

## • 综述 •

## 甲状旁腺功能亢进症增加慢性肾脏病患者心血管疾病风险的研究进展

何俊伶 杜晓刚

**【摘要】** 继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是慢性肾脏病(CKD)的一个早期并发症。过度升高的甲状旁腺激素(PTH)可促使CKD患者心肌肥厚,心肌、瓣膜及血管钙化,导致心律失常及心功能异常,甚至会影响血脂及血压,是心血管事件死亡率增加的一个重要的因素。目前,主要有使用饮食控制、含磷螯合剂、维生素D及其衍生物和手术等多种治疗方法。此外,Velcalcetide(AMG 416),一种最新发现的长效钙敏感受体激动剂,在有效治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的新型药物方面显示了广阔的前景。

**【关键词】** 甲状旁腺功能亢进症; 继发性; 心血管疾病; 慢性肾脏病; 钙敏感受体激动剂; AMG 416

**The research on hyperparathyroidism increase the risk of cardiovascular disease in chronic kidney disease**

HE Jun-ling, DU Xiao-gang. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: DU Xiao-gang, Email: dxgxm@163.com

**【Abstract】** Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is an early complication in chronic kidney disease (CKD). The excessively elevated PTH in patients with CKD may promote cardiac hypertrophy, myocardial, valvular and vascular calcification, lead to arrhythmias and cardiac dysfunction, and what's more, even affect blood lipids and blood pressure, causing it to be a key factor that leads to the mortality increase of cardiovascular events. Currently, the treatments of SHPT mainly include diet control, phosphorus chelating agents, vitamin D and its derivatives, surgery and so on. In addition, Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium sensing receptor (CaSR), has broad application prospects of new drugs in the effective treatment of secondary hyperparathyroidism.

**【Key words】** Hyperparathyroidism, secondary; Cardiovascular diseases; Chronic kidney disease; Agonist of the calcium sensing receptor; AMG 416

继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的早期并发症之一,同时也是导致终末期肾脏病的心血管事件死亡率增加的一个重要的因素。PTH作为尿毒症毒素之一,可致使CKD患者的心血管和骨骼发生多种病理损害,已被认为是诱发CKD患者心血管并发症的主要因素之一。本文就甲状旁腺功能亢进对CKD患者发生心血管疾病的影响及其最新治疗进展进行综述。

### 一、CKD继发SHPT

甲状旁腺激素(PTH)是一种由甲状旁腺主细胞和嗜酸性细胞合成的含84个氨基酸残基的直肽链氨基酸激素,甲状旁腺则通过对骨和肾脏的作用来调节体内钙磷代谢,维持钙磷平衡。甲状旁腺机能亢进主要分为原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)和SHPT。前者主要由于甲状旁腺本身病变(肿瘤或增生)引起的PTH合成与分泌过多,通过其对骨和肾的作用,导致血钙增高和血磷降低<sup>[1]</sup>。后者是由于各种原因所导致的血钙、

血镁过低以及血磷过高,从而刺激甲状旁腺增生、肥大,并分泌过多的PTH,常见于肾功能不全患者<sup>[2]</sup>。慢性肾衰竭后,由于肾小球滤过率逐渐下降,尿磷排出减少,血磷浓度逐渐升高,后者与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织,使血钙降低,并抑制近曲小管产生 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,从而刺激PTH升高。此外,尿毒症患者 $1-\alpha$ 羟化酶缺乏,使 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的浓度减少,导致严重的低钙血症,这是诱发SHPT的关键因素<sup>[3]</sup>。随着肾脏病的发展,高尿酸血症、代谢性酸中毒,营养状态改变等都对PTH的合成有一定的影响。此外近期研究发现成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)这一矿物质代谢调节因子与PTH亢进也有一定关联性。在CKD中,FGF-23先于磷酸盐或PTH增加<sup>[4]</sup>。FGF-23可通过抑制 $1-\alpha$ 羟化酶从而降低 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,CKD患者血清中高水平的FGF-23可进一步诱发SHPT<sup>[5]</sup>。

### 二、甲状旁腺功能亢进与CKD患者心血管疾病的关系

大量研究发现,PHPT和SHPT患者的死亡率均比正常人高,其中心血管疾病为死亡率增加的最主要原因,但其死亡率与其年龄和性别无关<sup>[6-8]</sup>。同样,CKD患者,特别是长期透析患者的血清PTH水平与其死亡率呈正相关,其死亡率主要与血

