

导通路参与其中,但 DR 确切的分子机制及致病机制至今尚未完全阐明。本研究 logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程是发生 PDR 的危险因素。Oruc 等^[7]研究结果显示,DR 患者血清和房水 asprosin 水平显著高于非 DR 糖尿病患者。本研究结果显示,PDR 患者血清 asprosin 水平明显高于非 DR 和 NPDR 患者,提示 asprosin 可能参与了 DR 和 PDR 的发生发展,在 DR 中起一定作用,因此采取有效措施降低 T2DM 患者血清 asprosin 水平有望延缓 PDR 的发生和发展。

Asprosin 参与 DR 的机制尚不清楚。Asprosin 是一种脂肪因子,在禁食状态下以嗅觉感受器 OLFR734 为受体,通过激活 G 蛋白-环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶通路促进肝脏释放葡萄糖,进而发挥升高血糖的作用^[10]。循环中较高的 asprosin 水平会导致高血糖,在长时间的高血糖中,视网膜中的醛糖还原酶通过酶促或非酶促反应使糖基化蛋白增加^[7],从而引起视网膜毛细血管通透性增加、管腔闭塞、血管壁支持结构破坏,血管自主调节能力受损。随着糖尿病病程延长,慢性高血糖损害视网膜血管,导致眼底周细胞受损,血管收缩能力降低、自主调节能力受损,毛细血管压力升高,新生血管生成^[13]。因此,asprosin 促进 DR 的发生发展可能与血糖升高有关。

综上所述,本研究初步探讨了 asprosin 在 DR 发病过程中的作用,发现 asprosin 可能与胰岛素抵抗、PDR 的发生有密切关系,为临床 PDR 的治疗提供了新思路。但本研究为单中心、小样本、横断面研究,结论尚需要多中心、大样本和前瞻性研究结果加以证实。

参 考 文 献

- [1] Fang C, Huang Y, Guo H, et al. Lipasin, a biomarker of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 115: 96-98.
- [2] Dong CX, Song CP, Zhang CP, et al. Clinical and experimental study on angiotensin-like protein 8 associated with proliferative diabetic retinopathy[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(12): 1819-1823.
- [3] Lu Q, Lu L, Chen W, et al. Expression of angiotensin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(8): 1515-1523.
- [4] 谷倩倩,肖新华. 白脂素在代谢性疾病中的作用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 63-66.
- [5] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. Clin Chim Acta, 2019, 489: 183-188.
- [6] Zhang X, Jiang H, Ma X, et al. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(2): 349-355.
- [7] Oruc Y, Celik F, Ozgur G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin4-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy[J]. Retina, 2020, 40(12): 2410-2416.
- [8] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; report of a WHO consultation[J]. J Med Genet, 1999, 37(12): 927-932.
- [9] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [10] Romere C, Duerschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3): 566-579.
- [11] 刘师伟,吴亚茹,段瑞雪,等. 2 型糖尿病患者血清 Asprosin 水平及其与代谢指标的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(12): 1613-1618.
- [12] Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9471583.
- [13] Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 133.

(收稿日期:2020-07-29)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.009

• 病例报告 •

重度低钙血症引起的心力衰竭一例

马艳荣 董玲玲 郭艳英 王新玲

[关键词] 原发性甲状旁腺功能减退症; 低钙血症; 心力衰竭; 可逆性

[中图分类号] R582 + .2 [文献标识码] B

患者,男,41岁,因“间断胸闷、气短7年,加重5天”于2015年9月27日入院。患者7年前于受凉后出现胸闷、气短、咳嗽、咳少量白色粘痰,当地医院诊断为“支气管炎”,予以抗感染、止咳

等治疗后好转。此后上述症状间断出现,多次于当地医院治疗后好转。5天前患者出现咳嗽、咳痰、胸闷、气短、乏力,症状逐渐加重伴夜间不能平卧。于当地医院查血脑钠肽(BNP)13326 pg/ml;血生化:肌酸激酶540 U/L,乳酸脱氢酶401 U/L,尿素氮9.45 mmol/L,血钾3.4 mmol/L;心脏超声检查示:全心腔增大,左心室心肌运动弥漫减弱,心功能降低,主动脉窦部及升主动脉增宽,轻度主动脉瓣关闭不全,中度肺动脉压增高;

