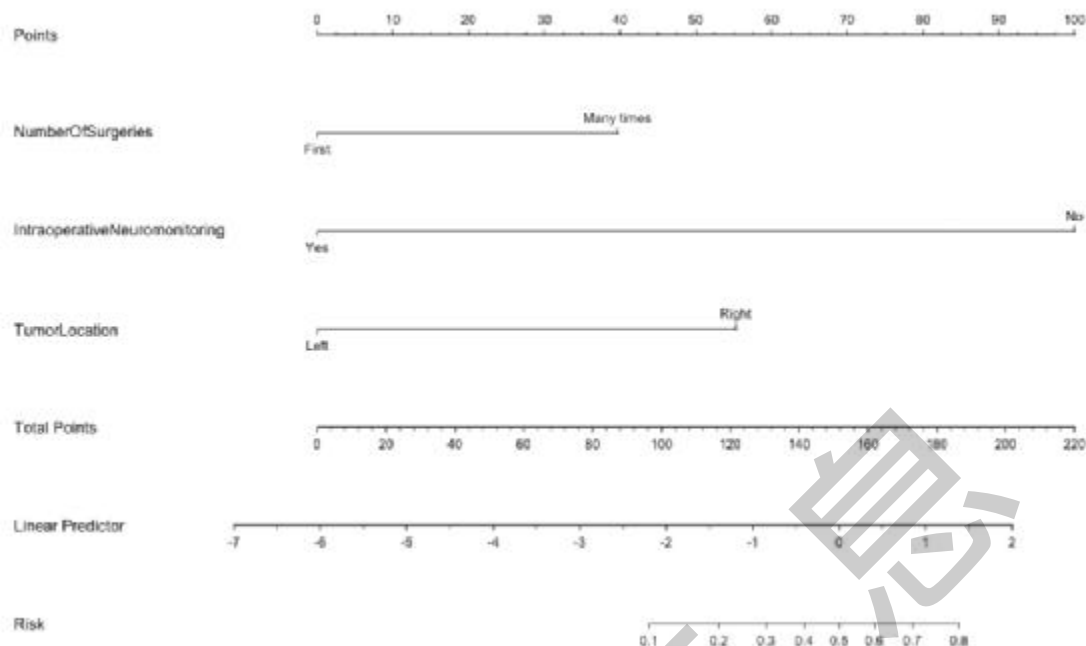


图 1 预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的列线图模型

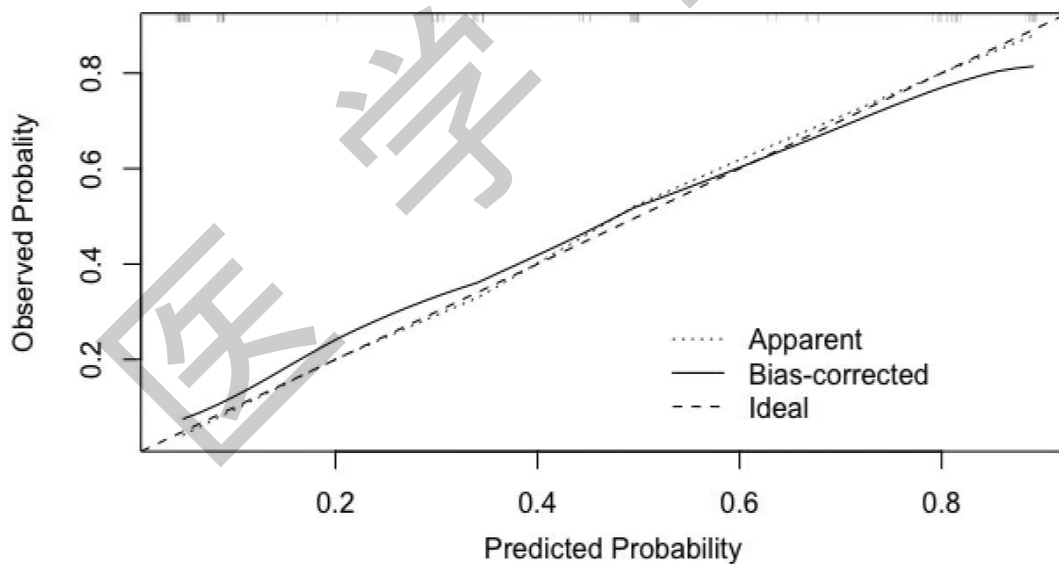


图 2 列线图模型的校准曲线

2.5 ROC 分析 肿瘤位置、手术次数及术中神经监测预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤概率的曲线下面积(AUC)分别为 0.779(95%CI:0.712~0.834)、

0.756(95%CI:0.709~0.816)以及 0.887(95%CI:0.835~0.935),而三者联合预测的 AUC 为 0.937(95%CI:0.887~0.976),见图 3。

