

甲状旁腺切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的争议与进展

王 强, 查斯洛 综述, 张 伟 审校

(海军军医大学第二附属医院甲乳疝外科, 上海 200003)

[摘要] 继发性甲状旁腺功能亢进症是长期透析病人的常见并发症之一。虽然可以选择拟钙剂、维生素D类似物等药物内科治疗方案,但对于药物治疗反应较差的难治性病人仍可选择甲状旁腺切除术作为治疗手段。目前相关术式包括甲状旁腺次全切除术、甲状旁腺全切除术、甲状旁腺全切除术联合自体移植和甲状旁腺肃清术。由于本病是透析病人体内钙磷和维生素D代谢紊乱刺激甲状旁腺增生所致,因此手术切除甲状旁腺的临床目标参数具有一定的不可控性,外科治疗策略也存在争议。但随着临床数据的积累、新观念的涌现和新技术的更新,合理的药物选择和恰当的手术干预将进一步提升治疗效果和安全性。

关键词: 继发性甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺切除术; 钙磷代谢紊乱

中图分类号: R653; R582⁺.1 **文献标志码:** C **文章编号:** 1007-9610(2023)06-0568-06

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2023.06.14

Controversy and progress in parathyroidectomy for the treatment of secondary hyperparathyroidism

WANG Qiang, ZHA Siluo, ZHANG Wei

Department of Thyroid Breast and Hernia Surgery, Chang Zheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Secondary hyperparathyroidism is one of common complications of long-term dialysis patients. Although medical treatment schemes such as calcimimetics and vitamin D analogues can be selected, patients refractory to drug treatment can still refer to parathyroidectomy as a treatment choice. At present, the surgical treatment include subtotal parathyroidectomy, total parathyroidectomy with or without auto-transplantation and purge parathyroidectomy. Because the etiology of this disease is related to hyperplasia of parathyroid tissue stimulated with metabolic disorder of calcium, phosphorus and vitamin D in dialysis patients, the course of disease and target indexes of surgical treatment might still be difficult to control, and there still lies controversies in surgical therapeutic strategy. However, with updating of clinical data, the emergence of new concepts and the introduction of new technologies, reasonable drug selection and appropriate timing of surgical intervention will further improve the treatment efficacy and safety.

Key words: Secondary hyperparathyroidism; Parathyroidectomy; Metabolic disorder of calcium and phosphorus

继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)长期透析病人最常见的并发症,其发病率随着血液透析(血透)年限的延长持续增高。由于钙磷和维生素D代谢紊乱刺激甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)合成与分泌增多,SHPT引起皮肤、骨骼和心血管系统的多种病变,严重影响病人生活质量,并显著增加全因死亡率。

根据改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)关于慢性肾病-矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)指南,SHPT初始治疗可选择拟钙剂、维生素D类似物或拟钙剂为主的联合用药^[1]。对于药物治疗无效的顽固性或进展性SHPT考虑手术治疗^[2]。虽然甲状旁腺切除术

(parathyroidectomy, PTX)治疗SHPT是从源头降低PTH水平,但由于SHPT疾病本身的复杂性以及治疗目标的变迁,引入PTX治疗SHPT也产生诸多问题与争议,随之而来的是手术技术与治疗策略变革。本文对这一领域的焦点问题作一简要综述。

1 PTX术后PTH值理想与现实的差异

治疗目标决定治疗效果。透析预后与实践模式研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS)大宗病例研究提示,除日本外,其他纳入研究国家的病人血清PTH均随着CKD病程进展,逐渐增高。这与日本采用相对低的PTH目标值(60~150 ng/L)有关,提示治疗目标值指导的治疗策略会显著影响PTH的控制效果^[3]。虽然高PTH值与高死亡率之间存在直接联系,但SHPT病人PTH水平与死亡率之间相关性并非线性而是“U”型或“J”型,即<50 ng/L

