

论著·临床研究

甲状旁腺激素及其他生化指标在继发性甲状旁腺功能亢进手术中的应用

张小会,胡成进,王延群[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院实验诊断科,山东济南 250031)

摘要:目的 探讨甲状旁腺激素(PTH)在继发性甲状旁腺功能亢进手术中的应用价值。方法 选取2017年1月1日至2018年11月30日来该院住院的慢性肾功能不全继发甲状旁腺功能亢进,并进行甲状旁腺切除手术的患者共93例,对其进行术前、术后第1天和术后第4天血清钙、磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)检测,并比较其变化情况。同时监测甲状旁腺切除术前、术中、术后iPTH的变化情况。比较继发性甲状旁腺功能亢进患者与50例体检健康者骨代谢指标的变化情况,包括碱性磷酸酶(ALP)、25-羟维生素D(25-OH-VD)、总I型胶原氨基端延长肽(tPINP)、β-I型胶原羧基端肽(β-CTX)、骨钙素(OST)。结果 术中20 min、术中30 min、术后第1天和术后第4天血清iPTH结果均较术前有所下降,差异有统计学意义($Z = -8.374, -8.374, -8.374, -8.374$, 均 $P < 0.001$)。术后第1天和术后第4天血清磷均较术前有所下降,差异有统计学意义($Z = -8.202, -8.371$, 均 $P < 0.001$)。术后第1天和术后第4天血清钙均较术前有所下降,差异有统计学意义($Z = -7.813, -6.190$, 均 $P < 0.001$)。继发性甲状旁腺功能亢进患者ALP、tPINP、β-CTX、OST检测结果均较体检健康者偏高,差异有统计学意义($Z = -9.691, -10.373, -10.094, -9.952$, 均 $P < 0.001$);继发性甲状旁腺功能亢进患者25-OH-VD检测结果与体检健康者相比,差异无统计学意义($Z = -0.50, P > 0.05$)。结论 联合检测钙、磷、iPTH及其他骨代谢指标,对肾功能不全继发性甲状旁腺功能亢进患者进行甲状旁腺切除手术有重要的指导意义,且继发性甲状旁腺功能亢进患者骨代谢指标的变化所导致的骨代谢紊乱可作为手术切除甲状旁腺的重要指征。

关键词:慢性肾功能不全; 继发性甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺激素; 甲状旁腺切除

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.019 **中图法分类号:**Q573,R582

文章编号:1673-4130(2019)17-2128-04

文献标识码:A

Application of parathyroid hormone and other biochemical indicators in the surgery of secondary hyperparathyroidism

ZHANG Xiaohui, HU Chengjin, WANG Yanqun[△]

(Department of Laboratory Diagnosis, the 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force
of the Chinese People's Liberation Army, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To investigate the value of parathyroid hormone (PTH) in the operation of secondary hyperparathyroidism. **Methods** Ninety-three patients with chronic renal insufficiency secondary to hyperparathyroidism hospitalized in our hospital from January 1, 2017 to November 30, 2018 were selected for parathyroidectomy. Serum calcium, phosphorus, whole parathyroid hormone (iPTH) levels were measured before operation, on the first day after operation and on the fourth day after operation, and compare their changes. The changes of bone metabolic indexes in patients with secondary hyperparathyroidism and 50 healthy persons were compared, including alkaline phosphatase (ALP), 25-hydroxyvitamin D (25-OH-VD), total type I collagen amino-terminal prolongation peptide (tPINP), type beta-collagen carboxyl-terminal peptide (β-CTX), osteocalcin (OST). **Results** The results of serum iPTH in 20 min, 30 min, the first day and the fourth day after operation were lower than those before operation, and the difference was statistically significant ($Z = -8.374, -8.374, -8.374, -8.374$, all $P < 0.001$). The serum phosphorus levels on the first day and the fourth day after operation were lower than those before operation ($Z = -8.202, -8.371, P < 0.001$). The serum Ca levels on the first day and the fourth day after operation were significantly lower than those before operation ($Z = -7.813, -6.190, P < 0.001$). The results of ALP, tPINP, beta-CTX and OST in patients with secondary hyperparathyroidism were higher than those in healthy persons, and the difference was statistically significant

作者简介:张小会,女,技师,主要从事检验方向研究。 **△ 通信作者:**E-mail: wangyan.qun@163.com。

本文引用格式:张小会,胡成进,王延群.甲状旁腺激素及其他生化指标在继发性甲状旁腺功能亢进手术中的应用[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2128-2131.

