



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

慢性心力衰竭患者下丘脑-垂体-肾上腺轴节律变化与心功能的相关性分析

姚志峰, 唐敏娜, 胡嘉禄, 颜彦, 葛均波

引用本文:

姚志峰, 唐敏娜, 胡嘉禄, 等. 慢性心力衰竭患者下丘脑-垂体-肾上腺轴节律变化与心功能的相关性分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 55-59.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191905>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

经阴道超声检测激素替代周期子宫内膜血流参数对胚胎移植妊娠结局的评估价值

中国临床医学. 2020, 27(1): 79-82 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190372>

夜间低氧对慢性阻塞性肺疾病患者血清IL-6、IL-8的影响

Effects of nocturnal hypoxia on serum IL-6 and IL-8 in patients with chronic obstructive pulmonary disease

中国临床医学. 2019, 26(6): 905-908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191464>

2型糖尿病合并代谢综合征患者血清趋化素水平变化及其与白细胞介素6的相关性

Relationship between serum chemerin and interleukin-6 in patients with type 2 diabetes combined with metabolic syndrome

中国临床医学. 2018, 25(5): 748-752 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180370>

血小板相对变化度与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系

Relationship between the relative variability of blood platelet count and the severity and prognosis of sepsis

中国临床医学. 2017, 24(2): 286-289 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160978>

多发性硬化患者外周血S100A8/A9、TLR4和MMP-2表达水平的变化

Changes of serum S100A8/A9, TLR4, and MMP-2 levels in multiple sclerosis patients

中国临床医学. 2016, 23(6): 801-804 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160830>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191905

慢性心力衰竭患者下丘脑-垂体-肾上腺轴节律变化与心功能的相关性分析

姚志峰, 唐敏娜, 胡嘉禄, 颜彦*, 葛均波

复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨慢性心力衰竭(CHF)患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)水平及变化与心功能的关系。**方法:**连续入选 108 例 CHF 患者(非重症 CHF 组 49 例,重症 CHF 组 59 例),以及同期住院的非 CHF 患者 43 例。测定患者血浆总胆红素、白蛋白、肌酐、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平,计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。测定同 1 天 0:00、8:00 及 16:00 的血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇(cortisol, COR)水平,计算患者昼夜 COR 比值($R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$)及日间 COR 比值($R_{\text{COR8:00}/\text{COR16:00}}$)。比较 3 组间上述指标的差异。**结果:**与较非 CHF 组相比, CHF 组 0:00 血浆 ACTH 及 0:00、16:00 血浆 COR 水平显著升高, $R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$ 及 $R_{\text{COR8:00}/\text{COR16:00}}$ 均下降($P<0.05$)。重症 CHF 组 0:00、8:00 血浆 ACTH 以及 0:00、8:00、16:00 血浆 COR 水平均高于非重症 CHF 组及非 CHF 组($P<0.05$)。重症 CHF 组 $R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$ 低于非重症 CHF 组,非重症 CHF 组低于非 CHF 组($P<0.05$)。**结论:**CHF 患者 HPA 慢性持续性激活;COR 随心功能状态动态变化,可作为反映 CHF 病情的指标,并对病情评估及预后判断具有较高价值。

[关键词] 心力衰竭;下丘脑-垂体-肾上腺轴;皮质醇**[中图分类号]** R 541.6 **[文献标志码]** A

Correlation between hypothalamic-pituitary-adrenal axis rhythm changes and cardiac function in patients with chronic heart failure

YAO Zhi-feng, TANG Min-na, HU Jia-lu, YAN Yan*, GE Jun-bo

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) rhythm changes and cardiac function in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** Consecutive 108 CHF patients (49 in the non-severe CHF group, 59 in the severe CHF group) and 43 non-CHF patients hospitalized in the same period were selected. The plasma levels of total bilirubin, albumin, creatinine, and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured, and the glomerular filtration rate (GFR) was calculated. Plasma levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol (COR) were measured at three time points of 0:00, 8:00, and 16:00 on the same day. Then the day and night COR ratio ($R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$) and daytime COR ratio ($R_{\text{COR8:00}/\text{COR16:00}}$) were calculated. The differences of above indices among the three groups were compared. **Results:** Compared with non-CHF group, the plasma levels of ACTH at 0:00 and COR at 0:00 and 16:00 were significantly increased in CHF group, while $R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$ and $R_{\text{COR8:00}/\text{COR16:00}}$ were significantly lower ($P<0.05$). The COR level at 0:00, 8:00 and ACTH level at 0:00, 8:00, 16:00 in severe CHF group were all higher than those in non-severe CHF group and non-CHF group ($P<0.05$). $R_{\text{COR8:00}/\text{COR0:00}}$ decreased in turn in the non-CHF group, non-severe CHF group, and severe CHF group ($P<0.05$). **Conclusions:** HPA axis is chronically and persistently activated in CHF patients, and COR can be used as an indicator to reflect the severity of CHF, and plasma COR level may be of high value for disease assessment and prognosis judgment.

