

内 分 泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002530

肾性甲状旁腺功能亢进症的进展

游智梅, 吴绮楠

(重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾病内科, 重庆 400030)

【摘 要】肾性甲状旁腺功能亢进症(renal hyperparathyroidism, rHPT)是在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)钙磷代谢紊乱和维生素 D 作用减退进行性加重基础上的人体适应性反应,其特征是甲状旁腺增生和甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)过度合成和分泌。它在肾功能衰竭早期开始出现,与骨折、心血管疾病和死亡风险增加有关。在慢性肾脏疾病早期可通过补充维生素 D 和减少磷摄入来治疗,在疾病发展后期可使用拟钙剂进行治疗,对药物治疗欠佳的难治性继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)可行甲状旁腺切除术,肾移植也可改善 rHPT,但不能治愈。本综述总结了 rHPT 的病理生理学、诊断和药物治疗方案,阐述肾移植的疗效,并对甲状旁腺切除手术治疗 SHPT 的适应证和策略进行探讨。

【关键词】肾性甲状旁腺功能亢进症;继发性甲状旁腺功能亢进症;甲状旁腺切除术

【中图分类号】R392.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-04

Progress on renal hyperparathyroidism

You Zhimei, Wu Qinan

(Department of Endocrine Nephropathy, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Renal hyperparathyroidism (rHPT) is an adaptive response of human body based on the disorder of calcium and phosphorus metabolism in chronic kidney disease (CKD) and the progressive aggravation of vitamin D hypofunction, characterized by hyperparathyroidism and excessive synthesis and secretion of parathyroid hormone (PTH). It occurs in the early stage of renal failure and is associated with increased risk of fracture, cardiovascular disease and death. The vitamin D supplementation and reduction of phosphorus intake can be used in the early stage of CKD, while calcium mimetic agent can be used in the end-stage of CKD. For the refractory secondary hyperparathyroidism (SHPT) with poor drug treatment, parathyroidectomy can be performed. Renal transplantation can improve rHPT, but can't cure that. In this review, we summarized the pathophysiology, diagnosis and drug treatment of rHPT, elaborated the effect of renal transplantation, and discussed the indication and strategy on SHPT.

【Key words】renal hyperparathyroidism; secondary hyperparathyroidism; parathyroidectomy

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)指在慢性肾功能不全、肠吸收不良综合征、范科尼综合征和肾小管酸中毒、维生素 D 缺乏或抵抗,以及妊娠、哺乳等情况下,甲状旁腺长期受到低血钙、低血镁或高血磷刺激而分泌过量的甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH),以提高血钙、血镁和降低血磷的一种慢性代偿性临床表现。长期

的甲状旁腺增生导致形成自主功能的腺瘤,最终甲状旁腺对血浆钙水平无反应,并出现高钙血症伴高甲状旁腺血症^[1]。本文重点介绍慢性肾脏病引起的甲状旁腺功能亢进,即肾性甲状旁腺功能亢进(renal hyperparathyroidism, rHPT)。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)参照 2012 年改善全球肾脏疾病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)^[2]指南分类诊断标准制定。符合下列 2 项中的 1 项或以上时,可诊断 CKD: ①出现肾脏损伤标志(1 项或以上)>3 个月,包括 a. 白蛋白尿(尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24 h, 尿白蛋白/尿肌酐 ≥ 30 mg/g); b. 尿沉渣异常; c. 肾小管病变引起电解质紊乱和其他异常; d. 肾脏病理异常; e. 影像学检查出肾脏结构异常; f. 肾移植病史。②肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²),持续>3 个月。CKD 目前被认为是一个全球公共健康问题,整体

作者介绍:游智梅, Email: yujimi.shi@163.com,

研究方向: 内分泌代谢性肾病。

通信作者:吴绮楠, Email: wqn11@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81270870);重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项面上资助项目(编号: cstc2019jxjl130006);2019 年默克糖尿病研究基金资助项目(编号: G-X-2019-056)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1702.028.html> (2020-06-11)

发病率高达 8%~16%。在最近一次回顾分析中,CKD 3~5 期的全球患病率约为 10%^[3]。随着人口老龄化,高血压和糖尿病的发病率不断上升,CKD 成为一个日益严重的全球性问题,导致的死亡和伤残都逐渐增加^[4]。CKD 患者随着肾功能减退,钙、磷、维生素 D 和 PTH 稳态调控机制异常,继之出现矿物质和骨代谢异常。rHPT 引起的钙磷代谢紊乱相关骨病最早由我国内分泌学家刘士豪、朱宪彝命名为“肾性骨营养不良症”,被国内外医学界广泛采用至今^[5]。CKD 患者出现以下临床表现 1 项或以上即可诊断为慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱(chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD):①钙、磷、PTH 或维生素 D 代谢异常;②骨转化、矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常;③血管或其他软组织钙化^[6]。由于 CKD-MBD 严重影响 CKD 患者预后和生活质量,积极有效控制 CKD-MBD 对 CKD 患者的治疗至关重要。rHPT 是 CKD 患者血管和骨相关结局及死亡的直接原因^[7]。

