

原发性甲状旁腺功能亢进的诊断及治疗

王鸿程, 陈炯

作者单位: 350007 福州,福建省第二人民医院甲状腺外科

作者简介: 王鸿程(1966-),男,医学博士,主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:甲状腺和甲状旁腺疾病的诊治。E-mail:wang-hc1966@163.com



王鸿程,医学博士,主任医师,副教授,福建中医药大学硕士研究生导师,福建省第二人民医院甲状腺外科科主任。美国哈佛大学麻省总医院及日本野口甲状腺专门病院访问学者,国际内分泌外科医师协会(IAES)会员。中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会甲状腺分会副主任委员,中国医师协会甲状腺消融治疗技术专家组副组长,中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤消融专家委员会委员,福建省中西医结合学会甲状腺病学分会主任委员,福建省医学会外科学分会甲状腺外科学组副组长,福建抗癌协会甲状腺肿瘤专业委员会常务委员。长期从事甲状腺及甲状旁腺疾病的临床诊治工作,在甲状腺结节超声诊断及穿刺活检细胞学检查方面积

累了丰富的临床经验。擅长甲状腺癌经典手术及全腔镜美容手术,甲状腺肿瘤微创消融手术。以甲状腺及甲状旁腺疾病的诊断治疗为主要研究方向,以项目负责人参与省级课题3项,并作为骨干参与多项国家及省部级课题的研究工作。

[摘要] 该文概述了原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT)的诊断和治疗。PHPT是高钙血症最常见的原因。在欧洲和北美地区,随着血清生化自动分析仪的出现,无症状型PHPT被诊断出来的病例越来越多。目前主要根据患者血钙及甲状旁腺激素(PTH)水平判定其是否有甲状旁腺功能亢进。术前准确定位有助于甲状腺病灶完整切除。术前定位常用的是超声检查和^{99m}Tc-MIBI核素显像。术中快速检测PTH水平可评估是否已准确、彻底切除了病变腺体,从而保证手术治疗的成功率。PHPT手术适应证包括:血清钙浓度高于正常上限超过1 mg/dl;骨折;肾结石;任何部位Z评分≤-2.5;年龄<50岁。对于不能手术、不接受手术及无症状的PHPT患者可选择药物治疗。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进; 高钙血症; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 582⁺.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)03-0252-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.03

Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism WANG Hong-cheng, CHEN Jiong. Department of Thyroid Surgery, the Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350007, China

[Abstract] This article summarizes the experience in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism(PHPT). PHPT is the most common cause of hypercalcemia. In countries where biochemical screening is routine, such as Europe and North America areas, asymptomatic PHPT is diagnosed as a common disease. Blood calcium and PTH should be a screen method for the patients suspected of having PHPT. Preoperation precise localization is helpful for the resection of pathological lesions. Ultrasound and ^{99m}Tc-MIBI SPECT have been the most common approaches to pre-operative localization. The use of intraoperative PTH measurements has given assurance about the likelihood of cure after removal of the single or multiply involved parathyroid tissues. PHPT should be recommended to those who meet any one of the criteria for surgery: hypercalcemia consistently >1 mg/dl above normal; fracture; renal stones; Z-score < -2.5 at any site; and age <50 years. In the patients who do not meet any criteria for surgery, a conservative approach with appropriate monitoring is acceptable.

[Key words] Hyperparathyroidism; Hypercalcemia; Diagnosis; Treatment

原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)是指由于甲状旁腺病变(肿瘤或增生)导致甲状旁腺素(PTH)合成及分泌过多,进而引起钙磷代谢异常,累及骨骼、泌尿系统的内分泌疾病。PHPT病理类型包括腺瘤、增生及癌肿,其中以甲状旁腺腺瘤最为常见,约占90.0%,往往为单腺体病变。近30年来,随着常规血钙检测的开展,PHPT的患病率明显增高^[1]。主要是中年人发病,高峰发病年龄是50~60岁,并且随着年龄增长,其患病率也逐渐升高;男女患者比例大约是1:3^[2]。由于甲状旁腺的体积较小,解剖位置相对不固定,给诊治带来一定的困难,故本文对PHPT的临床诊治策略进行论述。

