

库欣综合征伴围手术期肺栓塞临床特点分析

孙旭 卢琳 冯铭 朱惠娟 姚勇 王任直

【摘要】目的 回顾分析库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者的临床特点。**方法** 纳入中国垂体疾病注册中心中国医学科学院北京协和医院分中心垂体瘤数据库 2013 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日共 20 例库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者,总结其临床症状、体格检查和实验室检查,根据病因分为库欣病、异位促肾上腺皮质激素综合征和肾上腺腺瘤,根据肺栓塞发生时间分为术前肺栓塞和术后肺栓塞,对比分析其临床特点。**结果** 根据病因分为库欣病(7 例)、异位促肾上腺皮质激素综合征(9 例)和肾上腺腺瘤(4 例),仅库欣病程长于异位促肾上腺皮质激素综合征($t = -2.938, P = 0.011$)。根据肺栓塞发生时间分为术前肺栓塞(13 例)和术后肺栓塞(7 例),术后肺栓塞患者体重指数低于($t = 2.427, P = 0.026$)、纤维蛋白原高于($t = -2.162, P = 0.047$)术前肺栓塞患者。术后发生肺栓塞的 7 例患者中 2 例术后清晨血清皮质醇 $< 138 \text{ nmol/L}$,达病情缓解,余 5 例高皮质醇血症并未缓解;与术前基线相比,术后红细胞计数($t = -2.032, P = 0.042$)和血红蛋白($t = 9.807, P = 0.001$)降低,凝血酶原时间($t = -2.847, P = 0.047$)和国际标准化比值($t = -3.059, P = 0.038$)升高。**结论** 病程较长、术后高皮质醇血症未缓解可能为库欣综合征患者围手术期发生肺栓塞的危险因素。术前纤维蛋白原升高、术后红细胞计数和血红蛋白降低的患者应警惕术后肺栓塞的风险。

【关键词】 库欣综合征; 肺栓塞; ACTH 综合征,异位; 围手术期

Analysis of clinical characteristics of Cushing's syndrome complicated with pulmonary embolism during perioperative period

SUN Xu¹, LU Lin¹, FENG Ming², ZHU Hui-juan¹, YAO Yong², WANG Ren-zhi²

¹Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, ²Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LU Lin (Email: lulin88@sina.com)

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the clinical characteristics of patients with Cushing's syndrome (CS) complicated with perioperative pulmonary embolism (PE). **Methods** Depending on Chinese Pituitary Disease Registry Network (CPDRN) and Pituitary Tumor Database in Peking Union Medical College Hospital, 20 patients with CS complicated perioperative PE were collected from January 1, 2013 to September 30, 2020, and the clinical manifestations and laboratory examination data of the patients were investigated. The clinical characteristics were compared between ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome (EAS) and CS with PE during the perioperative period. In addition, clinical characteristics were also studied in these patients before and after the operation. **Results** According to etiology, they were divided into CS (7 cases), EAS (9 cases) and adrenal adenoma (4 cases). The course of CS was longer than EAS ($t = -2.938, P = 0.011$). According to the occurrence time of PE, the patients were divided into preoperative PE (13 cases) and postoperative PE (7 cases). The patients with postoperative PE had a lower

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.03.009

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0901500);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(项目编号:2017-12M-1-011);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本业务资助项目(项目编号:2017PT32020);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本业务资助项目(项目编号:2018PT32001)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 协和转化医学中心(孙旭、卢琳、朱惠娟),神经外科(冯铭、姚勇、王任直)

通讯作者:卢琳,Email:lulin88@sina.com

body mass index ($t = 2.427, P = 0.026$) and a higher fibrinogen ($t = -2.162, P = 0.047$). The patients with PE before surgery included 5 cases of CS, 5 cases of EAS, and 3 cases of adrenal adenomas, while those who with PE after surgery included 2 cases of CS, 4 cases of EAS, and one case of adrenal adenoma. Among the 7 patients with PE after surgery, 5 cases did not get remission. Compared with preoperative examination, the erythrocyte count ($t = -2.032, P = 0.042$) and hemoglobin ($t = 9.807, P = 0.001$) were decreased after operation, the prothrombin time ($t = -2.847, P = 0.047$) and international normalized ratio ($t = -3.059, P = 0.038$) were increased after operation. **Conclusions** Longer course of disease and no remission hypercortisolemia after surgery may be the risk factors for perioperative PE in CS patients. Patients with elevated fibrinogen before surgery and reduced red blood cell count and hemoglobin after surgery should be alert to the risk of PE.

【Key words】 Cushing syndrome; Pulmonary embolism; ACTH syndrome, ectopic; Perioperative period

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC0901500), the Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Science (No. 2017-12M-1-011), and the Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (No. 2017PT32020, 2018PT32001).

