

# 手术治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的 多学科协作探讨

杨晓春<sup>1</sup>, 杨帆<sup>2</sup>, 李根<sup>1</sup>, 陈明岩<sup>2</sup>, 李红博<sup>1</sup>, 张晓暄<sup>1</sup>, 王平<sup>3</sup>

1. 吉林大学第四医院肾内科, 吉林 长春 130011; 2. 吉林大学第四医院普外一科, 吉林 长春 130011;  
3. 吉林大学第四医院电诊科, 吉林 长春 130011

**摘要:** **目的** 探索多学科协作进行甲状旁腺全切除术 (tPTX) 伴或不伴前臂移植, 治疗继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT) 的流程及效果, 评估手术治疗 SHPT 的有效性 & 安全性。**方法** 总结多学科协作流程。回顾性分析 2011 年 6 月至 2014 年 1 月因 SHPT 接受 tPTX 伴或不伴前臂移植的 39 患者的病例资料, 收集患者术前、术后全段甲状旁腺激素 (iPTH) 和生化 (血清钙、磷和碱性磷酸酶) 结果、术前及术后症状、术后并发症, 判断疗效。**结果** (1) 总结肾内科、电诊科、核医学科、耳鼻喉科、普外一科、麻醉科、ICU 等多学科协作的诊疗流程。(2) 术前检查: iPTH 中位数 2 217.00 (1 743.80 ~ 2 431.10) pg/ml; 血钙 (2.58 ± 0.13) mmol/L, 血磷 (2.17 ± 0.48) mmol/L, 碱性磷酸酶中位数 471.00 (254.00 ~ 957.50) U/L, Hb (112.0 ± 16.6) g/L。39 例患者颈部超声和 <sup>99</sup>Tc-甲氧基异丁基异腓 (MIBI) 扫描均证实有增大的甲状旁腺 1~4 枚, 11 例伴有甲状腺结节。(3) 全麻下 tPTX 31 例, tPTX + 前臂移植术 8 例, 伴甲状腺部分切除术 5 例, 甲状腺次全切除术 2 例, 甲状腺癌根治术 1 例。(4) 术后随访: 围手术期无死亡发生。术后患者的骨痛及瘙痒症状全部缓解, 肌无力、失眠和纳差症状快速改善。2 例患者发生喉返神经一过性损伤, 发生率为 5.1%。在术后持续静脉推注葡萄糖酸钙的情况下, 低钙血症发生率仅为 7.7% (3/39)。所有患者术后 iPTH 显著下降, 其中疗效判定为治愈 35 例, 持续性 SHPT 4 例 (有效 3 例, 无效 1 例)。手术成功率为 97.4%。术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年血清钙、血清磷水平均较术前显著降低 ( $P$  均 < 0.05)。术后 1 周碱性磷酸酶升至最高, 术后 1、3 个月回落。术后 1 d、1 周、1 个月 Hb 较术前下降 ( $P$  均 < 0.05)。**结论** 难治性 SHPT 患者应及时进行甲状旁腺切除术, 该手术安全有效, 可明显改善患者生存质量。多学科良好协作可顺畅医疗流程。在 SHPT 治疗的同时治疗甲状腺结节, 利于甲状腺癌的检出。

**关键词:** 甲状旁腺功能亢进症, 继发性; 甲状旁腺切除术; 多学科协作

**中图分类号:** R 653 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0757-04

伴随终末期肾病患者生存期不断延长, 肾脏替代治疗中远期并发症——继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 问题凸显。SHPT 是慢性肾脏病常见并发症之一, 是全身性疾病的一种, 尤其重要的是与心血管并发症有关, 高甲状旁腺素和高血磷是慢性肾脏病患者的重要死亡危险因素。通过充分透析、降低血磷、纠正低血钙和补充活性维生素 D 可以有效控制多数 SHPT 患者的病程进展, 但部分患者由于治疗不规范、持续高磷血症等因素进展为难治性 SHPT, 需要进行甲状旁腺全切除术 (total parathyroidectomy, tPTX)。我院自 2011 年 6 月开展 tPTX 伴或不伴前臂移植, 至 2014 年 1 月共治疗难治性 SHPT 39 例, 本文总结多学科协作流程、手术效果、安全性等。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析 2011 年 6 月至 2014 年 1 月在我院因 SHPT 接受 tPTX 伴或不伴前臂移植治疗的 39 例患者住院后检查治疗流程及病例资料。这些患者全部诊断为慢性肾衰竭尿毒症期, 慢性肾脏病 5 期, 维持性血液透析。其中来自其他医院的患者 32 例, 我院患者 7 例, 男 20 例, 女 19 例; 平均年龄 (44.8 ± 11.9) 岁; 透析龄 60 ~ 108 个月, 平均 84 个月。所有患者临床表现均有不同程度的骨痛、关节疼痛、身高变矮、皮肤瘙痒, 伴肌无力、失眠、纳差等, 自发性骨折 3 例, 皮肤转移性钙化 2 例, Sagliker 综合征 1 例。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 总结多学科协作流程。

