·诊治分析·

分化型甲状腺癌术后低钙血症的危险因素分析及风险预测模型构建

曾熠海，吴海燕，林威，薛世航，陆振一，李志宇

【关键词】 甲状腺肿瘤，癌；低钙血症；预测模型
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.026
【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0091-04

甲状腺癌是一种常见的头颈部内分泌肿瘤，占全身恶性肿瘤发病率的 2%～ 3%[1]。手术是治疗甲状腺癌的最佳选择方案，但是由于其特殊的解剖结构与功能，手术难度大、精细化操作要求高、并发症也相对较多。甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）是调节体内钙和磷酸盐平衡的三大主要激素之一，当甲状旁腺在手术中被误切或损伤时，会出现 PTH 分泌不足的情况，进而导致低钙血症。研究显示，短暂性低钙血症的发生率在 0.3%～ 43.0%，永久性低钙血症的发生率在 0 ～ 13.0%，甚至高于喉返神经损伤的发生率[2-4]。轻度低钙血症会导致感觉异常（包括手指和脚趾麻木和刺痛）、痉挛、恶心等，严重的低钙血症甚至可能导致癫痫发作、心肌梗死、心力衰竭及喉痉挛等症状危及生命[4-6]。如何早期识别低钙血症高危患者，以及如何准确地描述低钙血症发生的潜在风险越来越引起人们的重视。本研究旨在深入分析甲状腺癌术后发生低钙血症危险因素并构建一个准确的预测模型，以更有效地评估患者发生低钙血症的风险，从而提前采取预防和干预措施，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集象山县第一人民医院 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 8 月 31 日收治的 243 例分化型甲状腺癌行手术治疗患者的临床资料。纳入标准：（1）术前健康情况良好，无影响甲状腺手术及预后的重大疾病；（2）临床资料完整；（3）术后病理证实为分化型甲状腺癌；（4）无认知功能和沟通障碍者；（5）初次甲状腺手术者。排除标准：（1）术前血钙浓度异常者；（2）有甲状腺旁腺疾病患者；（3）合并桥本甲状腺炎；（4）近期服用影响血钙和甲状旁腺的药物者；（5）甲状腺再次手术者。依据患者术后 1 周血钙检测，将患者分为血钙正常组（血钙≥2.0 mmol/L）和低钙血症组（血钙＜ 2.0 mmol/L）。本研究获得象山县第一人民医院伦理审查委员会批准，每位参与患者均已签订知情同意书。

1.2 方法 所有入组患者均由同由同一诊疗组手术医师操作。按照 2015 年 ATA 的指导原则将手术方法标准化，包括全程暴露喉返神经和喉上神经外支，中央区淋巴结都进行了细致、规范的清扫。如发生甲状腺误切，采用即时甲状旁腺自体移植法进行补救，首先去除甲状旁腺的多余脂肪组织，并将其剪成适当大小的薄片或碎粒，随后将其置入胸锁乳突肌制备的“小隔室”中，并用专用缝线或夹子进行标记。

1.3 观察指标 收集患者的基本信息、术前实验室检查结果、具体手术细节和术后相关数据。包括年龄、性别、体质量指数（body mass index，BMI）、术前血钙浓度、甲状旁腺功能、手术方式、手术时间、有无甲状旁腺误切、病理分型、最大肿瘤直径、是否双侧甲状腺切除、是否合并桥本甲状腺炎及术后血钙浓度等。

1.4 统计方法 采用 R 4.2.3 软件进行数据分析，描述性统计由 R 基础程序包 stats 完成。计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用 Logistic 回归模型进行多因素分析分析，加载 rms 程序包用于构建列线图预测模型，使

基金项目： 象山县科技局项目（2022C6012）
作者单位： 315700 浙江省象山，象山县第一人民医院医疗健康集团（曾熠海、吴海燕、林威、薛世航、陆振一）；浙江大学医学院附属第二医院（李志宇）
通信作者： 李志宇，Email：15088866218@163.com

