

# 肾上腺性库欣综合征与无功能腺瘤患者的凝血功能比较及其影响因素

王 薇<sup>1</sup>, 王佳宁<sup>1,2</sup>, 虞 巍<sup>3</sup>, 朱赛楠<sup>4</sup>, 高 莹<sup>1△</sup>, 张俊清<sup>1</sup>

(1. 北京大学第一医院内分泌科, 北京 100034; 2. 北京市隆福医院内分泌科, 北京 100010; 3. 北京大学第一医院泌尿外科, 北京 100034; 4. 北京大学第一医院医学统计室, 北京 100034)

**[摘要]** **目的:** 总结肾上腺性库欣综合征(Cushing syndrome, CS)患者凝血功能相关指标的特点, 为临床更好地识别肾上腺性CS的高凝状态, 预防并发症, 提供理论依据。 **方法:** 本研究为回顾性研究, 在北京大学第一医院住院电子病历系统中检索2014年1月至2019年6月出院诊断为肾上腺性CS患者的病历资料, 以体重指数、性别、出院时间匹配的肾上腺无功能腺瘤患者为对照, 比较两组患者的临床特点及凝血功能的相关指标。 **结果:** 肾上腺性CS组活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)均较对照组显著缩短[(29.22±3.39) s vs. (31.86±3.63) s,  $P < 0.001$ ; (10.67±1.08) s vs. (10.96±0.84) s,  $P = 0.008$ ], D-二聚体与纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)水平均显著升高。血清皮质醇节律的曲线下面积与PT、APTT呈显著负相关, 与FDP、D-二聚体水平呈显著正相关。Logistic回归分析提示, 皮质醇曲线下面积增大、糖化血红蛋白升高是CS患者发生高凝的独立危险因素( $P < 0.05$ )。 **结论:** 肾上腺性CS患者较无功能肾上腺腺瘤患者更易出现高凝状态, 因此, 对于肾上腺性CS患者, 尤其是高皮质醇水平及高糖化血红蛋白的患者, 需要关注其高凝状态及血栓发生的风险。

**[关键词]** 库欣综合征; 非促肾上腺皮质激素依赖性; 血液凝固; 皮质醇; 糖化血红蛋白

**[中图分类号]** R586.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2023)06-1062-06

**doi:** 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.017

## Comparison of coagulation function between adrenocorticotrophic hormone independent Cushing syndrome and nonfunctional adrenal adenoma and its influence factors

WANG Wei<sup>1</sup>, WANG Jia-ning<sup>1,2</sup>, YU Wei<sup>3</sup>, ZHU Sai-nan<sup>4</sup>, GAO Ying<sup>1△</sup>, ZHANG Jun-qing<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Endocrinology, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China; 3. Department of Urology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 4. Department of Medical Statistics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the coagulation function indicators and identify influence factors of hypercoagulability in patients with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) independent Cushing syndrome (CS). **Methods:** In our retrospective study, the electronic medical records system of Peking University First Hospital was searched for the patients diagnosed with ACTH independent CS on discharge from January 2014 to June 2019. Nonfunctional adrenal adenoma patients were chosen as control group and matched 1 : 1 by body mass index (BMI), gender, and discharge date. Clinical features and coagulation function indicators were compared between the two groups. **Results:** In the study, 171 patients were included in each group. Compared with control group, activated partial thromboplastin time (APTT), and prothrombin time (PT) in ACTH independent CS group were significantly lower [(29.22±3.39) s vs. (31.86±3.63) s,  $P < 0.001$ ; (29.22±3.39) s vs. (31.86±3.63) s,  $P < 0.001$ ], and both D-dimer and fibrin degradation products (FDP) levels were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Percentage of APTT levels under the lower limit of reference range in the CS patients was significantly higher than that in nonfunctional group (21.6% vs. 3.5%,  $P < 0.001$ ). Percentage of D-dimer levels over the upper limit of reference range in the CS patients was significantly higher than that in nonfunctional group (13.5% vs. 6.6%,  $P = 0.041$ ). There were three patients with deep venous thrombosis and one patient with pulmonary embolism in CS group, however none was in control group. The area under curve (AUC) of serum cortisol rhythm (8:00, 16:00 and 24:00) levels was negatively associated with the levels of PT ( $r = -0.315$ ,  $P < 0.001$ ) and APTT ( $r = -0.410$ ,  $P < 0.001$ ), and positively associated with FDP

