论著

文章编号:1000-5404(2014)21-2232-04

库欣综合征的脂代谢特征及相关性研究

庞 静[1],杨国庆[2],谷伟军[2],窦京涛[2],巴建明[2],欧阳金芝[2],王先令[2],母义明[2] (716000 陕西 延安,延安大学附属医院内分泌科[1];100853 北京,解放军总医院内分泌科[2])

[摘要] **目的** 探讨库欣综合征(Cushing's syndrome,CS)患者的血脂谱特征、脂肪异常分布特点及其相关因素。**方法** 分析解放军总医院内分泌科1992年12月至2012年5月期间住院确诊的301例CS患者的血脂水平、脂肪异常分布情况,对不同类型CS的血脂谱、脂肪异常进行对比和相关性分析。**结果** 本组CS血脂谱异常的发生率72.43%,TG、TC、LDL-C、HDL-C异常的发生率分别为40.86%、60.33%、38.14%、7.44%。ACTH依赖性CS组较ACTH非依赖性CS组病程长,向心性肥胖、血脂异常更显著($P<0.05$),但血脂谱2组无统计学差异($P>0.05$)。TG、TC、LDL-C、HDL-C及脂肪异常分布均与血皮质醇水平显著正相关($P<0.05$)。LDL-C与基础尿游离皮质醇独立正相关($P<0.05$)。**结论** CS病例脂代谢异常的发生率高,HDL-C水平多表现为正常或升高,基础尿游离皮质醇是LDL-C独立相关因素。

[关键词] 库欣综合征;脂代谢特征;相关性
[中图法分类号] Q591.5; R586.2 [文献标志码] A

Serum lipid profile and correlations of lipids in patients with Cushing's syndrome: a retrospective analysis of 301 cases

Pang Jing[1], Yang Guoqing[2], Gu Weijun[2], Dou Jingtao[2], Ba Jianming[2], Ouyang Jinzhi[2], Wang Xianling[2], Mu Yiming[2] ([1]Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi Province, 716000; [2]Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the serum lipid profile, abnormal regional fat distribution, and related factors of lipid metabolism disorders in the patients with Cushing's syndrome (CS). **Methods** A total of 301 patients suffering from CS admitted in the endocrine department in Chinese PLA General Hospital from December 1992 to May 2012 were subjected in this study. Their serum lipid levels and abnormal distribution of fat were analyzed. The serum lipid profile and abnormal distribution were compared among different types of CS. The related factors of lipid metabolism disorder were analyzed too. **Results** The rate of dyslipidemia in this cohort was 72.43%. The rates of abnormal serum levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C (increased and/or decreased) were 40.86%, 60.33%, 38.14% and 7.44% respectively. Adrenocorticotropic hormone (ACTH)-dependent CS group had longer course, and more obviously central obesity and dyslipidemia than the non-ACTH independent CS group ($P<0.05$), though there was no statistical difference in serum lipid profile between them ($P>0.05$). Serum levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C and abnormal regional fat distribution was positively correlated with serum cortisol level ($P<0.05$), and LDL-C and urinary free cortisol were independently in positive correlation ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of abnormal lipid metabolism is quite high in the CS patients. The serum level HDL-C is normal or increasing. Urinary free cortisol is the independent factor of LDL-C.

[**Key words**] Cushing's syndrome; serum lipid profile; correlation

Supported by the Nursery Fund for Science and Technology Innovation of Chinese PLA General Hospital (10KMM02). Corresponding author: Mu Yiming, E-mail: muyiming@301hospital.com.cn

[基金项目] 解放军总医院科技创新苗圃基金(10KMM02)
[通信作者] 母义明,E-mail:muyiming@301hospital.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131012.1813.007.html(2013-10-12)

