

肢端肥大症患者心血管疾病风险血清标志物的变化及长效奥曲肽治疗对其水平的影响

周沫, 陈月, 钱文杰, 伍询, 任伟*

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

[中图分类号] R584.1⁺1

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0065

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

周沫, 陈月, 钱文杰, 等. 肢端肥大症患者心血管疾病风险血清标志物的变化及长效奥曲肽治疗对其水平的影响[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(1): 65-71.

[收稿日期] 2021-06-23

[录用日期] 2021-09-28

[上线日期] 2021-12-20

[摘要] **目的** 探讨肢端肥大症患者心血管疾病风险血清标志物的变化及6个月长效奥曲肽治疗对其水平的影响。**方法** 收集2012年5月—2021年1月于重庆医科大学附属第一医院诊治的63例肢端肥大症患者(肢端肥大症组)及69名健康人(对照组)的临床资料进行回顾性分析,并根据血糖水平将肢端肥大症患者分为3个亚组:正常糖代谢(NGT)组($n=25$)、糖调节受损(IGR)组($n=11$)及糖尿病(DM)组($n=27$)。比较肢端肥大症组与对照组,以及3个糖代谢亚组的年龄、体重指数(BMI)、血压、生长激素(GH)、血糖、血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原、血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)等指标,并采用Spearman相关分析年龄、BMI、血压、纤维蛋白原、hs-CRP、血脂与AIP的关系。对63例肢端肥大症患者中最终完成了6个月长效奥曲肽治疗的16例患者进行纵向研究,并比较治疗前后上述指标的变化情况。**结果** 与对照组比较,肢端肥大症组的BMI、血压、纤维蛋白原、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、脂蛋白a[Lp(a)]、AIP水平明显升高,hs-CRP、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。亚组分析中,DM组的TG水平明显高于IGR组、NGT组($P<0.05$),但IGR组与NGT组间差异无统计学意义;DM组AIP水平明显高于NGT组($P<0.05$);其余各指标组间比较差异无统计学意义。相关分析显示,AIP与BMI、纤维蛋白原、FPG、TG、载脂蛋白B(Apo B)、非高密度脂蛋白胆固醇(Non-HDL-C)、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、APO B/APO A-1、Non-HDL-C/HDL-C呈正相关,而与HDL-C、载脂蛋白A-1(Apo A-1)呈负相关,在亚组分析后AIP仍与上述指标存在相关性,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,在6个月的长效奥曲肽治疗后,肢端肥大症患者TG、AIP水平明显下降,但hs-CRP水平却明显升高($P<0.05$)。**结论** 肢端肥大症患者的心血管疾病风险增加。长效奥曲肽治疗可降低肢端肥大症患者的心血管疾病风险。

[关键词] 肢端肥大症; 血浆致动脉粥样硬化指数; 超敏C反应蛋白; 纤维蛋白原; 奥曲肽

Changes of the serum markers of cardiovascular disease risk in patients with acromegaly and the effect of long acting octreotide therapy on the disease

Zhou Mo, Chen Yue, Qian Wen-jie, Wu Xun, Ren Wei*

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

*Corresponding author, E-mail: renwei67@sina.com

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum markers of cardiovascular disease risk in patients with

