

[文章编号] 1674-8115(2011)07-1041-06

· 综述 ·

甲状旁腺肿瘤及增生的临床病理学研究进展

胡 娜，金晓龙

(上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科，上海 200025)

[摘要] 组织病理学检查能确定甲状旁腺亢进症的病理类型，是鉴别甲状旁腺增生、甲状旁腺肿瘤和甲状旁腺癌的经典方法。近年来，甲状旁腺肿瘤及增生的免疫组织化学标记、分子病理学研究进展迅速，研究包括 Cyclin D1, MEN1, HRPT2 和 CaSR 基因与蛋白。临床影像学技术的发展使甲状旁腺疾病的术前诊断更为准确，术中测定的甲状旁腺激素水平可作为评估手术疗效的指标。

[关键词] 甲状旁腺功能亢进；甲状旁腺肿瘤；甲状旁腺增生；病理学

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.07.038

[中国分类号] R736.2

[文献标志码] A

Research progress of clinicopathology of parathyroid tumors and hyperplasia

HU Na, JIN Xiao-long

(Department of Pathology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Histopathological examination can determine the pathological types of hyperparathyroidism, which is a classical method to differentiate among parathyroid hyperplasia, parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma. In recent years, there has been rapid progress in research of immunohistochemical labelling and molecular pathology of parathyroid tumors and hyperplasia, including Cyclin D1, MEN1, HRPT2 and CaSR gene and protein. The development of clinical imaging techniques makes the preoperative diagnosis of parathyroid diseases more accurate, and the parathyroid hormone levels measured during operation may serve as parameters for evaluation of surgical outcomes.

[Key words] hyperparathyroidism; parathyroid tumor; parathyroid hyperplasia; pathology

甲状旁腺功能亢进以甲状旁腺细胞增生和甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 产生和分泌增加为特征。甲状旁腺疾病非常少见，以前的研究不多。近年来，随着影像诊断技术的进步和分子病理学研究的深入，文献报道有所增加。本文就近年来对甲状旁腺肿瘤及增生的组织病理学、肿瘤相关致病基因及手术中评估疗效等方面的研究进展进行归纳和总结。

1 甲状旁腺功能亢进的临床类型

甲状旁腺功能亢进的临床类型包括原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, P-HPT)、继发性甲状旁腺功能亢进和特发性甲状旁腺功能亢进 3 种类型。

1.1 P-HPT

P-HPT 最常见病理类型为腺瘤 (单腺体疾病)，占 77%~91%；其次为甲状旁腺增生 (多腺体疾病)，

占 10%~21%；甲状旁腺癌最罕见，仅占 0.5%~5.2%；最近有双或多腺瘤的报道，占 1.9%~15%^[1]。甲状旁腺功能亢进时高水平的 PTH 通过加强肾脏和小肠对钙的重吸收，增加骨钙的动员，导致高钙血症和低磷血症；临床表现为骨质疏松症、纤维囊性骨炎、肾结石和肾钙质沉着症等症状。P-HPT 也与心血管系统的结构和功能性的疾病相关联。甲状旁腺腺瘤与癌的临床特点不同。如果同时存在骨骼和肾脏受累、颈部肿块、严重和难以控制的高钙危象应警惕甲状旁腺癌的可能^[2]。甲状旁腺癌女性发病率较高，男女之比为 1:3~4，而甲状旁腺癌的发生率无性别差别^[2]。P-HPT 发病率随年龄增长而上升，超过 70 岁人群的发病率 >5%。绝经后妇女的发病率约为 3%。

