

外科专科医师临床实践指南系列丛书



Endocrine Surgery 内分泌外科学

第5版

原著主编 Tom W.J. Lennard

主 译 姜可伟

ELSEVIER



北京大学医学出版社

外科专科医师临床实践指南系列丛书

Endocrine Surgery 内分泌外科学

(第 5 版)

原著主编 Tom W. J. Lennard

主 译 姜可伟

北京大学医学出版社

NEIFENMI WAIKEXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

内分泌外科学: 第5版/ (英) 伦纳德 (Lennard, T. W. J.) 原著; 姜可伟译.
—北京: 北京大学医学出版社, 2016. 8
书名原文: Endocrine Surgery, 5/E
ISBN 978-7-5659-1377-8

I. ①内… II. ①伦… ②姜… III. ①内分泌腺—外科学 IV. ①R659

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 077780 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2015-2848

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Endocrine Surgery, 5/E

Tom W. J. Lennard

Copyright © 2014 Elsevier Limited. All rights reserved.

ISBN-13: 9780702049637

This translation of Endocrine Surgery, 5/E by Tom W. J. Lennard was undertaken by Peking University Medical Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Endocrine Surgery, 5/E by Tom W. J. Lennard 由北京大学医学出版社进行翻译, 并根据北京大学医学出版社与爱思唯尔 (新加坡) 私人有限公司的协议约定出版。

《内分泌外科学》(第5版) (姜可伟译)

ISBN: 978-7-5659-1377-8

Copyright © 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press (other than as may be noted herein).

Notice

This publication has been carefully reviewed and checked to ensure that the content is as accurate and current as possible at time of publication. We would recommend, however, that the reader verify any procedures, treatments, drug dosages or legal content described in this book. Neither the author, the contributors, the copyright holder nor the publisher assume any liability for injury and/or damage to persons or property arising from any error in or omission from this publication.

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

内分泌外科学 (第5版)

主 译: 姜可伟

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 中煤 (北京) 印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 王智敏 张李娜 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 14.75 字数: 366千字

版 次: 2016年8月第1版 2016年8月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1377-8

定 价: 75.00元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译者名单

(按姓名汉语拼音排序)

- | | |
|-----|-----------------|
| 陈 曦 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 邓力宾 | 北京大学第一医院 |
| 邓先兆 | 上海交通大学附属第六人民医院 |
| 邓旭亮 | 北京大学口腔医学院 |
| 樊有本 | 上海交通大学附属第六人民医院 |
| 何裕隆 | 中山大学附属第一医院 |
| 姜可伟 | 北京大学人民医院 |
| 康 杰 | 上海交通大学附属第六人民医院 |
| 李 韬 | 北京大学人民医院 |
| 刘 畅 | 北京大学第一医院 |
| 马永藪 | 北京大学第一医院 |
| 任捷艺 | 上海交通大学附属第六人民医院 |
| 许克新 | 北京大学人民医院 |
| 杨 阳 | 北京大学人民医院 |
| 杨尹默 | 北京大学第一医院 |
| 张常华 | 中山大学附属第一医院 |

原著者名单

Göran Åkerström, MD, PhD

Professor of Endocrine Surgery, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Peter Angelos, MD, PhD, FACS

Linda Kohler Anderson Professor of Surgery and Surgical Ethics, The University of Chicago Medicine and Biological Sciences; Chief, Endocrine Surgery, Associate Director of the MacLean Center for Clinical Medical Ethics, Chicago, IL, USA

**Sebastian Aspinall, MBChB, MD
FRCS(Gen Surg)**

Consultant in General Surgery, Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, North Shields; Honorary Consultant Surgeon, General Surgery, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK

Stephen G. Ball, BSc, MBBS, PhD, FRCP

Senior Lecturer, Newcastle University; Honorary Consultant, Newcastle Hospitals NHS Trust, Newcastle, UK

Richard D. Bliss, MB, FRCS

Consultant Surgeon, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

**Paula Bradley, BA (Hons), MBBS, MRCS,
DOHNS**

Specialty Trainee, Otolaryngology, Northern Deanery, Newcastle upon Tyne, UK

Paul Brennan, FRCP

Consultant in Clinical Genetics, Institute of Genetic Medicine, Newcastle upon Tyne, UK

