

甲状旁腺功能亢进症术后 PTH 变化规律及其临床意义

吴兆书, 斯 岩, 金 臻, 陆 婉, 沈美萍*

(南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究甲状旁腺功能亢进症手术切除病变组织后 PTH 的代谢规律,探讨适合我国的甲状旁腺手术过程中快速甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)监测的标准。方法:2012 年 1 月~2014 年 2 月,连续检测 29 例甲状旁腺行手术治疗的患者,分别于麻醉后切皮前、切除病变组织后 1、3、5、10、15、30 min 和 1 h、24 h 取外周血,送检测定全段甲状旁腺素(iPTH)。结果:切除病变组织后 PTH 迅速下降,切除后 10 min,82.1%的患者 PTH 降至正常高值以下;术后 10 min~1 h,PTH/PTH₀ ≤ 0.5 的百分比保持在 96%左右。术后 24 h,96.6%的患者 PTH 降至正常。经术后 1~24 个月不等随访,PTH 均在正常范围或正常值高界,血钙均正常。结论:病变腺体切除后 10 min,PTH 降至基础值的 50%以下可以作为肿瘤完全切除的指标。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进症;甲状旁腺腺瘤切除术;甲状旁腺激素

[中图分类号] R653

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)06-849-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150618

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism, HPT)以原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)最为多见,PHPT 是因甲状旁腺增生、甲状旁腺腺瘤、甲状旁腺癌等病变导致血甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)增高,进而导致机体钙磷代谢紊乱的多系统内分泌疾病。HPT 的外科治疗,从 20 世纪 70 年代起的双侧颈部探查术至后来的单侧颈部探查术,虽然后者并发症较前者减少,但手术失败没有明显减少^[1],原因是双侧与单侧探查术都是依据形态、病理或者影像改变决定手术方式,而未能直接反映甲状旁腺功能的变化,尤其在多发性腺体病变,手术失败率更高;21 世纪初,术前定位及术中快速测定甲状旁腺素(quick intraoperative parathyroid hormone assay, QPTH)开始应用于临床。在国内,B 超、^{99m}TcMIBI、CT 等常用于 HPT 的术前定位,而 QPTH 在我国报道较少。1994 年 PTH 监测开始投入临床应用,并确定切除病变腺体后 10 min,PTH 较基础值下降>50%的有效性标准^[2];国内不少学者也用切除后 10 min 作为术中测定 PTH 以判断手术成功与否的时间点。南京医科大学第一附属医院自 2012 年 1 月~2014 年 2 月收治 HPT 患者 29 例,对其围手术期血清 PTH 的变化规律进行总结分析,以确立该病手术时的 QPTH 标准。

1 对象和方法

1.1 对象

2012 年 1 月~2014 年 2 月收治 HPT 患者 29 例,男 6 例,女 23 例,男女比例 1:3.83,年龄 18~72 岁,中位年龄 56 岁。病程 1 周~10 年,中位病程 12 个月。发病年龄 18~70 岁,中位发病年龄 52 岁。

主要临床表现为骨型及肾型,其中骨型 11 例(37.9%),肾型 4 例(13.8%),骨型合并肾型 4 例(13.8%),其他症状 3 例(10.3%)(纳差、便秘 1 例,疲劳 1 例,肢体乏力腰背酸痛 1 例),无明显症状 7 例(24.2%)。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及诊断

术前检测血 PTH、血钙、血磷、血碱性磷酸酶作为定性诊断。B 超作为定位诊断。结果 28 例为单腺体病变,1 例为多腺体病变(该例为继发性 HPT)。术前均行甲状旁腺核素扫描,均提示甲状旁腺机能亢进组织显影。全组 28 例诊断为 PHPT,1 例为继发性 HPT。

1.2.2 手术及病理

全组均于全麻后行颈前小切口病变腺体切除术。28 例行单个腺体切除,1 例行全甲状旁腺切除,取部分组织肌肉种植。术后病理提示:甲状旁腺腺瘤 15 例(51.7%);甲状旁腺增生 10 例(34.5%),其中腺瘤样增生 3 例(10.3%);甲状旁腺组织增生伴腺瘤形成 3 例(10.3%);甲状旁腺癌 1 例(3.5%),该例术后密切随

[基金项目] 江苏省卫生厅科技项目(H201203)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:nj_shenmp@163.com