1.2 继发性甲状旁腺功能亢进

继发性甲状旁腺功能亢进发生于慢性肾脏疾病患者、低血钙症和 1,25(OH)₂D₃ 缺乏者及甲状旁腺

[作者简介] 胡 娜(1986—)，女，硕士生；电子信箱：hu5043039003@yahoo.com.cn。

[通信作者] 金晓龙，电子信箱：xjin8@yahoo.com。

代偿性功能亢进者。多数继发性甲状腺功能亢进病例表现为4个甲状腺的弥漫性增生,但也可呈小结节样增生。

1.3 特发性甲状腺功能亢进

特发性甲状腺功能亢进指不明原因的甲状腺功能亢进,病理学表现为多腺体增生。在长期的继发性甲状腺功能亢进基础上可产生自主性功能性结节。

2 甲状腺疾病的组织病理学特点

规范的甲状腺病理标本检查是正确诊断甲状腺疾病的基础。新鲜的甲状腺标本应去除腺体周围多余的脂肪组织,以准确获得病变腺体的质量,但又不能影响到评估手术切缘,测量应精确到毫米。标本应间隔2~3 mm切开,所有切面都应仔细检查。当观察到肿瘤中甲状腺的残留组织边缘时,穿越血管极的横切面特别有用。显微镜观察依照下列程序:①确认甲状腺组织。②评估这一腺体是否细胞增多。③低倍镜下的结构是弥漫分布、单个结节还是多个结节。④实质细胞类型、结构和核特征。⑤间质脂肪的分布和数量。⑥是否符合甲状腺癌的特征。⑦手术切缘根据需要可进行脂肪染色、电子显微镜观察和分子生物学检查。要与甲状腺鉴别的组织主要包括淋巴结、脂肪组织、甲状腺和异位胸腺。

2.1 正常甲状腺

90%的正常人有4个甲状腺,分上下和左右2对,分别由第4咽囊和第3咽囊发育而来。甲状腺组织总质量,女性平均为(142 ± 5.2)mg,男性平均为(120 ± 3.5)mg;若单个腺体质量>60 mg,则要考虑为异常。腺体表面有薄层结缔组织被膜,实质细胞排列成条索状或巢团状,分为主细胞和嗜酸性细胞,主细胞可有透明胞质(水样透明细胞)。

2.2 甲状腺增生

通常整个腺体内的主细胞呈弥漫性或结节性增生,病变累及多个腺体。大约50%的病例中增生的腺体呈对称性增大,其余为不对称性增大。腺体大和不对称增生时与肿瘤的鉴别单靠组织形态学很难鉴别。单个增大腺体的质量可在0.15 g以上,甚至超过10 g。弥漫性或结节性增生时间质脂肪细胞明显减少。在主细胞增生的病例中,75%为散发性,25%为遗传性^[3]。几乎所有的家族性甲状腺功能

亢进均为主细胞增生。水样透明细胞增生比较特殊,增生的腺体内有大小不等的囊腔,囊壁内衬单层水样透明细胞。

2.3 甲状腺腺瘤

甲状腺腺瘤是良性肿瘤,一般下甲状腺更易受累。肿瘤质量0.2~1.0 g,直径可<1 cm,也可>3 cm,大体为椭圆形或豆状的红棕色单个结节,质地比正常腺体硬,但比淋巴结或甲状腺组织软。显微镜下实质细胞以主细胞、嗜酸性细胞和移行嗜酸性细胞组成,常见有几种细胞混合组成。瘤细胞排列成巢状、囊状或片状,核通常比周围正常甲状腺细胞的核大,70%的病例可见到核分裂象,但无病理性核分裂。肿瘤的细胞核可出现异型性,而甲状腺增生时一般无核的异型性。肿瘤包膜外有一圈受压的甲状腺组织,但未见到受压的甲状腺组织并不能排除甲状腺腺瘤。

甲状腺腺瘤的组织学变异亚型包括嗜酸性腺瘤、脂肪腺瘤和水样透明细胞腺瘤等。不典型甲状腺腺瘤是指肿瘤具有某些甲状腺癌的特征,如宽大纤维间隔和细胞增殖活性增强,但缺乏明确的包膜和(或)血管浸润^[4]。

2.4 甲状腺癌

甲状腺癌是非常罕见的恶性肿瘤,确切病因不明,可能与放射线照射、遗传性疾病,如甲状腺功能亢进-鄂肿瘤综合征(hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)和家族性甲状腺功能亢进有关。有文献^[1]报道,甲状腺癌的5年生存率为50%~85%,10年生存率为35%~40%。

