

Impact factors of recurrence of hyperparathyroidism after ultrasound-guided microwave ablation

XUE Ya'e¹, YAO Yanwu¹, ZHANG Xueting¹, ZHANG Minghua¹, ZHOU Zubang^{2*}

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730013, China;

2. Department of Ultrasound, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730013, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the impact factors of recurrence of primary hyperparathyroidism (PHPT) after ultrasound-guided microwave ablation (MWA). **Methods** Data of 37 patients with PHPT who underwent ultrasound-guided MWA were retrospectively analyzed. A 12 months' follow-up was performed after ablation to observe recurrence or not and screen the impact factors of recurrence. **Results** Totally 51 parathyroid nodules in 37 PHPT patients were completely ablated in single procedures. During follow-up periods, recurrence of hyperparathyroidism was observed in 9 patients (9/37, 24.32%) within 7 months after ablation. Statistical significant differences of age, single nodule volume, serum calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25 [OH]₂ D₃) level were found between recurrent and non-recurrent patients (all $P < 0.05$), but not of other parameters (all $P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 1,25 (OH)₂ D₃ was an independent predictor of recurrence of hyperparathyroidism after MWA (OR = 3.154, 95% CI [1.423, 5.641], $P < 0.05$). **Conclusion** 1,25 (OH)₂ D₃ deficiency was an independent risk factor for recurrence of hyperparathyroidism after ultrasound-guided MWA.

[Keywords] hyperparathyroidism; ultrasonography; microwave ablation; recurrence

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.10.005

超声引导下微波消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症术后复发影响因素

薛亚娥¹, 姚彦武¹, 张雪婷¹, 张明华¹, 周祖邦^{2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730013;

2. 甘肃省人民医院超声医学科, 甘肃 兰州 730013)

[摘要] **目的** 分析超声引导下微波消融(MWA)治疗原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)术后复发的影响因素。**方法** 回顾性分析经超声引导下 MWA 治疗的 37 例 PHPT 患者, 术后随访 12 个月, 观察是否复发, 分析其影响因素。**结果** 37 例 PHPT 患者共 51 枚甲状旁腺结节, 均获一次性完全消融。随访期间 9 例(9/37, 24.32%)于术后 7 个月内复发; 复发与未复发患者之间, 年龄、单枚结节体积、血钙及血清 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂ D₃] 水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 其余参数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示, 1,25(OH)₂ D₃ 是 PHPT 经 MWA 治疗后复发的独立影响因素[OR = 3.154, 95% CI (1.423, 5.641), $P < 0.05$]。**结论** 1,25(OH)₂ D₃ 缺乏为超声引导下 MWA 治疗 PHPT 术后复发的独立危险因素。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进症; 超声检查; 微波消融; 复发

[中图分类号] R582.1; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)10-0596-04

[第一作者] 薛亚娥(1990—), 女, 甘肃陇南人, 在读硕士。研究方向: 超声介入。E-mail: xyeyyw@163.com

[通信作者] 周祖邦, 甘肃省人民医院超声医学科, 730013。E-mail: zzbxjh@126.com

[收稿日期] 2021-07-04 [修回日期] 2021-09-02

原发性甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHPT)系甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌过多引起,女性好发^[1]。传统上外科手术是治疗 PHPT 的主要方法^[2-3],但手术风险高,术后易发生切口感染、出血、喉返神经损伤、持续性甲状旁腺功能低下和低钙血症等^[4]。微波消融(microwave ablation, MWA)近年来已用于治疗 PHPT^[5-6],安全有效,但部分患者术后复发。本研究分析 MWA 治疗 PHPT 术后复发的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 2 月—2020 年 7 月 37 例于甘肃省人民医院接受超声引导下 MWA 治疗的 PHPT 患者,男 12 例、女 25 例,年龄 22~69 岁,平均(55.1±14.2)岁。纳入标准:①明确诊断为有症状 PHPT^[7];②年龄 18~80 岁;③无症状 PHPT 患者具有以下特征之一,a. 高钙血症,b. 骨密度明显减低和/或脆性骨折风险增加;④不符合手术标准或患者拒绝手术;⑤超声显示至少 1 枚甲状旁腺结节(增生或腺瘤)。排除标准:①甲状旁腺癌;②凝血功能异常;③术前 1 周内服用抗凝药物;④存在药物治疗难以控制的基础疾病如心功能不全、高血压等;⑤穿刺甲状旁腺困难,无法彻底消融。术前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE LOGIQ E9 超声诊断仪,配备实时灰阶谐波超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)软件,造影剂为声诺维(Bracco)。MWA 设备(型号 WTC-3CA-117,南京亿高公司),配备一次性水冷消融针。

