

· 专家论坛 ·

原发性甲状旁腺功能亢进症诊治中的焦点问题

杨帆 李平 朱大龙

南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心
210008

通信作者: 朱大龙, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【摘要】 原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是由甲状旁腺病理性分泌过多甲状旁腺激素 (PTH) 所致的钙磷代谢紊乱性疾病。多数 PHPT 为散发性, 少数的遗传性 PHPT 常常被临床忽略。随着体检的普及, 无症状 PHPT 的发现率显著提高, 但其治疗时机的选择仍存在争议。此外, 对于异位 PHPT 的精确定位是手术治疗的关键。本文就 PHPT 诊治过程中的一些关键问题展开讨论, 为临床提供借鉴。

【关键词】 原发性甲状旁腺功能亢进症; 异位甲状旁腺功能亢进症; 定位

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210924-09072

Focal points in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism Yang Fan, Li Ping, Zhu Dalong. Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Branch of National Clinical Research Centre for Metabolic Diseases, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhu Dalong, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【Abstract】 Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disorder of calcium and phosphorus metabolism caused by excessive parathyroid hormone (PTH) secreted by parathyroid glands. Most PHPTs are sporadic, and a few hereditary PHPTs are often ignored in clinic. With the popularization of physical examination, the discovery rate of asymptomatic PHPT has increased significantly, but the choice of treatment time is still controversial. In addition, the accurate positioning of ectopic PHPT is the key to surgical treatment. This review discusses some key problems in the diagnosis and treatment of PHPT, so as to provide reference for clinical practice.

【Keywords】 Primary hyperparathyroidism; Ectopic hyperparathyroidism; Location

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210924-09072

原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是由一个或多个甲状旁腺病理性产生并分泌过量甲状旁腺激素 (PTH), 导致钙稳态失调, 累及骨骼、泌尿等多个系统的内分泌疾病, 是导致高钙血症最常见的病因。据报道, PHPT 在人群中的发病率约为 0.86%, 女性患病率为男性的 2~4 倍。80%~85% 的 PHPT 为单发的甲状旁腺良性腺瘤, 15%~20% 为多个甲状旁腺腺体增生或腺瘤, 约 1% 为甲状旁腺癌^[1]。

除散发性 PHPT 外, 5%~10% 的 PHPT 以家族遗传的形式发病^[2], 与多种遗传疾病或综合征密切相关, 因此, 熟知相关遗传性疾病的临床特点和详细了解患者的家族史对该病的诊治至关重要。大多数病例在明确诊断并行手术治疗后可完全治愈, 但少数病例在诊疗中仍然存在困难, 如无症状 PHPT 手术

时机的选择、异位 PHPT 的定位等。本文将重点对 PHPT 诊治过程中的难点和相关进展进行概述。

1 无症状 PHPT 的诊治

在多数发达国家, 无症状 PHPT 已成为 PHPT 最常见的类型。而在筛查不足的地区, 则多为有症状 PHPT^[3]。在我国, 仍以有症状 PHPT 为主, 近年来随着生化筛查和超声检查的普及, 越来越多的无症状或轻症 PHPT 患者得以早期诊断。Sun 等^[4]回顾了 2005—2016 年上海交通大学附属第六人民医院诊治的 260 例 PHPT 病例, 发现 27.9% 为无症状 PHPT, 且随着时间推移, 有症状 PHPT 病例增加了 2.5 倍, 而无症状者增加了 3 倍。目前国内指南一致推荐所有有症状的患者 (肾脏或骨骼表现) 都有明确的手术指征, 然而对于无症状 PHPT 患者的

