

尿毒症继发甲状旁腺功能亢进合并甲状腺结节患者的外科治疗*

张磊¹ 汤铜¹ 史加宁¹ 李佳¹ 郑璐¹ 余慧² 王德光² 郝丽²

[摘要] **目的:**探讨尿毒症继发甲状旁腺功能亢进(SHPT)合并甲状腺结节(TN)患者的外科治疗方法。**方法:**回顾性分析安徽医科大学第二附属医院在2014-03-2017-08期间收治的26例SHPT合并TN患者的临床资料。**结果:**患者均行甲状旁腺全切,同时前臂皮下微量移植2.0 mm×2.0 mm的甲状旁腺颗粒。术后6个月、12个月的全段甲状旁腺激素、碱性磷酸酶、血钙、血磷水平以及钙磷乘积与术前相比均显著降低($P < 0.01$);KDQOL-SF™量表评估生存质量明显高于术前($P < 0.01$)。合并的TN均同时手术,砂砾样钙化与甲状腺乳头状癌显著相关($P < 0.01$)。**结论:**甲状旁腺全切加前臂皮下微量自体移植及同时手术治疗TN可应用于SHPT合并TN的患者,在妥善处理患者TN的同时可以显著改善SHPT相关预后和生存质量;应警惕SHPT背景下的TN有恶性可能,尤其是存在砂砾样钙化者。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进症,继发性;甲状旁腺切除术;自体前臂移植;甲状腺乳头状癌

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.020

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Surgical treatment of uremic secondary hyperparathyroidism complicated with thyroid nodules

ZHANG Lei¹ TANG Tong¹ SHI Jianing¹ LI Jia¹ ZHENG Lu¹
YU Hui² WANG Deguang² HAO Li²

(¹Department of Thyroid and Breast Surgery, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China; ²Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

Corresponding author: ZHANG Lei, E-mail: 13355697192@163.com

Abstract Objective: To investigate the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism(SHPT) with thyroid nodule(TN) in uremic patients. **Method:** The clinical data of 26 patients diagnosed as SHPT combined with TN were retrospectively analyzed. **Result:** The patients underwent total parathyroidectomy and parathyroid granules were transplanted subcutaneously into the forearm. The levels of parathyroid hormone, alkaline phosphatase, serum calcium, serum phosphorus and calcium-phosphorus product in 6 months and 12 months after operation were significantly lower than those before operation($P < 0.01$). The quality of life assessed by KDQOL-SF™ scale was significantly higher than that before operation($P < 0.01$). Concomitant TN was operated simultaneously, and gravel calcification was significantly associated with papillary thyroid carcinoma($P < 0.01$). **Conclusion:** Total parathyroidectomy plus subcutaneous minimal forearm autograft and concurrent surgery with TN are feasible, and can not only properly treat TN, but also significantly improve SHPT-related prognosis and quality of life. We should be alert to the possibility of malignant TN in SHPT background, especially those with grit calcification.

Key words hyperparathyroidism, secondary; parathyroidectomy; forearm autotransplantation; papillary thyroid carcinoma

外科治疗尿毒症患者继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)多采用甲状旁腺全切除加自体移植术,部分患者采用甲状旁腺全切除不加自体移植术。目前关于SHPT合并甲状腺结节(thyroid nodule, TN)的手术治疗报道不多。我院2014-03-2017-08期间共收治26例

患者,现将其手术指征、术式选择、疗效及预后等情况分析如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析26例SHPT合并TN患者的资料,其中男13例,女13例;年龄32~71岁,平均(49.15±9.09)岁。SHPT的手术指征为超声或^{99m}Tc-MIBI证实甲状旁腺明显增生,并包括下列任意一项:①持续性全段甲状旁腺激素(iPTH)>800 pg/ml;②骨痛、肌痛、皮肤瘙痒等症状影响生活质量或伴骨折、畸形;③内科治疗无效的高钙血

*基金项目:安徽医科大学临床科学研究项目(No: 2015xkj110);安徽省高校自然科学基金研究项目(No: KJ2013Z155)

¹安徽医科大学第二附属医院甲乳外科(合肥,230601)

