

甲状旁腺激素在心力衰竭中的作用及其机制探讨

张庆涛 综述, 尹雪艳, 李利华 审校

(大理大学第一附属医院心内科, 云南省大理市 671000)

[关键词] 甲状旁腺激素; 心力衰竭; 钙; 醛固酮

[摘要] 心力衰竭(HF)是多种心血管疾病的终末阶段。研究发现, HF 患者的甲状旁腺激素(PTH)水平明显增高; 基础研究证实 PTH、血管紧张素 II 和醛固酮之间存在显著的交互作用, 可能参与 HF 的发病。本文就 PTH 与 HF 的关系以及其参与 HF 发病的可能机制进行综述, 以期将 PTH 作为 HF 的新标记物和临床干预靶点积累资料。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Parathyroid Hormone in Heart Failure: Its Role and Mechanism

ZHANG Qing-Tao, YIN Xue-Yan, and LI Li-Hua

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[KEY WORDS] Parathyroid Hormone; Heart Failure; Calcium; Aldosterone

[ABSTRACT] Heart failure (HF) is the end stage of most cardiovascular diseases. Increasing evidence indicates that serum parathyroid hormone (PTH) is significantly elevated in patients with HF. Experimental studies confirm that there is a significant interaction between PTH, angiotensin II and aldosterone, which may be involved in the pathogenesis of HF.

This article reviews the relationship between PTH and HF and the possible mechanisms involved in the pathogenesis of HF, in order to accumulate the data of PTH as a new marker and clinical intervention target of HF.

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组综合征。HF 是多数心血管疾病的终末阶段, 具有较高的发病率, 有临床症状的患者, 其 5 年存活率和恶性肿瘤类似。流行病学调查发现, HF 是心血管疾病的终末阶段, HF 的发病具有“三高”的特点: 即高发病率、高致残率及高死亡率。随着中国老龄化社会的到来, 对于 65 岁以上老年人群, HF 是常见和多发疾病, 是老年人主要的死亡原因之一, 给家庭和社会带来巨大的负担^[1]。近年来, 尽管 HF 的治疗已经取得较多的进展, 且目前已有包括血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂和螺内酯等非常有效的抗 HF 药物, 但 HF 的死亡率仍然较高, 预后较差。因此, 探索 HF 发病的新机制或新途径是目前 HF 研究的热点。

钙磷代谢异常在 HF 发病中起重要作用^[2]。科

学家很早就观察到 HF 患者醛固酮水平显著增高, 尿钙排泄增加, 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平也显著增高^[3]。PTH 是由甲状旁腺主细胞分泌的由 84 个氨基酸组成的单链多肽的蛋白质, 分子量为 9.5 kDa, 其中 34 个氨基酸片段(PTH₁₋₃₄)集中了 PTH 的全部生物学活性。人体 PTH 血浆浓度波动在 10~50 ng/L 之间, 其半衰期约为 4 min, 主要在肝内裂解为无活性的片段, 经肾脏排出。近年来的国外研究发现, PTH 水平过高与高血压、左心室肥厚、心律失常、糖尿病和高脂血症等疾病相关, 更重要的是 PTH 过高与多种心血管系统疾病的发病率和死亡率亦显著相关^[4-7]。近年来的多项人群研究均证实 HF 患者 PTH 水平显著升高, 且和 HF 严重程度相关, 亦与 HF 的标记物 B 型利钠肽和 B 型利钠肽前体呈正相关。少数的前瞻性人群研究证实 PTH 水平可预测 HF 的发病和住院治疗^[8-9, 3]。

[收稿日期] 2015-10-29

[修回日期] 2016-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30960137、81460084); 大理大学博士启动基金(2014-21); 大理大学大学生创新项目(X-CX-CY2015-11)

[作者简介] 张庆涛, 在读硕士研究生, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 zqt2210155@163.com。尹雪艳, 教授, 研究方向为高血压, E-mail 为 yinxueyan19592@sina.com。通讯作者李利华, 博士研究生, 副教授, 研究方向为心血管流行病学, E-mail 为 lili-huayncn@163.com。