Conflicts of interest: none declared

内源性库欣综合征(CS)是一种多病因导致的以高皮质醇血症为主要表现的疾病,该病系由促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤(亦称库欣病)、异位促肾上腺皮质激素综合征(EAS)、肾上腺腺瘤或肾上腺癌、结节性增生自主分泌皮质醇所致。2006年,Newell-Price等^[1]总结丹麦、西班牙的大型流行病学调查结果发现,库欣综合征年发病率为 $(0.70 \sim 2.40) \times 10^{-6}$;但近年研究显示其发病率明显升高,<65岁人群的库欣综合征年发病率接近 49×10^{-6} ^[2]。长期高皮质醇血症可引起多种代谢异常,Mancini等^[3]评估49例活动性库欣综合征患者的心血管病风险,其合并高血压、糖尿病和肥胖的比例分别为85%、47%和41%^[3]。此外,高皮质醇血症还可导致高凝状态,库欣综合征患者发生下肢静脉血栓事件的风险明显高于普通人群($OR = 0.178$)^[4],年发病率为1.46%,尤其是围手术期^[5]。肺栓塞(PE)是一种易在下肢静脉血栓基础上发生的急性栓塞,发病急骤,可导致严重的血流动力学紊乱,对于外科手术患者,肺栓塞是围手术期猝死的常见病因,库欣综合征患者围手术期肺栓塞事件更值得关注。有学者提出,在库欣综合征围手术期应用小剂量肝素预防性抗凝^[6],且预防性抗凝并不增加经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术或肾上腺切除术患者发生术后出血或手术并发症的风险^[7],但迄今关于库欣综合征围手术期抗凝药物的预防性应用尚未形成专家共识,绝大多数医学中心在库欣综合征围手术期亦不常规行预防性抗凝治疗。本研究回顾总结中国垂体

疾病注册中心(CPDRN)中国医学科学院北京协和医院分中心垂体瘤数据库中库欣综合征围手术期发生肺栓塞患者的临床特点并明确其危险因素。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1)库欣综合征的诊断符合2015年《中国库欣病诊治专家共识》^[8]。(2)肺栓塞的诊断符合2019年欧洲呼吸学会(ERS)和欧洲心脏学会(ESC)联合发布的《急性肺栓塞诊断和管理指南》^[9]。(3)经肺动脉CTA和肺通气与血流灌注显像明确诊断为库欣综合征伴肺栓塞。(4)排除原发性库欣综合征。

2. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,在CPDRN北京协和医院分中心垂体瘤数据库中,通过医院信息系统(HIS)以“库欣综合征”和“肺栓塞”作为检索词,纳入2013年1月1日至2020年9月30日诊断与治疗的库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者共20例,男性3例,女性17例;年龄28~76岁,平均 (55.15 ± 13.28) 岁。

二、研究方法

1. 临床资料采集 收集所有库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者的临床症状、体格检查和实验室检查结果,包括性别,年龄,合并症(深静脉血栓、冠心病、心肌梗死、骨质疏松、高血压、糖尿病和高脂血症等),吸烟史,库欣综合征病程、病因和手术方式,肺栓塞发生时间、治疗方法和转归;体格检查包括

体重指数(BMI)、入院时血压;实验室检查包括 24 h 尿游离皮质醇(24 hUFC)、甲状腺功能、D-二聚体、凝血功能、血常规、血清脂质、糖化血红蛋白、肝功能等。

2. 分组标准 (1)根据病因分组:本组促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的病因包括库欣病、异位促肾上腺皮质激素综合征和肾上腺腺瘤,由于前两者在临床表现和激素测定方面存在相似之处,难以区分,故本研究仅对比分析库欣病与异位促肾上腺皮质激素综合征的临床和实验室指标特点,探讨不同病因对库欣综合征伴围手术期肺栓塞的影响。(2)根据肺栓塞发生时间分组:分为术前肺栓塞组和术后肺栓塞组,对比分析二者的临床和实验室指标特点,同时对比分析术后栓塞组的术前基线与术后发生肺栓塞时的实验室指标,探讨不同时期实验室指标对库欣综合征伴围手术期肺栓塞的影响。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Shapiro-Wilk 检验行正态性检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行两独立样本的 t 检验或配对 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,行 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

由表 1 可见,本组患者体重指数为 21.83 ~ 32.77 kg/m²,平均(26.67 \pm 2.92) kg/m²;入院时血压 106 ~ 200/55 ~ 110 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),平均 158/97 mm Hg;既往合并深静脉血栓占 80%(16/20)、高血压占 80%(16/20)、糖尿病占 65%(13/20)、高脂血症占 60%(12/20)、骨质疏松占 45%(9/20)、冠心病和脑卒中各占 5%(1/20),其中 3 例(15%)有长期吸烟史。库欣综合征病程 2 ~ 201 个月,中位病程 17.00(7.50, 69.00) 个月;病因分别为异位促肾上腺皮质激素综合征 9 例(45%),库欣病 7 例(35%),分泌皮质醇的肾上腺腺瘤 4 例(20%);16 例(80%)接受手术治疗,包括 6 例库欣病患者行经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术和 2 例库欣病患者因合并严重感染行肾上腺切除术,3 例异位促肾上腺皮质激素综合征患者行肺叶切除术和 1 例异位促肾上腺皮质激素综合征患者行纵隔占位性病切除,4 例肾上腺

