

甲状腺术中喉返神经实时监测对预防 喉返神经损伤的 Meta 分析

李可亮^{1△} 李进让¹

[摘要] 目的:通过 Meta 分析的方法,比较甲状腺手术中喉返神经实时监测与常规暴露两种方式在预防喉返神经损伤与喉返神经识别率方面的优缺点。方法:依照既定的纳入和排除标准,通过计算机对中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed 数据库、万方数据库、中国知网(CNKI)等中英文数据库的相关文献进行检索,并结合文献追溯、网上查询的方法,收集所有相关的随机对照研究或病例对照研究。以客观有效率合并 OR 值为效应指标,对各资料进行异质性检验,以确定采用固定或随机效应模型进行合并分析。结果:共纳入文献 6 篇,涉及 12 646 例喉返神经,Meta 分析结果显示:喉返神经实时监测组的喉返神经暂时性损伤发生率低于常规暴露组($OR=0.60, 95\% CI=0.49\sim0.73, P<0.01$);实时监测组与常规暴露组的喉返神经永久性损伤发生率差异无统计学意义($OR=0.90, 95\% CI=0.57\sim1.40, P>0.05$);实时监测组与常规暴露组的喉返神经识别率差异无统计学意义($OR=9.79, 95\% CI=0.17\sim548.64, P>0.05$)。结论:甲状腺术中喉返神经实时监测在降低喉返神经暂时性损伤发生率方面优于常规暴露组,但两组间喉返神经永久性损伤发生率和喉返神经识别率没有明显差异。甲状腺术中喉返神经监测对预防喉返神经损伤有一定作用。

[关键词] 喉返神经;实时监测;甲状腺手术;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.24.010

[中图分类号] R653 **[文献标志码]** A

Meta analysis of the real-time nerve monitoring in prevention of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery

LI Keliang LI Jinrang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Navy General Hospital, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: Li Jinrang, E-mail: entljr@sina.com

Abstract Objective: To compare the advantages and disadvantages of real time recurrent laryngeal nerve (RLN) monitoring and conventional exposure during thyroid operation by Meta analysis. **Method:** The published articles of randomized controlled clinical trials were searched in data bases to compare the therapeutic outcomes of using real-time RLN monitoring and conventional exposure in thyroid surgery. The quality of the searched original studies was assessed and the outcomes which are in line with the requirements were analyzed. **Result:** Six articles met the inclusion criteria, which contained 12 646 RLN in total. There were 5 535 cases in the RLN monitoring group and 7 111 cases in the conventional exposure group. The results of Meta analysis showed that: the transient injury rate of the RLN in the monitoring group ($OR=0.60, 95\% CI=0.49-0.73, P<0.01$) was lower than that in the conventional exposure group, but the permanent injury rate of the RLN in two groups had no statistical difference ($OR=0.90, 95\% CI=0.57-1.40, P>0.05$). The RLN identification rate also had no statistical difference between the two groups ($OR=9.79, 95\% CI=0.17-548.64, P>0.05$). **Conclusion:** The transient injury rate of the RLN is lower in the monitoring group than that in conventional exposure group, but the permanent injury rate and the RLN identification rate had no statistical difference between the two groups. The intraoperative nerve monitoring was useful in the prevention of the RLN injury in thyroid surgery.

Key words recurrent laryngeal nerve; real-time monitoring; thyroid surgery; Meta analysis

喉返神经损伤是甲状腺手术中最严重的并发症之一,单侧喉返神经损伤导致发声费力,双侧喉

返神经损伤会导致呼吸困难、气管切开,严重影响患者的生活质量,甚至危及患者的生命安全。如何保护喉返神经一直是甲状腺外科医生关注的热点。文献报告甲状腺术中喉返神经损伤的发生率为 1.5%~14%^[1],在甲状腺癌全甲状腺切除术和甲

¹ 海军总医院全军耳鼻咽喉头颈外科中心(北京,100048)

[△] 现在安徽医科大学海军总医院临床学院(北京,100048)

