

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201223.1711.006.html\(2020-12-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201223.1711.006.html(2020-12-24))

预测甲状腺术后发生低钙血症的风险列线图模型建立

李 岚,刘 畅,肖 明

(北京大学深圳医院手术室,广东深圳 518000)

[摘要] **目的** 探讨预测甲状腺术后发生低钙血症的风险列线图模型的建立。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 10 月该院行甲状腺手术的 2 942 例患者的临床资料,分别使用单因素和 logistic 回归多因素分析甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素,并建立相关列线图预测模型。**结果** 恶性肿瘤($OR=2.546, 95\%CI:1.383\sim 8.556$)、双侧病变($OR=3.204, 95\%CI:1.535\sim 6.691$)、清扫中央组淋巴结($OR=2.582, 95\%CI:1.135\sim 5.875$)、甲状腺后被膜破坏($OR=3.508, 95\%CI:1.699\sim 7.240$)、手术时间超过 100 min($OR=3.658, 95\%CI:1.702\sim 7.862$)及甲状旁腺误切除($OR=2.553, 95\%CI:1.269\sim 5.134$)是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素。基于以上 6 项危险因素建立相关列线图预测模型,并对该模型进行验证,预测值同实测值基本一致,C-index 指数高达 0.819(0.787,0.851),说明该列线图模型具有良好的预测能力、精准度和区分度。**结论** 列线图预测模型的建立可有效降低甲状腺术后低钙血症的发生率。

[关键词] 甲状腺切除术;低钙血症;列线图;风险模型;logistic 模型**[中图分类号]** R335+.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0461-05

Establishing a nomogram model for predicting the risk of hypocalcemia after thyroid surgery

LI Lan, LIU Chang, XIAO Ming

(Operating Room, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the establishment of a risk map model for predicting the risk of hypocalcemia after thyroid surgery. **Methods** The clinical data of 2942 patients who underwent thyroid surgery from January 2017 to October 2019 were retrospectively analyzed. Univariate and logistic regression multivariate analysis were used to analyze the independence of hypocalcemia after thyroid surgery. Risk factors, and establish related nomogram prediction models. **Results** Malignant tumors ($OR=2.546, 95\%CI:1.383-8.556$), bilateral lesions ($OR=3.204, 95\%CI:1.535-6.691$), and lymph nodes in the central group ($OR=2.582, 95\%CI:1.135-5.875$), posterior thyroid capsule destruction ($OR=3.508, 95\%CI:1.699-7.240$), operation time ($OR=3.658, 95\%CI:1.702-7.862$), and parathyroidectomy ($OR=2.553, 95\%CI:1.269-5.134$) were independent risk factors for hypocalcemia after thyroid surgery. Based on the above 6 risk factors, a relevant nomogram prediction model was established and the model was verified, the predicted value was basically consistent with the measured value, C-index index was 0.819(0.787,0.851), indicating that the nomogram had good prediction ability, accuracy and discrimination. **Conclusion** The establishment of nomogram prediction model can effectively reduce the incidence of hypocalcemia after thyroid surgery.

[Key words] thyroidectomy; hypocalcemia; nomograms; risk model; logistic models

甲状腺疾病作为临床常见病发病率较高,多数患者尤其是甲状腺肿恶性肿瘤患者需要外科手术进行治疗^[1]。低钙血症是甲状腺术后常见的并发症,其发生率为 18%~56%^[2],主要是由于术后甲状旁腺功能减退所致^[3]。患者在术后 6 个月内血钙恢复正常则称为暂时性低钙血症,否则为永久性低钙血症,治疗极其复杂^[4]。长期的血浆钙浓度低下导致患者慢性搐

搦、喉痉挛、全身痉挛甚至窒息和心脏骤停^[5],进而会延长患者的住院时间,对患者本身和家庭造成严重的负面影响,也更易导致医患矛盾和纠纷,故而对甲状腺术后低钙血症发生的准确预测至关重要。为探究甲状腺术后发生低钙血症的危险因素和风险列线图模型的建立,给临床制订相关预防措施提供科学依据,本研究纳入甲状腺疾病患者的临床资料等因素,

