

原发性甲状旁腺功能亢进的消化系统症状

朱佳杰, 倪旭, 陶夏平

背景资料
自上世纪70年代以来, 随着血清钙筛查的普及, 原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)的发病率不断提高, 现已成为继糖尿病和甲状腺功能亢进症之后的第三大内分泌系统疾病, 国内多数PHPT患者存在明显的临床症状。

朱佳杰, 倪旭, 陶夏平, 中国中医科学院广安门医院消化内科北京市 100053
朱佳杰, 倪旭, 北京中医药大学北京市 100029
朱佳杰, 主要从事消化系统疾病的临床研究。
作者贡献分布: 本文综述由朱佳杰与倪旭完成; 陶夏平审校。
通讯作者: 陶夏平, 副主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院消化内科. taoxiaping@163.com
电话: 010-88001031
收稿日期: 2014-05-02 修回日期: 2014-06-04
接受日期: 2014-06-19 在线出版日期: 2014-08-18

Digestive tract symptoms of primary hyperparathyroidism

Jia-Jie Zhu, Xu Ni, Xia-Ping Tao

Jia-Jie Zhu, Xu Ni, Xia-Ping Tao, Department of Gastroenterology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Jia-Jie Zhu, Xu Ni, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Correspondence to: Xia-Ping Tao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China. taoxiaping@163.com
Received: 2014-05-02 Revised: 2014-06-04
Accepted: 2014-06-19 Published online: 2014-08-18

Abstract

Due to the wide use of screening tests for serum calcium, the prevalence rate of primary hyperparathyroidism (PHPT) has become higher and higher lately. PHPT has become the third largest endocrine system disease after diabetes and hyperthyroidism. Most of the patients diagnosed with PHPT in China had obvious clinical manifestations. Acute pancreatitis (AP), peptic ulcer and chronic constipation were its main digestive tract symptoms, which result in hypercalcemia and high parathyroid hormone (PTH). These digestive tract symptoms will disappear with the cure of PHPT. PHPT has an obvious correlation with AP, peptic ulcer and chronic constipation. In order to reduce the misdiagnosis rate and get better clinical effect, clinicians should fully recognize its clinical characters to get a better understanding of this disease. To reduce mis-

diagnosis, screening of high-risk patients is also necessary. In this paper, by searching the literature, we summarize the digestive tract symptoms of PHPT and make relevant analysis and discussion.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hyperparathyroidism; Digestive tract

Zhu JJ, Ni X, Tao XP. Digestive tract symptoms of primary hyperparathyroidism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3430-3434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3430.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3430>

摘要

随着血清钙水平筛查的普及, 原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)的患病率不断升高, 已成为继糖尿病和甲状腺功能亢进症之后的第三大内分泌系统疾病, 且我国PHPT患者大多存在明显的临床表现。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)、消化性溃疡以及慢性便秘是其主要的消化系统症状, PHPT导致的高钙血症及高甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)被认为是主要原因。在PHPT确诊前, 消化系统症状常反复发作, 难以根治, 而当PHPT治愈后, 这些症状也随之消失。PHPT与AP、消化性溃疡以及慢性便秘等消化系统症状之间存在明显的相关性, 临床医生应加深对PHPT的认识, 了解其临床特点, 对高危人群进行积极的筛查, 以降低误诊率, 并进行有效的针对性治疗, 提高疗效。本文复习相关文献, 总结与PHPT相关的消化系统症状, 并结合临床、基础研究, 对其进行分析、讨论, 加深对PHPT的认识。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性甲状旁腺功能亢进; 消化系

核心提示: 原发性甲状旁腺功能亢进(primary

同行评议者
何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

hyperparathyroidism, PHPT)是继糖尿病和甲状腺功能亢进症之后的第三大内分泌系统疾病, 急性胰腺炎、消化性溃疡以及慢性便秘是其主要消化系统症状, 高钙血症及高甲状旁腺素是主要原因。反复发作的胰腺炎、顽固性溃疡和长期便秘的患者, 我们要仔细排查是否有PHPT的存在。

朱佳杰, 倪旭, 陶夏平. 原发性甲状旁腺功能亢进的消化系统症状. 世界华人消化杂志 2014; 22(23): 3430-3434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3430.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i23.3430>

0 引言

原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)是一种常见的内分泌疾病的, 是由甲状旁腺腺瘤、增生等导致的甲状旁腺激素及血清钙水平升高为主要生化特征的一系列临床症状综合征^[1]。

