

# 维持性血液透析患者防治继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展\*

田明 董骏武\*, 湖北武汉 430033

武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院肾内科

关键词 血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 研究进展

中图分类号 R459.5; R582+.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210504

维持性血液透析是当前终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者最主要的肾脏替代治疗方法<sup>[1]</sup>。近半个世纪以来,尽管血液净化技术取得了长足的发展,维持性血液透析患者的生存率和生活质量有了显著的提高,但患者的病死率和疾病的致残率仍然居高不下<sup>[2,3]</sup>。继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是终末期肾脏病患者常见的严重并发症之一。研究发现,SHPT与骨痛、骨折发生、肌肉功能、心血管疾病、性功能、造血、免疫功能、瘙痒症等密切相关,显著影响着患者的生活质量和预期寿命<sup>[4]</sup>。认识透析患者SHPT防控十分重要。本文就SHPT的发病机制及最新防治方法作一综述。

## 甲状旁腺激素生物学功能

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素。它的主要靶器官是骨和肾脏,作用是调节体内钙和磷的代谢。一方面它通过加强破骨细胞溶解骨质的活动,促进骨质吸收,动员骨钙进入血液,使血钙增高;另一方面,它抑制肾小球近曲小管对磷的重吸收,使尿液中磷酸盐增多;此外,PTH还可激活肾内 $1\alpha$ -羟化酶,促进 $1,25-(OH)_2D_3$ 生成增多,从而增进肠道对钙和磷的吸收。正常PTH的合成和分泌主要受血钙浓度的影响。

## 继发性甲状旁腺功能亢进定义及其发病机制

SHPT是指由慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)导致的甲状旁腺组织继发性增生/腺瘤形成及血清PTH水平升高。钙磷代谢异常、活性维生素D缺乏、甲状旁腺细胞钙感受体表达减少及

骨对PTH的抵抗均是其促发因素<sup>[5]</sup>。SHPT中PTH合成和分泌增加是由于甲状旁腺增生所致,肾衰竭实验动物模型中甲状旁腺的生长主要由细胞增殖而不是腺体的增生肥大引起,具体分子机制尚不完全清楚<sup>[6]</sup>,它受多方面影响。细胞外磷酸盐浓度升高、游离钙离子和骨化三醇显著降低持续共同刺激甲状旁腺,导致PTH合成和分泌增加;同时成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF-23)的高表达下调了残余肾脏 $25(OH)-1$ -羟化酶,进一步加剧了骨化三醇的缺乏是SHPT的另一驱动因素。此外,在甲状旁腺功能亢进的早期阶段,钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)和维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)的可变表达不足也会导致甲状旁腺细胞无法对周围的钙和/或骨化三醇做出适当的反应<sup>[7]</sup>,最终导致甲状旁腺增殖活性的增加及甲状旁腺增生。近些年来,还有研究发现通过哺乳动物雷帕霉素靶点的信号转导以及基因表达转录后调节相关的microRNA亦参与SHPT的发病过程,见图1<sup>[8]</sup>。

## 继发性甲状旁腺功能亢进常见并发症

SHPT是透析患者肾性贫血的常见原因。这是因为PTH常被认为是一种尿毒症毒素,PTH浓度的升高可抑制促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的合成,缩短红细胞的寿命,导致骨髓纤维化等,从而减少造血<sup>[9]</sup>。此外,还可导致骨痛、病理性骨折、皮肤瘙痒、肌病、神经病变、软组织异位钙化、心源性死亡及全因死亡增加等风险<sup>[10]</sup>。

## 透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的治疗

文献报道维持性血液透析患者SHPT患病率达27%~41%,而10年以上的患者患病率高达100%<sup>[11,12]</sup>,

\*基金项目:武汉市卫健委科研项目(No:WX20C04)

