

# 甲状旁腺功能减退与心脏损害

赵诚 综述 朱丹 审校

(北京大学第三医院心内科 卫生部心血管分子生物学与调节肽重点实验室及分子心血管学教育部重点实验室, 北京 1000191)

**【摘要】** 甲状旁腺激素与心血管系统关系密切, 其代谢紊乱, 尤其是甲状旁腺功能减退症可导致心脏功能异常。甲状旁腺功能减退症若长期未获有效治疗, 持续性低钙、低镁血症, 可导致心室扩张和心功能不全, 并可引起多种心律失常。

**【关键词】** 甲状旁腺功能减退; 心力衰竭; QT 间期延长; 房室传导阻滞

**【中图分类号】** R582<sup>+</sup>. 2; R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2016. 02. 000

## Hypoparathyroid and Cardiac Damage

ZHAO Cheng, ZHU Dan

(Department of Cardiology, Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, Ministry of Health, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Parathyroid hormone is closely related to the cardiovascular system, and its metabolic disorders and can lead to cardiac dysfunction, especially in patients with hypothyroidism. Continuous low calcium and magnesium levels can lead to ventricular dilatation and cardiac dysfunction, and can cause many kinds of arrhythmia.

**【Key words】** Hypoparathyroid; Heart failure; QT interval prolongation; Atrioventricular block

近年来一些研究表明, 甲状旁腺激素 (PTH) 与心血管系统关系密切, 其代谢紊乱, 尤其是甲状旁腺功能减退症可导致心脏功能异常。甲状旁腺功能减退症若长期未获有效治疗, 持续性低钙、低镁血症, 可导致心室扩张和心功能不全, 并可引起多种心律失常。现就甲状旁腺功能减退与心脏损害的若干问题综述如下。

### 1 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症是 PTH 分泌减少和功能障碍的一种临床综合征, 包括特发性甲状旁腺功能减退症、继发性甲状旁腺功能减退症和假性甲状旁腺功能减退症等。无论何种甲状旁腺功能减退, 其共同特点为钙、磷代谢紊乱: 高血磷、低血钙及 PTH 减低; 主要表现为手足搐搦, 并可累及神经、眼部、肾脏、骨骼及心脏等器官。长期低钙血症除引起手足搐搦外, 还可致癫痫样发作、毛发脱落、白内障、缺钙弹指试验及束臂试验阳性, 也可有骨骼钙化。而甲状旁腺功能减退最终累及心脏是一个缓慢的过程, 长期低血钙可引起

心肌收缩力严重受损, 乃至引起甲状旁腺功能减退性心脏病<sup>[1]</sup>。

### 2 PTH 对心血管系统的作用

PTH 对心脏具有正性变力、变时作用, 该作用与调节  $\text{Ca}^{2+}$  进入心肌细胞有关<sup>[2]</sup>, 随细胞外液  $\text{Ca}^{2+}$  浓度而改变, 其作用方式与儿茶酚胺类物质不同。

PTH 与心肌细胞膜上的特殊受体结合, 激活腺苷酸环化酶, 在  $\text{Mg}^{2+}$  存在的条件下, 腺苷三磷酸 (ATP) 转变为 cAMP, cAMP 使无活性的蛋白激酶激活, 进而激活磷酸化酶。引起心肌细胞的通透性改变,  $\text{Ca}^{2+}$  进入心肌细胞 (图 1)<sup>[3]</sup>。此外, PTH 还增加心肌内源性去甲肾上腺素的释放, 与异丙肾上腺素、苯肾上腺素等具有协同作用。

### 3 甲状旁腺功能减退所致心脏损害

#### 3.1 甲状旁腺功能减退与心力衰竭

甲状旁腺功能减退导致心脏损害, 如果出现充血性心力衰竭, 就称为甲状旁腺功能减退性心脏病<sup>[1]</sup>, 是一种罕见的心脏病。1943 年由 Rose 报道。1981 年 Giles

