

· 会议连线 ·

2021 ENDO 年会:垂体疾病专题会议纪要

俞一飞 张朝云

复旦大学附属华山医院内分泌科, 上海 200040

通信作者:张朝云, Email: zhaoyunzhang@fudan.edu.cn

基金项目:上海申康医院发展中心临床研究培育项目(SHDC12018X04)、国家重大疾病多学科合作诊疗能力建设:垂体瘤多学科联合诊疗团队建设(3030248001)

2021 ENDO annual meeting: summary of pituitary diseases Yu Yifei, Zhang Zhaoyun. Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Zhang Zhaoyun, Email: zhaoyunzhang@fudan.edu.cn

Fund program: Foundation of Shanghai Hospital Development Center (SHDC12018X04), National Project in Promoting the Diagnosis and Treatment of Major Diseases by MDT(3030248001)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210414-04041

2021 年美国内分泌协会(ENDO)年会于 2021 年 3 月 20 日至 23 日举行。ENDO 成立于 1916 年,是致力于激素和内分泌临床实践与研究方面最大、最活跃、历史最悠久的组织,在全球拥有超过 18 000 名成员。ENDO 年会是全球首屈一指的内分泌领域会议,是世界上最具价值的转化内分泌学会议,为来自各国的内分泌领域的专家、学者、临床医生提供一个分享学术前沿进展、交流临床诊疗经验的机会。

以下选取 2021 年 ENDO 年会中垂体瘤领域的最新进展予以介绍。

1 促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的高凝状态

作者:Sumal A, MD, Katznelson L, MD, 美国斯坦福大学医学院

背景:促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征(CS)患者呈高凝状态,但其评估与治疗过程中血栓事件的发生率与发生时间尚不清楚。

目的:评估 ACTH 依赖性 CS 患者在治疗过程中血栓的发生率以及发生时间。

方法:回顾性分析了 1998—2020 年在斯坦福大学附属医院诊治的 ACTH 依赖性 CS 患者。记录自诊断起至治疗后 12 个月期间发生的血栓事件,包括:深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)、脑血管栓塞(CVA)、急性心肌梗死(MI)。

结果:共纳入 108 例 ACTH 依赖性 CS 患者,其中 97 例(89.8%)为女性,诊断时的平均年龄为(43.0 ± 15.7)岁。68 例(63.0%)合并高血压,38 例(35.2%)合并糖尿病,11 例(10.2%)患者吸烟。97 例(89.8%)诊断为库欣病(CD),11 例(10.2%)

诊断为异位 ACTH 综合征。在 97 例 CD 患者中,38 例(39.2%)做过岩下窦采血(IPSS),59 例(60.8%)做过经鼻蝶手术(TSS),19 例(19.6%)做过 2 次 TSS,15 例(15.5%)做了 TSS 和双侧肾上腺切除(BAL)。在 11 例异位 ACTH 综合征患者中,3 例(27.3%)做过 IPSS,6 例(54.5%)做过 BAL,1 例(9.1%)做过 TSS 和 BAL。在 CD 患者中,总共有 7 例(7.2%)患者发生 10 例血栓事件,而异位 CS 患者中没有发生血栓事件。在所有的血栓事件中,7 例(70.0%)深静脉血栓/肺栓塞,2 例(20.0%)脑血管栓塞,1 例(10.0%)肾上腺静脉栓塞。6 例(60.0%)血栓事件发生在 TSS 术后 1 个月内(术后 3~25 d),2 例(20.0%)在 TSS 术后 31 d 至 1 年期间(术后 59~165 d),1 例(10.0%)发生在 IPSS 后 26 d、TSS 手术前,另 1 例(10.0%)既没有行 IPSS、也没有做 TSS。BAL 患者术后没有血栓事件发生。在 8 例术后发生血栓事件的患者中,5 例(62.5%)患者发生血栓时正在接受超生理剂量糖皮质激素替代(定义为氢化可的松 > 25 mg/d),1 例(12.5%)患者处于激素减量至生理性替代剂量,2 例(25.0%)患者因术后未缓解没有使用激素。基线的高皮质醇血症与血栓事件没有相关性。

