



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):728-732.

· 文献综述 ·

激素替代治疗甲状腺术后甲状旁腺功能减退的研究进展

潘明¹, 张轶西², 丁巍¹, 牛志昊¹, 陈闯¹ 综述 张弘¹ 审校

(吉林大学第二医院 1. 甲状腺外科 2. 肝胆胰外科, 吉林 长春 130041)

摘要

甲状旁腺功能减退 (HypoPT) 是甲状腺术后最常见的并发症之一。目前临床仍主要依靠钙剂和维生素 D 对症治疗, 但存在很多问题。甲状旁腺激素 (PTH) 替代治疗作为一种新型的治疗方法逐渐被关注, 且经过多年来的不断探索取得了较快发展。笔者从 PTH 替代治疗的药物、给药方式及对机体的影响等方面介绍其研究进展。

关键词

甲状腺切除术; 甲状旁腺功能减退症; 激素替代疗法; 综述文献
中图分类号: R653.2

Research progress in hormone replacement therapy for hypoparathyroidism after thyroid surgery

PAN Ming¹, ZHANG Yixi², DING Wei¹, NIU Zhihao¹, CHEN Chuang¹, ZHANG Hong¹

(1. Department of Thyroid Surgery 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China)

Abstract

Hypoparathyroidism (HypoPT) is one of the most common complications after thyroid surgery. It still mainly relies on calcium supplements and activated vitamin D analogues as symptomatic treatment in clinical practice at present, which comes with many problems. Parathyroid hormone replacement therapy (PTH-RT) as a new treatment modality has increasingly been given attention, and has achieved rapid development after continuous efforts for years. The authors present the research progress in PTH-RT from the aspects of drugs for PTH-RT, drug-delivery methods and physical impacts

Key words

Thyroidectomy; Hypoparathyroidism; Hormone Replacement Therapy; Review

CLC number: R653.2

甲状旁腺功能减退 (hypoparathyroidism, HypoPT) 是甲状腺术后最常见的并发症之一。首次接受甲状腺手术的患者中约1%会发生HypoPT,

术后局部组织粘连重、结构混乱, 使复发患者再次手术后HypoPT的发生率增加到30%^[1-2]。不同的术式对甲状旁腺功能都会有影响, 且损伤范围越大其影响也越大^[3]。术中或术后对甲状旁腺及其血运造成的可逆或不可逆损伤, 往往会导致甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 异常低下, 常伴有神经肌肉的应激性症状, 生活质量下降, 以及精神神经紊乱的危险^[4-5]。另外, PTH有增加磷酸盐排泄的作用, 因此HypoPT患者体内磷酸钙的含量增加, 易出现骨外磷酸钙晶体沉积, 长期

基金项目: 吉林省科学技术厅科技计划资助项目 (201105104)。

收稿日期: 2015-02-14; 修订日期: 2015-04-16。

作者简介: 潘明, 吉林大学第二医院硕士研究生, 主要从事甲状腺外科方面的研究。

通信作者: 张弘, Email: zhanghong519@hotmail.com

持续HypoPT的患者,钙盐沉积于基底神经节危险性也将升高。

目前,甲状腺术后甲状旁腺功能减退的治疗仍然是临床工作中的一大难题,传统治疗仅能纠正低血钙症状,且经常发生因治疗不当而引起的诸多不良反应。而PTH药物出现后为术后HypoPT的治疗提供了新的方法,被众多学者誉为HypoPT治疗的新希望。本文主要结合近些年国内外临床及实验室的研究成果,将PTH替代治疗(PTH-RT)在术后HypoPT中的应用及对机体影响的最新进展总结如下。

