

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髌部骨折风险(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/计算机断层成像(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 autotransplantation, 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.
- [21] 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.
- [22] 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:唐秋姍)