

妊娠合并原发性甲状旁腺功能亢进症多学科 诊治专家共识

中国研究型医院学会甲状旁腺及骨代谢疾病专业委员会 中华医学会围产医学分会 中华
医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

通信作者:钟慧萍,上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科 200025, Email: zhp10392@
rjh.com.cn; 廖泉,北京协和医院基本外科 100730, Email: lqpumc@126.com; 刘建民,上海
交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科 200025, Email: ljm10586@rjh.com.cn

【提要】 妊娠合并原发性甲状旁腺功能亢进症(妊娠甲旁亢)是一罕见疾病,可引发母、胎/新生儿多重并发症,加之妊娠的特殊生理改变,使妊娠甲旁亢的诊断、影像学检查和治疗面临困难,需要多学科共同诊治。为提高对妊娠甲旁亢的认识和管理水平,来自全国内分泌科、产科、外科、超声科、核医学科、儿科、肾脏科和全科专业的专家共同讨论,对妊娠甲旁亢诊治过程中的关键点提出共识性建议。

【关键词】 甲状旁腺功能亢进症; 妊娠; 高钙血症; 共识

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220930-00563

Expert consensus on multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in pregnancy

Society of Parathyroid and Metabolic Bone Diseases, Chinese Research Hospital Association; Chinese Society of Perinatal Medicine; Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research

Corresponding authors: Zhong Huiping, Department of Obstetrics and Gynecology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: zhp10392@rjh.com.cn; Liao Quan, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: lqpumc@126.com; Liu Jianmin, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: ljm10586@rjh.com.cn

【Summary】 Primary hyperparathyroidism in pregnancy is a rare disease, which leads to multiple maternal and fetal/neonatal outcomes. The special physiological changes during pregnancy inflict difficulties on the diagnosis, imaging, and management of this disorder, and require the multi-disciplinary approach. To improve our understanding and management level of primary hyperparathyroidism in pregnancy, experts from departments of endocrinology, obstetrics, surgery, ultrasonography, nuclear medicine, pediatrics, nephrology, and general practice developed a consensus addressing the key points in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in pregnancy.

【Key words】 Hyperparathyroidism; Pregnancy; Hypercalcemia; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220930-00563

一、前言

妊娠合并原发性甲状旁腺功能亢进症(妊娠甲旁亢)非常少见,尚不清楚其真实发生率。在欧美国家,妊娠甲旁亢发生率占原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)的不到1%,在亚洲国家差异很大,印度和中国的单中心报道显示其分别占PHPT的2.1%(8/386, 2005—2020年)^[1]和0.38%(8/2 093, 2005—2017年)^[2]。受妊娠期特殊生理改变的影响,妊娠甲旁亢患者高钙血症的临床表现多样,轻重不一,或不易察觉,易与普通妊娠反应混淆,给早期发现高钙血症和识别妊娠甲旁亢带来挑战^[3-4]。妊娠甲旁亢有可能使孕妇出现高钙危象、急性

胰腺炎、肾结石、高血压、子痫前期、死胎、流产以及新生儿低钙血症、手足搐搦、死亡等多种严重母胎并发症的风险明显增加^[1]。此外,出于对妊娠期影像学检查和药物使用的顾虑和限制,妊娠甲旁亢的病灶定位和治疗也有一定困难。

到目前为止,对妊娠甲旁亢的报道多为个案或系列病例报道,或单中心、小样本对照性、回顾性研究^[2,5-7]。对妊娠甲旁亢的诊治仍然以医生的经验性处置为主,基于患者的孕周、高钙血症的严重性和风险-获益比而制定诊疗方案^[2,8]。虽然妊娠甲旁亢的资料比较零散,但也逐渐勾勒出了该病临床表现及其诊治的各个方面,值得整理汇总。尤其是近年来,国内学

者就妊娠甲旁亢的临床工作正逐步建立起多学科诊治模式和路径^[2,9],在不断的摸索改进中,其运行机制不断完善,项目逐渐齐全,流程不断优化,诊治水平有了一定的提高和发展。基于此,中国研究型医院学会甲状旁腺及骨代谢疾病专业委员会、中华医学会围产医学分会、中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会组织内分泌科、产科、外科、超声科、核医学科、儿科、肾脏科和全科专业的相关专家,充分检索和汲取国内外诊治经验,成立共识撰写组和审阅组,以集体和小组讨论、函审、对核心问题进行投票等方式,反复修改,形成共识,制定了《妊娠合并原发性甲状旁腺功能亢进症多学科诊治专家共识》。希望此共识能对中国妊娠甲旁亢的临床工作发挥指导作用,形成更规范统一的诊疗路径,积累更多的经验和高级别的循证依据,与国内外同行分享,不断提高妊娠甲旁亢的认识和诊治水平。

二、妊娠期钙磷代谢的病理生理改变

妊娠期母体发生一系列生理改变以适应胎儿的生长发育需要,钙磷稳态的维持对母胎及新生儿结局至关重要。

(一) 钙磷代谢生理改变

妊娠期胎儿需要从母体获得约 30 g 钙及 20 g 磷以满足其生长发育所需,其中约 80% 在妊娠晚期获得^[10]。因此,妊娠期母体钙磷需要量较妊娠前明显增加。

1. 血、尿钙磷水平的改变:妊娠期由于母体血容量增加,血清白蛋白浓度稀释性下降,血清总钙浓度逐渐降低,妊娠晚期可较妊娠前下降约 10%,但白蛋白校正血钙及离子钙浓度与妊娠前无明显差异^[11]。因此,须计算校正后血钙水平,公式为:校正钙(mmol/L) = 实测钙(mmol/L) + [40 - 实测白蛋白(g/L)] × 0.02^[12],有条件时建议检测离子钙浓度^[13]以反映真实的血钙水平。

妊娠期由于肾小球滤过率和肠道钙吸收量增加,24 h 尿钙排泄较妊娠前增加,甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)水平的抑制可能也参与尿钙排泄的变化,但空腹状态下尿钙/肌酐比值与妊娠前无明显差异,提示妊娠期尿钙排泄增加可能为生理性吸收性高钙尿症^[14-15]。妊娠早期母体肾磷阈水平较高,妊娠晚期降至未妊娠水平,妊娠期肾磷阈水平与 PTH 水平呈负相关^[16]。但妊娠期血磷水平较妊娠前无明显差异^[17]。

2. 钙磷代谢相关激素水平的变化:(1) PTH:在妊娠早期,由于甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP)水平升高,血 PTH 水平可被抑

制至正常下限或略低于正常下限。妊娠中晚期,在维生素 D 及饮食钙充足的情况下,PTH 水平持续被抑制或在产前轻度回升至正常中值^[17];但在维生素 D 缺乏或饮食钙摄入不足时,PTH 水平可不被抑制甚至明显升高,以维持母体与胎儿的正常钙稳态^[18]。(2) PTHrP:PTHrP 的合成与分泌是妊娠期钙磷代谢变化的重要原因。PTHrP 可激活 PTH/PTHrP 受体,发挥类似 PTH 的作用。妊娠期 PTHrP 主要来源于胎盘及乳腺,子宫及胎儿组织也可产生 PTHrP^[10]。PTHrP 水平在妊娠早期开始增加,妊娠晚期达峰^[19]。(3) 1,25 双羟维生素 D[calcitriol, 1,25(OH)₂D]与 25 羟维生素 D(calcidiol, 25-OH-D):妊娠期 1,25(OH)₂D 水平从妊娠早期开始增加,妊娠晚期达峰,通过促进肠钙吸收满足胎儿钙需要^[17]。尽管妊娠期母体 25-OH-D 向 1,25(OH)₂D 转化及向胎儿体内的运输增加,其水平在整个妊娠期维持稳定^[10]。(4) 降钙素(calcitonin):降钙素在调节人体钙磷代谢方面作用有限,其水平在妊娠期较妊娠前明显升高,甚至可高于正常,可能对保护母体骨量有一定作用。除甲状腺 C 细胞外,乳腺及胎盘组织在妊娠期也可产生降钙素^[10]。(5) 成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor-23, FGF23):FGF23 是体内重要的调磷因子,主要由骨细胞及成骨细胞表达,通过抑制钠磷共转运蛋白,促进肾磷排泄,同时抑制肾脏 1 α -羟化酶活性从而降低血磷^[20]。目前尚无人类妊娠期 FGF23 水平相关数据^[10]。(6) 雌激素及其他激素水平:雌二醇、孕酮、催乳素、胎盘催乳素、缩宫素、胎盘生长激素、胰岛素样生长因子等激素水平在妊娠期会发生显著变化,可能对母体骨骼及钙磷代谢产生一定影响。

