



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.010

• 论著 •

原发性甲状旁腺功能亢进症致高钙血症静脉注射双膦酸盐治疗后低钙血症相关因素分析

董文静 颜世举 胡佳 赵健 程愈 谷伟军

[摘要] **目的** 探讨原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)致高钙血症患者经静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症的相关危险因素。**方法** 纳入 2011 年~2022 年解放军总医院收治的 PHPT 致高钙血症患者 54 例。根据血清钙检测结果,将所有患者分为正常血钙组(45 例,血钙 ≥ 2.25 mmol/L)和低血钙组(9 例,血钙 < 2.25 mmol/L);根据使用双膦酸盐药物的不同,再将所有患者分为唑来膦酸组(37 例)、帕米膦酸二钠组(10 例)和伊班膦酸组(7 例)。收集所有患者的一般资料、临床表现、实验室及影像学检查结果、诊治情况并分组进行比较。采用二元 logistic 回归分析评估 PHPT 患者经静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关指标对 PHPT 患者发生低钙血症的预测价值。**结果** 正常血钙组患者 BMI、腰椎及股骨颈骨矿密度(BMD)均高于低血钙组,腰椎 BMD T 及 Z 值、股骨颈 BMD T 及 Z 值均低于低血钙组($P < 0.05$);三种静脉注射双膦酸盐药物组降钙疗效及达最低血钙天数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示,PHPT 患者 BMI、腰椎和股骨颈 BMD 与静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症均呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,股骨颈与腰椎 BMD、BMI 三者联合预测低钙血症发生的曲线下面积(AUC)为 0.921,敏感度及特异度分别为 100%、75.56%,显著高于单独各指标($P < 0.001$)。**结论** BMI、股骨颈与腰椎 BMD 偏低的 PHPT 致高钙血症患者接受静脉注射双膦酸盐治疗时易出现低钙血症,上述指标联合检测对患者发生低钙血症具有较高预测价值。

[关键词] 原发性甲状旁腺功能亢进症; 高钙血症; 双膦酸盐; 低钙血症

[中图分类号] R58 **[文献标识码]** A

Risk factors of intravenous-bisphosphonates therapy induced hypocalcemia in patients with hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism * Dong Wenjing, Yan Shiju, Hu Jia, Zhao Jian, Cheng Yu, Gu Weijun. * Chinese PLA Medical College, Beijing 100039, China

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of hypocalcemia in primary hyperparathyroidism(PHPT) patients with hypercalcemia caused by intravenous-bisphosphonates therapy. **Methods** A total of 54 PHPT patients with hypercalcemia in PLA General Hospital from 2011 to 2022 were included. All patients were divided into normal blood calcium group(45 cases, blood calcium ≥ 2.25 mmol/L) and low blood calcium group(9 cases, blood calcium < 2.25 mmol/L) according to blood calcium level. Patients were divided into Zoledronate group(37 cases), Pamidronate disodium group(10 cases) and Ibandronate group(7 cases) according to the use of bisphosphonate drugs. General data, clinical manifestation, laboratory and imaging examination results and radiologic findings and the diagnosis and treatment of patients were collected and compared in groups. Binary logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of hypocalcemia in PHPT patients after intravenous-bisphosphonates therapy. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of related indicators for hypocalcemia in PHPT patients. **Results** BMI, lumbar spine and femoral neck bone mineral density(BMD) of normal blood calcium group were significantly higher than those on low blood calcium group while T score and Z score of femoral neck and lumbar spine were significantly lower than those in low blood calcium group($P < 0.05$). No difference was found in the calcium lowering efficacy and days to the minimum blood calcium in three bisphosphonates($P > 0.05$). BMD of lumbar spine and femoral neck, BMI in PHPT patients were identified

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

作者单位:100039 北京,解放军医学院(董文静、胡佳、赵健);解放军总医院第一医学中心内分泌科(董文静、胡佳、赵健、程愈、谷伟军);解放军总医院海南医院骨科(颜世举)