1 rHPT 病理生理学

1.1 FGF23、Klotho 与 rHPT

成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor,FGF23)是 rHPT 过程的中心激素。FGF23 编码基因位于染色体 12p13,主要由成骨细胞系的各类细胞合成和分泌,是主要的骨源性调磷激素^[8]。FGF23 与其受体 FGF 受体(fibroblast growth factor receptor 1,FGFR1)结合,FGFR 需要一个共同受体 α -Klotho 发挥作用^[9]。 α -Klotho 在肾脏和甲状旁腺组织中表达^[10]。FGF23 通过减少远端小管中的磷酸盐再摄取,从而降低血液中磷酸盐的水平^[11]。FGF23 下调 Gyp27b1 基因表达,抑制肾脏 1α 羟化酶活性,减少 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 合成;上调 Cyp24 基因表达,增加 24 羟化酶活性,促进 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 灭活,通过双重调节降低活性维生素 D 的水平,降低肠道对磷酸盐的摄取^[12]。随着肾功能的下降,可溶性 α -Klotho 水平降低,引起 FGF23 抵抗^[13]。CKD 早期,FGF23 可通过“肾-甲状旁腺”轴调节矿物质代谢稳态。随着肾功能损害进展,甲状旁腺组织增生后 Klotho 蛋白及 FGFR 表达下调,可出现甲状旁腺细胞 FGF23 抵抗,导致 CKD 患者钙磷和 PTH 代谢紊乱,反馈性刺激骨源性 FGF23 水平上升以进行补偿^[14],加剧矿物质和骨代谢异常。

在 CKD 和 rHPT 早期,低 Klotho、高 FGF23、正常或高磷血症、PTH 轻度升高是常见表现。在肾功能损害进展过程中,FGF23 首先增加,然后是 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 减少,随之 PTH 水平增加,血磷水平在 CKD 5 期开始升高。因此,FGF23 可能对维持肾脏排磷起主要作用,而 PTH 的升高很可能是 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 减少和血钙浓度降低的直接反应,后期血磷升高进一步刺激甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism, HPT)^[15-16]。

1.2 磷代谢异常与 rHPT

正磷酸盐平衡是 rHPT 发展的另一个中心因素。随着肾功能的下降,机体维持矿物质稳态的能力受到损害,既有肾功能丧失导致的磷酸盐过滤能力下降,也受到骨骼功能紊乱的影响。CKD 中会发生各种类型的骨疾病,其特征都是骨吸收超过骨形成^[17]。CKD 早期即可出现骨代谢异常,骨源性调磷激素 FGF23 分泌增加,抑制近端小管 NaPi2a 和 NaPi2c 表达,抑制近端小管磷重吸收,促进肾脏磷排泄,预防高磷血症发生。同时 FGF23 抑制 1α 羟化酶活性,导致 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 产生减少,间接刺激 PTH 释放,而 PTH 增高抑制近端小管 NaPi2a 和 NaPi2c 表达,从而抑制近端小管磷重吸收。另外, $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 水平降低和 PTH 升高下调肠道 NaPi2b 表达,抑制肠道磷吸收,促使血磷降低。

PTH 和 FGF23 维持 CKD 早期血磷水平稳定^[10],直到 CKD 4~5 期,出现常见的高磷血症^[18]。这是由于功能性肾单位丧失,肾小管重吸收已经被 FGF23 和 PTH 最大限度地抑制。骨骼积聚过量的磷酸盐,以保持血液水平不变。在 CKD 中,由于骨代谢异常,磷酸盐转移到软组织如血管中。长期高磷血症导致血管钙化是 CKD-MBD 和 rHPT 发展的核心要素。

1.3 钙-维生素 D 代谢与 rHPT

维生素 D 是调节机体钙磷水平及骨矿化的一种类固醇激素,肠道钙磷吸收受维生素 D 调节。天然维生素 D(25 -羟基维生素 D)通过 1α 羟化酶在肾脏中激活,生成具有活性的 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 。活性维生素 D 通过肠中的维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)刺激钙和磷酸盐摄取。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 促进肠道磷吸收增加血磷水平,而血磷升高可负反馈抑制 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 产生,使血磷维持在稳态水平。CKD 患者维生素 D 代谢特征性异常为活性维生素 D 水平降低及维生素 D 抵抗。

CKD 时维生素 D 水平降低可通过多种机制导致 CKD-MBD。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 缺乏,肾脏钙磷重吸收减少或肠道对 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 敏感性减弱,肠道钙吸收减少,可使患者发生低钙血症。在 CKD 时维生素 D 缺乏不足以抑制 PTH 合成与分泌,一旦 25 -羟基维生素 D₃ 降至 30 ng/mL 或 75 nmol/L 以下,PTH 水平开始升高。早期 CKD 中 FGF23 水平升高导致活性维生素 D 水平降低,随后肾单位丢失也导致活性维生素 D 缺乏^[19]。CKD 患者由于蛋白尿、低日照和饮食摄入不足,导致天然维生素 D 水平较低。在 CKD 晚期,高磷血症和维生素 D 缺乏都会导致低钙血症,这是甲状旁腺中通过钙感受受体(calcium sensing receptor,CaSR)释放 PTH 的最有效刺激因子。活性维生素 D 对甲状旁腺具有直接抑制作用,可抑制甲状旁腺细胞增殖、分化和成熟,可能通过抑制 c-Myc 表达发挥抑制作用,因而低维生素 D 直接刺激甲状旁腺增生。rHPT 病理生理过程如图 1 所示。