通信作者:李进让, E-mail: entljr@sina.com

状腺再次手术的患者中损伤率更高。术中神经监测(intraoperative neuromonitoring)能够术中导航,快速识别喉返神经走行,预测变异,保护喉返神经功能完整。多数研究认为应用该技术可降低喉返神经损伤的发生率^[2-3],但部分研究认为甲状腺术中神经监测并不能减少喉返神经损伤^[4],技术娴熟的外科医生不需要借助神经监测也能熟练地显露喉返神经,将喉返神经损伤率降到最低限度^[5]。本文旨在通过运用循证医学的原理和方法,对甲状腺术中应用喉返神经监测与否两种手术方式中喉返神经识别率、术后喉返神经暂时性及永久性损伤发生率三方面做一较为客观的对比研究,进一步明确喉返神经监测的价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略

通过计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed 数据库、万方数据库、中国知网(CNKI),及文献追溯、网上查询(www.baidu.com; www.google.com.hk)的方法,检索国内外 2004-01-2014-06 所有相关的病例对照研究或队列研究。中文检索词为“喉返神经实时监测”,“常规暴露”,“甲状腺手术”;英文检索词为“recurrent laryngeal nerve”,“real-time monitoring”,“conventional exposure”,“thyroid surgery”。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究类型 在 2004-01-01-2014-06-01 公开发表的、并提供原始数据的所有随机对照研究;研究的主要目的是对比喉返神经实时监测与常规暴露两种手术方式在甲状腺手术中喉返神经损伤的发生率。

1.2.2 研究对象 术前确诊需要行甲状腺手术的患者;患者无其他系统性疾病;患者国籍、性别、年龄、来源不限制。

1.2.3 干预措施 实验组均采用喉返神经实时监测技术在甲状腺手术中监测喉返神经;对照组均为传统术式,在甲状腺手术中常规暴露喉返神经并对其进行保护。

1.2.4 观察指标 观察指标包括甲状腺术中喉返神经识别率,手术后喉返神经暂时性损伤和永久性损伤发生率。

喉返神经暂时性、永久性损伤:患者术后出现声音嘶哑或发声困难、喉镜检查发现声带固定者,若术后随访 6 个月,上述症状消失诊断为喉返神经暂时性损伤;若症状持续 6 个月以上,声带运动无恢复,为喉返神经永久性损伤。对于双侧喉返神经均剥离的患者如出现损伤症状,则依据术后喉镜检查声带及相关肌肉活动度判定损伤侧。

1.3 排除标准

排除标准:①既往有甲状腺手术史或放射史

者;②个案报道、经验总结、理论讨论、综述、摘要等临床证据水平分级较低的文献;③随访时间小于 6 个月或失访人数超过 10%;④无法提供有效实验数据的文献;⑤未设置对照、未采取随机方法或试验设计不严谨的文献。

1.4 文献质量评价

1.4.1 文献筛选 通过阅读文献的标题和摘要进行初筛,而后阅读全文进行二次筛查,最终根据纳入标准决定文献是否纳入。整理每篇纳入文献进行相关资料的提取:第一作者和年限,样本大小等。以上过程由两名研究者独立完成,意见不同者通过讨论或第三研究者协助解决。

1.4.2 资料提取 阅读全文后对该研究中的样本入选标准、排除标准、样本量、治疗方案、评定标准等资料进行提取。并且多次核对数据,确保准确性。

1.4.3 偏倚风险评估 3 名独立的研究人员根据下述标准对纳入文献进行评价审查。①随机分配方案的产生;②隐蔽分组;③患者盲法的实施;④对医生或治疗人员盲法的实施;⑤结果数据不完整或其他潜在的能够影响结果真实性的风险。最后由 3 名研究人员协商达成一致意见。本文所纳入的 6 篇文献均采用了随机对照,偏倚风险较小。

1.4.4 入选文献的整体质量评估分级 依据牛津循证医学中心临床证据水平分级及推荐级别(表 1),对文献质量进行高、中、低分级。①高质量:进一步研究不能改变疗效评估结果的可信度,为 A 类级别;②中等质量:进一步研究很可能影响该结果的可信度,可能改变评估的结果,为 B 类级别;③低质量:进一步研究极有可能影响该结果的可信度,该评估的结果也极有可能改变,为 C 类级别。本文入选的 6 篇文献均为科学合理设计的随机对照试验,文献质量都属于高质量 A 类级别。

