

# 甲状旁腺激素在心力衰竭中的作用

董浩 刘巍 刘凤岐

**【摘要】** 甲状旁腺激素(PTH)是由甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素,它由 84 个氨基酸组成,其主要功能是调节钙、磷代谢,促使血钙升高、血磷下降。PTH 是重要的系统性钙调节激素,在调节骨骼和矿物质代谢平衡中发挥重要作用。研究发现,心力衰竭可能继发甲状旁腺功能亢进症。检测 PTH 水平可能对心力衰竭患者的危险分层和个体化治疗具有重要意义。

**【关键词】** 甲状旁腺激素;心力衰竭;继发性甲状旁腺功能亢进症;生物标志物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.011

甲状旁腺激素(PTH)参与调节骨骼与矿物质代谢,低钙血症时,PTH 可作用于不同靶点来提高循环中的血钙浓度。PTH 能增加远曲小管、集合管对钙的重吸收,抑制近端小管、远端小管对磷的重吸收;PTH 还可以激活  $1-\alpha$ -羟化酶,催化维生素 D 转变为骨化三醇,骨化三醇能促进肠道吸收食物中的钙和磷。PTH 可增加骨骼溶解,促进钙、磷释放入血<sup>[1]</sup>。

研究发现,PTH 还参与心血管疾病的发生、发展<sup>[2]</sup>。

## 1 甲状旁腺激素与心脏

PTH 与心肌肥大、心律失常、钙超载和氧化应激密切相关<sup>[3]</sup>。(1)心肌肥大:Saleh 等<sup>[2]</sup>通过研究 PTH 水平与左室质量的相关性,证实了 PTH 对心肌细胞有直接致肥大作用。PTH 通过激动蛋白激酶 C 受体,介导直接致肥大效应,并引起胎儿蛋白的再表达<sup>[3]</sup>。(2)心律失常:部分肾功能衰竭患者存在心律失常,这可能与继发性甲状旁腺功能亢进有关。甲状旁腺功能亢进会导致 PTH 水平升高,进一步引起血钙升高,从而促使心律失常发生<sup>[4]</sup>。(3)钙超载:PTH 可介导心肌细胞胞质钙超载。质膜上 L 型钙通道使钙离子二次进入心肌细胞,以及来自于肌质网的钙的流动,共同介导了细胞内钙的增加。该效应可以被钙通道阻滞剂(如维拉帕米)拮抗<sup>[5]</sup>。(4)氧化应激:甲状旁腺功能亢进能触发氧化应激。当 PTH 水平升高,外周血与单核细胞中产

生更多的过氧化氢。PTH 介导的心肌细胞钙超载可能会损伤线粒体功能,影响 ATP 产生,使活性氧产生增多,诱导氧化应激和炎症反应,导致心肌细胞坏死<sup>[6]</sup>。氧化应激可诱发心肌细胞凋亡,特别是合并心力衰竭(心衰)时,可加重心肌细胞损伤和心肌重构<sup>[7]</sup>。

## 2 PTH 与心衰

心衰患者 PTH 水平升高的机制可能为:(1)心衰患者体内阳离子平衡的破坏,可能是由于交感神经功能亢进、继发性醛固酮增多症引起的激素变化所致。利尿剂的应用可促进钙从尿液中流失。(2)心衰患者维生素 D 水平大多偏低,可能导致 PTH 水平升高<sup>[8]</sup>。

PTH 升高水平与心衰严重程度有相关性。Altay 等<sup>[9]</sup>发现,循环中的 PTH 水平与心功能 NYHA 分级以及左室射血分数有相关性。Calvier 等<sup>[10]</sup>研究发现,在左室射血分数降低的心衰患者中,PTH 水平与具有强相关性的其他心衰指标有良好的—致性,如 N-末端 A 型利钠肽原(NT-proANP)、B 型利钠肽(BNP)、N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、B 型利钠肽原(proBNP)、大内皮素-1(Big ET-1)以及半乳凝素-3(与心脏重构、肾上腺功能相关的生物标志物)。Schierbeck 等<sup>[11]</sup>发现,在射血分数降低的心衰患者中,PTH 是独立于肾小球滤过率、左室射血分数、NT-proBNP 及年龄的危险因素,对该类患者死亡率有预测价值。

### 2.1 与醛固酮的交互作用

PTH 与醛固酮的交互作用是心血管系统功能紊乱及心衰的重要发病机制之一<sup>[12]</sup>。Tomaschitz 等<sup>[13]</sup>研究发现,血浆 PTH 与醛固酮水平存在明确的相关性,特别是在维生素 D 缺乏的患者中。研究