大多数甲状腺癌的诊断根据手术后石蜡切片确定,在手术前或手术中诊断甲状腺癌非常困难。尽可能避免单独依靠冰冻切片诊断甲状腺癌;但是,冰冻切片检查能向外科医师提供恶性肿瘤的可能性,以致在初次手术时能够整块切除病变组织,以获得最佳手术效果。含有癌组织的甲状腺腺体不被用于自体移植。甲状腺癌手术治愈率为50%,局部的复发率为33%~78%^[2]。甲状腺癌可转移至局部淋巴结,血行转移至肺、肝、骨和胸膜等部位。具有分泌功能的甲状腺癌常导致严重的高钙血症,引起严重的肾脏疾病、心律失常和胰腺炎等而导致死亡。一般甲状腺癌对放疗和化疗不敏感。

甲状腺癌大体为不规则形,质地坚硬,切面灰

白色。通常癌的体积比腺瘤要大,一般直径>3 cm,质量为2~10 g。癌的纤维包膜厚,并由宽大的纤维间隔分隔瘤体。显微镜下癌细胞比正常主细胞大,核通常为单一形态,核的多形性比腺瘤更多见。细胞核的异型性明显,染色质呈团块状,核仁大而明显,核分裂象常见,但仅根据核分裂象多少不能作为鉴别癌和腺瘤的唯一依据,因为甲状腺增生和腺瘤都可能出现核分裂象。如核分裂活跃(>1个核分裂/每10个高倍视野),提示需进一步仔细寻找甲状腺癌的其他特征,如局部钙化、囊性变、凝固坏死、包膜和血管的浸润等。

Castleman最先提出区分腺瘤和癌的组织学标准,其包括宽大的纤维小梁、核分裂数目、包膜和血管侵犯,但这些改变并非癌所特有。有研究^[4,5]指出,在腺瘤和增生的腺体中也可出现核分裂。Bondeson等^[6]的研究指出,20%的甲状腺癌并无宽大的纤维间隔和小梁状生长方式。有学者^[4,7]认为,最可靠的恶性特征是血管浸润、神经周围侵犯或直接侵犯邻近软组织。确凿的包膜侵犯也高度提示为甲状腺癌。

对异常甲状腺组织一般不建议进行细针穿刺,尤其当临床怀疑为恶性肿瘤时,因穿刺可能导致组织退行性改变和存在癌细胞通过细针穿刺道播散的危险。

3 甲状腺肿瘤研究进展

3.1 克隆性研究

最初认为甲状腺肿瘤是多克隆起源,运用X染色体活性分析和DNA多态性评估可证明甲状腺肿瘤为单克隆性,而弥漫性增生趋向于多克隆性。但是在多结节性增生中的某一结节可以为单克隆性。甲状腺癌通常为单克隆性增生^[8],进一步研究证实多克隆性增生性病变可发展为单克隆性增生。在甲状腺增生中,克隆性分析与组织学诊断之间没有一个直接的联系^[9]。高达30%~40%的甲状腺增生被证实为单克隆性,因此,细胞的单克隆并不意味着肿瘤。

3.2 免疫组织化学标记物

用PTH、嗜铬素A和突触素免疫组织化学标记甲状腺细胞和肿瘤为阳性表达,但是不表达甲状腺球蛋白(thyroglobulin,TG)、降血钙素和甲状腺转录因子1。同时选择PTH、TG等标记物进行免疫组

织化学染色有助于鉴别甲状腺、甲状腺以及位于该解剖位置的其他肿瘤。

细胞周期标记物Ki-67是目前公认的肿瘤细胞增殖的特异性指标,许多恶性肿瘤存在Ki-67过表达。Ki-67决定细胞通过G₁→S调定点,调控细胞周期。有研究^[1,7]表明,甲状腺肿瘤的Ki-67指数>5%则恶性和复发的风险增加。MIB-1是一种抗Ki-67抗原的单克隆抗体,P27低表达和MIB-1指数高有助于区分甲状腺腺瘤与癌^[10]。