访,5年未复发。病理提示单腺体病变28例(96.6%);多腺体增生1例,为继发性HPT。

1.2.3 血PTH测定方法

麻醉成功后,分别于切皮前、切除病变组织后1、3、5、10、15、30 min和1、24 h取外周血,送检测定全段甲状旁腺素(iPTH)。iPTH检测原理为双位点酶联免疫法(夹心法),采用美国贝克曼库尔特有限公司Unicel DxI800电化学发光免疫检测仪,参考值范围:12~88 pg/mL。

1.2.4 观察指标

各时刻PTH降至切皮前PTH水平的百分比: $PTH_x/PTH_0 \times 100\%$;半衰期:用药理学“单次静脉给药的一室模型”分析,PTH衰减趋势应该符合指数下降的规律。定义 $T_{1/2}(X \text{ min})$ 为切皮前至切除病变组织后 X min PTH的半衰期, $T_{1/2}(X \text{ min}) = \ln 0.5 / (\ln PTH_{x \text{ min}} - \ln PTH_0) \times X$, X为分钟值,例如基础值至10 min的半衰期为: $T_{1/2}(10 \text{ min}) = \ln 0.5 / (\ln PTH_{10 \text{ min}} - \ln PTH_0) \times 10$ 。

1.3 统计学方法

定量资料以中位数及均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。运用SPSS19.0软件对资料进行统计分析,相关性分析采用Pearson相关分析,组间差异性比较采用配对t检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后一般情况

29例HPT患者手术顺利,术后24 h PTH低于正常高值28例(96.55%),其中PTH低于正常值11例(37.93%),PTH再次升高1例(3.45%)。经随访,22例随访大于6个月,6例随访2个月,1例随访1个月,26例PTH在正常范围,3例高于正常,但均未超出2倍,其中2例血钙无异常,1例低于正常。ECT提示均无甲状旁腺机能亢进组织显影。术后24 h 22例

(75.9%)患者血钙在正常范围内,4例(13.8%)高于正常值,3例(10.3%)轻度低钙血症,并出现术后四肢末端及口周麻木感,予静脉输注葡萄糖酸钙加口服罗盖全,1周内症状皆缓解,血钙均在正常范围内。

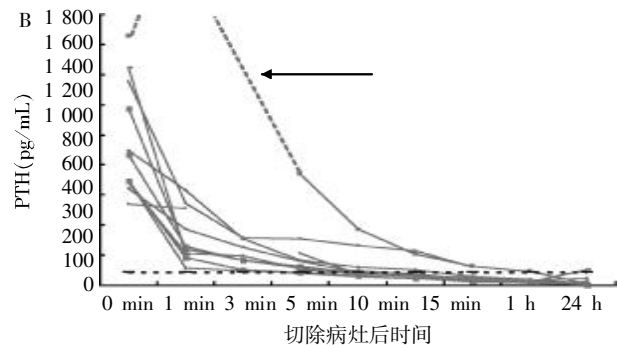
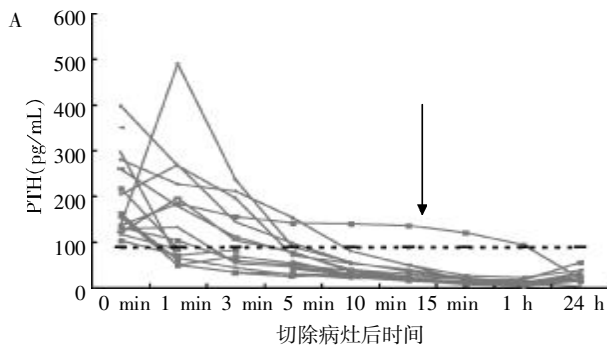
2.2 PTH变化规律

比较29例患者入院时PTH水平(记 $PTH_{入院}$)与 PTH_0 的关系, $PTH_{入院}$ 与 PTH_0 无差异($t = -0.2, P > 0.05$)。术中记录切皮前、切除甲状旁腺病变组织后各时刻对应的PTH值,得术后PTH变化趋势图,根据基础值分2组,组1: $PTH_0 < 500 \text{ pg/mL}$ 18例(图1A),组2: $PTH_0 \geq 500 \text{ pg/mL}$ 11例(图1B),病变组织切除后PTH快速下降,组2较组1 PTH下降速度更快,两组切除后10 min PTH降至正常的比率分别为94.1%、63.6%。全组29例患者,82.1%的患者切除后10 min即下降到正常范围内,10 min之后该百分比稳定上升,切除后30~60 min PTH降至较低水平,切除后60 min时34.6% PTH低于参考值下限,切除后24 h 51.7%的患者PTH回升,48.3%未回升(图2)。

