

# 库欣病诊治专家共识(2025)

中华医学会内分泌学分会

通信作者:王卫庆[ 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科,上海市内分泌代谢病研究所,国家代谢性疾病临床医学研究中心(上海),上海 200025 ], Email: wqingw@shsmu.edu.cn

**【摘要】** 库欣病临床症状轻重不一,累及全身,诊断和治疗极具挑战。近年来,库欣病病因机制的拓展、检查方法的更新、创新药物的研发为疾病认识和治疗带来了更多选择。为提高库欣病认识,规范疾病诊断、治疗和随访,由中华医学会内分泌学分会专家起草,经讨论和制定完成本库欣病诊治专家共识,旨在更好地指导临床实践,加强综合管理,改善患者生活质量。

**【关键词】** 库欣病;库欣综合征;合并症;复发;经蝶鞍垂体手术;药物治疗

**基金项目:** 国家科技部重点研发计划(2021YFC2501600)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250126-00049

## Expert consensus on the diagnosis and treatment of Cushing disease (2025)

Chinese Society of Endocrinology

Corresponding author: Wang Weiqing ( Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China ), Email: wqingw@shsmu.edu.cn

**【Summary】** Cushing disease presents a significant clinical challenge due to the variability in symptom severity and associated comorbidities. Recent advancements have improved our understanding of its underlying mechanisms, refined diagnostic approaches, and introduced innovative treatments strategies. To enhance clinical management and standardize diagnostic, therapeutic, and follow-up protocols, experts from endocrinology, surgery, and radiology collaborated to develop a consensus on the diagnosis and treatment of Cushing disease. This expert consensus serves as a guideline to improve clinical decision-making and optimize patient outcomes.

**【Key words】** Cushing disease; Cushing syndrome; Comorbidities; Recurrence; Transsphenoidal surgery; Medical therapy

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501600)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20250126-00049

库欣病(Cushing disease)由分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的垂体腺瘤引起,可致高皮质醇血症,是内源性库欣综合征的最常见病因(60%~80%)<sup>[1-3]</sup>。库欣病占垂体肿瘤的15%,大多数为微腺瘤(直径<10 mm),多数直径<6 mm;近10%为大腺瘤,可表现为侵袭性,向鞍外扩展或浸润<sup>[4-6]</sup>。

## 流行病学

系统性回顾分析显示,库欣病的汇总患病率为22例/百万人,年发病率为0.24/10万<sup>[7]</sup>。瑞典全国性研究显示,1987年至2003年库欣病的发病率为0.16/10万,2005年至2013年为0.20/10万<sup>[8]</sup>。美国健康保险数据库显示,2009年和2010年库欣病的发病率分别高达0.62/10万和0.76/10万<sup>[9]</sup>。国内尚缺乏大规模

流行病学数据。成人库欣病的诊断年龄为40~60岁,女性发病率是男性的5~10倍<sup>[7]</sup>。

持续高皮质醇血症使得库欣病的死亡率高于普通人群。一项meta分析显示,与普通人群相比,库欣患者的标准化死亡率(standardized mortality rate, SMR)为2.8,其疾病活动状态显著高于缓解期(SMR为5.7对2.3,  $P<0.001$ ),垂体大腺瘤高于微腺瘤(SMR为7.4对1.9,  $P=0.004$ )<sup>[10]</sup>。导致死亡的三大主要原因为动脉粥样硬化性心脑血管疾病(43.4%)、感染(12.7%)和恶性肿瘤(10.6%),其他有疾病活动状态(3.5%)、肾上腺功能不全(3.0%)和自杀(2.2%)<sup>[10]</sup>。死亡原因分析提示,除了积极治疗高皮质醇血症外,还要积极预防和控制合并症。

## 发病机制

大多数垂体ACTH细胞腺瘤为单克隆起源的散发

性肿瘤,仅少数(<5%)被发现与家族性肿瘤综合征有关[多发性内分泌肿瘤(multiple endocrine neoplasia, MEN)1型、MEN4型、Carney综合征、DICER1综合征或家族性孤立性垂体腺瘤],其发病机制尚不清楚<sup>[11]</sup>。对有明确家族史或相关综合征表现的患者,建议进行基因筛查。

已报道多种基因与 ACTH 细胞腺瘤发生有关。研究显示,30%~60%ACTH 细胞腺瘤存在体细胞泛素特异性蛋白酶(ubiquitin-specific protease, USP)8 基因突变,使 14-3-3 蛋白结合模体结构被破坏,导致表皮生长因子持续过表达,从而使 ACTH 持续过度合成<sup>[12-14]</sup>。USP8 突变型 ACTH 细胞腺瘤以肿瘤较小、侵袭性低、女性突变率高、生长抑素受体 5 型(somatostatin receptor subtype 5, SSTR5)高表达为特征<sup>[15-17]</sup>。有研究显示,USP8 突变型 ACTH 细胞腺瘤的复发率更高,其与预后关联尚未完全达成共识。USP8 野生型 ACTH 细胞腺瘤存在 USP48 M415L/V 和 BRAF V600E 基因突变,通过增强启动子活性与促黑素皮质素(pro-*opiomelanocortin*, POMC)基因转录,促进腺瘤形成,相较于野生型 USP48,USP48 突变型 ACTH 瘤的海绵窦侵袭率更高<sup>[18]</sup>;此外, NR3C1 和 TP53 基因突变罕见<sup>[15,19-20]</sup>。CABLES 作为糖皮质激素诱导的细胞周期抑制因子,其基因胚系突变可见于 2% 难治性垂体 ACTH 细胞大腺瘤中<sup>[21]</sup>。

## 临床表现

库欣综合症临床表型多样,多为非特异性,如肥胖、糖尿病、高血压、月经紊乱、抑郁等(表 1)<sup>[22-24]</sup>。典型症状包括满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤紫纹、多血质、近端肌无力、脆性骨折、非创伤性皮肤瘀斑、与年龄不相符的骨质疏松等;儿童常伴有生长发育停滞<sup>[25]</sup>。当临床表现典型时,库欣综合症易被诊断,而轻症者的临床表现往往与代谢疾病存在重叠,诊断存在一定难度。

库欣病临床表现呈一定的年龄异质性。年轻患者更易出现生殖系统受累、皮肤异常、多毛和抑郁状态,而年长患者的心血管疾病、血管栓塞事件、肌无力和骨质疏松发生率更高<sup>[26]</sup>。与肾上腺库欣综合症相比,性欲减退、月经紊乱和多毛在库欣病中更多见,可能与高皮质醇水平对下丘脑促性腺激素释放激素分泌的抑制及肾上腺雄激素分泌增加有关<sup>[26]</sup>。

## 筛查与诊断

### 一、库欣综合症的筛查

推荐对以下人群进行库欣综合症的筛查<sup>[5,22]</sup>。

表 1 库欣综合症主要临床表型的发生率(%)<sup>[1-2,24]</sup>

临床表型	发生率(%)
常见特征性表型	
满月脸	≤90
肌无力	60~80
骨量减少或骨质疏松和脆性骨折	17~80
较少见特征性表型	
颈项部脂肪垫	50
瘀斑	50
紫纹	<50
皮肤菲薄	40
非特异性表型	
近期体重增加	70~95
多血质面容	70~90
经量减少或闭经	70~80
高血压	60~90
性欲减退	25~90
精神障碍	50~80
高脂血症	40~70
多毛	50~75
糖代谢异常	20~64
睡眠障碍	60
痤疮	<50
肾结石	≤50
脱发	30
认知障碍	-

1. 出现与年龄不符的症状者,如高血压和骨质疏松等。
2. 出现多种和进行性发展的典型症状提示库欣综合征可能者,如肌病、多血质、紫纹、瘀斑、皮肤菲薄。
3. 身高百分位数减低而体重增加的儿童。
4. 合并肾上腺意外瘤者。

对疑诊人群进行评估前需了解有无外源性糖皮质激素的应用史,包括口服、直肠用、吸入、外用或注射剂,尤其是含有糖皮质激素的外用软膏、中药甘草和关节腔内或神经髓鞘内注射剂等,以排除医源性库欣综合征。

## 二、库欣综合症的定性诊断

对疑诊人群,推荐进行 24 h 尿游离皮质醇、午夜血或唾液皮质醇、1 mg 地塞米松抑制试验或小剂量地塞米松抑制试验(2 mg/d×48 h)检查(表 2)<sup>[25-29]</sup>。建议至少进行上述 2 项及以上筛查试验,如结果异常则高度怀疑库欣综合症,需要进行下一步定性和定位检查(图 1)。除上述检查指标外,还应关注其他垂体肾上腺激素评估,包括甲状腺功能、性激素、生长激素等<sup>[31]</sup>。