3. 肠道、骨骼对钙磷代谢的调节:(1) 肠道钙磷吸收增加:钙在肠道的吸收分为主动转运与被动吸收两部分^[21]。妊娠期间,母体为适应钙需要量的增加,肠道钙吸收量可增加至妊娠前 2 倍^[15]。(2) 骨转换水平的变化:大部分研究显示,与妊娠前相比,骨吸收指标在妊娠期逐渐升高,至妊娠晚期达峰,骨形成指标在妊娠早中期下降或维持稳定,妊娠晚期升高^[22]。也有少数研究观察到妊娠早期骨吸收指标较妊娠前下降,可能与妊娠早期母体血容量的增加和胎盘的降解、清除作用有关^[23]。(3) 肾脏的调节:如前所述,妊娠期肾小球滤过率增加,24 h 尿钙排泄增加;妊娠早期肾磷阈升高,尿磷排泄减少^[14-16]。近端肾小管在妊娠期合成 1,25(OH)₂D 增加,通过作用于肠道间接影响钙磷代谢^[17]。

(二) 妊娠合并高钙血症相关疾病

PHPT 是妊娠期高钙血症的最常见原因,其他相

关疾病包括家族性低尿钙性高钙血症 (FHH)、PTHrP 相关高钙血症、维生素 D 代谢异常性疾病、乳碱综合征、恶性肿瘤等,妊娠期高钙血症可抑制胎儿甲状旁腺功能,导致新生儿出现低钙血症和肌肉抽搐,甚至新生儿永久性甲状旁腺功能减退^[24]。

在妊娠早中期,肠钙吸收增加的正钙平衡可加重高钙血症,相关并发症发生风险增加;妊娠晚期,钙向胎儿转运增加,可部分降低血钙水平;分娩后钙向胎儿转运的途径不再存在,患者血钙水平可能进一步升高,甚至出现高钙危象^[18]。另一方面,受妊娠期特殊的生理改变影响,血清总钙测定可能比实际值低,PTH 水平也会偏低,因此会低估病情的严重性,甚至漏诊 PHPT^[25]。

此外,孕妇尿钙排泄增加,会掩盖 FHH 患者的低尿钙,使 FHH 和 PHPT 的鉴别难度增加。患者一级亲属和妊娠前患者的生化结果以及相关基因检测有助于两者的鉴别诊断^[26-27]。在非妊娠期,计算 24 h 尿钙清除率/肌酐清除率比值 (calcium creatinine clearance ratio, CCCR) 有助于区分 FHH 和 PHPT,因为在 80% 的非妊娠 FHH 病例中该比值小于 0.01。CCCR 的公式为:

$$\frac{\text{尿钙}(\text{mmol/L}) \times [\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L}) / 1\,000]}{\text{血总钙}(\text{mmol/L}) \times \text{尿肌酐}(\text{mmol/L})}$$

但有大约 20% 的 FHH 非妊娠个体的 CCCR 介于 0.01 和 0.02 之间,且可与 PHPT 患者的数值重叠。因此,较低的 CCCR 在排除 PHPT 时具有重要价值,而 CCCR 偏高时鉴别诊断价值有限,妊娠时期的生理性吸收性高钙尿症则可能进一步影响其鉴别价值^[28]。

三、妊娠甲旁亢的诊断和母、胎/新生儿结局

(一) 妊娠甲旁亢的诊断

妊娠时,结合病史和伴或不伴高钙血症的临床表现,当白蛋白校正血钙或血清离子钙高于正常、血清 PTH 水平升高或在高钙血症时未被抑制,可诊断为妊娠甲旁亢。诊断妊娠甲旁亢时,需与 FHH 鉴别,排查家族性和综合征性高钙血症,如多发性内分泌腺瘤病 (MEN) 和甲状旁腺功能亢进-颌骨肿瘤 (HPT-JT) 综合征等疾病^[29]。

(二) 一般临床表现

妊娠甲旁亢与非妊娠期 PHPT 的临床表现类似,但易被妊娠相关反应或生理改变掩盖^[30]。其临床表现可归纳为以下几个方面。

1. 消化系统:消化道症状是妊娠甲旁亢的主要首发症状,妊娠早期即可出现,易误诊为妊娠反应。表现为恶心、食欲减退、剧吐、便秘、腹胀等,可伴有乏力、体重下降。妊娠甲旁亢患者虽然很少发生急性胰腺炎,

但其比例明显高于一般妊娠人群以及非妊娠的 PHPT 患者^[31-32]。

2. 神经精神系统:出现情绪不稳定、淡漠、性格改变等精神异常^[33]。

3. 高钙危象:严重病例出现重度高钙血症,达到危象水平 (血钙 $>3.5\text{ mmol/L}$),这在妊娠期和产褥期均可发生,伴明显脱水、昏迷等表现,危及生命^[34]。

4. 泌尿系统:常有多尿、夜尿、口渴等症状,肾结石常见,可出现肾实质钙化及反复发作的肾绞痛、血尿。结石可诱发尿路梗阻或感染。妊娠期子宫增大,压迫输尿管,导致输尿管内压力增加,加之孕激素的影响,泌尿系统平滑肌张力下降,更易诱发肾盂肾炎、肾积水、输尿管积水等。

5. 肌肉骨骼系统:表现为非特异性关节痛。患者还可出现骨痛,好发于腰背部、髋部、肋骨、四肢,后期可发生骨质疏松、骨质破坏等。

6. 其他临床表现:合并 PHPT 的孕妇可出现高血压和胰岛素抵抗,可发展为妊娠期高血压、子痫前期,甚至发生 HELLP (溶血,肝酶升高,血小板计数减少) 综合征、弥散性血管内凝血等^[1,25,35-36];病情严重者发生死胎、流产。妊娠可加重 PHPT 病情,但终止妊娠并不能使临床症状缓解,这是有别于其他妊娠并发症的重要特点。

(三) 对胎儿及新生儿的影响

如妊娠甲旁亢患者在妊娠期未得到有效治疗,约 50% 的新生儿生后可出现低钙血症和新生儿手足搐搦,低钙血症可持续数周^[37]。还可出现胎儿宫内发育迟缓 (FGR)、低出生体重儿、早产、智力发育落后、甲状旁腺功能减退等胎儿或新生儿并发症,因并发症所致的胎儿或新生儿死亡率为 27%~31%^[30,38-39]。妊娠合并 PHPT 的母胎并发症发生率与孕妇血清钙水平呈正比,当总钙水平 $>2.85\text{ mmol/L}$,则风险明显增加^[36]。相反,如果 PHPT 在妊娠期得到有效治疗,低钙血症等胎儿或新生儿并发症明显减少^[40-42]。

需特别注意的是,部分患者在妊娠期并未诊断 PHPT,分娩后因发现新生儿低钙血症而发现其母存在 PHPT。这部分新生儿出现手足搐搦、惊厥等临床表现的中位时间是出生后第 11 天 (生后第 7 天~第 21 天)^[37]。因此,若发现不能解释的新生儿低钙血症,应排查其母亲是否患有 PHPT^[43]。

四、妊娠甲旁亢的基因检测

妊娠甲旁亢患者的发病年龄通常较为年轻,而家族性及综合征性 PHPT 与散发性 PHPT 的治疗方式不尽相同。因此,在妊娠甲旁亢患者中,尤其是年龄在 40 岁以下者,开展基因检测对于明确诊断、指导治疗

方案、选择外科手术术式、制定随访流程和协助家庭成员诊治具有重要意义。

建议对下列人群进行基因检测^[44]:(1) 年龄 40 岁以下;(2) 累及 2 个及以上甲状旁腺腺体;(3) 家族成员尤其是一级亲属患 PHPT 或存在高钙血症;(4) 甲状旁腺癌和复发性 PHPT;(5) 合并其他内分泌腺体肿瘤。

可根据患者临床特点及家族史,选择相应的基因检测方式(如 Sanger 测序或二代靶基因测序^[44-46])和项目:(1) MEN: MEN1、RET、CDKN1B;(2) FHH 及常染色体显性温和型甲状旁腺功能亢进症(ADMH): CaSR、GNA11、AP2S1;(3) HPT-JT 综合征: HRPT2(CDC73);(4) 家族性孤立性原发性甲状旁腺功能亢进症(FIHPT): MEN1、HRPT2(CDC73)、CaSR、GCM2、CDKN1A、CDKN2B、CDKN2C 等。

