

• 专论 •

Efficacy and safety of microwave ablation for secondary hyperparathyroidism: Meta-analysis

CAO Xiaojing, LI Yan, WEI Ying, ZHAO Zhenlong, WU Jie,
PENG Lili, YU Ming'an*
(Department of Interventional Medicine, China-Japan Friendship Hospital,
Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of microwave ablation (MWA) for treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang Med Online were searched for relevant literatures published before December 31, 2020. Then Stata 15.0 software was used for meta-analysis in evaluating the efficacy and safety of MWA for treatment of SHPT. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 249 patients from 9 articles were enrolled in this study. Compared with pre-ablation, the levels of parathyroid hormone (PTH) were significantly lower 1 day (weighted mean difference [WMD]=1 142.04, 95% CI [783.03, 1 501.06], $P<0.001$), 1 week (WMD=859.85, 95% CI [758.97, 960.74], $P<0.001$), 1 month (WMD=800.29, 95% CI [687.12, 913.47], $P<0.001$) and 6 months (WMD=857.09, 95% CI [746.07, 968.11], $P<0.001$) after MWA, while the levels of calcium and phosphorus were significantly lower 1 day (WMD=0.39, 95% CI [0.33, 0.45], $P<0.001$; WMD=0.29, 95% CI [0.16, 0.41], $P<0.001$) and 1 week (WMD=0.23, 95% CI [0.02, 0.43], $P<0.05$; WMD=0.31, 95% CI [0.02, 0.61], $P<0.05$) after MWA. The incidence of nerve injury was 1.20% (effect size [ES]=0.02, 95% CI [-0.00, 0.05], $P>0.05$) after MWA, of hypocalcemia was 21.69% (ES=0.60, 95% CI [0.39, 0.81], $P<0.001$), of voice hoarse was 5.62% (ES=0.06, 95% CI [0.03, 0.09], $P<0.001$), and of hematoma was 1.61% (ES=0.03, 95% CI [-0.01, 0.06], $P=0.095$). **Conclusion** MWA was effective and safe for treating SHPT.

[Keywords] hyperparathyroidism, secondary; ultrasonography; microwave ablation; meta-analysis

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.10.001

微波消融治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的有效性和安全性:Meta 分析

曹晓静, 李妍, 魏莹, 赵朕龙, 伍洁, 彭丽丽, 于明安*
(中日友好医院介入医学科, 北京 100029)

[摘要] **目的** 系统评价微波消融(MWA)治疗继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的有效性和安全性。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网和万方医学网自建库至 2020 年 12 月 31 日发表的 MWA 治疗 SHPT 相关文献。采用 Stata 15.0 软件分析 MWA 治疗 SHPT 的有效性和安全性。**结果** 依据纳入及排除标准,最终纳入 9 篇文献、共 249 例 SHPT 患者。与消融前相比, MWA 后 1 天[加权均数差(WMD)=1 142.04, 95% CI(783.03, 1 501.06), $P<0.001$]、1 周[WMD=859.85, 95% CI(758.97, 960.74), $P<0.001$]、1 个月[WMD=800.29, 95% CI(687.12, 913.47), $P<0.001$]和 6 个月[WMD=857.09, 95% CI(746.07, 968.11), $P<0.001$]的甲状旁腺激素(PTH)水平均显著

[基金项目] 首都临床特色应用研究项目(Z181100001718135)、中日友好医院院级科研基金(2019-2-HL-4)。

[第一作者] 曹晓静(1978—),女,河北邢台人,博士,副主任医师。研究方向:肿瘤超声介入治疗。E-mail: caoxiaojing222@163.com

[通信作者] 于明安,中日友好医院介入医学科,100029。E-mail: yma301@163.com

[收稿日期] 2021-05-19 **[修回日期]** 2021-07-24

降低;MWA 后 1 天[WMD=0.39,95%CI(0.33,0.45), $P<0.001$;WMD=0.29,95%CI(0.16,0.41), $P<0.001$]和 1 周[WMD=0.23,95%CI(0.02,0.43), $P<0.05$;WMD=0.31,95%CI(0.02,0.61), $P<0.05$]钙和磷水平均下降。MWA 后神经损伤发生率为 1.20%[效应量(ES)=0.02,95%CI(-0.00,0.05), $P>0.05$],低钙血症发生率为 21.69%[ES=0.60,95%CI(0.39,0.81), $P<0.001$],声音嘶哑发生率为 5.62%[ES=0.06,95%CI(0.03,0.09), $P<0.001$],血肿发生率为 1.61%[ES=0.03,95%CI(-0.01,0.06), $P=0.095$]。结论 MWA 治疗 SHPT 有效且安全。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进症;继发性;超声检查;微波消融;荟萃分析

