

## · 指南解读 ·

【编者按】库欣病的临床症状复杂多样，其诊断和治疗极具挑战性，其需要准确诊断、选择恰当的治疗方案和长期管理，以优化患者结局。国际垂体协会于2020年10月召开了库欣病的临床共识研讨会，并于2021年12月在柳叶刀子刊Lancet Diabetes Endocrinology上发表了2021年版《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》，该共识是以2008年和2015年国际内分泌协会发布的库欣综合征临床指南为基础，更新了临床实践证据和建议，包括库欣病的诊断和鉴别诊断、并发症的管理、药物治疗等。本刊特邀请四川大学华西医院内分泌代谢科谭惠文等学者结合国内临床实践，基于该指南，对库欣病的诊断和药物使用进行详细阐述，协助广大全科及专科医师对库欣病的诊疗更加规范化。

## 国际垂体协会《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》 解读——药物篇

唐宇<sup>1</sup>，谭惠文<sup>1, 2\*</sup>，李建薇<sup>1, 2</sup>，余叶蓉<sup>1, 2</sup>

【摘要】库欣病是内源性库欣综合征最常见的病因，是垂体促肾上腺皮质激素腺瘤导致高皮质醇血症的临床综合征。由于高皮质醇血症的持续存在，库欣病患者可以出现满月脸、水牛背、向心性肥胖、代谢障碍等临床表现。对于库欣病，准确地诊断、恰当地治疗以及后续随访都极为重要。国际垂体协会根据新近研究证据，于2021年12月发布了《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》，对于库欣病的筛查和诊断流程、术后监测、药物和放射治疗、并发症管理均有更新。本文重点对指南的库欣病药物治疗部分进行解读。希望能够有助于全科及专科医师对库欣病的规范诊治。

【关键词】库欣综合征；库欣病；诊疗指南；药物疗法管理；垂体协会

【中图分类号】R 586.2 【文献标识码】A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0469

唐宇，谭惠文，李建薇，等. 国际垂体协会《库欣病的诊断和管理共识（更新版）》解读——药物篇[J]. 中国全科医学, 2022.

TANG Y, TAN H W, LI J W, et al. Interpretation of consensus on diagnosis and management of cushing's disease: a guideline update from the pituitary society——medical therapies [J]. Chinese General Practice, 2022.

### Interpretation of Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: a Guideline Update from the Pituitary Society——Medical Therapies TANG Yu<sup>1</sup>, TAN Huiwen<sup>1, 2\*</sup>, LI Jianwei<sup>1, 2</sup>, YU Yerong<sup>1, 2</sup>

1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2. Medical Center of Pituitary Adenomas and Related Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

\* Corresponding author: TAN Huiwen, Associate chief physician; E-mail: huiwent2016@scu.edu.cn

【Abstract】Cushing's disease, the most common cause of endogenous Cushing's syndrome, is hypercortisolemia caused by adrenocorticotropic hormone-secreting pituitary adenoma. Patients may present clinical symptoms such as moon face, buffalo back, central obesity and metabolic disorders due to the persistence of hypercortisolemia. Accurate diagnosis, appropriate treatment and follow-up of Cushing's disease are vitally important. Based on recent evidence, the Pituitary Society published the Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: a Guideline Update in December 2021, with updates in screening and diagnosis procedures, postoperative monitoring, medical therapies and radiotherapy, and complication management. This article interprets the medical therapies recommended in the consensus, which will be helpful for general practitioners and

基金项目：四川大学华西医院学科卓越发展 1 • 3 • 5 工程临床研究孵化项目（2020HXFH034）；四川省卫生健康委员会项目（20PJ046）

1. 610041 四川省成都市，四川大学华西医院内分泌代谢科

2. 610041 四川省成都市，四川大学华西医院垂体瘤及相关疾病诊疗中心

\* 通信作者：谭惠文，副主任医师；E-mail: huiwent2016@scu.edu.cn

specialists to standardize the diagnosis and treatment of Cushing's disease.

**【Key words】** Cushing syndrome; Cushing disease; Diagnostic and treatment guideline; Pituitary adenoma; Medication therapy management

库欣病 (Cushing's disease, CD) 是由垂体腺瘤过度分泌促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 导致以高皮质醇血症为特征的临床综合征, 是内源性库欣综合征 (Cushing's syndrome, CS) 的最常见类型。国际垂体协会于 2021 年 12 月发表了 2021 年版《库欣病的诊断和管理共识 (更新版)》<sup>[1]</sup> (以下简称 2021 年版共识), 该共识在国际内分泌协会 2008 年和 2015 年发布的 CS 临床实践指南基础上对 CD 的治疗进行了更新<sup>[2-4]</sup>。2021 年版共识推荐, 对于那些持续不缓解或复发、不适合或拒绝手术、接受放射治疗后需要控制高皮质醇血症的患者可以采用药物治疗, 药物治疗需要根据 CD 患者的临床症状和高皮质醇血症的严重程度进行个体化治疗<sup>[5, 6]</sup>。药物的选择包括三类<sup>[3-4, 7]</sup>: (1) 直接抑制肾上腺皮质类固醇合成的药物 (如酮康唑、奥西卓司他、甲吡酮、米托坦、依托咪酯等); (2) 作用于生长抑素受体的药物 (如帕瑞肽) 和多巴胺受体的药物 (如卡麦角林); (3) 阻断糖皮质激素受体的药物 (如米非司酮)。此外, 2021 年版共识将证据质量分为高、中、低、极低 4 个级别, 将推荐分为强烈推荐、酌情推荐、不推荐。故本文就以上 3 类药物在 CD 的治疗中的作用及注意事项进行解析, 希望有助于临床医生对 CD 治疗药物的认识和合理使用。