因此,部分研究者推荐将 PTH 作为 HF 的新的标记物,甚至将 PTH 作为 HF 干预的新靶点^[8]。然而,PTH 在 HF 管理中的作用尚不完全明确,其参与 HF 发病的机制需要更多的探索。本文就 PTH 在 HF 发病中机制进行综述。

1 钙离子介导的 PTH 在 HF 发病中的作用机制

心肌细胞胞浆内钙含量变化主要依靠两种机制进行调整:(1)心肌细胞膜上的电压依赖性 L 型和 T 型钙通道;(2)心肌细胞肌质网上的钙通道,主要通过钙触发钙机制,释放肌质网内的钙,进而调节细胞内钙浓度^[10]。赵卫红等^[11]研究发现,不同浓度的 PTH₁₋₃₄ 均可增加细胞膜上 L 型钙通道开放,从而升高大鼠心肌细胞游离钙浓度。此外,研究者亦发现在不同分化程度的心肌细胞中,PTH 可通过不同的信号通路增加钙通道开放数量,增加细胞外钙离子的内流,升高细胞内钙离子的浓度^[12-14]。Smogorzewski 等^[14]研究发现,PTH 通过与心肌细胞上的 PTH 受体结合,激活 G 蛋白偶联的 L 型钙通道,增加细胞外钙离子内流;PTH 也可激活心肌细胞内肌质网上的钙通道,通过钙触发钙释放机制,共同使心肌细胞内钙离子的浓度升高,增强心肌收缩力。细胞学实验也证实 PTH 可作用于心脏纤维母细胞和心肌细胞上的 PTH 受体,使钙离子内流增加,心肌细胞胞质内游离钙水平增高^[15]。然而,PTH₁₋₃₄ 持续刺激呈浓度依赖地显著增加心肌细胞游离钙离子浓度的同时,也可诱导心肌细胞肥大和促进凋亡;如果在 PTH₁₋₃₄ 刺激的同时加入钙拮抗剂,则细胞内游离钙离子浓度显著降低,可预防心肌细胞肥大,减少凋亡;此外,PTH 介导的心肌细胞钙超载可损伤线粒体的功能,影响 ATP 产生,使活性氧产生增多,诱导氧化应激和炎症反应,加快心肌细胞的坏死^[16]。动物实验研究证实:短期 PTH 刺激可扩张血管^[17],而持续灌注 PTH 可使收缩压升高^[18];同时 PTH 可导致左心室肥厚,心肌纤维化,心肌收缩能力下降,射血分数降低^[8,19-20]。因此,我们推测长期过高浓度的 PTH 可能通过引起钙超载,促进心肌细胞肥大、凋亡及心肌纤维化,最终导致心脏收缩和舒张功能降低。

2 醛固酮介导的 PTH 在 HF 发病中的作用机制

醛固酮是由肾上腺皮质球状带分泌的盐皮质

激素,有保钠保水排钾的作用^[10]。最新研究发现,甲状旁腺组织上存在血管紧张素 II 1 型受体和盐皮质激素受体,而在肾上腺皮质上亦存在 PTH/PTH-rP 受体;这就提示 PTH 和肾素-血管紧张素-醛固酮系统可能存在交互作用^[21]。在最初研究中,醛固酮腺瘤患者的 PTH 水平显著升高,而腺瘤切除术后 PTH 水平显著下降,心血管事件也明显降低^[22-23]。目前 PTH 已经被作为判断醛固酮腺瘤的一个辅助指标。在包括 HF 人群在内的多个研究发现,血浆醛固酮水平或醛固酮/肾素比值与 PTH 水平呈正相关^[24-27]。人群干预研究亦证实,不同浓度的血管紧张素 II 输注可刺激醛固酮和 PTH 的分泌,服用卡托普利则可显著降低醛固酮和 PTH 的水平。输注醛固酮虽然不增加血清 PTH 水平,但和安慰剂相比,经醛固酮受体拮抗剂螺内酯治疗 6 周后可降低血清 PTH 水平^[21]。