## 三、库欣综合症的鉴别诊断

1. 假性库欣状态:又称为非肿瘤性高皮质醇血症,为非肿瘤性原因引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴过度活跃,包括精神障碍、酗酒、肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征、妊娠等。



中华医学  
学会出版社

版权所有  
侵权必究

### 一、库欣综合症的筛查

推荐对以下人群进行库欣综合症的筛查<sup>[5,22]</sup>。

表 2 库欣综合征常用定性检查

定性诊断试验	正常应答	灵敏度 (%)	特异度 (%)	注意事项
午夜血皮质醇 <sup>[22,27,29]</sup>	≤1.8 μg/dL(50 nmol/L)	100	20	高龄、高血压、糖尿病、夜班工作可致假阳性；
	≤5 μg/dL(138 nmol/L)	100	74	免疫测定存在假阳性风险；
	≤7.5 μg/dL(207 nmol/L)	>96	83~88	受皮质醇结合球蛋白影响(口服避孕药和妊娠可致假阳性)
午夜唾液皮质醇 <sup>[2,23,28]</sup>	≤2.0 ng/mL(5.5 nmol/L)	92~100	85~100	不受皮质醇结合球蛋白影响； 有赖于正确采集,2~3 次测定以提高可靠性； 吸烟或咀嚼烟草污染唾液可致假阳性
24 h 尿游离皮质醇 <sup>[2,23]</sup>	低于正常上限	45~91	81.5	直接反映生物活性皮质醇； 有依赖于正确采集,2~3 次采集以评估变异性； 过量液体摄入(≥5 L/24 h)可致假阳性； 肾功能不全(eGFR<60 mL/min)可致假阴性
1 mg 地塞米松抑制试验 <sup>[2,23,27]</sup>	≤1.8 μg/dL(50 nmol/L)	80~98	80~95	适用于门诊筛查； 阴性预测价值高,假阳性常见；
	≤5 μg/dL(138 nmol/L) <sup>a</sup>	80~98	97	受皮质醇结合球蛋白影响(口服避孕药、妊娠)； 受肝肾功能影响(慢性活动性肝炎、肾病综合征、肝硬化)； 受地塞米松清除和代谢影响:影响 CYP3A4 药物(苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、利福平和乙醇)
小剂量地塞米松抑制试验 <sup>[22-23]</sup>	≤1.8 μg/dL(50 nmol/L)	>95	— <sup>b</sup>	同 1 mg 地塞米松抑制试验； 地塞米松浓度测定有助于区分假阳性结果
去氨加压素试验 <sup>[23,30]</sup>	ACTH 峰值升高<6 pmol/L 或基础 血皮质醇<12 μg/dL(331 nmol/L) 和 ACTH 峰值升高<4 pmol/L	90.3	91.5	不作为常规定性诊断试验； 有助于鉴别假性库欣状态和 ACTH 依赖性库欣综合征

注:ACTH:促肾上腺皮质激素; eGFR:估算的肾小球滤过率; 皮质醇单位 nmol/L=μg/dL×27.588; ACTH 单位 pmol/L=pg/mL×0.22; <sup>a</sup>:灵敏度低于≤1.8 μg/dL; <sup>b</sup>:特异度高于 1 mg 地塞米松抑制试验

娠、营养不良、糖皮质激素抵抗、皮质醇结合球蛋白增加等<sup>[22,23]</sup>。此外,合成糖皮质类固醇、ACTH 类似物、引起皮质醇结合球蛋白升高的药物也会引起高皮质醇血症。

小剂量地塞米松抑制试验和去氨加压素试验有助于鉴别假性库欣状态<sup>[30,32]</sup>。推荐综合临床病史(尤其是症状持续时间),并重复检测以避免误诊和不适当的治疗。对于轻度皮质醇增多症者,随访 3~6 个月以观察症状是否恢复。

2. 周期性库欣综合征:少见且易被忽视,出现于 8%~19% 的库欣综合征患者。以库欣病多见(>50%),其次为异位 ACTH 综合征(约 25%)和肾上腺库欣综合征(10%)。女性常见,男女比例为 1:3。临床表现多样,可仅表现为一种典型的高皮质醇血症症状,大多数存在两种以上典型表现。诊断标准为皮质醇波动性分泌存在三个高峰和两个低谷<sup>[33]</sup>。对疑似患者,进行临床随访和重复实验室检测至关重要,有助于明确诊断和确认激素分泌的波动周期<sup>[34]</sup>。皮质醇分泌的谷值期有时长达数周或数月,多次连续的午夜唾液皮质醇测定适用于需要长期监测的周期性库欣综合征患者<sup>[23]</sup>。建议在皮质醇分泌高峰期进行动态试验和(或)岩下窦静脉采血,避免在皮质醇分泌谷值期进行以减少假阴性结果的可能。

#### 四、库欣病的定位诊断

在定性诊断库欣综合征的基础上,进一步明确

定位诊断即是否为库欣病。推荐综合多项实验室检查进行判断,包括血 ACTH 测定、大剂量地塞米松抑制试验(8 mg/d×48 h)、垂体 MRI、双侧岩下窦静脉采血(bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS)和功能影像检查(表 3)。联合大剂量地塞米松抑制试验、垂体 MRI 和(或)去氨加压素试验多个无创试验有助于提高库欣病的定位准确性<sup>[35-36]</sup>。

1. 血 ACTH 测定:晨 8:00 采血,因 ACTH 容易降解而造成水平低下,需冰浴送检,尽快低温离心检测。

2. 大剂量地塞米松抑制试验:48 h 内每 6 h 口服地塞米松 2 mg,于 0 h 和 48 h 测定血和(或)尿皮质醇水平。鉴于特异性存在一定局限性,不推荐在定位诊断中单独应用。

3. 垂体 MRI:首选垂体 MRI 增强用于肿瘤定位。应用标准 1.5 T MRI 仅能发现约 50% 微腺瘤。随着影像学技术的发展,仍有三分之一的垂体肿瘤无法检出<sup>[23]</sup>。垂体 MRI 肿瘤不可见无法作为排除库欣病的依据。值得注意的是,高分辨率垂体 MRI 的应用会增加垂体意外瘤的检出率,需要结合临床进行鉴别<sup>[37]</sup>。进一步的病因诊断有赖于双侧岩下窦静脉插管。

4. BIPSS:经岩下窦静脉导管采血测定岩下窦及外周静脉的血 ACTH 浓度来确认 ACTH 分泌的肿瘤来源,被认为是诊断库欣病的金标准。BIPSS 适用于 ACTH 依赖性库欣综合征,尤其临床、生化、影像学检查结果不一致或难以鉴别病因时。垂体 MRI 肿瘤直