筛查、管理和随访仍然存在争议。

无症状 PHPT 的诊断包括血清钙和 PTH 水平升高[多数血钙仅轻度升高,通常不超过正常上限 0.25 mmol/L。血清 PTH 水平通常不超过正常上限的 1.5~2 倍,甚至在正常范围内],肾功能正常,25-羟维生素 D 水平不足或缺乏,1,25-二羟维生素 D 水平升高,同时缺乏与疾病相关的典型症状。迄今,国际上已经发布了多项无症状 PHPT 的诊治指南。最新的 2014 年指南^[5]建议对于无症状 PHPT 的评估中除测定常规生化指标及 PTH、25-羟维生素 D₃ 外,需对肾结石或肾钙质沉着症进行影像学检查,对腰椎、髌部和桡骨远端 1/3 进行双能 X 线吸收法骨密度检测,并测量 24 h 尿钙和肌酐,以明确有无相关并发症。其中,桡骨远端 1/3 骨密度检查能使 PHPT 患者骨质疏松的检出率提高 11%,可发现早期的皮质骨为主的骨量减少。外周高分辨率定量 CT、骨小梁评分和骨转化标记物等均可作为备选辅助检查。

无症状 PHPT 患者的手术治疗一直都存在争议。一项长达 15 年的前瞻性研究发现,约 1/3 无症状 PHPT 患者随访中会出现更多的特征性临床表现^[6]。也有研究显示,手术治疗会改善患者的生活质量和预后^[7]。然而,一项荟萃分析结果发现,无症状 PHPT 患者行甲状旁腺切除术虽然可降低血钙并增加骨密度,但未发现手术治疗相对于保守治疗在降低骨折风险、肾结石发生风险和改善生活质量方面的优势^[8]。

2014 年新版的指南中进一步强调了手术的必要性,建议以下情况推荐手术治疗:(1)血钙升高超过正常上限 0.25 mmol/L。(2)骨密度较基线进行性下降、T 值小于 -2.5 或发生脆性骨折。(3)存在含钙肾结石、高尿钙(>400 mg/d)以及肌酐清除率小于 60 ml/min。(4)年龄小于 50 岁^[5]。骨骼和肾脏受累情况作为手术的主要依据,需要在诊治和随访过程中更详细、广泛的评估。对不符合手术指征者需要密切随访。对于血钙正常的 PHPT 患者,需每年监测血钙和 PTH,每 1~2 年监测骨密度。若随访中出现钙质沉着或肾结石、骨密度进行性下降或骨折等建议手术治疗。对于无法接受或拒绝接受手术的 PHPT 患者,可选择药物治疗。

2 遗传/家族性原发性甲状旁腺功能亢进症

5%~10% PHPT 以遗传形式发病,包括多发内分泌肿瘤(MEN)1 型、2A 型和 4 型、甲状旁腺功能

亢进症-颌骨肿瘤综合征(HPT-JT)、家族性孤立性原发性甲状旁腺功能亢进症(FIHP)、家族性低尿钙性高钙血症(FHH)和新生儿重症甲状旁腺功能亢进症(NSHPT)^[9]。与散发性 PHPT 不同,遗传性 PHPT 常合并其他腺体或器官病变,治疗原则也有其特殊性。随访中需注意对患者及家族成员的相关肿瘤的筛查。

2.1 MEN MEN 为常染色体显性遗传病,MEN1、MEN2A 和 MEN4 均可表现为 PHPT。与散发性 PHPT 相比,MEN 相关 PHPT 发病年龄更早,临床症状相对较隐匿,常累及多个甚至 4 个甲状旁腺,其手术指征与散发性病例相同,但手术方式有所不同。

约 70% 的遗传性 PHPT 是 MEN1 相关 PHPT,PHPT 也是 MEN1 发病率最高的临床表现。MEN1 致病基因为 *MEN1*,可编码 *menin* 蛋白^[10]。MEN1 患者还可伴有胰腺内分泌肿瘤(30%~70%),垂体腺瘤(30%~40%),肾上腺、胸腺、肺和胃神经内分泌肿瘤以及脂肪瘤、血管纤维瘤、脑膜瘤等。MEN1 相关 PHPT 因累及多个腺体,不建议微创手术,目前多推荐甲状旁腺全切术联合自体甲状旁腺移植(原位或前臂),或双侧颈部探查联合甲状旁腺次全切除术(至少切除 3.5 个甲状旁腺),推荐同时切除胸腺。MEN2A 相关 PHPT 在 MEN2A 中的发病率为 20%~30%,致病基因为 *RET*,该类型患者更常出现甲状腺髓样癌(90%)、嗜铬细胞瘤(50%)。MEN2A 相关 PHPT 多建议行甲状旁腺次全切除术。MEN4 致病基因为 *CDKN1B*,可表现为甲状旁腺腺瘤、垂体瘤、生殖器官肿瘤、肾上腺及肾脏肿瘤。该类型相对罕见,仍需进一步探索。

