

射频消融术(RFA)治疗继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)的安全性及有效性分析

吴静静¹ 陆志强¹ 刘凌晓^{2△}

(¹复旦大学附属中山医院内分泌科, ²介入治疗科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨超声引导下射频消融术治疗慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)的安全性及有效性。方法 选取复旦大学附属中山医院2017年10月至2018年9月确诊为SHPT并进行超声引导下射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)的患者15例,共15枚甲状旁腺增生结节,以超声造影作为测量消融术前后甲状旁腺结节大小的标准方法。对比消融术前后甲状旁腺结节大小、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、活性维生素D[1,25-(OH)₂D]、临床症状(骨痛、皮肤瘙痒、失眠、手抖)及并发症情况。结果 与消融术前比较,患者术后1、3和6个月甲状旁腺结节明显变小($P<0.05$),结节缩小率分别为66%、93%和98%,术后1天、1、3和6个月血清PTH、Ca、P、ALP水平明显下降($P<0.05$),活性维生素D水平无明显改变,患者的临床症状明显好转。并发症声音嘶哑的发生率为6.7%,低钙血症的发生率6.7%,治疗后均恢复,且未再复发,无其他并发症。结论 超声引导下经皮RFA治疗SHPT安全有效,能明显改善患者症状,且并发症较少。

【关键词】 继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT); 射频消融术(RFA); 安全性; 有效性

【中图分类号】 R582+.1 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.02.008

The safety and efficacy of ultrasound guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for secondary hyperparathyroidism (SHPT)

WU Jing-jing¹, LU Zhi-qiang¹, LIU Ling-xiao^{2△}

(¹Department of Endocrinology, ²Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the safety and efficacy of ultrasound guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT). **Methods** Fifteen patients of SHPT with a total of 15 hyperplastic parathyroid nodules who came from Zhongshan Hospital, Fudan University in the period of Oct. 2017 to Sep. 2018 were treated with ultrasound guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA). The nodules were evaluated by contrast enhanced ultrasound before and after RFA. The parathyroid nodule volumes, the levels of serum parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), 1, 25-Dihydroxy vitamin D, the clinical symptoms (including osteoarticular pain, skin pruritus, insomnia and hands shaking) and complications were compared after surgery before and after RFA. **Results** The nodule volumes were significantly reduced at 1, 3, 6 month after surgery ($P<0.05$), with volume reduction rate of 66%, 93% and 98%, respectively. Serum PTH, Ca, P and ALP decreased significantly ($P<0.05$), while no significant difference was found in 1, 25-Dihydroxy vitamin D. The clinical symptoms of patients were significantly improved,

国家自然科学基金(81201170)

[△]Corresponding author E-mail: Liu.Lingxiao119@aliyun.com

网络首发时间: 2020-03-14 09:14:54 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200312.2114.002.html>

while hoarseness rate reached 6.7% and hypocalcemia rate reached 6.7%, which all recovered after treatment without recurrence and no other complications occurred. **Conclusion** Ultrasound guided percutaneous RFA is a kind of safe and effective method for the treatment of SHPT, which can improve the symptoms significantly with fewer complications.

【Key words】 secondary hyperparathyroidism (SHPT); radiofrequency ablation (RFA); safety; efficacy

* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81201170).

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见并发症,是由于CKD基础上长期低钙、高磷等因素刺激甲状旁腺增生,使其分泌过多甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH),导致钙磷代谢紊乱,临床上表现为骨骼及关节病变(骨痛、关节痛、骨质疏松、病理性骨折畸形)、血管及软组织钙化(皮肤瘙痒、心血管病变)、泌尿系统病变、外周神经及精神病变(失眠、不安腿)等,约1/3的CKD患者存在SHPT^[1-2]。维持血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者在透析治疗下可获得长期生存率,但是SHPT引起的长期钙磷代谢紊乱,严重影响患者的生活质量,且血清PTH、钙磷水平与MHD患者不良生存相关^[3-4]。SHPT早期可行骨化三醇和维生素D等药物治疗,但后期效果不佳^[5]。外科手术切除增生的甲状旁腺是目前公认治疗SHPT的有效方法,但手术治疗存在很多问题,如CKD患者多合并心肺功能不全,手术及麻醉双重风险高,术后并发症多,包括感染、吞咽困难、呼吸困难、声音嘶哑、严重的低钙血症、手术伤口不易愈合等。此外,手术疤痕明显影响美观,复发再次手术组织粘连影响大,部分需要终生替代治疗等^[6-7]。