基金项目:新疆维吾尔自治区科技基础条件平台建设项目(PT1601)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通讯作者:王新玲, E-mail: xjwangxinling@vip.163.com

胸部 CT 检查示:两肺炎性病变,双侧胸腔积液,心脏外形大。考虑诊断:1. 急性心力衰竭;2. 肺部感染。予以强心、利尿、抗炎、止咳等对症治疗后效果欠佳,患者为求进一步诊治,于 2015 年 9 月 27 日来我院急诊科,以“1. 急性心力衰竭 心功能不全纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅳ级;2. 肺部感染 慢性支气管炎”收住我院心内科。既往史:慢性支气管炎 7 年,间断行抗炎、止咳治疗。否认冠心病、先天性心脏病(简称先心病)、心脏瓣膜病、高血压、高血脂、甲状腺疾病等病史。个人史、家族史无特殊。体格检查:T 36.2℃,R 19 次/分,P 102 次/分,Bp 85/53 mmHg。肺部听诊呼吸音粗,右下肺可闻及细小湿啰音,心尖部出现第三心音奔马律。腹软,无压痛,肝颈回流征阴性,双下肢无水肿。辅助检查:血常规:WBC 计数 $11.65 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同);血生化:肌酸激酶 829 U/L ($50 \sim 310$ U/L),肌酸激酶同工酶 17.14 U/L ($0 \sim 25$ U/L)、肌钙蛋白 T 0.027 ng/ml ($0 \sim 0.034$ ng/ml)、肌钙蛋白 I 0.041 ng/ml ($0 \sim 0.026$ ng/ml)、甘油三酯 0.86 mmol/L ($0 \sim 1.7$ mmol/L)、总胆固醇 3.53 mmol/L ($2.59 \sim 4.67$ mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇 21.97 mmol/L (> 1.04 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 2.46 mmol/L ($0 \sim 3.37$ mmol/L),血钙 0.98 mmol/L ($2.11 \sim 2.52$ mmol/L),血磷 2.52 mmol/L ($0.85 \sim 1.51$ mmol/L),血镁 0.51 mmol/L ($0.75 \sim 1.02$ mmol/L);甲状旁腺素(PTH) < 3 pg/ml ($12 \sim 65$ pg/ml);心电图检查提示非阵发性交界性心动过速,ST-T 改变;心脏超声检查示:全心大,左室壁整体运动不协调且减弱,主动脉窦升部扩张并瓣口轻度反流,二尖瓣口轻度反流,三尖瓣口轻度反流并中度肺动脉高压,左室收缩功能减低,心包腔中大量积液,左心室射血分数(LVEF)28%。颈动脉超声检查示:无名动脉分叉处斑块形成。胸腔超声检查示:双侧胸腔积液;冠状动脉造影检查示:有优势型冠状动脉供血,左冠状动脉主干(LM)正常,前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)全程管壁光滑,血流通畅,未见狭窄。因患者胸闷、气短就诊,结合临床表现及辅助检查结果(心脏超声及BNP)明确诊断为“心力衰竭”,患者存在肺部感染,考虑感染为加重或诱发心力衰竭的主要因素,故积极控制感染,同时给予利尿及扩张血管抗心力衰竭治疗。因患者有大量心包积液,建议行心包穿刺明确病因及减轻心脏压塞,但患者及家属拒绝。生化检查结果提示严重低钙血症,完善 PTH 检查发现 PTH 明显降低。追问患者病史发现既往有面颊、口周及手足抽搐史 26 年,发作时肌注钙剂可缓解,故考虑诊断为甲状旁腺功能减退症(简称甲旁减),该病也可引起严重的心力衰竭,同时患者颈动脉出现粥样斑块、心包大量积液,考虑也可能存在冠心病。为明确病因,待病情稳定后行冠状动脉造影检查,结果未见异常,故排除冠心病。患者既往无先心病、心脏瓣膜病、高血压病、甲状腺疾病等,无颈部手术史,无毒物及射线接触史,否认自身免疫性疾病、慢性肾脏病史,否认长期用药史,结合患者临床症状及辅助检查结果,确诊为原发性甲旁减性心脏病。给予强心、利尿、扩张血管、补充钙剂及活性维生素 D 治疗后患者症状明显好转。2015 年 10 月 7 日(治疗 10 d 后)复查血钙 2.02 mmol/L,血磷 1.95 mmol/L,血镁 0.7 mmol/L;心电图检查示:窦性心律,左室大,ST-T 改变;心脏超声检查示:左心大,左室大明显,主动