五、妊娠甲旁亢的影像学检查

(一) 超声检查

术前准确定位高功能的甲状旁腺病灶是 PHPT 手术治疗的关键^[47]。与 PHPT 一样,甲状旁腺腺瘤是妊娠甲旁亢最常见的原因^[47-48]。颈部超声对甲状旁腺腺瘤定位的敏感性为 80%~89%^[49-51]。超声还有助于鉴别甲状旁腺良性病变和甲状旁腺癌^[52-55],但难以发现颈部以外的异位甲状旁腺病灶。对于妊娠甲旁亢,通常超声检查能够准确识别异常的甲状旁腺^[9,38],是定位病灶必不可少的影像学检查。此外,对妊娠甲旁亢患者,尤其是在高钙血症需紧急手术前,一定要行肾上腺超声检查,以了解是否存在肾上腺肿物(嗜铬细胞瘤)。

(二) 核医学显像

^{99m}Tc-MIBI SPECT 可定位功能亢进的甲状旁腺病灶,尤其在定位异位甲状旁腺方面独具优势。^{99m}Tc-MIBI 能通过胎盘屏障,属于 C 类妊娠期药物。有研究显示,妊娠期甲旁亢患者单纯使用 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 显像是安全的^[56-58],甚至半量的核素剂量也能发现病灶^[59]。但考虑到对胎儿的辐射,本着应尽量避免在妊娠期使用放射性药物的原则,本共识认为,由于 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 检查在孕妇中应用的安全性资料有限,且超声定位成功率较高,不建议常规行 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 检查。

如果孕妇的高钙血症经内科治疗效果有限,情况危急,而超声又不能定位或需排查异位病灶时,可以对妊娠期甲旁亢患者进行 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 显像,但这需在多学科团队(MDT)充分讨论的基础上决定,权衡利弊,采用较小的施用药量和延长成像采集时间^[59-60],尽可能减少胎儿的辐射暴露,并且不联合使

用 CT^[57,61-62]。核医学检查后,孕妇要充分水化,多排尿,以减少胎儿辐射暴露^[59]。

目前尚未见 ¹¹C-胆碱或 ¹⁸F-氟代胆碱 PET/CT(或 PET/MR)用于妊娠甲旁亢患者显像的报道。

(三) CT 和 MRI 检查

CT 的放射剂量超过 MIBI,应避免在妊娠时进行 CT 检查^[63]。虽然 MRI 检查有助于发现甲状旁腺外的病灶,对妊娠甲旁亢也有在超声检查未发现甲状旁腺病灶的情况下,通过颈部 MRI 确定病灶的个例报道^[13],但对妊娠甲旁亢不宜常规进行 MRI 检查。

六、妊娠甲旁亢的内科管理

病变甲状旁腺切除术是妊娠甲旁亢治疗的根本手段^[64],而内科治疗是保证母胎安全过渡到可施行手术阶段的桥梁策略^[3],是管理妊娠甲旁亢患者的基础。对所有妊娠甲旁亢的孕妇均需密切内科随访,严密监测血电解质、PTH 和 25-OH-D 水平。内科保守治疗适用于无症状或症状轻微,或已经处于妊娠晚期且血钙在 2.75 mmol/L 或白蛋白校正血钙在 2.85 mmol/L 以下的患者^[5-6]。

目前尚无随机对照试验提供临床证据用以指导妊娠甲旁亢的用药,故临床实践上应结合患者病情,包括血钙水平、症状、胎龄、既往史等以及患者意向、医生的经验等多方面情况审慎决策,密切观察病情变化,及时调整用药。

(一) 用药原则

1. 液体管理:应尽量补足细胞外液容量,可口服补液,严重情况下需静脉补充 0.9%氯化钠,密切关注孕妇及胎儿的临床症状及血电解质变化。

有心力衰竭风险或肾功能不全的孕妇,在容量补足的基础上,可谨慎使用最小有效剂量的呋塞米促进尿钙排泄,注意监测电解质,尤其是血钾变化。呋塞米属于 C 类妊娠期药物,尽管目前没有观察到其致畸风险,但存在子宫胎盘循环减少的风险,可能导致胎儿生长受限以及低钾血症^[65-66]。因此,除非已出现严重高钙血症或心衰等高风险并发症,不推荐常规使用呋塞米。

2. 钙剂及维生素 D:对高钙血症的患者,须停止补充钙剂及其他可升高血钙的药物,如活性维生素 D、氢氯噻嗪和锂剂。

PHPT 患者维生素 D 缺乏的发生率高于普通人群。在非妊娠轻度高钙血症的 PHPT 患者中,维生素 D 的补充与 PTH 水平下降相关,且不增加患者血钙或尿钙水平^[67]。对血清 25-OH-D 水平低于 50 nmol/L (20 ng/mL) 的患者,可适当补充维生素 D₃ 1 500~2 000 IU/d,同时密切监测血钙和尿钙变化^[68]。

3. 降血钙药物:当上述方式未能有效降低血钙水平时,可慎重考虑使用药物干预。(1)降钙素:降钙素通过直接抑制破骨细胞骨吸收、促进尿钙排泄、抑制肠道钙转运等机制降低血钙水平。降钙素虽然不会通过胎盘屏障,但仍属于妊娠期 C 类药物^[69]。在有限的病例报告中,降钙素的使用未产生严重母婴安全问题,但有新生儿低钙血症的报道^[70-73]。降钙素的降血钙作用起效较快,然而疗效持续时间短,有快速耐受性(tachyphylaxis)或称“脱逸”现象,持续使用其作用会明显减弱。由于缺乏足够的临床证据,本共识不推荐常规应用降钙素。如病情需要,应权衡利弊,谨慎使用。(2)西那卡塞(Cinacalcet):西那卡塞是一种拟钙剂,通过激活甲状旁腺及远端肾小管细胞中的钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR),降低 PTH 的分泌并增加降钙素的释放,同时减少肾小管对钙的重吸收^[74]。西那卡塞属于 C 类妊娠期药物。目前仅有数例病例报告中应用西那卡塞治疗孕妇的轻中度高钙血症,并有新生儿出现低钙血症的报道,但这是否与药物相关并无定论,推测与母体高钙血症可能有关^[1,70-71,75-78]。西那卡塞可透过胎盘屏障,本共识不推荐孕妇常规使用西那卡塞。此外,西那卡塞在国内尚无 PHPT 的适应证。(3)双膦酸盐(Bisphosphonates):双膦酸盐是抑制骨吸收药物,在非妊娠甲旁亢患者中常用于重度高钙血症的治疗,常用药物包括帕米膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸。肌酐清除率 $<35\text{ mL/min}$ 者禁用。该类物质属于 C 类妊娠期药物,可通过胎盘屏障,大剂量使用有致畸性^[79]。现有的临床研究数据中,可能的药物相关不良结局包括新生儿低体重以及短暂的低钙血症^[80],也有报道出现先天性畸形,但与药物之间的关系有待考证^[81]。鉴于其风险不明,妊娠期应避免使用双膦酸盐,仅限用于危及生命的重度高钙血症。双膦酸盐可在体内蓄积数年,停药后依旧存在胎儿暴露风险。因此,若母亲存在用药史,建议监测新生儿血钙水平和相关的神经、肌肉和心脏症状。(4)地舒单抗(Denosumab):地舒单抗为 D 类妊娠期药物,可通过胎盘屏障,动物实验中表现出与胎儿骨骼发育不良结局相关^[82-83],妊娠期应避免使用。

(二) 急症治疗

当孕妇出现高钙血症危象(血钙 $\geq 3.5\text{ mmol/L}$)时,无论有无临床症状,在告知患者及家属可能存在的电解质紊乱、心脏传导阻滞、肾功能衰竭、神经精神症状、胎儿先天畸形和危及母胎生命安全等风险后,在知情同意的前提下,立即采用如下措施:(1)静脉补液扩容,以促进尿钙排泄。细胞外液补足后,可谨慎使用最小有效剂量的呋塞米抑制钙和钠的重吸收,促进尿钙

排泄,同时避免增加心脏负荷。氢氯噻嗪可增加肾小管钙的重吸收,减少尿钙排泄,加重高钙血症,属绝对禁忌;(2)降钙素和静脉滴注双膦酸盐,用以抑制骨吸收^[84];(3)纠正低钾血症等电解质紊乱;(4)经过上述措施,仍难以控制者可考虑血液透析,并做好术前准备,及时手术治疗^[9];(5)注意保护胃肠道黏膜、控制血压、谨防心律失常等对症治疗。