由于药物及手术治疗的局限性,随着科技的进步,微创手术热消融治疗越来越多地应用于临床,如射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融术等。国内外研究显示^[8-9],消融术治疗SHPT具有良好的发展及应用前景,能有效缩小增生的甲状旁腺结节,改善钙磷代谢紊乱,改善临床症状,且并发症少。但已有的研究多为回顾性研究,样本数量少,随访时间短,需要更多的临床研究来验证消融术治疗SHPT的安全性及有效性。此外,消融术治疗SHPT仍缺乏统一的诊疗规范,需要更多的循证证据促进诊疗规范的制订。为此,本文对超声引

导下RFA治疗SHPT的安全性及有效性进行探讨。

资 料 和 方 法

一般资料 分析2017年10月至2018年9月于复旦大学附属中山医院确诊为CKD 5期合并SHPT并行RFA治疗的患者15例,其中男7例,女8例,年龄39~55岁,平均年龄(48.00 ± 1.83)岁,消融时间(6.33 ± 0.89) min,输出功率(13.40 ± 1.01) W,术前结节大小(5.76 ± 7.30) mL,术前血PTH浓度($1\ 813.1 \pm 1\ 652.0$) pg/mL。纳入标准:(1)CKD患者MHD合并SHPT,伴或不伴临床症状;(2)持续甲状旁腺激素 >300 pg/mL,药物治疗无效,不能耐受手术或术后复发;(3)颈部超声造影显示1个及以上甲状旁腺腺体增生,直径 ≥ 0.5 cm且体积 >0.25 mL;(4)细针穿刺病理证实为增生的甲状旁腺组织;(5)患者及家属知情同意。排除标准:(1)Tc-MIBI显像发现存在异位甲状旁腺增生且射频针或穿刺针无法触及;(2)凝血功能或内脏功能异常或严重感染;(3)不能配合手术。

仪器及方法 S-500射频治疗系统(上海迈德医疗有限公司),射频针型号10-131161;S2000超声诊断仪器(德国西门子公司)和六氟化硫微泡剂(意大利SonoVue公司)。

RFA过程 消融前行超声造影明确甲状旁腺结节位置、数目、大小;患者仰卧位,充分暴露颈部,消毒,利多卡因麻醉。液体隔离法保护周围重要组织及器官,细针穿刺明确病理,超声引导下消融针置入甲状旁腺结节内进行消融,术中行造影,如消融完全覆盖甲状旁腺结节,造影无充盈,则成功结束手术,如仍有增强,补充消融。记录消融时间,术中观察患者发音情况,如有声音嘶哑或发声困难,则立即终止手术。

观察指标 收集消融术前1天、术后1天、1、3

和6个月超声造影所示的甲状旁腺结节大小、血清PTH浓度、血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、1,25-(OH)₂D浓度、患者症状变化及并发症情况。症状变化(包括骨关节痛、皮肤瘙痒、失眠、手抖等)运用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行评分。以疼痛为例:0分为无痛;1~3分为轻微疼痛,可忍受;4~6分为中度疼痛,影响睡眠但尚能忍受;7~10分为强烈疼痛,难以忍受。

统计学分析 采用State 14.2软件进行统计分析。甲状旁腺结节大小、血清PTH浓度、Ca、P、ALP、1,25-(OH)₂D浓度以中位数(四分位数范围)即M(P25~P75)表示,采用配对Wilcoxon秩和检验比较消融术前后上述各指标变化。症状评分以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验比较消融术前后该指标的变化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗效果 15例SHPT患者均完成甲状旁腺结节消融,患者骨关节痛、皮肤瘙痒、失眠、手抖症状均得到明显改善(表1),生活质量明显提高,所有患者均完成6个月随访。

表1 RFA前后临床症状VAS评分

Tab 1 VAS score of clinical symptoms before and after RFA

Group	Osteoarticular pain	Skin pruritus	Insomnia	Hands shaking
Pre-RFA	6.17 ± 1.11	5.11 ± 1.07	5.07 ± 0.99	4.11 ± 0.47
Post-RAF	3.76 ± 0.91 ⁽¹⁾	3.33 ± 0.89 ⁽¹⁾	3.51 ± 0.78 ⁽¹⁾	2.14 ± 0.23 ⁽¹⁾

⁽¹⁾vs. Pre-RFA, $P < 0.05$.