2.2 HPT-JT HPT-JT 综合征的致病基因为 *CDC73*,是一种常染色体显性遗传病。PHPT 是 HPT-JT 的主要临床表现,与其他以遗传性 PHPT 常表现为多腺体受累不同,HPT-JT 患者 80% 为单个腺体受累,且 20% 为甲状旁腺癌。约 1/3 的患者可出现颌骨肿瘤,部分可合并良性或恶性子宫及肾脏病变^[11]。PHPT 患者手术是首选治疗方法,但手术范围仍存在争议。目前多建议术前精确定位后对累及单个腺体者行单个腺体局灶性切除,定位不明确者可行甲状旁腺次全切除术,如考虑为恶性,则按甲状旁腺癌的治疗原则进行根治手术。

2.3 FHH 及 NSHPT FHH 为常染色体显性遗传,在 PHPT 中发病率约为 2%。目前 FHH 报道了 3 种亚型,致病基因为钙敏感受体(*CaSR*)、*GNA11* 和衔

接蛋白 2 (*AP2S1*)。FHH 的特征为 PTH 正常或轻度升高,出生后持续的轻度或无症状高钙血症,低尿钙排泄量是 FHH 最主要的线索,此外,患者常伴有血镁升高、血磷正常,尿钙/尿肌酐清除比 (UCCR) 小于 0.01。患者甲状旁腺组织多数为轻度增生,导致定位检查常为阴性。由于 FHH 通常表现为良性病程,与一般 PHPT 治疗原则不同,多数 FHH 患者不需要治疗。如出现明显症状或复发性胰腺炎可应用拟钙剂。血钙难以控制者,推荐甲状旁腺次全切除术,但注意术后仍有持续高血钙的风险。

NSHPT 是 FHH 的极重型,病死率高,表现为出生后 1 周内 PTH 显著升高并发生高钙危象,可伴有肋骨骨折、肌张力减退、呼吸困难等^[12],需及时行甲状旁腺全切术。

2.4 FIHP FIHP 为常染色体显性遗传病,其致病基因包括 *MEN1*、*CaSR*、*CDC73* 及 *GCM2*,目前认为 FIHP 并非是一种独立的疾病,可能是其他遗传性 PHPT 的一种表现形式^[13]。诊断 FIHP 需除外其他遗传性综合征可能伴有的内分泌肿瘤,甲状旁腺病理结果支持且至少 1 名一级亲属诊断为 PHPT。FIHP 患者手术方式的选择主要依据基因检测的结果,如 *MEN1* 突变者建议行甲状旁腺次全切除术, *CDC73* 突变者因甲状旁腺瘤的发病率高,建议术中探查所有甲状旁腺^[9]。

3 异位 PHPT 的定位诊断

由于甲状旁腺胚胎发育迁徙途径较长,其位置可变异为从下颌角到心包的范围,给 PHPT 的定位带来困难。据报道,PHPT 中异位甲状旁腺功能亢进症 (ectopic hyperparathyroidism, EHPT) 的发生率为 4.2%~22%^[14],且 70.6% 为甲状腺内异位甲状旁腺 (ectopic intrathyroid parathyroid gland),临床及影像医生对其了解较少,极易误诊。术前精确的定位对 EHPT 的手术时间、安全性及疗效至关重要,但各种影像学定位方法对 EHPT 的诊断阳性率较正常部位的病变有所下降。

