



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240306

库欣病的内科药物治疗新进展

柴金宝^{1,2}, 唐宇¹, 刘宇珂¹, 谭惠文¹, 李建薇¹

(1. 四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院眉山医院 内分泌代谢科, 四川眉山 620000)

[摘要] 库欣病是一种以高皮质醇血症为特点的罕见内分泌疾病。长期高皮质醇水平可导致心血管、糖代谢、骨代谢等多器官/组织系统紊乱或并发症, 严重影响患者的生活质量甚至危及其生命安全。库欣病首选手术治疗, 但在诊断延迟、存在手术禁忌证或手术治疗效果欠佳等情况时, 库欣病患者往往需要内科药物治疗。目前常用的药物包括3类: 1) 作用于垂体生长抑素受体和/或多巴胺受体, 抑制垂体促肾上腺皮质激素合成的药物(如帕瑞肽、卡麦角林); 2) 作用于肾上腺皮质相关受体, 抑制类固醇合成的药物(如酮康唑、甲吡酮、米托坦及奥西卓司他等); 3) 作用于糖皮质激素受体的药物(如米非司酮)。但关于库欣病药物研究从未止步, 目前仍处于II期临床试验中的新药, 包括 Seliciclib、CRN04894、Fimepinostat、vorinostat 等。因此本文对目前库欣病的药物治疗常见类型与最新进展进行综述, 旨在为库欣病的规范化治疗提供更多资讯参考。

[关键词] 库欣病; 药物治疗; 生长抑素受体配体; 多巴胺受体激动剂; 类固醇合成抑制剂

Advances in medical therapy for Cushing's disease

CHAI Jinbao^{1,2}, TANG Yu¹, LIU Yuke¹, TAN Huiwen¹, LI Jianwei¹

(1. Department of Endocrinology & Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041;
2. Department of Endocrinology & Metabolism, Meishan Hospital, West China Hospital, Sichuan University,
Meishan Sichuan 620000, China)

ABSTRACT

Cushing's disease is a neuroendocrine disorder characterized by hypercortisolemia. Long-term over-secretion of cortisol can lead to cardiovascular, glucose metabolism, bone metabolism and other multi-system disorders or complications, seriously affecting the quality of life of patients and even life-threatening. Surgery is the preferred treatment for Cushing's disease. However, patients with Cushing's disease often require drug therapy when diagnosis is delayed, surgery is contraindicated, and surgical treatment is ineffective.

收稿日期(Date of reception): 2024-04-27

第一作者(First author): 柴金宝, Email: caijingbao@163.com, ORCID: 0009-0001-5337-1281

通信作者(Corresponding author): 谭惠文, Email: huiwent2016@scu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-0451-8283

基金项目(Foundation item): 四川省科技厅重点基金(2023SFY0039)。This work was supported by the Key R&D Project of Sichuan Science and Technology Plan, China (2023SFY0039).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎 4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

Current drugs for the treatment of Cushing's disease include three categories: 1) Drugs that act on pituitary somatostatin receptors and/or dopamine receptors to inhibit ACTH synthesis (such as pasireotide, cabergoline); 2) adrenal cortex Steroid synthesis inhibitors (such as ketoconazole, metyrapone, mitotane, and osilodrostat, etc.); 3) glucocorticoid receptor antagonists (such as mifepristone). However, drug research on Cushing's disease has never stopped, and new drugs are still in phase II clinical trials, including Seliciclib, CRN04894, Fimepinostat, vorinostat, etc. This article reviews the latest progress in the current drug treatment of Cushing's disease, aiming to provide a reference for the standardized treatment of Cushing's disease.

KEY WORDS

Cushing's disease; drug therapy; somatostatin receptor ligands; dopamine receptor agonists; steroid synthesis inhibitors

库欣病(Cushing's disease)是一种罕见的内分泌疾病, 主要由垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)细胞腺瘤所致高皮质醇血症。长期异常升高的皮质醇可引起乏力、水肿、满月脸、向心性肥胖、皮肤菲薄或腹部紫纹等症状或体征, 同时, 增加糖尿病、高血压、骨质疏松、心血管疾病、情绪障碍或精神异常风险, 严重影响患者健康和生活质量。目前库欣病的首选治疗是手术切除原发病灶, 药物治疗是二线辅助治疗方式之一^[1-2]。但对于那些持续不缓解、复发、不适合或拒绝手术及手术失败的患者, 药物治疗可用于术前皮质醇水平的控制和术后患者激素的调控, 以及接受放射治疗后等待起效阶段需要控制高皮质醇血症。内科药物治疗需要根据库欣病患者的临床表

现和高皮质醇血症的严重程度进行个体化调整。本文将对目前几类用于库欣病治疗药物及其机制进行综述, 以期加深对库欣病治疗的认识和理解, 为其治疗策略提供新的参考。

1 垂体肿瘤靶向药物

药物包括生长抑素受体配体(somatostatin receptor ligands, SRLs)和多巴胺激动剂(dopamine agonists, DAs), 作用于垂体ACTH细胞腺瘤受体的不同。相较于肾上腺皮质类固醇生成抑制剂, 垂体靶向药物对高皮质醇水平的控制率较低^[3]。常用SRLs和DAs及肾上腺皮质类固醇合成抑制剂药物的特点总结详见表1。

表1 目前临床常用于治疗库欣病的药物特点

Table 1 Features of medical therapies commonly used in clinical practice for Cushing's disease

种类	剂量	作用机制	适应证和不良反应
生长抑素受体配体			
帕瑞肽	皮下注射, 每日2次0.6~1.8 mg/(mL·d);	作用于SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5	适应证: 适应于治疗不能选择垂体或手术没有治愈的成年CS患者; 不良反应: 糖代谢受损、消化道反应、腹痛、胆石症。
帕瑞肽长效制剂	肌肉注射, 每月10~30 mg		
多巴胺受体激动剂			
卡麦角林	口服, 每周0.5~7 mg	长效DA, 对D2R有高度亲和力	适应证: 可缩小肿瘤体积; 不良反应: 头痛、鼻塞、低血压、抑郁、头晕, 可能诱发冲动控制障碍。