1 术后 HypoPT 的传统疗法

1.1 传统疗法的要义

据文献^[6]报道,甲状腺全切术后第1天血钙浓度开始降低,于第3天降至最低,PTH的血液浓度于术后3 h明显降低。而传统疗法的主要目的就在于恢复正常的血钙浓度并且降低长期并发症的发生。因此,联合补充钙离子和维生素D是传统疗法的主要方案。目前临床常用的维生素D为阿法骨化醇[1 α (OH)-D₃]和骨化三醇[1,25(OH)₂-D₃],原因在于:(1)此类羟基化的维生素D具有更强的活性,需要的剂量较低;(2)活化的维生素D的生物半衰期(大约3~6 h)远低于天然维生素D(VD₂和VD₃)的生物半衰期(大约3周)^[7],可以更快速达到体内新的平衡,假设因大剂量维生素D引起中毒反应,那么生物半衰期长者将持续更长的时间。

1.2 传统疗法的给药剂量

钙剂和维生素D的给药剂量现在还存在争议,一种方案是用相对高剂量的钙剂(3~5 g/d)配伍低剂量的维生素D,另一种方案则用低剂量的钙剂(800~1 200 mg/d)配伍高剂量的维生素D。然而后一种方案可能更合理,PTH不足会降低1,25(OH)₂D₃的浓度,从而限制了小肠的钙摄取量,因此大剂量维生素D有助于机体获取更多钙,而补充大剂量钙剂来弥补维生素D的不足则无法达到这种效果。

1.3 传统疗法的不足

传统治疗本身并非一个平稳的过程。不同患者对钙及维生素D的需要量存在很大差异,往往会因为剂量控制不当而出现治疗过度,发生高血钙、高尿钙、骨外钙化的危险性非常高。即使有

效地治疗也不能完全恢复钙稳态,异常波动仍可能存在,例如患者摄入额外的钙或者机体脱水引起高钙血症。即使血钙水平是正常的,也无法保证每分钟都处于正常状态。除此以外,PTH对肾上腺皮质有影响^[8]。PTH受体可能在中枢神经系统的组织细胞内也有表达^[9]。所以,单纯纠正血钙并不能完全纠正HypoPT。忽略PTH对其他组织功能的影响,尤其是中枢神经系统,将会增加神经精神类疾病的可能性,患者的生活质量也不容乐观。

2 PTH 替代治疗的现状

正是因为传统疗法存在引起诸多不良后果的可能,PTH替代疗法才被众多学者所青睐。激素替代治疗是内分泌缺乏疾病的最佳治疗方式,甲状腺激素治疗甲状腺功能减退、糖皮质激素治疗肾上腺皮质功能减退、胰岛素治疗糖尿病等已取得长足进步。然而甲状旁腺功能减退是唯一未用激素替代治疗的内分泌缺乏疾病^[10]。目前PTH主要用于治疗成年男性及绝经期女性的高危骨质疏松症。

1990年Stögmann等^[11]应用PTH(1-38)治疗2名自身免疫性甲状旁腺功能减退症的患者,这是首次用PTH替代治疗HypoPT的案例,此后关于PTH替代治疗的研究得到诸多学者的关注。

3 PTH 替代治疗的进展

3.1 PTH 药物的研究进展

3.1.1 PTH 的结构 PTH是一种由84个氨基酸组成的多肽类激素。N端是分子的活性片段。其主要作用在于调节和维持钙稳态。随着90年代通过重组DNA技术合成甲状旁腺激素取得成功,PTH药物开始出现。目前临床用药主要有两种:完整分子hrPTH1-84和N末端分子hrPTH1-34^[12]

3.1.2 PTH1-34 Winer等^[13]一直专注于对PTH1-34的研究。1996年此小组对10例成人HypoPT患者做了一项为期20周的随机对照试验,通过多项数据来对比PTH(1-34)和1,25-(OH)₂D₃的治疗效果,试验结果显示:PTH(1-34)在控制血钙与尿钙水平上明显更有效。此后发表的一篇关于PTH(1-34)和1,25-(OH)₂D₃远期治疗效果的研究也证实了PTH(1-34)的优势^[14]。可见,PTH用于治疗术后HypoPT是可行的,且较传统疗法在短期和长期疗效方面都存在明显优