### 1 抑制肾上腺皮质类固醇合成的药物

肾上腺皮质类固醇合成的抑制剂, 主要通过阻断 1 种或多种与皮质类固醇合成相关的酶, 减少其产生和分泌<sup>[8]</sup>。这一类药物可抑制皮质醇分泌, 但并不直接作用于分泌 ACTH 的垂体腺瘤本身, 也不能恢复下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic pituitary adrenal, HPA) 轴的昼夜节律。该类物质包括已经上市多年的酮康唑、甲吡酮、米托坦和依托咪酯等。此外, 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2020 年 3 月批准, 欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 于 2020 年 1 月批准的 11- $\beta$  羟化酶抑制剂-奥西卓司他 (Osilodrostat) 也属于肾上腺皮质类固醇合成的抑制剂。

在使用肾上腺皮质类固醇合成抑制剂治疗 CD 的

过程中, 有两种方案可以考虑: (1) 通过滴定药物的治疗剂量以达到皮质醇正常化, 但过度治疗则存在肾上腺皮质功能不全的风险; (2) 采用高剂量肾上腺皮质类固醇合成抑制剂与外源性糖皮质激素替代治疗联合治疗以避免肾上腺皮质功能不全 (即阻断替代方案), 但后者也存在糖皮质激素过度使用的风险。2015 年国际内分泌协会与欧洲内分泌协会制定的关于 CS 治疗的指南<sup>[3]</sup> (以下简称 2015 年 CS 临床实践指南) 提到, 如有证据倾向于明显的周期性高皮质醇血症, 推荐选用阻断替代方案。

2021 年版共识建议需要使皮质醇快速达到正常化时, 通常首先选用肾上腺皮质类固醇合成抑制剂治疗 (高质量, 强烈推荐)。酮康唑的剂量滴定较容易进行, 但需要在使用过程中密切监测肝功能, 其肝毒性可能导致剂量使用不足 (中等质量, 强烈推荐); 此外, 需注意男性 CD 患者可能发生垂体-性腺轴功能减退。甲吡酮和奥西卓司他起效最快, 两者均可口服, 均不受限于男性性腺功能减退, 且奥西卓司他给药方案更加方便。以下将对这类药物进行分别介绍。各种肾上腺皮质类固醇合成的抑制剂的药物使用剂量、作用特点及不良反应详见表 1。

**1.1 酮康唑** 酮康唑是一种抗真菌药物, 可阻断多种类固醇生物合成途径中的多种酶, 包括侧链裂解酶、17 $\alpha$  羟化酶、17, 20 裂解酶、11 $\beta$  羟化酶、18 羟化酶等, 从而抑制孕烯醇酮、17 $\alpha$  羟孕烯醇酮、17 $\alpha$  羟孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、皮质酮、皮质醇以及醛固酮多种肾上腺皮质类固醇激素的合成<sup>[9]</sup>。2014 年 11 月欧洲批准该药用于 CS 的治疗。既往研究提示, 若酮康唑剂量达到 600 mg/d, 可使 50% 以上的 CD 患者的尿游离皮质醇 (urinary free cortisol, UFC) 恢复正常, 可降低体质量和血压、改善糖代谢和肌肉无力等临床特征<sup>[6, 10]</sup>, 但其中 15%~25% 的患者会逐渐出现失效, 即所谓逃逸现象, 但其机制尚不明确<sup>[11-12]</sup>。有研究提示, 在既往已手术或放疗的患者中, 并未观察到逃逸现象, 而仅在将酮康唑作为首选治疗方案的患者中出现<sup>[13]</sup>。可见单纯的药物治疗并非 CD 治疗首选, 在手术或放疗后再辅以药物治疗的综合治疗可能更有利于 CD 的病情控制。

此外, 酮康唑的胃肠道和肾上腺皮质功能不全的不良反应可见于 5%~20% 的 CD 患者。在使用酮康唑过程中, 需要严密监测肝功能。研究显示, 肝功能受损常出现在使用酮康唑治疗的剂量滴定阶段, 常为轻中度肝酶升高, 特别是在 CS 的初治阶段, 尤其需要加强对肝功能的监测<sup>[14]</sup>。有报道提示在合并肝功能不全的异位重症 CS 患者的治疗中, 使用高剂量酮康唑联合甲吡酮、米托坦等并未导致肝功能的恶化, 反而使肝功能有所好转<sup>[15]</sup>。酮康唑是 CYP3A4 的底物和抑制剂, 可能与多种药物具有潜在相互作用, 需仔细核查患者正在使用药物的全部清单<sup>[6]</sup>。

据美国 FDA 不良事件报告系统提示: 酮康唑对于肝功能的影响并非呈剂量依赖性; 对于没有明显肝脏疾病危险因素的人而言, 短时间的高剂量和长期的低剂量酮康唑均有导致严重肝损伤的可能; 其可能导致严重的肝损伤和肾上腺功能不全; 该药可能产生有害的药物相互作用。由于在没有明显危险因素的患者中有严重的肝毒性报告, 美国 FDA 在酮康唑说明书中对其不良反应加上了黑框警告, 并建议接受酮康唑治疗的患者每周监测肝功能。由于酮康唑口服制剂存在严重肝毒性, 使用风险大于临床获益, 2015 年 6 月我国已停止酮康唑口服制剂的生产、销售和使用。在美国, 酮康唑治疗 CS 也属超说明书使用。

