

肢端肥大症与高血压

王书畅¹, 朱惠娟^{2*}, 潘慧^{2,3*}

(1. 河北医科大学第三医院 内分泌一科, 河北 石家庄 050051; 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院
2. 内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室; 3. 医务处, 北京 100730)

摘要:肢端肥大症通常由分泌生长激素(GH)的垂体腺瘤引起,该疾病易并发或合并出现高血压,而高血压会加重患者的病情、增加疾病负担。本文旨在对肢端肥大症合并高血压的患病率、临床特点、病理生理学机制、诊断与治疗、肢端肥大症的疾病控制对其高血压的影响进行综述,以期加深对肢端肥大症合并高血压的认识、且对疾病防治提供依据。

关键词:肢端肥大症; 高血压; 生长激素; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号:R58 文献标志码:A

Acromegaly and hypertension

WANG Shu-chang¹, ZHU Hui-juan^{2*}, PAN Hui^{2,3*}

(1. Department of Endocrinology, the 3rd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051;
2. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology; 3. Medical Department,
Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Acromegaly is usually caused by pituitary adenomas that secrete growth hormone (GH). The disease is prone to be complicated with hypertension and thus aggravates the state of the illness and increase the disease burden. This paper summarized the prevalence, clinical characteristics, pathophysiological mechanism, diagnosis and treatment of hypertension in patients with acromegaly and potential influence of the disease control on acromegaly on hypertension, in order to deepen the understanding of the disease and provide evidence for good prevention and control of hypertension in patients with acromegaly.

Key words: acromegaly, hypertension, growth hormone, insulin-like growth factor-1(IGF-1)

肢端肥大症(acromegaly)是一种罕见的慢性疾病,是由体内生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)过剩所致,通常是由分泌GH的垂体腺瘤所引起。该疾病会导致多种并发症,如高血压、糖脂代谢紊乱等,并与多种合并症相关,主要影响心血管系统(cardiovascular system, CV)。CV疾病是导

致肢端肥大症患者死亡率过高的主要原因^[1],不仅给肢端肥大症患者造成严重的疾病负担,而且会显著增加患者住院频率和医疗费用。而动脉性高血压则是肢端肥大症最常见的CV并发症之一。因此,了解肢端肥大症患者高血压发生的临床特点、病理生理学机制、诊疗规律等有重要临床意义。

1 肢端肥大症患者的高血压患病率

肢端肥大症患者的高血压患病率为 11% ~ 54.7%, 平均为 33.6%^[2]。高血压患病率的变异可归因于不同招募时期采用了不同的诊断标准, 以及受招募人群面临的风险因素不同(遗传和种族差异、人群中肥胖症的患病率不同、不健康的生活方式, 如吸烟和过量摄入钠盐或酒精等)。但上述研究的缺陷在于: 均是回顾性研究, 且仅以办公室测量血压(blood pressure, BP)的方法诊断高血压, 与以动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)诊断高血压的方法相比, 上述研究可能高估了肢端肥大症患者的高血压患病率。

以办公室血压测量作为诊断手段, 肢端肥大症患者高血压的患病率为 42.5%, 而以 ABPM 作为诊断手段时, 肢端肥大症患者的高血压患病率为 17.5%^[3]。近来再次证实^[4], 以 ABPM 记录的肢端肥大症患者高血压的患病率为 23%, 低于以办公室血压测量诊断的高血压患病率(32%), 且 ABPM 记录的血压水平与 GH 和 IGF-1 浓度相关。总之, 办公室单次血压测量可能比 ABPM 高估了高血压的患病比例。

2 肢端肥大症患者高血压的临床特点

通常肢端肥大症性高血压为血压轻度升高, 使用常规降压药较容易控制^[5]。与非肢端肥大症的高血压患者相比, 肢端肥大症高血压患者的独特高血压模式为舒张压升高和收缩压降低^[6]。与原发性高血压患者相比, 从 ABPM 记录的结果来看, 肢端肥大症高血压患者中非勺型高血压的患病率更高(近 50%)^[7]。非勺型高血压在其他类型的继发性高血压中也可以见到, 并与 CV 发病率和病死率增加相关。