和 >300 ng/L 都会增加死亡风险^[3]。这是临床确定治疗目标需考量的参数。

1.1 PTX 降 PTH 效果与理想目标的差距

PTX 治疗 SHPT 的指征是药物治疗效果不佳的难治性 SHPT,其原理是通过切除大部分甚至全部甲状旁腺,从源头达到降低 PTH 的目的。但手术降低 PTH 的效果一直有“过于剧烈”之嫌。有研究从 182 例 PTX 术后相关实验室指标的动态变化分析,PTH 降低幅度最剧烈,且上升缓慢,仅少数病人术后 PTH 值达到 KDIGO 推荐目标(达标率:术后 1 周 16.5%,术后 1 年 34.9%)^[4]。还有研究以 KDIGO 和美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)两项指南评价 PTX 后 PTH 的达标状况,其合格率均显著低于推荐目标。即按 K/DOQI 指南:术后 1 个月 9.3%,术后 8 个月 2.35%;按 KDIGO 指南:术后 8 个月 11.6%^[5]。另一项 1 500 例 PTX 治疗 SHPT 的研究结果提示,1 419 例甲状旁腺全切除术(total PTX, tPTX)和 54 例 tPTX 加自体移植(tPTX plus auto-transplantation, tPTX+AT)术后 24 h PTH 范围(中位数, 25%~75% 区间)分别为 2.7(1.2, 7.1) ng/L 和 6.2(3.3, 24.55) ng/L,也显著低于 KDIGO 推荐目标^[6]。即便是相对局限的手术方式,其术后 PTH 范围也很难落在 KDIGO 建议的目标值^[7-8]。这反映 PTX 治疗效果与指南建议的目标差异。

1.2 PTX 的现实效果

PTX 的临床效果明确而持久。PTX 显著改善骨代谢状态,增加骨密度并降低骨折风险,缓解骨痛和皮肤瘙痒症状。在纳入 13 项队列研究的 22 053 例病人中,与药物治疗相比,PTX 降低全因死亡 28% 及心血管相关死亡 37%^[8]。一组 212 例 SHPT 病人术后生活质量相关研究提示,病人 PTX 后 PTH 为 13.9(5.00~119.7) ng/L,以 KDQOL-36TM 评价病人生活质量,提示疾病相关域指数和一般域相关指数均显著提升;随后以手术后随访时间分层,显示手术带来的症状改善在超过 5 年的术后病人仍很明显,提示手术效果的持久性^[9]。

1.3 PTX 术后低 PTH 血症的风险

低 PTH 水平对 SHPT 病人意味着死亡风险增高,而在 PTX 后则被视为手术成功。PTX 后剧烈的 PTH 降低使钙和磷由血循环向骨沉积而导致显著的低钙血症,即骨饥饿综合征(hungry bone syndrome, HBS)引起越来越多的关注。持续性低 PTH 血症和 HBS 的潜在风险是由于骨骼对 PTH 反应不佳而导致低转运性骨病,阻碍钙磷的骨基质矿化,形成骨软化症或无动力骨病,以及血管内的异位钙化^[10]。因此,给予针对性,甚至是大剂量的补钙有助于在显著降低 PTH 的前提下重建电解质的新平衡。总体来讲,术后钙磷下降后都经历缓慢上升,其达到指南要求目标的合格率也显著高于 PTH 的比例^[4-5]。这提示虽然 PTX 术后低 PTH 血症有一定的临床风险,但及时有效的补钙方案有助于纠正电解质紊乱,且尚未证实 HBS 与心律失常、痉挛甚至死亡等不良后果直接关联。

当然,PTX 术后 PTH 的理想范围尚无统一标准,其引发

的钙磷代谢特点也缺乏循证医学证据。有研究比较 PTX 术后不同 PTH 水平与生存率之间的关系,发现 PTH 水平 21~150 ng/L 的生存率最高。这提示,PTX 术后 PTH 的新平衡,可能有别于非手术治疗的控制标准。

2 甲状旁腺理想手术方式之争

“成功的 PTX 能够持久地降低血清 PTH 水平,缓解 SHPT 相关临床症状,增强血钙磷的管理水平,降低骨折风险,提高骨密度,进而改善病人生活质量”^[11]。

