

# 2014 年第四次国际研讨会对无症状原发性甲状旁腺功能亢进症的指南解读

胡咏新 刘超

**【摘要】** 原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是一种常见内分泌疾病, 大部分患者缺乏典型症状和体征。2014 年第四次国际研讨会发布了关于无症状 PHPT 的临床管理指南, 对 PHPT 患者的诊断、临床表现、评估、手术管理及药理学治疗做了详尽分析。

**【关键词】** 无症状原发性甲状旁腺功能亢进症; 指南; 解读

**Interpretation of guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop** HU Yongxin, LIU Chao. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

**【Abstract】** Primary hyperparathyroidism is one of the common endocrine diseases. However, most individuals of PHPT lack of specific symptoms or signs. The latest guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism were published by the fourth International Workshop in 2014. This article aims to interpretate the guidelines in details about the diagnostic criteria, clinical features, views on surgical management, and pharmaceutical recommendation.

**【Key words】** Asymptomatic primary hyperparathyroidism; Guidelines; Interpretation

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:420-422)

原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是一种常见的内分泌疾病。因大部分患者缺乏典型的症状和体征, 故常被称为无症状 PHPT。目前, 唯一有效的治疗方法就是甲状旁腺切除术, 但许多患者因手术禁忌或不愿接受手术等原因未能手术。既往的研究已证实, 未手术患者中超过 1/3 可在随访中出现病情进展。为此, 2013 年 9 月在意大利佛罗伦萨召开的第四届无症状性 PHPT 国际研讨会上, 来自不同国家和地区的专家详细分析了近年来本领域的研究进展, 共同制定了新版“无症状 PHPT 诊疗指南”, 并于 2014 年 08 月 27 日将该指南在线发表在《临床内分泌和代谢杂志》。本指南收集近 5 年文献, 对 2009 年无症状性 PHPT 诊疗指南做了一系列修订。其内容全面, 几乎涵盖临床 PHPT 患者的方方面面, 对 PHPT 患者的诊断、临床表现、手术及药理学治疗做了详尽分析, 本文对其具体内容进行解读。

## 1 PHPT 的诊断

目前, PHPT 的诊断主要依据血钙和甲状旁腺激素 (PTH) 水平。高钙血症是 PHPT 的经典表现, 但总血钙的测定易受血清白蛋白影响, 而大多数实验室尚无法测定离子钙, 故指南推荐使用校正的总血钙浓度。第二代和第三代 PTH 检测方法对诊断 PHPT 的价值相当, 但值得注意的是, PTH 的正常范围受维生素 D 水平的影响, 而界定维生素 D 充足的阈值也仍有争议。美国医学研究所推荐, 维生素 D 充足的阈值是 20  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 而内分泌学会则推荐 30  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[1]</sup>。因 25 羟维生素 D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] 水平与 PTH 浓度密切相关, 故指南推荐 PHPT 患者均应测量 25(OH)D<sub>3</sub> 水平, 但并不推荐测量 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 这种活性代谢产物。另外, 存在一类特殊类型的 PHPT, 其血钙水平正常, 但 PTH 水平显著升高, 具体机制不明。随访可发现, 部分患者出现血钙升高, 部分患者血钙水平和 PTH 始终保持稳定, 还有部分患者可出现靶器官损害 (例如骨密度降低等)。令人欣喜的是, 对可疑 PHPT 的患者及其亲属进行基因测序已更加普遍。目前, 已发现大概超过 10% 的患者存

在与 PHPT 相关联的 11 个基因中的 1 个突变,这将有助于对患者及其亲属进行临床管理和治疗。

## 2 PHPT 的临床表现

对 PHPT 的自然病程进行观察后发现,虽然许多患者无明显临床表现,但亦可出现病情进展。有研究显示,15 年随访后,1/3 的 PHPT 患者出现肾结石、血钙升高或骨密度下降等典型的临床表现<sup>[2]</sup>。尽管不同地区患者的这些表现有所差异(亚洲和拉丁美洲相较欧洲及北美洲,更倾向于有临床症状),但指南仍不建议对此类尚无症状的 PHPT 进行处理。