通讯作者:谷伟军, E-mail: guweijun301@163.com

to be negative related with intravenous-bisphosphonates therapy induced hypocalcemia through binary logistic regression analysis ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) on ROC analysis of the combination of BMI, lumbar spine BMD and femoral neck BMD was 0.921, sensitivity and speciality rate were 100%, 75.56%, which significantly higher than that in single index ($P < 0.001$). **Conclusion** Patients with hypercalcemia caused by PHPT are more likely to develop hypocalcemia after intravenous-bisphosphonates therapy if they have low level of BMI, lumbar spine BMD and femoral neck BMD. Comprehensive evaluation of these risk factors could have higher predictive value for potential hypocalcemia.

[Key words] Primary Hyperparathyroidism; Hypercalcemia; Bisphosphonate; Hypocalcemia

原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 是甲状旁腺的一个或多个腺体由于发生腺瘤、增生或癌变引起的甲状旁腺激素 (PTH) 合成与分泌过多, 导致血钙增高, 从而使机体出现多脏器损伤的一种内分泌疾病, 是临床常见的高钙血症病因。在 PHPT 患者中有 1% ~ 2% 会发生高钙危象, 如不及时治疗, 死亡率可达 60% ~ 100%^[1], 因此, 有效而及时的降钙措施不仅可挽救患者生命, 也为后续的手术治疗争取了时间。双膦酸盐作为一种抑制破骨细胞活性的药物, 已被临床广泛应用于降低血钙的治疗, 但由于其持续的抗骨吸收作用, 有潜在发生低钙血症的风险。近来, 相关文献报道了恶性肿瘤相关性高钙血症 (MAH) 患者接受静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症的病例, 并分析了维生素 D 缺乏、低血镁、甲状旁腺功能减退和肾功能不全可能是发生症状性低钙血症的危险因素^[2-3]。但目前国内外学者对 PHPT 患者的相关研究较少。据此, 本文拟探讨出现低钙血症的相关危险因素, 为临床治疗提供一定指导意义。

对象与方法

1. 对象: 回顾性选取 2011 年 ~ 2022 年解放军总医院第一医学中心内分泌科收治的 PHPT 致高钙血症患者 54 例, 其中男 20 例、女 34 例, 年龄 18 ~ 81 岁, 平均年龄 (51.29 ± 2.30) 岁。纳入标准: (1) 均符合 PHPT 诊疗指南^[4]中 PHPT 的诊断标准; (2) 经校正公式计算后血钙 > 2.60 mmol/L, 校正血钙 (mmol/L) = 血清钙 - 血清白蛋白 (Alb) $\times 0.025 + 1.00$ (Alb = 40 g/L 为标准); (3) 仅接受静脉注射双膦酸盐进行降钙治疗。排除标准: (1) 继发性、三发性甲状旁腺功能亢进症; (2) 恶性肿瘤伴多处转移、多发性神经内分泌肿瘤等家族性甲状旁腺功能亢进症; (3) 接受其他非双膦酸盐药物、血液净化等降钙治疗方法。本研究经解放军总医院第一医学中心伦理委员会审核批准。

2. 方法: 收集所有患者的一般资料 (性别、年龄、BMI)、临床资料 (病因、病程、肿瘤最长径)、实验室检查结果 (PTH、Alb、血磷、血镁、碱性磷酸酶、25 羟基维生素 D3)、诊治情况 (使用双膦酸盐类及剂量、用药前最高血钙水平、达最低血钙天数、用药后最低血钙水平)、计算估算的肾小球滤过率 (eGFR)。采用双能 X 线

