

· 论著 ·

非 ACTH 依赖性库欣综合征合并心功能不全患者的临床特点分析

王薇¹ 高莹¹ 朱赛楠² 张争³ 张俊清¹

¹北京大学第一医院内分泌科 100034; ²北京大学第一医院医学统计室 100034; ³北京大学第一医院泌尿外科 100034

通信作者:张俊清, Email: junqing. zhang@pkufh. com

【摘要】 目的 总结非促肾上腺皮质激素 (ACTH) 依赖性库欣综合征 (CS) 合并心功能不全患者的临床特点, 为在非 ACTH 依赖性 CS 患者中更好地识别出心功能不全的高危人群提供理论依据。**方法** 收集以“非 ACTH 依赖性 CS”为检索词, 在北京大学第一医院住院电子病例系统中检索 2014 年 1 月至 2019 年 3 月出院诊断为非 ACTH 依赖性 CS 的病例资料。根据患者心功能情况分为两组: 心功能不全组及对照组。比较两组患者的临床特点。**结果** 心功能不全组与对照组相比, 左室射血分数显著降低 [$(61.50 \pm 11.07)\%$ 比 $(70.61 \pm 5.67)\%$, $P=0.005$], 室间隔厚度及左室后壁厚度均显著升高, 血清皮质醇节律和 24 h 尿皮质醇均显著升高, 服用降压药种类更多, 糖化血红蛋白水平更高。室间隔厚度与血清皮质醇的曲线下面积呈显著正相关 ($r=0.370$, $P<0.001$), 左室后壁厚度与血清皮质醇的曲线下面积呈显著正相关 ($r=0.257$, $P=0.003$)。Logistic 回归分析显示, 发生心功能不全的独立危险因素包括低钾血症病史、血清皮质醇曲线下面积大于 $335.36 (\mu\text{g}/\text{dl}) \cdot \text{h}$ 、左室射血分数小于 60%、左室后壁厚度大于 1.1 cm (P 均 <0.05)。**结论** 非 ACTH 依赖性 CS 合并心功能不全患者的主要表现为室间隔和左室后壁增厚、左室射血分数轻度下降、更难控制的高血糖和高血压。发生心功能不全的危险因素包括低钾血症病史、严重升高的皮质醇水平、左室射血分数降低及左室后壁增厚。

【关键词】 库欣综合征; 非 ACTH 依赖性; 心功能不全; 临床特点

基金项目: 北京大学第一医院临床研究青年基金 (2019CR22)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20210603-06007

Analysis of clinical characteristics of patients with ACTH-independent Cushing's syndrome complicated with cardiac insufficiency Wang Wei¹, Gao Ying¹, Zhu Sainan², Zhang Zheng³, Zhang Junqing¹. ¹Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Medical Statistics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ³Department of Urology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Zhang Junqing, Email: junqing. zhang@pkufh. com

【Abstract】 Objective The clinical characteristics of patients with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) independent Cushing's syndrome (CS) complicated with cardiac insufficiency were summarized and analyzed, in order to provide a better identification for high risk populations of heart dysfunction in patients with ACTH independent CS. **Methods** The patients diagnosed with ACTH independent CS were searched from the electronic medical records system of Peking University First Hospital on discharge from January 2014 to March 2019. These patients were divided into two groups: cardiac insufficiency group and control group. The clinical features of two groups were compared. **Results** Compared to control group, patients in cardiac insufficiency group had significantly decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) [$(61.50 \pm 11.07)\%$ vs. $(70.61 \pm 5.67)\%$, $P=0.005$], thicker interventricular septum and left ventricular posterior wall, higher levels of serum cortisol rhythm, 24-hour urine free cortisol and glycosylated hemoglobin A1c, as well as more antihypertensive drugs. Thickness of interventricular septum was positively associated with area under curve of serum cortisol rhythm ($r=0.370$, $P<0.001$). Thickness of left ventricular posterior wall was also positively associated with area under curve of serum cortisol rhythm ($r=0.257$,

