



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.017
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3891.shtml

· 临床研究 ·

暴露与非暴露喉返神经的甲状腺手术对术后喉返神经损伤影响的 Meta 分析

马仲福¹, 杨克虎², 王军³, 何晓东⁴

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院 普外一科, 甘肃 兰州 730000; 4. 兰州大学, 甘肃 兰州 730000)

摘要

目的: 比较甲状腺手术中暴露喉返神经与非暴露喉返神经对术后喉返神经损伤的影响。

方法: 检索国内外数据库中有关暴露与非暴露喉返神经甲状腺手术的随机对照试验(RCT)。按纳入和排除标准筛选文献、提取资料和质量评价后,对两种手术方式的喉返神经暂时性和永久性损伤发生率行 Meta 分析。

结果: 共纳入 7 个 RCT, 共 2 074 例患者, 其中 1 015 例甲状腺手术中暴露喉返神经(暴露组), 1 059 例未暴露喉返神经(非暴露组)。Meta 分析结果显示, 无论是喉返神经暂时性损伤发生率还是喉返神经永久性损伤发生率, 暴露组均低于非暴露组($OR=0.19$, $95\% CI=0.11\sim 0.34$; $OR=0.14$, $95\% CI=0.06\sim 0.34$), 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

结论: 甲状腺手术中常规暴露喉返神经可有效降低术后喉返神经损伤发生率。由于文中未做其他临床指标的比较, 故两种手术方式的利弊尚需更多大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(5):647-652]

关键词

甲状腺切除术; 喉返神经 / 损伤; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R653.2

Influence of thyroid surgery with and without exposure of recurrent laryngeal nerve on postoperative recurrent laryngeal nerve injury: a Meta-analysis

MA Zhongfu¹, YANG Kehu², WANG Jun³, HE Xiaodong⁴

(1. The Second Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Evidence Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. The First Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: HE Xiaodong, Email: hxdz@163.com

ABSTRACT

Objective: To compare the influence of exposure and non-exposure of recurrent laryngeal nerve (RLN) during thyroid surgery on the incidence of postoperative RLN injury.

Methods: The randomized controlled trials (RCTs) comparing RLN exposure and RLN non-exposure during thyroid surgery were searched from several national and international databases. After screen for inclusion, data extraction, and quality assessment, the incidence of temporary and permanent postoperative RLN injury of the

收稿日期: 2013-12-10; 修订日期: 2014-04-04。

作者简介: 马仲福, 兰州大学第二临床医学院硕士研究生, 主要从事甲状腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 何晓东, Email: hxdz@163.com

two procedures were compared by Meta-analysis.

Results: Seven RCTs were finally included, with a total of 2 074 patients, of whom, 1 015 cases underwent thyroid surgery with RLN exposure (exposure group) and 1 059 cases without RLN exposure (non-exposure group). Meta-analysis results showed that either the incidence of temporary or permanent postoperative RLN injury in exposure group was lower than that in non-exposure group ($OR=0.19$, $95\% CI=0.11-0.34$; $OR=0.14$, $95\% CI=0.06-0.34$), and the differences had statistical significance (both $P<0.05$).

Conclusion: Routine RLN exposure in thyroid surgery can effectively reduce the incidence of postoperative RLN damage. However, because no other clinical variables were compared in this study, the pros and cons of the two procedures need further verification with a large sample and high-quality RCTs.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):647-652]

KEYWORDS Thyroidectomy; Recurrent Laryngeal Nerve/inj; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis

CLC number: R653.2

自西班牙 Albucasis 医师成功实施首例甲状腺结节切除术以来^[1], 外科医师在甲状腺外科手术方面进行了不断的探索。目前, 甲状腺手术的病死率已降至 0.05%^[2]。然而, 喉返神经损伤仍然是甲状腺外科手术后最严重并发症之一^[3]。如何在术中避免喉返神经损伤, 最大限度保证术后喉功能, 成为了甲状腺手术中的一个值得探讨的问题。1938 年 Lahey 等^[4]首次提出暴露喉返神经的甲状腺手术后, 学者们就暴露喉返神经 (exposure of recurrent laryngeal nerve, ERLN) 与非暴露喉返神经 (non-exposure of recurrent laryngeal nerve, NERLN) 的手术方式进行了许多临床对照研究, 然而结论不一而足。本研究旨在重新系统搜集中外数据库资料, 筛选并纳入高质量随机对照试验, 对纳入文献进行方法学质量评价并进行 Meta 分析, 为降低甲状腺手术后喉返神经损伤的术式选择提供合理的临床依据。

1 资料与方法

1.1 基本情况

研究对象纳入标准: (1) 纳入文献中均采用开放性甲状腺切除术。试验组术中常规暴露喉返神经, 对照组不暴露喉返神经, 直接行单侧或双侧甲状腺切除术。(2) 纳入对象均为随机对照试验。(3) 仅纳入中文及英文文献。研究对象排除标准: (1) 非临床试验。(2) 回顾性研究或非随机对照试验。(3) 腔镜下或纤维喉镜观察下实施的甲状腺手术。(4) 采用两种或多种方法暴露喉返神经的研究。(5) 重复发表文献。(6) 有关神经电生理学监测 (intraoperative neuromonitoring, IONM) 的研究。

结局指标: (1) 喉返神经暂时性损伤发生率。以术后出现声音嘶哑、进食呛咳、呼吸困难、窒息等症状或直接/间接喉镜检查发现声带麻痹、声带运动障碍等表现为判断标准^[5-6]。(2) 喉返神经永久性损伤发生率。以手术后恢复一段时间 (一般为 3 个月或 6 个月) 后上述表现是否完全消失为判断标准。

1.2 文献检索

分别检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知识基础设施工程数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据知识服务平台、PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、Web of Science (仅检索科学引文索引扩展版及科学技术会议录索引)。检索截止时间为 2013 年 10 月。采取主题词与自由词相结合的检索方式。中文以“甲状腺”、“甲状腺疾病”、“喉返神经”、“随机对照试验”等为检索词, 英文以“thyroid”、“thyreoid”、“thyroid gland”、“thyroid disease”、“recurrent laryngeal nerve”、“RLN”、“nervus laryngeus recurrens”、“recurrentl aryngaealnerve”、“randomized controlled trial”等为检索词。

1.3 文献筛选

由 2 位研究者独立筛查文献, 包括阅读文献题目及摘要, 排除明显不符合纳入标准的文献。对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 确定其是否真正符合纳入标准。两位研究者交叉核对纳入结果, 对是否纳入存在分歧的文献, 由第 3 位研究者最终决定其是否纳入。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane Handbook (Version 5.1.0)^[7]第八章第五节 The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (Table 8.5.a) 中评价标准对

所纳入文献的方法学质量进行评价。评价内容包括随机分配方法、隐蔽分组、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源 6 个方面。

1.5 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.2 统计分析软件进行数据分析。二分类变量(计数资料)采用比值比(odds ratio, OR)为疗效分析统计量。各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。当合并研究间具有统计学同质性($P>0.1, I^2<50%$)时,采用固定效应模型;当合并研究间具有统计学异质性($P<0.1, I^2>50%$)时,首先分析异质性来源,若未找到产生异质性的原因,则采用随机效应模型进行分析或不进行数据合并。

2 结果

2.1 检索结果、筛选过程及纳入研究一般特征

本研究共纳入文献 7 篇^[5, 8-13], 总计 2 074 例患者, 其中 1 015 例甲状腺手术中暴露喉返神经(暴露组), 1 059 例未暴露喉返神经(非暴露组)。其中中文文献 6 篇^[5, 9-13], 包括 1 974 例患者; 英文文献 1 篇^[8], 包括 100 例患者。对所得 1 篇英文文献进行参考文献追踪, 未发现可用文献。

