

临床研究

· 综述 ·

超声引导下热消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症
的现状和展望倪文婧¹ 徐书杭¹ 王建华² 刘超¹¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²南京中医药大学附属中西医结合医院甲乳外科 210028

通信作者:徐书杭, shuhangxu@163.com

【摘要】 原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)的治疗除了传统的手术和药物之外,以微波消融、射频消融为主的热消融技术用于治疗 PHPT 的报道越来越多。现有研究表明,热消融可以显著降低 PHPT 患者甲状旁腺激素和血钙水平。同时,热消融治疗 PHPT 具有良好的安全性,少数患者出现的微小并发症,均可自行缓解。受限于临床研究的质量和数量,目前对 PHPT 热消融的适应证、术中管理、术后随访和疗效评价仍无统一认识。未来仍需要开展设计严谨、样本量较大的临床试验,以进一步评估热消融治疗 PHPT 的有效性和安全性,以提高 PHPT 治疗的管理质量。

【关键词】 原发性甲状旁腺功能亢进症;热消融;微波消融

基金项目:江苏省重点研发计划(BE2020726);江苏省卫生健康委医学科研项目(M2020102);2021 年中华国际医学交流基金会甲状腺中青年医生研究项目(BQE-JZX-202115)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201223-12075

Current status and prospects of ultrasound-guided thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism Ni Wenjing¹, Xu Shuhang¹, Wang Jianhua², Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 Apart from surgery and medication as traditional therapies for primary hyperparathyroidism(PHPT), emerging studies focused on thermal ablation to treat PHPT, especially microwave ablation and radiofrequency ablation. Currently, clinical researches have proved that levels of parathyroid hormone and serum calcium significantly dived after PHPT patients received thermal ablation compared with those before treatment. Besides, the safety of thermal ablation has been clarified. A small number of patients developed minor complications that could be spontaneously relieved with time. However, limited by the quality and quantity of clinical studies, there is no consensus on the indications, peri-ablative management, post-ablative follow-up and efficacy assessment of thermal ablation in the treatment of PHPT. In the future, clinical trials with refined design and larger sample size are still needed to further evaluate the effectiveness and safety of thermal ablation for PHPT in order to improve the management quality of PHPT.

【Keywords】 Primary hyperparathyroidism; Thermal ablation; Microwave ablation

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Program(B22020726); Scientific Research Project of Jiangsu Health Committee(M2020102); Research Project of Young and Middle-aged Thyroid Doctors by China International Medical Exchange Foundation in 2021(BQE-JZX-202115)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201223-12075

原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)是指甲状旁腺组织原发病变导致甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌过多,进而引起的一组临床症候群,以高血钙、高 PTH 为典型表现,肾脏和骨骼是主要受损靶器官。当前,甲状旁腺切除术是 PHPT 的根治性手段。不符合手术指征或拒绝手术的患者,可选择药物治疗。但目前没有药物可在持久维持血钙与 PTH 正常的同时,降低骨折、肾结石等并发症风险^[1]。因此,寻找治疗 PHPT 的新方法已成必然。

热消融是近年来快速发展的一项微创技术,主要包括微波消融(microwave ablation, MWA)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、激光消融(laser ablation, LA)和高能聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)。国内外已有学者将热消融用于 PHPT 治疗(表 1),证实其具有一定的临床价值。笔者就热消融治疗 PHPT 的现状进行总结分析,反思临床实践中遇到的问题,总结相关经验,以期进一步推动 PHPT 的合理治疗。

1 消融原理

MWA 通过极性分子在微波电场中不断运动,

将组织加热至高温后,破坏病灶。RFA 依靠摩擦加热点极附近的组织,引起组织凝固性坏死。二者均采用移动消融技术。采用固定消融技术的 LA,通过激光输出的能量杀死组织。HIFU 是目前唯一无创的消融技术。通过汇聚高强度的超声波产生热能,杀死细胞。

2 适应证与禁忌证

目前,国际上并无公认的热消融治疗 PHPT 的适应证和禁忌证。我国相关的专家共识制定的指征也与手术相近^[2]。不同的是,专家共识中没有对无症状 PHPT 患者接受热消融的年龄做出限制,并强调术前需通过核素联合超声,或超声联合超声造影确认病灶,并经超声评估有安全进针入路。对于术前有明确病理诊断,或无病理诊断但有典型良性 PHPT 病灶影像学特征的患者,可接受热消融。