1 PHPT的定性

大多数PHPT患者没有典型症状或体征,PHPT通常是在常规体检中发现血钙升高或治疗其他疾病时发现。临床症状以骨痛为最多,其次为乏力,泌尿系统结石也较为常见。部分患者可出现消化系统病变,如消化性溃疡和胰腺炎。体格检查通常无明显异常。颈部无肿块征象,异常的甲状旁腺通常不能触及,神经肌肉系统检查都是正常的。目前主要根据患者血钙及PTH水平判定其是否有甲状旁腺功能亢进^[3]。诊断PHPT需要排除其他引起高钙血症的疾病,主要是恶性肿瘤。恶性肿瘤导致的高钙血症常有临床症状,或常常为其晚期症状。再加上恶性肿瘤患者的PTH水平是受抑制的,故其与PHPT易于鉴别。对于有高钙血症且血PTH升高的患者应怀疑为PHPT。典型的PHPT患者血磷水平明显下降,但通常是处于正常低值。近端小管排酸能力受损,造成轻度高氯性酸中毒。因此,在准确检测PTH水平之前,血清氯离子升高伴有典型的氯磷比>33有助于诊断。2014年中华医学会颁布的《原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南》^[4]认为,根据骨骼、肾结石和高钙血症等临床表现,以及高钙血症和高PTH血症并存的情况即可做出PHPT的诊断。值得注意的是,血钙正常的PHPT占6%~8%,虽然血钙处于正常水平,但也会出现肾脏、骨骼、心血管的损害,严重影响患者的身体健康。要诊断血钙正常的PHPT必须排除甲状旁腺功能亢进的继发性因素,如高尿钙、肾功能不全和一些特殊类型的肝或胃肠疾病等,而且要检测维生素D水平,如有缺乏,应予以补充^[5,6]。

2 PHPT的术前定位检查

PHPT的术前定位检查包括多种非侵入性或侵入性检查方法。非侵入性检查包括彩超、CT、锝^{99m}标

记的甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc-MIBI)、磁共振等。侵入性检查包括细针穿刺抽吸活检(FNA)、选择性静脉采血血样分析等,通常用于再次手术时^[7,8]。

2.1 超声检查 超声检查是甲状旁腺功能亢进术前定位的有效手段。最常见的甲状旁腺腺瘤的声像图表现为低回声结节,呈椭圆形,也可呈双叶状或多叶状。其他异常包括甲状旁腺囊肿、较大的实性病变内含囊性成分、巨大腺瘤和钙化。甲状旁腺囊肿是薄壁无回声结节,其后方回声增强。较大的实性病变内含囊性成分表现为病变内含无回声区,其后方回声增强。巨大腺瘤是指病变超过3cm的腺瘤。钙化很少在甲状旁腺腺瘤中发现,表现为高回声和片状不连续的声影。超声检查的优点:价格低廉;不需要造影剂,也不需要接触射线;无创性;易于发现紧邻甲状腺的甲状旁腺;可以识别甲状腺的结节;可以引导穿刺活检。超声检查的不足:依赖操作者的主观判断;容易遗漏胸骨后、气管后、食管后和位置较深的甲状旁腺肿瘤;很难区分小淋巴结和较小的异常甲状旁腺。

