

甲状旁腺全切加前臂皮下移植术治疗肾性继发性 甲状旁腺功能亢进的研究

孙新增¹, 周 扬²

(1.解放军第二五四医院普通外科, 天津 300142;

2.张家港市第五人民医院普通外科, 江苏 张家港 215621)

摘要:继发性甲状旁腺功能亢进是终末性肾脏疾病常见的严重并发症。严重肾衰患者合并存在的低钙血症、高磷血症、稀释性低钠血症、代谢性酸中毒等内稳态失衡, 是正常及异位的甲状旁腺组织强烈的生长刺激信号, 可引起甲状旁腺组织的弥漫性增生。同时, SHPT 又可使患者发生代谢性骨病、动脉粥样硬化等, 两种疾病互为因果, 又相互促进, 严重影响患者的生存质量。2003 年, 美国肾脏疾病基金会颁布了肾性 SHPT 的治疗指南, 但由于对此疾病的认识, 在不同的研究中心还存在不同的观点, SHPT 的最佳手术适应症、手术方式等还存在一定的争议, 本文就甲状旁腺全切加前臂皮下移植术治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展作一综述。

关键词:甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺全切; 甲状旁腺前臂皮下移植术

中图分类号: R653

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.06.013

文章编号: 1006-1959(2018)06-0038-04

Study of Total Parathyroidectomy with Forearm Subcutaneous Transplantation in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism

SUN Xin-zeng¹, ZHOU Yang²

(1.Department of General Surgery, No.254 Hospital of PLA, Tianjin 300142, China;

2.Department of General Surgery, the Fifth People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang 215621, Jiangsu, China)

Abstract: Secondary hyperparathyroidism is a common serious complication of end-stage renal disease. The homeostasis of patients with severe renal failure of hypocalcemia, hyperphosphatemia, hyponatremia, metabolic acidosis, growth stimulating signal of normal and ectopic parathyroid tissue strongly, can cause diffuse hyperplasia of parathyroid tissue. At the same time, SHPT can cause metabolic bone disease, atherosclerosis and so on. The two diseases are mutual cause and effect, and promote each other, which seriously affect the quality of life of patients. In 2003, the American Kidney Disease Foundation issued guidelines for the treatment of renal SHPT. However, due to the recognition of this disease, there are still different views in different research centers. The best surgical indications and surgical methods for SHPT are still present controversy, this article reviews the research progress of parathyroidectomy plus forearm subcutaneous transplantation for the treatment of renal secondary hyperparathyroidism.

Key words: Hyperparathyroidism; Parathyroidectomy; Parathyroid forearm subcutaneous transplantation

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是慢性肾功能衰竭患者的常见并发症^[1], 可导致顽固性骨痛、皮肤瘙痒、骨折、病理性钙化、肾性贫血等, 严重影响患者生活质量及总体生存率^[2]。SHPT 首选内科治疗, 但随着病程进展, 患者会逐渐出现药物抵抗, 从而使内科治疗失效^[3]。此时需要积极行手术治疗。甲状旁腺全切加前臂皮下移植术是目前治疗此类疾患较为成熟的手段, 尤其是关于手术的适应症, 在多个指南中进行多次调整后, 仍未取得统一^[4,5]。本文就甲状旁腺全切加前臂皮下移植术治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进的

研究作一综述, 以期为此类患者的诊疗提供参考。

1 SHPT 的病理生理学改变及发病机制

约 80% 的肾衰竭患者在病程终末期会出现继发性甲状旁腺功能亢进^[6], 其可能发病机制包括: ①低钙血症。这是甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 分泌最重要的刺激因子。低钙信号在数秒内即可明显增加 PTH 分泌量, 24 h 内即可上调 PTH 基因表达, 数周即可刺激甲状旁腺组织分裂增生^[7]; ②高磷血症, 这是 SHPT 发生的最重要因素^[8]。血磷升高使得患者体内钙磷乘积升高, 引起磷酸钙在骨外组织, 如心血管系统、肾间质异常沉积, 引起如动脉硬化、肾间质纤维化等。肾脏功能受损, 释放 1- α 羟化酶减少, 使得 1,25(OH)₂D₃ 生成减少, 活性降低, 通过内分泌轴负反馈机制促进 PTH 分泌, 刺激甲状旁腺增生。而 SHPT 又可加速骨组织溶解, 促进钙磷