2.3 PTH/PTH₀变化规律

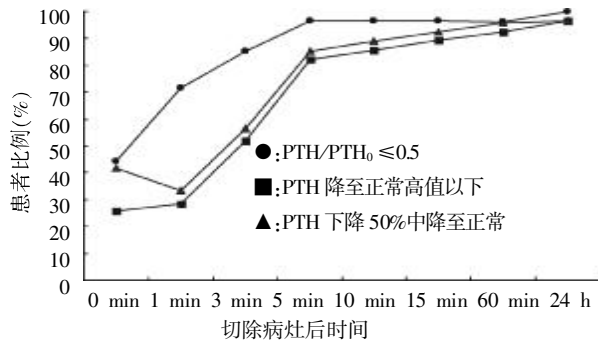
切除病灶后3 min 71.4%的患者PTH下降 > 50% 切皮前;切除后5 min 85.2%的患者 $PTH/PTH_0 \leq 0.5$;切除后10 min,96.4%的患者PTH下降 > 50%;切除病变腺体后10~60 min, $PTH/PTH_0 \leq 0.5$ 的百分比稳定在96%左右;所有患者术后24 h PTH降至切皮前的50%以下;切除10 min前后, PTH/PTH_0 值的变化有明显差别,10 min以后该值变化平稳(图2)。取切除后3、5、10、15 min 4组 PTH/PTH_0 值,得到随时间的分布图(图3),切除后10 min、15 min,96.4%的患者 $PTH/PTH_0 < 0.5$ 。

对 $PTH_{10 \text{ min}}/PTH_0$ 和 $PTH_{15 \text{ min}}/PTH_0$ 两组数据进行Pearson相关分析, $PTH_{10 \text{ min}}/PTH_0$ 和 $PTH_{15 \text{ min}}/PTH_0$ 存在显著相关性(图4)。



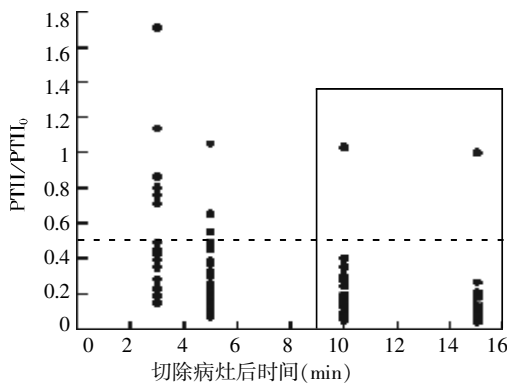
A: 组1患者PTH变化趋势,1例PTH走势明显不同于其他患者(图中箭头标出),该例切除病变组织后60 min,PTH未降至正常,也未降至基础值的50%以下,术后24 h,PTH降至21.8 pg/mL,并降至基础值的16%;B: 组2患者PTH变化趋势,1例患者切除病变组织后1 min测得PTH值为1656.9 pg/mL,为了方便作图,用虚线标出大致趋势。

图1 病变组织切除后PTH下降趋势图



各指标 0~10 min 内变化显著, 10 min~24 h 变化平稳。

图 2 PTH/PTH₀ ≤ 0.5、PTH 降至正常高值以下、PTH 下降 50% 中降至正常的百分比趋势图



10 min 与 15 min 分布较一致(图中框出)。

图 3 PTH/PTH₀ 随时间分布图

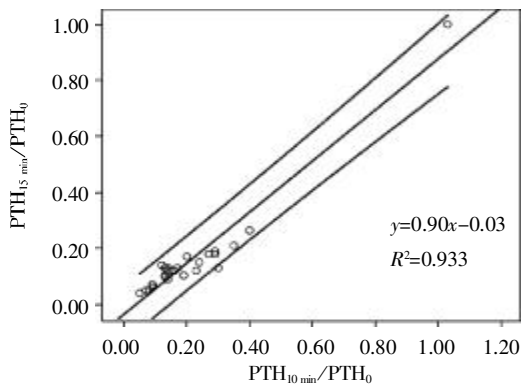


图 4 PTH_{10 min}/PTH₀ 和 PTH_{15 min}/PTH₀ 线性相关图

2.4 半衰期规律

比较基础值不同的组 1、组 2 患者切除病变组织后 PTH 半衰期的关系。求得两组各时刻 PTH 值, 运用配对 *t* 检验比较两组数据, 两组数据有较大差异 ($t = 1.87, P < 0.05$)。求得两组 PTH 降至 10 min 的半衰期, $T_1 = 4.62 \text{ min}, T_2 = 3.02 \text{ min}, T_2 < T_1$ 。

