

# 正常血钙型原发性甲状旁腺功能亢进症的临床特征及影响因素研究



扫描二维码  
查看原文

黄泽宇<sup>1</sup>, 苏磊<sup>2</sup>, 桑剑锋<sup>2</sup>, 赵茹<sup>1</sup>, 韩晨<sup>1</sup>, 王茜<sup>1</sup>, 顾天伟<sup>1</sup>, 毕艳<sup>1</sup>, 朱大龙<sup>1</sup>, 沈山梅<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 正常血钙型原发性甲状旁腺功能亢进症 (NCPHPT) 作为原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 的一种新类型近年来逐渐受到重视, 该类型在临床中易被误诊, 其相关影响因素也有待探究。目的 分析 NCPHPT 的临床特征, 探讨发生 NCPHPT 的影响因素。方法 回顾性选取 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在南京大学医学院附属鼓楼医院确诊为 PHPT 的患者 153 例, 根据校正血钙水平分为正常血钙组和高钙组; 并以同期行健康体检且甲状旁腺功能正常者作为健康对照组。比较生化指标、糖代谢、骨代谢、影像学及病理学在不同组间的差异, 采用多因素 Logistic 回归分析探究发生 NCPHPT 的影响因素。结果 153 例 PHPT 患者中正常血钙组 36 例、高钙组 117 例, 健康对照组 50 例。在生化指标方面, 与健康对照组相比, 正常血钙组患者的碱性磷酸酶 (AKP)、尿酸 (UA)、甲状旁腺激素 (PTH) 水平升高, 血磷降低 ( $P<0.05$ ); 与高钙组相比, 正常血钙组患者血钙、AKP、肌酐 (Scr)、UA、PTH 降低, 血磷及估算肾小球滤过率 (eGFR) 升高 ( $P<0.05$ )。在糖代谢方面, 与健康对照组相比, 正常血钙组的糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 升高 ( $P<0.05$ ), 高钙组空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FIns)、HOMA-IR 升高 ( $P<0.05$ )。在骨代谢指标及骨密度方面, 正常血钙组的 I 型前胶原氨基端延长肽 (P1NP)、I 型前胶原 C 端肽  $\beta$  降解产物 ( $\beta$ -CTX)、骨钙素 (OC)、降钙素 (CT) 较健康对照组高, 第 1 腰椎 ~ 第 4 腰椎 (L<sub>1-4</sub>) 及股骨颈密度较健康对照组降低 ( $P<0.05$ ); 与高钙组相比, 正常血钙组的 P1NP、 $\beta$ -CTX、OC、CT 均降低, 股骨颈密度升高 ( $P<0.05$ )。正常血钙组及高钙组甲状旁腺占位均好发于下极。正常血钙组和高钙组病变的直径、位置和异位情况比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 正常血钙组多腺体病变率高于高钙组 ( $P<0.05$ ); 两组病理类型比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=8.556, P>0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示合并泌尿系结石 [ $OR=2.462, 95\%CI (1.178, 3.552), P=0.011$ ]、低血磷 [ $OR=0.027, 95\%CI (0.001, 0.711), P=0.031$ ] 和高 AKP [ $OR=2.809, 95\%CI (1.422, 8.020), P=0.037$ ] 是发生 NCPHPT 的危险因素。结论 NCPHPT 患者存在血压升高、糖代谢紊乱、骨密度异常以及泌尿系统结石等临床症状, 合并泌尿系结石、低血磷和高 AKP 提示存在发生 NCPHPT 的风险, 临床上可应用于 NCPHPT 的早期筛查, 降低误诊率。

**【关键词】** 甲状旁腺功能亢进, 原发性; 正常血钙型原发性甲状旁腺功能亢进症; 骨代谢; 葡萄糖代谢障碍; 影响因素分析; 疾病特征

**【中图分类号】** R 582.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0712

黄泽宇, 苏磊, 桑剑锋, 等. 正常血钙型原发性甲状旁腺功能亢进症的临床特征及影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (11): 1369-1374. [www.chinagp.net]

HUANG Z Y, SU L, SANG J F, et al. Clinical characteristics and risk factors of normocalcemic primary hyperparathyroidism [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (11): 1369-1374.

**Clinical Characteristics and Risk Factors of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism** HUANG Zeyu<sup>1</sup>, SU Lei<sup>2</sup>, SANG Jianfeng<sup>2</sup>, ZHAO Ru<sup>1</sup>, HAN Chen<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, GU Tianwei<sup>1</sup>, BI Yan<sup>1</sup>, ZHU Dalong<sup>1</sup>, SHEN Shanmei<sup>1\*</sup>

1.Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

2.Department of Thyroid Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

\*Corresponding author: SHEN Shanmei, Chief physician; E-mail: shanmeishen@126.com

**【Abstract】** **Background** Normocalcemic primary hyperparathyroidism (NCPHPT), as a new phenotype of primary

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82030026)

1.210008 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 2.210008 江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院甲状腺外科

