

继发性甲状旁腺功能亢进症的不同甲状旁腺切除术式治疗

张 凌 王文博

中图分类号: R318.16 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2011.05.002

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是目前常见慢性疾病,据 2007 年资料显示,13% 的美国人口和 16% 的欧洲人口患有 CKD^[1],而 CKD 5 期患者接受规律性透析患者,随着透析龄的增加,继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)患病率增高。尽管 SHPT 口服药物也在快速发展,但是仍有 50% 左右的患者因为各种原因对药物治疗效果不理想,发展为难治性 SHPT,表现为持续的高血磷、持续的高 PTH,快速进展的高转运骨病和心血管钙化,此时需要尽早进行甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)^[2]。

在钙敏感受体激动剂上市之前,PTX 的手术率在透析患者中是上升趋势,美国每年有 2.5% 的透析患者需要接受 PTX 治疗^[3]。Trombetti 等^[4]认为,接受 PTX 的透析患者的致残率和死亡率均低于未接受 PTX 的患者,患者 PTX 后的骨痛消失,骨密度提高,骨折的发生率降低,心血管事件的发生率降低,生活质量提高,生化指标更接近于目标值。近几年我们的工作也证实了这点^[5]。

1 PTX 时机

PTX 的手术指征目前还没有很强的循证医学证据,总体原则为:药物不能控制的难治性 SHPT,并且有影像学甲状旁腺明显增大的证据者都可接受 PTX 治疗,当已发生骨骼畸形或心血管钙化再行手术仅能停止病变发展,而血管钙化难以逆转。2004 年美国肾脏病基金会肾脏病预后质量指南建议^[6]:患者有严重 SHPT[血全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH) > 800 pg/ml],且有高血磷和(或)高血钙症,对药物治疗抵抗,应行 PTX。日本透析医学会 2007 年指南^[7]主张较早手术,建议当血 iPTH > 500 pg/ml 即可手术,甚至指出, iPTH < 500 pg/ml 的病例,如果高钙血症、高磷血症无法进行管理也需考虑 PTX,特别是在这样的病例

中,通过超声检查怀疑存在结节性甲状旁腺增生的病例。2009 年肾脏病改善全球预后指南关于 CKD 矿物质及骨代谢紊乱的临床实践指南^[8]也建议,存在药物治疗无效的重度 SHPT 患者,应行 PTX,虽然还没有可靠证据证明它对达到硬终点的影响。

对于 SHPT 合并钙化防御患者,对 PTX 的效果有争议,多数专家建议在病变早期,没有大面积溃疡和感染之前,甲状旁腺全切除加自体移植术(total PTX with autotransplantation, TPTX+AT)是最好选择。也有认为甲状旁腺切除后对患者的生存没有统计学意义。功能性肾移植患者,在以下情况时也需要 PTX:高于正常人水平的 PTH,合并持续性或进行性高钙血症、进行性骨痛、肾结石、异位钙化,并且有甲状旁腺增大的影像学证据。

2 甲状旁腺次全切除术

早在 1960 年就有甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, SPTX)治疗 SHPT 的报道^[9],此术式的传统标准为:两侧颈区探查后,选择最小的甲状旁腺保留 30~60 mg,其余增大的甲状旁腺全部切除。到目前为止,仍有医生坚持采用 SPTX 术式^[10],因为此术式有手术时间短,患者损伤小,术后低钙的发生率低的优点。反对者认为术中往往无法准确判断欲保留部分的甲状旁腺组织有无结节增生;破坏甲状旁腺腺体包膜的切割有可能导致增生甲状旁腺细胞播散;日后复发再次手术时损伤喉返神经及喉上神经、气管血肿压迫等并发症较多,建议淘汰 SPTX 术式。Pattou 等^[11]发现部分患者有多于 4 枚的甲状旁腺;第一次手术导致解剖位置变化及纤维瘢痕生成,使再次 PTX 有 50% 难度很大,术中很难找到增生的甲状旁腺组织。SHPT 复发主要是因为残存的甲状旁腺组织,所以为了再次手术的简单易行,避免颈部的再次手术,有了甲状旁腺全部切除加前臂移植术 TPTX+AT。

基金项目:2010 年北京市科委首都临床特色应用研究资助项目(D101100050010025)

