

继发性甲状旁腺功能亢进症主细胞-嗜酸性细胞转化的研究进展

林森¹, 潘佳豪¹, 王强¹, 王斌¹, 杨澎², 崔新华², 张伟¹

¹上海长征医院甲乳疝外科, 上海市 20003; ²浙江省荣军医院普外科, 浙江省嘉兴市 314051

摘要: 在继发性甲状旁腺功能亢进症 (Secondary hyperparathyroidism, SHPT) 进展中, 嗜酸性细胞的比例逐渐升高。一般认为嗜酸性细胞是由主细胞转变而来, 其临床意义与SHPT进展和治疗耐药有关。研究发现嗜酸性细胞具有线粒体含量丰富和甲状旁腺激素 (PTH) 分泌高的特点。本文就嗜酸性细胞向主细胞转化涉及的可能机制重点阐述, 包括钙离子感受器 (CaSR) 的作用、细胞周期蛋白的差异表达, 线粒体含量以及甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 的局部抗凋亡作用。这一转化是一个复杂的多阶段过程, 目前有研究认为尿毒症微环境是SHPT患者甲状旁腺中主细胞向嗜酸性细胞的转化的驱动力。研究嗜酸性细胞转化的机制, 对于探索逆转SHPT的疾病进程和寻找纠正耐药靶点至关重要。

关键词: 继发性甲状旁腺功能亢进症, 嗜酸性细胞, 主细胞, 钙离子敏感蛋白, 线粒体, 甲状旁腺激素相关蛋白

Research proceedings on the chief to oxyphil cell transdifferentiation in secondary hyperparathyroidism

Sen Lin¹, Jiahao Pan¹, Qiang Wang¹, Bin Wang¹, Peng Yang², Xinhua Cui², Wei Zhang¹

¹Department of Thyroid, Breast and Hernia Surgery, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; ²Department of General Surgery, Zhejiang Provincial Rongjun Hospital, Jiaxing 314051, Zhejiang, China

Abstract: In the progression of secondary hyperparathyroidism (SHPT), the proportion of oxyphil cells increases. Oxyphil cells are thought to be transdifferentiated from chief cells, and their clinical significance is related to the progress of SHPT and treatment resistance. Oxyphil cells have been found to be rich in mitochondria and high in parathyroid hormone (PTH) content. This article focuses on introducing the possible mechanisms involved in the chief-to-oxyphil cell transdifferentiation, including the role of calcium-sensing receptor (CaSR), differential expression of cyclins, mitochondrial content, and the local anti-apoptotic effects of parathyroid hormone-related protein (PTHrP). This transdifferentiation is a complex multi-stage process, and it is thought that the uremia microenvironment is the driving force behind the chief-to-oxyphil cell transdifferentiation in the parathyroid glands of SHPT patients. Studying the mechanisms of oxyphil transdifferentiation is essential to explore the reversal of the disease process of SHPT and to find targets for correcting drug resistance.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, oxyphil cells, chief cells, calcium-sensing receptor, mitochondria, parathyroid hormone-related protein

1. 引言

我国慢性肾病 (Chronic kidney disease, CKD) 患者总数近1.2亿, 居世界首位。继发性甲状旁腺功能亢进症 (Secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是终末期CKD最主要的并发症, 因CKD导致的SHPT发生率在我国为85.14%⁽¹⁾。严重的SHPT以钙、磷和维生素D代谢为诱

因, 诱导甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 合成和分泌显著增高, 最终导致骨代谢异常, 出现骨营养不良、骨折风险增加、大血管和心脏瓣膜钙化引起的血压升高和心脑血管意外等, 显著增加全因死亡率和降低患者生活质量⁽²⁾。