研究发现,PTH 刺激醛固酮分泌可能通过下列两个机制:(1)PTH 与肾上腺皮质球状带细胞上的 PTH/PTH-rP 受体结合,增加细胞内钙离子浓度,使细胞内钙离子进入线粒体,进而促进醛固酮的合成;(2)通过刺激血管紧张素 II 的分泌,间接地增加醛固酮分泌^[28-30,16]。这可解释为什么甲状旁腺切除术后,醛固酮水平下降,同时心血管事件也减少。此外,醛固酮对 PTH 分泌的调节可能通过以下两个途径来实现:(1)盐皮质激素受体介导的钙和磷排泄增加,引起低钙血症和低镁血症以及骨代谢紊乱,进而导致继发性甲状旁腺功能亢进;(2)醛固酮直接与甲状旁腺细胞上的盐皮质激素受体结合,直接刺激 PTH 分泌^[16]。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活是 HF 的重要发病机制,血管紧张素 II 和醛固酮水平升高是其重要特征,血管紧张素转化酶抑制剂和醛固酮受体拮抗剂是 HF 治疗的两大基石。基于 PTH、血管紧张素 II 和醛固酮之间存在的交互作用,我们推测 PTH 可能在 HF 中发挥一定的作用。

3 PTH 参与 HF 发病的其他可能机制

近年人群研究证实,不论我国还是欧美,HF 的病因,大都以冠状动脉粥样硬化性心脏病和(或)高血压为主。在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中,血清 PTH 水平是一个独立危险因素,心肌缺血是 PTH 释放的重要机制^[31-32]。同时高于正常水平的 PTH 对于冠状动脉粥样硬化性心脏病的预后具有

独立的预测价值^[33]。PTH 过高与高血压的发病密切相关,且在不同人群中的研究结论基本一致。在中国,高血压是 HF 最主要的危险因素;在高血压患者中,PTH 是高血压发病的独立危险因素^[34]。在中国高血压患者人群中,PTH 水平升高也普遍存在。同时也有研究证实,PTH 水平和肾功能相关^[35]。2005 年由荷兰学者 Bongartz 等^[36]提出了心肾综合征的概念;心肾综合征分为 5 个亚型,而Ⅲ型和Ⅳ型心肾综合征的特点是急性与慢性肾脏疾病会促进心功能不全的发生、发展,最终出现 HF^[37]。此外,PTH 还被证实与动脉钙化、动脉粥样硬化、高脂血症以及慢性肾脏疾病等密切相关^[38-42]。

综上所述,HF 患者中 PTH 水平明显增高,且与 HF 的标记物和严重程度密切相关。PTH 可以作为 HF 新的标记物。同时鉴于 PTH 和肾素-血管紧张素-醛固酮系统之间存在密切的交互作用,PTH 升高可能是 HF 发病的机制之一。对于那些长时间使用大剂量利尿剂、饮食钙摄入不足、维生素 D 缺乏或合并慢性肾脏疾病的 HF 患者,以肾素-血管紧张素-醛固酮系统和 PTH 为共同干预靶点的治疗策略可能有助于改善 HF 患者的症状和预后。然而,PTH 是否有可能成为早期发现、早期诊断及判断 HF 预后的新指标或干预的新靶点,尚有待于更多的基础和临床研究。

[参考文献]