\*通信作者: 沈山梅, 主任医师; E-mail: shanmeishen@126.com

本文数字出版日期: 2023-02-01

hyperparathyroidism (PHPT), has gained increasing attention. NCPHPT is easily misdiagnosed in clinical practice, and its risk factors need to be evaluated further. **Objective** To investigate the clinical features of NCPHPT and to explore its risk factors. **Methods** Patients diagnosed with PHPT ( $n=153$ ) were retrospectively selected from Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School from January 2016 to December 2021, and divided into an experimental group (NCPHPT group) and a hypercalcemia PHPT group according to the corrected total serum calcium level. Meanwhile, individuals undergoing physical examination with normal parathyroid function were selected as the control group. The differences in clinical characteristics, glucose and bone metabolism, imaging and pathology results among the groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of NCPHPT. **Results** The number of cases in NCPHPT, hypercalcemia PHPT and control groups was 36, 117 and 50, respectively. For biochemical indices, compared with healthy control group, the levels of alkaline phosphatase (AKP), uric acid (UA), and parathyroid hormone (PTH) were much higher in NCPHPT group, while serum phosphorus was much lower ( $P<0.05$ ). Compared with hypercalcemia PHPT group, the NCPHPT group had notably lower levels of serum calcium, AKP, serum creatinine (Scr), UA and PTH, and significantly higher serum phosphorus level and estimated glomerular filtration rate (eGFR) ( $P<0.05$ ). In terms of glucose metabolism, the glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), and insulin resistance index (HOMA-IR) in NCPHPT group were much higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), the FPG, fasting insulin (FIns) and HOMA-IR in hypercalcemia PHPT were much higher than that in control group ( $P<0.05$ ). In terms of bone metabolism indices and bone mineral density, the NCPHPT group had much higher levels of P1NP, serum  $\beta$ -crosslaps ( $\beta$ -CTX), osteocalcin (OC) and calcitonin (CT), and obviously lower bone mineral density of the L<sub>1-4</sub> lumbar vertebrae and femoral neck than the control group ( $P<0.05$ ). Compared with hypercalcemia PHPT group, the levels of P1NP,  $\beta$ -CTX, OC and CT were much lower while the bone mineral density of femoral neck was much higher in the NCPHPT group ( $P<0.05$ ). Parathyroid occupying lesions in both the NCPHPT group and the hypercalcemia PHPT group were more prevalent in the lower pole. There was no statistically significant difference in diameter, location and ectopia between the NCPHPT group and the hypercalcemia PHPT group ( $P<0.05$ ). The rate of multiglandular lesions was higher in the NCPHPT group than the hypercalcemia PHPT group ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference between the two groups when comparing the types of pathology ( $\chi^2=8.556$ ,  $P>0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that urolithiasis [ $OR=2.462$ , 95%CI (1.178, 3.552),  $P=0.011$ ], decreased serum phosphorus [ $OR=0.027$ , 95%CI (0.001, 0.711),  $P=0.031$ ] and increased AKP [ $OR=2.809$ , 95%CI (1.422, 8.020),  $P=0.037$ ] were relevant factors for NCPHPT. **Conclusion** Patients with NCPHPT have many clinical symptoms such as elevated blood pressure, abnormal glucose metabolism, abnormal bone mineral density and urolithiasis. The presence of urolithiasis, hypophosphatemia and increased AKP indicates the possible existence of NCPHPT, which can be used for early Screening of NCPHPT to reduce the misdiagnosis rate.

**【Key words】** Hyperparathyroidism, primary; Normocalcemic primary hyperparathyroidism; Bone metabolism; Glucose metabolism disorders; Root cause analysis; Disease attributes

原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是由甲状旁腺病变引起的甲状旁腺激素 (PTH) 合成与分泌过多所致的全身性疾病, 是第三大常见的内分泌系统疾病<sup>[1]</sup>。PHPT 的典型表现为骨质疏松、病理性骨折、反复泌尿系结石等多系统的改变。随着实验室检查及颈部彩超的普及, PHPT 的流行病学特点从经典型向无症状型转变, 从高钙型向正常血钙型转变<sup>[2]</sup>。正常血钙型原发性甲状旁腺功能亢进症 (NCPHPT) 是指 PTH 水平升高而血钙水平正常, 并排除维生素 D 缺乏、肾功能不全等其他继发性因素<sup>[3]</sup>。目前, 尚未有证据表明 NCPHPT 是 PHPT 的轻症阶段或是高钙型 PHPT 的特殊类型<sup>[4-5]</sup>, 且因其实验室指标变化不显著、漏诊率高, 临床医生在诊疗中存在不少困惑。本研究拟通过回顾性探讨糖代谢、骨代谢等相关指标在 NCPHPT 患者中的特征表现, 为早期诊治 NCPHPT 提供一定的临床依据。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性选取 2016 年 1 月至 2021 年 12 月在南京大学医学院附属鼓楼医院就诊的 PHPT 患者 153 例。纳入标准: (1) 根据 2014 年《原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南》<sup>[6]</sup> 诊断为 PHPT; (2) 影像学检查 (甲状旁腺彩色多普勒超声、CT 或放射性核素显像) 可见颈部甲状旁腺区域存在病变或存在异位病变; (3) 患者自愿接受甲状旁腺切除术且手术病理检查示甲状旁腺腺瘤、增生或甲状旁腺癌; (4) 临床病史、实验室检查、影像学及病理学资料完整。排除标准: (1) 继发性及散发性甲状旁腺功能亢进症; (2) 肾功能不全 (根据 CKD-EPI 公式计算估算肾小球滤过率 (eGFR)  $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ); (3) 肝功能不全 (肝酶指标升高至参考值上限的 2 倍及以上); (4) 与炎症性肠病、慢性胰腺炎、代谢手术等与钙吸收不良有关