正常甲状旁腺组织的主要构成功能细胞是主细胞, 其特点是更新缓慢。随着SHPT的进程, 另一种细胞成分, 嗜酸性细胞出现并逐渐增多, 甚至成为甲状旁腺的主要构成细胞。至于嗜酸性细胞的来源, 一般认为是由主细胞转变而来, 其依据有二: 一是从形态来讲, 嗜酸性细胞与主细胞的细胞大小相比, 分别为12–20 μm 和6–8 μm , 其胞浆由于大量线粒体堆积而在H-E染色上呈现嗜酸性变化⁽³⁾。同时存在一种过渡形态的细胞, 其大小与主细胞类似, 而胞浆染色的嗜酸性特点与嗜酸性细胞类似, 提示

收稿日期: 2024-9-20; 修回日期: 2024-10-24

基金项目: 本研究受上海市卫健委临床研究项目资助, 编号202140514

通讯作者/Corresponding author: 张伟/Wei Zhang, E-mail: zhangwei412@aliyun.com

其转化的来源⁽⁴⁾；二是从功能状态分析，嗜酸性细胞和主细胞均表达PTH和胶质细胞缺失基因2（glial cell missing 2, GCM2），而后者是甲状旁腺转录的特异性分化因子⁽⁵⁾。还有证据提示，将嗜酸性细胞植入裸鼠皮下，能够检测到功能性PTH的分泌⁽⁶⁾，这也提示其功能起源于主细胞。

嗜酸性细胞出现的意义早在1967年Christie就有所表述⁽⁷⁾。他推测主细胞向嗜酸性细胞转化可能是应对机体恶劣环境，特别是CKD，为维持以电解质平衡的内环境稳定而形成的一种保护机制，通过分泌局部激素调节而实现。但直到目前，嗜酸性细胞的转化对机体是利是弊尚存在争议，其转化机制也未完全明确。本文对至今的相关文献做一简要综述

2. 主细胞-嗜酸性细胞转化的临床意义

随着SHPT的进展，甲状旁腺中嗜酸性细胞比例升高，有报道指出最高可达90%⁽⁸⁾。由于嗜酸性细胞比例的计算是来源于手术切除的标本，而当前手术治疗SHPT的指征是对药物治疗反应欠佳的难治性SHPT，因此，嗜酸性细胞比例这一指标与药物治疗的反应性之间的临床意义值得关注。Ritter的研究指出，嗜酸性细胞比例在未经治疗CKD患者为5.3%±3.3%；在帕丽骨化醇组6.9%±5.1%；在拟钙剂组26.7%±14.2%；而拟钙剂与帕丽骨化醇联合用药组为12.7%±15.9%⁽³⁾。而Lomonte在单用磷结合剂、磷结合剂和骨化三醇联合用药组与拟钙剂组相比，嗜酸性细胞比例逐渐增高，且与结节性增生的特征相关。回归分析提示应用拟钙剂治疗是唯一预测嗜酸性细胞比例升高的风险因素⁽⁹⁾。这些临床结果提示了一个相似的信息，即骨化醇和拟钙剂在促进主细胞-嗜酸性细胞转化过程中的作用是相反的。嗜酸性转变的过程受骨化三醇影响较弱而只与使用拟钙剂相关。还有临床研究分析了嗜酸性细胞比例与临床病理特征之间的关系，发现嗜酸性细胞比例高者术前PTH水平低，切除旁腺总质量也相对较小，这也提示拟钙剂治疗对增生的甲状旁腺的作用，一方面是通过促进凋亡使旁腺质量降低，使嗜酸性细胞的比例相对升高，另一方面也提示嗜酸性细胞分泌PTH的功能弱于主细胞，因此嗜酸性变可能是一种迟滞SHPT进展的保护性措施⁽⁶⁾。但也有报道指出，嗜酸性细胞比例的升高可能抑制SHPT患者对拟钙剂的治疗反应⁽¹⁰⁾，或者其比例升高与骨化三醇的使用剂量和使用时间相关⁽¹¹⁾，这些都提示嗜酸性细胞比例的升高最重要的临床意义在于与治疗耐药相关，其应被判定为独立的治疗靶点而深入研究。

