

党为人民谋健康的 100 年

· 论著 ·

肢端肥大症患者治疗前后心脏结构和功能的变化

刘洪宇 李征 郭莹 梁丹 王尧 徐剑 钟历勇

首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科 100070

通信作者:钟历勇, Email: zhongliyong@126.com

【摘要】 目的 观察肢端肥大症患者手术和(或)伽马刀、长效奥曲肽治疗前后心脏结构及功能变化。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 10 月在北京天坛医院诊断和治疗的 62 例肢端肥大症患者的一般临床资料和超声心动图检查结果,根据生长激素(GH)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)控制水平将治疗后患者分为病情控制组和未控制组,评估治疗前后心脏结构和功能变化。**结果** 与治疗前相比,治疗后 GH 和 IGF-1 水平显著下降,30 例患者达到临床完全缓解。超声心动图可见,治疗后患者室间隔厚度(IVST)、左心室舒张末期径(LVIDd)、左心室后壁厚度(LVPWT)降低,二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值(E/A)显著升高(P 均 <0.05);而右心室前后径(RVLD)和射血分数(EF)差异无统计学意义。进一步将治疗后患者分为 GH 控制组和未控制组, GH 控制组治疗后 RVLD 显著下降, E/A 显著升高(P 均 <0.05),而未控制组 RVLD 和 E/A 差异无统计学意义。**结论** 肢端肥大症患者经治疗后心脏肥大明显改善, GH 控制达标可提高 E/A 比值,有助于改善心脏舒张功能。

【关键词】 肢端肥大症;生长激素;胰岛素样生长因子-1;心脏

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200723-07060

Changes of cardiac structure and function in patients with acromegaly before and after treatment

Liu Hongyu, Li Zheng, Guo Ying, Liang Dan, Wang Yao, Xu Jian, Zhong Liyong. Department of Endocrinology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhong Liyong, Email: zhongliyong@126.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of cardiac structure and function in acromegalic patients before and after operation, gamma knife and long-acting octreotide therapy. **Methods** A total of 62 acromegalic patients were enrolled at Beijing Tiantan Hospital between January 2016 and October 2019. The patients' serum hormone and general clinical data were analyzed retrospectively. All of them received echocardiography examination. According to the growth hormone (GH) and the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level, the patients were divided into two groups: control group and uncontrolled group. The differences of cardiac structure and function between the two groups before and after treatment were evaluated. **Results** After operation, and/or gamma knife and/or octreotide therapy, the GH and IGF-1 level were significantly decreased; 30 of 62 patients achieved clinically complete remission. Patients' ventricular septal thickness (IVST), left ventricular diastolic diameter (LVIDd) and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) were decreased, while E/A was increased (all $P < 0.05$); No significant difference was found in RVLD and EF. Further analysis found significantly decreased RVLD and increased E/A after treatment (all $P < 0.05$) in GH control group instead of GH uncontrol group. **Conclusion** Patients with acromegaly have a significant improvement in cardiac hypertrophy after treatment. And GH control can improve E/A ratio and diastolic function.

【Keywords】 Acromegaly; Growth hormone; Insulin-like growth factor-1; Heart

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200723-07060

肢端肥大症是一种慢性进展性内分泌疾病,多由于垂体生长激素腺瘤过度分泌生长激素(GH)所致,极少部分是由于肿瘤异位分泌 GH 引起,因起病隐匿常常延误就诊^[1],就诊时多已出现手足变大,容貌改变,内脏器官增大^[2]。神经外科手术切除肿瘤仍是首选治疗方法,对于外科手术不能完全治愈或只有部分缓解者,可选择放射治疗。但放疗作用缓慢,且单一疗法常难取得满意疗效,因此常需给予药物治疗,以更好的控制肢端肥大症,其中生长抑素类似物奥曲肽是肢端肥大症患者药物治疗的首选。