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure[J]. Circ Res, 2013, 113(6): 646-659.
- [2] Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(3): 756-764.
- [3] Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure[J]. Heart, 2009, 95(5): 395-398.
- [4] Kamychewa E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index: The 5th Tromso study[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(2): 167-172.
- [5] Morfis L, Smerdely P, Howes LG. Relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressures[J]. J Hypertens, 1997, 15(11): 1 271-276.
- [6] Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, et al. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy[J]. Surgery, 2000, 128(6): 895-902.
- [7] Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6): 3 326-330.
- [8] 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.
- [9] Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, et al. Comparison between intact and bioactive parathyroid hormone assays in patients with severe heart failure[J]. Clin Biochem, 2013, 46(4-5): 391-394.
- [10] 朱大年,王庭槐.生理学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013;43-51.
- [11] 赵卫红,王笑云,张晓文.甲状旁腺激素对大鼠心肌细胞内游离钙和细胞凋亡的影响[J].中国药理学通报,2003,19(7): 826-829.
- [12] Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, et al. Parathyroid hormone: an endogenous modulator of cardiac calcium channels[J]. Am J Physiol, 1991, 261(6 Pt 2): H1 945-950.
- [13] Schlüter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity[J]. Biochem J, 1995, 310(Pt 2): 439-444.
- [14] 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): H1 998-H2 006.
- [15] Choudhary R, Sastry BK, Subramanyam C. Positive correlations between serum calcineurin activity and left ventricular hypertrophy[J]. Int J Cardiol, 2005, 105(3): 327-331.
- [16] 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.
- [17] Wang R, Wu LY, Karpinski E, et al. The effects of parathyroid hormone on L-type voltage-dependent calcium channel currents in vascular smooth muscle cells and ventricular myocytes are mediated by a cyclic AMP dependent mechanism[J]. FEBS Lett, 1991, 282(2): 331-334.
- [18] Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, et al. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects[J]. J Clin Hypertens, 1986, 2(4): 360-370.
- [19] Laflamme MH, Mahjoub H, Mahmut A, et al. Parathyroid hormone is associated with the LV mass after aortic valve replacement[J]. Heart, 2014, 100(23): 1 859-864.
- [20] Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy[J]. Eur Heart J, 2003, 24(22): 2 054-060.

- [21] 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.
- [22] Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2009, 146(6): 1 035-041.
- [23] Zhang LX, Gu WJ, Li YJ, et al. PTH is a promising auxiliary index for the clinical diagnosis of aldosterone-producing adenoma[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(5): 575-581.
- [24] Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 490-499.
- [25] Fischer E, Hannemann A, Rettig R, et al. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 965-971.
- [26] Hassan M, Qureshi W, Sroujeh LS, et al. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014, 15(3): 278-285.
- [27] Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184(1): 710-716.
- [28] Brandenburger Y, Kennedy ED, Python CP, et al. Possible role for mitochondrial calcium in angiotensin II- and potassium-stimulated steroidogenesis in bovine adrenal glomerulosa cells[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(12): 5 544-551.
- [29] Rossier MF, Burnay MM, Vallotton MB, et al. Distinct functions of T- and L-type calcium channels during activation of bovine adrenal glomerulosa cells[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(11): 4 817-826.
- [30] Spät A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(2): 489-539.
- [31] Zhao FL, Zhang YZ, Tai GX, et al. Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014, 18(10): 670-674.
- [32] La'ulu SL, Roberts WL. Performance characteristics of six intact parathyroid hormone assays[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134(6): 930-938.
- [33] Grandi NC, Breitling LP, Hahmann H, et al. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease[J]. *Heart*, 2011, 97(15): 1 215-221.
- [34] Yagi S, Aihara K, Kondo T, et al. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients[J]. *Endocr J*, 2014, 61(7): 727-733.
- [35] Soares AA, Freitas WM, Japiassu AV, et al. Enhanced parathyroid hormone levels are associated with left ventricle hypertrophy in very elderly men and women[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(9): 697-704.
- [36] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1): 11-17.
- [37] Ronco C, Chionh CY, Haapio M, et al. The cardiorenal syndrome[J]. *Blood Purif*, 2009, 27(1): 114-126.
- [38] Cheng SL, Shao JS, Halstead LR, et al. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis[J]. *Circ Res*, 2010, 107(2): 271-282.
- [39] Huang Z, Li J, Jiang Z, et al. Effects of adrenomedullin, c-type natriuretic peptide, and parathyroid hormone-related peptide on calcification in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(1): 89-97.
- [40] Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Aparicio C, et al. LDL induces parathyroid hormone-related protein expression in vascular smooth muscle cells: modulation by simvastatin[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 264-271.
- [41] Perkovic V, Hewitson TD, Kelyack KJ, et al. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2003, 26(1): 27-33.
- [42] Song GJ, Fiaschi-Taesch N, Bisello A. Endogenous parathyroid hormone-related protein regulates the expression of PTH type 1 receptor and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(10): 1 681-690.

(此文编辑 曾学清)