Robin M. Cisco, MD

Fellow, Endocrine Surgery, University of California, San Francisco, CA, USA

James O'Hara, FRCS (ORL-HNS)

Consultant Otolaryngologist Head and Neck Surgeon, Sunderland Royal Hospital, Sunderland, UK

Justin S. Gundara, MBBS(Hons)

Sir Roy McCaughey Surgical Research Fellow (RACS), Kolling Institute of Medical Research, Royal North Shore Hospital, University of Sydney, Australia

Barnard J. Harrison, MBBS, MS, FRCS

Consultant Endocrine Surgeon, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

Per Hellman, MD, PhD

Professor of Surgery, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Ola Hessman, MD, PhD

Consultant Surgeon and Head of Endocrine Surgery, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden

William B. Inabnet III, MD, FACS

The Friedman Professor of Surgery; Chief, Division of Metabolic, Endocrine and Minimally Invasive Surgery, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA

James A. Lee, MD

Chief, Endocrine/Thyroid Surgery, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

James C. Lee, MBBS, FRACS

PhD Candidate, University of Sydney Endocrine Surgical Unit, Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

**Tom W.J. Lennard, MD, LRCP, MRCS, FRCS(Ed),
FRCS [Lond.]**

Professor of Surgery, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Jeffrey A. Norton, MD

Professor of Surgery, Chief of General Surgery and Surgical Oncology, Stanford University Medical Centre, Stanford, CA, USA

Stanley B. Sidhu, PhD, FRACS

Professor of Surgery, University of Sydney Endocrine Surgical Unit, Sydney, Australia

James O'Hara, FRCS (ORL-HNS)

Consultant Otolaryngologist Head and Neck Surgeon, Sunderland Royal Hospital, Sunderland, UK

Barnard J.A. Palmer, MD, MEd

Assistant Professor of Surgery, Division of Metabolic, Endocrine and Minimally Invasive Surgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

Stanley B. Sidhu, PhD, FRACS

Professor of Surgery, University of Sydney Endocrine Surgical Unit, Sydney, Australia

Janet Wilson, BSc, MD, FRCSEd, FRCSEng, FRCSLT(Hon)

Professor of Otolaryngology, Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Newcastle University; Honorary Consultant Otolaryngologist, The Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK.

译者前言

内分泌外科疾病的特点是腺体的功能改变在先，形态学改变在后，诊断具有一定困难。目前发达国家和我国香港地区均设有内分泌外科，而我国内地医疗学科中尚无独立的内分泌外科，所属疾病是分布在各个学科进行处理。此外，国内系统描述内分泌外科疾病的专著较少。有鉴于此，我受北京大学医学出版社之邀，有幸组织几所大学附属医院的专家学者，翻译了纽卡斯尔大学 Tom W. J. Lennard 教授主编的第 5 版《内分泌外科学》，介绍给国内同行。

本书从遗传学到流行病学，从细胞病理学到激素含量测定与定位检查等技术，以及辅助治疗等方面均给予了详尽的阐述并提供了最新资讯。本书各章节主题均体现了多学科的诊疗方式，是一本很好的内

分泌外科学参考书。此次翻译希望能够引起同道们对内分泌外科疾病的关注，加深对该领域疾病的认识。本书分为甲状旁腺疾病、甲状腺、肾上腺、家族性内分泌疾病等 8 章内容，可以满足内分泌外科不同专业方向人士的需要。从年轻医生到资深专家的各层次读者都可以根据自己的兴趣和水平从中撷取自己所需的信息。期待本书能够对诸位的日常临床工作有所帮助。

感谢参与翻译的专家学者的通力合作，使得本书能够顺利完成。其中可能存在不足之处，深望广大专家和读者给予宝贵意见和建议，对不当之处批评指正。全体译者向所有关心、支持本书的同道、朋友表示衷心感谢！