**基金项目:** 中央高水平医院临床科研业务费及北京大学第一医院临床研究青年基金(2019CR22) Supported by National High Level Hospital Clinical Research Funding and Youth Clinical Research Project of Peking University First Hospital (2019CR22)

△ Corresponding author's e-mail, gaoyingpkufh@bjmu.edu.cn

网络出版时间:2023-11-10 15:30:08 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20231109.1443.004.html>

( $r=0.303$ ,  $P<0.001$ ) and D-dimer levels ( $r=0.258$ ,  $P<0.001$ ). There were no differences in coagulation function indicators among different histopathologic subgroups (adrenocortical adenoma, adrenocortical hyperplasia, oncocytic adenoma, adrenocortical carcinoma). With Logistic regression analysis, the AUC of cortisol and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) levels were independent risk factors for hypercoagulability in the ACTH independent CS patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** ACTH independent CS patients were more likely in hypercoagulable state compared with nonfunctional adrenal adenoma, especially in ACTH independent CS patients with higher levels of cortisol AUC and HbA1c. These patients should be paid attention to for the hypercoagulability and thrombosis risk.

**KEY WORDS** Cushing syndrome; Adrenocorticotrophic hormone independent; Blood coagulation; Cortisol; Glycated hemoglobin

库欣综合征(Cushing syndrome, CS)是指各种原因导致体内皮质醇水平异常增多的一组疾病,CS从病因上包括促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)依赖性 & 非ACTH依赖性(也称为肾上腺性CS)两类。近年来文献报道,在整体CS患者中肾上腺性CS所占的比例呈现明显升高的趋势,从上世纪90年代的32.8%上升至2014年的60.4%<sup>[1]</sup>。

文献报道CS患者存在高凝状态,该病深静脉血栓的发生率为1.46%,与健康人群相比风险增加10倍<sup>[2]</sup>。既往已发表文献针对CS凝血功能及机制的研究主要以ACTH依赖性CS为主<sup>[2-3]</sup>,针对肾上腺性CS的研究很少。肾上腺性CS患者以手术治疗为主,凝血功能异常会明显增加患者围手术期心血管疾病、肺栓塞及深静脉血栓发生的风险。因此,识别肾上腺CS高凝状态的危险因素,对临床实践具有重要意义。本研究拟以肾上腺无功能腺瘤患者为对照组,通过与肾上腺性CS患者的临床特点及凝血功能相关指标进行比较,总结肾上腺性CS患者高凝状态的危险因素,为临床更好地识别肾上腺性CS的高凝状态,进而预防并发症提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

在北京大学第一医院住院电子病历系统中检索2014年1月至2019年6月因肾上腺结节于内分泌病房及泌尿外科病房住院治疗,出院明确诊断为“肾上腺性CS”的患者。检索同期入院,出院明确诊断为“肾上腺无功能腺瘤”的患者,并用体重指数(body mass index, BMI)、性别、出院时间按照1:1进行匹配。肾上腺性CS的诊断标准需同时满足:(1)小剂量地塞米松抑制试验(地塞米松2 mg/d, 48 h)后,8:00血清皮质醇大于1.8 μg/dL;(2)8:00 ACTH < 10 ng/L;(3)影像学证实存在肾上腺占位性病变<sup>[4]</sup>。肾上腺无功能腺瘤的诊断通过肾上腺

功能评价,除外CS<sup>[4]</sup>、原发性醛固酮增多症<sup>[5]</sup>、嗜铬细胞瘤<sup>[6]</sup>及浸润性疾病(肾上腺淋巴瘤、转移癌等)。

纳入标准:(1)年龄≥18岁,性别不限;(2)病例资料记录完整。排除标准:(1)合并活动性感染;(2)合并血液系统疾病、自身免疫病或肾上腺外的其他肿瘤性疾病;(3)合并妊娠等可能影响凝血功能的其他疾病;(4)入院前1周内使用影响凝血功能检测结果的药物及保健品。