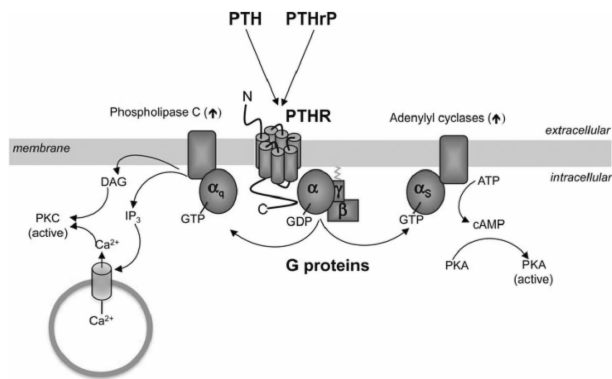


图 1 PTH 作用的细胞信号通路

PTH (parathyroid hormone): 甲状旁腺激素; PTHrP (parathyroid hormone related peptide): 甲状旁腺激素相关肽; PTHR (parathyroid hormone receptor): 甲状旁腺激素受体; adenyl cyclases: 腺苷酸环化酶; ATP (adenosine triphosphate): 腺苷三磷酸; cAMP (cyclic adenosine monophosphate): 环腺苷酸; PKA (protein kinase A): 蛋白激酶 A; G proteins: G 蛋白; GTP (guanosine triphosphate): 鸟苷三磷酸; GDP (guanosine diphosphate): 鸟苷二磷酸; phospholipase C: 磷脂酶 C; DAG (diacylglycerol): 二酰甘油; IP3 (inositol triphosphate): 肌醇三磷酸; PKC (protein kinase C): 蛋白激酶 C

等<sup>[4]</sup>报道 1 例,并对文献报道的 7 例进行复习,提出了甲状旁腺功能减退性心肌病的诊断标准:(1) 甲状旁腺功能减退诊断明确,且长期未获有效治疗;(2) 隐匿出现心脏增大及充血性心力衰竭;(3) 有效控制甲状旁腺功能减退后心力衰竭症状得以纠正;(4) 排除引起心肌病的其他病因。

充血性心力衰竭症状多隐匿发生,逐渐出现劳累后心悸、气短,肺部干湿性啰音、心脏扩大、颈静脉怒张、心音低钝、奔马律、颈静脉怒张、下肢水肿及淤血性肝肿大,严重可出现腹水及心包积液。心脏 X 线检查心脏向两侧扩大、肺淤血、肺水肿。心电图提示窦性心动过速、Q-T 间期延长。超声心动图心脏各房室腔增大,左室整体收缩功能减低,可有心包积液<sup>[5]</sup>。

目前认为,甲状旁腺功能减退性心肌病的发生主要与甲状旁腺功能减退引起的低血钙、低血镁及 PTH 有关。

### 3.1.1 低血钙

分子生物学研究表明,心肌纤维的收缩除需供应足够的能量(ATP)外,尚与细胞内外的离子浓度有关。心肌除极时,在  $\text{Na}^+$  向细胞内弥散的同时,由于  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  相互竞争, $\text{Ca}^{2+}$  可从肌质网的钙池内释放至肌浆中。此时,一方面激活肌球蛋白中的 ATP 酶,使 ATP 分解为腺苷二磷酸(ADP)释放能量,供心肌收缩所需;另一方面  $\text{Ca}^{2+}$  向肌钙蛋白处移动,形成钙-肌钙蛋白-原肌球蛋白复合物,使肌球蛋白头部与肌动蛋白接触,肌球蛋白头部发生扭曲转动,从而使粗细肌丝之

间发生相对滑动,出现肌肉收缩效应<sup>[6]</sup>。当  $\text{Na}^+$  主动从细胞内排出, $\text{K}^+$  主动进入细胞内,在  $\text{Na}^+$  与  $\text{K}^+$  主动转运时, $\text{Ca}^{2+}$  也由复合体中返回贮存入肌质网内,使心肌纤维松弛。所以  $\text{Ca}^{2+}$  在调节心肌纤维的收缩功能中起有触发“兴奋-收缩”耦联过程的重要作用。

虽然血清钙的水平短期轻、中度降低可能不致引起临床上明显的心肌功能减退,然而长期而严重的低钙血症则很可能因心肌收缩力严重受损而引起继发性心肌病变,临床表现为充血性心力衰竭和心脏扩大<sup>[7]</sup>。而在晚期心力衰竭时,由于  $\beta$  肾上腺素能受体调节力减弱,对内源性儿茶酚胺和外源性  $\beta$  肾上腺素能受体兴奋药的反应均会明显地下,因而心脏的收缩状况甚至会更多地依赖于非肾上腺素能的钙机制。酸中毒和低氧血症降低肌钙蛋白与钙的亲合性而加重心肌的功能障碍<sup>[8]</sup>。