选取 2 942 例行甲状腺手术治疗的患者,使用 logistic 回归对发生低钙血症的独立危险因素进行分析,在危险因素基础上建立列线图预测模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月因甲状腺疾病于本院行甲状腺术治疗的 2 942 例患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 18 岁;(2)临床和所需资料完整;(3)符合甲状腺疾病的诊断标准^[6-7];(4)符合甲状腺术的手术指征^[8];(5)有知情同意过程且签署知情同意书。排除标准:(1)术前血钙浓度异常者;(2)拒绝配合随访者;(3)无认知功能和沟通障碍者;(4)严重心、肺、肝、肾功能不全者;(5)有可引起血钙浓度改变的疾病者;(6)有甲状旁腺疾病者;(7)近期服用影响血钙和甲状旁腺素的药物者。本研究经医院伦理委员会审批通过。2 942 例患者年龄为 18~74 岁,平均(49.02±12.84)岁。成人正常血清钙浓度为 2.15~2.55 mmol/L,以患者在术后 1 周血清钙浓度低于 2.00 mmol/L,以及当血清钙浓度高于 2.00 mmol/L 时患者仍发生感觉异常、手足麻木、肢体抽搐等低钙血症临床表现为标准判断低钙血症案例^[9],术后并发低钙血症的患者有 491 例,未并发低钙血症的有 2 451 例,分别设为低钙血症组和血钙正常组。

1.2 方法

通过医院信息系统调取所有行甲状腺术患者的临床资料,并做回顾性分析。具体纳入资料包括性别、年龄、文化程度、BMI、高血脂、高血压、糖尿病、术式、病理诊断、癌症类型、病变范围、清扫中央组淋巴结、清扫颈侧淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间和甲状旁腺误切除等信息。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。筛选独立危险因素选用 logistic 回归方程,列线图采用 R(R3.5.3)软件包,应用 rms 程序包,建立列线图预测模型。同时应用 caret 程序包进行 Bootstrap 法做内部验证,采用 rms 程序包计算一致性指数(C-index)。采用 ROCR 及 rms 程序包作受试者工作特征(ROC)曲线。

2 结果

2.1 两组临床资料单因素分析

两组性别、年龄、文化程度、BMI、高血脂、高血压、糖尿病、术式、癌症类型和清扫颈侧淋巴结比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而病理诊断、病变范围、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间和甲状旁腺误切除比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床资料单因素分析(n)

项目	低钙血症组 (n=491)	血钙正常组 (n=2 451)	χ^2	P
性别			3.123	0.077
男	69	643		
女	422	1 808		
年龄			0.003	0.958
≥45 岁	282	1 388		
<45 岁	209	1 063		
文化程度			0.544	0.762
小学及以下	238	1 162		
中学	142	819		
专科及以上	111	470		
BMI			0.179	0.673
≥24 kg/m ²	223	1 180		
<24 kg/m ²	268	1 271		
高血脂			0.005	0.943
是	85	392		
否	406	2 059		
高血压			1.782	0.182
是	142	494		
否	349	1 957		
糖尿病			0.004	0.947
是	93	460		
否	398	1 991		
术式			2.824	0.093
首次切除	408	1 715		
补充切除	83	736		
病理诊断			9.724	0.002
良性疾病	272	1 878		
恶性肿瘤	219	573		
癌症类型			0.766	0.858
乳头状癌	181	484		
未分化癌	20	52		
髓样癌	17	33		
滤泡状癌	1	4		
病变范围			11.171	0.001
单侧病变	153	1 391		
双侧病变	338	1 060		
清扫中央组淋巴结			6.943	0.008
是	142	334		
否	349	2 117		
清扫颈侧淋巴结			0.108	0.743
是	109	308		
否	382	2 143		

续表 1 两组临床资料单因素分析(n)

项目	低钙血症组	血钙正常组	χ^2	P
	(n=491)	(n=2 451)		
甲状腺后被膜破坏			14.675	<0.001
是	336	972		
否	155	1 479		
手术时间			12.611	<0.001
≥100 min	367	1 172		
<100 min	124	1 279		
甲状旁腺误切除			13.962	<0.001
有	272	685		
无	219	1 766		

2.2 多因素 logistic 回归分析结果

以发生低钙血症情况为因变量,以低钙血症组和血钙正常组单因素分析中有统计学意义的 6 个项目(病理诊断、病变范围、清扫中央组淋巴结、甲状腺后

被膜破坏、手术时间和甲状旁腺误切除)为自变量,进行多元 logistic 回归分析,结果表明:恶性肿瘤、双侧病变、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间超过 100 min 及甲状旁腺误切除是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素(P<0.05),见表 2。