RFA前后甲状旁腺结节及血清生化指标变化 术前1天与术后1天结节体积分别为3.52(2.58~

5.99) mL和4.35(1.88~5.53) mL,术后1、3和6个月结节体积分别为0.82(0.50~2.21) mL、0.20(0.17~0.70) mL和0.07(0.03~0.18) mL,与术前相比均有下降($P < 0.05$,图1),结节缩小率分别为66%、93%和98%(图2)。术后1天、1、3和6个月血清PTH、Ca、P、ALP均较术前下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而1,25-(OH)₂D水平无显著改变(表2)。

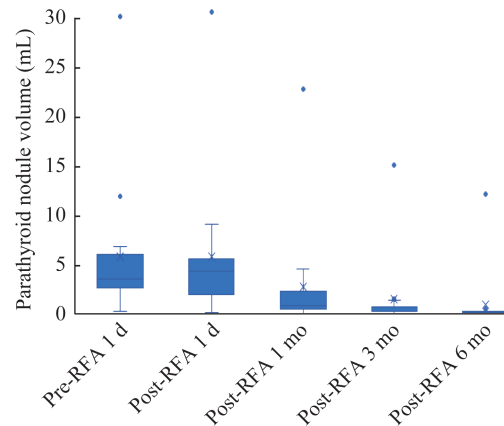


图1 RFA前后甲状旁腺体积的变化

Fig 1 Changes of parathyroid volume before and after RFA

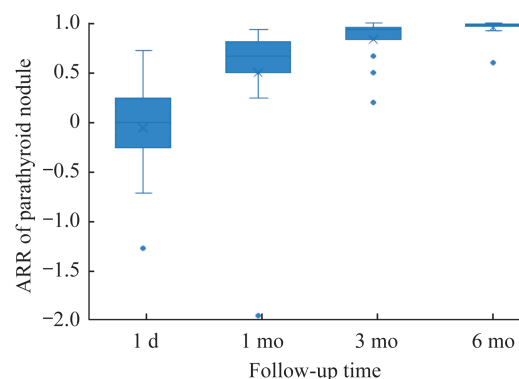


图2 RFA后甲状旁腺结节缩小率的变化

Fig 2 Changes in volume reduction rate of parathyroid nodules after RFA

表2 RFA前后血清生化指标变化

Tab 2 Serum biochemical indexes before and after RFA

Follow-up time	PTH (pg/mL)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (pg/mL)	1,25-(OH) ₂ D (nmol/L)
Pre-RFA 1 d	1 195 (401-3 532)	2.79 (2.70-2.90)	1.94 (1.82-2.26)	581 (316-1 400)	61.0 (42.5-104.1)
Post-RFA 1 d	1 011 (264-1 808) ⁽¹⁾	2.57 (2.29-2.44) ⁽¹⁾	1.48 (1.18-1.77) ⁽¹⁾	510 (307-1 230) ⁽¹⁾	63.0 (48.5-100.7)
Post-RFA 1 mo	568 (98-990) ⁽¹⁾	2.38 (2.29-2.44) ⁽¹⁾	1.34 (1.08-1.44) ⁽¹⁾	321 (277-1 080) ⁽¹⁾	51.0 (43.3-104.0)
Post-RFA 3 mo	348 (45-789) ⁽¹⁾	2.34 (2.24-2.43) ⁽¹⁾	1.07 (0.98-1.22) ⁽¹⁾	334 (208-930) ⁽¹⁾	66.0 (44.1-97.7)
Post-RFA 6 mo	199 (42-542) ⁽¹⁾	2.30 (2.24-2.41) ⁽¹⁾	1.07 (0.97-1.14) ⁽¹⁾	330 (180-800) ⁽¹⁾	55.0 (41.0-101.0)

⁽¹⁾vs. Pre-RFA, $P < 0.05$. Normal reference range: PTH of 15-65 pg/mL; Ca of 2.15-2.55 mmol/L; P of 0.9-1.34 mmol/L; ALP of 15-65 pg/mL; 1,25-(OH)₂D > 50 nmol/L.