姜可伟

原著丛书前言

自“外科专科医师临床实践指南”系列丛书第1版出版至今已有大约17年时间。我们致力于满足高年资的外科专科培训医师的学习需要，以及帮助独立执业的外科顾问医师了解与其普通外科临床实践相关的亚专科领域最新的循证医学资讯。该系列丛书并不是要取代外科学参考教材，它们有各自的应用价值，并且均尽可能地与外科临床实践的发展保持同步。第5版丛书还充分考虑到了普通外科不断细化的专业分科。手术和其他治疗的微创化，以及普通外科中类似乳腺外科、血管外科这样的一些亚专科的独立化可能在一些国家已显示出挑战性，但同时也强调了外科医师们了解其专业领域最新进展的重要性。在之前的版本中，已逐渐凸显出循证实践的重要性，编者也争取在各个章节中给出关键的推荐意见。

十分感谢第5版丛书的各分册主编以及所有章节编者。我们也尽可能地不断更新丛书内容。编者和主编队伍的热忱、贡

献和努力让我们十分感动，是他们确保了丛书较短的更新周期和最新、最准确的内容。同时十分感激 Elsevier 出版公司 Laurence Hunter 和 Lynn Watt 的支持和鼓励。相信我们推出一套与时俱进且价格实惠的专业丛书的初衷已经实现，而第5版丛书对于我们的读者，不论是正在接受培训还是已独立执业的医师们，均是十分宝贵的资源。

O. James Garden, BSc, MBChB, MD, FRCS(Glas), FRCS(Ed), FRCP(Ed), FRACS(Hon), FRCSC(Hon), FRSE

Regius Professor of Clinical Surgery, Clinical Surgery School of Clinical Sciences, The University of Edinburgh and Honorary Consultant Surgeon, Royal Infirmary of Edinburgh

Simon Paterson-Brown, MBBS, MPhil, MS, FRCS(Ed), FRCS(Engl), FCS(HK)

Honorary Senior Lecturer, Clinical Surgery School of Clinical Sciences, The University of Edinburgh and Consultant General and Upper Gastrointestinal Surgeon, Royal Infirmary of Edinburgh

原著前言

《内分泌外科学》第5版不但内容有所更新，而且有新的编者参与编写。首先，我要向那些由于退休而不能再参与本版编写的前版编者们表示感谢。他们曾为我们丛书的编写做出巨大的贡献，但由于总编辑委员会规定，丛书的所有编者必须是正在临床工作的医师，因此我们不得不向几位朋友和编者道别。但这同时也让新的编者有机会参与编写，本书的内容也得到全面的更新。所以，我们也对新编者们表示热烈的欢迎。一如既往，内分泌外科学中多学科协作的重要性贯穿全书，书中显示出内分泌外科医师需要与之密切协作的数个学科。甲状腺疾病作为内分泌外科医师最常处理的病症，其研究进展也仍旧是争议的焦点，尤其在淋巴结手术方面。对于所有分化型甲状腺癌病例均应该行预防性中央区淋巴结清扫，还是只对符合一定指征的病例才有这个必要的问题一直争论不休。

微创手术方式的持续发展已可应用于所有脏器的手术，而且适时的应用可让患者在承受较少疼痛和不适的同时得到更快、更好的恢复。本书所有章节均体现了其主题的多学科诊疗方式，并涵盖了细胞病理学、激素含量测定、定位检查技术、麻醉要求和遗传学影响，以及组织病理学和辅助治疗等方面的最新资讯。因此，希望本书能帮助到其所涉及各个专业领域，尤其对于内分泌外科医师，因为是由他们来为这些令人着迷并且有时还十分具有挑战性的病情统筹各个诊疗途径。最后，我仍然想以此书纪念 John Farndon——英国内分泌外科的一位领军人物，我们许多人的亲密伙伴，也是我的恩师。他在临床及科研工作中的深厚造诣和深远影响将被永远铭记，他也永远是我们所有人的楷模。

Tom W. J. Lennard
Newcastle upon Tyne

目 录

外科学中的循证实践	1	第 6 章 胃肠道神经内分泌肿瘤 ...	148
第 1 章 甲状旁腺疾病	3	第 7 章 内分泌外科中的临床管理、	
第 2 章 甲状腺	42	伦理、法医学	178
第 3 章 肾上腺	71	第 8 章 唾液腺	190
第 4 章 家族性内分泌疾病：遗传、		索 引	209
临床表现与处理	99	彩 图	213
第 5 章 胰腺内分泌肿瘤	127		

