

老年人原发性甲状旁腺机能亢进症

闫双通 综述 田慧 校对

原发甲状旁腺机能亢进症(甲旁亢)主要的病理生理学改变是高甲状旁腺激素(PTH)引起骨钙过多丢失导致的骨质疏松和纤维囊性骨炎(表现为骨骼疼痛和多发骨折等)。随着血钙、血 PTH 等检查的日益普及,更多无症状的甲旁亢患者在疾病早期即被发现。老年人中甲旁亢发生率较高,现就其流行病学、临床特点及治疗等做一综述。

1 流行病学

国外报道大组人群中高钙血症的检出率在 0.1% ~ 1% 之间,欧美国家甲旁亢的发病率约为 0.3% ~ 1.5%/1000 人年^[1]。随着临床检测技术的提高,甲旁亢检出率明显提高。Heath 等^[2]回顾研究了 1965 ~ 1976 年间 Rochester 地区居民甲旁亢发病率情况。结果显示在 1965 ~ 1974 年间甲旁亢年发病率为 $(7.8 \pm 1.2)/10$ 万人(此间血钙尚未成为常规检查),无症状甲旁亢占有患者的百分比为 18%;而在 1974 年至 1976 年之间(血钙成为常规检查),其发病率则为 $(51.1 \pm 9.6)/10$ 万人,有一半为无症状患者。老年女性中甲旁亢发病率较高。在超过 60 岁的老年女性当中,甲旁亢的发生率为 188/10 万人,在超过 60 岁的老年男性中的发病率为 92/10 万。Jorde 在 2000 年报道的年龄 50 ~ 75 岁之间的女性中的患病率为 13.9%^[3]。关于甲旁亢发病率的人种学和地区间差异少有报道。

2 临床特点

2.1 临床表现

Russell 等^[4]对 1974 年 9 月至 1980 年间 500 例经手术治疗的原发性甲旁亢患者的临床资料进行分析,发现病例中男女比例为 1:2.6,发病高峰年龄为 60 ~ 70 岁之间,34% 的患者存在不同程度的尿路结石或者肾脏钙化表现,而 58% 的患者则无明显临床

表现。筛查发现的患者中,特别是老年患者中,“无症状”或轻微症状成为最常见的表现。

近些年来,对老年甲旁亢患者合并的一些非特异的神经精神症状及心血管、代谢系统异常有所报道。精神症状主要表现为易于疲劳、焦虑、记忆力下降、精神难以集中等,这些被认为是高血钙患者所共有的表现。心血管、代谢系统受累则表现为高血压、冠心病、糖脂代谢异常、心室肥厚等。高血压的发病机制尚不清楚,考虑与高血钙引起肾脏功能受损有一定关系。而糖脂代谢异常的机制则考虑与甲旁亢患者本身存在的胰岛素抵抗有关。

Burney^[5]使用 SF-36 健康状态问卷表来评价 155 名甲旁亢患者的神经精神症状。他将所有患者按照血钙高低水平分为两组,在进行甲状旁腺切除术前 2 月及术后 6 个月进行问卷调查后分别计算分值。结果显示 86 名血钙水平低于 2.7 mmol/L 的患者及 69 名血钙水平高于 2.7 mmol/L 的患者分值与正常对照组相比均有明显的统计学差异,而高低血钙两组之间则无明显差异;手术后两组患者所得分值均转为正常。Watson^[6]曾报告一例罹患严重“被害妄想症”的老年原发性甲旁亢患者,该患者在进行手术治疗之后症状消失。这些研究证明了甲旁亢患者中的精神症状与甲旁亢以及血钙水平的相关性。

心血管疾病是甲旁亢患者死亡率增加的主要因素。Lundgren 等^[7]对在 1969 年至 1971 年间通过查体筛查发现的甲旁亢患者随访 25 年,发现 172 名明确诊断的甲旁亢患者与同年龄、同性别的正常对照组相比,心血管疾病在两组中作为死亡的独立因子的危险比为 1.72 (95% CI, 1.24 ~ 2.37; $P < 0.01$)。Ronni-sivula、palmer 等的研究也得出了同样的结论。Hellström 等早在 19 世纪 50 年代就发现原发性甲旁亢患者中高血压发病率较高。

很多实验发现原发性甲旁亢患者中血糖、血脂代谢异常的发生率也明显高于正常对照组。原发性甲旁亢患者中糖代谢异常的发生率高于正常人群。Ljunghall 等^[8]在 1983 年对 441 名原发性甲旁亢患者进行回顾性分析,结果发现,甲旁亢组中的糖尿病患

作者单位: 100853 北京,解放军总医院老年内分泌科(南楼内分泌科)