腺瘤患者行腹腔镜下肾上腺腺瘤切除术;余 4 例(20%)不能耐受手术或放疗仅予对症治疗。9 例(45%)术前 84 ~ 198 d 发生肺栓塞,7 例(35%)于术后 4 ~ 100 d 发生肺栓塞,4 例(20%)术前在外院发生肺栓塞(具体时间不详)。1 例(5%)发生肺栓塞时予肾上腺素 1 mg 静脉注射和气管插管呼吸机辅助通气,抢救无效死亡;余 19 例(95%)均予低分子量肝素 1 mg/(kg·d)、2 次/d 皮下注射抗凝治疗 3 d 后改为华法林 2.50 mg/d 口服,3 d 后根据国际标准化比值(INR)调整剂量(INR 值维持于 2.50 ~ 3.50),并于 1 个月内病情好转出院。围手术期发生肺栓塞时实验室检查:白细胞计数(2.51 ~ 13.57) $\times 10^9/L$ 、平均(8.79 \pm 3.06) $\times 10^9/L$,其中 7 例(35%)白细胞计数升高、1 例(5%,例 6)白细胞计数降低;红细胞计数(1.34 ~ 5.03) $\times 10^{12}/L$ 、平均为(3.63 \pm 0.93) $\times 10^{12}/L$,其中 12 例(60%)红细胞计数下降;血红蛋白为 78 ~ 159 g/L、平均(117.58 \pm 25.54) g/L,其中 10 例(50%)血红蛋白下降;血小板计数(94 ~ 437) $\times 10^9/L$ 、平均(224.05 \pm 100.59) $\times 10^9/L$,其中 4 例(20%)血小板计数升高、1 例(5%,例 6)血小板计数下降;丙氨酸转氨酶(ALT)13 ~ 291 U/L、中位值 29(21, 43) U/L,其中 2 例(10%,例 7 和例 8)ALT 水平升高;白蛋白 26 ~ 43 g/L、平均(33.42 \pm 5.04) g/L,其中 11 例(55%)白蛋白水平下降;肌酐为 32 ~ 73 $\mu\text{mol}/L$,平均为(60.89 \pm 15.73) $\mu\text{mol}/L$;清晨血清皮质醇为 73.69 ~ 2362.56 nmol/L、平均(959.10 \pm 642.80) nmol/L,11 例(55%)皮质醇升高;24 hUFC 181.80 ~ 11 366.40 μg 、中位值 654.11(288.40, 1080.29) μg ,均不同程度升高;ACTH 为 1.10 ~ 92.93 pmol/L、中位值 110.00(11.10, 214.00) pmol/L,其中有 11 例(55%)ACTH 水平升高;D-二聚体 0.15 ~ 15.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均为(3.45 \pm 1.54) $\mu\text{g}/\text{ml}$,其中 19 例(95%,除外例 17)D-二聚体水平升高;凝血酶原时间(PT)10.10 ~ 38.00 s、中位值 11.50(10.80, 12.50) s,其中有 4 例(20%)PT 延长、2 例(10%)PT 缩短;INR 值为 10.10 ~ 38.00、中位值为 11.50(10.80, 12.50),其中 7 例(35%)INR 值升高、1 例(5%,例 1)INR 值降低;活化部分凝血活酶时间(APTT)15.40 ~ 109.10 s、中位值为 21.40(17.70, 31.40) s,其中 4 例(20%)APTT 延长、10 例(50%)APTT 缩短;纤维蛋白原(FIB)1.80 ~ 7.16 g/L、平均(3.45 \pm 1.54) g/L,其中 7 例(35%)FIB 升高。

根据促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的病因分为库欣病(7 例)、异位促肾上腺皮质激素综

表 1 20 例库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者的一般资料和治疗转归

Table 1. The demographic features and management outcome among 20 patients with CS complicated with perioperative pulmonary embolism