**1.2.2 术前准备** 由肾内科提请检验科、放射线科、电诊科、耳鼻喉科, 完成血常规、生化、肝功、凝血常规、感染性标志物全项、甲状旁腺激素 (iPTH)、胸部

正侧位 DR 片、心电图、心脏彩超 + EF 值、甲状旁腺及甲状腺彩超、声带检查等。术前 3 d 开始预防性补充骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}$  和碳酸钙 1.5 g, 每日各 3 次。术前 2 d 转入普外一科病房。术前 1 d 常规予患者充分血液透析 1 次。手术当天由麻醉科留置锁骨下静脉或颈内静脉导管, 留作术后经中心静脉持续匀速泵注葡萄糖酸钙备用, 避免葡萄糖酸钙外渗造成的皮肤坏死。

1.2.3 手术指征及方法 手术指征: (1) 药物治疗无效的严重甲状旁腺功能亢进; (2) iPTH 持续  $> 800 \text{ pg/ml}$ ; (3) 药物治疗无效的持续性高钙和/或高磷血症; (4) 具备至少 1 枚甲状旁腺增大的影像学证据, 如高频彩色超声显示甲状旁腺增大, 直径  $> 1 \text{ cm}$  并且有丰富的血流; (5) 以往对活性维生素 D 及其类似物药物治疗抵抗。手术方法为甲状旁腺全切伴或不伴前臂移植术, 如同时伴有甲状腺结节则根据术中快速病理结果采取相应甲状腺切除术式。

1.2.4 术后管理 术后转到 ICU 病房, 急检血钙、血钾, 同时根据 SHPT 及术后低血钙的严重程度予静脉补充钙剂: 一般以  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  元素钙的速度静脉微量泵持续注射 10% 葡萄糖酸钙注射液, 以后每 6 h 急检血钙、血钾, 直至术后第 2 天转回肾内科病房。术后 6 h 开始口服碳酸钙 4.5 g/d (元素钙 1.8 g/d), 如血钙  $< 1.8 \text{ mmol/L}$  或出现疑似低钙血症的症状时, 立即静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 并调整泵注速度, 直至血钙  $> 1.8 \text{ mmol/L}$ ; 活性维生素 D 应用骨化三醇口服制剂, 根据术前碱性磷酸酶、iPTH 水平制定初始剂量,  $2.25 \sim 6 \mu\text{g/d}$ ; 同时嘱患者高钙、高磷饮食; 血液透析时使用钙浓度  $1.75 \text{ mmol/L}$  的透析液。第 1 周内, 每日监测 2 次血钙、血钾, 每日监测 1 次血磷; 如血钙  $> 2.8 \text{ mmol/L}$ , 停止静脉补钙。低钙血症诊断标准为血钙  $< 2.1 \text{ mmol/L}$ 。术后第 1 天、第 2 天予患者无肝素血液透析, 术后第 4 天予低分子肝素抗凝的血液透析。

1.2.5 观察指标 采用自身对照的方法, 收集患者术前、术后 iPTH、血清钙、磷和碱性磷酸酶 (ALP) 和血红蛋白 (Hb) 结果、术前症状及术后症状是否缓解、术后并发症等, 判断疗效。iPTH 疗效判定: 术后 1 周内全段 iPTH  $< 150 \text{ pg/ml}$  为治愈;  $150 \sim 300 \text{ pg/ml}$  为显效;  $301 \sim 500 \text{ pg/ml}$  为有效;  $> 500 \text{ pg/ml}$  为无效。术后 iPTH  $> 150 \text{ pg/ml}$  定义为持续性 SHPT<sup>[1]</sup>。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据, 正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多个时间点的比较采用重复测量的方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验, 不符合正态分布时取中位数 (四分位间距) 表示,

