

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002533

治疗和延长方案治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的研究情况

周巧雅, 彭 惠

(重庆医科大学附属第一医院眼科、眼科学重庆市重点实验室、重庆市眼科研究所, 重庆 400016)

【摘 要】新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)是一种以脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成为特征的致盲性眼病, 抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗已成为 nAMD 的一线治疗并在保存、提高视力方面取得明确效果。目前对于抗 VEGF 药物治疗注药方案尚无定论, 国内外主要使用的方案有固定间隔方案、PRN 方案及治疗和延长(treat and extend, T & E)方案。近年来, 大量研究表明 T & E 方案在保证患者视觉收益和减少注药次数方面具有优越性, 受到较多学者的推荐, 但具体注药次数及视觉收益仍需进一步研究。本综述总结了近年来各类抗 VEGF 药物以 T & E 方案治疗 nAMD 的研究情况, 希望对临床治疗有一定参考作用。

【关键词】新生血管性年龄相关性黄斑变性; 血管内皮生长因子; 治疗和延长方案

【中图分类号】R774

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-05

Overview of treatment of neovascular age-related macular degeneration by applying treat and extend regimen

Zhou Qiaoya, Peng Hui

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/ Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology/Chongqing Eye Institute)

【Abstract】Neovascular age-related macular degeneration(nAMD) is an ocular disease causing blind, characterized by choroidal neovascularization(CNV). Anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) therapy has become the first-line treatment of nAMD and gains good therapeutic effects on improving and maintaining eyesight. At present, the frequency of anti-VEGF therapy is not unanimous, but main therapeutic strategies at home and abroad contain monthly and bimonthly fixed treatment, PRN regimen, treat and extend(T & E) regimen. In recent years, studies have found that T & E regimen shows the superiority in guaranteeing visual benefits and reducing injections, which is recommended by experts recently. However, the therapeutic effect and frequency still need to be studied. This review summarized the recent updates on T & E regimen among various anti-VEGF agents for the treatment of nAMD, hoping to supply a reference for clinical treatment.

【Key words】neovascular age-related macular degeneration; vascular endothelial growth factor; treat and extend regimen

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)分为干性 AMD 和湿性 AMD, 湿性 AMD 又称新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD), 是造成全球 50 岁以上人群视力严重丧失的重要原因之一^[1]。AMD 在中国发达城市中发病率高达 15.5%^[2], 其中 nAMD 患者占 20%^[3]。nAMD 临床特点为黄斑区出血、渗出、色素上皮脱离, 主要病理特点为脉络膜新生血管

(choroidal neovascularization, CNV)形成^[4]。CNV 引起的视力丧失占总 AMD 患者的 90%^[3]。由此可见其对 50 岁以上人群视力的危害性。

nAMD 治疗包括经瞳孔温热疗法、泛光栅光凝、光动力疗法、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗等。实验和临床证据表明, VEGF 是 CNV 形成的关键因素^[5], 眼内注射抗 VEGF 药物靶向治疗已成为治疗 nAMD 的一线选择^[6-7], 同非抗 VEGF 药物治疗相比在改善视力方面显现出一定优越性, 但频繁注射、频繁随访、治疗成本高、视觉收益不够完美仍是目前所面临的严峻问题。近年来, 国内外趋向推荐使用治疗和延长(treat and extend, T & E)方案进行个体化治疗, 以求最大限度平衡抗

作者介绍: 周巧雅, Email: 1072164166@qq.com,

研究方向: 眼底病、眼外伤。

通信作者: 彭 惠, Email: peng9@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81670881)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1703.034.html>

(2020-06-11)

VEGF 药物治疗的经济负担、随访负担、眼内注射风险和视觉收益。目前国内对 T & E 方案治疗的现有研究不足,尤其是融合蛋白类药物关于该方案的研究,因此值得关注。

1 常用抗 VEGF 药物及作用机制

VEGF 通过与其受体 VEGFR 结合,直接作用于细胞或联合旁分泌途径调控血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,促进血管新生,最终导致眼底新生血管渗漏出血,严重危害患者视功能^[8-9]。VEGF 包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和胎盘生长因子(placenta growth factor, PIGF),其中 VEGF-A 尤其是其亚型 VEGF165 在 CNV 形成中发挥关键作用^[10],VEGF-B、VEGF-C^[11]、PIGF^[12]也在 CNV 形成中起重要作用。目前用以治疗 nAMD 的抗 VEGF 药物主要包括贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普等^[9]。贝伐单抗为全长人源化单克隆抗体,雷珠单抗是人源化单克隆抗体 Fab 片段,2 种药物均可特异性结合 VEGF-A 的所有亚型^[13-14],抑制其与 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合,阻止 CNV 生成。阿柏西普是一种包含 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的融合蛋白,结合位点相对较广,可结合 VEGF-A、VEGF-B、PIGF 所有亚型^[15]。康柏西普作为我国首个自主研发的人源化 VEGF 受体融合蛋白,结合位点更广,对 VEGF 亲和力高,可结合 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 PIGF 的所有亚型,在玻璃体中半衰期较长^[16]。以上 4 种药物治疗 nAMD 的安全性及有效性均已被证实并在临床大量使用^[17-22],但贝伐单抗和雷珠单抗相比引起全身并发症如心肌梗死、中风等的风险相对较大^[23],现已减少使用。