²安徽医科大学第二附属医院肾脏内科

通信作者:张磊, E-mail: 13355697192@163.com

症或高磷血症;④钙磷乘积 >5.74 mmol/L及伴广泛性骨外钙化。合并TN的手术指征为符合以下任意一项:①存在砂砾样钙化者;②结节 >3 cm;③位于关键区域影响甲状旁腺的辨别或切除;④不能排除恶性肿瘤。

1.2 术前处理

患者术前常规检查,包括甲状旁腺及甲状腺超声、 ^{99m}Tc -MIBI双时相平面显像、电解质、iPTH等。术前1 d常规血液透析或腹膜透析。

1.3 手术方法

患者全身麻醉下于颈部行横弧形切口,寻找并切除全部甲状旁腺,在术中冷冻切片检查证实切除至少4枚甲状旁腺后,取弥漫性增生、体积较小的腺体,切成 $2.0\text{ mm}\times 2.0\text{ mm}$ 颗粒,取4粒分别种植于非动、静脉内瘘侧的前臂皮下。术中同时行与TN相关的单或双侧甲状腺部分或全(近全)切除术;冷冻切片检查证实为甲状腺乳头状癌后行患侧中央区淋巴结清扫术。

1.4 术后处理

术后密切观察患者的生命体征,注意有无声音嘶哑、出血、呛咳等情况。严密监测血钙。对有明显低钙症状或血钙 <1.8 mmol/L者予静脉补钙,并常规口服碳酸钙及骨化三醇。术后第1次血透为无肝素透析。

1.5 观察指标

随访12个月。收集术前及术后当天、术后6个月和12个月的生化指标,包括iPTH、血钙、血磷及碱性磷酸酶(ALP),问卷调查记录术后骨痛、瘙痒、睡眠障碍、身高缩短等症状的缓解情况。甲状旁腺切除成功的定义为术后当天iPTH在正常范围。SHPT复发定义为术后6个月血清iPTH >300 pg/ml。采用KDQOL-SFTM量表评估生存质量。

1.6 统计学方法

采用软件Minitab 18.0进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(四分位数间距)即 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。正态分布的计量资料2组间比较采用配对 t 检验,非正态分布的计量资料2组间

比较采用秩和检验。计数资料比较采用Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术及病理检查结果

26例患者均行开放手术,21例切除4枚甲状旁腺,5例切除3枚甲状旁腺。20例患者伴发的TN为甲状腺结节性肿或腺瘤,术中行单或双侧部分切除或甲状腺全(近全)切除术;6例患者为甲状腺乳头状癌,行患侧腺叶及峡部切除加中央区淋巴结清扫术。术前超声发现15例(57.7%)患者的TN有钙化。砂砾样钙化与甲状腺乳头状癌显著相关($P<0.05$),而粗大钙化均为良性病变。

2.2 临床症状

患者术后初期均有低钙症状,经静脉和(或)口服补钙有效控制。12个月随访期间骨关节痛、皮肤瘙痒、睡眠障碍、身高缩短均有显著好转($P<0.01$);21例切除4枚甲状旁腺的患者有1例复发,1例血钙恢复正常水平,19例血钙波动在 $1.8\sim 2.2$ mmol/L,日常服用少量钙片;5例切除3枚甲状旁腺的患者有4例复发,1例术后2年仍有低钙,需每日口服0.5g钙片。患者均无出血、喉返神经损伤等术后并发症;6例甲状腺癌患者无复发。

2.3 相关指标

与术前相比,患者术后第1天及术后6个月和12个月的血清iPTH、血钙、血磷水平以及钙磷乘积均显著降低($P<0.01$);术后6个月、12个月的ALP水平显著降低($P<0.01$)。见表1。

2.4 生存质量评估

本研究采用国内外普遍认可的KDQOL-SFTM量表评估生存质量,术后12个月的SF-36总分、肾病及透析相关生存质量总分显著高于术前($P<0.01$)。

3 讨论

3.1 手术疗效

本组患者在外科成功治疗TN的同时,通过甲状旁腺全切除加自体移植术,显著降低了患者的iPTH、血钙、血磷以及ALP水平,相关症状包括骨关节痛、皮肤瘙痒、睡眠障碍、身高缩短均有显著好