外科学中的循证实践

对发展中的循证实践进行批判性评价可通过一系列方式，其中最可靠的是随机对照临床研究，还有系统性文献回顾、meta 分析和观察性研究。在临床实践应用中使用三个等级的循证依据，类似于法庭上的证据等级：

1. **排除一切合理怀疑。**此类证据很可能来自高质量的随机对照研究、系统性回顾或高质量的整合性依据（synthesised evidence），如决策分析、成本效益分析或大规模的观测数据。这些研究必须直接适用于关注人群并且有明确的结果。该级别类似于刑事法庭中的举证责任，被认为与医学文献中“证据”的一般标准相一致（例如， $P < 0.05$ ）。

2. **概然性权衡。**许多情况下，由于结果具有争议性或不确定性、试验的方法不佳或在指南适用人群中缺乏依据，即使是通过高质量的文献回顾也不能得到肯定的结论。在这些情况下，通过概然性权衡仍有可能得到最佳治疗方式。这类似于民事法庭中，在评估所有现有证据后，根据概然性权衡进行判决。

3. **证据不足。**结论的支持证据不充分，或有反面证据。

根据现有资料，将用于临床实践的推荐意见分为三个等级：

a. **强烈推荐，**除非有迫不得已的原因，否则必须遵从该意见。

b. **基于有效性证据的推荐意见，**但在实际决策中需要考虑其他因素，例如指南的实施者还应该考虑患者的偏好、当地的设备条件和审计结果或是可用资源。

c. **没有关于最有效方式的充分依据，**

而是有为了使医疗耗费最小化或是减少错误概率之类的理由，通过地方认可的规范制定出的推荐意见。

✔✔ 证据得出“排除一切合理怀疑”的结论，并且由此可给出**强烈推荐意见**。

这通常应基于下列等级的证据：

- I a, 随机对照试验的 meta 分析。
- I b, 证据来自至少一项随机对照试验。
- II a, 证据来自至少一项非随机对照试验。
- II b, 证据来自至少一项其他类型的类实验性研究。

✔ 证据得出**概然性权衡**的结论，并且所得出的推荐意见还会受其他因素影响。这与双钩图标所代表的内容相比，其证据的决定性不足：

- III, 证据来自非实验性描述性研究，例如比较研究和病例对照研究。
- IV, 证据来自专家委员会的报告/意见或权威专家的临床经验，或两者兼有。

文中会在框内突出显示**强烈推荐意见**或**专家意见**相关的证据，正如上方所示，并分别双钩或单钩标示用以区别。对于双钩标示的证据，其参考文献也会在每章节末尾的参考文献列表中突出显示，同时写出该文献结论的简要总结。

关于本主题更详尽的叙述，读者请参阅本系列丛书中的《普通外科和急诊外科中的核心主题》分册第 1 章《外科学中的循证实践》。

第 1 章 甲状旁腺疾病

William B. Inabnet III, James A. Lee, Barnard J. A. Palmer 著

陈 曦 译

第 1 节 甲状旁腺疾病的 临床表现和病理生理学

William B. Inabnet III, James A. Lee,
Barnard J. A. Palmer 著

概述

甲状旁腺功能亢进症是以血钙、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 升高为特点的一种疾病, 在普通人群中, 每 1000 人中约有 3 人患病^[1]。1925 年 Mandl 对一例严重骨病患者予以甲状旁腺切除术, 这是历史上第一例甲状旁腺切除术, 也被认为是现代治疗甲状旁腺疾病的开端。在人们认识甲状旁腺功能亢进症的早期, 患者通常表现为晚期症状, 如骨折、骨骼畸形、肾结石和肾衰竭。20 世纪 70 年代初, PTH 的发现以及化学分析法测定钙浓度的进步使得甲状旁腺功能亢进症在早期即可通过生化指标诊断^[2]。

