甲状旁腺切除术对尿毒症继发甲状旁腺功能亢进症的治疗效果*

吴勐,章宇,林春,林冲云,邱泱**
(福建医科大学附属龙岩第一医院 肾脏内科,福建 龙岩 364000)

[摘 要] **目的:** 观察甲状旁腺切除术(PTX)对维持性血液透析(MHD)尿毒症继发甲状旁腺功能亢进症(SHPT)患者临床症状及血液生化指标的影响。**方法:** 58 例 MHD 接受 PTX 的尿毒症继发 SHPT 患者,采用甲状旁腺全切加前臂自体移植术(tPTX + AT,≥4 个)或甲状旁腺全切术(tPTX,<4 个;切除的甲状旁腺不移植)进行治疗;比较两组患者手术前后骨痛、肌无力、皮肤瘙痒、失眠及不宁腿综合征症状改善情况和术后的治疗效果;比较术前及术后第 1 周、第 3、6 个月时患者血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、钙(Ca)、磷(P)及碱性磷酸酶(AKP)水平,比较两组患者血红蛋白(Hb)含量、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。**结果:** 58 例尿毒症继发 SHPT 患者,行 tPTX + AT 46 例(79.3%)、tPTX 12 例(20.7%),治愈 57 例(98.3%)、显效 1 例(1.7%)及复发 1 例(1.7%),术后围手术期无死亡病例;治疗后,术前 42 例骨痛、20 例皮肤瘙痒患者症状均全部缓解(100%),14 例失眠、36 例肌无力、22 例不宁腿综合征患者症状均全部改善(100%);与治疗前比较,术后患者血清 iPTH、Ca、P 及 AKP 水平显著下降($P<0.05$),Hb 水平显著升高($P<0.05$)、SBP 及 DBP 显著下降($P<0.05$)。**结论:** PTX 治疗 MHD 尿毒症继发 SHPT 是一种安全有效的手段,能有效缓解患者临床症状。

[关键词] 慢性肾脏病; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 甲状旁腺切除术; 尿毒症; 钙磷代谢
[中图分类号] R582.1 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2019)08-0940-05
DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.08.015

Therapeutic Effect of Parathyroidectomy on Patients with Uremia and Secondary Hyperparathyroidism

WU Meng, ZHANG Yu, LIN Chun, LIN Chongyun, QIU Yang
(*Department of Nephrology, the First Hospital in Longyan Affiliated to Fujian Medical University, Longyan 364000, Fujian, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the effect of parathyroidectomy (PTX) on clinical symptoms and blood biochemical parameters in patients with uremia and secondary hyperparathyroidism (SHPT), who were given maintenance hemodialysis (MHD). **Methods**: Fifty-eight patients with uremia and SHPT under MHD treatment were accepted different PTX schemes based on the number of parathyroid glands required for removal: total PTX plus forearm autograft (tPTX + AT group), total PTX (tPTX group). Bone pain, muscle weakness, itchy skin, insomnia and restless legs syndrome before and after surgery were compared between the two groups. Serum total parathyroid hormone (iPTH), calcium (Ca), phosphorus (P) and alkaline phosphatase (AKP) levels were measured at the first week, the third week and 6 months after the surgery. The hemoglobin (Hb) levels, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured. **Results**: Forty-six patients (46/58, 79.3%) were given with tPTX + AT and 12 patients (20.7%) with tPTX. 57 patients (98.3%) were cured, and 1 patient (1.7%) had obvious response, but one of them relapsed (1.7%). There was no death during perio-

*[基金项目]国家自然青年科学基金(81503533)
**通信作者 E-mail:qiuyang1999@sina.com
网络出版时间:2019-08-27 网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190827.1841.015.html

perative period. Bone pain in 42 patients and pruritus in 20 patients were completely relieved (100%), and insomnia, muscle weakness and leg syndrome were all improved (100%). The levels of serum iPTH, Ca, P, AKP, SBP and DBP were significantly decreased ($P < 0.05$), while hemoglobin levels were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion**: PTX is a safe and effective method for the treatment of patients with uremia and SHPT under MHD. It can effectively alleviate the clinical symptoms of patients.