表1 26例患者术前、术后相关指标的比较

相关指标	术前	术后第1天	术后6个月	术后12个月
iPTH/(pg·ml ⁻¹)	1 297.11 (1 071.20~1 915.11)	3.00 (25.10~30.90) ¹⁾	22.30 (10.05~121.06) ¹⁾	43.31 (3.50~77.61) ¹⁾
血钙/(mmol·L ⁻¹)	2.48±0.29	2.23±0.26 ¹⁾	2.01±0.39 ¹⁾	2.03±0.22 ¹⁾
血磷/(mmol·L ⁻¹)	2.14±0.52	1.89±0.46 ¹⁾	1.68±0.79 ¹⁾	1.60±0.49 ¹⁾
钙磷乘积/(mg ² ·dl ⁻²)	66.32±20.74	52.90±17.08 ¹⁾	43.05±24.11 ¹⁾	37.44±14.35 ¹⁾
ALP/(U·L ⁻¹)	251.15 (135.25~413.05)	—	85.10 (49.20~310.18) ¹⁾	97.60 (52.10~124.20) ¹⁾

注:本院iPTH的最高测定上限为2 500 pg/ml,超过者按2 500 pg/ml计算。与术前比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

转($P < 0.01$)。KDQOL-SF™ 量表评估的生存质量显著改善($P < 0.01$)。本课题其他相关研究结果也与此相符^[1-2]。

3.2 TN 的手术指征

临床上 SHPT 合并 TN 并不少见。鉴于此类患者的甲状腺功能普遍低下,多数合并的 TN 无须手术。但 SHPT 患者免疫力下降,伴发各种恶性肿瘤的概率均高于健康人,其中甲状腺癌的发病率可为非 SHPT 患者的 10.1 倍,因此要警惕 TN 有恶性可能^[3-4]。本组中的甲状腺癌共有 6 例。

在临床上此类患者存在涉及全身的钙化,包括实质器官、血管及瓣膜钙化等系列改变。我们在术中也发现 57.7% 的患者在甲状腺及其周边组织存在钙化现象,特别是砂砾样钙化与甲状腺乳头状癌显著相关($P < 0.05$)。因此存在砂砾样钙化的 TN 建议手术,而对于存在粗大钙化者,其性质多为良性(本组为 0/10),切除指征建议从严,尽量保护甲状腺功能,必要时可切除局部病灶行术中冷冻切片检查后再决定是否需要扩大手术。

3.3 手术方式

目前外科治疗 SHPT 多采用甲状旁腺全切除加自体移植术(total parathyroidectomy with autotransplantation, tPTx 加 AT)^[5]或甲状旁腺全切除不加自体移植术(total parathyroidectomy without autotransplantation, tPTx)^[6-7]。2 种术式均少有报道合并胸腺切除。研究发现超过 15% 的患者有第 5 个腺体,绝大多数位于胸腺内^[8];超过 45%~50% 的切除胸腺内有甲状旁腺细胞巢;且细胞巢并不局限于胸腺,可存在于颈前部的任何部位,包括甲状腺内^[9]、咽黏膜下层、颈动脉鞘内、纵隔、颌下三角水平等^[10]。因此,单纯的甲状旁腺全切如果不附加胸腺切除,即使没有自体移植,绝大多数患者在术后经过一段时间能够测得 iPTH,临床上少见严重的低钙血症,部分患者还有复发现象。这也是部分学者推荐 tPTx 的原因所在。

如果合并切除胸腺, Schlosser 等^[8]报道了 50 例 tPTx 患者,术中切除了单侧胸腺。其中有 38 例患者完成了 3 年随访。期间没有患者复发(iPTH < 正常值 5 倍),38 例患者术后能测得 iPTH,但是 3 年内 42.1% 的患者 iPTH 水平仍然低于正常,55.3% 的患者需要口服钙剂,绝大多数患者 1 年内需要静脉补钙。因此,tPTx 合并胸腺切除术后可能会导致永久性甲状旁腺功能减退,出现术后早期严重低血钙和再生不良性骨病,目前并不推荐使用^[11]。