3.1 传统方法 目前最常用的定位方法是颈部超声及 ⁹⁹Tc^m-甲氧基异丁基异腈 (methoxyisobutylisonitrile, MIBI) 显像。颈部超声最简单经济,但其准确性依赖于操作者的经验,且易受肺内气体和骨性结构的影响,对纵隔较低处、咽后等深部异位病灶的灵敏度不足 50%,也极易漏诊或误诊甲状腺内异位甲状旁腺。⁹⁹Tc^m-MIBI 双时相显像为功能显像,受解剖位置影响较小,但对活性较低、病灶较小及位置较深

的咽后异位病灶以及增生性病变结果易呈假阴性,其定位诊断的灵敏度为 26.4%~89%^[15]。该方法仅提供病灶的平面信息,无法达到精准定位。而 ⁹⁹Tc^m-MIBI 单光子发射计算机断层成像 (SPECT)/CT 显像利用功能显像联合 SPECT 和 CT 断层,提供放射性浓聚灶的形态、密度、位置及与其他组织的毗邻关系,弥补了平面显像的不足,显著提高诊断的灵敏度,为手术提供更为准确的定位。

除上述方法外,传统定位方法还包括 CT 及 MRI。传统 CT 因扫描层厚的限制,对直径较小的病变敏感度降低,因此较少采用传统 CT 检查。MRI 对发现异位或较小病灶更有优势,无辐射,但价格较昂贵,不作为常规检查。

3.2 技术 近年来,随着影像技术的发展,多种新的检测方法被用于 PHPT 的定位。

3.2.1 动态对比增强四维 CT (four-dimensional computed tomography, 4D-CT) 成像 通过延长 CT 血管造影时间,利用甲状旁腺和周围组织强化期和洗涤期的差异来定位,可提供更加精细的解剖信息。4D-CT 定位 EHPT 病灶灵敏度达 86.1%,优于 ⁹⁹Tc^m-MIBI 和颈部超声,特别是对于较隐匿的深部病灶,如纵隔、咽后、椎前病灶以及多腺体增生性 EHPT 病变的检测均有明显优势^[16]。主要缺点是辐射剂量约 27 mSv,过多的辐射暴露有增加肿瘤的潜在风险^[17]。

3.2.2 高时空分辨率 4D 动态增强磁共振成像 (4D-dynamic contrast-enhanced MR imaging) 对于单腺体病变和多腺体病变的正确定位率分别为 92%、74%,尤其适用于有辐射禁忌的患者^[18]。

3.2.3 双能 CT (DE-CT) 通过机体对 X 线光子束的吸收不同来区分不同的物质,来明确有无异位病灶,但可能形成图像伪影从而降低其准确性。

3.2.4 正电子发射计算机断层显像 (PET)/CT 与 SPECT 相比, PET/CT 的空间分辨率及病变-背景对比度更高,放射性核素剂量更少,可反映甲状旁腺的代谢情况。近年来多种示踪剂在不断展开研究,目前主要有 ¹⁸氟-氟脱氧葡萄糖 PET/CT (¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT, 灵敏度 92%~93.7%)、¹¹碳-蛋氨酸 PET/CT (¹¹C-methionine PET/CT, ¹¹C-MET PET/CT, 对甲状旁腺腺瘤灵敏度为 92%, 对增生的灵敏度仅为 68%)、¹¹碳-胆碱 PET/CT (¹¹C-choline PET/CT)、¹⁸氟-氟代甲基胆碱 PET/CT (¹⁸F-fluorocholine PET/CT, ¹⁸F-FCH PET/CT)^[19]。

3.2.5 ^{123}I 和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MIBI 减影技术 ^{123}I 仅能使甲状腺显影,而 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MIBI 可以使高功能的甲状旁腺和甲状腺同时显影, ^{123}I 和 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MIBI 减影技术可使高功能的甲状旁腺显影,灵敏度约 82%,缺点是无法精确定位。