2021 年版共识指出, 酮康唑常因其肝毒性而影响其足量使用, 虽然轻度肝功受损时不用停用酮康唑, 但是由于酮康唑作用于类固醇生物合成的早期合成酶, 可避免雄激素和盐皮质激素前体的过度累积, 同时, 由于减少雄激素合成或导致雌激素灭活障碍, 男性可能会出现性腺机能减退和乳腺发育<sup>[16]</sup>。

**1.2 甲吡酮 (美替拉酮)** 甲吡酮通过抑制类固醇激素合成途径中的 11- $\beta$  羟化酶, 使皮质酮、皮质醇以及醛固酮生成减少。一项纳入 195 例使用甲吡酮单药治疗的 CS 患者 (其中 CD 115 例、异位 CS 37 例、肾上腺相关 ACTH 非依赖型 CS 43 例) 的多中心、回顾性研究显示, 对于 CD 患者 UFC 控制的有效率达 43%, 中位治疗时间为 8 个月, 中位药物使用剂量 1 375 mg/d<sup>[17]</sup>。另一项纳入 4 项研究包含 66 名 CD 患者的荟萃分析提示甲吡酮对清晨皮质醇的控制率达 66% [95% CI (46%, 87%)]<sup>[18]</sup>。一项纳入 50 例 CS 患者的前瞻性研究中, 接受甲吡酮滴定治疗 12 周后, 47% (23/49) 患者的 UFC 降至正常水平, 66% 患者的高血压、糖代谢异常、精神障碍和肌肉无力等

临床症状改善<sup>[19]</sup>。在甲吡酮治疗过程中, 最多见的不良反应为多毛、头晕、关节痛、疲劳、低钾血症等, 腹痛、皮炎和肾上腺皮质功能不全等相对较少<sup>[6]</sup>。

2021 年版共识和 2015 年 CS 临床实践指南均指出, 在 CD 长期治疗中, 若阻断 11- $\beta$  羟化酶, 一方面会导致雄性激素前体物质堆积, 可能加重多毛和痤疮等高雄激素表现; 另一方面盐皮质激素前体物质 11-脱氧皮质醇的储积, 可能会加重低钾血症、水肿和高血压<sup>[1-3]</sup>。同时在 2015 年 CS 临床实践指南特别提示, 在使用甲吡酮时, 采用检测血或尿游离皮质醇的方法不能与 11-脱氧皮质醇发生交叉反应, 以免皮质醇测值误导而错误指导治疗剂量<sup>[3]</sup>。

**1.3 奥西卓司他 (Osilodrostat)** 奥西卓司他是 11- $\beta$  羟化酶与醛固酮合成酶抑制剂, 抑制皮质醇、皮质酮、醛固酮的生成, 可有效降低皮质醇并且耐受性良好<sup>[20]</sup>。一项纳入 137 例 CD 患者的多中心、随机对照 III 期临床研究结果显示<sup>[21]</sup>, 经过 12 周开放标签剂量滴定和 12 周剂量优化后, 72 例 CD 患者 UFC 达到正常水平, 符合随机化条件, 随机分配到奥西卓司他治疗组 (36 例) 和安慰剂对照组 (35 例), 经过治疗后, 随访至第 34 周, 奥西卓司他治疗组中 31 例 CD 患者 UFC 保持正常水平, 而安慰剂对照组中仅 10 例患者 UFC 正常 [OR=13.7, 95%CI (3.7, 53.4),  $P<0.0001$ ]。另一项 2016—2020 年由美国、巴西、加拿大、西班牙等多个国家和地区参与的多中心、随机对照 III 期临床研究结果显示<sup>[22]</sup>, 73 例 CD 受试者纳入双盲的第 1 阶段以 2:1 的比例随机分配到奥西卓司他治疗组 (48 例) 和安慰剂对照组 (25 例), 12 周后全部受试者进入开放标签奥西卓司他滴定治疗, 随访至 48 周; 治疗 12 周时奥西卓司他治疗组受试者 UFC 的正常化率达 77%, 而安慰剂对照组 UFC 正常仅为 8% [OR=43.4, 95%CI (7.1, 343.2),  $P<0.0001$ ]; 至 36 周时所有受试者中 81% 的受试者 UFC 降至正常。

奥西卓司他对体质量、血压、胆固醇和糖化血红蛋白等均有改善, 生活质量和抑郁评分也能有所提高。其不良反应主要包括疲乏、头晕、关节痛、食欲下降等, 治疗过程中 8%~11% 的患者出现恶心、贫血和头痛等不良反应, 约一半 (70/137) 的患者报告了与皮质醇减少相关的不良反应, 这 70 例患者中有 25 例需要糖皮质激素替代治疗。此外, 42% (58/137) 的患者因肾上腺皮质类固醇前体皮质酮水平升高, 出现低钾血症、高血压等症状, 且在女性患者中可

能出现由于睾酮水平升高而引起的多毛、痤疮等状况<sup>[20-22]</sup>。2020年美国批准奥西卓司他用于CD的治疗,欧盟和日本也相继批准用于CS的治疗。目前国内尚待批准注册进口。