禁忌证包括有明显恶性征象,如病灶直径 > 3 cm,生长速度快,被膜不光滑,边缘浸润,周围异常肿大淋巴结等。恶性影像学特征为相对禁忌证^[2]。

3 临床评价

3.1 有效性

3.1.1 MWA MWA 治疗 PHPT 具有良好的临床

表 1 2010—2022 年热消融治疗 PHPT 研究汇总

| 年份 (年) | 作者 | 热消融 类型 | 平均热量 | 消融时间 (min) | 随访时间 (月) | 治疗成功率(%) (成功数/治疗总数) |
|-----------|---------------------------|-----------|--------------------|------------------------------|------------------|------------------------|
| 2010 | Kovatcheva ^[3] | HIFU | (14.5 ± 4.4) kJ | 24 ± 8(1st); 57 ± 23(2nd) | 12 | 50.0(2/4) |
| 2011 | Ambrosini ^[4] | HIFU | 26.35 kJ | 40 | 12 | 50.0(2/4) |
| 2012 | Andrioli ^[5] | LA | (2.067 ± 1.440) kJ | — | 平均 54 ± 34 | 0.0(0/6) |
| 2014 | Kovatcheva ^[6] | HIFU | (15.2 ± 7.7) kJ | — | 12 | 23.0(3/13) |
| 2014 | 章建全 ^[7] | MWA + RFA | — | 2.89 ± 0.76 | 平均 12 | 90.0(27/30) |
| 2015 | Jiang ^[8] | LA | (1.739 ± 0.394) kJ | 9.66 ± 2.19 | 平均 13.19 ± 0.98 | 81.0(17/81) |
| 2016 | Liu ^[9] | MWA | 40 W | 26.75 ± 6.02 | 平均为 32.8 ± 17.9 | 86.7(13/15) |
| 2018 | 韩茜 ^[10] | MWA | 20 ~ 25 W | 22.0 ± 6.3 | 平均 24 | 88.9(8/9) |
| 2018 | Wolf ^[11] | RFA | 9 ~ 40 W | — | 术后即刻 | 55.6(5/9) |
| 2019 | Fan ^[12] | MWA | (35.68 ± 3.55) W | 2.15 ± 2.04 | 平均为 12.55 ± 5.21 | 86.4(19/22) |
| 2019 | Liu ^[13] | MWA | 20 ~ 30 W | 22.0 ± 6.3 | 平均 6 | 82.1(23/28) |
| 2020 | Wei ^[14] | MWA | 30 W | 中位 2.83 | 中位 13.6 | 89.4(42/47) |
| 2020 | Appelbaum ^[15] | LA | (3.533 ± 1.893) kJ | 10.2 ± 1.2 | 24 | 91.7(11/12) |
| 2020 | 施倩 ^[16] | LA | (5.388 ± 1.004) kJ | 29.90 ± 5.58 | 12 | 100.0(3/3) |
| 2020 | Ha ^[17] | RFA | — | 3.7 ± 3.4 | 13.6 ± 18.7 | 63.6(7/11) |
| 2021 | Wu ^[18] | MWA | 35 W | 2.040 ± 1.791 | 24 | 62.5(5/8) |
| 2021 | Ni ^[19] | MWA | 30 W | 中位 1.2 | 中位 6 | 63.6(7/11) |
| 2022 | Zhou ^[20] | MWA | 41.5 W | 3.64 ± 0.63 | 中位 11.6 | 95.0(38/40) |
| 2022 | Liu ^[21] | MWA | 20 ~ 30 W | — | 中位 18 | 81.3(61/75) |
| 2022 | Peng ^[22] | RFA | 30 ~ 45 W | — | 12 | 98.0(50/51) |
| 2022 | Zhang ^[23] | MWA | (29.08 ± 1.96) W | 3.04 ± 1.68 | 6 | 100.0(35/35) |
| 2022 | Ebrahimik ^[24] | RFA | 6 ~ 12 W | 平均 14 | 12 | — |
| 共计 | | | | | | 73.5(378/514) |