文献筛选流程如下(图 1)。

纳入研究一般基线特征及疾病基线特征分别见表 1-2。

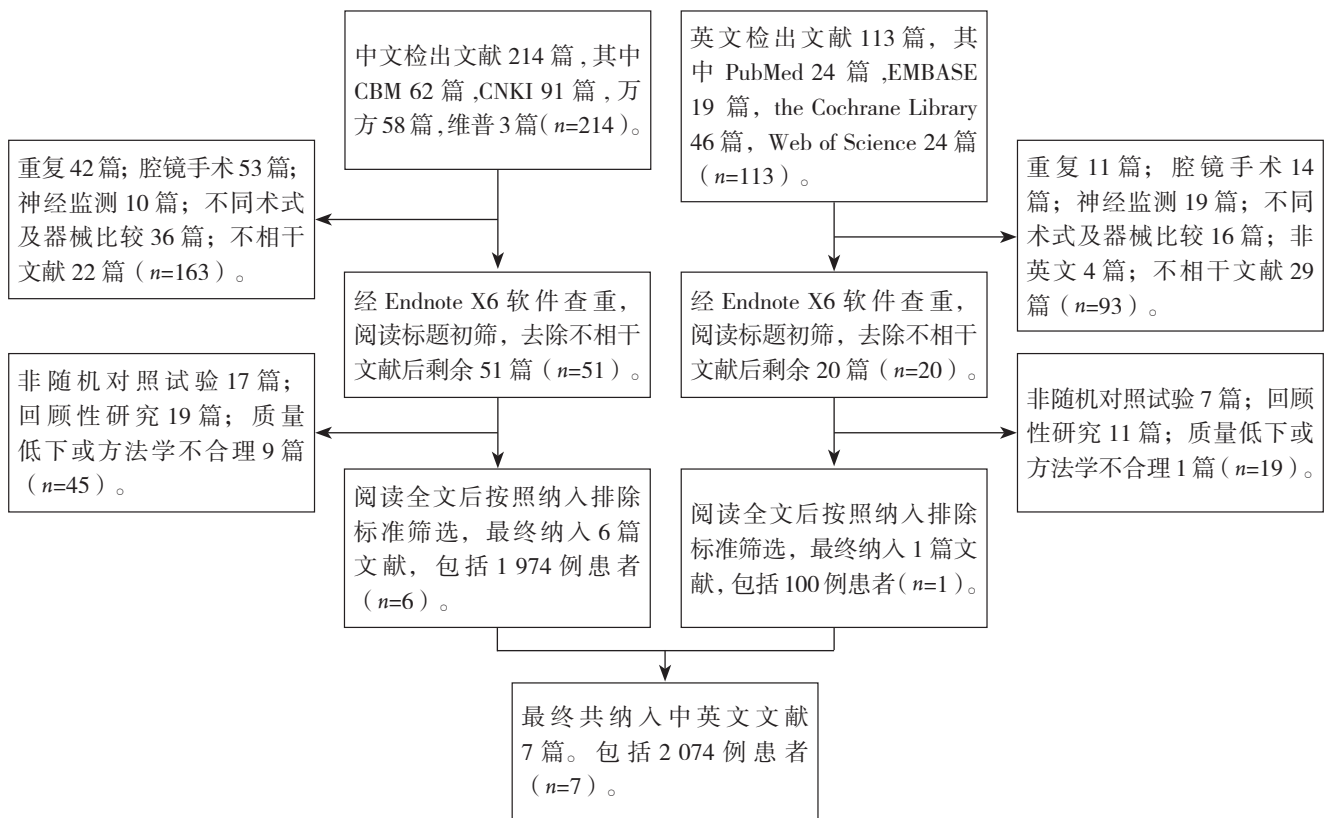


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process

表 1 纳入研究的一般基线特征

Table 1 General base-line data of the included studies

研究	例数 (n)		性别		年龄 (岁)		国籍	随访
	暴露组	非暴露组	男	女	暴露组	非暴露组		
Ahmed, 等 2013 ^[8]	50	50	12	88	37.24 ± 7.88	40 ± 7.10	巴基斯坦	6 个月
张信来, 等 2011 ^[5]	174	174	155	193	50.45 ± 16.37	51.45 ± 15.36	中国	3 个月
乔维军, 等 2011 ^[9]	232	248	143	337	未报道	未报道	中国	未报道
燕速, 等 2009 ^[10]	232	248	143	337	未报道	未报道	中国	3 个月
陈季松, 等 2011 ^[11]	173	200	119	254	47.6 ± 7.5	47.9 ± 6.5	中国	6 个月
李建强, 等 1999 ^[12]	114	67	30	151	34.96 ± 11.7	34.19 ± 11.81	中国	6 个月
巫水周, 等 2013 ^[13]	56	56	49	63	44.05 ± 10.37	43.46 ± 10.24	中国	6 个月

表 2 纳入研究的疾病基线特征

Table 2 Disease base-line data of the included studies

研究	病理类型 (暴露组 / 非暴露组)					病变部位 (暴露组 / 非暴露组)	
	腺瘤	结节性肿	Graves 病	桥本病	甲状腺癌	单侧	双侧
Ahmed, 等 2013 ^[8]	16/16	27/28	2/2	-/-	5/4	16/16	34/34
张信来, 等 2011 ^[5]	97/99	49/47	21/19	7/9	-/-	未报道	未报道
乔维军, 等 2011 ^[9]	76/69	148/174	-/-	8/5	-/-	148/157	84/91
燕速, 等 2009 ^[10]	74/67	145/172	-/-	-/-	7/5	148/157	84/91
陈季松, 等 2011 ^[11]	72/84	30/37	41/45	-/-	30/34	148/171	25/29