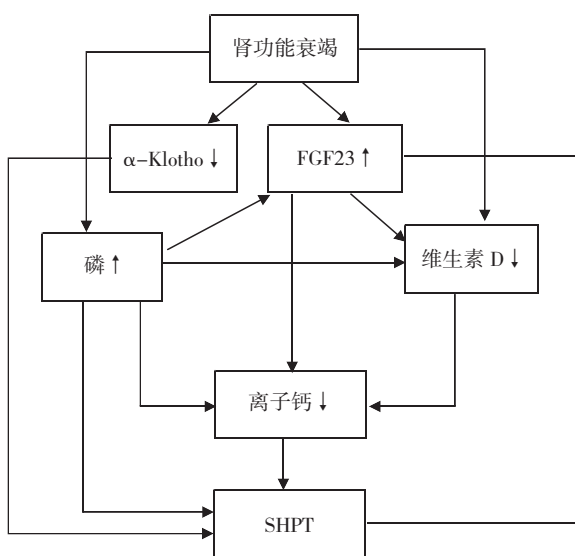


图 1 rHPT 的病理生理学示意图

2 rHPT 的病理与临床症状体征

2.1 肾性甲状旁腺增生

肾性甲状旁腺增生的主要因素包括慢性肾功能不全导致活性维生素 D 降低、低钙和高磷。转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α) 通过激活表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 而成为甲状旁腺细胞的有效增殖因子, EGFR 激活可导致甲状旁腺细胞增殖和 VDR 表达减少^[17]。CKD 患者中低水平的活性维生素 D 有助于甲状旁腺细胞增殖^[20-21]。CKD 早期甲状旁腺常表现为多克隆增生, 而 CKD 晚期甲状旁腺的单株/结节增生更为常见。同一甲状旁腺中, 不同的病理变化常常并存^[22]。终末期肾病患者, 长期慢性 SHPT 致甲状旁腺对各种刺激因素反应过度或腺体受到持久刺激不断增生超越了生理需要, 腺体中的部分增生组织转变为腺瘤, 自主性分泌过多 PTH, 不受血钙调节, 这种状态定义为三发性甲状旁腺功能亢进症。

2.2 肾性甲状旁腺功能异常

CKD 时由于低钙血症、维生素 D 水平降低、高磷血症及 PTH 溶骨作用抵抗, 可导致 SHPT, 此时甲状旁腺细胞 PrePro-PTH 基因转录、PTH mRNA 稳定性、蛋白质合成及蛋白质分泌明显增加。持续性甲状旁腺功能亢进可导致甲状旁腺形态和功能出现独特改变, 如甲状旁腺弥漫性或结节性增生、甲状旁腺细胞 VDR、CaSR 表达下调及 PTH 分泌钙调点上移等。甲状旁腺细胞增殖可导致甲状旁腺弥漫多克隆性增生, 最终出现多克隆细胞增生伴甲状旁腺瘤形成^[23]。以上 2 种情况的特征都是持续性高钙伴高 PTH。rHPT 患者出现严重增生或甲状旁腺腺瘤、PTH 水平高、持续性高钙血症和高磷血症, 此时药物治疗效果欠佳。

2.3 症状和体征

SHPT 是 CKD 患者常见且严重影响患者预后及生活质

量的并发症之一。CKD 患者出现 PTH 分泌增加, 可进一步引起钙、磷代谢紊乱。高转化骨病和骨骼矿化异常可形成纤维性骨炎和混合型骨病, 出现骨和肌肉疼痛、肌无力及骨折, 骨髓纤维化可加重 CKD 患者贫血。严重 SHPT 患者可出现皮肤瘙痒、高钙血症导致残余肾功能受损、钙化防御、心血管疾病、神经肌肉障碍及死亡。常见表现为瘙痒、头痛、肌肉无力、骨痛、易疲劳、情绪异常、红眼综合征、血管钙化、骨营养不良、骨棕色肿瘤、脆性骨折等^[24]。在 CKD 3 期血管钙化和骨营养不良可能已经发生, 随着 GFR 下降, FGF23-钙-磷-维生素 D-PTH 轴失衡进一步加重。

3 rHPT 的治疗

在 CKD 晚期, 骨骼对 PTH 发生抵抗, PTH 需要量比正常水平高 2~3 倍才能维持正常的骨转换。KDOQI 指南建议, 不同 CKD 分期需要确定不同的全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH) 目标值。①建议非透析 CKD G3a~G5 期患者最佳 PTH 水平目前尚不清楚, iPTH 水平进行性升高或持续高于正常上限的患者, 建议评估是否存在以下可干预因素: 高磷血症、低钙血症、高磷摄入、维生素 D 缺乏。②建议 CKD G5D 期患者的 iPTH 水平应维持在正常值上限的 2~9 倍^[25]。

CKD 患者 SHPT 治疗以降低过高的血磷和维持正常血钙水平为目的。一些控制血磷和血钙的措施会降低 CKD 患者 iPTH 水平。控制血磷和血钙后, 如果 iPTH 仍然未达到目标值并呈进行性升高趋势, 则可以采用活性维生素 D 及其类似物、拟钙剂等药物治疗, 或活性维生素 D 及其类似物联合拟钙剂治疗。iPTH 严重升高且不能通过上述措施控制者, 可采用甲状旁腺切除术 (parathyroidectomy, PTX) 治疗^[24]。药物治疗方案如下。维生素 D: 骨化醇, 维生素 D₃; 限制磷摄入: 避免加工食品, 避免高磷饮料和食物; 磷结合剂: 碳酸钙、醋酸钙, 司维拉姆碳酸钡; 非选择性维生素 D 受体激活剂: 骨化三醇, 阿法骨化醇; 选择性维生素 D 受体激活剂: 帕立骨化醇, 马沙骨化醇; 拟钙剂: 西那卡塞, Etelcalcide (静脉注射)。

