

肢端肥大症患者高凝状态的研究进展

马丽媛, 郭晓鹏, 幸兵*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 神经外科, 北京 100730)

摘要:肢端肥大症患者因血中过量生长激素刺激可导致心血管、内分泌及代谢、骨骼及呼吸等全身多系统的合并症。除此之外,近年来大量证据表明肢端肥大症患者可合并凝血功能的改变,主要体现在凝血、抗凝、纤维蛋白溶解系统及血小板功能等多个方面,且呈现为高凝倾向。患者凝血功能检查可表现为明显升高的纤维蛋白原水平,明显降低蛋白C、蛋白S水平及增强的血小板功能;患者经过手术或药物治疗后,凝血功能指标可部分改善。

关键词:肢端肥大症;高凝状态;纤维蛋白原;蛋白C;血小板

中图分类号:R584.1 文献标志码:A

Research progress on hypercoagulable state in patients with acromegaly

MA Li-yuan, GUO Xiao-peng, XING Bing*

(Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Acromegaly is associated with systemic complications due to excess serum growth hormone, including cardiovascular diseases, endocrine and metabolic diseases, bone diseases and respiratory diseases. In addition, abnormalities of haemostatic function in patients with acromegaly have been described by several studies recently, including the alterations in coagulation, anticoagulation, fibrinolytic system and platelet function, presenting a potential of hyper-coagulation. Significantly elevated fibrinogen levels, reduced levels of protein C and protein S, and enhanced platelet activity were observed in patients with acromegaly. Some of these abnormalities are reversible after treatment like surgery or medication.

Key words: acromegaly; hypercoagulable state; fibrinogen; protein C; platelet

肢端肥大症(acromegaly)是血中生长激素(growth hormone, GH)过量引起的慢性系统性疾病,95%以上由分泌GH的垂体腺瘤引起^[1]。过度分泌的GH在肝脏转化为胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors 1, IGF-1),导致患者手足肥大、面容改变等外在表现;同时,患者由于组织细胞增生肥大而出现相应的心血管、内分泌及代谢、骨骼及呼吸等多种系统合并症^[2]。近年来的研究表明,

肢端肥大症患者同时合并凝血功能改变,呈现出高凝状态的倾向,其动脉血栓形成、静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)发生风险显著高于正常人群^[2-4]。继1912年首次有报道猜测肢端肥大症与VTE风险相关后,陆续有病例报告支持该猜想^[4]。一项纳入了405例肢端肥大症患者的队列研究发现VTE总体发生风险升高($HR = 2.3$, $95\% CI = 1.1 \sim 5.0$)^[3]。有多个研究报道肢端肥大症患者血浆纤维

收稿日期:2019-09-26 修回日期:2019-12-30

基金项目:北京协和医学院研究生创新基金(2017-1002-2-18)

*通信作者(corresponding author):xingbingemail@aliyun.com

蛋白原水平明显升高^[5-11],而在手术或药物治疗病情缓解后显著降低^[5-6,8]。此外,还有少数评估肢端肥大症患者抗凝血酶、蛋白 C 和 S 活性、纤维蛋白溶解(简称纤溶)系统及血小板功能等方面的研究^[5-7,9-10,12-13]。机体的凝血平衡是由血液中的血小板及凝血、抗凝、纤溶几个系统之间复杂的相互作用来维持的。血管损伤后,血小板和凝血因子被激活,最终形成纤维蛋白网络,同时纤溶系统被激活,与抗凝物质一起限制血凝块的过度形成,避免血管阻塞。本文从凝血相关因子异常、纤溶系统异常及血小板功能的改变及相关机制这 3 个方面对肢端肥大症患者的高凝状态进行简要综述。

1 肢端肥大症患者凝血相关因子异常

1.1 凝血因子水平的改变

凝血止血过程的重要环节之一。传统观点将凝血过程分为外源性及内源性途径。前者通常为血管壁损伤使得胶原暴露,引起血小板的黏附和聚集,暴露的组织因子(tissue factor, TF)与凝血因子 VIIa 形成复合物,从而激活因子 X。内源性途径通过因子 XII、XI、IX 的逐步激活,在因子 VIIIa 的参与下激活因子 X。激活的因子 X 通过形成 Xa-V 复合物来催化凝血酶原转化为凝血酶,从而进一步催化纤维蛋白原转化成纤维蛋白^[14]。