\*通信作者:董骏武, E-mail: dongjunwu@126.com, 武汉市硚口区汉正街473号

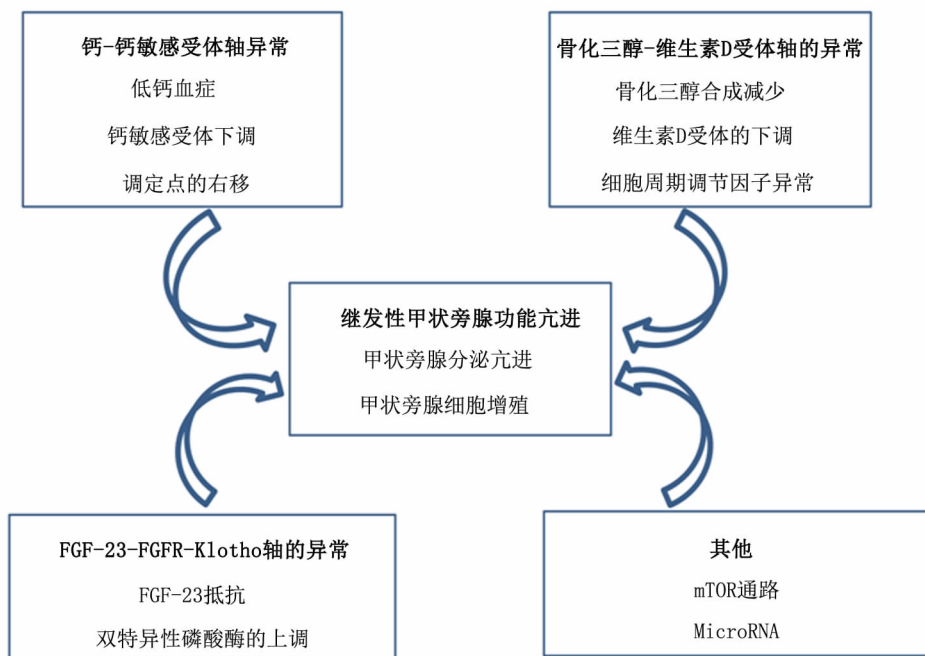


图1 SHPT发病的相关因素

长期高PTH不仅增加了患者的心源性 & 全因死亡风险,也明显降低了生存质量。SHPT的治疗目标为控制升高的PTH水平,维持血清钙、磷、碱性磷酸酶在合理区间,并减少相关并发症和病死率。PTH在循环血中有4种存在形式,我们通常检测的是全段PTH(iPTH),iPTH检测值受个体差异及检测方法影响较大。研究表明iPTH过高或过低均会增加骨折、血管钙化及全因死亡等风险<sup>[13-16]</sup>。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南建议控制iPTH的基本靶目标是在正常上限的2~9倍也即130~600 pg/mL,理想目标是150~300 pg/mL;超出靶目标或即使在靶目标内,但出现明显波动也应开始启动治疗<sup>[17]</sup>。当前关于透析患者iPTH靶目标值仍然比较宽泛,更精准的目标值有待进一步的探索。目前针对血液透析患者,SHPT的治疗主要包括:限磷饮食、合理的透析处方、药物以及甲状旁腺切除术。

合理的透析模式对SHPT的控制非常重要。SHPT透析治疗的主要目标是纠正钙磷紊乱,从而纠正异常PTH水平。因此,不同病情患者存在“个体化”透析处方。研究表明增加每周透析频次,减少单次透析时间(2 h内磷的清除率最高,之后开始反弹)可提高磷的清除率<sup>[18,19]</sup>。还有研究发现相比普通血液透析(hemodialysis, HD)或高通量HD模式,后稀释血液透析滤过(hemodiafiltration, HDF)模

式对血磷的清除更具优势<sup>[20,21]</sup>,由于后稀释HDF模式对血管通路和血流量要求较高,并非所有患者均适合,需要对患者的自身条件进行综合评估。此外,有认为透析液钙浓度亦可影响PTH的水平。一项对425例维持性血液透析患者长达2年的随访研究发现,低钙透析液组患者(212例,钙浓度1.25 mmol/L)相比高钙透析液组(213例,1.75 mmol/L),低钙血症、高磷血症、及高PTH和碱性磷酸酶发生率明显增加;但冠状动脉钙化的进展及低骨转运的患病率显著下降<sup>[22]</sup>。也有研究显示1.25 mmol/L的钙浓度相比1.5 mmol/L的钙浓度更容易使患者钙磷达标<sup>[23]</sup>,但过低钙透析液可增加透析中血液动力学的不稳定和刺激PTH分泌的风险。透析液最适钙浓度目前仍存在争议,通常建议1.25~1.5 mmol/L。

限磷饮食治疗SHPT是通过多种途径来实现的。首先,与高磷血症的促有丝分裂作用相反,低磷饮食似乎抵消了尿毒症诱导的增殖信号,从而阻止了甲状旁腺细胞的复制和腺体的增大<sup>[24]</sup>。此外,低磷饮食还可抑制甲状旁腺分泌转化生长因子 $\alpha$ (transforming growth factor  $\alpha$ , TGF- $\alpha$ ),进而抑制甲状旁腺增生<sup>[25]</sup>。需要强调的是不同食物来源磷酸盐的生物利用度不同,食品添加剂可能是磷酸盐的高来源,用不含添加剂的食品代替含磷酸盐的添加剂食品可以降低血清磷而不影响营养状况,因此与进食高度加工的食品相比,建议食用野生的、天然的或