通讯作者: 闫双通, Email: ystf@yeah.net

病率为 8.2%, 是同龄、同性别对照人群的 3 倍左右。Talor 等^[9]也在 1991 年对 205 名明确诊断为甲旁亢患者的糖尿病发生率进行调查并在排除年龄、性别因素的影响下与普通患者进行对比, 发现甲旁亢组糖尿病的发生率为 7.8%, 是正常对照人群的 2.3 ~ 3.6 倍。Procopio 等^[10]对 59 名既往未曾诊断糖尿病的原发性甲旁亢患者行口服葡萄糖耐量试验以验证甲旁亢与糖尿病及糖耐量异常、胰岛素抵抗之间的关系。结果显示与对照组相比, 甲旁亢组的糖耐量低减(IGT)的发生率明显增高(两者的发生率分别为 40.7% 及 25%, 95% 可信区间(95% CI)分别为 27.8 ~ 53.6 及 13.7 ~ 36.3 $P < 0.03$)。两组中新诊断糖尿病的发生率分别为 15.3% 及 5% ($P < 0.05$)。

Lundgren 等在 1998 年分析对比了 102 名甲旁亢患者与正常个体间的脂代谢异常发生率, 发现甲旁亢组中的 VLDL 胆固醇含量升高, 而 HDL 含量则较正常对照组为低^[11]。Hangstörn 则选取 85 名甲旁亢患者作为研究对象(平均年龄 67 岁), 对其中的 69 名患者随访 5 年(43 名进行了手术治疗)。结果发现, 与对照组相比, 甲旁亢患者的血甘油三酯、VLDL 胆固醇、VLDL 甘油三酯水平明显升高, 而血 HDL 胆固醇水平则较低。5 年后, 未经手术治疗的甲旁亢组血脂水平进一步恶化, 而经手术治疗的甲旁亢患者血脂异常情况则得到改善, 与正常对照组相比无统计学差异^[12]。

2.2 实验室及辅助检查

大多数原发性甲旁亢患者存在高钙血症。Wills 首先提出了“血钙正常性原发性甲状旁腺机能亢进”的概念。Silverberg 等曾对 22 名血钙正常的原发性甲旁亢患者随访一年, 发现有 3 例出现血钙增高。自 1985 年以来, 我国发现正常血钙甲旁亢患者 35 例^[13]。最有效的定位检查方法为 99 mTc-锝扫描(MIBI)、CT、MRI 及超声波检查等。MIBI 已经成为对于甲状旁腺定位的最为敏感、有效的方法, Flament JB 等人总结了 138 个关于核素扫描在甲状旁腺机能亢进中定位作用的研究结果, 所有研究对象在手术治疗前均进行了核素扫描(锝素及铈素)。结果显示核素扫描的总体敏感性为 80%, MIBI 的敏感性为 89%, 而使用铈素扫描的敏感性为 78%。相似的, MIBI 特异性可高达 95% (铈素扫描为 87%)^[14]。国内有报道其阳性率可达 90%。术中 B 超是近年来发展起来的一种检测方法, 对于 MIBI 扫描阴性的甲旁亢患者具有一定的应用价值。有实验对 180 名行

“局限性甲状旁腺切除术”的原发性甲状旁腺机能亢进患者分别进行术前超声及 MIBI 检查, 结果显示: MIBI 对于 36 名患者不能准确定位(20%), 而对这 36 名患者中的 23 名使用术中超声检查取得较好效果, 使得定位的准确性由 80% 达到了 93% ($P < 0.01$)^[15]。

3 老年甲状旁腺机能亢进的治疗

3.1 手术治疗

3.1.1 治疗的安全性

手术是治疗原发性甲旁亢最为确切有效的方式。大多数研究结果显示手术治疗对于老年患者较为安全。Russell^[14]报道了美国 Mayo 临床中心内 500 例原发性甲旁亢患者的相关临床结果, 这些患者均由同一个外科医生采用同样的手术方式进行治疗, 结果显示手术的总体成功率为 92.2%, 相关死亡率为 0.2%, 手术相关的声带麻痹发生率为 0.2%, 低血钙的发生率为 2.0%。“微创性治疗”是近来发展起来的一项新技术。具体操作步骤为: 手术前使用锝素扫描等检查方式对病变甲状旁腺组织进行定位, 术中通过快速检测甲状旁腺激素对病变甲状旁腺组织进一步定位, 从而避免了对正常甲状旁腺组织的手术探查。George L 等^[16]对 34 名年龄大于 75 岁的原发性甲旁亢患者使用这种方法进行治疗, 术后 33 名患者血钙水平转为正常。在平均随访的 2 年时间里, 64% 患者症状得到改善。