李建强, 等 1999 ^[12]	44/28	5/1	65/37	-/1	-/-	42/72	26/41
巫水周, 等 2013 ^[13]	31/30	10/11	10/9	-/-	5/6	40/16	42/14

2.2 方法学质量评价

所纳入 7 个 RCT 中, 4 个研究^[5, 8-10]采用随机数字表进行随机分组, 3 个研究^[11-13]未报具体

随机方法, 所有研究分配方案隐藏及盲法均不清楚, 所有研究均无失访 (表 3)。

表 3 纳入研究方法学质量评价

Table 3 Assessment of methodological quality of the included studies

研究	随机方法	隐蔽分组	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他潜在偏倚
Ahmed, 等 2013 ^[8]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
张信来, 等 2011 ^[5]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
乔维军, 等 2011 ^[9]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
燕速, 等 2009 ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
陈季松, 等 2011 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
李建强, 等 1999 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
巫水周, 等 2013 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 喉返神经暂时性损伤发生率 7 个研究^[5, 8-13]均报告了喉返神经暂时性损伤发生率, 异质性检验结果 ($P=0.91$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模

型。Meta 分析结果显示, 暴露组喉返神经暂时性损伤发生率低于非暴露组, 差异有统计学意义 ($OR=0.19$, $95\% CI=0.11\sim 0.34$, $P<0.05$) (图 2)。