脉窦升部扩张明显,左室壁整体运动不协调且减弱,主动脉瓣口少量反流,三尖瓣口少量反流,心功能减低,LVEF 38%。患者规律口服碳酸钙 D₃ 片 600 mg 每日 3 次,骨化三醇 0.25 μg 每日 3 次。2015 年 12 月~2016 年 10 月随访期间,监测患者血钙波动在 1.89~2.29 mmol/L 之间,心脏超声检查提示 LVEF 恢复至 60%。2016 年 10 月,患者自觉症状好转,自行减少药物剂量为碳酸钙 D₃ 片 600 mg 每日 2 次,骨化三醇 0.25 μg 每日 2 次,2017 年逐渐出现乏力不适,2019 年 8 月 22 日乏力明显加重,面颊部及四肢抽搐发作,故恢复原药物剂量 5 d 后,症状稍缓解。2019 年 8 月 27 日急查血钙 1.36 mmol/L,血磷 1.44 mmol/L,血镁 0.59 mmol/L;PTH < 3 pg/ml;血生化:肌酸激酶 311.00 U/L,乳酸脱氢酶 285.00 U/L;25 羟维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$] 144.6 ng/ml ($12.0 \sim 65.0$ ng/ml);心电图检查示:窦性心律,校正的 QT 间期(QTc):534 ms;心脏超声检查示:左心大,肺动脉内径略扩张,室壁整体运动不协调且减弱,主动脉窦升部扩张,瓣口少量反流,二、三尖瓣口少量反流,心功能减低,LVEF 37%;头颅 CT 检查示:颅内多发斑片状、脑回状对称性高密度影,结合病史,符合甲旁减改变,见图 1;胸、腰椎正侧位 X 线片检查示:胸、腰椎骨质增生;四肢全长拼接正侧位 X 线片检查示:双髋、双膝关节退行性改变;余未见异常。经葡萄糖酸钙 1 g/d 静脉注射,口服骨化三醇胶丸 0.5 μg 每 6 h 1 次,碳酸钙 D₃ 片 600 mg 每日 3 次,纠正低钙血症和抗心力衰竭治疗,同时给予门冬氨酸钾镁片 2 片每日 3 次纠正低镁血症治疗后患者血钙维持在正常范围低限。2019 年 10 月 8 日复查提示血钙 2.1 mmol/L,心脏超声检查示:LVEF 58%。