[作者简介] 周沫, 硕士研究生, 主要从事肢端肥大症及其并发症方面的研究

[通信作者] 任伟, E-mail: renwei67@sina.com

acromegaly and the effect of six months of treatment with long-acting octreotide on them. **Methods** The clinical data of 63 patients with acromegaly (acromegaly group) and 69 healthy people (control group) treated in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from May 2012 to January 2021 were collected and analyzed retrospectively. According to the blood glucose level, the patients with acromegaly were divided into three subgroups: normal glucose metabolism (NGT) group ($n=25$), Impaired glucose regulation (IGR) group ($n=11$) and diabetes mellitus (DM) group ($n=27$). The age, body mass index (BMI), blood pressure, growth hormone (GH), blood glucose, blood lipid, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen and plasma atherogenic index (AIP) between acromegaly group and control group and three glucose metabolism subgroups were compared, and the relationship between age, BMI, blood pressure, fibrinogen, hs-CRP, blood lipid and AIP was analyzed by Spearman correlation analysis. In addition, 16 of 63 patients with acromegaly who finally completed 6-month long-acting octreotide treatment were studied longitudinally, and the changes of the indexes above were compared before and after treatment. **Results** Compared with the control group, the levels of BMI, blood pressure, fibrinogen, fasting blood glucose (FPG), triglyceride (TG), lipoprotein a [Lp (a)] and AIP were significantly higher, and of hs-CRP, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly lower ($P<0.05$) in acromegaly group. For subgroup analysis, the TG level was significantly higher in DM group than that in IGR group and NGT group ($P<0.05$), while the difference between IGR group and NGT group was not statistically significant; The AIP level was significantly higher in DM group than that in NGT group ($P<0.05$), and no significant difference existed among the other groups. In correlation analysis, AIP was positively correlated with BMI, fibrinogen, FPG, TG, apolipoprotein B (Apo B), non-high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C), TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, APO B/APO A-1, and Non-HDL-C/HDL-C, but negatively correlated with HDL-C and apolipoprotein A-1 (Apo A-1). After subgroup analysis, AIP was still correlated with the indexes mentioned above, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of TG and AIP decreased significantly, but of hs-CRP increased significantly ($P<0.05$) in patients with acromegaly after 6 months of long-acting octreotide treatment compared with that before treatment. **Conclusions** The cardiovascular risk of patients with acromegaly is increased. Long acting octreotide treatment can reduce the risk of cardiovascular disease in patients with acromegaly.

[Key words] acromegaly; atherogenic index of plasma; high sensitivity C-reactive protein; fibrinogen; octreotide

肢端肥大症的特征为慢性的生长激素(GH)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)过多,导致全身软组织增生、内脏增大、代谢紊乱等,通常由垂体腺瘤引起^[1]。最近一项20年的随访研究发现,肢端肥大症患者的主要死因逐渐由心血管疾病(从44%降至23%)转移到肿瘤性疾病(从28%增至35%)^[2],但心血管疾病仍然是肢端肥大症的重要死因之一。高血压、糖尿病和血脂代谢紊乱是肢端肥大症患者常见的并发症,明显增加了心血管疾病的发病风险。急性期反应物如纤维蛋白原和超敏C反应蛋白(hs-CRP)是目前公认的心血管疾病危险因素,在动脉粥样硬化及内皮炎症的发展过程中起重要作用。最近,血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)已被证实是预测心血管疾病风险的有力标志物,反映了致动脉粥样硬化和保护性脂质之间的平衡^[3-4]。2017年一项纳入了2935例冠心病(CAD)患者与2452名健康对照的研究发现,AIP是CAD风险重要且独立的预测因子,与其他单独的血脂指标相比,AIP的敏感度及特异度更高^[4]。目前,在中国肢端肥大症人群中AIP的表现及奥曲肽治疗对其水平的影响尚不清楚,本研究探讨肢端肥大症患者的血清炎症标志物、血脂和AIP水平,以及长效奥曲肽治疗对这些标志物的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究由两部分组成。收集2012

年5月—2021年1月于重庆医科大学附属第一医院诊治的63例肢端肥大症患者的临床资料进行回顾性分析,其中男26例,女37例,年龄(49.0 ± 12.1)岁。另选取性别、年龄相匹配的69名非吸烟、饮酒的健康体检人群为对照组,其中男28名,女41名,年龄(47.4 ± 12.8)岁。在进一步的纵向随访研究中,纳入完成6个月长效奥曲肽治疗的肢端肥大症患者。本研究获重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准(2021-475),所有参与者均签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《肢端肥大症诊治中国专家共识(2020版)》^[1]诊断标准[①存在肢端肥大症的特征性面容;②对75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的GH抑制未能降至 $1 \mu\text{g/L}$ 以下;③血浆IGF-1水平高于年龄相关的参考范围;④通过术前垂体影像学及术后病理证实]。(2)进入研究前未给予或已停用相关药物治疗(如停用短效生长抑素类似物治疗 ≥ 2 周,多巴胺激动剂治疗 ≥ 5 周,长效生长抑素类似物治疗 ≥ 12 周)。排除标准:(1)吸烟、饮酒、垂体其他激素如促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)等水平升高者;(2)严重基础疾病患者,如严重肝肾功能不全、合并恶性肿瘤等;(3)使用调脂药等影响血脂水平的药物;(4)临床资料不全或不能配合完成临床及生化检查者。此外,在纵向研究中排除不能按时随访、未完成6个月长效奥曲肽治疗者。根据糖代谢状态将63例肢