此外,Taylor 等<sup>[9]</sup>认为, $\text{Ca}^{2+}$  还影响肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收。当低血钙时, $\text{Na}^+$  排泄减少,从而引起水钠潴留,可加重心脏负荷。

有研究认为特发性甲状旁腺功能减退症导致的低钙性心肌病所引起心脏结构改变的过程是可逆的,经过补钙治疗后心脏结构及功能可以恢复<sup>[10-11]</sup>,但也有个案报道经过补钙等相关治疗后心室扩张及收缩功能没有明显的恢复<sup>[12]</sup>,但目前大多数的研究表明特发性甲状旁腺功能减退症导致的低钙性心肌病经过补钙等治疗后其心功能是可以恢复的。

### 3.1.2 低血镁

镁离子缺乏对心肌病的发生有重要影响,这一点已为文献所证实<sup>[13]</sup>。甲状旁腺功能减退时 PTH 缺乏,肠道镁吸收作用减弱,以及由此所致的高磷血症都可使血镁浓度降低,而低镁血症又进一步影响 PTH 的合成和释放,两者形成恶性循环,加重病情发展。此外,镁缺乏时,钠-钾-ATP 酶活性降低,导致细胞内钾减少,同时肾脏保钾能力降低,尿排钾增多,导致低钾血症,亦可加重心力衰竭或诱发心律失常<sup>[14]</sup>。

### 3.1.3 低 PTH

如前所述,PTH 对心脏具有正性变力、变时作用,该作用一方面与调节  $\text{Ca}^{2+}$  进入心肌细胞有关,另一方面与增加心肌内源性去甲肾上腺素的释放有关。当 PTH 缺乏时,对心脏的正性肌力作用减弱,与低血钙、低血镁在致心力衰竭中起协同作用。

## 3.2 甲状旁腺功能减退与 QT 间期延长

甲状旁腺功能减退性心肌病患者除有心脏扩大、心悸、气促、浮肿等心力衰竭表现外,尚可因低血钙心肌复极延长所致的 QT 和 ST 间期延长等心电图表

现<sup>[15]</sup>。

低血钙时,由于对  $\text{Na}^+$  内流的屏障作用减弱,使快反应细胞 0 相最大上升速率和 4 相自动除极化速率加快,阈电位下移,导致传导性增快、自律性增高;使慢反应细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流减慢,导致传导性和自律性均降低<sup>[16]</sup>。轻度低血钙时,出现 ST 段水平延长、QT 间期延长和 T 波低平或倒置,一般不引起心律失常;重度低血钙时,可出现各种期前收缩,偶可出现心动过速。

低血钙所致 QT 间期延长不同于其他电解质紊乱(如低血钾)、药物作用(如奎尼丁、胺碘酮等)所致 QT 间期延长,其表现为特征性的 ST 段平坦性延长<sup>[17]</sup>,类似的情况只出现于低温时。一般认为低钙使心肌动作电位曲线中 2 位相延长,反映在心电图上为 ST 段延长。当血钙  $<1.5 \text{ mmol/L}$  时,ST 段多延长,且与血钙降低的程度呈正比,当血钙恢复后,ST 段很快恢复正常。

### 3.3 甲状旁腺功能减退与房室传导阻滞

如前所述,在心电图中 QT 间期代表心室肌除极和复极的总时间, $\text{Ca}^{2+}$  的缺乏主要使心肌细胞动作电位的第 2 相平台期延长,在心电图主要表现为 ST 段水平延长,心肌绝对不应期延长。与此同时,如果导致窦性 P 波落在前一心动周期的心室绝对不应期内(T 波前),不能下传,否则会引起功能性的 2:1 房室传导阻滞(AVB)<sup>[18]</sup>,而非病理性 AVB。