[Key Words] heart failure; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; cortisol**[收稿日期]** 2019-10-24**[接受日期]** 2019-12-03**[基金项目]** 国家自然科学基金(81670460, 81700441). Supported by National Natural Science Foundation of China(81670460, 81700441).**[作者简介]** 姚志峰, 博士, 主治医师. E-mail: zhifengyao@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: yan.yan@zs-hospital.sh.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的终末阶段。流行病学调查显示,我国成人心力衰竭患病率约为1.3%^[1],终末期患者年死亡率为20%~40%^[2]。

神经内分泌系统激活导致的心肌重构是心力衰竭发生和发展的关键因素。近年来下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能异常与心力衰竭的相关性引起了广泛关注。有研究发现,CHF患者循环皮质醇(cortisol, COR)水平升高,其与预后不良及运动耐量下降相关^[3-5],但部分顽固性充血性心力衰竭患者COR水平反而下降^[6]。对于部分重症心力衰竭患者以及利尿剂抵抗心力衰竭患者,予以适量糖皮质激素治疗能使患者获益^[7-11]。

目前,CHF尤其是重症CHF患者的HPA轴激活特点及其与其他神经内分泌系统间的相互影响仍不清楚。因此本研究探讨了不同阶段CHF患者血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)与COR水平及节律的变化特点,以期为进一步明确HPA轴在CHF发生发展中的作用机制及制定相应的临床干预措施提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续入选2018年3月至2019年2月在复旦大学附属中山医院内科住院诊治的CHF患者(CHF组)108例,及同期住院的无心力衰竭的心脏疾病患者(非CHF组)43例。CHF组患者按病情严重程度又分为非重症CHF组(49例)和重症CHF组(59例)。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 入选及排除标准 入选18周岁≤年龄≤80周岁的患者。CHF诊断标准:(1)有基础心脏疾病;(2)有典型的心力衰竭症状或体征;(3)左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%;(4)病程大于6个月。重症CHF诊断标准:美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级,需静脉使用血管活性药物或正性肌力药物。对照组(非CHF组):氨基末端利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) < 300 pg/mL; LVEF > 50%。

排除标准(具有以下任何1项):肾上腺皮质功能亢进或减退;急性冠脉综合征;严重感染(同时满足:有咳嗽、咳痰、腹泻、尿频、尿急、尿痛等感染症状,体温>38℃,白细胞计数>10×10⁹/L);半个月

内服用过糖皮质激素;恶性肿瘤;肺源性心脏疾病;慢性肾脏病需行肾脏替代治疗;自身免疫性疾病或甲状腺疾病;原发性抑郁症或焦虑症。

1.3 观察指标 所有患者入院后采集病史及一般临床资料,包括心率、血压、LVEF、心功能分级及药物治疗情况等。次日清晨空腹采肘正中静脉血,检测血浆总胆红素、白蛋白、肌酐、氨基末端利钠肽前体(NT-proBNP)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH),计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。入院后72 h内,于同1天的0:00、8:00、16:00用EDTA抗凝管采集静脉血6 mL,低温(4℃)下送检验科,用ACCESS全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼公司)测定患者血浆ACTH和COR水平,计算患者昼夜皮质醇比值($R_{COR8:00/COR0:00}$)及日间皮质醇比值($R_{COR8:00/COR16:00}$)。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续性变量组间两两比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)或秩和检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 CHF患者与非CHF患者相关资料的比较