势。随后 Winer 团队进行了 2 次关于 PTH1-34 给药频率（1 次/d 和 2 次/d）的对比研究^[15-16]，分别记录了短期和长期的治疗效果，结果显示在两种给药方式下，24 h 血钙浓度没有明显差异，但 2 次/d 注射 PTH1-34 在维持钙稳态方面优于 1 次/d 的治疗方案，并且每日给药剂量也更少。其原因主要在于 PTH1-34 的生物半衰期较短，1 次/d 给药后的 8~12 h 会明显升高血钙，其后随着 PTH 含量降低又恢复低血钙水平，而 2 次/d 给药则可以持续维持血钙在较高水平，波动相对减少。然而增加给药频率也无法完全比拟甲状旁腺持续分泌的模式，因此 Winer 团队^[17]把 PTH1-34 与胰岛素泵样装置结合设计了 PTH1-34 脉冲式皮下泵入治疗与 2 次/d 注射治疗的对比研究。发现 PTH1-34 持续泵入治疗方案使每日血钙水平更加平稳，每日 PTH1-34 的用药剂量也更少。这种持续给药的方案更加符合生物学特性，可能成为未来治疗术后 HypoPT 的最佳选择。

3.1.3 PTH1-84 虽然 PTH 的 N 端被认为是发挥活性的部位，但 C 端也可能存在尚未证实的活性作用。另外 PTH1-34 和 PTH1-84 在药代动力学和药效动力学方面也有很大差异，所以关于 PTH1-84 的研究也倍受关注。Rubin 等^[18]对 30 例 HypoPT 受试者（其中 15 例为甲状腺术后 HypoPT）进行了 PTH1-84 替代治疗（100 μg/d）的研究，结果所需钙及维生素 D 的补充量都明显减少，其中有 7 例完全不需要服用维生素 D，并且全部患者的血钙、尿钙都长期保持稳定。2011 年 Sikjaer 等^[19]的研究也取得了相同的结论，同时发现 PTH1-84 受试者血磷明显降低，骨代谢率升高；此小组随后通过研究 PTH1-84（100 μg/d）更换为 PTH1-34（20 μg/d）的过程中所需钙及维生素 D 剂量的变化证实 PTH1-84 的临床疗效的优越性^[20]。2013 年至今，Mannstadt 等^[21]与 Cusano 等^[22]也通过临床研究证实上述关于 PTH1-84 的实验结果，并证实 PTH1-84 替代治疗能明显提高患者的生活质量。综上所述，PTH1-84 适用于治疗术后 HypoPT，且总体疗效较 PTH1-34 更占优势，这可能与其生物半衰期较长有很大关系。此外应该注意的是，在所有研究中使用统一标准剂量的 PTH1-84 都会出现注射后血钙过高的情况，这些患者需要降低每日剂量（<100 μg/d）。由此可见，与传统疗法一样，PTH 替代治疗也需要注重个体化，没有统一标准剂量。

3.2 PTH 给药方式的研究进展

3.2.1 注射笔 注射笔是专门用于非口服激素的轻松注射装置，类似于胰岛素的给药方式，临床获批的 PTH 药物都配有注射笔方便使用，并且很大程度上减少注射的痛苦。根据上文所述，每日 2 次 PTH1-34 要比每日 1 次注射总体效果更好。尽管两种情况下，24 h 血钙浓度差别甚少，但是每日 2 次给药会使血钙更加平稳，所需的药物剂量更少，患者的不适感也更轻。关于 PTH1-84 暂没有给药频次的报道，可能是因其长半衰期的缘故，每日 1 次或隔日 1 次 100 μg/L 已满足疗效需求。