端肥大症患者分为三个亚组：正常糖代谢(NGT)组($n=25$)、糖调节受损(IGR)组($n=11$)以及糖尿病(DM)组($n=27$)。DM、空腹血糖受损(IFG)及糖耐量减低(IGT)的诊断均参考1999年WHO的诊断标准。

1.2 资料收集 收集所有研究对象的性别、年龄、身高、体重、血压、纤维蛋白原、hs-CRP、随机GH等指标。于隔夜禁食后晨起抽取空腹静脉血，用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)，Alcyon300生化仪测定血脂谱。并计算体重指数(BMI)、AIP。AIP= \log [三酰甘油(TG)/高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。纵向研究中在基线时和长效奥曲肽治疗6个月后收集上述指标进行检测。

1.3 指标分析 回顾性分析比较肢端肥大症组与对照组炎症指标、血糖、血脂谱、AIP的差异，并分析年龄、BMI、血压等多种心血管疾病危险因素与AIP的相关性。在进一步的亚组分析中，比较NGT组、IGR组和DM组随机GH、IGF-1、炎症指标、血糖、血脂谱和AIP的差异，同时分析这些指标与AIP的相关性。在纵向研究中，比较完成了6个月长效奥曲肽治疗的肢端肥大症患者治疗前后的基本资料、随机GH、IGF-1、炎症指标、血糖、血脂谱和AIP的变化情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验各组数据是否服从正态分布，服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，回顾性研究中两组间比较采用两独立样本 t 检验，三组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni检验；偏态分布时以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验，三组间比较采用Kruskal-Wallis检验，进一步两两比较采用非参数检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman检验。纵向研究中治疗前后比较采用配对 t 检验，不服从正态分布采用Wilcoxon符号秩检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 回顾性研究中两组临床指标的比较 与对照组比较，肢端肥大症组体重、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、纤维蛋白原、FPG、TG、脂蛋白a[Lp(a)]、AIP明显增高，hs-CRP、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)，而两组间性别、年龄、身高、总胆固醇(TC)、载脂蛋白A-1(Apo A-1)、Apo B、Non-HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、Apo B/Apo A-1、Non-HDL-C/HDL-C比较差异无统计学意义(表1)。

2.2 AIP与临床指标、糖脂代谢、炎症参数的相关性 AIP与BMI、纤维蛋白原、FPG、TG、Apo B、Non-HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、Apo B/Apo A-1、Non-HDL-C/HDL-C呈正相关，而与HDL-C、Apo A-1呈负相关，相关性均有统计学意义($P<0.05$ ，表2)。

2.3 肢端肥大症患者糖代谢亚组分析结果 DM组、IGR组年龄均大于NGT组，DM组、IGR组、NGT组的FPG水平逐渐降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)；DM组的TG水平高于IGR组、NGT组，而IGR组与NGT组差异无统计学意义；DM组AIP高于NGT组，差异有统计学意义；其余指标各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$ ，表3)。

2.4 亚组间相关性分析 相关性分析结果显示，AIP与BMI、GH、纤维蛋白原、FPG、TG、Apo B、Non-HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、Apo B/Apo A-1、Non-HDL-C/HDL-C呈正相关(r 分别为0.319、0.293、0.305、0.321、0.939、0.326、0.456、0.819、0.630、0.545、0.819， $P<0.05$)，而与HDL-C、Apo A-1呈负相关(r 分别为-0.755、-0.429， $P<0.05$)。

2.5 长效奥曲肽治疗前后6个月患者的临床指标、生化指标及AIP比较 在纵向研究中，最终16例肢端肥大症患者完成了6个月的长效奥曲肽治疗。与治疗前比较，治疗6个月后患者对长效奥曲肽均产生反应，GH、IGF-1、TG及AIP明显降低($P<0.05$)，而hs-CRP却明显升高，差异均有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