奥西卓司他和甲吡酮能使大部分CD症状得到快速控制,且不需严密监测肝功能,不会导致男性患者性腺功能减退,但需要监测雄激素和盐皮质激素累积所致的不良反应。如果需要快速使皮质醇水平达到正常化,2021年版共识建议使用肾上腺类固醇合成抑制剂,而口服制剂中,奥西卓司他和甲吡酮起效最快(高质量,强烈推荐)。在同时使用较大剂量药物治疗与糖皮质激素替代治疗时,需要警惕可能存在过度治疗与过度替代的潜在风险<sup>[23]</sup>。

**1.4 米托坦** 米托坦通过抑制包括侧链裂解酶、 $3\beta$ -羟基类固醇脱氢酶、 $11\beta$ -羟化酶、 $18\beta$ -羟化酶抑制孕烯醇酮、孕酮、皮质酮、醛固酮、 $17\beta$ -羟孕酮、皮质醇、雄烯二酮在内的多种类固醇合成酶的生成。米托坦对肾上腺皮质有直接而持久的细胞毒作用<sup>[3]</sup>。其起效慢,药物半衰期( $t_{1/2}$ )长,诱导CYP3A4介导的皮质醇快速失活,易导致肾上腺皮质功能不全,需要皮质醇替代治疗<sup>[24]</sup>。大多数学者认为米托坦的使用应仅限于肾上腺癌的治疗,目前米托坦很少单独用于治疗CD。2021年版共识建议:在大多数中心,米托坦很少作为CD的单药治疗(低质量,酌情推荐)。

**1.5 依托咪酯** 依托咪酯最初是作为麻醉剂被开发应用于临床,由于可以迅速使皮质醇浓度正常化,因而用于重症监护中,对于不适合立即行手术的严重高皮质醇血症患者的治疗<sup>[25]</sup>,可以作为其他药物治疗和手术治疗中间的桥接<sup>[3]</sup>,使用过程中需要密切监测其麻醉镇静作用。自90年代起即有研究将依托咪酯应用于严重CS的患者中,提示小剂量( $\leq 0.1 \text{ mg}\cdot\text{k}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )依托咪酯对于严重CS的高皮质醇血症是有效的<sup>[26]</sup>。静脉使用氢化可的松可避免依托咪酯所致的肾上腺皮质功能不全。丙二醇制剂的依托咪酯最好通过中心静脉给药,以避免丙二醇所致的血栓静脉炎、疼痛、溶血和肾小管损伤等不良反应<sup>[27]</sup>。2021年版共识建议依托咪酯可用于严重CD病例的静脉给药(高质量,强烈推荐)。

## 2 作用于垂体生长抑素和多巴胺受体的药物

生长抑素受体配体帕瑞肽和多巴胺受体激动剂卡麦角林可以用于治疗CD患者<sup>[3, 5-6]</sup>。

**2.1 帕瑞肽** 自1978年相继出现多种生长抑素受体配体,可作用于体内多个器官,调节包括垂体、胰

腺、胃肠等激素分泌<sup>[28]</sup>。帕瑞肽(Pasireotide/SOM-230)属于新一代生长抑素受体配体,对生长抑素受体(somatostatin receptor subtype, SSTR)5和SSTR1有很强的亲和力,而在分泌ACTH的垂体腺瘤中SSTR5有高表达,故有研究将帕瑞肽应用于CD患者的治疗中<sup>[3]</sup>。

一项2006年启动的包括美国、法国、德国、中国、加拿大、意大利等在内的全球多中心Ⅲ期临床随机对照研究共纳入162例CD患者,随机分组至皮下注射帕瑞肽 $600 \mu\text{g}$ /次,2次/d共82例, $900 \mu\text{g}$ /次,2次/d共80例,治疗6个月后,两组皮质醇控制率分别为15%和26%,大多数患者的临床症状明显改善<sup>[29]</sup>。另一项2011年开始由全球19个国家包括57个医疗机构参与的Ⅲ期临床随机对照研究中,共纳入150例CD患者,分别使用10 mg或30 mg长效帕瑞肽每周肌肉注射1次,在治疗开始后的第4月,如UFC高于1.5倍正常参考范围上限,则将10 mg组加量至30 mg,将30 mg组加量至40 mg,两组患者在治疗第7月UFC恢复至正常范围的比例分别为41.9%(31/74)和40.8%(31/76),但是,无论UFC是否完全控制,患者的体质指数(body mass index, BMI)、体重、腰围和生活质量均得到明显改善,同时,该研究还观察到肿瘤体积有一定程度缩小<sup>[30]</sup>。前两项研究的随访表明,部分CD患者的生化和临床缓解可以保持长达3~5年。研究表明,1/3~2/3的垂体ACTH肿瘤存在泛素特异性蛋白酶-8(ubiquitin specific protease 8, USP8)突变<sup>[31-32]</sup>,与野生型肿瘤相比,这些发生USP8基因突变的肿瘤细胞有SSTR5高表达<sup>[33]</sup>。由于帕瑞肽对SSTR5具有高亲和力,2021年版共识推荐,USP8突变可能是预测帕瑞肽治疗反应的潜在标志。另外,一项研究观察到长效帕瑞肽对双侧肾上腺切除术后的纳尔逊综合征(Nelson's syndrome)的ACTH水平具有抑制作用<sup>[34]</sup>。