✔ 这个时期双侧颈部探查是标准术式, 有经验的手术团队的手术治愈率可达 92%~96%^[3-4]。

过去的 20 年甲状旁腺功能亢进症的治疗获得了显著的发展, 新技术的产生、发展使术前对病变腺体的定位及术中确认甲

状旁腺的完整切除成为可能。

胚胎学和解剖学

准确地掌握甲状旁腺胚胎学和解剖学对于成功诊断和治疗甲状旁腺疾病是必不可少的。甲状旁腺体积较小, 呈淡褐色或棕褐色, 分布在甲状腺周围。胚胎发育第 5 周, 下甲状旁腺由第 3 咽囊背部产生^[5]。随着起源于第 3 咽囊腹侧的胸腺的发育, 下甲状旁腺和胸腺下降, 分别停留于颈下方和胸腔。上甲状旁腺起源于第 4 咽囊背侧, 同甲状腺一起下降^[5]。

由于下甲状旁腺在下降过程的路径更长, 因此与上甲状旁腺相比, 下甲状旁腺的定位有更多的变化, 这点对于甲状旁腺的手术来说十分重要。

Aksrtrom 等人在一项 503 人尸检研究中发现 84% 的标本有 4 个甲状旁腺, 3% 的标本只有 3 个甲状旁腺, 13% 的标本有 4 个以上甲状旁腺^[6]。这种遗留的功能亢进的额外甲状旁腺是持续性甲状旁腺功能亢进症的一个重要但罕见且易被忽视的原因, 在所有持续甲状旁腺功能亢进症的病例中应考虑到这一点。在 80% 病例中, 上、下甲状旁腺的位置左右两侧是对称的^[6]。大多数上甲状旁腺可在喉返神经与下甲状腺动脉交界处的上方找到, 在 0.2% 的病例中上甲状旁腺位于甲状腺内^[6]。

✔✔ 大约 50% 的下甲状旁腺位于甲状腺下极周围，30% 可在甲状腺胸腺韧带中找到^[6]。

钙和甲状旁腺激素（PTH）的调节

PTH、血浆中钙离子及维生素 D 形成一个复杂的反馈环路，甲状旁腺通过这个环路对血浆中钙离子水平发挥重要调节作用。这个过程中关键的器官包括甲状旁腺、胃肠道、肾、皮肤。尽管很多因素影响甲状旁腺功能，但可以明确钙是调节 PTH 释放最重要的刺激物。位于甲状旁腺主细胞膜上的钙敏感受体（calcium sensing receptors, CSRs）与 G 蛋白受体偶联，可以探测到细胞外钙离子微小的变化^[7-8]。血钙浓度降低激活 CSRs，进而刺激复合体，释放 PTH^[9]。在原发性甲状旁腺功能亢进症（primary hyperparathyroidism, PHP）中，由于某些不明的机制，CSRs 的调定点上移，导致机体血钙水平正常时甲状旁腺主细胞误认为血钙水平过低。这种 CSRs 调定点的改变使得甲状旁腺主细胞分泌 PTH 增加，最终导致高钙血症。CSRs 也表达于肾、胃肠道中，对钙的平衡起一定调节作用^[8,10-11]。肾中 CSRs 调节钙的排泄，影响肾小管上皮对水和其他电解质的一系列活动^[8]。在胃肠道中，CSRs 表达于分泌胃泌素的 G 细胞和分泌胃酸的壁细胞中，从而使高钙血症与胃酸分泌过多有分子机制上的联系^[10]。这些机制也强调了在人体调节细胞功能过程中维持钙稳态的复杂性。

PTH 是一个由 84 个氨基酸组成的多肽，有完整的氨基端和羧基端^[12]。PTH 来源于甲状旁腺主细胞内质网中生成的 115 个氨基酸，经过一系列裂解成为有生物活

性的（1~84）PTH，排出细胞。在肾功能正常的患者中，PTH 半衰期为 3~5min。PTH 最初在肝裂解，成为无活性的 C-端片段，最终在肾被彻底清除^[12-13]。多肽的 N-端是 PTH 在外周组织发挥作用的部分。

