

肾上腺疾病专题

· 综述 ·

氟康唑治疗库欣综合征的临床运用初探

高玉婷 杜琴 刘丽翼 李延兵 廖志红

中山大学附属第一医院内分泌科, 广州 510000

通信作者: 廖志红, Email: liaozhh@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目前我国用于治疗库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)的药物很少,无日常可用的抑制肾上腺类固醇生成的药物,酮康唑由于肝毒性退市无法获得,氟康唑是否为临床上可行的皮质醇生成抑制剂?本文对氟康唑用于各类内源性CS的个案疗效、作用机制的基础实验和不良反应报告等研究进行综述,并重点与酮康唑进行比较,为氟康唑应用于CS的临床治疗提供指导。虽然氟康唑降低皮质醇效果不如酮康唑,但它通过抑制 11β -羟化酶和 17α -羟化酶,对类固醇生成有抑制作用,可用于CS患者的短期治疗,它不良反应小、经济和普及性高。

【关键词】 氟康唑;库欣综合征;皮质醇增多症;酮康唑

基金项目:广州市科技计划项目(201604020090)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200624-06054

Primary reports about clinical application of fluconazole in Cushing's syndrome Gao Yuting, Du Qin, Liu Liyi, Li Yanbing, Liao Zhihong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Liao Zhihong, Email: liaozhh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 At present, there are few available drugs for the treatment of Cushing's syndrome (CS) in China. There is no medication for inhibiting steroidogenesis in daily practice here. Ketoconazole is unavailable because it was delisted from the market for its hepatotoxicity. Should fluconazole be a feasible alternative steroidogenesis inhibitor in the clinic? This article reviews the studies about fluconazole for the treatment of all kinds of endogenous CS including the basic experiments on mechanism of action, the research of idiographic cases, reports of side effects, etc. It focuses on comparing fluconazole with ketoconazole, in order to provide evidence for the clinical administration of fluconazole for CS. Fluconazole inhibits 11β -hydroxylase and 17α -hydroxylase, and then reduces the production of adrenal steroids. Although it works less powerful than ketoconazole on reducing cortisol, it could be a short-term treatment option for CS. It has less side effect, low cost and easy accessibility.

【Key words】 Fluconazole; Cushing's syndrome; Hypercortisolism; Ketoconazole

Fund program: Guangzhou Science and Technology Program(201604020090)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200624-06054

库欣综合征(Cushing's syndrome, CS),又称皮质醇增多症,是多种原因引起肾上腺分泌糖皮质激素(以皮质醇为主)过多导致的临床综合征,本文CS指内源性皮质醇增多症。外科手术是各类CS的一线治疗,而以下情况需要药物降低皮质激素:垂体或肾上腺肿瘤残留或复发;放疗后待起效的过渡治

疗;无法手术或患者拒绝手术;合并精神病、高血压、重症感染等,需降低皮质醇创造手术机会或产生CS的肿瘤位置不确定时。现有的药物治疗主要分为三大类,包括类固醇生成抑制剂(美替拉酮、酮康唑、依托咪酯、米托坦和Osilodrostat)、糖皮质激素受体拮抗剂(米非司酮、Relacorilant)和抑制

促肾上腺皮质激素 (ACTH) 分泌的药物 (帕瑞肽、多巴胺激动剂), 后一类用于库欣病。国内目前仅可获得溴隐亭 (多巴胺激动剂)、依托咪酯、米非司酮。在小型研究中, 即使是大剂量的溴隐亭, 仅在 20% 的库欣病患者中降低 ACTH 和皮质醇水平; 依托咪酯作用迅速, 但受限于必须经胃肠外给药, 仅推荐在重症监护室使用; 米非司酮主要是缺乏监测疗效的生化标记物, 无法判断有效治疗或过度治疗, 其半衰期长, 容易造成患者肾上腺皮质功能减退, 还有降低高密度脂蛋白胆固醇和升高促甲状腺激素的不良反应^[1]。

酮康唑是 CS 患者抑制肾上腺类固醇生成的药物, 是细胞色素 P450 酶的抑制剂, 抑制 C17, 20-裂解酶、胆固醇侧链裂解酶 (P450_{scc})、11 β -羟化酶和

17 α -羟化酶^[2]。但酮康唑因严重的肝毒性在许多国家相应退市, 2015 年在我国停产。与酮康唑相比, 氟康唑是市面上可获得的另一种三唑类抗真菌药, 不良反应较小, 一些专家认为在临床治疗 CS 时可替代酮康唑, 其体内功效尚不完全清楚^[3]。本文对氟康唑用于 CS 的研究进行综述, 为其临床合理应用提供指导。