3.3 癌基因和相关蛋白的研究新进展

3.3.1 Cyclin D1 和 D1 蛋白 有20%~40%的甲状腺腺瘤中存在Cyclin D1原癌基因的过表达^[11]。Cyclin D1基因定位于染色体11q13,编码1个由295个氨基酸残基组成的蛋白产物,简称D1,D1相对分子质量约35 000。Cyclin D1基因异常主要表现为基因扩增、重排、染色体倒置和易位。11号染色体的倒置使PTH基因调控序列组织特异性增强子插入Cyclin D1基因之前,引起Cyclin D1基因和D1蛋白过表达;D1蛋白与CDK4、CDK6结合后,使pRb磷酸化和失活,促进细胞增殖周期从G₁→S转变^[12]。甲状腺腺瘤存在wnt/β信号转导的异常活跃,引起Cyclin D1过表达^[13]。另外,Corbetta等^[14]研究认为,甲状腺肿瘤中Cyclin D1的表达是由生长因子和钙敏感受器(calciun sensing receptor,CaSR)激发的。Vasef等^[15]通过免疫组织化学研究发现,91%的甲状腺癌、39%的甲状腺腺瘤和61%的甲状腺增生中有Cyclin D1的过表达。Cyclin D1在鉴别诊断甲状腺增生与肿瘤、肿瘤的良性与恶性以及对预后的意义还有待进一步研究。

3.3.2 多发性内分泌腺瘤病1型基因和Menin蛋白

多发性内分泌腺瘤病1型(multiple endocrine neoplasia 1,MEN1)基因位于11q13,编码肿瘤抑制物Menin蛋白。MEN1基因突变引起Menin蛋白的失活,在甲状腺肿瘤的发生中起重要作用。散发性甲状腺腺瘤25%~40%存在MEN1基因附近的杂合性丢失,其中约50%同时存在MEN1基因的体细胞纯合子突变^[11]。94%的MEN1综合征病例表现MEN1基因遗传相关的变异^[16]。在非家族性甲状腺增生中也发现有MEN1基因变异。Menin蛋白的相对分子质量为67 000,广泛表达于细胞核,在细胞质和端粒中也可检测到。Menin蛋白与其他蛋白相互作用,参与蛋白质翻译、DNA修复以及作为细胞骨

架相关蛋白等。Menin 通过一条组蛋白乙酰转氨酶途径抑制 JunD 介导的转录^[17]。有研究^[18]发现,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 Menin 蛋白在肿瘤的表达存在显著性相关,在 TGF- β 信号传递途径中,Smad3 与 Menin 蛋白相关联。Menin 失活使 TGF- β 信号途径受阻,可导致甲状腺旁腺肿瘤。另外,核因子 $\kappa\beta$ (nuclear factor- $\kappa\beta$, NF- $\kappa\beta$) 与 Menin 相互作用,也参与甲状腺旁腺肿瘤的发生。尽管与 Menin 相关的蛋白作用机制不同,但大多数为核蛋白,参与翻译的调控信号通路。