2.1.1 基本资料 CHF组108例患者平均年龄(58.84 ± 14.15)岁,其中缺血性心肌病17例,扩张型心肌病77例,心脏瓣膜病8例,高血压性心脏病6例;纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ级患者32例,Ⅲ级患者46例,Ⅳ级患者30例。非CHF组43例患者平均年龄(60.77 ± 13.23)岁,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病29例,高血压14例。结果(表1)显示:与非CHF组患者相比,CHF组NT-proBNP、总胆红素、血肌酐、FT4、TSH升高($P < 0.05$),LVEF、血浆白蛋白、GFR均下降($P < 0.01$)。

2.1.2 HPA轴 结果(表2)表明:CHF组患者0:00 ACTH水平及0:00、16:00的COR水平高于非CHF组($P < 0.05$),8:00及16:00的ACTH水平和8:00的COR水平与非CHF组差异无统计学意义。CHF组患者 $R_{COR8:00/COR0:00}$ 及 $R_{COR8:00/COR16:00}$ 较非CHF组患者均下降($P < 0.05$),即CHF组患者昼夜及日间COR变化趋于平缓,节律紊乱。

表1 非CHF组及CHF组患者的临床特征

指 标	非 CHF 组(N=43)	CHF 组(N=108)
男性 n(%)	30(69.8)	86 (79.6)
年龄/岁	60.77±13.23	58.84±14.15
NT-proBNP ρ _B /(pg·mL ⁻¹)	101.34±118.46	4 322.46±5 125.67**
LVEF/%	66.19±3.41	33.31±9.15**
胆红素 c _B /(μmol·L ⁻¹)	9.86±3.76	24.94±18.20**
白蛋白 ρ _B /(g·L ⁻¹)	42.32±2.80	40.34±4.51**
肌酐 c _B /(μmol·L ⁻¹)	75.39±24.97	104.73±38.54**
GFR v/(mL·min ⁻¹)	87.34±20.16	69.24±23.79**
FT3 c _B /(pmol·L ⁻¹)	4.27±0.69	3.96±1.05
FT4 c _B /(pmol·L ⁻¹)	17.13±3.20	18.24±3.86*
TSH z _B /(μU·mL ⁻¹)	2.21±1.23	5.45±1.21**

NT-proBNP:氨基末端脑钠肽前体;LVEF:左室射血分数;GFR:肾小球滤过率;FT3:游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离甲状腺素;TSH:促甲状腺激素。*P<0.05,**P<0.01 与非 CHF 组比较(独立样本 t 检验)

表2 非 CHF 组及 CHF 组患者血浆 ACTH、COR 水平及 COR 节律变化

指 标	非 CHF 组(N=43)	CHF 组(N=108)
ACTH ρ _B /(pg·mL ⁻¹)		
0:00	8.6±5.18	13.58±10.15*
8:00	24.2±7.42	23.50±10.21
16:00	16.02±7.03	17.48±8.45
COR c _B /(nmol·L ⁻¹)		
0:00	85.08±60.06	111.34±69.10*
8:00	324.51±101.06	294.26±91.61
16:00	151.05±69.03	195.38±92.70*
R _{COR8:00/COR0:00}	5.13±3.21	3.45±3.62**
R _{COR8:00/COR16:00}	2.71±1.74	1.63±0.69**

ACTH:促肾上腺皮质激素;COR:皮质醇;R_{COR8:00/COR0:00}:昼夜皮质醇比值;R_{COR8:00/COR16:00}:日间皮质醇比值。*P<0.05,**P<0.01 与非 CHF 组比较(独立样本 t 检验)

2.2 不同程度 CHF 患者相关资料的比较

2.2.1 基本资料 结果(表3)表明:重症 CHF 组

59 例患者平均年龄(58.78±14.80)岁,非重症 CHF 组 49 例患者平均年龄(58.92±13.49)岁,非 CHF 组 43 例患者平均年龄(60.77±13.23)岁,3 组间差异无统计学意义。与非重症 CHF 组及非 CHF 组相比,重症 CHF 组 NT-ProBNP、总胆红素、血肌酐升高(P<0.05),LVEF、血浆白蛋白、GFR 下降(P<0.05)。

2.2.2 HPA 轴 重症 CHF 组患者 0:00、8:00 血浆 ACTH 水平以及 0:00、8:00、16:00 血浆 COR 水平均高于非重症 CHF 组及非 CHF 组(P<0.05);非重症 CHF 组 0:00 ACTH 及 16:00 COR 水平均高于非 CHF 组(P<0.05,图1)。重症 CHF 组患者的 R_{COR8:00/COR0:00} 低于非重症 CHF 组患者,非重症 CHF 组患者的 R_{COR8:00/COR0:00} 低于非 CHF 组患者(P<0.05);重症 CHF 组及非重症 CHF 组患者的 R_{COR8:00/COR16:00} 均低于非 CHF 组(P<0.05,表3)。

