“小小”甲状旁腺的“大学问”

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003120

继发性甲状旁腺功能亢进手术治疗的现状及进展

田武国，汪玲俐，赵健洁
（陆军军医大学大坪医院乳腺甲状腺外科，重庆 40042）

【摘 要】慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患者由于长期维生素D缺乏、低钙血症和高磷血症刺激，常发生继发性甲状旁腺功能亢进（secondary hyperparathyroidism，SHPT），几乎所有CKD患者在开始透析后逐渐出现这种情况。SHPT是慢性肾衰竭患者最主要的死亡原因。目前药物治疗会随着病情发展，逐渐出现耐受，导致患者最终仍需要手术治疗。SHPT手术适用于内科药物无法控制的难治性SHPT，且影像检查发现甲状旁腺明显增大。SHPT的手术方式包括甲状旁腺次全切除术、甲状旁腺全切除+自体移植、甲状旁腺全切除术，但何种术式是治疗SHPT的最佳选择尚有争议。SHPT复发是最常见的术后并发症，目前可采用吲哚菁绿术中成像及术中甲状旁腺激素监测提高手术的成功率。总之，SHPT发病率高且预后差，在外科治疗方面还有许多问题有待进一步研究。

【关键词】慢性肾功能衰竭；继发性甲状旁腺功能亢进；手术治疗
【中图分类号】R581.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2022-09-14

Current situation and progress of surgical treatment for secondary parathyroidism

Tian Wuguo，*Wang Lingli*，*Zhao Jianjie*
（*Department of Breast and Thyroid Surgery*，*Daping Hospital*，*Army Medical University*）

【**Abstract**】Secondary hyperparathyroidism（SHPT） often occurs in patients with chronic renal disease（CKD） due to long-term vitamin D deficiency，hypocalcemia and hyperphosphatemia. Almost all CKD patients gradually develop this situation after dialysis. SHPT is the leading cause of death in patients with chronic renal failure. However，drug therapy is gradually tolerated with the development of the disease，leading to the need for surgical treatment. Surgery for SHPT is suitable for patients with refractory SHPT that cannot be controlled by medical drugs and whose parathyroid glands are significantly enlarged on imaging examination. The surgical methods include subtotal parathyroidectomy，total parathyroidectomy with autotransplantation，and total parathyroidectomy. However，the best choice for SHPT remains controversial. Recurrence of SHPT is the most common postoperative complication，Intraoperative imaging of indocyanine green and intraoperative para-thyroid hormone assay can be used to improve the surgery. In a word，SHPT has a high incidence and poor prognosis. There are still many problems in surgical treatment that need further study.

【**Key words**】chronic kidney disease；secondary hyperparathyroidism；surgery treatment

在过去几十年中，慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患病率逐年增加，已成为世界范围内最重要的慢性病之一。继发性甲状旁腺功能亢进（secondary hyperparathyroidism，SHPT）是慢性肾衰竭的常见并发症，是由于代谢紊乱所致低钙血症引起的甲状旁腺增生。SHPT患者常伴有严重的瘙痒、骨痛，甚至骨骼畸形、心血管异位钙化等症状，导致患者生活质量严重下降。尽管拟钙剂在疾病初期效果明显，但随着病情进展，会出现难以控制的高钙、高磷等一系列症状，严重影响患者预后，最终需要外科手术治疗。本文对SHPT的机制和药物治疗现状、手术适应证、手术方式、术中优化策略和术后管理进行综述。

作者介绍：田武国，Email：tianwuguogood@126.com，研究方向：乳腺、甲状腺基础及临床研究。
通信作者：赵健洁，Email：zhaozhuzhu@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81372060）；重庆市自然科学基金资助项目（编号：cstc2021jcyj-msxmX0222）；重庆市科卫联合医学科研课题资助项目（编号：2022MSXM045）。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0852.006.html（2022-11-15）