众多研究均表明肢端肥大症患者的纤维蛋白原水平显著升高^[5-11]。一项纳入 39 例活动性肢端肥大症患者的研究表明,与健康对照组相比,患者组纤维蛋白原水平显著升高,且与 IGF-1 水平呈正相关^[10]。有研究除发现相似的结果外,还发现在手术或生长抑素类似物药物(somatostatin analogues, SSA)治疗后,肢端肥大症患者的纤维蛋白原水平可显著降低^[5-6,8]。还有研究将病情活动和病情控制的肢端肥大症患者与无功能垂体腺瘤患者作比较,发现前两者纤维蛋白原水平均显著增高^[11]。一些前瞻性研究也都表明,纤维蛋白原水平与心血管疾病发病率之间存在直接的、独立的统计学显著关联^[14]。高水平的纤维蛋白原可增加心脑血管疾病风险,尤其会增加卒中的风险^[7]。心脑血管疾病是导致肢端肥大症患者死亡的最主要原因^[15]。纤维蛋白原水平的升高可能导致肢端肥大症患者凝血和血栓形成的倾向增加,这或许是患者心脑血管疾病

发病率高的机制之一^[16]。

此外,关于其他凝血因子的研究较少,且未发现因子 II、V、VII、VIII、IX 和 X 的活性或 vWF(von Willebrand Factor)水平有显著差异^[7,11]。

1.2 凝血抑制因子的改变

多种凝血抑制因子,如组织因子通路抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、蛋白 C 和 S、抗凝血酶 III(antithrombin-III, AT-III)和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM),可以抑制凝血瀑布的不同位点,减少纤维蛋白的生成,维持凝血平衡。

1.2.1 抗凝血酶 III 的改变:迄今,有 5 项研究评估了肢端肥大症患者的 AT-III 水平,结果不甚一致。虽然有研究报道肢端肥大症患者和健康对照组之间具有相似的 AT-III 水平^[9,12],但也有人发现 AT-III 水平在活动性肢端肥大症患者中显著增加^[7,10-11],且病情活动的患者比病情控制的患者 AT-III 水平更高^[11]。AT-III 是天然抗凝血物,也是人体最重要的抗凝血分子。其可抑制凝血酶及活化的因子 VIIa 和 IXa、Xa、XIa 和 XIIa。AT-III 缺乏会导致静脉和动脉血栓形成的风险增加。肢端肥大症患者 AT-III 水平的增加被认为是对高凝状态的保护机制和/或代偿性反应^[7]。此外,不同研究对 AT-III 和 GH、IGF-1 之间相关性的研究结果也存在争议,有一项研究发现 AT-III 水平与 GH 和 IGF-1 水平之间均存在显著正相关^[9],而其他研究未提供该证据支持^[12]。

1.2.2 蛋白 C、蛋白 S 和 TM 的改变:肢端肥大症患者蛋白 C 和蛋白 S 活性水平较低。一项近期的研究表明,肢端肥大症患者中蛋白 C 和蛋白 S 水平显著降低,且血清 GH 与蛋白 C 和蛋白 S 水平呈负相关,IGF-1 水平与蛋白 C 和蛋白 S 也分别呈负相关^[10]。但也有研究在肢端肥大症患者中只发现了蛋白 S 的降低,未发现蛋白 C 的降低^[7,9]。活化蛋白 C(activated protein C, APC)会抑制因子 VIIIa 和 Va,从而下调凝血系统活性。蛋白 S 可作为辅因子增强 APC 的抗凝血活性。蛋白 C 与蛋白 S 缺乏不仅增加静脉血栓形成的风险,还可能增加动脉血栓形成的风险,如低水平蛋白 C 与缺血性卒中发生可能具有相关性^[17]。因此,肢端肥大症患者蛋白 C 和蛋白 S 活性水平的降低可能提示血栓形成和凝血倾向的增加^[7]。