此外,值得注意的是,国际内分泌协会和垂体协会的最新指南都提示使用帕瑞肽治疗存在高血糖风险,这可能与帕瑞肽抑制胰岛素和肠促胰素分泌相关,因此2021年版共识推荐使用胰高血糖素样肽(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂或二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)抑制剂控制帕瑞肽治疗所致的血糖升高<sup>[35]</sup>。由于疗效和安全性良好,美国FDA已于2012-12-14批准帕瑞肽用于治疗无法手术或术后未完全缓解的CD患者。

**2.2 卡麦角林** 卡麦角林是一种多巴胺受体激动剂,

通过与 2 型多巴胺受体结合抑制 ACTH 分泌。一项纳入 2003~2015 年的多中心回顾性研究提示,卡麦角林单药治疗 CD 患者,剂量 0.5~6.0 mg/周, UFC 12 个月的正常化率达 40% (21/53), 其中 5 例出现肾上腺皮质功能不全, 获得生化缓解的患者高皮质醇血症临床症状, 如体重、血糖控制、高血压等得到改善, 但在持续治疗超过 1 年的 CD 患者中, 因药物失效和耐受不良造成的药物退出率达 28% (7/18) [36]。另一项使用卡麦角林治疗 CD 的观察性研究显示, 卡麦角林治疗 3 个月后 UFC 水平正常化率达 75% (15/20), 但后续长期治疗中, UFC 维持的正常化率仅为 40% (8/20), 其中 5 例出现药物逃逸现象, 2 例因不能耐受而终止治疗, 同时也观察到卡麦角林可使 20% 患者的肿瘤体积缩小 [37]。尽管卡麦角林尚未获批用于 CD 治疗, 已有研究将卡麦角林用于治疗 CD 女性伴妊娠患者, 由于在经蝶手术后未能达到生化缓解, 选择启动卡麦角林治疗 (3.5~4.5 mg/周), 在治疗过程中发生妊娠, 调整药物剂量并安全度过妊娠期成功分娩 [6, 38-39]。卡麦角林在妊娠期女性等特殊人群的临床安全性有待更多的循证证据。

此外, 2021 年版共识提醒在使用卡麦角林时需要注意其诱发的冲动控制障碍的风险, 可能表现为性欲亢进、病态赌博、过度饮酒、暴饮暴食和冲动消费等异常行为, 这些行为可能发生在开始治疗的数月内 (3~8 个月), 并在停止治疗后症状改善或消失 [40]。因此, 在使用卡麦角林之前需要评估患者有无冲动控制障碍的病史 [3]。对于卡麦角林引起的心脏瓣膜病的风险问题, 多项研究的结果的不一致, 且卡麦角林所致的瓣膜异常是否具有临床意义仍然有争议 [41-43]。

生长抑素受体配体帕瑞肽和多巴胺激动剂卡麦角林均有缩小 CD 患者垂体肿瘤体积的作用, 2021 年版共识建议对于轻中度 CD 合并垂体 ACTH 肿瘤残留的患者, 可考虑使用帕瑞肽和卡麦角林 (中等质量, 强烈推荐), 同时需要注意帕瑞肽所致的高血糖, 使用卡麦角林前关注无冲动控制障碍相关病史。

### 3 外周组织糖皮质激素受体阻断剂

**3.1 米非司酮** 米非司酮是一种合成类固醇, 最初是用于药物流产, 可以通过抑制 11- $\beta$  羟化酶抑制皮质醇的合成, 可有效控制高皮质醇血症的临床表现。已有临床研究显示, 米非司酮使 CS 患者的血糖和血压、胰岛素抵抗程度、体重、腰围和和生活质量得到改善 [44]。由于米非司酮具有激活盐皮质激素受

体、抗黄体酮活性、导致肾上腺皮质功能不全等所致副作用, 可出现包括血压升高、低钾血症、不规则月经出血等不良反 [44]。由于米非司酮作用靶点是阻断糖皮质激素受体, 在使用米非司酮治疗过程中, 血皮质醇浓度仍然为高水平, 无法同其他药物一样通过监测血皮质醇浓度来判断是否出现肾上腺皮质功能不全, 而只能通过临床特征进行判断。

因此, 2021 年版共识强调在使用米非司酮治疗 CD 时需要严密监测肾上腺皮质功能不全的症状、体征, 推荐具有丰富临床经验的医生才能使用 [45] (高质量, 强烈推荐)。此外, 需要密切监测甲状腺功能, 并根据需要调整甲状腺激素替代剂量 [46], 由于米非司酮经过 CYP3A4 代谢, 需要关注此肝酶途径可能引起的药物相互作用, 并仔细审查 CD 患者使用米非司酮所有合并用药。美国 FDA 于 2012 年 2 月批准米非司酮用于控制继发于手术后失败的、不能手术的内源性 CS 的 2 型糖尿病或糖耐量减低的患者治疗。

### 4 联合用药

目前对于药物联合使用治疗 CD 的证据较少。有研究显示, 11 例伴有严重并发症的 CD 患者, 使用酮康唑、甲吡酮和米托坦三药联合治疗, 以控制高皮质醇状态, 其中的 4 例 CD 患者均在联合治疗后 5~22 个月得到临床改善, 获得手术时机, 其中 3 例术后立即达到生化缓解, 而 1 例需要继续使用米托坦治疗 [47]。有研究将 14 例 CD 患者分为两组, 开始阶段分别使用卡麦角林和酮康唑治疗, 经过 6 个月监测患者夜间唾液皮质醇 (late night salivary cortisol, LNSC) 和 UFC, 若两项指标均恢复正常, 继续单药治疗, 否则加用另外一种药物, 结果显示, 其中 79% (11/14) 的患者 UFC 达到正常, 但 LNSC 并未完全恢复正常, 这提示治疗后仍可能存在亚临床的高皮质血症 [48]。有研究纳入 17 例 CD 患者, 采用帕瑞肽、卡麦角林及酮康唑三药序贯治疗, 结果显示, UFC 水平正常化率可达 90% [49]。但以上研究的样本量均较小, 有待更多大样本研究提供高质量证据。2021 年版共识提出目前罕有临床证据支持联合治疗的方案 (高质量, 强烈推荐), 若需使用, 需要严密监测药物毒性及药物之间的相互作用。

