

文章编号:1005-6947(2008)11-1124-03

· 文献综述 ·

甲状旁腺激素测定在继发性甲状旁腺功能亢进手术 中应用的进展

刘新杰 综述 周冬仙 审校

(暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院 甲状腺外科, 广东 深圳 518020)

摘要:近年国外开展术中甲状旁腺激素测定用于继发性甲状旁腺功能亢进患者,以提高手术成功率和治愈率。笔者就术中甲状旁腺激素测定在继发性甲状旁腺功能亢进症中应用的方法、标准及影响因素等方面的进展作一综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(11):1124-1126]

关键词: 甲状旁腺功能亢进, 继发性/外科学; 甲状旁腺激素; 监测, 手术中; 综述文献

中图分类号: R 653.3

文献标识码: A

1988年 Nussbaum 首先提出在甲状旁腺手术中测定甲状旁腺素 (intraoperative parathyroid hormone assay, IOPTH), Irvin 证明了其可行性, 并应用于原发性甲状旁腺功能亢进 (PHPT) 的手术中^[1]。近20年来国外对 IOPTH 在 PHPT 手术的应用已做了大量研究。基于甲状旁腺素 (PTH) 半衰期 3~5 min, 在 PHPT 手术中, PTH 水平在异常旁腺切除后 10 min 与术前比较, PTH 下降百分比可以判断手术是否成功。如果异常旁腺切除后 PTH 下降大于 50%, 则预示着手术成功和术后治愈, 可中止手术不必进一步探查; 如下降小于 50% 则预示高分泌旁腺仍存在, 需进一步探查^[2]。文献报道在 PHPT 中依此方法预测手术成功率可达 95% 以上^[3]。Carneiro 等^[2]报道 IOPTH 预测手术成功的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、总的准确率分别

是 97%, 96%, 99%, 88% 和 97%。Vignali 等^[3]认为 IOPTH 主要优势在于: (1) 术中可证实所有亢进旁腺组织是否已被切除; (2) 在不降低治愈率的情况下, 大多数患者可仅实行单侧颈部探查; (3) 可避免冷冻切片; (4) 辅助甲状旁腺微创手术是安全有用的。由于 IOPTH 预测 PHPT 手术成功取得良好效果, 近年国外已开始应用于继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 的手术中。SHPT 是慢性肾衰竭常见并发症, 约有 5%~10% 的患者因顽固性的骨疼痛、皮肤瘙痒等症状而需手术治疗; 手术的目的是切除足够的高功能甲状旁腺以恢复钙的平衡。甲状旁腺次全切 (subtotal parathyroidectomy, SPTX)、甲状旁腺全切加自体移植术 (total parathyroidectomy with autotransplantation, TPTX + AT) 虽有一定效果, 但长期的追踪发现, 因初次手术的旁腺切除不足、额外旁腺的存在、遗漏腺体切除及自体移植旁腺增生致持续性和复发性甲状旁腺功能亢进比较高^[4-5]。为此, IOPTH 在 SHPT 的应用开展了许多研究, 由于 SHPT 是多发性不对称性旁腺增生, 每个旁腺分泌能力不同, 同时 SHPT 肾功能损伤, PTH 代谢和清除受影响, 对 IOPTH 结果产生影响, 故