1.5 统计学方法

将文献数据整理成表,采用 Meta 分析软件 Review Manager 5.0 进行数据固定或随机效应模型计算,比较二分变量比值比(OR),合并值以 95%可信区间(CI)表示,绘制森林图,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各个纳入的试验进行异质性检验,若异质性检验提示无显著异质性,则 Meta 分析采用固定效应模型,并计算合并后 OR 值及 95% CI。若异质性检验提示存在显著异质性,则进一步分析其原因,如各纳入试验临床情况一致,则选用随机效应模型进行 Meta 分析,并合并各纳入试验的研究结果进行统计。

2 结果

2.1 喉返神经暂时性损伤

共纳入文献 6 篇^[3,6-10],全部为英文文献,所纳入文献均为随机对照研究。共计涉及 12 646 例

研究对象,喉返神经实时监测组 5 535 例,常规暴露组 7 111 例。异质性检验各组间没有明显异质性差异,采用固定效应模型进行合并分析并绘制森林图(图 1)。结果提示:实时监测组的喉返神经暂时性损伤发生率明显低于常规暴露组($OR=0.60,95\%CI=0.49\sim0.73,P<0.01$),差异有统计学意义。

2.2 喉返神经永久性损伤

共纳入文献 6 篇,全部为英文文献,所纳入文献均采用随机对照研究。共计涉及 12 646 例研究对象,喉返神经实时监测组 5 535 例,常规暴露组 7 111 例。异质性检验各组间有异质性差异,采用随

机效应模型进行合并分析并绘制森林图(图 2)。结果提示:实时监测组与常规暴露组的喉返神经永久性损伤发生率差异无统计学意义($OR=0.90,95\%CI=0.57\sim1.40,P>0.05$)。

2.3 喉返神经识别率

共纳入文献 2 篇,全部为英文文章,所纳入文献均为随机对照研究。共计涉及 2 259 例研究对象,喉返神经实时监测组 1 129 例,常规暴露组 1 130 例。经异质性检验各组间有异质性差异,采用随机效应模型进行合并分析并绘制森林图(图 3)。结果提示:实时监测组与常规暴露组的喉返神经识别率差异无统计学意义($OR=9.79,95\%CI=$

表 1 牛津循证医学中心临床证据水平分级和推荐级别

推荐级别	证据水平	治疗(有效/有用/有害)
A	1a	同质性 ^{a)} RCT 的系统综述
	1b	单一的 RCT(可信区间较窄)
	1c	全或无(未治疗前所有患者均死亡或部分死亡,治疗后仅部分死亡或全部存活)
B	2a	同质性队列研究的系统综述
	2b	单一的队列研究(包括低质量的 RCT,例:随访率<80%)
	2c	“结局”研究;生态学研究
	3a	同质性病例对照研究的系统综述
	3b	单独的病例对照研究
C	4	病例系列(低质量的队列和病例对照研究)
D	5	没有严格评价的专家意见,或完全基于生理学和基础研究