1 SHPT的机制和药物治疗现状

SHPT的发病机制相当复杂，具体机制目前尚不完全清楚。患者常伴有严重的代谢紊乱，如高血磷、骨化三醇缺乏、低钙血症。这是因为CKD患者有效肾单位数量大幅减少，近端肾小管1-α羟化酶活性明显下降，骨化三醇产生减少，从而导致患者出现低钙血症，继而引发SHPT。最新的机制研究提示，调磷素-成纤维细胞生长因子23（fibroblast growth factor 23，FGF23）在CKD和SHPT发生中起至关重要的作用。早期CKD患者中就能检测到FGF23升高，且这种变化趋势早于血磷和甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）的升高[1-2]。伴随FGF23增加，活性维生素D进一步减少，共同

导致维生素D介导的抑制PTH生成和促进肠道重吸收磷功能减弱[3]；最终，活性维生素D受体和钙敏感受体减少、骨骼对PTH的抵抗增强以及严重的高磷血症、低钙血症这些因素共同导致肾衰竭患者发展成为SHPT。

SHPT因最常见于CKD患者，也称肾性SHPT。随着透析技术的发展，尿毒症患者生存期延长，导致SHPT的发病率明显增加。研究数据表明，超过一半的3期、4期CKD患者和90%的终末期肾病患者伴有SHPT[4]。SHPT的主要症状包括骨痛、骨折、心肌病、血管和心脏瓣膜钙化以及其他不良临床影响，是慢性肾衰竭患者最主要的死亡病因，约占死亡总数的50%[4]。因此，正确的治疗方法对改善SHPT患者预后尤为重要。

在疾病早期阶段，SHPT可以通过药物治疗进行管理，常用的药物包括钙盐、维生素D复合物（如骨化三醇）、磷结合剂（如司维拉姆）、钙敏感受体激动剂（如西那卡塞）等。虽然药物治疗在疾病初期效果明显，可控制患者血钙，减少相关并发症。但随着病情发展，患者逐渐出现耐受，会出现难以控制的高钙、高磷等一系列症状，药物疗效越来越差。同时，口服药物也具有局限性和副作用，这些难治性SHPT仍需要手术治疗[5]。根据观察性研究和美国数据库，虽然SHPT患者术后30 d的死亡率为0.8%~3.1%，但从长远来看，手术治疗对患者而言利大于弊[6]。在一组PTH>649 pg/mL的SHPT患者中，手术后6个月就能观察到骨矿物质密度明显增加[7]。此外，在1项对接受透析且既往没有脆性骨折的患者进行的大型病例对照研究中，10年随访发现手术治疗明显降低髋部骨折风险（5.3% vs. 8.5%）[8]。对13项平均随访时间为4年的观察性研究的系统回顾显示，经手术治疗的SHPT患者全因死亡率下降28%，心血管死亡率下降37%[9]。目前SHPT在美国年手术率达5.4‰[10]。这些数据证实了大量SHPT患者对手术治疗的需求强烈，且手术能明显改善患者预后。

2 SHPT的手术适应证

在没有高水平循证研究的情况下，目前SHPT的手术指征尚无统一标准。2003年美国肾脏病基金会指南建议：在规范内科治疗的情况下，当全段甲状旁腺激素（intact parathyroid hormone，iPTH）>800 pg/mL，且伴有高磷血症和（或）高钙血症，应行手术治疗；如患者出现钙化防御情况，则iPTH>500 pg/mL可考虑手术[11]。日本透析学会2007年指南相对激进，建议iPTH>500 pg/mL且伴有高磷血症，即可行手术治疗。此外，如果患者相关症状较重，也应采取外科治疗[12]。2009年美国改善全球肾脏病预后组织的临床指南也推荐慢性肾病患者甲状旁腺切除术的适应证为：CKD 3~5期伴严重甲状旁腺功能亢进，且药物治疗无效的患者[13]。总之，SHPT患者治疗的核心目的是预防患者心血管并发症的发生和改善其预后，其手术指征总体原则是内科药物无法控制的难治性SHPT，并且有影像学证据证明甲状旁腺明显增大。