未加工/最少加工的食品<sup>[17]</sup>。

一般认为当充分的透析和严格的饮食调整后,依然无法纠正 SHPT,这时候就需要开始使用药物治疗。2017年 KDIGO 指南强调了钙、磷、PTH 三者联动管理的概念,力求三者的整体达标,这是因为研究发现:无论是1项或2项达标相比3项同时达标的患者全因死亡风险均显著增加<sup>[26]</sup>。可供选择的治疗药物包括磷结合剂、维生素 D 受体激活剂(vitamin D receptor activators, VDRA)以及拟钙剂。

高磷酸盐不仅与患者的死亡率显著相关,还通过直接机制[抑制 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的产生]和间接机制(降低血钙水平)诱导 SHPT<sup>[27]</sup>,因此血清磷的适当控制是治疗高甲状旁腺激素的基础。高磷血症的治疗目前仍然遵循的是“3D”原则,也即“充分透析,限制饮食中磷的摄入以及降磷药物的使用”。所有降磷药物均是通过与磷结合增加胃肠道的吸收,它可分为含钙的磷结合剂和不含钙的磷结合剂两类,各种常见降磷药物特点见表 1<sup>[28]</sup>。对降磷药物的选择我们需要认识以下两点:首先含钙磷结合剂具有最佳的成本效益,但是它会增加高钙血症和血管钙化的风险<sup>[29]</sup>;而长期使用不含钙的磷结合剂既增加了医疗负担,也易在体内蓄积,引起消化道反应、神经毒性、血液系统疾病及骨毒性等。其次,许多高磷血症的患者使用单一降磷药物往往难以达到靶目标值,需要多药物联合,这既增加了患者的经济负担也降低了服药依从性,因此个体化治疗很关键。

随着肾功能的下降,肾脏合成的骨化三醇减少,血清骨化三醇浓度减低。此外 FGF-23 从 CKD 早期开始升高,FGF-23 的增加抑制骨化三醇的产生。VDRA(如骨化三醇、阿法骨化醇等)治疗 SHPT 的机制在于直接作用于甲状旁腺 VDR 抑制甲状旁腺

mRNA 合成,还可动员骨钙入血,升高血钙从而减少 PTH 的产生。临床实践中发现 VDRA 增加了肠道黏膜对钙磷的吸收,导致高磷、高钙血症及血管钙化的风险显著增加<sup>[30]</sup>。而选择性的 VDRA(如帕立骨化醇等)与非选择性的骨化三醇等 VDRA 相比,降低 PTH 疗效相近,对肠道黏膜吸收钙的影响更温和<sup>[31]</sup>,但仍具有高钙血症的风险,在使用中需要定期监测钙、磷及维生素 D。需要指出的是,维生素 D 具有双相心血管“剂量-反应”曲线关系,血管钙化的倾向不仅来自维生素 D 过量,也来自维生素 D 缺乏<sup>[32]</sup>。由于甲状旁腺 VDR 的表达随着甲状旁腺细胞从弥漫性增生到结节性增生而降低,因此,VDRA 在严重 SHPT 中的作用有限<sup>[33]</sup>。

拟钙剂治疗 SHPT 的机制在于它以变构方式直接作用于甲状旁腺细胞的 CaSR,增加其敏感性并模拟高钙环境,对甲状旁腺激素分泌和甲状旁腺细胞增殖产生强烈的抑制作用<sup>[34]</sup>。与维生素 D 类似物不同的是拟钙剂不会增加肠道对钙磷的吸收,同时活化的 CaSR 还能促进钙离子转移至骨内,不仅降低 PTH 还能降低血钙及血磷水平。低钙血症是拟钙剂比较常见但易于管理的并发症。目前治疗 SHPT 的拟钙剂有:西那卡塞(cinacalcet)、依替卡列肽(etelcalcetide)和伊万卡塞(evocalcet),各自特点见表 2<sup>[8]</sup>。研究显示 cinacalcet 联合低剂量 VDRA 更有利于血清钙、磷和 PTH 的整体达标和临床症状的改善<sup>[35,36]</sup>。即使对于甲状旁腺增生明显的患者,cinacalcet 治疗也是有效的,它可使甲状旁腺腺体体积缩小<sup>[37]</sup>,但是对患者长期骨折的发生率和生存率目前仍不清楚。在拟钙剂问世以前,有研究显示 10 年以上的透析龄患者中接受甲状旁腺手术者约为 10%,20 年以上透析龄的患者升至 30%<sup>[38]</sup>。拟钙