^{a)} 同质性:指包括在一个系统综述中的各项研究,其结果的方向和程度一致。

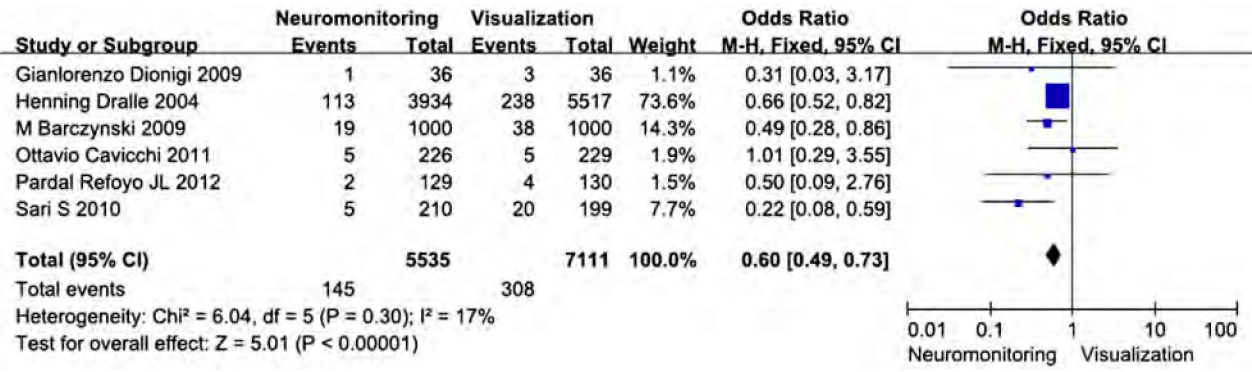


图 1 实时监测组与常规暴露组喉返神经暂时性损伤发生率的比较研究

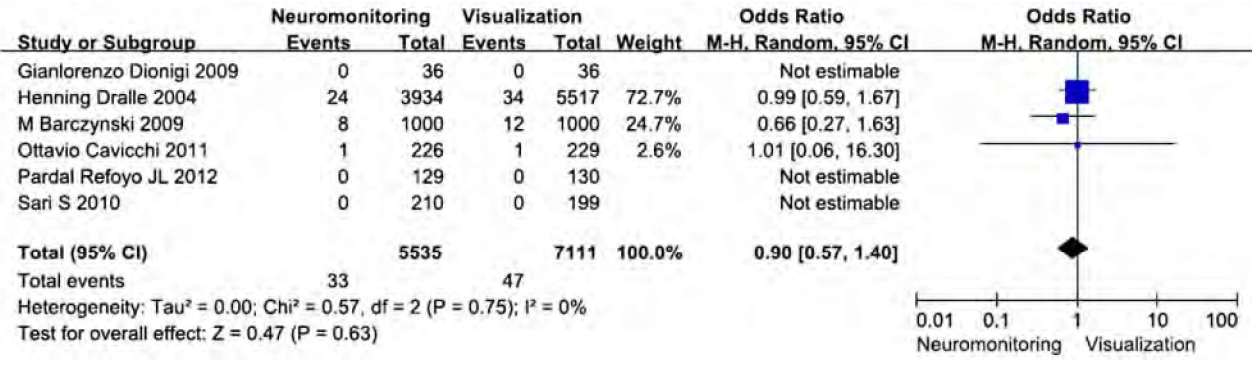


图 2 实时监测组与常规暴露组喉返神经永久性损伤发生率的比较研究

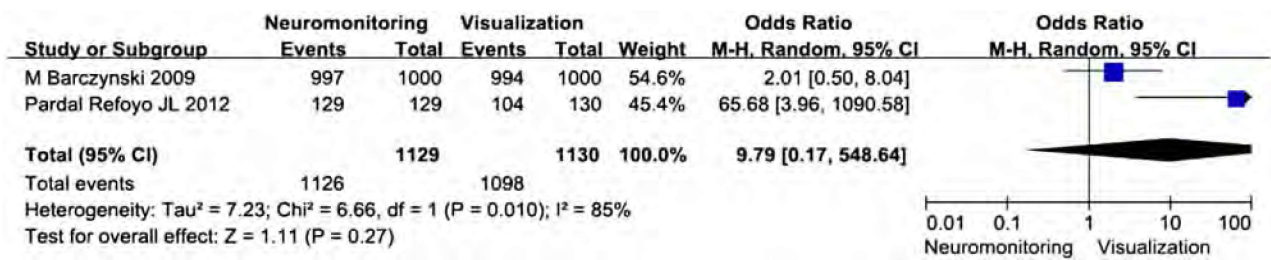


图 3 实时监测组与常规暴露组喉返神经识别率的比较研究

0.17~548.64, $P > 0.05$)。由于所有入组文献中只有两篇文章提供了喉返神经识别率的数据,可能存在由于数据丢失而导致的结果偏倚;实际临床应用中二者的差异性有待进一步实验证实。