注:未纳入报道 1 ~ 2 例的个案研究;PHPT:原发性甲状旁腺功能亢进症;MWA:微波消融;RFA:射频消融;LA:激光消融;HIFU:高能聚焦超声;1st:第一次消融;2nd:第二次消融;—:未提及

疗效。我国研究发现, MWA 术后 2 h PTH 和血钙可分别较基线水平下降 64.2% 和 71.6%, 术后 1、3、6 个月, PTH 及钙磷代谢恢复正常的比例不断增高^[14]。同时, MWA 术后病灶体积缩小率较为可观, 可达 79.8% ~ 100%^[14]。当前, MWA 是 PHPT 热消融治疗中应用最多的类型, 成功率达 81.3% ~ 100.0%^[9-10, 12-14, 20-21, 23]。少数研究成功率偏低, 仅 62.5% ~ 63.6%^[18-19]。

Liu 等^[13]比较 MWA 与手术治疗 PHPT 的差异。在 6 个月的随访比较期内, MWA 与手术的治愈率分别为 82.1% 和 89.3%, 无显著差异。相比于手术, 接受 MWA 的患者在消融术后 1 d、3 d、1 个月和 3 个月的 PTH 降幅明显更大。并且, 只需局麻的 MWA 所耗时间明显更短, 失血量较少, 平均切口长度较短^[13], 患者的心理负担较小、身体机能恢复较快, 颈部外观上的美容效果良好。因此, MWA 可能是未来 PHPT 患者的一线选择之一。

3.1.2 RFA 中国和德国前期均通过 RFA 治疗少数 PHPT 患者, 证实治疗有效性^[7, 11]。早期研究显示, RFA 治疗成功率仅为 55.6%、63.6%^[11, 17]。来自中国的最新研究, 纳入 51 例 PHPT 患者, 随访 1 年后的成功率已达 98.0%^[22]。总体而言, RFA 治疗 PHPT 的临床研究相对有限。

3.1.3 LA 2010 年, Andrioli 等^[5]采用 LA 治疗的 6 例 PHPT 均未成功。此后, 来自中国和以色列的研究共成功治疗 31 例, 成功率 81.0% ~ 100.0%^[8, 15-16]。LA 所需平均消融时间更长, 部分患者需行多次 LA 后才可获得缓解或治愈。这可能限制了 LA 在 PHPT 治疗中的临床应用。

3.1.4 HIFU 2014 年, Kovatcheva 等^[6]尝试 HIFU 治疗 13 例 PHPT 患者, 但成功率仅 23.0%。HIFU 疗效弱于其他 3 类侵入性热消融, 可能因为声波在穿过气体或骨等界面时, 被散射或吸收, 或 HIFU 的定位不如介入性热消融精准, 导致治疗不彻底。

3.2 临床安全性 热消融治疗 PHPT 的总体安全性良好。一项荟萃分析显示, 一过性的发声无力或声音嘶哑是最常见的并发症^[25]。这可能是由于生理盐水隔离带对声带的局部压迫, 或是消融产生的热量对喉返神经造成的短暂影响。该症状一般无须干预, 大多可在消融术后自行缓解或消失。其他术中微小并发症包括针道出血^[12]和短暂的颈部疼痛^[8]等。目前, 尚无创口感染、颈部其他重要组织器官损伤、永久性甲状旁腺功能减退症等严重并发症报道。

4 实践中的困惑和展望

目前, 热消融治疗 PHPT 仅在全球部分国家和

地区得到有限的临床应用, 仍有不少实践中的困惑值得探讨。

首先, 无症状 PHPT 是否需要接受热消融治疗存在争议。随着生化与影像学检查的不断进步, 临床上无症状 PHPT 患者增多。第四届国际研讨会主张, 若无症状 PHPT 患者未达手术指征或拒绝手术治疗, 可监测随访^[26]。但随访观察未必能及时识别 PHPT 对靶器官的损害。Wu 等^[18]对经 MWA 治疗后的 PHPT 患者复查骨密度, 发现 MWA 后 1 年和 2 年腰椎及股骨颈的骨密度有显著增加。笔者对 PHPT 患者进行 MWA 治疗后发现, 异常升高的骨转换标志物术后显著降低^[19]。未来, 热消融或可是无症状或 PHPT 轻症患者防止骨骼靶器官损害的治疗选择。