自上世纪70年代以来, 随着西方国家血清钙水平筛查的普及, PHPT的患病率不断升高, 每年大约有0.2%女性及0.05%男性患病^[2], 现已成为继糖尿病和甲状腺功能亢进症之后的第三大内分泌系统疾病。

国外资料显示约75%-80%的PHPT成人患者无症状, 但国内报道大多数PHPT患者存在较明显的临床表现^[3]。PHPT的临床表现主要有: 骨型、肾型、骨肾型和消化型。其中消化类型的发病率各家报道不一, 胡博等^[4]报道为15.2%, 吴红花等^[5]报道6%, 朱磊等^[6]报道14%的患者伴有消化性溃疡。PHPT的消化系统症状主要集中在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)、消化性溃疡和慢性便秘三方面。

1 PHPT与AP

有报道指出, PHPT与AP存在着密切的关系^[7]。自1957年Cope等^[8]首次报道了PHPT引发的AP后, 这两者之间的关系一直被质疑, 直到2006年才被接受^[9]。Jacob等^[10]报道, PHPT患者AP的发病率是正常人的28倍。PHPT导致的高钙血症被认为是其主要原因, 尤其是反复发作的胰腺炎^[11]。

通过实验研究, 发现PHPT患者高浓度钙离子能引起胰腺微胆管内钙盐沉积、结石, 进而导致阻塞引发胰腺炎^[12]。并且连续低剂量注入钙剂, 使血清钙浓度增加1倍, 可观察到AP的早期形态学变化。更进一步研究发现, 钙还可通过促

进胰蛋白酶原向胰蛋白酶转化的级联反应而触发胰腺炎^[13]。Frick等^[14]研究发现: (1)体外培养发现钙能剂量依赖型加速胰蛋白酶原转化成胰蛋白酶; (2)增加细胞外钙浓度可相应提高细胞内钙浓度; (3)广泛临床和实验证实, 高钙血症能诱发AP。基于以上理论建立模型: 胰腺腺泡体外孤立培养, 暴露于高钙环境下, 并测量胰蛋白酶原激活肽(trypsinogen activation peptide, TAP), 他是胰蛋白酶原的一个N端肽链, 活化后附着于胰蛋白酶上, 作为胰蛋白酶原的激活标志物。发现: TAP数量与钙浓度呈正相关, 且高钙刺激能增加胰腺腺泡淀粉酶的分泌。证实: 细胞内胰蛋白酶原激活的增加可能是高钙血症诱导AP的起始步骤。

除钙因素以外, 遗传危险因素也可能使PHPT患者发生AP。Felderbauer等^[15]研究发现PHPT合并胰腺炎患者与PHPT患者相比存在丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal-1型(serine protease inhibitor Kazal type 1, *SPINK-1*)基因及囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*)基因的变异($P<0.05$), 认为遗传变异在PHPT引发AP中具有一定作用。

然而Khoo等^[16]报道AP在PHPT患者和正常人群的发病率分别为1.5%和2.3%, 认为PHPT与AP之间并没有存在因果关系。对其研究进行分析, 发现Khoo选择研究范围是美国社区PHPT人群, 大多为无症状的轻度血钙升高患者, 其平均最大血清钙浓度 $10.8 \text{ mg/dL} \pm 0.5 \text{ mg/dL}$, 与在医院就诊的、有症状的、中重度血钙升高的PHPT患者存在明显差异。Shah等^[17]报道的153例有症状的印度PHPT患者中, 总体血清钙水平为 $11.5 \text{ mg/dL} \pm 1.6 \text{ mg/dL}$, 胰腺炎的发病率达18%, 且在成功的手术3 mo后, 85%的患者胃肠道症状消失, 证实PHPT与胰腺炎之间有着密切的关联。

西方国家只有约20%的PHPT患者有典型的症状^[5], 而我国大多数患者存在明显的临床表现, 邢小平^[3]报道的280例PHPT中只有8.1%为无症状性高钙血症, 而周建平等^[18]统计的780例PHPT中仅9例没有症状, 提示PHPT在不同种族中存在显著的差异, 故Shah的结论可能更适合我国。

AP是消化科危重症之一, 胆管结石是目前公认的引发AP主要病因之一, 而甲状旁腺激素的筛查在现阶段临床并不作为一项常规检查, 故可能存在一部分PHPT引发的AP被误诊为单纯的结石引发的AP。近些年, 随着诊疗技术的进