对于合并 TN 的患者,特别是合并甲状腺癌行中央区淋巴结清扫的患者,如果同时切除胸腺,可能会切除额外的甲状旁腺以及残存的细胞巢;尤其是需要行双侧中央区清扫的患者,理论上存在术后甲状旁腺功能长期低下的风险^[12-13]。因此,对于合

并 TN 尤其是甲状腺癌的患者,我们建议:①如果完整切除了 4 个甲状旁腺,可保留胸腺,并行自体移植。②如果没有完整切除 4 个甲状旁腺,建议附加胸腺切除。考虑到遗留的甲状旁腺有可能在切除甲状腺、胸腺或清扫淋巴结时被意外切除,如本组 1 例患者切除 3 枚甲状旁腺,术后 2 年仍有轻度低钙,因此也可行预防性自体移植。③移植并非一定存活。我们之前的研究发现移植的甲状旁腺在术后 2 周存活率仅为 66.25%^[11],并且其他各种移植方式也并不能保证存活。因此,术中行甲状腺癌根治性手术的患者,应重视移植存活率。④在有冷冻储存甲状旁腺的条件下,实施胸腺切除相对更为安全。

目前多数学者倾向于将甲状旁腺移植于非透析侧前臂的肌肉内或皮下。移植于肌肉内的甲状旁腺可呈弥漫性增长,如果复发则需要切除部分甚至大块肌肉,即便这样完全切除移植的甲状旁腺也有较大难度。有鉴于此,本组采取前臂皮下移植的方式,同样取得较好疗效。目前胸骨柄、腹壁等处的皮下移植也有成功报道。此外,皮下匀浆注射移植也较多应用于临床^[14],尤其是腔镜手术。与粒状小块移植相比较,前者技术简单,更易存活。

关于移植物的量,目前尚无统一标准。由于存在刺激甲状旁腺增生的内环境,部分患者最终可能在颈部和(或)移植部位复发。复发时间及概率与术后残存甲状旁腺的量、增殖程度以及机体内环境和术后内科治疗等相关。因此,手术目的应该是尽可能减少术后颈部残留的甲状旁腺组织、尽可能缩短术后严重低钙血症的恢复时间,并尽可能减少或延缓复发。笔者建议微量移植,本组中切除 4 枚甲状旁腺的 21 例患者均采用皮下移植 4 个 2.0 mm × 2.0 mm 颗粒的方式,随访 1 年效果满意;但是,本组甲状腺癌患者病例较少(6 例),如前所述,甲状腺癌行颈清扫的患者更应重视移植存活率,可采取在“微量”原则下适度增加移植颗粒等方法^[15]。

总之,甲状旁腺全切加前臂皮下微量自体移植及同时手术治疗 TN 可应用于 SHPT 合并 TN 的患者,在妥善处理 TN 的同时可以显著改善 SHPT 相关预后和生存质量;应警惕 SHPT 背景下的 TN 存在恶性可能,有砂砾样钙化者建议手术。在有冷冻储存甲状旁腺的条件下,实施 tPTx 加 AT 联合胸腺切除也许是今后的发展方向。

参考文献

- [1] 司丽,张森,刘桂凌,等. 甲状旁腺全切加自体移植在继发性甲状旁腺功能亢进患者中的疗效观察[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(5):426-431.
- [2] 马进,耿小平,陈江明,等. 甲状旁腺全切除加前臂皮下移植术治疗慢性肾衰继发性甲状旁腺功能亢进症[J]. 中华普通外科杂志,2016,31(4):333-337.
- [3] 葛益飞,杨光,王宁宁,等. 尿毒症继发甲状旁腺功能