$P=0.003$). The risk factors of cardiac insufficiency for patients with ACTH independent CS included a hypokalemia history, area under curve of serum cortisol rhythm more than $335.36 (\mu\text{g}/\text{dl}) \cdot \text{h}$, LVEF less than 60%, and thickness of left ventricular posterior wall more than 1.1 cm in CS (all $P < 0.05$). **Conclusions** The main clinical manifestations of ACTH independent CS with cardiac insufficiency are thicker inter-ventricular septum and left ventricular posterior wall, decreased LVEF, more difficult control of hyperglycemia and hypertension. Patients with a hypokalemia history, higher level of serum cortisol, decreased LVEF and thicker left ventricular posterior wall will more likely to complicate with cardiac insufficiency.

【Keywords】 Cushing's syndrome; ACTH independent; Cardiac insufficiency; Clinical features

Fund program: Youth Clinical Research Project of Peking University First Hospital (2019CR22)

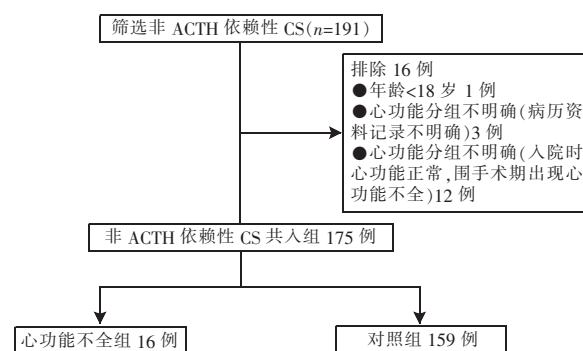
DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210603-06007

库欣综合征(CS)是指各种原因导致体内皮质醇水平异常增多的一类全身性慢性疾病,心血管疾病是CS患者的常见死亡原因。CS患者发生心血管疾病的风险是普通人群的4倍,CS患者的心血管疾病可以表现为心功能不全(HF)、不依赖于血压的心室壁增厚、冠状动脉粥样硬化等^[1-2]。但目前对CS患者HF的临床特点认识仍不全面,尚缺乏系统的深入研究。CS从病因上包括促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性及非ACTH依赖性两类。非ACTH依赖性CS是由多种肾上腺疾病所致,主要治疗方法为肾上腺肿瘤切除术。既往文献报道,HF是手术患者围手术期并发症及死亡的最重要的原因^[3]。CS患者常合并高血压、糖尿病、肥胖、电解质紊乱等多种心脏疾病的危险因素,并且高皮质醇血症存在对心肌的直接损伤,一方面皮质醇增多直接导致左室肥厚、心脏结构改变,另一方面增加了心肌对血管紧张素Ⅱ的反应,增强了盐皮质激素的作用,导致心肌纤维化^[4-7],因此,CS患者发生HF的特点可能有其独特之处。本研究拟通过对非ACTH依赖性CS合并HF患者的临床特点进行分析,总结非ACTH依赖性CS合并HF患者的临床特点,为在非ACTH依赖性CS患者中更好的识别出现HF的高危人群,进而预防并发症,提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 以“非ACTH依赖性CS”为检索词,在北京大学第一医院住院电子病例系统中检索2014年1月至2019年3月出院诊断为非ACTH依赖性CS的病例,收集病例资料。非ACTH依赖性CS的诊断标准:(1)小剂量地塞米松抑制试验(地塞米松2 mg/d, 48 h)血清皮质醇大于 $1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 。(2)基础早晨8点ACTH $<10 \text{ pg}/\text{ml}$ 。(3)影像学证实肾上腺占位性病变^[8]。

本研究主要入选标准为:(1)2014年1月至2019年3月在北京大学第一医院住院治疗,明确诊断为非ACTH依赖性CS。(2)年龄 ≥ 18 岁,性别不限。排除标准:(1)既往明确诊断其他心脏疾病。(2)病例资料记录不完整。(3)心功能分组不明确者。根据患者入院时心功能情况,将患者分为两组:HF组、对照组(无HF)。HF组定义为入院时患者的症状以纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级或存在液体潴留(肺淤血和外周水肿)的体征,并且住院时脑钠肽 $\geq 100 \text{ pg}/\text{ml}$ 。无HF组定义为入院时NYHA心功能分级Ⅰ级,入院时脑钠肽 $<100 \text{ pg}/\text{ml}$,且围手术期脑钠肽 $<100 \text{ pg}/\text{ml}$ 无HF症状(如果手术)。入选排除流程图参见图1。本研究遵守赫尔率基宣言,研究方案被北京大学第一医院伦理委员会批准(批准号2020-301),患者符合知情同意要求。