IOPTH 在 SHPT 手术中预测成功标准仍在探讨中^[1]。

1 IOPTH 预测 SHPT 手术成功的方法及标准

Lokey 等^[4]报道 80 例 SHPT 行甲状旁腺次全切, 应用双点免疫化学发光法行 IOPTH 测定, 结果旁腺切除后 20 min, PTH 较术前 PTH 下降大于 50% 者占 75 例, 其中 74 例治愈, 预测手术治愈的阳性预测为 93%, 敏感性为 96%。但其治愈标准是 PTH 在正常 4 倍以下, 无高钙表现, 其目的是避免术后衰退性骨病。该作者认为 IOPTH 的好处是: (1) 证实是否有足够的旁腺切除; (2) 提醒医生可能存在的额外旁腺。Chou 等^[6]报道 24 例 SHPT 行 TPTX + AT, 测定在麻醉后切开皮肤前、旁腺切除后 10 min 和 30 min 的 PTH。当 TPTX 术后 10 min PTH 下降大于 60%, 30 min 下降大于 85%, 预示着手术成功切除全部旁腺。PTH 下降大于 60% 手术成功的准确率为 91.6%, 阳性预测率为 100%, 且应用 10 min 与 30 min 的准确性是相同的。这样可节约手术时间。Seehofer D 等^[7]报道 129 例 SHPT 行 Roche Elecsys 2010 测定术中 PTH (正常值 15~65 pg/mL), 比较术前 (暴露旁腺后 PTH 值) 与旁腺切

收稿日期: 2008-07-30;

修订日期: 2008-10-15。

作者简介: 刘新杰, 男, 深圳市人民医院副主任医师, 主要从事甲状腺乳腺疾病临床方面的研究。

通讯作者: 刘新杰 E-mail: liuxinjie.518020@yahoo.com.cn

除术后 15 min PTH 变化。手术成功标准:一是术后 15 min PTH 绝对值下降至 ≤ 150 pg/mL,二是术后 15 min PTH 值/术前 PTH 直接比 $\leq 30\%$ 。旁腺切除后 15 min PTH 下降如未到达 PTH ≤ 150 pg/mL 的标准,则按 PTH₁₅ $\leq 30\%$ 标准。按 PTH ≤ 150 pg/mL 标准,阳性预测手术的成功率为 98.7%,阴性预测率为 35.3%,总准确率为 73.6%。按 PTH₁₅ $\leq 30\%$ 标准分别为 94.6%,76.4% 和 92.2%。按 PTH₁₅ ≤ 150 pg/mL,标准分别 94.7%,86.7% 和 93.8%。同时认为术前 PTH 和术后 15 min PTH 绝对值在肾功能良好者比肾功能不全者低,但 15 min 后 PTH 下降比无统计学差异。Barczynski 等^[8]报道 51 例 SHPT 行双侧颈部探查 SPTX, IOPTH 应用双样本运算法,即切除旁腺后 10 min 与术前 PTH 相比,下降大于 60%,则预示甲状旁腺切除足量,如小于 60% 则测定 20 min 后 PTH,如 20 min 后 PTH 下降大于 80%,预示手术成功,如小于 80% 则行扩大的双侧颈部探查术,包括颈部的上纵隔,以查明额外或异位旁腺。应用该方法手术成功率为 98%,并认为 IOPTH 有助于辨别额外的高功能旁腺、可疑的纵隔异位旁腺,并给予明确的胸腺切除术指征,也有助于辨别少于 4 个旁腺的患者,避免扩大的颈部和上纵隔的探查。Weber 等^[9]报道旁腺术后 15 min, IOPTH 下降至少达到 90% 才能高预测手术成功以及术后正常血钙和 PTH;他报道 97 例 SHPT 患者 PTH 下降大于 90% 的 71 例中,69 例治愈,治愈率为 97%。大多数文献报道 IOPTH 在 SHPT 手术中有助于识别高功能旁腺的存在,但标准尚不确定,也有持不同观点。Kaczirek K 等^[10]报道 35 例 SHPT,甲状旁腺术后第 1 周,依 PTH 值分:PTH < 10 pg/mL 为“完全”切除;PTH 在 $10 \sim 65$ pg/mL 为“次全”切除;PTH > 65 pg/mL 为“不足”切除。发现三者间,术中 PTH 的绝对值下降或下降比无统计学差异。因此认为 IOPTH 测定不能判断不完