以 Wilcoxon 带符号秩检验进行统计学处理; 计数资料采用描述性统计。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 多学科协作的流程 具体如下: (1) 患者入住肾内科, 经电诊科行甲状旁腺及甲状腺彩超检查, 发现甲状旁腺肿大及甲状腺结节; (2) 然后在核医学科行 iPTH 水平测定、甲氧基异丁基异腈 (MIBI) 扫描、骨密度检查, 发现功能亢进或异位的甲状旁腺、肾性骨病严重程度; (3) 肾内科医生结合钙、磷、ALP 及既往活性维生素 D 治疗反应, 综合评估一般状态、心肺功能, 明确是否手术适应证、有无手术禁忌证; (4) 符合手术适应证而无禁忌证的患者经耳鼻喉科检查是否存在声带异常; (5) 然后转入普外一科进行 iPTH 手术; (6) 术前由麻醉科医生在手术室留置锁骨下静脉或颈内静脉导管, 以备术后持续匀速静脉泵注葡萄糖酸钙, 防止葡萄糖酸钙外渗引起皮肤坏死; (7) 术后立即转到 ICU 科监护; (8) 1 d 后转回肾内科继续进行低钙血症、感染、贫血等术后并发症的防治。

2.2 患者术前、术后不同阶段的钙、磷、ALP、iPTH 和 Hb 水平比较 所有患者术后 iPTH 显著下降, 其中疗效判定为治愈 35 例, 持续性 SHPT 4 例 (有效 3 例, 无效 1 例), 按照术后 iPTH 水平判定手术成功率为 97.4%。术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年钙、磷水平均较术前显著降低 ( $P$  均  $< 0.05$ )。ALP 水平术后 1 周升至最高, 术后 1、3 个月 ALP 回落。术后 1 d、1 周、1 个月 Hb 较术前下降 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 术后 3 个月开始回升。见表 1。

2.3 患者颈部超声和 <sup>99</sup>Tc-MIBI 扫描结果 39 例颈部超声和 <sup>99</sup>Tc-MIBI 扫描均证实有增大的甲状旁腺 1~4 枚, 11 例伴有甲状腺结节。全麻下行 iPTH 31 例、iPTH + 前臂移植术 8 例、伴甲状腺部分切除术 5 例, 甲状腺次全切除术 2 例, 甲状腺癌根治术 1 例。共切除甲状旁腺 143 枚。术后病理诊断: 甲状旁腺腺瘤、甲状旁腺结节状增生、甲状旁腺增生, 部分伴囊性变、出血、坏死、钙化; 结节性甲状腺肿, 部分伴上皮乳头样增生、囊性变、钙化、灶性淋巴细胞性甲状腺炎等; 甲状腺髓样癌。

2.4 术后并发症情况 术后随访围手术期无死亡发生。术后患者的骨痛、关节疼痛及瘙痒症状全部缓解, 肌无力、失眠和纳差症状快速改善。2 例患者发生喉返神经一过性损伤, 表现为声音嘶哑, 发生率为 5.1%。在术后持续静脉注射葡萄糖酸钙的情况下, 低钙血症发生率仅为 7.7% (3/39), 没有发生症状性低钙血症。

表 1 术前、术后第 1 天、术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年 Ca、Pi、ALP、iPTH、Hb 的变化 (n = 39)

| 时点      | 钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | 磷 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | ALP (U/L)                             | iPTH [pg/ml, M(P <sub>25</sub> ~ P <sub>75</sub> )] | Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ ) |
|---------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------|
| 术前      | 2.58 ± 0.13                  | 2.17 ± 0.48                  | 471.00(254.00 ~ 957.50)               | 2217.00(1743.80 ~ 2431.10)                          | 112.0 ± 16.6               |
| 术后 1 d  | 2.37 ± 0.24 <sup>a</sup>     | 1.56 ± 0.47 <sup>a</sup>     | 460.00(257.00 ~ 838.00) <sup>a</sup>  | 20.30( 3.00 ~ 59.60) <sup>a</sup>                   | 109.0 ± 18.3 <sup>a</sup>  |
| 术后 1 周  | 2.37 ± 0.18 <sup>a</sup>     | 1.06 ± 0.39 <sup>a</sup>     | 675.00(320.25 ~ 1801.50) <sup>a</sup> | 4.30( 0.53 ~ 30.83) <sup>a</sup>                    | 98.7 ± 17.1 <sup>a</sup>   |
| 术后 1 个月 | 2.47 ± 0.25 <sup>a</sup>     | 1.01 ± 0.44 <sup>a</sup>     | 427.00(210.00 ~ 900.00) <sup>a</sup>  | 10.20( 0.10 ~ 38.90) <sup>a</sup>                   | 108.3 ± 17.0 <sup>a</sup>  |
| 术后 3 个月 | 2.43 ± 0.26 <sup>a</sup>     | 1.32 ± 0.46 <sup>a</sup>     | 198.00(164.50 ~ 315.00) <sup>a</sup>  | 10.00( 0.10 ~ 64.50) <sup>a</sup>                   | 116.6 ± 19.5               |
| 术后 6 个月 | 2.34 ± 0.26 <sup>ab</sup>    | 1.54 ± 0.43 <sup>ab</sup>    | 168.50( 96.00 ~ 235.00) <sup>a</sup>  | 20.00( 2.10 ~ 143.20) <sup>a</sup>                  | 121.3 ± 18.4               |
| 术后 1 年  | 2.28 ± 0.21 <sup>ab</sup>    | 1.80 ± 0.38 <sup>ab</sup>    | 119.00(111.00 ~ 180.00) <sup>a</sup>  | 36.50( 5.00 ~ 195.00) <sup>a</sup>                  | 113.2 ± 13.8               |