嘱患者仰卧,伸直颈部。局部消毒、铺巾后,以利多卡因麻醉穿刺部位,并将 40~60 ml 生理盐水注入甲状旁腺周围区域建立水隔离带。于超声引导下将 MWA 针刺入病灶内,进行多点消融,直至高回声区覆盖整个病灶时结束。即刻行 CEUS 评估消融区,以无增强区完全覆盖消融区为完全消融,否则立即追加消融直至达到完全消融。消融结束后按压穿刺部位 20 min。

1.3 随访 术后随访 12 个月。分别于术后 1 天、1 周、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月检测血清 PTH、钙和 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃],计算病灶体积缩小率;观察并发症、病变是否复发及是否需要再次治疗。以影像学检查发现新发结节且血清 PTH 超过正常水平为病变复发。病灶体积=长×宽×高×0.524。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。

以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,采用独立样本 t 检验进行比较;以 χ^2 检验比较计数资料。采用多因素 Logistic 回归分析观察 MWA 治疗 PHPT 术后复发的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 37 例 PHPT 患者共 51 枚甲状旁腺结节,均获一次性完全消融。术后 8 例(8/37, 21.62%)出现短暂性声音嘶哑,4 例(4/37, 10.81%)短暂性低钙血症,2 例(2/37, 5.41%)甲状旁腺功能减退;未见其他严重并发症。

术后 12 个月时血清 PTH 及钙水平均较术前明显下降(P 均 < 0.05),见表 1;病灶体积明显缩小,其中 11 枚(11/51, 21.57%)病灶几乎完全消失(体积 < 0.1 ml)。9 例(9/37, 24.32%)于术后 7 个月内复发,中位复发时间为 6.1 个月,见图 1。

表 1 PHPT 患者 MWA 术前与术后 12 个月血清 PTH、钙及 1,25(OH)₂D₃ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间点	PTH (pg/ml)	钙 (mmol/L)	1,25(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)
术前	191.71±125.40	2.72±0.43	17.14±6.10
术后 12 个月	66.32±18.47	2.32±0.21	15.22±6.34
t 值	3.002	2.729	1.297
P 值	0.005	0.009	0.244

2.2 复发的影响因素 复发与未复发 PHPT 患者之间,年龄、单枚结节体积、血钙及血清 1,25(OH)₂D₃ 水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其余参数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

多因素 Logistic 回归分析显示,1,25(OH)₂D₃ 是 MWA 治疗 PHPT 后复发的独立影响因素[OR = 3.154, 95% CI(1.423, 5.641), $P < 0.05$],见表 3。

3 讨论

PHPT 是常见代谢性疾病,可引起肾脏、骨骼及心血管等损害,近年来发病率持续增高^[8-9]。治疗 PHPT 的目标是降低血清 PTH 和钙水平。近年来, MWA 逐渐用于治疗 PHPT,其原理是利用热能致病灶组织发生凝固坏死,并被机体免疫系统吞噬而逐渐缩小甚至消失^[10]。

本组 37 例 PHPT 患者共 51 枚甲状旁腺结节,均获得一次性完全消融。术后 12 个月时,11 枚(11/51, 21.57%)结节几乎完全消失(体积 < 0.1 ml),高于文献^[11]报道(17.6%),可能与入组结节体积相对较小、且不同操作者间存在测量误差有关。术后 8 例出现声音嘶哑、4 例低钙血症、2 例甲状旁腺功能减退,均较轻