表 1(续)

种类	剂量	作用机制	适应证和不良反应
肾上腺皮质类固醇合成抑制剂			
酮康唑	口服, 每日 2~3 次, 400~1 600 mg/d	抑制 CYP17A1、CYP11A1、CYP11B1 和 CYP11B	适应证: 目前 FDA 尚未批准酮康唑的该项适应证, 治疗 CS 仍属于超说明书用药; 不良反应: 皮疹、恶心、呕吐、肝功能异常、肾上腺皮质功能减退、男性乳房发育。
左旋酮康唑	口服, 每日 2 次, 300~1 200 mg/d	对 CYP17A1、CYP11B1、CYP21A2 的抑制作用强于酮康唑	适应证: FDA 批准左旋酮康唑用于治疗不能手术或尚未治愈的成人 CS; 不良反应: 头痛, 水肿, 肝功能受损, 消化道反应, 肾上腺皮质功能减退。
美替拉酮	口服, 每日 3~4 次, 0.5~6 g/d	抑制 CYP11B1 和 CYP11B2	适应证: FDA 批准奥西卓司他用于治疗不能接受垂体手术或手术失败的成人库欣病。 不良反应: 多毛、高血压、电解质紊乱、消化道反应、肾上腺皮质功能减退。
奥西卓司他	口服, 维持剂量为 2~3 次/d, 总剂量 4~14 mg/d;	对 CYP11B1 和 CYP11B2 的抑制作用强于酮康唑和美替拉酮	适应证: 耐受性好, 快速起效; 不良反应: 乏力, 多毛、高血压、低血钾, 胃肠道反应, 肾上腺皮质功能减退。
依托咪酯	静脉, ICU 患者: 0.04~0.1 mg/(kg·h); 非 ICU 患者: 0.025 mg/(kg·h)	抑制 CYP11B1	适应证: 国际垂体协会库欣病指南(2021 年版)建议依托咪酯可用于严重库欣病例的静脉给药; 不良反应: 镇静或麻醉; 高剂量麻醉时, 可能出现肾上腺皮质功能不全、肌阵挛、恶心、呕吐及张力异常反应。
米托坦	口服, 每日 3 次, 每日 0.5~4 g 对于库欣病的患者, 日剂量不超过 5 g/d	抑制 CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2 和 5 α 还原酶; 破坏肾上腺皮质细胞	适应证: 米托坦的使用应仅限于肾上腺癌, 且多数临床中心极少把米托坦作为库欣病的单药治疗; 不良反应: 头晕、肝酶升高、胃肠道反应、认知功能改变、肾上腺皮质功能不全等。
糖皮质激素受体拮抗剂			
米非司酮	口服, 每日 1 次, 300~1 200 mg/d	拮抗糖皮质激素受体	适应证: 治疗合并 2 型糖尿病或糖耐量异常且手术失败或不能手术的成人内源性 CS 患者因高皮质醇血症继发的高血糖; 不良反应: 头痛、水肿、高血压、低血钾、关节疼痛、阴道出血、消化道反应、肾上腺皮质功能不全。
Relacorilant	口服, 每日 1 次, 100~400 mg/d 处于研究中	高选择性糖皮质激素受体拮抗剂	适应证: EMA 授予 Relacorilant 作为治疗 CS 的孤儿药; 不良反应: 水肿、头晕、头痛、腰背痛、四肢疼痛、胃肠道反应。

SSTR: 生长抑素受体; CS: 库欣综合征; DA: 多巴胺激动剂; D2R: 多巴胺受体 2; CYP: 细胞色素 P450 酶; FDA: 美国食品药品监督管理局; EMA: 欧洲药物管理局。

1.1 生长抑素受体配体(SRLs)

生长抑素(somatostatin, SST)由由下丘脑分泌并在垂体前叶释放的激素, 主要功能是抑制生长激素和促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌^[4]。SST 通过多种亚型的生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTRs)调节神经递质传递和激素释放、免疫反应及胃肠道

运动^[5]。自 1972 年被发现以来, SST 被认为是调节生长激素释放的主要垂体激素^[6]。生长抑素类似物(SRLs)如奥曲肽、兰瑞肽等, 对 SSTR2 或 STR5 有高度的亲和力^[5-6], 主要用于肢端肥大症的治疗。研究显示垂体 ACTH 腺瘤可表达多种 SSTRs, 最主要的是 SSTR5^[7]。动物实验^[8]证实 SRLs 通过环磷酸腺苷

(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), 磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)等信号通路, 抑制 ACTH 的合成和释放。

2002 年, 新一代多受体靶向 SRLs——帕瑞肽问世。与第一代 SRLs 相比, 长效帕瑞肽对 SSTR5 亲和力和明显高于^[9]能有效抑制 ACTH 腺瘤细胞增殖, 并减少 ACTH 分泌^[7, 10]。一项纳入 162 例成年库欣病患者的帕瑞肽的随机、双盲、多中心的 III 期临床试验, 结果显示库欣病患者经过 6 个月帕瑞肽治疗后, 单次剂量 600 μg 组和单次剂量 900 μg 组库欣病患者分别有 15% 和 26% 受试者的 24 h 尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)水平恢复正常。治疗 12 个月后, 600 μg 组中 13% 受试者和 900 μg 组中 25% 受试者的 UFC 维持正常。帕瑞肽治疗后库欣病患者的血压、血脂、腰围、体重、体质量指数(body mass index, BMI)显著下降, 生活质量改善。在 75 名可评估垂体肿瘤大小的患者中, 600 μg 组和 900 μg 组的肿瘤体积分别减少了 9.1% 和 43.8%^[11]。最新发表的帕瑞肽长效剂型治疗库欣病的 III 期临床试验中, 150 名库欣病成年患者被随机分为每 4 周 1 次肌肉注射帕瑞肽 10 mg 组和 30 mg 组, 经过 7 个月的治疗, 40% 库欣病患者的 UFC 降至正常。在 12 个月的治疗期结束时, 库欣病患者的肿瘤体积均有缩小。研究^[12]显示帕瑞肽长效制剂的安全性与常规制剂相似。延展试验结果显示, 81 名库欣病患者在长达 3 年的治疗期中患者不仅肿瘤大小均有不同程度缩小, 而且维持了生化缓解和临床指标的改善, 生活质量也得到了显著改善^[13]。另外, 一项研究^[14]观察到长效帕瑞肽可降低双侧肾上腺切除术后的纳尔逊综合征(Nelson's syndrome)患者的 ACTH 水平。

