

库欣综合征/库欣病领域“新进展”

播报文章



博鳌乐城罕见病中心

2022-07-28 16:11上海

关注



数据库: Pubmed

检索词: Cushing syndrome, Cushing disease, Cushing's syndrome, Cushing's disease

时间: 2022.5.23-2022.7.25

文献1: Osilodrostat和Metyrapone在治疗ACTH依赖性库欣综合征中对类固醇激素合成酶抑制谱的差异

发表时间: 2022年6月1日

研究类型：临床研究

2020年影响因子：6.5

Bonnet-Serrano F, Poirier J, Vaczlavik A, Laguillier-Morizot C, Blanchet B, Baron S, Guignat L, Bessiène L, Bricaire L, Groussin L, Assié G, Guibourdenche J, Bertherat J. Differences in the spectrum of steroidogenic enzyme inhibition between Osilodrostat and Metyrapone in ACTH-Dependent Cushing Syndrome Patients. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jun 1;EJE-22-0208. doi: 10.1530/EJE-22-0208. Epub ahead of print. PMID: 35699971.

【研究信息摘要】

Osilodrostat (奥西卓司他) 是一种新型 11 β -羟化酶抑制剂, 其作用方式类似于Metyrapone (美替拉酮)。本研究的目的是比较使用奥西卓司他或美替拉酮治疗的 ACTH 依赖性库欣综合征 (CS) 患者的类固醇的血清谱。纳入 2019 年 3 月至 2021 年 12 月期间在Cochin 医院内分泌科接受治疗的ACTH依赖性 CS 患者, 由奥西卓司他或美替拉酮治疗。使用 UPLC-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 测定 5 种类固醇的血清谱 (皮质醇、11-脱氧皮质醇、17-羟基孕酮、雄烯二酮和睾酮)。奥西卓司他治疗 19 例, 美替拉酮治疗 8 例, 美替拉酮连续治疗后奥西卓司他治疗 6 例。奥西卓司他组和美替拉酮组分别有 48% (12/25例) 和 7%(1/14例) 的患者基础皮质醇 < 100 nmol/L。与美替拉酮组相比, 奥西卓司他组中位皮质醇水平显著降低(分别为175 [22- 421]nmol/L和307 [68-547]nmol/L, P = 0.025)。美替拉酮组11-脱氧皮质醇和雄烯二酮水平 (分别为 80.9 [2.2-688.4] 和 14.9 [2.5-54.3] nmol/L) 高于奥西卓司他组 (10.3 [0.5-71.9] 和 4.0 [0.3 -13.3] nmol/L) (p=0.0009 和 p=0.0005)。美替拉酮组的女性睾酮水平也较高 (3.3 [0.93-4.82] nmol/L vs 1.31[0.13-5.09] nmol/L, p=0.0146)。以上研究表明, 肾上腺皮质功能不全在奥西卓司他组更常见, 而雄激素增多

症在美替拉酮组更严重，此结果为患者管理提供了有意义的视角，可以帮助临床医生为每个患者选择最合适的治疗方法。

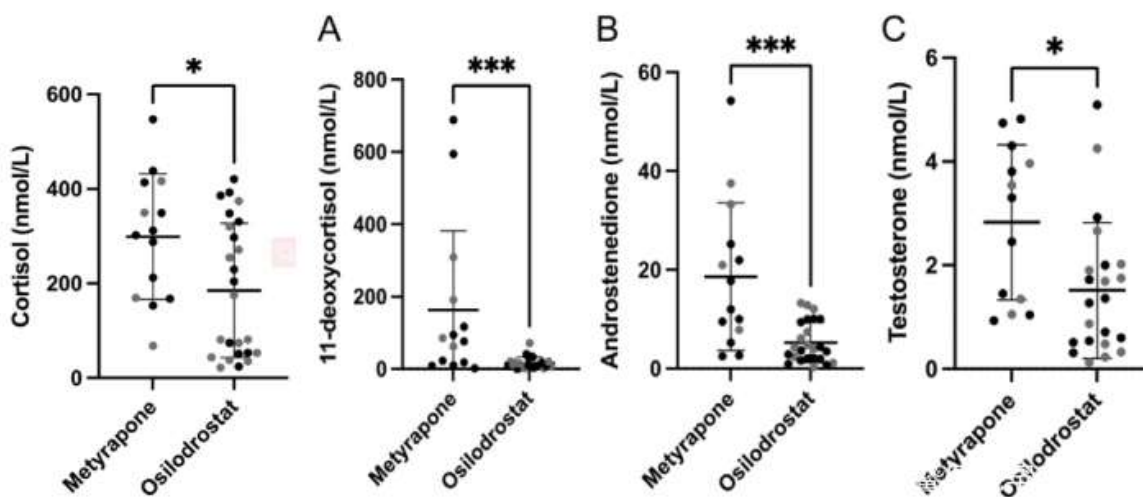


图1 两组血皮质醇、11-脱氧皮质醇(A)、雄烯二酮(B)和雌性睾酮(C)水平的比较 (* $P < 0.05$; * * * $P < 0.001$)