[**Key words**] chronic kidney disease; maintenance hemodialysis; secondary hyperparathyroidism; parathyroidectomy; uremia; calcium and phosphorus metabolism

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）已成为全球性的公共卫生问题[1]。尿毒症继发甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism, SHPT）是终末期肾脏病（end stage renal disease, ESRD），尤其是尿毒症维持性血液透析（MHD）患者最常见的并发症[2]，常常表现为甲状旁腺腺体增大、全段甲状旁腺素（intact parathyroid hormone, iPTH）水平升高、钙磷紊乱、碱性磷酸酶（alkaline phosphatsae, AKP）异常，血管钙化、异位软组织钙化、骨痛、骨骼畸形、皮肤瘙痒、血红蛋白（hemoglobulin, Hb）含量下降及顽固性高血压等。有研究发现，SHPT 是患者发生心脑血管病死亡和全因死亡的独立危险因素，严重影响患者的生活质量及远期预后[3]。甲状旁腺切除术（parathyroidectomy, PTX）是治疗严重 SHPT 的重要手段，术后患者血清 iPTH 水平会明显降低，患者的骨矿物质代谢紊乱会得到得显著改善[4-5]。本研究对行 MHD 的尿毒症继发性 SHPT 患者进行甲状旁腺切除手术，观察术后患者血清全段甲状旁腺激素（iPTH）、钙（Ca）、磷（P）、碱性磷酸酶（AKP），血红蛋白（Hb）含量、收缩压（SBP）及舒张压（DBP）变化情况，报道如下。

1　对象与方法

1.1　研究对象

2014 年 1 月 – 2018 年 2 月接受 PTX 行 MHD 的尿毒症继发 SHPT 患者 58 例，男 34 例、女 24 例，平均（47.64 ± 8.85）岁，平均透析时间（88.1 ± 45.6）月、血液透析 2 ~ 3 次/周、4 ~ 4.5 h/次。原发病为慢性肾小球肾炎 34 例、糖尿病肾病 12 例、高血压肾病 6 例、梗阻性肾病 3 例、狼疮性肾炎 2 例及多囊肾 1 例。所有患者或家属均签署知情同意书，随访期 6 个月。本研究获得医院伦理委员会的批准。

1.2　手术方法

1.2.1　手术指征　（**1**）关节、骨痛和（或）骨骼畸形，肌无力、肌痛及皮肤瘙痒症状明显；（**2**）血 iPTH 持续 > 800 ng/L；（**4**）彩色多普勒超声显示至少 1 个以上的甲状旁腺增大并且直径 > 1 cm，伴血流丰富。

1.2.2　术前检查及内科处理　采用彩色多普勒超声进行甲状旁腺定位，$^{99}Tc^{m}$-MIBI 双时相扫描排除异位甲状旁腺，肺 CT、肺功能、心电图及超声心动图评估肺功能及心血管疾病的发生风险，胸片、腰椎正侧位片、骨盆或四肢骨骼片、颈部血管彩色多普勒等评估骨骼及血管状况；行血清 iPTH、血电解质、AKP、血常规、肝肾功能及凝血等检查，评估患者能否耐受全麻手术。术前 1 周开始口服碳酸钙 1 ~ 3 g/d，活性维生素 D 0.25 ~ 0.5 μg/d；术前 1 天行无肝素血液透析 1 次。

1.2.3　手术切除方案及疗效判定　参考文献[4 – 5]，58 例患者，根据甲状旁腺切除个数采用甲状旁腺全切加前臂自体移植术（total parathyroidectomy with autotransplantation, tPTX + AT）或甲状旁腺全切（不移植）术（total parathyroidectomy without autotransplantation, tPTX）进行治疗；tPTX + AT：术中病理证实甲状旁腺切除≥4 个者采取此术式，在常规切除胸腺舌叶，清扫甲状旁腺周围脂肪组织及淋巴组织基础上，术中经快速病理检查确定为非腺瘤、且增生轻微的甲状旁腺组织切成 1 mm × 1 mm × 1 mm，取 4 枚种植于非内瘘侧前臂肌肉内。tPTX：无肾移植愿望、甲状旁腺明显增生或腺瘤患者，术中快速病理检查提示甲状旁腺切除 < 4 个者采取此术式，常规切除胸腺舌叶，清扫甲状旁腺周围脂肪组织及淋巴组织，不行前臂移植术。术后以血清 iPTH 水平（非移植侧前臂采血）判定 PTX 疗效：iPTH < 150 ng/L 为治愈、150 ~ 300 ng/L 为显效、301 ~ 500 ng/L 为有效、> 500 ng/L 为无效，复发为术后 1 周内 iPTH < 100 ng/L、随访中 iPTH 水平