BMD 仪检测患者腰椎、髋关节和股骨液的 BMD、T 值与 Z 值。患者静脉注射双膦酸盐类药物的使用基于我院药剂科的药物库存随机分配, 将治疗前最后一次实验室检查结果作为基线资料。根据血清钙检测结果 (患者经双膦酸盐治疗后的最低血钙水平), 将所有患者分为正常血钙组 (45 例, 血钙 ≥ 2.25 mmol/L) 和低血钙组 (9 例, 血钙 < 2.25 mmol/L)。根据使用双膦酸盐药物的不同, 将所有患者分为唑来膦酸组 (37 例)、帕米磷酸二钠组 (10 例) 和伊班膦酸组 (7 例)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 logistic 回归分析评估静脉注射双膦酸盐治疗出现低钙血症的相关危险因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估相关指标对 PHPT 患者出现低钙血症的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 低钙治疗情况: 54 例患者中, 9 例 (16.67%) 患者发生低钙血症, 其中 3 例 (33.33%) 血钙 ≤ 2.00 mmol/L 并伴有严重低钙血症症状。6 例轻度低钙血症患者 (> 2.00 mmol/L) 除血钙水平偏低外未有明显不适症状, 经口服钙剂、维生素 D3 及纠正电解质紊乱等对症治疗于次日开始血钙逐渐上升至正常水平; 3 例严重低钙血症 (≤ 2.00 mmol/L) 患者, 一经发现立即予静脉补钙、补钾及维生素 D3 肌肉注射、保护气道等对症治疗, 平均于 2 天内恢复正常血钙水平。

2. 不同血钙水平 PHPT 患者一般临床资料比较: 正常血钙组患者 BMI、腰椎及股骨颈 BMD 均高于低血钙组, 腰椎 BMD、腰椎 BMD T 及 Z 值、股骨颈 BMD T 及 Z 值均低于低血钙组 ($P < 0.05$); 两组患者其余资料比较差异均未见统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

3. 使用不同双膦酸盐药物组别患者降钙效果比较: 三种静脉注射双膦酸盐药物组降钙疗效 (用药前最高血钙、用药后最低血钙、降低幅度) 及达最低血钙天数比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

4. PHPT 患者静脉注射双膦酸盐后出现低钙血症

表 1 不同血钙水平 PHPT 患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 [岁, $M(P_{25},P_{75})$]	BMI (kg/m ²)	病因[例,(%)]			病程[例,(%)]			
					腺瘤	增生	肿瘤	<0.5 年	0.5~5 年	5~10 年	>10 年
正常血钙组	45	18/27	55.00(42.87,60.47)	23.19±0.50	42(93.3)	2(4.4)	1(2.2)	10(22.2)	24(53.3)	6(13.3)	5(11.1)
低钙血症组	9	2/7	43.50(24.10,57.75)	20.15±0.55	9(100)	0(0)	0(0)	4(44.4)	4(44.4)	1(11.1)	0(0)
χ^2 值		1.083	1.594	2.654		1.129			2.096		
P 值		0.298	0.111	0.011		1.000			0.571		

组别	例数	PTH[pg/ml, $M(P_{25},P_{75})$]	Alb (g/L)	血磷 (mmol/L)	血镁 (mmol/L)	髋关节 BMD T 值	髋关节 BMD Z 值	髋关节 BMD(g/cm ²)	腰椎 BMD T 值
正常血钙组	45	541.1(277.1,1 326.3)	40.88±0.62	0.72±0.03	0.77±0.03	-2.60±0.16	-1.90±0.14	0.65±0.03	-2.90±0.18
低钙血症组	9	814.0(760.3,1 224.8)	37.94±1.83	0.70±0.09	0.76±0.02	-3.40±0.39	-3.00±-0.44	0.58±0.06	-3.60±0.55
χ^2 值		2.363	1.830	0.255	0.244	2.088	1.537	1.125	2.969
P 值		0.085	0.073	0.800	0.809	0.076	0.130	0.266	0.005