指南建议,应更广泛地评估 PHPT 患者的骨骼和肾脏状况。双能 X 线吸收计量法是目前最常用以评估骨骼病变的手段,但不能全面反映 PHPT 患者的骨小梁结构,故可行椎体骨折评估(VFA)、骨小梁评分(TBS)以及高分辨率的外周计算机断层扫描(HRpQCT)来辅助评判。如欲更全面地进行骨骼评价,指南建议除了应用这些较新的成像技术,还可检测体内的骨转换标记物联合评价。肾脏是 PHPT 的主要受累器官,肾结石及钙质沉积是较常见的并发症。导致肾结石形成的因素较多,不能简单归因于尿钙排出增多,可通过完整的泌尿系评估(如腹部 X 线、超声或 CT 等肾脏影像)以确定是否存在结石。若患者正常钙饮食就出现明显高尿钙以及尿钙与肌酐比值小于 0.01,需要警惕家族性低尿钙高钙血症的可能。

PHPT 患者还可以出现一些非特异性临床表现,包括心血管系统及神经认知方面。虽然有证据表明,血管或心血管系统不正常对于某些患者而言可能预示轻度 PHPT,但尚不明确这种现象是否有预测价值,同样通过严格的随机对照研究追踪心血管事件,在 PHPT 术后并未显示任何获益。关于一些如认知障碍、抑郁、精力不集中、生活质量下降等其他非特异性表现是否直接源于 PHPT,目前并无一致结论。因此,这些非特异性症状均非 PHPT 的手术指征。

## 3 无症状 PHPT 的评估及监测

对于无症状 PHPT 的评估,指南推荐除测定常规生化指标及 PTH、25(OH)D<sub>3</sub> 外,需注意 PHPT 主要累及骨皮质病变。因此,在双能 X 线吸收计量法测定中应重视桡骨远端 1/3 测量的重要性,并可选择 VFA 及 X 线摄片评估脊椎病变。同时,通过 24 h 尿钙和肌酐的测定、对结石风险的评估以及相关的影像学检查,可以更好评估泌尿系统。其他包括

HRpQCT 及 TBS、骨生化标记物的辅助检查可作为备选。若怀疑 PHPT 患者有遗传背景,可选择单次尿液进行 DNA 测定。但值得注意的是,指南推荐的评估方法仅是针对 PHPT,而非用于 PHPT 和其他原因导致的高钙血症的鉴别诊断。未进行手术的患者需要定期监测,主要用于明确血钙浓度有无改变、骨密度有无明显下降、脆性骨折的发生或肾功能的变化等。

## 4 PHPT 手术的指征和管理

本指南相较以前的指南最大的亮点之一是甲状旁腺手术得到更大的利用。队列研究显示,甲状旁腺手术成功后,患者骨密度逐渐提高,骨折发生率显著下降。有过肾结石病史的患者,肾结石发生的频率下降。但目前,尚无随机临床研究来证明手术可显著改善神经认知功能。

血钙水平超过正常上限的 0.25 mmol/L 推荐手术。在本指南中,如果进一步评估发现骨骼及(或)肾脏损害,也是手术指征之一。骨密度持续下降是 PHPT 随访和处理时需要重视的因素,指南建议,绝经前后的女性或超过 50 岁的男性 T 值小于 -2.5,或即使女性未绝经、男性小于 50 岁,如 Z 值 < -2.5,均是 PHPT 的手术适应证。同样,指南明确指出,PTH 对骨骼尺寸或结构的影响可能导致骨折发生。其他评估骨骼的方法,如腰椎 X 线、VFA、TBS 或 HRpQCT,可有助于判断是否需行手术。通过 TBS 或 HRpQCT 证实的骨小梁疾病,可予以手术处理,但同时也应注意,此类检查并非常规,难以被广泛应用。如果通过腰椎 X 线及 VFA 发现存在腰椎骨折,即便没有先前的资料,亦推荐手术。另外,如肾功能检查提示肌酐清除率持续低于 60 ml/min,或肾脏影像包括 X 线,超声或 CT 发现结石或钙剂沉着存在,也推荐手术。24 h 尿钙可有助于鉴别家族性低尿钙高钙血症,如果尿钙 > 400 mg/d,预示增加了含钙结石风险或显著高尿钙,指南推荐手术。年龄小于 50 岁仍然是指南推荐的手术指征。

在监测中,若出现以下特殊的终点事件时也推荐手术,如血钙升高超过正常上限 0.25 mmol/L;骨密度较基线显著降低以及在同一部位 T 值低于 -2.5;脆性骨折的发生;存在肾结石以及肌酐清除率小于 60 ml/min。如果在任一监测部位出现骨密度进行性下降,超过最低有效变化幅度,以及 T 值位于 -2.5 ~ -2.0,可选择手术,但指南对此并未严格限定。