术后不良反应及并发症 术后出现低钙血症1例,占6.7%,表现为术后第2天双手麻木,Ca 1.95 mmol/L,补钙后恢复,未再出现低钙血症;声音嘶哑1例,占6.7%,1周内自行恢复。另外,出现1例消融的结节有缩小,但缩小率不理想,Ca及P等降低不明显,术后1个月复查彩超发现伴有其他3枚增生结节,随访至术后6个月时行外科手术治疗。

讨 论

CKD患者常并发SHPT,继发性甲旁亢导致钙磷代谢失衡、骨骼疾病及转移性钙化疾病,严重影响患者的生活质量,增加患者的死亡率。SHPT发病初期首选药物治疗,但药物治疗易复发,且对于难治性甲旁亢、顽固性高钙血症者效果不佳。甲状旁腺切除术是国内CKD-MBD诊治指南推荐的治疗方式,但存在麻醉及手术操作的双重风险,术后需长期替代治疗,或存在手术切除不完全而复发等问题。RFA是治疗SHPT安全有效的方法,根据临床实践及文献报道,其具有风险低、疗效确切、微创精准、操作方便、可反复实施、并发症少、无瘢痕、恢复快等优点,同时有助于减少住院天数,节约医疗费用,为不愿意手术或不能耐受麻醉或手术的患者提供了新的治疗途径^[10-12]。但RFA也存在一些潜在风险,包括出血、血肿、喉返神经损伤、呼吸困难等^[13]。

在我们的随访中,患者术后1天的甲状旁腺结节稍有增大,可能是为了达到完全消融而适当增大消融范围及消融后水肿、炎症反应而引起的,术后1、3和6个月结节大小明显减少,结节缩小率分别为66%、93%和98%,术后1天、1、3和6个月血清PTH、Ca、P、ALP水平明显下降,与既往研究结果一致,但有部分报道术后2个月甚至更长,增生的结节大小才开始显著缩小,术后3~8个月血清PTH水平反而较术前有所回升。这可能是CKD严重程度不同、随访时间点不同、增生结节未完全消融、样本量不同等因素引起。此外,ALP水平与骨代谢相关,本研究中RFA前后ALP水平有显著变化,但目前RFA前后血清ALP是否有明显改变的报道并不一致,这可能是与患者骨骼受损程度等相关^[14-15]。

我们选择有丰富操作经验的临床医师,应用液体隔离带保护甲状旁腺周围重要组织及脏器安全,

穿刺针及消融针同时进入结节,减少出血风险,术中精细操作。本研究仅有2例(13.3%)并发症,且经治疗或观察随访均可恢复,安全性高。本研究中仅有1例术后血清PTH及钙磷等水平下降不明显,术后随访发现存在其他3枚甲状旁腺结节增生。部分文献报告消融术后存在PTH反跳现象、复发率较手术治疗高的结果,可能是由于增生结节多发,彩超不能发现异位或小结节,导致消融疗效不佳^[16]。

本研究对液体隔离及穿刺针同时进入结节的新方法进行实践,操作性好,安全性高,且从结节缩小率、血清学变化、生活质量改善等方面评估消融术的有效性及安全性。但是,目前还缺少大样本、多中心、前瞻性的临床研究及报告,纳入标准及诊疗标准尚无统一规范,近期疗效显著,远期疗效不明。随着临床应用及研究的深入,RFA技术会不断改善及规范,更好地应用于SHPT,成为SHPT重要的治疗方式。