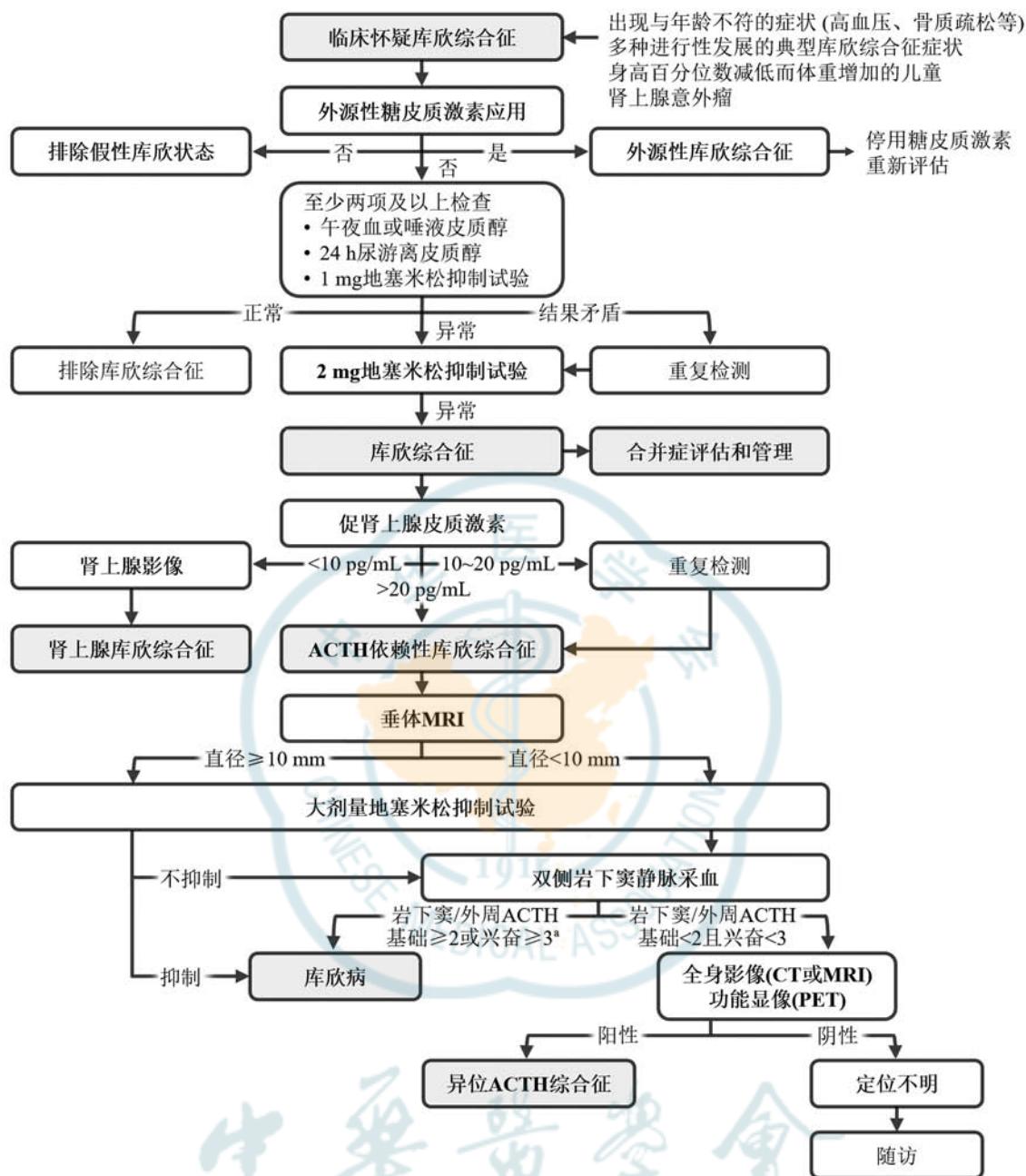


图 1 库欣病诊断流程

表 3 库欣综合征常用定位检查<sup>[12]</sup>

定位诊断试验	切点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	结果解读
血 ACTH 测定	$>20 \text{ pg/mL}$	-	-	轻度升高或处于正常范围; 与 30% 异位 ACTH 综合征存在重叠; 鉴别异位 ACTH 综合征价值有限
大剂量地塞米松抑制试验	50%	60~80	80~95	抑制程度与基础皮质醇水平有关; 多达三分之一库欣病可不被抑制; 约 10% 异位 ACTH 综合征可被抑制
垂体 MRI	-	70	87	垂体微腺瘤多见, 肿瘤隐匿可致假阴性; 垂体意外瘤的存在可致假阳性
双侧岩下窦静脉采血	岩下窦与外周血 ACTH 比值基础状态下 $\geq 2$ 和(或)去氨加压素兴奋后 $\geq 3^a$	96	100	适用于 ACTH 依赖性库欣综合征; 诊断库欣病的金标准; 假阴性率 1%~10%

注:ACTH:促肾上腺皮质激素; <sup>a</sup>:催乳素校正去氨加压素兴奋后的岩下窦/外周 ACTH 比值 $>1.3$  或 0.8 时考虑库欣病, $<0.7$  或 0.6 时考虑异位 ACTH 综合征

径<10 mm 时,行 BIPSS 明确定位;肿瘤直径≥10 mm 且动态试验结果与库欣病一致时,无须进一步行 BIPSS<sup>[23]</sup>。岩下窦/外周 ACTH 比值基线状态≥2.0 或去氨加压素兴奋后≥3.0 时,考虑库欣病<sup>[23,38]</sup>。由于 ACTH 分泌呈间歇性,BIPSS 联合去氨加压素兴奋能促进 ACTH 分泌,进一步采用催乳素校正有利于减少假阴性结果<sup>[39]</sup>。催乳素校正去氨加压素兴奋后的岩下窦/外周 ACTH 比值>1.3 或 0.8 时考虑库欣病,<0.7 或 0.6 时考虑异位 ACTH 综合征<sup>[40-41]</sup>。双侧岩下窦 ACTH 比值大于 1.4 时认为腺瘤偏侧生长,其分侧定位意义相对有限,能正确定位 83% 的垂体微腺瘤,而 MRI 仅达 72%。BIPSS 作为有创伤性检测方法,其准确性与操作者经验技术有关。垂体发育不良、岩下窦血管丛异常分布或置管失败会导致假阴性结果。术后严重并发症如深静脉血栓、肺栓塞、蛛网膜下腔出血等少见。

5. 功能影像:当垂体 MRI 或 BIPSS 无法定位肿瘤时,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)可作为替代方法或与垂体 MRI 相结合协助肿瘤定位,新型放射性示踪剂的应用可能有助于提供额外定位线索<sup>[42]</sup>。<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 与生长抑素受体结合,可用于检测异位 ACTH 分泌肿瘤,定位准确率约为 65%~75%;当进一步综合<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)-PET/CT 扫描结果时,能定位 90% 异位 ACTH 分泌肿瘤,有助于指导临床治疗<sup>[43,44]</sup>。鉴于慢性炎症可能会导致假阳性结果,<sup>68</sup>Ga-DOTATATE 扫描阳性并不能直接证实神经内分泌肿瘤为 ACTH 的分泌来源,仍需病理明确<sup>[41]</sup>。靶向 C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)的<sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/MRI 可协助定位垂体 ACTH 瘤,灵敏度和准确度为 92.7% 和 88.6%<sup>[45]</sup>。此外,促肾上腺皮质激素释放激素刺激的<sup>18</sup>F-FDG、<sup>11</sup>C-蛋氨酸(methionine)、<sup>18</sup>F-氟乙基-L-酪氨酸(fluoroethyl-L-tyrosine)可为定位肿瘤提供额外线索<sup>[46-48]</sup>。由于放射性示踪剂的衰变时间短限制了这些技术的广泛使用,值得注意的是,不同新型放射性示踪剂的临床应用价值有待进一步确认。

## 库欣病治疗

治疗目标包括治疗原发病、实现皮质醇水平正常化、缓解体征和临床症状、治疗相关合并症、保护垂体功能、提高生活质量<sup>[49-50]</sup>。对库欣病进行治疗评估时,应考虑高皮质醇血症的严重程度,以及是否适合接受垂体手术治疗,同时还应考虑积极控制合并症(图 2)。推荐基于多学科诊疗模式来控制肿瘤 ACTH 高

分泌、降低皮质醇水平和(或)阻断皮质醇的作用,最大限度减少高皮质醇血症带来的有害影响<sup>[25]</sup>。

### 一、药物治疗

药物治疗可通过控制下丘脑-垂体的 ACTH 合成和分泌、抑制肾上腺糖皮质激素的合成和分泌,以及阻断外周糖皮质激素的效应等来发挥作用,可作为控制高皮质醇血症的有效选择(表 4)。随着有前景药物引入和新药靶点开发,药物治疗的地位不断提升。

