

## · 综述 ·

## 库欣病的药物治疗进展

杨晨蝶 幸兵

库欣病又称垂体性皮质醇增多症,由垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤所致,是内源性库欣综合征最主要的病因。临床表现为向心性肥胖、蛋白质消耗症状(皮肤变薄、紫纹、近端肌无力等)、骨质疏松、高血压、高血糖等,有时还会出现心理异常。库欣病的一线治疗方式为经鼻蝶垂体瘤切除术,二线治疗方式包括放疗、药物治疗和双侧肾上腺切除。由于药物治疗并不是一种直接有效的治疗方式,因此长期处于辅助治疗的地位,通常用于已接受放疗但尚未起效的患者、病情严重(例如感染、重度肌无力等)患者的术前准备以及无法接受手术治疗或手术失败的患者<sup>[1]</sup>。但随着研究的深入,人们发现了越来越多潜在的药物靶点及药物,并且取得了一定的疗效,可以说库欣病的药物治疗已迈向了新的时代。本文主要总结了近年来库欣病的药物治疗进展。按照作用靶点的不同,治疗的药物可分为4大类:作用于垂体的神经递质类药物、作用于肾上腺的类固醇合成抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂及其他。下面我们将分别进行介绍。

## 一、作用于垂体的神经递质类药物

此类药物直接作用于垂体ACTH腺瘤,与手术一样,是针对病因的治疗方式。主要包括:生长抑素类似物帕瑞肽、多巴胺激动剂卡麦角林及其他。

1. 生长抑素类似物:帕瑞肽(pasireotide或SOM-230):帕瑞肽是一种生长抑素(somatostatin, SST)类似物,通过与生长抑素受体(SST receptor, SSTR)结合,主要发挥抑制性生物学作用。SSTR有5个亚型,其中1、2、4、5亚型可抑制细胞的生长,3亚型则具有细胞毒性,可导致细胞的死亡或凋亡<sup>[2]</sup>。研究表明,人类ACTH腺瘤表达多个SSTR亚型,其中SSTR2和5是调控ACTH释放的主要亚型<sup>[3]</sup>。而最近发现在体内抑制ACTH释放方面,SSTR5激动剂比SSTR2激动剂更为有效,这可能是因为ACTH腺瘤表达更多的SSTR5,并且体内的糖皮质激素会下调SSTR2的表达,对SSTR5则不产生作用<sup>[4-5]</sup>。传统的SST类似物(如奥曲肽)主要与SSTR2结合,对SSTR5的亲和力一般,因此其对库欣病的疗效不佳。与传统药物不同,帕瑞肽与SSTR5、2、3和1亚型,尤其是5亚型,具有高亲和力<sup>[2]</sup>。体外实验已证明帕瑞肽在人类垂体ACTH腺瘤中同时具有抗ACTH分泌及抗细胞增殖的作用,且这两大作用机制之间相互独立<sup>[6]</sup>。另外,帕瑞肽还能减少垂体激素和/或生长因子的分泌,通过间接影响肿瘤的生长来发挥抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。为了进一步证实帕瑞肽在体内的实际疗效,Boscaro等<sup>[8]</sup>做了多中心的II

期临床试验,研究对象为39例新发、持续或复发的库欣病患者,持续15d接受每日2次600μg的帕瑞肽治疗,结果发现有76%的患者尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)水平下降,其中17%的患者降至正常。最近有学者<sup>[8]</sup>开展了帕瑞肽治疗库欣病的随机双盲多中心III期临床试验,该研究入选了新发、持续或复发库欣病且无法行手术治疗的162例患者,随机接受600μg或900μg帕瑞肽皮下注射,每日两次共持续12个月。结果表明在试验初期的2个月内,大部分患者体内的UFC水平都下降超过60%,到实验结束时虽然仅有一部分患者UFC水平降至正常(600μg:14.6%,900μg:26.3%),但所有患者的相关临床症状都有所缓解。

帕瑞肽可引起最严重的副作用为高血糖,这可能与减少胰岛素与胰降血糖素的分泌有关。其他常见的副作用有腹泻、恶心和腹痛等消化道症状。此外有研究表明,帕瑞肽可显著减少生长激素和胰岛素样生长因子-1的表达,导致生长激素缺乏症的发生<sup>[9]</sup>。

体内外实验均证明,帕瑞肽能有效治疗库欣病。为此,欧洲药品管理局从2012年4月起正式批准帕瑞肽用于治疗无法进行手术或手术失败的成人库欣病患者<sup>[4]</sup>。