3 讨论

喉返神经损伤是甲状腺手术中严重的并发症之一,甲状腺术中如何预防喉返神经损伤一直是甲状腺外科的热点问题。早在 1938 年,Lahey 等报道了甲状腺术中清晰显露喉返神经比未识别者损伤率明显减低。时至今日多数学者仍认为,喉返神经解剖变异较多,采用保护喉返神经解剖区的方法不可靠,只有术中先暴露喉返神经并在直视下加以保护后进行手术操作才能达到保护目的^[11-13]。但是对于甲状腺的再次手术,由于瘢痕粘连、解剖结构破坏难以辨认等原因,显露喉返神经显得较为困难,尤其对于非专科医生,往往在寻找喉返神经的过程中就损伤了喉返神经。为了进一步降低手术过程中对喉返神经的损伤,Flisberg 等(1969)最先将肌电图描记法用于术中监测和识别喉返神经。术中神经监测是利用刺激电极直接接触喉返神经,喉返神经传导电刺激入喉,支配声带肌产生肌电信号,记录电极接受电信号,再由监测仪记录信号并警示术者。利用术中神经监测可以定位和识别喉返神经,明确变异的神经,查找损伤点,预测术后神经功能恢复情况。

然而对于术中神经监测在实际应用中的效果与价值,学者们的态度却不完全一致。国内外均有报道对于有经验的甲状腺专科医生而言,在甲状腺的初次手术中,即使不借助神经监测仪也能熟练地显露喉返神经,将喉返神经损伤率降到最低限度^[5]。Barczyński 等^[8]认为术中神经监测不能降低喉返神经永久性损伤率,只能降低喉返神经暂时性损伤率。同年 Cavicchi 等^[4]报道在甲状腺初次手术中使用喉返神经监测仪并不能降低喉返神经损伤率,相反增加了外科医生对仪器的过度依赖。

本研究通过 Meta 的方法分析了近 10 年的相关临床试验研究,得出结论:甲状腺手术中喉返神经实时监测,能够降低喉返神经暂时性损伤的发生率,但不能降低喉返神经永久性损伤的发生率和提高喉返神经识别率。

喉返神经实时监测在甲状腺手术中确实能够起到降低手术风险与手术难度的作用,对于年轻医生的技能培养及成长能够起到很大的促进作用,对于基层医院实施甲状腺手术也有一定程度的辅助效果,其对于二次手术的患者也能够大大降低喉返神经损伤的概率。同时术中神经监测给患者及家属带来了心理上的安全感,术中形成的肌电图是手术成功的证据,一定程度上减少了医疗纠纷。但由于目前临床监测没有适合国人的最小监测电流刺激阈值,即使术中监测到改变的肌电信号,提示喉返神经损伤,但到底是喉返神经断裂、钳夹等哪种原因引起的损伤仍无法判定。此外,术中神经监测可受到麻醉、电干扰、机器故障等因素的影响,并不能做到 100%准确预测神经功能状态,因此并不推荐所有的甲状腺手术中都使用术中神经监测保护喉返神经。在实际操作中可参照 2013 年中国医师协会相关指南给出的术中喉返神经监测适应证^[14]: ①甲状腺肿物位于腺体背侧,可疑近期囊内出血或甲状腺癌者;②甲状腺功能亢进,术前超声提示腺体大且内部血供丰富者;③甲状腺恶性肿瘤需行颈部淋巴结清扫,尤其有中央组淋巴结肿大者;④甲状腺再次手术,解剖结构紊乱,组织粘连重者;⑤胸骨后甲状腺肿,巨大甲状腺肿物,考虑喉返神经有移位者;⑥术前影像学提示有内脏转位或锁骨下动脉变异,可疑非返性喉返神经者;⑦已有单侧声带麻痹,对侧腺叶需行手术治疗者;⑧需行甲状腺全切除术,特别是腔镜下手术;⑨喉返神经损伤后的修复手术;⑩甲状旁腺手术;⑪对音质、音调有特殊要求者及要求术中应用神经监测者。

参考文献

- [1] ZAKARIA H M, AL AWAD N A, AL KREEDES A S, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery[J]. Oman Med J, 2011, 26: 34-38.
- [2] RANDOLPH G W, DRALLE H, INTERNATIONAL INTRAOPERATIVE MONITORING STUDY GROUP, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement[J]. Laryngoscope, 2011, 121 Suppl 1: S1-16.