注:与术前比较,<sup>a</sup>P < 0.05;与术后 3 个月比较,<sup>b</sup>P < 0.05。

### 3 讨论

SHPT 在透析治疗的慢性肾衰竭患者中普遍存在。高 iPTH 水平可引起钙磷代谢紊乱、纤维性骨炎、血管及软组织钙化,增加心血管病死率和全因病死率<sup>[2]</sup>。严重者全身表现为骨痛难忍,肌腱断裂和骨折,皮肤瘙痒,睡眠障碍<sup>[3]</sup>,心功能不全,外周动脉闭塞等,还出现退缩人综合征和 Sagliker 综合征,不但导致生存质量的下降,还影响透析患者的寿命,具有致残性及致死性。

难治性 SHPT 患者的甲状旁腺增生非常明显,经过纠正钙磷代谢紊乱、活性维生素 D 等药物、拟钙剂药物治疗不能改善和控制慢性肾脏病矿物质与骨代谢紊乱 (CKD-MBD) 患者的病情 (即药物治疗抵抗) 时,需要采用甲状旁腺切除术 (PTX) 治疗<sup>[4-5]</sup>。文献报道, iPTH 加自体前臂移植能有效治疗 SHPT<sup>[6]</sup>。PTX 能改善 SHPT 患者的生存<sup>[7]</sup>。但也有研究表明,PTX 与出院后 30 d 及术后 1 年后病死率显著相关,知晓这些临床事件将有助于做出基于证据的 PTX 的风险/获益决策<sup>[8]</sup>。目前国内针对难治性 SHPT 的治疗仍以 PTX 为主。但这些患者长期肾脏替代治疗,整体状态已经很差,心功能不全、高血压、贫血、营养不良等并存,大大增加麻醉及手术风险。除肾内科外,其他学科对 SHPT 患者的外科治疗往往采取保守或退缩的态度。为改善 SHPT 患者的生存质量及生存率,提高手术相关的医疗安全,我科争取了多学科协作,并理顺流程,既为患者解决了病痛,又能够最大限度保障围手术期的医疗安全。

对经验丰富的普外科医生的技术要求是术中必须将甲状旁腺全部找到和完整切除,才能实现最佳的手术效果。所以术前由电诊科行甲状旁腺及甲状腺彩超检查,核医学科行 MIBI 扫描发现甲状旁腺肿大、异位甲状旁腺及甲状腺结节,普外科医生陪同患者复检甲状旁腺彩超,为术中的准确定位提供了必要的影像学支持。结合患者的 iPTH、ALP 水平,可以判断患者的骨转运状态,为术后预防低血钙的治疗方案及疗

程提供依据。耳鼻喉科检查声带能够确定患者基础的声带情况,有利于判断术后声带损伤的并发症; iPTH 手术后立即转 ICU 科监护,可以在有重症监护、呼吸机的情况下,保障患者麻醉苏醒后不能脱机、高血压等不稳定状态的及时稳定和纠正。术后 1 d 患者情况相对平稳后转回肾内科,由肾脏病专业医生对患者继续进行低钙血症、呼吸道感染、贫血等术后并发症的系统治疗。

本研究的手术成功率为 97.4%,与姚力等<sup>[9]</sup>报道手术总体成功率达 97% 相近,证实 iPTH 是一种安全有效的手术。无效的 1 例患者为 2011 年 5 月首次 PTX + 前臂移植治疗,14 个月后因种植再发而行二次手术。

SHPT 患者行 PTX 后主要并发症为低钙血症。骨饥饿综合征被定义为 PTX 后需要静脉补钙控制的血清钙水平<sup>[10]</sup>,发生率为 95%<sup>[11]</sup>。早期术后低钙血症的发生与 SHPT 患者的年龄、术前血清钙的水平、ALP 和白蛋白呈正相关<sup>[12]</sup>。鉴于骨饥饿综合征的高发生率,为预防严重低钙血症的发生,我们结合患者术前 ALP 水平,对本文 39 例患者术后采取了静脉泵注葡萄糖酸钙的措施,并加强监测,逐渐减量,有效预防了症状性低血钙的发生。临床观察到术后 1~3 个月易发生高钙血症,提示骨化三醇和钙剂在此阶段应及时减量。