SRLs 最常见的不良反应是高血糖, 约 75% 的患者接受帕瑞肽治疗可出现糖代谢异常, 最早可出现在服药后的 15d 显现^[3]。根据 2021 年国际垂体协会库欣病指南, 帕瑞肽治疗可导致血糖升高, 这可能与帕瑞肽能抑制胰岛素、肠促胰素及胰高血糖素(glucagon)分泌有关^[15]。对于合并糖尿病的库欣病患者, 可考虑联合使用二甲双胍、DPP-4 制剂和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RA)^[3, 16]。此外, 帕瑞肽也可引起与第一代 SRLs 相似的不良反应, 如胃肠道反应和胆囊结石^[11]。由于帕瑞肽疗效和安全性良好, 欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)^[17]和美国食品与药物监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)^[18]先后批准其用于治疗无法手

术治疗或术后未完全缓解的库欣病患者^[19-20]。

1.2 多巴胺受体激动剂(DAs)

DAs 通过作用于多巴胺受体(dopamine receptor, DR)抑制 ACTH 分泌^[5]。DR 也包括 5 种亚型 DR₁-DR₅, 广泛分布于人体。大部分垂体 ACTH 腺瘤会表达 DR₂^[21-22]。DR₂ 缺陷小鼠的 POMC 表达增加, 导致 ACTH 和皮质醇水平上升^[23]。

卡麦角林是一种对 DR₂ 有高度亲和力的长效多巴胺激动剂, 主要用于治疗垂体催乳素瘤。与经典 DA 药物溴隐亭相比, 卡麦角林有更长的血浆半衰期和更好的耐受性^[5]。研究^[24]显示, 36.6% 的库欣病患者在卡麦角林治疗 3~6 个月后 UFC 恢复到正常, 平均剂量为 1.5 mg/周。约 30% 的库欣病患者在平均 37 周的治疗期中维持了正常的 UFC, 卡麦角林平均剂量为 2.1 mg/周。一项多中心回顾性研究^[25]中, 50 名接受卡麦角林单药治疗的患者, 有 40% 在 12 个月的治疗期中维持了正常 UFC。长期治疗中(平均治疗期 32.5 个月, 卡麦角林平均剂量 1.5 mg/周), 23% 的库欣病患者有持续维持正常的 UFC。另一项回顾性研究^[26]结果显示, 20 名库欣病患者使用卡麦角林 6 周后(平均剂量 5 mg/周), 仅有一名库欣病患者同时出现了 UFC、午夜唾液皮质醇和日间血清皮质醇水平的下降, 提示卡麦角林降低皮质醇的作用缓慢。

一项纳入 124 例库欣病患者的荟萃分析^[27]表明, 卡麦角林可作为不愿或不能接受手术, 或术前用药及术后残留及复发的库欣病患者的治疗选择之一。一项研究^[28]发现, 围放疗期使用卡麦角林会增加疾病复发率, 42 例库欣病患者中, 6 例患者在放疗治疗实现疾病缓解后出现了疾病复发, 且疾病复发仅出现在服用过卡麦角林的患者中。

2021 年国际垂体协会库欣病诊疗指南指出, 使用卡麦角需要关注冲动控制障碍的风险, DAs 可导致性欲亢进、病态赌博、过度饮酒、暴饮暴食和冲动消费等异常行为^[15]。关于卡麦角林是否存在引起心脏瓣膜病的风险仍存在争议^[29-31]。鉴于帕瑞肽和卡麦角林对肿瘤的缩小作用, 2 指南建议对于轻中度库欣病合并垂体 ACTH 肿瘤残留的患者, 可考虑使用 SRLs 或 DAs, 同时需要警惕帕瑞肽导致糖代谢异常, 在使用卡麦角林需排除存在双相情感障碍或冲动控制障碍相关病史的患者^[15]。

2 肾上腺皮质类固醇合成抑制剂

由于皮质醇的合成需要一系列肾上腺类固醇激素合成酶的诱导, 抑制或阻断一种或多种与皮质类

固醇合成相关的特异性酶可以达到抑制皮质醇生成的目的。目前该类肾上腺皮质类固醇合成抑制剂包括酮康唑及其镜像药物左旋酮康唑、米托坦、依托咪酯和美替拉酮, 以及近年批准的11- β 羟化酶抑制剂奥西卓司他(osilodrostat)。

2.1 酮康唑和其镜像药物

酮康唑是一种咪唑类抗真菌药, 主要通过抑制多个关键细胞色素P450酶(如uCYP17A1、CYP11A1、CYP11B1等)来减少糖皮质激素和盐皮质激素前体的合成, 因此被用于库欣病的治疗, 在400~1 200 mg/d的较高剂量下可减少肾上腺类固醇激素的产生并减少雄烯二酮和睾酮的合成^[32]。一项法国的多中心回顾性研究^[33]纳入了200例使用酮康唑单药治疗的库欣病患者, 结果显示40例术前患者中48.3%库欣病患者UFC降至正常水平; 使用酮康唑作为一线或二线治疗的160例患者中, 49.3%患者的UFC控制在正常水平(平均治疗期24.8个月); 且患者的临床症状、血压水平、血糖以及低钾血症均有所改善。

