

中扩大样本量;另外,最终诊断为结核性胸膜炎的个别病例通过临床确诊,可能会影响结果的严谨性,但若将临床确诊病例全部排除,只研究微生物或病理确诊病例,可能仍不可避免地造成结论存在一定偏差。

最终,我们的研究得到以下两个主要结论:一是胸液 T-SPOT.TB 是较好的诊断结核性胸膜炎的指标;二是当胸液 T-SPOT.TB 斑点数 ≥ 133 SFCs/ 10^6 PEMC 时具有较高的诊断特异性。

参考文献:

- [1] Porcel J M. Tuberculous pleural effusion[J]. Lung, 2009, 187(5): 263
- [2] Light R W, Macgregor M I, Luchsinger P C, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates[J]. Ann Intern Med, 1972, 77(4): 507
- [3] 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 5
- [4] Chiappini E, Della B C, Bonsignori F, et al. Potential role of M tuberculosis specific IFN- γ and IL-2 ELISPOT assays in discriminating children with active or latent tuberculosis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46041
- [5] Singh A, Dey A B, Mohan A, et al. Foxp3(+) regulatory T cells among tuberculosis patients: impact on prognosis and restoration of antigen specific IFN- γ producing T cells [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44728
- [6] Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 100
- [7] Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(4): 367
- [8] Keng L T, Shu C C, Chen J Y, et al. Evaluating pleural ADA, ADA2, IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy[J]. J Infect, 2013, 67(4): 294
- [9] 任卫聪, 裴理会, 姜晓颖, 等. γ -干扰素诱导蛋白 10 在结核性胸膜炎辅助诊断中的应用价值[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(2): 108
- [10] Cho O H, Park K H, Kim S M, et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection[J]. J Infect, 2011, 63(5): 362
- [11] Nkurunungi G, Lutangira J E, Lule S A, et al. Determining mycobacterium tuberculosis infection among BCG-immunised ugandan children by T-SPOT.TB and tuberculin skin testing [J]. PLoS One, 2012, 7(10): 47340
- [12] Soysal A, Toprak D, Koc M, et al. Diagnosing latent tuberculosis infection in haemodialysis patients: T-cell based assay (T-SPOT.TB) or tuberculin skin test[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1645
- [13] Feske M L, Medina M, Graviss E A, et al. IL-7 addition increases spot size and number as measured by T-SPOT.TB[J]. Methods Mol Biol, 2012, 792: 229

(2014-10-23 收稿)

文章编号 1006-8147(2015)04-0338-04

论 著

71 例原发性甲状旁腺功能亢进诊治及 PTH、Ca 分析

张 萌, 田伟军

(天津医科大学总医院普通外科, 天津 300052)

摘要 目的: 总结原发性甲状旁腺功能亢进的诊治体会, 分析围手术期甲状旁腺激素(PTH)、血钙(Ca)变化。方法: 回顾性分析原发性甲状旁腺功能亢进 71 例患者临床资料。结果: 71 例患者, PTH 升高者占 100.0%, Ca 升高占 94.4%, 血磷降低占 58.9%; 病灶检出率 B 超为 86.0%, CT 增强为 93.8%, ^{99m}Tc -MIBI 为 95.2%; 术前、切皮前、肿物切除前、切除即刻、切除后 10、15、30 min 及术后 1、2、3 d PTH 为 (86.51 ± 78.29) 、 (99.84 ± 104.33) 、 (113.06 ± 86.73) 、 (41.39 ± 37.70) 、 (11.10 ± 10.22) 、 (10.43 ± 9.29) 、 (5.87 ± 8.23) 、 (3.25 ± 6.14) 、 (3.70 ± 3.48) 、 (7.74 ± 3.71) pmol/L; 术前、术后当天及 1、2、3、4 d 血钙为 (2.88 ± 0.34) 、 (2.56 ± 0.37) 、 (2.27 ± 0.27) 、 (2.17 ± 0.26) 、 (2.09 ± 0.21) 、 (2.00 ± 0.25) mmol/L; 术后低钙血症发生率为 75.4%, 骨型比例为 84.6%。结论: 原发性甲状旁腺功能亢进诊治需综合运用各影像学检查, 术中肿物切除后 10 min PTH 的变化明显, 适宜作为监测指标, 术后 2 d 内低钙血症发生率高, 需重视治疗。