3. 主细胞-嗜酸性细胞功能状态的区别

血清PTH水平是评价甲状旁腺细胞分泌功能的重要指标之一。虽然嗜酸性细胞的功能尚未完全明确，但一些研究已经证实CKD患者中提取的甲状旁腺组织中的嗜酸性细胞具有合成和分泌PTH的功能。Ritter等的研究⁽⁴⁾通过免疫染色定量法发现主细胞分泌的PTH水平最低，而增生的嗜酸性细胞分泌的PTH量最高，PTH分泌能力在各细胞簇的趋势是：增生的嗜酸性细胞簇>嗜酸性细胞结节~增生的主细胞>主细胞结节。相似的结果在Mao等的研究⁽¹²⁾中也得到证实。在其研究中，嗜酸性细胞结节与主细胞

结节相比，表现为更高的PTH水平。ELISA研究也显示上清液培养的嗜酸性细胞PTH水平明显高于主细胞结节。PTH分泌功能的调节因子比如钙离子感受受体（Ca sensitive receptor, CaSR）及其下游因子，在嗜酸性细胞和主细胞的表达水平差异目前仍有争议。Ritter研究中⁽⁴⁾，免疫染色结果提示增生性和结节性嗜酸性细胞的CaSR表达量都显著高于主细胞。但还有一些研究显示在原发性甲旁亢和SHPT中，无论是转录组还是蛋白组水平，CaSR表达量在嗜酸性细胞和主细胞中几乎相同^(11,13)。Shi等的研究⁽¹³⁾质疑关于CaSR的下调是导致SHPT患者钙反应性和PTH分泌功能异常的重要因子的假设。支持这一质疑的证据是CaSR在主细胞和嗜酸性细胞中表达量相近，但嗜酸性细胞有更敏感的钙离子反应性，并且表现为更高水平的PTH分泌。这些结果提示PTH的合成与钙离子的反应性并不单纯由旁腺细胞CaSR的表达水平决定。而最近的研究认为维生素D受体（vitamin D receptor, VDR），Klotho蛋白和CaSR对于PTH合成和旁腺增生是相互作用的⁽¹⁴⁾。这三者形成一个局部的调控网络来共同抑制SHPT的发展。嗜酸性细胞结节中VDR、CaSR及Klotho蛋白显著下调，以及维生素D结合蛋白（vitamin D binding protein, DBP）在蛋白水平表达下降，从而降低维生素D转运。这意味着嗜酸性细胞的增加可能削弱了上述调控蛋白对SHPT的抑制效应，这也是嗜酸性细胞增生型SHPT容易产生耐药的主要原因^(11,12)。

4. 主细胞-嗜酸性细胞转化涉及的可能机制

4.1. CaSR通路

在SHPT的自然进程中，随着CaSR表达下调导致细胞对外源性钙敏感性下降，导致的以甲状旁腺过度分泌PTH和细胞增殖为主要特征的病理生理变化⁽¹⁵⁾。拟钙剂作为CaSR的异构激活剂，通过抑制PTH合成和分泌，抑制细胞增殖而缓解SHPT，但如前述，其伴随的一个病理特征变化就是嗜酸性细胞比例升高⁽³⁾。嗜酸性细胞表达有显著高的CaSR，因此有推测拟钙剂通过CaSR促进嗜酸性细胞的转化。拟钙剂与骨化三醇对嗜酸性细胞比例的差异作用，对这一现象的解释是嗜酸性细胞表达高水平的1 α -羟化酶，主细胞-嗜酸性细胞转化可能是一种通过局部升高骨化三醇浓度而抑制PTH分泌的代偿机制。拟钙剂直接激活CaSR对细胞外钙的作用，而骨三醇间接通过其升血钙的作用间接作用于CaSR，通过局部自分泌/旁分泌作用最终影响主/酸细胞的比例^(3,10)。