持续增高的 GH 水平可造成患者预期寿命缩短,而心血管系统损害,尤其是心肌肥厚、心脏扩大、心功能异常是导致死亡的主要原因^[3]。手术、放疗和药物治疗等综合治疗能有效缩小肿瘤、降低 GH 水平,但对心脏结构和功能的改善情况尚不明确,国内研究报道较少。本研究总结了 62 例垂体 GH 腺瘤引起的肢端肥大症患者,对其治疗前和治疗 12 个月后进行超声心动图检查以评价心脏结构和功能,并对其进行初步的分析。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2016 年 1 月至 2019 年 10 月在北京天坛医院就诊的肢端肥大症患者 62 例。纳入标准^[4-5]:就诊时年龄 ≥ 18 岁;具有容貌改变、手足变大等肢端肥大症的典型改变,头痛、视力及视野改变等占位性效应;实验室检查可见基础 GH、胰岛素样生长因子(IGF)-1 水平增高;鞍区 MRI 提示有占位性病变;所有患者给予手术和(或)伽马刀、奥曲肽治疗中的一种或联合治疗,且时间满 12 个月。手术治疗的患者术后病理提示 GH 表达阳性。排除标准:除外患有原发性心肌病、长期控制不佳的原发性高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、先天性心脏病和其他原因导致的心脏疾病患者。

符合入排标准的有 74 例,其中 12 例失访,最终纳入 62 例。使用长效奥曲肽治疗的患者 53 例[单一奥曲肽治疗 7 例,手术和(或)伽马刀联合奥曲肽治疗 46 例]分别于治疗前和治疗 12 个月行 75 g 葡萄糖抑制 GH 试验,于 0、30、60、90、120 min 采血检测血清 GH 水平,分为临床控制组和未控制组。控制组标准:空腹或随机 GH $< 2.5 \mu\text{g/L}$,且 75 g 葡萄糖负荷后 GH 谷值 $< 1 \mu\text{g/L}$,同时 IGF-1 控制在性别及年龄匹配的正常范围。未控制组标

准:治疗后 GH 和 IGF-1 无明显改善,或改善程度尚不能达到控制组水平。研究已经得到医院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情并签署了知情同意书。

1.2 观察指标 记录患者的一般临床资料,包括年龄、性别、体重、病程、治疗方案、垂体各靶腺轴激素水平。超声心动图检查采用 Philips IE33 彩色多普勒超声诊断仪,检查医师均接受过规范化培训,并且统一从标准切面进行规范化测量,患者安静状态下,取平卧位或左侧卧位进行检查,观察参数包括以下 3 方面。(1)心脏结构的改变:左房前后径(LAD)为收缩末期测量左房前壁下缘至左房后壁上缘的垂直距离;左心室舒张末期内径(LVIDd)为舒张末期测量室间隔左室面下缘至左室后壁内膜上缘的垂直距离;室间隔厚度(IVST)为分别于舒张末期及收缩末期测量室间隔右室面上缘至左室面下缘的垂直距离;左心室后壁厚度(LVPWT)为分别于舒张末期及收缩末期测量左室后壁心内膜面上缘至左室后壁心外膜下缘的垂直距离;右心室前后径(RVLD)为心室舒张末期测量右室前壁内膜下缘至室间隔右室面上缘的垂直距离。(2)心脏收缩功能:射血分数(EF),双面法测量。(3)二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值(E/A)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示,非配对样本的组间比较采用 Mann-Whitney 检验。两变量之间相关性分析采用 Spearman 方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况和治疗方式 62 例患者中,男性 26 例,女性 36 例。平均年龄 (40.8 ± 11.2) 岁(18~62)岁,中位病程 6.3(2.19, 11.7)年。手术治疗患者 53 例,其中 7 例单纯手术治疗(经蝶或开颅);46 例术后因 GH 控制不达标,进一步采用长效奥曲肽和(或)伽马刀治疗(手术联合药物治疗 34 例,手术联合伽马刀治疗 2 例,手术联合药物+伽马刀治疗 10 例)。单纯药物(长效奥曲肽)治疗 7 例。伽马刀联合药物治疗患者 2 例。治疗前 22 例诊断为高血压(35.4%),25 例诊断为糖尿病(40.3%),