的胃肠道疾病；（5）服用噻嗪类利尿剂、锂剂、磷制剂及抗惊厥等影响血清PTH的药物；（6）妊娠期及哺乳期妇女。同时选取同期行健康体检且甲状旁腺功能正常者作为健康对照组。本研究获得南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准（编号：2022-096-02）。

1.2 方法 将153例PHPT患者根据校正血钙（CsCa）水平分为高钙组和正常血钙组。

1.2.1 分组标准及定义 血钙分组标准：根据血清白蛋白校正血钙公式<sup>[6]</sup>， $CsCa (mmol/L) = 实测血钙 (mmol/L) + [40 - 血清白蛋白 (g/L)] \times 0.02$ 。根据国内外指南共识<sup>[7-8]</sup>及南京大学医学院附属鼓楼医院血钙参考范围，定义CsCa>2.75 mmol/L为高钙组，2.25 mmol/L ≤ CsCa ≤ 2.75 mmol/L为正常血钙组。

1.2.2 资料采集 收集正常血钙组、高钙组及健康对照组的临床资料，记录其性别、年龄、身高、体质量、体质指数（BMI）、血压、临床症状及实验室检查结果（包括生化指标、糖代谢及骨代谢指标）；收集高钙组和正常血钙组患者的甲状旁腺影像学资料（包括直径、位置、异位情况及是否存在多腺体病变）及病理学资料（包括占位性质、是否侵犯包膜及是否具有细胞异型性）。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD法。计数资料以相对数表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法。影响因素的分析采用单因素和多因素Logistic回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 正常血钙组36例，其中男12例、女24例，年龄 $(51.5 \pm 14.1)$ 岁，BMI $(24.2 \pm 3.4)$  kg/m<sup>2</sup>；高钙组117例，其中男34例、女83例，年龄 $(52.5 \pm 15.8)$ 岁，BMI $(23.6 \pm 3.8)$  kg/m<sup>2</sup>。健康对照组50例，其中男22例、女28例，年龄 $(46.9 \pm 15.4)$ 岁，BMI $(24.1 \pm 4.1)$  kg/m<sup>2</sup>。三组间性别、年龄、BMI比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；三组间收缩压及舒张压比较，差异有统计学意义（P<0.05）；正常血钙组患者的收缩压及舒张压均较健康对照组高，差异有统计学意义（P<0.05），见表1。

正常血钙组中有15例（41.7%）因体检行甲状腺彩超发现甲状旁腺区域存在占位就诊，8例（22.2%）因PTH升高就诊，4例（11.1%）因骨痛、关节痛、病理性骨折等骨骼系统症状就诊，3例（8.3%）因腰痛、泌尿系结石等泌尿系统症状就诊，其他就诊原因包括乏力3例（8.3%），恶心呕吐2例（5.6%）和口干多饮1例（2.8%）。高钙组中有38例（32.5%）因骨骼系统症状就诊，21例（17.9%）因体检发现血钙升高或甲状旁腺

区域占位就诊，17例（14.5%）因泌尿系统症状就诊，14例（12.0%）因乏力就诊，8例（6.8%）因口干多饮就诊，6例（5.1%）因恶心、呕吐等消化系统症状就诊，6例（5.1%）因消瘦就诊，其他就诊原因包括发现血压升高3例（2.6%），头晕2例（1.7%），下肢麻木1例（0.9%），心悸1例（0.9%）。

2.2 实验室检查结果比较 生化指标方面：三组患者的血钙、血磷、碱性磷酸酶（AKP）、血肌酐（Scr）、eGFR、尿酸（UA）、PTH比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；三组间血钾比较，差异无统计学意义（P>0.05）。与健康对照组相比，正常血钙组患者的AKP、UA、PTH水平升高，血磷降低，差异有统计学意义（P<0.05）；与高钙组相比，正常血钙组患者血钙、AKP、Scr、UA、PTH降低，血磷及eGFR升高，差异有统计学意义（P<0.05）。糖代谢指标方面：三组间糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）、空腹血糖（FPG）、空腹胰岛素（FIns）及胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）比较，差异有统计学意义（P<0.05）。与健康对照组相比，正常血钙组的HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR升高（P<0.05），高钙组FPG、FIns、HOMA-IR升高（P<0.05）。骨代谢指标及骨密度方面：三组I型前胶原氨基端延长肽（P1NP）、I型前胶原C端肽β降解产物（β-CTX）、骨钙素（OC）、降钙素（CT）、第1腰椎~第4腰椎骨密度（L<sub>1-4</sub>）及股骨颈密度比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。其中，正常血钙组的P1NP、β-CTX、OC和CT较健康对照组高，L<sub>1-4</sub>及股骨颈密度较健康对照组降低，差异有统计学意义（P<0.05）；与高钙组相比，正常血钙组的P1NP、β-CTX、OC降低，股骨颈密度升高，差异有统计意义（P<0.05），见表1。