组别	例数	腰椎 BMD Z 值	腰椎 BMD(g/cm ²)	股骨颈 BMD T 值	股骨颈 BMD Z 值	股骨颈 BMD(g/cm ²)	eGFR[ml·min ⁻¹ · 1.73 m ⁻¹ , $M(P_{25},P_{75})$]	碱性磷酸酶 [U/L, $M(P_{25},P_{75})$]	25 羟维生素 D3 (ng/ml)
正常血钙组	45	-2.00±0.16	0.75±0.02	-2.70±0.13	-1.80±0.13	0.56±0.02	74.23(52.48,103.39)	170.10(92.88,392.58)	11.54±0.79
低钙血症组	9	-3.30±0.62	0.58±0.06	-3.70±0.33	-3.00±0.47	0.47±0.05	108.33(48.39,167.86)	763.50(123.40,1 307.10)	9.56±1.37
χ^2 值		2.899	3.110	2.654	2.457	1.990		1.440	1.056
P 值		0.005	0.003	0.008	0.036	0.042		0.150	0.330

组别	例数	双磷酸盐种类[例,(%)]			双磷酸盐剂量[例,(%)]				用药前最高血钙 [mmol/L, $M(P_{25},P_{75})$]	达最低血钙天数 [天, $M(P_{25},P_{75})$]	肿瘤最长径 [cm, $M(P_{25},P_{75})$]
		唑来 膦酸钠	伊班 膦酸钠	帕米膦 酸二钠	唑来膦 酸钠 4 mg	唑来膦 酸钠 5 mg	伊班膦 酸钠 4 mg	帕米膦酸 二钠 60 mg			
正常血钙组	45	31(68.9)	8(17.8)	6(13.3)	23(51.1)	8(17.8)	6(13.3)	8(17.8)	3.37(3.12,3.63)	4.00(2.00,6.00)	3.37(3.24,3.75)
低钙血症组	9	6(66.7)	2(22.2)	1(11.1)	3(33.3)	3(33.3)	1(11.1)	2(22.2)	3.49(2.76,4.94)	5.00(3.00,7.00)	3.49(2.36,4.54)
χ^2 值			1.028			1.423			0.350	0.393	1.946
P 值			0.685			0.700			0.727	0.694	0.052

表 2 使用不同双膦酸盐药物组别患者降钙效果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药前 最高血钙 (mmol/l)	用药后 最低血钙 (mmol/l)	降低 幅度(%)	达最低 血钙天数 (天)
唑来膦酸钠组	37	3.35±0.08	2.45±0.05	25.28±11.81	6.35±1.56
帕米膦酸二钠组	10	3.88±0.32	2.63±0.11	27.60±20.25	4.90±0.82
伊班膦酸钠组	7	3.68±0.24	2.59±0.11	27.37±13.98	5.71±1.54
t 值		0.372	0.248	2.645	0.457
P 值		0.134	0.082	0.339	0.665

的多因素分析:将单因素分析具有统计学意义的变量纳入二元 logistic 回归分析,结果发现 PHPT 患者 BMI、腰椎和股骨颈 BMD 与静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 PHPT 患者静脉注射双膦酸盐后出现低钙血症的二元 logistic 回归分析

因素	回归系数	S.E.	Wald χ^2 值	P 值	Exp(B)	β 值(95%CI)
腰椎 BMD T 值	0.081	1.232	0.004	0.947	1.085	0.097~12.144
腰椎 BMD Z 值	-0.827	0.938	0.776	0.378	0.438	0.070~2.753
腰椎 BMD	-0.224	0.097	5.320	0.021	0.800	0.661~0.967
股骨颈 BMD T 值	1.122	1.299	0.746	0.388	3.072	0.241~39.186
股骨颈 BMD Z 值	-0.191	1.026	0.035	0.852	0.826	0.111~6.169
股骨颈 BMD	-0.234	0.097	5.378	0.020	0.791	0.649~0.964
BMI	-0.937	0.434	4.659	0.031	0.392	0.167~0.917

5. 股骨颈与腰椎 BMD、BMI 对低钙血症的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,股骨颈 BMD、腰椎 BMD、BMI 单一及三者联合诊断低钙血症的 ROC 曲线下面

积(AUC)分别为 0.625、0.785、0.644 及 0.921,均具有一定预测价值($P<0.001$),其中三者联合诊断的预测价值最高。见表 4、图 1。