作者简介: 孙新增 (1982.3-), 男, 天津人, 本科, 主治医师, 研究方向: 普通外科

通讯作者: 周扬 (1991.4-), 男, 江苏盐城人, 研究生, 住院医师, 研究方向: 普通外科

入血,形成并加重钙磷代谢失衡的恶性循环;③活性维生素 D 代谢异常^[9]。在体外实验中,1,25(OH)₂D₃ 可有效抑制甲状旁腺组织 PTH-mRNA 转录;在肾病患者体内低水平 1,25 (OH)₂D₃ 可有效促进 PTH-mRNA 水平升高,PTH 合成增加;④维生素 D₃ 受体密度和结合力降低^[10]。人类维生素 D 受体(VDR)是由 427 个氨基酸组成的多肽,属于核受体超家族。肾脏病患者体内 VDR 的密度和结合力均明显降低,使得 1,25(OH)₂D₃ 对甲状旁腺抑制作用减低。⑤其他因素:严重的内稳态失衡,如代谢性酸中毒、降钙素分泌异常、细胞因子的分泌异常均可在不同程度上影响 PTH 分泌^[11]。

2 SHPT 的手术适应症

得益于血液透析技术的不断进步及推广,终末性肾病患者的平均生存时间得到明显延长,在客观上使得出现 SHPT 的患者总数也不断增多。传统的内科治疗手段,如加强透析、磷酸盐粘合剂治疗、补钙治疗等虽然能在病程前期和中期,一定程度上缓解 SHPT 的临床症状,但对透析病程 3 年以上的患者,有约 20%以上的患者传统的血液透析及药物治疗无法有效控制临床症状^[1]。尤其对于甲状旁腺发生结节性增生的患者,药物抵抗更为明显,内科治疗收效甚微。此时,应及时手术介入,以免耽误手术时机引起不可逆的骨折。异位钙化等,甲状旁腺切除术(parathyroidectomy,PTX)是唯一的治疗手段。美国肾脏疾病基金会于 2003 年颁布的肾性 SHPT 治疗指南中推荐的 PTX 适应症为:①经过标准化药物干预后 6 个月,仍然存在顽固性高钙血症或高磷血症,PTH>800 ng/L;②出现钙化防御。虽然在患者中出现钙化防御的患者仅占约 5%,但这却是 PTX 的最强烈指针。钙化防御可引起血管及其他组织钙化,导致组织缺血坏死,甚至引发干性坏疽。词并发症死亡率甚高,可达 90%以上^[12];③骨质疏松症候群,病理性骨折;④临床症状明显、严重:如皮肤瘙痒、骨痛、血管钙化、肌肉病变等。中国学者则在指南推荐基础上结合文献建议,提出以下几条手术时机建议:①血 iPTH>600~800 ng/L;②标准的内科治疗失败或收效不明显;③伴有明显的高钙血症、高磷血症、高 AKP;④临床症状明显、严重:如皮肤瘙痒、骨痛、血管钙化、肌肉病变等;⑤异位钙化明显,如关节、软组织、血管等;⑥有影像学证据(超声及 CT 或磁共振、ECT)显示甲状旁腺组织肿大增生;这 6 条标准中,①、②、⑥条为必备条件。若颈部超声未见肿大

的甲状旁腺,也并非反对手术的指针,只要 ECT 阳性仍可手术。此适应症标准实用性更强,临床应用也更为广泛。

3 SHPT 的术前定位及解剖

术前明确甲状旁腺位置、数量、解剖变异、血供等保证手术安全,切除完全至关重要。尤其术前对甲状旁腺数量变异及解剖变异的了解,预防术中残留腺体过多,防止遗漏异位甲状旁腺或第五枚甲状旁腺,是避免复发的关键^[13]。Schenider 曾报道称,术中甲状旁腺切除数量少于 3 枚,术后复发率可高达 34%~72%。甲状旁腺术前定位主要依靠的影像学检查包括 B 超、薄层 CT 扫描、放射性核素断层扫描(ECT)等。B 超临床应用最为广泛,其对甲状旁腺病变诊断的特异度较高,但敏感性相对较差,常常作为最基础的检查^[14]。ECT 不仅可对甲状旁腺准确定位,还能发现异位甲状旁腺,国外的文献报道其敏感性约在 75%左右,但 ECT 对多发性甲状旁腺结节、弥漫性增生的甲状旁腺结节定位的敏感性较低,不推荐使用^[15]。甲状旁腺的解剖变异较大,上部腺体往往可在喉返神经与甲状腺下动脉交叉上 1 cm 为中心,直径 2 cm 的圆形区域内;下部腺体则变异更大,可位于甲状腺下方、后方、侧方等,可以胸腺密切联系,或异位胸腔^[16]。甲状旁腺一般为 4 枚,但数目不定,紧附于甲状腺背面,异位较为常见。