目前的相关研究未发现 TM 在肢端肥大症患者

中的改变^[5]。TM 作为凝血抑制因子既可以结合凝血酶从而调控其底物特异性, 又是 AT-III 抑制凝血酶的辅因子, 还是蛋白 C 活化的辅因子。关于肢端肥大症中该因子的研究稀少, 还需更多研究来补充。

1.2.3 TFPI 的改变: 研究发现活动性肢端肥大症患者的 TFPI 水平显著降低, 且血清 GH 水平与 TFPI 呈负相关^[7]。血浆 TFPI 浓度降低是深静脉血栓形成和冠心病发生的危险因素^[18-19]。TFPI 由内皮细胞分泌并储存于血小板, 通过与 TF/因子 VIIa 结合, 与因子 Xa 形成非活性的复合物, 从而抑制外源性途径凝血过程。因此 GH 对肢端肥大症患者外源性凝血途径可能有一定的影响。

2 肢端肥大症患者纤溶系统异常

凝血过程合成的纤维蛋白由纤溶系统来降解。组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, t-PA) 和尿激酶样纤溶酶原激活剂 (urokinase-like plasminogen activator) 将纤溶酶原转化为纤溶酶, 从而介导纤维蛋白的降解。人体内还存在多种抑制纤溶活性的因子, 如可抑制 t-PA 的纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1); 可与纤维蛋白网络结合抑制纤溶酶作用的 α 2-抗纤溶酶; 以及凝血酶激活的纤溶抑制物 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), 它被激活后可通过裂解部分溶解的纤维蛋白羧基端赖氨酸来减少纤溶酶原的整合和活化, 延迟血凝块溶解, 从而抑制纤溶。

目前的研究仅发现肢端肥大症患者纤溶系统存在异常, 但具体呈现高纤溶状态或低纤溶状态仍存在争议。肢端肥大症患者 PAI-1 和 t-PA 水平变化较为复杂。一项 23 例的小样本研究观察到, 30% 的肢端肥大症患者 PAI-1 活性增强, 66% 血液 t-PA 浓度增加^[13]。有研究也发现肢端肥大症患者 PAI-1 和 t-PA 水平显著升高, 推测增加的 PAI-1 水平或许可通过降低患者的纤溶活性使血栓栓塞风险增加^[7]。t-PA 的增加可能是 PAI-1 分泌增加的代偿结果^[13]。但也有数项研究结果与之矛盾, 他们未能发现 PAI-1 水平的差异^[5,8,11-12], 其中一项只发现了 t-PA 水平的增加^[5], 该研究还发现肢端肥大症患者在 SSA 治疗后, PAI-1 水平相较于治疗前可显著降低, t-PA 也有一定程度的降低^[5]。与之相矛盾的

是, 有研究发现 GH 和 IGF-1 与 PAI-1 水平和 t-PA 水平分别存在负相关^[7,13]。PAI-1 水平的升高与心血管事件的发生、动脉粥样硬化血栓形成及 VTE 风险的增加具有相关性^[7,18,20]。关于 PAI-1 方面的研究较少且结果相互矛盾, 还需要更多的研究去进一步探究 PAI-1 是否可能通过降低纤溶活性来增加肢端肥大症患者血栓栓塞事件的风险。

据查文献, 关于肢端肥大症患者血浆 TAFI 抗原水平方面的研究仅有两项, 一项未发现其显著改变^[7], 而另一项最新的研究观察到与健康人相比, 已经病情缓解的肢端肥大症患者血浆 TAFI 抗原水平显著增高^[21]。血浆高水平 TAFI 浓度与缺血性卒中、心绞痛、心肌梗死和静脉血栓形成风险增加相关^[18,22]。血浆 TAFI 水平可能还与疾病发生风险之间存在剂量反应关系, 有研究显示虽然 TAFI 水平与卒中发生明确相关, 但随着 TAFI 水平的增加, 缺血性卒中的相对风险先升高后降低^[22]。因此还需要多时间点观测肢端肥大症患者 TAFI 水平的研究来进一步探究。

