

美国库欣综合征治疗指南(2015 版)解读

冯铭 卢琳 陆召麟 王任直

2015 年 8 月《临床内分泌与代谢杂志》(JCEM)刊出了美国新版的库欣综合征(CS)的治疗指南^[1]。相比于 2008 年版的指南,新版比较侧重于临床治疗。为了对临床工作有所帮助,本文主要从临床医生的角度来解读此版本指南。

1. 治疗目的:20 世纪 50 年代,因为缺乏有效的治疗手段,CS 患者平均存活 4.6 年^[2]。经过半个多世纪后的今天,医学知识和科学技术都在不断更新和飞速发展,但 CS 患者的标准化死亡率仍是正常人群的 1.7~4.8 倍^[3,4],持续或复发性高皮质醇血症患者的死亡率仍高于正常人群^[5,6]。所以,对于包括神经外科医生在内的临床工作者,及时诊断和治疗 CS 非常重要。CS 的治疗目的是去除原发病、恢复皮质醇水平、消除 CS 的症状和体征、治疗高皮质醇血症相关的并发症,提高患者生活质量及预期寿命。因各种治疗方案均有风险,如 CS 诊断不明确不建议进行降低皮质醇水平的治疗。如果下丘脑-垂体-肾上腺轴的生化检验结果仅达到异常的临界值而没有特异的 CS 的症状体征,不建议治疗。

2. 一线治疗:对于库欣病、异位促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征或肾上腺肿瘤患者,建议首选手术切除病变,除非有手术禁忌或手术不能降低高皮质醇血症。库欣病首选经蝶窦入路手术(TSS)治疗。目前,越来越多的神经外科中心应用内镜手术,就目前文献总结看内镜手术与显微镜手术疗效差异无统计学意义。库欣病患者术后可能出现低钠血症,常见原因为抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH),应在术后 5~14 d 多次检测血钠,术后 1~3 个月行 MRI 检查。应注意评估 TSS 后是否存在垂体功能低下。因甲状腺素(T_4)的半衰期为 5~7 d, TSS 后 1 周内游离甲状腺素(FT_4)和 T_4 如下降提示垂体功能低下;此外,血催乳素(PRL)也是标志物之一^[7]。在进行激素替代治疗之前,建议重复检测相关激素水平。

TSS 后的垂体功能低下多为一过性或暂时性的。术后永久性垂体功能低下在库欣病中较垂体生长激素腺瘤中多,可能因为库欣病手术探查对垂体损伤更大。对异位 ACTH 分泌性肿瘤,准确定位诊断后手术切除;良性单侧的肾上腺肿瘤,手术切除单侧病变;双侧肾上腺大结节增生,行双侧肾上腺切除和药物治疗。原发性色素性结节性肾上腺病(PPNAD)首选腹腔镜下双侧肾上腺切除术。

3. 肿瘤切除术后缓解的评估与复发:因为库欣病复发率高,文献中多用缓解(remission),而不是治愈(cure)。缓解标准采用术后 7 d 内清晨血清皮质醇 $< 138 \text{ mmol/L}$ ($< 5 \text{ } \mu\text{g/dl}$)或 UFC $< 28 \sim 56 \text{ nmol/d}$ ($< 10 \sim 20 \text{ } \mu\text{g/dl}$)。垂体微腺瘤术后缓解率为 73%~76%,但垂体大腺瘤仅为 43%。术后疗效与患者年龄、肿瘤大小、术者经验、肿瘤是否侵袭硬膜有关。对于皮质醇中度增高及周期性库欣综合征且术前曾经药物治疗者,术后清晨血皮质醇及尿游离皮质醇(UFC)可能正常。此时应该检测午夜血或唾液皮质醇。库欣病术后复发率儿童较低,而成人则比较高。研究表明,术后已经缓解患者的复发率,垂体微腺瘤为 23%,大腺瘤为 33%。5~10 年长期随访中肿瘤复发率为 15%~66%^[8]。据文献报道,如果术后下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能恢复很快,6 个月内肿瘤复发风险较高。午夜血或唾液皮质醇升高提示肿瘤复发,其提示意义比 UFC 更强。

4. 术后糖皮质激素替代:如果手术切除肿瘤彻底,血皮质醇恢复正常或低于正常,患者会出现厌食、恶心、体重减轻、倦怠、乏力、肌肉或关节疼痛、皮肤脱屑、精神异常等症状。术后应给予糖皮质激素替代治疗 6~12 个月。推荐药物氢化可的松,剂量 $10 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次/d 或 3 次/d 给药。停药的方式尚存在争议。有些中心提出,如果 HPA 正常即停药,也有中心提出逐渐停药。每 3 个月复查,如果血皮质醇 $< 138 \text{ mmol/L}$ ($5 \text{ } \mu\text{g/dl}$),要适当补充糖皮质激素。如果清晨血皮质醇 $> 500 \text{ mmol/L}$ ($18 \text{ } \mu\text{g/dl}$),提示 HPA 恢复正常,则可停药。

5. 二线治疗:对于术后内分泌未缓解或无法实施手术的患者,考虑二线治疗措施,包括再次经蝶窦入路手术、放射治疗、药物治疗、双侧肾上腺切除。对于隐匿性或转移性异位 ACTH 综合征(EAS)、严重的 ACTH 依赖性库欣综合征建议双侧肾上腺切除。对于行双侧肾上腺切除的库欣病患者术后应该监测 MRI 和 ACTH 水平,据文献报道,21% 的成人库欣病患者术后继发 Nelson 综合征,50% 的患者 MRI 可观察到肿瘤进展^[9]。放射治疗对 Nelson 综合征是否有效尚存在争议。对于手术未全切肿瘤或影像检查可见垂体肿瘤者应该再次经蝶窦入路手术。