PTH 浓度、血钙浓度、血磷浓度水平及高钙磷乘积值相关。在一定范围内,降低血清钙、磷和 PTH 可使 SHPT 患者的心血管并发症和死亡率降低<sup>[9]</sup>。其机制可能与以下因素有关。

SHPT 在 CKD 患者心肌肥厚的发生中起到了重要作用。众所周知 CKD 患者特别是终末期肾病患者多数存在向心性或离心性左心室肥厚。PTH 作为慢性肾功能衰竭的一种心脏毒素,过度升高的 PTH 可诱导心肌肥厚,激活成纤维细胞,启动心肌间质的纤维化,增加心脏非血管间质体积<sup>[10]</sup>。研究发现尿毒症患者 PTH 血清水平独立于血钙、血磷而与左心室质量指数呈正相关。PTH 与其相关受体结合,可使心肌细胞内游离钙浓度显著增加,后者可激活蛋白激酶 C,激活的蛋白激酶途径发生级联反应从而引起心肌细胞肥大,然后导致细胞增生,导致左心室肥厚。同时 PTH 还能通过诱发糖、脂质代谢紊乱,加重贫血或促进炎症反应,间接使心肌缺氧及代谢障碍加重,对心肌造成广泛损害,引起心脏代偿性肥厚和功能异常<sup>[11]</sup>。有相关研究表明,对 SHPT 患者进行有效的药物治疗或甲状旁腺切除术后,左心室质量指数相较之前有明显下降。

近年来发现高磷血症、钙分布异常会引起血管钙化。慢性肾衰竭透析患者广泛存在动脉钙化,且随着肾功能下降动脉钙化逐渐加重,而 SHPT 是导致终末期肾衰患者心血管疾病死亡的重要原因之一。临床研究发现,血清中含有高浓度的 PTH 同时伴有难以控制钙、磷代谢紊乱的尿毒症患者,其心肌组织及血管系统有明显的钙化。给予有效的药物治疗使 PTH 浓度明显下降后,随着钙磷紊乱的纠正,血管和软组织钙化明显减轻<sup>[12]</sup>。与此同时,在伴有甲状旁腺功能亢进症的肾功能衰竭的大鼠模型中,用超声心动图观察发现其瓣膜出现钙化,当 PTH 恢复正常后,其钙磷矿物质代谢紊乱得到改善,瓣膜钙化较前明显降低,表明该病理生理过程具有一定的可逆性<sup>[13]</sup>。PTH 持续性增高可以促进钙磷在心肌沉积,导致心肌和心脏瓣膜钙化,最终促进尿毒症患者心血管系统发生结构和功能改变。

有研究发现,肾移植后的尿毒症患者的血清 PTH 明显下降,冠脉钙化进展减慢,推测 SHPT 促进了血管的钙化<sup>[14]</sup>。高磷及高钙磷乘积异常均可通过被动诱导或直接作用于血管平滑肌细胞(VSMC),开放其膜上钠磷共转运体,使细胞内的磷浓度增加,诱发凋亡或使 VSMC 向成骨细胞样表型转化<sup>[15]</sup>,这是血管钙化过程的中心环节。目前,为了防止血管钙化的发生,有些研究者强烈建议在 CKD 第 3 阶段就开始 SHPT 的相关治疗。

SHPT 还可能继发各种心律失常并导致心肌收缩力下降。PTH 可通过 G 蛋白偶联受体激活腺苷环化酶或者活化 PKC 途径,使心肌细胞内的环磷酸腺苷增加,从而加大钙离子内流。钙离子大量内流可导致心肌细胞线粒体出现能量代谢障碍,心肌收缩力下降,同时钙离子大量内流也可影响心肌细胞的自律性,引起心律失常<sup>[16-17]</sup>。SHPT 能使 CKD 患者心脏的心肌细胞肥大或拉长,细胞排列紊乱,心肌间质纤维化加重,发生器质性病变,心脏的舒张功能和收缩功能随之下降,导致心肌传导异常出现心律失常。有研究证明进行了甲状旁腺切除术后的患者左室舒张功能和心力衰竭有明显的改善。醛固酮是引起 SHPT 患者心功能损害的一个重要介质,而这一作用又受 PTH 调节。

一项对 134 例原发性甲状旁腺亢患者的临床研究发现,甲状旁腺次全手术切除术前的醛固酮水平与 PTH 水平呈正相关,提示 PTH 通过促进醛固酮分泌参与心肌损伤的发生<sup>[18]</sup>。