酮康唑常见的不良反应包括头痛、胃肠道不适, 罕见而严重的不良反应是急性重型肝炎^[34]。因此, 治疗时建议密切监测肝肾功能。根据在2015年美国内分泌协会CS临床实践指南, 当患者肝转氨酶高于正常上限3倍及以上建议停用酮康唑或调整剂量^[2]。2021年版国际垂体协会库欣病指南指出, 因肝毒性, 酮康唑足量使用可能首先, 轻度肝功受损时可继续使用^[15]。鉴于酮康唑的肝毒性, FDA已发布黑框警告, EMA对酮康唑用于库欣综合征治疗也给予了限制^[2]。长期使用酮康唑可能导致男性患者阳痿、性欲下降, 甚至乳房发育, 导致女性患者月经稀发或闭经^[34]。2015年, EMA将酮康唑维持作为治疗CS的孤儿药^[35], 但FDA尚未批准该项适应证^[19]。

酮康唑的吸收受胃酸环境影响, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的使用会降低其的吸收率。作为CYP3A4抑制剂, 酮康唑可能增强通过该酶代谢药物的药效^[3], 因此用药前需仔细询问患者的用药史。需要注意, 部分CS的患者会出现药物逃逸现象^[15]。UFC和ACTH的基线情况以及UFC的初始下降程度均不能预测患者长期控制效果^[20]。2021年国际垂体协会库欣病指南提出可能需要增加酮康唑剂量来预防药物逃逸现象^[15]。体外实验显示, 左旋酮康唑对CYP17A1、CYP11B1、CYP21A2的抑制作用比右旋酮康唑强^[32]。同样, 左旋酮康唑对肾上腺皮质激素的抑制作用比酮康唑更强^[36]。左旋酮康唑的III期临床试验(SONICS)显示, 94例库欣综合征患者(其中库欣病患者80例)接受口服左旋酮康唑治疗, 31%的受

试者在维持期未增加用药剂量且维持了UFC正常水平。常见不良反应包括头痛、胃肠道反应及肝转氨酶升高, 后者多具可逆性^[37]。另一项双盲、安慰剂对照III期临床试验(NCT03277690)纳入44名受试者, 但结果尚未公布^[38]。2012年7月4日EMA授予左旋酮康唑作为治疗CS的孤儿药^[39]。2021年12月FDA批准左旋酮康唑用于治疗不能手术或术后尚未生化缓解的成人CS^[40]。

2.3 美替拉酮(甲吡酮)

美替拉酮抑制类固醇激素合成途径中的CYP11B1和CYP11B2, 降低皮质醇和醛固酮生成^[41]。一项纳入195例CS患者(其中库欣病患者115例)的多中心回顾性研究^[42]结果显示, 164名接受美替拉酮单药治疗的患者, 平均治疗期8个月, 平均血清皮质醇日曲线($P<0.0001$)、24 h尿游离皮质醇($P<0.001$)或清晨血清皮质醇($P=0.003$)有明显改善, 且上述三项指标完全正常化的患者构成比分别为55%、43%与46%。美替拉酮常见的不良反应包括头晕、疲劳、多毛、关节痛、胃肠道反应和电解质紊乱(如低钾血症)等^[15]。

2.4 奥西卓司他(osilodrostat)

奥西卓司他对CYP11B1和CYP11B2的抑制作用强于酮康唑和美替拉酮, 且半衰期较长^[3]。奥西卓司他治疗库欣病的III期临床试验(LIN3)共纳入137名库欣病患者, 结果显示其安全性和有效性良好。前12周(第一阶段)奥西卓司他1 mg逐渐增至30 mg每日2次逐渐加量至UFC维持正常水平, 第二阶段剂量(第13~24周)752%的患者在维持有正常水平的UFC。在第三阶段的对照期结束时(第26~34周), 86%(31/36)Osilodrostat治疗组患者仍维持有正常UFC, 而安慰剂对照组仅29%($P<0.0001$)。奥西卓司他改善了库欣病患者的体重、血压、胆固醇和糖化血红蛋白等治疗指标, 显著提高生活质量, 降低抑郁评分。奥西卓司他常见的不良反应包括乏力、恶心、头痛和原发性肾上腺功能不全^[43]。

日本一项针对奥西卓司他治疗非库欣病的CS的II期临床试验9例患者, 奥西卓司他起始剂量为2 mg每日2次, 经过12周的剂量调整, 6/9患者的UFC降至正常水平。常见的不良反应包括肾上腺功能不全、乏力、鼻咽炎和谷氨酰转移酶升高^[44]。

2020年1月9日, EMA批准奥西卓司他用于治疗成人内源性CS^[45]。2020年3月6日, FDA批准奥西卓司他该药用于治疗不能接受垂体手术或手术失败的成人库欣病^[46]。2021年3月25日奥西卓司他在

日本获批治疗不能手术或手术效果欠佳的CS^[47]。目前,该药尚未在国内正式上市。

2.5 依托咪酯

依托咪酯在非麻醉剂量下能有效抑制 11-脱氧皮质醇向皮质醇转化,可用于降低患者皮质醇水平。起始静脉输注较低剂量 0.04~0.05 mg/(kg·h),根据血清皮质醇水平调整,最大剂量为 0.1~0.3 mg/(kg·h)^[19]。依托咪酯适用于难以控制的高皮质血症或库欣综合征患者合并严重精神症状、感染或心血管并发症时的紧急用药。2021 年国际垂体协会库欣病指南推荐依托咪酯可用于严重库欣病病例的静脉给药^[15]。然而,依托咪酯有潜在的镇静和呼吸抑制的不良反应需在重症监护室的监护环境下监测使用^[48]。老年、重症和肾衰竭患者需减少依托咪酯剂量^[49]。此外,依托咪酯的常用丙二醇制剂与血栓性静脉炎、急性肾功能衰竭、阴离子间隙代谢性酸中毒有关,需要注意监测,中心静脉给药可降低血栓性静脉炎的风险^[49]。