肢端肥大症是一种罕见的疾病，与GH及IGF-1水平升高有关。代谢紊乱(如血脂异常、糖尿病、胰岛素抵抗)继发于GH和IGF-1的高分泌，可使动脉粥样硬化斑块形成及进展，并导致早期发生心血管并发症^[5]。已有研究证实，血脂异常是冠心病的危险因素之一^[6]。传统的血脂指标(如TC、TG和LDL-C)与冠心病发病率之间的关系已被充分证明。此外，血脂比值如TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C和Non-HDL-C/HDL-C被认为是较传统脂质更敏感的心血管疾病风险预测指标^[7]。肢端肥大症患者的血脂改变目前尚存争议。与其他研究^[8-10]一样，本研究观察到肢端肥大症患者的TG、Lp(a)水平增高，HDL-C水平降低，且在亚组分析中，患有糖尿病的肢端肥大症患者TG水平更高；在长效奥曲肽治疗6个月后TG水平降低，提示肢端肥大症患者存在血脂紊乱，可增加心血管疾病的发病风险。Berg等^[9]发现，活动性肢端肥大症患者的LDL-C水

表1 肢端肥大症组与对照组的临床特征、生化指标比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics and biochemical indexes between acromegaly patients and control group

项目	对照组(n=69)	肢端肥大症组(n=63)	P
男/女(例)	28/41	26/37	0.936
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	47.4 \pm 12.8	49.0 \pm 12.1	0.457
身高[cm, M(Q ₁ , Q ₃)]	160.0(157.0, 167.5)	162.0(156.0, 169.0)	0.461
体重[kg, M(Q ₁ , Q ₃)]	57.0(51.0, 63.0)	66.0(60.0, 70.4)	0.000
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.20 \pm 2.54	24.99 \pm 2.91	0.000
SBP[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	122(117, 135)	132(118, 143)	0.006
DBP[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	78(69, 84)	82(74, 89)	0.003
纤维蛋白原(g/L, $\bar{x}\pm s$)	2.74 \pm 0.48	3.12 \pm 0.60	0.000
hs-CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.50(0.25, 0.93)	0.20(0.13, 0.28)	0.000
FPG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.00(4.70, 5.40)	6.50(5.50, 9.30)	0.000
TC[mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.41 \pm 0.38	4.26 \pm 0.95	0.271
TG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.96(0.79, 1.13)	1.38(0.90, 2.19)	0.000
HDL-C[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.38(1.29, 1.47)	1.22(1.03, 1.52)	0.007
LDL-C[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.82(2.53, 3.08)	2.39(1.90, 3.16)	0.002
Apo A-1(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.41 \pm 0.13	1.35 \pm 0.26	0.095
Apo B[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.85(0.78, 0.94)	0.79(0.66, 0.97)	0.084
Lp(a)[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	86(38, 142)	154(66, 400)	0.000
Non-HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.02(2.76, 3.34)	2.84(2.42, 3.57)	0.219
TC/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.21(3.07, 3.42)	3.13(2.82, 4.15)	0.624
LDL-C/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	2.04(1.88, 2.24)	1.87(1.59, 2.68)	0.160
Apo B/Apo A-1[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.61(0.56, 0.66)	0.58(0.49, 0.73)	0.642
Non-HDL-C/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	2.21(2.07, 2.42)	2.13(1.82, 3.15)	0.624
AIP[M(Q ₁ , Q ₃)]	-0.14(-0.27, -0.001)	0.05(-0.14, 0.28)	0.000

BMI. 体重指数; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; FPG. 空腹血糖; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Apo A-1. 载脂蛋白A-1; Apo B. 载脂蛋白B; Lp(a). 脂蛋白(a); Non-HDL-C. 非高密度脂蛋白胆固醇; AIP. 血浆致动脉粥样硬化指数

表2 63例肢端肥大症患者AIP与不同参数的相关性分析结果

表2 Correlation between atherogenic index of plasma (AIP) and different parameters in 63 acromegaly patients