注:ACTH:促肾上腺皮质激素;CS:库欣综合征

图1 研究入选排除流程图

1.2 研究方法 本研究为回顾性研究,从住院病历系统中查询并记录患者的人口学特征、病史,入院首日体格检查,血常规、生化(空腹血糖、血脂、电解质、糖化血红蛋白、脑钠肽),肾上腺相关激素水平[血清皮质醇ACTH节律(08:00、16:00、24:00)、血肾素-醛固酮水平、血儿茶酚胺],超声心动[左室射血分数(LVEF)、室间隔厚度、左室后壁厚度、反映

心脏舒张功能的指标(二尖瓣血流 E 峰 A 峰比值, 记为 E/A; E 峰与二尖瓣根部环舒张早期峰值速度 E' 比值, 记为 E/E') 及地塞米松抑制试验结果, 肾上腺 CT 结果, 出院诊断。血清皮质醇曲线下面积 (AUC) 的计算方法: (08:00 皮质醇测定值 + 16:00 皮质醇测定值 + 24:00 皮质醇测定值) \times 8 h。

本研究中, 糖代谢异常(包括糖尿病、空腹血糖受损及糖耐量异常)定义符合世界卫生组织 1999 年糖代谢状态分类的诊断标准^[9]或既往应用降糖药物; 高血压定义符合中国高血压防治指南 2018 年修订版的高血压诊断标准^[10]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 计数资料用频数及率进行统计描述, 组间比较采用 χ^2 检验。计量资料进行正态分布检验, 结果显示入院时降压药种数、入院收缩压、舒张压、脉压、空腹血糖、甘油三酯、入院脑钠肽、E/A、E/E'、室间隔厚度、左室后壁厚度、血清皮质醇、ACTH、24 h 尿皮质醇、血清皮质醇 AUC、肾素、醛固酮、去甲肾上腺素、肾上腺素、肾上腺结节直径等参数均呈非正态分布, 其他连续变量呈正态分布。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布参数采用中位数(四分位区间)

进行统计描述, 组间比较采用 Mann-Whitney 检验。室间隔厚度及左室后壁厚度与皮质醇或血压的相关性采用 Spearman 相关分析及偏相关分析。分析发生 HF 的危险因素, 采用多因素 logistic 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 以“非 ACTH 依赖性 CS”为检索词, 共检索到 191 例患者, 符合本研究入选且不符合排除标准的患者在 HF 组 16 例, 对照组 159 例, 合计 175 例。HF 组占有所有患者的 9.1% (16/175)。

两组患者的一般资料比较见表 1。与对照组相比, HF 组糖代谢异常(包括糖尿病、空腹血糖受损及糖耐量异常)的患者比例和病程、糖化血红蛋白水平及合并低钾血症病史的患者比例均更高, 且两组间均存在统计学差异。虽然入院时的血压水平收缩压及舒张压在两组间无明显差异, 但降压药使用种数 HF 组显著高于对照组(表 1)。

2.2 两组患者脑钠肽及超声心动参数比较 入院时 HF 组脑钠肽水平显著高于对照组。LVEF 在 HF 组显著低于对照组, 室间隔厚度及左室后壁厚度 HF 组均显著高于对照组。反映舒张功能的指标 E/A 及 E/E' 在两组间均无统计学差异(表 2)。

表 1 CS 患者中 HF 与对照组一般资料及病史比较 [$\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3), n(%)]