与原发性甲状旁腺功能亢进症一样，SHPT的诊断是一种生化诊断，不需要影像学证实。但影像学检查对手术治疗至关重要，直接关系到手术成功和减少术后复发。术前成像可以定位甲状旁腺，特别是异位甲状旁腺，从而有助于手术计划的制定和术前准备。甲状旁腺功能亢进症常用的成像方式包括超声、^{99m}Tc-MIBI双时相显像甲状旁腺显影和单光子发射计算机断层扫描/计算机体层成像（single-photon emission computed tomography，SPECT/CT）。其中SPECT/CT在SHPT中的敏感性（66% vs. 88%）高于其他定位方案，是首选的定位方法[14]。

3 SHPT的手术方式

目前，SHPT主流的手术方式有3种：①甲状旁腺次全切除术（subtotal parathyroidectomy，SPTX），即原位保留最小的结节状增生的甲状旁腺部分腺体（60 ~ 90 mg），切除其余增大的所有甲状旁腺组织；②甲状旁腺全切除（total parathyroidectomy without autotransplatation（tPTX）+自体移植（tPTX+AT），切除全部甲状旁腺组织，加胸锁乳突肌或非造瘘前臂位置自体甲状旁腺移植；③甲状旁腺全切除术（tPTX），切除全部甲状旁腺腺体，且不作自体移植。

甲状旁腺切除已开展近60年，由于缺乏大规模的随机对照试验依据，目前对于SHPT患者应该采用何种手术方式，国内外均无统一标准，并且没有强有力的循证医学证据支持何种术式是治疗SHPT的最佳选择，故临床实践中选择哪种术式仍有不同观点。

Yuan QQ等[15]认为sPTX是SHPT的可选术式，在其涉及的3 656名患者的荟萃分析中所述，sPTX组和tPTX+AT组之间的低钙血症发生率（16.6% vs. 18.1%；P=0.290）、复发率（9.2% vs. 7.1%；P=0.760）和再手术率（5.3% vs. 5.8%；P=0.660）无统计学差异。但SPTX术式的问题在于一旦SHPT术后复发，颈部再次手术难度大增，术后并发症极为常见。tPTX+AT常用的移植部位是胸锁乳突肌，即使术后复发需再次手术，因其无须增加手术切口，且手术探查定位方便、手术时间短，可能是目前治疗SHPT的第一选择[16]。更为激进的手术方法是TPTX，与tPTX+AT相比，Li CJ等[17]研究证实tPTX可以降低由于SHPT复发或持续而导致的再次手术风险，且手术时间短、手术损伤小，临床症状的改善及PTH和血钙的控制都好于TPTX+AT或SPTX。tPTX的问题在于术后甲状旁腺功能减退的发生率较高，可达17%。在充分治疗下，患者术后发生持续低钙血症及相关骨病的风险与其他手术方式并无差异[18]。

对于基础情况差、手术耐受力弱的SHPT患者，可以考虑进行热消融和化学消融。热消融是利用微波、射频或激光消融来诱导甲状旁腺热坏死。最近的1项荟萃分析显示，热消融（n=157）和PTX（n=169）术后低钙血症或声音嘶哑的风险没有差异，但是热消融组发生持续性或复发性甲状旁腺功能亢进的风险明显较高（10.5% vs. 3.3%）[19]。经皮乙醇注射化学消融甲状旁腺也已成功用于SHPT患者，无论是初治患者还是术后复发性或持续性SHPT患者，都可以考虑此方法。

4 SHPT的术后并发症

SHPT复发是术后常见的并发症。其定义是患者术后血清PTH先降至正常参考值上限的3倍以内，但在术后6个月以后又上升至300 ng/L以上，且患者再次出现骨痛、皮肤瘙痒等症状。SHPT患者初次手术无论采取什么手术方式，由于其肾功能衰竭持续存在，都有可能出现术后复发，常见原

因有移植物复发、甲状旁腺原位残留及异位甲状旁腺。SHPT复发需评估其危害与再手术风险的利弊关系，分析是移植物复发还是残留腺体亢进，并对颈、胸、移植部位进行影像学检查，进行功能性定位。李朋等[20]在术后随访时发现，如采用三角肌移植法，若移植侧与对侧的静脉检查PTH比值>2，说明SHPT复发原因是移植物复发，若PTH比值<2则考虑甲状旁腺原位残留或异位甲状旁腺，这就能鉴别术后复发原因，避免不必要的颈部探查，降低手术风险。为了减少患者术后复发痛苦，降低复发率最好的办法是预防。因此，术前充分准备，术中规范、精细地操作显得尤为重要。目前临床上尝试采用吲哚菁绿术中近红外荧光成像的方法帮助术中甲状旁腺定位，术中甲状旁腺激素((intraoperative parathyroid hormone assay，ioPTH)监测验证手术的效果，均可以提高手术成功率。