3.1 饮食限制和药物治疗及充分透析

3.1.1 限制饮食钙和磷的摄入 随着血磷升高, 建议限制饮食磷酸盐摄入。在 CKD 的 4、5 期患者中, 蛋白质限制本身会导致一定的磷酸盐限制。但在透析患者中, 蛋白质需求的增加会使磷限制变得更加复杂。因此, 大多数患者在某种程度上需要用磷结合剂治疗。

3.1.2 透析治疗方案的调整 对于 CKD G5D 期患者, 建议透析液钙离子浓度为 1.25~1.5 mmol/L (血液透析) 或 1.25 mmol/L (腹膜透析); CKD G5D 期血液透析患者, 应充分透析, 并考虑延长透析时间或增加透析频率, 以更有效地清除血磷^[25]。

3.1.3 磷结合剂 磷结合剂是治疗高磷血症的核心, 通常从 CKD 4 期和 5 期开始, 一直持续到 5 期。大量研究表明, 血磷

水平的增加与死亡率的增加有关^[26-27]。高钙血症与发病率和死亡率增加相关,主要是由于瓣膜、冠状动脉和主动脉钙化^[28-29]。第一代磷结合剂(氢氧化铝、碳酸铝)由于铝超载的有害影响,目前不推荐常规使用。含钙磷结合剂(碳酸钙、醋酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙和碳酸钙/碳酸镁复合制剂及酮酸钙)是目前临床使用最广泛且明确有效的肠道磷结合剂。使用含钙磷结合剂使约 20% 的钙可吸收入血,导致或加重高钙血症,因而 CKD 3~5D 期患者如存在持续性高钙血症或反复发生高钙血症,不推荐使用含钙磷结合剂。另外,有血管钙化和(或)持续性低 iPTH 和(或)无动力性骨病的高磷血症患者,应限制使用含钙磷结合剂。新型磷结合剂(司维拉姆和碳酸镧)已被证明是有效和安全的^[30]。对于 CKD-MBD 患者,血磷控制是首要目标,血磷水平应保持在正常范围内^[16]。

3.1.4 维生素 D 根据所描述的病理生理事件顺序,治疗方案首选内科药物治疗,旨在补偿肾单位数量的减少。因此,建议将补充骨化醇作为 CKD 3a~5 期非透析患者的第一条治疗路线^[31]。CKD 3~5 期患者的 25-OH 不足或缺乏应根据《普通人群建议》进行治疗,同样的治疗策略也应用于 CKD 5 期患者^[16]。关于这种治疗的长期效果仍然存在争议,主要是因为缺乏长期的随机对照试验比较维生素 D 与其他治疗方式。然而,在最近一项对 CKD 3~4 期患者的随机对照试验中,通过 12 周补充维生素 D₃ 可导致 PTH 降低,血浆钙水平稳定^[32]。

3.1.5 活性维生素 D 类似物 活性维生素 D 类似物在许多组织(如甲状旁腺和肠道)中与维生素 D 受体活性结合发挥作用。第一代包括骨化三醇;第二代阿法骨化醇和多塞钙化醇,它们能有效控制 PTH,但会导致高钙血症^[33];第三代维生素 D 受体活化剂是选择性的,包括帕立骨化醇和沙伐骨化醇^[34]。在荟萃分析中,骨化三醇和阿法骨化醇在抑制 PTH 方面的疗效与帕立骨化醇和沙伐骨化醇相似。与选择性维生素 D 受体激动剂(vitamin D receptor agonists, VDRAs)相比,非选择性 VDRAs 的高钙血症和高磷血症风险相似^[35]。另 1 项非透析依赖性 CKD 患者的荟萃分析将帕立骨化醇与安慰剂进行比较,发现帕立骨化醇有效降低了 PTH 水平;与安慰剂组相比,接受帕立骨化醇治疗的患者出现高钙血症的趋势并不明显^[36]。

3.1.6 拟钙剂 在一些患者中,甲状旁腺功能亢进通过药物无法控制,在西那卡塞出现之前,他们需要外科治疗来控制 PTH 和钙水平。2002 年,西那卡塞成功降低了血液透析患者的 PTH^[37]。2004 年的 1 项随机对照试验表明,西那卡塞可以降低血液透析患者的 PTH,同时降低血钙和血磷水平^[38]。在 CKD 3~4 期患者中也有类似的阳性结果^[39]。但是,对于慢性肾病患者的甲状旁腺功能亢进的长期治疗,西那卡塞并没有最初预期的那么有效。在 EVOLVE 试验中,西那卡塞治疗没有降低死亡风险或主要心血管终点^[37]。然而,在 1 项以肾性骨营养不良为重点的试验中,随着 PTH 降低,西那卡塞明显降低高成骨率和高转换性骨病的一些生化指标,其中 26% 的患者治疗 12 个月后达正常^[40]。低钙血症、恶心和呕吐是常见