2.1 PTX 不同术式的比较

当前治疗 SHPT 的手术方式中,主要有甲状旁腺次全切除术(subtotal parathyroidectomy, sPTX)、tPTX 和 tPTX+AT 三种。比较 3 种手术后实验室指标,按照 KDIGO 指南标准,sPTX 控制 PTH 达标比例最高(Ca、P、PTH 达标率分别为 75%、42.9% 和 67.9%),tPTX 控制血磷效果最佳(Ca、P、PTH 达标率分别为 54.2%、83.3% 和 8.3%),而 tPTX+AT 疗效居中(Ca、P、PTH 达标率分别为 69.1%、61.7% 和 34%)^[4]。

sPTX 由于保留甲状旁腺组织较多,其降低 PTH 的作用较弱,且因为相对较高的复发率而备受质疑。与 tPTX+AT 比较治疗 SHPT 的短期和长期疗效发现,术后短期 tPTX+AT 显著降低 PTH。长期随访,PTH <15 ng/L 发生率 sPTX 组为 5.6%,而 tPTX+AT 组为 26.7%($P=0.09$)。PTH >200 ng/L 发生率 sPTX 组为 38.9%,而 tPTX+AT 组为 6.7%($P<0.05$)。术后 6 个月仍需补钙的比例,sPTX 组为 36.8%,而 tPTX+AT 组为 71.4%($P<0.05$)^[12-13]。但也有荟萃分析提示,比较 tPTX+AT 与 sPTX 的上述指标,差异均无统计学意义,认为术式选择取决于术者偏好^[13-14]。

2.2 PTX 的流行术式

当前流行的主要术式还是 tPTX,由于切除全部甲状旁腺,其控制 PTH 的效果最确切。但即使是“预期的”tPTX,都很难完全消除 PTH。推测是由于胚胎发育过程中甲状旁腺下降途中残余的“细胞巢”,在术后持久的尿毒症和透析刺激下,逐渐发育为 PTH 的分泌来源^[15]。关于 tPTX 是否附加 AT,目前尚存在争议。虽然荟萃分析提示不加 AT 的 tPTX 在控制 SHPT 持续状态和降低复发率,以及缩短手术时间方面优于 tPTX+AT^[6],但当前认为更安全有效的手术策略需附加 AT,以兼顾消除 PTH 分泌来源和防止严重的低钙血症发生^[17]。Nascimento 等^[18]根据 tPTX+AT 术后 36 个月内 PTH 的变化规律,将结果分为 4 种类型。即 1 型(约占 2/3),稳定型,是理想的治疗结果;2 型(18%),前期功能稳定,后期逐渐失功,推测与移植甲状旁腺周围纤维化影响血供有关;3 型(12%),移植甲状旁腺复发型,归因于长期刺激导致移植甲状旁腺异常增殖、功能亢进;4 型(3%),移植失败,术后短期起持续低 PTH 血症。

2.3 PTX 的新策略

鉴于即使按计划实施 tPTX,切除 4 枚以上的甲状旁腺仍不能避免 SHPT 持续状态和复发,而颈部再手术又存在诸多困难与风险,笔者团队提出新手术策略:甲状旁腺肃清术

(purge parathyroidectomy, pPTX)^[19]。根据 Okada 等^[20]描述的 iPTX 后 SHPT 复发部位散点图集中于旁腺分布区域的特点,笔者提出“环境-土壤-种子”假说,即尿毒症血透是刺激甲状旁腺组织增殖且持续存在的“环境”;甲状旁腺的“种子”除超数量、异位分布等特点外,存在肉眼下的全切除仍难以避免遗留镜下的“细胞巢”,而造成事实上的残余而导致复发;因此手术应扩大范围、清扫“土壤”以加强甲状旁腺组织/细胞的清除效率。肃清术的范围包括肉眼可见的甲状旁腺+胸腺舌叶+双侧颈6区淋巴结清扫范围^[19]。初步的手术效果证实其安全有效,且较 iPTX 更显著地控制 PTH 水平^[21]。笔者还发现约 1/3 的病人中央区软组织存在“甲状旁腺细胞巢”^[19]。随后日本学者的研究证实甲状旁腺周围脂肪组织存在分泌 PTH 的细胞^[22],从疗效和解剖上证实 pPTX 的合理性与优越性。需指出的是,笔者认为 pPTX 的目的是尽可能肃清颈部甲状旁腺组织而避免困难的再手术,与 AT 联合才是更合理的手术方案。