PTH 直接作用于肾、骨骼及胃肠道，激活细胞内第二信使，包括环腺苷酸（cAMP）和钙^[14-15]。在肾，PTH 通过增加肾小管对钙的重吸收及增加 25-羟维生素 D 向有活性的 1,25-二羟维生素 D 转变来提高血钙浓度^[15]。PTH 也刺激肾小管分泌磷酸盐和碳酸氢盐。在骨骼，PTH 同时作用于成骨细胞和破骨细胞，从而提高骨转换，为细胞外提供了大量的钙^[16]。

维生素 D 是脂溶性维生素，在乳制品中含量丰富，经胃肠道吸收后在肝中羟甲基化形成 25-羟维生素 D，再在肾中进一步羟甲基化形成 1,25-二羟维生素 D。后者在维持体内钙平衡中起重要作用。1,25-二羟维生素 D 在肾增加磷的重吸收，在胃肠道增加钙的吸收。降钙素由甲状腺滤泡旁细胞生成，对 PTH 起拮抗作用。降钙素通过降低骨转换来降低血钙水平，从而可用来治疗高钙危象的患者^[17]。

原发性甲状旁腺功能亢进症

发病率

在较早时期，PHP 的患者发现时往往已是疾病晚期，伴有严重的高血钙。由于当时人们并不常规检查血钙水平，因此实际的甲状旁腺功能亢进症的发病率无法测得。随着自动化血生化分析仪的发展及生化检测的普及，血清钙的轻度升高即可测得，因此人们可以在早期及时发现钙代谢紊乱。很多因素影响 PHP 的发病率，包括调查的区域、所调查人群营养状况、医源性因素以及定期的生化检测。

✓ 20 世纪 70 年代, 自动化分析仪应用于临床, 诊断出很多以往未被发现的 PHP, 使 PHP 的发病率提高 5 倍^[1]。20 世纪 80 年代这种现象逐渐缓解, 北美地区 PHP 发病率下降^[18]。

20 世纪 80 年代期间由于头颈部良性病变而接受放射治疗的人少了, 使 PHP 发病率降低, 这也说明头颈部的辐射是甲状旁腺激素过度分泌的危险因素。

PHP 的发病率女性高于男性, 而男女发病率均随着年龄的增加而升高。在北美, 普通人群中 1000 人中约有 4.3 人罹患 PHP; 而在欧洲, 1000 人中约有 3 人患病^[1,18]。在 55~75 岁的女性人群中, 每 1000 人可有 21 人患病^[1]。随着年龄增长发病率升高的可能原因之一是小于 50 岁的患者较少行生化检查, 而且绝经后的妇女骨密度的检测是常规体检的一部分, 这就使得 50 岁以上的患者更容易检测出 PHP。发现同年龄不匹配的骨质减少或骨质疏松提示临床医生检查血钙、PTH, 进而确定甲状旁腺功能亢进症是导致骨量丢失的原因。维生素 D 的缺乏会影响 PHP 的实际发病率, 因为在维生素 D 缺乏情况下, 即使患有甲状旁腺功能亢进症, 血钙也可能处于正常范围。例如, 维生素 D 缺乏在欧洲发病率较高, 导致这一地区甲状旁腺功能亢进症的实际发病率被低估^[1]。

临床表现

PHP 的临床表现差异非常大, 有些没有任何临床症状, 而有些则有严重的高钙血症表现, 如烦渴、脱水、肾结石、肌无力、病理性骨折。一般来说, PHP 的临床表现可根据器官系统分类 (框 1.1)。由于 PHP 中很多症状与其他临床疾病症状相互重叠, 特别是在一些年龄较大的人群中,

框 1.1 原发性甲状旁腺功能亢进症的临床症状 (按器官系统分类)