的副作用^[37,39],也是患者停止使用西那卡塞最主要的原因。

Etelcalcide 是一种新的静脉注射拟钙剂。在血液透析患者的随机对照试验中,发现 Etelcalcide 对 PTH 的影响不亚于西那卡塞。2 个治疗组的恶心和呕吐频率相似,但与西那卡塞组相比,Etelcalcide 组更容易出现低钙血症^[41]。

总之,对于 CKD 患者来说,在评估不同治疗方式的疗效时,需要权衡患者是否只患有甲状旁腺增生或腺瘤。当 PTH 腺体发生明显的解剖变化时,手术治疗成为必要。

3.2 肾移植

肾移植成功后,体内矿物质平衡完全改变。前 1~6 个月的高钙血症是常见的,与高水平的 PTH 有关^[42]。在终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)期间 PTH 水平积聚,因此移植后 PTH 迅速下降。此后,甲状旁腺素水平继续缓慢下降,并在 6 个月后稳定下来^[43]。大多数患者在移植后 1 年 PTH 水平高于参考范围^[44]。移植后 rHPT 的危险因素包括移植前 PTH 和钙水平、移植前透析时间和甲状旁腺结节增生^[45]。心血管疾病是肾移植受者死亡的主要原因,并且有一些数据支持与 rHPT 的关联^[46-47]。肾移植术后骨折风险高^[48],肾移植患者有不同的骨病类型。肾移植受者骨活检的研究表明,移植后骨转换明显减少,以低骨转换为主要模式^[49-50]。肾移植后的骨疾病既有 rHPT 的原因,也有移植的特异性因素,如使用皮质类固醇和免疫抑制剂^[51-54]。骨组织学与非侵入性诊断工具(骨密度、生物标志物)之间的相关性很弱^[50]。此外,大多数关于 rHPT 移植后的发现都是基于小规模的研究,对移植后 rHPT 的评价和治疗建议不是很具体。

3.3 手术

3.3.1 PTX rHPT 最初是对肾功能下降的生理适应。2009 年 KDIGO 关于 CKD-MBD 临床实践指南建议,存在药物治疗无效的重度 SHPT 患者,应该进行 PTX^[16]。严重的 SHPT 不仅会导致骨骼和关节疼痛、肌无力和瘙痒等症状,而且会通过血管钙化和骨折发生率增高高风险降低患者生存率^[51-53]。PTX 能快速降低 SHPT 患者血清 PTH 水平,改善血清生化指标异常,有效缓解骨痛、肌无力、瘙痒等症状,增加患者骨矿物质密度,改善心率变异率和生活质量^[54-58]。接受 PTX 治疗的 SHPT 患者血管钙化减轻,肿瘤样转移性钙化消退,可改善贫血、高血压、心功能和钙化防御,降低骨折风险,减低心血管疾病风险及死亡率^[59-61]。对药物不能控制的难治性 SHPT,应及时行 PTX。多元回归模型显示,女性、年轻患者和非糖尿病患者接受 PTX 的可能性更大^[61]。研究还表明,在大多数 ESRD 患者中,PTX 与生活质量提高有关^[62]。在所有患者中,手术风险必须与潜在的长期疗效改善相权衡。

3.3.2 手术指征 ①PTX 指征:CKD G3a~5D 期合并药物治疗无效的严重 SHPT 患者(血清 iPTH 持续>800 pg/mL),建议行 PTX;②当出现下列情况,建议行 PTX:iPTH 持续>800 pg/mL;药物治疗无效的持续性高钙和(或)高磷血症;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 cm 并且有丰富的血流;既往对活

性维生素 D 及其类似物药物治疗抵抗^[16,25,63-64]。由于 PTX 和西那卡塞治疗的适应证基本一致^[64-67],目前还缺乏比较西那卡塞和 PTX 对 SHPT 患者远期预后的证据。考虑到 PTX 是一项有创治疗,建议根据患者的意愿和临床情况进行个体化治疗决策。应该考虑对西那卡塞治疗无效或因其不良反应难以耐受的患者行 PTX 手术。

3.3.3 外科手术式 PTX 手术方式主要有 3 种:甲状旁腺全切除+自体移植术(iPTX+AT)、甲状旁腺次全切除术(sPTX)和甲状旁腺全切除术(tPTX)。目前尚无足够证据显示哪一种手术方式最佳。多数学者推荐 iPTX+AT,因为 SHPT 的复发率高而不推荐 sPTX 术式。Tominaga Y 等^[68]回顾性分析了 1980 至 2009 年接受 iPTX+AT 手术的 2 660 例患者,发现首次手术 10 年后 SHPT 复发率为 17.4%,低于 sPTX 术式,其中有 248 例患者(9.3%)需要接受移植取出术,53 例患者接受了多次(2 次以上)移植取出手术,再次手术切取的增生甲状旁腺组织的平均质量为 1 583.7 mg,但是仍然认为再次手术简单易行、创伤小、疗效好。其他研究也支持 iPTX+AT 是一种可行、安全有效的手术方法^[69]。