指标	HF (n = 16)	对照组 (n = 159)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	48.3 \pm 14.5	47.7 \pm 13.6	0.185	0.854
男性(例, %)	6(37.5%)	53(33.3%)	0.113	0.737
库欣综合征病程(月)	60.0(27.0, 120.0)	48.0(12.0, 120.0)	0.853	0.394
高血压史(例, %)	15(93.8%)	127(79.9%)	1.829	0.176
高血压病程(月)	60.0(24.0, 120.0)	36.0(1.0, 120.0)	1.414	0.157
合并糖代谢异常(例, %)	9(56.3%)	49(30.8%)	4.243	0.039
糖代谢异常病程(月)	1.5(0.0, 54.0)	0.0(0.0, 1.5)	2.185	0.029
低钾血症病史(例, %)	8(50.0%)	23(14.5%)	12.593	<0.001
体重增加病史(例, %)	3(18.8%)	49(30.8%)	1.014	0.314
入院降压药种类	2(1, 3)	1(0, 1)	-2.447	0.014
入院收缩压(mmHg)	138.5(127.8, 151.3)	144.0(130.0, 156.0)	-0.862	0.388
入院舒张压(mmHg)	80.0(75.8, 94.8)	88.0(79.0, 100.0)	-0.994	0.320
脉压(mmHg)	50.0(49.3, 65.3)	54.0(45.0, 65.0)	-0.073	0.942
体重指数(kg/m ²)	25.95 \pm 3.09	26.05 \pm 3.83	-0.105	0.916
腰围(cm)	96.82 \pm 9.48	94.84 \pm 10.94	0.572	0.568
糖化血红蛋白(%)	7.35 \pm 1.76	6.32 \pm 1.06	2.212	0.043
空腹血糖(mmol/L)	6.14(4.66, 7.49)	5.28(4.72, 6.16)	-1.581	0.114
甘油三酯(mmol/L)	1.40(1.21, 2.46)	1.44(1.15, 1.92)	-0.394	0.693
总胆固醇(mmol/L)	4.94 \pm 1.07	4.98 \pm 1.19	-0.142	0.887
血钾(mmol/L)	3.43 \pm 0.74	3.56 \pm 0.45	-0.677	0.508
血肌酐(μ mol/L)	88.73 \pm 35.85	74.26 \pm 17.60	1.596	0.130

注: CS: 库欣综合征; HF: 心功能不全; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 CS 患者中 HF 与对照组 BNP 及超声心动指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

指标	HF ($n=16$)	对照组 ($n=159$)	t/Z 值	P 值
入院 BNP (pg/ml)	351.0 (207.0, 409.5)	27.0 (16.3, 50.0)	-5.765	<0.001
E/A	0.88 (0.58, 1.10)	0.89 (0.73, 1.10)	-0.372	0.710
E/E'	12.4 (10.8, 14.7)	11.6 (9.9, 13.6)	-1.190	0.234
LVEF%	61.50 \pm 11.07	70.61 \pm 5.67	-3.238	0.005
室间隔厚度 (cm)	1.20 (1.10, 1.60)	1.00 (0.93, 1.10)	-3.810	<0.001
左室后壁厚度 (cm)	1.20 (1.00, 1.45)	1.00 (0.92, 1.10)	-3.014	0.003

注:CS:库欣综合征;HF:心功能不全;BNP:脑钠肽;LVEF:左室射血分数

2.3 两组患者肾上腺功能及结节大小比较 患者的血清皮质醇水平显示, HF 组在 08:00、16:00 以及 24:00 点均显著高于对照组; ACTH 水平在 8:00 及 16:00 两个时间点 HF 组显著低于对照组, 24:00 两组间无显著差异。血清皮质醇 AUC、24 h 尿游离皮质醇、小剂量地塞米松抑制试验后血清皮质醇及去甲肾上腺素水平在 HF 组均显著高于对照组。立位肾素、醛固酮水平、肾上腺素水平在两组患者间均无统计学差异。肾上腺结节的最大直径在两组间差异有统计学意义, HF 组显著高于对照组 (表 3)。

2.4 室间隔厚度、左室后壁厚度与血清皮质醇水平的相关性 在所有患者中, 将室间隔厚度、左室后壁厚度与皮质醇 AUC 分别进行 Spearman 相关性分析。结果显示室间隔厚度 ($r=0.259, P=0.002$)、左室后壁厚度 ($r=0.200, P=0.020$) 均与血清皮质醇 AUC 呈显著正相关。

