

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001869

《2018 美国甲状腺学会关于成人患者术后甲状旁腺功能减退症的诊断、预防及管理的声明》解读

柳 卫

(南京医科大学第一附属医院核医学科, 南京 210029)

Interpretation of 2018 American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults

Liu Wei

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University)

【中图分类号】R361

【文献标志码】B

【收稿日期】2018-10-09

甲状旁腺功能减退症(甲旁减)是甲状腺手术最常见的并发症之一。外科手术造成甲旁减约占所有甲旁减的 75%^[1]。甲旁减导致的低钙血症可引起一系列临床症状,严重的甚至会危及生命。而永久性甲旁减患者不正确的长期管理也会导致一系列并发症,影响患者的健康及生活质量,并明显增加医疗开支^[2]。

随着甲状腺疾病尤其是甲状腺癌的高发、甲状腺手术量的增多,术后甲旁减越来越受到重视。2018 年第 7 期 Thyroid 杂志发表了《美国甲状腺学会关于成人患者术后甲状旁腺功能减退症的诊断、预防及管理的声明》^[3](以下简称《声明》),该《声明》由美国甲状腺学会外科事务委员会发布,就术后甲旁减的预防、诊断及治疗等方面的相关内容作了阐述,旨在提高外科医生对术后甲旁减的认识及相关知识的掌握,以减少术后甲旁减的发生、及时正确地处理低钙血症、避免/减轻长期并发症对患者的影响。该《声明》的内容,对于甲状腺癌多学科诊疗团队中其他专业人员,尤其是从事术后¹³¹I 治疗的核医学医生,在认识术后甲旁减、合理处置方面也有很大的帮助。本文拟对《声明》的主要内容进行解读。

1 相关概念与定义

《声明》^[3]首先明确了下列概念与定义。

生化甲旁减:全段 PTH 水平低于正常参考值下限伴低钙血症。

作者介绍:柳 卫, Email: nuclearmedicine@163.com,

研究方向:内分泌核医学、甲状腺癌。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181019.1726.010.html>

(2018-10-23)

低钙血症:血清总钙水平低于实验室参考范围下限。

临床甲旁减:在生化甲旁减的基础上,伴有低钙血症的症状和(或)体征。

甲状旁腺功能不足:或称相对甲旁减,术后具有典型的甲旁减表现,需要药物治疗才能缓解,但实验室指标尚在正常参考范围内。

暂时性或一过性甲旁减:甲旁减持续不超过术后 6 个月。

永久性甲旁减:术后超过 6 个月仍为甲旁减者。

2 发病机制

《声明》^[3]指出,术后甲旁减的原因是手术损伤或切除了甲状旁腺导致血液循环中 PTH 的下降。PTH 的减少引起骨吸收减少、肾脏 1,25-二羟维生素 D 合成减少、肠道钙的重吸收减少,最终造成低钙血症。手术对甲状旁腺的损伤包括甲状旁腺的动脉血供及静脉引流被阻断,机械性、热或电损伤。而切除甲状旁腺可能是主动出于治疗目的或意外切除。

3 风险因素

关于术后甲旁减的风险因素,《声明》^[3]总结为:①双侧(同期或分期)甲状腺切除;②自身免疫性甲状腺疾病(Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎);③中央区淋巴结清扫(预防性或治疗性);④胸骨后甲状腺肿;⑤外科医生经验不足;⑥接受过胃旁路手术或其他吸收不良状态;⑦同时切除甲状腺及甲状旁腺;⑧颈中部手术史。《声明》^[3]认为,避免甲旁减最简单直接的方法就是缩小手术范围,如只做单侧腺叶切除。