关键词 原发性甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺肿瘤; 甲状旁腺激素; 血钙

中图分类号 R653

文献标志码 A

原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, PHPT) 是由于甲状旁腺腺瘤、增生、腺癌等引起的甲状旁腺激素 (parathyroid hormone,

作者简介 张萌 (1989-), 男, 硕士在读, 研究方向: 肝胆外科、内分泌外科; 通信作者: 田伟军, E-mail: jonathontian@163.com。

PTH) 分泌过多, 造成钙磷代谢紊乱, 继而引起全身多脏器病变的内分泌疾病。随着检验水平和重视程度的提高, 发病率逐年升高, 但很多方面诊治欠规范, 且国内尚无围手术期血 PTH、血钙 (Ca) 具体数值变化的分析。现回顾性分析 71 例 PHPT 患者的临

床资料,总结诊治体会,着重分析围手术期血PTH及Ca的变化,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 天津医科大学总医院2004年6月-2014年6月收治甲状旁腺疾病患者共78例。排除甲状旁腺无功能囊肿3例、多发性内分泌肿瘤综合征I型2例及继发性甲状旁腺功能亢进2例,原发性甲状旁腺功能亢进共71例,包括甲状旁腺腺瘤65例(91.5%)、增生2例(2.8%)、腺瘤伴增生1例(1.4%)、腺癌3例(4.2%)(包括肺转移癌1例)。男23例,女48例,男女比例为1:2.09,年龄19~78岁,平均年龄(54.40±14.46)岁。近3年病例45例(63.4%)。

1.2 临床表现 病程为1周至30年,平均(3.93±6.35)年。骨型26例(36.6%),肾型10例(14.1%),混合型20例(28.2%),无症状型8例(11.3%),其他7例(9.9%)。伴有恶心、呕吐、便秘、消化道溃疡等消化道症状18例(25.4%),乏力、淡漠、精神抑郁等全身或神经系统症状13例(18.3%),颈前可及肿物3例(4.2%),以甲状腺肿物误诊2例(2.8%)。

1.3 手术方案 70例患者接受手术。8例(11.4%)行双侧甲状旁腺探查。其中45例(64.3%)单发腺瘤仅行腺瘤切除,甲状腺内异位甲状旁腺腺瘤2例,位于左叶中部和右叶中下部,分别行甲状腺单侧叶和部分切除术。合并甲状腺良性结节或腺叶切除的有15例(21.4%),甲状腺乳头状癌行根治手术2例。增生2例行3个半腺体切除术,增生合并腺瘤1例行增生旁腺及腺瘤切除。腺癌3例,1例行根治手术,1例行腺癌切除术,1例腺癌术后17年,行左下肺转移癌切除。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行统计分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,计量资料比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室检查 术前PTH升高者占100.0%(68/68),血钙升高占94.4%(67/71),血磷降低者占58.9%(33/56),碱性磷酸酶升高占51.5%(35/68),血肌酐升高占22.2%(14/63),血钾降低占21.4%(15/70)。另外,25羟基维生素D降低占100.0%,1,25双羟基维生素D升高占21.4%,血镁降低占10.0%,24h尿钙升高占76.9%,但病例数过少,统计学意义有限。

2.2 影像学检查 B超、CT平扫、CT增强、 ^{99m}Tc -MIBI(^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈)显像检查与术中探查情况及病理诊断的符合率分别为86.0%(49/57)、

82.1%(32/39)、93.8%(30/32)、95.2%(60/63)。CT平扫多为肿物来源不明确,建议增强CT,仅有15.4%(6/39)提示为甲状旁腺来源肿物。1例患者行 ^{18}F -MET显像的PET/CT,定位准确。所有手术病例均行 ≥ 2 种影像学检查,可提供良好术前定位。

2.3 术中探查及病理检查 包括术中冰冻病理时间在内行单侧探查手术时间平均(1.85±0.59)h,失血(15.94±12.60)mL;双侧探查或合并甲状腺手术时间平均(2.53±1.05)h,失血(31.15±16.35)mL。除1例以甲状腺肿物误诊,余均行术中冰冻病理检查。单发腺瘤位于甲状腺左叶下极25例(39.7%),右下22例(34.9%),左上4例(6.3%),右上5例(7.9%),左叶近中2例(3.2%),右叶近中2例(3.2%),右气管食管沟1例(1.6%),左右腺叶内各1例(1.6%)。2例腺癌均位于右叶下极。3例多发病例分别为双侧上极,左侧上下极和右侧上下极。