这种由低钙引起的功能性 2:1 AVB 多在新生儿期发生<sup>[19]</sup>,首先这与新生儿期  $\text{Ca}^{2+}$  代谢特点有关:(1)妊娠后期钙经胎盘输入的量增加,使胎儿血钙值偏高,降钙素水平较高,出生来自母体的钙供应中断,较高的降钙素水平会导致低钙血症;(2)新生儿出生后可有暂时性、生理性甲状旁腺功能降低;(3)早产儿、小于胎龄儿、低出生体质量儿,胎儿期钙储备不足;(4)缺氧缺血、炎症等应激状态下体内分解代谢增加引起内源性磷分泌增多,血钙进一步下降<sup>[20]</sup>。其次新生儿期交感神经占优势,心率通常为  $110 \sim 150 \text{ 次/min}$ ,心电活动各间期及各波形的时间较短,一旦出现不应期延长,窦房结发出的高频率激动就有可能落在绝对不应期,出现心肌不应答的电生理现象<sup>[21]</sup>。

QT 间期延长伴功能性 2:1 AVB 的临床治疗非常棘手,治疗关键在于尽快恢复房室 1:1 传导<sup>[22]</sup>。另外需注意的是,影响心室率的主要是血清游离钙离子浓度,因此在临床上有大部分患儿血清钙  $<1.5 \text{ mmol/L}$ ,但并没有出现 AVB,这与血清总钙降低,但游离钙浓度并未低于  $0.5 \text{ mmol/L}$  有关<sup>[20]</sup>。

## 4 结语

综合目前国内外文献报道,甲状旁腺功能减退所

致心脏损害经补充钙剂等治疗可取得满意疗效。然而鉴于本病发病率较低,广大医生往往缺乏了解,容易造成漏诊、误诊。因而应提高对甲状旁腺功能减退所致心脏损害的认识,对于长期心力衰竭常规治疗效果不佳以及特别是新生儿的顽固性房室传导阻滞要警惕是否有本病的原因存在,及时给予筛查和处理。

还应该看到,目前国内外关于甲状旁腺功能减退所致心脏损害的诊治进展多以个案报道为主,由于观察病例少,经验不足,还存在许多值得探讨和规范的观点和问题,有待于今后不断完善。

## 【参考文献】

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,2009:1291-1292.
- [2] 沈稚舟.甲状旁腺功能异常与心脏疾病[J].国外医学:内分泌学分册,1994,14(2):89-92.
- [3] Vilardaga JP, Romero G, Friedman PA, et al. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(1):1-13.
- [4] Giles TD, Iteld BJ, Rives KL. The cardiomyopathy of hypoparathyroidism. Another reversible form of heart muscle disease[J]. Chest, 1981, 79(2):225-229.
- [5] Jung YJ, Kim SE, Hong JY, et al. Reversible dilated cardiomyopathy caused by idiopathic hypoparathyroidism[J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(5):605-608.
- [6] 张雷,唐军民.组织学与胚胎学[M].第2版.北京:北京大学医学出版社,2009:69-70.
- [7] Aguiar P, Cruz D, Ferro RR, et al. Hypocalcemic cardiomyopathy[J]. Rev Port Cardiol, 2013, 32(4):331-335.
- [8] 张桂实,李常太.低血钙性心脏病:一种可逆性心脏病[J].心血管病学进展,1987,8(2):46-47.
- [9] Taylor A, Windhager EE. Possible role of cytosolic calcium and Na-Ca exchange in regulation of transepithelial sodium transport[J]. Am J Physiol, 1979, 236(6):F505-F512.
- [10] Ozerkan F, Gungor H, Zoghi M, et al. Cardiac failure secondary to idiopathic hypoparathyroidism: a case report[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2009, 37(1):53-56.
- [11] Ari H, Ari S, Koca V, et al. A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy: hypocalcemia[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2009, 37(4):266-268.
- [12] Chraïbi S, Drighl A, Nafidi S, et al. Hypocalcemic dilated cardiomyopathy: rare cause of heart failure[J]. Ann Med Interne (Paris), 2001, 152(7):483-485.
- [13] Keller KB, Lemberg L. The importance of magnesium in cardiovascular disease[J]. Am J Crit Care, 1993, 2(4):348-350.
- [14] Shechter M. Magnesium and cardiovascular system[J]. Magnes Res, 2010, 23(2):60-72.
- [15] Babu MS, Sameer S. Hypoparathyroidism and reversible dilated cardiomyopathy[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2011, 15(4):351-352.
- [16] 牛军.电解质紊乱性心脏病的诊断[J].中外健康文摘,2012,9(27):217-218.
- [17] 卢喜烈.301临床心电图学[M].第2版.北京:科学技术文献出版社,2011:400-401.
- [18] Malafronte C, Borsari N, Tedeschi S, et al. Cardiac arrhythmias due to severe hypokalemia in a patient with classic Bartter disease[J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(12):1413-1415.
- [19] Stefanaki E, Koropuli M, Stefanaki S, et al. Atrioventricular block in preterm