对比治疗后与治疗前血压及血糖控制情况(糖化血红蛋白水平),差异无统计学意义(P 均 >0.05)。此外,治疗前有 3 例患者伴有腺垂体功能减退,其中 2 例垂体-肾上腺轴及垂体-甲状腺轴功能受损,1 例垂体-甲状腺轴功能受损,治疗后上述 3 例腺垂体功

能减退无改善,且非单纯药物治疗组中出现 2 例垂体-肾上腺轴功能受损,1 例垂体-甲状腺轴功能受损。治疗后总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者临床特征比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P25, P75)$]

指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
GH($\mu\text{g/L}$)	17.60(8.91,30.60)	1.12(0.20,4.61)	—	0.000
IGF-1($\mu\text{g/L}$)	817(634,1 002)	362(245,478)	—	0.000
TT_3 (nmol/L)	1.65 ± 0.48	1.32 ± 0.28	4.590	0.000
TT_4 (nmol/L)	97.66 ± 28.60	94.56 ± 16.75	0.957	0.342
TSH(mU/L)	1.10(0.14,2.32)	1.06(0.18,2.40)	—	0.498
FT_3 (pmol/L)	4.79 ± 1.33	4.31 ± 0.79	2.439	0.018
FT_4 (pmol/L)	13.46 ± 4.49	11.02 ± 2.87	5.286	0.000
COR($\mu\text{g/L}$)	87.87 ± 36.53	99.77 ± 38.53	-1.976	0.053
PRL($\mu\text{g/L}$)	9.32(2.61, 18.72)	5.26(1.35, 13.59)	—	0.012

注:GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;IGF-1 正常值:31~35 岁为 115~307 $\mu\text{g/L}$,36~40 岁为 109~284 $\mu\text{g/L}$,41~45 岁为 101~267 $\mu\text{g/L}$,46~50 岁为 94~252 $\mu\text{g/L}$,51~55 岁为 87~238 $\mu\text{g/L}$,56~60 岁为 81~225 $\mu\text{g/L}$,61~65 岁为 75~212 $\mu\text{g/L}$, TT_3 :总三碘甲状腺原氨酸, TT_4 :总甲状腺素;TSH:促甲状腺激素; FT_4 :游离甲状腺素; FT_3 :游离三碘甲状腺原氨酸;COR:皮质醇;PRL:泌乳素

2.2 不同治疗方式对垂体 GH 轴改善情况 62 例肢端肥大症患者治疗前 GH 和 IGF-1 水平分别为 17.60(8.91,30.60) $\mu\text{g/L}$ 和 817(634,1 002) $\mu\text{g/L}$,治疗后 GH 和 IGF-1 水平显著下降,分别为 1.12(0.20, 4.61) $\mu\text{g/L}$ 和 362(245, 478) $\mu\text{g/L}$ (P 均 <0.01),提示手术、伽马刀及药物治疗均能改善垂体生长激素轴亢进。

其中,首选手术切除垂体 GH 瘤治疗的患者(53 例/62 例),术前 GH 和 IGF-1 水平分别为 17.12(8.67,27.22) $\mu\text{g/L}$ 和 823(642,989) $\mu\text{g/L}$,术后 GH 和 IGF-1 水平显著下降,分别为 9.75(5.88, 21.13) $\mu\text{g/L}$ 和 620(484,765) $\mu\text{g/L}$ (P 均 <0.01)。术后完善葡萄糖抑制 GH 实验,仅有 7 例术后 GH 能抑制到 1 $\mu\text{g/L}$ 以下;其余 46 例 GH 不能抑制到 1 $\mu\text{g/L}$ 以下, GH 为 12.21(8.24, 24.32) $\mu\text{g/L}$, IGF-1 为 664(531,899) $\mu\text{g/L}$,故联合伽马刀和(或)