($Z = -9.691, -10.373, -10.094, -9.952$, all $P < 0.001$). There was no significant difference in 25-OH-VD between patients with secondary hyperparathyroidism and healthy persons ($Z = -0.50, P > 0.05$). **Conclusion**

The combined detection of calcium, phosphorus, iPTH and other bone metabolic indicators has important guiding significance for parathyroidectomy in patients with renal insufficiency secondary hyperparathyroidism. The disturbance of bone metabolism caused by the changes of bone metabolism index in patients with secondary hyperparathyroidism can be used as an important indication for surgical removal of parathyroid glands.

Key words: chronic renal insufficiency; secondary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; parathyroidectomy

继发性甲状旁腺功能亢进是指在慢性肾功能不全、肠吸收不良综合征、Fanconi 综合征和肾小管酸中毒、维生素 D 缺乏或抵抗以及妊娠、哺乳等情况下, 甲状旁腺长期受到低血钙、低血镁或高血磷的刺激而分泌过量的甲状旁腺激素(PTH), 以提高钙、镁和降低磷的一种慢性代偿性临床表现, 甲状旁腺长期增生最终形成能自主分泌的腺瘤。维生素 D 是调节体内钙磷代谢水平的重要指标之一, 并在骨骼发育过程中起到至关重要的作用^[1]。在肾衰竭患者中, 1,25 二羟维生素 D($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)的合成与磷的排泄显著减少, 导致低钙血症和高磷血症。低钙和高磷促进 PTH 的分泌, 使甲状旁腺腺体增生, 故继发性甲状旁腺功能亢进患者往往伴随 PTH 持续升高和骨矿物质代谢紊乱。钙磷代谢异常和甲状旁腺功能亢进导致骨过度吸收, 血管和软组织钙化, 导致心血管事件在肾功能不全患者中的发生率和病死率均明显增加^[2], 有资料显示, 血清磷每升高 0.32 mmol/L, 血液透析患者的病死率会增加 50%^[3], 因此, 积极防治继发性甲状旁腺功能亢进十分重要。对于一些内科药物冲击治疗效果欠佳的患者, 甲状旁腺切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进, 是缓解尿毒症患者病程进展, 改善患者生活质量的常见治疗方法^[4]。全段甲状旁腺激素(iPTH)主要在甲状旁腺主细胞合成与分泌, 其半衰期比较短, 仅为 2~5 min, 故术中检测 iPTH 的下降幅度, 对手术中是否完整的切除了增生的甲状旁腺组织有重要的指导意义。本实验通过监测术前、术中和术后血清钙、磷、iPTH 的变化来判断甲状旁腺切除术效果, 并与体检健康者比较其骨代谢指标的变化情况, 包括碱性磷酸酶(ALP)、25-羟维生素 D(25-OH-VD)、总 I 型胶原氨基端延长肽(tPINP)、 β -I 型胶原羧基端肽(β -CTx)、骨钙素(OST)。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 11 月 30 日来本院住院的慢性肾功能不全继发甲状旁腺亢进并进行甲状旁腺切除手术的患者共 93 例为研究对象, 男 53 例, 女 40 例, 年龄 21~67 岁。另选择 50 例体检健康者为对照, 男 23 例, 女 27 例, 年龄 21~68 岁。

1.2 试剂与仪器 骨代谢 5 项(25-OH-VD、tPINP、 β -CTx、OST、iPTH)检测采用 Roche 全自动电化学发

光分析仪(e-601)及其配套试剂。血清钙检测采用美国贝克曼全自动生化分析仪 DXC800 及中山标佳生物科技有限公司的试剂盒。碱性磷酸酶(ALP)检测采用美国贝克曼全自动生化分析仪 AU5800 及四川新健康成生物股份有限公司的 ALP 检测试剂盒。血清磷检测采用美国贝克曼全自动生化分析仪 AU5800 及美康生物科技股份有限公司的无机磷检测试剂盒。