如是血钙正常的 PHPT 患者,需每年监测 1 次血钙和 PTH,每 1~2 年监测 1 次骨密度。随访中,若患者进展为高钙性 PHPT,按指南要求可继续随访,但若出现骨密度降低或骨折、肾结石或钙质沉着等疾病进展,则建议手术。

术前的甲状旁腺显像有助于精确定位和提高手术成功率。最常用的方法是甲状旁腺 MIBI 显像和单光子 CT,超声也是常用的影像诊断。通过三维或四维成像,CT 的敏感性得到显著增加,其使用也更加普遍。手术的创伤性得到进一步关注,通过术中监测 PTH,可以限制手术时间和手术进程,有助减少创伤。在移除所有高功能甲状旁腺组织(如单一腺瘤和增生的腺体)后 10~15 min,PTH 水平可下降 50%,达到正常范围。对于有遗传倾向的 PHPT 患者,手术方式要根据可能存在的遗传性疾病而进行调整,指南建议此时宜由经验丰富的外科医生来操作。

## 5 PHPT 的营养及内科医学管理

尽管该更新的指南似乎更倾向于推荐手术治疗,但无症状 PHPT 患者若不符合手术指征,仍可安全随访一段时间。此时,需内科管理这些患者,每半年到 1 年监测 1 次血钙。骨密度同样需定期监测,但频率应参照各个国家制定的指南。对于 PHPT 的监测频率同样也要基于临床判断,对多数患者而言,每年 1 次骨密度测定较为合适,特殊个体可每两年 1 次。VFA 被推荐用于可能出现亚临床椎体骨折的人群(包括身高变矮、后背疼痛等)。所有未行手术而进行定期随访的患者,均需要补足维生素 D,至少保证体内的 25(OH)D<sub>3</sub> 水平达到 >20 μg/L。一般说来,800~1 000 U 是有效起始剂量。在补充维生素 D 的同时推荐监测血钙和尿钙水平。许多证据表明,维生素 D > 30 μg/L 可以最大程度降低 PTH 水平,故不少学者认为,针对维生素 D 阈值是否更高进行讨论似乎也是合理的。钙剂补充应遵循指南个体化原则的建议,不建议对于 PHPT 患者限制钙剂摄入。

除了上述营养学管理外,亦需要把握药物治疗。值得注意的是,因仍缺乏足够的疗效和安全性长期数据,大多数药物尚未被美国食品药品监督管理局及其他管理机构所批准。在所有的双膦

酸盐中,阿仑膦酸钠是目前的最佳选择,可以显著提高腰椎骨密度,尽管血钙和 PTH 浓度并无改变。西那卡塞可降低血钙浓度至正常范围,但 PTH 仅有轻度降低,骨密度无显著改善。目前,西那卡塞已被批准用于 PHPT,但因联用双膦酸盐和西那卡塞治疗 PHPT 的数据仍然有限,应根据患者的预期目标选择药物。若为增加骨密度,双膦酸盐是首选,如血钙浓度较高,可选择西那卡塞,而如无意于升高骨密度或降低血钙,可不必干预。有限的证据表明雌激素对于 PHPT 患者可以降低骨吸收,对于绝经后妇女可以增加骨密度,但是对于离子钙和 PTH 并没有观察到一致的疗效。对于那些合并更年期综合征不能或不愿接受手术的患者,这可能是一种有效的选择。

## 7 总结

第四次国际研讨会综合 2008 年第三次会议后的证据,制订了无症状 PHPT 的医学管理指南。本次指南有几处突出的亮点:(1)提出了更广泛地评估肾脏和骨骼损害的建议。(2)指出肾脏和骨骼的损害是评估手术必要性的重要依据。(3)为未接受手术的患者制订了更加详细的病情监测策略。(4)明确了手术对于无症状 PHPT 患者属于优选,只要没有医学禁忌,可以适时接受手术。另外,无手术适应证、不能或不愿接受手术治疗的患者可以定期监测,如患者不适合甲状旁腺手术,特殊的药物治疗对于其存在的高钙血症或骨密度下降具有一定价值,但药物干预的获益需要进一步评估。相信本次改进的指南,可帮助内分泌医师和外科医师对于甲状旁腺手术做出明智的选择。

## 参 考 文 献

- [1] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930.
- [2] Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3):3462-3470.

(收稿日期:2015-06-20)