本研究遵守赫尔辛基宣言,研究方案经北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准(批准号:2021-201)。

### 1.2 研究方法

本研究为回顾性研究,从住院电子病历系统中查询并记录患者的人口学特征(年龄、性别)、病史(现病史及既往史)、入院首日体格检查、血常规、血生化(空腹血糖、血脂、电解质)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、凝血功能指标[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原定量(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)、D-二聚体(D-dimer)、凝血酶时间(thrombin time, TT)]、血皮质醇及ACTH节律(8:00、16:00、24:00)、24 h尿皮质醇及地塞米松抑制试验结果(如进行了手术,记录术前行地塞米松抑制试验的结果)、肾上腺CT、肾上腺性CS的病理结果、出院诊断。

凝血功能各项指标测定使用ACL TOP700全自动凝血分析仪,PT、APTT、FIB、TT用光学凝固法测定,FDP和D-二聚体采用免疫比浊法。参考值范围:PT 10.1~12.6 s、APTT 26.9~37.6 s、FIB 2~4 g/L、FDP 0~5 mg/L、D-二聚体 < 0.24 mg/L、TT 12.5~16.5 s。

血清皮质醇曲线下面积(area under curve, AUC)的计算方法:(8:00血清皮质醇水平+16:00

皮质醇水平 + 24:00 皮质醇水平) × 8 h。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)计算方法:中性粒细胞计数除以淋巴细胞计数。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 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  $\chi^2$  检验;计量资料用均值 ± 标准差进行统计描述,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 ANOVA 方差分析;非正态分布参数采用中位数(四分位区间)进行统计描述,两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,多个亚组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。凝血功能各项指标与皮质醇 AUC 水平的相关性采用 Spearman 相关分析及偏相关分析。采用多因素 Logistic 回归(输入法)分析发生高凝的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料的比较

本研究共纳入肾上腺性 CS 及肾上腺无功能腺瘤患者各 171 例。CS 组中高血压(符合《中国高血压防治指南》2018 年修订版的高血压定义)患者比例及入院时收缩压、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、中性粒细胞、NLR 水平均显著高于无功能腺瘤组,血钾水平显著低于无功能腺瘤组。糖尿病(符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准或既往应用降糖药物)患者比例及空腹血糖水平在两组间差异均无统计学意义。CS 组血清皮质醇节律在各时间点的水平、皮质醇 AUC、24 h 尿皮质醇水平均显著高于无功能腺瘤组,ACTH 节律在各时间点的水平明显低于无功能腺瘤组,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05,表 1)。

表 1 肾上腺性 CS 与肾上腺无功能腺瘤患者一般情况比较

Table 1 Characteristics of adrenocorticotrophic hormone independent CS and nonfunctional adrenal mass groups

