

DOI: 10.19538/j.nk2018070107

## 库欣综合征患者术后管理：糖皮质激素替代治疗

陆迪菲, 袁戈恒, 郭晓蕙

**摘要:** 库欣综合征是一种以特殊体貌改变为特点的临床状态,其本质是长期的糖皮质激素水平升高,能够影响糖类、脂肪和蛋白质代谢。大部分库欣综合征可经手术治疗后完全缓解。由于术后患者血皮质醇水平较术前明显降低,患者需经过较长时间的糖皮质激素替代治疗,分为术后急性期、糖皮质激素减量期和远期随访期。目前国际和国内对库欣综合征的术后糖皮质激素替代治疗剂量、减量方案和疗程均存在一定争议,相关方向的研究仍相对较少。文章对库欣综合征的术后糖皮质激素替代治疗的研究进展做了文献复习和综述。

**关键词:** 库欣综合征;糖皮质激素;替代治疗

**中图分类号:** R58 **文献标识码:** A

**Post-operation management of Cushing's syndrome: glucocorticoid replacement therapy.** LU Di-fei, YUAN Ge-heng, GUO

Xiao-hui. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: YUAN Ge-heng, E-mail: 139197109@qq.com

**Abstract:** Cushing's syndrome is characterized of its special change of body figure with underlying elevated serum cortisol, which could influence the metabolism of glucose, lipid and protein. Most of the patients could stay in long-term remission after surgery. Due to a sudden decrease of serum cortisol after surgery, patients should undergo a long period of glucocorticoid replacement therapy, which consists of acute post-operative stage, glucocorticoid tapering stage and long-term follow-up stage. There is still globally debating of the dose and duration of glucocorticoid replacement therapy, and the amount of related research is relatively small. This article summarized the recent study and guidelines about post-operative glucocorticoid replacement therapy for Cushing's syndrome.

**Keywords:** Cushing's syndrome; glucocorticoid; replacement therapy

库欣综合征 (Cushing's syndrome, CS) 是一种以特殊体貌改变为特点的临床状态,其本质是长期的糖皮质激素水平升高,能够影响糖类、脂肪和蛋白质代谢。库欣综合征并非一种常见疾病,其发病率为每年(1.8~2.4)/100万,其中女性患病较男性多,男女比例为1:3<sup>[1-2]</sup>。从病因方面,库欣综合征可大致分为垂体来源的库欣病(Cushing's disease, CD)、以肾上腺皮质腺瘤为主的肾上腺来源的库欣综合征,以及异源性ACTH增多症。大部分库欣综合征可经手术治疗后完全缓解,但由于术后迅速矫正长期的高血皮质醇水平,患者需经过较长时间的糖皮质激素(glucocorticoid,以下简称激素)缓冲替代治疗逐渐恢复对下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA轴)的长期抑制。替代治疗大致可分为术后急性期、糖皮质激素减量期和远期随访期。针对库欣综合征的术后糖皮质激素替代治疗剂量、减量方案和疗程,目前相关方向的研究

仍相对较少多为经验推荐,缺乏国际和国内的随机对照临床研究为基础的指南。为了满足临床需要,本文对库欣综合征的术后糖皮质激素替代治疗的目前研究进展做了文献复习和综述。

库欣综合征患者的术后治疗可分为三个阶段:术后急性期、糖皮质激素减量期和远期随访期。每阶段有不同的侧重点,总体原则为安全度过激素迅速变化对机体的影响,应用最小剂量以避免出现肾上腺皮质功能不全和减少症状。

在临床中,替代治疗应用的糖皮质激素首选氢化可的松,为天然糖皮质激素,最符合人体生理学、起效最快,但半衰期短需要分次给药,尤其在术中及术后急性期应用;而强的松次之,常用于替代治疗中的糖皮质激素减量期。甲基强的松龙更偏重于抗炎作用,地塞米松因起效慢且对HPA轴抑制作用过大,二者基本不应用于库欣综合征术后的替代治疗。

术后急性期:术后急性期是指手术当日至术后1~2周,本阶段因激素水平骤降且为应激期,应尽量避免肾上腺皮质功能不全。绝大多数库欣综合征患

作者单位:北京大学第一医院内分泌科,北京100034

通信作者:袁戈恒,电子信箱:139197109@qq.com

者手术治疗后可获得完全缓解,故国外教科书建议非 ACTH 依赖性库欣综合征手术当日予氢化可的松 100~200 mg 静脉输注<sup>[3]</sup>。中国内分泌相关专家小组 2015 年《中国库欣病诊治专家共识》提到,库欣术后 1 周内应测定清晨血清皮质醇,低于 140 nmol/L (5  $\mu$ g/dL) 提示缓解,而 24 h 尿游离皮质醇可作为辅助评估工具<sup>[4]</sup>。国外有研究表明,库欣病患者术后激素补充 2 d 后,可暂停激素 24 h,进行血皮质醇水平测定,小于 50 nmol/L 提示治疗有效,疾病缓解可能性高<sup>[5]</sup>。确认库欣病缓解后,我国专家共识认为,术中、术后不需要糖皮质激素,术后 3 d 测清晨血清皮质醇 <55 nmol/L (2  $\mu$ g/dL) 或在 55~276 nmol/L (2~10  $\mu$ g/dL) 且有肾上腺皮质功能减退表现时,可予氢化可的松 100~200 mg 静脉输注<sup>[4]</sup>。