2.3 预测甲状腺术后发生低钙血症的列线图风险模型的建立

本研究基于恶性肿瘤、双侧病变、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间及甲状旁腺误切除这 6 项甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素,建立预测甲状腺术后发生低钙血症的列线图模型,见图 1。并对该模型进行验证,见图 2,预测值同实测值基本一致,说明本研究的列线图预测模型具有较好的预测能力,同时本研究使用 Bootstrap 内部验证法对该列线图模型进行验证,C-index 指数高达 0.819 (95%CI:0.787~0.851),见图 3。

表 2 多因素 logistic 回归分析结果

项目	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
常量	-4.668	0.574	66.202	<0.001	0.009		
恶性肿瘤	0.935	0.368	6.435	0.011	2.546	1.383	8.556
双侧病变	1.164	0.376	9.611	0.002	3.204	1.535	6.691
清扫中央组淋巴结	0.949	0.419	5.115	0.024	2.582	1.135	5.875
甲状腺后被膜破坏	1.255	0.370	11.521	0.001	3.508	1.699	7.240
手术时间超过 100 min	1.297	0.390	11.044	0.001	3.658	1.702	7.862
甲状旁腺误切除	0.937	0.357	6.908	0.009	2.553	1.269	5.134

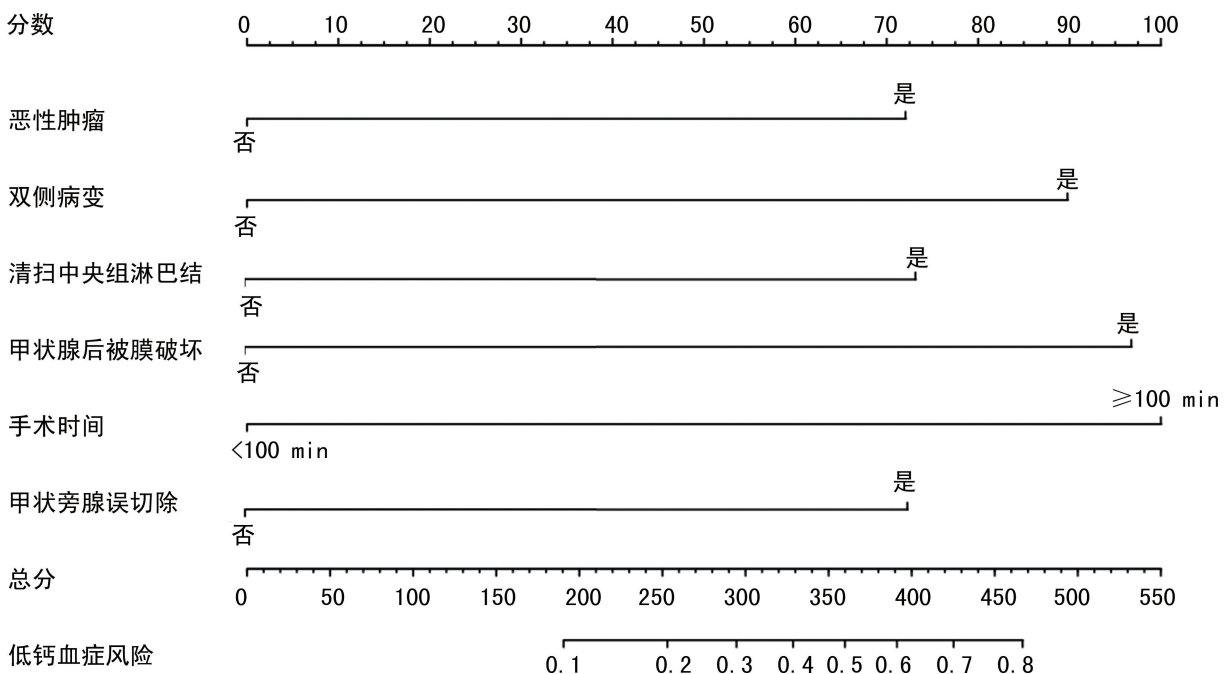


图 1 预测甲状腺术后发生低钙血症的列线图风险模型的建立

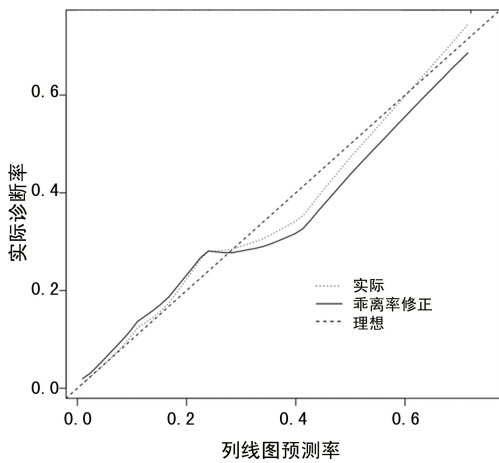


图 2 列线图模型预测甲状腺术后发生低钙血症风险的验证

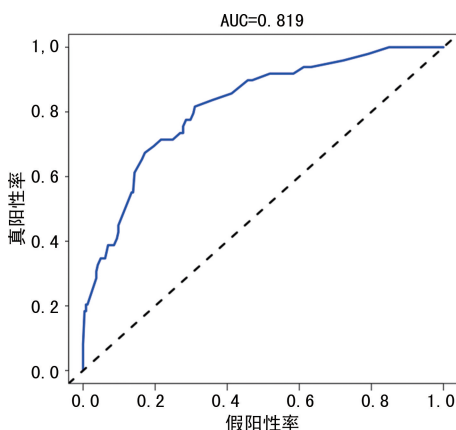


图 3 列线图模型预测甲状腺术后发生低钙血症的 ROC 曲线

3 讨 论

临床上患有甲状腺结节、甲状腺癌等疾病的患者多行甲状腺切除手术治疗,由于甲状腺位于颈前部甲状软骨下方,贴于喉和气管的侧面,向外侧与颈血管鞘紧密相连,术中人员操作极易对邻近的神经和血管造成损伤,引发一系列术后并发症^[10]。低钙血症是甲状腺术后常见的并发症,可导致患者手足麻木,进一步加重可表现为手足搐弱,甚至发生气管痉挛而使患者窒息死亡,对患者的精神、健康和经济造成重大的损害^[11]。国内外均报道甲状腺术后发生低钙血症的发生率较高^[12-13]。据报道,甲状腺术后发生低钙血症的危险因素较多^[14],本研究根据既往研究报道的甲状腺术后发生低钙血症的危险因素,通过调取患者的临床资料,较为全面筛选出甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素。