用 bootstrap 内部验证法计算受试者曲线下面积（*AUC*）及 95%的置信区间。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 243 例中 61 例患者术后 1 周出现了低钙血症，182 例患者未出现低钙血症。两组性别、年龄、BMI、手术时间、最大肿瘤直径及病理类型差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；两组手术时间、是否合并桥本甲状腺炎、手术方式、是否双侧及甲状旁腺误切差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 根据术后是否出现低钙血症作为因变量，将差异具有统计学意义的危险因素作为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，合并桥本甲状腺炎、开放手术、双侧甲状腺切除及甲状旁腺误切是甲状腺癌术后出现低钙血症的独立危险因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3 列线图风险预测模型构建及验证 基于多因素 Logistic 回归分析构建甲状腺癌术后出现低钙血症列线图风险预测模型，见图 1。模型校准图显示，校准曲线与实际曲线高度一致，说明预测值同实际观察值基本吻合，模型具有较好的预测能力，见图 2。使用 Bootstrap 内部验证法计算模型 *AUC* 为 0.79（95%*CI*：0.733 ～ 0.845），进一步确认了其预测精度，见图 3。

3 讨论

甲状腺癌术后低钙血症是一个重要的临床问题，可能会导致患者的症状恶化、增加术后并发症，甚至影响患者的生活质量。本研究旨在识别与低钙血症相关的风险因素，并构建一个可视化风险预测模型，以便为临床实践提供指导。

本研究结果显示桥本甲状腺炎、双侧甲状腺切除手术、甲状旁腺误切及传统手术均是发生低钙血症的风险因素（均 $P < 0.05$）。其中，甲状旁腺误切的风险尤为显著，其原因可能是多方面的，首先甲状旁腺的体积相对较小且解剖位置变异可能性较大，尤其是在存在局部炎症、肿瘤侵犯或先前手术史的患者中，甲状旁腺的定位可能变得异常困难；其次甲状旁腺在术中多呈淡黄色或棕红色，与其相邻的正常脂肪组织和淋巴结在视觉和触觉上均存在很大的

表 1 两组一般资料比较

指标		低钙血症组（n=61）	血钙正常组（n=182）	χ^2（t）值	P 值
性别[例（%）]	男	33（54.1）	86（47.3）	0.605	＞0.05
	女	28（45.9）	96（52.7）		
年龄（岁）		54.5±14.5	53.2±15.8	（0.680）	＞0.05
BMI（kg/m^2）		24.0±3.2	23.9±3.3	（0.910）	＞0.05
最大肿瘤直径（cm）		1.9±1.2	1.6±1.3	（1.650）	＞0.05
手术时间（min）		104.7±54.6	109.7±48.4	（1.700）	＞0.05
是否双侧切除[例（%）]	是	41（67.2）	82（45.4）	8.109	＜0.05
	否	20（32.8）	100（54.9）		
是否合并桥本甲状腺炎[例（%）]	是	44（72.1）	81（44.5）	12.875	＜0.05
	否	17（27.9）	101（55.5）		
手术方式[例（%）]	腔镜手术	39（63.9）	88（48.4）	3.844	＜0.05
	传统手术	22（36.1）	94（51.6）		
病理类型[例（%）]	乳头状癌	45（73.8）	150（82.4）	1.644	＞0.05
	滤泡状癌	16（36.2）	32（17.6）		
甲状旁腺误切[例（%）]	是	47（77.0）	74（40.7）	25.725	＜0.05
	否	14（23.0）	108（59.3）		

表 2 甲状腺癌术后发生低钙血症 Logistic 回归分析

变量	β 值	*SE* 值	*Wald* χ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	P 值
合并桥本甲状腺炎	1.216	0.347	12.279	3.375	1.737 ～ 6.815	＜0.05
开放手术	0.472	0.338	11.948	1.603	0.830 ～ 3.141	＜0.05
双侧切除	0.947	0.340	7.764	2.577	1.338 ～ 5.096	＜0.05
甲状旁腺误切	1.622	0.359	20.461	5.064	2.566 ～ 10.547	＜0.05