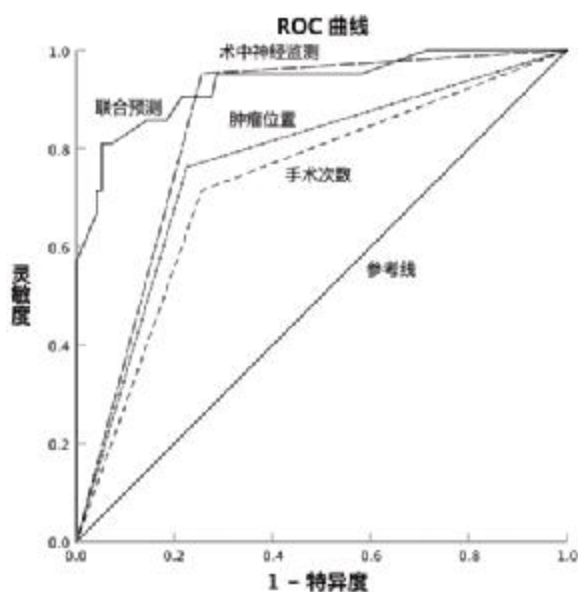


图 3 预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的 ROC 曲线

### 3 讨论

甲状腺癌首选的治疗方式是根治性手术切除,但是术后容易引起 RLN 损伤。RLN 损伤作为甲状腺癌根治术后最严重的并发症,可造成患者声带麻痹,严重者可出现声带瘫痪;其中 RLN 单侧损伤患者可出现声音嘶哑,在损伤后的几天即可出现明显的声音变化,随着时间的延长呈加重;若双侧发生损伤,患者可出现呼吸困难,严重者可危及生命<sup>[4]</sup>。本研究对我院 380 例甲状腺癌患者的临床病理资料进行了回顾性分析,结果显示有 23 例患者术后发生了 RLN 损伤,其发生率为 6.05%,与相关研究<sup>[5]</sup>报道的甲状腺癌根治术后 RLN 损伤的发生率为 1%~7%具有一定差异,可能与患者个体差异及医生手术的熟练程度有关。

本研究对我院行甲状腺癌根治手术患者发生 RLN 损伤的相关危险因素进行分析,将所有甲状腺癌患者按术后是否发生 RLN 损伤分为 RLN 损伤组和 N-RLN 损伤组。单因素分析结果显示,两组患者肿瘤位置、临床分期、手术方式、手术次数及术中神经监测,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示以上因素可能与甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤有关。进一步调整和控制混杂变量后的多因素分析结果显示,肿瘤位置、手术次数,以及术中神经监测为影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测

因素。而单因素分析中有统计学意义的指标临床分期和手术方式未进入最后的多因素模型,不是独立预测因素,可能与本研究样本量较小有关,今后还需前瞻性大样本的随机对照研究证实结论。相关研究报道<sup>[4,5]</sup>,右侧甲状腺癌患者、手术方式为双侧全切除+中央区淋巴结清扫,再次手术患者更易发生 RLN 损伤。而本研究结果显示,右侧甲状腺癌及再次手术的患者,其术后 RLN 损伤的发生率明显升高,其可能原因与 RLN 的解剖结构、术中是否能够清晰的暴露 RLN 避免对其损伤等密不可分。甲状腺手术解剖结构复杂,再次手术患者肿瘤组织多与周围粘连,术中对肿瘤组织的牵拉等容易引起神经功能受损,因此对于再次手术的甲状腺癌患者,应完善各种术前准备,使用超声影像等明确肿瘤位置,熟悉解剖结构,减少术后 RLN 损伤的发生率。此外,值得关注的是,除了影响甲状腺癌根治术后 RLN 损伤的常规因素外,本研究发现术中神经监测也对甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤具有显著性的影响,相较于术中行神经监测,术中未行神经监测患者术后发生 RLN 损伤的风险增加 3.310 倍 ( $OR:0.232;95\%CI:0.151\sim0.439;P=0.000$ )。

术中 RLN 的完整性多可通过肉眼识别,但仅靠肉眼识别非离断性 RLN 损伤相当困难<sup>[6-9]</sup>。近年来,应用术中神经监测进行电生理功能识别越来越广泛的应用到甲状腺手术中,可进一步有效减少神经损伤,并使手术时间缩短<sup>[10-13]</sup>。相关研究显示<sup>[11,14-16]</sup>,甲状腺癌术中使用神经监测的患者其术后暂时性和永久性 RLN 发生率明显低于术中未使用神经监测的患者。还有研究显示<sup>[8,17,18]</sup>,在采用常规寻找、解剖 RLN 的基础上,应用术中神经监测可明显缩短甲状腺癌根治术中寻找神经的时间,是手术成功的重要保障之一。而本研究结果也进一步证实了术中使用神经监测可明显减少甲状腺癌患者术后 RLN 损伤的发生率。尽管应用术中神经监测无法代替扎实的解剖学知识,但可较轻松分辨神经与血管,快速限定 RLN 解剖范围,以最小的创伤、最大限度地确保 RLN 形态学上和功能上的完整性,即是应用技术设备将保护 RLN 从形态学的完整性,升华到从数值上具体量化的外科操作。虽术中神经监测技术并不能取代术者熟练的外科解剖及临床经验,但随着