4 SHPT 的手术方式

由于对甲状旁腺功能亢进的病理生理过程及不同手术后机体内稳态改变还存在不同的认识,关于最佳手术方式的选择并没有目前达成统一的认识。最为常用的方法包括:①甲状旁腺全切+前臂移植术;②甲状旁腺次切除术。由于没有统一的共识,手术方式的选择受术者的个人喜好影响较大。两种手术方式,各有利弊。对于甲状旁腺次切除术,有研究者认为行该手术方式后,可在保证手术疗效的基础上,降低术后低钙血症的发生率,且复发率并未明显高于甲状旁腺全切+前臂移植术。对于甲状旁腺全切+前臂移植术而言,其最大的优点在于若术后出现复发,仅需移除前臂种植的甲状旁腺组织即可,而不需要行二次颈部手术,可明显降低术后并发症的发生率^[17]。即使术后出现了复发,只要在种植的甲状旁腺下方抽取双臂前侧的静脉血,即可判断复发根源是否在于前臂种植物,而不需要加做定位检查^[18]。彻底切除全部的甲状旁腺组织是手术成败的关键,对于形态不规则、解剖部位异位的甲状旁腺组织而

言,也是手术的难点。

行 PTX 之前,调整患者为垂头仰卧位,枕部垫硅胶头圈,颈下垫一长圆形下枕;在头部及腿部放置升降托盘,调整适宜高度并固定,避免术中松动、滑脱。常规消毒铺巾,在约胸骨上窝 2 横指处弧形切口,逐层切开。在颈阔肌与颈深筋膜浅层间游离皮瓣,可用三根牵引线分别向头侧、左下侧、右下侧牵开皮瓣;辨认切开白线,拉开舌骨下肌群,暴露甲状腺;向内前方牵拉甲状腺,结扎离断甲状腺静脉;翻转甲状腺,在其背侧探及甲状旁腺。根据术前影像学检查提供的甲状旁腺解剖位置、形状、大小等信息,切除高度可疑的甲状旁腺肿物。根据我们的经验,甲状旁腺周围一般没有大血管,可用钝锐结合的方式连同包膜完整地切除甲状旁腺;初次接受甲状旁腺的患者,有 2%~5%的喉返神经损伤率,二次手术这损伤的可能性更高,当甲状旁腺组织较大易于寻找时,可不解剖神经。但对于直径较小且位置较深的甲状旁腺,可在术中仔细分离保护喉返神经,再直视下操作,以防损伤神经。完整切下甲状旁腺后,取部分组织送冰冻病理,剩余组织置于冰盐水中。待术中病理回报确认甲状腺组织后,充分止血;冲洗切口,放置引流片;用 3-0 可吸收线间断缝合颈阔肌,4-0 无损伤缝线皮内缝合皮肤。而后取合适大小的甲状旁腺组织,切成直径约 1 mm 大小,置于冰盐水中备用。用消毒待移植处手臂,取左侧旋前圆肌近肘关节处,纵行手术切口约 1 cm;依次切开前臂各层;将甲状旁腺组织放置于肌膜表面,缝合。

5 SHPT 的术后监测及处理

通常术后 24~48 h 内即会出现显著的血钙下降,但 SHPT 患者几乎都伴有不同程度的“骨饥饿”,自体移植的甲状旁腺组织在短期内尚不能有效发挥其功能^[9]。因此,需要足量的外源性的补充钙剂,并根据动态血钙监测及时调整用量。临床上,术后补钙发生高钙血症的情况并不多见;而由于临床经验不足及患者病情变化等因素影响,术后低钙血症较为常见。由于“骨饥饿”情况的存在,这种低钙血症应及时处理,以防发生口麻感、腓肠肌痉挛、低钙抽搐等症状^[20]。甲状旁腺切除术对改善 SHPT 患者的临床症状及异常的实验室检查参数有确切而显著的效果,SHPT 经常合并存在的皮肤瘙痒、骨痛、不同程度的睡眠障碍等在 1~2 周内大多可明显改善。心血管钙化斑块在术后可趋于稳定或缓解,肾性贫血在 3 个月内,也可因术后 EPO 含量增多及营