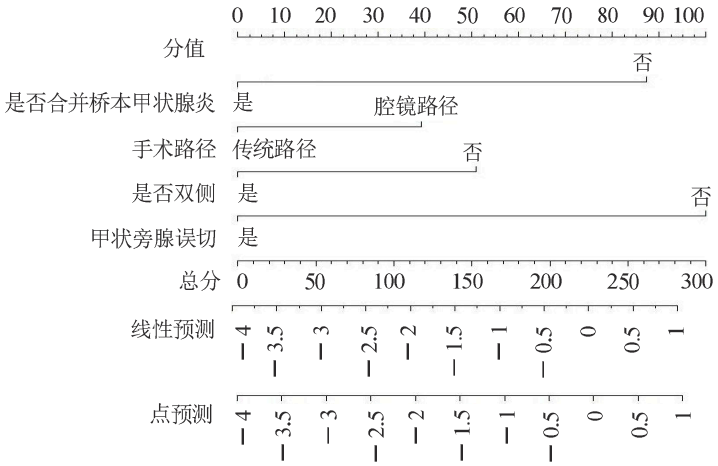


图 1 甲状腺术后低钙血症的列线图风险预测模型

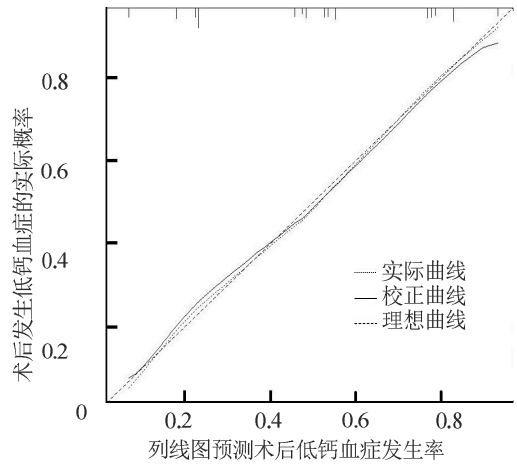


图 2 甲状腺术后低钙血症发生率校准图

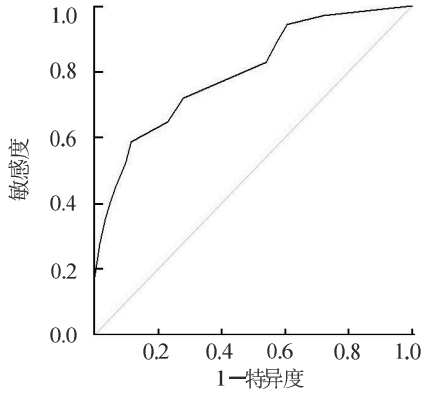


图 3 列线图模型甲状腺癌术后低钙血症的 ROC 曲线

相似性，这都无疑增加了手术过程中意外损伤的风险[7-8]。一旦发生误切，自体甲状旁腺移植术是非预期甲状旁腺切除的合理治疗方案选择，用于预防永久性低钙血症的发生[9]，但是对于预防术后短期低钙血症的发生似乎并无太大影响，这对外科医生提出了更高的技术要求，强调了精确和安全操作的重要性。

研究显示，各种入路的腔镜微创甲状腺手术可以减少低钙血症的发生[10]，本次研究同样证实了这一点。笔者认为这主要是内窥镜的放大技术能够提供清晰、高分辨率的图像使得手术者能够更精确地观察甲状腺和甲状旁腺的解剖结构，从而识别并避免损伤微小的甲状旁腺。值得一提的是，腔镜甲状腺技术不但使得术者操作更为精细，更是满足了外科微创理念以及日益增加的颈部美容需求，提高患者的术后恢复和生活质量。因此，腔镜甲状腺技术的使用被视为是一个有前景的策略，对于那些低钙血症高危患者，笔者认为应该首先考虑腔镜甲状腺手术。

桥本氏甲状腺炎作为一种自身免疫性疾病导致甲状腺组织弥漫性肿大和质地硬化，使腺体周围的解剖结构黏连不清，同时增强了区域血流，发生术中出血导致视野模糊的风险明显增加。这不仅提高了误切旁腺的可能性，还可能因频繁使用超声刀和电刀止血而对甲状旁腺的血供和功能造成进一步损害[11]。同样的，对于 Graves 病，也存在类似的临床报告和研究[12]，但是受限于较低的 Graves 病发病率以及样本量，本文未能深入探讨 Graves 病在这方面的具体影响。

本研究基于 logistic 回归模型筛选出的上述危险因素，成功构建了列线图风险预测模型，并通过详细分析校准图和 ROC 曲线来深入探讨了该模型的性能特征，表明模型具有良好的区分度，能够准确区分低钙血症高风险和低风险的患者群体。校准图显示预测的低钙血症风险与实际观察到的风险之间存在较高一致性，表明本模型不仅能够有效地区分高风险和低风险群体，而且其预测结果与实际临床结果紧密匹配。

本研究虽然取得了一系列有意义的结论，但存在一些局限性。首先，本研究是回顾性研究，可能包含某些固有的偏见和不可控因素；其次，本文样本量相对较少；再者，本研究主要关注了手术相关的因素，未能涵盖所有可能影响术后低钙血症的风险因限，可能无法全面代表更广泛的患者素，如患者的基线生化指标和个体差异的遗传因素等，未来的研究应当积极扩展样本量，同时纳入更多的变量，以增强研究的全面性和统计效力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics

2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[2] JULIAN M T, BALIBREA J M, GRANADA M L, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term[J]. Am J Surg, 2013, 206(5): 783-789.
[3] NOORDZIJ J P, LEE S L, BERNET V J, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies[J]. J Am Coll Surg, 2007, 205(6): 748-754.
[4] MOON H, SEOK J W, KIM K, et al. Effectiveness of prophylactic calcium and vitamin D supplementation for preventing post-thyroidectomy hypocalcemia: A meta-analysis[J]. Kosin Medical Journal, 2022, 37(3): 213-219.
[5] PALOP I F, MARTINEZ C F, GIMENEZ M J S, et al. Determination of calcium and parathyroid hormone levels following hemithyroidectomy[J]. Thyroid Res, 2021, 14(1): 13.
[6] ZHOU J, JU H, MA H, et al. Clinical Efficacy of Modified Small Incision Thyroidectomy and Analysis of Influencing Factors of Postoperative Hypocalcemia[J]. Front Surg, 2022, 9: 905-920.
[7] LORENTE-POCH L, SANCHO J J, MUNOZ-NOVA J L, et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy[J]. Gland Surg, 2015, 4(1): 82-90.
[8] RAO S S, RAO H, MOINUDDIN Z, et al. Preservation of parathyroid glands during thyroid and neck surgery[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1173950.
[9] HICKS G, GEORGE R, SYWAK M. Short and long-term impact of parathyroid autotransplantation on parathyroid function after total thyroidectomy[J]. Gland Surg, 2017, 6(Suppl 1): S75-S85.
[10] DE VRIES L H, AYKAN D, LODEWIJK L, et al. Outcomes of Minimally Invasive Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 719397.
[11] 汪矛斐, 袁申毅, 袁建明.等. 甲状腺切除术后甲状旁腺功能减退的危险因素分析[J]. 外科理论与实践, 2020,25(2): 124-128.
[12] QIN Y, SUN W, WANG Z, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Transient and Permanent Hypocalcemia After Total Thyroidectomy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 614089.

收稿日期：2023-09-18
（本文编辑：吴迪汉）

冠心宁片对冠状动脉慢血流的干预及对氧化应激因子的影响

陈华山，刘祖秋，熊海刚，俞飞虎，陈侃

【关键词】 冠心宁片；冠状动脉慢血流；血清超氧歧化酶；一氧化氮；丙二醛
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.027
【中图分类号】 R543.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)01-0094-03

冠状动脉慢血流（coronary slow flow phenomenon，CSFP）由 Tambe 于 1972 年第一次提出，是指患者因胸痛等心肌缺血症状行冠脉造影（coronary angiography，CAG）后，心外膜冠状动脉未发现器质性病变，而远端发生血流灌注延迟的现象[1-2]。冠脉微血管对冠脉的血流量有调节作用，并直接影响心脏再灌注量[1,3]。但目前对 CSFP 的发生原因还没有特别清楚，可能与冠状动脉内皮功能差及微循环障碍有关。CSFP 与体内氧化应激指标超氧歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）关系密切。本研究探讨冠心宁片在 CSFP 中的药物效应及对炎性因子的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 8 月至 2021 年 7 月在联勤保障部队第九〇六医院心内科住院的冠心病心绞痛行选择性冠状动脉造影诊断为 CSFP 患者 60 例，按治疗方式分为对照组（常规西药）和研究组（常规西药+冠心宁片）。研究组 30 例，其中男 14 例，女 16 例；年龄 49 ～ 65 岁，平均（57.5±6.5）岁；合并高血压病 10 例，糖尿病 6 例，高脂血症 9 例。对照组 30 例，其中男 16 例，女 14 例；年龄 50 ～ 67 岁，平均（58.8±6.2）岁；合并高血压病 9 例，糖尿病 7 例，高脂血症 10 例。两组上述资料差异均无统计学意义（均

基金项目： 浙江省医学会临床科研基金（2020ZYC-A23）
作者单位： 315040 宁波，中国人民解放军联勤保障部队第九〇六医院（陈华山、刘祖秋、熊海刚、俞飞虎）；宁波大学附属第一医院（陈侃）
通信作者： 陈侃，Email：262748150@qq.com