4.2. 细胞周期蛋白

蛋白组学研究提示细胞周期调控蛋白是在嗜酸性细胞和主细胞中表达差异较大的蛋白。研究发现嗜酸性细胞中Cullin-1（CUL1）蛋白是所有细胞周期调控蛋白中表达上调最显著的（基因水平升高3.36，蛋白水平升高4.46倍）。京都基因和基因组百科全书（KEGG）途径和蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）蛋白质组富集分析结果表明，CUL1参与多种细胞增殖途径，包括转化生长因子 β （TGF- β ）、细胞周期、Wnt信号通路⁽¹¹⁾。CUL1可通过减少细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27蛋白和抑制细

胞中G1-S期阻滞来促进细胞增殖⁽¹⁶⁾。然而, Mao⁽¹²⁾等的研究结果显示了相反的结果, 即一些细胞周期蛋白如增殖细胞核抗原(PCNA)和G1/S-特异性细胞周期蛋白D1(CCND1)在嗜酸性细胞结节中的表达低于主细胞结节, 因而嗜酸性细胞的增殖能力低于主细胞。

4.3. 线粒体功能

现有一些研究试图分析两种细胞间的差异基因表达, 产生了一些具有启示性的结果^(11,12,17)。嗜酸性细胞最显著的特征是线粒体含量丰富^(17,18), 因此, 转录组学和蛋白组学分析都提示主细胞和嗜酸性细胞的差异表达集中于线粒体相关成分和代谢相关成分^(11,12)。而嗜酸性细胞中出现呼吸链缺陷的比例较高^(19,20)。电子显微镜下嗜酸性细胞中线粒体的数量是主细胞的4.84倍, 线粒体体积是主细胞的1.54倍。实时PCR显示线粒体DNA拷贝数在嗜酸性细胞结节中显著增加⁽¹²⁾。病理性的线粒体DNA点突变被证实影响NADH脱氢酶及COX基因, 导致线粒体DNA合成和线粒体功能的增强, 从而诱导旁腺组织中嗜酸性细胞的转化⁽¹⁷⁾。细胞色素C被认为是调节线粒体呼吸链机制中的重要因子, 其在增生性和结节性的嗜酸性细胞中表达量显著高于增生的主细胞⁽⁴⁾。其他线粒体相关蛋白包括线粒体膜蛋白、线粒体穿梭物和呼吸链激酶在嗜酸性细胞中也显著高表达。Müller-Höcke⁽¹⁷⁾等人的研究提供了一种嗜酸性细胞中线粒体富集的潜在机制, 即线粒体DNA突变在一小部分主细胞中累积, 诱发线粒体代偿性增殖, 从而表现为主细胞向嗜酸性细胞的转变。尽管上述有限的证据提示嗜酸性细胞形成及富含线粒体的潜在机制, 但由于缺乏对应的细胞系和动物模型, 嗜酸性细胞的基础研究进展缓慢。近期的一项研究首次绘制了尿毒症继发甲状旁腺亢进患者的甲状旁腺单细胞转录组图谱, 主要的研究结果包括: 线粒体转录本比例在细胞时序中呈现逐渐上升的趋势, 提示线粒体富集是嗜酸性细胞分化的致病决定因素; 相对于主细胞, 嗜酸性细胞的线粒体的生物合成、成分和融合增加, 代谢功能下降; 多种尿毒症相关信号通路促进主细胞的线粒体生物合成, 从而转化为嗜酸细胞; 移植到裸鼠体内后, 嗜酸性细胞的线粒体富集和细胞增殖情况显著改善⁽⁸⁾。