七、妊娠甲旁亢的外科治疗

手术是治疗 PHPT 也是妊娠甲旁亢的主要手段。一项收录了 382 例患者的系统性综述,对保守治疗与手术治疗(占 28.3%)的预后(包括 NICU 护理、手足搐搦、生长迟缓、呼吸窘迫、婴儿死亡、自然流产和死产)进行了比较,保守治疗患者的基础血钙中位数为 2.75 mmol/L ,手术治疗组为 2.93 mmol/L ,手术组的不良结局发生率(9.1%)低于药物治疗组(38.9%)。在无症状患者中,手术组胎儿并发症为 6.0%,保守治疗组为 35.6%^[85]。另有文献报道药物治疗组新生儿并发症发生率明显高于手术治疗组(53.0%对 12.5%),新生儿死亡率也更高(16.0%对 2.5%)^[38]。

妊娠本身不是甲状腺手术的禁忌证,及时控制高血钙,不仅对孕妇有利,也减少对胎儿的损害,外科需与产科、麻醉科、内分泌科/内科等科室组成 MDT,对孕妇及胎儿状况进行充分评估,制定相关流程和个体化治疗方案,并向患者及其家属全面告知手术的获益、创伤及风险。除非遇到紧急情况,不建议在胎儿状况不稳定的情况下实施手术。对于流产风险较高的病例,须在产科医师监护下实施手术。

(一) 妊娠甲旁亢手术干预的时机

对妊娠甲旁亢手术干预的血钙阈值尚不统一,多在 $2.75\sim 3.0\text{ mmol/L}$ 。一般认为,如血钙超过 2.75 mmol/L ^[5],也有报道当白蛋白校正血钙高于 2.85 mmol/L 和(或)超过正常上限 0.25 mmol/L 和(或)离子钙超过 1.45 mmol/L ,应考虑手术治疗^[3,25,36]。如果白蛋白校正血钙高于 3.0 mmol/L ,或症状明显、既往有流产或胎死宫内病史者,更应建议手术^[4,18]。

手术时机以妊娠中期为首选,但也有在妊娠早期和妊娠晚期手术的报道^[9,33,35,86-87]。妊娠早期手术对胎儿影响较大,致畸风险较高,易导致流产;妊娠晚期手术对孕妇风险较大,此时孕妇全身生理变化明显,子宫敏感,易早产。Meta 分析显示,2/3 的甲状腺手术在妊娠中期进行,妊娠早期、中期和晚期手术胎儿的并发症发生率分别为 25.0%、4.5%和 21.1%,而未手术者胎儿并发症发生率高达 52.9%^[85]。因此,本共识建议:不管在妊娠哪个阶段,如果评估高钙血症对孕妇及胎儿造成严重危害,充分医患沟通后,均应考虑手术。

(二) 妊娠甲旁亢的手术方式和术后低钙处理问题
手术以尽可能短的时间、尽可能小的创伤、直接有效地去除病灶、缓解高血钙为主要目的, 首选开放路径。对定位明确的单发腺瘤, 定向切除 (focused parathyroidectomy) 即可, 有条件时可辅以术中冰冻病理和术中快速 PTH 测定, 保证手术效果。对 MEN-1 相关的甲旁亢或定位明确的多腺体病变, 术前应根据生化改变的严重程度, 合理制定一期或分期手术方案, 兼顾妊娠期血钙平稳、长期生活质量良好和再次手术便利等要素。

如甲状旁腺病灶定位明确, 临床除外 MEN 等, 对妊娠甲状旁腺手术可不进行双侧探查。如术前行术中考虑双侧颈部多发甲状旁腺病变的可能性, 可进行双侧颈部探查。

妊娠期甲状旁腺手术的麻醉有其特殊性, 术前应请麻醉科参与讨论, 选择合适药物, 保证手术平稳, 母胎安全。

妊娠甲旁亢患者在甲状旁腺切除后, 血钙往往在术后第 3~4 天降到最低^[9], 严重病例甚至出现骨饥饿综合征表现, 术后需严密监测血钙变化并及时予以口服或静脉补钙。

(三) 妊娠甲旁亢术前谈话要点

术前需与患者及其直系亲属全面沟通, 充分告知, 了解其备孕、生育的意愿, 使其知晓、理解并接受麻醉及手术风险。除常规甲状旁腺手术的创伤和风险外, 妊娠甲旁亢术前谈话还应包括但并不限于: (1) 术后高血钙持续或复发可能, 需再次全面手术探查; (2) 如为甲状旁腺癌, 可能需要多次手术; (3) 术后需密切监测血钙, 静脉或口服补钙维持电解质平衡; (4) 如术中切除一侧甲状腺叶, 术后需监测甲状腺功能, 必要时补充甲状腺激素; (5) 胎儿本身发育存在诸多不确定因素等。建议在整个医患沟通过程中留存符合法律程序的证据和公证性质的文件。

(四) 对内科治疗直至分娩后的妊娠甲旁亢患者的外科处理

有些轻度妊娠甲旁亢患者, 可能仅仅通过内科治疗维持到分娩后。但随着产后通过胎盘的钙转移突然停止, 产妇可能血钙升高, 甚至有发生危象的风险。因此对这些未手术的妊娠甲旁亢患者, 须特别监测产后血钙水平, 必要时在产后行甲状旁腺切除术。如情况允许, 也可等待数周, 待母体完全康复后行甲状旁腺手术^[6]。

八、妊娠甲旁亢的热消融治疗和血液透析治疗

(一) 热消融治疗

近年来热消融在甲状旁腺功能亢进症的治疗方面

取得了一定进展^[88], 显示了良好的疗效与安全性^[88-93]。但热消融有其局限性, 消融治疗的彻底性取决于术者的经验和病变的位置等因素, 对于超声无法定位的甲状旁腺病变无法进行消融治疗。目前对热消融在妊娠甲旁亢中的资料, 包括适应证、禁忌证和孕妇、胎儿、新生儿结局的报道非常少。鉴于妊娠的特殊性, 本共识不推荐在妊娠甲旁亢患者中常规进行热消融治疗。但对符合外科手术指征, 但又拒绝外科手术或无法进行手术的妊娠甲旁亢患者在进行充分评估后, 可考虑是否进行热消融治疗。

(二) 血液透析治疗

妊娠时进行血液透析或腹膜透析治疗存在一定风险^[94], 妊娠甲旁亢患者透析治疗的临床报道非常少, 证据不充分, 不推荐作为处理妊娠甲旁亢高钙血症的常规方案。但当药物治疗无效或孕妇出现严重心肺肾并发症, 可参考非妊娠甲旁亢严重高钙血症血透指征, 进行紧急透析治疗^[59, 95-96]。