3 肢端肥大症患者高血压的发病机制

到目前为止, 肢端肥大症患者发生高血压的潜在机制仍未完全阐明, 但普遍认为其发生是多因素作用的结果, 是长期过高水平的 GH/IGF-1 直接或间接作用于身体不同器官、系统所产生的综合效应, 包括导致血容量增加、水钠潴留、刺激血管平滑肌细胞增殖、内皮细胞功能障碍、对血管紧张素的血管反

应性增加、心输出量增加、外周血管阻力增加、睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的发生和进展等^[2]。也有观点认为, 高血压是交感神经紧张和血管生长因子增加的潜在作用结果^[8]。此外, 肢端肥大症患者的其他并发症, 如心肌肥厚和/或睡眠呼吸暂停, 可能会加重高血压。

肢端肥大症患者发生高血压与肢端肥大症的疾病控制(GH/IGF-1 是否达标)、患者年龄、病程、高血压病家族史等有何相关性呢?

关于高血压的发生与肢端肥大症患者 GH/IGF-1 水平的相关性, 现有的研究结果并不一致。治疗前较高水平的 IGF-1 是肢端肥大症患者发生高血压的重要预测因子^[9], 但数据显示^[10], 肢端肥大症患者的高血压的发生与 IGF-1 水平相关性差, 而在非肢端肥大症高血压患者中, IGF-1 与血压水平成负相关, 这可能与 IGF-1 的血管舒张作用以及 IGF-1 对普通高血压患者心血管系统有保护作用、对舒张压下降有益有关。但此种保护作用有赖于 IGF-1 在正常范围内, 对存在高水平 IGF-1 的肢端肥大症患者是不适用的。最近有研究对此进行分析, 发现当 IGF-1 浓度高于正常范围上限时, BP 水平与 IGF-1 浓度呈正相关, 而当 IGF-1 浓度处于正常范围时, 两者呈反比关系^[11]。但该分析纳入的研究中, 大多数研究是在非肢端肥大症患者中进行的。总之, IGF-1 在普通高血压患者和肢端肥大症患者中对血压的影响以及其相关机制还需要进一步研究。

病程、年龄、体重指数等变量也可能是肢端肥大症患者发生高血压的重要决定因素^[12], 而高血压病家族史或性别因素与肢端肥大症患者是否患高血压的关系是有争议的^[13]。

4 肢端肥大症患者高血压的诊断与治疗

《肢端肥大症并发症的诊治共识》^[5]建议: 对于肢端肥大症患者, 无论采用何种治疗方案, 均应重视高血压的早期诊断和积极治疗。该共识推荐在基线(确诊后、治疗前)、术前以及每年对新诊断的肢端肥大症患者进行血压测量, 推荐可用于肢端肥大症患者高血压的诊断试验有: 诊所手动测血压、居家重复测血压、24 h 动态血压监测、诊所自动血压计测血压。在患者长期随访过程中, 必须由临床医师重新评估其血压水平(频率为每 6 个月 1 次, 或者当肢

端肥大症患者治疗方案改变时也应重新评估血压水平)。以办公室测量血压的方法来诊断高血压可能高估了肢端肥大症患者的高血压发生率^[4],但每日自我监测血压或采用 AMBP 评价血压能够使这种风险降至最小。

治疗方面,推荐肢端肥大症患者使用的降压药主要是血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonists, ARBs)、噻嗪类利尿剂、钙通道拮抗剂,这与普通高血压患者用药没有显著不同^[5],而且上述推荐药物中没有优势药物,尽管阿米洛利可能是其中一个吸引人的选择^[14]。此外,最近的一项研究指出(包括少数肢端肥大症患者),与其他降压药相比,ACEI 或 ARBs 治疗后,肢端肥大症高血压患者的心脏指数(采用心脏核磁测量)有所改善^[15]。鉴于 OSAS 会加重高血压,有效改善睡眠呼吸暂停是改善肢端肥大症患者血压控制的必要条件。