库欣综合征(Cushing's syndrome,CS)又称为皮质醇增多症,是一组因下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴调控失常,肾上腺皮质分泌过多糖皮质激素而导致的临床综合征,病因分为ACTH依赖性和ACTH非依赖性两大类。慢性糖皮质激素增多引发的并发症如向心性肥胖、血脂异常、高血压、糖尿病、血凝过快导致过早动脉粥样硬化和心血管死亡风险增加[1]。长期大量的糖皮质激素增多导致心血管并发症引发的死亡率较正常人群增长了5倍[2]。本研究收集解放军总医院内分泌科1992年12月至2012年5月收治的301例CS临床资料,探讨CS的血脂谱特征及脂肪的异常分布情况,及其与皮质醇水平、心血管风险间的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择解放军总医院内分泌科1992年12月至2012年5月住院确诊的301例CS的临床资料。本组患者女性241例(80.07%),男性60例(19.93%),年龄7~76(38.43±12.32)岁,病程43.08(12~60)个月。其中库欣病170例,肾上腺皮质腺瘤105例,异位ACTH 11例,肾上腺皮质大结节增生12例,肾上腺皮质癌3例。

1.2 研究方法

入组患者均测定血压,计算BMI,清晨空腹采静脉血检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、脂蛋白a(LP-a)、血糖、血尿酸、血钾、皮质醇等生化指标,行2 mg和8 mg地塞米松抑制试验。根据2007年中国成人血脂异常防治指南,将TG≥1.7 mol/L、TC≥5.18 mmol/L、LDL-C≥3.37 mmol/L定义为升高,HDL-C<1.04 mmol/L定义为降低。依照生化参考值范围将ApoA1≥1.6 mmol/L、ApoB≥1.1 mmol/L、LP-a≥30 mmol/L定义为升高。按照病因将CS分为ACTH依赖性CS组(n=181例)和ACTH非依赖性CS组(n=120例),对2组的年龄、病程、血脂谱及脂肪异常分布进行比较,同时比较2组引发心血管危险因素的并发症有无差异。分析TG、TC、LDL-C、HDL-C及脂肪异常分布与年龄、病程、体质指数(BMI)、血浆皮质醇、基础尿游离皮质醇(UFC)、血尿酸、空腹血糖(FPG)、75 g葡萄糖(或馒头餐)2 h血糖(PBG)、血钾、血压、脂肪肝等各项指标的相关性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据统计。计量资料用均数、标准差、中位数(四分位数间距)进行统计描述。组间比较采用t检验、χ^2检验或秩和检验。相关性研究采用Spearman或Pearson相关分析和多元逐步回归分析。

2 结果

2.1 CS患者的血脂谱及脂肪异常分布情况

本组BMI为(26.11±4.27) kg/m^2,血脂异常的218例(72.43%,218/301)。TG 1.44(1.00~2.31) mmol/L,TG升高123例(40.86%,123/301);TC(5.57±1.47) mmol/L,TC升高181例(60.33%,181/301);LDL-C(3.13±0.95) mmol/L,LDL-C升高82例(38.14%,82/215);HDL-C 1.43(1.26~1.75) mmol/L,HDL-C降低16例(7.44%,16/215);ApoA1(1.40±0.32) mmol/L,升高40例(25.32%,40/158);ApoB(1.03±0.31) mmol/L,升高63例(39.87%,63/158);LP(a)14.50(6.7~25.93) mmol/L,升高21例(20.39%,21/103)。向心性肥胖占72.76%(219/301),满月脸占70.43%(212/301),水牛背占52.51%(136/301),锁骨上脂肪垫占45.18%(157/301)。

2.2 2组的一般情况、血脂谱及脂肪异常分布比较

2组发病年龄、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB、LP-a、脂肪分布异常(包括满月脸、水牛背、锁骨上脂肪垫)无统计学差异(P>0.05)。2组的病程有统计学差异(P<0.01,表1)。