1.3 方法 按照《全国临床检验操作规程》^[5]采集患者早晨空腹血液标本, 排除溶血、脂血、黄疸等不合格标本。各检测指标均严格按照仪器和试剂说明书进行操作, 分析前均进行室内质控, 质控合格后进行检测, 2 h 内完成检测。术中 iPTH 检测采用仪器急诊位 30 min 内完成检测。其中骨代谢 5 项用电化学发光法检测, 钙采用离子选择性电极法检测, 磷采用比色检测, ALP 采用酶促法检测。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS18.0 统计软件进行分析处理, 定量资料经正态性检验为偏态分布资料, 采用中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 配对样本用 Wilcoxon 符号秩检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前、术中和术后血清钙、磷、iPTH 变化情况 术中 20 min、术中 30 min、术后第 1 天和术后第 4 天血清 iPTH 均较术前有所下降, 差异有统计学意义($Z = -8.374, -8.374, -8.374, -8.374$, 均 $P < 0.001$)。术后第 1 天和术后第 4 天血清磷均较术前有所下降, 差异有统计学意义($Z = -8.202, -8.371$, 均 $P < 0.001$)。术后第 1 天和术后第 4 天血清钙均较术前有所下降, 差异有统计学意义($Z = -7.813, -6.190$, 均 $P < 0.001$)。见表 1。术中 20 min 检测 iPTH 其中有 77 例已较术前下降 80%; 术中 30 min 检测 iPTH, 其中有 89 例已较术前下降 80%; 术后第 1 天检测 iPTH 均较术前下降 80%。

2.2 ALP、25-OH-VD、tPINP、 β -CTx、OST 比较 继发性甲状腺功能亢进患者 ALP、tPINP、 β -CTx、OST 检测结果均较体检健康者增高, 差异有统计学意义($Z = -9.691, -10.373, -10.094, -9.952$, 均 $P < 0.001$); 继发性甲状腺功能亢进 25-OH-VD 检测结果与体检健康者相比无明显变化, 差异无统计学意义。

义($Z = -0.50$, $P > 0.05$)。见表2。

表1 术前、术中和术后血清钙、磷、iPTH 变化情况[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

时间	<i>n</i>	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	iPTH(pg/mL)
手术前	93	2.47(2.31~2.62)	2.18(1.95~2.54)	2 090.00(1 498.00~2 673.00)
术中 20 min	93	—	—	281.80(230.75~372.20)
术中 30 min	93	—	—	217.10(176.35~275.25)
术后第1天	93	1.91(1.70~2.14)	1.74(1.45~2.05)	23.00(13.50~38.75)
术后第4天	93	1.94(1.63~2.39)	1.14(0.93~1.40)	10.90(5.90~22.85)

注:术中未检测血清钙和磷的变化情况;—表示该项无数据

表2 ALP、25-OH-VD、tPINP、 β -CTx、OST 比较情况[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ALP(U/L)	25-OH-VD(ng/mL)	tPINP(ng/mL)	β -CTx(μ g/L)	OST(ng/mL)
继发性甲状腺功能亢进患者	93	430.0(204.5~774.5)	17.14(10.6~26.7)	1 200.0(1 098.0~1 200.0)	6.00(5.06~6.00)	281.6(210.5~300.0)
体检健康者	50	58.5(53.8~68.5)	18.6(14.8~21.1)	43.8(39.5~61.9)	0.39(0.31~0.58)	16.6(13.1~19.6)

3 讨 论

PTH 是由甲状腺主细胞合成和分泌的一种单链多肽,在甲状腺主细胞内先合成前甲状腺激素原(prepro-PTH),然后脱掉 N 端 25 个氨基酸残基变成甲状腺激素原(pro-PTH),再从 N 端脱掉 6 个氨基酸残基形成甲状腺激素。在循环血液中 PTH 有 3 种存在形式,即 iPTH、氨基端 PTH(N-PTH,1~34) 和羧基端 PTH(C-PTH,53~84),后 2 种形式均为 iPTH 在库普弗细胞和肾小管细胞内降解的产物^[6]。iPTH 和 N-PTH 均有 PTH 生物活性,半衰期为 2~5 min,而 C-PTH 无 PTH 生物活性且半衰期为 20~30 min,故检测 iPTH 或 N-PTH 才有意义。本实验室检测的为 iPTH,其特异性高、灵敏性强,半衰期短。PTH 的主要作用是升高血钙、降低血磷,主要通过肾脏、骨骼及肠道 3 个器官对血钙磷进行调节,其还具有促进骨形成和骨吸收的双重效应,来调节体内的骨代谢水平^[7]。

甲状腺切除是治疗肾功能不全继发甲状腺功能亢进患者的有效方法,可迅速降低体内 PTH 水平,改善其钙磷代谢紊乱状态,提高其生活质量。虽手术成功率较高,但术后仍有一定的持续性甲状腺功能亢进发生率和复发率,如需再次手术探查,颈部不易找到增生的甲状腺组织,且前臂种植处的甲状腺组织因其无完整包膜,长入肌肉组织中也难以找到^[8]。故术中监测 PTH 对指导继发性甲状腺功能亢进患者进行甲状腺切除手术有重要的指导意义。

