

心力衰竭患者血浆甲状旁腺素浓度与房颤发生相关性分析

郭文超, 熊永红*

北京丰台医院心内二科, 北京

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

摘要

目的: 评估心力衰竭(HF)患者血浆甲状旁腺素(PTH)浓度与房颤(AF)发生的相关性。方法: 研究对象为131例HF患者, 根据医院心电图将患者分为心律正常组($n = 95$)和AF组($n = 36$)。比较两组患者基线及临床特征。采用逻辑回归分析确定AF的影响因素。采用ROC曲线分析确定PTH预测AF的最佳临界值。结果: AF患者血浆PTH浓度高于心律正常患者($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示, PTH浓度与脑钠肽浓度、左心房内径、利尿剂使用呈正相关(所有 $P < 0.05$), 与LVEF、血红蛋白浓度和肌酐清除率呈负相关(所有 $P < 0.05$)。单因素逻辑分析发现PTH、肌酐清除率、血红蛋白、肌酐、年龄、左心室射血分数(LVEF)与AF相关; 多因素逻辑回归分析显示, 仅PTH浓度与AF独立相关(所有 $P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, PTH诊断AF的最佳临界值为 ≥ 68.2 pg/ml, 其中灵敏度为44.2%, 特异度为83.3%。结论: HF患者血浆PTH浓度与房颤AF发生存在正相关。

关键词

心力衰竭, 甲状旁腺素, 房颤, 左心室射血分数

Correlation Analysis between Plasma Parathyroid Hormone Concentration and Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

Wenchao Guo, Yonghong Xiong*

Second Department of Cardiology, Beijing Fengtai Hospital, Beijing

Received: Aug. 29th, 2024; accepted: Sep. 23rd, 2024; published: Oct. 8th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 郭文超, 熊永红. 心力衰竭患者血浆甲状旁腺素浓度与房颤发生相关性分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 120-126. DOI: 10.12677/acm.2024.14102628

Abstract

Objective: To analyze the relationship between plasma parathyroid hormone (PTH) concentrations and atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure (HF). **Methods:** A total of 131 patients with HF were enrolled in this study. According to the electrocardiogram, the patients were divided into normal rhythm group (n = 95) and AF group (n = 36). The baseline and clinical characteristics of the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to determine the influencing factors of AF. ROC curve analysis was used to determine the optimal cut-off value of PTH for predicting AF. **Results:** The plasma PTH concentration was higher in AF patients than in normal rhythm patients ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that PTH concentration was positively correlated with brain natriuretic peptide concentration, left atrial diameter, and diuretic use (all $P < 0.05$), and negatively correlated with LVEF, hemoglobin concentration, and creatinine clearance rate (all $P < 0.05$). Univariate logistic analysis showed that PTH, creatinine clearance rate, hemoglobin, creatinine, age and left ventricular ejection fraction (LVEF) were related to AF. Multivariate logistic regression analysis showed that only PTH concentration was independently associated with AF (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of PTH for the diagnosis of AF was ≥ 68.2 pg/ml, with a sensitivity of 44.2% and a specificity of 83.3%. **Conclusion:** There was a positive correlation between plasma PTH concentration and the occurrence of atrial fibrillation (AF) in HF patients.

Keywords

Heart Failure, Parathyroid Hormone, Atrial Fibrillation, Left Ventricular Ejection Fraction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心房颤动(Atrial fibrillation, AF)是一种以心房不协调电激活导致心房无效收缩为特征的室上性心律失常,是最常见的持续性病理性心律失常,与死亡、卒中和外周栓塞风险增加相关[1]。AF是心力衰竭(Heart failure, HF)患者中最常见的心律失常。据报道,在HF患者中,AF患病率超过30% [2]。心房压力、炎症、神经体液活动增加、电生理和心脏结构重构被认为是HF患者发生AF的原因[3]。然而,AF的发病机制尚未完全明了。