取病变组织切除后 5、10、15 min 均有数据的 23 例患者分析 PTH 半衰期。分别将 $T_{1/2}(5 \text{ min})$ 、 $T_{1/2}(10 \text{ min})$ 、 $T_{1/2}(15 \text{ min})$ 的计算结果视作独立组, 运用配对 *T* 检验方法比较 $T_{1/2}(5 \text{ min})$ 与 $T_{1/2}(10 \text{ min})$, $T_{1/2}$

(10 min) 与 $T_{1/2}(15 \text{ min})$ 间的差异。 $T_{1/2}(5 \text{ min})$ 和 $T_{1/2}(10 \text{ min})$ 比较, $t = 11.62, P < 0.001$; $T_{1/2}(10 \text{ min})$ 和 $T_{1/2}(15 \text{ min})$ 比较, $t = 9.12, P < 0.001$, 各组之间存在明显差异。 $T_{1/2}(5 \text{ min}) = 2.96 \text{ min}, T_{1/2}(10 \text{ min}) = 4.12 \text{ min}, T_{1/2}(15 \text{ min}) = 4.95 \text{ min}, T_{1/2}(5 \text{ min}) < T_{1/2}(10 \text{ min}) < T_{1/2}(15 \text{ min})$ 。

3 讨论

3.1 国内 PHPT 临床病理特征

80%~85% 的 PHPT 是由单发性甲状旁腺腺瘤引起^[3-6]。周建平等^[7]分析 43 篇文献共 780 例 PHPT 发现, 单发甲状旁腺腺瘤 670 例 (85.9%), 而多发甲状旁腺腺瘤仅 23 例 (2.9%), 甲状旁腺增生 44 例 (5.6%); 本组 29 例 HPT 患者, 腺瘤 15 例 (51.7%), 甲状旁腺增生 10 例 (34.5%), 增生伴腺瘤形成 3 例 (10.3%), 甲状旁腺肿瘤仅 1 例 (3.5%); 29 例患者中, 单腺体病变 28 例 (96.6%), 病变累及 4 个腺体 1 例 (3.4%)。国内 HPT 临床表现以症状型为主, 且很多患者就诊时已出现较严重的临床表现甚至不可逆损伤^[8]。症状型 HPT 以骨型为主^[6]。本组骨型 11 例 (37.9%), 肾型 4 例 (13.8%), 骨型合并肾型 4 例 (13.8%), 其他症状 3 例 (10.3%), 无明显症状 7 例 (24.2%)。无症状型 HPT 比例较以往文献报道高, 原因是近年来人们认识提高, 检验学和影像学不断发展, 甲状旁腺相关疾病检出率明显增加^[9]。

3.2 国际 QPTH 介绍

国际上, 运用最广泛的 QPTH 标准是 Miami 标准^[10], 具体定义为: 病变腺体切除后 10 min PTH 值下降 $\geq 50\%$ 切开皮肤前或切除腺体前最高的 PTH 值。其他标准有: Rome 标准、Vienna 标准^[11] 等。Carneiro 等^[10]用 341 例患者比较 Miami 标准及其他标准, 该研究显示: Miami 标准可正确预测 329 例 (96%) 患者术后的钙离子水平, 假阳性率 0.88%, 假阴性率 2.64%, 而其他标准虽然假阳性降低了, 但是假阴性却增高为 Miami 标准的 2~8 倍, 从而导致不必要的颈部探查; Barczynski 等^[12]研究显示: Miami 标准、Rome 标准、Vienna 标准的总体准确率分别为 97.3%、83.3%、92.3%, 可见 Miami 标准准确率最高, 是良好的术中 QPTH 检测标准。

3.3 国内术中 PTH 检测的研究

在国内, 术中快速 PTH 检测尚未普遍开展, 标准尚未统一。不少学者也以切除病变组织后 10 min 作为术中检测 PTH 的时间点以证明手术成功与否, 张大奇等^[13]研究提示: 39 例 HPT 患者切除病变组

