

文章编号:1005-6947(2005)09-0705-03

· 综述 ·

甲状旁腺功能低下症的治疗进展

温济民¹ 综述 张陵武¹, 钟宇华² 审校

(广西北海市人民医院 1. 普通外科 2. 内分泌科, 广西 北海 536000)

摘要:笔者从内科、外科及基因治疗 3 个方面对甲状旁腺机能低下症的治疗作一综述。阐明内科药物治疗的方法及其利弊和外科治疗包括甲状旁腺组织移植、带血管的甲状旁腺移植、甲状旁腺体外培养后移植、经体外培养后的人胚甲状旁腺细胞移植各种方法的研究进展,并探讨基因治疗的可行性,指出研究方向。

关键词: 甲状旁腺机能减退/治疗; 综述文献

中图分类号: R582.2; R44

文献标识码: A

甲状旁腺功能低下症(1)(hypoparathyroidism, HPT)是由于甲状旁腺素(PTH)分泌过少而引起的一组临床症候群,表现为神经肌肉兴奋性增高,低钙血症(常低于 2 mmol/L),高磷血症(常高于 2 mmol/L)与血清 PTH 减少或不能测出,或滴注外源性 PTH 后尿磷与尿 cAMP 显著增加。本症可由多种原因引起。较常见者为手术后甲状旁腺功能减退症与特发性甲状旁腺功能减退症 2 种。偶尔可因颈部放射治疗或其他原因进行颈部手术而损伤甲状旁腺引起。

1 甲状旁腺功能低下症的内科治疗

主要是应用钙剂,维生素 D, AT-10 治疗,但效果欠佳。甲状旁腺激素不足性甲状旁腺功能减退症的治疗存在以下问题:(1)目前无人甲状旁腺激素制剂,动物甲状旁腺激素制剂注入人体后很快引起抗体产生而将其作用破坏。(2)人体摄入的维生素 D₂ 在皮肤经阳光照射后形成维生素 D₃,其本身无生物活性,必须先经肝脏于其 25 位羟化成 25 羟维生素 D₃ (25-OH

D₃),然后在血浆中与一种蛋白结合后被运送至肾脏,在经肾内的 1 α 羟化酶作用进一步羟化成 1,25 二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃]才成为具有生物活性的维生素。甲状旁腺激素是 1 α 羟化酶的刺激剂,当甲状旁腺激素不足时,1 α 羟化酶相对失活。故甲状旁腺功能减退症患者的 1,25(OH)₂D₃ 的血浓度很低,影响到钙代谢。因此,如给以患者药理剂量的维生素 D₃ 往往不能改善症状。(3)用维生素 D 并用钙剂治疗本症虽可控制症状,但要获得钙磷代谢的适当调节不容易。因为不同患者对维生素 D 制剂的反应性不同,且同一患者不同病程中的反应性可有变化。维生素 D 中毒可在并没有改变维生素 D 制剂和钙制剂剂量的治疗过程中出现,一旦发生维生素 D 中毒就可产生不可逆的肾损害。(4)持续足量的维生素 D 的治疗常使尿钙排出过多,可引起肾钙盐沉积症,而此时患者的血钙浓度却可在正常低值^[1]。

2 甲状旁腺功能低下症的外科治疗

2.1 甲状旁腺组织移植

Cristiani 和 Ferreri^[2,3] 为最早有记载的成功的甲状旁腺组织移植者。Leischer^[4] 在 1907 年首先用切除移植物产生痉挛证实了移植甲状旁腺组织

的功能,明确移植成功与否在于移植器官是否保持原有功能。1973 年 Wells 等^[5] 提供了犬甲状旁腺自体移植成功的可信证据。他们将 3 个自体腺体组织植入腹外斜肌,10d 后切除原位的另一个甲状旁腺,犬可以保持正常血钙,但切除移植的甲状旁腺组织后就发生了严重的抽搐。并且从切除的移植甲状旁腺中提取 PTH,初步探讨了 PTH 是判定移植成功的标准。

1973 年 Wells 等人^[6] 报导了用犬在抗胸腺细胞球蛋白、甲基强的松、硫唑嘌呤免疫抑制下成功地进行了同种异体甲状旁腺移植。发现了腺体移植也有排斥反应,需用免疫抑制药物。

真正地把腺体移植用于临床并较成功的报导是在 20 世纪 80 年代初, Hickey 对 5 例 HPT 患者进行了甲状旁腺组织碎片自体移植于前臂肌肉的研究,术后放免分析证实,4 例持续分泌 PTH。1987 年,王颜刚^[7] 采用尸体及胎儿作为供体,将甲状旁腺切成小碎片,移植于受者前臂肌肉内,获得满意疗效。1990 年,熊志刚^[8] 将异体甲状旁腺移植应用于临床治疗 HPT,以右脑室下角为移植区获良好的效果。1994 年王颜刚^[7] 以肾包囊为移植区,在 B 超定位下以 14 号针头注射器将引产胎儿的甲状旁腺注入肾包膜下,认为疗效满意。但组织移植后所能维持存活多久和分泌多久,其判定指标