Items	CS ( <i>n</i> = 171)	Nonfunctional adrenal mass ( <i>n</i> = 171)	<i>P</i> value
Male	57 (33.33)	57 (33.33)	
Age/years	47.16 ± 13.80	54.18 ± 11.15	<0.001
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 3.8	26.1 ± 3.7	0.797
Hypertension	139 (81.3)	111 (64.9)	0.001
Diabetes	59 (34.5)	48 (28.1)	0.200
SBP/mmHg	144.3 ± 18.8	138.2 ± 18.0	0.002
DBP/mmHg	88.1 ± 14.8	80.1 ± 12.6	<0.001
HbA1c/%	6.4 ± 1.1	6.4 ± 1.3	0.870
FPG/(mmol/L)	5.8 ± 2.1	5.9 ± 1.8	0.688
Plasma K <sup>+</sup> /(mmol/L)	3.54 ± 0.44	3.72 ± 0.34	<0.001
TG/(mmol/L)	1.66 ± 0.81	1.74 ± 1.12	0.454
TCHO/(mmol/L)	5.00 ± 1.17	4.57 ± 0.98	<0.001
LDL-C/(mmol/L)	3.04 ± 0.85	2.71 ± 0.74	<0.001
Neutrophil count/( × 10 <sup>9</sup> /L)	5.26 ± 2.14	4.01 ± 1.32	<0.001
NLR	3.45 (2.44, 5.60)	2.14 (1.76, 3.00)	<0.001
8:00 serum cortisol/( μg/dL)	17.18 (12.53, 24.46)	12.35 (9.72, 16.88)	<0.001
16:00 serum cortisol/( μg/dL)	13.92 (9.28, 21.62)	6.63 (5.05, 9.48)	<0.001
24:00 serum cortisol/( μg/dL)	12.42 (7.07, 19.64)	2.60 (1.76, 4.51)	<0.001
Serum cortisol AUC/[ ( μg/dL) · h ]	341.4 (242.6, 521.1)	188.9 (150.9, 233.2)	<0.001
8:00 ACTH/(ng/L)	1.78 (0.99, 5.79)	18.46 (12.30, 26.61)	<0.001
16:00 ACTH/(ng/L)	1.52 (0.99, 4.04)	10.12 (7.31, 16.13)	<0.001
24:00 ACTH/(ng/L)	1.20 (0.99, 2.63)	6.90 (3.86, 11.62)	<0.001
24 h urine cortisol/( μg/24 h)	1 034.4 (588.1, 1 929.3)	545.4 (413.8, 719.5)	<0.001

Results are presented as the  $\bar{x} \pm s$ , median (interquartile range) or *n* (%). Serum cortisol AUC = (level of serum cortisol at 8:00 + level of serum cortisol at 16:00 + level of serum cortisol at 24:00) × 8 hours. CS, Cushing syndrome; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; FPG, fasting plasma glucose; TG, triglyceride; TCHO, total cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; AUC, area under curve; ACTH, adrenocorticotrophic hormone.

## 2.2 肾上腺性 CS 与无功能腺瘤患者血栓事件及凝血功能的比较

肾上腺性 CS 组患者分别有 3 例和 1 例发生深静脉血栓和肺栓塞事件,无功能腺瘤组未见发生血栓事件,肾上腺性 CS 组较无功能腺瘤组有升高的趋势,但差异无统计学意义。与无功能腺瘤组比较,肾上腺性 CS 组的凝血功能指标中 PT 及 APTT 显著降低,D-二聚体及 FDP 水平显著升高,FIB、TT 及血小板计数在两组间差异无统计学意义(表 2)。

表 2 肾上腺性 CS 组与无功能腺瘤组血栓事件及凝血功能的比较

Table 2 Comparison of thrombosis incidence and coagulation function between adrenocorticotrophic hormone independent CS and nonfunctional adrenal mass groups

Items	CS ( <i>n</i> = 171)	Nonfunctional adrenal mass ( <i>n</i> = 171)	<i>P</i> value
DVT	3 (1.75)	0	0.082
PE	1 (0.58)	0	0.317
PT/s	10.67 ± 1.08	10.96 ± 0.84	0.008
INR	1.02 ± 0.10	1.02 ± 0.10	0.396
APTT/s	29.22 ± 3.39	31.86 ± 3.63	<0.001
FIB/(g/L)	2.85 ± 0.61	2.97 ± 0.58	0.055
D-dimer/(mg/L)	0.09 (0.05, 0.16)	0.07 (0.04, 0.11)	0.013
FDP/(mg/L)	1.2 (0.6, 2.0)	0.9 (0.5, 1.7)	0.041
TT/s	14.20 ± 1.51	14.40 ± 1.06	0.168
Platelet count/( × 10 <sup>9</sup> /L)	231.0 ± 59.4	224.9 ± 52.7	0.312

Results are presented as the  $\bar{x} \pm s$ , median (interquartile range) or *n*(%). CS, Cushing syndrome; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; APTT, activated partial thromboplastin time; FIB, fibrinogen; FDP, fibrin degradation products; TT, thrombin time.