表 4 股骨颈与腰椎 BMD、BMI 对低钙血症的预测价值

变量	AUC	95% CI	P 值	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
股骨颈 BMD	0.625	0.482~0.753	0.207	0.477 g/cm ²	55.6	75.6
腰椎 BMD	0.785	0.652~0.885	<0.001	0.734 g/cm ²	100.0	57.8
BMI	0.644	0.674~0.900	<0.001	22.5 kg/m ²	100.0	64.4
三者联合	0.921	0.815~0.977	<0.001	-	100.0	75.6

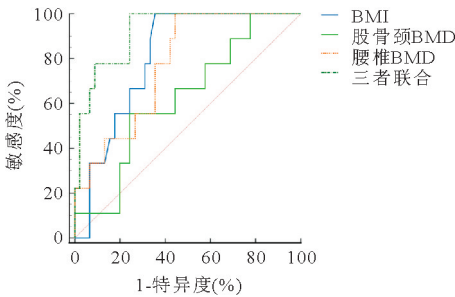


图 1 股骨颈 BMD、腰椎 BMD、BMI 单一及三者联合预测发生低钙血症的 ROC 曲线

讨 论

严重低钙血症可引起手足抽搐、癫痫大发作及呼

吸困难等症状,死亡率极高,是内科少见急症之一^[5]。对 PHPT 患者来说,全身骨质脱钙,机体长期处于高钙血症状态并已适应这种变化,血钙猛然下降,即使此时血钙水平正常或轻度偏低,病程较长的患者也会出现低钙血症的临床症状及体征^[6]。本研究亦发现,接受静脉注射双膦酸盐治疗后有 9 例(16.70%)PHPT 患者发生低钙血症,其中 3 例(33.33%)血钙低于 2.00 mmol/L 并伴有严重低钙血症的症状。因此,对于探究 PHPT 患者经静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症的高危因素并给予相应预防措施至关重要,这也是临床医生面临的难题。

双膦酸盐通过特异性结合到骨转换活跃的骨表面上,抑制破骨细胞的成熟与活跃、加速破骨细胞凋亡,从而抑制骨吸收起到降低血钙的作用^[7],目前共有三代双膦酸盐。研究表明,在抗骨吸收作用方面唑来膦酸的活性是帕米膦酸二钠的 850 倍,是伊班膦酸钠的 44 倍;而在降低血钙方面,其他双膦酸盐的有效性均低于唑来膦酸^[8]。本研究结果显示,在降钙方面三种膦酸盐药物疗效比较差异并无统计学意义,三种双膦酸盐均有导致低钙血症的病例出现。考虑可能与患者初始血钙水平不一、血钙复查时间与最低血钙水平不匹配、样本量过小等有关。本研究中 3 例严重低钙血症患者均为接受唑来膦酸治疗引起,其中 2 例患者血钙仅轻度偏高(<3.00 mmol/L),但伴有严重的骨质疏松;因此,建议在血钙轻度升高并伴有严重骨质疏松的 PHPT 患者中,应尽量使用半量唑来膦酸以避免严重低钙血症的发生。

BMD 是衡量骨骼强度的一个重要指标,一般以每单位面积的矿物质质量数(g/cm^2)为主要单位。二元 logistic 回归分析结果显示,股骨颈与腰椎 BMD 对经静脉注射双膦酸盐治疗后是否出现低钙血症可产生影响,而髌关节 BMD 却无此作用,分析可能原因为 PHPT 患者 PTH 对机体不同骨骼的作用强度及对体内破骨细胞和成骨细胞的作用不同。在 PHPT 患者中,其骨骼的皮质骨受到 PTH 的破坏更为严重,而骨小梁骨相对保留,因此,低 BMD 通常出现在皮质骨比例较高的部位,如桡骨远端^[9];同时,椎体、股骨颈等部位由于破骨细胞数量较多和活性较强、骨转换率较高及骨的横截面积增大等原因,易于受到破坏^[10-11];在破骨细胞和成骨细胞方面,PTH 通过复杂互补的细胞间、细胞内及分子机制同时刺激成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收^[12]。静脉注射双膦酸盐发挥抑制破骨细胞活性作用的同时,成骨细胞却继续沉积骨质,使骨骼重构,导致血液循环中的钙大量减少,进而出现低钙血症。一项对 40 例绝经后 PHPT 女性患者进行