2.3 正常血钙组和高钙组影像学比较 将甲状腺左右叶后方及上下极旁病变位置分为4个象限：左上、左下、右上、右下象限。正常血钙组患者的影像学检查（甲状旁腺彩色多普勒超声、CT或放射性核素显像）显示4例存在多腺体病变，甲状旁腺病灶合计40个，分别位于左上8个（20.0%），左下17个（42.5%），右上3个（7.5%），右下12个（30.0%）。正常血钙组的病灶直径0.50~4.01 cm，平均为 $(2.06 \pm 1.00)$  cm。高钙组患者的影像学检查显示共117个甲状旁腺病灶，分别位于左上25个（21.4%），左下27个（23.1%），右上9个（7.7%），右下52个（44.4%），异位4例（3.4%），不存在多腺体病变。高钙组的病灶直径0.60~6.50 cm，平均为 $(2.23 \pm 1.04)$  cm。正常血钙组及高钙组甲状旁腺占位均好发于下极。正常血钙组和高钙组病变的直径、位置和异位情况比较，差异无统计学意义（P>0.05）；正常血钙组多腺体病变率高于高钙组，差异有统计学意义（P<0.05），见表2。

表1 健康对照组、高钙组和正常血钙组一般资料及实验室检查比较

Table 1 Comparison of general data and biochemical indices among control group, hypercalcemia PHPT group and NCPHPT group

| 组别                    | 例数  | 一般资料               |             |                             |                       |                     |                          | 生化指标                      |                |                            |                           |   |                             |                           |
|-----------------------|-----|--------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|---------------------------|
|                       |     | 性别<br>(男/女)        | 年龄<br>(岁)   | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | 收缩压<br>(mm Hg)        | 舒张压<br>(mm Hg)      | 血钙<br>(mmol/L)           | 血磷<br>(mmol/L)            | 血钾<br>(mmol/L) | AKP<br>(U/L)               | Scr<br>(μmol/L)           | eGFR<br>[ml·min <sup>-1</sup><br>(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ] | UA<br>(μmol/L)              | PTH<br>(pmol/L)           |
| 健康对照组                 | 50  | 22/28              | 46.9 ± 15.4 | 24.1 ± 4.1                  | 123 ± 19              | 77 ± 8              | 2.42 ± 0.19              | 1.03 ± 0.16               | 3.93 ± 0.19    | 65.9 ± 19.6                | 55.4 ± 15.7               | 129.8 ± 30.0  | 98.2 ± 73.1                 | 5.2 ± 1.7                 |
| 正常血钙组                 | 36  | 12/24              | 51.5 ± 14.1 | 24.2 ± 3.4                  | 133 ± 20 <sup>a</sup> | 83 ± 8 <sup>a</sup> | 2.62 ± 0.12              | 0.84 ± 0.19 <sup>a</sup>  | 4.02 ± 0.23    | 105.7 ± 68.9 <sup>a</sup>  | 56.5 ± 13.8               | 118.1 ± 33.1  | 332.1 ± 86.4 <sup>a</sup>   | 33.0 ± 26.2 <sup>a</sup>  |
| 高钙组                   | 117 | 34/83              | 52.5 ± 15.8 | 23.6 ± 3.8                  | 130 ± 20              | 86 ± 12             | 3.08 ± 0.30 <sup>b</sup> | 0.71 ± 0.18 <sup>ab</sup> | 4.15 ± 1.47    | 265.3 ± 88.5 <sup>ab</sup> | 76.9 ± 43.9 <sup>ab</sup> | 104.1 ± 40.1 <sup>b</sup>   | 396.8 ± 123.4 <sup>ab</sup> | 58.8 ± 47.6 <sup>ab</sup> |
| F (χ <sup>2</sup> ) 值 |     | 3.510 <sup>c</sup> | 2.339       | 0.908                       | 3.183                 | 12.860              | 136.282                  | 57.740                    | 0.715          | 154.204                    | 9.417                     | 9.074   | 137.272                     | 36.150                    |
| P 值                   |     | 0.173              | 0.100       | 0.602                       | 0.044                 | <0.001              | <0.001                   | <0.001                    | 0.490          | <0.001                     | <0.001                    | 0.002   | <0.001                      | <0.001                    |