参数	r	P
年龄	0.043	0.624
BMI	0.417	0.000
SBP	0.126	0.151
DBP	0.077	0.378
纤维蛋白原	0.224	0.010
hs-CRP	-0.034	0.696
FPG	0.379	0.000
TC	0.050	0.569
TG	0.958	0.000
HDL-C	-0.690	0.000
LDL-C	-0.031	0.724
Apo A-1	-0.305	0.000
Apo B	0.194	0.026
Lp(a)	0.141	0.107
Non-HDL-C	0.301	0.000

(续 表)

参数	r	P
TC/HDL-C	0.661	0.000
LDL-C/HDL-C	0.423	0.000
Apo B/Apo A-1	0.373	0.000
Non-HDL-C/HDL-C	0.661	0.000

AIP. 血浆致动脉粥样硬化指数; BMI. 体重指数; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; FPG. 空腹血糖; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Apo A-1. 载脂蛋白A-1; Apo B. 载脂蛋白B; Lp(a). 脂蛋白(a); Non-HDL-C. 非高密度脂蛋白胆固醇

平明显低于年龄和性别匹配的平均人群值, 与本研究结果一致。

Dobiášová等^[11]在2001年提出了TG与HDL-C比值的常用对数AIP, 后被证实可作为预测动脉粥样硬化和心血管事件的可靠生物标志物^[3-4,11-12]。AIP与LDL-C颗粒的直径成反比, 并指示小而密低密度脂蛋白(sdLDL)的颗粒大小^[13], 而sdLDL由于粒径小, 较低密度脂蛋白更容易侵入和沉积在动脉

表3 肢端肥大症患者糖代谢亚组临床特征和实验室指标的比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and laboratory indexes of glucose metabolism subgroups in patients with acromegaly

项目	DM组(n=27)	IGR组(n=11)	NGT组(n=25)	$\chi^2/F/H$	P
男/女(例)	11/16	3/8	12/13	1.359	0.507
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.7 ± 9.0	54.1 ± 13.1	42.7 ± 12.2 ⁽¹⁾⁽²⁾	6.727	0.002
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.76 ± 3.35	25.67 ± 2.53	24.94 ± 2.59	0.381	0.685
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	132 ± 19	137 ± 14	128 ± 19	0.905	0.410
DBP[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	82(75, 88)	84(74, 99)	79(72, 91)	0.524	0.769
随机GH[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	15.20(4.34, 30.28)	13.01(6.17, 19.98)	8.49(5.02, 17.69)	0.840	0.657
IGF-1[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	587(449, 731)	649(467, 748)	650(528, 726)	0.475	0.789
纤维蛋白原(g/L, $\bar{x}\pm s$)	3.15 ± 0.65	2.91 ± 0.35	3.18 ± 0.63	0.802	0.453
hs-CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.22(0.16, 0.30)	0.21(0.15, 0.42)	0.16(0.12, 0.24)	2.879	0.237
FPG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	10.60(8.00, 13.30)	6.50(6.30, 6.50) ⁽¹⁾	5.30(4.80, 5.65) ⁽¹⁾⁽²⁾	52.987	0.000
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.46 ± 1.06	4.01 ± 0.64	4.16 ± 0.91	1.158	0.321
TG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.93(1.30, 2.57)	1.22(0.86, 1.53) ⁽¹⁾	1.08(0.81, 1.83) ⁽¹⁾	7.694	0.021
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.21 ± 0.26	1.34 ± 0.36	1.30 ± 0.34	0.883	0.419
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.62 ± 0.82	2.33 ± 0.54	2.47 ± 0.77	0.628	0.537
Apo A-1(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.32 ± 0.21	1.41 ± 0.40	1.34 ± 0.23	0.307	0.858
Apo B(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.89 ± 0.27	0.76 ± 0.14	0.78 ± 0.23	1.670	0.197
Lp(a)[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	130(57, 499)	151(68, 509)	218(83, 384)	0.839	0.657
Non-HDL-C($\bar{x}\pm s$)	3.26 ± 1.04	2.66 ± 0.57	2.87 ± 0.82	2.161	0.124
TC/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.63(2.94, 4.62)	2.86(2.68, 3.67)	3.11(2.68, 3.96)	3.861	0.145
LDL-C/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	2.01(1.67, 2.98)	1.68(1.49, 1.90)	1.90(1.55, 2.36)	2.781	0.249
APO B/APO A-1($\bar{x}\pm s$)	0.69 ± 0.23	0.58 ± 0.21	0.59 ± 0.16	1.737	0.185
Non-HDL-C/HDL-C[M(Q ₁ , Q ₃)]	2.63(1.94, 3.62)	1.86(1.68, 2.67)	2.11(1.68, 2.96)	3.861	0.145
AIP[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.20(-0.05, 0.34)	-0.03(-0.27, 0.14)	-0.05(-0.29, 0.24) ⁽¹⁾	6.164	0.046