术中甲状旁腺自体移植能减少永久性的甲旁减,但是仍有暂时性甲旁减发生的风险。

4 临床表现

低钙血症使神经细胞、肌细胞去极化阈值降低,导致神经肌肉兴奋性增高、心电传导不稳定。最常见的早期症状为口周及指尖感觉异常、麻木及刺痛感,肌肉僵硬与痉挛。神经精神症状包括思维混乱、易怒、抑郁、头晕等。体征包括可观察到的自发痉挛和可被刺激诱发的痉挛。典型的临床证据有 Chvostek 征阳性及 Trousseau 征阳性。心血管方面,随着低钙血症进展,可出现 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速,进一步可发展为心室纤维颤动。

5 低钙血症与甲旁减的预防

5.1 纠正术前维生素 D 缺乏

《声明》^[3]建议在术前应检测 PTH、血钙及 25-羟维生素 D 的基线值。当血钙处于正常低限或低于正常值时,甲旁减的风险增加,在术前应开始口服钙剂。术前 PTH 增高通常是由于维生素 D 缺乏导致的继发性甲旁亢。如明确有维生素 D 缺乏,应及时开始正确的补充治疗。美国 FDA 批准的方案是每周 50000 IU 或每天 6000 IU 的维生素 D3(胆骨化醇)共 8 周。如为严重的维生素 D 缺乏,应推迟择期手术时间。

5.2 术中甲状旁腺的保护

《声明》^[3]认为,在甲状腺全切术中应该把保护所有 4 枚甲状旁腺作为目标。保护甲状旁腺的前提是手术医生正确辨识甲状旁腺。识别甲状旁腺主要依靠外科解剖特征与标志,近年来有通过应用对比剂或感光剂(吲哚菁绿、盐酸氨基戊酮酸、亚甲基蓝)使甲状旁腺在术中经激发后产生荧光或近红外荧光成像来帮助识别的方法。精细的甲状腺背膜解剖,保留甲状腺表面、甲状旁腺旁的脂肪组织,有助于保护甲状旁腺的血供;术中使用能量器械止血,要注意与甲状旁腺至少距离 3~5 mm,以免造成热损伤。患侧中央区淋巴结清扫后,是否清扫对侧中央区,应该权衡对侧淋巴结转移风险与发生甲旁减的风险。

5.3 甲状旁腺自体移植

《声明》^[3]指出,术中发现甲状旁腺后,要评估其血供并决定是否自体移植,尽可能多地保留有功能的甲状旁腺。甲状旁腺自体移植的步骤:将切下的甲状旁腺置于冰的生理盐水中,同时切片送病理确认;将切成 1 mm 大小的旁腺组织直接植入或注射到胸锁乳突肌内或皮下。

5.4 术后预防性补钙

如果术后不常规检查血钙和 PTH,对于有可能发生术后甲旁减的患者,《声明》^[3]建议应预防性单独给予钙剂或钙剂联合骨化三醇口服。推荐的补钙方案为:口服碳酸钙 500~625 mg 到 1 000~1 250 mg 每次,2~3 次/d;加服骨化三醇 $[1, 25-(OH)_2-D_3]$ 0.5~1.0 μ g/d。应监测生化指标,并依据结果调

整药物和剂量。在“顿抑”或功能紊乱的甲状旁腺功能恢复后,部分患者可以停止治疗。

6 术后甲旁减及低钙血症的诊断与治疗

6.1 管理目标

《声明》^[3]提出管理术后甲旁减的目标是避免低钙血症的症状和并发症的出现。要意识到有低血钙发生的可能,了解可能发生的时间、可以采取的预防与治疗措施,并做好患者教育。

6.2 预测与诊断

ATA 外科事务委员会建议^[3],术后 ≥ 20 min 的 PTH 值超过 20 pg/mL,不需要密切的血钙监测和补钙;当术后 PTH 小于 15 pg/mL 时,发生甲旁减的风险增高,应及时予以预防性钙剂和骨化三醇口服,并连续监测血钙水平直至稳定。