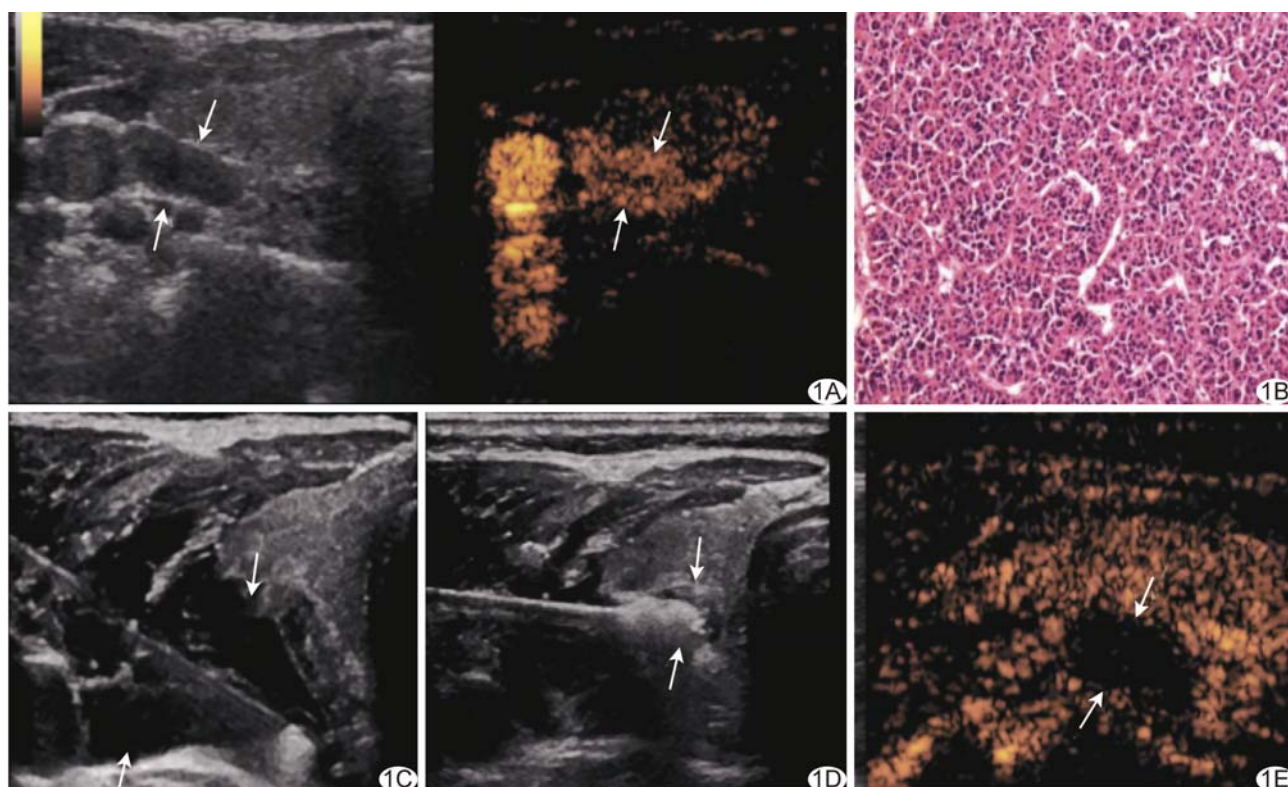


图 1 患者女, 52 岁, PHPT, 行超声引导下 MWA A. 消融前超声声像图示右侧颈动脉鞘内均匀性低回声结节(异位 PHPT), 造影呈高增强(箭); B. 术前穿刺病理图示光镜下主细胞呈滤泡状排列, 偶见灶状分布嗜酸性细胞(HE, $\times 100$); C. 于超声引导下向结节周围注入隔离液, 隔离带呈无回声区(箭); D. 行超声引导下 MWA, 结节内回声由低变为不均匀高回声(箭); E. 消融后 CEUS 示结节内无造影剂充填(箭), 呈“空洞征”, 提示完全消融