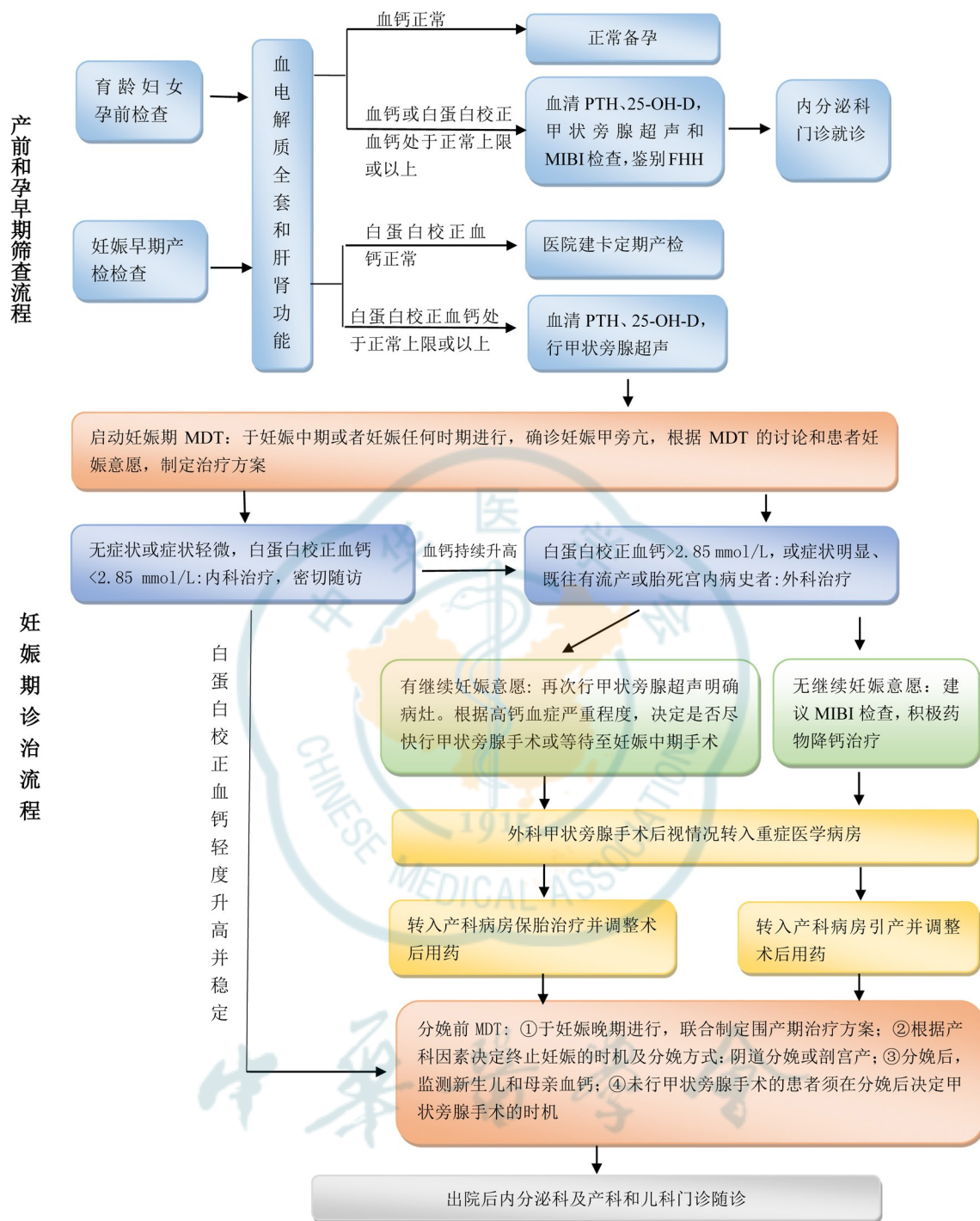
甲旁亢严重高钙血症的透析治疗方式包括血液透析或腹膜透析, 目前在妊娠甲旁亢患者中仅有血液透析治疗的报道^[95]。进行血液透析, 应了解患者容量状态, 时间持续 1~5 h, 亦可选择连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 透析液一般选择低钙 (<1.25 mmol/L) 透析液或无钙透析液, 也有用正常钙浓度 (1.5 mmol/L) 透析液的报道^[97-99]。如无容量负荷过重, 尽量减少超滤量或者透析中通过补液实现零超滤, 避免重要脏器缺血。需特别注意的是, 由于钙对心肌收缩力有重要影响, 甲旁亢患者透析时, 血钙和透析液中钙浓度的梯度差异有可能造成血液动力学不稳定, 容量不足时更易发生^[97-98, 100]。如血液透析存在禁忌时, 来自妊娠腹透患者的经验提示可以尝试以低钙透析液进行腹膜透析。

九、妊娠甲旁亢的产科管理

妊娠甲旁亢的产科管理应根据孕周、高钙血症的严重程度和风险-获益进行调整, 并制定有效而严密的产前筛查、产时产后管理流程^[8-9, 40] (图 1)。对妊娠早期的 PHPT 患者, 应尽可能保守治疗, 直到可以在妊娠中期安全地进行甲状旁腺手术^[18], 但如果患者出现有症状的严重高钙血症, 可考虑在任何孕周, 包括妊娠早期进行手术治疗^[9, 86, 101]。为减少在妊娠早期进行全身麻醉对胎儿发育的不良影响, 也有在局部麻醉下进行病变甲状旁腺切除手术的报道^[86]。在手术干预前, 应仔细评估手术对母亲和胎儿的风险和益处^[1]。产褥期需密切监测母亲和新生儿情况。

(一) 对育龄妇女的孕前管理

应检测血电解质和肝功能, 若出现血钙或白蛋白



注: PTH: 甲状旁腺素; 25-OH-D: 25-羟基维生素 D; FHH: 家族性低尿钙性高钙血症; MDT: 多学科协作团队。本图修改自 Jiao HN, Sun LH, Liu Y, et al. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21: 576. DOI: 10.1186/s12884-021-04042-7

图 1 妊娠合并甲旁亢的产前筛查及妊娠期诊治流程^[9]

校正血钙偏高(处于正常值上限)或升高,则行血清 PTH 等检测,筛查 PHPT。若考虑 PHPT,则及时至内分泌科/内科就诊,并进行 FHH 的鉴别诊断。

(二) 对孕妇的管理

1. 妊娠早、中期 MDT: 于妊娠早期(12 周前)尤其针对出现提示高钙血症症状的孕妇排查 PHPT。一旦提示 PHPT,启动以产科、内分泌科/内科、外科和超声科为主,辅以核医学科、放射科、肾脏科、新生儿科和麻

醉科等科室组成的 MDT 会诊模式,制定诊疗流程和方案^[2,9]。必要时转诊至有条件的上级医院进行进一步处理。

如确诊妊娠甲旁亢,于妊娠中期(13~26 周)由产科主导再次启动 MDT 会诊,与患者及家属充分沟通,就妊娠意愿(引产或继续妊娠)、甲状旁腺手术治疗和手术时机达成共识。

无症状的轻度高钙血症患者可在妊娠期密切随访

或内科治疗^[24,102]。若存在中重度高钙血症(白蛋白调整后血钙水平 >2.85 mmol/L)或有明显高钙血症症状,建议接受手术治疗^[3,87,103-104]。理想情况下在妊娠中期进行,但如果药物治疗控制不佳,严重危及母胎安全,在妊娠任何时期均可考虑手术治疗^[9,86-87,103-104]。

对于妊娠甲旁亢继续妊娠的患者,无论是否手术,均需加强监测。每 3~4 周 1 次监测血电解质全套和肝肾功能,并在分娩前 1 个月内更频繁随访^[105]。

2. 妊娠晚期 MDT:妊娠甲旁亢患者在切除病变甲状旁腺后,如继续妊娠,应定期产科及内分泌科门诊随访,于妊娠晚期(妊娠 38 周)再次 MDT 会诊,鼓励患者自然分娩。若存在产科因素,建议在妊娠 39 周时腰麻下行剖宫产术终止妊娠。目前关于妊娠甲旁亢的患者终止妊娠的时机和分娩方式尚无定论。本共识认为,一般而言,可在严密的监护下进行阴道试产,但以产科因素作为第一考虑,适当放宽剖宫产手术指征。

(三) 对产褥期妇女的管理

如产妇已经进行过 PHPT 手术,则和非妊娠妇女一样,从分娩后的第一周开始,每 4 周 1 次,定期监测血清电解质及肾功能,产科及内分泌科门诊随访。如未进行过 PHPT 手术治疗的患者,分娩后更需严密监测母儿血钙水平。

(四) 对哺乳期妇女的管理

建议定期产科及内分泌科门诊随访。从分娩后的第一周开始^[3], (1) 对于妊娠期已行甲状旁腺切除术(PTX)的妇女,可以哺乳,建议每 4 周 1 次监测血清电解质及肾功能; (2) 妊娠期未行 PTX 的妇女,分娩后 PTHrP 的释放会受到哺乳的刺激而升高,加之母亲血钙的去路不再存在,血钙可能会出现进一步升高。因此,须严密监测做相应内外科处理。 (3) 由于药物可以从哺乳大鼠的乳汁中排泄,对于需要药物保守治疗的哺乳期 PHPT 妇女,应作出仔细的益处/风险评估决定,停止母乳喂养或药物治疗,建议每 2 周 1 次监测血清电解质及肾功能。 (4) 分娩后的 PTX 可以于分娩后数周母体恢复后进行。

十、妊娠甲旁亢的新生儿管理

妊娠甲旁亢患者,尤其是未行 PTX 者,在胎儿分娩后可转至新生儿病房,对新生儿进行全面评估和密切监测。建议从出生后第 2 天开始,至少每 2 天 1 次检测新生儿血钙(推荐离子钙),根据病情可持续到生后 1~2 周左右。如新生儿血钙水平正常,通常无需进一步检测。如发生新生儿低钙血症,除了补钙,可考虑活性维生素 D 治疗(例如阿法骨化醇或骨化三醇)^[38,106-107]。新生儿低钙血症通常持续 2~5 个月不等。推荐常规补充适量的维生素 D,通常足月可

补充维生素 D₃(胆骨化醇)400 IU/d。

十一、对有生育要求的无症状非妊娠甲旁亢患者的管理

尽管轻度高钙血症是否增加产科并发症发生率仍存在争议^[6,25,36],但鉴于育龄期妇女的年龄一般都比较年轻,本就可能符合(无症状)PHPT 年龄小于 50 岁这一手术指征。因此本共识建议对有生育要求的女性,如果在妊娠前确诊 PHPT,即使其仅存在轻度血钙升高,没有高钙血症相关的临床表现或骨骼、肾脏并发症等,也应向患者明确说明甲旁亢对母胎的不良影响和手术的必要性,建议患者进行手术。为避免妊娠期间定位手段受限的不利因素,有生育要求的非妊娠甲旁亢患者应尽可能在妊娠前明确甲状旁腺病灶定位。