3.3.3 HRPT2 和 parafibromin 蛋白 HRPT2 为一抑癌基因,有 17 个外显子,编码含 531 个氨基酸的肿瘤抑制产物 parafibromin。HRPT2 基因在 2000 年由 Carpten 对 HPT-JT 家系分析中最先确认。2003 年,Howell 率先报道 HRPT2 基因在散发性甲状腺旁腺癌中的致病作用。此后,有研究^[19]证明,在 15 例散发性甲状腺旁腺癌患者中有 10 例存在 HRPT2 变异。Cetani 等^[20]也报道,在 11 例甲状腺癌中有 9 例存在 HRPT2 变异。HRPT2 变异与甲状腺旁腺癌密切相关,提示这一分子事件可能存在于大部分散发性甲状腺旁腺癌的致病基因中。HPT-JT 是与甲状腺旁腺癌相关的遗传综合征。HPT-JT 中甲状腺是最易受累的器官,甲状腺癌的发生率高达 10%~15%。其他特征包括领骨骨化性纤维瘤、实性或囊性肾脏肿瘤。大部分 HPT-JT 患者有 HRPT2 基因的双侧等位基因的变异和失活^[21]。有些甲状腺旁腺癌患者的 HPT-JT 异常可以是隐匿性的,因此,对所有甲状腺旁腺癌患者都应进行领骨和肾脏的影像学检查,以及一系列基因检测,如果确诊 HPT-JT 综合征,其家庭成员应进行遗传学筛查。HRPT2 基因的失活变异导致 parafibromin 的缺失或失活。免疫组织化学方法可检测出 parafibromin 的缺失。Parafibromin 是 CDC73 的同源物,同源性达 54%。CDC73 参与组成 RNA 聚合酶 II/paf1 复合物。目前推测 parafibromin 可能参与转录调控、组蛋白修饰和细胞增殖,其抑制肿瘤形成的机制尚不明确^[22,23]。对 parafibromin 作为肿瘤抑制蛋白的研究起源于对有 HRPT2 变异携带者的甲状腺旁腺肿瘤研究。在 HEK-293 和 NIH373 细胞中,野生型 parafibromin 短暂过表达,而不是 L64P 变异体高表达。L64P 通过阻断 Cyclin D1 表达抑制细胞增殖。在甲状腺旁腺癌中存在 parafibromin 低表达或失去功能^[24]。HRPT2 的变异很少出现在散发性良性甲状

旁腺肿瘤中,在 167 例良性疾病中的变异率仅为 1.8%,甚至低于 1/120(排除囊性病变后)^[25]。

3.3.4 钙敏感受体 CaSR CaSR 是甲状腺功能的主要调节者,它为跨膜 G 偶联蛋白细胞内受体,影响细胞内的肌醇磷酸化水平,识别周围的钙浓度,调节 PTH 分泌。Calcimimetics 是 CaSR 的激动剂,不仅可以刺激 CaSR 的生成,也可以增加 CaSR 和钙离子相互作用,从而降低 PTH 的分泌和血钙,同时还能刺激降钙素分泌。Cinacalcet 作为第 2 代 Calcimimetics,被美国食品药品管理局批准用于治疗继发性甲状腺功能亢进^[26]。其他与甲状腺旁腺肿瘤相关的基因分子研究还包括 Rb、P53、BRCA2、VDR、PTEN、HRAS 和 Galectin-3 等。但目前没有明确的证据支持这些基因在甲状腺旁腺肿瘤中起主要作用。联合运用几种标志物或几种诊断方法可用于良性与恶性肿瘤的鉴别。

3.3.5 遗传性甲状腺旁腺肿瘤基因研究 大部分 P-HPT 是散发性,仅 5% 的病例为常染色体显性遗传。大多数家族性甲状腺功能亢进为 MEN1 和多发性内分泌腺瘤病 2A 型 (multiple endocrine neoplasia 2A, MEN2A) 患者,少数为 HPT-JT。其他家族性甲状腺功能亢进包括家族性低尿钙性高钙血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH)、新生儿严重甲状腺功能亢进 (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT) 和孤立性家族性甲状腺功能亢进 (familial isolated hyperparathyroidism, FIHPT)^[27]。各型家族性甲状腺亢进的遗传特性、相关基因和临床表现均不相同。MEN1 与位于 11q13 的 MEN1 基因失活突变有关,是常染色体显性遗传病,甲状腺表现为增生或多发性腺瘤。MEN2A 相关致病基因为 RET(10q11.2),最常见的变异与密码子 634 有关,20%~30% 的 MEN2A 患者甲状腺表现为增生。FHH 是常染色体显性遗传病,与位于 3q13.3-q21 的 CaSR 基因杂合失活突变有关。NSHPT 为常染色体隐性遗传病,由 CaSR 基因纯合失活突变所致,这种原发性甲状腺增生多发生在出生时或 6 个月内的婴儿。FIHPT 致病基因尚不明确,推测与 MEN1 和 CaSR 有关,甲状腺以多腺体的主细胞增生为病理特征。