表3 非 CHF 组、非重症 CHF 组及重症 CHF 组患者的基本临床资料的比较

特 征	非 CHF 组(N=43)	非重症 CHF 组(N=49)	重症 CHF 组(N=59)
男性 n(%)	30(69.8)	39(75.5)	49(83.1)
年龄/岁	60.77±13.23	58.92±13.49	58.78±14.80
NT-proBNP ρ _B /(pg·mL ⁻¹)	101.34±118.46	2 584.92±2 445.50*	5 765.50±6 232.98*△
LVEF/%	66.19±3.417	35.1±8.69*	31.79±9.32*△
胆红素 c _B /(μmol·L ⁻¹)	9.86±3.76	19.74±12.73*	29.32±20.90*△
白蛋白 ρ _B /(g·L ⁻¹)	42.32±2.80	42.65±3.22	38.39±4.55*△
肌酐 c _B /(μmol·L ⁻¹)	75.39±24.97	91.40±24.10*	116.0±44.63*△
GFR v/(mL·min ⁻¹)	87.34±20.16	76.23±19.34*	63.58±25.64*△
FT3 c _B /(pmol·L ⁻¹)	4.27±0.69	4.40±0.84	3.56±1.06*△
FT4 c _B /(pmol·L ⁻¹)	17.13±3.20	18.03±3.97*	18.44±3.78*
TSH z _B /(μU·mL ⁻¹)	2.21±1.23	4.55±8.67*	6.24±11.43*
R _{COR8:00/COR0:00}	5.13±3.21	4.47±4.84*	2.58±1.73*△
R _{COR8:00/COR16:00}	2.71±1.74	1.49±0.51*	1.75±0.79*

NT-proBNP:氨基末端脑钠肽前体;LVEF:左室射血分数;GFR:肾小球滤过率;FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:血清游离甲状腺素;TFH:促甲状腺激素;R_{COR8:00/COR0:00}:昼夜皮质醇比值;R_{COR8:00/COR16:00}:日间皮质醇比值。*P<0.05 与非 CHF 组比较;△P<0.05 与非重症 CHF 组比较(单因素方差分析)

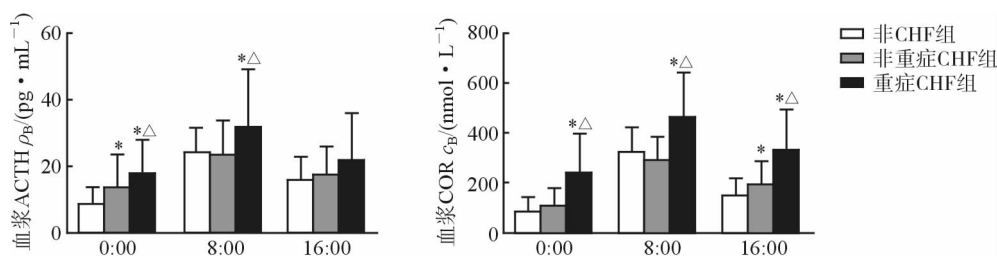


图1 非CHF组、非重症CHF组及重症CHF组患者HPA轴变化

* $P < 0.05$ 与非CHF组比较; $\Delta P < 0.05$ 与非重症CHF组比较

3 讨论

HPA轴是机体调控应激反应及多种器官功能的系统,由下丘脑室旁核、脑垂体和肾上腺皮质3部分组成^[12]。在机体遭受脓毒血症、出血等应激刺激时,HPA轴的激活有利于各系统作出适应性调节,如抑制过度的炎症反应、介导组织修复等来维持机体稳态^[13]。但慢性持续的高COR会造成机体损害及调节失衡,且与动脉粥样硬化及代谢综合征如高血压、高脂血症、胰岛素抵抗等心血管危险因素相关^[14-17]。多项研究已证实,高COR水平与心血管不良事件相关,如Vogelzangs等^[18]发现,无论患者是否存在心血管疾病,高COR水平均能较好地预测患者的心血管不良事件。