2 抗 VEGF 药物治疗 nAMD 不同给药方案的优劣

2.1 固定间隔给药视力改善稳定但注药频繁

每个月或每 2 个月治疗一次,MARINA 试验^[24]和 ANCHOR 试验^[25]为经典的每个月注射抗 VEGF 药物治疗试验,均发现该给药模式可以明显改善患者视力,并发现抗 VEGF 药物治疗较非抗 VEGF 药物治疗在保存视力方面有优越性。Peden MC 等^[26]回顾性分析了以固定间隔进行抗 VEGF 药物治疗并且总治疗时间超过 5 年的 119 只 nAMD 患眼,发现治疗 5 年、6 年、7 年时最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)分别改善+14 个字母($P<0.05$)、+12.2 个字母($P<0.05$)、+12.1 个字母($P<0.05$),平均每年注射 10.5 次。这说明固定间隔给药在长远治疗中可取得良好的效果。但此方案不仅需要患者频繁随访和治疗,还可能增加眼内感染的风险,增加患者心理负担。

2.2 PRN 方案注药次数少但长远视力改善不佳

每个月 1 次注药,连续 3 次核心注射后,根据患者眼部病情是否稳定决定是否再次注射,评估是否稳定的标准包括 BCVA、光学相干断层扫描(optical coherence tomography,

OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)/吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)等,如 OCT 显示黄斑区液体增多或渗出重新出现,需要再次或重新开始注射。SEVEN-UP 研究^[27]结果表明,当患者退出 MARINA 试验或 ANCHOR 试验,使用 PRN 方案进行长期随访时平均视力逐渐下降。HARBOR 试验^[28]、CATT 试验^[29]结果证实,在长远治疗中,PRN 方案视力结果比每个月治疗视力结果差。Haddad WM 等^[30]随访 PRN 方案治疗的 132 只 nAMD 患眼 7.75 年,发现有 63% 的患眼进入缓解期(连续 12 个月没有治疗),但其中 51% 出现复发,并且视力在初始视力改善水平以下。PRN 方案可为患者带来视觉收益,但在维持患者长远视力方面仍存在不足,并且需要患者每个月随访。实际情况中较难实现大多数患者每个月随访。因此制定一个恰当的抗 VEGF 药物治疗方案是一个重要的任务。

2.3 T & E 方案更为个性化但仍面临无限期治疗

每个月 1 次注药,连续 3 次核心注射治疗,若 OCT 提示黄斑病灶稳定(黄斑区液体无增多或新增渗出),则在第 3 次注药后的第 4 周开始,每次随访、治疗的时间间隔延长 1~2 周,若病灶不稳定则间隔缩短 1~2 周,通常治疗间隔不超过 12 周并且不低于 4 周。Hatz K^[31]、Cohen SY^[32]等的研究认为,将 PRN 方案转换为 T & E 方案治疗后就诊次数减少,视功能同样得到改善。T & E 方案是更为个性化的治疗方案。它有机会既避免每个月给药减轻患者负担和减少眼内注射感染风险,又同时保持固定给药的视觉收益。对于治疗间隔可达 10~12 周的患者,Adrean SD 等^[33]提出了 T & E 方案的变体——治疗延长停止(treat extend stop, TES)方案,即在达到 12 周最大延长间隔后再接受 2 次间隔为 12 周的注射后停药,并在最后一次注射后的 12 周进行随访,若疾病出现复发则重新开始注药。最终发现 TES 方案治疗的患者中 37.3% 实现了停止治疗,但在这些停止治疗的患者中仍有 29.4% 出现 CNV 复发,平均复发时间为 14 个月,重新开始 TES 方案治疗后视力恢复至复发前。从长远治疗来看, TES 方案不能完全实现停止治疗,但在保存视力和控制疾病复发方面存在一定优越性^[34]。相对 PRN 方案和固定间隔注药而言, T & E 方案在维持视觉收益同时,减少了治疗和随访次数,显示出一定优势。

3 不同抗 VEGF 药物治疗的 T & E 给药模式研究情况

3.1 雷珠单抗及贝伐单抗

Toalster N 等^[35]开展了首个严格遵循 T & E 方案治疗 nAMD 的前瞻性试验,以雷珠单抗进行治疗,纳入排除标准及判断病灶活动标准与 PrONTO 试验相同^[36],该试验虽然提出 T & E 方案在视力提高方面可取得与以 PrONTO 试验为基础的 PRN 方案和以 MARINA 试验、ANCHOR 试验为基础

的每个月给药治疗方案相似的效果,注药次数比每个月治疗次数少,却比 PRN 方案多,但该试验未设置对照组,确切结果仍需进一步验证。另一方面,PRN 方案需要频繁随访,T & E 方案延长治疗间隔的同时延长了随访间隔,因此随访次数更少,以此可减少患者及家属等随访负担。有学者统计了这 2 个试验中患者治疗 12 个月时平均总体花费,结果显示并没有太大差异^[37]。因此,T & E 方案在经济方面不一定会给患者带来额外的负担。Wykoff CC 等^[38-39]发现,T & E 方案和每个月给药方案治疗视力提高程度及中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) 改善没有差异,但 T & E 方案减少了随访治疗的次数。由此认为,T & E 方案可达到与每个月治疗相当的视觉增益,并同时减少随访和治疗的次数。这意味着患者将在降低经济花费的同时得到同样的治疗效果,并减少眼内注射次数和感染风险,随访次数和术后护理时间也减少,一定程度上提高了生活质量。1 项回顾性分析指出,在使用 T & E 方案进行抗 VEGF 治疗的前 3 年患者均可保持较好的视力效果,尤其是治疗第 1 年时视力改善最为显著,但在第 4 年视力出现下降,治疗 5 年最终视力和基线视力无差异,5 年平均每年注药次数 6.1 次^[40]。由于该研究时间较长,不排除老年人在此期间行白内障手术造成视力的改变,该项研究并未记录患者在随访期间是否行内眼手术。此外,该研究仅随访了愿意进行抗 VEGF 治疗并治疗达 5 年的 nAMD 患者,因此纳入患者的数量和条件存在局限性。T & E 方案治疗 nAMD 可以在中长期治疗中提高视力、防止视力丧失,并可长期维持视力,同时注药次数相对较少,减轻患者经济负担和减少眼内注射风险。