基金项目: 广西科学基金资助项目(0339001)。

收稿日期: 2004-09-10;

修订日期: 2004-12-13。

作者简介: 温济民(1970-),男,黑龙江哈尔滨人,广西北海市人民医院副主任医师,硕士,主要从事甲状旁腺基因治疗、微创外科方面的研究。

如何,最终未见报道。

2.2 带血管的甲状旁腺移植

组织移植的存活率低,人们想到的是血供问题,因此进行了带血管的甲状旁腺移植。

1958年, Jordan等^[9]分别在腋鞘、腹腔内 Lucite 腔和肌肉组织进行移植,并进行了血管吻合移植作为对照,结果血管吻合组88%存活,肌肉组6/10存活,腋鞘组3/4存活,而在 Lucite 腔者无存活证据。Kooreman^[10]认为在高级动物中,胚胎组织的同种移植比成熟组织有更好的耐受性。Leroger Alizon 发现,10周以上的胚胎甲状旁腺细胞都具有分泌PTH功能。Anikan-drov^[11]进行了8例胚胎甲状旁腺移植,4例获成功,随访时间达到2年。Russel 和 Cittes^[12]在1959年提出,在理论上甲状腺和甲状旁腺带血管移植会增加抗原性并招致失败。1980年,陈国锐等^[13]首次报导带血管蒂甲状旁腺甲状旁腺同种异体移植成功治疗甲状旁腺缺失症1例,创手术方法治疗甲状旁腺功能减退症之先河。该法以引产胎儿为供体。要获得成功有3项注意事项:(1)供体胎儿要大于6个月,此时甲状腺,甲状旁腺发育已较良好,血管口径已较大,能较顺利吻合。(2)熟悉胎儿甲状旁腺位置,移植的腺体需有良好的血循环。(3)术后必须用免疫抑制药硫唑嘌呤及泼尼松或环孢霉素等。

2.3 甲状旁腺体外培养后移植

早在1934年, Stone^[14]对犬的甲状腺-甲状旁腺进行体外培养观察,发现同种移植物在体外培养一段时间后可以改善存活,推测可使供者的营养蛋白质改变为受者的营养蛋白质,组织适宜移植。Starling^[15]认为移植前培养甲状旁腺能改变移植腺体的表面抗原结构,减少引起移植腺体排斥反应的过客淋巴细胞。短期体外培养是降低免疫源性的方法之一,可降低HLA-DR抗原的阳性表达^[16,17]。基于上述理由,许多学者开始了甲状旁腺体外培养后移植的研究^[18~24]。目前,体

外培养主要有普通空气环境培养和高氧环境培养2种方法:(1)普通空气环境培养是采用95%空气~5%CO₂环境的培养,用RPMI1640培养液,含10%小牛血清。培养皿和培养瓶都放入95%空气、5%CO₂、37℃恒温培养箱,每2天更换1/2培养液。(2)高氧环境培养是在95%O₂~5%CO₂环境的培养,培养液同普通空气环境培养基。Naji^[18]认为高氧环境对血细胞有氧毒作用,能保存腺体实质细胞,选择性地杀死移植物中过客淋巴细胞,组织存活时间因而延长。罗江明^[19]报道在高氧环境下培养14d后甲状旁腺的形态完整,无明显坏死,移植到同种受体后,其中1只鼠存活超过100d。温浙盛等^[24]报道空气和高氧培养对大鼠甲状旁腺移植存活期的影响及比较,得出结论空气培养较高氧培养简便易行,不易污染,移植后后存活率高,易于临床推广。

2.4 经体外培养后的人胚甲状旁腺细胞移植

人胚甲状旁腺细胞经体外培养后移植治疗甲状旁腺功能减退症是目前较理想方法,2000年宋纯等^[25]在动物实验基础上对6例患者进行治疗,取得良好疗效。此方法所以有效依据为:(1)人胚甲状旁腺具有分泌PTH功能^[7,26~28];(2)人胚甲状旁腺的排斥反应减轻;(3)体外培养后的移植物可减轻免疫原性延长存活时间^[16,26,27];(4)细胞移植可反复多次进行治疗,方法简便易行;(5)培养的甲状旁腺细胞能选择其生长分泌最佳时期将其冷冻保存,建立细胞库,以利于在最方便,最有利时期进行移植,并可对细胞形态及功能进行研究^[28~30];(6)可以对培养的细胞进行免疫学处理,降低受体的免疫排斥反应,提高甲状旁腺细胞移植的成功率。Denise等^[31]在被移植细胞表面裹以经特殊处理而改变性质的抗体,这些抗体遮住了通常会被淋巴细胞识别的外来组织抗原,无需使用免疫抑制剂来预防移植物的外来组织抗原,无需使