2.2 核医学成像 目前核医学成像是准确的术前甲状旁腺定位方法之一。它安全,而且具有与超声检查相当甚至更好的敏感性和特异性。核素显像技术可以发现超声检查不能发现的甲状旁腺(如位于颈深部或颈后部或异位于胸廓内或纵隔内的甲状旁腺)。目前还没有甲状旁腺特定的放射性核素,这使得甲状旁腺很难单独显像。这个问题可以通过双核素减影成像技术来解决,最常用的是放射性碘和高锝酸盐。然而这在技术上很有挑战性,因为它要求患者在扫描过程中保持相同的位置,不然会出现运动伪影。^{99m}Tc-MIBI是目前应用最广泛的甲状旁腺显像示踪剂^[7]。甲氧基异丁基异腈(MIBI)是积聚在细胞线粒体中而不是在细胞内的钾池。甲状旁腺腺瘤细胞常具有很高的线粒体含量,因此导致MIBI的吸收增加。正常甲状腺组织细胞中线粒体含量较低,所以其MIBI的清除速度比甲状旁腺腺瘤快。因此可以通过利用MIBI的双期成像技术进行甲状旁腺显像,而不单纯依靠减影成像技术。MIBI显像技术也存在一些局限性,可出现假阳性和假阴性结果。一些甲状腺质硬结节(如Hurthle嗜酸性腺瘤结节)可导致假阳性的MIBI检查结果。MIBI扫描的假阴性结果发生在甲状旁腺腺瘤中嗜酸细胞计数较低时或MIBI在代谢增快早期即被清除时。目前认为,术前定位联合应用超声检查和MIBI核素扫描的敏感性最高,可提高微创甲状旁腺切除术的

成功率^[9]。我们在首次手术前就联合应用超声检查和 MIBI 核素扫描进行术前定位。如果两项检查结果一致,甲状旁腺腺瘤就能准确定位,手术方式可以选择区域探查或单侧探查。

2.3 CT 检查 CT 是一种非侵入性的成像技术,可用于定位异常的甲状旁腺。应用患者体外固定装备、静脉造影剂以及高分辨率 CT 可提高 CT 检查的敏感性。CT 检查易于定位异位的甲状旁腺(如前纵隔内或气管食管沟内的异位甲状旁腺)。CT 可以引导穿刺活检,与超声检查相比,受主观因素影响较少。CT 检查的缺点是成本高并具有放射性。增强扫描时依赖于甲状旁腺的血运。紧邻甲状腺的较小甲状旁腺很难发现。淋巴结、迂曲的血管或食管憩室可能会被误认为是甲状旁腺腺瘤。

2.4 FNA FNA 在区分甲状旁腺和非甲状旁腺组织时特异性较高。FNA 的细胞学的敏感性没有测量穿刺标本的 PTH 水平的敏感性高,这是因为在细胞学上容易将滤泡型甲状腺肿瘤误认为甲状旁腺组织。超声引导细针穿刺抽吸液 PTH 测定有助于确定病灶是否为甲状旁腺来源。联合穿刺细胞学评估和免疫组织化学染色可进一步提高诊断准确性^[8]。这为术前检查定位不清及 PHPT 复发需再次手术的患者提供了有效的术前定位诊断方法。

2.5 PTH 检测 选择性甲状腺静脉取血测 PTH 是一种有创性的 PHPT 定位检查手段。在不同部位(如甲状腺上、中、下静脉,胸腺静脉、椎静脉)分别取血,同时采集外周血作对照,以血 PTH 的峰值点反映病变甲状旁腺的位置,升高 1.5~2 倍则有意义^[10]。由于此项检查技术的成功需要经验丰富的放射科医师,而且检查费用昂贵、有放射性接触,随着无创性成像技术的不断完善,该方法现在已经很少用到了。

3 PHPT 的手术治疗

一般情况下,通过甲状旁腺切除术可以终止或稳定 PHPT 的大多数临床症状的进展,有症状的甲状旁腺功能亢进患者能从手术中获益,对此大多数学者都同意。有症状的 PHPT 患者具有明确的手术适应证,但是,对于无症状的 PHPT 患者是否适宜手术治疗还存在争议。2008 年举办的第三届“无症状型 PHPT 治疗进展共识大会”提出了最新的手术适应证标准。无症状型 PHPT 手术适应证包括:高钙血症的程度,血清钙浓度高于正常上限超过 1 mg/dl;肾功能不全,肾小球滤过率下降到 < 60 ml/min;骨密度降低,在 50 岁以上的男性或女性,腰椎、股骨颈、全髋或桡骨远端 Z 评分 ≤ -2.5;年龄 < 50 岁,