在慢性肾功能不全的患者中常合并脂代谢紊乱。研究发现,慢性肾功能不全患者中 PTH 分泌过多,可使肝细胞及脂肪细胞中的钙离子浓度增加,从而下调脂蛋白脂酶 mRNA 及肝脂酶 mRNA 的表达,进而会导致血清中总胆固醇及三酰甘油的浓度增加,加重了慢性肾衰脂质代谢异常,最终增加患者动脉硬化的风险<sup>[19-20]</sup>。更有文献证明 PTH 与 TG、LDL-C/HDL-C 值呈正相关,过多的 PTH 分泌对脂代谢紊乱可能有一定的影响<sup>[21]</sup>。

此外,我们发现大部分慢性肾功能不全患者都存在不同程度的高血压,实施了有效药物或手术治疗 SHPT 后的慢性肾衰患者的血压较前明显下降,这也间接表明 PTH 有升血压作用<sup>[22]</sup>。但早期吴玉琼等<sup>[23]</sup>对持续性血液透析患者的研究中发现:低血压组患者 PTH 水平透前较血压稳定组显著升高,透后的 PTH 浓度较透析前进一步升高,而血压稳定组患者透后 PTH 水平则下降,透析过程中的低血压可能与 PTH 有关。最近的一项对于肾移植患者的研究发现,肾移植后再实施甲状旁腺切除术可以改善患者的血压及血脂<sup>[24]</sup>,这再次说明 PTH 对血压及血脂这两项致动脉硬化的因素有明显影响。

### 三、SHPT 的最新治疗进展

长期以来,通过饮食控制磷的摄入及含磷螯合剂对于 CKD 3~4 期的慢性肾衰竭患者继发 SHPT 的疗效似乎有限,近年来,钙剂及维生素 D 及其衍生物已广泛使用,相对而言其效果更优,且相对较为安全。

多年来,维生素 D 及其衍生物一直被认为是治疗终末期肾病患者中 SHPT 的可选择药物。目前维生素 D 及其衍生物分成两类:非选择性的维生素 D 受体激动剂(vitamin D receptor activation receptor-stimulating agents, VDRA)和选择性的 VDRA(作用于特定的受体)。选择性的 VDRA 会更少诱发高钙血症和高磷血症,这归功于更少的肠钙吸收及减少从骨中移出钙和磷。使用维生素 D 及其衍生物的治疗还可以减少甲状旁腺质量和肾素和血管紧张素 II 水平,减少蛋白尿,改善免疫功能以及肌肉机能等<sup>[25]</sup>,这对早期 CKD 患者在防治血管钙化进展和心血管事件方面具有重要作用,但是同时应高度警惕其不良反应:如诱发了再生不良型骨病(ABD)血管壁炎症和导致血管壁钙化等<sup>[26]</sup>。此外最近的一项荟萃分析显示,补充钙剂(不给予维生素 D)会增加心肌梗死的发病率。

钙感受受体(calcium sensing receptor, CaSR)激动剂是一种治疗 SHPT 的新型药物。CaSR 是一个 G 蛋白偶联受体,主要在甲状旁腺主细胞表面表达,其对细胞外钙离子水平敏感。CaSR 激动剂作为一种模拟钙,其与 CaSR 结合后,可通过调节 PTH 的释放来控制钙的稳态。Velcalcetide,也被称为 AMG 416,一种最新发现的长效 CaSR 激动剂,其半衰期为 18.4~20.0 h。模拟钙已被证实可减少血管平滑肌细胞中的矿物沉积,这表明 CaSR 信号的改善可能有助于预防血管和组织异位钙化。最新研究发现,5/6 肾切除(模拟尿毒症)大鼠模型给予 AMG 416 治疗后可降低血清中 PTH、血钙及 FGF-23 水平,显著减少血管

钙化及抑制甲状旁腺增生,同时研究发现尿毒症小鼠给予最大治疗剂量的 AMG 416 后可减少其血肌酐水平,显著减少肾小管的钙化<sup>[27]</sup>。在一项正常健康人群临床实验研究发现,静脉单独给予治疗剂量的 AMG 416 能快速、持续、剂量依赖性的减少血清中的 PTH,且无恶心、呕吐、腹泻等不良反应<sup>[28]</sup>。在另一项对 28 例 SHPT 的透析患者的研究中发现,静脉单独给予 AMG 416 药物,其药物剂量在 5~60 mg 范围内均可耐受。AMG 416 呈剂量依赖性抑制血清中 PTH 和 FGF23 的浓度水平,显著减少在透析期间增加的血清磷水平<sup>[29]</sup>。以上研究表明,AMG 416 将是有效治疗 CKD 患者 SHPT 的新型药物。