2. 多巴胺激动剂:卡麦角林(cabergoline):多巴胺是一种具有多种生理特性的儿茶酚胺类化合物,与多巴胺受体(dopamine receptor, DRs)结合,主要发挥神经递质及控制激素分泌等作用。DRs广泛分布于正常神经内分泌组织和垂体瘤中,共5型(D1~D5),分为D1类(D1, D5)和D2类(D2-4)。D1类受体以刺激效应为主,D2类受体则通常发挥抑制作用<sup>[10]</sup>。在库欣病中,约80%的ACTH腺瘤表达DR,其中以D2为主<sup>[11]</sup>。卡麦角林是一种多巴胺激动剂,可抑制ACTH的分泌。与传统治疗垂体腺瘤的同类药物溴隐亭相比,它与D2受体的结合具有更高的特异性和亲和力,且作用时间更长<sup>[12]</sup>,从理论上说其应有更好的疗效。为此,Pivonello等<sup>[13]</sup>在2004年时给20例库欣病患者每周1~3mg的卡麦角林治疗,共3个月,结果发现60%的患者UFC有明显的下降,其中40%的患者降至正常。最近,Pivonello等<sup>[14]</sup>又进一步拓展了该试验,用1~7mg/周的卡麦角林治疗24个月,结果20例患者中有40%可控制皮质醇分泌,20%可诱导肿瘤缩小。且不管皮质醇分泌是否恢复正常,绝大部分患者的高血压和糖耐量问题有了明显的改善。其他一些小型临床试验及病例报告也同样证实了卡麦角林对库欣病的疗效,且D2表达量越高的腺瘤,对卡麦角林的治疗效果越好<sup>[9]</sup>。

目前关于卡麦角林最有争议的问题在于其对心脏瓣膜有何种长期影响,尤其是在大剂量使用的情况下。有文献报道在特发性帕森病患者中使用大剂量(>3mg/d)的卡麦角林会导致瓣膜返流的发生率显著上升。但在库欣病中,卡麦角林的使用

量并不大,最大剂量不超过 0.65 mg/d,因此这项结果并不适用于库欣病低剂量药物治疗的情况<sup>[15]</sup>。少数接受卡麦角林治疗的患者还会出现无力、低血压、头晕、恶心等症状,但大多不严重<sup>[9]</sup>。

未来我们还需要做规模更大的多中心研究来证实卡麦角林的疗效与安全性。

3. 其他神经递质类药物:动物实验及小规模临床试验均显示视黄酸(Retinoic Acid)在库欣病中具有较好的疗效,且副作用少,但仍需大型临床试验做进一步证实<sup>[16]</sup>。过氧化物酶体增殖生物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的配体和血清素拮抗剂赛庚啶(cyproheptadine)虽然在体外实验中的效果都很好,但在临床试验中的疗效有限,且前者还有较大的副作用,因此不建议使用<sup>[17]</sup>。

## 二、作用于肾上腺的类固醇合成抑制剂

此类药物通过抑制类固醇合成酶的活性发挥作用,尤其适用于术前、术后有严重皮质醇升高的患者,放射治疗起效前也常用它来控制病情。但使用这类药物时需要注意监控副作用的发生,必要时需糖皮质激素替代治疗。主要包括酮康唑、甲吡酮等。

1. 酮康唑(ketconazole):酮康唑是一种抗真菌药物,通过抑制多种类固醇合成酶(如 11 $\beta$ -羟化酶、17-羟化酶和 18-羟化酶)减少肾上腺类固醇激素的合成。最近发现它能够直接影响 ACTH 腺瘤细胞,抑制 ACTH 的产生。除此以外,还能够通过诱导细胞凋亡来抑制腺瘤细胞的生长<sup>[18]</sup>。后两种作用与帕瑞肽相似,因此在长期使用酮康唑治疗库欣病时,体内 ACTH 水平不会代偿性地上升<sup>[18]</sup>。8 个相关临床试验的荟萃分析显示,酮康唑治疗库欣病的平均缓解率可达 70%<sup>[9]</sup>。