胃肠道

恶心、呕吐

上腹痛

胰腺炎

消化性溃疡

厌食症

体重减轻

便秘

心血管

高血压

Q-T 间期缩短, T 波变宽

心动过缓

传导阻滞

致命的心律失常

肾

肾结石

多尿/少尿/无尿

口渴/脱水

肾衰竭

神经精神症状

焦虑

头痛

痴呆/偏执

意识错乱

抑郁

肌无力

反射减弱

共济失调

昏迷

其他

视力改变

带状角膜病变

结膜炎

肌痛

瘙痒

因此甲状旁腺功能亢进症的诊断往往会推迟至生化检测提示血钙升高后再作出。一些典型的症状, 如肾结石会提示有经验的临床医生考虑到 PHP。目前为止, 疲乏无

力是甲状旁腺功能亢进症最常见的症状之一，可见于超过 80% 的患者^[18]。许多研究表明，很大一部分被认为是无症状的患者实际上存在 PHP 导致的不明显的症状^[18]。

PHP 可与许多疾病伴随发生，或是加重这些疾病病情，例如高血压、糖尿病、胰腺炎、肾结石、痛风和消化道溃疡。

诊断

在 20 世纪 70 年代血钙测定作为常规检查之前，PHP 的诊断主要依靠临床表现。Walter St Goar 对其临床表现做出经典的描述——“骨骼改变、结石、呻吟”。随着常规血钙检测的开展，血钙水平升高已成为最常见的表现。PHP 可由升高的血钙、PTH 确诊，其他一些实验室指标异常也提示 PTH 存在可能（如下）：

- **血清钙升高。**尽管使用准确的测量方法，但在一些情况下只测定总血清钙还是得不到理想结果。例如，低蛋白血症或酸中毒的情况下，总血清钙可能表现出正常的假象。考虑到这些不定因素，很多实验室倾向于测定离子钙来代替。Monchik 在若干经手术确认的研究中发现，血清离子钙的升高与 PHP 有着更好的关联^[19]。
- **血清 PTH 升高。**目前来看，抗体法测定血清全段甲状旁腺激素（iPTH）水平的准确性是非常高的。
- **氯化物：磷酸盐。**近期一项回顾性研究发现，无论是在高血钙还是血钙正常的患者中，氯化物：磷酸盐 ≥ 33 均提示有 PHP^[20]。
- **高尿钙。**家族性良性低钙尿高钙血症易与 PHP 混淆，而高尿钙表现可以将前者排除。
- **低磷血症。**PHP 患者中，由于肾小管对磷酸盐的重吸收减少，血磷酸盐的水平会降低约 50%。

正常血钙的甲状旁腺功能亢进症

PHP 中一小部分患者血钙正常或只有间歇性的血钙升高，Mather 在 1953 年首次报道了一例患有纤维囊性骨炎的正常血钙的甲状旁腺功能亢进症的女性。自此，正常血钙的甲状旁腺功能亢进症被认为是一种少见但存在的特殊类型。虽然正常血钙的 PHP 相比血钙升高的 PHP 仍较少见，但最近人群研究显示，这种特殊类型的 PHP 比之前人们认为的更普遍。改良的筛查方法可帮助辨认症状较轻或无症状的 PHP^[21]。

正常血钙的 PHP 的生化机制仍不是很明确。一些研究者认为这种特殊类型的 PHP 只是典型高血钙 PHP 的早期或临床前期表现^[22-23]，而其他一些研究者则发现这两种类型的 PHP 对 PTH 的生化反应有明显的差别。Maruani 等人发现，血钙正常的甲状旁腺功能亢进症患者对肾和骨骼的 PTH 效应产生抵抗，包括空腹时尿钙排泄及肾小管对钙重吸收减少，以及骨转换的标记物量减少^[24]。

尽管大多正常血钙的 PHP 患者以肾结石为主要表现，但近期资料显示，正常血钙的 PHP 同高血钙 PHP 患者一样，都会有一些典型的全身症状，说明人群中还有很大一部分 PHP 没被发现^[25-26]。

大多数正常血钙的 PHP 患者有肾结石和高钙尿症，但这些表现最常见的原因却是特发性高钙尿症（idiopathic hypercalciuria, IH）。更易使人混淆的是，一些 IH 的特殊类型会有 PTH 的升高。手术切除甲状旁腺可治疗正常血钙的 PHP，但对 IH 患者来说还是会继续形成结石。因此，术前鉴别这两种疾病非常重要^[25]。