表 2 MWA 术后复发与未复发 PHPT 患者基线资料比较

基线资料	未复发($n=27$)	复发($n=9$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	51.2 ± 10.2	52.2 ± 15.4	-1.830	0.027
性别(例, 女/男)	19/8	6/3	0.390	0.522
体质量指数(kg/m^2)	20.54 ± 2.26	21.45 ± 2.61	-1.057	0.332
PTH(pg/ml)	180.44 ± 114.43	198.80 ± 122.30	-0.956	0.365
钙(mmol/L)	2.57 ± 0.33	2.60 ± 0.32	-1.310	0.034
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (ng/ml)	24.44 ± 8.49	10.04 ± 4.33	2.567	0.017
单枚结节最大径(mm)	19.61 ± 2.31	18.43 ± 1.61	1.623	0.118
单枚结节体积(cm^3)	2.43 ± 1.77	2.81 ± 1.36	-1.020	0.042
消融功率(W)	31.23 ± 3.31	30.16 ± 3.55	1.201	0.261

表 3 影响 PHPT 患者 MWA 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

参数	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.981	(0.618, 1.366)	0.472
钙	1.512	(1.116, 3.147)	0.105
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	3.154	(1.423, 5.641)	<0.050
单枚结节体积	0.652	(0.466, 0.979)	0.762

微, 未经特殊处理而于短期内恢复, 未见严重并发症, 提示 MWA 治疗 PHPT 有效, 且安全性较高^[6,12]。

LEW 等^[13] 采用外科切除甲状旁腺术治疗

PHPT, 术后复发率为 2.8%。本组随访期间 9 例(23.68%)复发, 复发率高于上述报道, 可能与复发标准不同有关。LEW 等^[13] 将术后 6 个月钙离子升高定义为复发, 而将 PTH 水平升高定义为手术失败; 本组以影像学检查发现新发结节且血清 PTH 超过正常水平为复发, 标准更为严格, 9 例复发患者中可能包括既往文

献^[14]判定为治疗失败者。外科手术和 MWA 治疗 PHPT 失败的主要原因均在于可能存在的不易发现的异常甲状旁腺^[15]。SIPERSTEIN 等^[14] 发现, 至少 16% PHPT 患者术前影像学检查不能准确识别多腺体病变(2 个及以上腺体病变)。

一项对 1 386 例 PHPT 外科手术术后复发预测因素分析^[16] 结果显示, 年龄、术前 PTH 均与术后复发无关。甲状旁腺切除术后 PTH 反弹(即术中 PTH 下降, 但术后 10~15 min 再次升高)的 PHPT 患者较无反弹者复发率更高, 且此类患者多存在维生素 D 缺

乏^[15]。邱钱沅等^[17]认为维生素 D 缺乏、病灶体积过大或过小均可能是 MWA 治疗 PHPT 预后不良的因素,但未进行统计学分析。本研究单因素及多因素 Logistic 回归分析结果显示,1,25(OH)₂D₃ 缺乏是 MWA 术后复发的危险因素。既往文献^[18-19]报道,PHPT 患者中,1,25(OH)₂D₃ 不足者占比高于一般人群,术前适量补充 1,25(OH)₂D₃ 有利于改善预后。1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 的活化形式,钙-PTH-维生素 D 是经典的内分泌反馈轴,其机制如下:血钙升高时,细胞外钙离子与甲状旁腺细胞的钙敏感受体结合,并将其激活,致钙通道开放,使细胞内钙离子增加,PTH 释放减少;低钙血症时,细胞内钙降低,PTH 产生和分泌增加,促进肾脏对钙的重吸收,增强破骨细胞骨吸收,促进骨钙释放;且 PTH 刺激肾脏将 25-羟基维生素 D₃ 转化为 1,25(OH)₂D₃,进一步增加肠道对钙的吸收。YU 等^[20]报道,维生素 D 缺乏在中国人群中普遍存在,不同性别、年龄和地区人群维生素 D 缺乏程度存在差异。指南^[3]建议,对于维生素 D 缺乏 PHPT 患者,应在术前及术后常规给予维生素 D,以提升治疗效果,预防复发。