#### 1. 适用人群<sup>[23,25]</sup>。

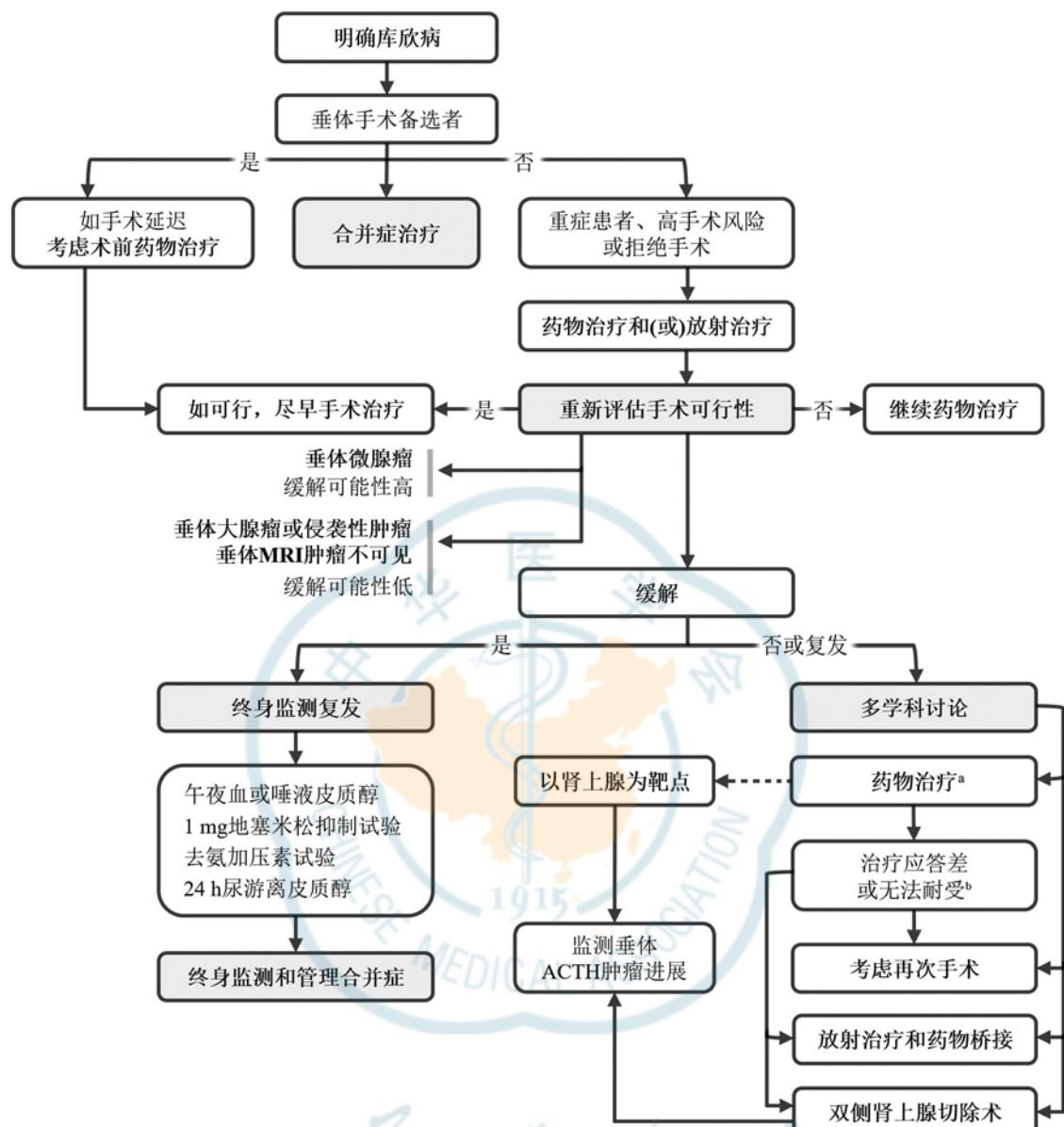
- (1) 垂体术后疾病持续或复发。
- (2) 因高龄或严重合并症导致高手术风险:潜在危及生命的代谢、精神、感染、心血管或血栓栓塞合并症。
- (3) 手术治愈可能性低。
- (4) 放射治疗后的桥接治疗。
- (5) 垂体手术术前治疗,以改善血糖和血压并减少出血倾向。

2. 药物选择:个体化药物治疗策略取决于多因素,应综合患者特征(高皮质醇血症的严重程度、肿瘤生长控制需要)、药物特征(起效时间、个体耐受性、潜在不良反应)、合并症、药物可及性和成本等<sup>[51]</sup>。肾上腺类固醇合成抑制剂疗效好、起效快,是大多数患者的主要药物治疗选择。对于存在垂体大腺瘤的患者,可从以垂体为靶点的治疗中获益。接受外周靶向治疗(类固醇合成抑制剂或糖皮质激素受体拮抗剂)的患者以及接受双侧肾上腺切除术的患者应密切监测垂体 ACTH 肿瘤是否进展。

(1) 以垂体为靶点:即垂体靶向治疗(pituitary-targeted therapy),直接靶向垂体 ACTH 分泌,抑制皮质醇合成,针对肿瘤本身,缩小肿瘤体积。代表药物针对垂体生长抑素受体和多巴胺受体,包括帕瑞肽(靶向 SSTR5 受体为主)和卡麦角林(靶向多巴胺受体)。对大腺瘤而言,是一线药物治疗方案,尤其是帕瑞肽单药或联合治疗。

(2) 以肾上腺为靶点:即类固醇合成抑制剂,针对肾上腺类固醇生成,有效控制高皮质醇血症,但对肿瘤本身无作用,也不能使 HPA 轴功能恢复正常。代表药物包括奥唑司他、酮康唑、左旋酮康唑、美替拉酮、氨鲁米特、米托坦等。其中,奥唑司他于 2024 年获得中国药监部门批准用于治疗成人库欣综合征患者,用药对肝功能影响相对较小<sup>[52-53]</sup>。

(3) 以外周组织为靶点:即糖皮质激素受体拮抗剂,对糖皮质激素受体有高亲和力,可在受体水平拮抗糖皮质激素的作用,阻断皮质醇的外周效应和缓解症状,代表药物为米非司酮。米非司酮可引起糖皮质激素的垂体负反馈被阻断,ACTH 分泌代偿性增加,皮



注:<sup>a</sup>:以垂体、肾上腺或外周组织为靶点的单药治疗; <sup>b</sup>:药物治疗无应答的患者可换用另一种药物或考虑药物联合治疗,如仍无应答,应综合垂体 MRI 肿瘤是否可见等因素由多学科诊疗团队进行治疗决策

图 2 库欣病治疗流程图

质醇分泌并不降低,可能出现垂体肿瘤进展,尤其是大腺瘤。临床缺乏可靠的生化标志物来监测皮质醇浓度,增加了因过度治疗致肾上腺功能不全的风险,往往只能通过临床症状来发现是否存在肾上腺功能不全。

单一药物治疗无效时,可考虑联合不同作用机制的药物从而对 ACTH 分泌产生额外和协同抑制作用,有利于有效控制高皮质醇血症,尽早达到生化缓解以减少不良事件。有研究报道,联合使用酮康唑和美替拉酮,或联合酮康唑和奥唑司他,以最大限度发挥肾上腺阻断作用,或降低两种药物剂量。如肿瘤可见,可考虑酮康唑联合帕瑞肽或卡麦角林,或帕瑞肽联合卡麦角林,可能是合理的用药组合<sup>[23]</sup>。其他联合用药组合,包括卡麦角林、帕瑞肽和酮康唑,或酮康唑、美替拉

酮和米托坦三联疗法<sup>[23]</sup>。

3. 剂量滴定:应综合临床获益(如表型、体重、血压、糖代谢、生活质量改善)和生化获益来定义药物应答,而使用糖皮质激素受体阻滞剂时,仅能根据临床获益来定义药物应答。药物治疗期间需要定期监测药物的有效性和耐受性。

(1) 通常进行 24 h 尿游离皮质醇和午夜皮质醇测定来评估药物的生化应答(不适用于米非司酮);如考虑药物引起肾上腺皮质功能不全,优先选择测定晨血皮质醇<sup>[25]</sup>。同时监测体重、血压、糖代谢、肌力、生活质量等来评估临床获益<sup>[25]</sup>。