6.3 术后甲旁减低钙血症的治疗

对早期或轻、中度甲旁减患者(PTH<15 pg/mL、血钙<8.5 mg/dL 或离子钙<1.1 mmol/L),就应该考虑补钙治疗。元素钙(1~3 g 碳酸钙)400~1200 mg/d 或者柠檬酸钙 2 000~6 000 mg/d 分次口服^[4]。碳酸钙需要酸性环境才能溶解,应随餐服用。正在服用质子泵抑制剂的患者、胃酸缺乏的老年患者以及胃旁路手术的患者最好服用柠檬酸钙^[5]。钙片会抑制左甲状腺素的吸收,所以需要分开服用。左甲状腺素应该在钙剂服用前 1 h 或服用钙剂 3 h 后服用,才不会受到钙剂的干扰^[6]。如果患者具有低血钙的症状、血钙水平持续下降或血钙一直低于 7 mg/dL,应该使用骨化三醇,每次 0.25~0.5 μ g,2 次/d。如果肾功能正常的患者血镁<1.6 mg/dL,400 mg 氧化镁 1 次/d 或 2 次/d 补充,可以加快血钙恢复的速度,同时减少大剂量补钙导致的便秘。

在上述治疗的情况下,如果甲旁减的症状或体征还在加重且血钙持续低于 7 mg/dL,应开始静脉补钙。1~2 g 葡萄糖酸钙溶于 50 mL 5% 的葡萄糖溶液中静脉输注不短于 20 min,是最快速有效和最容易耐受的升高血钙的方法。缓慢静脉滴注同时监测血钙水平,调整并维持血钙水平在正常范围低限。氯化钙(每 10 mL 含 270 mg 元素钙)容易引起静脉炎和局部软组织坏死,可通过中心静脉导管输入或稀释至三分之一浓度后输入。静脉滴注钙剂应同时行心电图监测。接受静脉补钙的患者应尽快增加口服补钙的剂量,并在可以耐受的前提下尽快停掉静脉钙剂滴注。

如果上述措施还不能明显改善低血钙,应考虑使用噻嗪类利尿剂,增加肾脏远曲小管对钙的重吸收,减少尿钙排出。如果没有禁忌证,每天 12.5~50 mg 氢氯噻嗪会起到效果,但要注意低血压的发生。

如果单独口服药物能够维持稳定正常的血钙水平,应逐渐减少骨化三醇的药量。Graves 甲亢患者骨矿物质丢失,在甲状腺切除术后有可能因为“骨饥饿综合征”而发生低血钙^[7]。低血钙治疗数周后,有可能出现反跳性高血钙,需要减少骨化三醇的剂量。

术后甲旁减处理方法总结见表 1。

表 1 术后甲旁减处理方法^[8]

	口服元素钙	口服骨化三醇	静脉补钙
经验性预防	每次 0.5~1.25 g, 2~3 次/d	每次 0.25~0.5 μg, 2 次/d	不需要
轻中度甲旁减	1~3 g/d, 分 2~3 次	每次 0.25~0.5 μg, 2 次/d	不需要
进展性 / 症状性甲旁减	3~4 g/d, 分 2~3 次	每次 0.25~1.0 μg, 2 次/d	1~2 g 葡萄糖酸钙静脉推注后持续静脉滴注

7 永久性甲旁减患者的长期管理

《声明》^[3]指出,长程甲旁减管理的目标是维持血钙处于无症状的范围内,防止出现明显具有临床意义的低血钙或高血钙及其相关并发症,保护骨骼健康。应维持血钙在正常参考范围的低限,血磷不高于正常范围的高限;有学者推荐尿钙<7.5 mmol/24 h,钙磷乘积<55 mg²/dL^[8]。钙磷乘积升高增加发生钙化防御的风险^[9]。

患者即使在口服钙剂和维生素 D 的方案治疗后已经达到稳定状态,在某些情况下如急性疾病、脱水或应激等,仍然会发生低钙血症。妊娠及哺乳也会影响钙及维生素 D 的需求量及代谢,需要具体分析。骨化三醇的妊娠安全性被美国 FDA 评为 C 类,即在动物试验中对动物胚胎有副作用,不建议在妊娠期使用,除非对于胎儿来说利大于弊。没有关于骨化三醇人妊娠安全的对照研究数据。骨化三醇也不建议在哺乳期使用,因为有可能进入乳汁。如果使用,应监测母婴的血钙水平^[10]。