酮康唑最主要的副作用为肝毒性,因此治疗过程中需密切监测肝功。此外,该药物还会引起皮疹、消化道症状,以及男性性功能减退<sup>[18]</sup>。

2. 甲吡酮(metyrapone):甲吡酮主要抑制皮质醇合成的最后一步,如 11 $\beta$ -羟化酶,降低皮质醇的水平,但同时会促进上游 ACTH 的分泌,导致肾上腺雄激素及醛固酮前体的合成增多。甲吡酮起效快,短期(16 周)使用疗效好,生化指标控制率可达 75%。长期(27 个月)使用控制率为 83%,但这部分患者同时接受过放疗,可能会使药物的疗效被高估<sup>[9,17]</sup>。

肾上腺功能减退仍然是甲吡酮使用的最大问题,需要严密监测。其他副作用还包括雄激素增多造成的多毛、痤疮,盐皮质激素升高导致的低钾、水肿、高血压,以及头晕、消化道不适等。这些副作用限制了甲吡酮的长期应用<sup>[9,17]</sup>。

3. 其他:依托咪酯(etomidate)是有效治疗库欣病的一种非肠道药物,能快速控制过量的皮质醇分泌,常用于其他治疗方法效果不好的严重的库欣病患者,如合并严重的生化紊乱、败血症、精神病等,此外也可用于手术前状况不稳定的患者<sup>[9]</sup>。米托坦(mitotane)可抑制多种类固醇合成酶,且大剂量下有抗肾上腺素的作用,主要用于肾上腺皮质癌,对库欣病的效果也不错。但与同类药物相比,起效时间慢,副作用大,且有很强的亲脂性,在停止使用后可继续在脂肪组织内存留 2 年,这些

缺点限制了它的应用<sup>[1,17]</sup>。氨鲁米特(aminoglutethimide)抑制胆固醇转化为孕烯醇酮,在库欣病中的疗效有限,现在更常用做甲吡酮的辅助药物<sup>[9]</sup>一起使用。LCI699 是一种新的 11 $\beta$ -羟化酶抑制剂,目前还在研究中。

三、糖皮质激素受体拮抗剂:米非司酮(mifepristone 或 RU486)

米非司酮通过与糖皮质激素受体和孕激素受体结合,拮抗皮质醇与孕激素的作用。此外,它还有轻微的抗雄激素功能。米非司酮能够迅速改善皮质醇增多症的体征和症状,可较快缓解库欣病的急性并发症如精神病<sup>[20]</sup>等;在难治性(对其他治疗无效或不耐受)库欣病中也有不错的疗效<sup>[21]</sup>;而合并有 2 型糖尿病的库欣病患者在接受米非司酮治疗后代谢也会改善。此外,在米非司酮治疗 24 h 后,患者的体重、体组成及生活质量都会有显著的提升<sup>[22]</sup>。

但由于该药物的外周受体拮抗作用,皮质醇无法对上游激素发挥正常的负反馈作用,导致 ACTH 和皮质醇浓度升高,因此也限制了其在库欣病中的应用。米非司酮还有一个缺陷是缺乏可靠的生化参数指导剂量的调整,而不适宜的剂量使用可能会导致肾上腺功能不全,需要停药及糖皮质激素替代治疗<sup>[23]</sup>。米非司酮的常见副作用还包括乏力、头痛、胃肠道不适等,在治疗过程中药物可能会激活盐皮质激素受体,从而引起或加重低钾、高血压、水肿的症状。另外在女性患者中还会出现子宫内膜增生<sup>[23]</sup>。

最近美国食品药品监督管理局已经批准米非司酮用于手术失败或无法行手术治疗的库欣病患者<sup>[24]</sup>。

## 四、其他

1. 选择性表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂:吉非替尼(gefitinib):有相当一部分垂体 ACTH 腺瘤会表达 EGFR,吉非替尼作为选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,可以显著降低肿瘤中阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC) mRNA 的表达以及 ACTH 的分泌,并促使肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖,使肿瘤缩小<sup>[25]</sup>。Fukuoda 等<sup>[26]</sup>的研究表明吉非替尼可以在手术前使用以提高大 ACTH 腺瘤的切除率,也可以术后使用,降低术后复发率。

吉非替尼应用的限制在于:(1)并非所有 ACTH 腺瘤都表达 EGFR,吉非替尼对那些不表达 EGFR 的肿瘤无效。(2)吉非替尼对于 EGFR L858R 突变的肿瘤尤其有效,这种突变在非小细胞肺癌中常见,至于垂体腺瘤是否有这种突变还不清楚。(3)长期应用吉非替尼可能会使肿瘤基因突变,产生耐药<sup>[25]</sup>。我们还需要更多的临床试验对吉非替尼的有效性和安全性进行评估。