DM. 糖尿病; IGR. 糖调节受损; NGT. 正常糖代谢; BMI. 体重指数; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; GH. 生长激素; IGF-1. 胰岛素样生长因子-1; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; FPG. 空腹血糖; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Apo A-1. 载脂蛋白A-1; Apo B. 载脂蛋白B; Lp(a). 脂蛋白(a); Non-HDL-C. 非高密度脂蛋白胆固醇; AIP. 血浆致动脉硬化指数。与GM组相比, (1) $P < 0.05$; 与IGR组相比, (2) $P < 0.05$

表4 肢端肥大症患者长效奥曲肽治疗前后6个月的临床指标、炎症指标、脂质谱及AIP比较

Tab.4 Comparison of clinical indicators, inflammatory indexes, lipid mass spectrometry and atherogenic index of plasma (AIP) of acromegaly patients before and after long-acting octreotide treatment for 6 months

指标	治疗前	治疗后	P
男/女(例)	8/8	8/8	
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.12 ± 4.12	24.89 ± 4.07	0.581
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	135 ± 17	128 ± 15	0.103
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	86 ± 13	82 ± 13	0.194
随机GH[ng/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.02(2.21, 14.53)	2.65(0.73, 4.71)	0.003
IGF-1(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	531.50 ± 186.68	354.99 ± 170.86	0.003
纤维蛋白原(g/L, $\bar{x}\pm s$)	3.14 ± 0.55	3.19 ± 0.58	0.786
hs-CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.22(0.16, 0.27)	0.37(0.26, 0.85)	0.002
FPG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	7.10(5.08, 12.35)	6.65(5.37, 8.18)	0.313
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.03 ± 0.63	3.90 ± 0.62	0.444
TG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.42(0.84, 2.27)	0.99(0.65, 1.35)	0.002
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.29 ± 0.31	1.37 ± 0.41	0.191

(续 表)

指标	治疗前	治疗后	P
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.27 ± 0.51	2.21 ± 0.46	0.584
Apo A-1(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.35 ± 0.20	1.43 ± 0.23	0.140
Apo B(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.76 ± 0.18	0.72 ± 0.14	0.365
Lp(a)[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	91(31, 206)	106(31, 184)	0.605
Non-HDL-C($\bar{x}\pm s$)	2.74 ± 0.67	2.54 ± 0.53	0.167
TC/HDL-C($\bar{x}\pm s$)	3.30 ± 0.92	3.04 ± 0.79	0.055
LDL-C/HDL-C($\bar{x}\pm s$)	1.86 ± 0.58	1.74 ± 0.56	0.229
Apo B/Apo A-1($\bar{x}\pm s$)	0.57 ± 0.16	0.52 ± 0.14	0.067
Non-HDL-C/HDL-C($\bar{x}\pm s$)	2.30 ± 0.92	2.04 ± 0.79	0.055
AIP[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.03(-0.26, 0.33)	-0.14(-0.41, 0.13)	0.010

AIP. 血浆致动脉硬化指数; BMI. 体重指数; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; GH. 生长激素; IGF-1. 胰岛素样生长因子-1; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; FPG. 空腹血糖; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Apo A-1. 载脂蛋白A-1; Apo B. 载脂蛋白B; Lp(a). 脂蛋白(a); Non-HDL-C. 非高密度脂蛋白胆固醇