2.6 米托坦

米托坦可抑制 CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2 和 5 α 还原酶,对肾上腺皮质线粒体有直接毒性作用,可诱导化学性肾上腺损毁,常用于肾上腺瘤的治疗^[32]。一项回顾性研究^[50]显示,76 例使用米托坦治疗的库欣病患者,72% 患者的皮质醇高分分泌状态在中位时间 6.7 个月得到控制。米托坦在治疗库欣病的血浆水平为 8.5 mg/L,低于治疗肾上腺瘤的血浆水平(14 mg/L)。在一项治疗异位 ACTH 综合征的单中心研究^[51]中,91%(21/23)患者的 UFC 在经米托坦治疗平均 4.5 个月后恢复正常。

目前米托坦的推荐首剂为 0.5g 睡前服用,根据患者耐受程度可每周加量 1 次,1~2 g/d 维持,最大剂量 2~3 g/d^[19]。米托坦是 CYP3A4 强效激活剂,可加速氢化可的松的清除,需要警惕其导致肾上腺皮质功能减退风险。如在使用米托坦过程中患者出现肾上腺功能减退,需要及时补充氢化可的松,推荐氢化可的松的初始日剂量应较常规增加三分之一,注意应避免使用长效制剂地塞米松,因为后者系强效 CYP3A4 诱导剂。米托坦对球状带的影响较小,无需额外补充盐皮质激素^[2]。米托坦有致畸性,妊娠期禁用。目前米托坦的使用应仅限于肾上腺瘤,鉴于其不良反应较多,临床实践中极少把米托坦作为库欣病的单药治疗^[15]。

3 糖皮质激素受体拮抗剂

3.1 米非司酮

米非司酮是一种孕酮受体和糖皮质激素受体拮抗剂,较高剂量米非司酮可有效改善高皮质醇血症^[52]。在 Fleseriu 等^[53]的研究中,50 例内源性 CS 成人患者接受为期 6 个月米非司酮治疗(300~1 200 mg/d),结果显示合并血糖问题亚组中,60% 患者(15/25)在口服糖耐量试验中的葡萄糖曲线下面积下降至少 25% ($P<0.0001$),HbA1c 从 7.43% 降低至 6.29% ($P<0.001$),空腹血糖从 8.3 mmol/L 降至 5.8 mmol/L ($P<0.03$);合并高血压亚组中,38% 患者(8/21)舒张压下降至少 5 mmHg。此外,患者的体重和腰围也有明显改善。常见不良反应包括乏力、恶心、呕吐,头痛、关节疼痛以及电解质紊乱等,另外可引起子宫内膜增厚风险,由于米非司酮的皮质醇拮抗作用,库欣病患者的 ACTH 和皮质醇水平可能会升高^[19]。EMA 分别于 2005 年和 2009 年批准米非司酮作为异位 ACTH 综合征和内源性 CS^[54-55]。FDA 则于 2012 年批准米非司酮用于合并 2 型糖尿病的成人内源性 CS 患者^[56]。

3.2 Relacorilant(CORT125134)

Relacorilant(CORT125134)是一种高选择性糖皮质激素受体竞争性拮抗剂或调节剂。不与孕酮受体结合^[57]。Relacorilant 治疗成人 CS 的 II 期临床试验共纳入 35 例患者(23 例库欣病患者),被分为低剂量治疗组(100~200 mg/d, 12 周)和高剂量治疗组(250~400 mg/d, 16 周)。治疗期结束时,在高血压亚组中受试者血压均有明显改善,在低剂量治疗组中占 41.7%(5/12),在高剂量治疗组中占 63.6%(7/11);在高血糖亚组中,在低剂量治疗组中 15.4%(2/13)血糖改善,在高剂量治疗组中 50%(6/12)血糖改善。常见不良反应包括头痛、水肿、肌肉酸痛以及胃肠道不适。未观察到药物性阴道出血或低血钾^[58]。目前,Relacorilant 治疗库欣综合征的 III 期临床试验正在进行中,NCT03697109 针对内源性 CS,而 NCT04308590 仅针对皮质醇分泌型肾上腺腺瘤或增生。2019 年 5 月 29 日,EMA 授权 Relacorilant 作为治疗库欣病的孤儿药^[59]。

目前仍处于 II 期临床试验中的药物中,作用于垂体的有 Seliciclib、CRN04894、Fimepinostat、vorinostat、Lu AG13909^[60-65],作用于 11 β 羟基类固醇脱氢酶 1(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD1)的有 SPI-62 等^[66-74]。截至 2024 年 10 月 11 日治疗库欣综合征的 II 期药物临床试验详见表 2。

4 库欣病的新药临床研究

4.1 Seliciclib

Seliciclib 是一种选择性细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 抑制剂, 具有显著的抗肿瘤活性, 可抑制 ACTH 腺瘤的细胞增殖及 ACTH 分泌^[64]。目前已有一项开放 II 期临床试验^[65]纳入 16 例库欣病患者, 其中 9 例接受 Seliciclib 治疗, 研究结果显示, 5 名受试者的 24 h 尿游离皮质醇

(UFC) 水平较基线下降了 $\geq 48\%$, 这表明 Seliciclib 在降低体内过量皮质醇水平方面具有显著的疗效。同时, 据该研究报道, Seliciclib 的不良反应包括肝酶升高、贫血、肌酐升高等, 少数患者出现严重的肝脏相关严重不良事件, 但随着治疗停止有好转^[2]。可见该药于库欣病的治疗潜力, 该药物的肝毒性是可逆的。这一研究为未来 Seliciclib 在库欣病治疗中的进一步应用提供了重要的临床依据, 同时也为后续的研究指明了方向。

表 2 近 6 年治疗库欣病的 II 期药物临床试验

Table 2 Phase II clinical trials for the treatment of Cushing's disease in the past 6 years