全的亢进旁腺切除,同时对选择病例是否立即移植或是延迟移植并无帮助。

2 影响 IOPTH 的因素

2.1 肾功能影响

Seehofer D 等^[11]认为肾衰竭术中测定 iPTH (intact PTH) 在 SHPT 中是可靠的,其清除动力与原发性甲状旁腺疾病是相似的,半衰期不受肾功能影响,肾功能影响 SHPT 的 iPTH 绝对值但不影响下降比。Chou^[6]也认为 SHPT 甲状旁腺术后,术中 PTH 下降与 PHPT 患者是相似的。但 Lokey^[4]发现慢性血透患者 PTH 半衰期延长,在 SHPT 患者术中 iPTH 的下降慢于正常肾功能者,同时证实三发性甲状旁腺功能亢进的 iPTH 下降与 PHPT 相似。

2.2 操作影响

SHPT 在甲状旁腺暴露过程中,PTH 变化即可升高也下降,原因是损伤了甲状旁腺的血液供应或操作时旁腺 PTH 分泌,但这种变化是轻微的,且与 PHPT 有所不同的。在甲状旁腺瘤的暴露过程中,PTH 变化下降可达 50%,升高可超过 100%,因而造成假阳性或假阴性^[8]。

2.3 测定方法

PTH 是由 84 个氨基酸多肽链组成,活性氨基端半衰期是 3 ~ 5 min,终端片段经肾和肝清除。选择性测定 PTH 是 IOPTH 监测切除亢进甲状旁腺组织的生理基础^[11]。iPTH 测定法是使用两个独立抗体,一个与羧基端结合,一个与氨基端结合,基于此点在过去 10 年中 iPTH 测定一直认为是指测定 1 - 84PTH (生物活性 PTH),以后发现 iPTH 测定法与 non-(1 - 84) PTH (即 7 - 84 片段)发生交叉反应,即 iPTH 测定是指 1 - 84PTH 与 7 - 84PTH 之和,目前常用的术中测定 iPTH 用于 SHPT,因肾衰竭期 non-(1 - 84) PTH 片段聚集,对 IOPTH 测定提出质疑^[12]。近年开展新的全分子 PTH 测定仅测 1 - 84PTH。Yamashita 等^[12]比较 PHPT 与 SHPT 在术后 5,10,15 min iPTH 与全

分子 PTH 的下降情况,发现在 PHPT 与 SHPT 中全分子 PTH 的下降比 iPTH 更快更多;iPTH 的下降在 SHPT 中慢于 PHPT,而全分子 PTH 的下降在两种疾病中并无统计学差异。认为肾衰中聚集 7 - 84 片段导致半衰期延长。故假阴性可能是由于 iPTH 测定法含有的一些 PTH 分子代谢延迟降解所致;部分解释是存在的 7 - 84PTH 半衰期比 1 - 84PTH 长。由于明确了全分子 PTH 在 PHPT 与 SHPT 的半衰期相同,认为在两种疾病中,建议预测成功甲状旁腺手术使用同一标准,即旁腺术后 10 min,全分子 PTH 下降 50%。Yamashita 等^[5]同时也对 28 例 SHPT 行 TPTX + AT,术中同时应用 iPTH 与全分子 PTH 进行比较,以旁腺术后 10 min 下降大于 50% 为成功治愈标准;结果应用全分子 PTH 法敏感度、特异性、阳性预测率、阴性预测率、准确率分别为 100%,100%,100%,100% 和 100%,而 iPTH 法则分别为 64%,100%,100%,22% 和 67%。