序号	性别	年龄 (岁)	病程 (月)	BMI (kg/m ²)	入院时血压 (mm Hg)	病因	合并症	手术方式	肺栓塞发生时间	肺栓塞治疗方法	肺栓塞转归
1	女性	61	76	28.10	200/110	肾上腺腺瘤	高血压	左肾上腺腺瘤切除术	术前 150 d	华法林	肺动脉血栓栓缩小
2	男性	68	36	25.00	160/100	肾上腺腺瘤	高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	左肾上腺腺瘤切除术	术后 4 d	依诺肝素→华法林	2 周后病情病情稳定出院
3	女性	49	12	23.88	150/110	EAS	骨质疏松, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	右肺中叶切除术	术后 10 d	依诺肝素→华法林	1 周后病情稳定出院
4	女性	59	21	23.46	180/100	库欣病	骨质疏松, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术后 8 d	依诺肝素→华法林	3 周后病情稳定出院
5	男性	71	4	23.99	160/100	EAS	高脂血症, 吸烟史, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	未做	术前(具体时间不详)	依诺肝素→华法林	3 周后肺栓塞稳定
6	女性	42	12	24.14	154/ 97	EAS	骨质疏松, 高脂血症, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	右侧肾上腺全切除术	术后 20 d	肾上腺素抢救, 气管插管呼吸机辅助呼吸	当日死亡
7	男性	33	7	27.90	119/ 85	EAS	高脂血症, 吸烟史, 下肢深静脉血栓	未做	术前(具体时间不详)	依诺肝素→华法林	3 周后病情稳定出院
8	女性	37	120	27.56	180/100	库欣病	骨质疏松, 高脂血症, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术前 159 d	依诺肝素→华法林	3 周后病情稳定出院
9	女性	72	7	26.93	152/ 90	EAS	冠心病, 吸烟史, 高血压, 下肢深静脉血栓	右肺上叶切除术, 右中肺楔形切除术	术后 24 d	依诺肝素	4 日后病情尚可, 出院
10	女性	59	132	29.89	150/110	库欣病	脑血栓, 高脂血症, 高血压, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术前 84 d	那屈肝素	3 周后病情稳定出院
11	女性	69	9	32.77	180/110	EAS	骨质疏松, 高脂血症, 高血压, 糖尿病	未做	术前(具体时间不详)	依诺肝素	1 周后病情稳定出院
12	女性	45	30	25.22	180/110	EAS	骨质疏松, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	右肺上叶切除术	术前 112 d	依诺肝素→华法林	2 周后肺栓塞稳定
13	女性	54	48	31.25	128/ 84	库欣病	高脂血症, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术前 141 d	依诺肝素→华法林	3 周后病情稳定出院
14	女性	76	2	26.35	190/ 90	EAS	高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	未做	术前(具体时间不详)	依诺肝素	3 周后病情稳定出院
15	女性	61	16	25.63	180/110	库欣病	骨质疏松, 高脂血症, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术后 70 d	依诺肝素	1 月后情况稳定出院
16	女性	54	14	21.83	106/ 55	肾上腺腺瘤	高脂血症, 下肢深静脉血栓	左肾上腺腺瘤切除术	术前 110 d	依诺肝素→利伐沙班	1 月后病情稳定出院
17	女性	52	201	26.48	150/ 90	肾上腺腺瘤	高脂血症, 高血压, 糖尿病	右肾上腺腺瘤切除术	术前 198 d	华法林	4 日后病情尚可, 要求出院
18	女性	52	105	27.59	170/100	库欣病	骨质疏松, 高脂血症, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	双侧肾上腺切除术	术前 133 d	依诺肝素→利伐沙班	2 周后病情稳定出院
19	女性	28	18	24.13	160/130	EAS	骨质疏松, 高血压, 糖尿病, 下肢深静脉血栓	纵隔占位切除术	术后 100 d	依诺肝素→利伐沙班	1 周后病情稳定出院
20	女性	61	6	31.22	111/ 67	库欣病	高脂血症, 下肢深静脉血栓	经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术	术前 119 d	利伐沙班	1 周后患者病情不稳定, 自动出院

BMI, body mass index, 体重指数; EAS, ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, 异位促肾上腺皮质激素综合征

合征(9例)和肾上腺腺瘤(4例),对比分析前两者的临床特点,仅库欣病病程长于异位促肾上腺皮质激素综合征($P=0.011$),而性别、年龄、体重指数、合并症和实验室检查组间差异均无统计学意义($P>0.05$,表2)。

根据患者肺栓塞发生时间分为术前肺栓塞组(13例)和术后肺栓塞组(7例),对比分析二者的临床特点,术后肺栓塞患者体重指数低于($P=0.026$)、FIB高于($P=0.047$)术前肺栓塞患者,而性别、年龄、病程、合并症及其余实验室指标组间差异均无统计学意义($P>0.05$,表3)。术前发生肺栓塞患者的病

因分别为库欣病(5例)、异位促肾上腺皮质激素综合征(5例)和肾上腺腺瘤(3例),术后发生肺栓塞患者的病因分别为库欣病(2例)、异位促肾上腺皮质激素综合征(4例)和肾上腺腺瘤(1例)。术后发生肺栓塞的7例患者中5例发生于术后1个月内,2例发生于术后70和100d;术后2例(例3和例4)皮质醇 <138 nmol/L,达病情缓解,余5例高皮质醇血症并未缓解;对比分析其术前基线与术后发生肺栓塞时实验室指标,与术前基线相比,术后红细胞计数($P=0.042$)和血红蛋白($P=0.001$)降低,PT($P=0.047$)和INR($P=0.038$)升高,其余实验室指标组间