结论:在这项回顾性研究中,6.5% 的 ACTH 依赖性 CS 患者发生血栓,且均发生于 CD 患者,主要是深静脉血栓和肺栓塞,血栓多发生于术后 1 个月内。术前皮质醇水平的高低与血栓发生没有相关性。因此,应对所有 ACTH 依赖性 CS 患者术后进行血栓监测。

2 去氨加压素兴奋试验在静默型促肾上腺皮质激素腺瘤与库欣病中的初步对比研究

作者:Huayllas M, MD, PhD, 巴西圣保罗 Brigadeiro 医院

背景:静默型促肾上腺皮质激素腺瘤(SCAs)占无功能垂体腺瘤的 9% ~ 19%, 是进展最快的垂体瘤, 表现为肿瘤侵袭性强、复发率高。因此, 在术前能识别出这部分患者可获得更好的手术疗效。部分学者认为基线高 ACTH 水平可在术前预测 SCAs, 然而, 时至今日, 尚缺乏相关的临床和激素预测指标。

目的:评估 SCAs 对去氨加压素兴奋试验的反应。

方法:回顾性分析在本中心做过垂体手术的 496 例患者, 其中垂体瘤患者 425 例(106 例生长激素型、46 例 ACTH 型、10 例催乳素型、263 例无功能瘤)。共纳入免疫组化 ACTH 阳性的垂体瘤患者 23 例, 其中, 库欣病(CD)17 例(13 女/4 男, 平均年龄 31 岁), SCAs 6 例(5 女/1 男, 平均年龄 47 岁)。CD 组中 53% (9/17) 合并高血压、42% (7/17) 合并糖尿病、100% 合并血脂异常, 平均体重指数(BMI) 30.7 kg/m^2 ; SCAs 组中 67% (4/6) 合并高血压、50% (3/6) 合并糖尿病、50% (3/6) 合并血脂异常, 平均 BMI 28.0 kg/m^2 。所有患者均在术前检测基线 ACTH 及脱氢表雄激素(DHEAS)。对 2 组患者均进行去氨加压素兴奋试验并进行比较。所有 CD 患者和 2 例 SCAs 患者在术前完成 1 mg 地塞米松抑制试验和 24 h 尿游离皮质醇。使用去氨加压素后皮质醇较基线上升 > 20%、ACTH(采用化学发光法检测, Immilite 2000) 上升 35% 定义为能被去氨加压素兴奋。

结果:CD 组患者基线中位 ACTH 为 $75.9 (30.9 \sim 211) \text{ ng/L}$, 中位皮质醇为 $22.5 (14.5 \sim 43.5) \mu\text{g/dl}$, 中位 DHEAS 为 $170 (33 \sim 465) \mu\text{g/dl}$, 中位 24 h 尿游离皮质醇为 $454.5 (149 \sim 1673) \mu\text{g/24 h}$; 1 mg 地塞米松抑制试验后中位皮质醇为 $15.4 (4.7 \sim 31.5) \mu\text{g/dl}$ 。SCAs 组术前基线中位 ACTH 为 $19.4 (9.5 \sim 65.5) \text{ ng/L}$, 中位皮质醇为 $9.5 (7.8 \sim 16.4) \mu\text{g/dl}$, 中位 DHEAS 为 $104.5 (82 \sim 127) \mu\text{g/dl}$ 。CD 患者中只有 4 例是大腺瘤, 均能被去氨加压素兴奋, 试验后中位 ACTH 上升 98% ($31.6\% \sim 377\%$); 只有 4 例 CD 患者试验后皮质醇没有上升, 中位皮质醇上升 54.4% ($0 \sim 167\%$)。SCAs 组患者都是大腺瘤, 试验后中位 ACTH 增幅为 123.5% ($9.5\% \sim 1522\%$), 只有 1 例患者不能被去氨加压素兴奋; 3 例患者试验后皮质醇没有上升, 平均变化 17.9% ($0 \sim 234\%$)。