(下转第 1948 页)

- pyriform sinus cancer. Conservation surgery with immediate reconstruction [J]. *Laryngoscope*, 1960, 70: 1399—1417.
- [3] SAKURABA M, ASANO T, MIYAMOTO S, et al. Three-dimensional reconstruction of supraglottic structures after partial pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38: 408—413.
- [4] LEFEBVRE J L, ANDRY G, CHEVALIER D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891 [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 2708—2714.
- [5] 王建宏, 祁永发, 唐平章, 等. 梨状窝癌手术前后放疗与喉功能保全 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(7): 528—532.
- [6] 李文, 易雪莲, 杨柳, 等. 累及声门旁间隙的梨状窝癌的喉功能保存手术 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(5): 601—603.
- [7] 鄢丹桂, 张彬, 李德志, 等. 下咽后壁鳞状细胞癌患者喉功能保留及修复 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(7): 548—552.
- [8] 屠规益. 喉癌下咽癌现代理论与临床 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 86—89.
- [9] TAI S K, CHANG S Y. Contralateral hemilaryngotracheal flap reconstruction of the hypopharynx in pyriform carcinoma resection [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109 (2 Pt 1): 221—225.
- [10] CHU P Y, CHANG S Y. Reconstruction of circumferential pharyngoesophageal defects with laryngotracheal flap and pectoralis major myocutaneous flap [J]. *Head Neck*, 2002, 24: 933—939.
- [11] KATZENELL U, YEHESEKELI E, SEGAL S, et al. Hemilaryngeal flap for hypopharyngeal reconstruction in piriform sinus carcinoma [J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127: 4—7.
- [12] 徐伟, 吕正华, 杨哲, 等. 149 例下咽癌手术及术后放射治疗的预后分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(7): 533—538.
- [13] HRADA R, ISOBE K, WATANABE M, et al. The incidence and significance of retropharyngeal lymph node metastases in hypopharyngeal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42: 794—799.
- [14] 黄志刚. 下咽癌治疗中的喉功能保留策略 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(7): 529—531.

(收稿日期: 2014-08-09)

(上接第 1944 页)

- [3] PARDAL-REFOYO J L. Usefulness of neuromonitoring in thyroid surgery [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2012, 63: 355—363.
- [4] CAVICCHI O, CALICETI U, FERNANDEZ I J, et al. The value of neurostimulation and intraoperative nerve monitoring of inferior laryngeal nerve in thyroid surgery [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140: 866—870.
- [5] GONÇALVES FILHO J, KOWALSKI L P. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132: 490—494.
- [6] DRALLE H, SEKULLA C, HAERTING J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery [J]. *Surgery*, 2004, 136: 1310—1322.
- [7] SARI S, ERBİL Y, SÜMER A, et al. Evaluation of recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery [J]. *Int J Surg*, 2010, 8: 474—478.
- [8] BARCZYŃSKI M, KONTUREK A, CICHÓŃ S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy [J]. *Br J Surg*, 2009, 96: 240—246.
- [9] DIONIGI G, BONI L, ROVERA F, et al. Neuromonitoring and video-assisted thyroidectomy: a prospective, randomized case-control evaluation [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23: 996—1003.
- [10] CAVICCHI O, CALICETI U, FERNANDEZ I J, et al. Laryngeal neuromonitoring and neurostimulation versus neurostimulation alone in thyroid surgery: a randomized clinical trial [J]. *Head Neck*, 2012, 34: 141—145.
- [11] 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.
- [12] 刘连新, 武林枫, 刘冰, 等. 显露喉返神经的甲状腺手术 574 例 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(5): 340—342.
- [13] CANBAZ H, DIRLIK M, COLAK T, et al. Total thyroidectomy is safer with identification of recurrent laryngeal nerve [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9: 482—488.
- [14] 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 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(6): 470—474.

(收稿日期: 2014-07-29)