rHPT 术后 PTH 的最佳平衡水平尚不清楚。由于严重的甲状旁腺功能减退和严重的甲状旁腺功能亢进同样有害:在 rHPT 患者中,甲状旁腺的最初适应是生理性的,帮助身体排泄过多磷酸盐,因此,有效的甲状旁腺部分组织保留是必要的。但留下太多甲状旁腺组织会由于持续性和(或)复发性疾病而增加再次手术的风险。有研究检测了终末期肾病患者的 PTH 水平与长期预后的相关性。一份来自 DOPPS 2008 年的报告研究表明,100~600 pg/mL 的甲状旁腺素水平与最低的死亡率相关^[26]。在多变量分析中,参考组 PTH 水平为 150~300 pg/mL 的患者死亡率最低^[27]。1 项纳入 404 例 PTX 术后患者的观察性研究发现,当 iPTH 水平有效降低时,全因死亡风险也降低,术后 iPTH 的最适宜水平为 21~150 pg/mL。研究还表明,PTH 水平在甲状旁腺次全切和全切患者中变化明显^[70-72]。因此问题不在于切除多少,而在于留下多少有效甲状旁腺组织。

3.3.4 术中测量甲状旁腺激素 术中测量 iPTH 有助于外科医生判断术后是否有更多的功能亢进组织残留或是否可以终止手术。许多研究提示,术中测定 iPTH 在 PTX 中有用^[73-77],但不是所有的研究都表明术中 iPTH 与术后 iPTH 之间存在相关性。由于 PTH 是由肾脏清除的,因此 PTH 的半衰期及等待术中 PTH 下降所需的时间在 rHPT 的 PTX 后更长,可能 PTH 应在甲状旁腺切除术后 15~20 min 内进行测量。当前对于什么水平的 iPTH 能产生最佳结果还没有一致意见。

3.3.5 术前定位 PTX 的结果在很大程度上取决于外科医生的技术和经验。在有经验的人中,PTX 术后持续或复发 rHPT 的主要原因是不能定位异位的甲状旁腺。异位和(或)多余腺体在 rHPT 中常见^[78],外科医生必须确认所有甲状旁腺。与原发甲状旁腺切除术类似,术前影像学检查(包括高频彩超、^{99m}Tc-MIBI 双时相显像)已得到评估,但在发现所有

甲状旁腺方面的准确性尚未显示出比传统的手术探查更高。研究显示,高频彩超、^{99m}Tc-MIBI 双时相显像定位的诊断敏感度分别为 55%和 62%;^{99m}Tc-MIBI 双时相显像对异位甲状旁腺的检出率为 78%,而高频彩超难以发现异位的甲状旁腺^[79]。据报道,在 SHPT 患者中,超声检测甲状旁腺肿大的敏感度为 46%~81%^[80-81]。超声与 ^{99m}Tc-MIBI-SPECT/CT 联合应用比单纯超声、^{99m}Tc-MIBI-SPECT/CT 具有更高的敏感性^[79]。超声和 ^{99m}Tc-MIBI 双时相显像在异位腺体定位方面几乎没有益处,在异位腺体定位方面没有什么好处,很少改变标准的四腺体探查方法^[81-82]。相反,在再次 PTX 的背景下,也就是说,在前一次 PTX 后持续性或复发性 HPT 的手术中,影像学检查则是必要的^[78]。

3.3.6 甲状旁腺介入治疗 甲状旁腺介入治疗有 2 种方式:一是超声引导下经皮无水酒精注射术,也称化学性甲状旁腺切除术;二是超声引导下经皮热消融,也称物理性甲状旁腺切除术。无水酒精注射术后 SHPT 复发率已逐渐被淘汰。超声下甲状旁腺热消融术由于组织损伤小,降低 PTH 效果理想,逐渐得到认可。近年我国较多医院开展了此技术,但其疗效仅相当于 sPTX^[81-83]。介入治疗主要的优点是微创,治疗对象应以惧怕外科手术、PTX 术后持续 SHPT 和复发 SHPT 为主,以及因高龄、心肺功能不佳、不耐受全身麻醉等原因难以承受开放手术的患者,其远期疗效还有待长期评估。基于国内外经验,对于高龄、心肺功能不佳、难以耐受开放手术或对开放手术有顾虑的患者,建议进行超声介入治疗。

3.3.7 手术并发症 PTX 的风险包括喉返神经损伤、出血和感染。这些风险在有经验的外科医生手中很小。研究表明这些并发症是罕见的^[84]。然而,与骨矿盐代谢紊乱有关的并发症是常见且可预期的,需要引起手术医师的警惕,并长期随访。

3.3.8 术后管理 接受 PTX 治疗的 rHPT 患者最好由专科医生管理。虽然 PTX 与骨折、心血管疾病和死亡率的长期风险降低有关。但严重的术后低钙血症并不少见,而且可能随着术前骨化三醇负荷的增加而改善^[85]。因低钙血症而进入重症监护室,以及因骨矿盐代谢失衡而再次入院是常见的,需要引起专科医师的警惕,并坚持长期随访。

4 结 论

rHPT 在肾功能衰竭早期进展,主要是由于维生素 D 水平降低、低钙血症、磷排泄减少和无法激活维生素 D 所致。rHPT 与发病率和死亡率增加有关。rHPT 是一个动态过程,诊断取决于 PTH 水平的升高。治疗包括补充维生素 D,减少磷摄入量,使用活性维生素 D 及类似物、磷结合剂、拟钙剂等。在 rHPT 中,对药物治疗无效的 SHPT 患者应考虑行甲状旁腺切除术。虽然手术的风险很小,但不可忽视。手术不应该太激进,尤其是患者有肾移植的适应证。带自体移植的甲状