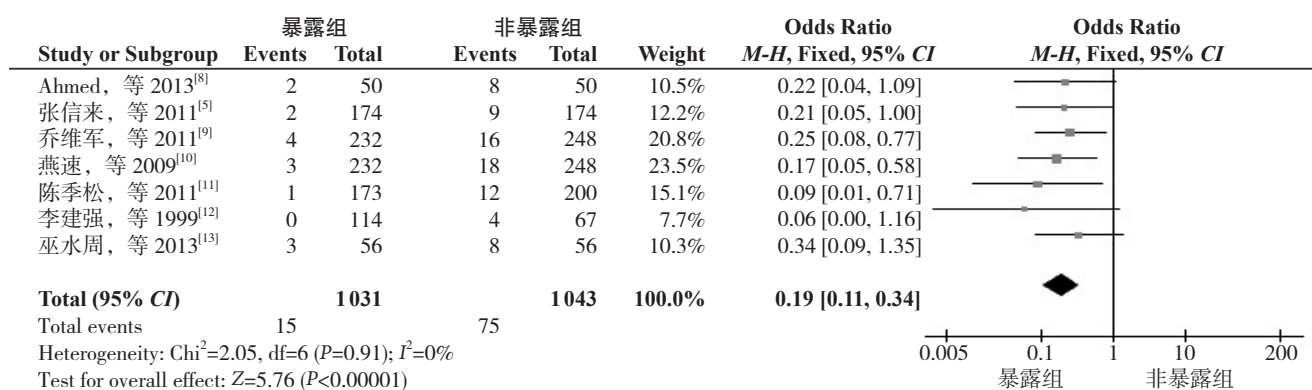


图 2 暴露组与非暴露组喉返神经暂时性损伤发生率比较

Figure 2 Comparison of the incidence of temporary RLN injury between exposure group and non-exposure group

2.3.2 喉返神经永久性损伤发生率 7 个研究^[5, 8-13]均报告了喉返神经永久性损伤发生率, 异质性检验结果 ($P=0.95$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模

型。Meta 分析结果显示, 暴露组喉返神经永久性损伤发生率低于非暴露组, 差异有统计学意义 ($OR=0.14$, $95\% CI=0.06\sim 0.34$, $P<0.05$) (图 3)。

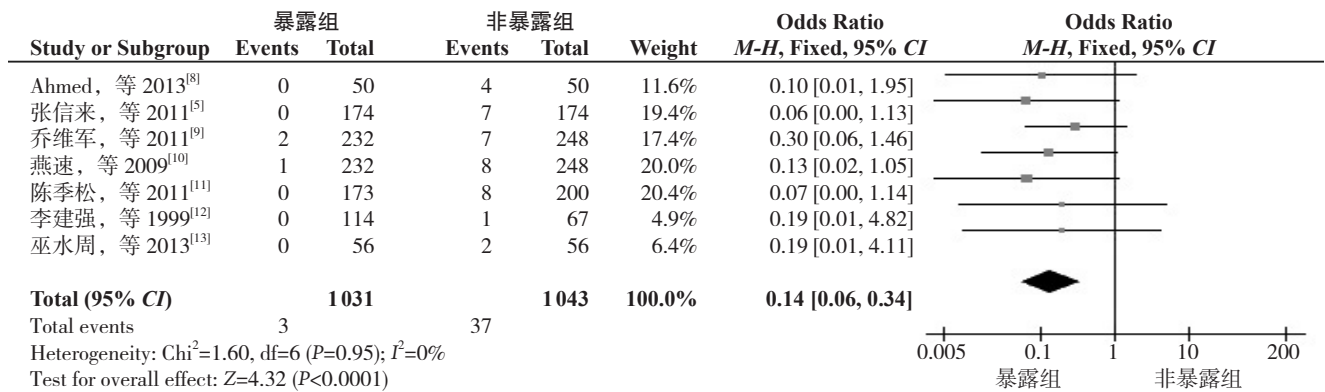


图3 暴露组与非暴露组喉返神经永久性损伤发生率比较

Figure 3 Comparison of the incidence of permanent RLN injury between exposure group and non-exposure group

3 讨论

甲状腺手术中是否应该常规解剖暴露喉返神经,一直是学术界存在争议的话题。国内2005年张海添等^[14]就此问题的Meta分析存在入选资料的方法学质量低(仅为病例对照研究)、检索数据库局限(仅搜索维普、万方及清华同方光盘数据库)、结局指标测量单一(仅测量喉返神经暂时性损伤发生率)及所引参考文献少(仅有3篇参考文献且3篇文章与文章均无明显相关性)的不足之处。

本研究采用Meta分析的方法对国内外暴露与非暴露喉返神经的甲状腺手术随机对照试验研究结果进行了定量合成分析。研究表明,暴露喉返神经的甲状腺手术较非暴露喉返神经的甲状腺手术,其喉返神经暂时性和永久性损伤率均较低。