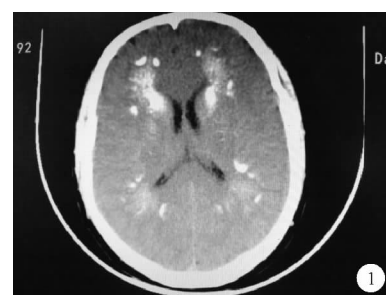


图 1 2019 年 8 月 28 日患者头颅 CT 检查结果

讨 论

本例患者入院时以呼吸困难为主要表现,伴有肺部感染,心脏超声检查提示全心大,LVEF 下降,考虑感染诱发或加重心力衰竭,积极抗感染治疗后患者胸腔积液消失及心包积液逐渐消失,症状缓解,可下床适量活动。颈动脉超声检查提示存在动脉粥样硬化斑块,考虑不排除冠心病引起的心力衰竭,完善冠状动脉造影未见异常。血生化检查发现低血钙、高血磷、低血镁,PTH 明显降低,追问患者既往有抽搐史,无先心病、心脏瓣膜病、高血压、甲状腺疾病等,无颈部手术史,无毒物及射线接触史,否认自身免疫性疾病、慢性肾脏病史,否认长期用药史,因此排除心肌梗死或冠心病。患者有明显的低钙血症症状及体征,且血钙低、血 PTH 低、血磷高,无甲旁减最常见的病因——颈部手术,故不考虑患者为颈部手术后造成的甲旁减,同时患者无自身免疫性疾病,仔细询问家族史无相关遗传病史,

因此不考虑自身免疫性疾病及遗传导致的甲旁减。高镁血症可导致 PTH 分泌的减少,但患者无慢性肾脏病史,且生化检查提示无血镁升高。患者经钙剂及维生素 D 治疗后血钙升高,心功能恢复。故考虑原发性甲旁减、甲旁减低钙性心脏病诊断成立。

甲旁减是指由不同病因如颈部手术、自身免疫性疾病、遗传、浸润性病变等引起的 PTH 分泌减少和(或)效应不足,临床特征表现为低钙血症、高磷血症和由此引起的神经肌肉兴奋性升高、软组织异位钙化等^[1]。甲旁减低钙性心脏病是甲旁减的罕见临床表现,且早期症状隐匿,不易察觉,患者多以心力衰竭、抽搐、晕厥等非特异症状就诊,因此容易漏诊、误诊。目前认为,低钙血症、低 PTH 及低镁血症与甲旁减低钙性心脏病相关。

钙在心肌的兴奋和收缩耦合中发挥至关重要的作用,它进入细胞并触发钙从肌质网中释放。细胞内钙与肌钙蛋白结合,心肌收缩;与肌钙蛋白解离,心肌舒张。心肌收缩依赖于细胞外液中的钙离子浓度,细胞外液中钙离子浓度下降时,心肌收缩力下降,从而引起心肌扩张和心力衰竭。此外,低钙血症引起肾小管重吸收钠增加,导致水钠潴留,加重心力衰竭的同时出现浆膜腔积液等。PTH 对心脏有正性变力、变时作用,可以增加进入成人心肌细胞中钙离子的数量^[2-3]。低镁血症可导致 PTH 分泌抑制和甲状旁腺激素抵抗^[4],同时,PTH 缺乏,肠道吸收镁减弱,进一步减少 PTH,如此恶性循环,加重病情发展。镁离子和 PTH 共同作用可引起细胞膜通透性改变,钙离子进入细胞,低镁和 PTH 减少影响细胞内钙离子浓度,继而引起心肌收缩功能障碍。研究发现,对于甲旁减低钙性心脏病导致的心力衰竭,补钙不仅可改善症状,还可逆转心脏的结构与功能^[5-6]。也有个别文献报道通过补充钙剂和维生素 D 不能完全逆转心力衰竭^[7]。

有学者发现慢性低钙血症初期钙离子或许存在某种机制维持心肌的正常功能,但发展为严重低钙血症时,这种机制就不存在^[4]。本例患者首次出现抽搐症状至发生心力衰竭长达 26 年,明确诊断及积极治疗 16 日后 LVEF 增长了 13%,7 个月随访时 LVEF 恢复至 60%,心腔内径恢复至正常范围。患者服用低剂量钙剂及维生素 D 不到两年再次发生心力衰竭很可能是由于心脏内的这种代偿机制障碍,导致患者即使有一定剂量的钙离子维持也不能继续代偿心脏功能。同样也说明血钙浓度和低钙的持续时间及血钙变化的速度都可能是引起甲旁减低钙性心脏病的重要原因^[8]。国外有研究发现低钙血症可以导致心肌肌浆网钙离子释放通道过度活跃,同时出现肌浆网钙渗漏增加,导致肌浆网内钙离子进一步减少,心肌收缩力减弱^[9]。Mano 等^[10]取甲旁减低钙性心脏病患者的心肌病理组织活检后在电镜下发现心肌内肌质网扩张、线粒体大小变异。这些代谢异常是否是低钙性心脏病的病因,目前尚不清楚,因为绝大多数病例报道并未进行心肌病理组织活检。