选取可能影响心室壁厚度的各种参数, 包括变量: 年龄、性别、入院收缩压、入院舒张压、服用降压药种数, 对其进行调整后, 偏相关分析显示, 室间隔厚度 ($r=0.382, P<0.001$)、左室后壁厚度

($r=0.261, P=0.003$) 与血清皮质醇 AUC 仍呈显著正相关。

2.5 CS 患者发生 HF 的危险因素 logistic 回归分析 以是否发生 HF 为因变量, 选取 HF 组与对照组有统计学差异的变量为协变量, 包括是否合并低钾血症病史、糖代谢异常病史、糖代谢异常病程、糖化血红蛋白、使用降压药种类、肾上腺结节直径、皮质醇 AUC、LVEF、室间隔厚度、左室后壁厚度等变量, 对发生 HF 的影响因素进行 logistic 回归分析, 选择后退法 (LR)。以正常界值糖化血红蛋白 6%、LVEF 60%、室间隔厚度 1.1 cm、左室后壁厚度 1.1 cm 为界, 将连续变量转化为分类变量。以肾上腺结节直径中位数 2.8 cm、皮质醇 AUC 中位数 335.36 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) \cdot h 为界、糖代谢异常病程以 0、0~12、 ≥ 12 个月分层, 将连续变量转化为分类变量。结果显示, 低钾血症病史、皮质醇 AUC $> 335.36 (\mu\text{g}/\text{dl}) \cdot \text{h}$ 、LVEF $< 60\%$ 、左室后壁厚度 $> 1.1 \text{ cm}$ 均是 CS 患者 HF 发生的独立危险因素 ($P<0.05$), 其余影响因素均无统计学意义 (表 4)。

表 3 HF 与对照组肾上腺功能及结节大小比较 [$M(Q1, Q3)$]

指标	HF ($n=16$)	对照组 ($n=159$)	Z 值	P 值
8:00 皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	28.6 (17.3, 33.8)	16.4 (12.0, 23.1)	-2.905	0.004
16:00 皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	30.0 (17.1, 33.9)	12.3 (8.2, 20.3)	-4.050	<0.001
24:00 皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	24.2 (17.5, 32.4)	10.5 (5.7, 17.7)	-4.501	<0.001
8:00 ACTH (pg/ml)	0.99 (0.99, 1.43)	2.17 (0.99, 8.55)	-2.921	0.003
16:00 ACTH (pg/ml)	0.99 (0.99, 1.54)	1.71 (0.99, 4.50)	-2.324	0.020
24:00 ACTH (pg/ml)	0.99 (0.99, 1.44)	1.37 (0.99, 2.90)	-1.863	0.062
血清皮质醇 AUC ($\mu\text{g}/\text{dl} \cdot \text{h}$)	638.1 (446.3, 757.6)	228.3 (222.4, 477.8)	-4.348	<0.001
24 h 尿皮质醇 ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)	2473 (1351, 6076)	908 (557, 1826)	-3.660	<0.001
LDDS 后皮质醇 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	28.02 (18.70, 36.76)	11.88 (4.60, 22.15)	-3.992	<0.001
立位肾素 (mU/L)	56.9 (13.4, 166.8)	21.9 (8.8, 41.6)	-1.254	0.210
立位醛固酮 (ng/dl)	14.5 (7.3, 17.7)	14.0 (9.4, 18.8)	-0.549	0.583
去甲肾上腺素 (pmol/ml)	2.67 (2.39, 5.27)	1.43 (0.59, 2.58)	-2.772	0.006
肾上腺素 (pmol/ml)	0.076 (0.065, 0.109)	0.065 (0.048, 0.083)	-1.401	0.161
结节大小 ^a (cm)	3.8 (3.3, 5.3)	2.6 (2.1, 3.3)	-3.728	<0.001