3 肢端肥大症患者血小板功能改变

除凝血和纤溶异常外, 肢端肥大症患者凝血倾向增加还与血小板活性增强有关。数项研究表明肢端肥大症患者的血小板平均体积 (mean platelet volume, MPV) 水平相较于健康对照组更高^[6,23-24]。MPV 是血小板活化的指标之一。一项用 PFA-100 (血小板功能分析仪) 评估血小板功能的研究还观察到在肢端肥大症患者中胶原蛋白/ADP (collagen/ADP-closure) 和胶原蛋白-肾上腺素-闭合时间 (collagen-epinephrine-closure times) 显著减低, 表明血小板功能亢进。且血清 IGF-1 水平与这两项指标呈负相关^[10]。血小板活性增加与急性冠状动脉综合征和心肌梗死的发生具有相关性^[10], 提示除了凝血途径中起作用的蛋白质或辅因子的变化外, 血小板活化过度也可能导致肢端肥大患者的高凝状态。

关于治疗对肢端肥大症患者血小板活性的影响的相关研究结果不甚一致。有研究表明手术和 SSA 治疗后患者 MPV 值可显著降低, 但一项研究则报道, MPV 水平在仅通过手术治疗的患者中并没有明显改变, 但在手术联合长效 SSA 治疗的患者中则显著增加^[24]。还有研究报道, 在仅通过手术治疗达

到病情缓解的患者中,MPV 水平和血小板活性会显著下降,但术后联合长效 SSA 治疗达到病情缓解的患者中,高凝风险的增加却并没有得到改善^[6]。提示 SSA 虽然可以控制肢端肥大症患者病情,但动脉粥样硬化的风险仍然需要警惕。

4 总结与展望

肢端肥大症患者存在凝血功能异常,主要表现

为高凝倾向。凝血指标方面表现为纤维蛋白原水平较高,蛋白 C 和 S 活性水平较低,TFPI 水平降低,血小板功能增强。患者 AT-III、PAI-1 和 t-PA 水平的改变尚具争议。在治疗后,肢端肥大症患者的部分凝血指标及功能可获得改善。患者 GH 和 IGF-1 水平与这些凝血指标之间均存在一定的相关性,但具体机制尚不清楚,未来还需要更多的和更大样本的病例对照和干预性研究来进一步探究。

参考文献:

- [1] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, *et al.* Acromegaly: clinical features at diagnosis[J]. *Pituitary*, 2017,20: 22-32.
- [2] Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, *et al.* Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40: 268-332.
- [3] Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, *et al.* Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016,175: 181-190.
- [4] Elarabi AM, Mosleh E, Alamlah LI, *et al.* Massive pulmonary embolism as the initial presentation of acromegaly: is acromegaly a hypercoagulable condition? [J]. *Am J Case Rep*, 2018,19: 1541-1545.
- [5] Delaroudis SP, Efsthadiadou ZA, Koukoulis GN, *et al.* Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008,69: 279-284.
- [6] Demirpence M, Yasar HY, Colak A, *et al.* Mean platelet volume and platelet function analysis in acromegalic patients before and after treatment [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2016,12: 401-406.
- [7] Erem C, Nuhoglu I, Kocak M, *et al.* Blood coagulation and fibrinolysis in patients with acromegaly: increased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and an inverse correlation between growth hormone and TFPI[J]. *Endocrine*, 2008,33: 270-276.
- [8] Landin-Wilhelmsen K, Lundberg PA, Lappas G, *et al.* Insulin-like growth factor I levels in healthy adults [J]. *Horm Res*, 2004,62 Suppl 1: 8-16.
- [9] Vilar L, Valenzuela A, Ribeiro-Oliveira A, *et al.* Multiple facets in the control of acromegaly [J]. *Pituitary*, 2014, 17 Suppl 1: S11-17.
- [10] Colak A, Yilmaz H, Temel Y, *et al.* Coagulation parameters and platelet function analysis in patients with acromegaly [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016,39: 97-101.
- [11] Amado A, Araujo F, Carvalho D. Cardiovascular risk factors in acromegaly: what's the impact of disease control? [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018,126: 505-512.
- [12] Sartorio A, Cattaneo M, Bucciarelli P, *et al.* Alterations of haemostatic and fibrinolytic markers in adult patients with growth hormone deficiency and with acromegaly [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000,108: 486-492.
- [13] Wildbrett J, Hanefeld M, Fucker K, *et al.* Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1997, 105: 331-335.
- [14] Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: implications for new therapeutic strategies [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018,2: 188-198.
- [15] Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, *et al.* Acromegaly and Heart Failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15: 399-408.
- [16] Mizera L, Elbaum M, Daroszewski J, *et al.* Cardiovascular complications of acromegaly [J]. *Acta Endocrinologica-Bucharest*, 2018,14: 365-374.
- [17] Alakbarzade V, Taylor A, Scully M, *et al.* Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018,3: 231-236.
- [18] Undas A, Natarska J. Improving fibrinolysis in venous thromboembolism: impact of fibrin structure [J]. *Expert*