[中图分类号] R582.1; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2021)10-0577-06

继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见并发症,其特征表现为甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)慢性升高及甲状旁腺增生^[1]。CKD 合并 SHPT 患者死亡率升高,尤其是与心血管疾病相关的死亡率^[2]。

目前临床治疗 SHPT 方法包括限制饮食中的磷酸盐、口服西那卡塞类药物及甲状旁腺切除术^[3-4],但长期口服西那卡塞类药物可产生耐药性,且存在恶心、高血压、肌痛等药物不良反应,而甲状旁腺切除术存在气管损伤、低血钙等风险。近年来,微波消融(microwave ablation, MWA)逐渐用于治疗 SHPT^[5],且与传统手术相比具有微创、术后恢复快等优点。本研究采用 Meta 分析系统评价 MWA 治疗 SHPT 的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网和万方医学网自建库至 2020 年 12 月的相关中、英文文献,同时检索纳入文献的参考文献;中文检索词:“甲状旁腺亢进”“继发性甲状旁腺亢进”“甲状旁腺增生”“消融”“热消融”“微波消融”,英文检索词:“hyperparathyroidism”“HPT”“secondary hyperparathyroidism”“SHPT”“hyperplastic parathyroid gland”“ablation”“thermal ablation”“microwave ablation”“MWA”“MW Ablation”。

纳入标准:①研究对象为 SHPT 患者;②接受 MWA 治疗;③评价指标包括 PTH、钙和磷;④结果中包括并发症,如低血钙、声音嘶哑、血肿、疼痛及皮肤烧伤等;⑤随访时间 ≥ 3 个月;⑥回顾性研究。排除标准:①病例报告、社论、评论及会议摘要;②原发性甲状旁腺功能亢进症;③三发性甲状旁腺功能亢进症;④动物实验研究;⑤射频消融、激光、超声聚焦刀或酒精消融等治疗;⑥样本量小于 5 例。

1.2 数据提取 由 2 名医师独立从相关研究中提取数据,意见有分歧时由第 3 名医师决定。提取数据包括:①第一作者及发表年份;②患者数量、年龄、性别;③病灶数目和大小;④消融前后血清 PTH、钙和磷水

平;⑤随访时间;⑥并发症。

1.3 文献质量评价 由 2 名医师采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)质量评估量表分别评价文献质量,遇有分歧时经协商决定。NOS 评价标准:①患者选择(4 分);②研究组可比性(2 分);③结果评估(3 分)。NOS 评分 ≥ 5 分为高质量研究。

1.4 统计学分析 采用 Stata 15.0 统计分析软件, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。以加权均数差(weighted mean difference, WMD)为疗效分析统计量,以效应量(effect size, ES)为并发症分析统计量。计算 I^2 ,评估研究的异质性, $I^2>50\%$ 且 $P<0.10$ 为存在异质性,采用随机效应模型分析;反之采用固定效应模型。以 Egger 分析评估文献发表偏倚。每次删除一项研究,确定该研究对总体结果的影响,并分析其敏感性。

2 结果

2.1 纳入文献特征 初步检索到 499 篇文献,去除重复发表文献后获得 318 篇文献;通过阅读题目、摘要及全文后,最终纳入 9 篇文献^[6-14](图 1)、共 249 例 SHPT 患者

