

# 微波消融治疗严重继发性甲状旁腺功能亢进伴钙化防御 1 例

程晨<sup>1</sup>,王宁宁<sup>1\*</sup>,范伯强<sup>2\*</sup>,张静<sup>1</sup>,刘伟英<sup>3</sup>,段俗言<sup>1</sup>,王玲<sup>1</sup>,杨光<sup>1</sup>,邢昌赢<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院肾内科,<sup>2</sup>肿瘤科,江苏 南京 210029;<sup>3</sup>东南大学附属第二医院肾内科,江苏 南京 210003)

[关键词] 继发性甲状旁腺功能亢进;钙化防御;热消融;微波消融

[中图分类号] R582.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)04-590-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150430

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是终末期肾病患者常见的并发症,主要表现为钙磷代谢紊乱、甲状旁腺增生并过度分泌甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH),可引起骨骼病变、血管及软组织钙化等<sup>[1]</sup>,增加患者心血管疾病及骨折的发生率及病死率<sup>[2]</sup>。有少数 SHPT 患者会发生系统性小动脉钙化及组织缺血坏死,称为钙化防御(calciphylaxis)或钙性尿毒症性小动脉病(calcific uremic arteriopathy, CUA)<sup>[3]</sup>。美国肾脏病基金会肾脏病生存质量指南(NKF-K/DOQI)指南建议<sup>[4]</sup>,当 SHPT 患者血全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)>500 pg/ml 且伴有钙化防御时,应行甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)。本科收治了 1 例严重 SHPT 患者,有明显钙化防御症状,手指末端多处缺血性坏死、疼痛难忍,因合并严重心功能不全无法行 PTX,采用超声引导下甲状旁腺微波消融治疗,取得良好疗效。

## 1 临床资料

患者,男,37岁。2014年11月7日因“血透7年,全身骨痛半年、手指末端坏疽1个月”入院。患者7年前因“慢性肾小球肾炎,慢性肾衰竭”开始行规律血液透析,每周3次,每次4h。2014年5月起患者出现全身多处骨骼疼痛,以膝、髌关节为甚,并于右臀外侧出现逐渐增大的肿块。当地医院查血 iPTH 2 478 pg/ml,诊断为“继发性甲状旁腺功能亢

进”,予碳酸镧咀嚼片 750 mg 每日 1 次,阿法骨化醇胶丸 1 μg 每周 3 次。2014 年 8 月本科初次就诊,入院时查血 iPTH 1 757.30 pg/ml,血钙 2.64 mmol/L,血磷 3.52 mmol/L,血碱性磷酸酶 663.0 U/L。甲状旁腺核素显像示:甲状旁腺机能亢进组织显影(共 4 枚,分别位于双叶甲状腺上、下极位置)(图 1)。臀部肿块 B 超示强回声团聚集,考虑为钙质沉积。患者血 iPTH>800 pg/ml,药物疗效欠佳,骨痛明显,并有异位软组织钙化,为 PTX 适应证。但进一步检查超声心动图示:全心增大,射血分数(EF)25%,肺动脉收缩压 47 mmHg,中-重度二尖瓣关闭不全,中度三尖瓣关闭不全,极少量心包积液(图 2)。24 h 动态心电图示:异位心律,心房颤动,室早伴非持续性室速,可见 ST 段压低伴间歇性 T 波倒置;胸部 X 线示心影明显增大(图 3)。患者因严重心功能不全,难以耐受全麻手术。予以加强超滤、低钙透析、碳酸镧降血磷、地高辛改善心功能等治疗近 2 个月,复查心脏超声无改善,血钙 2.06 mmol/L,血磷 1.99 mmol/L,血 iPTH 1 531.4 pg/ml。继予以骨化三醇冲击,2.0 μg 每周 3 次。2014 年 10 月患者逐渐出现双手发凉麻木、手指末端疼痛,右中指末端坏疽,范围不断扩大,其余多个手指也出现类似症状(图 4)。因疼痛难忍再次入院。有心房纤颤病史 4 年余,平素口服华法林 2.5 mg 隔日 1 次,未定期检测国际标准化比值(INR);有肾性高血压病史,近来血压下降,未服用降压药,血压维持在 100/70 mmHg 左右;无心肌梗死、糖尿病等病史;2012 年曾因外伤行“股四头肌成形术”。入院查体:体温 36.8℃,脉搏 86 次/min,呼吸 16 次/min,血压 126/88 mmHg,慢性病面容,轻度贫血貌。两肺呼吸音粗,偶闻及少量干鸣音,未闻及明显湿啰音;心脏相对浊音界增大,心率 96 次/min,心律不齐,心音强弱不等,各瓣膜区未及病理性杂音;腹部无异常。