表 2 库欣病与异位促肾上腺皮质激素综合征患者临床资料的比较

Table 2. Comparison of clinical data between CS and EAS patients

观察指标	库欣病 (n=7)	EAS (n=9)	统计量值	P值	观察指标	库欣病 (n=7)	EAS (n=9)	统计量值	P值
性别(例)			—	0.475	ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	33.00 (23.50, 163.50)	39.00 (20.75, 45.25)	18.000	0.770
男性	0/7	2/9			肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	63.80 \pm 3.27	59.50 \pm 16.27	-0.574	0.577
女性	7/7	7/9			血清钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.68 \pm 0.47	3.26 \pm 0.32	-1.916	0.082
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.71 \pm 8.54	53.89 \pm 18.33	-0.110	0.914	血清钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	139.80 \pm 4.09	144.00 \pm 3.78	1.892	0.085
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.09 \pm 2.92	26.15 \pm 2.88	-1.329	0.205	白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	36.20 \pm 4.21	32.00 \pm 8.49	-1.019	0.330
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	64.00 \pm 53.56	11.22 \pm 8.50	-2.938	0.011	胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.63 \pm 0.51	5.11 \pm 0.63	-1.655	0.124
合并症(例)					甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.09 \pm 0.82	1.76 \pm 0.53	-0.915	0.378
下肢深静脉血栓	7/7	7/9	—	0.475	糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %)	5.80 \pm 0.76	7.22 \pm 1.64	1.590	0.151
高血压	5/7	8/9	—	0.550	游离甲状腺素 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/dl}$)	0.94 \pm 0.22	1.62 \pm 1.68	0.981	0.346
冠心病	0/7	1/9	—	1.000	库欣综合征相关激素指标				
糖尿病	4/7	7/9	—	0.596	清晨血清皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	912.73 \pm 235.43	1148.71 \pm 632.32	0.864	0.405
高脂血症	6/7	4/9	—	0.145	24 h UFC ($\bar{x} \pm s$, μg)	428.45 \pm 225.64	2737.58 \pm 3755.29	1.199	0.258
脑卒中	1/7	0/9	—	0.438	ACTH [$M(P_{25}, P_{75})$, pmol/L]	28.38 (17.36, 67.98)	27.28 (21.52, 76.29)	26.000	0.906
骨质疏松	4/7	5/9	—	1.000	D-二聚体($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/ml}$)	7.61 \pm 4.94	3.08 \pm 2.06	-2.209	0.052
吸烟史	0/7	3/9	—	0.212	凝血功能($\bar{x} \pm s$)				
常规实验室指标					PT(s)	11.36 \pm 0.73	11.21 \pm 0.83	-0.327	0.750
白细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	8.68 \pm 3.36	9.23 \pm 2.47	0.339	0.741	INR	0.97 \pm 0.08	0.96 \pm 0.07	-0.366	0.721
红细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}/\text{L}$)	4.11 \pm 0.68	3.83 \pm 0.70	-0.719	0.487	APTT(s)	22.84 \pm 5.87	21.17 \pm 6.47	-0.457	0.658
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	134.40 \pm 19.02	122.13 \pm 21.65	-1.039	0.321	FIB(g/L)	3.63 \pm 1.44	3.04 \pm 1.61	-0.667	0.518
血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	241.00 \pm 115.01	195.38 \pm 86.75	-0.817	0.431					

—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。Mann-Whitney *U* test for comparison of ALT and ACTH, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, ALT 和 ACTH 的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 其余各项的比较采用两独立样本的 *t* 检验。EAS, ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, 异位促肾上腺皮质激素综合征; BMI, body mass index, 体重指数; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; 24 hUFC, 24 h urinary free cortisol, 24 h 尿游离皮质醇; ACTH, adrenocorticotrophic hormone, 促肾上腺皮质激素; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; FIB, fibrinogen, 纤维蛋白原

差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 4)。

讨 论

库欣综合征患者血栓事件的发生风险明显高于普通人群, 且库欣综合征首选手术治疗, 更加重静脉血栓尤其是肺栓塞的风险, 研究显示, 库欣综合征患者术后 30 ~ 60 天肺栓塞发生风险较高^[7]。Suarez 等^[7]的一项单中心回顾性队列研究分析接受外科手术和药物治疗的 208 例库欣综合征患者的数据, 发现 39 例(18.75%)经历 56 例次血栓栓塞事件, 主要包括深静脉血栓(21 例次, 37.50%)、脑血管意外(15 例次, 26.79%)、心肌梗死(12 例次, 21.43%)和肺栓塞(8 例, 14.29%), 其中, 有 41.07% (23 例次)的血栓栓塞事件发生在术后 60 天内。