3 追求最合理的甲状旁腺手术:影响术中决策的相关诊疗技术进展

PTX 术后持续状态或复发,以及术后严重低钙血症,均是困扰甲状旁腺外科医师的难题。说明手术范围的“过”与“不及”均非合理的 PTX 追求的效果,当今外科治疗策略兼顾颈部手术切除的彻底性、防止复发和存留组织足够功能、避免低钙血症两者之间的平衡。对于确保术中精准切除与保留甲状旁腺组织,术中相关诊疗技术进展有重要的临床参考意义。

3.1 术中 PTH 监测

术中 PTH 监测对于帮助术者决定留存甲状旁腺的量以维持术后 PTH 水平具有重要参考价值。但对于术中 PTH 监测的时效性,以及参考取绝对值还是较术前水平降低的比例,尚未达成共识。为避免因甲状旁腺组织切除不全导致持续性 SHPT 状态,术中监测 PTH 水平确定手术范围是否达标无疑是有益的指导,但对于采样时间和 PTH 下降幅度仍存在争议。

1)作为手术成功的标志:一般认为切除甲状旁腺后 15~20 min 采样,PTH 较术前下降 70%~90% 即认为手术成功,否则需继续探查以明确有无超数量或异位甲状旁腺的存在。虽然时间越拖后,PTH 水平越稳定而具有更好的提示效果,但置病人于全身麻醉状态而延长麻醉时间,需综合评价^[23-24]。

2)作为术后 PTH 目标值的参考:一项荟萃分析纳入 1 091 例透析病人和 86 例肾移植后病人 PTX 术中 PTH 动态水平与术后 1 个月结果的倍比结果,发现透析病人术中 10 min 综合比例为 10 倍,15 min 为 5 倍,20 min 为 4 倍,随后保持稳定;而肾移植术后病人 10 min 和 20 min 的比例分别为 2.6 倍和 2.3 倍。提示术中 PTH 与术后早期 PTH 水平存在显著的线性关系,以采用 20 min 为宜。且这种线性关系有助于术者在术中预判术后 PTH 的目标值,从而决定手术切除范围^[25]。

3)特殊片段和表现形式的价值:与全段 PTH 作为术中参考指标相比,PTH(1-84)在切除甲状旁腺 20 min 后的水平较全段 PTH 具有更好的特异性和敏感性^[26]。另有学者研究术中 PTH 波动峰的意义。游离所有可见甲状旁腺后,切除前测得的 PTH 值与术前基础 PTH 值比较升高 5% 者定义为 PTH 波动峰,其发生率 23.5%。其临床意义在于具有 PTH 波动峰者出现超数量甲状旁腺的比例显著高于无波动峰者,而超数量甲状旁腺存在导致手术失败的风险系数为 19.1。作者建议对存在波动峰的病人详细探查,明确是否有超数量甲状旁腺的存在^[27]。

3.2 纳米碳在 SHPT 手术中的应用。

纳米碳最初应用于甲状腺手术,借助负显影效果,有助于识别甲状旁腺并予以保护。应用于 PTX,纳米碳的优势如下:①快速定位,发现显著增大的甲状旁腺组织,缩短手术时间;②清晰显示甲状旁腺边界,在分离过程中有利于保护包膜完整切除;③增生的甲状旁腺往往失去正常的色泽,对于直径<1 cm 的甲状旁腺,纳米碳的负显影有助于发现而避免遗漏^[28]。随后按照示踪显影(tracing/imaging)-分离(dissection)-探查(exploration)-切除(resection)的 Tider 法步骤,尽量做到局部切除彻底^[29]。但纳米碳不能指示异位甲状旁腺,且无法完全避免复发,故应与术前影像学定位技术结合,方可发挥更大效能。