研发前沿
既往认为PHPT导致的高甲状旁腺素和高钙血症是引起消化系统症状的主要因素, 而Felderbauer等研究发现*SPINK-1*基因及*CFTR*基因的变异在PHPT引发急性胰腺炎中起着重要的作用, 提示遗传学研究可能是以后的重点。

相关报道
Jessica和Ragno均以绝经后女性PHPT患者作为研究对象, 对慢性便秘的发病情况进行研究并得相似的结论, 推测慢性便秘可能在绝经后的女性PHPT患者中更易发生。

创新盘点
本文综合国内外相关文献, 对不同学者的研究结果进行分析讨论, 总结了PHPT的消化系症状, 系统阐述了其具体机制, 并揭示其预后。

步以及我们对PHPT认识的加深, 临床报道PHPT引发的AP的病例越来越多。对于反复发作, 且伴有高钙血症的胰腺炎患者, 我们更应警惕是否有PHPT的存在。

2 PHPT与消化性溃疡

PHPT和消化性溃疡之间的关系早已被证明, 但确切的因果关系尚不清楚。在低基础胃酸排出量(basal acid output, BAO)动物模型中, 输入葡萄糖酸钙能在短时间内促进胃酸的分泌, 用维生素D及钙长期治疗可使BAO维持在正常水平, 而无需激素替代治疗。血清钙浓度对胃酸分泌存在调节作用: 当血钙低于7 mg/dL时, 胃酸分泌受到抑制; 而给正常人静脉注射钙剂, 能显著增加胃酸的分泌。钙促进突触释放乙酰胆碱, 直接通过迷走神经刺激胃壁细胞, 也可通过迷走神经介导胃泌素的释放, 从而增加胃酸的分泌^[19], 说明高钙能促进胃酸分泌。此外, Hebert等^[20]发现Ca²⁺受体在整个胃肠道均有表达, 具有调节胃酸分泌的功能, Reeder等^[21]也证实在高胃泌素血症中, 血钙浓度与胃酸分泌呈正相关。这些发现都提示PHPT导致的消化性溃疡可能与高钙血症有关。

Dent等^[22]发现, 很大一部分PHPT的患者存在异常升高的血浆胃泌素水平及BAO, 并且在成功的甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTx)后得到显著改善。这些变化伴随于外科手术后血清钙及PTH水平的下降。对18例PHPT患者行PTx, 术前术后平均血清钙浓度分别是11.4 mg/dL±0.2 mg/dL和8.7 mg/dL±0.1 mg/dL($P<0.001$), 平均血清胃泌素水平分别是122 pg/mL+39 pg/mL和45 pg/mL+12 pg/mL($P<0.01$), 其中有8例患者血清胃泌素超过正常上限, 其平均水平为250 pg/mL+66 pg/mL, 术后平均水平下降至66 pg/mL+24 pg/mL($P<0.01$)。对25例患者PTx术后, BAO从5.2 mmol HCl±1.0 mmol HCl下降至2.5 mmol HCl±0.5 mmol HCl。

基于以上证据, 我们推测PHPT合并的消化性溃疡与一般的消化性溃疡比较, 可能具有以下特点: (1)常有消化性溃疡的家族史; (2)常为严重的顽固性溃疡; (3)传统的饮食治疗及药物治疗无效或疗效甚微; (4)当溃疡患者有一个不寻常的恶心、呕吐的症状时(高钙血症导致), 强烈提示有PHPT的存在; (5)溃疡的症状出现可先于PHPT的其他合并症。进一步分析, 我们可以发现血清钙的改变是胃泌素及BAO变化的刺激因素,

降低血清钙水平, 从而减少胃泌素及胃酸分泌, 这正是大多数报道提出的治疗这类患者消化性溃疡的关键所在。

大部分患者在PHPT治愈后, 溃疡也愈合。所以对于所有消化性溃疡的患者, 都应注意有无PHPT的存在, 尤其是有溃疡家族史及反复发作的顽固性溃疡患者, 应予常规筛查血清钙, 若血清钙水平升高, 则应进一步进行PTH的检查, 以减少误诊。