我们团队既往研究发现, 体内皮质醇水平升高

与库欣综合征患者高凝状态可能相关, 皮质醇水平升高可诱导机体血管内皮功能紊乱和血液高凝状态, 且库欣综合征患者 APTT 较肥胖患者时间明显缩短^[10]。这可能是由于糖皮质激素过量引起的高血压、糖耐量异常或本身存在的高凝状态所致, 然而其潜在机制尚不明确。有研究将健康对照者与内源性高皮质醇血症患者进行比较, 发现高皮质醇血症患者凝血因子 VIII、IX、XI 和血管性血友病因子(vWF)水平间接升高, 提示其凝血途径被激活^[11]。van der Pas 等^[12]的研究显示, 库欣综合征患者的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平显著升高, 可抑制纤溶, 从而增加凝血风险^[10]。上述研究提示, 库欣综合征患者存在凝血指标异常, 且库欣综合征患者本身存在的炎症反应、氧化应激增强和血小板活化可能也有致血栓栓塞事件的作用。库欣病作为

表 3 术前肺栓塞组与术后肺栓塞组患者临床资料的比较

Table 3. Comparison of clinical characteristics between preoperative and postoperative pulmonary embolism groups

观察指标	术前肺栓塞组 (n=13)	术后肺栓塞组 (n=7)	统计量值	P值	观察指标	术前肺栓塞组 (n=13)	术后肺栓塞组 (n=7)	统计量值	P值
性别(例)			—	1.000	血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	125.42 ± 26.10	133.60 ± 16.52	-0.643	0.530
男性	2/13	1/7			血小板计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	257.42 ± 112.76	187.00 ± 35.26	1.346	0.198
女性	11/13	6/7			ALT [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	37.00 (20.25, 46.75)	38.00 (28.00, 44.50)	27.000	0.752
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.69 ± 12.59	54.14 ± 15.49	0.243	0.454	肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	61.08 ± 11.75	59.80 ± 16.87	0.181	0.859
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	27.70 ± 3.07	24.74 ± 1.21	2.427	0.026	血清钾($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.68 ± 0.53	3.22 ± 0.27	1.793	0.093
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	30.00 (6.50, 112.50)	16.00 (12.00, 21.00)	38.500	0.580	血清钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	141.83 ± 3.64	144.20 ± 4.21	-1.170	0.260
合并症(例)					白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	35.00 ± 5.36	33.40 ± 10.53	0.423	0.679
深静脉血栓	10/13	6/7	—	1.000	库欣综合征相关激素指标				
冠心病	0/13	1/7	—	0.350	清晨血清皮质醇 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	1044.11 ± 535.72	892.31 ± 415.38	0.628	0.540
骨质疏松	4/13	5/7	—	0.160	24 h UFC [$M(P_{25}, P_{75})$, μg]	647.02 (287.28, 1119.04)	901.64 (311.82, 3863.35)	18.000	0.602
脑血栓	1/13	0/7	—	1.000	ACTH [$M(P_{25}, P_{75})$, pmol/L]	26.18 (22.10, 67.98)	28.38 (14.54, 56.98)	37.000	0.892
高血脂	10/13	2/7	—	0.062	D-二聚体 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/ml}$]	3.90 (1.35, 5.07)	5.26 (1.57, 13.17)	14.000	0.396
糖尿病	7/13	6/7	—	0.329	凝血功能				
高血压	9/13	7/7	—	0.249	PT($\bar{x} \pm s$, s)	13.41 ± 7.78	11.62 ± 0.82	0.503	0.622
吸烟史	2/13	1/7	—	1.000	INR [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.94 (0.90, 1.06)	0.98 (0.96, 1.11)	18.500	0.225
常规实验室指标					APTT($\bar{x} \pm s$, s)	23.67 ± 8.06	20.23 ± 1.93	0.828	0.422
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	8.93 ± 2.90	8.09 ± 0.85	0.628	0.540	FIB($\bar{x} \pm s$, g/L)	2.76 ± 0.96	4.18 ± 1.79	-2.162	0.047
红细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$)	3.99 ± 0.79	4.08 ± 0.35	-0.230	0.821					

—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。Mann-Whitney *U* test for comparison of the course of disease, ALT, 24 hUFC, ACTH and INR, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, 病程、ALT、24 hUFC、ACTH和INR的比较采用Mann-Whitney *U*检验,其余项目的比较采用两独立样本的*t*检验。ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; 24 hUFC, 24 h urinary free cortisol, 24 h尿游离皮质醇; PT, prothrombintime, 凝血酶原时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; FIB, fibrinogen, 纤维蛋白原

一种临床罕见的内分泌疾病,其术后血栓栓塞的风险明显高于因无功能垂体腺瘤接受手术治疗的患者,提示患者术后静脉血栓栓塞事件的发生是由高皮质醇所介导的^[5,13]。本研究伴围手术期肺栓塞的20例库欣综合征患者中,晨起血清皮质醇73.69~2362.56 nmol/L,平均(959.10 ± 642.80) nmol/L,其中11例晨起血清皮质醇增高;20例患者24 hUFC 181.80~11 366.40 μg 、中位值 654.11 (288.40, 1080.29) μg ,均不同程度升高,与上述研究相一致。目前,对于具有高静脉血栓栓塞风险的骨科手术,已经具备了成熟的围手术期抗凝治疗方案,但对于接受经蝶窦入路手术、单侧或双侧肾上腺切除术的高皮质醇血症患者的预防性抗凝治疗方案和共识尚未达成^[12,14],期待未来研究进一步明确。本研究20例患者中16例(80%)存在下肢深静脉血栓,在下肢深静脉血栓基础上发生的急性肺栓塞是一种危