2.4 预后 68例手术成功,失败2例行2次手术,1例断右叶上极和血管于背侧探及肿物,另1例探查仍为阴性。术后出现四肢及口唇麻木34例(48.6%),抽搐5例(7.1%),及时给予钙剂及骨化三醇治疗,短期均缓解。1例高钙危象病例,术后发生肺部感染。无其他并发症。61例(87.1%)病例术后随访1月至5年,血Ca稳定,症状好转。1例仅行腺癌切除,2年后复发,再次手术。

2.5 围手术期PTH变化 分别计算术前、切皮前、肿物切除前、切除即刻、切除后10、15、30 min及术后1、2、3 d静脉血PTH(排除切除前未测PTH病例)均数为(86.51±78.29)、(99.84±104.33)、(113.06±86.73)、(41.39±37.70)、(11.10±10.22)、(10.43±9.29)、(5.87±8.23)、(3.25±6.14)、(3.70±3.48)、(7.74±3.71) pmol/L(图1),与肿物切除前相比,后7个时间点差异有统计学意义($P < 0.01$)。每例病例分别以切除前PTH值作为标准,计算切除后各时间点占其比例,得均值为34.1%、9.1%、8.6%、7.6%、4.6%、4.8%、10.9%。手术成功病例中监测10 min PTH均下降75%以上(图2)。

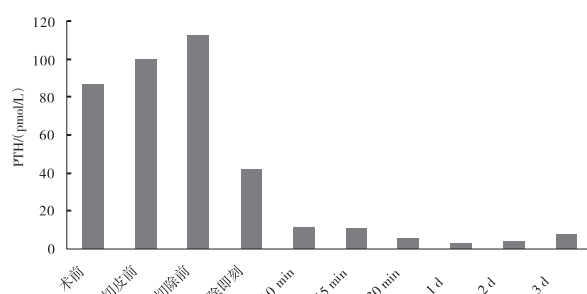


图1 围手术期PTH变化

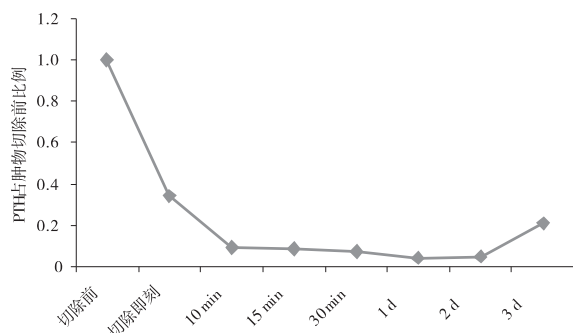


图2 各时间点 PTH 占肿瘤切除前比例

2.6 围手术期血钙变化 术前、术后当天及1、2、3、4 d 静脉血钙分别为: (2.88 ± 0.34) 、 (2.56 ± 0.37) 、 (2.27 ± 0.27) 、 (2.17 ± 0.26) 、 (2.09 ± 0.21) 、 (2.00 ± 0.25) mmol/L。术后发生低血钙 (<2.15 mmol/L) 52 例 (75.4%), 骨型、肾型、混合型、无症状型病例发生低钙比例分别为 84.6%、60.0%、75.0%、37.5%。排除手术失败、术后检测血钙时间 ≤ 2 d 且未降至正常病例, 统计术后第 n 天, 血钙降至正常 (包括一过性低钙病例) 的病例占所分析病例总数的百分比, 分别为 42.9%、85.4%、92.3%、97.6%、100.0% (图3)。