- 亢进患者合并甲状腺癌的临床分析[J].中华肾脏病杂志,2015,31(11):860-861.
- [4] LIN S Y, LIN W M, LIN C L, et al. The relationship between secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer in end stage renal disease: a population based cohort study[J]. *Eur J Int Med*, 2014, 25: 276-280.
- [5] FERRARIS T, TOSELLI L, UDAQUIOLA J, et al. Total parathyroidectomy, autoimplant and cryopreservation for the treatment of hyperparathyroidism of renal origin in children and young adults[J]. *Cir Pediatr*, 2018, 31: 39-45.
- [6] HANNA T, AKOH J A. Total parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: avoiding repeat surgery[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27: 950-957.
- [7] LI C, LV L, WANG H, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2017, 39: 678-687.
- [8] SCHLOSSER K, BARTSCH D K, DIENER M K, et al. Total Parathyroidectomy with routine thymectomy and autotransplantation versus total parathyroidectomy alone for secondary hyperparathyroidism: results of a nonconfirmatory multicenter prospective randomized controlled pilot trial[J]. *Ann Surg*, 2016, 264: 745-753.
- [9] 朱精强, 苏安平. 甲状旁腺功能与甲状腺外科的诊治进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(10): 1169-1172.
- [10] 薄少军, 徐先发, 邱传亚, 等. 甲状旁腺切除加部分自体移植术后持续继发性甲状旁腺功能亢进症的外科治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(2): 142-147.
- [11] 田文, 贺青卿, 姜可伟, 等. 慢性肾功能衰竭继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(5): 481-486.
- [12] 陈征, 董汉华, 叶真. 不同甲状腺癌根治术对甲状旁腺功能损伤的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(15): 1232-1235.
- [13] 周天骄, 张锦程, 路文, 等. 甲状旁腺素水平及下降比对甲状腺全切术后低钙血症的预测价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(24): 1880-1883.
- [14] NG J C, WANG W, CHUA M J, et al. Subcutaneous injection is a simple and reproducible option to restore parathyroid function after total parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2014, 155: 682-688.
- [15] CASELLA C, GALANI A, TOTARO L, et al. Total parathyroidectomy with subcutaneous parathyroid forearm autotransplantation in the treatment of secondary hyperparathyroidism: a single-center experience[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1-7.

(收稿日期:2018-10-18)

(上接第 657 页)

避免了行耳后切口带来的外观影响^[8],尤其对于需行 I 型鼓室成形术的青少年患者,外耳道成形的概率显著减少^[9]。我们在门诊耳内镜随访的过程中也发现了一些显微镜下忽略掉的问题,可以预见随着内镜技术的快速发展,将在一定程度上使外耳道成形术的使用机会减少。但对于外耳道非常狭窄(譬如<3 mm)和弯曲、外耳道存在病变或中耳乳突腔病变严重的情况下,外耳道成形术仍然会给我们的操作带来很多方便。掌握外耳道成形术并能合理应用是耳外科医生的一项重要技能。

参考文献

- [1] SANNA M, RUSSO A, KHRAIS T, et al. Canalplasty for severe external auditory meatus exostoses [J]. *J Laryngol Otol*, 2004, 118: 607-610.
- [2] GRINBLAT G, PRASAD S C, PIRAS G, et al. Outcomes of drill canalplasty in exostoses and osteoma: a analysis of 256 cases and literature review [J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37: 1565-1567.
- [3] 黄华, 王杰. 锤骨上韧带与锤骨前韧带固定对中耳传声的影响——有限元模型研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(24): 1935-1939.
- [4] AC C, N M, CA M, et al. The recesses of the retro-tympanum [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2010, 51: 61-68.
- [5] 余得志, 邱建新, 陶冶, 等. 后鼓室病灶清理对于耳影响的临床研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 21(19): 873-874.
- [6] VAN SPRONSEN E, EBBENS F A, MIRCK P G, et al. Canalplasty: the technique and the analysis of its results [J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34: 439-440.
- [7] 王春红, 赵守琴, 戴海江, 等. 夹层法鼓膜成形术远期疗效的相关因素探讨 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(4): 277-281.
- [8] TSENG C, CLAI M T, WU C C, et al. Comparison of the efficacy of endoscopic tympanoplasty and microscopic tympanoplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127: 1890-1896.
- [9] ADER N, MARCO B, ZINIS L O R D. Tympanic membrane perforation in children: Endoscopic type I tympanoplasty, a newly technique, is it worthwhile [J]? *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 2015, 79: 1860-1864.

(收稿日期:2018-09-19)