3.2 阿柏西普

Taipale C 等^[41]开展了关于阿柏西普 T & E 方案治疗 nAMD 的前瞻性随机临床试验,所有患者在完成核心 3 针注射后被 1:1 随机分配到以下 2 种治疗方案并随访 1 年。①中度扩展方案(T & Em 方案):治疗间隔一次延长 1 周直至 12 周,然后一次延长 2 周直至 16 周;②快速扩展方案(T & Er 方案):首次治疗间隔延长 8 周,然后每次延长 2 周直至 16 周。随访 1 年发现 T & Em 方案与 T & Er 方案的 CRT 减少范围、视力改善程度及复发患者占比无统计学差异,但 T & Er 方案的治疗间隔明显大于 T & Em 方案,注射次数相比 T & Em 方案更少。以此看来,这 2 种 T & E 方案在恢复黄斑形态和视功能方面疗效虽相同,但 T & Em 方案比 T & Er 方案注药次数多、治疗间隔短,与之相对应的治疗负担增加。这提示适当增大治疗间隔有望为患者提供更优化的治疗方案。但这 2 种方案与常规 T & E 方案不同,无法直接与阿柏西普常规 T & E 方案治疗的疗效相比较,并且随访时间较短,缺乏长期疗效评价。

Eleftheriadou M 等^[42]回顾性分析了阿柏西普治疗 nAMD 患者 2 年的效果,所有患者接受核心 3 针注射后第 1 年按固定间隔 8 周给药,第 2 年使用 T & E 方案治疗,发现治疗 1 年和治疗 2 年时视力提高无统计学差异、CRT 改变无显著差

异,2 年内平均注射 12 次,发现在治疗 2 年时黄斑区液体存在的患眼比例比治疗 1 年时减少。也就是说,T & E 方案和固定给药方案治疗 nAMD 均可获得较好治疗效果。将 2 种方案结合进行长期治疗,可能为患者带来较好疗效并同时减少治疗次数,减少治疗风险和花费。但因该试验样本量有限,2 种方案结合治疗是否一定能同时减少风险和负担并达到最佳疗效效应进一步验证。

另有回顾性分析提出,以阿柏西普按照 T & E 方案治疗 nAMD 24 个月时患者视力提高,其中视力较好(≥ 70 个字母)的患者在治疗结束时仍可保持视力不下降并且总体视力较好患者比例增加,而视力较差(≤ 35 个字母)的患者比例在治疗结束时无增加,第 1 年和第 2 年的注药次数分别为 7.8 次和 5.7 次^[43]。但该试验中虽然阿柏西普 T & E 方案取得了较好的治疗效果,注药次数也比较少,但缺少和 PRN 方案的直接比较,结果的评估仍存在局限性。

3.3 康柏西普

康柏西普作为我国首个自主研发的抗 VEGF 药物,目前已在国内临床广泛应用。有学者进行了关于雷珠单抗和康柏西普 T & E 方案治疗 nAMD 疗效比较的回顾性研究,发现治疗 1 年时 2 组视力均有改善并且没有统计学差异,CRT 降低幅度、CNV 控制情况 2 组也没有统计学差异,但康柏西普组的注药次数比雷珠单抗组少,并且注药间隔分布在 12 周的比雷珠单抗组多^[44]。该试验提出康柏西普和雷珠单抗均以 T & E 方案治疗 nAMD 可取得同等疗效,但使用康柏西普治疗注药次数少、治疗间隔长。考虑康柏西普为融合蛋白,具有多个靶点,半衰期较长,可能疗效持续的时间更长,因此治疗间隔长。但随访时间较短,缺乏长期治疗效果的评估。此外,尚缺乏直观的康柏西普 PRN 方案与 T & E 方案的治疗效果、注射次数等比较的试验。

4 展 望

对于大多数 nAMD 患者而言,使用单抗类或融合蛋白类抗 VEGF 药物,T & E 治疗方案都可能相较于 PRN 方案取得更好的视功能预后,并在此基础上相较于固定间隔注药治疗减少注药及随访次数,减少眼内注射感染风险,减轻患者治疗及随访的经济负担,平衡患者视觉收益和注药次数,努力达到在保持患者长期视觉收益的前提下,尽可能地减少患者注药次数。目前雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普均被纳入国家医保乙类项目,并且单价均有下调,这在一定程度上减轻了患者的经济压力。但 T & E 方案仍面临注药次数较多、难以实现停止治疗等多重困境,目前国内对 T & E 方案研究较少,增加该方案相关研究或与其他给药方案联合治疗的相关研究可能有助于为临床用药方案提供参考。现也有多项新型抗 VEGF 药物研究,单链抗体 brotucizumab 相较雷珠单抗和阿柏西普对 VEGF 有更高的亲和力^[45],治疗复发率较阿柏西普低^[46],小分子蛋白 abicipar pegol^[47]、可溶性 VEGFR-3 (OPT-