甲状旁腺素(Parathyroid hormone, PTH)对钙稳态至关重要。既往研究表明,PTH还通过内皮细胞和心肌细胞上的G蛋白直接或间接影响心血管系统[4]。PTH紊乱导致高血压、左心室肥厚、AF和心律失常发病率增加[4]。HF患者PTH浓度升高,死亡率增加[5]。最近的研究也表明,血浆PTH浓度与AF发生相关[6]。因而,本研究旨在探讨AF患者PTH浓度是否与AF发生存在相关性。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

选择2021年1月至2023年12月在我院门诊就诊的131例HF患者。入选标准:1)患者年龄 > 18 岁;2)左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 40\%$ 。排除标准:1)肝、肾功能不全;2)

因急性失代偿性 AF 住院(6 个月以内); 3) 未控制的高血压; 4) 严重慢性阻塞性肺疾病; 5) 甲状腺功能亢进/减退; 6) 起搏器心律; 7) 严重瓣膜病引起的 AF; 8) 严重骨质疏松。根据医院心电图检测将患者分为心律正常组($n = 95$)和 AF 组($n = 36$)。所有受试者或其家属均签署知情同意书。

2.2. 超声心动图检查

采用飞利浦心脏超声扫描仪进行超声心动图检查。由一名对研究计划不知情的医师使用 2.5~5 MHz 探头进行检测。在左侧侧卧位下, 从胸骨旁、心尖和肋缘下获取图像, 并根据超声心动图学会指南进行评估。

2.3. PTH 检测

患者在医院从外周静脉取血 7 ml, 放入含有 EDTA 的试管中。样本以 2500 rpm 离心, 血浆被提取、分装, 并在分析前储存在 -80°C 冰箱中。血浆 PTH 浓度通过酶免疫测定法进行测定, PTH 值正常范围在 10~65 pg/ml 之间。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。数据以均数 \pm 标准差或百分数表示。组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 检验。采用单因素逻辑回归分析确定 AF 与变量之间的关联, 单因素分析中有统计学意义的变量和潜在其他混杂因素被用于多变量逻辑回归模型, 采用前向逐步法确定 AF 独立预测因素。采用 ROC 曲线分析确定 PTH 预测 AF 的最佳临界点。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般特征比较

两组患者基线特征、实验室和超声心动图数据见表 1 和表 2。其中 AF 组患者的年龄大于心律正常组($P < 0.05$); AF 组患者血浆 PTH 和肌酐浓度高于心律正常组, 而 AF 组患者肌酐清除率和血红蛋白浓度低于心律正常组(所有 $P < 0.05$)。两组患者的其他基线特征、实验室检查和超声心动图参数差异无统计学意义。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between two groups of patients

表 1. 两组患者基线特征比较

参数	心律正常组($n = 95$)	AF 组($n = 36$)	P 值
年龄(岁)	66.3 \pm 7.2	70.6 \pm 7.9	0.017
女性, n (%)	26 (27.4)	14 (38.9)	0.289
体重指数(kg/m^2)	26.5 \pm 3.2	26.3 \pm 4.0	0.798
高血压, n (%)	51 (53.7)	21 (58.3)	0.764
糖尿病, n (%)	25 (26.3)	9 (25.0)	0.176
冠心病, n (%)	55 (57.9)	28 (77.8)	0.058
吸烟, n (%)	35 (36.8)	19 (52.8)	0.115
高脂血症, n (%)	28 (29.5)	7 (19.4)	0.348
收缩压(mmHg)	120.5 \pm 13.8	121.4 \pm 15.6	0.880
舒张压(mmHg)	80.6 \pm 9.1	77.6 \pm 8.4	0.104
服用药物			
抗血小板, n (%)	64 (67.4)	29 (80.6)	0.208