没有症状^[11]。目前 PHPT 的手术方式主要包括双侧颈部探查术、单侧颈部探查术和微创甲状旁腺切除术。双侧甲状旁腺探查术常被描述为常规的或传统的甲状旁腺切除术,其本质是检查双侧全部的甲状旁腺并适当切除有病变的腺体。双侧甲状旁腺探查术仍然是手术治疗 PHPT 的一个有机组成部分,对于一些适合的患者,仍然是一种理想的首次手术方案。这些患者包括:影像学检查提示多发病变;术前诊断为单发腺瘤时,切除腺瘤后术中 PTH 未下降;在术前影像学检查提示的位置未发现病变腺体;局部或单侧颈部探查时发现超过 1 个正常甲状旁腺。但是这种手术方式探查范围大、创伤大,并且增加了再次手术的难度。目前,标准的双侧颈部探查正逐渐被微创甲状旁腺切除术联合术中 PTH 检测所取代^[12]。自 21 世纪早期以来,影像引导下的微创甲状旁腺切除术就已成为治疗由孤立的甲状旁腺腺瘤所致 PHPT 患者可选择的手术方式。一旦诊断为 PHPT 且拟行微创甲状旁腺切除术,术前需行高分辨率影像学评估以定位肿瘤。目前主要运用 MIBI 或超声检查精确定位功能亢进的腺体,手术只切除病变腺体从而减少手术创伤^[13,14]。术中可通过检测 PTH 水平来评估是否已准确、彻底切除了病变腺体。与双侧颈部探查术相比,术中 PTH 监测指导下的甲状旁腺切除术治疗散发性 PHPT 安全、成功率高、创伤小、风险低,是治疗这类疾病的理想选择。目前业界公认“在病灶旁腺切除后 10 min,PTH 值较术前降低 50% 以上,说明病变旁腺已彻底切除”^[15,16]。当需要再次手术治疗时,获得之前所有的手术记录和病理检查报告并构建出一个疾病发展路线图是非常重要的^[11]。此时需要的术前定位检查可以从一系列的备选方案中选出,包括无创性的超声检查、MIBI 核素扫描、CT 或 MRI 检查,以及有创性的选择性静脉血样分析和 FNA 检查。针对再次手术,我们认为,得到两项一致的定位检查结果才能选择区域探查的手术方式。

4 PHPT 的药物治疗

4.1 不能手术或不接受手术的患者 对于不能手术、不接受手术及无症状的 PHPT 患者可选择药物治疗,旨在控制高钙血症、减少甲状旁腺功能亢进相关并发症。这些药物包括双膦酸盐、雌激素、选择性雌激素受体调节剂及拟钙剂等^[4]。双膦酸盐类药物抗重吸收剂,其效果总的来说是降低骨质转换。虽然其不直接影响 PTH 的分泌,可以降低血清钙和尿钙水平。阿屈膦酸盐已被广泛应用于治疗 PHPT。

在绝经后的 PHPT 女性患者中应用雌激素替代疗法后,常可见其血钙水平降低,而 PTH 水平无改变。骨密度检测发现,雌激素替代治疗能改善股骨颈和腰椎骨的密度。拟钙剂作用于甲状旁腺细胞的钙离子感受受体,可模拟细胞外钙离子的作用,可以导致受体活化进而抑制甲状旁腺细胞的功能。目前常用的拟钙剂是西那卡塞。虽然西那卡塞可以将血清钙水平降至正常,也可以使 PTH 水平下降,但西那卡塞不能使 PTH 水平降至正常范围。西那卡塞还可以降低难治性 PHPT 患者和不能手术的甲状旁腺癌患者的血钙水平。