302)^[48]等药物在阻断 VEGF、提高视力等方面均显示出良好效果。目前,人们对基因疗法关注度较高,RegenxBio 公司开发的腺病毒相关病毒 8(adenovirus-related viruses 8,AAV8)基因疗法治疗 nAMD I 期临床试验发现,AAV8 基因在患者体内可产生抗 VEGF fab 蛋白,并具有和雷珠单抗相似的抗 VEGF 活性^[49]。这一发现为 nAMD 治疗提供了值得开发的新途径。nAMD 治疗仍待精进,更为科学的抗 VEGF 给药方案和即将面临市场的多种新型药物、新型疗法有望为 nAMD 患者提供更加良好的治疗效果并减轻治疗负担。

参 考 文 献

- [1] 戴青,高自清. 新生血管性老年性黄斑变性的危险因素及治疗进展[J]. 临床眼科杂志,2018,26(1):91-94.
- [2] Dai Q, Gao ZQ. Risk factors and treatment of neovascular age-related macular degeneration[J]. J Clin Ophthalmol, 2018, 26(1):91-94.
- [3] 邵毅,周琼. 年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范:2018 年英国专家共识解读[J]. 眼科新进展,2019,39(11):1001-1004.
- [4] Shao Y, Zhou Q. Diagnosis and treatment of age-related macular degeneration; an interpretation of British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in 2018[J]. Recent Adv Ophthalmol, 2019, 39(11):1001-1004.
- [5] 黄亮. 中医药对湿性老年性黄斑变性抗 VEGF 治疗的干预作用研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.
- [6] Huang L. The intervention effects of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment to anti-VEGF therapy of wet age-related macular degeneration[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2016.
- [7] Yang SQ, Zhao JK, Sun XD. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10:1857-1867.
- [8] Xu JW, Tu YY, Wang Y, et al. Prodrug of epigallocatechin-3-gallate alleviates choroidal neovascularization via down-regulating HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 pathway and M1 type macrophage/microglia polarization[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121:109606.
- [9] Cheung GCM, Lai TYY, Gomi F, et al. Anti-VEGF therapy for neovascular AMD and polypoidal choroidal vasculopathy[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(6):527-534.
- [10] 丁小燕,王志容,孙立梅. 创造向未来:湿性 AMD 治疗进展及展望[J]. 中华实验眼科杂志,2019,37(1):63-68.
- [11] Ding XY, Wang ZR, Sun LM. Treatment of wet age-related macular degeneration; now and future[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(1):63-68.
- [12] 牛彤彤,徐艳春. VEGF 与眼内血管新生[J]. 眼科新进展,2008,28(5):394-398.
- [13] Niu TT, Xu YC. Vascular endothelial growth factor and ocular neovascularization[J]. Recent Adv Ophthalmol, 2008, 28(5):394-398.
- [14] 闫瑾,刘美欣. 抗 VEGF 药物治疗眼部新生血管性疾病[J]. 中国实用眼科杂志,2014,32(2):97-100.
- [15] Yan J, Liu MX. Anti-VEGF drugs in the treatment of ocular neovascular diseases[J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2014, 32(2):97-100.
- [16] Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. Retina, 2006, 26(8):859-870.
- [17] Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, et al. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies; current research and future perspectives[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 39:102-115.
- [18] van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 69:116-136.
- [19] Amselem L, Montero J, Diaz-Llopis M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in ocular ischemic syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144(1):122-124.
- [20] Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis)[J]. Ophthalmology, 2007, 114(12):2179-2182.
- [21] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(17):11393-11398.
- [22] Wu ZG, Zhou P, Li XX, et al. Structural characterization of a recombinant fusion protein by instrumental analysis and molecular modeling[J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57642.
- [23] Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years[J]. Retina, 2014, 34(8):1531-1538.
- [24] Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration; comparison of ranibizumab and bevacizumab[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(7):1465-1475.
- [25] Ferro Desideri L, Barra F, Ferrero S, et al. Clinical efficacy and safety of ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(8):735-751.
- [26] Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2019, 126(1):55-63.
- [27] Parikh R, Avery RL, Saroj N, et al. Incidence of new choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept or ranibizumab[J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137(8):914-920.
- [28] Liu K, Song YP, Xu GZ, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration; results of the randomized phase 3 PHOENIX study[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 197:156-167.
- [29] Group CATTR, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20):1897-1908.
- [30] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med, 2006, 355

