

· 临床研究 ·

## 原发性甲状旁腺功能亢进症 85 例临床及病理分析

左庆瑶<sup>1</sup>, 刘宝岳<sup>2</sup>, 邓丽丽<sup>1</sup>

(北京积水潭医院:1. 内分泌科;2. 病理科 100035)

**摘要:**目的 探讨原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)的临床表现和病理诊断。方法 对该院收治的 85 例 PHPT 患者的临床和病理资料进行回顾性分析。结果 85 例患者发病平均年龄(36.0±13.2)岁,女性明显多于男性,临床症状复杂,误诊率为 81.2%(69/85)。PHPT 定位检查:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 扫描敏感性为 95.4%(62/65),B 超敏感性为 80.0%(60/75),CT 敏感性为 63.0%(34/54)。85 例 PHPT 中,甲状旁腺腺瘤 81 例,甲状旁腺增生 1 例,甲状旁腺腺癌 3 例。甲状旁腺癌中 2 例血钙水平高于中位数,1 例并发甲状旁腺危象。甲状旁腺腺癌中 1 例曾于 4 年前诊断为甲状旁腺非典型腺瘤。结论 对骨痛、骨质疏松、泌尿系结石的患者,应注意筛查 PHPT。PHPT 的定位检查首选<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 扫描,同时结合甲状旁腺 B 超和 CT。甲状旁腺非典型腺瘤须注意随访,警惕肿瘤复发或发生腺癌。

**关键词:** 甲状旁腺功能亢进,原发性;甲状旁腺肿瘤;非典型腺瘤;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)20-2027-02

## Clinical and pathological analysis of primary hyperparathyroidism in 85 cases

Zuo Qingyao<sup>1</sup>, Liu Baoyue<sup>2</sup>, Deng Lili<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology and Metabolism; 2. Department of Pathology,

Beijing Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical manifestations, diagnosis and pathology diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT). **Methods** A retrospective study of 85 consecutive patients with PHPT was performed. **Results** Among the 85 cases, including 25 males and 60 females, the age ranged from 12 to 72 (average 36.0±13.2) years. The clinical manifestations were various. Misdiagnosis rate was 81.2%(69/85). The diagnostic sensitivity of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI was 95.4%(62/65), ultrasound 80.0%(60/75) and CT 63.0%(34/54), respectively. 81 patients were with pathologically proven parathyroid adenomas, 1 case with hyperplasia and 3 cases with carcinomas. Among the 3 cases with parathyroid carcinomas, the levels of serum calcium in 2 cases were above median and 1 case was with parathyroid crisis. 1 case with parathyroid carcinomas was diagnosed as atypical adenomas 4 years ago. **Conclusion** The screening for PHPT in patients with bone pains, osteoporosis and urinary calculi is recommended. <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI is preferred for the localization and with the combination of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI, B ultrasound and CT may improve the diagnostic accuracy of PHPT. Our data supports watchful follow up for atypical parathyroid adenomas because of the risk of recurrence and malignancy.

**Key words:** hyperparathyroidism, primary; parathyroid neoplasm; atypical parathyroid adenoma; diagnosis

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism)可分为原发性、继发性和三发性 3 类。原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)是指由于甲状旁腺本身病变合成、分泌甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)过多,引起钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病,表现为骨吸收增加的骨骼病变、肾结石、高钙血症和低磷血症等,但轻型病例和早期病例可完全无症状或仅有某些生化异常<sup>[1]</sup>。中国尚无 PHPT 确切发病率的报道,其发病较欧美国家少见,但近 20 年其发病率日渐增多<sup>[2]</sup>。本研究回顾性分析了本院收治的 85 例原发性甲状旁腺功能亢进症的临床资料,所有病例均经手术和病理证实,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 1993 年 1 月至 2010 年 3 月本院住院确诊的 PHPT 患者 85 例,其中,男 25 例,女 60 例,男女比例为 1.0:2.4;发病年龄为 12~72 岁,平均年龄(36.0±13.2)岁;病程为 1 周至 20 年,平均 3.9 年。以骨骼病变(骨痛、活动障碍、骨畸形、骨折等)为主要表现者 50 例(58.8%),以泌尿系统病变(尿路结石、血尿、肾绞痛、肾功能损害等)为主要表现者 2 例(2.4%),混合型 32 例(37.6%),1 例(1.2%)以“B 超发现颈部结节”收入院。于 1993~1999 年间确诊病例 14 例(16.5%),2000~2005 年间确诊 28 例(33.0%),2006~2010 年间确诊 43 例(50.6%)。有 69 例(81.2%)曾有过误诊。