旁腺次全切除术是公认的手术选择,术中测量 PTH 有一定帮助,术前影像学检查对 rHPT 甲状旁腺定位的价值尚未明确,术后需要长期随访以减少并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] No Authors Listed. KDIGO 2013 Chapter 1: definition and classification of CKD[J]. *Kidney Int*, 2013, 3(1): 19–62.
- [3] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158765.
- [4] Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(Suppl 2): ii121–ii128.
- [5] Li N, Liu Shih-Hao: pioneer of translational medicine in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(12): 1089–1095.
- [6] Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(6): 737–751.
- [7] Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 34–38.
- [8] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1370–1378.
- [9] Kurosu H, Kuro-O M. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(1): 72–78.
- [10] Lim K, Groen A, Molostvov G, et al. α -Klotho expression in human tissues[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10): E1308–E1318.
- [11] Sneddon WB, Ruiz GW, Gallo LI, et al. Convergent signaling pathways regulate parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 action on NPT2A-mediated phosphate transport[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(36): 18632–18642.
- [12] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429–435.
- [13] Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. Association between soluble klotho and change in kidney function: the health aging and body composition study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6): 1859–1866.
- [14] Sakan H, Nakatani K, Asai O, et al. Reduced renal α -klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86301.
- [15] Kuro-O M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 15–21.
- [16] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, 113: 1–130.
- [17] Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 289–302.
- [18] Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(1): 31–38.
- [19] Arcidiacono MV, Sato T, Alvarez-Hernandez D, et al. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2): 310–320.
- [20] Cozzolino M, Lu Y, Finch J, et al. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(6): 2109–2117.
- [21] Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4): 1196–1207.
- [22] Basile C, Lomonte C, Vernagione L, et al. A high body mass index and female gender are associated with an increased risk of nodular hyperplasia of parathyroid glands in chronic uraemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 968–974.
- [23] van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review[J]. *Scand J Surg*, 2020, 109(4): 271–278.
- [24] Pasioka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2000, 128(4): 531–539.
- [25] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52–57.
- National Clinical Research Center of Kidney Diseases. Summary of China 2018 chronic kidney disease–mineral and bone disorder guideline[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2019, 28(1): 52–57.
- [26] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3): 519–530.
- [27] Tentori F, Wang MA, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(1): 98–109.
- [28] Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 5): V59–V66.
- [29] Ogawa T, Nitta K. Pathogenesis and management of vascular calcification in patients with end-stage renal disease[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 196: 71–77.

- [30] Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 232–244.
- [31] Goldsmith DJ. Pro: should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(5): 698–705.
- [32] Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren Ö, et al. High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD stages 3–4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(3): 466–471.
- [33] Zand L, Kumar R. The use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(4): 983–1007.
- [34] Darabian S, Rattanasompattikul M, Hatamizadeh P, et al. Cardiorespiratory syndrome and vitamin D receptor activation in chronic kidney disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2012, 31(1): 12–25.
- [35] Xie YF, Su PL, Sun YF, et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 272.
- [36] Han TZ, Rong G, Quan DY, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 320560.
- [37] Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1516–1525.
- [38] Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(1): 58–67.
- [39] Brunaud L, Ngueyon Sime W, Filipozzi P, et al. Minimal impact of calcimimetics on the management of hyperparathyroidism in chronic dialysis[J]. *Surgery*, 2016, 159(1): 183–191.
- [40] Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 846–856.
- [41] Block GA, Bushinsky DA, Cheng SF, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(2): 156–164.
- [42] Amin T, Coates PT, Barbara J, et al. Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: a single centre study[J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 7126290.
- [43] Isaksson E, Sterner G. Early development of secondary hyperparathyroidism following renal transplantation[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 121(1/2): c68–c72.
- [44] Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, et al. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients: a review[J]. *Am J Nephrol*, 2020, 28(2): 246–253.
- [45] Taweessedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation[J]. *World J Transplant*, 2015, 5(4): 231–242.
- [46] Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, et al. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function[J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(4): 479–486.
- [47] Pihlström H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism[J]. *Transplantation*, 2015, 99(2): 351–359.
- [48] Naylor KL, Li AH, Lam NN, et al. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review[J]. *Transplantation*, 2013, 95(12): 1461–1470.
- [49] Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, et al. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(2): 469–476.
- [50] Keronen S, Martola L, Finne P, et al. Changes in bone histomorphometry after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6): 894–903.
- [51] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(4): 771–780.
- [52] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?[J]. *BMJ*, 2008, 336(7651): 995–998.
- [53] Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(3): 1179–1187.
- [54] Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1): S168–S171.
- [55] 李岫森, 毛建萍, 王梦婧, 等. 甲状旁腺切除术对尿毒症血液透析患者血磷及骨代谢的影响[J]. *中国血液净化*, 2015, 14(5): 256–260.
- Li SS, Mao JP, Wang MJ, et al. Effects of parathyroidectomy on phosphate and bone metabolism in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Chin J Blood Purif*, 2015, 14(5): 256–260.
- [56] 马丽洁, 赵素梅, 刘婧, 等. 甲状旁腺切除术对血液透析患者合并继发性甲状旁腺功能亢进骨代谢及骨密度的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(1): 13–18.
- Ma LJ, Zhao SM, Liu J, et al. Effects of parathyroidectomy on bone metabolism and bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Chin J Nephrol*, 2015, 31(1): 13–18.
- [57] Zhang J, Yu XB, Sun B, et al. Parathyroidectomy and heart rate variability in patients with stage 5 CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(8): 1378–1387.
- [58] 张丽娜, 江瑶, 程晨, 等. 甲状旁腺切除术对慢性肾脏病 5 期患者血浆成纤维细胞生长因子 23 及心率变异性的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25(1): 40–45.
- Zhang LN, Jiang Y, Cheng C, et al. Impact of parathyroidectomy on plasma fibroblast growth factor 23 levels and heart rate variability in chronic kidney disease patients[J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant*, 2016, 25(1): 40–45.