3.3 术中甲状旁腺的移植与冷冻保存。

术中甲状旁腺即时 AT 是治疗 SHPT 的安全策略,关于其技术细节已有详细描述^[30]。但移植植物是否存活以及能否维持稳定功能显然与选取组织的病理学特点有关。单克隆结节性增生的甲状旁腺组织由于导致显著增高的移植植物相关复发而不适宜移植。术中测量切除甲状旁腺的重量、体积、长径可鉴别结节样增生与弥漫增生^[31]。但长期 CKD 病情发展,弥漫性增生甲状旁腺组织在切取标本中的比例显然不能满足临床需要^[32],需要更精准的技术鉴别和分离适宜移植的组织。冷冻保存甲状旁腺用于异时延迟移植,既可降低移植植物相关并发症发生,又可按需补充功能性甲状旁腺组织。但其最大的问题是保存后的移植植物活力。相关专家共识建议保存时间为 2 年^[2]。有研究表明,冷冻保存超过 5 年的组织分泌 PTH 功能仍能保证临床需要^[33]。另外真正需延迟移植的病人比例偏低,从冻存的性价比分析,其临床价值存疑^[34]。

4 拟钙剂时代 PTX 受到的挑战

4.1 拟钙剂对甲状旁腺手术量的冲击

在过去的 20 年,药物治疗 SHPT 进展迅速,合成活性维生素 D 类似物、不含钙的磷结合物,特别是 2004 年美国食品药品监督管理局批准第一种口服拟钙剂西那卡塞,使药物治疗 SHPT 更有效。西那卡塞提高钙敏感受体(calcium sensitive receptor, CaSR)对细胞外离子钙的敏感性而抑制 PTH 的合成与分泌,从而降低血液 PTH 水平,有效抑制血透病人异位钙化并改善骨代谢水平^[35],显著改善 SHPT 病人的实验室检

查指标,缩小甲状旁腺体积,特别是将PTH水平控制在指南推荐的目标范围内,降低超过50%的手术需求^[36]。即使是手术病人,术前拟钙剂的应用也有助于降低PTH水平,改善病人心脏射血分数从而提高对手术的耐受性^[37]。自2005年起一段时间内,全球不同区域(欧美国家和日本)PTX治疗SHPT数量显著下降^[3]。

4.2 PTX与拟钙剂的对比优势

西那卡塞的临床应用对PTX治疗SHPT造成冲击。但随着越来越多临床治疗结果的汇总,PTX与西那卡塞治疗SHPT的效果上仍具有以下优势。

1)PTX疗效更为显著,能显著提高病人生活质量,而西那卡塞对病人生活质量改善总体有限,部分是由于恶心、呕吐和腹泻等药物不良反应^[38]。PTX较西那卡塞显著降低死亡率[HR=0.78,95% CI: 0.67~0.91,P=0.002],尤其是对PTH>500 ng/L和血钙>10.0 ng/L(约为2.5 mmol/L)的SHPT病人^[39]。

2)对比肾移植前接受PTX和拟钙剂病人肾移植手术相关问题发现,PTX组在肾移植术前和术后1~3年的PTH水平较低,肾移植手术相关严重并发症和持续高钙血症发生率较低,且有助于维持移植肾的功能^[40]。

3)从医疗成本角度评价,虽然手术后当年总支出较拟钙剂治疗组为高,但随着治疗效果的显现,辅助用药改为常规基本用药,费用已显著下降;而药物组需维持用药甚至终身用药,且随着病情发展,药物支出成本进一步上升,故随着时间的推移,PTX在卫生经济学的优势将更为突出^[41]。