**1.2 实验室检查** 因不同年代血清 PTH 的检测方法和正常值不同,故以 PTH 测定值与正常上限的倍数表示。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血总钙** 为 2.15~5.71 mmol/L(正常值 2.25~2.75 mmol/L),血钙中位数为 3.01 mmol/L,其中血钙升高 75 例(88.2%),正常 9 例(10.6%),低于正常值 1 例(1.2%)。

**2.2 血磷** 为 0.45~1.84 mmol/L(正常值 0.8~1.6 mmol/L),血磷中位数为 0.70 mmol/L,其中血磷降低 64 例(75.3%),正常 20 例(23.5%),高于正常值 1 例(1.2%)。

**2.3 24 h 尿钙** 为 0.82~22.62 mmol(正常值 2.5~7.5 mmol,  $n=76$ ),尿钙均值为(8.69±4.18)mmol,其中升高 54 例(63.5%),正常 30 例(35.3%),低于正常 1 例(1.2%)。

**2.4 血清 PTH 升高倍数** 为 1.76~64.62 倍(正常值 15~68.3 pg/mL),均值为(18.28±12.48),PTH 全部高于正常值。

**2.5 血清碱性磷酸酶(AKP)** 47~2 944 IU/L(正常值 25~90 IU/L,  $n=84$ ),中位数为 601 IU/L,其中升高 80 例(94.1%),正常 5 例(5.9%)。

**2.6 影像学检查** 本组患者中 75 例行 B 超检查,发现甲状旁腺占位或增大 60 例(敏感性 80.0%),65 例行甲状旁腺<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 扫描(双时相法),发现甲状旁腺占位或增大 62 例(敏感

性 95.4%), 54 例行颈部 CT 检查, 发现甲状旁腺占位或增大 34 例(敏感性 63.0%)。采用  $\chi^2$  检验对 3 种影像学检查的敏感性进行统计学分析, 3 组比较  $\chi^2 = 19.698, P = 0.000$ 。说明不同检查的敏感性差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步进行组间两两比较, 结果显示  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 和 B 超、CT 的敏感性差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 不同影像学方法敏感性的组间比较

比较方法	$\chi^2$	P
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI/B 超	7.356	0.007
B 超/CT	4.609	0.032
$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI/CT	19.885	0.000

2.7 并发甲状旁腺危象 5 例, 血钙分别为 4.00、4.07、4.56、5.33、5.71 mmol/L, 出现萎靡、嗜睡、心悸、纳差、恶心、呕吐等症状, 给予降钙素、二磷酸盐、呋塞米及血液透析等治疗后血钙下降, 无 1 例死亡。

2.8 病理结果 甲状旁腺腺瘤 81 例(95.3%), 其中, 单发甲状旁腺腺瘤 76 例(89.4%), 双腺瘤 1 例(1.2%), 异位腺瘤 3 例(3.5%), 分别位于左下甲状旁腺韧带内、右下无名动脉前方和甲状腺内; 甲状旁腺增生 1 例(1.2%); 甲状旁腺腺癌 3 例(3.5%), 病例特点见表 2)。甲状旁腺腺瘤的组织学亚型分为: 主细胞为主型 62 例(76.5%), 嗜酸细胞为主型 2 例(2.5%), 透明细胞为主型 7 例(8.6%), 非典型腺瘤 10 例(12.3%)。甲状旁腺肿瘤大小为 1.0 cm × 0.8 cm × 0.5 cm ~ 6.0 cm × 5.0 cm × 3.0 cm, 肿瘤质量 0.35 ~ 35.5 g ( $n = 75$ ), 中位数为 4.93 g。

2.9 10 例非典型腺瘤中随访 7 例, 随访时间 4 ~ 23 月(平均 12.3 月), 未发现肿瘤复发或发生甲状旁腺癌。但甲状旁腺腺癌中的 1 例(例 1)曾于 4 年前发现另一侧甲状旁腺肿瘤, 病理诊断为甲状旁腺非典型腺瘤。

表 2 3 例甲状旁腺癌病例特点

项目	例 1	例 2	例 3
性别	男	男	女
发病年龄(岁)	45	51	54
症状	骨痛多饮恶心 便秘体质量下降	骨痛乏力 颈部肿物	骨痛骨折 呕吐体质量下降
血钙(mmol/L)	5.71	2.35	3.20
血磷(mmol/L)	1.84	1.23	0.53
AKP(IU/L)	209	49	1 426
PTH 升高倍数	18.05	4.95	41.00
24 h 尿钙(mmol)	15.54	3.28	10.97
合并高钙危象	是	否	否
肿瘤质量(g)	12.25	13.00	11.20
肿瘤大小(cm <sup>3</sup> )	6.5 × 5.0 × 1.0	4.5 × 3.0 × 3.0	3.8 × 2.7 × 2.0
镜下特点	嗜酸细胞为主	主细胞为主	透明细胞为主
肿瘤侵犯	周围血管	甲状腺	甲状腺