  

| 组别                    | 糖代谢指标                    |                          |                            |                          | 骨代谢指标                        |                           |                             |                          | 骨密度 (g/cm <sup>3</sup> ) |                           |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                       | HbA <sub>1c</sub> (%)    | FPG (mmol/L)             | FIns (μU/ml)               | HOMA-IR                  | P1NP (μg/L)                  | β-CTX (μg/L)              | OC (μg/L)                   | CT (ng/L)                | L <sub>1-4</sub>         | 股骨颈                       |
| 健康对照组                 | 5.27 ± 1.42              | 4.79 ± 0.65              | 10.12 ± 6.31               | 2.18 ± 1.84              | 59.73 ± 34.73                | 0.51 ± 0.27               | 17.11 ± 5.61                | 2.00 ± 0.70              | 1.23 ± 0.12              | 1.01 ± 0.13               |
| 正常血钙组                 | 5.72 ± 0.15 <sup>a</sup> | 5.13 ± 0.81              | 12.87 ± 8.24               | 5.83 ± 2.09 <sup>a</sup> | 82.40 ± 29.40 <sup>a</sup>   | 0.97 ± 0.36 <sup>a</sup>  | 46.28 ± 23.95 <sup>a</sup>  | 4.59 ± 2.89 <sup>a</sup> | 0.93 ± 0.16 <sup>c</sup> | 0.95 ± 0.12 <sup>a</sup>  |
| 高钙组                   | 5.46 ± 0.32              | 5.31 ± 1.52 <sup>a</sup> | 16.12 ± 10.83 <sup>a</sup> | 6.08 ± 3.00 <sup>a</sup> | 171.39 ± 38.52 <sup>ab</sup> | 1.50 ± 0.92 <sup>ab</sup> | 77.28 ± 33.30 <sup>ab</sup> | 4.93 ± 2.93 <sup>a</sup> | 0.87 ± 0.11 <sup>a</sup> | 0.72 ± 0.10 <sup>ab</sup> |
| F (χ <sup>2</sup> ) 值 | 3.802                    | 3.045                    | 7.402                      | 40.930                   | 201.000                      | 33.823                    | 87.733                      | 23.579                   | 145.263                  | 142.226                   |
| P 值                   | 0.024                    | 0.050                    | <0.001                     | <0.001                   | <0.001                       | <0.001                    | <0.001                      | <0.001                   | <0.001                   | <0.001                    |

注: BMI= 体质指数, AKP= 碱性磷酸酶, Scr= 血清肌酐, eGFR= 估算肾小球滤过率, UA= 尿酸, PTH= 甲状旁腺激素, HbA<sub>1c</sub>= 糖化血红蛋白, FPG= 空腹血糖, FIns= 空腹胰岛素, HOMA-IR= 胰岛素抵抗指数, P1NP= I 型前胶原氨基端延长肽, β-CTX= I 型前胶原 C 端肽 β 降解产物, OC= 骨钙素, CT= 降钙素, L<sub>1-4</sub>= 第 1 腰椎 ~ 第 4 腰椎; <sup>a</sup> 表示与健康对照组比较 P<0.05, <sup>b</sup> 表示与正常血钙组比较 P<0.05; <sup>c</sup> 为 χ<sup>2</sup> 值

2.4 正常血钙组和高钙组病理学比较 正常血钙组患者术后病理结果主要为良性病变, 其中 34 例 (94.44%) 为甲状旁腺腺瘤, 2 例 (5.56%) 为甲状旁腺增生; 有 7 例 (24.1%) 因甲状腺乳头状癌同期行甲状腺手术。在高钙组, 甲状旁腺腺瘤 (88.89%) 仍是其主要的病理改变, 10 例 (8.55%) 为甲状旁腺增生, 甲状旁腺癌较为罕见 (2.56%)。两组病理类型比较, 差异无统计学意义 (χ<sup>2</sup>=8.556, P>0.05), 见表 3。

表2 正常血钙组与高钙组患者的影像学资料比较

Table 2 Comparison of imaging features between NCPHPT group and hypercalcemia PHPT group

| 组别                    | 例数  | 直径<br>(cm)  | 左侧/右侧              | 上极/下极              | 异位<br>[n (%)] | 多腺体病变<br>[n (%)] |
|-----------------------|-----|-------------|--------------------|--------------------|---------------|------------------|
| 正常血钙组                 | 36  | 2.06 ± 1.00 | 25/15              | 11/29              | 0             | 4 (11.11)        |
| 高钙组                   | 117 | 2.23 ± 1.04 | 52/61              | 34/79              | 4 (3.42)      | 0                |
| t (χ <sup>2</sup> ) 值 |     | -0.979      | 3.210 <sup>a</sup> | 0.095 <sup>a</sup> | —             | —                |
| P 值                   |     | 0.329       | 0.073              | 0.757              | 0.573         | 0.004            |

注: <sup>a</sup> 为 χ<sup>2</sup> 值; — 表示采用 Fisher's 确切概率法

表3 正常血钙组与高钙组患者病理学资料比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of pathology features between NCPHPT group and hypercalcemia PHPT group

| 组别    | 例数  | 腺瘤          | 腺癌       | 增生        | 侵犯包膜       | 细胞异型性      |
|-------|-----|-------------|----------|-----------|------------|------------|
| 正常血钙组 | 36  | 34 (94.44)  | 0        | 2 (5.56)  | 0          | 1 (2.78)   |
| 高钙组   | 117 | 104 (88.89) | 3 (2.56) | 10 (8.55) | 15 (12.82) | 16 (13.68) |