[基金项目] 国家自然科学基金(81270408);中华医学会临床科研专项基金首届肾脏病青年研究基金(13030300415);江苏省“医学重点人才”项目(RC201162)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:wangnn@njmu.edu.cn; boqiang\_fan\_jph@163.com

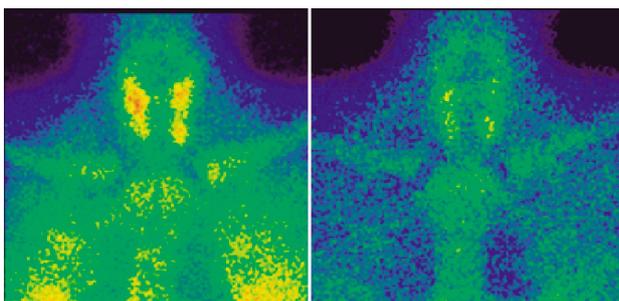


图 1 甲状旁腺核素显像见双侧甲状腺背侧局限性放射性增高区

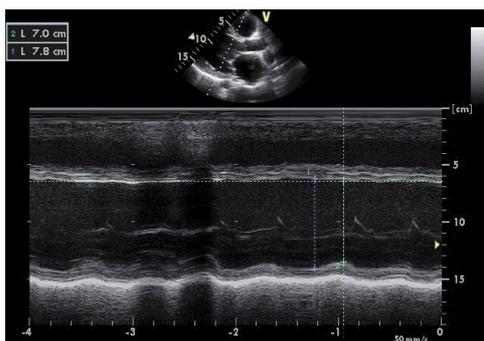


图 2 M 型超声心动图示左心室扩大、收缩力减弱



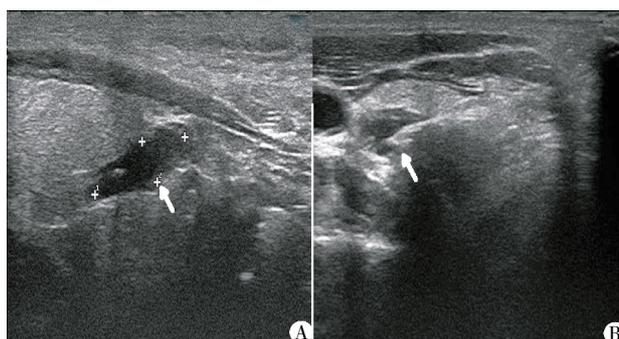
图 3 胸部 X 线示心影明显增大

双手皮温降低,多个手指末端干性坏疽,右手中指为著,双侧桡动脉搏减弱,臀部及大腿可及多处大小不等肿块。诊断:①继发性甲状旁腺功能亢进;②慢性肾脏病 5 期(CKD5 期);③慢性肾小球肾炎;④钙化防御;⑤双手干性坏疽;⑥尿毒症心肌病;心房颤动;心功能 III 级;⑦中度肺动脉高压;⑧股四头肌肌腱成形术后。

患者完善相关检查后,采用超声引导下经皮甲状旁腺微波消融治疗。术前已停用华法林 10 余天,INR 1.24,未服用其他抗凝或活血药物,术前 1 d 采用无肝素透析。手术经过如下:患者平卧位,心率 95~110 次/min,血压 100/70 mmHg,呼吸 20 次/min,脉氧 95%~98%;鼻导管吸氧,氧流量 2~3 L/min。常规超声可见双侧甲状旁腺区实质性低回声结节,内部伴点状钙化。右上、右下、左上、左下甲状旁腺大小分别为 8 mm×6 mm×3 mm,15 mm×10 mm×5 mm,8 mm×4 mm×5 mm 及 11 mm×8 mm×8 mm,