织后 10 min PTH 降至切皮前 50% 以下的有 84.62%，切除病变组织后 30 min，血 PTH 下降最为显著(100%)，该研究认为：病灶切除后 30 min 的 PTH 值可作为手术成功与否的指标；李沛等^[14]总结 33 例 HPT 患者得到：87.5% 的患者切除病变组织后 10 min PTH 降至切皮前 PTH 的一半以下；邱建波等^[15]研究显示：11 例 HPT 患者切除病变组织后 10 min，全部患者(100%)PTH 水平降至术前 50% 以下。

3.4 本研究中 PTH 变化规律

本研究通过测算基础值不同的两组人群切除病灶后 10 min 的 PTH 半衰期发现：基础 PTH 值越大，半衰期越短；基础 PTH 值越小，半衰期越长 ($t = 1.87, P < 0.05$)。Schneider 等^[16]研究发现，基础值高的患者较基础值低的患者，切除病变腺体后 PTH 下降速度更快。另外，用药理学“单次静脉给药的一室模型”分析，PTH 衰减趋势应符合指数下降的规律，我们定义 $T_{1/2}(X \text{ min})$ 为切皮前至切除病变组织后 X min PTH 的半衰期，比较切除病变组织后 5、10、15 min PTH 的半衰期大小，计算公式为 $T_{1/2}(X \text{ min}) = \ln 0.5 / (\ln PTH_{\text{min}} - \ln PTH_0) \times X$ ^[14]。得到 $T_{1/2}(5 \text{ min}) < T_{1/2}(10 \text{ min}) < T_{1/2}(15 \text{ min})$ ，说明 PTH 代谢规律是先快后慢的。李沛等^[14]研究也显示：术中 PTH 代谢呈现前快后慢的特点，而非单纯的指数下降。

病变腺体切除后，82.1% 的患者切除病灶后 10 min 即下降到正常范围内，切除病灶后 30~60 min PTH 降至较低水平，60 min 时 34.6% PTH 低于参考值下限，至术后 24 h 51.7% 的患者 PTH 有回升，48.3% 未回升(图 1~2)，这与有关文献报道相仿。可见，病变组织切除后，PTH 并非直接降至正常值水平，因此不可将术后短期内 PTH 低下视作手术并发症。切除病变组织后各时刻，PTH 降至正常的百分比在 10 min 前后有显著差异，10 min 以后该值的变化趋于稳定(图 3)。切除病变组织后 10 min，本组 29 例中 5 例未降至正常，而该 5 例患者术后 24 h PTH 均降至正常，因此不能单独以切除病灶后 10 min PTH 是否降至正常范围来评价手术是否成功。绝大多数患者 PTH 在病灶切除后 10 min 明显下降，若术中继续探查并持续刺激其他腺体可使 PTH 明显下降的时间延迟至切除病灶后 20 min 之后^[17]，因此推断，切除病灶后 10 min PTH 未降至正常可能与术中探查时持续刺激腺体有关。

切除病变组织后 3 min，71.4% 的患者 PTH 下降 > 50% 切皮前；切除后 5 min，85.2% 的患者 $PTH/PTH_0 \leq 0.5$ ；切除后 10 min，96.4% 的患者 PTH 降至

切皮前的 50% 以下；切除后 10~60 min， $PTH/PTH_0 \leq 0.5$ 的百分比稳定在 96% 左右；所有患者术后 24 h PTH 降至切皮前的 50% 以下(图 4)。图 4 中见 $PTH/PTH_0 > 1$ ，可能是因为手术操作时牵拉、挤压到腺体导致甲状旁腺激素外溢所致。对 $PTH_{10 \text{ min}}/PTH_0$ 和 $PTH_{15 \text{ min}}/PTH_0$ 两组数据进行 Pearson 相关分析，得到 $PTH_{10 \text{ min}}/PTH_0$ 和 $PTH_{15 \text{ min}}/PTH_0$ 存在显著相关性，说明 PTH/PTH_0 在切除病灶 10 min 以后呈近似直线变化。

另外，切除病变甲状旁腺后 10 min，PTH 下降 > 50% 并降至正常有 85.2%，10 min 以后，两组数据变化均趋于稳定(图 3)。可见选择切除病变组织后 10 min 行术中 QPTH 测定较好。

本组 29 例患者，切除病变组织后 10 min PTH 下降 $\geq 50\%$ 的有 96.4%，预测手术成功 26 例，准确率 96.3%，假阳性 1 例(3.6%)，假阴性 1 例(3.6%)。该结果与 Miami 标准相近。分析导致切除病变组织后 10 min PTH 未下降至切皮前 50% 以下(假阴性)的原因可能是手术操作时牵拉、挤压腺体导致 PTH 外溢，使血 PTH 高于基础 PTH 水平，甚至高出基础值数倍。假阳性可能是因为高分泌的甲状旁腺抑制了其他腺体的分泌^[18]。