4.4. PTHrP

主细胞-嗜酸性细胞比例的复杂调控作用可能部分通过嗜酸性细胞以自分泌/旁分泌方式调控主细胞活性来实现⁽¹⁰⁾。研究结果表明, 尿毒症局部微环境是主细胞-嗜酸性细胞转化的驱动力。嗜酸性细胞表达较主细胞更高的PTH相关蛋白(PTH-related protein, PTHrP), 不进入全身循环, 在局部以自分泌/旁分泌的方式发挥调控作用⁽²¹⁾。PTHrP从增生组织和腺瘤组织中分散的甲状旁腺细胞中释放, 且PTHrP释放量与细胞外钙离子浓度呈负相关。在肿瘤细胞中, PTHrP可以通过多种方式阻断DNA损伤化疗药物引发的细胞凋亡信号通路, 包括外源性和内源性凋亡信号通路⁽²²⁻²⁴⁾。具体来说, PTHrP能够直接影响p53介导的CD95/TNF/TRAIL死亡受体系统而阻断凋亡诱导过程; PTHrP还能通过下调作用于线粒体的促凋亡蛋白和上调抗凋亡的Bcl-2家族的蛋白而发挥抑制凋亡的作

用。此外, PTHrP通过核内聚集发挥抗凋亡作用, 其作用机制与阻断死亡受体信号通路和保护线粒体膜免于损伤有关⁽²⁵⁾。而在SHPT治疗中, 拟钙剂对主细胞有抑制增殖和促进凋亡的作用⁽¹⁵⁾, 这是否与嗜酸性比例升高有关? 通过PTHrP的局部抑制凋亡的保护作用, 嗜酸性细胞得以在筛选的过程中得以幸存, 从而晋升为甲状旁腺中的主要细胞。

5. 展望

主细胞向嗜酸性细胞分化是一个复杂的多阶段过程。虽然嗜酸性细胞差异表达的研究取得一定的进展, 但目前研究结果还限于线粒体功能差异等显而易见的“形态学功能状态”, 而对于这一差异的启动机制, 仍然尚不明确。值得重视的一个问题是虽有新的研究方法如转录组学、蛋白组学和二代测序等技术对于更深入地揭示相关机制提供了新的视角, 但当前研究的结论并不一致。基于这种研究结果的差异性, 结合已有研究中发现的嗜酸性细胞中表达的相关调控因子的非均质性(包括腺体间以及同一腺体的区域间), 纳入考量自分泌/旁分泌等局部调控因素的作用, 以及笔者团队初步研究的结果, 我们推断是否存在嗜酸性细胞的功能亚群? 在SHPT疾病的复杂的微环境情况下, 阐明局部因素调控导致的差异性功能状态, 特别是分泌组学结果, 对于深入揭示主细胞-嗜酸性细胞的临床意义和启动机制, 进而寻找逆转这一过程的靶点具有重要的临床意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Wang Y, Liu J, Li Z, *et al.* Estimating the global prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1400891.
2. Wang B, Li W, Zhang W, *et al.* Timing of parathyroidectomy for kidney transplant patients with secondary hyperparathyroidism: A practical overview. *Biosci Trends*. 2022;16:426-433.
3. Ritter C, Miller B, Slatopolsky E, *et al.* Paricalcitol and cinacalcet have disparate actions on parathyroid oxyphil cell content in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92:1217-1222.
4. Ritter CS, Haughey BH, Brown AJ, *et al.* Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1499-E1505.
5. Nonaka D. Study of parathyroid transcription factor Gcm2 expression in parathyroid lesions. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:145-151.
6. Ding Y, Zou Q, Wang H, *et al.* Relationship between parathyroid oxyphil cell proportion and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:155-159.
7. Basile C, Lomonte C. The function of the parathyroid oxyphil cells in uremia: still a mystery? *Kidney Int*. 2017;92:1046-1048.
8. Mao J, You H, Chen J, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals

- transdifferentiation of parathyroid chief cells into oxyphil cells in patients with uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2024;105:562-581.
9. Lomonte C, Vernaglione L, Basile C, *et al.* Does vitamin D receptor and calcium receptor activation therapy play a role in the histopathologic alterations of parathyroid glands in refractory uremic hyperparathyroidism? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:794-799.
 10. Rottembourg J, Menegaux F. Are oxyphil cells responsible for the ineffectiveness of cinacalcet hydrochloride in haemodialysis patients? *Clin Kidney J.* 2018;12:433-436.
 11. Li S, Mao J, Chen J, *et al.* Comparative proteomic analysis of chief and oxyphil cell nodules in refractory uremic hyperparathyroidism by iTRAQ coupled LC-MS/MS. *J Proteomics.* 2018;179:42-52.
 12. Mao J, You H, Zhang M, *et al.* Integrated transcriptomic and proteomic analyses for the characterization of parathyroid oxyphil cells in uremic patients. *Amino Acids.* 2022;54:749-763.
 13. Shi Y, Hogue J, Olson JA Jr, *et al.* Functional and genetic studies of isolated cells from parathyroid tumors reveal the complex pathogenesis of parathyroid neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 3092-3097.
 14. Fan Y, Liu W, Mannstadt M, *et al.* Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E3749-E3758.
 15. Mizobuchi M, Ogata H, Akizawa T, *et al.* Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;362:11-16.
 16. Zhang S, Huang J, Zhou PK, *et al.* DCUN1D3 activates SCF^{SKP2} ubiquitin E3 ligase activity and cell cycle progression under UV damage. *Oncotarget.* 2016;7:58483-58491.
 17. Müller-Höcker J, Schäfer S, Zsurka G, *et al.* Oxyphil cell metaplasia in the parathyroids is characterized by somatic mitochondrial DNA mutations in NADH dehydrogenase genes and cytochrome c oxidase activity-impairing genes. *Am J Pathol.* 2014;184:2922-2935.
 18. Müller-Höcker J, Schäfer S, Seibel P, *et al.* Immunohistochemical detection of human mtDNA polymerase gamma and of human mitochondrial transcription factor A in cytochrome-c-oxidase-deficient oxyphil cells of hyperfunctional parathyroids. *Virchows Arch.* 1998;433:529-536.
 19. Muller-Hocker J, Aust D, Napiwotzky J, *et al.* Defects of the respiratory chain in oxyphil and chief cells of the normal parathyroid and in hyperfunction. *Hum Pathol.* 1996;27:532-541.
 20. 毛建萍, 陈靖. 慢性肾脏病患者甲状旁腺嗜酸性细胞的研究进展. *中华肾脏病杂志.* 2022;38:743-746.
 21. Kitazawa R, Kitazawa S, Kobayashi A, *et al.* Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in parathyroid tissue under normal and pathological conditions. *Histol Histopathol.* 2002;17:179-184.
 22. Gagiannis S, Müller M, Schilling T, *et al.* Parathyroid hormone-related protein confers chemoresistance by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria. *Int J Cancer.* 2009;125:1551-1557.
 23. Mak IW, Cowan RW, Ghert M, *et al.* PTHrP induces autocrine/paracrine proliferation of bone tumor cells through inhibition of apoptosis. *PLoS One.* 2011;6:e19975.
 24. Librizzi M, Naselli F, Caradonna F, *et al.* Parathyroid hormone related protein (PTHrP)-associated molecular signatures in tissue differentiation and non-tumoral diseases. *Biology (Basel).* 2023;12:950.
 25. Okoumassoun LE, Russo C, Henderson JE, *et al.* Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) inhibits mitochondrial-dependent apoptosis through CK2. *J Cell Physiol.* 2007;212:591-599.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 林森, 潘佳豪, 王强, 王斌, 杨澎, 崔新华, 张伟. 继发性甲状旁腺功能亢进症主细胞-嗜酸性细胞转化的研究进展. *医学新视角.* 2024;1(5):249-252. doi:10.5582/npjm.2024.01039
- Sen Lin, Jiahao Pan, Qiang Wang, Bin Wang, Peng Yang, Xinhua Cui, Wei Zhang. Research proceedings on the chief to oxyphil cell transdifferentiation in secondary hyperparathyroidism. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(5):249-252. doi:10.5582/npjm.2024.01039