逐渐上升(>150 ng/L)。

1.2.4 术后处理　术后常规监测患者生命体征,重点观察切口引流量、颈部是否肿胀、是否呼吸困难等,观察患者有无麻木、抽搐、腹痛及腹泻等低钙症状。监测血清 Ca、P 水平直至稳定。间断监测血清 iPTH 及 AKP 水平。术后常规给予 10% 葡萄糖碳酸钙 10 mL(含元素钙 90 mg)静脉微量注射泵维持推注,速度及输注量根据血清 Ca 水平调整。胃肠功能恢复后口服碳酸钙 1 ~3 g/d,骨化三醇 1 ~2 μg/d,当血清 Ca 水平稳定于 2.1 ~2.5 mmol/L 后逐渐减少,停止静脉补钙,采取口服补钙方式。推注 10% 葡萄糖碳酸钙期间防止钙剂外渗引起的静脉炎,术后 1 周内血液透析采取无肝素透析;出院后血清 Ca 水平为 2.1 ~2.5 mmol/L,逐渐减少骨化三醇及碳酸钙剂量,维持最低剂量。

1.3 观察指标

比较手术后患者骨痛、肌无力、皮肤瘙痒、失眠及不宁腿综合征等临床症状的改善情况,比较术前、术后第 1 周、第 3 及第 6 个月时患者血清 iPTH、Ca、P 及 AKP 水平,比较术前、术后第 3 及第 6 个月时患者 Hb 含量及收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。血清 iPTH 采用酶联免疫吸附法测定,Hb 含量采用血细胞分析仪测定,血清 Ca、P 及 AKP 采用全自动生化分析仪测定。透析当日上机前,测量 3 次血压,取平均值作为 SBP 及 DBP 结果。

1.4 统计学处理

数据使用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。所有数据均行正态性检验,符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用配对 t 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料、临床症状改善及治疗效果

治疗前患者一般资料及临床特征见表 1。结果显示,治疗后,术前的 42 例骨痛、20 例皮肤瘙痒患者症状均全部缓解(100%),14 例失眠、36 例肌无力、22 例不宁腿综合征患者症状均全部改善(100%);2 例患者在半年内脱离轮椅,可自由慢走。患者普遍食欲改善,营养状况好转,生活自理能力提高。治愈 57 例(98.3%),显效 1 例(91.7%),复发 1 例(91.7%)。

表 1　治疗前患者一般资料及临床特征

Tab. 1　General information and clinical characteristics of patients before treatment

指标	结果
性别(n,%)	
男	34(58.6)
女	24(41.4)
年龄(岁)	47.64 ± 8.85
透析龄(月)	88.1 ± 45.6
tPTX + AT(n,%)	46(79.3)
tPTX(n,%)	12(20.7)
顽固瘙痒(n,%)	20(34.5)
不宁腿综合征(n,%)	22(37.9)
骨痛(n,%)	42(72.4)
失眠(n,%)	14(24.1)
肌无力(n,%)	36(62.1)

2.2 手术切除组织病理检查结果及外科并发症

58 例患者手术切除的甲状旁腺病理检查全部表现为结节性增生,合并甲状旁腺腺瘤 4 例(6.9%),部分甲状旁腺伴囊性变、陈旧性出血、钙化点等;其中,51 例(87.9%)切除 4 枚甲状旁腺、5 例(8.6%)切除 3 枚甲状旁腺、2 例(3.4%)切除 5 枚甲状旁腺;术中病理确诊甲状腺癌 5 例(8.6%),同时切除全部或部分甲状腺。本组患者 1 例术后 24 h 出现颈部肿胀,考虑切口渗血所致,予清创止血后痊愈;无喉返神经损伤发生、感染等外科并发症发生。

2.3 血清 iPTH、Ca、P 及 AKP 水平

与术前比较,患者血清 iPTH、Ca 及 P 水平术后 1 周就开始显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而血清 AKP 则从术后 3 个月时才显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2　患者手术前后钙、磷、ALP、iPTH 的变化

Tab. 2　The effect of the surgery on the levels of calcium, phosphorus, ALP and iPTH

血清指标	术前	术后 1 周	术后 3 月	术后 6 月
iPTH(ng/L)	1 828.88 ± 811.2	31.15 ± 42.89(1)	56.75 ± 158.4(1)	64.52 ± 178.5(1)
Ca (mmol/L)	2.35 ± 0.27	2.11 ± 0.26(1)	2.03 ± 0.21(1)	2.12 ± 0.18(1)
P (mmol/L)	2.07 ± 0.56	0.89 ± 0.24(1)	0.91 ± 0.21(1)	0.98 ± 0.33(1)
AKP(U/L)	607.2 ± 513.73	642.9 ± 527.82	158.92 ± 77.25(1)	124.21 ± 57.51(1)