讨论:SCAs 侵袭性强, 复发率高, 目前缺乏术前预测的指标和功能试验。研究者假设由于 SCAs 肿瘤内有 ACTH 存在, 因此可被去氨加压素兴奋。

结论:去氨加压素兴奋试验可作为 SCAs 评估的有用工具, 并可在术前预测病理类型。

3 卡麦角林联合口服奥曲肽胶囊能提高单药治疗未控制的肢端肥大症患者生化缓解率

作者:Fleseriu M, MD, 美国俄勒冈健康与科学大学

背景:口服奥曲肽胶囊(MYCAPSSA®)已在美国被批准用于注射型生长抑素类似物(iSRLs)治疗有效、并且能耐受的肢端肥大症患者。先前已证实对使用 iSRLs 治疗未缓解的患者加用卡麦角林可以提高缓解率。口服奥曲肽胶囊与注射生长抑素类似物比较用于治疗肝端肥大症的临床研究(MPOWERED)是比较口服奥曲肽与 iSRLs 疗效的 3 期临床试验。对使用口服奥曲肽治疗、但未达到随机对照研究(RCT)入组标准的肢端肥大症患者纳入一项评价口服奥曲肽胶囊联用卡麦角林治疗的亚组研究中。

方法:在 MPOWERED 试验导入期中, 使用口服奥曲肽 80 mg/d 超过 2 周, 或者有不符进入后续随机分组的患者, 在 26 周导入期后生化未缓解[胰岛素样生长因子-1(IGF-1) ≥ 1.3 倍年龄、性别匹配的正常参考值范围上限(ULN)且 < 2 倍 ULN, 或者 IGF-1 < 1.3 倍 ULN 并且生长激素 $\geq 2.5 \mu\text{g/L}$], 进入为期 36 周的口服奥曲肽 80 mg/d 联合卡麦角林($\leq 3.5 \text{ mg/周}$)的临床试验。主要终点是观察 IGF-1 和生长激素(GH)的变化以及不良事件的发生率和严重程度。受试者在入组前及试验开始后每 12 周进行心脏超声检查。

结果:在 MPOWERED 入组的 146 例患者中, 共有 14 例进入联合用药的研究中, 其中 9 例入组前 IGF-1 ≥ 1.3 ULN。在平均治疗(25.4 ± 14.1)周后, 卡麦角林的最终剂量为 1 mg/周(5 名)、2 mg/周(3 名)、3 mg/周(1 名)、3.5 mg/周(5 名)。在联合用药 36 周后, 85.7% (12/14) 的患者 IGF-1 较前下降。在 9 例入组前 IGF-1 ≥ 1.3 ULN 的患者中, 5 例[55.6%, 95% 置信区间(CI): 21.2% ~ 86.3%]患者在 36 周治疗后 IGF-1 下降至 1.3 ULN 之内。联合用药组不良反应和症状与注射型奥曲肽相似。在用药后以及停药后无严重不良反应。

结论:本次报道全部使用口服药治疗肢端肥大症的疗效以及减轻注射相关的经济负担。卡麦角林联合口服奥曲肽治疗能提高口服奥曲肽单药不能控制的生化缓解率(IGF-1 达标)。联合用药或者单用口服奥曲肽治疗的安全性相似, 联用卡麦角林可能对单用口服奥曲肽生化未缓解的肢端肥大症患者有帮助。

4 免疫检查点抑制剂相关自身免疫性垂体炎的临

床特征及诊断困难

作者:Johnson J, MD, 美国内布拉斯加大学医学中心

背景:免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 已被用于治疗多种肿瘤, 鉴于其免疫特性, 这类药物常见的不良反应就是 ICI 相关的内分泌紊乱。本研究通过回顾性分析本中心使用 ICI 治疗发生自身免疫性垂体炎及继发性肾上腺功能减退的患者, 分析其临床特征及诊断难点。

方法:回顾性分析 2012 年 12 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在本中心使用 ICI [程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)、程序性细胞死亡蛋白配体-1 (PDL-1) 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 抑制剂] 治疗的 839 例成年肿瘤患者。如出现 ACTH 以及皮质醇降低和 (或) 其他垂体功能减退定义为发生自身免疫性垂体炎。