养状态的改善而缓解。

6 展望

许多大样本多中心的临床研究都表明甲状旁腺全切+前臂移植术对终末性肾病患者继发的甲状旁腺功能亢进有显著的疗效。这已经是一种非常成熟的治疗手段。将来的发展方向主要集中在下列几方面:①延迟自体移植的研究,这是降低患者术后复发率的可行之道;②异体移植甲状旁腺组织:目前的研究方法主要包括体外培养再移植及微囊化一直等。此研究尚处于试验阶段,面临着如移植来源,移植免疫原性消除等诸多问题。尽管还存在很多需要解决的问题,但随着甲状旁腺全切+前臂移植术及其相关衍生理论不断发展,SHPT 患者的治疗手段会更加多样化、个体化、高效化。

参考文献:

- [1]Komaba H,Taniguchi M,Wada A,et al.Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J].Kidney International,2015,88(2):350-359.
- [2]He Q,Zhu J,Zhuang D,et al.Robotic total parathyroidectomy by the axillo-bilateral-breast approach for secondary hyperparathyroidism:a feasibility study [J].Journal of Laparoendoscopic &Advanced Surgical Techniques Part A,2015,25(4):311-313.
- [3]Tentori F,Wang M,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].Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn,2015,10(1):98-109.
- [4]Wetmore JB,Liu J,Do TP,et al.Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy [J].Nephrol Dial Transplant,2016,31(1):103-111.
- [5]Genctoy G,Arikan S,Gedik O.Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria [J].International Urology &Nephrology,2015,47(2):353-358.
- [6]Zhang L,Wang F,Wang L,et al.Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey[J].The Lancet,2012,379(9818):815-822.
- [7]Ma T,Hung P,Jong I,et al.Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism [J].BioMed Research International,2015(2015):639587.
- [8]Ishani A,Liu J,Wetmore JB,et al.Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis [J].Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn,2015,10(1):90-97.

- [9]Konturek A,Barczynski M,Stopa M,et al.Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism:a 20-year surgical outcome study [J].Langenbeck's archives of surgery. 2016,401(7):965-974.
- [10]Tominaga Y,Kakuta T,Yasunaga C,et al.Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan[J].Therapeutic Apheresis and Dialysis,2016,20(1):6-11.
- [11]Kim HG,Kim WY,Sang UW,et al.Minimally invasive parathyroidectomy with or without intraoperative parathyroid hormone for primary hyperparathyroidism [J].Annals of Surgical Treatment&Research,2015,89(3):111-116.
- [12]Elwahab SMA,Lowery AJ,O'Brien K,et al.Systematic review of video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism compared to open parathyroidectomy techniques[J].Irish Journal of Medical Science,2015(184):S159.
- [13]Tseng P,Yang WC,Yang C,et al.Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism[J].Kidney&Blood Pressure Research, 2015,40(4):386-394.
- [14]Moldovan D,Racasan S,Kacso IM,et al.Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism [J].International Urology and Nephrology,2015,47(11):1871-1877.
- [15]Isaksson E,Ivarsson K,Akabetri S,et al.The Effect of Parathyroidectomy on Risk of Hip Fracture in Secondary Hyperparathyroidism[J].World J Surg,2017,41(9):2304-2311.
- [16]Ho LY,Wong PN,Sin HK,et al.Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J].BMC nephrology,2017,18(1):12.
- [17]Nakamura M,Tanaka K,Fujii T.Hyperparathyroidism caused by distant pulmonary lesions and parathyromatosis after ethanol injection parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J].Hemodial Int,2017,21(3):E45-E49.
- [18]Ma Q,Yang Z,Han X,et al.Influence of Parathyroidectomy on Bone Calcium Concentration:Evaluation with Spectral CT in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Undergoing Hemodialysis -A Prospective Feasibility Study [J].Radiology, 2017,284(1):143-152.
- [19]Komaba H,Nakamura M,Fukagawa M.Resurgence of parathyroidectomy:evidence and outcomes [J].Curr Opin Nephrol Hypertens,2017,26(4):243-249.
- [20]Gojasević P,Pattarathitinan D,Chittinandana A.Efficacy of low-dose cinacalcet on alternate days for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients:a single-center study [J].International Journal of Nephrology&Renovascular Disease,2017(10):47-53.

收稿日期:2017-10-9;修回日期:2017-10-18

编辑/成森