(2) 如服用最大耐受剂量 2~3 个月后,24 h 尿皮质醇仍持续升高时,应考虑更换治疗方法。

表 4 库欣病药物治疗

药物	作用机制	常用剂量	疗效	主要不良反应	注意事项	获批情况
以垂体为靶点						
帕瑞肽	生长抑素类似物,与 SSTR 结合,对 SSTR5 最具有亲和力	皮下注射,2 次/d, 0.6 ~ 1.8 mg/d	前瞻性研究:治疗 6 个月,15% (0.6 mg bid) 和 26% (0.9 mg bid) 患者 mUFC 降至正常	腹泻、恶心、高血糖症、胆结石、头痛、腹痛、疲乏	可缩小肿瘤体积	美国、欧洲获批
长效缓释帕瑞肽		肌肉注射, 10 ~ 40 mg/4 周	前瞻性研究:治疗 7 个月, 41.9% (10 mg) 和 40.8% (30 mg) 患者 mUFC 降至正常;治疗 12 个月, 35.1% (10 mg) 和 25% (30 mg) 患者 mUFC 降至正常	-	-	美国、欧洲和日本获批
卡麦角林	多巴胺 D2 受体激动剂	口服, 0.5 ~ 7 mg/周	35% 患者 UFC 降至正常, 长期用药期间 22% 出现治疗脱逸	恶心、头痛、头晕、鼻塞、体位性低血压、抑郁	有诱发冲动控制障碍的风险, 心脏瓣膜病风险尚不明确	美国、欧洲、日本和中国均未获批
以肾上腺为靶点						
奥唑司他 <sup>a</sup>	抑制 11 $\beta$ -羟化酶	口服, 2 ~ 60 mg/d (中国人群 1 ~ 10 mg/d)	安慰剂对照前瞻性研究①:治疗 34 周, 86.1% 患者 mUFC 恢复正常;安慰剂对照前瞻性研究②:治疗 12 周, 77.1% 患者 mUFC 降至正常	恶心、头痛、疲乏、肾上腺皮质功能不全、女性多毛、痤疮、高血压、低钾血症	监测 QTc; 女性长期使用警惕高雄激素症状	中国、美国、欧洲和日本获批
酮康唑	抑制多种肾上腺类固醇合成酶	口服, 400 ~ 1 200 mg/d	64% ~ 71% 患者 UFC 降至正常, 15% 出现治疗脱逸	肝酶升高、肾上腺皮质功能不全、胃肠道反应、男性性腺功能减退, 乳房增大	注意药物相互作用; 少数出现脱逸	欧洲获批, 美国超适应证使用
左旋酮康唑	酮康唑对映异构体, 抑制多种肾上腺类固醇合成酶	口服, 300 ~ 1 200 mg/d	安慰剂对照前瞻性研究: 治疗 27 周, 52% 患者 mUFC 降至正常; 单臂前瞻性研究: 治疗 6 个月, 30.9% 患者 mUFC 降至正常	胃肠道反应、头痛、高血压、肾上腺皮质功能不全、肝酶升高	动物实验肝毒性低于酮康唑; 吸收需胃酸, 使用质子泵抑制剂时需谨慎; 监测 QTc 延长, 注意药物相互作用; 少数出现脱逸	美国获批
美替拉酮	抑制 11 $\beta$ -羟化酶	口服, 500 ~ 6 000 mg/d	47% ~ 71% 患者 UFC 降至正常, 8% 出现治疗脱逸	女性多毛、痤疮、低钾血症、水肿、高血压、胃肠道反应、肾上腺皮质功能不全	女性长期使用警惕高雄激素症状	欧洲、日本获批, 美国超适应证使用
以外周组织为靶点						
米非司酮	糖皮质激素受体阻滞剂, 不抑制皮质醇合成	口服, 300 ~ 1 200 mg/d	24 周, 60% 患者血糖 AUC(口服葡萄糖耐量试验) 较基线降低 ≥25%, 38% 血压下降, 87% 临床症状改善	肾上腺皮质功能不全、子宫内膜增生、高血压、水肿、低钾血症	无法通过皮质醇测定来监测疗效; 依赖临床症状和血糖监测; 只能通过临床特征判断是否出现肾上腺皮质功能不全	美国获批

注:SSTR:生长抑素受体; mUFC: 平均 24 h 尿游离皮质醇; UFC: 24 h 尿游离皮质醇; AUC: 曲线下面积; QTc: 校正 QT 间期;<sup>a</sup>: 奥唑司他两项Ⅲ期研究显示, 中国患者平均维持剂量 4.1 mg/d, 剂量范围 1 ~ 10 mg/d

(3) 如 24 h 尿皮质醇降低但未恢复正常或仅部分临床症状改善时, 则可考虑联合治疗。

(4) 如 24 h 尿皮质醇水平于剂量增加后仍明显升高, 建议更换治疗方案<sup>[23]</sup>。

(5) 接受肾上腺类固醇合成抑制剂的患者, 如肿瘤进行性生长时, 宜终止药物治疗并重新评估。对于长期接受药物治疗的患者, 宜定期评估可选择的治疗方案如再次垂体手术、放射治疗和双侧肾上腺切除。

#### 4. 耐受性监测。

(1) 启动治疗前: 评估代谢指标、肝功能(酮康唑、左旋酮康唑、米托坦和帕瑞肽)和 QT 间期(酮康唑、左旋酮康唑、奥唑司他、美替拉酮、帕瑞肽和米非司酮)<sup>[25]</sup>。

(2) 治疗期间: 定期监测血钾和血镁(酮康唑、左旋酮康唑、奥唑司他、美替拉酮、帕瑞肽和米非司酮)、肝功能(酮康唑、左旋酮康唑、美替拉酮和帕瑞肽)和

心电图(酮康唑、左旋酮康唑、帕瑞肽和米非司酮); 如存在肾上腺皮质功能减退时, 考虑米非司酮加用地塞米松(2 ~ 4 mg), 而其他药物加用氢化可的松<sup>[24]</sup>。

(3) 密切监测: 高血压和水肿(奥唑司他、美替拉酮、米非司酮), 痤疮和多毛(美替拉酮、奥唑司他), 男性性功能减退(酮康唑、左旋酮康唑), 高血糖(帕瑞肽), 冲动控制障碍(卡麦角林)<sup>[25]</sup>。

(4) 监测肿瘤进展: 应用肾上腺类固醇合成抑制剂和米非司酮时, 于治疗启动后第 6 ~ 12 个月复查 ACTH 和垂体 MRI, 之后每年复查; 应用垂体靶向药物时, 根据基线垂体肿瘤大小决定垂体 MRI 的复查频率<sup>[25]</sup>。

#### 二、手术治疗

1. 经蝶窦垂体手术: 被推荐为大多数库欣病的一线治疗方法。手术缓解率为 65% ~ 90%, 术后疾病持续活动状态为 3.4% ~ 35.0%。由经验丰富的垂体外科

医生进行手术,有助于提高术后缓解率及减少并发症的发生率,约 83% 微腺瘤和 68% 大腺瘤可获得缓解<sup>[25]</sup>。术后缓解与术后低水平皮质醇、非侵袭性腺瘤、术前 MRI 或术中定位肿瘤、病理证实 ACTH 瘤、术后糖皮质激素替代时间、神经外科医生经验等因素有关<sup>[25,54]</sup>。

Knosp 主要用于评估垂体肿瘤向鞍旁区域的扩展程度,尤其是对海绵窦的侵犯情况;Wilson-Hardy 分级系统用于评估垂体腺瘤对蝶鞍的破坏程度(分级)和鞍外扩展情况(分期),以指导临床决策和手术规划(表 5)。

表 5 侵袭垂体腺瘤分级系统

Knosp 分类	特征
0 级	肿瘤位于 ICA 内侧缘连线的内侧
1 级	肿瘤扩展至 ICA 内侧缘连线与中心连线之间
2 级	肿瘤扩展至 ICA 中心连线与外侧缘连线之间
3 级	肿瘤超过 ICA 外侧缘连线
4 级	肿瘤完全包绕海绵窦内的 ICA

Wilson-Hardy 分类	蝶鞍破坏程度(分级)
蝶鞍破坏程度(分级)	
0 级	肿瘤完全位于蝶鞍内,未突破蝶鞍骨性边界
I 级	蝶鞍大小正常或局部扩大,肿瘤直径<10 mm
II 级	肿瘤直径等于或大于 10 mm,蝶鞍扩大,但鞍底完整
III 级	蝶鞍底局部侵蚀或破坏
IV 级	蝶鞍底广泛侵蚀或破坏,呈现“幻影蝶鞍”特征,解剖边界模糊
鞍外扩展情况(分期)	
0 期	无鞍上扩展
A 期	鞍上扩展,占据鞍上池
B 期	鞍上扩展,第三脑室前部受压或闭塞
C 期	鞍上扩展,第三脑室明显移位
D 期	鞍旁扩展,侵入颅内其他区域
E 期	鞍旁扩展,侵入海绵窦

注:ICA:颈内动脉

如术后缓解,应继续监测复发情况;如生化证据提示术后疾病持续或复发,治疗决策应由多学科团队进行,综合垂体 MRI 肿瘤是否可见、病理证实垂体 ACTH 瘤、术前 IPSS 结果、肿瘤大小、侵袭性、是否存在鞍外扩展等特征,并权衡药物治疗、再次垂体手术、放射治疗或双侧肾上腺切除术等各种治疗方案的作用和获益。再次手术的缓解率差异很大(37%~80%),部分与再次手术的适应证、缓解标准和随访时间不同有关。一项 meta 分析显示,再次手术的缓解率低于初次手术(58% 对 80%)<sup>[55]</sup>。手术常见并发症包括脑脊液漏和尿崩症,往往为一过性;初次手术的发生率分别为 7.4% 和 12.0%,再次手术则分别为 8.9% 和 15.5%<sup>[25]</sup>。再次手术后脑脊液漏、脑膜炎、尿崩症和垂体功能减退症的发生率更高<sup>[25,56-57]</sup>。