长效奥曲肽进一步控制 GH。联合治疗满 12 个月重新评估, GH 水平 0.94(0.24,4.74) $\mu\text{g/L}$ 和 IGF-1 水平 332(242,499) $\mu\text{g/L}$ 均较术后再进一步下降,差异均有统计学意义(P 均 <0.001),其中 23 例葡萄糖抑制试验 GH 谷值 <1 $\mu\text{g/L}$,达到临床完全缓解。

2.3 治疗前后患者心脏超声改变 治疗前和治疗满 12 个月后进行超声心动图评价患者心脏结构和功能,发现治疗 12 个月后,IVST 9(7,12)mm、LVIDd 44.5(37,57)mm、LVPWT 9(7,11)mm、E/A 1.34(0.65,2.21),较治疗前[IVST 10(8,12)mm、LVIDd 46(37,59)mm、LVPWT 10(7,11)mm、E/A 1.14(0.58,1.95)]明显改善(P 均 <0.05)。RVLD 和 EF 在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。经过将患者的年龄、体重、病程分别与上述指标的变化幅度(治疗后-治疗前)进行相关性分析,发现差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 3。

表 2 肢端肥大症患者治疗前后心脏超声指标改变[$M(P25, P75)$]

指标	治疗前	治疗后	P 值
LAD(mm)	33(28,41)	33(27,41)	0.744
IVST(mm)	10(8,12)	9(7,12)	<0.001
LVIDd(mm)	46(37,59)	44.5(37,57)	0.032
LVPWT(mm)	0(7,11)	9(7,11)	0.018
RVLD(mm)	23(18,25)	21(15,24)	0.445
EF(%)	63(37,78)	64(45,71)	0.070
E/A	1.14(0.58,1.95)	1.34(0.65,2.21)	0.015

注:LAD:左房前后径;IVST:室间隔厚度;LVIDd:左心室舒张末期内径;LVPWT:左心室后壁厚度;RVLD:右室前后径;EF:射血分数;E/A:二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值

进一步将治疗后患者分为 GH 控制组和未控制组,发现 30 例患者(单纯手术 7 例,综合治疗 23 例) GH、IGF-1 水平达到完全控制。控制组中治疗后 IVST 9(7,11) mm、LVIDd 43(37,53) mm、LVPWT 9(7,11) mm、RVLD 20(15,22) mm、E/A 1.34(0.68,

1.88)较治疗前均明显改善(P 均 <0.05)。非控制组中仅 IVST[9(7,12) mm 比 10(8,12) mm, $P=0.009$] 及 LVPWT[9(8,11) mm 比 9(8,11) mm, $P=0.039$], 差异有统计学意义(表 4,表 5)。因此,良好的 GH 控制有助于进一步改善患者的心脏舒张功能。

表 3 肢端肥大症患者治疗前后心脏超声指标改变与患者特征相关性分析

指标	年龄		体重		病程	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
LAD(mm)	-0.132	0.839	-0.116	0.397	-0.075	0.539
IVST(mm)	-0.039	0.188	-0.201	0.397	-0.232	0.736
LVIDd(mm)	0.129	-0.091	0.065	0.873	-0.071	0.318
LVPWT(mm)	0.021	0.726	-0.012	0.976	-0.143	0.387
RVLD(mm)	-0.102	0.539	0.089	0.839	-0.053	0.656
EF(%)	-0.099	0.453	-0.112	0.339	0.047	0.317
E/A	0.159	0.084	-0.098	0.625	0.297	0.862

注:LAD:左房前后径;IVST:室间隔厚度;LVIDd:左心室舒张末期径;LVPWT:左心室后壁厚度;RVLD:右心室前后径;EF:射血分数;E/A:二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值