注:(1) 与术前比较,$P < 0.05$。

2.4　Hb 含量、SBP 及 DBP

与术前比较,患者 SBP 及 DBP 术后 3 个月就开始显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),而 Hb 含量术后 6 个月时才显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　患者手术前后 Hb、SBP、DBP 的变化

Tab. 3　The effect of the surgery on Hb, SBP and DBP

指标	术前	术后 3 月	术后 6 月
Hb(g/L)	99.92 ± 14.26	109.8 ± 10.65	123.2 ± 13.65(1)
SBP(mmHg)	163.6 ± 31.3	123.1 ± 32.8(1)	119.4 ± 33.1(1)
DBP(mmHg)	98.8 ± 12.7	82.6 ± 10.3(1)	80.6 ± 9.4(1)

注:(1) 与术前比较,$P<0.05$。

3　讨论

继发性 SHPT 是血液透析患者的重要并发症之一,明显增加透析患者致残率和病死率,严重影响生活质量[6]。通过加强透析,适当的药物治疗,如使用磷结合剂、钙剂、维生素 D 或者维生素 D 类似物,可有效控制部份患者的临床症状[7]。但许多重症 SHPT 患者药物疗效差,加速异位钙化,同时药物治疗的经济负担重。如何有效治疗重症 SHPT,是临床医生面临的一个重要挑战。

对于严重的 SHPT,可采取甲状旁腺介入或外科治疗。介入治疗主要包括超声引导下经皮甲状旁腺无水酒精注射(PEIT)和超声下甲状旁腺热消融技术,但是术后复发率高,且造成组织明显粘连,解剖改变,不利于复发后再次行 PTX 手术;目前主要用于高龄、心肺功能差无法耐受开放手术的患者及 PTX 术后持续和复发的 SHPT 患者[8]。美国肾脏病基金会改善全球肾脏病预后(KDIGO)指南推荐药物治疗无效的 SHPT 采取 PTX 作为治疗手段,可减少肾性骨病、骨骼畸形和心血管钙化等并发症发生,改善预后[9]。国内的专家共识也提倡积极外科治疗[10]。外科治疗 SHPT 主要有 3 种方法:tPTX、甲状旁腺次全切除术(sPTX)及 tPTX + AT。3 种手术方式,孰优孰劣,目前尚缺乏针对各种手术方式的大样本随机对照研究,但是这些手术方式都已被证明是安全和有效的。手术的疗效和安全性判断主要是根据术后持续性 SHPT 发生率以及并发症的发生率。本组患者中疗效判定为治愈 57 例(98.3%),1 例术后 1 周 iPTH 160 ng/L,疗效判定为显效,随访期间 iPTH 逐渐升高达 810 ng/L;另有 1 例术后 iPTH < 100 ng/L,病理亦证实 4 枚甲状旁腺被切除,但随访期间 iPTH 逐渐升高达 780 ng/L,彩超证实尚存一甲状旁腺,此患者共有 5 枚甲状旁腺。初次手术甲状旁腺未全部切除,或者存在第 5 枚甲状旁腺,将会导致术后 SHPT 复发或者持续性 SHPT[11-12]。本组研究显示,PTX 是安全和有效的,无严重外科手术并发症及围手术期死亡率发生,术后症状完全缓解或明显改善,钙磷紊乱得到纠正。表明 PTX 是治疗严重 SHPT 的一种有效手段[13]。MHD 患者的主要并发症和常见死亡原因是心脑血管疾病[14]。血压控制不佳是心脑血管事件的重要危险因素。非透析慢性肾脏病患者及正常人群高血压发病率明显低于 MHD 患者。本组患者中高血压 52 例(89.7%),多数给予多种降压药联合治疗,但血压仍居高不下。研究证实,PTH 水平与高血压呈正相关,高 PTH 浓度与 CVD 事件增加相关[15]。在血液透析患者中,SHPT 和高血压存在关联,PTX 术可明显降低血液透析患者的血压[16]。本组患者术后 SBP 及 DBP 均明显下降,且所使用的降压药用量较术前少,原因可能与术后 iPTH、血 P、钙磷乘积、炎症因子水平降低,促进血管钙化的因子减少,血管钙化进展得到有效控制有关[17-18]。