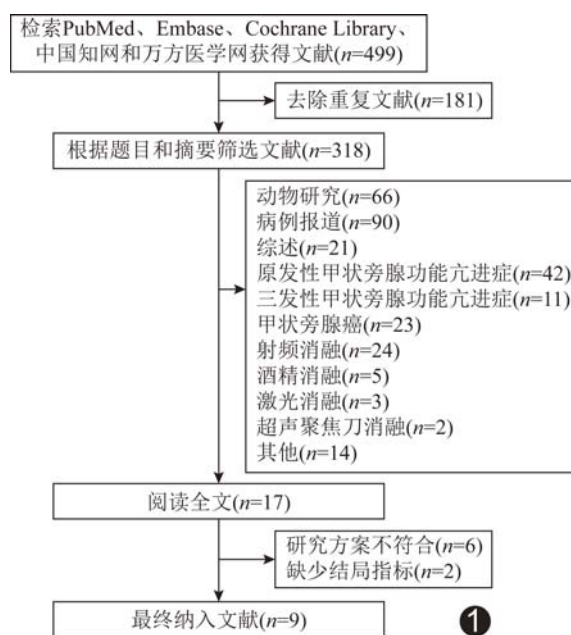


图 1 筛选文献流程图

(表 1), 其中 3 篇^[6-8]为回顾性队列研究、6 篇^[9-14]为回顾性自我对照研究, 均为高质量研究。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 PTH 9 篇文献均报道了消融前 PTH 水平。其中 6 篇^[7-9, 11-13]涉及消融后 1 天 PTH 水平, 文献间存在明显异质性 ($I^2 = 85.0\%$, $P < 0.001$), 故采用随机效应模型进行分析, 结果显示术后 1 天 PTH 水平显著低于消融前 [$WMD = 1\ 142.04$, $95\% CI (783.03, 1\ 501.06)$, $P < 0.001$] (图 2A)。

4 篇^[6-7, 10-11]涉及消融后 1 周 PTH 和 4 篇^[6-7, 10, 12]涉及消融后 1 个月 PTH, 文献间均无明显异质性 (1 周: $I^2 = 0.0\%$, $P = 0.879$; 1 个月: $I^2 = 5.6\%$, $P = 0.365$), 故采用固定效应模型进行分析, 结果显示术后 1 周 [$WMD = 859.85$, $95\% CI (758.97, 960.74)$, $P < 0.01$] 和 1 个月 [$WMD = 800.29$, $95\% CI (687.12, 913.47)$, $P < 0.001$] PTH 水平均显著低于消融前 (图 2B、2C)。

2 篇^[10, 14]涉及消融后 6 个月 PTH, 其间无明显异质性 ($I^2 = 15.3\%$, $P = 0.277$), 采用固定效应模型进

行分析, 消融后 6 个月 PTH 水平显著低于消融前 [$WMD = 857.09$, $95\% CI (746.07, 968.11)$, $P < 0.001$] (图 2D)。

2.2.2 血钙 9 篇文献均报道了消融前血钙水平。6 篇^[7-9, 11-13]涉及消融后 1 天血钙水平, 其间无明显异质性 ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.685$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示消融后 1 天血钙水平显著低于消融前 [$WMD = 0.39$, $95\% CI (0.33, 0.45)$, $P < 0.001$] (图 3A)。

4 篇^[6-7, 10-11]涉及消融后 1 周和 1 个月血钙水平, 文献间存在明显异质性 (1 周: $I^2 = 92.7\%$, $P < 0.001$; 1 个月: $I^2 = 92.5\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型进行分析, 结果显示消融后 1 周和 1 个月血钙水平显著低于消融前 [1 周: $WMD = 0.23$, $95\% CI (0.02, 0.43)$, $P = 0.028$; 1 个月: $WMD = 0.29$, $95\% CI (0.04, 0.55)$, $P = 0.022$] (图 3B、3C)。

2 篇^[10, 14]文献涉及消融后 6 个月血钙水平, 其间存在明显异质性 ($I^2 = 95.1\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型进行分析, 结果显示消融后 6 个月血钙水平与

表 1 9 篇纳入文献的基本特征

第一作者	发表年	患者例数	年龄 (岁)	男/女 (例)	MWA 功率 (W)	病灶数	病灶最大径 (mm)	随访时间 (月)
DIAO Z ^[6]	2016	18	57±9	5/13	25~35	40	12.3±4.8	23.0±6.3
JIANG B ^[7]	2019	33	53±14	18/15	30	81	15.7±10.6	18.1±2.1
MA H ^[8]	2020	16	55±15	7/9	35	52	17.5±2.7	—
YU M A ^[9]	2016	11	51±11	3/8	25	16	13.0±3.0	6.8±2.4
ZHAO J ^[10]	2016	56	55±10	26/30	30	138	13.5±6.5	9.3±5.6
ZHUO L ^[11]	2017	51	53±13	25/26	25	96	15.0±6.0	11.1±3.3
LI X ^[12]	2019	9	50±10	6/9	30	14	13.0±4.0	17.2±1.7
* LI X ^[13]	2019	20	53±10	12/8	30	22	16.8±5.5	15.3±4.9
ZHUO L ^[14]	2019	35	50±13	19/16	25	63	14.9±5.5	15.9±2.2