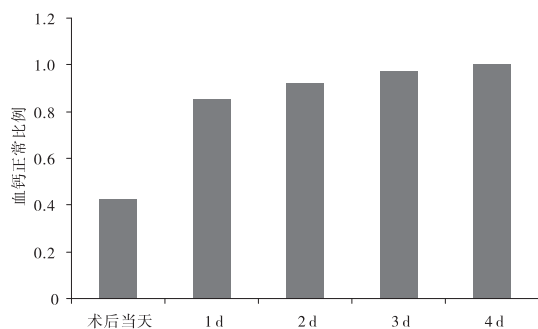


图3 术后血钙降至正常 (包括低钙病例) 比例

3 讨论

近年随着对 PHPT 认识及检查水平的提高, 其发病率在逐渐升高。本组病例中有症状型仍占大多数。部分病例以消化道、全身或神经系统症状首发, 应予以重视。无症状型占 11.3%, 较国内以前报道升高^[1], 但较国外比例仍明显偏低。研究表明无症状型的 PHPT 也会造成代谢紊乱和增加心血管疾病的发病率^[2]。随着该型病人比例的升高, 其治疗成为重点, 药物还是手术治疗存有争议, 美国国立卫生研究院 (NIH) 最新指南认为: 血钙升高 0.25 mmol/L、肌酐清除率降至 60 mL/min 以下、骨密度 T 值小于 -2.5 或有病理性骨折、年龄小于 50 岁病人需进行手术治疗^[3]。

本组资料术前检查提示 PTH 100% 升高, 为特异指标, 血钙 94% 升高, 为易获取指标。对于临床上不明原因血钙升高, 应考虑到 PHPT 可能。碱性磷酸

酶、血肌酐有参考价值。PHPT 能够促进 25 羟基维生素 D 向 1,25 双羟基维生素 D 转变, 本组资料前者 100.0% 降低, 敏感度高。另血钾有 21.4% 病例降低, 是因为电解质紊乱还是病人进食改变引起, 有待研究。⁹⁹Tc^m-MIBI 显像准确率高, 特异性强, B 超简捷, 结合二者可提供很好的术前定位及肿物与甲状腺的关系。平扫 CT 多可见肿物, 但来源不明确, 意义不大。强化 CT 优于平扫 CT, 有文献不鼓励行 CT 检查, 笔者认为强化 CT 对于术前诊断及定位有一定意义, 特别在考虑异位甲状旁腺可能、B 超定位差或其他检查定位存在差异时, 有必要行强化 CT 检查。

受益于准确的术前定位, 小切口手术现已广泛开展。单、双侧探查存有争议, 现有研究尚未发现两种探查方式之间有明显的远期预后差异^[4]。结合朱预等^[5]单侧探查的经验, 一般认为影像定位结合术中病理及 PTH 监测, 不主张盲目行双侧探查, 增加创伤。由于甲状腺疾病的高发病率及恶性病变可能, 合并甲状腺手术常无法避免, 但会增加手术时间及创伤, 结合相关文献^[6], 笔者认为在合理的术前检查及知情同意下, 合并甲状腺手术利大于弊。本组手术失败病例, 1 例由于遗漏甲状腺上极背侧的探查, 1 例由于术前定位欠准确, 应予以重视。初次治疗失败或复发的腺瘤等良性疾病, 在良好的术前影像学定位下, 再次手术成功率仍是很高的^[7]。腺癌应积极行根治手术, 严格随访, 若术后复发或转移, 鼓励再次手术, 可明显改善症状, 但仍有复发可能^[8]。

国外术中监测主要包括放射引导和 PTH 监测等^[9], 国内以后者为主。PTH 的代谢半衰期 <5 min, 可迅速反应病灶是否准确切除^[10]。研究表明依靠术中 PTH 监测评价手术效果的错误率约为 1.4%, 且其与 PTH 降低比例呈负相关^[11]。国内少有围手术 PTH 具体数值的文献。本组资料得出肿物切除后 PTH 便迅速降低, 以 10 min 内降低最明显 ($P < 0.01$), 所有病例均下降 75% 以上, 术后 2 d 内会维持较低水平, 第 3 天略有回升, 部分病例会高于正常值, 然后逐渐趋于平稳。术中 PTH 监测时间点多有争论, 结合本组资料及出于对手术时间和病人创伤的考虑, 取切除前及切除后 10 min 血 PTH 已足够, 其下降的比例更具有临床意义。

本组资料术后血钙均降至正常或以下, 时间多在术后 2 d 内。术后多数患者 (75.4%) 会出现一过性低血钙, 及时发现并治疗, 一般 2 周内恢复正常, 症状不明显。部分患者补钙可能会是较长期过程, 出于对手术效果的评估和患者低钙治疗效果的监测,