2015 年美国内分泌协会的库欣综合征治疗指南推荐,由静脉输注过渡为口服激素时,建议予氢化可的松 10~12 mg/(m<sup>2</sup>·d) 分 2~3 次口服<sup>[6]</sup>。国外教科书推荐在术后 1 周左右迅速将氢化可的松静点剂量减至口服剂量,进入糖皮质激素减量期,成人的术后氢化可的松推荐剂量为 12~15 mg/(m<sup>2</sup>·d)<sup>[7]</sup>。Orth 等<sup>[3]</sup>推荐术后 24 h 内予氢化可的松 200 mg 静脉输注,术后第二天予氢化可的松 100 mg、第三天 75 mg、第四天 50 mg,后每日晨予氢化可的松 10~25 mg 口服。Miller 等<sup>[8]</sup>认为术后应静脉应用氢化可的松,术后第 7 d 至第 10 天口服替代治疗,剂量为氢化可的松 30 mg/d。

中华医学会内分泌学分会 2011 年《库欣综合征专家共识》指出,肾上腺性库欣综合征患者应在术中和术后 5~7d 静脉滴注氢化可的松 100~200 mg/d,后过渡至口服氢化可的松或泼尼松<sup>[9]</sup>。我国临床工作中,均遵循术中至术后 1 周左右予氢化可的松 100~200 mg/d,并自术后 5~7 d 将激素由静脉过渡至口服。何竑超等<sup>[10]</sup>报道方案为术前不使用激素,术中静脉输注氢化可的松 100 mg,手术当日再次静脉输注氢化可的松 200 mg,术后第 1 天静脉输注氢化可的松 200~300 mg,术后第 2 至 4 天静脉滴注氢化可的松 200 mg/d,术后第 4 至 6 天起始醋酸氢化可的松 150 mg/d 口服,至术后 12 d 左右逐渐减至 37.5 mg/d。

糖皮质激素减量期:术后 1~2 年内为糖皮质激素减量期,这一阶段临床医师应以使患者恢复正常的 HPA 轴功能为治疗目标。多种激素减量方案被推荐,任何一种激素减量方案是否适合该患者则需

要根据患者的临床情况进行个体化的评估和调整。国际上推荐每 3~6 周氢化可的松减量 5 mg/d,直到达到生理替代剂量 10~20 mg/d<sup>[11]</sup>。

如何判断替代治疗是否合适:国内多数临床医师在激素减量过程中常常监测肾上腺皮质功能不全的症状、血钠、血钾及血 ACTH、皮质醇水平而调整减量速度。对于应用短效糖皮质激素替代治疗的患者,清晨血皮质醇能够反映 HPA 轴功能,而尿游离皮质醇反映外源补充及内源性糖皮质激素,故临床上以监测清晨血皮质醇为主。有文献表明,激素减量期间尿游离皮质醇 (urinary free cortisol, UFC) 和 9am 血皮质醇应在正常范围内,以避免过度替代;而 12:30 及 17:30 测血皮质醇应大于 50 nmol/L,大于 100 nmol/L 更佳,以避免替代不足<sup>[12]</sup>。因此,2015 年美国指南推荐,对于库欣病及单侧肾上腺皮质腺瘤切除术的患者术后,临床医师应定期复查清晨血皮质醇和 (或)ACTH 兴奋试验以评估 HPA 轴恢复情况、指导激素减量方案<sup>[6]</sup>。对于不能完善 ACTH 兴奋试验的库欣病患者或其他库欣综合征患者术后,应根据清晨血皮质醇水平调整口服激素用量。

撤药综合征与肾上腺皮质功能不全:库欣综合征患者的术后激素替代治疗十分重要,需要专业内分泌科医师的长期随访。正常成人内源性糖皮质激素生成应在每日 10 mg/m<sup>2</sup> 体表面积左右,等效于氢化可的松 15~20 mg 口服<sup>[13]</sup>。本病患者长期处于高糖皮质激素血症的环境内,在术后高皮质醇水平骤然解除,不经激素替代治疗则可能出现严重的肾上腺皮质功能不全症状,包括恶心、呕吐、乏力、嗜睡、体位性低血压等表现。