2. 肾上腺切除术:双侧肾上腺切除术通常作为所

有其他方案都失败后的最后治疗手段。对于严重高皮质醇血症患者,往往需要快速有效降低皮质醇,以避免病情失控造成长期的全身性影响,双侧肾上腺切除术可能更有必要<sup>[25]</sup>。双侧肾上腺切除术后存在永久性肾上腺皮质功能减退症和垂体 ACTH 瘤进展风险。Nelson 综合征由 HPA 轴反馈抑制丧失致垂体 ACTH 分泌肿瘤发生,通常发生于双侧肾上腺切除术后 1~5 年<sup>[25]</sup>。因此,国内多行单侧肾上腺切除术,根据术后皮质醇下降程度决定是否加用药物治疗,有利于控制高皮质醇血症同时减少肾上腺皮质危象的发生风险。

双侧肾上腺切除术后存需终身皮质激素替代治疗,术后需定期监测肾上腺皮质功能,尤其是 ACTH 水平;同时监测肿瘤进展情况,每隔 12 个月复查垂体 MRI 并根据临床情况调整监测频率,如临怀疑肿瘤进展则有必要缩短评估周期。关注是否存在糖皮质激素替代不足(恶心、体重减轻和低血压)和过量替代的症状(高皮质醇血症的相关症状)。

### 三、放射治疗

适用人群:术后疾病持续或复发状态或侵袭性肿瘤的辅助治疗。对于手术高风险或拒绝手术患者,也可作为主要治疗方法。

立体定向放射治疗的生化缓解率约为 50%~65%,90% 患者的肿瘤得到控制,于 3~4 年后发挥最大功效<sup>[56]</sup>。要求肿瘤与视交叉间的距离至少为 3~5 mm,视交叉剂量<8 Gy,以避免治疗损伤。主要不良反应包括垂体功能减退症(5 年内 35%~60%)、视神经病变(1%~2%)、其他颅神经病变(2%~4%),继发性脑肿瘤罕见<sup>[23,56]</sup>。

所有接受放射治疗的患者需要终身监测垂体激素功能,包括甲状腺功能、性激素和生长激素;同时监测肿瘤进展情况,包括 ACTH 测定和定期复查垂体 MRI<sup>[25]</sup>。鉴于放射治疗起效时间通常为 6 个月及以上,等待起效前多需要药物桥接治疗来控制高皮质醇增多症。应用降低高皮质醇血症药物治疗期间,每隔 6~12 个月停药,以评估放射疗效和疾病缓解情况。放射治疗后,约 2/3 的患者出现垂体功能减退,应至少每年检测 1 次垂体功能<sup>[25]</sup>。

### 病 理

第五版世界卫生组织中新分类更新了基于肿瘤细胞谱系、细胞类型和相关特征的垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumors, PitNET)组织学亚型<sup>[58-59]</sup>。ACTH 细胞腺瘤属于 TPIT 细胞谱系 PitNETs,以表达转录因子 TPIT 为特征,分泌 ACTH 和其他 POMC 衍生物。TPIT 作为转录因子,特异性

表 6 ACTH 细胞腺瘤不同亚型的临床特征、治疗反应和预后<sup>[58-59]</sup>

TPIT 谱系	病理特点	临床特征
致密颗粒型	呈嗜碱性和强 PAS 阳性, 伴有核 TPIT、细胞质 ACTH 和 LMWK 强反应	肿瘤较小, 临床症状明显, 治疗更敏感
稀疏颗粒型	由嫌色细胞组成, 核 TPIT 染色较强, PAS 和 ACTH 染色呈局灶性和弱阳性, LMWK 反应多变(常呈弥漫性)	肿瘤较大, 临床症状不明显, 治疗反应较差, 侵袭性高于致密颗粒型
Crooke 细胞	由 Crooke 透明样变肿瘤细胞组成, 呈嗜碱性、PAS 和 ACTH 阳性颗粒的大细胞, 角蛋白 CAM5.2 呈环状表现	少见, 具更侵袭性, 复发率高; 术前垂体功能减退率较高

注:ACTH:促肾上腺皮质激素; TPIT:垂体特异性转录因子; PAS:过碘酸希夫染色; LMWK:低分子量细胞角蛋白

表 7 术后缓解状态<sup>[25]</sup>

垂体-肾上腺轴 晨血皮质醇	缓解状态	糖皮质激素替代
<2~5 μg/dL	缓解; 术后第 1 天或第 7~10 天内最低点	40~60 mg/d 氢化可的松或同等剂量初始
5~10 μg/dL	疾病持续可能; 几周内重新评估, 以确定缓解是否延迟(10% 可延迟缓解)	以较小剂量替代且更快减量
>10 μg/dL	疾病持续可能; 几周内重新评估	需要替代的可能性低

表达于产生 ACTH 的垂体细胞谱系中<sup>[11,58]</sup>。根据分泌颗粒的范围和分布以及低分子量细胞角蛋白分布, 分为致密颗粒型 (densely granulated)、稀疏颗粒型 (sparsely granulated) 和 Crooke 细胞腺瘤 (Crooke cell tumor) 三种亚型 (表 6)<sup>[58-59]</sup>。

此外, 静默性 ACTH 细胞腺瘤属于难治性垂体肿瘤类型, 占静默性垂体腺瘤的 10%~20%, 约占所有 ACTH 细胞腺瘤的 40%。女性多见, 常表现为肿瘤占位效应的大腺瘤, 表达不同 POMC 前体蛋白, ACTH 免疫染色呈阳性, 但临幊上无典型高皮质醇血症症状和特征, ACTH 和皮质醇水平处于正常范围内。病理以 TPIT 和低分子量细胞角蛋白呈阳性为特征。

## 随 访

库欣病患者需要终身随访, 无论接受手术、放疗或药物治疗, 推荐由内分泌医生为主的多学科诊疗团队进行。

### 一、术后缓解评估和替代治疗

手术缓解定义为术后出现肾上腺功能不全且需要糖皮质激素替代<sup>[25]</sup>。此外, 超过 10% 的患者可能会在术后第 1 个月内出现延迟缓解或肾上腺功能不全<sup>[60-61]</sup>。缓解广泛采用的标准是术后低水平的血清皮质醇水平, 以 <5 μg/dL (<138 nmol/L) 或 <2 μg/dL (<50 nmol/L) 作为切点 (表 7)。于术后即刻血清皮质醇 (术后第 1 天) 或术后 7~10 d 内连续监测的血清皮质醇谷值来确定缓解<sup>[62]</sup>。缓解早期预测因素为肾上腺皮质功能不全, 术后 1 周内低水平的晨血清皮质醇 (<2 μg/dL)、24 h 尿游离皮质醇 (<20 μg/24 h)、ACTH 水平 (<5 pg/mL) 或午夜唾液皮质醇<sup>[54]</sup>。术后第 1 周晨血清皮质醇谷值 <2 μg/dL 与 ≥2 μg/dL 相比, 相对复发风险更低 ( $P=0.028$ )<sup>[62]</sup>。

术后停用糖皮质激素状态下, 每隔 6 h 测定血清皮质醇和 ACTH 水平直至 72 h 以评估缓解情况<sup>[25]</sup>。如临幊状态不稳定或药物干扰, 待情况改善后于停用糖皮质激素 24 h 后重新评估<sup>[23,25]</sup>。缓解期患者需要同时测定垂体其他激素以明确有无垂体功能减退, 及时进行替代治疗 (表 8)。

表 8 激素替代评估<sup>[25]</sup>

垂体其他激素	项目	监测时间
垂体后叶功能	血清钠、尿渗透压	围手术期、术后 1~2 周
甲状腺轴	甲状腺功能	术后 1~2 周
性激素轴	性激素	术后 1~3 个月
生长激素轴	生长激素、胰岛素样生长因子 1	术后 6 个月内

### 二、术后复发评估

复发定义为在最初缓解后再次出现高皮质醇血症的临幊和生化特征<sup>[23,25]</sup>。经蝶窦垂体手术 5 年复发率约为 10%~15%, 10 年增至 20%~25%, 或每年增长约 2%<sup>[54]</sup>。已报道复发率为 5%~35%, 约有一半患者于术后 50 个月内复发, 一半出现于 10 年甚至更久以后<sup>[14,25]</sup>。推荐库欣病患者终身监测复发情况<sup>[23]</sup>。

推荐于糖皮质激素减量和 HPA 轴恢复时及之后每年进行复发评估, 或在临幊怀疑时提前评估, 终身随访。通过测定午夜皮质醇、1 mg 地塞米松抑制试验、24 h 游离皮质醇和去氨加压素试验来评估复发, 其中午夜唾液皮质醇最敏感 (表 9)<sup>[23,25]</sup>。复发患者通常