用免疫抑制剂来预防移植物的免疫排斥反应。

目前,尽管人胚甲状旁腺细胞培养移植是较理想的治疗HPT的方法,但存在:(1)细胞来源困难问题,供移植用的甲状旁腺细胞有限,不能满足患者的移植需求。(2)仍有排斥反应,需用免疫抑制剂。

3 甲状旁腺功能低下症的基因治疗

1990年,针对腺苷酸脱氨酶(ADA)缺乏进行了人类历史上首例成功的基因治疗^[31,32]。目前基因治疗的研究和应用多集中于遗传病^[36],肿瘤^[37,38]及传染病^[36,39],对HPT的激素代谢病未见研究报道。笔者课题组对甲状旁腺功能低下症的基因治疗进行了探讨^[40~42]。随着分子生物学及相关领域技术的迅速发展,相关基因的克隆及表达成功使许多疾病的基因治疗成为可能。对HPT的基因治疗研究国际未见报导,但对PTH表达的研究有散在报道。笔者^[40~42]利用RT-PCR扩增出约270bp的PTH基因的完整编码序列,并构建了该基因的真核表达载体质粒,这就为开展甲状旁腺激素PTH基因治疗的研究提供了物质基础。在人甲状旁腺激素(PTH)基因表达的基础上,能否采用基因手段对甲状旁腺功能低下(HPT)进行治疗,是值得研究的课题。

参考文献:

- [1] 陈灏珠. 内科学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 1997:704-706.
- [2] Cristiani MH, Ferrari F. De la nature des glandules parathyroidiennes[J]. CR Soc Biol, 1897, 49(1): 885-886.
- [3] Cristiani MH. Proprietes differentes des tissus thyroidien et parathyroidien[J]. CR Soc Biol, 1905, 58(9): 756-757.
- [4] Leischner HL. Uder epithelkorperchen - transplantationen und deren practische bedeutung in der chirurgie[J]. Arch Klin Chir, 1907, 84(3): 208-222.