3.2.6 甲状旁腺自体荧光近红外成像技术 一项前瞻性研究发现该方法可在术中实时识别和定位甲状旁腺,且无须注射造影剂,可能具有良好的应用前景^[20]。

3.3 有创检查 对于影像学定位失败者,一些有创检查可帮助定位。

3.3.1 超声引导下甲状旁腺穿刺 可获得组织用于病理学检查,同时抽吸液测 PTH 有助于判断病灶是否为甲状旁腺来源,适用于术前检查定位不明确和再次手术的患者。

3.3.2 选择性甲状腺静脉采血 利用甲状腺的不同静脉中 PTH 水平的差异来定位,该方法特异性强,但为有创性检查,主要用于影像学定位困难时。

3.3.3 术中局部静脉血甲状旁腺激素(IOLVPTH)测定 术中显露双侧颈内静脉后,紧靠颈静脉角上方抽取颈内静脉血测定 PTH。有学者发现,该方法定位甲状腺内、颈动脉鞘内病灶灵敏度可达 100%,使微创靶向探查成为可能,已被用于术中确认是否完全切除高分泌组织^[21]。

3.3.4 选择性甲状腺动脉造影 术前静脉滴注亚甲蓝使甲状旁腺腺体染色,灵敏度达 50%~70%,但可导致皮肤并发症甚至脊髓损伤,临床上很少应用。

3.3.5 碳纳米粒子 由于其特定的粒径可分布在淋巴管和毛细血管中,手术时注射碳纳米粒子可以使甲状腺和淋巴结黑染,而甲状旁腺不被染色,因此可用于区分甲状旁腺与邻近组织。但需注意注射碳纳米粒子时要尽量精确,避免外渗。

3.3.6 吲哚菁绿荧光血管造影 DeLong 等^[22] 对 18 例 $^{99\text{Tc}^{\text{m}}}$ -MIBI 阴性的 PHPT 患者进行吲哚菁绿荧光血管造影后均发现发出绿色荧光的腺瘤,且吲哚菁绿安全性高、价格低,因此,该方法可帮助外科医生在术中以最小的风险快速识别甲状旁腺腺瘤,具有良好的应用前景。

4 小结

健康体检的普及使 PHPT 的临床检出率和无症状 PHPT 患者比例逐渐增加。迄今尚缺乏治疗无症状 PHPT 的高质量随机临床研究证据,对于无症状 PHPT 的治疗决策应综合考虑患者的预期寿命、临床

医师的经验、手术治疗的潜在获益和并发症发生的风险。对于无法手术的 PHPT 患者,应积极使用相关药物控制高钙血症、减轻相关并发症。PHPT 也可以是多种遗传性疾病/综合征的主要临床表现,充分了解其临床特征并详细询问家族史是诊治遗传性 PHPT 的关键,避免漏诊、误诊。EHPT 的定位诊断仍是目前诊治的难点,建议内分泌科、甲状腺外科、核医学科、影像科建立紧密的多学科合作,利用多种影像技术对病变进行定位诊断,以制定精确手术方案,减少再手术率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism [J]. Lancet, 2018, 391 (10116): 168-178. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
- [2] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (2): 115-125. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104.
- [3] Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32 (6): 837-845. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.009.
- [4] Sun B, Guo B, Wu B, et al. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016 [J]. Osteoporos Int, 2018, 29 (3): 635-642. DOI: 10.1007/s00198-017-4322-7.
- [5] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (10): 3561-3569. DOI: 10.1210/jc.2014-1413.
- [6] 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 (9): 3462-3470. DOI: 10.1210/jc.2007-1215.
- [7] Vadhwa B, Currow C, Bowers D, et al. Impact on quality of life after parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism [J]. J Surg Res, 2021, 261: 139-145. DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.023.
- [8] Anagnostis P, Vaitis K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44 (6): 1127-1137. DOI: 10.1007/s40618-020-01447-7.
- [9] Cetani F, Saponaro F, Borsari S, et al. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism [J]. Front Horm Res, 2019, 51: 40-51. DOI: 10.1159/000491037.