2.5 NCPHPT 的相关因素分析 以是否为 NCPHPT 为因变量 (赋值: 0= 否, 1= 是), 将性别、年龄、

BMI、病史及相关实验室检查指标 (生化、糖代谢及骨代谢指标) 为自变量, 分别建立单因素和多因素 Logistic 回归模型, 主要变量和赋值见表 4。

以单因素分析中 P<0.05 的变量骨密度异常 [OR=10.23, 95%CI (1.007, 1.046)]、泌尿系结石 [OR=1.005, 95%CI (1.001, 1.010)]、血磷 [OR=0.016, 95%CI (0.001, 0.192)]、AKP [OR=2.692, 95%CI (1.274, 6.272)]、Scr [OR=1.060, 95%CI (1.007, 1.930)]、UA [OR=1.027, 95%CI (1.003, 1.040)]、OC [OR=1.014, 95%CI (1.004, 1.024)] 及 CT [OR=1.021, 95%CI (1.002, 1.040)] 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示合并泌尿系结石、低血磷及高 AKP 是 NCPHPT 发生的独立危险因素 (P<0.05), 见表 5。

### 3 讨论

随着国民健康意识的增强以及体检项目的完善, NCPHPT 作为 PHPT 的一种新类型逐渐受到关注<sup>[9]</sup>。NCPHPT 的发病机制尚未完全清晰, 自然转归仍不明确<sup>[10-11]</sup>, 目前国内外尚缺乏关于 NCPHPT 的诊疗指南或共识, 因此本研究回顾性分析了 NCPHPT 的临床特征及其影响因素。

本研究发现尽管 NCPHPT 患者生化指标如 AKP、UA、Scr 等较高钙型 PHPT 升高不明显, 但相较健康人群, NCPHPT 已经对机体的骨代谢、糖代谢及心血管系统产生了一定程度的损害。在骨代谢方面, 本研究发现 NCPHPT 患者相较健康对照组 P1NP、β-CTX、OC、CT 均升高, 这表明 NCPHPT 使机体处于高骨转换状态,

表4 Logistic 回归分析的主要变量和赋值

Table 4 Main variables and corresponding assignments for Logistic regression

| 自变量   | 变量名 | 赋值                                       |
|---|-----|--|
| 性别  | X1  | 男=1, 女=2                                 |
| 年龄(岁)   | X2  | ≤40=1, 40~49=2, 50~59=3, ≥60=4           |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )   | X3  | <18.5=1, 18.5~23.9=2, 24.0~27.9=3, ≥28=4 |
| 高血压病史   | X4  | 是=1, 否=2                                 |
| 合并泌尿系结石   | X5  | 是=1, 否=2                                 |
| 合并骨密度异常   | X6  | 骨量减少=1, 骨质疏松=2, 骨量正常=3                   |
| 血钙(mmol/L)  | X7  | ≤2.75=1, >2.75=2                         |
| 血磷(mmol/L)  | X8  | <0.96=1, 0.96~1.62=2, >1.62=3            |
| 血钾(mmol/L)  | X9  | <3.5=1, 3.5~5.5=2, >5.5=3                |
| AKP(U/L)  | X10 | ≤185=1, >185=2                           |
| Scr(μmol/L)   | X11 | ≤106=1, >106=2                           |
| eGFR [ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ] | X12 | 60~90=1, >90=2                           |
| UA(μmol/L)  | X13 | ≤420=1, >420=2                           |
| HbA <sub>1c</sub> (%)   | X14 | ≤6=1, 6.1~6.4=2, ≥6.5=3                  |
| FPG(mmol/L)   | X15 | <6.1=1, 6.1~6.9=2, ≥7.0=3                |
| PINP(μg/L)  | X16 | 实测值                                      |
| β-CITX(μg/L)  | X17 | 实测值                                      |
| OC(μg/L)  | X18 | ≤70=1, >70=2                             |
| CT(ng/L)  | X19 | <2=1, ≥2=2                               |

表5 发生 NCPHPT 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors for NCPHPT

| 自变量     | B      | SE    | Wald χ <sup>2</sup> 值 | P 值   | OR (95%CI)           |
|---------|--------|-------|-----------------------|-------|----------------------|
| 合并泌尿系结石 | 0.901  | 0.243 | 13.744                | 0.011 | 2.462 (1.178, 3.552) |
| 骨密度异常   | -0.916 | 0.477 | 3.686                 | 0.055 | 0.400 (0.157, 1.019) |
| 血磷      | -3.612 | 1.021 | 12.510                | 0.031 | 0.027 (0.001, 0.711) |
| AKP     | 1.033  | 0.312 | 10.958                | 0.037 | 2.809 (1.422, 8.020) |
| Scr     | 0.021  | 0.010 | 4.041                 | 0.054 | 1.021 (1.001, 1.042) |
| UA      | 0.068  | 0.120 | 0.327                 | 0.567 | 1.071 (0.827, 1.354) |
| OC      | 0.013  | 0.022 | 0.346                 | 0.556 | 1.013 (0.970, 1.058) |
| CT      | 0.092  | 0.208 | 0.194                 | 0.659 | 1.096 (0.719, 1.647) |