如果患者接受过胃旁路 Roux-en-Y 手术或其他十二指肠切除术,由于吸收障碍,发生术后低血钙的风险增加。为减肥而接受胃旁路手术后的患者,PTH 往往升高,在维生素 D 缺乏的患者中更为明显。液体钙能帮助这类患者提高钙吸收率。在极端情况下,要考虑再次行恢复手术。

长期持续存在的甲旁减会明显影响生活质量。即使血钙维持在正常范围,失去 PTH 对钙代谢调节的长期不良后果包括肾结石、肾钙化、基底节钙化、异位软组织钙化、白内障以及骨代谢缺陷;少数情况会导致肾衰而需要血液透析或肾移植。《声明》建议定期检查肾脏超声及 24 h 尿钙水平。甲旁减患者骨的脆性增加,在负重后容易导致微小骨折^[8]。另外,甲旁减患者的焦虑及不适感都会增加。

2015 年 1 月美国 FDA 批准重组人的 PTH (1-84)(rh-PTH[1-84])用于治疗难治性的甲旁减,但该药有潜在的致骨肉瘤风险^[11]。被批准用于治疗骨质疏松症的醋酸特立帕肽即重组人 PTH(1-34)(rhPTH[1-34])治疗术后甲旁减的可行性正在研究中^[12]。

掌握甲旁减的病因及临床结局的相关知识,对预防和优化治疗甲旁减是非常必要的。《声明》^[3]对术后甲旁减预防与管理的关键推荐总结为:①术中避免阻断甲旁腺的血供及误切甲旁腺;②术中自体移植血供阻断或误切的甲旁腺;③对发生低钙血症高风险患者经验性补钙,或术后监测血钙/PTH、针对性治疗;④单独补钙或联合骨化三醇以维持血钙正常,适时减量或停用;⑤甲旁减可能长期存在并影响多脏器功能,医务人员之间应积极沟通;⑥6 个月后仍不能停用钙剂则提示永久性甲旁减;⑦永久性甲旁减患者可考虑重组

人 PTH 类似物治疗;⑧避免甲旁减付出的代价要低于治疗甲旁减付出的代价。考虑周全的术前评估、一丝不苟的术中操作、辅助方法的应用(尤其是 PTH 检测)、及时的诊断以及明智的治疗选择均有助于减少甚至消除甲旁减的风险与不良后果。同时《声明》^[3]也指出,要更好地长程管理术后甲旁减患者,需要此领域内的内科专家的协助。

参 考 文 献

- [1] Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(6): 2284-2299.
- [2] Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(6): 2273-2283.
- [3] Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults[J]. Thyroid, 2018, 28(7): 830-841.
- [4] Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism—definitions and management[J]. Endocr Pract, 2015, 21(6): 674-685.
- [5] Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? [J]. J Bone Miner Res, 2011, 25(12): 2786-2795.
- [6] Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine[J]. JAMA, 2000, 283(21): 2822-2825.
- [7] Moure Rodriguez MD, Luque-Ramirez M, López Gallardo G, et al. Hungry bone syndrome related to hyperthyroidism[J]. An Med Interna, 2006, 23(7): 326-328.
- [8] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10): 2317-2337.
- [9] Erdel BL, Juneja R, Evans-Molina C. A case of calciphylaxis in a patient with hypoparathyroidism and normal renal function[J]. Endocr Pract, 2014, 20(6): e102-105.
- [10] Krysiak R, Kobielusz-Gembala I, Okopien B. Hypoparathyroidism in pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(8): 529-532.
- [11] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone(1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(4): 275-283.
- [12] Shah M, Bancos I, Thompson GB, et al. Teriparatide therapy and reduced postoperative hospitalization for postoperative hypoparathyroidism[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(9): 822-827.

(责任编辑:唐秋姗)