的随机对照试验发现,在接受口服双膦酸盐治疗 48 周后,其腰椎和股骨颈的 BMD 均显著增加^[13],这也与我们的研究结果不谋而合。

本研究还发现了 BMI 亦对 PHPT 患者出现低钙血症产生影响,并与低钙血症的发生风险呈负相关。肥胖人群体内的雌激素、瘦素等激素水平较正常体质人群高,其可能通过刺激骨生长和抑制骨重塑来促进 BMD 的增加。有研究发现,绝经后女性体重每减轻 10%,骨质流失约 1%~2%^[14]。一项针对波兰人群的横断面研究结果显示,BMI 和 BMD 呈正相关^[15]。因此,BMI 越低的患者,其骨质状态越差,骨量储备越少,发生低血钙风险也就越大。国外也有相关病例报道,营养状态差的 MAH 患者在使用静脉注射双膦酸盐后更易出现低钙血症^[16]。同时,因患者体重偏低,双膦酸盐剂量相对过大可能也是造成低钙血症的原因。

临床中,静脉注射双膦酸盐是治疗 PHPT 所致高钙血症的有效方法之一,可为日后尽早手术治疗提供条件。本研究发现,BMI、股骨颈及腰椎 BMD 三者联合预测 PHPT 患者接受静脉注射双膦酸盐治疗后出现低钙血症的价值较为可靠。对于 BMI、股骨颈与腰椎 BMD 偏低的患者,密切监测其血钙和维生素 D 水平,并可通过适当减少双膦酸盐剂量、及时补充钙剂及维生素 D 以避免临床严重不良事件的发生。本研究结果对于初筛高风险人群和预防低钙血症发生具有一定的指导价值。

然而,受回顾性分析限制,患者临床资料的收集不够全面且因样本量较小,本研究结果也存在一定局限性。未来可进行多中心、大样本的前瞻性研究进一步探索 PHPT 患者接受双膦酸盐治疗后出现低钙血症的影响因素。

参 考 文 献

- [1] 杨进宝,邢文文,赵金良,等. 甲状腺腺功能亢进并发危象 1 例[J]. 中国现代普通外科进展,2021,24(11):917-919.
- [2] Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia-report of six cases and review of the literature[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: w13979.
- [3] Epperla N, Pathak R. Hypocalcemia Secondary to Zoledronate Therapy in a Patient With Low Vitamin D Level[J]. WMJ, 2015, 114(4): 163-167.
- [4] 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.
- [5] 马艳荣,董玲玲,郭艳英,等. 重度低钙血症引起的心力衰竭一例[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(3): 174-176.
- [6] 边学海,付庆锋,赵诣深,等. 原发性甲状旁腺功能亢进术后血钙下降影响因素分析及处理[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(11): 1097-1099.
- [7] Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes[J]. Am J Health Syst Pharm, 2014, 71(23): 2029-2036.

- [8] Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1722-1729.
- [9] Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism[J]. Metabolism, 2018, 80: 57-65.
- [10] De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 155(3): 415-420.
- [11] Lu S, Gong M, Zha Y, et al. Changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with moderate to severe primary hyperparathyroidism[J]. J Int Med Res, 2020, 48(10): 1220764250.
- [12] Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(8): a031237.
- [13] Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism

- [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 581-587.
- [14] Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society[J]. Obes Res, 2005, 13(11): 1849-1863.
- [15] Wiacek M, Skrzek A, Ignasiak Z, et al. The changes of bone mineral density in relation to body mass index and aging among Polish and different ethnic women in the United States: cross-sectional studies[J]. J Clin Densitom, 2010, 13(3): 307-314.
- [16] Kim S. A case of severe, irreversible hypocalcemia after one dose of pamidronate administered for hypercalcemia of malignancy[J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(7): 1787-1793.