然而,尽管予患者一定剂量的激素替代治疗,仍有一部分患者出现类似肾上腺皮质功能不全的症状,称为激素撤药综合征 (steroid withdrawal syndrome, SWS)。这种情况常常与真正的肾上腺皮质功能不全相混淆,应与真正的肾上腺皮质功能不全相鉴别,以免不必要的过高剂量的激素替代。SWS 症状轻微时无需补充激素,但撤退反应严重时,如血压下降、甚至休克,则需要及时补充糖皮质激素<sup>[14]</sup>。过高的糖皮质激素替代治疗可能会引起代谢指标异常、骨密度减低和生活质量受损<sup>[15]</sup>。故在激素减量过程中患者出现上述症状时,可查血、尿皮质醇水平以鉴别这两种情况。激素撤药综合征患者血、尿皮质醇往往正常,且症状多于一两周内自行好

转<sup>[16]</sup>。但在一部分患者中,撤药综合征可能持续一年以上,甚至在HPA轴功能恢复后仍与发作,因此向患者交代好术后可能出现的不适非常重要<sup>[17]</sup>。

**停药指证:**对于库欣病患者,术后每3~6个月建议暂停激素替代,行ACTH兴奋试验以评估HPA轴恢复情况<sup>[18]</sup>。2015年美国内分泌协会指南认为,库欣病和单侧肾上腺皮质醇瘤切除术后的患者每3~6个月应复查清晨血皮质醇,大于200 nmol/L(7.4 μg/dL)及以上时可行ACTH兴奋试验,如刺激后血皮质醇大于497 nmol/L(18 μg/dL)时提示HPA轴功能恢复,否则3~6个月后重复ACTH兴奋试验<sup>[6]</sup>。在国内较多医院,ACTH兴奋试验因无此类制剂而无法评估HPA轴恢复情况。因此,在国内激素减量期大多参考症状、清晨血皮质醇和ACTH水平等检查以评价HPA轴的恢复情况和停药指证,需要更多的临床研究来进一步明确。

目前临床上多数库欣综合征患者术后糖皮质激素替代治疗的时间多在1年左右。一项回顾性研究统计了库欣病患者术后的HPA轴恢复情况,行ACTH兴奋试验时皮质醇获得正常反应平均需要15个月,而完全停用激素替代治疗则需要19个月<sup>[19]</sup>。

近期的研究发现,对激素替代治疗疗程影响最为明显的是库欣综合征的具体类型,其次为术前HPA轴被抑制的严重程度。研究者总结了15例库欣病术后患者,平均替代治疗时长为15个月,并发现诊断时年龄越小、病程长、诊断前具有明显库欣综合征症状与术后的肾上腺皮质功能不全发生率相关;而对于31例非ACTH依赖性库欣综合征单侧肾上腺瘤切除术后的患者,其中亚临床库欣综合征占17/31,发现亚临床库欣综合征替代治疗疗程平均6个月,而临床型平均为18.5个月,且术前血皮质醇水平高、HPA轴抑制明显和术前应用酮康唑与术后肾上腺皮质功能不全发生率相关<sup>[20]</sup>。有研究统计了91例库欣综合征患者,异源性ACTH增多症患者术后激素替代治疗时间为0.6年,库欣病患者平均为1.4年,肾上腺来源的库欣综合征患者平均为2.5年,提示替代治疗时间与库欣综合征类型存在显著相关性;而在库欣病的患者亚组分析中发现年龄越小的患者,HPA轴功能恢复越快(HR 0.896,  $P=0.012$ )<sup>[21]</sup>。

库欣综合征患者术前的8am血皮质醇及ACTH、0am血皮质醇水平对判断HPA轴被抑制程度具有一定意义。研究者发现在亚临床库欣综合征术后的患者中,符合以下3条及以上者术后肾

上腺皮质功能不全症状的发生率较高(OR 10.45,  $P=0.001$ ):1mg过夜地塞米松抑制试验次晨血皮质醇 $>138$  nmol/L(5 μg/dL),8am ACTH $<10$  ng/L, UFC $>60$  μg/24h,0am血皮质醇(MSC) $>149$  nmol/L(5.4 μg/dL)<sup>[22]</sup>。Di Dalmazi等<sup>[23]</sup>总结了248例亚临床库欣综合征患者和377例临床型Cushing综合征患者的术后转归,结果提示0am血皮质醇水平能够较好的预测术后肾上腺皮质功能不全症状,敏感性为64%,特异性为81%;同时,亚临床库欣综合征患者较临床型HPA轴功能恢复正常的时间显著缩短(6.5 min对11.2 min,  $P<0.001$ )。因此,HPA轴被抑制程度越重,激素替代治疗时间越长。