结果显示:恶性肿瘤、双侧病变、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间超过 100 min 及甲状旁腺误切除是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素。

本研究中甲状腺术后低钙血症的发生率高达 16.69%(491/2 942),说明行甲状腺术的患者是发生低钙血症的高危人群。甲状腺恶性肿瘤患者由于疾

病因素,需要切除更多的甲状腺,术中创伤程度较大,大范围的损伤容易对甲状旁腺造成挤压和刺激,导致患者钙代谢紊乱而产生低血钙^[15]。本研究恶性肿瘤患者术后低钙血症的发生率为 27.65%(219/792),显著高于良性疾病的 12.65%(272/2 150),说明甲状腺恶性肿瘤患者术后更易发生低钙血症。研究中还发现,双侧病变是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素,甲状腺双侧病变的患者术中需要切除的范围更广,对甲状旁腺损害而导致甲状旁腺功能减退的概率更大,而单侧病变患者在术中受创损伤时对侧甲状旁腺可以代偿功能,受影响相对较小^[16]。同时,术中清扫中央组淋巴结可能会影响处于中央甲状旁腺的血液供应,腺体供血不足时会导致甲状旁腺素分泌异常,从而引发低钙血症^[17]。本研究手术时间也与低钙血症的发生率高度相关,手术时间超过 100 min 的患者术后低钙血症的发生明显较高。手术时间与手术难度相关,时间越长说明难度越大,更易损伤甲状旁腺,且术中体液流失较多、禁食时间较长会导致患者应激反应较大,也会影响钙的正常代谢而引发低血钙。甲状腺后被膜破坏和甲状旁腺误切除均是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素。甲状旁腺素是血钙调节的重要激素且无人工合成激素可代偿,由于甲状旁腺位于甲状腺腺体内且位置易变化,术中不易辨识,避免误切受创较难,故当甲状腺后被膜破坏和甲状旁腺误切除时,会导致患者甲状旁腺素分泌减少,引起血钙浓度降低^[18-19]。

列线图是一种在多因素回归分析基础上同时将多个预测指标整合后再使用带有刻度的线段绘制在同一平面上的图形^[20]。本研究筛选出的 6 项独立危险因素(恶性肿瘤、双侧病变、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间及甲状旁腺误切除)进行整合建立了可视化的列线图模型,在预测操作系统显示了良好的准确性,医护人员可以根据每项危险因素的评分求和来预测甲状腺术后发生低钙血症的发生率。除去恶性肿瘤等不可控因素,医护人员应对可控因素加强管理,术中人员应高度重视对患者甲状旁腺的保护,熟知甲状腺的位置,在保证手术质量的前提下尽力缩短手术时间,积极做好甲状腺术后发生低钙血症的预防工作。