4.3 PTX与拟钙剂的交融

美国肾脏病资料系统379 835例透析病人资料显示,PTX由2006年的2.9例/万人年升高到2016年的9.8例/万人年(经历短暂下降),增长了2.4倍;而同期西那卡塞的处方率增加了2.5倍^[42]。这说明,拟钙剂时代手术与药物的交融与互补,不是孰优孰劣的问题,而是如何合理应用^[43-44]。

1)病例选择问题:西那卡塞的应用的确使一部分没有手术机会的病人获得良好的病情控制,但一些特殊的病人由于人种等因素,严重的SHPT比例偏高,或由于经济原因、药物的不可及性等,需尽早接受手术。

2)手术时机问题:药物治疗和手术存在一定的重叠性,病人对药物治疗反应不佳,必然转而接受手术治疗,但时机应把握在不可逆的脏器改变之前。西那卡塞成为对磷结合剂和维生素D类似物反应不佳病人的一线用药后造成平均22个月的手术延误。拟钙剂并不能从根本上改变PTH升高的趋势,有可能导致难治性SHPT,甚至自主性分泌的三发性甲状旁腺功能亢进(tertiary hyperparathyroidism, THPT)。延误手术的结果是更高PTH水平所带来的相关风险。

3)肾内科医师的差异见解:基于PTX控制PTH的效果以及对未来肾移植术后移植肾功能的保护,越来越多肾内科医师接受手术治疗理念,未来增长趋势可以预见。但仍有一部分医师认为拟钙剂既能暂时缓解症状,又能达到指南建议的理想PTH控制目标,故排斥积极手术的观念,且担心手术相关的并发症。

因此,虽然拟钙剂时代PTX的重要性依然存在,但多学科合作对病人合理的治疗选择和恰当的手术干预时机使治疗效果和安全性进一步提升。

4.4 新一代拟钙剂的前景

2016年,第二代拟钙剂依特卡肽在欧洲获批应用于SHPT,直接作为CaSR激动剂,具有较西那卡塞更显著的降PTH效果,同时降低血钙、血磷和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)23水平,胃肠道不良反应未见明显增加,而于血透结束前静脉给予的路径也提高了病人的依从性^[45]。其临床效果及应用前景有待更多的临床数据分析结果。

5 结语

SHPT的治疗选择中需注意的是,无论药物还是手术,均非针对病因。尿毒症持续存在对甲状旁腺组织(无论是原位还是移植物)的不良刺激形成的增殖状态,影响着SHPT的进程。SHPT的动态发展,以及手术技术的量化不可控性,都决定了其外科治疗策略会存在争议。对发病机制认识的深入以及新技术的涌现将推进手术效果越来越理想且安全。

[参考文献]

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl* (2011),2017,7(1):1-59.
- [2] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会,中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践中国专家共识(2021版)[J]. *中国实用外科杂志*,2021,41(8):841-848.
Committee of Thyroid Surgeons, Chinese Physicians Association of Surgeons, China, Specialized Committee on Thyroid Diseases, Chinese Society of Research Hospitals. Chinese expert consensus on surgical practice of hyperthyroidism in patients with chronic kidney disease(2021 edition)[J]. *Chin J Pract Surg*,2021,41(8):841-848.
- [3] TENTORI F, WANG M, BIEBER B A, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2015,10(1):98-109.
- [4] ZHANG Y, LU Y, FENG S, et al. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J].