表 1 常用磷结合剂药物种类及特点

药物种类	体内蓄积	服药片剂	费用	优点	缺点
含钙磷结合剂					
碳酸钙	钙(卅)	多	低	有效,易获得	高钙血症、钙超载、PTH 抑制、无动力性骨病、膀胱外钙化的风险
醋酸钙	钙(++)	多	低	有效,易获得	高钙血症、钙超载、PTH 抑制、无动力性骨病、膀胱外钙化的风险
不含钙的磷结合剂					
氢氧化铝	铝(++)	少	低	有效	骨、血液和神经毒性
司维拉姆	-	多	高	有效,有利于脂质再分布和减轻血管钙化	价格昂贵、消化道反应
碳酸镧	镧(+)	少	高	有效	价格昂贵、骨量的蓄积、消化道反应
三氧化铁	-	少	高	胃肠道 pH 环境中磷结合力较高	胃肠道耐受性

表2 拟钙剂种类及药代动力学特点

代谢特点	Cinacalcet	Etelcalcetide	Evocalcet
结合位点	跨膜	胞外	跨膜
半衰期	30~40 h	15.6 days	20~33 h
PTH最大下降时间	4~12 h	0.5~24 h	4~12 h
钙离子最大下降时间	8~12 h	8 h~8 days	12~24 h
代谢器官	肝脏	-	肝脏
药物相互作用的风险	高	低	低
透析清除	0	接近60%	0
CaSR活化浓度	$5.1 \times 10^{-8} \text{ M}$	$5.3 \times 10^{-7} \text{ M}$	$6.7 \times 10^{-8} \sim 1.6 \times 10^{-7} \text{ M}$

注:mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

剂进入临床使用后,甲状旁腺切除术的患者逐渐降低<sup>[39]</sup>。由于经济负担等原因,在中国使用 cinacalcet 的透析患者仅占1%<sup>[40]</sup>。

随着病情的迁延,结节增生性甲状旁腺细胞表面的 CaSR、VDR 密度进一步下降,形成维生素 D 抵抗,导致难治性 SHPT<sup>[41]</sup>。当前对严重或难治性 SHPT 尚无确切定义,对这部分患者,甲状旁腺切除术通常是最后的选择。我们可以通过超声测量甲状旁腺腺体体积来筛查对药物有潜在抵抗的患者,即应考虑手术治疗,它们包括:实性结节性增生;腺体体积大于 500 mm<sup>3</sup> 或最大直径 1cm<sup>[42]</sup>。甲状旁腺切除方式包括甲状旁腺次全切除术、全甲状旁腺切除术,甲状旁腺全切除+自体移植术,对于存在胸腺内异位的甲状旁腺可采取胸腺切除术。研究显示无论采取何种方式,均能有效降低 PTH 水平并使血钙、血磷更易达标<sup>[43,44]</sup>。近年来兴起的微波消融和射频消融等微创疗法在治疗 SHPT 实践中也取得了良好的疗效<sup>[45~47]</sup>。无论采取哪种手术方式都会出现不同程度不同类型的并发症。在血液透析患者中,哪种手术方式最适合于 SHPT 并无明确标准,主要取决于就诊的医疗条件和手术医生的偏好和经验<sup>[48]</sup>。

需要指出的是甲状旁腺切除术对于那些严重 SHPT 患者可能是有益的,但是确定哪些患者的益处可能大于风险仍有待探索,目前甲状旁腺切除术的获益证据均是来自观察性研究,不能证明因果关系<sup>[49]</sup>。

#### 参考文献

- Ahmadmehrab S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease[J]. Semin Dial, 2018, 31(3):258-267.
- Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, et al. The current and future landscape of dialysis[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(10):573-585.
- Kraus MA, Fluck RJ, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis and health-related quality of life[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(5S1):S33-S42.

