

全身无力、走路不稳、手脚抽搐……

# 甲状旁腺功能减退症能治愈吗

吴斌

甲状旁腺功能减退症(HP)简称甲旁减,是指甲状旁腺激素(PTH)分泌过少和(或)效应不足而引起的一组临床综合征。PTH由甲状旁腺分泌,是人体内调控钙、磷代谢的主要激素之一,通过对骨骼、肾脏和肠道的影响调节血清钙浓度,在维持人体钙磷代谢平衡中起着非常重要的作用。在美国,估计HP患病率为37/10万人;丹麦为22/10万人,而我国缺少相关流行病学资料。

## 甲旁减的病因

PTH从合成、释放、与靶器官受体结合到最后发生生理效应的过程中,任何一个环节出现障碍都可能引起HP。

引起甲旁减的原因有两个,一是PTH生成减少。甲旁减分为获得性和遗传性,获得性主要是由于颈部手术过程中意外移除或损伤甲状旁腺或者影响其供血导致的,患病率约为75%。自身免疫性疾病和遗传是HP的第二大病因,可造成孤立性HP,或者并发HP的综合征。1型自身免疫性多发性内分泌腺病(APS-1)、迪格奥尔格综合征(DiGeorge综合征)、甲旁减-耳聋-肾发育不良综合征以及1型和2型肯-卡二氏综合征(Kenny-Caffey综合征)等均可能并发HP。此外,还有一些比较少见的原因,比如放射性碘(<sup>131</sup>I)治疗后,甲状旁腺转移癌等病变可损伤甲状旁腺,引起PH。

二是PTH分泌受抑制。如新生儿甲旁减、甲状旁腺术后、镁缺乏症、铁或铜过量均可导致PTH分泌受抑制。

## 可累及多个器官和系统

HP主要引起低钙血症、高磷血症、尿磷排泄减少。急慢性低钙血症和高磷血症是HP的临床生化特征,血钙下降的速度、程度及其持续的时间则决定了临床表现。

**低钙血症:**PTH不足会通过破骨细胞作用减弱,骨钙动员和释放减少、

1 $\alpha$ -羟化酶水平下降,1,25-双羟维生素D[1,25(OH)<sub>2</sub>D]生成减少,肠钙吸收减少和肾小管对钙的重吸收减少会导致低钙血症。低钙血症使神经肌肉兴奋性提高,出现手足搐搦、口周及肢端麻木等临床表现。

**高磷血症、尿磷排泄减少:**PTH不足还会导致肾近曲小管对磷的重吸收增加,故尿磷排泄减少,血磷升高。高磷血症通常无症状,但慢性高血磷会在血管、神经、肾脏等器官的软组织发生异位矿化,从而永久损害这些器官的功能。

甲旁减的症状具有广泛化的特征,累及多个器官和系统,如手足搐搦、眼部表现(白内障风险增加)、神经系统表现、癫痫样发作、神经衰弱症状群、末梢神经与肌肉症状、植物神经症状、中枢神经系统症状、精神样表现。除了各个系统的症状表现,还有一些其他症状与体征,如心脏损伤(充血性心力衰竭、心律失常等)、大细胞性贫血、皮肤改变(皮肤粗糙、干燥、脱屑等)、牙齿异常、软组织钙化、腹泻与脂肪吸收不良、骨骼异常、高钙尿症及肾脏并发症。

## 期待长效制剂问世

2022年慢性甲状旁腺功能减退症国际工作组发布的《慢性甲状旁腺功能减退症国际工作组指南》、2022年欧洲内分泌学会(ESE)发布的《成人和妊娠甲状旁腺疾病临床管理的欧洲专家共识——ESE甲状旁腺疾病教育项目专家意见(PARAT 2021)》、2018年中华

医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会、中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组发布的《甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南》,对甲旁减的诊断标准和临床治疗进行了阐述。