综上所述,恶性肿瘤、双侧病变、清扫中央组淋巴结、甲状腺后被膜破坏、手术时间超过 100 min 及甲状旁腺误切除是甲状腺术后发生低钙血症的独立危险因素,相关列线图预测模型的建立对医护人员制订相关防治措施具有指导意义,为进一步优化手术提供方向,从而有效降低甲状腺术后低钙血症的发生率,临床应用价值较高,值得进一步推广使用。

参考文献

- [1] KARALUS M, TAMATEA J A, CONAGLEN H M, et al. Rates of unsuspected thyroid cancer in multinodular thyroid disease[J]. *N Z Med J*, 2018, 131(1468):69-74.
- [2] 杨慧, 范寅霞, 张颖, 等. 全甲状腺切除术后有效控制低钙血症的护理体会[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(2):169-170.
- [3] FILHO E B Y, MACHRY R V, MESQUITA R, et al. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study[J]. *Endocrine*, 2018, 61(2):224-231.
- [4] 陈志军, 陈志兴, 牛志国, 等. 分化型甲状腺癌甲状腺全切除术中应用甲状旁腺保护性操作对术后甲状旁腺激素、血清钙离子的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(23):3406-3408.
- [5] DIFRANCESCO N R, GAFFNEY T P, LASHLEY J L, et al. Hypocalcemia and massive blood transfusions: a pilot study in a level I trauma center[J]. *J Trauma Nurs*, 2019, 26(4):186-192.
- [6] 张玉, 吴秋良, 云径平. 2017 年第四版世界卫生组织甲状腺肿瘤病理新分类解读[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(9):718-720.
- [7] 孙永清, 刘利平, 史艳平, 等. 超声造影联合细针抽吸活检对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(10):875-880.
- [8] CHAND G, JOHRI G, MISHRA S K. Endoscopic thyroid surgery through trans-oral vestibular approach (tova): a case series and review of literature[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 70(1):162-166.
- [9] YOO D Y, KIM H J, CHO K H, et al. Delayed diagnosis of 22q11 deletion syndrome due to late onset hypocalcemia in a 11-year-old girl with imperforated anus[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(2):133-138.
- [10] 张燕影, 刘业海, 吴开乐, 等. 甲状腺下极动静脉的临床解剖与改良的气管切开术安全性探讨[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(23):1815-1818.
- [11] FLOEGE J, TSIRTSONIS K, ILES J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6):1475-1482.
- [12] 王勇, 谢秋萍, 俞星, 等. 经口腔前庭入路腔镜甲状腺手术 150 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(8):587-591.
- [13] GLÜCK M, LOCHER R, FEHR T. CME: Hypokalzämie[J]. *Praxis (Bern 1994)*, 2018, 107(7):353-359.
- [14] O'NEILL C J, JINIHI M, BOYLE S, et al. Risk reduction of hypocalcemia after thyroidectomy[J]. *Eur Surg*, 2018, 50(1):8-13.
- [15] KUL F, KIRDAK T, SARKUT P, et al. Can parathormon levels after ipsilateral lobectomy predict postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy? [J]. *Am Surg*, 2017, 83(4):421-427.
- [16] 任海洋, 吕浩强, 冯伟, 等. Dunhill 手术治疗双侧结节性甲状腺肿的临床疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(5):588-593.
- [17] 陈伟立, 黄进团, 黄荣辉. 甲状腺全切联合中央区淋巴结清除术治疗颈淋巴结阴性甲状腺乳头状癌 94 例[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(11):891-893.
- [18] MACE M L, GRAVESEN E, NORDHOLM A, et al. Fibroblast growth factor (FGF) 23 regulates the plasma levels of parathyroid hormone in vivo through the FGF receptor in normocalcemia, but not in hypocalcemia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(1):85-92.
- [19] CASTRO A, DEL RIO L, GAVILAN J. Stratifying the risk of developing clinical hypocalcemia after thyroidectomy with parathyroid hormone[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(1):76-82.
- [20] RENCUZOGULLARI A, BENLICE C, VALENTE M, et al. Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the american college of surgeons national surgical quality program procedure-targeted cohort[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(5):527-536.