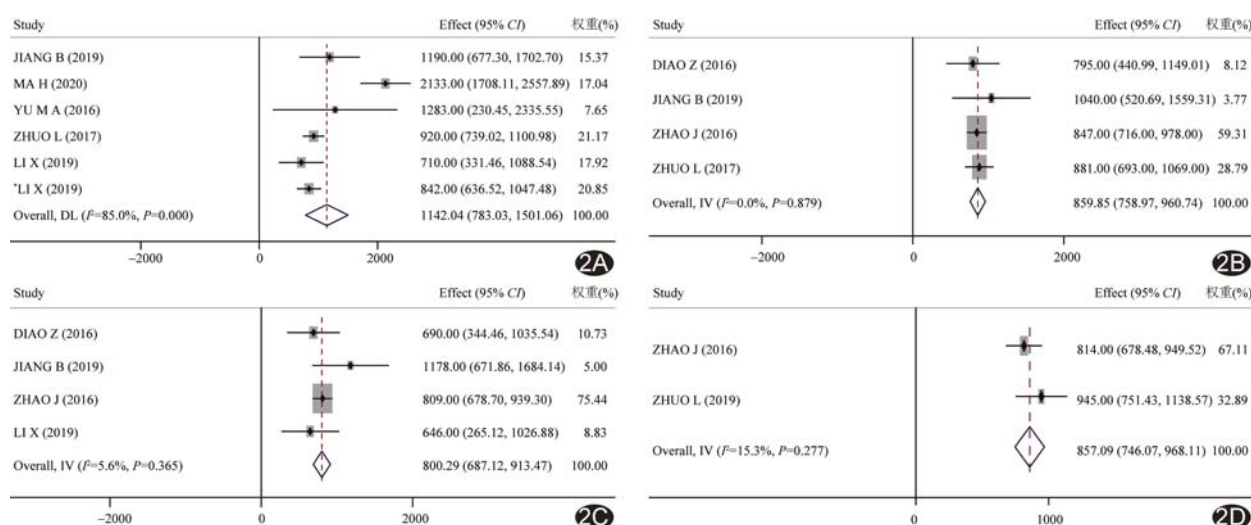


图 2 MWA 后 SHPT 患者 PTH 变化的 Meta 分析森林图 A. 消融后 1 天; B. 消融后 1 周; C. 消融后 1 个月; D. 消融后 6 个月

消融前差异无统计学意义 [$WMD = 0.18, 95\% CI (-0.17, 0.53), P = 0.319$] (图 3D)。

2.2.3 血磷 9 篇文献均报道了消融前血磷水平。5 篇^[7,9,11-13]提及消融后 1 天血磷水平,其间无明显异质性 ($I^2 = 26.9\%, P = 0.242$),采用固定效应模型进行分析,结果显示消融后 1 天血磷水平显著低于消融前 [$WMD = 0.29, 95\% CI (0.16, 0.41), P < 0.001$] (图 4A)。

4 篇^[6-7,10-11]提及消融后 1 周和 1 个月血磷水平,文献间存在明显异质性 (1 周: $I^2 = 86.5\%, P < 0.01$; 1 个月: $I^2 = 85.3\%, P < 0.01$),采用随机效应模型进行分析,结果显示消融后 1 周血磷水平显著低于消融前 [$WMD = 0.31, 95\% CI (0.02, 0.61), P = 0.038$],消融后 1 个月血磷水平与消融前差异无统计学意义

[$WMD = 0.31, 95\% CI (-0.07, 0.68), P = 0.106$] (图 4B、4C)。

2 篇^[10-11]文献涉及消融后 6 个月血磷水平,其间无明显异质性 ($I^2 = 45.8\%, P = 0.174$),采用固定效应模型进行分析,结果显示消融后 6 个月血磷水平与消融前相比显著降低 [$WMD = 0.15, 95\% CI (0.01, 0.30), P = 0.040$] (图 4D)。