- [5] Wells SA. Transplantation of the parathyroid gland in dogs; Biochemical, histological radioimmunoassay proof of function [J]. Transplantation, 1973, 15(3):179-182.
- [6] Wells SA. Long-term survival of dogs transplanted with parathyroid glands as autografts and allografts in immunosuppressed hosts [J]. Transplant Proc, 1973, 5(9):765-771.
- [7] 王颜刚,王桂兰. 甲状旁腺移植进展[J]. 国外医学外科学分册, 1994,12(3):141-145.
- [8] 熊志刚,张守竹,曹天锡,等. 异体甲状旁腺脑室内移植治疗甲状旁腺机能减退症[J]. 中华器官移植杂志,1995,16(4):83-85.
- [9] Jordan GL, Foster RD, Gyorkey F. Transplantation of parathyroid glands [J]. Transplant Bull, 1958, 5(4):392-398.
- [10] Kooreman PJ, Gaillard PJ. Therapeutic possibilities of grafting cultivated embryonic tissue in man [J]. Arch Chir Needlandicum, 1950, 2(5):326-354.
- [11] Anikandrov BV, Yakovlev AY. Clinical experience in homotransplantation of thyroid and parathyroid glands on vascular stumps [J]. Acta Chir Plast, 1966, 8(1):23-26.
- [12] Russel PS, Gittes RF. Parathyroid transplants in rats. A comparison of their survival time with that of skin grafts [J]. J EXP Med, 1959, 109(8):571-589.
- [13] 陈国锐,林勇杰,刘奕山,等. 带血管甲状旁腺异体移植6例报告[J]. 中华外科杂志, 1981, 19(8):470.
- [14] Stone HE, Owings JC, Gey GQ. Living Grafts of endocrine glands [J]. Am J Surg, 1934, 24(5):386-389.
- [15] Starling JK. Prolongation of survival of rat parathyroid allografts by enhancing serum and tissue culture [J]. Surgery, 1977, 81(7):668-669.
- [16] Pinhas S, Mark DC, George SL, et al. Function in atymic nude of parathyroid heterografts from patients with primary hyperparathyroidism and secondary hyperparathyroidism [J]. Surgery, 1989, 108(6):1040-1042.
- [17] Mark H, Kadowaki, Fulton N, et al. Difficulties of parathyroidectomy after previous thyroidectomy [J]. Surgery, 1989, 106(2):1018-1019.
- [18] Naji A, Silvers WK, Barker CF. Influence of Organ culture on the survival of major histocompatibility complex compatible and incompatible parathyroid allografts in rats [J]. Transplantation, 1981, 32(4):296-297.
- [19] 罗江明,朱预,盛宏森,等. 高氧培养甲状旁腺对大鼠同种移植腺体存活时间的影响[J]. 中国器官移植杂志, 1988, 9(2):73-74.
- [20] Gough IR, Finnimore M. Rat parathyroid transplantation [J]. Transplantation, 1980, 29(3):149-151.
- [21] Allen DB, Steven GE, Honar4d MG. Extension of survival of rat [J]. parathyroid transplantation, 1987, 44(2):171-172.
- [22] Leboff MS, Shoback D, Brown EM, et al. Regulation of parathyroid hormone release and cytosolic calcium by extracellular calcium indisposed and cultured bovine and pathological human parathyroid cells [J]. J Clin Invest, 1985, 75(1):49-57.
- [23] Mithal A, Kifor O, Kifor I, et al. The reduced responsiveness of cultured bovine parathyroid cells to extracellular Ca is associated with marked reduction in the expression of extracellular Ca-sensing receptor messenger ribonucleic acid and protein [J]. Endocrinology, 1995, 126(23):3087-3092.
- [24] 温浙盛,陈国锐,黄雪玲,等. 大鼠甲状旁腺移植前的培养对移植腺体存活期的影响[J]. 中华器官移植杂志, 1997, 18(1):19-21.
- [25] 宋纯,宋一民,武林枫,等. 人胚甲状旁腺细胞移植治疗甲状旁腺功能低下症[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(9):690-692.
- [26] 高祖华,朱预. 甲状旁腺移植供体组织的比较与选择[J]. 中国医学科学院学报, 1994, 16(5):366-369.
- [27] 邓倩仪,黄侠君. 胚胎肝胸腺等细胞移植的基础研究[J]. 广东医学, 1995, 16(3):194-196.
- [28] 邓倩仪,黄侠君. 胚胎胸腺移植的基础研究[J]. 广东医学, 1994, 15(5):330-332.
- [29] James R, starling, Rebecca Fidler, Roger J Corry. Prolongation of survival of rat parathyroid allografts by enhancing serum and tissue culture [J]. Surgery, 1977, 81(9):668-675.
- [30] Anderson WF. Human gene therapy [J]. Science, 1992, 256(11):808-809.
- [31] Denis Faustman, Chuck Coe. Prevention of xenograft rejection by masking donor HLA class I antigens [J]. Science, 1991, 252(5013):1700.
- [32] 肖乐,时德. 动脉粥样硬化闭塞性疾病的基因治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(1):47-49.
- [33] Lstvan Danko, Jon A Wolff. Direct gene transfer into muscle [J]. Vaccine, 1994, 12(16):1499-1501.
- [34] Davis HL, Michel ML, Mancin M, et al. Direct gene transfer in skeletal muscle; plasmid DNA-based immunization against the hepatitis B virus antigen [J]. Vaccine, 1994, 12(16):1503-1504.
- [35] Song YK, Liu F, Chu S, et al. Characterization of cationic liposome mediated gene transfer in vivo by intravenous administration [J]. Hum Gene Ther, 1997, 8(12):1585-1588.
- [36] Vlmer JB, Randall Deck R, Dewitt CM, et al. Protective immunity by intramuscular injection of low doses of influenza virus DNA vaccine [J]. Vaccine, 1994, 12(16):1541-1542.
- [37] 甘润良,杨永宗. 肿瘤基因治疗的应用前景[J]. 中国普通外科杂志, 1996, 11(5):260-263.
- [38] 许正昌,王元和. 肿瘤基因治疗研究动向[J]. 中国普通外科杂志, 1996, 11(5):257-259.
- [39] Buchschacher GL, Freed EO, Pangniban AT. Cells induced to express a human immunodeficiency virus type 1 envelope gene mutant inhibit the spread of wild-type virus [J]. Hum Gene Ther, 1992, 3(5):391-392.
- [40] 张伟辉,宋纯,温济民,等. pcDNA3.1 甲状旁腺激素基因治疗甲状旁腺功能低下症的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(16):1133-1135.
- [41] 温济民,张伟辉,宋纯,等. pcDNA3.1 + PTH 治疗甲状旁腺功能低下症甲状旁腺激素变化[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(3):229-230.
- [42] 温济民,孙芸,于春梅,等. pcDNA3.1 + PTH 治疗甲状旁腺功能低下症血钙变化[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(23):66-69.