且本研究临床数据提示 NCPHPT 对骨密度的影响依旧存在, 主要体现在 L<sub>1-4</sub> 及股骨颈密度的降低。ŠIPROVÁ 等<sup>[12]</sup> 在一项纳入 187 例 NCPHPT 患者的研究中同样发现 42% 的患者并发骨密度异常。本研究在糖代谢方面结果显示, NCPHPT 组患者 HbA<sub>1c</sub>、FPG、HOMA-IR 较健康对照组高。TASSONE 等<sup>[13]</sup> 分析了 23 例 NCPHPT 患者的胰岛素敏感性, 也发现其较对照组降低, 但不具有统计学差异。另一项研究发现 PTH 水平与空腹血糖呈正相关, 这表明 NCPHPT 可能会导致糖调节受损<sup>[14]</sup>。而 NCPHPT 的糖代谢异常可能与骨代谢密切相关, 有动

物实验表明骨转换指标可以直接刺激 β 细胞增殖并释放胰岛素, 而胰岛素也可以通过胰岛素样生长因子 1 刺激骨基质的合成代谢<sup>[15]</sup>。除此之外, 还有研究证实了 NCPHPT 对心血管、神经精神系统的影响。在心血管方面, 本研究结果和 CHEN 等<sup>[16]</sup> 研究结果一致, 均发现 NCPHPT 患者较健康对照组发生高血压的风险升高; 而巴西最近一项研究通过 QoL 测评表发现 NCPHPT 患者生活质量较绝经后女性更差<sup>[17]</sup>。因此, 尽管 NCPHPT 患者大多因体检发现甲状旁腺区域占位而就诊, 但 NCPHPT 不等于无症状型 PHPT, 其临床表现可与高钙型 PHPT 存在重叠, 同样可对靶器官尤其是骨骼系统产生不良影响。

鉴于 NCPHPT 可对多系统产生不良影响, 早期发现并诊断 NCPHPT 尤为重要。本研究通过多因素 Logistic 回归分析泌尿系结石、血磷降低和 AKP 升高是 NCPHPT 发生的危险因素, 临床可应用于 NCPHPT 的早期筛查, 降低疾病误诊率。(1) 泌尿系结石: 泌尿系结石常为 PHPT 的首发症状之一, 其常被认为是高钙血症的重要表现。本研究中 8.3% 的 NCPHPT 患者因泌尿系统症状就诊, 这可能与 PTH 促进尿钙排出增多有关。该特点也表明 NCPHPT 患者尽管无高钙血症, 但临床上仍应注重定期监测其肾功能、泌尿系彩超情况。(2) 低血磷: 低血磷是发生 NCPHPT 的危险因素 [OR=0.027, 95%CI (0.001, 0.711), P=0.031]。既往研究表明, 甲状旁腺上可能存在磷受体位点<sup>[18-19]</sup>。由此可推测, NCPHPT 可能并非通过血钙, 而是由血磷独立调控 PTH 的活性, 从而促进 PTH 的分泌。由此可见, 血磷是 NCPHPT 疾病发展过程中较为敏感的一项指标, 对低血磷患者应注重筛查 PTH, 并动态复查血磷变化。(3) 高 AKP: AKP 是一种膜结合糖蛋白, 常见于骨骼、肾脏、肝脏中, 由成骨细胞产生并释放入血<sup>[20]</sup>。高碱性磷酸酶反映了成骨细胞和破骨细胞的功能状态, 该指标与骨代谢异常密切相关, 可提示患者存在高骨转换状态, 且既往研究表明 AKP 与 PTH 呈正相关<sup>[21]</sup>, 因此可据此提示存在 NCPHPT 的可能。

目前对于 NCPHPT 的治疗尚缺乏指南推荐, 但治疗并发症的同时, 甲状旁腺切除术仍是治疗的重要方式之一。多项研究表明 NCPHPT 较高钙型 PHPT 更易出现多个甲状旁腺腺体的病变<sup>[22-24]</sup>, 本研究结论与之一致, 此特征也为 NCPHPT 的手术治疗带来一定的挑战。

本研究的局限性: 本研究为回顾性横断面、单中心研究, 样本量偏少, 且纳入样本多为至内分泌科就诊的病例, 存在一定的选择偏倚。今后需进一步扩大样本量, 设计多中心、前瞻性研究来验证发生 NCPHPT 影响因素的灵敏度和特异度, 并需要建立全面的随访体系以更深入了解 NCPHPT 的临床转归及预后。

综上所述,在临床表现方面,NCPHPT同样可导致糖代谢紊乱、骨密度降低、泌尿系统结石甚至慢性肾脏病的发生。合并泌尿系结石、血磷降低及AKP升高提示NCPHPT存在的可能,对诊断NCPHPT具有一定的预测价值。临床工作中,对于此类患者应当注重筛查PTH和甲状旁腺彩超,定期监测患者的代谢指标,早发现、早诊断NCPHPT并进行合理干预,以免漏诊、误诊。