本研究的优点在于严格按照纳入排除标准筛选文献。纳入研究均为随机对照试验,方法学质量普遍较高。缺点之一在于所纳入研究中在界定喉返神经永久性损伤的时间不统一(其中Ahmed^[8]、陈季松^[11]、李建强^[12]及巫水周等^[13]文章中以6个月为界,张信来^[5]与燕速等^[10]文章中以3个月为界,乔维军^[9]文章中未报导具体时间),势必会对研究结果产生一定影响。其二,纳入研究结局观察指标有限,没有测量术中出血量及手术时间,可能对读者综合评价两种手术方式孰优孰劣增加一定困难。另外,虽然所有研究均未采用盲法且未实施分配方案隐藏,但由于研究结果均为客观指标,并不会对结果产生影响。鉴于本研究纳入文献数量有限,未报导的阴性试验结果存在的可能性,且本研究只比较了喉返神经暂时性和永久性损伤率,并未比较手术时间及术中出血量,未对两种手术方

式进行多个方面综合比较,所以结论可能存在一定的不准确性。尚需更多大样本、高质量的RCT进一步论证本研究结果。

喉返神经在喉部走行复杂,解剖变异较大^[15]。根据其于甲状腺下动脉的关系,可以归纳为以下4种类型:神经位于动脉前方(32%)、神经位于动脉后方(39%),神经位于动脉分支之间(15%),神经与动脉相互夹持(14%)^[16]。如此复杂的解剖结构及解剖学变异,必然导致手术难度增加,术中喉返神经损伤屡屡发生。甲状腺术中喉返神经损伤的原因主要可以归结为以下4个方面:(1)病变组织与周围粘连,导致解剖关系不清;(2)术者对喉返神经的解剖变异及手术入路不熟悉;(3)手术粗糙,止血不彻底,操作时对组织过度缝扎、电灼、钳夹、牵拉;(4)较少数为术后组织肿胀、血肿压迫、瘢痕组织牵拉等引起^[9, 11]。这就要求外科医师不仅要熟练掌握甲状腺解剖学知识,在手术操作时还要做到操作轻柔,分离干净,止血彻底,对组织保护充分,术后仍需预防各种并发症发生。同时,术中采取一定的技巧或措施保护喉返神经,往往能取得事半功倍的效果。较常用的术中喉返神经保护措施有:(1)术中与患者不断对话,根据患者音量及音色判断喉返神经是否损伤;(2)根据甲状腺下动脉与喉返神经在靠近甲状腺下极部位特殊的解剖关系,采取结扎甲状腺下动脉时远离甲状腺下极的措施来减少误伤喉返神经的可能性;(3)常规解剖暴露喉返神经,使其可视化以达到术中实时保护的目; (4)使用一些对组织损伤较小的手术器械(如超声刀、钛夹、微创腔镜甚至达芬奇机器人等); (5)采取IONM的甲状腺手术来保护喉返神经。

由于喉返神经解剖的复杂性及其变异的多样

性,有时外科医师仅通过手工解剖暴露喉返神经的方式来避免其损伤,不仅对医师手术水平要求较高,而且具有一定的盲目性,实施起来困难很大^[17]。近年来,越来越多国家的外科医师开始尝试开展 IONM 的甲状腺手术^[18-20]。其基本原理为在术中通过电刺激运动神经,形成神经冲动并传导至支配肌肉产生肌电信号,形成肌电图波形及提示音,进而判断神经功能完整性^[21]。通过神经检测技术,手术医师可以在不用解剖显露喉返神经的条件下于术中实时监测喉返神经功能。这无疑在很大程度上减少了手术操作的盲目性,将手术原因引起的喉返神经损伤降到最低。虽然此项技术目前还处于起步阶段,对其确切监测效果各家报导不一,但其在术中保护喉返神经方面具有明显的优越性,能在术中实时监测神经功能的完整性^[22-23]。可能成为一种术中保护喉返神经的新方式。

志谢:感谢兰州大学循证医学中心田金徽老师为我在该中心学习期间提供的诸多帮助,同时感谢田老师给我文章提出的诸多修改建议!