2.2.4 并发症 9 篇文献均报道了消融后并发症情况。3 篇^[10-11,13]涉及消融后神经损伤,其中迷走神经损伤 1 例、喉返神经损伤 2 例,文献间无明显异质性 ($I^2 = 0.0\%, P = 0.839$),采用固定效应模型进行分析,结果显示消融后神经损伤发生率为 1.20% [$ES = 0.02, 95\% CI (-0.00, 0.05), P = 0.089$] (图 5A)。

5 篇^[6-9,13]报道了低钙血症,文献间无明显异质性

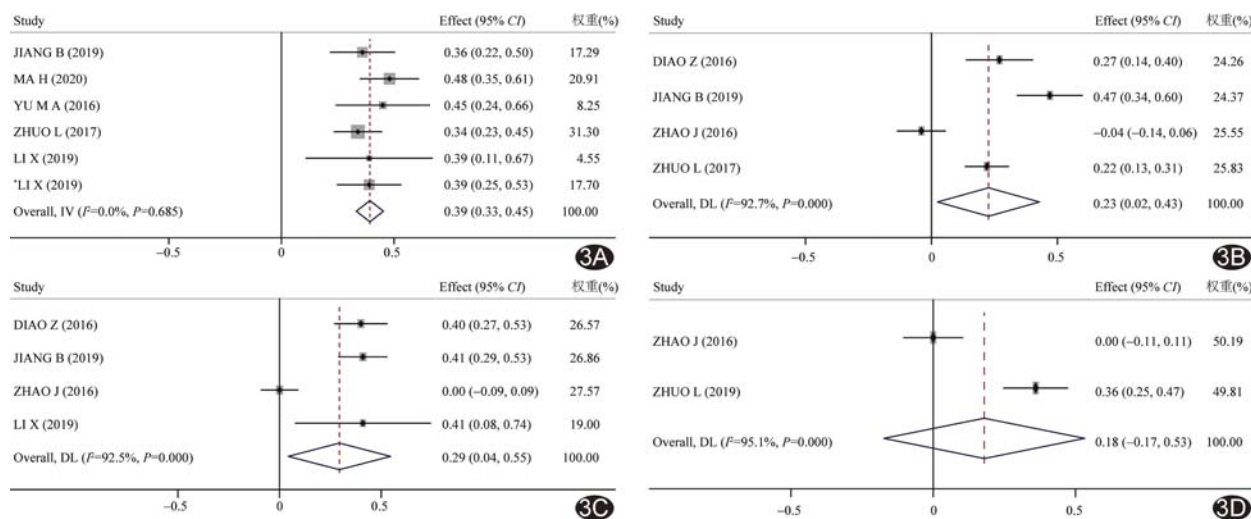
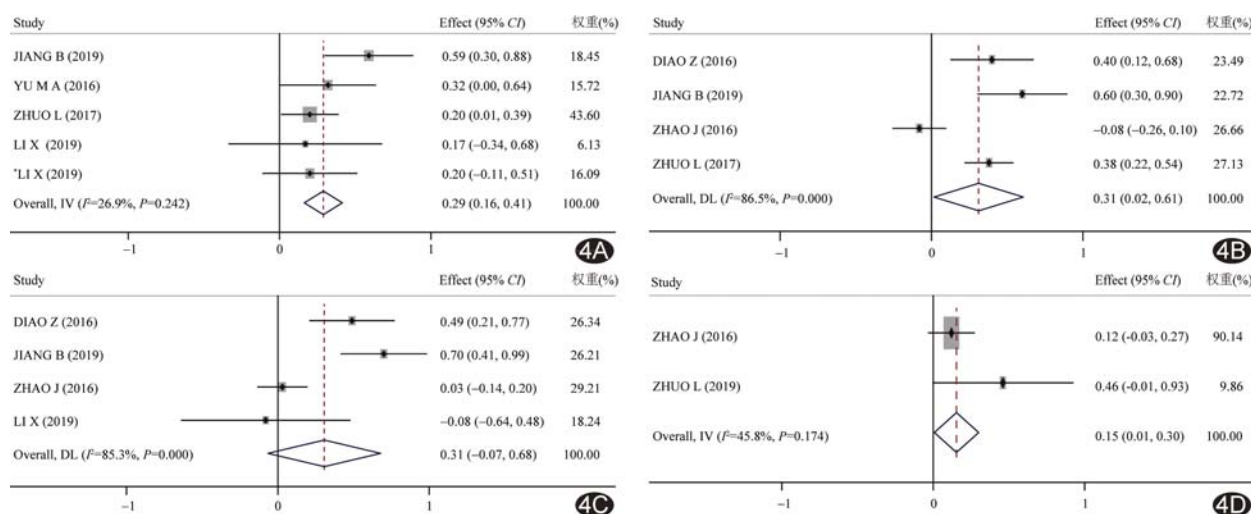