综上所述,1,25(OH)₂D₃ 缺乏是 MWA 治疗 PHPT 术后复发的独立危险因素,但目前对于甲状旁腺功能亢进症治疗后复发标准尚无明确判断标准。本研究为单中心回顾性分析,样本量小,且样本来源单一,结果可能存在偏倚,有待完善。

【参考文献】

- [1] BILEZIKIAN J P, BANDEIRA L, KHAN A, et al. Hyperparathyroidism[J]. Lancet, 2018,391(10116):168-178.
- [2] 王培松,陈光. 2016 年美国内分泌外科医师协会原发性甲状旁腺功能亢进症管理指南解读[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(11): 1175-1179.
- [3] WILHELM S M, WANG T S, RUAN D T, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism[J]. JAMA Surg, 2016, 151(10):959-968.
- [4] EGAN R J, SCOTT-COOMBES D M. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(6):847-859.
- [5] WEI Y, PENG L L, ZHAO Z L, et al. Complications encountered in the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism with microwave ablation—a retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1):1264-1271.
- [6] FAN B Q, HE X W, CHEN H H, et al. US-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism: A safety and efficacy study[J]. Eur Radiol, 2019, 29(10):5607-5616.
- [7] MACHADO N N, WILHELM S M. Diagnosis and evaluation of primary hyperparathyroidism[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(4):649-666.
- [8] EJLSMARK-SVENSSON H, BISLEV L S, LAJLEV S, et al. Prevalence and risk of vertebral fractures in primary hyperparathyroidism: A nested case-control study[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(9):1657-1664.
- [9] MAKRAS P, ANASTASILAKIS A D. Bone disease in primary hyperparathyroidism[J]. Metabolism, 2018, 80:57-65.
- [10] 孙永强,杨雯雯,郑帅,等. 微波消融治疗甲状腺良性结节短期、中期临床效果观察及影响因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9):1064-1067.
- [11] LIU C, WU B, HUANG P, et al. Us-guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: Feasibility and safety study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(6):867-875.
- [12] WEI Y, PENG L, LI Y, et al. Clinical study on safety and efficacy of microwave ablation for primary hyperparathyroidism[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(5):572-581.
- [13] LEW J I, RIVERA M, IRVIN G L 3rd, et al. Operative failure in the era of focused parathyroidectomy: A contemporary series of 845 patients[J]. Arch Surg, 2010, 145(7):628-633.
- [14] SIPERSTEIN A, BERBER E, BARBOSA G F, et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: Analysis of 1 158 cases[J]. Ann Surg, 2008, 248(3):420-428.
- [15] SCHNEIDER D F, OJOMO K A, MAZE H, et al. Significance of rebounding parathyroid hormone levels during parathyroidectomy[J]. J Surg Res, 2013, 184(1):265-268.
- [16] SCHNEIDER D F, MAZE H, CHEN H, et al. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: An analysis of 1 386 cases[J]. Ann Surg, 2014, 259(3):563-568.
- [17] 邱钱沅,邢小燕,曹晓静,等. 微波消融治疗原发性甲状旁腺功能亢进症失败的原因分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(8):855-857.
- [18] 薛瑜,王鸥,邢小平. 原发性甲状旁腺功能亢进症患者术前维生素 D 补充的有效性和安全性[J]. 协和医学杂志, 2015, 6(5): 376-380.
- [19] TRIPTO-SHKOLNIK L, JAFFE A, LIEL Y. The impact of vitamin D status and parameters of calcium metabolism in patients with primary hyperparathyroidism[J]. QJM, 2018, 111(2):97-101.
- [20] YU S, FANG H, HAN J, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in china: A multicenter vitamin D status survey[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(8):e585.