## 2.3 凝血功能相关指标与皮质醇水平的相关性

在肾上腺性 CS 组和无功能腺瘤组的所有患者中进行凝血功能相关指标与皮质醇水平的相关性分析,结果显示皮质醇 AUC 与 PT( $r = -0.272, P < 0.001$ )、APTT( $r = -0.461, P < 0.001$ )呈负相关,与 FDP( $r = 0.276, P < 0.001$ )、D-二聚体( $r = 0.208, P < 0.001$ )呈正相关。

选取可能影响凝血功能指标的各种参数,包括性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇变量,对其进行调整后,偏相关分析显示,皮质醇 AUC 仍与 PT( $r = -0.315, P < 0.001$ )、APTT( $r = -0.410, P < 0.001$ )呈负相关,与 FDP( $r = 0.303, P < 0.001$ )、D-二聚体( $r = 0.258, P < 0.001$ )呈正相关。

## 2.4 肾上腺性 CS 患者中不同病理类型亚组间凝血功能相关指标的比较

肾上腺性 CS 组进行手术的患者共 133 例,根据术后病理分为肾上腺皮质腺瘤(82 例)、肾上腺皮质增生(11 例)、肾上腺嗜酸细胞腺瘤(35 例)和肾上

肾上腺性 CS 组 APTT 小于参考值范围下限的患者比例显著高于无功能腺瘤组(21.6% vs. 3.5%,  $P < 0.001$ ),两组均未见 PT 低于参考值范围下限的患者。D-二聚体高于参考值范围上限的患者比例在肾上腺性 CS 组显著高于无功能腺瘤组(13.5% vs. 6.6%,  $P = 0.041$ ),但 FDP(3.0% vs. 0.6%,  $P = 0.215$ )及 FIB(3.5% vs. 2.9%,  $P = 0.782$ )高于参考值范围上限的患者比例在两组间差异无统计学意义。

腺皮质癌(5 例)4 个亚组,凝血功能相关指标在 4 个亚组间差异无统计学意义(表 3)。

## 2.5 肾上腺性 CS 患者中发生凝血功能异常的影响因素分析

在肾上腺性 CS 患者中,以 APTT 参考值范围下限 26.9 s 为界分为凝血功能异常组(APTT < 26.9 s,  $n = 37$ )及对照组(APTT ≥ 26.9 s,  $n = 134$ )。凝血功能异常组所占比例为 21.6%。与对照组相比,凝血功能异常组中皮质醇 AUC [(536.0 ± 223.1) (μg/dL)·h vs. (357.9 ± 185.7) (μg/dL)·h,  $P < 0.001$ ]、24 h 尿皮质醇[1 747.5(834.4, 2 874.2) μg vs. 866.5(554.2, 1 793.6) μg,  $P < 0.001$ ]、HbA1c[6.99% ± 1.53% vs. 6.27% ± 0.91%,  $P = 0.026$ ]、中性粒细胞计数[(6.11 ± 1.89) × 10<sup>9</sup>/L vs. (5.03 ± 2.15) × 10<sup>9</sup>/L,  $P = 0.006$ ]、NLR[5.07(3.28, 6.66) vs. 3.20(2.29, 5.20),  $P = 0.002$ ]均显著升高,而 BMI、入院首日的收缩压和舒张压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血钾、血小板水平在两组间差异均无统计学意义。

表 3 肾上腺性 CS 患者中不同病理类型亚组间凝血功能相关指标的比较

Table 3 Comparison of coagulation function in different histopathologic subgroups of adrenocorticotrophic hormone independent CS

Items	Adrenocortical adenoma (n=82)	Adrenocortical hyperplasia (n=11)	Oncocytic adenoma (n=35)	Adrenocortical carcinoma (n=5)	P
PT/s	10.65 ± 0.85	10.28 ± 0.82	10.84 ± 1.84	10.78 ± 0.68	0.637
APTT/s	28.90 ± 3.75	28.63 ± 2.53	28.62 ± 3.17	29.18 ± 1.99	0.972
FIB/(g/L)	2.80 ± 0.69	2.84 ± 0.51	2.87 ± 0.55	2.96 ± 0.73	0.920
D-dimer/(mg/L)	0.09 (0.04, 0.15)	0.11 (0.05, 0.28)	0.09 (0.05, 0.20)	0.14 (0.08, 0.31)	0.663
FDP/(mg/L)	1.2 (0.6, 2.0)	1.3 (0.2, 2.4)	1.3 (0.5, 2.1)	2.9 (1.5, 4.6)	0.151
TT/s	14.32 ± 1.15	14.33 ± 2.54	13.62 ± 2.24	14.38 ± 1.04	0.266

Results are presented as the  $\bar{x} \pm s$ , median (interquartile range). Abbreviations as in Table 2.