表 4 肢端肥大症患者治疗后控制组及未控制组心脏超声指标变化 [$M(P25,P75)$]

指标	控制组			未控制组		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
LAD(mm)	33(28,41)	32.5(27,41)	0.687	32.5(28,40)	33(27,41)	0.641
IVST(mm)	11(8,12)	9(7,11)	0.000	10(8,12)	9(7,12)	0.009
LVIDd(mm)	46(39,59)	43(37,53)	0.028	46(37,59)	46(38,57)	0.522
LVPWT(mm)	10(7,11)	9(7,11)	0.003	9(8,11)	9(8,11)	0.039
RVLD(mm)	23(18,25)	20(15,22)	0.000	22(18,25)	22(18,24)	0.698
EF(%)	59(37,76)	63(45,71)	0.053	64(57,78)	65(56,70)	0.670
E/A	0.92(0.59,1.75)	1.34(0.68,1.88)	0.021	1.21(0.58,1.95)	1.34(0.65,2.21)	0.156

注:LAD:左房前后径;IVST:室间隔厚度;LVIDd:左心室舒张末期径;LVPWT:左心室后壁厚度;RVLD:右心室前后径;EF:射血分数;E/A:二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值

表 5 肢端肥大症患者治疗后控制组对比未控制组心脏超声指标变化 [$M(P25,P75)$]

指标	控制组治疗前后中位差值	未控制组治疗前后中位差值	P 值
LAD(mm)	-1(-6,6)	0(-4,6)	0.056
IVST(mm)	-1(-3,0)	-1(-2,0)	0.004
LVIDd(mm)	-2(-10,3)	-1(-9,5)	0.000
LVPWT(mm)	-1(-3,2)	0(-2,1)	0.003
RVLD(mm)	-3(-6,1)	0(-2,5)	0.000
EF(%)	2(-14,13)	0(-8,6)	0.052
E/A	0.22(-0.42,0.85)	0.11(-0.63,1.02)	0.037

注:LAD:左房前后径;IVST:室间隔厚度;LVIDd:左心室舒张末期径;LVPWT:左心室后壁厚度;RVLD:右心室前后径;EF:射血分数;E/A:二尖瓣口血流频谱峰值血流速度比值

3 讨论

肢端肥大症患者起病相对隐匿,不易被及时诊断,就诊时多为垂体大腺瘤,手术是其一线治疗选择,但因肿瘤多呈侵袭性增长,很难做到全切,残留的肿瘤仍不自主分泌 GH。本研究患者中 53 例进行了手术治疗,仅 7 例术后完全缓解,46 例患者术后联合伽马刀和(或)长效生长抑素类似物治疗, GH 水平得到了进一步控制,其中 23 例完全缓解。综合治疗是改善 GH 控制水平,提高缓解率的有效

方式。

心血管系统受累是肢端肥大症的重要临床表现之一,是患者死亡风险增加的重要原因,可导致预期寿命平均缩短 10 年左右^[6]。增高的 GH 一方面通过影响血糖、血脂、血压等间接影响心血管系统^[7-8];另一方面可作用于心肌细胞上的 GH 受体,引起心肌细胞肥大、心肌间质增生和纤维化,进而影响心脏的结构和功能^[9]。超声心动图检查是评估肢端肥大症患者心脏结构和功能的有效手段,研究