目前,临床上主要通过合理使用钙补充剂和活性维生素D及其类似物纠正HP导致的钙磷代谢紊乱,是HP的传统治疗方法,激素替代治疗为二线治疗方案。HP治疗的目的是消除低血钙所造成的神经精神症状并防治软组织钙化和器官功能损害。

**传统治疗:**可从慢性低钙血症的治疗和急性低钙血症的处理两个方面了解。慢性低钙血症的治疗原理是通过大剂量钙和活性维生素D或其类似物提高肠内钙吸收,进而纠正因肠钙吸收减少和肾脏钙排泄率增加所致的低钙血症。常规长期治疗药物主要是口服钙剂、活性维生素D或其类似物,以及普通维生素D。治疗期间,需监测血钙(用白蛋白水平校正)、血磷和血肌酐,在药物剂量调整期间每周至每月检测上述指标,药物剂量稳定后,每半年检测上述指标及尿钙和尿肌酐。急性低钙血症的处理原则是补充钙剂和活性维生素D,并结合治疗低镁血症。治疗目标是将血钙升至正常低值或略低,缓解临床症状和低血钙的并发症,同时避免治疗后继发的高钙血症和高钙尿症。治疗药物为钙剂、活性维生素D、镁制剂。

**替代疗法:**PTH替代治疗与常规治疗相比,不会发生高尿钙、肾结石



吴斌

和肾钙质沉着症,并且能纠正常规治疗不能纠正的骨代谢异常。目前在临床研究中,用于HP治疗的PTH及其类似物有两种——rhPTH1-34和rhPTH1-84,两者均为短效制剂,无法真正实现HP患者的激素替代治疗。应用rhPTH1-84的不良事件包括高钙血症、低钙血症、肌肉骨骼症状、胃肠道症状等。目前并未观察到应用rhPTH1-34或rhPTH1-84过程中骨肉瘤风险的增加。对于rhPTH1-84治疗HP的疗程,尚不明确。临床治疗对长效制剂的呼声日益强烈,同时甲旁减激素替代治疗的临床获益证据逐步丰富,加速了激素替代治疗方案的发展和应用。目前在研的长效PTH及其类似物中,TransCon PTH是一种甲状旁腺激素(PTH 1-34)每日使用一次的缓释长效前药,其国际3期PaTHway研究已达到主要终点,绝大部分的患者停用传统治疗,血钙持续稳定在正常范围,24小时尿钙显著下降并维持在正常范围。目前,该药物在美国和欧盟被认定为治疗甲旁减的“孤儿药”。

(作者系上海交通大学医学院附属仁济医院临床研究中心副主任,兼任中国人体健康科技促进会智慧药学会专委会主委)

## 延伸阅读

甲旁减的症状取决于血钙降低的程度、持续时间和下降速度,主要表现为以下几点:

**神经肌肉症状:**血钙水平轻度降低时,病人仅有感觉异常,四肢发麻刺痛。当血钙降低到<8mg/dl,发作时手足肌肉呈强直性收缩,双侧对称性,大拇指内收、其余4指并紧,指间关节伸直、掌指关节及腕关节屈曲。严重者向上发

展、引起肘关节屈曲,上臂内收,紧靠胸前。双足呈现强直性伸展、内翻,膝关节及髌关节屈曲。严重病例全身骨骼肌及平滑肌痉挛,可发生喉痉挛、支气管痉挛,出现哮喘、喉鸣、窒息、呼吸暂停等危象。肠痉挛可引起腹痛、腹泻。

**精神症状:**长期低血钙致头痛、焦虑、烦躁、幻觉产生、性格改变,有时误诊为癌症。较为严重的神经症状为癫痫,

甚至为病人的首发症状或主要症状。

**外胚层组织营养变性:**白内障在甲旁减患者中颇为常见,可严重影响视力。导致智齿发育障碍,牙齿钙化不全,齿釉发育障碍,呈黄点、横纹、小孔等病变。

**异位钙化:**钙质沉着在皮下、血管壁、肌腱、四肢及关节周围的软组织中,可引起关节僵直疼痛。脑基底颅内其他部位发生钙化,可诱发癫痫。