2021 年版共识建议需要加强对使用肾上腺皮质类固醇合成抑制剂或糖皮质激素受体阻断剂的 CD 患者的随访, 观察临床效果和和不良反应。此外, 部分 CD 患者使用药物治疗后可能出现垂体 ACTH 腺瘤生长, 尚不清楚是由于皮质醇反馈抑制的消失所致,

还是肿瘤本身的进展所致,因此,需要对接受长期药物治疗的患者进行定期垂体磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查,通常需要在药物开始治疗后6~12个月进行复查,根据临床情况决定后续随访问隔,如果发现肿瘤呈进行性生长,应暂停目前治疗并重新评估治疗方案(中等质量,强烈推荐)。对所有患者均需要定期监测药物疗效,监测内容包括临床表现和生化指标,生化指标方面除米非司酮外,推荐采用UFU和LNSC监测治疗效果<sup>[50-51]</sup>。若需监测肾上腺皮质功能不全的风险,考虑监测血皮质醇浓度,清晨血清皮质醇浓度是首选指标(高质量,强烈推荐)。若使用药物最大耐受剂量2~3个月后皮质醇水平仍持续升高,应当考虑调整治疗方案(中等质量,强烈推荐)。

2021年版共识提出CD治疗的药物包括主要包括3类:作用于肾上腺皮质醇合成过程的皮质类固醇合成抑制剂(主要包括酮康唑、甲吡酮、米托坦、奥西卓司他等);抑制垂体ACTH分泌的生长抑素受体配体(帕瑞肽)和多巴胺受体激动剂(如卡麦角林);拮抗糖皮质激素外周受体的米非司酮等(表1)。目前认为,皮质类固醇合成抑制剂起效较快,大剂量使用时需要注意肾上腺功能不全的可能;酮康唑在使用时需要注意肝功的监测;甲吡酮和奥西卓司他口服起效最快,但两者均可能导致高雄激素表现;不建议米托坦单药治疗CD;依托咪酯主要在重症监护下静脉给药;帕瑞肽和卡麦角林直接作用于垂体肿瘤,能一定程度的缩小肿瘤体积,但需要注意帕瑞肽的高血糖风险和卡麦角林的诱发冲动风险;使

表1 2021年版共识中CD治疗药物汇总

Table 1 Summary of medical therapies for Cushing's disease in the Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: a Guideline Update

种类	剂量	特点和不良反应
肾上腺皮质类固醇合成抑制剂		
酮康唑	口服, 2~3次/d, 总剂量400~1 600 mg/d	特点: 快速达到皮质醇的正常化, 更易达到滴定剂量, 存在逃逸现象; 女性更易出现睾酮减少, 男性需要随访性腺功能减退症; 避免质子泵抑制剂联用影响吸收; 关注药物相互作用 不良反应: 肝酶升高、胃肠道功能紊乱、男性乳房发育、皮疹、肾上腺皮质功能不全
甲吡酮	口服, 3~4次/d, 总剂量0.5~6.0 g/d	特点: 口服制剂中起效迅速, 女性长期使用时需要监测高雄激素血症 不良反应: 增加雄激素和盐皮质激素前体(多毛症, 高血压, 低血钾), 胃肠道功能紊乱, 肾上腺皮质功能不全
奥西卓司他	口服, 维持剂量为2~3次/d, 总剂量4~14 mg/d; 部分患者需要从2 mg/d的小剂量开始使用; 最多2次/d, 总剂量不超过30 mg	特点: 耐受性好, 口服制剂中起效迅速, 注意监测女性雄激素过多症 不良反应: 增加雄激素和盐皮质激素前体(多毛症、高血压、低血钾), 胃肠道功能紊乱, 无力, 肾上腺皮质功能不全
米托坦	口服, 3次/d, 总剂量0.5~4.0 g/d, 对于CD的患者, 总剂量不超过5.0 g/d	特点: 治疗窗窄, 易致畸致流产, 起效慢, 较少用于CD的治疗 不良反应: 胃肠道功能紊乱、头晕、认知功能改变、肾上腺皮质功能不全; 肝酶升高, 如果升高>5倍参考范围, 应停止治疗
依托咪酯	静脉使用, 对于重症监护室内的患者, 0.04~0.10 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ; 对于非重症监护室内的患者, 0.025 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	特点: 静脉制剂, 起效迅速, 用于在ICU需要紧急控制高皮质醇血症且不能口服的危重患者中; 需要使用高剂量氢化可的松以避免肾上腺皮质功能不全 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
左旋酮康唑	口服, 2次/d, 总剂量300~1 200 mg/d	特点: 实验动物模型中, 较酮康唑的肝毒性更小; 避免质子泵抑制剂联用影响吸收; 关注药物相互作用 不良反应: 胃肠功能紊乱, 头痛, 水肿, 肝酶升高, 肾上腺皮质功能不全
生长抑素受体配体		
帕瑞肽	皮下使用, 2次/d, 总剂量0.6~1.8 mg·ml <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	特点: 已获美国FDA批准用于不适合垂体手术或尚未治愈的CD; 可减少肿瘤体积 不良反应: 高血糖、2型糖尿病、腹泻、恶心、腹痛、胆石症、疲劳
帕瑞肽长效制剂	肌肉注射, 10~30 mg/月	特点: 已获美国FDA批准用于不适合垂体手术或尚未治愈的CD, 减少肿瘤体积 不良反应: 高血糖、2型糖尿病、腹泻、恶心、腹痛、胆石症、疲劳
多巴胺受体激动剂		
卡麦角林	口服, 0.5~7.0 mg/周	特点: 虽未批准, 已临床用于妊娠患者中, 减少肿瘤体积 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
糖皮质激素受体阻断剂		
米非司酮	口服, 1次/d, 总剂量300~1 200 mg/d	特点: 无评价疗效的皮质醇标志物, 关注药物相互作用和肾上腺皮质功能不全症状和体征 不良反应: 头痛、低血钾、关节痛、外周水肿、高血压、阴道出血、胃肠功能紊乱、肾上腺皮质功能不全