Uden 等^[17]比较了老年患者与年轻患者进行手术治疗安全性的差异。研究将进行手术治疗的甲旁亢患者按照年龄分为两组: 其中小于 60 岁者 119 名, 大于 60 岁者 131 名, 统计结果显示: 两组患者中手术成功率无显著性差异, 术后有 83% 的年轻患者及 82% 的老年患者感觉症状较术前明显好转, 两组患者的手术相关死亡率均为零, 术后并发症的发生率也极低(1 名患者出现暂时性声带麻痹, 2 名年轻组患者及 3 名老年组患者出现一过性低血钙)。

3.1.2 手术治疗的必要性

既往认为大多数老年甲旁亢患者临床呈现‘良性’进程。Silverberg 等曾对 121 名原发甲旁亢患者(101 名为无症状患者)行为期 10 年的前瞻性研究。对其中 61 名患者行手术治疗, 60 名患者长期随访(其中有 52 名为无症状患者, 另外 8 名为有症状患者且均存在尿路结石)。结果发现, 手术治疗后患者的血钙水平均降为正常、临床症状消失。而对于 52 名未行手术治疗的无症状甲旁亢患者而言, 其血钙

及尿钙水平、骨密度水平等并无显著变化。其中有 14 名患者 (27%) 的疾病有一定进展。其中有两名患者血钙水平超过了 12 mg/dl, 8 名患者每日尿钙水平超过了 400 mg, 6 名患者骨密度出现了下降^[18]。Rohl 等人对于 30 名由于高龄或者缺乏症状而未进行手术治疗的原发性甲旁亢患者及 15 名术后高钙血症未缓解的患者进行临床观察, 发现 3 年中所有患者的临床及生化表现均未进一步发展。由此作者得出结论: 大多数无症状甲旁亢患者可以长期保守治疗而不需要很快进行手术。但近年来越来越多的证据证明甲旁亢中存在着较高的心血管疾病死亡率及代谢异常的较高发生率 (如前述), 提示对这些患者行早期手术治疗应当可以获得潜在的益处。故对于症状轻微的甲旁亢患者 (主要是老年患者), 如果能够定位且有条件耐受手术者应进行手术治疗。

3.2 药物治疗

双膦酸盐制剂通过抑制破骨细胞活性发挥作用。老年患者对于口服药物存在着较好的顺应性。目前已证明其在提高患者骨密度方面有较好疗效。Horiuchi 等人曾采用试验对比手术与双膦酸盐治疗老年女性甲旁亢患者的疗效, 试验将因血钙升高而被疑诊的老年女性甲旁亢患者 22 名, 随机分为两组, 对其中 13 名患者实行手术治疗, 9 名患者采用羟乙双膦酸盐 (Etidronate) (每日 200 mg, 持续使用两周, 其后停用 10 w) 治疗, 治疗前后分别测定腰椎骨密度、总体骨密度、血碱性磷酸酶、骨钙素等指标。结果显示: 尽管手术在提高腰椎骨密度方面存在较大优势 (两种治疗方法分别可以使腰椎骨密度上升 20% 及 10%), 但在总骨密度水平及骨折发生率方面, 两种治疗方式并无显著性差异, 与治疗前相比, 使用羟乙双膦酸盐治疗使碱性磷酸酶下降了 78%, 尿羟脯氨酸下降 64%, 尿脱氧羟脯氨酸下降 37%, 骨钙素下降 67%。试验证实了双膦酸盐对于老年甲旁亢患者治疗的有效性^[19]。

雌激素曾用来治疗绝经后女性骨质疏松, 在增加骨密度方面疗效显著, 1972 年 Gallagher 等人将雌激素用于原发性甲旁亢患者的治疗。当时发现 10 名绝经后妇女使用雌激素治疗 1 w 后血钙水平即迅速下降, 且降钙作用可以持续 4 w 左右, 治疗后血钙水平平均下降 0.5 mg/dl。Grey 等人将 42 名绝经后轻微症状原发性甲旁亢患者随机分为两组, 分别给予雌激素 0.625 mg 及甲孕酮 5 mg/d 或者安慰剂进行治疗, 发现使用激素治疗的患者血钙水平显著下降, 但在停用激素治疗后血钙水平回复到治疗前