作者贡献:黄泽宇分析资料、起草论文、统计分析并对论文整体负责;苏磊、桑剑锋实施研究并提供技术和材料支持;赵茹、韩晨、王茜选取研究对象并采集数据;顾天伟、毕艳、朱大龙指导论文并提供资助;沈山梅负责审核究结果、指导修改论文,负责最终版本修订并对论文整体负责。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] DANDURAND K, ALI D S, KHAN A A. Primary hyperparathyroidism: a narrative review of diagnosis and medical management [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (8): 1604. DOI: 10.3390/jcm10081604.
- [2] 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. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- [3] YEDLA N, WANG X B. The challenges in making the diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27 (6): 643. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.02.019.
- [4] CUSANO N E, SILVERBERG S J, BILEZIKIAN J P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism [J]. *J Clin Densitom*, 2013, 16 (1): 33-39. DOI: 10.1016/j.jocd.2012.12.001.
- [5] LOWE H, MCMAHON D J, RUBIN M R, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (8): 3001-3005. DOI: 10.1210/jc.2006-2802.
- [6] 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. 原发性甲状旁腺功能亢进症诊疗指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7 (3): 187-198.
- [7] 高钙血症诊治指南 (讨论稿) [C]. 中华医学会第四次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议, 2006: 29-32.
- [8] TURNER J J O. Hypercalcaemia—presentation and management [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17 (3): 270-273. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-3-270.
- [9] APPLEWHITE M K, WHITE M G, TSENG J, et al. Normohormonal primary hyperparathyroidism is a distinct form of primary hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2017, 161 (1): 62-69. DOI: 10.1016/j.surg.2016.03.038.
- [10] BOLLERSLEV J, REJNMARK L, ZAHN A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE educational program of parathyroid disorders [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186 (2): R33-63. DOI: 10.1530/EJE-21-1044.
- [11] ZAVATTA G, CLARKE B L. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: need for a standardized clinical approach [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36 (3): 525-535. DOI: 10.3803/EnM.2021.1061.
- [12] ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z, SOUCEK M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 (3): 294-301. DOI: 10.4158/EPI15704.OR.
- [13] TASSONE F, MACCARIO M, GIANOTTI L, et al. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism [J]. *Endocrine*, 2013, 44 (3): 812-814. DOI: 10.1007/s12020-013-0059-z.
- [14] KARRAS S N, KOUFAKIS T, TSEKMEKIDOU X, et al. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: a pilot study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 160: 107985. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107985.
- [15] KUMAR R, VELLA A. Carbohydrate metabolism and the skeleton: picking a bone with the beta-cell [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (5): 1269-1271. DOI: 10.1210/jc.2010-2922.
- [16] CHEN G, XUE Y, ZHANG Q Y, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (6): 2420-2424. DOI: 10.1210/jc.2014-4432.
- [17] VOSS L, NÓBREGA M, BANDEIRA L, et al. Impaired physical function and evaluation of quality of life in normocalcemic and hypercalcaemic primary hyperparathyroidism [J]. *Bone*, 2020, 141: 115583. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115583.
- [18] SLATOPOLSKY E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder [J]. *Kidney Int Suppl*, 2011, 79 (121): S3-8. DOI: 10.1038/ki.2011.23.
- [19] MAEMOTO M, HIRATA Y, HOSOE S, et al. Discovery of gut-restricted small-molecule inhibitors of intestinal sodium-dependent phosphate transport protein 2b (NaPi2b) for the treatment of hyperphosphatemia [J]. *J Med Chem*, 2022, 65 (3): 1946-1960. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01474.
- [20] HAARHAUS M, CIANCIOLO G, BARBUTO S, et al. Alkaline phosphatase: an old friend as treatment target for cardiovascular and mineral bone disorders in chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (10): 2124. DOI: 10.3390/nu14102124.
- [21] MENG L Q, LIU S Y, AL-DAYYENI A, et al. Comparison of initial clinical presentations between primary hyperparathyroidism patients from new Brunswick and Changsha [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 6282687. DOI: 10.1155/2018/6282687.
- [22] PANDIAN T K, LUBITZ C C, BIRD S H, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism: a collaborative endocrine surgery quality improvement program analysis [J]. *Surgery*, 2020, 167 (1): 168-172. DOI: 10.1016/j.surg.2019.06.043.
- [23] LIM J Y, HERMAN M C, BUBIS L, et al. Differences in single gland and multigland disease are seen in low biochemical profile primary hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2017, 161 (1): 70-77. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.054.
- [24] TRINH G, RETTIG E, NOURELDINE S I, et al. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism and the impact of intraoperative parathyroid hormone testing on outcome [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 159 (4): 630-637. DOI: 10.1177/0194599818793879.

(收稿日期: 2022-07-20; 修回日期: 2022-12-20)

(本文编辑: 赵跃翠)