图 3 MWA 后 SHPT 患者血钙水平变化的 Meta 分析森林图 A. 消融后 1 天; B. 消融后 1 周; C. 消融后 1 个月; D. 消融后 6 个月



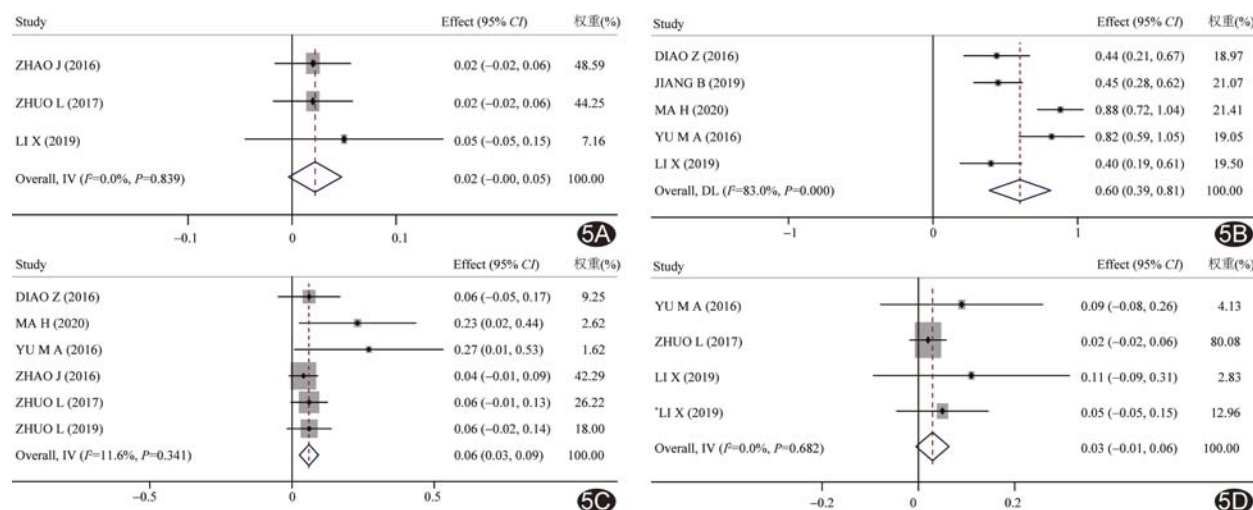


图5 MWA治疗SHPT并发症的Meta分析森林图 A. 神经损伤; B. 低血钙; C. 声音嘶哑; D. 水肿

($I^2=83.0\%$, $P<0.001$), 采用随机效应模型进行分析, 结果显示消融后低钙血症发生率为 21.69% [ES=0.60, 95%CI(0.39, 0.81), $P<0.001$] (图5B)。

6篇^[6,8-11,14]涉及声音嘶哑, 文献间无明显异质性 ($I^2=11.6\%$, $P=0.341$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示消融后声音嘶哑发生率为 5.62% [ES=0.06, 95%CI(0.03, 0.09), $P<0.001$] (图5C)。

4篇^[9,11-13]报道了水肿, 其间无明显异质性 ($I^2=0.0\%$, $P=0.682$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示消融后水肿发生率为 1.61% [ES=0.03, 95%CI(-0.01, 0.06), $P=0.095$] (图5D)。

2.3 发表偏倚和敏感性分析 纳入文献偏倚漏斗图大致对称, 即无明显发表偏倚。每次删除一项研究时, 对结果无显著影响。

3 讨论

肾脏疾病改善全球预后临床实践指南建议可对药物治疗失败的SHPT患者行甲状旁腺切除术^[15], 但手术创伤大, 且SHPT患者多有基础疾病如慢性肾病等而不宜手术。近年MWA已用于治疗头颈部肿瘤, 但目前尚无明确证据证明其对SHPT的有效性和安全性。本研究Meta分析结果显示, MWA治疗SHPT安全有效。