因此本研究认为，切除病变组织后 10 min，PTH 下降 $\geq 50\%$ 可以作为病灶完全切除的标准。然而本研究不足之处是病例数少，多腺体病变少，需要进一步累积资料以提高准确性。

[参考文献]

- [1] 刘新杰,周文斌,周冬仙,等. 术中快速测定甲状旁腺素的临床意义[J]. 实用临床医学(江西),2007,8(4):47-50
- [2] Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT. A New Approach to Parathyroidectomy[J]. Annals Of Surgery, 1994, 219(5): 574-581
- [3] 潘晓峰,樊友本. 原发性甲状旁腺功能亢进的内镜辅助手术[J]. 国际外科学杂志,2011,38(2):100-103
- [4] 黄清丰,吕晶,翟雪雁,等. 甲状旁腺功能亢进手术方式分析[J]. 医学信息,2014(21):469-469
- [5] 牛磊,王春喜,夏绍友,等. 原发性甲状旁腺功能亢进外科手术临床分析[J]. 中国医药导报,2012,9(15):41-42
- [6] 左庆瑶,刘宝岳,邓丽丽,等. 原发性甲状旁腺功能亢进症 85 例临床及病理分析[J]. 重庆医学,2012,41(20): 2027-2028
- [7] 周建平,田雨霖. 中国人原发性甲状旁腺功能亢进 10 年文献回顾(1995~2004)[J]. 中国普通外科杂志,2007,16

- (1):78-80
- [8] 张小彬,陆云飞. 56 例原发性甲状旁腺功能亢进症分析[J]. 医学信息,2014(21):40-41
- [9] 钱霞,郭进新. 原发性甲状旁腺功能亢进症 42 例临床分析[J]. 中国实用医刊,2012,39(17):73-74
- [10] 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
- [11] Riss P,Kaczirek K,Heinz G, et al. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease[J]. Surgery,2007,142(3):398-404
- [12] Barczynski M,Konturek A,Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intra-operation iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy [J]. Langenbecks Arch Surg, 2009,394(5):843-849
- [13] 张大奇,李世杰,李婧婷,等. 原发性甲状旁腺功能亢进症围手术期甲状旁腺素,血钙变化分析[J]. 中国社区医师:医学专业,2013(8):130-131
- [14] 李沛,管珩. 甲状旁腺功能亢进症术中 PTH 监测的临床研究[D]. 北京:北京协和医学院,2010
- [15] 郎建波,周平,麦沛成,等. 原发性甲状旁腺功能亢进微创术中测定甲状旁腺激素的意义[J]. 疑难病杂志, 2010,9(5):343-345
- [16] Schneider DF,Burke JF,Ojomo KA, et al. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism[J]. Ann Surgical Oncol,2013,20(13):4205-4211
- [17] 边学海,任辉,郑泽霖. 原发性甲状旁腺功能亢进的手术治疗[J]. 中国普通外科杂志,2005,13(11):852-855
- [18] Irvin GL,Solorzano CC,Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay; surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome[J]. World J Surg,2004,28(12):1287-1292
- [收稿日期] 2014-08-15

参考文献的著录格式

1. 期刊

[顺序号] 作者. 题名[J]. 刊名,年份,卷号(期号):起止页码

示例:

[1] 徐春阳,杨荣,张浩,等. NOMO1 基因在大鼠胚胎心脏发育过程中的表达[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2013,32(6):728-731

[2] Li JZ, Bunney BG, Meng F, et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013,110(24):9950-9955

2. 专著

[顺序号] 作者. 书名[M]. 版本. 出版地:出版者,年份:起止页码

示例:

[3] 何维. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:136

3. 析出文献

[顺序号] 析出文献责任者. 析出文献题名[M]//. 析出文献其他责任者或专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 出版地:出版者,年份:析出文献起止页码

示例:

[4] 林穗芳. 美国出版业概况[M]//陆本瑞. 世界出版概况. 北京:中国书籍出版社,1991:1-23

[5] 钟文发. 非线性规划在可燃毒物配置中的应用 [C]//赵玮. 运筹学的理论与应用:中国运筹学会第五届大会论文集. 西安:西安电子科技大学出版社,1996:468-471

(本刊编辑:接雅俐)