本研究结果显示,CHF患者HPA轴处于慢性持续性激活状态,以基础COR水平显著增加为特征,主要表现为凌晨及午后COR水平显著增高,即患者全天均保持较高的COR水平。同时,患者HPA轴节律出现紊乱,昼夜COR变化趋于平缓,部分患者甚至凌晨及午后COR水平高于清晨COR。另外,非重症CHF患者主要表现为基础COR水平增高,随着疾病的进展,重症患者基础COR水平及COR峰值进一步升高。因此,轻中度CHF主要表现为基础COR水平增高,COR峰值(8:00)无明显改变,而当CHF发展至中重度时,患者基础COR及COR峰值均明显增高,提示CHF患者的肾上腺皮质功能先处于代偿状态,随着病情加重,代偿功能亦出现失调,表现为节律紊乱。

高血浆COR水平的CHF患者心衰更严重,有较高的心血管事件风险,提示COR对CHF病情严重程度及预后判断有一定意义,联合NT-proBNP对CHF患者预后可能具有更好地预测价值,提示血浆中的COR可能不仅是一种应激激素,而且直接参与CHF的病理生理过程^[19]。血浆COR由肾上腺皮质束状带分泌,主要受垂体分泌的ACTH调

节。CHF患者肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS)激活,通过醛固酮作用于盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)^[20]。血浆COR结合MR的能力与醛固酮相当,而血浆COR浓度是醛固酮的100~1 000倍,因此在CHF患者中,COR可能作为激动剂激活心脏和血管上的MR,从而直接参与CHF的病理生理过程并导致CHF进展,其具体分子机制及HPA轴与其他内分泌系统在心力衰竭中的相互作用还有待后续进一步研究。

参考文献

- [1] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [2] VON HAEHLING S, ANKER M S, ANKER S D. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016 [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7(5): 507-509.
- [3] HAMMER F, DEUTSCHBEIN T, MARX A, et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 69-73.
- [4] YAMAJI M, TSUTAMOTO T, KAWAHARA C, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress [J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(6): 608-615.
- [5] TZANIS G, DIMOPOULOS S, AGAPITOU V, et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state [J]. Curr Heart Fail Rep, 2014, 11(1): 70-79.
- [6] 卢亮, 厉伟民. 肾上腺皮质功能变化在顽固性充血性心力衰竭患者中的临床意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 13(8): 489-491.
- [7] 甄宇治, 邓彦东, 刘超, 等. 糖皮质激素对重症心力衰竭患者神经内分泌因子影响的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(1): 54-56.
- [8] 姚丽, 吕旺, 张力, 等. 中成药联合糖皮质激素治疗难

治性心力衰竭疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 34(6):442-445.

[9] 黎 辉. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合糖皮质激素治疗重症心力衰竭患者临床疗效的研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 130-133.

[10] 徐 利,尹志超. 泼尼松片治疗重症心力衰竭的临床疗效及其对神经内分泌因子的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(10):44-45.

[11] LIU C, LIU G, ZHOU C, et al. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance[J]. Can J Cardiol, 2007, 23(11):865-868.

[12] STEIN M, MILLER A H. Stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and immune function[J]. Adv Exp Med Biol, 1993, 335:1-5.

[13] MUNCK A, GUYRE P M, HOLBROOK N J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions[J]. Endocr Rev, 1984, 5(1):25-44.

[14] BRUNNER E J, HEMINGWAY H, WALKER B R, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study [J]. Circulation, 2002, 106(21):2659-2665.

[15] FRASER R, INGRAM M C, ANDERSON N H, et al. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population [J]. Hypertension, 1999, 33(6):1364-1368.

[16] DEKKER M J, KOPER J W, VAN AKEN M O, et al. Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(10):3741-3747.

[17] AYARI H, LEGEDZ L, LANTELME P, et al. Auto-amplification of cortisol actions in human carotid atheroma is linked to arterial remodeling and stroke [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(1):53-64.

[18] VOGELZANGS N, BEEKMAN A T, MILANESCHI Y, et al. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(11):4959-4964.

[19] FUNDER J W. Is aldosterone bad for the heart? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2004, 15(4):139-142.

[20] TSUTAMOTO T, SAKAI H, TANAKA T, et al. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity as a prognostic predictor in patients with heart failure [J]. Circ J, 2007, 71(6):915-921.

[本文编辑] 姬静芳