图 4 右手中指末端干性坏疽,其他手指逐渐出现类似症状



A:消融前,甲状旁腺实质性低回声结节,内部伴点状钙化(箭头所指);B:消融针穿入甲状旁腺(箭头所指,以右下甲状旁腺为例)。

图 5 超声引导下甲状旁腺微波消融术

彩色多普勒超声显示局部有少量血流。消融过程(图 5):先消融右下结节,超声引导下以 1%利多卡因于穿刺点逐层浸润麻醉至增生的甲状旁腺周围,将微波消融针穿刺进入右下甲状旁腺内,清晰显示针尖位置后,功率 30 W,开始消融治疗,共消融 61 s,消融结束后,该结节局部形成一个 7 mm×5 mm×3 mm 的低回声区,彩色多普勒超声显示局部无血流。其余结节消融过程同前,消融后(左下、左上、右上)局部分别形成 12 mm×9 mm×8 mm,9 mm×7 mm×4 mm 及 13 mm×9 mm×5 mm 的低回声区,彩色多普勒超声显示局部无血流,消融时间分别为 89、57、33 s。治疗过程中患者生命体征平稳,术后出现声音嘶哑,余无明显不适。分别测定术前、术后 10 min、20 min 及术后 1、4 d 的血 iPTH;测定术前及术后 20 min 血电解质,术后每隔 4~6 h 监测血钙,若血钙低于 1.8 mmol/L,予以静脉补钙,方法为 130 ml 5%葡萄糖溶液中加入 10%葡萄糖酸钙 120 ml,初始以 20 ml/h 的速度静脉泵入,根据血钙水平调整滴速,使血钙维持在 1.8~2.2 mmol/L。术后第 3 天开始口服补钙,口服碳酸钙 6~8 g,每日 3 次,逐渐减少静脉补钙。同时口服骨化三醇 0.5 μg/d。术后 1 d 内患者血钙、血磷、血 iPTH 即明显下降,至术后 4 d,患者血磷、血 iPTH 保持在正常范围,血钙维持在 1.8~2.2 mmol/L(图 6)。