MWA后PTH水平是代表疗效的重要临床指标之一。本研究结果显示, 消融后1天、1周、1个月及6个月PTH水平均显著低于消融前, 与既往采用甲状旁腺切除术报道^[16-17]结果相近; 消融后1天、1周及1个月血钙水平均显著低于消融前, 消融后1天、1周及6个月血磷水平低于消融前。上述结果提示MWA可有效破坏甲状旁腺组织, 改善PTH、钙及磷代谢失

常。但本研究结果显示MWA后1个月血磷水平与消融前差异无统计学意义, 与MONTENEGRO等^[18]的结果相似, 尚需进一步观察。

本研究发现MWA治疗SHPT并发症发生率较低, 其中神经损伤发生率仅 1.20% , 9项研究所含249例SHPT患者中, 仅3例MWA后出现神经损伤, 包括1例迷走神经损伤和2例喉返神经损伤。既往研究^[17,19]报道, 甲状旁腺切除术后低钙血症发生率为 $24.3\%\sim 62.1\%$; 本研究结果显示MWA后低钙血症发生率为 21.67% 。TOMINAGA等^[20]报道, SHPT患者甲状旁腺切除术后声音嘶哑发生率为 2.9% 。本研究显示MWA后声音嘶哑发生率为 5.62% , 提示MWA并未降低声音嘶哑风险, 原因可能包括两方面: ①本研究对象多数为不适宜接受手术切除的SHPT患者, 基础状态不佳, 且合并症较多, 可能导致消融后并发症发生率较高; ②消融前常于增生甲状旁腺周围注射隔离液(1:3利多卡因生理盐水溶液), 以保护邻近重要组织、器官和神经, 利多卡因的麻醉作用可能导致术后暂时性声音嘶哑。

本研究的局限性: ①纳入文献均为回顾性分析, 可能存在一定选择偏倚; ②MWA近年始用于治疗SHPT, 纳入文献及患者数量均有限; ③纳入文献均为单中心研究, 尚需多中心研究继续观察。

综上, MWA治疗SHPT有效且安全。

[参考文献]

- [1] 邢玥, 林珊. 慢性肾脏疾病—矿物质和骨代谢疾病的发病机制及治疗研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(18): 112-115.

- [2] PALMER S C, 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.
- [3] 李婉莎, 余毅. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(4):223-227.
- [4] 殷德涛, 余坤. 继发性甲状旁腺功能亢进症的外科治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(5):631-634.
- [5] 曹晓静, 霍胜男, 彭丽丽, 等. 微波消融治疗不宜手术切除继发性甲状旁腺功能亢进临床效果[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2020, 17(3):145-148.
- [6] DIAO Z, LIU X, QIAN L, et al. Efficacy and its predictor in microwave ablation for severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing haemodialysis[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(6):614-622.
- [7] JIANG B, WANG X, YAO Z, et al. Microwave ablation vs. parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2019, 23(2):247-253.
- [8] MA H, OUYANG C, HUANG Y, et al. Comparison of microwave ablation treatments in patients with renal secondary and primary hyperparathyroidism[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):66-76.
- [9] YU M A, 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] 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.
- [11] ZHUO L, PENG L L, ZHANG Y M, et al. US-guided microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands: Safety and efficacy in patients with end-stage renal disease—a pilot study[J]. *Radiology*, 2017, 282(2):576-584.
- [12] LI X, AN C, YU M, et al. US-guided microwave ablation for secondary hyperparathyroidism in patients after renal transplantation: A pilot study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1):322-327.
- [13] LI X, WEI Y, SHAO H, et al. Efficacy and safety of microwave ablation for ectopic secondary hyperparathyroidism: A feasibility study [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1):647-653.
- [14] ZHUO L, ZHANG L, PENG L L, 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.
- [15] ISAKOVA T, NICKOLAS T L, 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.
- [16] WAN J, LI W, ZHONG Y. Parathyroidectomy decreases serum intact parathyroid hormone and calcium levels and prolongs overall survival in elderly hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(3):e22696.
- [17] 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.
- [18] MONTENEGRO J, CORNAGO I, GALLARDO I, et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(1):26-31.
- [19] GONG L, TANG W, LU J, et al. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2019, 70:13-18.
- [20] TOMINAGA Y, KAKUTA T, YASUNAGA C, et al. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the parathyroid surgeons' society of Japan[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(1):6-11.