文献2: Metyrapone与Osilodrostat在治疗内源性库欣综合征中的短期对比研究:来自单中心队列研究的结果

发表时间: 2022年6月13日

研究类型: 临床研究

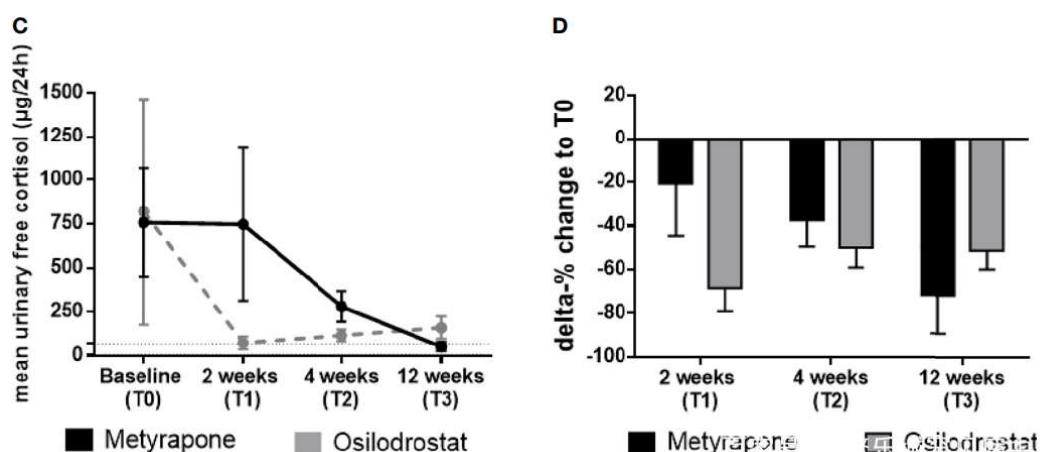
2020年影响因子: 6.0

Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M, Dischinger U. Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 13;13:903545.

doi: 10.3389/fendo.2022.903545. PMID: 35769081; PMCID: PMC9235400.

【研究信息摘要】

虽然手术被认为是针对内源性肿瘤患者库欣综合征(CS)的一线治疗，通常需要药物治疗来控制严重的皮质醇增多症。Metyrapone (美替拉酮) 和 osilodrostat (奥西卓司他) 都是靶向 11 β -羟化酶的一类固醇生成抑制剂，然而，它们的治疗效果尚未直接头对头的比较。本研究旨在评估美替拉酮和奥西卓司他在 CS 短期治疗中的作用。回顾性分析使用美替拉酮或奥西卓司他单药治疗至少 4 周的内源性 CS 患者。主要结局指标是基线 (T0) 和治疗 2 周(T1)、4 周(T2) 和 12 周 (T3) 后的血清皮质醇和 24 小时尿游离皮质醇 (UFC)。本研究纳入了 16 名内源性 CS 患者 (垂体 n=7, 肾上腺n=4, 异位 CS n=5)。每 8 名患者接受美替拉酮和奥西卓司他治疗。两组在 T0 时显示出相当的平均 UFC 水平 (美替拉酮: 758 g/24h vs奥西卓司他: 817 g/24h; p = 0.93)。从 T0 到 T1, 美替拉酮组 UFC 的降低不如奥西卓司他明显 (-21.3% vs -68.4%)，这种趋势在 T2 持续存在 (-37.3% vs -50.1%)，而在 T3, 美替拉酮组 UFC 从 T0 下降更为明显 (-71.5% vs -51.5%)。



组24小时尿游离皮质醇的变化

图2 两

从 T0 到 T2，抗高血压药物的数量在美替拉酮组保持不变，但在奥西卓司他组减少 (n= -0.3 vs n= -1.0)。虽然这两种药物的疗效相当，但奥西卓司他可更快地降低皮质醇水平并控制血压。

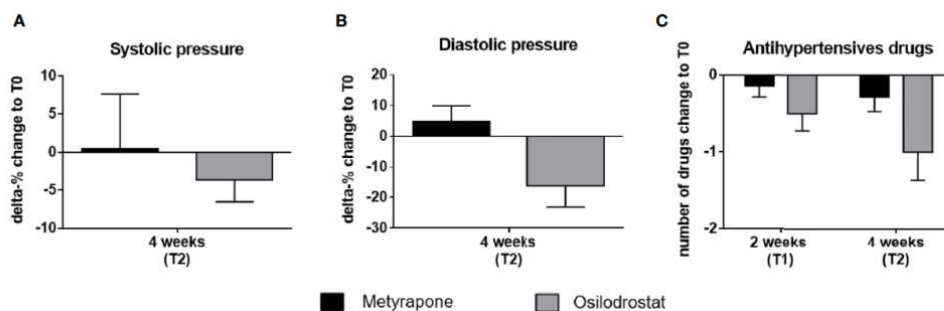


图3 两

组收缩压和舒张压的Delta百分比、抗高血压药物数量的变化

文献3：垂体作用药物：卡麦角林和帕瑞肽

发表时间：2022年6月7日

研究类型：综述

2020年影响因子：3.6

Gadelha MR, Wildemberg LE, Shimon I. Pituitary acting drugs: cabergoline and pasireotide. *Pituitary*. 2022 Jun 7. doi: 10.1007/s11102-022-01238-8. Epub ahead of print. PMID: 35670988