用米非司酮治疗时不能使用血清皮质醇水平判断肾上腺功能不全与否;使用药物时要仔细审查同时使用的其他药物,关注潜在的药物间的相互作用。2021年版共识建议对药物的选择,可根据药物起效速度、患者对不良反应的耐受性、药物对患者的临床症状和生化的改善程度以及药物的易用性和可及性等综合考虑(中等质量,强烈推荐)。

综上,对于CD的治疗,药物治疗是手术治疗的重要补充,药物用于术前存在危及生命的严重并发症的患者、术后未缓解或复发患者、放射外科治疗后过渡阶段,以控制皮质醇水平和改善临床症状获得最终临床缓解。目前仍需强调个CD药物治疗个体化的重要性。未来也期待国内开展更多创新性基础和临床药物研究来解决临床问题,更好地引领和规范包括CD在内的垂体疾病的诊疗。

作者贡献:唐宇、谭惠文负责文章的构思与设计;唐宇进行文献整理、论文撰写和修改;谭惠文、李建薇进行文章的修订和表格的审查、审核,谭惠文、余叶蓉负责文章的可行性分析和质量控制及审校、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
- [2] NIEMAN L K, BILLER B M K, FINDLING J W, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (5): 1526-1540. DOI: 10.1210/jc.2008-0125.
- [3] NIEMAN L K, BILLER B M, FINDLING J W, 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.
- [4] BILLER B M, GROSSMAN A B, STEWART P M, et al. Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (7): 2454-2462. DOI: 10.1210/jc.2007-2734.
- [5] CAPATINA C, HINOJOSA-AMAYA J M, POIANA C, et al. Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2020, 15 (5): 321-339. DOI: 10.1080/17446651.2020.1802243.
- [6] PIVONELLO R, DE LEO M, COZZOLINO A, et al. The treatment of Cushing's disease [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36 (4): 385-486. DOI: 10.1210/er.2013-1048.
- [7] CUEVAS-RAMOS D, FLESERIU M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223 (2): R19-R39. DOI: 10.1530/JOE-14-0300.
- [8] PIVONELLO R, FERRIGNO R, DE MARTINO M C, et al. Medical treatment of Cushing's disease: an overview of the current and recent clinical trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 648. DOI: 10.3389/fendo.2020.00648.
- [9] VARLAMOV E V, HAN A J, 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. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101490.
- [10] 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. DOI: 10.1210/jc.2013-3628.
- [11] WINQUIST E W, LASKEY J, CRUMP M, et al. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (1): 157-164. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.157.
- [12] MARQUES J V O, BOGUSZEWSKI C L. Medical therapy in severe hypercortisolism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35 (2): 101487. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101487.
- [13] SONINO N, BOSCARO M, PAOLETTA A, et al. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 35 (4): 347-352. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03547.x.
- [14] YOUNG J, BERTHERAT J, VANTYGHM M C, et al. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a Compassionate Use Programme in France [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178 (5): 447-458. DOI: 10.1530/EJE-17-0886.
- [15] OLLIVIER M, HAISSAGUERRE M, FERRIERE A, et al. Should we avoid using ketoconazole in patients with severe Cushing's syndrome and increased levels of liver enzymes? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179 (5): L1-L2. DOI: 10.1530/EJE-18-0694.
- [16] FEELDERS R A, HOFLAND L J, DE HERDER W W. Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketoconazole [J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 (Suppl 1): 111-115. DOI: 10.1159/000314292.
- [17] 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. DOI: 10.1210/jc.2015-2616.
- [18] SIMÕES CORRÊA GALENDI J, CORREA NETO A N S, DEMETRES M, et al. Effectiveness of medical treatment of Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 732240. DOI: 10.3389/fendo.2021.732240.
- [19] NIEMAN L K, BOSCARO M, SCARONI C M, et al. Metyrapone treatment in endogenous Cushing's syndrome: results at week 12 from PROMPT, a prospective international multicenter, open-label, phase III/IV study [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5 (Supplement\_1): A515. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1053.
- [20] BERTAGNA X, PIVONELLO R, FLESERIU M, et al. LCI699, a potent 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-