- (14):1419–1431.
- [25] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14):1432–1444.
- [26] Peden MC, Suñer IJ, Hammer ME, et al. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(4):803–808.
- [27] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON; a multicenter cohort study (SEVEN-UP)[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(11):2292–2299.
- [28] Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5):1046–1056.
- [29] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(7):1388–1398.
- [30] Haddad WM, Minous FL, Legeai J, et al. Long-term outcomes and incidence of recurrence of neovascularization in treated exudative age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2017, 37(5):951–961.
- [31] Hatz K, Prünte C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(10):1341–1345.
- [32] Cohen SY, Dubois L, Ayrault S, et al. Ranibizumab for exudative AMD in a clinical setting: differences between 2007 and 2010[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(11):2499–2503.
- [33] Adrean SD, Chaili S, Grant S, et al. Recurrence rate of choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration managed with a treat-extend-stop protocol[J]. *Ophthalmol Retina*, 2018, 2(3):225–230.
- [34] Adrean SD, Chaili S, Ramkumar H, et al. Consistent long-term therapy of neovascular age-related macular degeneration managed by 50 or more anti-VEGF injections using a treat-extend-stop protocol[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(7):1047–1053.
- [35] Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2013, 33(7):1351–1358.
- [36] Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(4):566–583.
- [37] Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(11):2134–2140.
- [38] Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration; TREX-AMD 1-year results[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(12):2514–2522.
- [39] Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration; 2-year results of the TREX-AMD study[J]. *Ophthalmol Retina*, 2017, 1(4):314–321.
- [40] Jaki Mekjavic P, Zaletel Benda P. Outcome of 5-year treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal anti-VEGF using “treat and extend” regimen[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5:125.
- [41] Taipale C, Lindholm JM, Laine I, et al. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(3):267–273.
- [42] Eleftheriadou M, Vazquez-Alfageme C, Citu CM, et al. Long-term outcomes of aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration in a clinical setting[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 174:160–168.
- [43] Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al. Two year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2018, 38(1):20–28.
- [44] Cui J, Sun D, Lu H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study[J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(2):391–399.
- [45] Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration; a randomized controlled study[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5):1080–1089.
- [46] Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration; a randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(9):1296–1304.
- [47] Souied EH, Devin F, Mauguet-Fayssé M, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor; a phase I / II study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(4):724–732.e2.
- [48] Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2017, 22(3):235–246.
- [49] Constable IJ, Lai CM, Magno AL, et al. Gene therapy in neovascular age-related macular degeneration; three-year follow-up of a phase 1 randomized dose escalation trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 177:150–158.

(责任编辑:唐秋姗)

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002655

尿毒症患者继发甲状旁腺功能亢进症 伴甲状腺乳头状癌 1 例并文献复习

陈星宏¹, 赵代伟¹, 高庆军², 张翊伦³

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院甲状腺外科, 贵阳 550004;

3. 贵州省第二人民医院甲状腺外科, 贵阳 550004)

Secondary hyperparathyroidism with papillary thyroid cancer of uremic patients: a case report and literature review

Chen Xinghong¹, Zhao Daiwei¹, Gao Qingjun², Zhang Yilun³

(1. Graduate School, Guizhou Medical University; 2. Department of Thyroid Surgery, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University; 3. Department of Thyroid Surgery, The Second People's Hospital of Guizhou Province)

【中图分类号】R582

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-03-24

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 作为尿毒症患者的一个常见并发症, 主要是由代谢紊乱引起的甲状旁腺增生, 从而引起骨痛、皮肤瘙痒等临床症状。目前针对 SHPT 的治疗方法主要采用透析、药物及手术治疗。难治性 SHPT 患者需行外科治疗^[1]。术后会发生一定程度的低钙血症、高钾血症、复发、甲状旁腺功能降低等并发症, 若不及时处理则会导致严重后果。甲状腺癌是头颈部最为常见的恶性肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 最为常见, 占全部甲状腺癌的 85%~90%^[2]。临床上, SHPT 合并 PTC 少见, 现将贵州省肿瘤医院收治的 1 例 SHPT 合并 PTC 患者的临床特征、手术方式及疗效进行报道, 同时结合最新相关文献探讨其流行病学特点、发病机制及其相关内在联系、治疗方案、并发症的预防与治疗。

1 病例资料

男性患者, 43 岁, 5 年前发现肌酐升高 ($700^+ \mu\text{mol/L}$), 行规律血液透析治疗, 每周 3 次; 因发现甲状旁腺激素

(parathyroid hormone, PTH) 升高伴下肢疼痛及皮肤瘙痒于 2019 年 11 月 18 日收入贵州省肿瘤医院。入院查体: T 36.5°C , P 63 次/min, R 20 次/min, BP 181/113 mmHg。查体未见明显异常, 颈部未扪及明显包块。饮食、睡眠可, 大便正常, 体质量无明显增减。相关检查结果显示: PTH 1 610.00 pg/mL, 血清钙 2.56 mmol/L, 无机磷 2.04 mmol/L, 血清钾 6.29 mmol/L, 肌酐 1 318.00 $\mu\text{mol/L}$, 碱性磷酸酶 218.00 U/L, 脑利钠肽 425.53 pg/mL, 超敏 TSH-UL 1.95 mIU/L。甲状腺超声结果显示: 甲状腺右叶下极下方 (图 1A)、甲状腺左叶下极下方 (图 1B) 探及低回声实性结节, 大小分别为 17 mm × 12 mm、15 mm × 11 mm, 均为类椭圆形, 回声欠均, 可见片状强光斑。甲状腺超声示: 甲状腺左叶多发囊实性结节 (图 2B), 实性为主, 实性部分回声欠均, 最大者约 25 mm × 23 mm, 纵横比小于 1, 其内见点状、强光斑; 甲状腺右叶多发囊实性结节 (图 2C), 形态尚规则, 纵横比 < 1, 其中一个大小约 12 mm × 13 mm; 甲状腺右叶中极近峡部囊实性结节, 实性为主, 实性部分回声尚均质, 结节周边瓣环状强光斑, 大小约 8 mm × 7 mm, 纵横比 < 1; 甲状旁腺静态显像示: 双侧甲状腺下极水平区均可见显像剂异常滞留, 考虑增生性甲状旁腺。考虑患者入院时血清钾及脑利钠肽较高, 给予规律血液充分透析、左卡尼汀改善心肌代谢, 复测脑利钠肽 21.02 pg/mL, 血清钾 5.3 mmol/L。