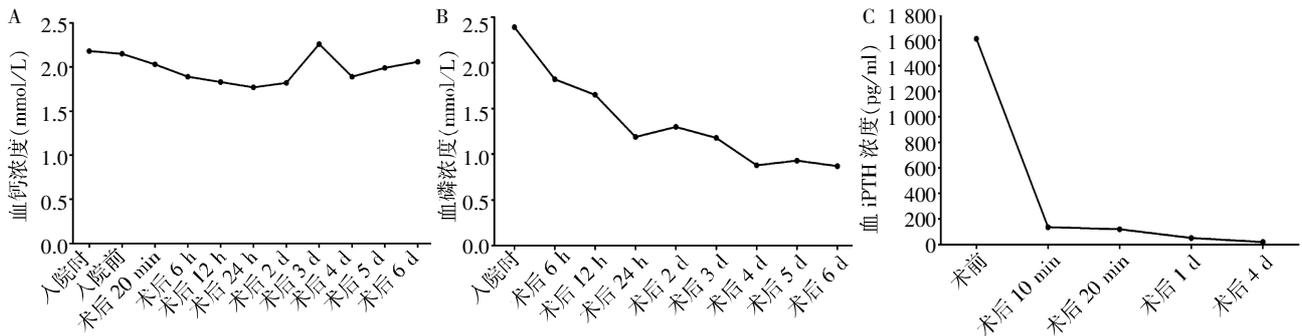


图6 患者手术前后血钙(A)、磷(B)、iPTH(C)水平的变化

患者全身骨痛症状好转,手部坏疽部位疼痛无明显好转,拟血管外科进一步治疗。

## 2 讨论

SHPT 是终末期肾病特别是维持性血液透析患者常见的并发症,在血液透析患者中占 50%以上<sup>[5]</sup>。成功的 PTX 可显著降低 SHPT 患者的血 PTH 水平、改善钙磷代谢紊乱,手术指征包括:严重的 SHPT (持续的血清 iPTH 水平>800 pg/ml);伴高钙和(或)高磷血症;对药物治疗抵抗。当患者伴有钙化防御时血 iPTH>500 pg/ml 即应行 PTX<sup>[4]</sup>。其他手术指征还包括:明显的骨痛症状、骨活检证实纤维囊性骨炎等骨病、严重的异位软组织钙化、超声发现单个甲状旁腺体积>500 mm<sup>3</sup> 或直径>1 cm 等<sup>[6]</sup>。有研究表明,血液透析 3~10 年的患者中约有 20%需行 PTX,而血液透析 20 年的患者约有 40%需行 PTX<sup>[7]</sup>。

1962 年 Selye 等<sup>[8]</sup>首次提出钙化防御的概念,他们用 PTH、维生素 D 或富含钙磷的饲料致敏动物后,通过局部创伤或皮下注射铁盐、卵白蛋白、多黏菌素等,刺激注射部位产生肉眼可见的钙沉积。之后不断有人体钙化防御的相关报道。由于此病多在终末期肾病透析患者中出现,根本原因是钙沉积相关的小动脉病变,Coates 等<sup>[3]</sup>将其命名为钙性尿毒症性小动脉病。除肾病外,钙化防御也可见于原发性甲状旁腺功能亢进、恶性肿瘤、酒精性肝病、结缔组织病中<sup>[9]</sup>。钙化防御在透析患者中的发病率为 1%~4%<sup>[10]</sup>,但病死率可高达 90%<sup>[3]</sup>。其高危因素有:甲状旁腺功能亢进、升高的钙磷乘积、女性、糖尿病、肥胖、应用华法林、蛋白 C 或 S 缺乏等<sup>[11]</sup>。其临床表现主要包括皮肤疼痛、网状青斑或紫斑、溃疡,皮肤病变进一步发展为黑色硬结、坏疽、手指或足趾坏死<sup>[3]</sup>。按病变发生的部位可分为远端型和近端型,远端型指病变常出现在膝盖以下及手指,近端型病变常出现在大腿、臀部、腹壁、乳房、生殖器等处。远端型预后较

近端好,有报道称近端型病死率 63%,远端型病死率 23%<sup>[12]</sup>,患者主要的死亡原因为皮肤及组织坏死所致感染。

该病的诊断主要依靠病史及临床表现。皮肤活检可见真皮和皮下组织内的小动脉中膜钙沉积、内膜增生,伴分叶状脂肪坏死,中性粒细胞及巨噬细胞浸润等<sup>[3,13]</sup>,可以协助明确诊断,但活检伤口难愈合、易继发感染,临床很少应用。

钙化防御应采取综合治疗,包括创口的积极护理、止痛,合理选择抗生素,坏死组织局部清创术<sup>[14]</sup>;同时积极纠正血钙、磷、PTH 异常,如低钙透析,使用磷结合剂、行 PTX 等;高压氧、硫代硫酸钠、双磷酸盐等亦有一定疗效<sup>[15]</sup>。

PTX 无疑是钙化防御的关键性治疗手段之一,可以降低过高的血 iPTH 及钙磷乘积,二者是发生血管及软组织转移性钙化的重要原因。大多数文献支持 PTX 可以促进钙化防御患者溃疡创口愈合,提高生存率。一项早年的 Meta 分析提示尿毒症钙化防御的患者行 PTX 术后生存率(65%)高于未行手术的患者(35%)<sup>[16]</sup>。Matsuoka 等<sup>[13]</sup>认为 PTX 不能逆转血管钙化,应在相对早期行 PTX 以阻止钙化进展。然而,Weenig 等<sup>[11]</sup>比较了 16 例行 PTX 与 47 例未行 PTX 的钙化防御患者,生存率无明显差别。

本例为严重 SHPT 伴有远端型钙化防御,经降磷、低钙透析、活性维生素 D 冲击等治疗无效,然而一些新型药物如西那卡塞等价格昂贵,患者强烈要求行 PTX 以遏制异位钙化、组织缺血进展。但因其心功能差、中度肺动脉高压,难以耐受全麻下外科手术,故选择超声引导下经皮甲状旁腺热消融治疗。热消融技术包括射频消融(radiofrequency thermoablation, RFA)及微波消融(microwave ablation, MWA)。RFA 是利用射频使组织中的离子发生高频振荡产生热量从而使组织发生凝固性坏死,其特点是发热速度相对微波较慢,但局部温度较稳定。