如患者不愿意手术或未手术,应长期随访,定期监测血钙。尤其在准备妊娠前,应该全面评估血电解质、血清 PTH 及骨骼、肾脏并发症情况,评估病变良恶性,预估妊娠期风险,根据结果动态调整诊疗策略,制定妊娠期随访计划。

对于有生育要求的非妊娠甲旁亢女性患者,建议进行全面的激素、生化和基因检测,尤其是累及多个甲状旁腺腺体的 PHPT 或有高钙血症家族史的患者,以排查综合征性 PHPT,排除合并嗜铬细胞瘤等疾病并鉴别 FHH。

十二、对妊娠甲旁亢存在问题的思考

(一) 妊娠甲旁亢罕见,这与疾病发病率确实低相关,也与疾病本身特点有关,如临床表现为无症状或不典型,易与普通妊娠混淆等,但不可否认这其中也包含着认识不足、检查不全面的问题。因此,本共识提出: (1) 对孕妇和产科、新生儿科、全科、内科和内分泌科医生,开展多形式、多层次的妊娠甲旁亢宣教和培训,提高疾病识别能力和敏锐性,加强筛查,测定包括血钙在内的全套血电解质,降低漏诊率。 (2) 加强对育龄期非妊娠甲旁亢患者的宣教和长期随访。 (3) 对妊娠甲旁亢的处理,应在有条件的医院成立多学科诊治团队,团队成员可包括:产科、内分泌科/内科、普外科、超声科以及核医学科、新生儿科、肾脏科、放射科和麻醉科等,也可邀请药师和伦理专家甚至律师参加。

(二) 目前妊娠甲旁亢的循证医学证据不足,仅有的一些病例报道或病例系列报道,由于缺乏对照比较,缺乏对混杂因素的报道和分析,加之样本量小,统计效力有限,难以得出比较客观的结论。对这一现实问题,本共识提出: (1) 鼓励撰写和发表与妊娠甲旁亢有关的病例报道,以积累更多的经验和数据。 (2) 在本共识基础上,建立国内妊娠甲旁亢数据库,积极鼓励开展国内多中心合作,集中收集妊娠甲旁亢的病例资料,进

行更大系列的综合分析,形成更具指导意义的推荐意见和共识。(3)制定研究方案,开展对照研究,比较妊娠甲旁亢手术和非手术处理的母胎转归。(4)开展内科治疗和外科治疗的对照研究。鼓励前瞻性收集病例、按预定计划分类管理,归纳总结经验。(5)在不断取得中国经验的基础上,倡议开展国际多中心研究,让中国妊娠甲旁亢的临床研究进入国际行列。

(三)在诊治妊娠甲旁亢的过程中,要考虑到一些特殊的医疗和非医疗问题,如对轻症妊娠甲旁亢患者采取内科手段进行管理后,如血钙逐步升高,又错过了最佳手术时机,出现母胎严重并发症时的应对;对危及生命的高钙血症,如何权衡影像学检查和治疗手段对母胎的影响和利弊,尤其当患者、家属意见不一致时。因此,本共识建议:要发挥医学伦理委员会的作用,对特殊和紧急医疗环境下的妊娠甲旁亢处理,制定和采用基于医学伦理的应对方案。

总之,对妊娠甲旁亢的认识需不断提高,经验需不断交流和积累,多学科诊治流程需不断改进,对该病的管理要从被动处理向主动发现、积极应对转变,相信我国妊娠甲旁亢的诊治水平会不断提高。

共识要点:

1. 对妊娠甲旁亢的处理应始终将孕妇的生命安全放在首位。接诊医院需建立多学科团队,根据患者孕周、高钙血症严重程度和风险-获益,制定个体化的诊疗方案。必要时将患者转诊至有条件的综合性医院进行诊治和随访。

2. 对出现提示高钙血症症状的孕妇强调进行全套电解质检查。诊断妊娠甲旁亢前,需排查家族性和综合征性高钙血症,如 FHH 和 MEN 等。

3. 超声是定位妊娠甲旁亢病灶的重要手段。

4. 终止妊娠并不能缓解高钙血症的严重程度。内科治疗适合于无症状或症状轻微且白蛋白校正血钙在 2.85 mmol/L 以下的妊娠甲旁亢患者。

5. 外科手术是治疗妊娠甲旁亢的主要手段,适合于中重度妊娠甲旁亢。首选妊娠中期进行手术。如果药物治疗效果不佳,严重危及母胎安全,在妊娠任何时期均可考虑手术治疗。

6. 妊娠甲旁亢术前须与患者及其直系亲属全面沟通、充分告知,了解其保胎、生育的意愿,使其知晓、理解并接受麻醉及手术风险。整个医患沟通过程中建议留存符合法律程序的证据和公证性质的文件。

7. 未行手术的妊娠甲旁亢患者分娩后,需连续监测新生儿血钙水平,密切注意肌无力和痉挛搐搦征象。同时也需严密随访产妇血钙。

8. 对未诊断妊娠甲旁亢的孕妇分娩的新生儿出现

低钙血症及其症状时,要考虑到其母亲很可能是 PHPT,并进行相应检查。

9. 对育龄期有生育愿望的非妊娠 PHPT 患者,如符合手术适应证,应建议手术,并在妊娠前明确病灶定位。

共识制定委员会(按姓氏拼音排序):陈曦(上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科)、胡亚(北京协和医院基本外科)、简珊(北京协和医院儿科)、焦海宁(上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科)、廖泉(北京协和医院基本外科)、刘建民(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、刘兴会(四川大学华西第二医院产科)、马宏伟(四川大学华西第二医院产科)、孙立昊(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、王鸥(北京协和医院内分泌科)、杨毓莹(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、袁凌青(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科)、张一帆(上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科)、钟慧萍(上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科)、周建桥(上海交通大学医学院附属瑞金医院超声医学科)、朱旻婷(上海交通大学医学院附属瑞金医院全科)

学术秘书:杨毓莹(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)

参与本共识讨论的专家(按姓氏拼音排序):陈德才(四川大学华西医院内分泌代谢科)、陈刚(福建省立医院内分泌科)、陈光(吉林大学第一医院普外科)、陈丽萌(北京协和医院肾内科)、陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科)、代文杰(哈尔滨医科大学附属第一医院甲状腺乳腺外科)、段涛(上海市第一妇婴保健院胎儿医学科)、关海霞(广东省人民医院内分泌科)、何向辉(天津医科大学总医院普通外科)、贺青卿(解放军第 960 医院普通外科)、花苏榕(北京协和医院基本外科)、霍力(北京协和医院核医学科)、李梅(北京协和医院内分泌科)、梁荣喜(福建医科大学附属协和医院超声科)、卢秀波(郑州大学第一附属医院甲状腺外科)、欧晓红(四川大学华西医院核医学科)、朴梅花(北京大学第三医院儿科)、漆洪波(重庆医科大学附属妇女儿童医院重庆市妇幼保健院产科)、宋红梅(北京协和医院儿科)、王谢桐(山东省妇幼保健院产科)、王卓颖(上海交通大学医学院附属仁济医院头颈外科)、夏维波(北京协和医院内分泌科)、邢小平(北京协和医院内分泌科)、杨慧霞(北京大学第一医院妇产科)、岳华(上海交通大学医学院附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科)、詹维伟(上海交通大学医学院附属瑞金医院超声医学科)、张浩(中国医科大学附属第一医院甲状腺外科)、章振林(上海交通大学医学院附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科)、朱建幸(上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科)

致谢 感谢患者及其家属在本病诊治过程中给予的信任和支持

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pal R, Bhadada SK, Gupta N, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: observations from the Indian PHPT registry [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(7): 1425-1435. DOI: 10.1007/s40618-020-01441-z.
- [2] Song A, Wang W, Chen S, et al. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: a case series of 8 patients [J]. Endocr Pract, 2019, 25(11): 1127-1136. DOI: 10.4158/EP-2019-0035.
- [3] Bollerslev J, Rejnmark L, Zahra A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE educational program of parathyroid disorders [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(2): R33-R63. DOI: 10.1530/EJE-21-1044.