- [59] 赵文燕,张 凌,谢亚平,等. 甲状旁腺切除术改善继发性甲状旁腺功能亢进症维持性血液透析患者生活质量[J]. 中国血液净化, 2011, 10(5): 250-253.
- Zhao WY, Zhang L, Xie YP, et al. Parathyroidectomy improves life quality in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Chin J Blood Purif, 2011, 10(5): 250-253.
- [60] 曲建坤,王兆新,王 焱. 甲状旁腺切除对继发性甲状旁腺功能亢进的维持性血透患者左心功能及生存质量的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(10): 1078-1081.
- Qu JK, Wang ZX, Wang Y. Effects of parathyroidectomy on left ventricular function and quality of life in uremic patients with secondary hyperparathyroidism [J]. J Clin Cardiol, 2015, 31(10): 1078-1081.
- [61] Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(12): 2027-2033.
- [62] Akaberi S, Clyne N, Sterner G, et al. Temporal trends and risk factors for parathyroidectomy in the Swedish dialysis and transplant population: a nationwide, population-based study 1991-2009 [J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 75.
- [63] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. Am Kidney Dis, 2003, 42(4 Suppl 3): S1-S201.
- [64] Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder [J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(3): 247-288.
- [65] van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(11): 1902-1908.
- [66] Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(5): 791-799.
- [67] Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(6): 1466-1475.
- [68] Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, et al. Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients [J]. World J Surg, 2010, 34(6): 1312-1317.
- [69] He QQ, Zhuang DY, Zheng LM, et al. Total parathyroidectomy with trace amounts of parathyroid tissue autotransplantation as the treatment of choice for secondary hyperparathyroidism: a single-center experience [J]. BMC Surg, 2014, 14: 26.
- [70] Xi QP, Xie XS, Zhang L, et al. Impact of different levels of iPTH on all-cause mortality in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 6934706.
- [71] Burgstaller T, Selberherr A, Brammen L, et al. How radical is total parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism? [J]. Langenbecks Arch Surg, 2018, 403(8): 1007-1013.
- [72] Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. Surgery, 2019, 165(1): 142-150.
- [73] Meyer SK, Zorn M, Frank-Raue K, et al. Clinical impact of two different intraoperative parathyroid hormone assays in primary and renal hyperparathyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(2): 275-281.
- [74] Freriks K, Hermus AR, de Sévaux RG, et al. Usefulness of intraoperative parathyroid hormone measurements in patients with renal hyperparathyroidism [J]. Head Neck, 2010, 32(10): 1328-1335.
- [75] Sohn JA, Oltmann SC, Schneider DF, et al. Is intraoperative parathyroid hormone testing in patients with renal insufficiency undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism accurate? [J]. Am J Surg, 2015, 209(3): 483-487.
- [76] El-Husseini A, Wang K, Edon A, et al. Value of intraoperative parathyroid hormone assay during parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism [J]. Nephron, 2018, 138(2): 119-128.
- [77] Marcadis AR, Teo R, Ouyang W, et al. Successful parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring for primary hyperparathyroidism is preserved in mild and moderate renal insufficiency [J]. Surgery, 2018, 163(3): 633-637.
- [78] Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, et al. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons [J]. Langenbecks Arch Surg, 2015, 400(8): 907-927.
- [79] Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, et al. Usefulness of the combination of ultrasonography and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism [J]. Head Neck, 2010, 32(9): 1226-1235.
- [80] Yuan LL, Kan Y, Ma DQ, et al. Combined application of ultrasound and SPECT/CT has incremental value in detecting parathyroid tissue in SHPT patients [J]. Diagn Interv Imaging, 2016, 97(2): 219-225.
- [81] Li PL, Liu QF, Tang DQ, et al. Lesion based diagnostic performance of dual phase ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT imaging and ultrasonography in patients with secondary hyperparathyroidism [J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1): 60.
- [82] 彭成忠,陈洪宇,张正贤,等. 射频消融术治疗慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(11): 870-871.
- Peng CZ, Chen HY, Zhang ZX, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease [J]. Chin J Nephrol, 2014, 30(11): 870-871.
- [83] 于明安,张 凌,彭丽丽,等. 超声引导微波消融术治疗继发性甲状旁腺亢进短期疗效分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(4): 303-304.
- Yu MA, Zhang L, Peng LL, et al. Short-term efficacy of ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. Chin J Nephrol, 2015, 31(4): 303-304.
- [84] van der Plas WY, Dulfer RR, Koh EY, et al. Safety and efficacy of subtotal or total parathyroidectomy for patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism in four academic centers in the Netherlands [J]. Langenbecks Arch Surg, 2018, 403(8): 999-1005.
- [85] 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.