1 氟康唑的药代动力学

氟康唑是一种二氟苯基双三唑衍生物, 具有亲水性、半衰期长及尿回收率高的特点^[4], 具体药代学指标见表 1。氟康唑通常能被很好地吸收, 其吸收不取决于胃液 pH, 且超过 90% 的药物能被吸收入血, 无首过效应, 主要通过肾脏排泄, 肾衰患者的维持剂量必须减少 50%^[4]。

表 1 氟康唑与酮康唑的相关指标比较

参数	氟康唑	酮康唑
物理化学特性		
分子量 (g/mol)	306.27	531.4
油水分配系数	0.5	4.3
药代动力学		
口服生物利用度 (%)	>80	75
蛋白结合力 (%)	11	99
高峰血药浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	10.2	1.5 ~ 3.1
达到血药浓度高峰时间 (h)	2 ~ 4	1 ~ 4
以原形经尿排出比例 (%)	80	2 ~ 4
脑脊液或血浆分布 (%)	>70	<10
药物半衰期	22 ~ 31 h	7 ~ 10 h
首过效应	无	有
抑制类固醇相关临床运用		
作用机制和强度	抑制 11 β -羟化酶和 17 α -羟化酶 (氟康唑抑制皮质醇和 11-脱氧皮质醇产生方面比酮康唑低至少 40%)	抑制作用强度依次是 17, 20-裂解酶和 20, 22 侧链裂解酶, 11 β -羟化酶和 17 α -羟化酶
给药形式	静脉或口服给药	口服给药
治疗库欣综合征剂量参考	200 mg/d (分 2 次服用), 每 2 天逐渐加量 200 mg 直至 1.2 g/d, 维持剂量为 400 mg/d	400 ~ 600 mg/d 起始 (分 2 ~ 3 次服用), 每 7 ~ 28 d 增加 200 mg/d, 一天分 3 ~ 4 次服用, 最大 1.2 g/d; 维持剂量 600 ~ 800 mg/d
不良反应		
胃肠道反应	恶心、呕吐 (<5% 患者)	恶心、呕吐 (<10% 患者), 腹痛, 厌食
皮肤	皮疹, 可能脱皮 (Stevens-Johnson 综合征)	瘙痒, 皮疹
肝	有症状的血转氨酶升高 (1% ~ 5% 患者), 肝炎 (少见)	有症状的血转氨酶升高 (2% ~ 10% 患者), 肝炎 (少见)
其他不良反应	头痛, 发热, 寒战, 畏光	头痛, 癫痫, 女性月经不调, 男性女性化、性欲减退

2 氟康唑用于 CS 的基础研究证据

Eckhoff 等^[5]报道了酮康唑和氟康唑对类固醇生成的抑制作用,在同样的大鼠细胞培养系中,氟康唑的作用微弱(在 10^{-4} mol/L 浓度时氟康唑的抑制作用小于 50%)。2006 年 Riedl 等^[6]研究提示氟康唑显著抑制大鼠肾上腺皮质细胞合成皮质酮,但效力不如酮康唑。在剂量-反应实验中,5 μ mol/L 的酮康唑可完全抑制皮质激素浓度,而氟康唑在相同浓度下仅表现出很小的作用。2012 年,一项在健康人肾上腺皮质组织原代培养细胞和肾上腺癌细胞系中的试验,氟康唑主要阻断 11β -羟化酶和 17α -羟化酶,仅在 1 mmol/L 的浓度下才抑制 11 -脱氧皮质醇的产生^[7],试验证实两种药物均呈剂量依赖,氟康唑降低皮质醇效果弱于酮康唑;这项试验还证实两种药物均直接抑制酶活性抑制类固醇生成,而不影响肾上腺皮质类固醇生成酶的 mRNA 表达水平或细胞数量^[7]。氟康唑体外作用的不同可能是由于实验细胞系的不同、类固醇合成酶的表达不同所致,在人细胞系降低皮质醇效力强于大鼠细胞。最新的推测提出,氟康唑的作用机制还可能涉及脑源性神经营养因子-原肌球蛋白受体激酶 B-磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶通路^[8]。

3 氟康唑与酮康唑特点比较

氟康唑与酮康唑比较,对于抑制皮质醇合成的作用环节部位和强度有差别,对皮质醇以及皮质醇前体物质的改变不一致,以上体外研究对照和处理细胞的培养基中皮质醇、可的松和皮质酮的浓度均处于或低于检测极限。具体比较见表 1^[9-10]。