本研究发现,术中 20 min、术中 30 min、术后第 1 天和术后第 4 天血清 iPTH 均较术前有所下降。术后第 1 天和术后第 4 天血清磷均较术前有所下降,术后第 1 天和术后第 4 天血清钙均较术前有所下降。iPTH 的半衰期为 2~5 min,并且主要由甲状腺合成和分泌,甲状腺切除后可迅速降低血清 iPTH 水平,进而快速缓解骨关节疼痛、肌无力、皮肤瘙痒、营养不良、烦躁、失眠、抑郁等症状,同时还可改善继发性甲状腺功能亢进患者的贫血状态^[9]。术后血清

iPTH 急剧下降,内环境发生剧烈改变,血钙、血磷大量流入骨组织中,且肠道对钙的吸收减少,导致血钙、血磷的降低,若骨骼摄钙加速,骨质沉积,则会发生低钙血症,术后及时监测血钙,积极补钙即可使血钙恢复正常^[10]。

由于甲状腺异位非常普遍,异位率约为 8.5%^[11],故手术中除需探查正常解剖位的甲状腺,还应探查胸腺、食管和气管周围、颈总动脉鞘及前纵膈等异位甲状腺好发部位^[12]。因此,术前准确定位增生的甲状腺组织并确保切除所有增生的甲状腺组织十分重要。

《慢性肾功能衰竭继发甲状腺功能亢进外科临床实践专家共识》中报道的判断手术成功标准为:据文献报道多认为甲状腺切除术后 20 min 检测 PTH,若较术前下降 80% 即可认定为甲状腺已彻底切除。这与王培松等^[13]报道的原发性甲状腺功能亢进手术成功的判断标准不同,其报道术中 15 min 内 PTH 数值下降 50% 以上或维持在正常范围内即为手术成功。但由于继发性甲状腺功能亢进患者肾功能不全改变了 PTH 的清除率及患者术前 PTH 检测数值差异较大等原因,术中 PTH 检测判定继发性甲状腺功能亢进手术成功的标准尚存在争议。又因甲状腺数目及位置多变,若切除甲状腺数目 <4 枚且持续性 PTH >400 ng/L,则还需根据手术者长期的临床经验和工作经验进一步扩大探查范围^[14]。

本研究监测术中 iPTH 可知,术中 20 min 检测 iPTH,其中有 77 例已较术前下降 80%;术中 30 min 检测 iPTH,其中有 89 例已较术前下降 80%;术后第 1 天检测 iPTH 均较术前下降 80%。iPTH 检测可用血清或乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K₃)抗凝的血浆。术中 iPTH 检测采用仪器急诊位检测,血清检测 30 min 内出结果,若用 EDTA-K₃ 抗凝的血浆检测 20 min 内即可出结果,本实验室采用的是血清检测,若要提高检测速度今后可采用 EDTA-K₃ 抗凝的血浆进行

检测,同时也可缩短手术操作时间。

本研究还发现,继发性甲状旁腺功能亢进患者 ALP、tPINP、 β -CTx、OST 检测结果均较健康者增高,继发性甲状旁腺功能亢进患者 25-OH-VD 检测结果与体检健康者相比变化不大。ALP 是反映成骨细胞活性和骨形成的标志物,继发性甲状旁腺功能亢进患者血清 ALP 和 PTH 同时增加有明显的相关性,可能是由于继发性甲状旁腺功能亢进患者 PTH 明显增加,导致骨吸收增加,且骨形成反馈性增加,成骨细胞增生活跃,从而形成的 ALP 增加^[15]。OST 是骨基质中最重要的一种维生素 K 依赖的特异型非胶原蛋白,由成骨细胞合成,来维持骨的正常矿化速率,抑制软骨的矿化速率,抑制异常的羟磷灰石结晶的形成,是反映骨形成的一种标志物^[16]。tPINP 为总 I 型胶原氨基端延长肽,是 I 型胶原质沉积的特异标志物,可以作为监测成骨细胞活力和骨形成的特异指标,在骨形成过程中由成骨细胞合成并释放入血,主要反映成骨细胞合成骨胶原的能力。 β -CTx 为 β -I 型胶原羧基端肽,是 I 型胶原降解的特异产物,在骨吸收过程中由破骨细胞产生,反映破骨细胞的活性,为溶骨性指标,增高反映了骨吸收程度增加^[17]。由此可知,ALP、OST、tPINP 均为反映骨形成的标志物, β -CTx 为反映骨吸收的标志物。因此,继发性甲状旁腺功能亢进患者以上 4 项骨代谢指标均明显升高。25-OH-VD 缺乏是继发性甲状旁腺功能亢进的常见原因,但有研究发现维生素 D 缺乏在世界范围内普遍存在,我国维生素 D 不足或缺乏也普遍存在,占总人口的 50%~80%^[18]。由此可知,健康者也普遍存在维生素 D 缺乏现象,继发性甲状旁腺功能亢进患者与其相比变化不大。