作者单位:100029 北京,中日友好医院肾内科

3 TPTX+AT

1968 年 TPTX+AT 术式正式应用于临床^[12],是目前手术治疗难治性 SHPT 的常见推荐术式。方法是术中选取最小的,相对正常外观的甲状旁腺腺体或快速冰冻病理证实为弥漫性增生的组织,保存于冰冻的林格氏液或生理盐水中,待切除 4 枚以上甲状旁腺腺体后,将待移植腺体切成 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 的小片约 30 片或 12~15 片为一组,依次种植在患者非透析瘘管侧的前臂肌肉或胸锁乳突肌,有术者将移植处的肌肉筋膜用不可吸收手术线缝合作为再次手术的标记^[13-14]。前臂较胸锁乳突肌移植的优点是可以通过同时测量双臂的 iPTH 水平来检测移植甲状旁腺的功能,并方便再次手术切除。

Dotzenrath 等^[13]认为 TPTX+AT 术式最适合难治性 SHPT 患者,既能有效缓解 SHPT 的症状,又能避免顽固的术后低钙血症,且复发的移植术可仅在局麻下切取,创伤小,手术简单易行,患者易于接受。

Tominaga 等^[15]回顾性分析了 1980 年至 2009 年行 TPTX+AT 的 2660 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 248 例患者即 9.3% 患者需接受移植术取出术,53 例患者接受了大于 2 次的再次手术,再次手术切取的增生甲状旁腺组织的平均重量为 1583.7 mg,但是他们仍认为再次手术简单易行,手术创伤小,术后疗效好。

4 甲状旁腺全切除术

SHPT 患者术后复发或持续性 SHPT 现象的高发促使一些外科医生选择甲状旁腺全切除不移植术^[16](total PTX without autotransplantation, TPTX),指将术中发现的所有甲状旁腺及可疑甲状旁腺全部切除,不做移植。这种术式仅限于 SHPT 患者,不主张用于原发性甲状旁腺功能亢进患者。Shih 等^[17]的一项前瞻性研究显示 TPTX 有更低的复发率,手术时间短,手术损伤少,术后并发症也少,住院日更短,因此认为 TPTX 是 SHPT 患者最合适的手术方式。而且有学者认为,接受 TPTX 术式的患者的临床症状的改善和生化指标的变化都要好于以上两种术式^[16,18],对于肾移植后 SHPT 的患者亦是如此,TPTX 优于其他术式^[19]。但是,此种术式的患者在术后可能会发生顽固性低钙血症,需要更长时间的补充钙剂和骨化三醇。

由于不同的外科医生技术和经验的不同,实际很难比较和评价不同术式的疗效,但是第一次手术中需要彻底找到所有甲状旁腺是最重要的,这对外科医生的技术、经验和耐心提出了较高要求。

5 持续性 SHPT 和 SHPT 复发

持续性 SHPT,指术后 iPTH $> 150\text{ pg/ml}$ 。SHPT 复发,术后 1 周内 iPTH $< 100\text{ ng/L}$,以后随访中逐渐上升为 $> 150\text{ pg/ml}$ 。Dotzenrath 等^[13]总结 PTX 术后复发或持续性 SHPT 患者 304 例,发现至少 10% 接受 PTX 后的患者仍然会发生持续性 SHPT 和复发 SHPT。持续性 HPT 的原因如下:①术中很难分辨出较小的或者肉眼观察下类似脂肪组织的甲状旁腺腺体;②甲状旁腺的异位,如胸骨后或甲状旁腺腺体内;③甲状旁腺的多发,有研究称有 2.5%~12.5% 的人存在多发的甲状旁腺。当持续性 SHPT 患者的术后 iPTH $> 500\text{ pg/ml}$,再次手术不可避免。术后 SHPT 复发的原因:①术后并不是每个患者都能够接受肾移植,大多数患者仍需长时期的透析维持生命,钙磷代谢异常和活性维生素 D 的缺乏等 SHPT 病因将持续存在,最终会造成 SHPT 复发;②残余的组织或腺体生理功能异常,如缺乏维生素 D 受体和钙敏感受体;③尿毒症患者的维生素 D 受体和 PTH 的基因型也是促进复发的原因;④药物依从性差,术后药物治疗难以控制在正常的钙磷水平。

Melanie 等^[20]为了去除不同医生手术经验差异的干扰,收集了 52 篇文献对 SPTX 和 TPTX+AT 术后再次 PTX 情况进行 meta 分析,共有 501 例患者被纳入研究,不管是 SPTX 还是 TPTX+AT,再次 PTX 的患者中因持续性甲状旁腺功能亢进手术的为 17%。因术后 SHPT 复发手术的为 83%,再次 PTX 手术平均时间为距第一次手术时间的 (54 ± 36) 月,再次手术的原因:移植术复发 49%,多余腺体 20%,颈部残余腺体复发 17%,异位复发 7%,其他原因 5%。发现接受 TPTX+AT 术式的患者复发率有高于 SPTX 患者的现象,所以倾向于首次手术选择 SPTX 的术式。同时强调第一次术前或术中应采用更精确的定位技术。