3.3.6 比较基因组杂交研究 比较基因组杂交 (comparative genomic hybridization, CGH) 研究^[28]揭示,11q 的缺失是甲状腺旁腺肿瘤和增生中最常见的异

常。此外, 腺瘤中还常见 1p、6q、9p、11p、13q 和 15q 的缺失及 7、16p、19p 基因的获得。超过 40% 的甲状腺癌可见 1p 和 13q 的缺失, 基因获得区域包括 19p、Xcq13、9q33、1q31-q32 和 16p。Kytola 等^[29]指出, 1p、4q、13q 缺失和 1q、9q、16p、19p 和 Xq 的获得在癌中比腺瘤中明显常见。令人感兴趣的是, 腺瘤中最常见的染色体异常 11q13 的缺失在癌中却没有发现。从 HRPT2 变异分后, 腺瘤和癌的基因途径变得相当不同, 提示不存在从腺瘤发展成癌的过程, 癌并不是来源于腺瘤。这些基因的途径不是相互排斥, 而是相互关联的。HRPT2 变异引起 parafibromin 低表达与调节 Cyclin D1 的表达有关^[11,24]; 1q 和 11q 的共同缺失可见于部分的甲状腺癌, 提示 HRPT2 和 MEN1 基因变异可能共同促使癌的发生^[30]。要注意不同的临床表现可有相同的基因异常, 如 MEN1 变异也可见于一些散发性腺瘤和大部分 MEN1 病例中。

4 P-HPT 的影像学检查和手术治疗

在过去的几年中, 核医学、B 超和术中测定甲状腺激素 (intraoperative parathyroid hormone assay, IOPTH) 使散发性甲状腺功能亢进患者的评估和治疗发生了戏剧性改变。锝标记的甲氧基异丁基异腈 (^{99m}Tc-sestamibi scan, ^{99m}Tc-MIBI) 可以单独使用 (单示踪), 也可以与另一种同位素联合使用 (双示踪)。利用图像删减技术提示异常腺体的解剖位置。MIBI 扫描对单个甲状腺疾病、大腺体、结节性腺体和相对高增殖率的腺体判断更为准确。B 超常与 MIBI 联合用于术前甲状腺定位, 其对散发性甲状腺功能亢进患者的敏感度为 80% 左右^[31]。手术中也可采用 B 超定位。Irvin 等^[32]1991 年关于 IOPTH 的运用使即时证实手术成功成为可能。根据手术前的定位, 切除肿瘤后 5~10 min 抽血测 PTH, 若其值下降至术前最高值的 50% 以下则表明手术成功, 即表示所有异常的甲状腺组织已被切除, 而不需双侧探查 4 个腺体。最初 IOPTH 随微创手术而流行, 但最近因费用高且不能完全避免手术失败的可能性而使其作用受到争议^[33,34]。由于单个腺体病变造成的 P-HPT 所占比例高, 因此单侧手术及微创手术直接进行甲状腺腺瘤切除术已成为一种趋势; 与传统的双侧手术方式相比, 其长期疗效还有待进一步研究。根治性切除肿瘤是治疗甲状腺癌的关键, 初

次手术时将肿瘤组织完整切除, 可以减少局部复发, 延长患者生存时间。家族性甲状腺功能亢进的病例需要完整的颈部探查和颈部胸腺切除, 术后仍需要病理医师和临床医师的紧密合作, 进一步评估和随访。

[参考文献]