续表

β 受体阻断剂	66 (69.5)	24 (66.7)	0.923
ACE抑制剂	64 (67.4)	25 (69.4)	0.724
他汀类药物	27 (28.4)	11 (30.6)	0.981
利尿剂	73 (76.8)	31 (86.1)	0.356

Table 2. Comparison of laboratory and echocardiographic testing between two groups of patients
表 2. 两组患者实验室和超声心动图检测比较

参数	心律正常组(n = 95)	AF组(n = 36)	P值
PTH (pg/ml)	85.3 ± 9.1	112.3 ± 12.5	0.009
脑钠肽(pg/ml)	663.8 ± 69.4	669.5 ± 71.3	0.116
脑钠肽 > 500 pg/ml, n (%)	40 (42.1)	15 (41.7)	0.829
肌酐清除率(ml/min)	79.5 ± 8.3	69.3 ± 7.4	0.003
谷丙转氨酶(IU/L)	21.3 ± 2.4	20.5 ± 2.3	0.796
血红蛋白(g/dl)	13.3 ± 1.6	11.5 ± 1.6	0.012
贫血, n (%)	28 (29.5)	14 (38.9)	0.415
空腹血糖(%)	105.1 ± 11.6	107.6 ± 10.8	0.258
肌酐(mg/dl)	1.0 ± 0.3	1.5 ± 0.3	0.019
促甲状腺激素(mg/dl)	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.974
钠(mol/l)	137.5 ± 14.9	136.8 ± 15.2	0.189
钾(mol/l)	4.3 ± 0.5	4.5 ± 0.8	0.327
钙(mg/dl)	9.0 ± 0.9	9.3 ± 1.1	0.572
LVEF (%)	30.4 ± 3.6	25.8 ± 2.9	0.024
左心房内径(cm)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.5	0.077
左心室内径(cm)	5.9 ± 0.9	6.2 ± 0.7	0.115
肺动脉收缩压(mmHg)	42.3 ± 4.7	45.2 ± 5.2	0.128

3.2. Pearson 相关分析

Pearson 相关分析显示, PTH 浓度与脑钠肽浓度、左心房内径、利尿剂使用呈正相关(所有 $P < 0.05$), 与 LVEF、血红蛋白浓度和肌酐清除率呈负相关(所有 $P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Correlation coefficients of PTH
表 3. PTH 的相关系数

变量	r	P值
脑钠肽 > 500 pg/ml	0.547	<0.001
LVEF	-0.446	<0.001
左心房内径	0.403	<0.001
肌酐	0.321	<0.001
肌酐清除率	-0.276	0.016
利尿剂	0.268	0.004
血红蛋白	-0.249	0.008

3.3. 逻辑回归分析

AF 单变量和多变量逻辑回归分析见表 4。在单变量分析中, 发现 PTH、年龄、肌酐清除率、血红蛋白、LVEF 和肌酐与 AF 的发生相关(所有 $P < 0.05$)。然而, 在多变量逻辑回归分析中, 校正了单变量分析中有统计学意义的变量和校正了与 PTH 浓度相关的变量后, PTH 浓度仍然与 AF 发生相关($P < 0.05$)。

Table 4. Logistic regression analysis predicts the influencing factors of AF

表 4. 逻辑回归分析预测 AF 影响因素

	单因素		多因素	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
PTH (pg/ml)	1.008 (1.003~1.027)	0.007	1.014 (1.004~1.029)	0.015
肌酐清除率(ml/min)	0.953 (0.914~0.989)	0.014	0.975 (0.914~1.054)	0.078
年龄(岁)	1.049 (1.012~1.097)	0.040	1.038 (0.954~1.125)	0.477
LVEF (%)	0.952 (0.912~0.998)	0.027	0.984 (0.906~1.062)	0.636
血红蛋白(g/dl)	0.712 (0.536~0.937)	0.018	0.743 (0.496~1.118)	0.144
肌酐(mg/dl)	6.047 (1.508~4.415)	0.014	1.068 (0.279~4.542)	0.976
脑钠肽 > 500 pg/ml	2.153 (0.638~7.278)	0.219	0.574 (0.118~2.913)	0.513
利尿剂	1.864 (0.648~5.387)	0.212	0.734 (0.094~5.749)	0.768
左心房内径(cm)	2.150 (0.914~5.025)	0.084	1.326 (0.197~9.813)	0.754