若内科药物治疗效果不佳也可以考虑甲状旁腺切除术,手术指征包括 PTH 水平 >800 pg/ml,同时下存在以下情况:(1)严重的高钙血症和(或)高磷血症;(2)骨折、骨疼痛等骨性疾病;(3)严重瘙痒;(4)药物和透析治疗无效。但是手术同样存在一定的风险,可能会导致甲状腺功能减退以及继发低钙血症<sup>[30]</sup>。

综上所述,SHPT 作为 CKD 患者的早期并发症之一,是增加心血管事件的重要因素。PTH 过度升高可促使患者心肌肥厚,促进心肌、瓣膜及血管钙化,导致心律失常及心功能异常,甚至会影响血脂及血压。目前对于 SHPT 的治疗有使用饮食及含磷螯合剂、维生素 D 及其衍生物、CaSR 激动剂以及手术等多种方法。寻找更安全有效的治疗手段,对于减少 CKD 患者心血管事件的发生,提高其生存质量可能具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 335-339.
- [2] Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 913-921.
- [3] Chow EY, Quach HP, Vieth R, et al. Temporal changes in tissue 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, vitamin D receptor target genes, and calcium and PTH levels after 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> treatment in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304: E977-E989.
- [4] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011, 79: 1370-1378.
- [5] Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9: 641-649.
- [6] van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: E638-E645.
- [7] Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009, 119: 2765-2771.
- [8] Norenstedt S, Ekblom A, Brandt L, et al. Postoperative mortality in parathyroid surgery in Sweden during five decades: improved outcome despite older patients. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 295-299.
- [9] Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2010, 78: 578-589.
- [10] Cha H, Jeong HJ, Jang SP, et al. Parathyroid hormone accelerates

decompensation following left ventricular hypertrophy. *Exp Mol Med*, 2010, 42: 61-68.

- [11] Ishay A, Herer P, Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*, 2011, 17: 584-590.
- [12] Aladrén RMJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2009, 71: 207.
- [13] Shibata M, Shigematsu T, Hatamura I, et al. Reduced Expression of Perlecan in the Aorta of Secondary Hyperparathyroidism Model Rats with Medial Calcification. *Ren Fail*, 2010, 32: 214-223.
- [14] Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 685-690.
- [15] Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 1453-1464.
- [16] Kamalov G, Ahokas RA, Zhao W, et al. Temporal responses to intrinsically coupled calcium and zinc dyshomeostasis in cardiac myocytes and mitochondria during aldosteronism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298: H385-H394.
- [17] McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? *Med Hypotheses*, 2009, 72: 581-583.
- [18] Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 2009, 146: 1035-1041.
- [19] Nechama M, Uchida T, Yosef-Levi IM, et al. The peptidyl-prolyl isomerase Pin1 determines parathyroid hormone mRNA levels and stability in rat models of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3102.
- [20] Murray RD, Holthouser K, Clark BJ, et al. Parathyroid hormone (PTH) decreases sodium-phosphate cotransporter type II a (NpT2a) mRNA stability. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304: F1076-F1085.
- [21] Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1714-1720.
- [22] Broulik PD, Brouliková A, Adánek S, et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*, 2011, 2011: 309068.
- [23] 吴玉琼, 张勇, 娄探奇, 等. 心钠素和甲状旁腺素与血液透析患者低血压的关系探讨. *实用医学杂志*, 1999, 15: 265-266.
- [24] Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 1714-1720.
- [25] Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 1942-1949.
- [26] Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. *Drugs*, 2007, 67: 1981-1998.
- [27] Walter S, Baruch A, Dong J, et al. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.

J Pharmacol Exp Ther, 2013, 346: 229-240.

- [28] Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, et al. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 2013.
- [29] Martin KJ, Pickthorn K, Huang S, et al. AMG 416 (Velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a

single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2013.

- [30] Madorin C, Owen RP, Fraser WD, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269: 1565-1576.

(收稿日期: 2013-12-02)

(本文编辑: 张志巍)

何俊伶, 杜晓刚. 甲状旁腺功能亢进症增加慢性肾脏病患者心血管疾病风险的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11585-11588.