作用靶点	开始时间	药物	类别	对照	疾病分类	随机	盲法	人数	招募状态	研究登记号
垂体	201811	CYC202/ R-roscovitine/ Seliciclib	CDKs 抑制剂	无	库欣病	不适用	非盲	13*	招募中	NCT03774446
	202310	CRN04894	ACTH 受体拮抗剂	无	ACTH 依赖性 CS	不适用	非盲	18*	招募中	NCT05804669
	202401	CUDC-907/ Fimepinostat	针对 PI3K 和 HDAC 的抑制剂	两种剂量对比	库欣病	随机	非盲	20*	尚未招募	NCT05971758
	202404	vorinostat	HDAC 抑制剂	无	库欣病	不适用	非盲	22*	招募中	NCT04339751
	202406	Lu AG13909	ACTH 受体单克隆抗体	无	库欣病	不适用	非盲	18*	招募中	NCT06471829
肾上腺	201810	LCI699/ osilodrostat	肾上腺皮质类固醇合成抑制剂	无	内源性 CS	不适用	非盲	180	正在进行, 结束招募	NCT03606408
	202104	LCI699/ osilodrostat	肾上腺皮质类固醇合成抑制剂	无	儿童库欣病	不适用	非盲	12*	招募中	NCT03708900
糖皮质激素受体	201805	CORT125134/ relacorilant	GR 拮抗剂	无	内源性 CS	不适用	非盲	75	受邀招募	NCT03604198
其他	202209	SPI-62	11 β -HSD1 抑制剂	安慰剂	非肾上腺肿瘤引起的 ACTH 依赖性 CS	随机	四盲	26*	正在进行, 结束招募	NCT05307328

*预计招募人数。CDKs: 细胞周期蛋白依赖性激酶; ACTH: 促肾上腺皮质激素; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; GR: 糖皮质激素受体; 11 β -HSD1: 11 β 羟基类固醇脱氢酶 1; CS: 库欣综合征。

4.2 CRN04894 和 Lu AG13909

CRN04894 和 Lu AG13909 都是选择性 ACTH 受体拮抗剂。ACTH 的作用需要与特异性表达在肾上腺皮质的黑皮质素 2 受体 (melanocortin 2 receptor, MC2R) 的结合及依赖于黑皮质受体辅助蛋白

(melanocortin receptor accessory protein, MRAP) 而发挥作用, 所以 MC2R 拮抗剂有望治疗库欣病或先天性肾上腺增生等 ACTH 依赖性疾病^[66]。目前 CRN04894 在动物实验中有明显的效果^[67]。

4.3 Fimepinostat

Fimepinostat 是组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)和PI3K的双重抑制剂。HDAC和PI3K均介导细胞的多种生物学活动, 其中就包括细胞增殖、分化和细胞凋亡, 抑制HDAC和PI3K可控制肿瘤的进展, 且优于单个通路的抑制效果^[68]。也在淋巴瘤的治疗中进行相关临床试验的验证^[69]。Landsburg等^[70]从激酶抑制剂库中筛选出Fimepinostat是一种潜在的治疗库欣病的药物, 且在体内外实验中取得不错的效果, 明显抑制小鼠ACTH细胞瘤和原代培养物中ACTH的分泌和细胞增殖。

4.4 伏立诺他(vorinostat)

伏立诺他作为一种HDAC抑制剂, 目前已被FDA批准应用于临床淋巴瘤和多发性骨髓瘤的治疗^[70]。一项真实世界研究^[71]表明, 伏立诺他在应用中不良反应包括血小板减少、发热、呕吐、白细胞计数减少、败血症、呼吸衰竭、肾功能损害、体重减轻、皮疹和肿瘤溶解综合征等。Lu等^[72]发现伏立诺他在降低小鼠ACTH细胞瘤和ACTH细胞的存活率和ACTH分泌有效。

4.5 SPI-62

SPI-62是一种11 β -HSD1抑制剂。11 β -HSD1在使无活性的可的松转化为有活性的皮质醇中, 起到局部调节糖皮质激素的作用^[73]。既往也有报道^[74]提示11 β -HSD1作用缺陷的库欣病患者中, 未见库欣貌、高血压等改变。

5 结 语

库欣病是一种复杂的神经内分泌疾病, 其治疗涉及多学科综合干预。尽管药物治疗属于库欣病的辅助治疗, 但无论是针对高皮质醇分泌状态, 还是减轻其引发的多系统并发症, 药物的使用都是不可或缺的。鉴于国内药物可及性相对有限, 药物治疗仅酌情用于术前存在危及生命的严重并发症的库欣病患者、术后未缓解或复发患者、放射外科治疗后过渡阶段的控制皮质醇水平, 以改善临床症状获得最终临床缓解。目前, 临床治疗的个体化仍然是一个重要的关注点。新型药物的开发以期对库欣病患者实现更精准和更规范的治疗。

作者贡献声明: 柴金宝、唐宇、刘宇珂 论文起草撰写与修改; 谭惠文 论文设计、指导和修改; 李建薇 论文指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, et al. Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2023, 402(10418): 2237-2252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01961-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01961-X).
- [2] Nieman LK, Biller BMK, 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.
- [3] Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(2): 101381. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101381>.
- [4] Campana C, Iyer AM, Ferone D, et al. Somatostatin receptors and the associated intracellular machinery: the two sides of the coin[J]. *J Endocrinol*, 2024, 260(3): e230298. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0298>.
- [5] de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SWJ, et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2009, 10(2): 91-102. <https://doi.org/10.1007/s11154-008-9082-4>.
- [6] Giustina G, Peracchi M, Reschini E, et al. Dose-response study of the inhibiting effect of somatostatin on growth hormone and insulin secretion in normal subjects and acromegalic patients [J]. *Metabolism*, 1975, 24(7): 807-815. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(75\)90127-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(75)90127-4).
- [7] Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas *via* somatostatin receptor type 5[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(4): 645-654. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01876>.
- [8] Luque RM, Gahete MD, Hochgeschwender U, et al. Evidence that endogenous SST inhibits ACTH and ghrelin expression by independent pathways[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(2): E395-E403. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00038.2006>.
- [9] Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(5): 707-716. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460707>.
- [10] Batista DL, Zhang X, Gejman R, et al. The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4482-4488. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1245>.
- [11] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 914-924. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105743>.
- [12] Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-

- monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 17-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30326-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30326-1).
- [13] Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK, et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a phase III extension study[J]. *Clin Endocrinol*, 2019, 91(6): 776-785. <https://doi.org/10.1111/cen.14081>.
- [14] Daniel E, Debono M, Caunt S, et al. A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome[J]. *Pituitary*, 2018, 21(3): 247-255. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0853-3>.
- [15] Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(12): 847-875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7).
- [16] Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, et al. Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, phase IV study[J]. *Pituitary*, 2021, 24(6): 887-903. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01161-4>.
- [17] EMA. signifor-epar-summary-public[EB/OL]. (2017-11-20) [2022-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/signifor-epar-summary-public_en.pdf.
- [18] FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs New Drug Application (NDA): 200677[EB/OL]. [2022-05-22]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=200677>.
- [19] Nieman LK. Medical therapy of hypercortisolism (Cushing's syndrome)[EB/OL]. (2024-07-16) [2022-05-22]. <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/medical-therapy-of-hypercortisolism-cushings-syndrome>.
- [20] Varlamov EV, Han AJ, Fleseriu M. Updates in adrenal steroidogenesis inhibitors for Cushing's syndrome - A practical guide[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(1): 101490. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101490>.
- [21] Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2452-2462. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030837>.
- [22] Wang Y, Li J, Tohti M, et al. The expression profile of dopamine D2 receptor, MGMT and VEGF in different histological subtypes of pituitary adenomas: a study of 197 cases and indications for the medical therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 56. <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0056-y>.
- [23] Hakata T, Yamauchi I, Kosugi D, et al. High-throughput screening for cushing disease: therapeutic potential of thioestrepton *via* cell cycle regulation[J]. *Endocrinology*, 2024, 165(9): bqae089. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae089>.
- [24] Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(5): 709-716. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0382>.
- [25] Ferriere A, Cortet C, Chanson P, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(3): 305-314. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0662>.
- [26] Burman P, Edén-Engström B, Ekman B, et al. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(1): 17-24. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0807>.
- [27] Palui R, Sahoo J, Kamalanathan S, et al. Effect of cabergoline monotherapy in Cushing's disease: an individual participant data meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(12): 1445-1455. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0936-7>.
- [28] Thakkar K, Lila A, Sarathi V, et al. Cabergoline may act as a radioprotective agent in Cushing's disease[J]. *Clin Endocrinol*, 2020, 92(1): 55-62. <https://doi.org/10.1111/cen.14123>.
- [29] Sulu C, Gul N, Tanrikulu S, et al. Risk of impulse control disorders in patients with Cushing's disease: do not blame cabergoline but do not give up caution[J]. *Pituitary*, 2023, 26(4): 495-509. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01342-3>.
- [30] Drake WM, Stiles CE, Bevan JS, et al. A follow-up study of the prevalence of valvular heart abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4189-4194. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2224>.
- [31] Stiles CE, Tetteh-Wayoe ET, Bestwick J, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018: 523-538. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01071>.
- [32] Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies[J]. *Pituitary*, 2016, 19(6): 643-653. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0742-1>.
- [33] Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1623-1630. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3628>.
- [34] Marques JVO, Boguszewski CL. Medical therapy in severe hypercortisolism[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(2): 101487. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101487>.
- [35] EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Ketoconazole HRA (ketoconazole) for the treatment of Cushing's syndrom[EB/OL]. (2015-01-30) [2022-07-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-ketoconazole-hra_en.pdf.
- [36] Creemers SG, Feelders RA, de Jong FH, et al. Levoketoconazole, the 2S, 4R enantiomer of ketoconazole, a new steroidogenesis inhibitor for Cushing's syndrome treatment[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): e1618-e1630[2024-02-27]. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa989>.
- [37] Fleseriu M, Pivonello R, Elenkova A, et al. Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-