结果:共有 16 例 (1.9%, 16/839) 患者在中位治疗 7 个月期间发生自身免疫性垂体炎, 分别为尿道上皮癌 (1/48, 2.1%)、神经内分泌肿瘤 (1/10, 10.0%)、黑色素瘤 (9/156, 5.8%)、肾透明细胞癌 (4/74, 5.4%) 和非小细胞肺癌 (1/247, 0.4%)。4 例患者由于使用外源性糖皮质激素引起继发性肾上腺功能减退被除外。2 例患者尽管有使用外源性激素史, 由于同时合并中枢性甲状腺功能减退 (甲减) 以及肾上腺功能减退被纳入。起始 ICI 治疗的中位年龄是 61.3 岁, 57% 为男性。与未发生自身免疫性垂体炎的患者相比, 发生自身免疫性垂体炎的患者年龄更轻 (中位年龄: 65 岁比 57 岁, $P=0.0113$); 起始 ICI 治疗至死亡或末次随访的时间更长 (10.8 个月比 20 个月, $P=0.0013$); 在数据收集结束时, 发生自身免疫性垂体炎的患者 87.5% 存活, 而未发生自身免疫性垂体炎的患者 47.3% 存活。发生垂体炎的患者中, 43.8% (7/16) 使用 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂, 43.8% (7/16) 单用 PD-1 抑制剂, 6.25% (1/16) 单用 CTLA-4 抑制剂治疗, 6.25% (1/16) 使用 PDL-1 单药治疗。46.2% (6/13) 的患者在影像学上有垂体炎的表现。6 例患者同时合并甲状腺炎, 2 例患者合并 1 型糖尿病, 9 例患者有中枢性甲减, 1 例患者有继发性性腺功能减退, 2 例患者有生长激素缺乏。15 例患者以继发性肾上腺功能减退作为累及内分泌系统的首发表现, 另 1 例患者以中枢性甲减为首发表现。

结论:使用 ICI 发生自身免疫性垂体炎的患者有更长的生存期, 往往合并多种激素缺乏, 有一半合并垂体外内分泌器官受累。大剂量皮质激素的使用也会表现为肾上腺功能减退, 使得 ICI 自身免疫性垂体炎的诊断更困难, 应通过全面垂体功能评估对

二者进行鉴别。

5 新的垂体类器官模型可作为有力的新工具以揭示不同年龄和疾病状态下垂体干细胞的生物学

作者:H Vankelecom, PhD, 比利时鲁汶大学

垂体具有一定数量的干细胞, 但对其具体作用及调控知之甚少。研究者利用小鼠垂体建立了研究垂体干细胞生物学功能的新工具——垂体类器官^[1]。总的来说, 在特定的培养条件下, 单一的干细胞或者组织干细胞群可在体外形成三维 (3D) 细胞培养物即类器官, 可模拟干细胞的微环境或者胚胎发育过程。类器官能可靠地再现原始器官的特征, 包括其干细胞小室。并且, 类器官可长期扩增而保留这些生物学特征。研究者团队建立了一种起源于垂体 (SOX2⁺) 干细胞的类器官模型, 在扩增过程中最大限度保留这些细胞的干细胞表型。有趣的是, 利用转基因损伤的腺体培养的类器官展示了极强的体内可翻译性, 可模拟原位干细胞损伤后的激活状态。现在他们又发现, 类器官可以模拟干细胞小室激活或者损伤状态下干细胞的表型。来自于发育中的新生儿垂体的类器官具有激活干细胞的表型和功能特征, 而来自于衰老垂体的类器官则充分模拟了干细胞功能减退的状态。有趣的是, 在类器官培养的过程中, 这种功能减退状态被逆转了, 表明衰老的垂体干细胞保留了其固有的功能, 但在体内受微环境的限制而不能发挥这些功能。研究者通过单细胞转录组学和体内分析发现, 衰老的垂体受到微环境中炎性反应的作用而抑制了其干细胞的激活。通过比较年轻人和老年人的垂体, 研究者发现了促进垂体干细胞活化的激动剂。此外, 他们发现类器官形成过程中的激活指标也存在于垂体瘤中, 这同样也模拟了病理过程中干细胞的激活状态。总之, 研究者利用垂体类器官模型这一有力的工具, 探讨了生理与疾病过程中垂体干细胞的生物学, 期待能够应用于垂体功能低下时的功能恢复或再造。在这种背景下, 单细胞转录组数据库有望提供具有前景的靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cox B, Laporte E, Vennekens A, et al. Organoids from pituitary as a novel research model toward pituitary stem cell exploration [J]. J Endocrinol, 2019, 240 (2): 287-308. DOI: 10.1530/JOE-18-0462.

(收稿日期: 2021-04-14)

(本文编辑: 刘欣)