综上所述,联合血钙、磷和 iPTH 检测,对肾功能不全继发甲状旁腺功能亢进患者进行甲状旁腺切除手术有重要的指导意义,且骨代谢标志物 ALP、tPINP、 β -CTx、OST、25-OH-VD 的变化所导致的骨代谢紊乱可作为手术切除甲状旁腺的重要指征。iPTH 半衰期短,电化学发光法检测方便快捷,术中监测 iPTH 下降幅度可判断是否切除了全部增生的甲状旁腺组织,避免不必要的双侧探查及遗漏多发的病变腺体,缩短手术操作时间,减少复发率,继而纠正继发性甲状旁腺功能亢进患者的钙磷代谢和骨代谢紊乱状态,并改善其多种临床症状,提高患者的生活质量,建议在甲状旁腺切除术中常规使用。

4 结 论

术中 PTH 检测可作为甲状旁腺切除效果评价的重要指标,且骨代谢紊乱可作为手术切除甲状旁腺的重要指征。若要常规使用,需检验科及时、准确、有效地出具检测结果,需临床医生的认可和推广,还需影像科、麻醉科等多方位的相互合作,形成多学科诊疗模式,缩短患者诊断治疗时间,制订最佳治疗方案,改

善患者预后,提高患者满意度。

参 考 文 献

- 蔡佳瑶,曼则热·尼加提,侯志梅. 2 型糖尿病合并骨质疏松症的相关影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 732-734.
- 王久艳. 继发性甲旁亢患者生存危险因素[J]. 医学信息, 2015, 29(41): 244-244.
- 黄莹,肖龙,梁剑波,等. 甲状旁腺切除对终末期肾病并继发性甲旁亢患者钙磷代谢的影响[J]. 广州医科大学学报, 2017, 45(2): 45-48.
- 张琪,杨光华,丁家彬,等. 甲状旁腺全切除术治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 24-27.
- 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2-3.
- 耿静. 慢性肾功能衰竭与继发性甲状旁腺功能亢进症关系研究新进展[J]. 安徽医药, 2006, 10(12): 957-959.
- 轩诗杰. 甲状旁腺激素对去势大鼠骨髓间充质干细胞生物学特性影响的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- 夏巧静. 手术治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的临床疗效分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- 薄少军,徐先发,王田田,等. 持续性或复发性继发性甲状旁腺功能亢进症的再次手术治疗[J]. 中国血液净化, 2018, 17(1): 35-40.
- 曹娟,赵彩霞,李海涛,等. 甲状旁腺切除术治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 200-201.
- 徐斌,严程,应红. 99mTC-MIBI 双时相加断层融合显像诊断甲状腺内异位甲状旁腺瘤伴功能亢进 1 例报道[J]. 重庆医学, 2018, 47(3): 429-430.
- 廖丹,郑厚普,曾琳,等. 继发性甲状旁腺功能亢进症手术中寻找甲状旁腺的技巧和方法[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(8): 746-748.
- 王培松,韩伟,王硕,等. PTH 监测在原发性甲旁亢手术中的应用[J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(1): 20-23.
- 周鹏,贺青卿,庄大勇,等. 甲状旁腺全切加微量甲状旁腺自体移植术在肾性甲状旁腺功能亢进中的临床应用[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(1): 34-38.
- 王涛,陈玉赞,陈燕燕. 甲状旁腺切除术在治疗肾衰竭继发甲旁亢应用进展[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25(6): 478-480.
- 徐凤霞,有军,胡小霞,等. 骨钙素与 2 型糖尿病血糖血脂的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10): 1245-1247.
- 韩丽敏,魏丽荣,杜玉珍. 骨代谢标志物 tPINP 和 β -CTx 及 BAP 在肺癌骨转移中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(11): 860-864.
- 李朦. 血清 25-羟维生素 D 和雌激素水平与骨密度相关性的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(22): 3043-3045.