以是否在凝血功能异常组为因变量,将两组比较有统计学差异的变量(皮质醇 AUC/100、24 h 尿皮质醇/100、HbA1c、中性粒细胞计数、NLR)作为协变量,对凝血功能异常的影响因素进行 Logistic 回归分析(输入法),结果显示,皮质醇 AUC、HbA1c 是肾上腺性 CS 患者发生凝血功能异常的独立危险因素( $P < 0.05$ ,表 4)。

表 4 肾上腺性 CS 患者发生凝血功能异常的危险因素

Table 4 Risk factors of coagulation dysfunction in adrenocorticotrophic hormone independent CS patients

Risk factors	$\beta$	OR (95% CI)	P value
Serum cortisol AUC	0.488	1.63 (1.09, 2.43)	0.017
24 h urine cortisol	-0.027	0.97 (0.92, 1.03)	0.315
HbA1c	0.484	1.62 (1.06, 2.48)	0.025
Neutrophil count	0.179	1.20 (0.88, 1.64)	0.262
NLR	-0.041	0.96 (0.80, 1.15)	0.664

CS, Cushing syndrome; AUC, area under curve; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio.

### 3 讨论

既往研究报道 CS 患者存在高凝状态,治疗前发生深静脉血栓事件风险为 14.1/1 000 人年,且 ACTH 依赖性 CS 与肾上腺性 CS 相似,而年龄匹配的普通人群发生深静脉血栓的风险仅为 0.3/1 000 人年<sup>[2, 7-9]</sup>。此外,CS 患者围手术期出现血栓并发症的风险更高,文献报道 CS 患者垂体瘤切除术 3 个月内发生深静脉血栓的风险为 3.4%,但对对照组垂体无功能腺瘤患者术后发生深静脉血栓的患者数为 0<sup>[2]</sup>。

近年来 CS 的病因构成发生了明显变化,中国及日本的研究均证实,肾上腺性 CS 在整体 CS 中占比约为 60%<sup>[1, 10]</sup>。但已发表的针对 CS 凝血功能的研究主要集中在 ACTH 依赖性 CS,鉴于肾上腺性 CS 以手术治疗为主,因此,研究肾上腺性 CS 患者的

凝血功能特点,对保障围手术期的安全有重要的临床意义。

CS 患者常出现肥胖、脂代谢紊乱、高血糖、高血压等代谢综合征的相关表现。既往研究显示,与正常体质量者相比,肥胖者存在高凝状态,BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 的肥胖患者较健康人群血栓发生率增加 2 倍<sup>[11]</sup>。因此,本研究选择与肾上腺性 CS 患者 BMI 相匹配的无功能腺瘤患者作为对照组,以去除肥胖状态对凝血功能的影响;两组患者均存在肾上腺结节,其差异主要来源于皮质醇激素的过量分泌,可以更好地揭示皮质醇水平对凝血功能的影响。

肾上腺性 CS 患者发生高凝的机制是多种因素综合作用的结果。一方面,CS 患者常伴随代谢综合征的临床特征,后者可以导致高凝状态;另一方面,高皮质醇血症对凝血功能会产生直接影响。本研究在控制了性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇等变量之后,皮质醇 AUC 仍与 PT 及 APTT 呈负相关,提示皮质醇水平是影响凝血功能的直接因素之一。本研究中多因素相关分析显示皮质醇 AUC 每增加 100 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )·h,发生高凝的风险增加 63%。但在肾上腺性 CS 患者中,各病理类型亚组间凝血功能差异并无统计学意义,这也提示影响凝血功能的是皮质醇水平,而非肾上腺病理类型。文献报道,CS 患者与单纯性肥胖患者相比,高凝状态更加显著,这也说明皮质醇是导致高凝的重要因素<sup>[3]</sup>。此外,有研究报道肾上腺性 CS 患者较无功能腺瘤患者的中性粒细胞计数及 NLR 均明显升高,即 NLR 水平能在一定程度上反映皮质醇水平<sup>[12]</sup>,但本研究中中性粒细胞及 NLR 并不是高凝的独立危险因素。文献报道 CS 患者高凝的发生机制为糖皮质激素通过直接抑制前列腺素的产生及增加血小板活化因子导致高凝状态,在去除激素作用后该变化可以逆转<sup>[13]</sup>。