MWA 是利用微波使组织中的极性分子(主要是水)发生高频振荡产生热量,从而使组织发生凝固性坏死,其特点是发热速度快,消融范围相对较大。近年来开始有报道热消融技术用于治疗 SHPT。

王佳鑫等<sup>[17]</sup>报道了 2 例 SHPT 及 1 例肾移植后三发性甲状旁腺功能亢进的患者,行 RFA,取得满意疗效。章建全等<sup>[18]</sup>应用超声引导下经皮热消融治疗 75 例 SHPT 及 21 例原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)患者,SHPT 患者中,结节最大径平均为(22.70 ± 5.16)mm,基础血清 PTH 为(3 241.4 ± 1 523.1)pg/ml,血钙为(2.48 ± 0.25)mmol/L,血磷为(2.31 ± 0.63)mmol/L; PHPT 患者中,结节最大径为(14.40 ± 5.23)mm,基础血清 PTH 为(256.2 ± 113.3)pg/ml,血钙为(3.76 ± 1.71)mmol/L,血磷为(1.44 ± 0.37)mmol/L。根据超声、<sup>99m</sup>Tc-MIBI、CT 综合评估,确定病变甲状旁腺总数分别为 SHPT 组 291 枚,PHPT 组 26 枚,共消融 317 个甲状旁腺,结节最大径<1.5 cm 时采用 RFA,≥1.5 cm 时采用 MWA,多腺体病变中若有≥1.5 cm 的结节时则全部使用 MWA。结果显示两种方法均可使血清 PTH 浓度快速、明显降低,使临床症状明显改善。值得注意的是,消融 3~8 个月后 SHPT 组有 30.7%(23/75)的患者 PTH 开始反跳,而 PHPT 组仅 9.5%(2/21)于消融后 2 年发生 PTH 反跳(后证实为异时性多发性腺瘤),由于 PTH 反跳,至随访终点时(第 12 个月),SHPT 组 PTH 的下降百分比(68.8%)低于 PHPT 组(79.2%)。赵军凤等<sup>[19]</sup>对 56 例 SHPT 患者共消融增生甲状旁腺 138 枚。根据病灶大小选择消融方法:<15 mm 者,选用 RFA,功率 5~7 W;≥15 mm 者,选用 MWA,功率 25~35 W。患者术前血清 PTH 为(1 321.6 ± 471.4)pg/ml,术后 1 d、7 d、1 个月、6 个月及 1 年的血清 PTH 分别为(369.5 ± 183.4)、(324.6 ± 172.8)、(332.5 ± 164.9)、(205.2 ± 136.3)、(177.1 ± 171.5)pg/ml,均较术前明显下降。

国外对尿毒症 SHPT 的热消融治疗的报道较少。Carratiello 等<sup>[20]</sup>报道了 1 例 63 岁女性尿症患者,9 年前因 SHPT 行外科手术切除了左侧及右上共 3 枚甲状旁腺腺体。因 SHPT 复发再次入院,血 PTH、血钙、血碱性磷酸酶分别为 1 900 pg/ml、2.62 mol/L 及 529 U/L,并有骨痛、乏力、皮肤瘙痒等症状,超声检查于甲状腺右下极背侧发现 1 枚增生的甲状旁腺,长 3 cm,体积约 1.5 cm<sup>3</sup>。由于患者有严重心肺功能不全,外科手术难以耐受,遂行 RFA 治疗。于第 1 次 RFA 治疗 2 个月后复发,血 PTH 1 730 pg/ml、

血钙 2.45 mmol/L,超声及 ECT 证实为前述腺体增生;遂行第 2 次 RFA,术后 6 个月患者血 PTH、钙、碱性磷酸酶分别为 218 pg/ml、2.1 mmol/L 及 244 U/L,超声造影显示消融完全。