参考文献

- [1] 卢崇亮,张显岚.甲状腺结节的诊治进展[J].中国普通外科杂志,2006,15(4):282-285.
- [2] 卢崇亮,钟漓.甲状腺术后致死性并发症7例分析[J].中国普通外科杂志,2001,10(5):480.
- [3] O'Neill JP, Fenton JE. The recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery[J]. Surgeon, 2008, 6(6):373-377.
- [4] Lahey FH, Hoover WB. Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations: their management and avoidance[J]. Ann Surg, 1938, 108(4):545-562.
- [5] 张信来,刘陶迪.甲状腺良性病变手术显露喉返神经指征探讨[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(23):6953-6956.
- [6] Tomoda C, Hirokawa Y, Uruno T, et al. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation test for predicting vocal cord palsy after thyroid surgery[J]. World J Surgery, 2006, 30(7):1230-1233.
- [7] Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, Available from:<http://handbook.cochrane.org>.
- [8] Ahmed M, Aurangzeb, Abbas S, et al. Should we routinely expose recurrent laryngeal nerve(s) during thyroid surgery?[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2013, 23(3):186-189.
- [9] 乔维军.良性甲状腺肿瘤手术喉返神经损伤原因及预防[J].中国普通外科杂志,2011,20(5):458-460.
- [10] 燕速,窦拉加,张成武,等.显露喉返神经的甲状腺手术临床随机对照研究[J].青海医学院学报,2009,30(1):64-68.
- [11] 陈季松,张先林,龚学东,等.喉返神经显露技术在甲状腺手术中的应用[J].中国普通外科杂志,2011,20(11):1161-1163.
- [12] 李建强,刘奇华,唐自强.甲状腺切除手术中喉返神经显露的意义[J].中国普通外科杂志,1999,8(3):42-44.
- [13] 巫水周,袁国伟,朱才雄,等.显露与未显露喉返神经甲状腺手术效果及并发症的对比分析[J].中国医药指南,2013,11(5):511-512.
- [14] 张海添,陆云飞,廖清华,等.甲状腺手术中显露喉返神经价值的 Meta 分析[J].中华普通外科杂志,2005,20(4):204-206.
- [15] Chiang FY, Lu IC, Chen HC, et al. Anatomical variations of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: how to identify and handle the variations with intraoperative neuromonitoring[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2010, 26(11):575-583.
- [16] 赵俊,孙善全.甲状腺手术区喉返神经及其分支的应用解剖研究[J].中华外科杂志,2001,39(4):317-319.
- [17] Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review[J]. ANZ J Surg, 2013, 83(1/2):15-21.
- [18] Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement[J]. Laryngoscope, 2011, 121(Suppl 1):S1-S16.
- [19] Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, et al. IONM-guided goiter surgery leading to two-stage thyroidectomy--indication and results[J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(3):411-418.
- [20] Frattini F, Mangano A, Boni L, et al. Intraoperative neuromonitoring for thyroid malignancy surgery: technical notes and results from a retrospective series[J]. Updates Surg, 2010, 62(3/4):183-187.
- [21] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会.甲状腺及甲状旁腺手术中神经电生理监测临床指南(中国版)[J].中国实用外科杂志,2013,33(6):470-474.
- [22] 邓先兆,刘激薇,樊友本.甲状腺术中喉返神经监测的研究进展[J].外科理论与实践,2013,18(4):394-399.
- [23] 刘晓莉,孙辉,郑泽霖,等.甲状腺术中喉返神经监测技术的应用与进展[J].中国普通外科杂志,2009,18(11):1187-1190.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:马仲福,杨克虎,王军,等.暴露与非暴露喉返神经的甲状腺手术对术后喉返神经损伤影响的 Meta 分析[J].中国普通外科杂志,2014,23(5):647-652. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.017

Cite this article as: MA ZF, YANG KH, WANG J, et al. Influence of thyroid surgery with and without exposure of recurrent laryngeal nerve on postoperative recurrent laryngeal nerve injury: a Meta-analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(5):647-652. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.017