6 钙敏感受体激动剂

钙敏感受体激动剂的临床应用给难治性 SHPT 患者带来了希望,由于它几乎能达到 PTX 的疗效,目前也称为“药物性 PTX”。Fukagawa 等^[21]报告称 48% 血 iPTH 在 $500 \sim 800\text{ pg/ml}$ 的患者和 20% 血 iPTH 大于 800 pg/ml 的患者在应用西那卡塞(cinacalcet)后,iPTH 降至 250 pg/ml 以下。Block 等^[22]也报道,血 iPTH 大于 800 pg/ml 的患者中有 30% 在应用西那卡塞后 iPTH 明显下降,而且下降幅度和速度均大于血 iPTH 小于 800 pg/ml 的患者。可见西那卡塞对血 iPTH 大于 800 pg/ml 的 SHPT 患者有明显疗效,但是其对甲状旁腺组织的体积变化并无明显影响^[23]。目前已经有研究显示^[24],钙敏感受体激动剂的应用可以替代手术治疗 SHPT。ECHO 研究^[25]

显示,此药更适合应用于 PTX 后的持续性 SHPT 和 SHPT 复发时,可以有效缓解 SHPT 症状,降低血钙磷乘积及 iPTH 等生化指标。但是,德国的一项调查研究显示^[26],西那卡塞治疗通常还要合并骨化三醇和(或)非钙非铝的磷结合剂,药物费用要比手术费用高许多,所以建议不适合 PTX 或能够承受高额费用的患者采用,由于手术的有效性等同于钙敏感激动剂,所以从经济学角度考虑建议首先选择 PTX 治疗。

目前,钙敏感受体激动剂的远期疗效并无大样本和长期的研究结果,因此,是否可以最终取代 PTX,何时是最佳用药时机,何时停药,疗程应该多长以及远期的安全问题等仍需今后的研究揭示。

参考文献

- [1] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. JAMA, 2007, 298:2038-2047.
- [2] Goldsmith D, Kothawala P, Chalian A, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of fracture and need for parathyroidectomy in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53:1002-1013.
- [3] Li S, Chen YW, Peng Y, et al. Trends in parathyroidectomy rates in US hemodialysis patients from 1992 to 2007[J]. AM J Kidney Dis, 2010, 24:11-17.
- [4] Trombetti A, Stoermann C, John H, et al. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2007, 31: 1014-1021.
- [5] 姚力, 张凌, 刘鹏, 等. 甲状旁腺切除术治疗难治性甲状旁腺功能亢进症 89 例疗效评价[J]. 中国血液净化, 2009, 8:431-436.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42:S1-201.
- [7] 日本透析学会(JSDS). 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン[J]. 透析会誌, 2007, 40:1-25.
- [8] 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:S1-130.
- [9] Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism[J]. Lancet, 1960, 1:793-798.
- [10] Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, et al. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years[J]. World J Surg, 2001, 25:708-712.
- [11] Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, et al. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2000, 24:1330-1334.
- [12] Alverdyd A. Parathyroid glands in thyroid surgery[J]. Acta Chir Scand, 1968, 389:1-120.
- [13] Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients[J]. Langenbecks Arch Surg, 2003, 387:348-354.
- [14] Kievit AJ, Tinnemans JG, Idu MM, et al. Outcome of total parathyroidectomy and autotransplantation as treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism in children and adults[J]. World J Surg, 2010, 34:993-1000.
- [15] 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, 34:1312-1317.
- [16] Tominaga Y, Katayama A, Sato T, et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18:65-70.
- [17] Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2009, 33:248-254.
- [18] Ockert S, Willeke F, Richter A, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. Langenbecks Arch Surg, 2002, 387:204-209.
- [19] Nada R, Daniel S, Ralf S, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients[J]. Arch Surg, 2008, 143:756-761.
- [20] Melanie L, Richards, Jennifer W, et al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal operative management?[J]. Surgery, 2006, 139:174-180.
- [21] Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorous and calcium level in Japanese patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23:328-335.
- [22] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. N Engl J Med, 2004, 350:1516-1525.
- [23] Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24:982-989.
- [24] Hamouda M, Ben Dhia N, Aloui S. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure[J]. Nephrol Ther, 2010, 25:2211-2268.
- [25] Zitt E, Rix M, Fouque D, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25:28-30.
- [26] Schneider R, Kolios G, Koch BM, et al. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism—the German perspective[J]. Surgery, 2010, 148:1091-1099.

(收稿日期: 2011-03-23)

(本文编辑: 韦 洸)