APTT、PT 是临床上常用的反映内、外源性凝血

功能的指标,其检验数值降低提示机体处于高凝状态。本研究发现肾上腺性 CS 患者 APTT、PT 均显著低于无功能腺瘤患者,但 APTT 降低的更明显,并且 APTT 低于参考值范围的比例相对更高,提示 CS 患者可能主要通过影响内源性凝血途径导致高凝状态。有研究提示,CS 影响凝血的机制主要是通过升高Ⅷ因子、Ⅸ因子、血管性血友病因子(von Willebrand factor)等这些内源性途径影响凝血因子的水平,从而影响凝血功能<sup>[14]</sup>,这一结论也支持了本研究观察到的结果。

本研究发现 HbA1c 是另一个肾上腺性 CS 发生高凝的独立影响因素,HbA1c 每增加 1%,发生高凝的风险增加 62%,提示对于高皮质醇血症的患者,如果伴发糖代谢异常,尤其是 HbA1c 明显升高者,更需要警惕血栓发生的风险。而控制血糖是否能降低肾上腺性 CS 患者的高凝风险,仍需要更多研究深入阐述。

本研究虽然证实在肾上腺性 CS 患者中存在高凝状态,但研究中并未探讨是否需要干预及相关治疗后的效果。2015 年美国内分泌协会发布的 CS 治疗的临床实践指南中建议对 CS 患者评估静脉血栓的风险,并且在围手术期给予预防静脉血栓的治疗,但证据级别为低质量<sup>[15]</sup>;未来仍需进一步明确对 CS 高凝患者干预治疗的指征及效果。

本研究存在一定的局限性:本研究为单中心回顾性研究,且仅观察了肾上腺性 CS 患者凝血功能相关指标的变化及术前的血栓事件,并未对围手术期深静脉血栓事件进行分析。此外,本组患者血栓事件发生较少,仅以凝血指标作为判断患者凝血状态的主要依据存在着一定的局限性。今后尚需通过前瞻性队列研究,扩大样本量,以血栓事件作为终点指标进一步验证本结论。

综上所述,肾上腺性 CS 患者与无功能肾上腺腺瘤患者相比更容易出现高凝状态,且以内源性凝血功能指标 APTT 降低更为明显,皮质醇 AUC 及 HbA1c 水平是 CS 患者中发生高凝的独立危险因素。因此,对于肾上腺性 CS 患者,尤其是高皮质醇水平及高 HbA1c 的患者,需要关注其高凝状态。

## 参考文献

- [1] 李乐乐, 窦京涛, 杨国庆, 等. 库欣综合征病因谱特征分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(31): 2454-2457.
- [2] Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3525-3532.
- [3] 刘之慧, 卢琳, 陈适, 等. 库欣综合征和肥胖症患者凝血功能的改变及影响因素 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 850-853.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 727-736.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识(2020版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750.
- [7] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study [J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6): 585-593.
- [8] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(4): 692-699.
- [9] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2003, 107(23 Suppl 1): 14-18.
- [10] Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1994, 23(3): 539-546.
- [11] Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: Risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use [J]. Thromb Haemost, 2003, 89(3): 493-498.
- [12] Wang W, Wang J, Shen C, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as an initial screening biomarker for differential diagnosis of Cushing's syndrome from nonfunctional adenoma in patients with an adrenal mass [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6635594.
- [13] Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes [J]. Endocr Rev, 2003, 24(4): 523-538.
- [14] Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: A systematic review [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(8): 2743-2750.
- [15] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2807-2831.

(2021-10-21 收稿)

(本文编辑:赵 波)