4 氟康唑用于 CS 的病例报告

我们在多个数据库中系统检索氟康唑治疗 CS 或皮质醇增多症的文献,目前仅有病例报告,无临床随机对照试验或正在进行的临床研究。现有的氟康唑用于 CS 并有评估其降皮质醇疗效的 6 个病例报告资料见表 2,除 1 例合并肺隐球菌感染外,其他病例中在研患者均不存在真菌感染^[8],由于酮康唑无法获得^[11-12]、酮康唑瘙痒和脱皮的不良反应^[3]、酮康唑无法静脉给药^[6,13]、垂体瘤术前^[8]或双侧肾上腺切除术前^[13]短期用氟康唑,用于代替酮康唑,所有病例均达到显著降低皮质激素的疗效,且有剂量依赖效应,氟康唑的报道剂量

范围为 200 ~ 1 200 mg/d。2 例有肝酶升高,1 例为 600 mg/d 时转氨酶水平上升超过正常水平的 3 倍,减量至 400 mg/d 后转氨酶恢复正常^[13],未见其他不良反应。

5 氟康唑的安全性及其引起皮质功能低下的不良反应报道

氟康唑相比酮康唑耐受性更好,具体不良反应见表 1。在氟康唑治疗肺孢子病的一项分析中^[14],124 例接受长期氟康唑治疗的患者中有 51.6% 出现不良反应,最常见为干燥(16.9%)、脱发(16.1%)和疲劳(11.3%),剂量高更易发生不良反应(6.7 mg/kg 比 5.7 mg/kg; $P < 0.01$)^[14],该研究未评估肾上腺皮质功能。有 4 个病例报告(总共 8 例患者)发现氟康唑用药后肾上腺功能障碍的程度从轻度损害到严重不足^[15-18],其中 1 例 400 mg/d 氟康唑治疗后出现急性肾上腺功能不全,停用氟康唑后恢复^[18]。另一项氟康唑(400 mg/d)预防念珠菌病与安慰剂对照的随机双盲研究中,有一部分患者出现肾上腺功能不全,但两组平均血浆皮质醇浓度在统计学上没有差异^[19]。但皮质醇分泌有昼夜节律波动,血皮质醇只能反应采血时间点的水平,不能反应全天皮质激素的分泌情况,另外采用免疫法测定皮质醇中不到 1% ~ 2% 是真正的游离皮质醇,检测的皮质醇大部分为皮质醇前体和代谢产物,尤其是在使用抑制 11β -羟化酶药物时,CS 病情和效果的评估应该采用 24 h 尿皮质醇的质谱法测定^[20],故不排除以上观察对于肾上腺皮质功能的评估有不全面的可能。综上,非 CS 病人使用氟康唑时,有肾上腺皮质功能减退的现象,这也侧面证实氟康唑可降低皮质醇水平。

有关氟康唑应用的潜在风险,我国食品药品监督管理局的氟康唑说明书提及对有严重基础病的患者,如艾滋病和癌症患者,更容易出现肝肾功能障碍和较为严重的皮肤反应,孕妇、严重肝功能异常者应尽量避免使用;药物配伍方面应避免与西沙必利、奎尼丁、红霉素等药物共同使用,否则增加心律失常风险。氟康唑是细胞色素 P450 (cytochrome P450 proteins, CYP) 同工酶 2C9 和 2C19 的强效抑制剂和 3A4 的中效抑制剂,故氟康唑与其他经 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 代谢的药物联合使用时可能会增加这些药物的血药浓度。

表 2 氟康唑用于库欣综合征的病例报告资料总结表(6 例)