作者介绍: 陈星宏, Email: 761336535@qq.com,

研究方向: 甲状腺与甲状旁腺基础与临床研究。

通信作者: 赵代伟, Email: zhaodw@hotmail.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201013.1400.012.html>

(2020-10-14)

2 诊疗过程

根据患者术前检验学及影像学检查,排除手术禁忌证行手术治疗,手术开始前测外周静脉 PTH 2 165.00 pg/mL,遂先行甲状旁腺全部切除术,查外周血 PTH 477 pg/mL,选取右上甲状旁腺作为移植标本,切取 60 mg 分成 4 份回植于左侧前臂掌侧中下段 1/3 处皮下;再予以切除甲状腺左叶及清扫左侧中央区脂肪淋巴组织,患者术中出现高钾血症(8.9 mmol/L)致心律失常,转入 ICU 行血液透析。术后病理结果显示:共 4 枚甲状旁腺均为结节状增生改变(图 1C),甲状腺左叶为甲状腺乳头状癌(1 cm × 0.5 cm,图 2D),无淋巴结转移,术后 1 d 复查 PTH 95.97 pg/mL,血清钙 2.34 mmol/L,术后 6 d PTH 15.86 pg/mL,血清钙 2.44 mmol/L。

3 讨论

慢性肾衰竭如今已发展成为威胁人类健康的重大疾病。统计资料显示,慢性肾衰竭每年发病率达(98~198)/100 万^[3]。慢性肾衰竭常见并发症之一为 SHPT。SHPT 是指钙离子平衡紊乱导致的代偿性 PTH 过度分泌,是慢性肾脏疾病中最常见且最严重的并发症^[4]。严重的 SHPT 会导致皮肤瘙痒、肌肉疼痛、组织钙化、纤维性胃炎和骨折^[5]。这些不良反应可影响患者生活质量并增加死亡率^[6-7]。目前甲状腺癌的发病率增长迅速,在我国每年以 20% 的速度持续增长。甲状腺癌是一种

起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤,也是人体内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其中 PTC 占甲状腺癌的 85%~90%。然而,临床上 SHPT 合并 PTC 十分少见。

SHPT 的发病机制主要是由于慢性肾功能衰竭导致矿物质代谢失调,引起低钙血症、高磷血症、骨化三醇缺乏、骨源性激素成纤维细胞生长因子 23 升高和 PTH 分泌增加,从而导致甲状旁腺增生,继而导致 SHPT^[8-9]。甲状腺乳头状癌发病则主要与电离辐射、摄入过多碘、雌激素水平、特殊基因改变(如 BRAF、Ras)等因素相关^[10-11]。研究发现,SHPT 患者合并甲状腺癌的发病率高于一般人群。这说明 2 种疾病之间可能存在某种关联^[12-13]。肾功能不全、免疫力下降、相似的细胞增生状态、抑制免疫细胞功能可能诱发恶性肿瘤的发生发展^[14]。由于 SHPT 合并 PTC 患者在临床中十分少见且甲状腺与甲状旁腺解剖位置紧邻,在治疗 SHPT 时应应对甲状腺进行超声检查,若超声检查提示甲状腺癌可能,则进一步行甲状腺细针抽吸细胞学检查(fine needle aspiration, FNA),或在行 PTX 的同时切除病灶同侧的甲状腺腺叶行冰冻病理学检查明确病灶的性质,以免漏诊甲状腺癌^[15]。同时,在治疗甲状腺相关疾病时应行 PTH 检查,避免漏诊甲状旁腺相关疾病。

SHPT 合并 PTC 的治疗及其相关并发症的防治是个值得探讨的问题。SHPT 的治疗主要是透析、药物和手术治疗。在大多数情况下,通过透析和药物治疗(磷酸盐螯合剂、钙补充剂、维生素 D、维生素 D 类似物或钙模拟物)可以成功控制症状^[16]。如果 SHPT 持续多年,钙和维生素 D 受体发生变化,出现结节增生和腺体内腺瘤样改变,发展成自主性甲状旁腺