2.3 2组的心血管相关并发症比较

2组在血脂异常、糖耐量减低、向心性肥胖、高血压、糖尿病、脂肪肝、脑梗死的发生率存在统计学差异(P<0.05,表2)。

表1 2组患者一般情况及血脂谱、脂肪异常分布的比较

组别	n	年龄(岁)	病程(月)	BMI(kg/m^2)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
ACTH依赖性组	181	37.9±12.9	50.3(12.0,72.0)	26.12±3.60	1.80(1.02,2.32)	5.59±1.64	3.13±0.98	3.13±0.98
ACTH非依赖性组	120	39.2±11.3	32.1(12.0,48.0)[a]	26.08±5.12	1.86(0.99,2.30)	5.54±1.19	3.11±0.92	3.11±0.92
组别	n	HDL-C(mmol/L)	ApoA1(mmol/L)	ApoB(mmol/L)	LP-a(mmol/L)	水牛背(%)	满月脸(%)	锁骨上脂肪(%)
ACTH依赖性组	181	1.52(1.25,1.73)	1.39±0.35	1.06±0.33	20.77(9.44,28.74)	49.17(89/181)	69.06(125/181)	42.54(77/181)
ACTH非依赖性组	120	1.58(1.26,1.81)	1.41±0.29	1.00±0.27	18.43(6.12,22.70)	56.67(68/120)	72.50(87/120)	49.17(59/120)

a:P<0.01,与ACTH依赖性组比较

表2 2组患者并发症的比较[%(例)]

组别	向心性肥胖	高血压	血脂异常	糖尿病	糖耐量减低	脂肪肝	脑梗死
ACTH依赖性组	77.35(140/181)	81.2(147/181)	80.1(145/181)	44.2(80/181)	15.5(28/181)	40.9(74/181)	9.9(18/181)
ACTH非依赖性组	65.83(79/120)[a]	78.3(94/120)[b]	60.83(73/120)[b]	37.5(45/120)[b]	25.0(30/120)[b]	38.3(46/120)[b]	4.2(5/120)[b]

a:P<0.05,b:P<0.01,与ACTH依赖性组比较

2.4 脂代谢异常的相关因素分析

本组患者TG与年龄、BMI、病程、向心性肥胖、血皮质醇(8:00)、血尿酸、FPG、PBG、脂肪肝显著正相关(r分别为0.29、0.17、0.19、0.18、0.17、0.23、0.37、0.40、0.23,$P<0.01$),与血钾水平显著负相关(r为-3.1,$P<0.01$)。TC与年龄、向心性肥胖、血皮质醇(8:00、0:00)、血尿酸、FPG、PBG、脂肪肝、高血压显著正相关(r分别为0.17、0.13、0.12、0.14、0.14、0.24、0.15、0.12,$P<0.05$)。LDL-C与年龄、病程、BMI、UFC、血尿酸、FPG、PBG显著正相关(r值分别为0.21、0.14、0.15、0.14、0.23、0.16、0.24,$P<0.05$)。HDL-C与血皮质醇(0:00)、UFC显著正相关(r值分别为0.15、0.14,$P<0.05$),与BMI、血尿酸显著负相关(r值分别为-0.24、0.21,$P<0.05$)。向心性肥胖、满月脸、锁骨上脂肪垫、水牛背均与血皮质醇(0:00)显著正相关(r分别为0.18、0.16、0.18、0.26,$P<0.05$)。多元逐步回归分析显示:TG与PBG独立正相关($t=4.46$,$P<0.01$);LDL-C与UFC、PBG、血尿酸、年龄独立正相关(t分别为2.89、2.51、4.85、3.28,$P<0.05$)。