其使用经验的积累及其操作标准化,将有明显的优势和广阔的前景。

此外,本研究基于肿瘤位置、手术次数及术中神经监测,构建预测甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤的列线图模型。拟合优度检验结果显示,甲状腺癌患者术后出现 RLN 损伤概率的预测值与实际观测值符合度良好,ROC 分析提示联合预测模型具有较高的预测效能。提示本研究构建的列线图模型可用于准确预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤。

综上所述,肿瘤位置、手术次数及术中神经监测为影响甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤的独立预测因素,基于独立预测因素构建的列线图模型用于预测甲状腺癌患者术后发生 RLN 损伤具有较高的预测价值。

#### 参考文献:

- [1] 秦元,张浩.国内外指南中甲状腺癌颈淋巴结清扫手术范围及指征变迁[J].中国实用外科杂志,2020,40(6):639-643.
- [2] 陈肖玥,孙健雯,张国强,等.免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(4):196-200.
- [3] 谢兴伟,刘春梅,刘书仙,等.基于“生物-心理-社会”模式的甲状腺癌术后患者一例报道及全科诊疗思路[J].中国全科医学,2020,23(5):623-628.
- [4] 李莉,刘壮,田青,等.甲状腺全切除术与非甲状腺全切除术对甲状腺癌患者喉返神经损伤及术后低钙血症发生情况的影响[J].医学综述,2015,21(19):3645-3647.
- [5] 翟长元,陶静,郭宏杰,等.甲状腺全切除术与近全切除术治疗分化型甲状腺癌对喉返神经损伤及预后影响[J].临床军医杂志,2021,49(11):1253-1254,1257.
- [6] 徐威,赵宁,闵逸洋,等.术中神经监测信号异常在判断甲状腺癌手术喉返神经损伤类型与转归中的作用研究[J].中国实用外科杂志,2023,43(2):193-197,202.
- [7] 崔东旭,杨传家,许维雪.甲状腺癌术中神经监测对预防喉返神经损伤的评估[J].中华内分泌外科杂志,2015,9(4):280-282.
- [8] 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(3):S1-S17.
- [9] Lin E,Lin S,Fu J,et al.Neural monitoring during ultrasound-guided radiofrequency ablation of thyroid nodules [J].Int J Hyperthermia,2020,37(1):1229-1237.
- [10] Huang TY,Kim HY,Dionigi G,et al.Laryngeal Neural Monitoring during Pediatric Thyroid Cancer Surgery-Is Transcartilage Recording a Preferable Method? [J].Cancers (Basel),2021,3(16):4051.
- [11] Diercks GR,Rastatter JC,Kazahaya K,et al.Pediatric intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery: A review from the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and the International Neural Monitoring Study Group [J].Head Neck,2022,44(6):1468-1480.
- [12] Stopa M,Barczyński M.Prognostic value of intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery[J].Langenbecks Arch Surg,2017,402(6):957-964.
- [13] Wu CW,Randolph GW,Barczyński M,et al.Training Courses in Laryngeal Nerve Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery- The INMSG Consensus Statement[J].Front Endocrinol (Lausanne),2021,12(1):705346.
- [14] Zhao N,Bai Z,Teng C,et al.Learning Curve for Using Intraoperative Neural Monitoring Technology of Thyroid Cancer [J].Biomed Res Int,2019,11(5):8904736.
- [15] Deshmukh A,Thomas AE,Dhar H,et al.Seeing Is Not Believing: Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) in the Thyroid Surgery[J].Indian J Surg Oncol,2022,13(1):121-132.
- [16] Lin E,Lin S,Fu J,et al.Neural monitoring during ultrasound-guided radiofrequency ablation of thyroid nodules [J].Int J Hyperthermia,2020,37(1):1229-1237.
- [17] Stopa M,Barczyński M.Prognostic value of intraoperative neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery[J].Langenbecks Arch Surg,2017,402(6):957-964.
- [18] Liddy W,Wu CW,Dionigi G,et al.Varied Recurrent Laryngeal Nerve Course Is Associated with Increased Risk of Nerve Dysfunction During Thyroidectomy: Results of the Surgical Anatomy of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery Study, an International Multicenter Prospective Anatomic and Electrophysiologic Study of 1000 Monitored Nerves at Risk from the International Neural Monitoring Study Group [J].Thyroid,2021,31(11):1730-1740.

收稿日期:2023-08-19;修回日期:2023-09-08

编辑/肖婷婷