(收稿日期: 2023-03-17)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.011

• 病例报告 •

超声内镜引导下胰管穿刺引流术治疗慢性胰腺炎合并胰管结石一例

胡欣怡 王帆 方军 王红玲 赵秋

[关键词] 经内镜逆行胰胆管造影; 超声内镜引导下胰管穿刺引流术; 慢性胰腺炎

[中图分类号] R576 [文献标识码] B

患者,男,66岁,因“间断腰背部疼痛2年余”于2022年3月29日首次收入我院。患者2年前出现间断双侧腰背部疼痛,呈针刺样疼痛、左侧较为显著,疼痛与进食、体位变化无关,可自行缓解且无其他伴随症状,后因疼痛发作频繁就诊外院,2022年3月21日外院腹部MRI胰胆管成像(MRCP)检查示胰腺明显萎缩,主胰管扩张并胰管结石,考虑慢性胰腺炎(CP)。为求进一步治疗转至我院。既往史:曾患结核性胸膜炎,已治愈,有肺气肿及高血压病史十余年,收缩压最高达190 mmHg,平素口服非洛地平缓释片降压。体格检查:心肺听诊无明显异常,腹部无压痛、反跳痛及肌紧张,腰背部无明显叩击痛。2022年3月30日辅助检查结果:空腹血糖:6.30 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血常规、血淀粉酶、脂肪酶等结果均正常;腹部CT检查结果:胰管结石伴胰管扩张、胰腺实质萎缩,考虑诊断:1. CP; 2. 胰管结石。经患者及家属同意后于2022年3月31日首次行经内镜逆行胰胆管造影(ERCP),术中导丝进入主胰管后,经反复操作导丝仍无法通过狭窄段,遂结束操作。术后患者无特殊不适,当天及第2日复查淀粉酶及脂肪酶等结果均无异常,遂出院。2022年5月12日患者因腹痛、腹胀不适再次入院,5月13日行体外冲击波碎石术(ESWL),经补液等对症治疗后,症状缓解后出院。患者出院后仍有间断腹

胀、腹痛不适,遂于6月6日再次就诊本院,6月7日再次行ESWL,症状改善不明显;6月17日再次行ERCP但导丝仍未能通过胰颈部胰管,遂中止操作改为进超声内镜(EUS,图1),食管、胃均顺利通过,EUS检查结果示胰腺组织回声不均,呈花斑样改变,胰头-颈部胰管内可见多发强回声,后伴声影,远侧胰管明显扩张,直径8.4 mm。在实时EUS引导下,使用COOK 19G穿刺针经胃刺入扩张胰管内,回抽见胰液,注入30%碘海醇5 ml,胰管显影,留置导丝于主胰管,随后使用6 Fr囊肿切开刀扩张窦道,留置7 Fr×7 cm单猪尾塑料支架于主胰管,末端位于胃腔内,可见胰液大量流出,结束操作。术后予以抑酸、抑酶等对症支持治疗,患者症状明显缓解,未出现发热、出血、腹痛等并发症,监测血常规、血淀粉酶、脂肪酶等结果均正常,后办理出院。11月3日患者来院更换胰管支架,11月4日试行ERCP(图2),内镜下未见数月前所置入的单猪尾塑料支架,此次导丝顺利通过胰管狭窄处,并留置7 Fr×7 cm、7 Fr×6 cm双猪尾塑料支架于主胰管,术后予抑酸、抑酶等对症治疗,未出现特殊不适,11月8日出院。出院后3个月电话回访,患者未再发作腹痛腹胀不适。

讨论

CP患者最常见症状是慢性腹痛,多达80%患者中均有体现^[1]。疼痛通常被描述为由上腹部放射至背部,但可能表现不一。胰腺结石是CP的并发症之一,结石可能会发生在主胰管、侧分支或实质。胰管结石可在50%~90%的CP患者中出现^[2],当结石阻塞胰管并导致管内压力增高时则会出现疼痛。