壁上。因此, AIP可间接作为sdLDL粒径的替代指标。Cai等^[4]发现, AIP是与冠心病密切相关的脂质参数($OR=1.782$, $95\%CI\ 1.490\sim 2.131$, $P<0.001$), 在调整部分冠心病危险因素(年龄、性别、吸烟、高血压和糖尿病)后依然相关。本研究也发现, 肢端肥大症患者AIP水平高于对照组, 且DM亚组的肢端肥大症患者AIP水平高于IGR亚组和NGT亚组; 在相关性分析中, AIP与BMI、纤维蛋白原、血糖、Apo B呈正相关, 而与保护性因素Apo A-1呈负相关($P<0.05$), 且亚组分析时这种相关性仍然存在, 提示过量的GH/IGF-1可损害心血管系统, 尤其是患者存在糖代谢紊乱时。一般认为, 在GH/IGF-1过量的情况下, 促动脉粥样硬化的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)介导的效应较有益的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-Akt介导的效应更重要, 可对心血管系统产生负面影响^[14-15]。有研究发现, AIP值 <0.1 时为低心血管疾病风险, $0.1\sim 0.24$ 为中等风险, >0.24 为高风险^[16]。肢端肥大症患者AIP处于低危阶段, 表明其动脉粥样硬化风险可能并不高, 可能的原因是, 即使在GH和IGF-1过高的情况下, GH/IGF-1仍可通过PI3K-Akt通路产生部分保护作用, 从而抵消了其他心血管危险因素(如高血压和糖尿病)带来的风险^[15]。此外, 本研究还发现, 经过6个月的长效奥曲肽治疗后AIP有所下降, 提示长效奥曲肽治疗对心血管系统有益。

有研究发现, AIP与CRP呈正相关, 与氧化应激密切相关^[17], 而本研究却得出相反的结论($r=-0.034$), 这可能与GH可降低CRP水平有关。本研究还发现AIP与年龄无关, Cai等^[4]也得出了相似的结论, 而Hartopo等^[18]的结果却相反。流行病学调查显示, 不同人群的平均AIP水平存在差异, 可能与地域、饮食、体育活动等因素有关^[19], 此外这种差异可能部分是由于选择了不同群体的结果。

hs-CRP是众所周知的心血管危险因素, 在动脉壁轻度炎症中起着至关重要的作用, 被认为是动脉粥样硬化斑块形成的第一步, 发生在结构改变之前^[20-21]。本研究检测了肢端肥大症患者应用长效奥曲肽治疗6个月前后的炎症和心血管疾病风险标志物水平, 结果显示, 肢端肥大症患者的hs-CRP水平较低, 且在给予长效奥曲肽治疗后hs-CRP水平反而升高, 与其他研究结果相似^[10,22]。尽管脂肪组织质量减少, 但活动性肢端肥大症患者的脂肪细胞和脂肪组织中巨噬细胞的促炎活性增强^[23]。肢端肥大症患者促炎细胞因子和hs-CRP的反向关系可能是由GH/IGF-1对急性期蛋白和细胞因子之间相互作用的影响引起的。GH与IL-6受体的结构相似且共享细胞内信号通路, 因此, 可能存在如串扰和对抗之类

的相互作用^[15,24]。此外, GH可刺激细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)3的表达, 从而抑制了IL-6和IL-1 β 诱导的急性期蛋白hs-CRP的产生^[24]。治疗肢端肥大症可使受干扰的细胞因子和急性期蛋白信号正常化, 从而使急性期蛋白水平恢复正常。一项在成人生长激素缺乏症(GHD)患者中的研究也发现, GH缺乏的男性和女性CRP水平均较高, 而GH治疗后CRP和IL-6水平明显降低, 提示GH可降低CRP水平^[25]。

本研究还发现, 肢端肥大症患者纤维蛋白原、血压明显高于对照组, 在奥曲肽治疗6个月后未见明显改变, 与Kałuzny等^[22]的研究相似。但也有研究发现, 生长抑素类似物治疗后肢端肥大症患者的纤维蛋白原、血压水平明显降低^[26-27]。这些发现表明, 肢端肥大症患者的心血管疾病危险因素具有特殊的改变, 这些改变的逆转可能在治疗后实现, 也可能无法实现。

本研究探讨了多种简单经济的心血管疾病风险血清标志物(包括AIP)在肢端肥大症患者中的变化情况, 但仍然存在一定的局限性: 样本量较小, 随访时间较短, 且在纵向研究中患者的病情虽然有所缓解, 但尚未达到疾病控制状态, 这可能会产生一定的干扰, 尚需更大样本及更长随访时间的队列研究进行验证; 一些相关指标如饮食情况、体育锻炼等未纳入分析, 鉴于这些指标均与AIP相关, 因此很可能会影响所获得的结果。