很多检查可用来鉴别这两种疾病，但没有任何一种检查可独立下结论。诊断需要结合两项或多项检查综合考虑：

- **应用噻嗪类药物。**噻嗪类利尿剂可减少尿钙的排泄。正常血钙的 PHP 患者在应用噻嗪类药物后 PTH 水平不会下降，而 IH 患者在应用后 PTH 会恢复正常^[27]。
- **限制磷酸盐摄入。**每天限制磷酸盐摄入 (350mg/d)，同时一天 4 次给予氢氧化铝 650mg (热量及钙正常摄入)，然后连续 4 天测定血钙和磷的水平。正常血钙的 PHP 患者通常会随之出现高血钙或持续的高尿钙。这种检测方法现在不常规应用。
- **钙负荷试验。**口服 350mg 或 1000mg 钙，然后测定血清及尿中钙的浓度。正常血钙的 PHP 患者的血钙会有明显升高 (消化道吸收增加)，尿中钙排泄也增加，但在 IH 患者中肠道对钙的吸收差异很大^[28]。近期一项研究显示，患者口服 1g 钙后检测两个参数：① PTH 最低值 (pg/ml) × 血钙峰值 (mg/dl)；② 相对 PTH 减少量/相对血钙增加量。这种诊断正常血钙 PHP 的方法敏感性为 100%，特异性为 87%^[29]。此外，钙负荷试验抑制尿中环腺苷酸^[28]但不会抑制 PTH 至基础值 70% 以下^[19]。
- **血清离子钙。**血清离子钙上升同时伴有 PTH 上升被认为是区分正常血钙 PHP 与 IH 十分有效的方法^[19]。

如前所述，治疗正常血钙 PHP 的主要方法是手术切除病变甲状旁腺。

高钙危象

普通人群的高钙血症发病率大约是 0.5%，在住院人群中发病率可上升到 5%^[30-31]。这些高钙血症大多是轻度或中度 (<12mg/dl 或 12~14mg/dl)，症状不明显，患者只需控制饮食或强调病因治疗。但也有一部分患者出现高钙危象，即血钙

>14mg/dl，并伴有十分严重的临床症状。这些患者需要住院观察并积极降血钙治疗。幸运的是，除了恶性肿瘤，一般高钙血症的治疗还是十分有效的。

由于钙离子在人体细胞膜电位中起关键作用，因此高钙的症状差异较大且威胁患者生命。严重高钙血症的典型表现有：急性意识错乱、腹痛、呕吐、脱水、无尿。此外，心肌信号传导速度减慢、不应期缩短会导致致命的心律失常，在心电图表现为 P-R 间期延长、Q-T 间期缩短、心律失常。高钙危象是高钙血症中最严重的类型，它被定义为严重的高钙同时伴有严重的脱水、迟钝^[32]。血钙水平在 15~18mg/dl 时，会出现昏迷或心脏停搏。

在非住院患者中高血钙的最常见原因是 PHP，而在住院患者中恶性肿瘤几乎占了高血钙患者发病原因的 2/3。明确高血钙的根本原因十分重要，以便有效彻底地处理这种严重疾病。框 1.2 列出了高血钙病因的鉴别诊断。严重高钙血症的处理主要包括：积极补液，促进肾钙的排泄，抑制骨骼钙的释放，以及治疗原发病因^[33]。

治疗首要任务是大量补液，达到容量复苏，以增加肾钙的排泄^[33-34]。患者几乎都会因饮水减少或大量呕吐而处于缺水状态。肾小球滤过率的降低减少了肾钙的排泄。一般来说，生理盐水 200~500ml/h 的补液速度可维持 100ml/h 的尿量，但要注意并发症可能会影响复苏的速度。生理盐水的补充可维持尿钠排泄。一旦血容量补足，便可应用作用于髓袢升支粗段、减少钙重吸收的袢利尿剂，如呋塞米。在体液复苏期间要仔细监测患者，防止补液过量、低血钾、低血镁的发生。充分补液加用袢利尿剂可在 24h 内降低血钙 1.6~2.5mg/dl^[32]。但当血钙值超过 12mg/dl 或者高血钙是由恶性肿瘤引起，单纯静脉补液以及利尿剂的应用往往不足以使血钙降至正常。