参考文献

- [1] DAVIES EW, MATZA LS, WORTH G, *et al.* Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2015, 13: 90.
- [2] HEDGEMAN E, LIPWORTH L, LOWE K, *et al.* International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data [J]. *Int J Nephrol*, 2015, 2015 (2): 1-15.
- [3] PALMER SC, HAYEN A, MACASKILL P, *et al.* Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1119-1127.
- [4] FERNANDEZ-MARTIN JL, MARTINEZ-CAMBLOR P, DIONISI MP, *et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9): 1542-1551.
- [5] ISAKOVA T, NICKOLAS TL, DENBURG M, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Am J*

- Kidney Dis*, 2017, 70(6):737-751.
- [6] PULGAR BD, JARA CA, GONZALEZ VG, *et al.* Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Experience in 71 patients[J]. *Rev Med Chil*, 2015, 143(2): 190-196.
- [7] LIANG Y, SUN Y, REN L, *et al.* Short-term efficacy of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(20): 3904-3909.
- [8] ZHAO J, QIAN L, ZU Y, *et al.* Efficacy of ablation therapy for secondary hyperparathyroidism by ultrasound guided percutaneous thermoablation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(5): 1058-1065.
- [9] YU MA, YAO L, ZHANG L, *et al.* Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: a retrospective pilot study [J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(2): 180-186.
- [10] SORMAZ IC, POYANLI A, ACAR S, *et al.* The results of ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation in hyperparathyroid patients in whom surgery is not feasible[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40(4): 596-602.
- [11] ZHUO L, ZHANG L, PENG LL, *et al.* Microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands is a treatment option for end-stage renal disease patients ineligible for surgical resection [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 29-35.
- [12] TENTORI F, WANG M, BIEBER BA, *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.
- [13] BAEK JH, LEE JH, SUNG JY, *et al.* Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study[J]. *Radiology*, 2012, 262(1): 335-342.
- [14] 于明安,姚力,彭丽丽,等.超声引导下微波消融持续/复发性继发性甲旁亢的临床研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(3): 202-205.
- [15] 廖琪,刘金伟,黄江燕,等.超声引导下微波消融术治疗继发性甲状旁腺功能亢进的临床观察[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(11): 741-745.
- [16] 余力,勾常龙,李芳,等.甲状旁腺全消融与部分消融对继发性甲状旁腺功能亢进疗效的观察[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24(6): 498-501.
- (收稿日期:2019-07-20; 编辑:王蔚)

(上接第 183 页)

- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-28) [2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [7] 应艳琴,温宇,赵瑾珠,等.2019-nCoV 病毒感染流行期间儿童分级防控建议[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020: 1-11.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于做好应对2020年春节假期后就诊高峰工作的通知[EB/OL]. (2020-02-06) [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/6528f0b16e284f92bfb2a6c5796c9297.shtml>.
- [9] 重庆医科大学附属儿童医院新型冠状病毒感染诊治专家组,许红梅,罗征秀,等.儿童新型冠状病毒感染诊疗方案(重庆医科大学附属儿童医院试行第二版)[J]. *儿科药学杂志*, 2020: 1-8.
- [10] 杨斌斌,朱月玲.儿童与成人新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行病学与治疗的现状分析[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020: 1-10.
- [11] 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院儿童新型冠状病毒感染/肺炎疑似和确诊病例快速筛查和临床实践指南指定小组.儿童新型冠状病毒感染/肺炎疑似和确诊病例快速筛查和临床实践指南[J]. *中国循证儿科杂志*, 2020, 15(1): 1-4.
- [12] CHAN JF, YUAN S, KOK KH, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [13] LI Q, GUAN X, WU P, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [14] 卓嫫,冯超,王立,等.新型冠状病毒肺炎疫情下的华西医院急诊转运感控管理实践[J]. *中国卫生事业管理*, 2020: 1-7.
- [15] CHEN N, ZHOU M, DONG X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [16] WANG D, HU B, HU C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [17] 王琛,王旋.新型冠状病毒感染的流行、医院感染及心理预防[J]. *全科护理*, 2020: 1-2.
- [18] 李六亿,吴安华.新型冠状病毒医院感染防控常见困惑探讨[J]. *中国感染控制杂志*, 2020: 1-4.
- (收稿日期:2020-02-22; 编辑:张秀峰)