肾性贫血是尿毒症 MHD 患者的常见并发症,EPO 缺乏是主要原因,但是临床上部份患者排除了其它贫血原因,亦使用足量的 EPO,但 Hb 仍无法达标,EPO 治疗低反应需考虑继发性 SHPT 引起。iPTH 是重要的抑制因子,高 iPTH 水平和 EPO 低反应性呈独立相关[19],影响 EPO 疗效。研究表明,严重 SHPT 患者接受 PTX 治疗,术后 Hb 水平呈上升趋势,同时 EPO 用量减少[20]。本研究表明,PTX 术后 6 个月 Hb 水平明显提升,与上述文献报道一致。

综上,本研究发现 PTX 治疗严重 SHPT 能显著改善患者临床症状,提高生活质量。但本文研究为单中心回顾性研究,样本量较少,随访时间短,还需要更大样本量的随机对照多中心研究,以及更长时间的随访来观察 PTX 的手术疗效,进一步提高 MHD 患者的生存率,改善其生活质量。

4　参考文献

[1] COLLINS A J, FOLEY R N, GILBERTSON D T, et al. United states renal data system public health surveillance of

chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. Kidney Int suppl,2015,5(1): 2 -7.

[2] MANJARRES L,SANCHEZ P,CABCZAS M,et al. Short and long-term economic impact of secondary hyperparathyroidism treatment in chronic kidney disease in Carlos Andrade Marin Hospital (Ecuador)[J]. Value Health, 2015,18(7): A846.

[3] MOLDOVAN D,RACASAN S,KACSO I M,et al. Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. Int Urol Nephrol,2015,47(11): 1871 -1877.

[4] ZHANG J,YU X,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.

[5] 程晨,王宁宁,查小明. 不同外科术式治疗严重继发性甲状旁腺功能亢进的比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2015,31(4): 314 -320.

[6] KOMABA H,KAKUTA T,FUKAGAWA M. Management of secondary hyperparathyroidism:how and why[J] . Clin Exp Nephrol,2017,21(Suppl 1):37 -45.

[7] 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]. 肾脏病与透析移植杂志,2019,28(1):52 -57.

[8] 张凌. CKD-MBD 甲状旁腺介入及外科治疗的体会[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2015,24(2):152 -153.

[9] KDIGO CKD-MBD WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis,evaluation,prevention and treament of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int,2009,76 (1): 1 -130.

[10] 田文,徐震纲,姜可伟,等. 慢性肾功能衰竭继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(5):481 -486.

[11] SAKMAN G,PARSAK C K,BALAL M,et al. Outcomes of total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy with routine addition of thymectomy to both groups: single center experience of secondary hyperparathyroidism[J]. Balkan Med J,2014, 31(1): 77 -82.

[12] PITT S C,SIPPEL R S,CHEN H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism,state of the art surgical management [J]. Surg Clin North Am,2009,89(5): 1227 -1239.

[13] TOMINAGA Y,KAKUTA T,YASUNAGA C,et al. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the parathyroid surgeons society of japan[J]. Ther Apher Dial,2016,20(1): 6 -11.

[14] MCCULLOUGH P A,JURKOVITZ C T,PERGOLA P E, et al. Independet components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the kidney early evaluation program (KEEP)[J]. Arch Intern Med, 2007,167(11): 1122 -1129.

[15] VAN BALLEGOOIJEN A J,REINDERS I,VISSER M,et al. Parathyroid hormore and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Am Heart J,2013,165(5): 655 -664.

[16] YIT S Y,PING F C,CHIA C C. Parathyroidectomy improves blood pressure control: a longitudinal study of patients on maintenance hemodialysis with secondary hyperparathyroidism[J]. Acta Nephrologica,2011,25(1): 5 -11.

[17] SHIH C J,ARNG D C,YANG W C,et al. Parathyroidectomyreduces intradialytic hypotension in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Kidney Blood Press Res,2013,37(4 -5): 323 -331.

[18] BOSWORTH C,SACHS M C,DUPREZ D,et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclrosis[J]. Clin Endocrinol, 2013, 79 (3): 429 -436.

[19] KALANTAR-ZADEH K,LEE G H,MILLER J E,et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis Patients[J]. Am J Kidney Dis,2009,53(5): 823 -834.

[20] TRUNZO J A,MCHENRY C R,SCHULAK J A,et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with Hyperparathyroidism[J]. Surgery,2008,144(6): 915 -918.

(2019-04-15 收稿,2019-07-20 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