- [4] Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57(6): 365-376. DOI: 10.1097/00006254-200206000-00022.
- [5] Strebeck RJ, Schneider AM, Whitcombe DD, et al. Hyperparathyroidism in pregnancy: a review of the literature[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(1): 35-44. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000977.
- [6] Rigg J, gilbertson E, barrett HL, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: maternofetal outcomes at a quaternary referral obstetric hospital, 2000 through 2015[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 721-729. DOI: 10.1210/je.2018-01104.
- [7] McCarthy A, Howarth S, Khoo S, et al. Management of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 19-0039. DOI: 10.1530/EDM-19-0039.
- [8] Kamenický P, Lecoq AL, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(2): 169-171. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.010.
- [9] Jiao HN, Sun LH, Liu Y, et al. Multidisciplinary team efforts to improve the pregnancy outcome of pregnancy complicated with primary hyperparathyroidism: case series from a single hospital[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 576. DOI: 10.1186/s12884-021-04042-7.
- [10] Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(2): 449-547. DOI: 10.1152/physrev.00027.2015.
- [11] Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994, 73(5): 393-398. DOI: 10.3109/00016349409006250.
- [12] Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins[J]. *Br Med J*, 1973, 4(5893): 643-646. DOI: 10.1136/bmj.4.5893.643.
- [13] Perin E, Cacciaguerra G, Lapenna R, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(5): 2014. e13-e15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1731.
- [14] Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, et al. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria[J]. *Am J Med*, 1986, 81(3): 451-456. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90298-6.
- [15] Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(4): 693-701. DOI: 10.1093/ajcn/67.4.693.
- [16] Weiss M, Eisenstein Z, Ramot Y, et al. Renal reabsorption of inorganic phosphorus in pregnancy in relation to the calciotropic hormones[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105(2): 195-199. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10052.x.
- [17] Møller UK, Streyms S, Mosekilde L, et al. Changes in calciotropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(4): 1307-1320. DOI: 10.1007/s00198-012-2062-2.
- [18] Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Hypercalcemia in pregnancy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(4): 753-768. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.07.009.
- [19] Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study[J]. *Eur J Endocrinol*, 1997, 137(4): 402-409. DOI: 10.1530/eje.0.1370402.
- [20] Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(11): 2241-2245. DOI: 10.1007/s00467-010-1565-3.
- [21] Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7142-7154. DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7142.
- [22] Sanz-Salvador L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, et al. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): R53-R65. DOI: 10.1530/EJE-14-0424.
- [23] Kaur M, Godber IM, Lawson N, et al. Changes in serum markers of bone turnover during normal pregnancy[J]. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40(Pt 5): 508-513. DOI: 10.1258/000456303322326416.
- [24] Diaz-Soto G, Linglart A, Sénat MV, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 591-597. DOI: 10.1007/s12020-013-9980-4.
- [25] Hirsch D, Kopel V, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 2115-2122. DOI: 10.1210/je.2015-1110.
- [26] Ghaznavi SA, Saad NM, Donovan LE. The biochemical profile of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism during pregnancy and lactation: two case reports and review of the literature[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2016, 2016: 2725486. DOI: 10.1155/2016/2725486.
- [27] Jones AR, Hare MJ, Brown J, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia in pregnancy: diagnostic pitfalls[J]. *JBM R Plus*, 2020, 4(6): e10362. DOI: 10.1002/jbm4.10362.
- [28] Ghada EHF, Edward MB. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism[M]. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. *The parathyroids: basic and clinical concepts*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2014: 365-387.
- [29] Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: literature review of the diagnosis and management[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2956. DOI: 10.3390/jcm10132956.
- [30] 楼伟珍, 戚庆伟, 高劲松, 等. 妊娠合并原发性甲状旁腺功能亢进症五例临床分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(4): 268-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.04.006.
- [31] Bansal S, Kaushik RM, Kaushik R, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as severe hypercalcemia with acute pancreatitis in pregnancy[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 469-472. DOI: 10.1080/09513590.2019.1698028.
- [32] Hernandez A, Petrov MS, Brooks DC, et al. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10-year single center experience[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(12): 1623-1627. DOI: 10.1007/s11605-007-0329-2.
- [33] Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2005, 60(10): 672-682. DOI: 10.1097/01.ogx.00000180889.23678.fb.
- [34] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics* [M]. 25th ed. New York: McGraw-Hill, 2018.
- [35] Hu Y, Cui M, Sun Z, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of primary hyperparathyroidism during pregnancy[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 3947423. DOI: 10.1155/2017/3947423.
- [36] Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(1): 104-109. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03495.x.
- [37] Gonçalves JS, Queirós LC, Soares J, et al. Transient neonatal hypocalcaemia caused by maternal hyperparathyroidism[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(3): e248262. DOI: 10.1136/bcr-2021-248262.
- [38] Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(2): 259-263. DOI: 10.1007/s00404-014-3526-8.
- [39] Arnez L, Lawrence V. Complex management decisions in a woman with concurrent primary hyperparathyroidism and metastatic papillary thyroid carcinoma, both presenting during pregnancy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 19-0110. DOI: 10.1530/EDM-19-0110.

- [40] Nilsson IL, Adner N, Reihner E, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge [J]. J Womens Health (Larchmt), 2010, 19 (6): 1117-1121. DOI: 10.1089/jwh.2009.1777.
- [41] Hession P, Walsh J, Gaffney G. Two cases of primary hyperparathyroidism in pregnancy [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014: bcr2013202883. DOI: 10.1136/bcr-2013-202883.
- [42] Rutkowska J, Bandurska-Stankiewicz E, Matuszewski W, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy—a diagnostic and therapeutic challenge [J]. Endokrynol Pol, 2015, 66 (3): 270-274. DOI: 10.5603/EP.2015.0034.
- [43] Ip P. Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism [J]. Arch Gynecol Obstet, 2003, 268 (3): 227-229. DOI: 10.1007/s00404-002-0316-5.
- [44] Park HS, Lee YH, Hong N, et al. Germline mutations related to primary hyperparathyroidism identified by next-generation sequencing [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 853171. DOI: 10.3389/fendo.2022.853171.
- [45] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会; 中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, (3): 187-198. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2014.03.002.
- [46] Capel I, Mazarico-Altisent I, Baena N. Genetic study in primary hyperparathyroidism: which patients and which genes to study? [J]. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed), 2022, 69 (4): 237-239. DOI: 10.1016/j.endien.2022.02.020.
- [47] Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus [J]. Osteoporos Int, 2017, 28 (1): 1-19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.
- [48] Eremkina A, Bibik E, Mirnaya S, et al. Different treatment strategies in primary hyperparathyroidism during pregnancy [J]. Endocrine, 2022, 77 (3): 556-560. DOI: 10.1007/s12020-022-03127-3.
- [49] Nafisi Moghadam R, Amlshahbaz AP, Namiranian N, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18 (12): 3195-3200. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3195.
- [50] Salhi H, Bouziane T, Maaroufi M, et al. Primary hyperparathyroidism: correlation between cervical ultrasound and MIBI scan [J]. Ann Afr Med, 2022, 21 (2): 161-164. DOI: 10.4103/aam.aam_73_20.
- [51] Zhu M, He Y, Liu T, et al. Factors that affect the sensitivity of imaging modalities in primary hyperparathyroidism [J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 3108395. DOI: 10.1155/2021/3108395.
- [52] 吴丽足, 林礼务, 薛恩生, 等. 高频彩色多普勒超声诊断甲状旁腺肿瘤的价值 [J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2005, 2 (5): 273-274. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6448.2005.05.007.
- [53] 赵威, 尹莉, 卢瑞刚, 等. 术前超声在原发性甲状旁腺功能亢进症的临床应用价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37 (7): 745-748. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2021.07.009.
- [54] 高远, 王静, 方凌云, 等. 高频超声诊断甲状旁腺瘤 2 例并文献复习 [J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24 (7): 622-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2015.07.022.
- [55] Liu J, Zhan WW, Zhou JQ, et al. Role of ultrasound in the differentiation of parathyroid carcinoma and benign parathyroid lesions [J]. Clin Radiol, 2020, 75 (3): 179-184. DOI: 10.1016/j.crad.2019.10.004.
- [56] Malheiro E, Chabbert-Buffet N, Talbot JN, et al. Hyperparathyroidism in pregnancy and (99m) Tc-MIBI scintigraphy [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2019, 136 (6): 501-503. DOI: 10.1016/j.anorl.2019.05.009.
- [57] McMullen TP, Learoyd DL, Williams DC, et al. Hyperparathyroidism in pregnancy: options for localization and surgical therapy [J]. World J Surg, 2010, 34 (8): 1811-1816. DOI: 10.1007/s00268-010-0569-2.
- [58] Steenvoorde P, Pauwels EK, Harding LK, et al. Diagnostic nuclear medicine and risk for the fetus [J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25 (2): 193-199. DOI: 10.1007/s002590050215.
- [59] Saad AF, Pacheco LD, Costantine MM. Management of ectopic parathyroid adenoma in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2014, 124 (2 Pt 2 Suppl 1): 478-480. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000393.
- [60] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GBZ120-2020 核医学放射防护要求 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
- [61] Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, et al. Comparative effectiveness of ultrasonography, ^{99m}Tc-Sestamibi, and ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in detecting parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42 (12): e491-e497. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001845.
- [62] Kusama T, Ota K. Radiological protection for diagnostic examination of pregnant women [J]. Congenit Anom (Kyoto), 2002, 42 (1): 10-14. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2002.tb00848.x.
- [63] DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, et al. Seventeen cases of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a call for management guidelines [J]. J Endocr Soc, 2019, 3 (5): 1009-1021. DOI: 10.1210/js.2018-00340.
- [64] Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A lifetime of hypercalcemia and hypercalciuria, finally explained [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (3): 708-712. DOI: 10.1210/jc.2013-3802.
- [65] Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133 (8): 770-801. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000352.
- [66] Kaye AB, Bhakta A, Moseley AD, et al. Review of cardiovascular drugs in pregnancy [J]. J Womens Health (Larchmt), 2019, 28 (5): 686-697. DOI: 10.1089/jwh.2018.7145.
- [67] Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44 (8): 1667-1677. DOI: 10.1007/s40618-020-01473-5.
- [68] Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (10): 3607-3618. DOI: 10.1210/jc.2014-1417.
- [69] Hoover C, Briggs GG, Freeman RK, et al. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk, 6th edition [J]. J Midwifery Womens Health, 2003, 48: 294-294. DOI: 10.1016/S1526-9523(03)00148-X.
- [70] Rey E, Jacob CE, Koolian M, et al. Hypercalcemia in pregnancy—a multifaceted challenge: case reports and literature review [J]. Clin Case Rep, 2016, 4 (10): 1001-1008. DOI: 10.1002/ccr3.646.
- [71] Horjus C, Groot I, Telting D, et al. Cinacalcet for hyperparathyroidism in pregnancy and puerperium [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2009, 22 (8): 741-749. DOI: 10.1515/jpem.2009.22.8.741.
- [72] Krysiak R, Wilk M, Okopien B. Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284 (3): 531-534. DOI: 10.1007/s00404-010-1668-x.
- [73] Koren R, Neeman O, Koren S, et al. Humoral hypercalcemia of pregnancy treated with bisphosphonates [J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62 (1): 125-128. DOI: 10.20945/2359-3997000000016.
- [74] Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride [J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48 (5): 303-311. DOI: 10.2165/00003088-200948050-00002.
- [75] Edling KL, Korenman SG, Janzen C, et al. A pregnant dilemma: primary hyperparathyroidism due to parathyromatosis in pregnancy [J]. Endocr Pract, 2014, 20 (2): e14-e17. DOI: 10.4158/EP13105.CR.