综上所述, 肢端肥大症患者的心血管疾病风险增加, 长效奥曲肽治疗可降低其心血管疾病的风险。AIP结合传统心血管疾病危险因素能够更全面地评估肢端肥大症患者心血管疾病的发生风险, 从而为肢端肥大症患者心血管并发症的早期预防提供参考。

【参考文献】

- [1] Chinese Society of Endocrinology. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of acromegaly (2020) (in Chinese) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(9): 751-760 [中华医学会内分泌学分会. 肢端肥大症诊治中国专家共识(2020版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 751-760.]
- [2] Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(6): 469-480.
- [3] Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, et al. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses[J]. Arch Med Res, 2019, 50(5): 285-294.
- [4] Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(37): e8058.

- [5] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [6] Joint Committee for Guideline Revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(1): 1-29.
- [7] Zhu L, Lu Z, Zhu L, *et al*. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people[J]. *Kardiol Pol*, 2015, 73(10): 931-938.
- [8] Delaroudis SP, Efstathiadou ZA, Koukoulis GN, *et al*. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(2): 279-284.
- [9] Berg C, Petersenn S, Lahner H, *et al*. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8): 3648-3656.
- [10] Sesmilo G, Fairfield WP, Katznelson L, *et al*. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1692-1699.
- [11] Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL))[J]. *Clin Biochem*, 2001, 34(7): 583-588.
- [12] Wu TT, Gao Y, Zheng YY, *et al*. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 197.
- [13] Dobiášová M, Frohlich J, Sedová M, *et al*. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 566-571.
- [14] Ezzat VA, Duncan ER, Wheatcroft SB, *et al*. The role of IGF-I and its binding proteins in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(3): 198-211.
- [15] Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, *et al*. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(4): 547-568.
- [16] Dobiášová M. AIP: atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. *Vnitr Lek*, 2006, 52(1): 64-71.
- [17] Adejumo OA, Okaka EI, Okwuonu CG, *et al*. Serum C-reactive protein levels in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria[J]. *Ghana Med J*, 2016, 50(1): 31-38.
- [18] Hartopo AB, Arso IA, Setianto BY. Low plasma atherogenic index associated with poor prognosis in hospitalized patients with acute myocardial infarction[J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(2): 106-113.
- [19] Cheah WL, Chang CT, Hazmi H, *et al*. Gender and racial differences in the cardiovascular risk factors among overweight and obese rural adults, Kuching and samarahan division, Sarawak, Malaysia[J]. *J Nutr Metab*, 2016, 2016: 4536753.
- [20] Verma S, Li SH, Badiwala MV, *et al*. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein[J]. *Circulation*, 2002, 105(16): 1890-1896.
- [21] Badimon L, Peña E, Arderiu G, *et al*. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 430.
- [22] Kałuzny M, Bolanowski M, Daroszewski J, *et al*. The role of fibrinogen and CRP in cardiovascular risk in patients with acromegaly[J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(1): 83-88.
- [23] Olarescu NC, Bollerslev J. The impact of adipose tissue on insulin resistance in acromegaly[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(4): 226-237.
- [24] Andreassen M, Frystyk J, Faber J, *et al*. GH activity and markers of inflammation: a crossover study in healthy volunteers treated with GH and a GH receptor antagonist[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5): 811-819.
- [25] Deepak D, Daousi C, Javadpour M, *et al*. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2010, 20(3): 220-225.
- [26] Potter BJ, Beauregard C, Serri O. Serum markers of cardiovascular risk in patients with acromegaly before and after six months of treatment with octreotide LAR[J]. *Pituitary*, 2008, 11(1): 49-53.
- [27] Briet C, Ilie MD, Kuhn E, *et al*. Changes in metabolic parameters and cardiovascular risk factors after therapeutic control of acromegaly vary with the treatment modality. Data from the Bicêtre cohort, and review of the literature[J]. *Endocrine*, 2019, 63(2): 348-360.

(责任编辑: 张小利)