5 肢端肥大症患者的病情控制对其高血压的影响

关于肢端肥大症患者的病情控制(GH/IGF-1 生化达标)对其高血压的影响,不同研究展示了不同的结果。有研究显示,未达到生化控制的肢端肥大症患者的高血压患病率高于生化指标得到控制的患者^[16],而有些研究则重新评估了肢端肥大症患者生化指标的控制与高血压的相关性:肢端肥大症的治疗不影响血压或主要心血管不良事件^[13];糖尿病而非高血压的患病率与肢端肥大症的生化控制,特别是 IGF-1 的控制有关;肢端肥大症的治疗应强调整体化原则(包括疾病的早期诊断以及各种并发症的专项治理),而不仅仅是将目标锁定在 GH、IGF-1 的控制上^[17]。但上述研究未提及生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA)治疗使 GH/IGF-1 达到生化控制时对患者高血压产生的影响。

尽管上述研究结果存在争议,但目前认为,控制高水平的 GH/IGF-1 可以阻止肢端肥大症患者心血管疾病的进展以及心脏形态和功能异常^[17]。同时,肢端肥大症患者所伴随的心血管危险因素,如高血压、血脂异常、糖尿病和 OSAS,也可以得到

改善^[8]。而肢端肥大症患者的疾病控制是决定患者预后的最重要的因素之一^[13],始终与心血管死亡率降低相关。

但肢端肥大症的疾病控制与逆转心血管并发症之间的关系不能一概而论。例如,尽管充分控制了 GH/IGF-1 水平,但一些心脏的改变是不可逆的;而即使 GH/IGF-1 水平仍然升高,心肌病等在治疗肢端肥大症后可能会显著改善。究其原因,可能与不同研究为降低心血管并发症而制定的生化控制目标不一致有关(有时设定的目标不仅仅是使生化指标正常化)^[18-19];也可能与患者的临床特点及诊断方法的异质性、研究方法的差异有关:比如,使用超声心动图和使用心脏核磁对左心室肥厚的评估效果可能不一致^[18]。

此外,尽管严格的生化控制对于肢端肥大症患者病情控制及预防心血管并发症是必要的,但是患者年龄、是否吸烟、超重/肥胖是更重要的影响预后的因素,也是不应该忽视的^[13]。

总之,在任何情况下,都应密切监测新发的或进展中的高血压等心血管并发症的病情是否实现了最佳控制^[20]。

6 药物治疗、放射治疗对肢端肥大症患者高血压及其他心血管并发症结局的影响

SSA 可以显著改善心血管疾病的控制^[21],例如,能降低血压、提高心率和心脏功能、降低左心室重量、改善心脏收缩和舒张功能和活动耐量,提高舒张期心脏灌注,也可以减少心律失常的发生。当 SSA 使用时间超过 6 个月时,上述作用似乎更显著,特别是在 GH/IGF-1 过量得到控制的患者中。如果 SSA 对心血管并发症或合并症的疗效取决于它们对控制肢端肥大症疾病本身的益处,那么及早诊治肢端肥大症将可能阻止潜在的形态和心脏功能的异常改变,甚至可能逆转其心脏病变。

培维索孟(Pegvisomant)也可能同样改善心血管并发症或合并症,因为它可以有效控制过高的 IGF-1^[22]。培维索孟可改善肢端肥大症患者的左心室质量、心脏收缩和舒张功能及血压,降低传导障碍的发生率等^[23]。

SSA 和培维索孟的联合治疗也被证明能改善心血管并发症或合并症的治疗结局,二者联合能显著

改善心脏结构和功能、心肌肥厚和心室舒张功能障碍(例如,射血分数、舒张早期到晚期心室充盈速度和等容舒张时间)^[19]。

关于多巴胺受体激动剂卡麦角林,还没有具体的研究评估其在肢端肥大症患者心血管并发症结局中的作用。尽管使用多巴胺受体激动剂可能会引起心脏瓣膜改变,但这种相关性在肢端肥大症患者中尚不清楚,因为在这些病例中该药使用剂量通常较低。