### 3 讨论

PHPT 的临床表现骨痛、乏力、泌尿系结石等缺乏特异性, 容易被误诊。本研究中, 69 例(81.2%)曾经在外院有过误诊。本研究的结果显示, PHPT 并不少见, 多为中青年发病, 女性明显多于男性。近年来, 随着多频谱自动生化仪的普遍应用, 使得血钙检测成为一项常规检查, PHPT 的发现率逐步升高。本组病例中有 1 例为无症状型 PHPT, 因 B 超发现颈部结节而入院。

血钙和血清 PTH 测定是 PHPT 定性诊断的可靠手段<sup>[3]</sup>。本组病例大部分出现高血钙、低血磷、高尿钙, 血钙最高达

5.71 mmol/L。但仍有部分患者血钙不高(11.8%), 血磷不低(24.7%), 24 h 尿钙不高(36.5%)。血钙正常的 PHPT 可见于以下情况: (1)血清清蛋白降低可致血钙水平下降; (2)肾功能不全时, 血磷值增高, 可影响血钙值; (3)在病程长、骨病变严重、骨库耗竭者, 其血钙水平常正常; (4)伴发严重维生素 D 缺乏或软骨病时; (5)复发性胰腺炎患者; (6)甲状旁腺腺瘤栓塞, 组织坏死, 相当于非手术切除<sup>[2]</sup>。对于疑似 PHPT 而血钙、磷正常者, 应考虑检查血清游离钙, 其灵敏性比测定总钙更高, 约 95% PHPT 患者游离钙要高于正常<sup>[4]</sup>。此外, 由于患者尚有血清 AKP 的不同程度升高, 所以对于原因不明的 AKP 升高者, 也应测血钙和 PTH, 以除外 PHPT。

PHPT 的定位诊断对于手术治疗非常重要。检查方法包括甲状旁腺 B 超、CT、MRI 及  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 扫描等。本研究中  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 扫描的敏感性为 95.4%, 高于 B 超和颈部 CT。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 只有在功能亢进的甲状旁腺才显像, 灵敏度达 90% 以上, 扫描范围广, 对于异位甲状旁腺的定位更有优势<sup>[5]</sup>, 应作为 PHPT 的首选定位检查。B 超检查的敏感性约为 50% ~ 80%, 影响 B 超敏感性的因素包括甲状旁腺位置变异、多个甲状旁腺病变以及合并甲状腺病变等。但因 B 超检查价格低廉、操作简便、无创伤、可重复检查, 因此仍是临床的常规检查方法<sup>[6]</sup>。CT 检查能清晰显示甲状旁腺肿瘤与周围组织的关系, 纵膈 CT 可以发现位于纵膈的异位甲状旁腺, 适合于初次手术未能发现肿瘤或异位肿瘤<sup>[7]</sup>。由于甲状旁腺病变常常较小, 并且时有位置变异, 因此联合不同的影像学检查, 可以提高 PHPT 的诊断率。

PHPT 的甲状旁腺病理类型有腺瘤、增生、腺癌 3 种, 其中腺瘤占大部分, 腺癌少见。本组病例中, 甲状旁腺腺瘤、增生和腺癌分别占 95.3%、1.2% 和 3.5%。有文献报道甲状旁腺癌中男性比例较高, 血钙、PTH 水平高于腺瘤和增生患者, 出现高钙危象的比例显著升高<sup>[8-9]</sup>。本组 3 例甲状旁腺癌中男性 2 例, 甲状旁腺癌血钙分别为 5.71、3.20 和 2.35 mmol/L, 2 例高于血钙中位数, 其中并发甲状旁腺危象 1 例, PTH 显著升高, 与以往文献结果一致<sup>[8-9]</sup>。故对于 PHPT 患者如有血钙显著升高甚至发生甲状旁腺危象者, 应高度注意腺癌的可能性。甲状旁腺腺瘤的组织学亚型分为嗜酸细胞腺瘤、水样透明细胞腺瘤、腺脂肪瘤和非典型腺瘤。本研究中有 10 例病理诊断为非典型腺瘤。非典型腺瘤通常被认为是介于腺瘤和腺癌之间的一种状态, 除没有见到明确的血管或周围神经侵犯, 以及穿透包膜并在邻近组织中生长和(或)转移的证据外, 其他病理特征与甲状旁腺癌相似, 例如: 伴有或不伴有含铁血黄素沉积的宽大胶原纤维带, 核分裂和较厚的纤维性包膜中见到肿瘤细胞巢, 这些肿瘤可与临近甲状腺组织或周围软组织粘连, 被考虑为恶性潜能未定, 因而被认为是非典型腺瘤。但是切除肿瘤后大部分非典型腺瘤随访预后良好, 不出现肿瘤复发或者转移<sup>[10-11]</sup>。长期以来, 如何从病理上鉴别甲状旁腺腺瘤与非典型腺瘤一直是个棘手的问题。有文献报道非典型腺瘤的血钙、PTH 水平介于腺瘤和腺癌之间<sup>[11]</sup>。对于肿瘤良恶性的区分, 最重要的还是根据手术后有肿瘤复发或发生癌。本研究中有 7 例非典型腺瘤随访 4 ~ 23 月, 未发现肿瘤复发或发生甲状旁腺癌。但甲状旁腺腺癌有 1 例于 4 年前曾经诊断为非典型腺瘤。本研究提示, 对于非典型腺瘤须注意随访, 警惕肿瘤复发或发生腺癌。