- El-Kholy M, Ibrahim ES, Elshahat OI, et al. Impact of subtotal parathyroidectomy on clinical parameters and quality of life in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Endocrinol Metab, 2019, 34(4):367.
- 第一章 定义与基本概念[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(z1):1-3.
- Williams, Mark E. Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm[J]. Semin Nephrol, 2009, 29(2):97-104.
- Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid cell proliferation in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4332.
- Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment [J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(4):309-318.
- Tanaka M, Komaba H, Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients [J]. Ther Apher Dial, 2021, 22(3):242-245.
- Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials [J]. JAMA, 2017, 317(2):146.
- Chiroli S, Mattin C, Belozeroff V, et al. Impact of mineral and bone disorder on healthcare resource use and associated costs in the European Fresenius medical care dialysis population: a retrospective cohort study [J]. BMC Nephrol, 2012, 29(13):140.
- Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(9):2513-2520.
- Li C, Chen XM, Li Y, et al. Factors and outcome of renal osteodystrophy-associated initial fragility fracture in end-stage renal disease patients [J]. Kidney Dis (Basel), 2019, 5(2):118-125.
- Messa P, Macúrio F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1):36-45.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium phosphorus and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3):519-530.
- Lee SA, Lee MJ, Ryu GW, et al. Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(9):2717-2726.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for

- the diagnosis evaluation prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Supplements*, 2017, 7(1): 1-59.
- 18 Eloit S, Biesen WV, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(6): 765.
  - 19 Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(9): 2778-2788.
  - 20 Lornoy W, Meester JD, Beaus I, et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients [J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(1): 47-53.
  - 21 Penne EL, Van NC, Van MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(1): 77-87.
  - 22 Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2475-2486.
  - 23 Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(5): 427-437.
  - 24 Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM. The basal rate of cell proliferation in normal human parathyroid tissue: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism [J]. *Clin Endocrinol*, 1997, 46(3): 343-349.
  - 25 Cozzolino M, Yan L, Finch J, et al. p21 WAF1 and TGF- $\alpha$  mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(6): 2109-2117.
  - 26 Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1423-1429.
  - 27 Cozzolino M, Galassi A, Pasho S, et al. Preventive measures and New pharmacological approaches of calcium and phosphate disorders [J]. *Contrib Nephrol*, 2008, 161: 234.
  - 28 Alfieri C, Regalia A, Zanoni F, et al. The importance of adherence in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. *Blood Purif*, 2019, 47(1-3): 37-44.
  - 29 Tsai PH, Chung CH, Chien WC, et al. Effects of calcium-containing phosphate binders on cardiovascular events and mortality in predialysis CKD stage 5 patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241435.
  - 30 Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(11): 2857-2867.
  - 31 Tadao A, Masashi S, Takashi A, et al. Long-term effect of 1, 25-dihydroxy-22-oxavitamin D (3) on secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. One-year administration study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002(suppl\_10): 28-36.
  - 32 Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification [J]. *Lipidology*, 2007, 18(1): 41-46.
  - 33 Tokumoto, Masanori, Tsuruya, et al. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4): 1196-1207.
  - 34 Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, et al. Clinical and practical use of calcimimetics in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(1): 161-174.
  - 35 Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the A-CHIEVE study results. [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6): 1718-1725.
  - 36 Fang Y, Xing C, Chang W, et al. Effect of cinacalcet combined with low-dose calcitriol on clinical outcome and bone metabolism in patients with severe secondary hyperparathyroidism [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2017, 42(10): 1169-1173.
  - 37 Okuno S, Inaba M, Ishimura E, et al. Effects of long-term cinacalcet administration on parathyroid gland in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Nephron*, 2019, 142(2): 106-113.
  - 38 Maeda K. An overview of dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 1997) [J]. *J Jpn Soc Dial Ther*, 1999, 32(1): 1-17.
  - 39 Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: The DOPPS Study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(1): 98-109.
  - 40 Cozzolino M, Shilov E, Li Z, et al. Pattern of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 2748-2762.
  - 41 Lee HJ, Seo UH, Kim WY, et al. Calcium-sensing receptor and apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(1): 97-105.
  - 42 Tominaga Y. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan [J]. *NDT Plus*, 2008, 1(suppl 3): iii35-iii38.
  - 43 王海峰, 张凌, 姚力, 等. 三种不同甲状旁腺切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进 425 例疗效比较 [J]. *中国血液净化*, 2016, 15(9): 455-458.
  - 44 Schneider R, Slater EP, Karakas E, et al. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism [J]. *World J Surg*, 2012, 36(2): 318-326.
  - 45 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.
  - 46 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.
  - 47 曾福强, 瞿国萍, 邹斌, 等. 超声引导下射频消融治疗继发性甲状旁腺功能亢进对血清 PTH、血钙、磷浓度的影响 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(1): 39-42.
  - 48 Tominaga Y. Surgical management of secondary and tertiary hyperparathyroidism [M]. United States of America: Saunders, 3<sup>rd</sup> ed. 2021: 564-575.
  - 49 Eidman KE, Wetmore JB. The role of parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(6): 516.