甲旁减低钙性心脏病多因患者长期未行治疗或不规律治疗引起,临床表现多见于呼吸困难,心功能分级多为 NYHA 分

级 II 级;相关体征以心脏扩大为最多见,其次为双肺啰音、双下肢水肿等;辅助检查结果提示有 LVEF 降低、QTc 延长等^[11]。

通过积极补钙及维生素 D 治疗后患者的心脏功能及结构均有所恢复,通过随访发现,大部分患者心功能在 1 年内可恢复至正常(LVEF $\geq 50\%$)^[11]。有少部分患者被误诊为冠心病或扩张性心脏病^[12-14],也有患者因长期低钙而诱发心室颤动死亡^[15]。

甲旁减低钙性心脏病可能是多种因素如低钙血症、低 PTH 及低镁血症共同作用导致的一类可逆性心脏病,临床表现隐匿,早期不易诊断,晚期发展为心力衰竭后经积极补钙和维生素 D 治疗有较好的预后。但患者常因对疾病认识不足,不规律服药及随诊,随意减药或停药后出现严重后果。因此,应加强对患者的科普教育,提醒患者按时服药并及时复查,避免出现低钙血症的反复,危及生命。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(4):323-337.
- [2] Schluter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide[J]. Cardiovasc Res,1998,37(1):34-41.
- [3] 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.
- [4] Mikhail N, El-Bialy A, Grosser J. Severe hypocalcemia; a rare cause of reversible heart failure[J]. Congest Heart Fail,2001,7(5):256-258.
- [5] Saini N, Mishra S, Banerjee S, et al. Hypocalcemic cardiomyopathy; a rare presenting manifestation of hypoparathyroidism[J]. BMJ Case Rep, 2019,12(9):e229822.
- [6] Aguiar P, Cruz D, Ferro RR, et al. Hypocalcemic cardiomyopathy[J]. Rev Port Cardiol,2013,32(4):331-335.
- [7] Altunbas H, Balci MK, Yazicioglu G, et al. Hypocalcemic cardiomyopathy due to untreated hypoparathyroidism[J]. Horm Res,2003,59(4):201-204.
- [8] Bashour T, Basha HS, Cheng TO. Hypocalcemic cardiomyopathy[J]. Chest,1980,78(4):663-665.
- [9] Kubalova Z, Terentyev D, Viatchenko-Karpinski S, et al. Abnormal Intrastore Calcium Signaling in Chronic Heart Failure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2005,102(39):14104-14109.
- [10] Mano T, Kamiya H, Kawakita S, et al. A case of primary hypoparathyroidism complicated by heart failure[J]. Jap J Med,1991,30(5):464-467.
- [11] 张怡然. 甲状旁腺功能减退性心脏病的系统综述[J]. 临床荟萃, 2020,35(9):783-787.
- [12] 王芳芳,余飞,张媛,等. 低钙血症致可逆性扩张型心脏病一例[J]. 中华医学杂志,2011,91(20):1439.
- [13] 张亮超,李光峰,郭龙辉. 甲状旁腺功能减退误诊为扩张性心脏病一例[J]. 中国实用医刊,2017,44(17):121.
- [14] 刘慧琳,郭静萱,马青变,等. 原发性甲状旁腺功能减退症引起的低钙性心脏病二例误诊为冠状动脉性心脏病和扩张性心脏病的临床诊治分析[J]. 中国全科医学,2012,15(26):3036-3038.
- [15] 李光伟,罗文惠,邱新文,等. 慢性低钙血症致心室纤维颤动死亡一例[J]. 中华内分泌代谢杂志,2001,17(5):66.

(收稿日期:2020-08-23)

(本文编辑:周三凤)