术后低血钙也是常见的术后并发症，特别需要关注的是永久性低钙血症和饥饿骨综合征（hungry bone syndrome，HBS）。术后低血钙可能造成患者口周感觉异常、四肢刺痛、腕足痉挛、严重肌肉痉挛和Chvostek/Trousseau征阳性等一系列症状。建议在手术后48~72 h内每4~6 h测量1次血钙水平，然后每天测量2次，直到稳定。美国改善全球肾脏病预后组织建议每天予以3次1~2 g碳酸钙以维持正常的血钙水平。在1项回顾性研究中，每天2次服用0.5 mg骨化三醇，持续5 d，可明显降低需要静脉注射的风险[21]。此外，接受透析的患者也可以考虑使用高钙透析液来帮助控制术后低钙。值得注意的是，低钙血症可能会持续数天至数月，很少持续超过1年[22]。

综上所述，本文总结了目前SHPT手术治疗现状。尽管内科治疗取得了长足进步，但仍有相当一部分患者有严重钙磷代谢紊乱，他们可能会从外科手术中受益，获得生活质量提升和寿命延长。但是，何种手术方式治疗SHPT最有效？如何避免术后持续性甲状旁腺功能亢进？怎样降低术后低钙血症发生？这些悬而未决的问题有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2010, 78(10): 975-980.

[2] Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S. Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism[J]. Endocrinology, 2011, 152(1): 4-10.

[3] Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease[J]. Exp Cell Res, 2012, 318(9): 1040-1048.

[4] Kim SM, Long J, Montez-Rath ME, et al. Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(7): 1260-1267.

[5] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters[J]. Kidney Int, 2017, 92(6): 1558.

[6] Sharma J, Raggi P, Kutner N, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy[J]. J Am Coll Surg, 2012, 214(4): 400-407.

[7] Chou FF, Chen JB, Lee CH, et al. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism[J]. Arch Surg, 2001, 136(9): 1064-1068.

[8] Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, et al. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(8): 2401-2407.

[9] Ma TL, Hung PH, Jong IC, et al. Parathyroidectomy is associated with reduced mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 639587.

[10] Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis[J]. World J Surg, 2009, 33(11): 2335-2342.

[11] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4 Suppl 3): S1-S201.

[12] Japanese Society for Dialysis Therapy Guideline Working Group. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2008, 12(6): 514-525.

[13] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2017, 7(3): e1.

[14] Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, et al. Pre-operative localisation of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2019, 9: 14634.

[15] Yuan QQ, Liao YQ, Zhou R, et al. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2019, 404(6): 669-679.

[16] Hou JZ, Shan HJ, Zhang YC, et al. Network Meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(2): 102370.

[17] Li CJ, Lv L, Wang HQ, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and Meta-analysis[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 678-687.

[18] Liu ME, Qiu NC, Zha SL, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Surg, 2017, 44: 353-362.

[19] Gong LF, Tang WG, Lu JK, et al. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: a Meta-analysis[J]. Int J Surg, 2019, 70: 13-18.

[20] 李 朋，梁 伟，姜 蕾，等. 手术治疗继发性甲状旁腺功能亢进25例临床分析[J]. 中国实用外科杂志，2015，35(2)：205-207.
Li P, Liang W, Jiang L, et al. Surgical treatment for secondary hyperparathyroidism: an analysis of 25 cases[J]. Chin J Pract Surg, 2015, 35(2): 205-207.

[21] Alsafran S, Sherman SK, Dahdaleh FS, et al. Preoperative calcitriol reduces postoperative intravenous calcium requirements and length of stay in parathyroidectomy for renal-origin hyperparathyroidism[J]. Surgery, 2019, 165(1): 151-157.

[22] Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(4): 250-255.

（责任编辑：唐秋姗）