- [76] Nadarasa K, Bailey M, Chahal H, et al. The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2014, 2014; 140056. DOI: 10.1530/EDM-14-0056.
- [77] Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2016, 10(1): 361. DOI: 10.1186/s13256-016-1093-2.
- [78] Horton WB, Stumpf MM, Coppock JD, et al. Gestational primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma: case report and literature review[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(9): 1150-1155. DOI: 10.1210/js.2017-00172.
- [79] Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats [J]. *Teratology*, 1999, 60(2): 68-73. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199908)60:2<68::AID-TERA10>3.0.CO;2-H.
- [80] Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(23): 2029-2036. DOI: 10.2146/ajhp140041.
- [81] Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, et al. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: can they be used in women of childbearing age? [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(8): 547-552. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.03.002.
- [82] Boyce RW, Varela A, Chouinard L, et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteopetrotic-like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period [J]. *Bone*, 2014, 64: 314-325. DOI: 10.1016/j.bone.2014.04.002.
- [83] Okamatsu N, Sakai N, Karakawa A, et al. Biological effects of anti-RANKL antibody administration in pregnant mice and their newborns [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(3): 614-621. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.154.
- [84] Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review[J]. *Am J Med*, 2015, 128(3): 239-245. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.09.030.
- [85] Sandler ML, Ho R, Xing MH, et al. Primary hyperparathyroidism during pregnancy treated with parathyroidectomy: a systematic review [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(8): 1915-1921. DOI: 10.1002/lary.29489.
- [86] Beck AJ, Reddy VM, Sulkin T, et al. Management of severe and symptomatic primary hyperparathyroidism in the first trimester of unplanned pregnancy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2022, 2022; 21-0203. DOI: 10.1530/EDM-21-0203.
- [87] Tachamo N, Timilsina B, Dhiital R, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: successful parathyroidectomy during first trimester [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 2018; 5493917. DOI: 10.1155/2018/5493917.
- [88] 倪文婧, 徐书杭, 王建华, 等. 超声引导下热消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症的现状和展望[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2022, 42(4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201223-12075.
- [89] Chai HH, Zhao Y, Zeng Z, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for primary hyperparathyroidism: a prospective study[J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(5): 555-565. DOI: 10.3348/kjr.2021.0716.
- [90] Chen Z, Cheng L, Zhang W, et al. Ultrasound-guided thermal ablation for hyperparathyroidism: current status and prospects [J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1): 466-474. DOI: 10.1080/02656736.2022.2028907.
- [91] Peng CZ, Chai HH, Zhang ZX, et al. Radiofrequency ablation for primary hyperparathyroidism and risk factors for postablative eucalcemic parathyroid hormone elevation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2022, 39(1): 490-496. DOI: 10.1080/02656736.2022.2047231.
- [92] Wei Y, Peng CZ, Wang SR, et al. Effectiveness and safety of thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism: a multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): 2707-2717. DOI: 10.1210/clinem/dgab240.
- [93] 周祖邦, 薛亚娥, 时润莉, 等. 超声引导下热消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症疗效观察及 Meta 分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37(6): 706-709. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2021.06.033.
- [94] Oliverio AL, Hladunewich MA. End-stage kidney disease and dialysis in pregnancy [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(6): 477-485. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.06.001.
- [95] Kleinman GE, Rodriguez H, Good MC, et al. Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome): successful treatment with hemodialysis [J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 78(3 Pt 2): 496-499.
- [96] Chertow G, Luyckx V, Marsden P, et al. *Brenner and Rector's The Kidney* [M]. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- [97] Camus C, Charasse C, Jouannic-Montier I, et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33 patients with severe hypercalcemia[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(2): 116-121. DOI: 10.1007/BF01720717.
- [98] Loh HH, Mohd Noor N. The use of hemodialysis in refractory hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma [J]. *Case Rep Crit Care*, 2014, 2014; 140906. DOI: 10.1155/2014/140906.
- [99] Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(2): 288-290. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90044-5.
- [100] van Kuijk WH, Mulder AW, Peels CH, et al. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis [J]. *Clin Nephrol*, 1997, 47(3): 190-196.
- [101] Sharma SG, Levine SN, Yatavelli RK, et al. Parathyroidectomy in first trimester of pregnancy[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(3): bvaa015. DOI: 10.1210/jendso/bvaa015.
- [102] Gehlert J, Morton A. Hypercalcaemia during pregnancy: review of maternal and fetal complications, investigations, and management [J]. *Obstet Med*, 2019, 12(4): 175-179. DOI: 10.1177/1753495X18799569.
- [103] Ali D, Divilly P, Prichard R, et al. Primary hyperparathyroidism and Zollinger Ellison syndrome during pregnancy: a case report [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021, 2021; 20-0130. DOI: 10.1530/EDM-20-0130.
- [104] Refardt J, Farina P, Hoesli I, et al. Hypercalcemic crisis in third trimester; evaluating the optimal treatment strategy [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(10): 833-836. DOI: 10.1080/09513590.2018.1462314.
- [105] Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(2): R37-R44. DOI: 10.1530/EJE-18-0541.
- [106] Björnsdóttir S, Clarke B, Mäkitie O, et al. Women with chronic hypoparathyroidism have low risk of adverse pregnancy outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3312-3319. DOI: 10.1210/clinem/dgab503.
- [107] Tseng MH, Chu SM, Lo FS, et al. A neonate with recurrent tetany: questions and answers[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5): 753, 755-757. DOI: 10.1007/s00467-015-3107-5.

(收稿日期:2022-09-30)

(本文编辑:周丽斌)