表 9 术后复发评估<sup>[23]</sup>

复发监测项目	切点	灵敏度 (%)	特异度 (%)
午夜唾液皮质醇	0.27 μg/dL (7.5 nmol/L)	75~90	93~95
1 mg 地塞米松抑制试验	1.8 μg/dL (50 nmol/L)	-	-
24 h 尿游离皮质醇	正常上限 1.6 倍	68	100
去氨加压素试验	皮质醇较基线升高 7~7.4 μg/dL	68	95

表 10 合并症综合管理<sup>[65,67-68]</sup>

合并症	发生率 (%)	管理
体重增加	57~100	遵循相关指南共识评估、治疗和监测
超重	33~48	
肥胖	25~100	
高血压	>95	严格控制血压(≤130/80 mmHg); 一线:ACEI 或 ARB; 二线:钙离子拮抗剂; 三线或四线:醛固酮受体拮抗剂、β-受体阻滞剂和噻嗪类利尿剂
糖代谢紊乱		一线:胰岛素增敏剂,尤其是二甲双胍;
糖尿病	20~47	二线:GLP-1RA、SGLT-2i 等;
糖耐量受损	21~64	仍未达标时,考虑胰岛素治疗
脂代谢紊乱		遵循相关指南共识评估、治疗和监测
高胆固醇血症	16~60	
高三酰甘油血症	7~36	
骨骼异常	64~100	无骨折或年轻患者:补充钙剂和维生素 D; 骨折、长期或严重高皮质醇血症、高龄(>70 岁)患者:可额外考虑加用抗骨吸收药物(双膦酸盐等)
骨量减少	40~78	
骨质疏松	22~57	
骨折	11~76	
情绪障碍		专科医生评估,制定方案
抑郁症	50~81	
焦虑	66	
低钾血症	22	严重程度与 24 h 尿游离皮质醇呈正相关性
生长激素缺乏	50~60(术后 2 年)	GH 替代有利于改善代谢综合征和心脑血管风险
认知障碍	-	专科医生评估,制定方案
心血管疾病	29	遵循相关指南共识评估、治疗和监测
血栓栓塞	6~20	术后尽早下床活动,建议机械预防(弹力袜); 静脉栓塞风险患者(如栓塞史、凝血功能异常、术前严重高皮质醇血症、雌激素或避孕药治疗期间、行动受限、术后高皮质醇血症):接受抗凝治疗; 抗凝方案缺乏统一指南,启动抗凝前应权衡出血风险; 抗凝治疗期间监测出血风险
感染	21~51	术前、术后最初几周内风险最高

注:1 mmHg=0.133 kPa;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素受体阻滞剂;GLP-1RA:胰升糖素样肽 1 受体激动剂;SGLT-2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

首先表现为昼夜节律消失,然后糖皮质激素负反馈受损,最后出现明显的高皮质醇血症<sup>[56-57]</sup>。对临床怀疑复发患者,优先进行午夜血或唾液皮质醇和 1 mg 地塞米松抑制试验测定,而非 24 h 尿游离皮质醇。此外,术后早期还可进行去氨加压素试验或地塞米松联合去氨加压素试验,有助于早期预测复发<sup>[63-64]</sup>。对结果轻微异常而无高皮质醇血症临床特征者,可考虑重复检查,密切监测确认,同时积极治疗合并症。

术后未出现低皮质醇血症(晨血皮质醇谷值>2 μg/dL)或初次手术后出现延迟生化缓解患者的复发风险显著增加<sup>[54,57]</sup>。其他预测因素包括再次手术、肿瘤直径>10 mm、海绵窦侵犯、术后糖皮质激素替代时长(>1 年)<sup>[54,56]</sup>。可预测侵袭性腺瘤行为的病理特征包括 Ki67 指数>3% 和 Crooke 细胞腺瘤,有助于识别复发高风险患者。恶性和转移极为罕见<sup>[25,59]</sup>。

折)、精神疾病(重度抑郁)、血栓栓塞、生长激素缺乏症,以及感染和皮肤疾病(痤疮、多毛症和脱发;表 10)<sup>[65-66]</sup>。合并症的管理时机应同时甚至早于库欣病本身治疗。尽管库欣综合征的长期缓解有助于改善合并症,但有时无法获得普遍治愈。长期缓解患者的高血压治愈率为 36%~75%,其患病率仍高于健康对照组,糖尿病或糖耐量受损的治愈率为 56%~83%,血脂异常为 23%~60%,肥胖为 44%~60%,平均缓解时间为 4.1~11.2 年。因此,强调对合并症进行终身监测和适当管理,以改善健康,提升生活质量<sup>[23,67]</sup>。

## 现状和展望

库欣病临床表现多样,诊断和治疗极具挑战性,需要准确诊断和谨慎选择治疗方法,并对相关合并症进行积极管理,以优化疗效。库欣病的定性和定位诊断往往需要综合临床症状且联合多项检查共同决策。治疗最终目标是控制皮质醇过度分泌,防止复发,改善生活质量。因此,强调原发病和相关合并症的早诊早治和长期随访,强化内分泌科的全程管理与多学科团队

## 合并症综合管理

库欣病患者往往存在多种合并症,包括代谢综合征(糖尿病、高脂血症和高血压)、骨病(骨质疏松和骨

协作,对于减少致死致残率有着重要意义。不断优化诊断流程、寻找和鉴定疾病活动特异性的标志物、开发耐受性更好更有效的新型药物和积极控制高皮质醇血症的探索仍任重道远。

本共识专家委员会成员(按姓氏笔画排序) 王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、王砚(云南省第一人民医院内分泌科)、王桂侠(吉林大学白求恩第一医院内分泌科)、卞留贯(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科)、卢琳(中国医学科学院北京协和医院内分泌科)、叶红英(复旦大学附属华山医院内分泌科)、宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、全会标(海南省人民医院内分泌科)、刘建民(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、刘建萍(南昌大学第二附属医院内分泌科)、严励(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科)、李延兵(中山大学附属第一医院内分泌科)、杨涛(江苏省人民医院内分泌科)、吴志远(上海交通大学医学院附属瑞金医院放射介入科)、吴佩文(福建医科大学附属第一医院内分泌科)、吴哲褒(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科)、何庆(天津医科大学总医院内分泌科)、谷卫(浙江大学医学院附属第二医院内分泌科)、张松筠(河北医科大学第二医院内分泌科)、周薇薇(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)、郑宏庭(陆军军医大学第二附属医院内分泌科)、高彬(空军军医大学第二附属医院内分泌科)