- infants caused by hypocalcaemia: a case report and review of the literature [J].  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 120(1):115-116.
- [20] Al-Wahab S, Munyard P. Functional atrioventricular block in a preterm infant [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 85(3):F220-F221.
- [21] Battiste CE. Prolonged QT interval and 2:1 atrioventricular block [J]. Kans Med, 1993, 94(1):16-19.
- [22] Chang IK, Shyu MK, Lee CN, et al. Prenatal diagnosis and treatment of fetal long QT syndrome: a case report [J]. Prenat Diagn, 2002, 22(13):1209-1212.
- 收稿日期:2015-06-24 修回日期:2015-10-20

## 聚羟基脂肪酸脂膜的介绍及在心血管方面的应用新进展

许士俊 综述 穆军升 审校

(首都医科大学附属北京安贞医院心外科 心肺血管研究所, 北京 100029)

**【摘要】**生物制造产业是包括生物燃料、生物材料和生物化学品的产业,也被称为“白色生物技术”。随着石油资源的日益枯竭,国内外一直致力于研究开发可再生资源,因此生物制造产业得到了快速发展的机会。聚羟基脂肪酸脂作为一种生物聚酯,具有优良的生物可降解性、生物相容性、光学特性和气体阻隔性等许多优秀性能,是当今生物制造的重点之一,在生物和医学应用方面受到了广泛的关注。现简单介绍聚羟基脂肪酸脂,并综述其在心血管方面的应用新进展。

**【关键词】**聚羟基脂肪酸脂;心血管;医学;细胞培养

**【中图分类号】**R318.08;R54

**【文献标志码】**A

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

## Introduction and Application in Cardiovascular of Microbial Polyhydroxyalkanoates

XU Shijun, MU Junsheng

(Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China)

**【Abstract】**The biomanufacturing industry, also called “white biotechnology” includes biofuels, biomaterials and biochemical. With the exhaustion of oil resources, researchers have been committed to the research and development of renewable resources at home and abroad. Due to this, there has been rapid development in the biomanufacturing industry. Being a family of biopolyesters with biodegradability, biocompatibility and chirality, microbial polyhydroxyalkanoates have become one of the focuses of biomanufacturing today and received much attention in biological and medical applications. In this review, we describe the most recent polyhydroxyalkanoates developments including new applications in cardiovascular field.

**【Key words】**Polyhydroxyalkanoates; Cardiovascular; Medicine; Cell culture

### 1 聚羟基脂肪酸脂简介

聚羟基脂肪酸脂 (polyhydroxyalkanoates, PHA) 是一类由细菌在碳源和氮源供应不平衡条件下合成、能够被生物降解、无细胞毒性的热塑性聚酯<sup>[1]</sup>。在细菌体内, PHA 的生理功能是作为碳源和能源的储备物质; 在体外, 其应用范围由生物塑料、精细化工原材料和可植入生物材料拓展到药物和生物燃料的原材料<sup>[2]</sup>等方面。因其有良好的生物可降解性、可调节的机械性能和组织相容性, PHA 作为支架材料已经广泛

用于组织工程的研究: 包括聚 3-羟基丁酸脂 (PHB)、3-羟基丁酸-3-羟基戊酸共聚酯 (PHBV)、聚 4-羟基丁酸、3-羟基丁酸-3-羟基己酸共聚酯 (PHBHHx) 和聚 3-羟基辛酸在内的 PHA 家族中多个成员已被用于缝线、吊带、心血管补片、骨钉、防粘连膜、内支架、关节软骨支架、神经导管支架、肌腱修复和医用敷料等多个组织工程领域的研究中。

### 2 PHA 的结构和分类

PHA 具有 159 种单体结构<sup>[3]</sup>, 其中包括含有

基金项目: 2014 年度北京市朝阳区科技计划项目 (SF1417)

作者简介: 许士俊 (1990—), 在读硕士, 主要从事心肌再生的研究。Email: shijxu116@126.com

通信作者: 穆军升 (1968—), 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 博士, 主要从事心肌再生的研究。Email: wesleyemu@hotmail.com