



### 医脉通内分泌科

2021年10月27日17:44医脉通内分泌科官方账号

编译：陈康医生 中国人民解放军总医院内分泌科副主任医师、医学博士

导读：库欣综合症的肾上腺靶向药物治疗。

### 核心临床问题和认知

**医疗情境：**内源性库欣综合征(CS)的特征为皮质醇分泌过多，在大多数患者中，皮质醇分泌是由ACTH肿瘤分泌驱动的。未经治疗的CS会导致严重致残和致死。肿瘤导向手术通常是CS的一线治疗方法。然而，皮质醇增多症可能在术后持续存在或复发；在另一些情况下，潜在的肿瘤可能不可切除或其位置可能未知。另外，其他患者可能患有急性疾病，需要在最终手术前稳定病情。在所有这些情况下，都需要额外的干预措施，包括肾上腺导向的药物治疗。

**当前认知和证据：**肾上腺靶向药物治疗可抑制一种或多种参与肾上腺类固醇生成的酶。目前有几种治疗CS的肾上腺作用药物，包括：酮康唑、甲吡酮/美替拉酮、osilodrostat、米托坦、依托咪酯。

其他药物正在接受研究。药物在作用机制细节、药理作用时间进程、安全性和耐受性、潜在的药物间相互作用以及给药途径方面存在差异。所有药剂都需要仔细的剂量调整和患者监测，以确保安全性和有效性，同时避免肾上腺低功能。

**结论：**这些药物在CS治疗中具有重要作用，特别是对于术后持续性或复发性皮质醇增多症患者或无法接受肿瘤导向手术的患者。使用这些药物需要充分的患者指导和密切监测，以确保在满足治疗目标的同时，将不良反应降至最低。

### 概述

内源性库欣综合征(CS)与显著致残和高死亡率相关，可通过消除皮质醇过量来缓解。CS的根治治疗旨在切除导致皮质醇增多的潜在病变，包括70%为ACTH分泌垂体肿瘤、10%的ACTH分泌异位肿瘤或20%的患者的肾上腺病变(腺瘤、癌或增生)。

尽管肿瘤导向手术是CS的一线治疗方法，但很明显，药物治疗在这些患者的治疗中也发挥着重要的辅助作用。ACTH腺瘤患者(库欣病；CD)，在10%-20%的病例中，垂体手术可能不会导致内分泌缓解，或者在长期随访中，尽管20%至30%的患者初始缓解，但仍可能发生复发。在另一些患者中，尽管进行了广泛评估，但异位肿瘤的位置可能未知，也有患者原发肿瘤可能无法完全切除(例如，在一些转移性神经内分泌肿瘤患者中)。

药物治疗适用于术后持续性或复发性皮质醇增多症的CS患者或不适合手术的患者。在某些情况下，可在术前给予药物治疗，以控制皮质醇增多症，从而改善患者手术前的临床状态。急性疾病患者，包括患有严重感染(脓毒症和鼻窦炎等)、近期心血管事件(心肌梗死或肺栓塞)或急性精神病的患者，通常需要通过旨在控制皮质醇增多症的药

物治疗进行稳定，然后才能安全地接受肿瘤导向的CS手术。CS的药物治疗包括肾上腺靶向治疗、针对ACTH分泌肿瘤的药物治疗和抑制糖皮质激素受体的药物治疗。

本文讨论CS的肾上腺导向治疗。酮康唑、甲吡酮、osilodrostat、米托坦和依托咪酯代表目前用于CS的肾上腺靶向治疗，可抑制肾上腺类固醇生成的一个或几个步骤(表1和图1)。在这些药物中，根据回顾性报告的观察结果，一些药物已使用数十年，但尚未在随机临床试验中进行研究。然而，该领域最近有了一些进展，导致在一些地区的监管机构批准一种用于治疗CS患者亚群的药物。此外，一些新的针对肾上腺的治疗正在研究中，随后也将进行讨论。

表1 目前可用的针对库欣综合征肾上腺靶向药物治疗(类固醇生成抑制剂)

注：库欣综合征的“标签外”使用了几种药物(详见正文)。简称:IV:静脉注射；UFC，24小时尿游离皮质醇。a.在持续24小时的UFC中，在第一个月内每3至7天检测一次血清皮质醇，直至稳定，然后每2-3个月或在剂量改变后检测一次。b.在前3个月内每2周监测一次UFC，直至稳定，然后每2-3个月或在剂量改变后监测一次。c.每6小时测定一次血清皮质醇，直至稳定，然后每天或在剂量改变后测定。

图1 库欣综合征肾上腺靶向药物治疗的作用部位

注：酮康唑和左旋酮康唑作用于相同的酶。3 $\beta$ -HSD；3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶；CYP11A1，侧链切割酶(desmolase, 碳链裂解酶)；CYP11B1，11 $\beta$ -羟化酶；CYP11B2，醛固酮合酶；CYP17，17 $\alpha$ -羟化酶/17, 20裂合酶；CYP21A2，21-羟化酶；DHEA，脱氢表雄酮。

类固醇生成抑制剂可控制皮质醇增多症，而不管CS的潜在原因如何。通常调整这些药物以使24小时尿游离皮质醇(UFC)或血清皮质醇(后者通常是使用依托咪酯治疗的患者)正常化。有限的证据表明，唾液皮质醇也可用于监测治疗。在给予外源性糖皮质激素替代治疗时，较少使用较高起始剂量的类固醇生成抑制剂来完全阻断内源性皮质醇分泌。这些所谓的“阻断和替代”治疗对循环性皮质醇增多症患者或非常严重的皮质醇增多症患者特别有帮助。此外，这种方法通常用于接受米托坦治疗的患者。然而，这种“阻断和替代”策略需要仔细监测，以避免内源性皮质醇生物合成的不完全抑制与外源性糖皮质激素给药共同导致皮质醇过量。建议在治疗开始时进行频繁监测，尤其是对于严重皮质醇增多症的住院患者(参见表1)。

CS患者(包括一些CD患者)可能逃脱某些类固醇生成抑制剂的有益作用，这是潜在垂体肿瘤ACTH分泌增加的结果。使用这些药物时，需要对患者进行仔细监测，以确保临床有效性，并检测可能的不良事件，包括肾上腺功能减退，这可能是其药理作用的延续。肾上腺皮质功能减退可能更常见于接受类固醇生成抑制剂治疗的肾上腺病变自主(ACTH非依赖性)分泌皮质醇的患者，因为ACTH受到抑制，不太可能替代类固醇生成阻断。CD患者可能出现ACTH腺瘤生长，因此需要对接受类固醇生成抑制剂长期药物治疗的患者进行定期垂体成像。

免责声明

本文来自腾讯新闻客户端创作者，不代表腾讯新闻的观点和立场。