综上所述, 对骨痛、骨质疏松、泌尿系结石的患者, 应注意筛查血钙、磷、血 PTH, 以排除 PHPT。PHPT 的定位检查首选  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 扫描, 同时结合甲状旁腺 B 超(下转第 2031 页)

别流量减少程度之间没有相关性,这一点可能需要更大病例量的再研究。总之,本研究表明 IMA 可以作为冠状动脉痉挛导致的一过性心肌缺血的生化标志物。

#### 参考文献:

- [1] Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia; a preliminary report[J]. *J Emerg Med*, 2000, 19(4): 311-315.
- [2] Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients; a multicenter study[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(3): 464-470.
- [3] Roy D, Quiles J, Sharma R, et al. Ischemia modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(9): 1656-1660.
- [4] 陈金瑞. 缺血修饰清蛋白临床应用研究进展[J]. *中国医学检验杂志*, 2010, 11(3): 162-164.
- [5] Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(6): 985-991.
- [6] Aikawa K, Saitoh S, Muto M, et al. Effects of antioxidants on coronary microvascular spasm induced by epicardial coronary artery endothelial injury in pigs[J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15(1): 21-30.
- [7] Lee KJ, Lee SH, Hong KP, et al. Feasibility and safety of the transradial approach for the intracoronary spasm provocation test[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 65(2): 240-246.
- [8] Morita Y, Takahashi H, Kamihata H, et al. Urinary excre-

tion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases after spasm provocation tests in patients with coronary spastic angina[J]. *Int J Cardiol*, 2001, 80(2/3): 243-250.

- [9] Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2003, 107(19): 2403-2405.
- [10] Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes[J]. *Emerg Med J*, 2004, 21(1): 29-34.
- [11] Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123(1): 140-145.
- [12] Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(7): 1097-1100.
- [13] Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(4): 581-585.
- [14] 李美忠, 姜庆波. 缺血修饰清蛋白对诊断心血管疾病的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(10): 1162-1163.
- [15] van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(9): 1744-1746.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

(上接第 2028 页)

和 CT, 以提高 PHPT 的诊断率。血钙显著升高者, 应高度注意腺癌的可能性。而非典型腺瘤患者须密切关注, 警惕肿瘤复发或癌变的可能性。

#### 参考文献:

- [1] 廖二元, 谭利华. 代谢性骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 755-756.
- [2] 孟迅吾. 早期发现和诊断原发性甲状旁腺功能亢进症[J]. *诊断学理论与实践*, 2006, 5(6): 465-467.
- [3] 蔡瑜娇, 王国威, 杨桦. 15 例原发性甲状旁腺功能亢进症的临床分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1832-1833.
- [4] 孟迅吾, 邢小平, 刘书勤, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的诊断(附 134 例分析)[J]. *中国医学科学院学报*, 1994, 16(1): 13-18.
- [5] 方文强, 贺晓燕, 陈曦, 等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的影像学诊断[J]. *诊断学理论与实践*, 2006, 5(6): 487-491.
- [6] Delellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism a current perspective[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(8): 1251-1262.

- [7] Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism[J]. *Am J Roentgenol*, 2007, 188(6): 1706-1715.
- [8] 王鸥, 邢小平, 孟迅吾, 等. 不同病理类型原发性甲状旁腺功能亢进症临床表现的比较分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(22): 1798-1801.
- [9] Okamoto T, Iihara M, Obara T, et al. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment[J]. *World J Surg*, 2009, 33(11): 2343-2354.
- [10] Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. 内分泌器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 江昌新, 谭郁彬, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 147-148.
- [11] Stojadinovic A, Hoss A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological and tissue microarray-based molecular analysis[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(1): 54-64.

(收稿日期: 2011-10-23 修回日期: 2012-01-28)