其次, 如何评价热消融的疗效。少数患者在热消融后 1 ~ 3 个月^[7, 12], 在血钙正常、影像学上未出现残余病灶的情况下, 仅血清 PTH 出现轻微“反跳”, 即所谓正常血钙的高 PTH (normocalcemic parathorome elevation, NPE)。该现象早在 PHPT 患者接受手术的随访中被观察到, 有 11% ~ 44% 的 PHPT 患者在手术成功后出现 NPE^[27-28]。现有研究认为, 与 NPE 相关的危险因素主要是治疗前较高的 PTH^[22, 28]和较低的维生素 D (vitamin D, VD) 水平^[27]。PTH 升高可能是机体在治疗后为恢复正常的钙稳态做出适应性的代偿改变, 或存在外周 PTH 抵抗^[28], 或由于甲状旁腺细胞上的钙敏感受体被激活后, 诱导 PTH 分泌和释放。目前尚无研究发现手术后 NPE 与 PHPT 复发存在相关性^[28]。但这一现象是否同样存在于热消融治疗术后, 以及可否预测 PHPT 复发, 暂无定论。

最后, 应注重对 PHPT 患者 VD 营养状况的评估和管理。PHPT 患者更易出现 VD 不足或缺乏^[1], 原因可能包括: (1) 高水平的 PTH 激活肾脏 1- α -羟化酶, 致使 25(OH)D 向 1, 25(OH)₂D₃ 的转化增多。(2) 肝脏灭活能力增强导致 25(OH)D 的半衰期缩短。(3) 长期 VD 缺乏进一步刺激甲状旁腺增生和腺瘤性质的改变^[3]。因此, 应注意评估 PHPT 患者治疗前后的 VD 水平, 对缺乏或不足者及时补充 VD 可有效促进 PTH 水平恢复正常。

5 小结

受热消融技术原理、操作者的水平、研究纳入的人群不同等影响, 4 种热消融类型在开展 PHPT 治疗的病例数量和成功率上有所差异。但十余年来临床研究和实践探索已表明, 超声引导下热消融治疗 PHPT 具有良好的有效性和安全性。这为 PHPT 患