对于本例患者,分别监测了术前、术后 10 min、20 min 及术后 1 d、4 d 血清 iPTH,分别为 1 610.8、136.1、119.6、51.3、20.3 pg/ml,术后 10 min 即开始出现血清 iPTH 的明显下降;术后 10 min、20 min 及术后 1 d、4 d 较术前分别下降 91.6%、92.6%、96.8%、98.7%。对于 PTX, Kara 等<sup>[21]</sup>以术后 1 周血 iPTH<300 pg/ml 作为手术成功的标准;Ohe 等<sup>[22]</sup>随访 86 例行甲状旁腺全切加自体移植术的 SHPT 患者 26.5 个月,认为术后 20 min 血清 iPTH 下降>80%可预测手术成功。本例达到上述文献中 PTX 手术成功的标准,提示短期疗效满意,远期疗效等待随访结果进一步评估。

本例患者术后出现了声音嘶哑,原因可能为在消融过程中产生的热量损伤喉返神经。尽管术前已用 2%利多卡因及生理盐水注射在甲状旁腺周围建立“隔离带”,将甲状旁腺与周围组织分离,以保护血管、喉返(上)神经、气管和食管等,但是由于喉返(上)神经在超声下不可见,为避免其损伤增加了困难。因此术中神经走行区域消融时应格外小心,并在术中及术后观察患者有无声音嘶哑、饮水呛咳、呼吸困难等喉返(上)神经损伤的表现。

总之,钙化防御是终末期肾病 SHPT 者的严重并发症,患者若出现钙化防御症状,应尽快行 PTX。超声引导下经皮甲状旁腺热消融术成为继外科手术后的另一种治疗方法,适于有明显心肺功能不全及高龄等不能耐受全麻手术的患者,可有效降低血 PTH,改善钙磷代谢紊乱,其远期疗效有待进一步观察。颈部解剖结构精细、复杂,术中应注意避免血管、神经损伤。而依据患者甲状旁腺组织的大小和特点选择消融方式、尽可能将所有腺体消融完全是防止患者术后复发的关键。临床医生还需不断摸索与实践,逐渐明确热消融技术在 SHPT 治疗中的适应症及禁忌症,建立相关的治疗规范,使患者更多地获益。

#### [参考文献]

- [1] Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(4): 913-921
- [2] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral

- metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8):2208-2218
- [3] Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(3):384-391
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 Suppl 3):S1-201
- [5] Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(1 Suppl 2):S54-57
- [6] Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease[J]. *Ther Apher Dial*, 2005, 9(1):44-47
- [7] Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1 000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1):S168-171
- [8] Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone[J]. *Endocrinology*, 1962, 71(4):554-558
- [9] Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, et al. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(4):1139-1143
- [10] Angelis M, Wong LL, Myers SA, et al. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study[J]. *Surgery*, 1997, 122(6):1083-1089
- [11] Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(4):569-579
- [12] Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(7):978-982
- [13] Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, et al. Calciphylaxis: a rare complication of patients who required parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism[J]. *World J Surg*, 2005, 29(5):632-635
- [14] Lal G, Nowell AG, Liao J, et al. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis[J]. *Surgery*, 2009, 146(6):1028-1034
- [15] Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34(5):460-467
- [16] Hafner J, Keusch G, Wahl C, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 33(6):954-962
- [17] 王佳鑫, 韩飞, 赵齐羽, 等. 射频消融治疗继发性和三发性甲状旁腺功能亢进3例[J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(9):712
- [18] 章建全, 仇明, 盛建国, 等. 超声引导下经皮穿刺热消融治疗甲状旁腺结节[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(4):362-370
- [19] 赵军凤, 钱林学, 祖圆. 超声引导下经皮热消融治疗继发性甲状旁腺功能亢进的疗效[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2013, 10(11):898-902
- [20] Carrafiello G, Lagana D, Mangini M, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with ultrasonographically guided percutaneous radiofrequency thermoablation[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2006, 16(2):112-116
- [21] Kara M, Tellioglu G, Bugan U, et al. Evaluation of intraoperative parathormone measurement for predicting successful surgery in patients undergoing subtotal/total parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(8):1538-1544
- [22] Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2013, 79(4):494-499

[收稿日期] 2014-12-08