病例报告	CS 类型	年龄 (岁)	病程	并发症	有无行手术	先前治疗或 合并用药	氟康唑日 剂量及疗程	生化检测 指标	指标下降 时间及 百分比	临床症状 改善情况	不良反应	随访
Burns 2016 ^[11]	库欣病垂 体 4 mm 微腺瘤	61	8 个月	2 型糖尿 病, 甲减, 高血压和 缺血性心 脏病等	1 次经蝶手术	美替拉酮 750 mg, 每日 3 次, 3 周后 减量为 500 mg, 每 日 2 次, 加用酮康 唑 400 mg/d, 因无 法购得酮康唑 停用	200 mg/d 口服 2 周加量至 400 mg 口服 6 个月	尿皮质醇: 肌酐比值	6 周; 59.97%	明显改善	无	6 个月放化疗, 停用美替拉 酮, 仅氟康唑 400 mg/d 维 持, 病情缓解
Teng 2018 ^[3]	库欣病	50	16 年	高血 压; 右侧基底 节出血	2 次经蝶手术, 术后复发后拒 绝双肾上腺切 除和垂体放疗	酮康唑 200 mg, 每 日 2 次, 因不良反 应停用; 合用卡麦 角林	400 mg/d 口服 3 个月	尿皮质醇	3 个月; 82.82%	改善	无	随访 15 个月 病情缓解
Zhao 2020 ^[8]	库欣病 垂 体 12 mm 大 腺瘤	48	1 年	肺隐球菌 感染	无	合用厄贝沙坦	400 mg/d 静滴 1 周, 后 400 mg/d 口服 3 个月	尿皮质醇	3 个月; 94.81%	改善	无	氟康唑治疗 3 个月, 血、尿皮 质醇正常, 行 经蝶手术, 术 后缓解
Riedl 2006 ^[6]	肾上腺皮 质瘤	83	47 个月	败血症; 肺小 结 节; 脊椎 盘炎	肾上腺肿瘤切 除术	无	200 mg/d 静滴 1 周后 200 mg/d 口 服 16 个月加量 为 400 mg/d	尿皮质醇	1 周; 63.05%	改善	无	随访 18 个月 状态良好
Schwartz 2015 ^[12]	病灶不明 异位库欣 综合征	80	1 个月	慢性淋巴 细胞性白 血病; 高 血 压; 骨 质 疏 松 症; 脑 梗 死	无	合用氯吡格雷、降 压药、质子泵抑制 剂、双膦酸盐和甲 状腺激素	口 服 200 ~ 400 mg/d, 10 d 内 逐 渐 增 加 到 1 200 mg/d, 1 周 后减至 400 mg/d	血皮质醇	2 周余; 82%	无明显改善	治疗 12 d 后, 肝酶升高(未 到 3 倍), 观 察期短未确 定剂量减少 肝酶是否下 降	白血病恶化, 约 1 个月死亡
Canteros 2019 ^[13]	异位库欣 综合征	39	41 个月	壶腹周围 神经内分 泌肿瘤肝 转移; 急 性上消化 道出血	胰十二指肠切 除术	合用兰瑞肽-舒尼 替尼	静滴 400 mg/d, 48 h 后 600 mg/d, 1 周后肝转氨酶升 高, 减至 400 mg/d	血皮质醇	48 h 下降 25%, 1 周内 降低 55%, 1 周后 降 65%	明显改善	600 mg/d 用 1 周后肝转氨 酶比正常上 限增加 3 倍, 减量后肝酶 恢复正常	18 d 皮质醇增 多改善后行双 侧肾上腺切 除, 术后 2 年 病情缓解

6 氟康唑治疗 CS 的运用前景

CS 指南中仅有 2015 年韩国关于库欣病的诊疗指南提及氟康唑可用于库欣病, 其疗效只有酮康唑的 1%^[21]。但以上基础试验、临床病例报告以及氟康唑抗真菌治疗时引起肾上腺皮质功能减退, 这些证据说明氟康唑有降低皮质醇的效果, 氟康唑抑制皮质激素的疗效表现尚可, 有剂量依赖性; 目前国内没有好的抑制皮质醇合成的药物, 氟康唑不良反应较少、经济且可及性高, 故可以考虑短期使用氟康唑, 为 CS 其他治疗提供条件。但仍需要夯实基础研究, 在生化评估方面需采用质谱法测定皮质激素水平, 其疗效需在更多患者中验证, 研究疗效敏感的标志物, 例如 *CYP17A1* 基因多态性可能与类固醇生成抑制剂的反应性有关^[22], 指导精准用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(4): 300-312. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30155-4.
- [2] Shirley M. Ketoconazole in Cushing's syndrome: a profile of its use [J]. Drugs Ther Perspect, 2021. <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00799-7>.
- [3] Teng Chai S, Haydar Ali Tajuddin A, A Wahab N, et al. Fluconazole as a safe and effective alternative to ketoconazole in controlling hypercortisolism of recurrent Cushing's disease: a case report [J]. Int J Endocrinol Metab, 2018, 16(3): e65233. DOI: 10.5812/ijem.65233.
- [4] Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1988, 32(1): 1-8. DOI: 10.1128/aac.32.1.1.
- [5] Eckhoff C, Oelkers W, Bahr V. Effects of two oral antimycotics,