(下转第 561 页)

- 研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(6): 381-385. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2018. 06. 005.
- [13] Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer; a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(8): 582-590. DOI: 10. 7326/0003-4819-156-8-201204170-00397.
- [14] Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the management of papillary microcarcinoma of the thyroid[J]. *Thyroid*, 2018, 28(1): 23-31. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0227.
- [15] Rozenbaum A, Buffet C, Bigorgne C, et al. Outcomes of active surveillance of EU-TIRADS 5 thyroid nodules[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(5): 677-686. DOI: 10. 1530/EJE-20-1481.
- [16] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 405-411. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2016. 10. 001.
- [17] Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2001, 11(5): 457-469. DOI: 10. 1089/105072501300176417.
- [18] Carlé A, Kreibjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(4): 465-479. DOI: 10. 1016/j. beem. 2014. 01. 001.
- [19] Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, et al. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination; a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): 2786-2795. DOI: 10. 1210/jc. 2011-0356.
- [20] Cléro É, Doyon F, Chungue V, et al. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study[J]. *Thyroid*, 2012, 22(4): 422-429. DOI: 10. 1089/thy. 2011. 0173.
- [21] 中华医学会地方病学分会, 中国营养学会, 中华医学会内分泌学分会. 中国居民补碘指南[EB/OL]. 2018. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/05/20180515144010634.pdf>.

(收稿日期: 2021-07-27)

(上接第 556 页)

- [10] Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Ríos A, et al. Primary hyperparathyroidism associated with MEN 1: experience in 71 cases[J]. *Cir Esp (Engl Ed)*, 2018, 96(10): 627-633. DOI: 10. 1016/j. ciresp. 2018. 06. 014.
- [11] Torresan F, Iacobone M. Clinical features, treatment, and surveillance of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: an up-to-date and review of the literature[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 1761030. DOI: 10. 1155/2019/1761030.
- [12] Marx SJ, Sinaii N. Neonatal severe hyperparathyroidism: novel insights from calcium, PTH, and the CASR gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): 1061-1078. DOI: 10. 1210/clinem/dgz233.
- [13] Marx SJ. New concepts about familial isolated hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9): 4058-4066. DOI: 10. 1210/jc. 2018-02789.
- [14] Liu X, Sun L, Shao M, et al. Primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma in an adolescent: a case report and review of the literature[J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 38-42. DOI: 10. 1007/s12020-019-01875-3.
- [15] Andrade JS, Mangussi-Gomes JP, Rocha LA, et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(1): 29-34. DOI: 10. 5935/1808-8694. 20140008.
- [16] Broome DT, Naples R, Bailey R, et al. Use of preoperative imaging in primary hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1): e328-e337. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa779.
- [17] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 115-125. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 104.
- [18] Becker JL, Patel V, Johnson KJ, et al. 4D-dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative localization in patients with primary hyperparathyroidism[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(3): 522-528. DOI: 10. 3174/ajnr. A6482.
- [19] Cuderman A, Senica K, Rep S, et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in primary hyperparathyroidism: superior diagnostic performance to conventional scintigraphic imaging for localization of hyperfunctioning parathyroid glands[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 577-583. DOI: 10. 2967/jnumed. 119. 229914.
- [20] Squires MH, Jarvis R, Shirley LA, et al. Intraoperative parathyroid autofluorescence detection in patients with primary hyperparathyroidism[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(4): 1142-1148. DOI: 10. 1245/s10434-019-07161-w.
- [21] Bhangu JS, Riss P. The role of intraoperative parathyroid hormone (IOPH) determination for identification and surgical strategy of sporadic multiglandular disease in primary hyperparathyroidism (pHPT)[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(5): 101310. DOI: 10. 1016/j. beem. 2019. 101310.
- [22] DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, et al. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2018, 163(2): 388-392. DOI: 10. 1016/j. surg. 2017. 08. 018.

(收稿日期: 2021-09-24)