注:HF:心功能不全;ACTH:促肾上腺皮质激素;AUC:曲线下面积;LDDS:小剂量地塞米松抑制试验。^a:肾上腺结节最大直径

表 4 CS 患者发生心功能不全的危险因素分析

相关因素	β 值	OR 值(95% CI)	P 值
低钾血症病史	2.163	8.69(1.65 ~ 45.95)	0.011
糖代谢异常病史	—	—	0.569
糖代谢异常病程	—	—	0.384
糖化血红蛋白	—	—	0.443
使用降压药种类	—	—	0.927
肾上腺结节直径	—	—	0.119
皮质醇 AUC	2.336	10.34(1.06 ~ 101.22)	0.045
LVEF	2.659	14.28(1.44 ~ 141.58)	0.023
左室后壁厚度	1.782	5.94(1.23 ~ 28.68)	0.026
室间隔厚度	—	—	0.524

注:OR:比值比;CI:置信区间;LVEF:左室射血分数;AUC:曲线下面积

3 讨论

既往研究显示,CS 患者常合并代谢综合征、血管内皮功能紊乱,是多种心脏疾病的高危人群,CS 患者中发生 HF 的比例较高,已发表的文献报道,CS 患者 HF 的发生概率为 8% 左右^[11],与本研究 9.1% 的结果相近。本研究结果提示 CS 患者 HF 组的 LVEF 较对照组显著降低,室间隔厚度及左室后壁厚度均显著升高,这些患者心脏结构异常的特点与既往研究显示 CS 患者 HF 主要表现为 LVEF 的降低和左心室重量指数升高的特点相似^[11]。

根据 LVEF <40%、40% ~ 50%、≥50%,心力衰竭分为射血分数降低的心衰、射血分数中间值心衰和射血分数保留的心衰 3 种^[12]。本研究中,HF 组的 LVEF 平均值为 61.5%,提示 CS 合并 HF 的患者可能以射血分数保留的心衰为主。虽然 HF 组的 LVEF 显著低于对照组,但 LVEF 的绝对值下降并不明显,提示 CS 患者 HF 可能程度较轻,进展相对缓慢。既往文献提示射血分数降低的心衰、射血分数中间值心衰和射血分数保留的心衰 3 者之间并非彼此独立,心衰的发生、发展是一个过程,收缩功能保留的心衰可能是收缩功能降低心衰的早期表现^[13]。射血分数保留性心衰的常见病因包括高血压、糖尿病、肥胖、代谢综合征等疾病^[12],而 CS 患者常合并高血压、高血糖等代谢性疾病,这可能是造成 CS 患者发生射血分数保留的心衰的原因之一。CS 合并 HF 的患者从心衰治疗上应选择钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等治疗射血分数保留性心衰类药物,而正性肌力药物等针对射血分数降低性心衰的治疗则效果不佳^[14]。

从临床特点上看,CS 合并 HF 的患者中血清皮质醇水平、24 h 尿皮质醇水平及小剂量地塞米松抑制试验后皮质醇水平,这些反映皮质醇升高程度的指标,均比对照组更加严重,肾上腺肿物直径更大,合并糖代谢异常及高血压的比例更高,糖化血红蛋白水平更高,服用降压药种类更多。由此也提示那些皮质醇升高更明显,高血糖、高血压更不易控制的患者出现 HF 的风险越高。既往研究显示,CS 患者中导致 HF 的主要危险因素包括高皮质醇血症、低血钾、高血糖等^[11]。本研究回归分析提示患者发生 HF 的危险因素包括有低钾血症的病史、更高的皮质醇 AUC,与文献结果类似。此外,本研究结果提示超声心动中表现 LVEF 小于 60%、左室后壁厚度大于 1.1 cm 的患者出现 HF 的风险更大。

既往研究显示,CS 患者出现左室壁厚度增加的发生机制,除了与患者的高血压有关外,更重要的是高皮质醇血症会直接作用在心肌上,造成非血压依赖性的室壁增厚^[15]。与原发性高血压患者相比,CS 患者的心脏结构改变特点类似,均表现为左室肥厚,早期的舒张功能减退及后期的收缩功能减退^[16],但 CS 患者出现左室肥厚的程度更加严重,提示高血压可能不是导致 CS 患者左室肥厚的唯一因素^[4]。动物研究中也证实,左室壁非血压依赖性增厚与高皮质醇水平相关^[5]。本研究中 CS 患者的室间隔厚度、左室后壁厚度与血清皮质醇水平 AUC 均呈显著正相关,控制了患者的收缩压、舒张压、服用降压药种类等变量后仍呈显著正相关,也提示 CS 患者的室壁增厚是非血压依赖性的,可能与皮质醇激素对心肌的直接作用相关。