3 持续性与复发性甲状旁腺功能亢进

持续性是指 SHPT 术后 6 个月内仍有 PTH 升高和症状,复发性是指术后 6 个月后出现 PTH 升高和症状^[13]。大宗尸解报告甲状旁腺 4 个者占 84%,3 个占 3%,4 个以上(即额外旁腺)占 13%^[9]。Roshan 等^[14]报道 SHPT 额外旁腺高达 30%,且大多位于胸腺内,额外旁腺在持续性或复发性甲状旁腺功能亢进中占 32%。尽管行 TPTX 术,但胚胎期进化中形成的微小“残余”旁腺组织,在肾脏疾病中仍可引发 PTH 升高。Roshan 认为 IOPTH 测定在 SHPT 手术中不能预测持续性甲状旁腺低下,但可预测高功能甲状旁腺的生物缓解。他认为 3 个月的恢复期是重要的,在颈部探查时,残余旁腺可发生血管损伤和“旁腺的晕厥”引发术后早期甲状旁腺功能低下。由于额外旁腺存在,有文献报道将胸腺切除列为常规,甚至中央区清扫的扩大探

查^[13,15],但也有学者认为,依据 IOPTH 不必常规行胸腺切除或扩大探查术^[9]。近期有文献报道对 SHPT 仅行 TPTX 术而不伴自体移植,认为与 SPTX 或 TPTX + AT 术式相比, TPTX 术是安全和成功的,可有效预防复发^[16]。也有认为 TPTX 术不伴自体移植仅考虑不适合肾移植的 SHPT 患者^[9]。

总之,目前 IOPTH 在 PHPT 疾病手术中的应用,能有效提高手术成功率和治愈率已得到了肯定。在 SHPT 中大多数文献报道 IOPTH 有助于判断高功能旁腺的切除,但因肾功能影响 PTH 代谢和半衰期,PTH 测定方法的差异,预测治愈标准的不统一,故认为 IOPTH 在 SHPT 中的应用仍在探索阶段。

参考文献:

[1] Lorenz K, Dralle H. Will intra-operative measurement of parathyroid hormone alter the surgical concept of renal hyperparathyroidism? [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(4): 277 - 279.

[2] Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, *et al.* Comparison of intraoperative iPTH assay criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? [J]. *Surgery*, 2003, 134(6): 973 - 979.

[3] Vignali E, Picone A, Materazzi G, *et al.* A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(6): 783 - 788.

[4] Lokey J, Pattou F, Sanchez A M, *et al.* Intraoperative decay profile of

intact (1 - 84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism—a consecutive series of 80 patients [J]. *Surgery*, 2000, 128(6): 1029 - 1034.

[5] Yamashita H, Cantor T, Uchino S, *et al.* Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. *World J Surg.*, 2005, 29(2): 169 - 173.

[6] Chou FF, Lee CH, Chen JB, *et al.* Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Arch Surg*, 2002, 137(3): 341 - 344.

[7] Seehofer D, Rayes N, Klupp J, *et al.* Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(3): 222 - 229.

[8] Barczynski M, Cichon S, Konturek A, *et al.* A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(2): 121 - 127.

[9] Weber T, Zeier M, Hinz U, *et al.* Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism [J]. *World J Surg*, 2005, 29(9): 1176 - 1179.

[10] Kaczirek K, Wunderer G, Prager G, *et al.* Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathy-

roidism [J]. *Surgery*, 2005, 137(4): 431 - 435.

[11] Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, *et al.* Intraoperative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2001, 386(6): 440 - 443.

[12] Yamashita H, Gao P, Cantor T, *et al.* Comparison of parathyroid hormone levels from the intact and whole parathyroid hormone assays after parathyroidectomy for primary and secondary hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2004, 135(2): 149 - 156.

[13] Kaczirek K, Prager G, Riss P, *et al.* Novel parathyroid hormone (1 - 84) assay as basis for parathyroid hormone monitoring in renal hyperparathyroidism [J]. *Arch Surg*, 2006, 141(2): 129 - 134.

[14] Roshan A, Kamath B, Roberts S, *et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring in secondary hyperparathyroidism: is it useful [J]. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31(3): 198 - 203.

[15] Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, *et al.* Quick-IntraOperative Bio-Intact PTH assay at parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. *World J Surg*, 2007, 31(4): 824 - 831.

[16] Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, *et al.* Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol [J]. *World J Surg*, 2006, 30(5): 743 - 751.