3.4. ROC 曲线分析

根据 ROC 曲线分析, PTH 诊断 AF 的最佳临界值为 ≥ 68.2 pg/ml, 其中灵敏度为 44.2%, 特异度为 83.3% (AUC: 0.657, 95%CI: 0.550~0.853, P 值 = 0.009)。

4. 讨论

AF 是一个发病率不断增加的医学问题, 常与多种合并症和不良结局相关。此外, 影响 2%~3% 人口的 HF 也是死亡和发病的一个主要原因。这两种情况在全球范围内都在增加。AF 和 HF 通常通过共同的危险因素(如年龄增长、高血压、糖尿病和结构性心脏病, 以及血流动力学、电生理和神经激素改变)而联系在一起。当 AF 和 HF 同时存在时, 这些共同的合并症导致患者结局更差[7]。HF 的许多危险因素, 如高血压、冠心病、糖尿病和心脏瓣膜疾病也是 AF 的危险因素。类似地, 大多数超声心动图检查结果(如 HF 患者的左心房扩大、左心室短轴缩短分数降低和左心室壁厚度增加)导致 AF 易发生[7]。这两种疾病的发病机制复杂, 均包括炎症、神经体液、结构和电生理改变等, 而且密切相关。有研究显示, 心房和心室壁张力及炎症标志物与发生 AF 的 HF 患者密切相关[8]。但是 HF 患者中 PTH 与 AF 发生的关系仍不明确。

钙磷代谢在心血管疾病发病机制中的作用越来越受到重视, 这引起了越来越多学者关注这个问题。有研究证实, 一般人群中维生素 D 水平与 PTH 浓度和 AF 风险之间的关联。虽然有 meta 分析表明维生素 D 缺乏可能与 AF 发病率相关, 但最近一项大型观察性研究的结果表明, PTH 是新发 AF 更好的预测因素[9]。此外, 维生素 D 缺乏和 PTH 水平升高被认为与 HF 患者的疾病严重程度相关, 并预测较差的预后[10]。上述研究提示, PTH 与 HF 和 AF 均存在联系。在本研究中, 血浆 PTH 浓度升高是 HF 患者发生 AF 的独立危险因素。HF 患者限制液体和使用强效袪利尿剂可减少血管内容量, 从而减少肾灌注。肾脏灌注减少通过激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统导致继发性醛固酮增多症。继发性醛固酮增多症和利

利尿剂使用增加可导致继发性甲状旁腺功能亢进。PTH 升高可导致细胞及线粒体钙过度升高, 可能引起心肌细胞坏死和结构重塑[11]。这些由 PTH 升高引起的神经体液变化可能解释 HF 中 PTH 与 AF 的关系。由于心房或心室扩张或超负荷, PTH 相关的蛋白信使 RNA 表达增加[12]。AF 时心房收缩功能下降导致心房容积增加和压力超负荷, 从而引起心房牵拉。AF 的病理生理学包括心房缺血、炎症和浸润, 这些反过来又刺激 PTH 的释放[13]。研究表明, PTH 与 HF 风险和严重程度相关[14]。血浆 PTH 浓度与 AF 患病率之间的关系(不考虑 HF)之前已被证明[15]。本研究的单因素和多因素分析发现, PTH 是 HF 患者发生 AF 的独立预测因素。