- arm trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11): 855-865. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30313-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30313-4).
- [38] Trials C. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Levoketoconazole in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome. [EB/OL]. (2022-11-08) [2024-05-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03277690?term=Levoketoconazole&cond=cushing+syndrome&draw=2&rank=1>.
- [39] EMA. Public summary of opinion on orphan designation 2S, 4R ketoconazole for treatment of Cushing's syndrome[EB/OL]. (2012-07-19) [2022-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1012-public-summary-opinion-orphan-designation-2s-4r-ketoconazole-treatment-cushings-syndrome_en.pdf.
- [40] FDA. CY 2021 CDER Drug and Biologic Calendar Year Approvals As of December 31, 2021[EB/OL]. (2021-12-31) [2022-05-22]. <https://www.fda.gov/media/158149/download>.
- [41] Rigel DF, Fu FM, Beil M, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the aldosterone synthase inhibitor FAD286 in two rodent models of hyperaldosteronism: comparison with the 11 β -hydroxylase inhibitor metyrapone [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 232-243. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.167148>.
- [42] Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4146-4154. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2616>.
- [43] Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(9): 748-761. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30240-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30240-0).
- [44] Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease[J]. *Endocr J*, 2020, 67(8): 841-852. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0617>.
- [45] EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Isturisa[EB/OL]. (2020-12-17) [2024-05-29]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa>.
- [46] Release FN. FDA Approves new treatment for adults with Cushing's disease[EB/OL]. (2020-03-06) [2022-05-22]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-cushings-disease>.
- [47] FMDA. New Drugs Approved in FY 2020[EB/OL]. [2022-07-31]. <https://www.pmda.go.jp/files/000242574.pdf>.
- [48] Braun LT, Reincke M. What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome? [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(3): 101376. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101376>.
- [49] Preda VA, Sen J, Karavitaki N, et al. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(2): 137-143. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0274>.
- [50] Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4): 473-481. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0358>.
- [51] Donadille B, Groussin L, Waintrop C, et al. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion with 1, ortho-1, Para'-dichloro-diphenyl-dichloroethane: findings in 23 patients from a single center[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 537-544. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1317>.
- [52] Castinetti F, Conte-Devolx B, Brue T. Medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor antagonists and mifepristone[J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92(Suppl 1): 125-130. <https://doi.org/10.1159/000314224>.
- [53] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2039-2049. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>.
- [54] EMA. PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF mifepristone for the treatment of Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion [EB/OL]. (2005-10-11) [2022-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/05/298-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mifepristone-treatment-cushings-syndrome_en.pdf.
- [55] EMA. Public summary of positive opinion for orphan designation of mifepristone for the treatment of endogenous hypercortisolism (Cushing's syndrome)[EB/OL]. (2009-06-24) [2022-05-22]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/09/614-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mifepristone-treatment-endogenous_en.pdf.
- [56] FDA. Korlym™ (mifepristone) 300 mg Tablets [EB/OL]. (2012-02) [2022-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202107s000lbl.pdf.
- [57] Hunt HJ, Belanoff JK, Walters I, et al. Identification of the clinical candidate (R) - (1- (4-fluorophenyl) -6- ((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-4, 4a, 5, 6, 7, 8-hexahydro-1H-pyrazolo [3, 4-g]isoquinolin-4a-yl) (4- (trifluoromethyl)pyridin-2-yl) methanone (CORT125134): a selective glucocorticoid receptor (GR) antagonist[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(8): 3405-3421. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00162>.
- [58] Pivonello R, Bancos I, Feelders RA, et al. Relacorilant, a selective glucocorticoid receptor modulator, induces clinical improvements in patients with cushing syndrome: results from A prospective, open-label phase 2 study[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 662865. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.662865>.
- [59] EMA. Public summary of opinion on orphan designation Relacorilant for the treatment of Cushing's syndrome[EB/OL]. (2019-08-02) [2022-05-22]. <https://www.ema.europa.eu/en/>

- documents/orphan-designation/eu/3/19/2164-public-summary-opinion-orphan-designation-relacorilant-treatment-cushings-syndrome_en.pdf.
- [60] Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(19): 1846-1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1000094>.
- [61] Feelders RA, Fleseriu M, Kadioglu P, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide alone or in combination with cabergoline in Cushing's disease[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1165681. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1165681>.
- [62] Barbot M, Albiger N, Ceccato F, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole?[J]. *Pituitary*, 2014, 17(2): 109-117. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0475-3>.
- [63] Martino M, Aboud N, Lucchetti B, et al. An evaluation of pharmacological options for Cushing's disease: what are the state-of-the-art options? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(5): 557-576. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2192349>.
- [64] Liu NA, Jiang H, Ben-Shlomo A, et al. Targeting zebrafish and murine pituitary corticotroph tumors with a cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(20): 8414-8419. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018091108>.
- [65] Liu NA, Ben-Shlomo A, Carmichael JD, et al. Treatment of cushing disease with pituitary-targeting seliciclib[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(3): 726-735. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac588>.
- [66] Fridmanis D, Roga A, Klovins J. ACTH receptor (MC2R) specificity: what do we know about underlying molecular mechanisms?[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8: 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00013>.
- [67] Clark AJ, Forfar R, Hussain M, et al. ACTH antagonists[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7: 101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00101>.
- [68] Kim SH, Han S, Zhao J, et al. Discovery of CRN04894: a novel potent selective MC2R antagonist[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2024, 15(4): 478-485. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.3c00514>.
- [69] Tomaselli D, Lucidi A, Rotili D, et al. Epigenetic polypharmacology: a new frontier for epi-drug discovery[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 190-244. <https://doi.org/10.1002/med.21600>.
- [70] Landsburg DJ, Barta SK, Ramchandren R, et al. Fimepinostat (CUDC-907) in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell and high-grade B-cell lymphoma: report of a phase 2 trial and exploratory biomarker analyses[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(2): 201-209. <https://doi.org/10.1111/bjh.17730>.
- [71] Zhang D, Damoiseaux R, Babayan L, et al. Targeting corticotroph HDAC and PI₃Kinase in cushing disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1): e232-e246. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa699>.
- [72] Sayar H, Cripe LD, Saliba AN, et al. Combination of sorafenib, vorinostat and bortezomib for the treatment of poor-risk AML: report of two consecutive clinical trials[J]. *Leuk Res*, 2019, 77: 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.12.011>.
- [73] Li W, Fu Y, Wang W. A real-world pharmacovigilance study investigating the toxicities of histone deacetylase inhibitors[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(8): 3207-3217. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05691-2>.
- [74] Lu J, Chatain GP, Bugarini A, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA is a promising treatment of cushing disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2825-2835. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00464>.
- [75] Kupeczyk D, Bilski R, Kozakiewicz M, et al. 11 β -HSD as a new target in pharmacotherapy of metabolic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8984. <https://doi.org/10.3390/ijms23168984>.
- [76] Tomlinson JW, Draper N, Mackie J, et al. Absence of Cushingoid phenotype in a patient with Cushing's disease due to defective cortisone to cortisol conversion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1): 57-62. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8189>.

(责任编辑 陈丽文)

本文引用: 柴金宝, 唐宇, 刘宇珂, 谭惠文, 李建薇. 库欣病的内科药物治疗新进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(7): 1023-1033. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240306

Cite this article as: CHAI Jinbao, TANG Yu, LIU Yuke, TAN Huiwen, LI Jianwei. Advances in medical therapy for Cushing's disease[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2024, 49(7): 1023-1033. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240306