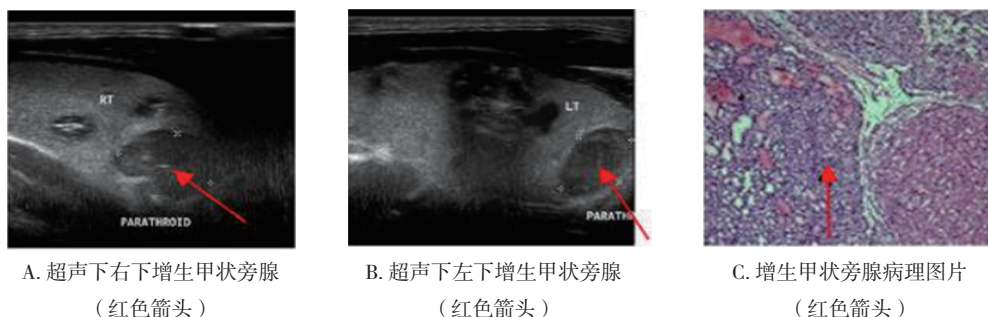


图 1 甲状旁腺超声及病理相关图片

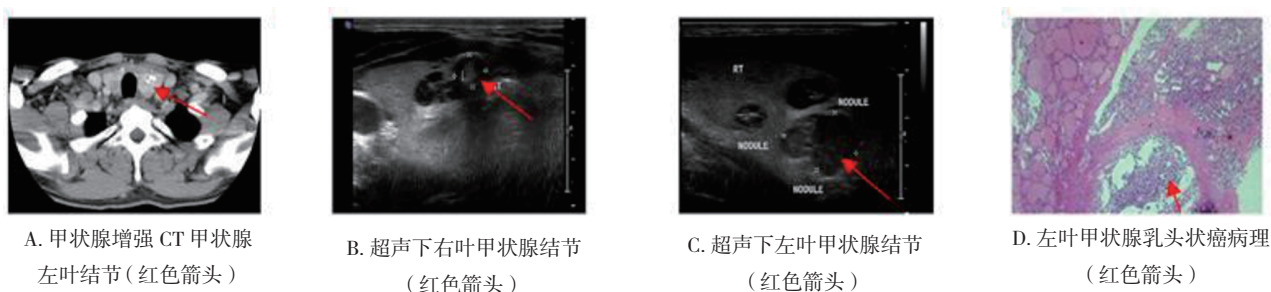


图 2 甲状腺影像学及病理学图片

组织,药物治疗则难以奏效,此时不得不行外科手术治疗。目前国内针对 SHPT 的手术指征尚不统一,主要为:①全段 PTH 持续性 >800 pg/mL;②药物治疗无效的高磷和(或)高钙血症;③出现血管进展性异位钙化、钙化防御,或有严重骨痛、皮肤瘙痒等主观症状;④至少具备 1 枚甲状旁腺增大的影像学证据;⑤以往对钙敏感受体激动剂、活性维生素 D 及其类似物治疗抵抗^[7]。当出现上述症状时考虑行手术治疗。

甲状旁腺的手术治疗主要有 3 种选择:甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, S-PTX)、甲状旁腺全切除术(total parathyroidectomy, T-PTX)和甲状旁腺全切除联合自体移植术(total parathyroidectomy combining autotransplantation, T-PTX+AT)。S-PTX 操作相对简单,术后低钙血症发生率低,但术后复发率明显高于 T-PTX、T-PTX+AT,主要是因为 S-PTX 保留腺体的质量无统一标准(1/8~3/4 不等),且无法保证保留的腺体内无结节状增生组织,复发后再次手术的风险较高^[18]。T-PTX 可明显降低术后复发率,但术后低钙血症的发生率高,容易引起患者惊厥、麻木,甚至延长住院时间。术后低钙血症的主要机制可能是由于甲状旁腺切除术后突然去除 PTH 刺激,多余的破骨细胞活性停止,但成骨细胞的活性继续引起过量的钙和磷酸盐进入骨骼所致^[19]。研究发现,术后低钙血症更容易发生在术前碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)较高的患者。Tan PG 等^[20]认为术前碱性磷酸酶水平可作为术后早期低钙血症的预测指标,术前 ALP 低于 340 IU/L 的患者不太可能出现有症状的术后低钙血症,术前 ALP 较高的患者在术后即刻予以经验性静脉内补钙、频繁进行血清钙监测,同时予以口服维生素 D 和钙补充剂,避免术后早期低钙血症的发生。但 T-PTX 由于甲状旁腺全部切除术,缺少 PTH 的刺激,术后出现永久性甲状旁腺功能低下及顽固性低钙血症的发生率较高。T-PTX+AT 主要是切除全部甲状旁腺及其周围脂肪组织后,选取最小的、外观相对正常的或快速冰冻病理学检查证实为弥漫性增生的甲状旁腺组织,将其切成 1 mm³ 的小块,移植到患者非透析瘘管侧的前臂皮下或肌肉、胸锁乳突肌或腹壁皮下^[21]。目前以移植到非瘘侧前臂皮下常见^[22]。T-PTX+AT 作为多数医生认可和接受的手术方式,主要是因为其能有效缓解 SHPT 症状,又能避免术后顽固性低钙血症,但 T-PTX+AT 术后也存在复发和低钙血症问题。术后复发可能与移植物体积过大有关^[23]。在行 T-PTX+AT 后复发的患者中,可以通过移除自体移植来控制移植体依赖性复发。术中 PTH 测量可作为防止 T-PTX+AT 手术不足的重要工具,术后积极予以口服维生素 D 和钙补充剂,避免术后早期低钙血症的发生^[9]。高钾血症也是 SHPT 患者 PTX 术后发生的一种并发症,其机制尚不清楚。控制高钾血症是 PTX 围手术期需要解决的重要问题之一。术前应监