本研究具有一定的局限性。首先, 纳入的患者来自单中心和相对较小的样本量; 此外, 我们没有测量镁或钙离子, 这是 PTH 分泌的关键决定因素; 最后, 因急性心功能失代偿被送入急诊室和/或医院的患者被排除, 因此目前的研究结果仅局限于稳定的 HF 患者。在没有急性血流动力学负荷(如急性失代偿)的情况下, 心房牵拉(即心房大小)可能并不十分重要。HF 的病因可能不能反映整个 HF 人群或其他 HF 表型。

总之, 本研究结果表明, 在 HF 门诊患者中, PTH 似乎与 AF 独立相关。基于此, PTH 浓度可能是 HF 患者发生 AF 的重要决定因素。

参考文献

- [1] 黄敏. 慢性心力衰竭患者房颤发生情况及其影响因素研究分析[J]. 中国医学创新, 2022, 19(25): 153-157.
- [2] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [3] 辛颖, 员丽培, 王峰. 慢性心力衰竭患者房颤的发生及其影响因素[J]. 临床心电学杂志, 2022, 31(4): 265-267.
- [4] Brown, S.J., Ruppe, M.D. and Tabatabai, L.S. (2017) The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **13**, 49-54. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49>
- [5] Altay, H., Zorlu, A., Binici, S., Bilgi, M., Yilmaz, M.B., Colkesen, Y., et al. (2012) Relation of Serum Parathyroid Hormone Level to Severity of Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, **109**, 252-256. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.039>
- [6] Lee, K.H., Shin, M., Park, H.W., Cho, J.G., Kweon, S. and Lee, Y. (2018) Association between Serum Parathyroid Hormone Levels and the Prevalence of Atrial Fibrillation: The Dong-Gu Study. *Korean Circulation Journal*, **48**, 159-167. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0187>
- [7] 王凤娇, 阮士苗, 王帅帅, 等. IL-6 对住院心力衰竭患者发生心房颤动的预测价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17293-17300.
- [8] Higashiyama, A., Kokubo, Y., Watanabe, M., Nakao, Y.M., Okamura, T., Okayama, A., et al. (2020) Echocardiographic Parameters and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Suita Study. *Journal of Epidemiology*, **30**, 183-187. <https://doi.org/10.2188/jea.je20180251>
- [9] 牛思泉, 赵育洁. 维生素 D 缺乏与非瓣膜性心房颤动的相关性[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(8): 836-840.
- [10] 曹永恺, 李娇, 曹丽华, 等. 25(OH)D3, PTH 与心衰严重程度的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 689-696.
- [11] Kaya, H., Zorlu, A., Yucel, H., Tatlisu, M.A., Kivrak, T., Coskun, A., et al. (2016) Higher Cancer Antigen 125 Level Is Associated with the Presence of Permanent Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure Patients. *Acta Cardiologica*, **71**, 61-66. <https://doi.org/10.1080/ac.71.1.3132099>
- [12] Zia, A.A., Kamalov, G., Newman, K.P., McGee, J.E., Bhattacharya, S.K., Ahokas, R.A., et al. (2010) From Aldosteronism to Oxidative Stress: The Role of Excessive Intracellular Calcium Accumulation. *Hypertension Research*, **33**, 1091-1101. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.159>
- [13] Ross, G. and Schluter, K. (2005) Cardiac-Specific Effects of Parathyroid Hormone-Related Peptide: Modification by Aging and Hypertension. *Cardiovascular Research*, **66**, 334-344. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.02.001>
- [14] Watson, T., Shantsila, E. and Lip, G.Y. (2009) Mechanisms of Thrombogenesis in Atrial Fibrillation: Virchow's Triad Revisited. *The Lancet*, **373**, 155-166. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60040-4)

- [15] Scicchitano, P., Iacoviello, M., Passantino, A., Gesualdo, M., Trotta, F., Basile, M., *et al.* (2022) Plasma Levels of Intact Parathyroid Hormone and Congestion Burden in Heart Failure: Clinical Correlations and Prognostic Role. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **9**, Article No. 334. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100334>