重可致命的血栓栓塞性疾病,其临床表现多变且无特异性,诊断困难。故需重视库欣综合征患者围手术期血栓形成,尤其是已经存在下肢深静脉血栓的患者。

本研究异位促肾上腺皮质激素综合征患者病程短于库欣病患者[(11.22 ± 8.50)个月对(64.00 ± 53.56)个月, *P* = 0.011],提示对于库欣病患者,病程延长为其发生肺栓塞的相关因素。此外,本组术后发生肺栓塞的7例库欣综合征患者中5例发生于术后1个月内,提示术后1个月内需严密监测患者症状体征及凝血指标,警惕肺栓塞的发生。

Jiménez等^[15]的研究显示,存在贫血症状的库欣综合征患者肺栓塞的发生风险更高(未校正 *HR* = 1.19, 95% *CI*: 1.04~1.37)。在本研究中,从术前基线与术后发生肺栓塞时的实验室指标变化来看,术后红细胞计数(*P* = 0.042)和血红蛋白(*P* = 0.001)较术

表 4 术后发生肺栓塞的库欣综合征患者术前基线及术后实验室检查指标的比较 (n = 7)

Table 4. Changes between baseline and postoperative laboratory indicators in patients with CS complicated with postoperative pulmonary embolism (n = 7)

观察指标	术前基线	术后发生肺栓塞时	t 或 Z 值	P 值	观察指标	术前基线	术后发生肺栓塞时	t 或 Z 值	P 值
常规实验室检查 ($\bar{x} \pm s$)					库欣综合征相关激素指标				
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	8.09 ± 0.84	8.54 ± 3.54	-0.031	0.997	清晨血清皮质醇 ($\bar{x} \pm s, nmol/L$)	892.31 ± 415.38	549.52 ± 628.45	1.415	0.216
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	4.08 ± 0.35	3.01 ± 0.86	-2.032	0.042	24 h UFC [$M(P_{25}, P_{75}), \mu g$]	901.64 (611.82, 3863.35)	661.20 (259.38, 2162.10)	0.593	0.613
血红蛋白 (g/L)	133.60 ± 16.52	104.14 ± 19.34	9.807	0.001	ACTH [$M(P_{25}, P_{75}), pmol/L$]	28.38 (14.54, 56.98)	6.20 (2.44, 33.99)	1.055	0.351
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	187.00 ± 35.26	166.86 ± 31.68	0.893	0.422	D-二聚体 [$M(P_{25}, P_{75}), \mu g/ml$]	5.26 (1.57, 13.17)	11.88 (3.44, 13.64)	-0.351	0.749
ALT (U/L)	36.60 ± 9.07	29.29 ± 10.37	1.363	0.245	凝血功能 ($\bar{x} \pm s$)				
肌酐 ($\mu mol/L$)	59.80 ± 16.87	60.57 ± 22.10	-0.930	0.405	PT (s)	11.62 ± 0.82	12.74 ± 1.84	-2.847	0.047
血清钾 (mmol/L)	3.22 ± 0.27	3.96 ± 0.72	-2.462	0.070	INR	1.00 ± 0.06	1.10 ± 0.16	-3.059	0.038
血清钠 (mmol/L)	144.20 ± 4.20	138.86 ± 6.89	1.967	0.121	APTT (s)	20.23 ± 1.93	19.18 ± 2.87	-0.730	0.465
白蛋白 (g/L)	33.40 ± 10.53	30.71 ± 3.15	0.860	0.438	FIB (g/L)	4.18 ± 1.79	4.64 ± 1.67	-0.391	0.716

Wilcoxon signed-rank test for comparison of 24hUFC, ACTH and D-Dimer, and paired-sample *t* test for comparison of others, 24 hUFC, ACTH and D-二聚体的比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验, 其余项目的比较采用配对 *t* 检验。ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸转氨酶; 24 hUFC, 24 h urinary free cortisol, 24 h 尿游离皮质醇; PT, prothrombintime, 凝血酶原时间; INR, international normalized ratio, 国际标准化比值; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; FIB, fibrinogen, 纤维蛋白原