- ketoconazole and fluconazole, upon steroidogenesis in rat adrenal cells in vitro [J]. J Steroid Biochem, 1988, 31 (5): 819-823. DOI:10.1016/0022-4731(88)90291-9.
- [6] Riedl M, Maier C, Zettinig G, et al. Long term control of hypercortisolism with fluconazole; case report and in vitro studies [J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154 (4): 519-524. DOI: 10.1530/eje.1.02120.
- [7] Van Der Pas R, Hofland LJ, Hofland J, et al. Fluconazole inhibits human adrenocortical steroidogenesis in vitro [J]. J Endocrinol, 2012, 215 (3): 403-412. DOI:10.1530/JOE-12-0310.
- [8] Zhao Y, Liang W, Cai F, et al. Fluconazole for hypercortisolism in Cushing's disease: a case report and literature review [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 608886. DOI: 10.3389/fendo.2020.608886.
- [9] Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy [J]. N Engl J Med, 1994, 330 (4): 1759-1760. DOI:10.1056/NEJM199406163302416.
- [10] Alexandraki KI, Grossman AB. Therapeutic strategies for the treatment of severe Cushing's syndrome [J]. Drugs, 2016, 76 (4): 447-458. DOI:10.1007/s40265-016-0539-6.
- [11] Burns K, Christie-David D, Gunton JE. Fluconazole in the treatment of Cushing's disease [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2016, 2016: 150115. DOI:10.1530/EDM-15-0115.
- [12] Schwetz V, Aberer F, Stiegler C, et al. Fluconazole and acetazolamide in the treatment of ectopic Cushing's syndrome with severe metabolic alkalosis [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150027. DOI:10.1530/EDM-15-0027.
- [13] Canteros TM, De Miguel V, Fainstein-Day P. Fluconazole treatment in severe ectopic Cushing syndrome [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2019, 2019 (1): 0019-0020. DOI: 10.1530/EDM-19-0020.
- [14] Davis MR, Nguyen MH, Donnelley MA, et al. Tolerability of long-term fluconazole therapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (3): 768-771. DOI:10.1093/jac/dky501.
- [15] Albert SG, DeLeon MJ, Silverberg AB. Possible association between high-dose fluconazole and adrenal insufficiency in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (3): 668-670. DOI:10.1097/00003246-200103000-00039.
- [16] Shibata S, Kami M, Kanda Y, et al. Acute adrenal failure associated with fluconazole after administration of high-dose cyclophosphamide [J]. Am J Hematol, 2001, 66 (4): 303-305. DOI:10.1002/ajh.1063.
- [17] Huang YW, Chang CC, Sun HY, et al. Primary adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome; report of four cases [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2004, 37 (4): 250-253.
- [18] Santhana Krishnan SG, Cobbs RK. Reversible acute adrenal insufficiency caused by fluconazole in a critically ill patient [J]. Postgrad Med J, 2006, 82 (971): e23. DOI: 10.1136/pgmj.2006.047258.
- [19] Magill SS, Puthanakit T, Swoboda SM, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on cortisol levels in critically ill surgical patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48 (7): 2471-2476. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2471-2476.2004.
- [20] 杜琴, 赵蓓蓓, 高玉婷, 等. 串联质谱法检测尿皮质醇和唾液皮质醇在库欣综合征诊断中的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40 (1): 39-44. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.009.
- [21] Hur KY, Kim JH, Kim BJ, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30 (1): 7-18. DOI:10.3803/EnM.2015.30.1.7.
- [22] Valassi E, Aulinas A, Glad CA, et al. A polymorphism in the CYP17A1 gene influences the therapeutic response to steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87 (5): 433-439. DOI:10.1111/cen.13414.

(收稿日期:2020-06-24)

(本文编辑:王连弟)

· 外刊拾贝 ·

散发性嗜铬细胞瘤患者的术后复发率及推荐随访时间:一项系统评价及荟萃分析

目前关于散发性嗜铬细胞瘤患者的术后复发率及推荐随访时间缺乏证据,包括美国及欧洲的内分泌学会对此含糊不清。Holscher 等为此进行了本研究。他们纳入了在 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库中 13 项研究的 430 例患者,并排除了 1990 年以前的研究、随访 2 年以下的研究、总例数在 10 例以下的研究,以及异质性差的研究。荟萃分

析结果显示,散发性嗜铬细胞瘤的总复发率为 3%,累计平均复发时间为 49.4 个月,平均随访期为 77.3 个月。因此他们的结论是,散发性嗜铬细胞瘤术后复发的概率非常低,在制定随访策略时可据此调整。

[杨菊红,摘译自 Holscher I, van den Berg TJ, Dreijerink KM, et al. Recurrence rate of sporadic pheochromocytomas after curative adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106 (2): 588-597.]