- Ren Fail,2019,41(1):921-929.
- [5] KOVACEVIC B, IGNJATOVIC M, ZIVALJEVIC V, et al. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI™ and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism[J]. Langenbecks Arch Surg, 2012,397(3):413-420.
- [6] KIM M S, KIM G H, LEE C H, et al. Surgical outcomes of subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol,2020,13(2):173-178.
- [7] 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(5):745-753.
- [8] CHEN L, WANG K, YU S, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail,2016,38(7):1050-1058.
- [9] WANG L, XIN M H, MA Y, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life among patients undergoing dialysis [J]. Int J Gen Med,2022,15:1185-1192.
- [10] 钱寒阳, 任文凯, 王宁宁. 重视继发性甲状旁腺功能亢进患者术后甲状旁腺激素持续过低状态[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(4):368-373.
- QIAN H Y, REN W K, WANG N N. Persistent low circulating parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism patients with chronic kidney disease[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2021,30(4):368-373.
- [11] LAU W L, OBI Y, KALANTAR-ZADEH K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2018,13(6):952-961.
- [12] ZMIJEWSKI P V, STALOFF J A, WOZNIAK M J, et al. Subtotal parathyroidectomy *vs.* total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: short- and long-term outcomes [J]. J Am Coll Surg,2019,228(6):831-838.
- [13] YUAN Q, LIAO Y, ZHOU R, et al. Subtotal parathyroidectomy *versus* total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg,2019,404(6):669-679.
- [14] CHEN J, JIA X, KONG X, et al. Total parathyroidectomy with autotransplantation *versus* subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrology (Carlton),2017,22(5):388-396.
- [15] KANG B H, HWANG S Y, KIM J Y, et al. Predicting postoperative total calcium requirements after parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism[J]. Korean J Intern Med,2015,30(6):856-864.
- [16] LIU M E, QIU N C, ZHA S L, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX *versus* TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg,2017, 44:353-362.
- [17] HOU J, SHAN H, ZHANG Y, et al. Network meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Otolaryngol,2020,41(2):102370.
- [18] NASCIMENTO JUNIOR C P, ARAP S S, CUSTODIO M R, et al. Parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. Rev Assoc Med Bras (1992),2021,67(2):230-234.
- [19] SHAN C X, QIU N C, ZHA S L, et al. A novel surgical strategy for secondary hyperparathyroidism: purge parathyroidectomy[J]. Int J Surg,2017,43:112-118.
- [20] OKADA M, TOMINAGA Y, YAMAMOTO T, et al. Location frequency of missed parathyroid glands after parathyroidectomy in patients with persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism[J]. World J Surg, 2016, 40 (3):595-599.
- [21] 李伟, 刘冰洋, 单成祥, 等. 甲状旁腺肃清术对继发性甲状旁腺功能亢进的疗效评价[J]. 外科理论与实践, 2019,24(4):325-329.
- LI W, LIU B Y, SHAN C X, et al. Evaluation of purge parathyroidectomy in treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. J Surg Concepts Pract,2019,24(4):325-329.
- [22] KAKUTA T, SAWADA K, KANAI G, et al. Parathyroid hormone-producing cells exist in adipose tissues surrounding the parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Sci Rep,2020, 10 (1):3290.
- [23] TARIM I A, KESICIOGLU T, KARABULUT K, et al. An intraoperative serum parathormone level study in patients with chronic renal failure that underwent subtotal parathyroidectomy what extent of decrease is sufficient at which moment?[J]. Ann Ital Chir,2021,92:435-440.
- [24] CHAVEZ K V, MARQUEZ-GONZALEZ H, CHAVEZ-TOSTADO M. The usefulness of intraoperative PTH as a predictor for successful parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism[J]. Front Surg,2021,8:696469.
- [25] VAN BEEK D J, FREDRIKSSON S, HAEGELE S, et al. Use of intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroidectomy to predict postoperative parathyroid hormone levels in patients with renal hyperparathyroidism: meta-analysis[J]. BJS Open, 2022, 6(1): zrab151.