术后都应常规监测血钙变化,1~2 周之内严密监测,并定期随访 6 个月,但多数病例出院后则无法完成。笔者发现术后低钙的发生与术前的临床表现是相关的,骨型症状明显的病人,术后发生低钙的概率较大,而无症状型较小。这与骨型病人的明显“骨饥饿综合征”相关,所以该部分病人术后补钙尤为重要。仅有半数左右患者会有口唇或四肢麻木症状,不能作为手术效果的评价标准。对于低钙血症的治疗,笔者认为单纯大剂量的静脉补钙效果欠佳,应合并口服钙剂及维生素 D 类药物治疗,一般 2 d 内便出现低血钙,把握好补钙时机。由于可能存在多发病灶及 PTH 监测假阳性,所以,笔者认为 PTH 监测、血 Ca 监测及病理检查,三者对于手术效果的评价缺一不可。

微创手术是发展趋势,腔镜辅助甲状旁腺切除术更加注重美容效果,在手术疼痛、术后恢复、病人满意度方面都要优于常规手术^[12],国内部分地区已开展,效果较好^[13]。有学者主张局麻下小切口甲状旁腺手术,且不行术中 PTH 监测,当然这必须在精准的术前影像学定位和经验丰富的外科医师前提下^[14]。国外研究者试行经口咽入路甲状旁腺手术,结果证明现有条件下手术并发症多,病人耐受差^[15],还有机器人辅助无气腔镜手术的使用,效果较好^[16]。

总之,对于 PHPT 的诊治,笔者取得了很大的进步和较好的效果,但该病发现晚,围手术期 PTH、Ca 监测不规范,术后低钙血症的发现及治疗不及时,微创手术的应用及无症状型 PHPT 诊治等,都是目前面临的重要挑战。

参考文献:

- [1] 董建宇,管珩,朱预. 甲状旁腺功能亢进症 455 例临床症状分析[J]. 中国医学科学院学报,2011,33(3):330
- [2] Luigi P, Chiara F M, Laura Z A, et al. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results[J]. Int J Endocrinol, 2012,2012: 408295
- [3] Bilezikian J P, Khan A A, Potts J T, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(2): 335
- [4] Schneider D F, Mazeh H, Sippel R S, et al. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration Analysis of more than 1 000 cases [J]. Surgery, 2012, 152(6): 1008
- [5] 朱预,孟迅吾,管珩,等. 甲状旁腺腺瘤单侧探查的经验[J]. 中华外科杂志,1993,31(10):605
- [6] Ryan S, Courtney D, Timon C. Co -existent thyroid disease in patients treated for primary hyperparathyroidism: implications for clinical management[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 2(2): 419
- [7] Karakas E, Müller H H, Schlosshauer T, et al. Reoperations for primary hyperparathyroidism -improvement of outcome over two decades[J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(1): 99
- [8] Wei C H, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management[J]. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(1): 11
- [9] Stack B C, Moore E R, Belcher R H, et al. Hormone, relationships of parathyroid gamma counts, and adenoma mass in minimally invasive parathyroidectomy[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 147(6): 1035
- [10] Sokoll L J, Wians F H, Remaley A T. Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing[J]. Clin Chem, 2004, 50(7): 1126
- [11] Lee S, Ryu H, Morris L F, et al. Operative failure in minimally invasive parathyroidectomy utilizing an intraoperative parathyroid hormone assay[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(6): 1878
- [12] Lombardi C P, Raffaelli M, Traini E, et al. Video-assisted minimally invasive parathyroidectomy: benefits and long -term results [J]. World J Surg, 2009, 33(11): 2266
- [13] 钟春林, 樊友本. 腔镜辅助甲状旁腺微创手术[J]. 腹腔镜外科杂志,2011,16(8):576
- [14] Rajeev P, Stechman M J, Kirk H A, et al. Safety and efficacy of minimally -invasive parathyroidectomy (MIP) under local anaesthesia without intra-operative PTH measurement[J]. Int J Surg, 2013, 11(3): 275
- [15] Karakas E, Steinfeldt T, Gockel A, et al. Transoral parathyroid surgery—a new alternative or nonsense[J]. Langenbecks Arch Surg, 2014, 399(6): 741
- [16] Noureldine S I, Lewing N, Tufano R P, et al. The role of the robotic-assisted transaxillary gasless approach for the removal of parathyroid adenomas[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2014, 76(1): 19

(2014-11-05 收稿)