- of-concept study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (4): 1375-1383. DOI: 10.1210/jc.2013-2117.
- [21] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587 (20) 30240-0.
- [22] GADELHA M, BEX M, FEELDERS R A, et al. Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease (CD): results from a phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-controlled phase (LINC 4) [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5 (Supplement\_1): A516-A517. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1055.
- [23] TRITOS N A, BILLER B M K. Advances in the medical treatment of cushing disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49 (3): 401-412. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.003.
- [24] HINOJOSA-AMAYA J M, CUEVAS-RAMOS D, FLESERIU M. Medical management of Cushing's syndrome: current and emerging treatments [J]. *Drugs*, 2019, 79 (9): 935-956. DOI: 10.1007/s40265-019-01128-7.
- [25] CARROLL T B, PEPPARD W J, HERRMANN D J, et al. Continuous etomidate infusion for the management of severe cushing syndrome: validation of a standard protocol [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3 (1): 1-12. DOI: 10.1210/je.2018-00269.
- [26] SCHULTE H M, BENKER G, REINWEIN D, et al. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70 (5): 1426-1430. DOI: 10.1210/jcem-70-5-1426.
- [27] PREDA V A, 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. DOI: 10.1530/EJE-12-0274.
- [28] LAMBERTS S W J, HOFLAND L J. ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181 (5): R173-R183. DOI: 10.1530/EJE-19-0074.
- [29] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1105743.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30326-1.
- [31] MA Z Y, SONG Z J, CHEN J H, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (3): 306-317. DOI: 10.1038/cr.2015.20.
- [32] REINCKE M, SBIERA S, HAYAKAWA A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (1): 31-38. DOI: 10.1038/ng.3166.
- [33] CASTELLNOU S, VASILJEVIC A, LAPRAS V, et al. SST5 expression and USP8 mutation in functioning and silent corticotroph pituitary tumors [J]. *Endocr Connect*, 2020: EC-20-0035.R1. DOI: 10.1530/EC-20-0035.
- [34] 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. DOI: 10.1007/s11102-017-0853-3.
- [35] COLAO A, DE BLOCK C, GAZTAMBIDE M S, et al. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations [J]. *Pituitary*, 2014, 17 (2): 180-186. DOI: 10.1007/s11102-013-0483-3.
- [36] 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. DOI: 10.1530/EJE-16-0662.
- [37] PIVONELLO R, DE MARTINO M C, 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (1): 223-230. DOI: 10.1210/jc.2008-1533.
- [38] WOO I, EHSANIPOOR R M. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 (2 Pt 2): 485-487. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31829e398a.
- [39] NAKHLEH A, SAIEGH L, REUT M, et al. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy [J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15 (3): 453-458. DOI: 10.14310/horm.2002.1685.
- [40] HINOJOSA-AMAYA J M, JOHNSON N, GONZÁLEZ-TORRES C, et al. Depression and impulsivity self-assessment tools to identify dopamine agonist side effects in patients with pituitary adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 579606. DOI: 10.3389/fendo.2020.579606.
- [41] COLAO A, GALDERISI M, DI SARNO A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (10): 3777-3784. DOI: 10.1210/jc.2007-1403.
- [42] DRAKE W M, STILES C E, BEVAN J S, 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. DOI: 10.1210/jc.2016-2224.
- [43] STILES C E, TETTEH-WAYOE E T, BESTWICK J, et al. A meta-analysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with Cabergoline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (2): 523-538. DOI: 10.1210/jc.2018-01071.
- [44] FLESERIU M, BILLER B M, FINDLING J W, 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. DOI: 10.1210/jc.2011-3350.
- [45] FLESERIU M, MOLITCH M E, GROSS C, et al. A new therapeutic approach in the medical treatment of cushing's syndrome:



- glucocorticoid receptor blockade with mifepristone [ J ] . *Endocr Pract*, 2013, 19 ( 2 ) : 313-326. DOI: 10.4158/EP12149.RA.
- [ 46 ] GUARDA F J, FINDLING J, YUEN K C J, et al. Mifepristone increases thyroid hormone requirements in patients with central hypothyroidism: a multicenter study [ J ] . *J Endocr Soc*, 2019, 3 ( 9 ) : 1707-1714. DOI: 10.1210/je.2019-00188.
- [ 47 ] KAMENICKÝ P, DROUMAGUET C, SALENAVE S, et al. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 ( 9 ) : 2796-2804. DOI: 10.1210/jc.2011-0536.
- [ 48 ] BARBOT M, ALBINGER 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. DOI: 10.1007/s11102-013-0475-3.
- [ 49 ] FEELDERS R A, DE BRUIN C, PEREIRA A M, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease [ J ] . *N Engl J Med*, 2010, 362 ( 19 ) : 1846-1848. DOI: 10.1056/NEJMc1000094.
- [ 50 ] HINOJOSA-AMAYA J M, VARLAMOV E V, MCCARTNEY S, et al. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease; a diagnostic challenge [ J ] . *Front Endocrinol ( Lausanne )*, 2019, 10: 740. DOI: 10.3389/fendo.2019.00740.
- [ 51 ] NEWELL-PRICE J, PIVONELLO R, TABARIN A, et al. Use of late-night salivary cortisol to monitor response to medical treatment in Cushing's disease [ J ] . *Eur J Endocrinol*, 2020, 182 ( 2 ) : 207-217. DOI: 10.1530/EJE-19-0695.

( 收稿日期: 2022-04-20; 修回日期: 2022-07-20 )

( 本文编辑: 赵跃翠 )