学术秘书 周薇薇(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 陈家伦, 宁光. 临床内分泌学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2022;533-548.
- [2] Reincke M, Fleseriu M. Cushing syndrome: a review [J]. *JAMA*, 2023, 330(2):170-181. DOI: 10.1001/jama.2023.11305.
- [3] Gadelha M, Gatto F, Wildenberg LE, et al. Cushing's syndrome [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10418):2237-2252. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01961-X.
- [4] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (10):937-950. DOI: 10.1056/NEJMra1810772.
- [5] 中华医学内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2):96-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.02.002.
- [6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.011.002.
- [7] Giuffrida G, Crisafulli S, Ferrà F, et al. Global Cushing's disease epidemiology: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45 (6):1235-1246. DOI: 10.1007/s40618-022-01754-1.
- [8] Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study [J]. *Pituitary*, 2019, 22 (2):179-186. DOI: 10.1007/s11102-019-00951-1.
- [9] Broder MS, Neary MP, Chang E, et al. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States [J]. *Pituitary*, 2015, 18 (3):283-289. DOI: 10.1007/s11102-014-0569-6.
- [10] Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, et al. The effect of endogenous Cushing syndrome on all-cause and cause-specific mortality [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (8):2377-2388. DOI: 10.1210/clinem/dgac265.
- [11] Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical biology of the pituitary adenoma [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43 (6):1003-1037. DOI: 10.1210/endrev/bnac010.
- [12] 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.
- [13] Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, 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.
- [14] Cao Y, Zhou W, Li L, et al. Pan-cancer analysis of somatic mutations across 21 neuroendocrine tumor types [J]. *Cell Res*, 2018, 28 (5):601-604. DOI: 10.1038/s41422-018-0019-5.
- [15] Hernández-Ramírez LC, Pankratz N, Lane J, et al. Genetic drivers of Cushing's disease: frequency and associated phenotypes [J]. *Genet Med*, 2022, 24 (12):2516-2525. DOI: 10.1016/j.gim.2022.08.021.
- [16] Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pan genomic classification of pituitary neuroendocrine tumors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37 (1):123-134.e5. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.11.002.
- [17] Castellnou S, Vasiljevic A, Lapras V, et al. SST5 expression and USP8 mutation in functioning and silent corticotroph pituitary tumors [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9 (3):243-253. DOI: 10.1530/EC-20-0035.
- [18] Chen J, Jian X, Deng S, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1):3171. DOI: 10.1038/s41467-018-05275-5.
- [19] Miao H, Liu Y, Lu L, et al. Effect of 3 NR3C1 mutations in the pathogenesis of pituitary ACTH adenoma [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (11):bqab167. DOI: 10.1210/endocr/bqab167.
- [20] 苗卉, 王珞, 龚凤英, 等. 垂体促肾上腺皮质激素腺瘤基因型与临床表型的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38 (2):125-131. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210520-00315.
- [21] Hernández-Ramírez LC, Gam R, Valdés N, et al. Loss-of-function mutations in the CABLES1 gene are a novel cause of Cushing's disease [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24 (8):379-392. DOI: 10.1530/ERC-17-0131.
- [22] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, 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.
- [23] 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.
- [24] Zhou J, Zhang M, Bai X, et al. Demographic characteristics, etiology, and comorbidities of patients with Cushing's syndrome: a 10-year retrospective study at a large general hospital in China [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:7159696. DOI: 10.1155/2019/7159696.
- [25] Fleseriu M, Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, et al. An individualized approach to the management of Cushing disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19 (10):581-599. DOI: 10.1038/s41574-023-00868-7.
- [26] Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11 (1):4. DOI: 10.1038/s41572-024-00588-w.
- [27] Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, et al. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (11):4123-4129. DOI: 10.1210/jc.2007-0596.
- [28] Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué MA, et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (7):3345-3351. DOI: 10.1210/jc.2003-031790.
- [29] John M, Lila AR, Bandgar T, et al. Diagnostic efficacy of midnight cortisol and midnight ACTH in the diagnosis and localisation of Cushing's syndrome [J]. *Pituitary*, 2010, 13 (1):48-53. DOI: 10.1007/s11102-009-0197-8.
- [30] Tirabassi G, Faloia E, Papa R, et al. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3):1115-1122. DOI: 10.1210/jc.2009-1146.
- [31] Gao C, Ding L, Zhang X, et al. Distinct serum steroid profiles between adrenal Cushing syndrome and Cushing disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1158573. DOI: 10.3389/fendo.2023.1158573.
- [32] Findling JW, Raff H. Diagnosis of endocrine disease: differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome) [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176 (5):R205-R216. DOI: 10.1530/EJE-16-0946.

- [33] Nowak E, Vogel F, Albani A, et al. Diagnostic challenges in cyclic Cushing's syndrome: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(8):593-606. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00150-X.
- [34] Cai Y, Ren L, Tan S, et al. Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113301. DOI: 10.1016/j.bioph.2022.113301.
- [35] Shi X, Du T, Zhu D, et al. High-dose dexamethasone suppression test is inferior to pituitary dynamic enhanced MRI in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2022, 75(2):516-524. DOI: 10.1007/s12020-021-02891-y.
- [36] 李庞敏, 陈康, 杜锦, 等. 外周去氨加压素兴奋试验与大剂量地塞米松抑制试验在库欣病中的诊断价值研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(18): 2314-2317. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.200.
- [37] Castle-Kirschbaum M, Amukotuwa S, Fuller P, et al. MRI for Cushing disease: a systematic review [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2023, 44(3):311-316. DOI: 10.3174/ajnr.A7789.
- [38] Chen S, Chen K, Wang S, et al. The optimal cut-off of BIPSS in differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: is stimulation necessary? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4):dgz194. DOI: 10.1210/clinem/dgz194.
- [39] 周薇薇, 苏颖为, 姜蕾, 等. 改良岩下窦静脉采血在库欣病诊断中的应用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.004.
- [40] Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12):6005-6009. DOI: 10.1210/jc.2004-1378.
- [41] Sharm ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):3687-3694. DOI: 10.1210/jc.2011-2149.
- [42] Senanayake R, Gillett D, MacFarlane J, et al. New types of localization methods for adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(1):101513. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101513.
- [43] Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, et al. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience [J]. *Pituitary*, 2019, 22(5):445-455. DOI: 10.1007/s11102-019-00972-w.
- [44] Liu Q, Zang J, Yang Y, et al. Head-to-head comparison of (68) Ga-DOTATATE PET/CT and (18) F-FDG PET/CT in localizing tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: a prospective study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13):4386-4395. DOI: 10.1007/s00259-021-05370-8.
- [45] Wu Y, Wu Y, Yao B, et al. Diagnostic accuracy and value of CXCR4-targeted PET/MRI using (68) Ga-pentixafor for tumor localization in Cushing disease [J]. *Radiology*, 2024, 313(3):e233469. DOI: 10.1148/radiol.233469.
- [46] Boyle J, Patronas NJ, Smirniotopoulos J, et al. CRH stimulation improves (18) F-FDG-PET detection of pituitary adenomas in Cushing's disease [J]. *Endocrine*, 2019, 65(1):155-165. DOI: 10.1007/s12020-019-01944-7.
- [47] Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, et al. A role for <sup>11</sup>C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(4):M107-M120. DOI: 10.1530/EJE-15-0616.
- [48] Berkemann S, Roethlisberger M, Mueller B, et al. Selective resection of cushing microadenoma guided by preoperative hybrid 18-fluoroethyl-L-tyrosine and 11-C-methionine PET/MRI [J]. *Pituitary*, 2021, 24(6):878-886. DOI: 10.1007/s11102-021-01160-5.
- [49] 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. DOI: 10.1210/jc.2007-2734.
- [50] 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.
- [51] Valassi E, Franz H, Brue T, et al. Preoperative medical treatment in Cushing's syndrome: frequency of use and its impact on postoperative assessment: data from ERCUSYN [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(4):399-409. DOI: 10.1530/EJE-17-0997.
- [52] 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.
- [53] Gadelha M, Bex M, Feeders RA, et al. Randomized trial of osilodrostat for the treatment of Cushing disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7):e2882-e2895. DOI: 10.1210/clinem/dgac178.
- [54] Jones PS, Swearingen B. Pituitary surgery in Cushing's disease: first line treatment and role of reoperation [J]. *Pituitary*, 2022, 25(5):713-717. DOI: 10.1007/s11102-022-01254-8.
- [55] Alexandraki KI, Kaltas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4):639-648. DOI: 10.1530/EJE-12-0921.
- [56] Agrawal N, Urwyler SA, Mehta S, et al. How to manage Cushing's disease after failed primary pituitary surgery [J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 191(3):R37-R54. DOI: 10.1093/endo/lvae110.
- [57] Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pituitary*, 2020, 23(5):595-609. DOI: 10.1007/s11102-020-01066-8.
- [58] Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(3):228-243. DOI: 10.1007/s12022-017-9498-z.
- [59] Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1):6-26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- [60] Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):601-610. DOI: 10.1210/jc.2009-1672.
- [61] Fan Y, Li Y, Bao X, et al. Development of machine learning models for predicting postoperative delayed remission in patients with Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1):e217-e231. DOI: 10.1210/clinem/dgaa698.
- [62] Wang F, Catalino MP, Bi WL, et al. Postoperative day 1 morning cortisol value as a biomarker to predict long-term remission of Cushing disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1):e94-e102. DOI: 10.1210/clinem/dgaa773.
- [63] 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. DOI: 10.1210/jc.2011-0456.
- [64] Cambos S, Mohammedi K, Castinetti F, et al. Persistent cortisol response to desmopressin predicts recurrence of Cushing's disease in patients with post-operative corticotropin insufficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(5):489-498. DOI: 10.1530/EJE-19-0770.
- [65] Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(7):611-629. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
- [66] 刘文娟, 刘丹, 何敏, 等. 库欣病术后静脉血栓栓塞症的危险因素分析及风险评估模型的建立 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(6):487-493. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20230830-00049.
- [67] Puglisi S, Perini A, Botto C, et al. Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic literature review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(3):e901-e919. DOI: 10.1210/clinem/dgad453.
- [68] Stachowska B, Kuliczewska-Płaksej J, Kahućny M, et al. Etiology, baseline clinical profile and comorbidities of patients with Cushing's syndrome at a single endocrinological center [J]. *Endocrine*, 2020, 70(3):616-628. DOI: 10.1007/s12020-020-02468-1.

(收稿日期:2025-01-26)

(本文编辑:朱梅华)