前下降, 例如, 例 6 诊断考虑异位促肾上腺皮质激素综合征, 术前红细胞计数 $3.82 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 117 g/L; 术后 20 天发生肺栓塞时红细胞计数 $2.92 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 86 g/L, 最终患者抢救无效死亡, 提示对于术后红细胞计数和血红蛋白进行性下降的库欣综合征患者, 要警惕肺栓塞的发生。通常术后清晨血清皮质醇水平 $< 138 nmol/L$ 的患者考虑处于术后缓解状态^[16], 本组 7 例术后肺栓塞患者术后清晨血清皮质醇为 $(549.52 \pm 628.45) nmol/L$, 仅 2/7 例患者达到病情缓解, 余 5 例病情未得到缓解, 提示术后高皮质醇血症未缓解与术后肺栓塞相关。在临床工作中, D-二聚体 $\geq 0.50 \mu g/ml$ 时高度提示肺栓塞^[17], 本研究患者发生肺栓塞时 D-二聚体为 $0.15 \sim 15.64 \mu g/ml$, 平均 $(3.45 \pm 1.54) \mu g/ml$, 除外例 17, 余 19 例 D-二聚体水平均升高。本研究术后肺栓塞患者术后 PT ($P = 0.047$) 和 INR ($P = 0.038$) 较术前基线均升高, 考虑与凝血途径的激活相关。

一项前瞻性研究显示, 肥胖女性深静脉血栓复发率较体重正常者增加 2.80 倍^[18]。Tsai 等^[19]的研究与之有相同之处, 他们认为肥胖者 (体重指数 $> 40 kg/m^2$) 的静脉血栓风险增加 ($HR = 2.70$), 可能与肥胖患者存在凝血因子 VIII 相关的活化蛋白 C 抵抗相关。在凝血途径中, FIB 转变成纤维蛋白, 纤维蛋白聚合并形成血凝块的主要结构成分, 可结合血小板

促进血小板聚集, 同时结合凝血酶, 促进凝血。本研究结果显示, 术后肺栓塞患者体重指数低于 ($P = 0.026$)、FIB 高于 ($P = 0.047$) 术前肺栓塞患者, 提示体重指数较高的患者倾向术前发生肺栓塞, 而 FIB 水平较高的患者易术后发生肺栓塞。

综上所述, 本研究对 20 例库欣综合征伴围手术期肺栓塞患者的临床资料进行回顾分析, 发现病程较长、高皮质醇血症术后未缓解可能为库欣综合征患者围手术期发生肺栓塞的危险因素。术前 FIB 升高、术后红细胞计数和血红蛋白降低的患者应警惕术后肺栓塞的风险。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Newell - Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2006, 367:1605-1617.
- [2] Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially - insured patients < 65 years old in the United States[J]. Pituitary, 2015, 18:283-289.
- [3] Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61:768-777.
- [4] Wagner J, Langlois F, Lim DST, McCartney S, Fleseriu M. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's syndrome: a systematic meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 9:805.
- [5] Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter

- SC, Hermus AR, van den Berg G, Pereira AM, de Herder WW, Wagenmakers MA, Kerstens MN, Zelissen PM, Fliers E, Schaper N, Drent ML, Dekkers OM, Gerdes VE. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:3525-3532.
- [6] Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5593-5602.
- [7] Suarez MG, Stack M, Hinojosa - Amaya JM, Mitchell MD, Varlamov EV, Yedinak CG, Cetas JS, Sheppard B, Fleseriu M. Hypercoagulability in Cushing syndrome, prevalence of thrombotic events: a large, single-center, retrospective study [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4:lvz033.
- [8] China pituitary adenoma specialist council. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of Cushing's disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96:835-840. [中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96:835-840.]
- [9] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Lambert M, Lorusso R, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54:1901647.
- [10] Liu ZH, Lu L, Chen S, Pan H, Zhu HJ, Gong FY, Yang HB, Wang LJ, Deng K. Blood coagulation function change and influence factors in Cushing's syndrome and obesity [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96:850-853. [刘之慧, 卢琳, 陈适, 潘慧, 朱惠娟, 龚凤英, 阳洪波, 王林杰, 邓侃. 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, 96:850-853.]
- [11] Fatti LM, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Cavagnini F, Mannucci PM. Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23:145-150.
- [12] van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78:481-488.
- [13] Sun BW, Feng M, Zhang JL, Kang J. Advances in clinical diagnosis of Cushing's disease [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:162-165. [孙博文, 冯铭, 张家亮, 康军. 库欣病临床诊断研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:162-165.]
- [14] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:2807-2831.
- [15] Jiménez D, Escobar C, Martí D, Díaz G, César J, García-Avello A, Sueiro A, Yusen RD. Association of anaemia and mortality in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102:153-158.
- [16] Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:7-13.
- [17] Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afialo M, Hirsch A, Spencer FA, Sharma S, D'Aragon F, Deshaies JF, Le Gal G, Lazo-Langner A, Wu C, Rudd-Scott L, Bates SM, Julian JA; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with d-Dimer adjusted to clinical probability [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2125-2134.
- [18] Olié V, Zhu T, Martínez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2012, 130:16-20.
- [19] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162:1182-1189.

(收稿日期: 2021-03-23)

(本文编辑: 袁云)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。