- [26] XU F, HUANG Y, ZENG M, et al. Diagnostic values of intraoperative (1-84) parathyroid hormone levels are superior to intact parathyroid hormone for successful parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease[J]. *Endocr Pract*,2021,27(11):1065-1071.
- [27] SILVEIRA A A, BRESCIA M D G, DO NASCIMENTO C P, et al. PTH spikes during surgical treatment for secondary and tertiary hyperparathyroidism: a prospective observational study[J]. *World J Surg*,2022,46(7):1693-1701.
- [28] LI W, LIU B, SHAN C, et al. Application of carbon nanoparticles in localization of parathyroid glands during total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Surg*,2020,220(6):1586-1591.
- [29] 单成祥, 李伟, 刘冰洋, 等. Tider 方法在手术治疗继发性甲状旁腺功能亢进中的应用[J]. *外科理论与实践*, 2020,25(3):234-238.
- SHAN C X, LI W, LIU B Y, et al. Application of Tider process in parathyroidectomy for treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. *J Surg Concepts Pract*, 2020, 25(3):234-238.
- [30] 乔楠, 付庆锋, 李鸿博, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进外科治疗中甲状旁腺自体移植现状[J]. *中国实用外科杂志*,2019,39(4):379-381.
- QIAO N, FU Q F, LI H B, et al. Current status of parathyroid autotransplantation in the surgical management of secondary hyperparathyroidism[J]. *Chin J Pract Surg*, 2019,39(4):379-381.
- [31] SUN X, ZHANG X, ZHANG L, et al. Relationship between intraoperative measured parameters of parathyroid gland and pathological patterns in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2):99.
- [32] ZHAO S, GAN W, XIE W, et al. A single-center experience of parathyroidectomy in 1500 cases for secondary hyperparathyroidism: a retrospective study[J]. *Ren Fail*, 2022,44(1):23-29.
- [33] AITI A, ROSSI M, ALVIANO F, et al. Parathyroid tissue cryopreservation: does the storage time affect viability and functionality? [J]. *Biopreserv Biobank*,2019, 17(5): 418-424.
- [34] SHEPET K, ALHEFDHI A, USEDOM R, et al. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7): 2256-2260.
- [35] 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*,2018,34(9):703-707.
- Expert consensus on the application of calcimimetics in patients with chronic kidney disease[J]. *Chin J Nephrol*, 2018,34(9):703-707.
- [36] OKUNO S, INABA M, ISHIMURA E, et al. Effects of long-term cinacalcet administration on parathyroid gland in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephron*,2019,142(2):106-113.
- [37] LEE C H, CHEN J Y, KUO P C, et al. Parathyroidectomy for dialysis patients in the era of calcimimetics: the surgeons' point of view[J]. *J Chin Med Assoc*,2022,85(3): 279-285.
- [38] VAN DER PLAS W Y, DULFER R R, ENGELSMAN A F, et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2017,32(11):1902-1908.
- [39] KOMABA H, HAMANO T, FUJII N, et al. Parathyroidectomy *versus* cinacalcet among patients undergoing hemodialysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7): 2016-2025.
- [40] KOH E Y, VAN DER PLAS W Y, DULFER R R, et al. Outcomes of parathyroidectomy *versus* calcimimetics for secondary hyperparathyroidism and kidney transplantation: a propensity - matched analysis[J]. *Langenbecks Arch Surg*,2020,405(6):851-859.
- [41] 杨柳, 张凌, 杨莉. 血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进患者 PTX 手术和西那卡塞药物治疗的成本效果分析[J]. *中华内分泌外科杂志*,2021,15(6):661-665.
- YANG L, ZHANG L, YANG L. To compare the cost-effectiveness of PTX and cinacalcet for patients with hemodialysis complicated with secondary hyperparathyroidism—a study based on real world data[J]. *Chin J Endocr Surg*,2021,15(6):661-665.
- [42] MATHUR A, AHN J B, SUTTON W, et al. Increasing rates of parathyroidectomy to treat secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with medicare coverage[J]. *Surgery*,2022,172(1):118-126.
- [43] VAN DER PLAS W Y, ENGELSMAN A F, OZYILMAZ A, et al. Impact of the introduction of calcimimetics on timing of parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism[J]. *Ann Surg Oncol*,2017,24(1):15-22.
- [44] VAN DER PLAS W Y, ENGELSMAN A F, UMAKANTHAN M, et al. Treatment strategy of end stage renal disease - related hyperparathyroidism before, during, and after the era of calcimimetics[J]. *Surgery*, 2019,165(1):135-141.
- [45] FRIEDL C, ZITT E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*,2018,12:1589-1598.

(收稿日期:2022-04-16)

(本文编辑:许华芳)