据文献报道,CS 患者发生 HF 的机制涉及多种

因素,除了与高皮质醇血症导致左室肥厚、心脏结构改变外;另一方面,当皮质醇增多时,增加了心肌对血管紧张素 II 的反应,以及 CS 患者中盐皮质激素作用增强,因而导致心肌纤维化;此外,CS 常合并代谢综合征、血管内皮功能紊乱、动脉粥样硬化,也是导致心肌功能受损的机制^[4,6-7,17]。CS 患者出现 HF 是多种机制的综合作用结果。因此,其临床特点及预防措施也较其他类型的 HF 有独特之处,需要进一步的深入研究。

本研究还存在一些局限性,首先 HF 组样本量较小,尚需进一步扩大研究样本量进行验证。其次本研究为单中心回顾性设计,今后需要进一步进行多中心的队列随访研究,并且应该增加评价心脏储备功能的指标以更全面反映患者的心功能情况。

综上所述,本研究显示,非 ACTH 依赖性 CS 患者中,那些合并低钾血症、糖代谢异常病史、糖化血红蛋白升高、服用多种降压药物、皮质醇水平更高、肾上腺结节直径更大的患者更易于发生 HF,其中血皮质醇 AUC 大于 335.36 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)·h、有低钾血症病史、LVEF 小于 60%、左室后壁厚度大于 1.1 cm 是发生 HF 的独立危险因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41 (12): 2275-2279. DOI: 10.1016/s0735-1097(3);00493-5.
- [2] Pivonello R, De Martino MC, Iacuniello D, et al. Metabolic alterations and cardiovascular outcomes of cortisol excess [J]. Front Horm Res, 2016, 46: 54-65. DOI: 10.1159/000443864.
- [3] Chen Y, Qi B. Representation learning in intraoperative vital signs for heart failure risk prediction [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2019, 19(1): 260. DOI: 10.1186/s12911-019-0978-6.
- [4] Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4 (7): 611-629. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
- [5] Takano H, Kokubu A, Sugimoto K, et al. Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism [J]. J Vet Cardiol, 2015, 17(3): 173-181. DOI: 10.1016/j.jvc.2015.07.002.
- [6] Ainscough JF, Drinkhill MJ, Sedo A, et al. Angiotensin II type-1 receptor activation in the adult heart causes blood pressure-independent hypertrophy and cardiac dysfunction [J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3): 592-600. DOI: 10.1093/cvr/cvn230.
- [7] Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis [J]. J Lab Clin Med, 1992, 120(6): 893-901.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识 (2011 年) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28 (2): 96-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 317-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国老年医学学会高血压分会等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (2): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [11] Takagi S, Tanabe A, Tsuiki M, et al. Hypokalemia, diabetes mellitus, and hypercortisolemia are the major contributing factors to cardiac dysfunction in adrenal Cushing's syndrome [J]. Endocr J, 2009, 56 (8): 1009-1018. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-198.
- [12] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [13] 易诗欣, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭是射血分数降低的心力衰竭的早期表现 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (6): 480-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.007.
- [14] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol. 2020, 17 (9): 559-573. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- [15] Duprez D, De Buyzere M, Paelinck M, et al. Relationship between left ventricular mass index and 24-h urinary free cortisol and cortisone in essential arterial hypertension [J]. J Hypertens, 1999, 17 (11): 1583-1588. DOI: 10.1097/00004872-199917110-00012.
- [16] Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease [J]. Hypertens Res, 2005, 28 (3): 191-202. DOI: 10.1291/hypres.28.191.
- [17] Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (6): 2527-2533. DOI: 10.1210/jc.2002-021558.

(收稿日期: 2021-06-03)