水平^[20]。

雷洛昔芬、“模钙剂”等可以作为老年原发性甲旁亢的选择性治疗方式。雷洛昔芬是一种雌激素受体调节剂, 用于治疗老年女性骨质疏松效果明显, 可以显著降低此类患者的骨吸收指标及减少尿钙排泄。Rubin 等曾经证实此药对原发性甲旁亢患者的作用, 试验将 18 名老年绝经女性患者随机分为两组, 分别给予口服雷洛昔芬及安慰剂进行治疗, 结果显示两组患者的血甲状旁腺激素水平、血磷水平、24 h 尿钙水平均保持不变。但雷洛昔芬治疗组的血钙水平、血骨钙素水平均明显下降, 而对照组的则基本不变。与使用雌激素治疗相似, 雷洛昔芬这种降低血钙的作用在停用药物后 4 周消失^[21]。“模钙剂”通过模拟钙对细胞外钙受体的作用达到治疗目的, 代表药物为苯烷基胺复合物 R 568。在动物实验中使用其治疗后可以减少 PTH 分泌及血钙水平^[22]。Silverberg 等对 20 名绝经后无症状甲状旁腺机能亢进患者使用此药进行治疗, 治疗后患者的血钙水平及 PTH 水平均显著下降^[23]。

总而言之, 随着对于老年甲旁亢患者研究的深入, 相对于其经典临床表现的减少, 越来越多的甲旁亢相关的血脂、血糖代谢紊乱、精神异常以及较高的心血管疾病死亡率等被临床实验所证实、关注, 对于可以耐受手术且能够良好定位的患者应当早期手术治疗。“微创性手术”是近些年来发展起来的一种对机体影响较小的手术方式, 对于老年患者有着较大的优势。双膦酸盐、雌激素、雷洛昔芬等口服药物对于提高老年甲旁亢患者骨密度有着明确的疗效。“模钙剂”是近年来发展起来的口服药物, 对于老年甲旁亢患者具有较好的应用前景。

【参考文献】

- [1] Richard BF, Demay MB and Kronenberg. Section 7: Hormones and disorders of mineral metabolism. Williams Textbook of Endocrinology, Edited By Wilson 9th Edition, Copyright 1998 by Harcourt Publishers Limited. pp.1172-1175.
- [2] Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. J Clin Epidemiol, 2000, 53 (11): 1164-1169.
- [3] Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism, incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. N Engl Med, 1980; 302: 189-193.
- [4] Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br J Surg, 1982; 69: 244-247.
- [5] Burney RE, Jones KR, Christy B, et al. Health status improvement

- after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery*, 1999, 125 : 608-614.
- [6] Watson LC, Marx CE. New onset neuropsychiatric symptoms in the elderly : possible primary hyperparathyroidism. *Psychomatics*, 2002, 43(5) : 413-417.
- [7] Lundgren E, Lind L, Palmér M, et al. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*, 2001, 130 : 978-985.
- [8] Ljunghall S, Palmér M, Åkerström G, et al. Diabetes melitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J of Clin Invest*, 1983, 13 : 373-377.
- [9] Talor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med*, 1991, 8 : 683-687.
- [10] Procopio M, Magro G, Niederle N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*, 2002, 19(11) : 958-961.
- [11] Lundgren E, Ljunghall S, Åkerström G, et al. Case-control study on symptom and signs of ' asymptomatic ' primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1998, 124 : 980-986.
- [12] Hangström E, Lundgren E, Lithell H, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol*, 2002, 56 : 253-260.
- [13] Guangwei J. Diagnosis and treatment for primary hyperparathyroidism. *Clinical Medicine of China*, 2002, 18 (3), 248-249. (in Chinese)
- [14] Flament JB, Avisse C, Schvartz C, et al. Value of parathyroid scintigraphy in preoperative localization of parathyroid adenoma. Study apropos of 138 tests. *Chirurgie*, 1993-1994, 119(9) : 516-523. (in French)
- [15] Solorzano CC, Lee TM, Ramirez MC, et al. Surgeon-performed ultrasound improves localization of abnormal parathyroid glands. *Am Surg*, 2005, 71(7) : 557-562.
- [16] Irvin GL, Cameiro DM. " Limited " parathyroidectomy in geriatric patients. *Ann Surg*, 2001, 233(5) : 612-616.
- [17] Uden P, Chan A, Duh QY, et al. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients : symptoms and outcome of surgery. *World J Surg*, 1992, 16 : 791-798.
- [18] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*, 1999, 341 : 1249-1255.
- [19] Horiuchi T, Onouchi T, inoue J, et al. A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism ; a comparision of etidronate therapy with parathyroidism. *Gerontology*, 2002, 48(2) : 103-108.
- [20] Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Ann inter med*, 1996, 125(5) : 360-368.
- [21] Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, et al. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (3) : 1174-1178.
- [22] Steffey ME, Fox J, VanWagenen BC, et al. Calcimimetics : structurally and mechanistically novel compounds that inhibit hormone secretion from parathyroid cells. *J Bone Miner Res*, 1993, 8 (Suppl 1) : S175.
- [23] Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 1506-1510.

(收稿日期 : 2005-12-01)