测严重的高钾血症,必要时推迟手术、紧急血液透析或药物治疗。在接受 PTX 的终末期肾病患者中,术前血清钾低于 3.9 mmol/L 可以有效降低患者的成本和围手术期风险^[24]。喉返神经损伤及喉上神经损伤是 SHPT 合并 PTC 手术治疗过程中的并发症之一,术中沿被膜精细解剖、显露神经、规范使用术中神经监测可以减少神经损伤发生的概率。PTX 的 3 种手术方式对于改善患者的症状和生化参数疗效确切,不仅可以缓解 SHPT 患者的骨痛、肌无力、皮肤瘙痒、不安腿、易激怒等症状,而且可使血清全段 PTH、钙和磷指标快速下降,血清蛋白等营养指标上升,纠正贫血和营养不良,提高免疫力,明显改善患者的生活质量。PTC 的治疗主要以手术治疗为主,其手术方式主要为甲状腺腺叶切除术+颈部淋巴结清扫术,术后辅以内分泌治疗、放射性核素治疗。

综上所述,SHPT 合并甲状腺癌在临床中十分少见,但其发病率逐年上升。因甲状腺与甲状旁腺位置紧邻,两者任何一个行手术治疗前都需对另者进行筛查,避免漏诊。针对 SHPT 合并甲状腺癌患者如何选择手术治疗方式,需综合评估患者情况,术前完善甲状旁腺核素显像、碱性磷酸酶检查及避免高血钾;术中则予以 PTH 监测、神经监护仪检测,术后及时补充钙剂、维生素 D,可减少术后并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 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(1): 26-36.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guidelines for thyroid cancer(2018 edition)[J]. *Chin Arch Gen Surg Electron Ed*, 2019, 13(1): 1-15.
- [3] 姜爱芹. 尿毒症患者血液透析并发继发性甲状旁腺功能亢进症的临床表现与治疗预后研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(33): 55-57. Jiang AQ. Clinical manifestations and prognosis of secondary hyperparathyroidism in uremia patients undergoing hemodialysis[J]. *China Pract Med*, 2019, 14(33): 55-57.
- [4] Zhang Y, Lu Y, Feng S, et al. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 921-929.
- [5] Steffen L, Moffa G, Müller PC, et al. Secondary hyperparathyroidism; recurrence after total parathyroidectomy with autotransplantation[J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149: w20160.
- [6] 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.
- [7] Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, et al. The changing landscape of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism: highlights from the American College of Surgeons Panel, “what’s new for the surgeon caring for patients with hyperparathyroidism”[J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(6): 1240–1250.
- [8] Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(2): 109–120.
- [9] Sari R, Yabanoglu H, Hargura AS, et al. Outcomes of total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy techniques for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(1): 18–22.
- [10] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(1): 72–75.
- Song CY, Yan L, Meng YL, et al. Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer[J]. Chin Arch Gen Surg Electron Ed, 2020, 14(1): 72–75.
- [11] 曾林文, 卢江昆, 孔祥东, 等. 甲状腺乳头状癌分子生物学研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(12): 1530–1533.
- Zeng LW, Lu JK, Kong XD, et al. Advances in molecular biology of thyroid papillary carcinoma[J]. Chin J Clin Oncol Rehabilitation, 2018, 25(12): 1530–1533.
- [12] 葛益飞, 杨光, 王宁宇, 等. 尿毒症继发甲状旁腺功能亢进患者合并甲状腺癌的临床分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(11): 860–861.
- Ge YF, Yang G, Wang NN, et al. Clinical analysis of thyroid cancer in patients with uremia secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Nephrol, 2015, 31(11): 860–861.
- [13] 姚力, 王怡, 张凌, 等. 规律血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌 1 例[J]. 中国血液净化, 2012, 11(7): 402–404.
- Yao L, Wang Y, Zhang L, et al. A case of secondary hyperparathyroidism complicated with thyroid cancer in regular hemodialysis patients[J]. Chin J Blood Purif, 2012, 11(7): 402–404.
- [14] Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function[J]. Clin Dev Immunol, 2010, 2010: 41865.
- [15] 陈宝杰, 龚日祥, 李志辉. 继发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌 3 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6): 677–678.
- Chen BJ, Gong RX, Li ZH. 3 cases of secondary hyperparathyroidism complicated with thyroid cancer[J]. Chin J Pract Surg, 2018, 38(6): 677–678.
- [16] 易丽萍, 张悦凤. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进症的发病机制与治疗进展综述[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 386–389.
- Yi LP, Zhang YF. Progress in pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease[J]. Chin J Convul Med, 2019, 28(4): 386–389.
- [17] 段梦莲, 陈创, 孙圣荣. 尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的手术治疗现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(8): 1038–1043.
- Duan ML, Chen C, Sun SR. Actualities in surgical treatment of uremic secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2020, 27(8): 1038–1043.
- [18] 代文杰, 徐德全. 继发性甲状旁腺功能亢进外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(4): 314–317.
- Dai WJ, Xu DQ. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Pract Surg, 2014, 34(4): 314–317.
- [19] Kaya C, Tam AA, Dirikoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: can it be predicted preoperatively?[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(5): 465–471.
- [20] Tan PG, Ab Hadi IS, Zahari Z, et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia after total parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism[J]. Ann Surg Treat Res, 2020, 98(1): 1–6.
- [21] 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.
- [22] 乔楠, 付庆锋, 李鸿博, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进症外科治疗中甲状旁腺自体移植现状[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 379–381.
- Qiao N, Fu QF, Li HB, et al. Current status of parathyroid autotransplantation in surgical treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Pract Surg, 2019, 39(4): 379–381.
- [23] 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.
- [24] Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Can we predict who will develop postoperative hyperkalemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism?[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 225.

(责任编辑:唐秋姗)