尽管对于那些不能接受手术、侵袭性肿瘤、手术无法全切者可以首选放射治疗,但一般还是作为二线辅助治疗,用于手术失败或术后复发者。因为放射治疗起效时间较长,所以建议放疗后可以使用药物治疗直到放射治疗起效。成人常规放疗作用一般在 6~60 个月,平均 2 年左右缓解,缓解率为 83%^[10]。儿童起效时间更快,一般 9~18 个月。立体

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.31.002

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科垂体腺瘤外科治疗中心

通信作者:王任直,Email:wangrz@126.com

定向放射治疗起效时间较普通放疗快。一般放疗后 6 ~ 12 个月复查血皮质醇或 UFC 以评估放疗效果。过去 15 年文献报道显示, 28% ~ 86% 的患者放疗后可控制高皮质醇血症。放疗会有 2/3 的患者出现垂体功能低下, 所以至少每年监测 1 次垂体功能。视神经功能损伤的发生率为 1% ~ 2%, 另外 2% ~ 4% 会发生其他颅神经损伤。对于儿童, 还可出现生长激素低减和性腺激素低减, 一般发生在放疗后 1 年内。

除了放射治疗, 药物治疗也是常用的二线治疗措施。但指南中推荐的药物目前国内缺乏。(1) 作用于肾上腺, 抑制皮质醇合成的药物, 包括酮康唑、甲吡酮、米托坦、依托咪酯; 用于经蝶窦入路术后的二线治疗、隐匿性或转移性 EAS、肾上腺皮质癌的辅助治疗以降低皮质醇水平。(2) 直接作用于垂体的药物: 包括生长抑素受体激动剂帕瑞肽、多巴胺受体激动剂卡麦角林、血清素受体拮抗剂赛庚啶。用于不能手术的库欣病患者或者手术未全切者。(3) 糖皮质激素受体的拮抗剂: 如米非司酮。用于合并糖尿病或糖耐量异常而不能手术者、或经蝶窦手术肿瘤未全切者。(4) 对于异位 ACTH 综合征可考虑靶向治疗。因肿瘤表达 SST₂ 和 D₂ 受体, 文献报道可单独或联合利用奥曲肽、卡麦角林治疗。此外, 酪氨酸酶抑制剂 vandetanib 和 sorafenib 能快速降低皮质醇水平, 也可选择。

6. 其他辅助治疗措施: (1) 对患者及家属进行 CS 的相关知识的教育, 包括疾病、治疗和愈后; (2) 长期监测患者高皮质醇血症相关并发症的治疗情况; (3) 建议多学科专家, 包括内分泌专家, 给患者充分教育, 让患者了解和选择适当的治疗方法; (4) 评估患者静脉血栓形成的风险; (5) 对手术患者, 围手术期应进行静脉血栓的预防; (6) 根据患者年龄因素, 给予疫苗接种以减少感染的风险。

7. 长期随访: 库欣综合征经治疗后内分泌缓解, 可以明显改善其临床症状, 但很难完全治愈。应终生随访并治疗相关的并发症(心血管疾病、骨质疏松、精神症状、代谢综合征等)直至症状缓解。

8. 特殊情况处理: 对于危及生命的高皮质醇血症应紧急处理, 不能等待所有检查及内分泌试验完成。此种情况多见于异位 ACTH 综合征引起的感染、肺栓塞、心血管疾病。双侧肾上腺切除术可以迅速降低血皮质醇水平, 但很少在危及生命的紧急情况下执行。如果药物治疗不能有效的控制血皮质醇, 再考虑是否行双侧肾上腺切除术。

皮质醇合成抑制剂如酮康唑、甲吡酮可以快速降低皮质醇, 但在严重的高皮质醇血症下应该联合用药以提高药效。米非司酮也可用于紧急情况, 缓解急性精神障碍, 但目前经验较少。对于不能口服药物的患者, 可考虑用依托咪酯。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1210/jc.2015-1818.
- [2] Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of cushing's syndrome[J]. Am J Med, 1952, 13(5): 597-614.
- [3] Lindholm J, Juul S, Jorgensen 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.
- [4] Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in cushing's syndrome: a cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2277-2284. DOI: 10.1210/jc.2012-3582.
- [5] Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, et al. Mortality and morbidity in cushing's disease over 50 years in stoke-on-trent, uk: audit and meta-analysis of literature [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 632-642. DOI: 10.1210/jc.2010-1942.
- [6] Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in patients treated for cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 976-981. DOI: 10.1210/jc.2006-2112.
- [7] Mukherjee A, Murray RD, Teasdale GM, et al. Acquired prolactin deficiency (apd) after treatment for cushing's disease is a reliable marker of irreversible severe ghd but does not reflect disease status[J]. Clin Endocrinol, 2004, 60(4): 476-483. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02004.x.
- [8] Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for cushing's disease: the need for long-term surveillance[J]. Clin Endocrinol, 2005, 63(5): 549-559. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x.
- [9] Assie G, Baharel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in cushing's disease: a reappraisal of nelson's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 172-179. DOI: 10.1210/jc.2006-1328.
- [10] Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood cushing's disease with pituitary irradiation[J]. N Engl J Med, 1977, 297(18): 957-962. DOI: 10.1056/NEJM197711032971801.

(收稿日期: 2015-12-13)

(本文编辑: 刘小梅)