【研究信息摘要】

库欣病的一线治疗是经蝶窦手术。但对于术后疾病持续或复发、手术禁忌症、术前控制严重高皮质醇血症或等待放疗效果的患者，可能需要药物治疗。垂体靶向药物包括Cabergoline(卡麦角林)和Pasireotide(帕瑞肽)。这两种药物在控制生化方面具有相似的疗效，而帕瑞肽已被证明可以减少肿瘤体积。此外，帕瑞肽在高质量的研究中得到了评价。安全性方面，两种药物耐受性和安全性均较好，但卡麦角林应注意心脏瓣膜疾病和精神障碍，帕瑞肽应注意高血糖的不良事件。

表1 卡麦角林和帕瑞肽的比较

药物	作用机制	给药途径	高质量研究	疗效(标准化UFC)	治疗逃逸	应答预测因子	不良反应
卡麦角林	多巴胺受体激动剂	口服	无	40% [#]	有 (22%)	预处理UFC	心瓣膜病 精神影响(冲动控制障碍) 恶心 体位性低血压
帕瑞肽	生长抑素受体配体	皮下注射/ 肌肉注射	有	15%(600 mcg)- 26%(900 mcg) [#] 42%(10mg)- 41%(30mg) [#]	无	预处理UFC SST5表达* USP8突变*	高血糖 胆石症 胃肠道症状

UFC: 尿游离皮质醇; SST5: 生长抑素受体亚型5; USP8: 泛素特异性蛋白酶8

[#]治疗12个月后; [#]治疗6个月后; *只是理论上预测, 但与临床相关性尚不确定

文献4: 核磁共振阴性库欣病: 治疗管理综述

发表时间: 2022年6月7日

研究类型: 荟萃分析

2020年影响因子: 2.2

Sabahi M, Shahbazi T, Maroufi SF, Vidal K, Recinos PF, Kshetry VR, Roser F, Adada B, Borghei-Razavi H. MRI-Negative Cushing's Disease: A Review on Therapeutic Management. World Neurosurg. 2022

【研究信息摘要】

在本荟萃分析中，回顾了有关库欣病(CD)患者磁共振成像(MRI)阴性或不确定的文献。通过搜索MEDLINE(使用PubMed)、EMBASE和Cochrane数据库进行文章检索，进行了定量系统评价。28篇文章描述了MRI不确定或MRI阴性的CD手术治疗。共有858名CD患者接受了垂体腺瘤手术。对MRI阴性CD患者进行了不同类型的手术，包括内镜下经鼻蝶窦手术(EETS)(190例)和显微镜下经鼻蝶窦手术(METS)(488例)。通过EETS和METS实现选择性腺瘤切除术(231例)、部分腺瘤切除术(80例)、全腺瘤切除术(13例)、半垂体切除术(15例)或扩大腺瘤切除术(48例)。根据这些研究的数据，MRI阴性CD患者进行不同类型手术后的缓解率、持续率和复发率分别为72.97%、27.03%和12.05%。在亚组分析中，EETS和METS在复发率、缓解率和持续率方面没有统计学上的显著差异。然而，METS组的复发率几乎是EETS组的3倍。在缓解方面，MRI阴性CD患者手术预后良好，EETS的疾病复发率低于METS，因此，EETS似乎是潜在的推荐治疗方法，而要确定选择的治疗方法，应进行进一步的研究。

其他前沿文献:

1.Ferriere A, Tabarin A. Biochemical testing to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome. *Pituitary*. 2022 Jun 27. doi: 10.1007/s11102-022-01241-z. Epub ahead of print. PMID: 35759056.

2.Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. *Pituitary*. 2022 Jul 19. doi: 10.1007/s11102-022-01253-9. Epub ahead of print. PMID: 35852754.

3. Younes N, St-Jean M, Bourdeau I, Lacroix A. Endogenous Cushing's syndrome during pregnancy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun 7. doi: 10.1007/s11154-022-09731-y. Epub ahead of print. PMID: 35670990.

4. Cai Y, Ren L, Tan S, Liu X, Li C, Gang X, Wang G. Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun 17;153:113301. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113301. Epub ahead of print. PMID: 35717778.

5. Yu R. Is E2F1 a potential medical therapy target for Cushing's disease? *Endocrinology*. 2022 Jul 25:bqac117. doi: 10.1210/endo/bqac117. Epub ahead of print. PMID: 35876125.

审批编号：202207280042