- [1] Johnson SJ. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease [J]. Histopathology, 2010, 56(7): 835~851.
- [2] Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma [J]. Clin Oncol, 2010, 22(6): 498~507.
- [3] Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special management [J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(Suppl 2): N37~N43.
- [4] DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview [J]. Adv Anat Pathol, 2005, 12(2): 53~61.
- [5] Snover DC, Foucar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease [J]. Am J Clin Pathol, 1981, 75(3): 345~347.
- [6] Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 1993, 17(8): 820~829.
- [7] Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis [J]. Hum Pathol, 2003, 34(1): 54~64.
- [8] Grimelius L, Johansson H. Pathology of parathyroid tumors [J]. Semin Surg Oncol, 1997, 13(2): 142~154.
- [9] Sanjuan X, Bryant BR, Sobel ME, et al. Clonality analysis of benign parathyroid lesions by human androgen receptor (HUMARA) gene assay [J]. Endocr Pathol, 1998, 9(1): 293~300.
- [10] DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangrav S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective [J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(8): 1251~1262.
- [11] Westin G, Bjorklund P, Akerstrom G. Molecular genetics of parathyroid disease [J]. World J Surg, 2009, 33(11): 2224~2233.
- [12] Tashiro E, Tsuchiya A, Imoto M. Functions of cyclin D1 as an oncogene and regulation of cyclin D1 expression [J]. Cancer Sci, 2007, 98(5): 629~635.
- [13] Bjorklund P, Akerstrom G, Westin G. Accumulation of nonphosphorylated beta-catenin and c-myc in primary and uremic secondary hyperparathyroid tumours [J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 338~344.
- [14] Corbetta S, Eller-Vainicher C, Vicentini L, et al. Modulation of cyclin D1 expression in human tumoral parathyroid cells: effects of growth factors and calcium sensing receptor activation [J]. Cancer Lett, 2007, 255(1): 34~41.
- [15] Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, et al. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study [J]. Mod Pathol, 1999, 12(4): 412~

416.

- [16] Tham E, Grandell U, Lindgren E, et al. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases [J]. *Glin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3389–3395.
- [17] Dreijerink KM, Hoppener JW, Timmers HM, et al. Mechanisms of disease: multiple endocrine neoplasia type 1: relation to chromatin modifications and transcription regulation[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(10): 562–570.
- [18] Hendy GN, Kaji H, Sowa H, et al. Menin and TGF-beta superfamily member signaling via the smad pathway in pituitary, parathyroid and osteoblast[J]. *Horm Metab Res*, 2005, 37(6): 375–379.
- [19] Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germline mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(18): 1722–1729.
- [20] Cetani F, Ambrogini E, Viacava P, et al. Should parafibromin staining replace HRPT2 gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? [J] *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(5): 547–554.
- [21] Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, et al. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(3): 295–307.
- [22] Yart A, Gstaiger M, Wirbelauer G, et al. The HRPT2 tumor suppressor gene product Parafibromin associates with human PAF1 and RNA polymerase II [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12): 5052–5060.
- [23] Rozenblatt-Rosen O, Hughes CM, Nannepaga SJ, et al. The Parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(2): 612–620.
- [24] Woodard GE, Lin L, Zheng JH, et al. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression [J]. *Oncogene*, 2005, 24 (7): 1272–1276.
- [25] Carpenter JD, Robbins CM, Villalba A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumors syndrome [J]. *Nat Genet*, 2002, 32(4): 676–680.
- [26] Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing Receptor (CaSR) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(3): 297–307.
- [27] Hunt JL. Molecular alterations in hereditary and sporadic thyroid and parathyroid diseases[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(1): 23–32.
- [28] Yi Y, Nowak NJ, Pacchia AL, et al. Chromosome 11 genomic changes in parathyroid adenoma and hyperplasia; array CGH, FISH, and tissue microarrays [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(8): 639–648.
- [29] Kytola S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(2): 579–586.
- [30] Haven CJ, Van Puijenbroek M, Tan MH, et al. Identification of MEN1 and HRPT2 somatic mutations in paraffin-embedded (sporadic) parathyroid carcinomas [J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 67(3): 370–376.
- [31] Judson BL, Shahar AR. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(11): 1813–1818.
- [32] Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction[J]. *Am J Surg*, 1991, 162(4): 299–302.
- [33] Barczynski M, Konturek A, Cichon S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(6): 878–885.
- [34] Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it “value-add” to decision-making [J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 203(1): 1–6.

[收稿日期] 2010-11-24

[本文编辑] 朱宝渊