2. 替莫唑胺(temozolomide):替莫唑胺是一种口服的烷化前药,进入循环后会转化成活性药物达卡巴嗪,抑制 DNA 修复。替莫唑胺现已成为恶性胶质瘤的标准治疗方法,此外它还成功地用于一些侵袭性垂体瘤的治疗中<sup>[27]</sup>。至今有大约 30 个替莫唑胺治疗垂体腺瘤的病例报告,整体的缓解率约为 60%。对那些手术、放疗或其他药物治疗无效的侵袭性 ACTH 腺瘤来说,替莫唑胺可能是一种可行的选择方案<sup>[28]</sup>。当然,这还需要

更多的研究来证实。

虽然手术仍然是库欣病最主要的治疗方法,但近年来人们在库欣病的药物治疗方面也有了很大的进展。其中作用于垂体的神经递质类药物可直接针对库欣病的病因即垂体 ACTH 腺瘤进行靶向治疗,抑制 ACTH 分泌并抗肿瘤细胞增殖,实际取得了一定的疗效,代表药物有帕瑞肽和卡麦角林。当它们联合使用时,会产生协同作用,效果更好。现阶段大部分使用的药物是作用于肾上腺的类固醇合成抑制剂,包括酮康唑、甲吡酮等,也具有有效性,但这些药物的副作用往往会限制它们的长期应用。另有糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮以及其他一些新药,如吉非替尼、替莫唑胺等,这些药物在初步研究中也取得了一定的效果,但还需要更大型的随机双盲多中心临床试验来进一步验证。

总之,随着我们对库欣病发病机制的了解不断深入,未来会有越来越多有效的药物面世,辅助手术治疗提升疾病的治愈率、缓解率,降低复发率。甚至在不久后,药物治疗还可能代替手术治疗成为库欣病的一线疗法。我们相信这一天很快就会到来。

#### 参 考 文 献

- [1] Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 279-289.
- [2] Alexandraki KI, Grossman AB. Pituitary-targeted medical therapy of Cushing's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2008, 17: 669-677.
- [3] van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289: E278-E287.
- [4] Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future?. *Pituitary*, 2012, 15: 330-341.
- [5] Gueorguiev M, Grossman AB. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 71-73.
- [6] Batista DL, Zhang X, Gejman R, et al. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 4482-4488.
- [7] Ruan W, Fahlbusch F, Clemmons DR, et al. SOM230 inhibits insulin-like growth factor-I action in mammary gland development by pituitary independent mechanism: mediated through somatostatin subtype receptor 3?. *Mol Endocrinol*, 2006, 20: 426-436.
- [8] Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): A multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 115-122.
- [9] Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 505-516.
- [10] Petrossians P, Thonnard AS, Beckers A. Medical treatment in Cushing's syndrome: Dopamine agonists and cabergoline. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 suppl 1: 116-119.
- [11] Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2452-2462.
- [12] Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2000, 1: 555-574.
- [13] Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4493-4502.
- [14] Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 223-230.
- [15] de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2009, 10: 91-102.
- [16] Labeur M, Paez-Pereda M, Arzt E, et al. Potential of retinoic acid derivatives for the treatment of corticotroph pituitary adenomas. *Rev Endocr Metab Disord*, 2009, 10: 103-109.
- [17] Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98: 425-438.
- [18] Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketaconazole. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 Suppl 1: 111-115.
- [19] Preda VA, Sen J, Karavitaki N, et al. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: A review. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167: 137-143.
- [20] Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 1003-1010.
- [21] Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, et al. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 3568-3573.
- [22] Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2039-2049.
- [23] van der Pas R, de Herder WW, Hofland LJ, et al. Recent Developments in Drug Therapy for Cushing's Disease. *Drugs*, 2013, 73: 907-918.
- [24] Fleseriu M, Petersenn S. New avenues in the medical treatment of Cushing's disease: corticotroph tumor targeted therapy. *J Neurooncol*, 2013.
- [25] Wondisford FE. A new medical therapy for cushing disease?. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121: 4621-4623.
- [26] Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, et al. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4712-4721.
- [27] Gueorguiev M, Grossman AB. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7: 71-73.
- [28] Fleseriu M, Petersenn S. New avenues in the medical treatment of Cushing's disease: corticotroph tumor targeted therapy. *J Neurooncol*, 2013.

(收稿日期: 2013-07-16)

(本文编辑: 梁雷)