其于肢端肥大症患者的放射治疗,目前还没有足够的研究关注这种治疗方式对心血管并发症或合并症的影响。这可能是因为放疗通常具有延迟效应,而垂体激素缺乏所带来的风险并不利于可靠分析放疗对患者的心血管风险的影响进行评估^[24]。此外,垂体放疗可能与脑血管疾病的发生

有关^[25]。

总之,高血压是肢端肥大症最重要、最常见的并发症之一。其发病机制尚未完全阐明,可能是多种因素作用的结果。全面的、以患者为中心的、既注重肢端肥大症疾病本身的生化控制,又注重高血压的早期诊断和及时治疗,是建立最佳的疾病管理模式所必需的。

7 问题与展望

未来需要对肢端肥大症性高血压患者的生化控制对其血压的影响、以及患者血压控制对预后和心血管结局的影响进行前瞻性研究。鉴于肢端肥大症属罕见病,因此进行国内外多中心前瞻性研究,将有利于为该疾病的规范诊治提供更充分的理论依据和循证医学证据。

参考文献:

- [1] Ritvonen E, Loyttyneimi E, Jaatinen P, *et al.* Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23: 469-480.
- [2] Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and acromegaly [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48: 779-793.
- [3] Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea M L, *et al.* Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 48: 149-152.
- [4] Costenaro F, Martin A, Horn RF, *et al.* Role of ambulatory blood pressure monitoring in patients with acromegaly [J]. *J Hypertens*, 2016, 34: 1357-1363.
- [5] Melmed S, Casanueva FF, Klubanski A, *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications [J]. *Pituitary*, 2013, 16: 294-302.
- [6] Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, *et al.* Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features [J]. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22: 48-54.
- [7] Sardella C, Urbani C, Lombardi M, *et al.* The beneficial effect of acromegaly control on blood pressure values in normotensive patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81: 573-581.
- [8] Ramos-Levi AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management [J]. *Endocrine*, 2017, 55: 346-359.
- [9] Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, *et al.* Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167: 189-198.
- [10] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, *et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63: 470-476.
- [11] Schutte AE, Volpe M, Tocci G, *et al.* Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1 [J]. *Hypertension*, 2014, 63: 1070-1077.
- [12] Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep-disordered breathing in acromegaly [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103: 75-85.
- [13] Sardella C, Cappellani D, Urbani C, *et al.* Disease activity and lifestyle influence comorbidities and cardiovascular events in patients with acromegaly [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175: 443-453.
- [14] Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, *et al.* Body fluid

- expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 2127-2135.
- [15] Thomas J, Dattani A, Zemrak F, *et al.* Renin-angiotensin system blockade improves cardiac indices in acromegaly patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125: 365-367.
- [16] Carmichael JD, Broder MS, Cherepanov D, *et al.* Long-term treatment outcomes of acromegaly patients presenting biochemically-uncontrolled at a tertiary pituitary center [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17: 49.doi:10.1186/s12902-017-0199-x.
- [17] Gonzalez B, Vargas G, de Los MA, *et al.* Persistence of diabetes and hypertension after multimodal treatment of acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 2369-2375.
- [18] Ioachimescu AG. Impact of acromegaly treatment on cardiovascular complications [J]. *Endocrine*, 2017, 55: 659-661.
- [19] Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, *et al.* Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly[J]. *Endocrine*, 2017, 55: 872-884.
- [20] Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, *et al.* A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 1040-1050.
- [21] Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system; clinical implications[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69: 347-358.
- [22] Colao A, Bronstein MD, Freda P, *et al.* Pasireotide versus octreotide in acromegaly; a head-to-head superiority study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 791-799.
- [23] Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, *et al.* Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly; a retrospective single-center study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173: 693-702.
- [24] Kasuki L, Vieira NL, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons[J]. *Endocrine*, 2014, 46: 220-225.
- [25] Ntali G, Karavitaki N. Efficacy and complications of pituitary irradiation [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44: 117-126.