发现,肢端肥大症患者早期可出现心肌肥厚、心肌质量增加和心腔扩大,而对收缩和舒张功能影响较小^[10]。北京协和医院分析了神经外科手术对肢端肥大症患者心脏结构和功能的变化,发现 17 例患者术后 3 个月较术前心房、心室腔内径缩小,而心脏功能和大血管内径无明显变化^[11]。但相关病例少,术后追踪时间短。本研究发现,治疗 12 个月后 IVST、LVIDd 和 LVPWT 均显著下降。与治疗前相比,患者 IGF-1 水平下降, E/A 值明显升高,舒张功能改善;但收缩功能变化报道不一,多数研究认为收缩功能没有改善^[12-13]。本研究发现治疗前后 EF 变化无统计学意义。进一步根据治疗后 GH 和 IGF-1 水平分为临床控制组和未控制组,再次分析两组治疗前后患者心脏 E/A 值,发现控制组 E/A 值在治疗后明显升高 ($P=0.021$),而未控制组 E/A 值差异无统计学意义。通过两组对比,证实控制组 E/A 值、IVST、LVIDd、LVPWT 和 RVLD 治疗后的改善明显优于未控制组。提示 GH 和 IGF-1 控制达标能更有效改善患者心脏肥大,并能改善患者的心脏舒张功能。

本组患者术前有 3 例患者存在垂体肾上腺和甲状腺轴功能受损,治疗后垂体功能受损无改善,甚至甲状腺激素水平较治疗前有所下降,考虑可能与 GH/IGF-1 的改善有关。整体看,垂体靶腺轴损害在肢端肥大症患者中并不突出,但由于本研究没有进行动态功能试验来评估垂体各靶腺轴功能储备情况,实际可能低估了患者垂体功能受损情况是,这本研究的不足之处。

综上,肢端肥大症患者由于高的 GH 和 IGF-1 水平存在心脏结构和功能异常,综合治疗可有效控制 GH 和 IGF-1 水平,从而改善心脏肥大及心脏舒张功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] AlDallal S. Acromegaly; a challenging condition to diagnose[J]. Int J Gen Med, 2018, 24; 11: 337-343. DOI: 10. 2147/IJGM.S169611.

- [2] Zahr R, Flaseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly[J]. Eur Endocrinol, 2018, 14 (2): 57-61. DOI: 10. 17925/EE. 2018. 14. 2. 57.
- [3] Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, et al. Cardiovascular disease in acromegaly[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2017, 13 (2): 64-67. DOI: 10. 14797/mdej-13-2-64.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会神经科学分会, 中国垂体腺瘤协助组. 中国肢端肥大症诊治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33 (7): 519-524, 529. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2013. 10. 003.
- [5] 包薇萍, 刘超. 2014 年美国内分泌学会成人肢端肥大症诊疗指南介绍[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (3): 214-216. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 03. 18.
- [6] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (9): 552-561. DOI: 10. 1038/s41574-018-0058-5.
- [7] Amado A, Araújo F, Carvalho D. Cardiovascular risk factors in acromegaly: what's the impact of disease control? [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 126 (8): 505-512. DOI: 10. 1055/s-0043-124668.
- [8] Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and acromegaly[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48 (4): 779-793. DOI: 10. 1016/j. ecl. 2019. 08. 008.
- [9] Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 168 (1): 15-22. DOI: 10. 1530/EJE-12-0596.
- [10] 李群, 王捷, 徐秀英, 等. 60 例肢端肥大症患者心脏结构和功能改变[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27 (2): 214-217. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2006. 02. 019.
- [11] 郭晓鹏, 高路, 汪强, 等. 肢端肥大症手术前后心脏病变改善的临床研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22 (4): 154-157. DOI: 10. 11850/j. issn. 1009-122X. 2017. 04. 003.
- [12] Natchev E, Kundurdjiev A, Zlatareva N, et al. Echocardiographic myocardial changes in acromegaly: a cross-sectional analysis in a tertiary center in Bulgaria[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2019, 5 (1): 52-61. DOI: 10. 4183/aeb. 2019. 52.
- [13] Popielarz-Gryglewicz A, Gałsior JS, Konwicka A, et al. Heart in acromegaly: the echocardiographic characteristics of patients diagnosed with acromegaly in various stages of the disease[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 6935054. DOI: 10. 1155/2018/6935054.

(收稿日期: 2020-07-23)

(本文编辑: 刘欣)