3 PHPT与慢性便秘

慢性便秘也是PHPT患者常见的消化系症状之一, Chan等^[23]报道PHPT患者便秘的发生率为4.3%-40.0%。

Pepe等^[24]对50例绝经后PHPT患者与50例性别年龄相仿的健康成人进行对比, 按照罗马III标准, 得出PHPT患者40%伴有慢性便秘, 而对照组只有12%, 并且发现伴有便秘的PHPT患者(A组, $n=20$)与没有便秘的PHPT患者(B组, $n=30$)唯一的区别是存在较高的PTH(A组: 79.9 ng/L±18.7 ng/L; B组: 65.4 ng/L±26.0 ng/L; $P=0.03$), A组10例患者接受PTx后便秘解决80%, 没有接受PTx的10例患者仍旧存在便秘; 而B组10例患者接受PTx, 20例没有接受PTx, 在6 mo之后有接受PTx仍旧没有便秘, 而没有接受PTx的, 有17.6%的患者出现了便秘。故认为PTH是导致便秘的主要因素。

此外, 有文献报道高钙血症可能是导致便秘的因素之一^[25]。Ragno等^[26]比较2006-2009年收集的55例PHPT患者(组1, 50例绝经后女性, 5例男性, 平均年龄61.9岁±9.4岁)、55例年龄性别相似的健康成人(组2)和55例年龄性别相似的PHPT患者(组3, 70-80年代的病例回顾), 其慢性便秘发生率分别为21.8%、12.7%和32.7%($P<0.05$), 认为慢性便秘与PHPT存在相关性。组1与组3之间的发病率存在明显差异($P<0.05$), 进一步分析发现组1较组3血钙水平明显下降($P<0.001$), 从而认为慢性便秘与PHPT引起的高钙血症相关。

PTH曾在多个动物实验中作为一种胃肠道平滑肌松弛剂^[27], 因此能干扰肠道蠕动。而高血钙可导致神经肌肉激惹性降低, 胃肠道平滑肌张力降低, 蠕动缓慢, 此外, 钙离子能作用于胃肠道平滑肌起搏细胞-Cajal间质细胞^[28], 延缓他的放电从而减慢肠道的蠕动。因此我们可得出PHPT与慢性便秘之间有着密切的联系, 其机制

可能与过高的PTH和血清钙水平有关。

慢性便秘是一个临床诊断, 因其病因复杂繁多, 故很难做出明确的病因诊断, 所以导致临床的疗效参差不齐。根据以上两个研究, 发现两者都以绝经后妇女作为研究对象, 推测慢性便秘可能在绝经后的女性PHPT患者中更易发生。这提示我们, 对于临床上难治性的中老年女性便秘患者应提高警惕, 进行PHPT的筛查。

4 结论

虽然PHPT的发病率逐年升高, 但在我国仍属少见病。因其临床表现无特异性, 故误诊率可达80%, 最主要原因是初诊医生对PHPT的知识缺乏了解, 对其临床特点认识不足^[18]。本病一旦误诊, 很难改善其临床症状, 甚至可能引起不可逆的关节畸形及肾功能损伤等并发症, 给患者带来严重的后果。根据目前的医疗水平, 降低PHPT的误诊率是完全可能的, 其关键是提升临床医生的专业水平, 重视对高危人群的筛查, 对于反复发作的胰腺炎、顽固性溃疡和长期便秘的患者, 都应注意有无PHPT存在, 进行常规检测血清钙水平。

随着我国医疗水平的不断进步, PHPT的检出率不断上升, 我们将面临更多的PHPT患者。了解PHPT的消化系统症状及其机制, 能让我们对PHPT有更进一步的认识, 对于临床诊治该病具有指导意义。