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270310);黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013);中国博士后第 7 批特别资助项目(2014T70365);于维汉杰出青年基金(3010001000005)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症病房

通信作者:刘巍,Email: doctor\_liuwei@126.com

证实,原发性醛固酮增多症患者可合并继发性甲状旁腺功能亢进。在醛固酮增多时,尿液中的钙、镁排泄增加,使血浆中的钙、镁水平下降,可能导致多系统效应(如骨质流失),并促进心肌细胞钙超载以及氧化应激效应。上述因素所致的 PTH 异常升高可以通过肾上腺手术或螺内酯药物治疗纠正。Chhokar 等<sup>[14]</sup>的研究也证实,醛固酮在甲状旁腺功能亢进症的发病机制中发挥了潜在作用。PTH 水平升高可使肾上腺的醛固酮合成增加,从而触发醛固酮增多症与甲状旁腺功能亢进症之间的恶性循环,并加重靶器官损害。Brown 等<sup>[15]</sup>发现,在没有原发性醛固酮增多症的患者中,PTH 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)存在生理学上的相互作用。甲状旁腺功能亢进可介导醛固酮相对增多,引起钠潴留和氧化应激反应,促进心血管疾病的进展,导致患者死亡率增加。

## 2.2 与成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)的交互作用

PTH 能够刺激 FGF-23 的表达。FGF-23 是调节体内磷代谢平衡的关键物质,由骨细胞分泌。FGF-23 可以增加磷的排泄,并减少活化的维生素 D (能促进 PTH 分泌)形成<sup>[16]</sup>。FGF-23 与心血管疾病的患病风险以及死亡率密切相关。研究发现,FGF-23 与左心室质量指数、左心室肥大及慢性肾病患者的死亡率有相关性。Scialla 等<sup>[17]</sup>进一步证实,在没有肾功能损伤的患者中,FGF-23 与左心室功能不全及心房颤动也存在相关性。

FGF-23 是心肌细胞肥大的潜在刺激因素之一。FGF-23 水平升高时,心衰患者病情恶化,远期死亡率升高<sup>[17]</sup>。Gruson 等<sup>[18]</sup>研究发现,在左心室肥大的患者中,血浆 FGF-23 水平与 BNP 相关。

## 3 结语

检测 PTH 水平可能对心衰患者的危险分层具有重要意义。有研究证实,PTH 水平与心衰病情的严重程度存在关联,并且是不良心血管事件、死亡率和再住院率的独立预测指标。联合检测 PTH 和其他生物标志物,结合心功能分级,能更准确地评估心衰患者的病情,指导个体化治疗。维生素 D、醛固酮拮抗剂的应用可能有益于 PTH 水平升高的心衰患者。

## 参 考 文 献

[1] 朱大年,王庭槐.生理学[M].第8版.北京:北京人民卫生出版社,2013:398-399.  
[2] Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy[J]. Eur Heart J, 2003, 24(22): 2054-2060.

[3] Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide [J]. Cardiovasc Res, 1998, 37(1): 34-41.  
[4] McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? [J]. Med Hypotheses, 2009, 72(5): 581-583.  
[5] Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, et al. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes[J]. Am J Physiol, 1993, 264(6 Pt 2): H1998-H2006.  
[6] Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease[J]. Metabolism, 2014, 63(1): 20-31.  
[7] 田文单,刘巍.老龄化心室重构过程[J].国际心血管病杂志, 2011, 38(4): 224-226.  
[8] Li Y, Chen C, Liu HL, et al. Vitamin D, Parathyroid Hormone and Heart Failure in a Chinese Elderly Population [J]. Endocr Pract, 2014, 6: 1-42.  
[9] Altay H, Zorlu A, Binici S, et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(2): 252-256.  
[10] Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(1): 67-75.  
[11] Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, et al. Parathyroid hormone and vitamin D—markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(6): 626-632.  
[12] Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2012, 94(1): 10-19.  
[13] Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. Eur Heart J, 2010, 31(10): 1237-1247.  
[14] Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism [J]. Circulation, 2005, 111(7): 871-878.  
[15] Brown JM, Williams JS, Luther JM, et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone[J]. Hypertension, 2014, 63(2): 273-280.  
[16] Razaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(11): 611-619.  
[17] Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(5): 268-278.  
[18] Gruson D, Lepoutre T, Ketelslegers JM, et al. C-terminal FGF23 is a strong predictor of survival in systolic heart failure[J]. Peptides, 2012, 37(2): 258-262.

(收稿:2014-10-29 修回:2014-11-25)

(本文编辑:孙雯)