

# 柳叶刀：三大法宝搞定Cushing综合征的药物治疗！

转自 茂林之家 2022-08-16 | 1阅读 | 4转藏



修改全屏朗读转Word生成长图分享

最新一期*Lancet Diabetes & Endocrinology*对本病的药物治疗进行了总结。

**作者 | 洗盆**

**来源 | 医学界内分泌频道**

## 什么是cushing综合征

**Cushing综合征 (Cushing's Syndrome)**，是各种原因导致糖皮质激素分泌增多产生的一系列临床症候群，这个庞大的疾病家族谱如图1所示。

### 图1 Cushing综合征疾病分类

糖皮质激素的增加会导致机体内葡萄糖、蛋白质及脂肪代谢的异常，影响机体其他激素水平的变化，并导致相应的临床表现，如向心性肥胖、高血压、骨质疏松、血糖升高、感染等。

**所有Cushing综合征的治疗首选均为手术。**手术无法耐受或术后复发的患者可选择二线治疗，如药物、放疗、双侧肾上腺切除等。

过去的10年间，治疗Cushing综合征的药物已经分出了几大门派，在江湖上广为流传，它们分别是：**垂体靶向药物，糖皮质激素合成抑制剂，糖皮质激素受体拮抗剂。**而随着研究的深入，也出现了很多后起之秀。

在与这类疾病的抗争过程中，学者们做出了艰苦卓绝的努力。最新一期*Lancet*

*Diabetes & Endocrinology*对本病的药物治疗进行了总结，下面让我们去一探究竟。

## 一、垂体靶向药物

### 1、经典药物作用靶点：

生长抑素5亚型受体(somatostatin receptor subtype 5 , SSTR5)，多巴胺2类受体(dopaminetype 2 receptor, D2)。

**生长抑素能够有效抑制垂体ACTH的分泌**，而垂体腺瘤表面丰富的SSTR5成为了学者们关注的焦点。**帕瑞肽是第一个被欧洲认可的治疗Cushing综合征的生长抑素类似物**，它与SSTR5具有良好的亲和性，表1呈现的是帕瑞坦在III期临床试验中的获益情况。

表1 帕瑞肽的临床研究情况

| III期临床<br>(例数) | 尿游离皮质醇纠正率<br>(药物剂量)                  | 血皮质醇制率<br>(随访12个月) | 肿瘤体积缩小率            | 副作用                      |
|----------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| n=162<br>2015年 | 15% (600 μg bid)<br>26% (900 μg bid) | 19%                | 体积缩小 >25%<br>(n=8) | 高血糖，肠促胰<br>素及胰岛素分泌<br>下降 |
| n=150<br>2017年 | 40%<br>(10mg或30mg)                   |                    |                    |                          |

**多巴胺受体的激动同样也能起到抑制ACTH分泌的效果**，卡麦角林与腺瘤细胞表面的D2受体具有高度亲和性，2009~2014年间的5项临床研究表明，卡麦角林能使88名患者在治疗的3~60个月内临床缓解率达到25%~40%，而2017年的一项回顾性研究结果如表2所示。

表2 卡麦角林的临床研究情况

## 2、抗肿瘤药

**替莫唑胺是一种抗肿瘤药物，它能够诱导腺瘤细胞凋亡坏死，使瘤体缩小，从而起到治疗作用。**（临床研究情况如表3）

表3 替莫唑胺的临床研究情况

## 3、新晋预备部队：

表4 新型ACTH抑制剂的研发情况

## 二、糖皮质激素合成抑制剂

糖皮质激素的合成由胆固醇起始，通过各种酶的裂解、羟化过程，最终形成固醇类激素（醛固酮、皮质醇、性激素），而糖皮质激素合成的抑制剂能够作用于不同环节的酶，从而起到抑制皮质醇生成的作用。

### 1、代表药物

**酮康唑、美替拉酮、米托坦及依托咪酯。**临床试验中，对患者治疗的有效率依次为：米托坦（72%，单中心临床研究，n=76）、美替拉酮（50%~70%，单中心，n=91及多中心临床研究，n=195）、酮康唑（49%，多中心临床研究，n=200）。

### 2、新型药物制剂

表5 新型糖皮质激素抑制剂的研发情况

此类派系的药物具体作用机制如图2所示：

图2 药物抑制糖皮质激素合成的各靶点（ $17\alpha$ -OH= $17\alpha$ 羟化酶， $3\beta$ HSD= $3\beta$ 类固醇脱氢酶， $21$ -OH= $21$ 羟化酶， $11\beta$ -OH= $11\beta$ 羟化酶， $18$ -OH= $18$ -羟化酶.KTH=酮康唑，LCI699=osilodrostat，DHEAS=脱氢异雄酮硫酸盐，MTR=美替拉酮，MIT=米托坦，ETM=依托咪酯）

### 三、糖皮质激素受体拮抗剂

#### 1、经典药物——米非司酮

**米非司酮是被美国国家食品药品监督管理局认可的、用于控制Cushing综合征患者高血压及糖尿病的有效药物，特别适用于那些不耐受或拒绝手术的人群。**

表6 米非司酮的作用情况

#### 2、新型药物

Relacorilant (CORT125134)，是一种选择性糖皮质激素受体激动剂，II期临床试验正在招募中 (NCT02804750)。

以上三大门派在治疗Cushing综合征的领域中争奇斗艳，各领风骚。**针对怀孕期妇女，较为安全的药物是美替拉酮；针对垂体腺瘤患者，帕瑞坦能够减小肿瘤体积，减轻瘤体压迫症状。**

药物联用方面也有研究表明，在帕瑞坦的基础上联合使用卡麦角林，甚至加上酮康唑的三药治疗能够有效改善患者尿液中游离皮质醇水平。临床上我们可以针对患者自身

特点进行药物选择，也可以将几种药物联合起来治疗，达到强强联合的效果。