5 参考文献

- 1 Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-158 [PMID: 19595349 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9]
- 2 Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, Fujita N, Sasaki S, Matsunaga T, Okumura K. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J* 2004; 148: E15 [PMID: 15459610 DOI: 10.1016/j.ahj.2004.05.014]
- 3 邢小平, 王鸥, 孟迅吾, 夏维波, 李梅, 姜艳, 韩桂艳, 胡莹莹, 刘怀成. 北京与纽约原发性甲状旁腺功能亢进症临床表现的比较. *诊断学理论与实践* 2006; 5: 483-486
- 4 胡博, 何向辉, 朱理玮. 原发性甲状旁腺功能亢进症66例分析. *中国中西医结合外科杂志* 2011; 17: 162-164
- 5 吴红花, 魏忠河, 高燕明, 郭晓蕙. 原发性甲状旁腺功能亢进症82例临床特点分析. *中国实用内科杂志* 2009; 29: 1124-1125, 1129
- 6 朱磊, 唐彤丹, 赵钢. 以消化系统症状首发的原发性甲状旁腺功能亢进症的诊治分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 561-563
- 7 Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4063-4066 [PMID: 22039319 DOI: 10.3748/wjg.v17.i36.4063]
- 8 Cope O, Culver PJ, Mixter CG, Nardi GL. Pancreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1957; 145: 857-863 [PMID: 13425295]
- 9 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400 [PMID: 17032204 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]
- 10 Jacob JJ, John M, Thomas N, Chacko A, Cherian R, Selvan B, Nair A, Seshadri M. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg* 2006; 76: 740-744 [PMID: 16916398 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x]
- 11 Chakrabarti SK, Biswas D, Chaudhury S, Jain R, Kataria M, Ghosh S. Diabetes due to recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: S212-S214 [PMID: 24251162 DOI: 10.4103/2230-8210.119575]
- 12 Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, Sutton R. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *Lancet* 1995; 346: 1016-1019 [PMID: 7475553 DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91695-4]
- 13 Haverback BJ, Dyce B, Bundy H, Edmondson HA. Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. *Am J Med* 1960; 29: 421-433 [PMID: 13852165]
- 14 Frick TW, Fernández-del Castillo C, Bimmler D, Warshaw AL. Elevated calcium and activation of trypsinogen in rat pancreatic acini. *Gut* 1997; 41: 339-343 [PMID: 9378389]
- 15 Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, Holland-Letz T, Schmitz F, Bartsch D, Schmidt WE. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 368-374 [PMID: 18076731 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x]
- 16 Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2115-2118 [PMID: 19318456 DOI: 10.1210/jc.2008-1965]
- 17 Shah VN, Bhadada SK, Bhansali A, Behera A, Bhat-tacharya A, Nahar U, Bhasin D, Vadhera B. Effect of gender, biochemical parameters & parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res* 2014; 139: 279-284 [PMID: 24718404]
- 18 周建平, 李晓莉, 董明, 郭克建, 田雨霖. 我国原发性甲状旁腺功能亢进症的误诊情况分析. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 1040-1042
- 19 Rubin RP. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol Rev* 1970; 22: 389-428 [PMID: 4322219]
- 20 Hebert SC, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium* 2004; 35: 239-247 [PMID: 15200147]
- 21 Reeder DD, Jackson BM, Ban J, Clendinning BG, Davidson WD, Thompson JC. Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. *Ann Surg* 1970; 172: 540-546 [PMID: 5458614]

应用要点

大部分患者在PHPT确诊前其消化系统症状常反复发作, 而在PHPT根治后, 上述消化系统症状多数自愈, 故临床上应重视PHPT, 并对高危人群进行积极的筛查。

同行评价
本文综述了PHPT
的消化系症状及
发生机制,对提
高临床医师对
PHPT的认识有一
定帮助。

- 22 Dent RI, James JH, Want CA, Deftos LJ, Talamo R, Fischer JE. Hyperparathyroidism: gastric acid secretion and gastrin. *Ann Surg* 1972; 176: 360-369 [PMID: 4672461]
- 23 Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995; 222: 402-412; discussion 412-414 [PMID: 7677469]
- 24 Pepe J, Badiali D, Biviano I, Nofroni I, Romagnoli E, Cilli M, Piemonte S, Cipriani C, Colangelo L, Minisola S. The effect of parathyroidectomy on chronic constipation in patients affected by primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 690-694 [PMID: 23563978 DOI: 10.1007/s00774-013-0453-x]
- 25 Chatoor D, Emmnauel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 517-530 [PMID: 19647687 DOI: 10.1016/j.bpg.2009.05.001]
- 26 Ragno A, Pepe J, Badiali D, Minisola S, Romagnoli E, Severi C, D'Erasmo E. Chronic constipation in hypercalcemic patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 884-889 [PMID: 22953636]
- 27 Ito M, Nakashima M, Nakayama T, Shikuwa S, Ohtsuru A, Sekine I. Preventive effects of parathyroid hormone-related peptide on stress-induced gastric hypercontraction in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1260-1266 [PMID: 12423269 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02883.x]
- 28 Zhu MH, Kim TW, Ro S, Yan W, Ward SM, Koh SD, Sanders KM. A Ca^{2+} -activated Cl^{-} conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J Physiol* 2009; 587: 4905-4918 [PMID: 19703958 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.176206]

编辑 田滢 电编 都珍珍