3.2.2 泵 正常情况下，PTH 的分泌有昼夜节律性，Winer 等^[17]利用泵持续给药更加接近这种节律。因为每日的血钙水平更平稳，给药剂量更少。然而 1 天不同时段泵入的药物剂量还需进一步研究。目前还没有关于 PTH1-84 泵入治疗的报道。

3.2.3 控释微球 2005 年 Anthony 等^[23]制备出以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为材料的 PTH 控释微球，根据双乳化溶剂蒸发原理，该微球可以释放 PTH 达 3 周以上，且一直以生理浓度释放。Fong 等^[24]在 PTH 微球中加入钙调蛋白，用甲旁减模型小鼠进行实验，结果显示新型微球提高了钙敏感性，接受血钙浓度的负反馈调节更敏感，血钙水平升高更明显。控释微球目前还在实验室研究阶段，未来有望成为可生理调控的 PTH 给药方式在临床应用。

4 PTH 替代治疗的影响

4.1 肾脏排泄的影响

长期 PTH1-34（2 次/d）治疗使肾脏的钙排泄减少，24 h 尿钙恢复到正常水平^[14]，泵入给药使这种作用更为明显^[17]。可见 PTH1-34 在肾脏对钙离子的滤过和重吸收方面的影响是有意义的。然而 PTH1-84 替代治疗过程中，24 h 尿钙并未得到改善^[21]。PTH1-84 1 次/d 注射无法保证 PTH 对肾的全天作用，因此 24 h 尿钙仍会偏高。并且，PTH 注射后的高血钙会增加肾脏滤过负担，可能会在肾小管重吸收钙方面起到反作用。此外，PTH 替代治疗会引起 1, 25(OH)₂D 的合成增加，在 PTH 注射后 10 h 出现峰值^[25]，起到维持血钙的作用，也会增加尿钙排泄。

4.2 骨代谢的影响

4.2.1 骨代谢生化标记物 (BTM) 骨代谢主要通过 BTM 的测量和骨的组织形态学分析来衡量^[26]。

一项为期4年的PTH替代治疗的研究^[22]记录了BTM的变化,最初的1年内BTM处于升高的水平,但在剩余3年内逐渐降至正常水平。Winer团队的研究也得出类似的结论,BTM在最初的2.5年内是升高的。之后开始下降,但仍明显高于正常值^[14]。在用泵给予PTH1-34的研究中,BTM也有所升高,但仍然在正常范围内,在所有给药方式中影响最小。

4.2.2 骨密度(BMD) 对BMD的测量有两种形式,用骨密度仪测定的是平面BMD,是密质骨和松质骨叠加的复合结果,而用定量CT(QCT)测定的三维BMD(v BMD)却只包括松质骨的密度。Sikjaer等^[19]证实PTH1-84替代治疗会引起BMD降低,而 v BMD却明显升高^[27]。这说明PTH对密质骨有疏松化作用,而对小梁骨则有合成作用。所以PTH被允许作为骨合成代谢的治疗方法在临床治疗骨质疏松症。然而Cusano等^[22]的研究中,患者腰椎处的BMD继续增加,其他部位的BMD没有明显影响。考虑到其给药方式为隔天给药,剂量可能偏低,所以BMD仍然增加。可见小梁骨的合成代谢和密质骨的分解代谢之间的平衡主要取决于PTH的给药剂量。总的来说,PTH替代治疗提高骨代谢水平,增加了小梁骨的合成代谢和密质骨的分解代谢,对长期HypoPT的患者是有益的。泵治疗中BTM数据呈现一种对骨代谢影响的理想状态。因此,持续给予PTH似乎是比定时注射更适宜的治疗方式。

4.3 生活质量的影响

与传统疗法相比,Winer团队的患者更倾向PTH1-34替代治疗,因为有持续康复的感觉^[14],但研究者却没有给出生活质量的数据。而Cusano等^[28-29]证明PTH1-84对患者短期和长期的生活质量都是有利的,因为通过RAND36健康量表评测出受试者的生理和心理机能都不断提高。然而由于这项研究没有设置对照组,所以不能得出PTH替代治疗与生活质量间的因果结论,同样在长期PTH替代治疗与骨折和肾脏并发症的关系方面也缺乏数据支持。