除了库欣综合征具体类型和HPA轴受抑程度以外,患者的某些合并症也是库欣综合征替代治疗疗程的影响因素。Mitchell等<sup>[24]</sup>在非库欣综合征术后患者中发现肿瘤体积、糖尿病、高血压和肥胖可能是术后激素替代治疗过程中出现肾上腺皮质功能不全症状的危险因素( $P<0.05$ )。

**远期随访期:**库欣综合征患者术后HPA轴逐渐恢复,停用激素替代治疗后仍需要定期随访。库欣病与肾上腺来源的库欣综合征相比具有较高的复发率,长期随访复发率为2%~25%,随访至术后几十年仍有可能复发,故库欣病患者建议每年复查血皮质醇、ACTH检查以确认长期缓解,定期复查垂体增强MRI,必要时行尿皮质醇及地塞米松抑制试验<sup>[25-26]</sup>。肾上腺皮质腺瘤复发率较低,但也建议长期随访,定期复查血皮质醇及ACTH水平<sup>[27]</sup>。

总结来说,库欣综合征患者术后需要为期1~2年的糖皮质激素替代治疗,治疗疗程主要与库欣综合征的具体类型、术前HPA轴抑制程度相关。术后糖皮质激素替代治疗过程中,临床医师应根据患者的症状、血皮质醇及ACTH水平或尿皮质醇水平调整糖皮质激素减量方案,在避免出现肾上腺皮质功能不全症状的基础上逐渐使患者恢复自身HPA轴功能。停药后也需定期随访,警惕复发可能。国内尚无针对库欣综合征术后糖皮质激素替代治疗方案的大型临床研究,相关研究亟待开展以规范替代治疗方案。

#### 参考文献

- [1] Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 117-123.

- [2] Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(4): 436-442.
- [3] Orth DN, Kovaks WJ. The Adrenal Cortex. In Williams Textbook of Endocrinology[M], edn 9, ch. 12, pp 517-664. Eds JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg & PR Larsen. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.
- [4] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识 (2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11):835-840.
- [5] Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, et al. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 1131-1139.
- [6] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2807-2831.
- [7] Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, et al. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 2057-2064.
- [8] Miller WL, Tyrrell JB. The adrenal cortex. In *Endocrinology and Metabolism[M]*, edn 3, ch. 12, pp 555 - 711. Eds P Felig, JD Baxter & LA Frohman. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识 (2011年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2):96-96.
- [10] 何竑超, 戴军, 祝宇, 等. 后腹腔镜肾上腺部分切除术治疗库欣综合征肾上腺皮质腺瘤的临床研究 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(4): 226-229.
- [11] Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5): R139-R152.
- [12] Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 46(3): 263-268.
- [13] Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72(1): 39-45.
- [14] 张洁, 郭立新. 库欣病的诊断及围手术期内分泌处理 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10): 949-952.
- [15] Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 3954-3961.
- [16] Bhattacharyya A, Kaushal K, Tymms DJ, et al. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(2): 207-210.
- [17] Dixon R B, Christy N P. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome[J]. *The American Journal of Medicine*, 1980, 68(2): 224-230.
- [18] Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2454-2462.
- [19] Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB Jr, et al. Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome[J]. *Surgery*, 1990, 108(6): 1085-1090.
- [20] Prete A, Paragliola RM, Bottiglieri F, et al. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 969-980.
- [21] Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, et al. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1300-1308.
- [22] Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, et al. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(1): 91-99.
- [23] Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, et al. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2637-2645.
- [24] Mitchell J, Barbosa G, Tsinberg M, et al. Unrecognized adrenal insufficiency in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy[J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(2): 248-254.
- [25] Dallapiazza RF, Oldfield EH, Jane JA Jr. Surgical management of Cushing's disease[J]. *Pituitary*, 2015, 18(2): 211-216.
- [26] Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 358-362.
- [27] Meyer A, Behrend M. Cushing's syndrome: adrenalectomy and long-term results[J]. *Dig Surg*, 2004, 21(5-6): 363-370.

2018-01-28收稿 本文编辑: 高 森

## 简 讯

### 增刊征文通知

应广大作者的强烈要求, 经上级出版部门正式批准, 本刊继续出版《中国实用内科杂志》增刊, 欢迎广大作者踊跃投稿。正文来稿要求请参阅本刊稿约。请将电子文档以附件形式直接发送至电子邮箱: zgsynkzz@163.com, 注明单位、邮编、姓名、电子邮箱及联系电话(手机)。每篇稿件收取审稿费50元, 可在本刊微信公众平台上缴费, 或者邮局汇款至: 沈阳市和平区南京南街9号512室(邮编: 110001), 《中国实用内科杂志》编辑部收, 并在汇款附言栏处注明“增刊投稿”和作者姓名。联系电话: 024-23866530(张编辑)。