- Rev Hematol, 2019,12: 597-607.
- [19] Cwikiel J, Seljeflot I, Berge E, *et al.* Pro-coagulant activity during exercise testing in patients with coronary artery disease[J]. Thromb J, 2017,15: 3.
- [20] Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, *et al.* Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [J]. Thromb J, 2018,16: 12.
- [21] Erdogan M, Ozbek M, Akbal E, *et al.* Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in acromegaly patients in remission [J]. Turk J Med Sci, 2019,49: 1381-1385.
- [22] Dai H, Shi J, He Q, *et al.* Dose-response relationship between thrombin-activatable fibrinolysis Inhibitor (TAFI) and stroke: a Chinese case-control study [J]. Med Sci Monit, 2017,23: 4376-4381.
- [23] Arpaci D, Kuzu F, Unal M, *et al.* Assessment of mean platelet volume and its effect on disease control in patients with acromegaly[J]. Clin Lab, 2016,62: 2167-2171.
- [24] Ucler R, Aslan M, Atmaca M, *et al.* The effect of disease control on mean platelet volume and red blood cell distribution in patients with acromegaly [J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8: 6060-6066.

新闻点击

孕妇化妆品中的化学物质会影响孩子体质量

当孕妇使用含有对羟基苯甲酸酯的化妆品时,其子女超重的可能性更大。

对羟基苯甲酸酯是长期以来在化妆品和身体护理产品中用作防腐剂的化学物质。大量研究表明,对羟基苯甲酸酯模拟体内的雌激素,并可能破坏激素的正常功能。在这项新研究中,研究人员在每天使用含有对羟基苯甲酸酯的“免洗型”产品的孕妇的尿液中发现了可检测到的对羟基苯甲酸酯,它们来自化妆品、润肤露或保湿霜。

研究发现,尿液中对羟基苯甲酸酯的含量越高,女孩到8岁时超重的可能性就越大,女孩似乎比男孩受更大影响。

研究人员对小鼠进行的实验也获得了更直接的证据:他们将怀孕的小鼠暴露于对羟基苯甲酸丁酯中,结果,与那些母亲没有暴露于对羟基苯甲酸丁酯的小鼠相比,这些小鼠的雌性后代获得了更多的体质脂肪。该实验还提供了有关其原因的一些线索:暴露于对羟基苯甲酸酯的小鼠所生的雌性幼犬往往吃得更多。由此还显示了一种称为 *POMC* 的基因中活性改变的证据,该基因有助于调节食欲。

该研究发表在《自然通讯》杂志。

全身麻醉会增加产后抑郁风险

在剖宫产时接受全身麻醉的女性患严重产后抑郁症的风险更高,需要住院治疗,以免自我伤害和产生自杀念头。

哥伦比亚大学的研究人员分析了纽约州立医院通过剖宫产分娩的妇女超过428 000例出院记录,其中8%的人进行了全身麻醉。总共有1 158例妇女(占3%)因严重的产后抑郁而住院。其中,有60%在初次出院后约164 d被诊断出再次入院。与局部麻醉相比,全身麻醉使产后抑郁的概率增加了54%,自杀念头或自我伤害的风险增加了91%。该研究仅发现了观察结果,而不是因果关系。研究的第一作者 Jean Guglielminotti 博士说:“剖宫产全身麻醉可能会增加产后抑郁的风险,因为它会延迟母亲与婴儿皮肤之间的相互作用和母乳喂养的开始,并常常导致更剧烈和持续的产后疼痛。”

该研究在线发表在《麻醉和镇痛》杂志。

刘晓荻 译

薛惠文 编