者,特别是轻症或无症状但存在潜在靶器官损害风险、无法接受手术的 PHPT 患者提供新的治疗选择。临床医师需注意加强对消融术后患者的随访与管理,在监测 PTH 及钙磷水平等同时,定期评估骨骼、肾脏靶器官情况。在未来,仍需开展更多超声引导下热消融治疗 PHPT 的前瞻性临床研究,为规范相关的诊治流程提供更多临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (2): 115-125. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 104.
- [2] 白求恩精神研究会内分泌和糖尿病学会介入内分泌专业委员会(学组),中国健康促进基金会骨代谢疾病防治专项基金管委会.原发性甲状旁腺功能亢进热消融治疗专家共识(2021版)[J].中日友好医院学报,2021,35(5):259-264. DOI:10.3969/j.issn.1001-0025.2021.05.001.
- [3] Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, et al. High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195 (4): 830-835. DOI: 10. 2214/AJR. 09. 3932.
- [4] Ambrosini CE, Cianferotti L, Picone A, et al. High-intensity focused ultrasound as an alternative to the surgical approach in primary hyperparathyroidism: a preliminary experience [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34 (9): 655-659. DOI: 10. 1007/BF03345404.
- [5] Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, et al. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives [J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199 (5): 1164-1168. DOI: 10. 2214/AJR. 11. 8442.
- [6] Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J, et al. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism [J]. Eur Radiol, 2014, 24 (9): 2052-2058. DOI: 10. 1007/s00330-014-3252-4.
- [7] 章建全. 甲状旁腺功能性结节的超声诊断与经皮热消融治疗 [D]. 上海: 第二军医大学, 2014. DOI: 10. 7666/d. D586165.
- [8] Jiang T, Chen F, Zhou X, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation with contrast-enhanced ultrasonography for hyperfunctioning parathyroid adenoma: a preliminary case series [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 673604. DOI: 10. 1155/2015/673604.
- [9] Liu C, Wu B, Huang P, et al. US-guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: feasibility and safety study [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27 (6): 867-875. DOI: 10. 1016/j. jvir. 2016. 02. 013.
- [10] 韩茜. 热消融与手术治疗原发性甲状旁腺功能亢进症的临床疗效对比分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [11] Korkusuz H, Wolf T, Grunwald F. Feasibility of bipolar radiofrequency ablation in patients with parathyroid adenoma: a first evaluation [J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34 (5): 639-643. DOI: 10. 1080/02656736. 2018. 1453552.
- [12] Fan BQ, He XW, Chen HH, et al. US-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism: a safety and efficacy study [J]. Eur Radiol, 2019, 29 (10): 5607-5616. DOI: 10. 1007/s00330-019-06078-y.
- [13] Liu F, Yu X, Liu Z, et al. Comparison of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism [J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36 (1): 835-840. DOI: 10. 1080/02656736. 2019. 1645365.
- [14] Wei Y, Peng L, Li Y, et al. Clinical study on safety and efficacy of microwave ablation for primary hyperparathyroidism [J]. Korean J Radiol, 2020, 21 (5): 572-581. DOI: 10. 3348/kjr. 2019. 0593.
- [15] Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T, et al. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas [J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37 (1): 366-372. DOI: 10. 1080/02656736. 2020. 1750712.
- [16] 施倩, 孙永康, 唐胜飞, 等. 超声引导下经皮激光消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症 [J]. 肿瘤影像学, 2020, 29 (4): 370-374. DOI: 10. 19732/j. cnki. 2096-6210. 2020. 04. 005.
- [17] Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally invasive treatment for benign parathyroid lesions: treatment efficacy and safety based on nodule characteristics [J]. Korean J Radiol, 2020, 21 (12): 1383-1392. DOI: 10. 3348/kjr. 2020. 0037.
- [18] Wu W, Zhou Q, Xu S, et al. Two-year changes of biochemical profiles and bone mineral density after percutaneous ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism [J]. Endocrine, 2021, 71 (2): 476-483. DOI: 10. 1007/s12020-020-02511-1.
- [19] Ni W, Yuan Y, Chu X, et al. Bone turnover markers in response to ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 782050. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 782050.
- [20] Zhou ZB, Xue YE, Yao YW, et al. Role of sonazoid-based contrast-enhanced ultrasonography in the microwave ablation of primary hyperparathyroidism [J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39 (1): 155-161. DOI: 10. 1080/02656736. 2021. 2023227.
- [21] Liu F, Zang L, Liu Y, et al. Risk factors influencing cure of ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism [J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39 (1): 258-264. DOI: 10. 1080/02656736. 2022. 2029957.
- [22] Peng CZ, Chai HH, Zhang ZX, et al. Radiofrequency ablation for primary hyperparathyroidism and risk factors for postablative eu-calcaemic parathyroid hormone elevation [J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39 (1): 490-496. DOI: 10. 1080/02656736. 2022. 2047231.
- [23] Zhang M, Gao Y, Zhang X, et al. Evaluation of efficacy of ultrasound-guided microwave ablation in primary hyperparathyroidism [J]. J Clin Ultrasound, 2022, 50 (2): 227-235. DOI: 10. 1002/jcu. 23134.
- [24] Ebrahimini H, Chegeni H, Mosadegh Khah A, et al. Radiofrequency ablation of parathyroid adenomas causing primary hyperparathyroidism: a report of 27 patients [J]. J Clin Ultrasound, 2022. DOI: 10. 1002/jcu. 23181. Online ahead of print.
- [25] Ye J, Huang W, Huang G, et al. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37 (1): 245-253. DOI: 10. 1080/02656736. 2020. 1734673.
- [26] 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.
- [27] Carsello CB, Yen TW, Wang TS. Persistent elevation in serum parathyroid hormone levels in normocalcemic patients after parathyroidectomy: does it matter? [J]. Surgery, 2012, 152 (4): 575-581. DOI: 10. 1016/j. surg. 2012. 07. 005.
- [28] Caldwell M, Laux J, Clark M, et al. Persistently elevated PTH after parathyroidectomy at one year: experience in a tertiary referral center [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104 (10): 4473-4480. DOI: 10. 1210/jc. 2019-00705.

(收稿日期: 2020-12-23)