3 讨论

皮质醇在脂类代谢的作用机制目前尚未完全阐明,糖皮质激素调节人类大约10%的基因表达,在人体外已被证实可通过多种机制调节脂代谢[3]。流行病学研究一致认为外源性或内源性的糖皮质激素增加可致脂代谢异常[4-5]。糖皮质激素在脂代谢中起着重要的作用,其机制可能是直接和间接的作用于脂类代谢。因素有:①糖皮质激素的脂肪分解作用;②糖皮质激素作用于肝脏脂肪酸的代谢;③腺苷酸活化蛋白肌酶(AMPK)调节许多糖皮质激素诱发的新陈代谢的改变;④11β羟类固醇脱氢酶1型(11-βHSD-1)和类脂化合物代谢作用。随着研究的深入,发现CS的11-βHSD-1活性增强,11-βHSD-2活性下降,提示11-βHSD在库欣综合征的发病机制中具有重要作用。11βHSD1是糖皮质激素代谢酶,在体内将无生物活性的可的松还原为有生物活性的氢化可的松,下丘脑-垂体-肾上腺轴是调控糖皮质激素的重要反馈轴。11-βHSD1主要存在于肝脏,有研究报道肥胖及代谢综合征患者脂肪细胞内皮质醇水平明显升高,网膜脂肪细胞内11-βHSD-1活性比皮下脂肪高,引起局部脂肪沉积和中心性肥胖[6]。

本组301例CS中高血压、血脂异常、血糖异常是最多见的并发症,血脂异常的发生率仅次于高血压。TG、TC、LDL-C、HDL-C异常的发生率分别为40.86%、60.33%、38.14%、7.44%。据国外报道,7%~35%的CS患者甘油三酯水平增高[7-8],25%~52%的总胆固醇水平增高[7,9]。低密度脂蛋白的升高占14.2%~36%[7,9]。HDL-C水平减低的占到14.2%~36%[7,9]。关于库欣综合征患者HDL-C的水平高低报道不一。一项15 004例长期使用糖皮质激素治疗患者的调查显示,部分年龄≥60岁的患者高密度脂蛋白水平是升高的,与不利的脂质水平似乎没有相关性[2]。然而Beentjes等[10]的研究表明,在垂体功能低下的患者,传统糖皮质激素替代治疗中,患者的胆固醇酯化和胆甾烯基酯转移减少,提示糖皮质激素可致高密度脂蛋白胆固醇代谢受损,特别在女性。因此,HDL-C水平在库欣综合征中的表现有待于进一步探讨。

CS患者在长期的过量糖皮质激素作用下,使全身脂肪分解、血糖升高,继发高胰岛素血症,使胰岛素敏感区脂肪异常堆积,脂肪沉积以颈部、面部、锁骨上窝为特征性改变,呈向心性分布[11]。CS患者肝脏的脂蛋白合成增多,血胆固醇和甘油三酯升高。血脂异常又可进一步引起肥胖、胰岛素抵抗、血管内皮损伤和高血压。与一般糖尿病相比,CS的糖尿病患者更容易发生高凝状态和血栓性病变。血脂异常谱是血液高凝状态可能因素之一[12]。有研究发现高甘油三酯和低高密度脂蛋白水平者向心性肥胖更为明显[13]。这些并发症不仅是库欣综合征主要的临床表现,也是心血管风险的重要危险因素,已受到广大医务工作者的重视。本研究通过对2组患者比较,提示慢性糖皮质激素作用时间越长,血脂异常、糖耐量减低、向心性肥胖、高血压、糖尿病等并发症更加明显。

在CS患者的治疗中,除纠正糖皮质激素增多外,严格控制心血管的危险因素是减少心血管发病率和死亡率所必不可少的。本组患者病史最长者达35年,提示临床医师应对本病提高认识,尽可能做到早诊断、早治疗。CS手术治愈者,术后血脂异常可以得到明显改善,但手术未愈或复发者血脂异常仍不能纠正[9,14]。酮康唑是类固醇合成抑制剂,是应用最广泛的治疗CS的药物,可以降低TC、LDL-C、apoB[15]。米托坦可增加TC水平的68%,显著增高LDL-C、apoB,但对TG、HDL-C、apoA1、Lp(a)无明显影响[16]。米非司酮在治疗中可降低高密度脂蛋白胆固醇[17]。我们应该关注降低皮质醇水平的药物对血脂的影响,以及类固醇合成抑制剂和他汀类药物之间可能的相互作用。CS的血脂异常值得重视与探讨。

参考文献:

[1] Arnaldi G, Mancini T, Tirabassi G, *et al*. Advances in the epidemiology, pathogenesis, and management of Cushing's syndrome complications[J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(4): 434-448.