研究显示,术后 1 个月出现明显低磷血症,与 Florescu 等<sup>[13]</sup>的文献报道不同。分析低磷血症与骨饥饿综合征、高钙血症有关,增加食物中磷的摄入、平衡血钙后逐步纠正。术后 6 个月再次出现高磷血症,与终末期肾病磷排泄减少有关,提示应开始降磷治疗。术后 1 周贫血加重,与术中失血、术后感染、炎症状态、钠水潴留等有关,应针对性治疗。

ALP 的产生是成骨细胞从增殖转向分化成熟的早期标志<sup>[14]</sup>,血清 ALP 被广泛用来衡量成骨细胞的活性程度。术前血清 ALP 是术后早期发生低钙血症的预测因素<sup>[15]</sup>。患者术前 ALP 明显升高,术后 1 d ALP 较术前下降,与破骨细胞功能随着 iPTH 的骤降

最先受到强烈的抑制<sup>[16]</sup>、骨高转运状态突然停止有关;术后 1 周时 ALP 水平又较术前明显升高,与文献报道有所不同<sup>[9]</sup>。分析与 PTH 对成骨细胞分化的抑制作用减弱<sup>[17]</sup>、有更多的成骨细胞分化成熟,即骨饥饿综合征时成骨细胞活性增强,合成和分泌 ALP 增多有关。术后 12 个月 ALP 全部恢复正常。

综上所述,难治性 SHPT 患者应及时进行 PTX,该手术安全有效,可明显改善患者生存质量。多学科良好协作可顺畅医疗流程。在 SHPT 治疗的同时治疗甲状腺结节,可以检出多种甲状腺疾病,也有利于甲状腺癌的检出和早期治疗。

#### 参考文献

- [1] 张凌,姚力,花瞻,等. 甲状旁腺全切除术治疗 10 例 Sagliker 综合征疗效评估[J]. 中华内科杂志,2011,50(7):562-567.
- [2] Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRD Swaves 1, 3, and 4 study [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(6):1788-1793.
- [3] Chou FF, Lee CH, Chen JB, et al. Sleep disturbances before and after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. Surgery, 2005, 137(4):426-430.
- [4] Conzo G, Della Pietra C, Tartaglia E, et al. Long-term function of parathyroid subcutaneous autoimplantation after presumed total parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism. A clinical retrospective study [J]. Int J Surg, 2014, 12 Suppl 1: S165-S169.
- [5] Coulston JE, Egan R, Willis E, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism [J]. Br J Surg, 2010, 97(11):1674-1679.
- [6] 李海明,顾勇,薛骏,等. 甲状旁腺全切除加前臂移植治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进 [J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(4):197-200.
- [7] Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e68870.
- [8] Ishani A, Liu J, Wetmore JB, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 90-97.
- [9] 姚力,张凌,刘鹏,等. 甲状旁腺切除术治疗难治性甲状旁腺功能亢进症 89 例疗效评价 [J]. 中国血液净化,2009,8(8):431-436.
- [10] Latus J, Roesel M, Fritz P, et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013, 6:131-137.
- [11] Torer N, Torun D, Torer N, et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Transplant Proc, 2009, 41(9):3642-3646.
- [12] Hamouda M, Dhia NB, Aloui S, et al. Predictors of early post-operative hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(6):1165-1169.
- [13] Florescu MC, Islam KM, Plumb TJ, et al. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2014, 7:183-190.
- [14] Dost P, Ten Cate WJ, Wiemann M. Osteoblast-like cell cultures from human stapes [J]. Acta Otolaryngol, 2002, 122(8):836-840.
- [15] Sun L, He X, Liu T. Preoperative serum alkaline phosphatase: a predictive factor for early hypocalcaemia following parathyroidectomy of primary hyperparathyroidism [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(18):3259-3264.
- [16] 郑振峰. 破骨细胞的发生和骨代谢的分子调控研究新进展 [J]. 中国骨质疏松杂志,2004,10(4):510-513,516.
- [17] Bringhurst FR, Potts JT Jr. Bone collagen synthesis in vitro: structure/activity relations among parathyroid hormone fragments and analogs [J]. Endocrinology, 1981, 108(1):103-108.

收稿日期:2015-02-09 修回日期:2015-03-12 编辑:王宇