4.2 术后药物治疗 成功的甲状旁腺探查手术后血钙水平会恢复正常,术后 48 h 降至最低点。切除了单个甲状旁腺腺瘤、未再探查其他甲状旁腺的患者可以在短暂留院观察后出院。行双侧广泛探查和正常甲状旁腺活检的患者其血钙水平下降可能很明显。如果甲状旁腺切除术后血钙水平降低或有低钙症状,应该予以口服药物治疗,通常是 3 g 钙剂分 3 次/d 服用。如有明显低钙或预期可能长时间低钙,可以加用维生素 D(0.25 μg, 1 次/d 或 2 次/d)。对于有严重低钙症状或严重低血钙值的患者,应先静脉补钙,直至口服补钙起效。

5 结语

PHPT 的发生是由于甲状旁腺自身过度分泌 PTH 从而引起血清钙水平升高,并导致全身多个系统出现损害,其中包括神经肌肉、消化道、心血管、关节及软组织、泌尿及骨骼系统。外科手术是治疗 PHPT 的重要手段,手术成败的关键在于术前精确定位,术中仅切除病变旁腺组织而保留正常旁腺组织。目前,标准的双侧颈部探查正逐渐被微创甲状旁腺切除术联合术中 PTH 检测所取代。PHPT 患者如出现严重高钙血症甚至高钙危象时需及时处理。对于不能手术或拒绝手术的患者可考虑药物治疗及长期随访。

参考文献

- 1 Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993 - 2001: an update on the changing epidemiology of the disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(1): 171 - 177.
- 2 王培松, 陈光. 2016 年美国内分泌外科医师协会原发性甲状旁腺功能亢进症管理指南解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(11): 1175 - 1179.

- 3 Fraser WD. Hyperparathyroidism[J]. *Lancet*, 2009, 374(9684): 145 - 158.
- 4 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7(3): 187 - 198.
- 5 Corbetta S. Normocalcemic Hyperparathyroidism [J]. *Front Horm Res*, 2019, 51: 23 - 39.
- 6 Varghese RT, Khasawneh K, Desikan RK, et al. Vitamin A and Hydrochlorothiazide Causing Severe Hypercalcemia in a Patient With Primary Hyperparathyroidism [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2019, 7: 1559678339.
- 7 Levine DS, Wiseman SM. Fusion imaging for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(3): 353 - 363.
- 8 Levy JM, Kandil E, Yau LC, et al. Can ultrasound be used as the primary screening modality for the localization of parathyroid disease prior to surgery for primary hyperparathyroidism? A review of 440 cases [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73(2): 116 - 120.
- 9 Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, et al. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2019, 101(2): 97 - 102.
- 10 Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT JR. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism; summary statement from the third international workshop [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 335 - 339.
- 11 (美) Gregory W. Randolph, 著. 田文, 姜可伟, 译. 甲状腺和甲状旁腺外科学[M]. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 8.
- 12 Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(10): 959 - 968.
- 13 van der Plas WY, Noltes ME, Schaeffers AWMA, et al. Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2017, 161: D1870.
- 14 Krausz MM, Younis O, Mahamid A, et al. MINIMALLY INVASIVE PARATHYROIDECTOMY (MIP) UNDER LOCAL ANESTHESIA FOR TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (PHPT) CAUSED BY A SINGLE ADENOMA [J]. *Harefuah*, 2017, 156(1): 14 - 18.
- 15 张爽, 代文杰. 原发性甲状旁腺功能亢进术中甲状旁腺激素检测的应用和进展 [J]. *临床外科杂志*, 2018, 26(6): 469 - 471.
- 16 张永兰, 王家东. 原发性甲状旁腺功能亢进术中甲状旁腺激素检测的应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(4): 190 - 192.

[收稿日期 2019-01-01] [本文编辑 韦所芬 吕文娟]