5 小结与展望

甲状腺术后甲状旁腺功能减退在临床时有发生,钙剂配伍维生素D的传统疗法仅能控制低血钙症状,却忽略了PTH缺乏所潜藏的隐患以及因治疗不当导致血钙异常波动所引起的一系列并发症。

而PTH替代治疗能明显减少钙和维生素D的剂量,在治疗HypoPT方面的优势显而易见。

然而,PTH-RT也存在很多尚需解决的问题:PTH的给药剂量仍然存在争议,个体化治疗的研究尚不充分;PTH1-34与PTH1-84的疗效对比还不成熟;PTH治疗过程中对骨代谢、BTM、骨密度、尿钙水平以及生活质量等方面的影响也需更多的临床研究。除此以外,鉴于PTH为多肽类激素,更加简便易行切实有效的给药方式也是值得研究的方向。

参考文献

- [1] Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism [J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(Suppl1):18-25.
- [2] 王大卫,王刚,武林枫,等. 甲状腺全切除术中甲状旁腺的辨识和保护[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(11):1431-1434.
- [3] 朱国华,邹贤,宋智明,等. 甲状腺不同手术方式对甲状旁腺功能的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(5):342-345.
- [4] Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6):895-903.
- [5] Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the Paradox study[J]. *Endocr Pract*, 2014, 20(7):671-679.
- [6] Hermann M, Ott J, Promberger R, et al. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(12):1480-1487.
- [7] Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(4):517-522.
- [8] Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease[J]. *Metabolism*, 2014, 63(1):20-31.
- [9] Bagó AG, Dimitrov E, Saunders R, et al. Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand tuberoinfundibular peptide of 39 residues are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human[J]. *Neuroscience*, 2009, 162(1):128-147.
- [10] Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, et al. New understanding and treatments for osteoporosis[J]. *Endocrine*, 2012, 41(1):58-69.
- [11] Stögmann W, Bohrn E, Woloszczuk W. Initial experiences with substitution treatment of hypoparathyroidism with synthetic human parathyroid hormone[J]. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1990, 138(3):141-146.
- [12] 刘明,潘薇,陈德才. 甲状旁腺激素治疗骨质疏松症的研究进

- 展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(2):151-156.
- [13] Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism[J]. JAMA, 1996, 276(8):631-636.
- [14] Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(9):4214-4220.
- [15] Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(10):3480-3486.
- [16] Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9):3389-3395.
- [17] Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2):391-399.
- [18] Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(11):1927-1934.
- [19] Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(10):2358-2370.
- [20] Bislev LS, Sikjaer T, Rejnmark L. Effects on calcium homeostasis of changing PTH replacement therapy of postoperative hypoparathyroidism from intact PTH to teriparatide: a case series[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 95(4):374-381.
- [21] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(4):275-283.
- [22] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1):137-144.
- [23] Anthony T, Fong P, Goyal A, et al. Development of a parathyroid hormone-controlled release system as a potential surgical treatment for hypoparathyroidism[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(1):81-85.
- [24] Fong P, Goyal A, Brennan M, et al. Development of PTH eluting microspheres for the treatment of hypoparathyroidism[J]. J Surg Res, 2007, 143(2):195-199.
- [25] Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH(1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(10):2232-2243.
- [26] Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(11):2727-2736.
- [27] Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(4):781-788.
- [28] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6):2356-2361.
- [29] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):3694-3699.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 潘明, 张轶西, 丁巍, 等. 激素替代治疗甲状腺术后甲状旁腺功能减退的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):728-732. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022

Cite this article as: PAN M, ZHANG TX, DING W, et al. Research progress in hormone replacement therapy for hypoparathyroidism after thyroid surgery[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(5):728-732. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.022