[2] Miljic P, Miljic D, Cain J W, *et al*. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome[J]. Hormones (Athens), 2012, 11(1): 21-30.
[3] Arnaldi G, Scandali V M, Trementino L, *et al*. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome[J]. Neuroendocrinology, 2010, 92(Suppl 1): 86-90.
[4] Choi H K, Seeger J D. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(4): 528-535.
[5] Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A B, *et al*. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5593-5602.
[6] Lindsay R S, Wake D J, Nair S, *et al*. Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6): 2738-2744.
[7] Mancini T, Kola B, Mantero F, *et al*. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(6): 768-777.
[8] Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, *et al*. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(11): 4872-4878.
[9] 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.
[10] Beentjes J A, van-Tol A, Sluiter W J, *et al*. Decreased plasma cholesterol esterification and cholesteryl ester transfer in hypopituitary patients on glucocorticoid replacement therapy[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(3): 189-198.
[11] 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 533-542.
[12] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 623-649.
[13] Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, *et al*. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(7): 1102-1106.
[14] Colao A, Pivonello R, Spiezia S, *et al*. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(8): 2664-2672.
[15] Greenman Y. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome[J]. Neuroendocrinology, 2010, 92 (Suppl 1): 91-95.
[16] Maher V M, Trainer P J, Scoppola A, *et al*. Possible mechanism and treatment of o, p′DDD-induced hypercholesterolaemia[J]. Q J Med, 1992, 84(305): 671-679.
[17] Page S T, Krauss R M, Gross C, *et al*. Impact of mifepristone, a glucocorticoid/progesterone antagonist, on HDL cholesterol, HDL particle concentration, and HDL function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1598-1605.

(**收稿**:2013-05-08;**修回**:2013-08-15)
(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2014)21-2235-01

个案与短篇

盐酸哌替啶肌注致昏迷1例

张小丽,何 平 (402160 重庆,重庆医科大学附属永川医院消化内科)

[**关键词**] 盐酸哌替啶;昏迷;不良反应
[**中图法分类号**] R971.1 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,女性,67岁,因上腹痛1 d$^+$于2014年6月7日由急诊科转入我科治疗。既往2型糖尿病病史4年$^+$,规律服用药物降糖治疗,无食物、药物过敏史。入院查体:体温:36.4 ℃,脉搏:106次/min,血压:147/86 mmHg。神志清楚,对答切题,呼吸平稳,双侧瞳孔等大等圆,约3 mm,对光反射灵敏,口唇红润,颈软,心肺(-),腹软,全腹压痛、反跳痛,无肌紧张,肠鸣音减弱,生理反射存在,病理征未引出。6月7日入急诊科查血淀粉酶:6123 U/L,血清脂肪酶5 774 U/L,上腹部CT:符合急性胰腺炎改变,随机指血糖:21.7 mmol/L。入院后诊断:急性胰腺炎,2型糖尿病。6月8日10:11时,患者诉腹痛明显,考虑急性胰腺炎引起腹痛,故给予盐酸哌替啶100 mg肌肉注射止痛治疗。约10 min后,患者突发心率加快,呼吸稍促,呼之不应,对言语、疼痛刺激无反应,压眶反射消失,双侧瞳孔缩小,约0.5 mm,对光反射明显减弱,病理反射未引出。测血压128/75 mmHg,指血糖:29.1 mmol/L,血气分析示:pH 7.34,氧分压85 mmHg,二氧化碳分压35 mmHg,SpO_2:98%,实际HCO_3^- 19.2 mmol/L,乳酸4.3 mmol/L。给予阿片受体拮抗剂纳洛酮2 mg静脉推注促醒,10 min后,患者神志恢复,呼之能应,对答切题,双侧瞳孔恢复正常大小,对光反射灵敏。

(下转2237页)

[**通信作者**] 何 平,E-mail:hp661210@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141020.1014.008.html(2014-10-20)