

米非司酮治疗库欣综合征致意识障碍一例

贾 晗¹, 郭 伟^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月9日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月15日

摘 要

目的: 通过研究米非司酮在库欣综合征患者中的用药方案, 增加医生及临床药师对米非司酮治疗库欣综合征药效及不良反应的认识。方法: 回顾性研究我院2021年7月30日~2021年12月31日收治的1例接受米非司酮治疗的库欣综合征患者的临床数据及治疗经过。结果: 米非司酮能够显著改善患者的高皮质醇血症及相关并发症, 但用于基础情况差的老年人应权衡米非司酮严重不良反应的风险。结论: 米非司酮应用于库欣综合征患者, 可以明显降低高皮质醇水平、血糖水平并且能缓解水肿, 但使用时需严密观察意识丧失、低血糖等不良反应的出现。

关键词

米非司酮, 库欣综合征, 意识障碍

Mifepristone Treatment of Impaired Consciousness Caused by Cushing Syndrome

Han Jia¹, Wei Guo^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 9th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 15th, 2022

Abstract

Objective: By studying the medication regimen of mifepristone in patients with Cushing's syn-

*通讯作者。

drome, doctors and clinical pharmacists have increased their understanding of the efficacy and adverse effects of mifepristone in the treatment of Cushing's syndrome. **Methods:** A retrospective study was performed on the clinical data and treatment history of a patient with Cushing's syndrome who received mifepristone treatment in our hospital from July 30, 2021 to December 31, 2021. **Results:** Mifepristone can significantly improve hypercortisolemia and associated complications in patients, but should weigh the risk of serious adverse effects of mifepristone in older people with poor underlying conditions. **Conclusion:** Mifepristone used in patients with Cushing's syndrome can significantly reduce high cortisol levels, blood sugar levels and relieve edema, but it is necessary to closely observe the occurrence of adverse reactions such as loss of consciousness and hypoglycemia.

Keywords

Mifepristone, Cushing Syndrome, Disturbance of Consciousness

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

库欣综合征(Cushing syndrome, CS)又称皮质醇增多症,是由不同病因所导致的高皮质醇血症,从而引起以向心性肥胖、血压升高、糖代谢异常、低钾血症及骨质疏松为典型表现的一类综合征[1]。米非司酮是一种合成类固醇,最初作用于药物流产,可以通过抑制 11- β 羟化酶抑制皮质醇的合成,虽无法降低血浆皮质醇水平,但能有效改善库欣综合征患者高皮质醇血症状态,从而控制高皮质醇血症的临床表现。已有临床资料表明,米非司酮对库欣综合征患者的血糖、血压、胰岛素抵抗程度得到明显改善[2]。目前我国国内关于米非司酮超说明书用于库欣综合征的病例较少,因此本文就 1 例库欣综合征患者使用米非司酮后发生严重不良反应进行分析,以提高医护人员对米非司酮的了解,为今后的临床用药提供宝贵的经验。

2. 病例资料

患者,女,74岁,因“发现皮质醇增多症3月,加重伴胸闷、气短20天余”于我院住院治疗。患者3月前因双下肢水肿就诊于西安交通大学第一附属医院,诊断ACTH依赖性库欣综合征,异位可能性大,给予口服螺内酯40mg bid,但仍间断水肿,逐渐进行性加重,未进一步诊治。20余天前受凉后出现胸闷、气短,伴咳嗽、咳痰,呈黄色脓痰,量少,易咳出,伴恶心、腹胀,伴双下肢中度水肿,遂就诊于我院,胸部CT提示右肺多发渗出;双侧胸腔积液。胸水培养提示烟曲霉,给予伏立康唑抗真菌治疗、哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗、营养支持治疗,胸闷、气短逐渐改善后出院,但全身水肿逐渐加重,以“右肺占位性质待定ACTH依赖性库欣综合征”收住我科。既往史:高血压病史25余年,血压最高180/110 mmHg,口服非洛地平缓释片5mg 1次/日,血压控制尚可,近期末用药;糖尿病病史10年,目前三餐前门冬胰岛素及睡前胰岛素注射,血糖仍控制不佳。

3. 治疗经过

入院后请肾内科会诊,建议使用托伐普坦15mg~30mg 1次/日,与呋塞米、托拉塞米联合或交替使

用。患者全身重度水肿, 神志清, 精神差, 患者曾于西安交通大学第一附属医院行全身 PET-CT、垂体增强核磁、皮质醇测定等检查, 初步诊断“促肾上腺皮质激素依赖性皮质醇增多症 库欣综合征可能, 异位库欣综合征可能大”仅给予螺内酯口服, 遵从肾内科会诊意见后, 仍有顽固性水肿, 故请内分泌科会诊, 建议使用米非司酮 300 mg/日, 监测血糖, 螺内酯用量调整至 60 mg tid。8 月 22 日, 患者家属同意使用米非司酮。8 月 25 日患者出现乏力, 精神较差, 血气分析: pH:7.452, pCO₂:78.3 mmHg, PO₂:90.6 mmHg, HCO₃⁻: 54.6 mmol/L, K⁺: 3.2 mmol/L; 空腹血糖: 4.7 mmol/L。血气分析提示 II 型呼吸衰竭, 无创通气患者不配合, 空腹血糖偏低, 暂停餐前门冬胰岛素注射, 给予补钾等对症治疗。服药第 5 日, 双上肢浮肿消退, 双下肢及躯干部位中度浮肿, 双足浮肿已消退, 复查血气: pH:7.510, pCO₂:64.2 mmHg, PO₂:55.7 mmHg, HCO₃⁻: 48.7 mmol/L, K⁺: 4.0 mmol/L。减少托伐普坦及利尿剂用量, 无创通气患者家属拒绝。服药第 7 日复查血气: pH:7.445, pCO₂:64.2 mmHg, PO₂:55.7 mmHg, HCO₃⁻: 44 mmol/L, K⁺: 4.2 mmol/L。促肾上腺皮质激素(放免): 426.25 pg/ml。服药第 8 日, 全身躯干低垂部位轻度水肿, 四肢水肿已消退, 复查血气较前变化不大, 但下午出现昏迷, 呼之不应, 无大小便失禁, 给予无创通气。服药第 9 日请内分泌科会诊后停用米非司酮, 晚患者意识转清, 但不能脱离无创呼吸机, 晚 22 点测随机血糖 23 mmol/L, 给予胰岛素泵治疗。次日凌晨 1 点测随机血糖 13 mol/L, 停胰岛素泵, 继续给予三餐前门冬胰岛素及睡前胰岛素注射。患者神志清, 精神稍差。继续原治疗方案对症处理。9 月 3 日患者家属强烈要求再次试用米非司酮, 此次给予 200 mg, 再次服药第 2 日下午出现意识丧失、呼之不应, 心率下降, 经皮氧饱和度测不出, 立即胸外按压, 肾上腺素 1 mg 反复静推, 4 分钟后患者意识有所恢复, 但此后患者处于昏迷状态, 服药第 4 日晨患者经皮氧饱和度下降至 50%, 急请麻醉科气管插管, 氧饱和度升至 90%, 服药第 5 日氧饱和度再次下降至 70%, 气管插管变扁, 更换气管插管时患者心率掉至 47 次/分, 立即给予肾上腺素静推, 球囊辅助通气。此后患者一直处于昏迷状态, 继续抗感染及营养支持治疗, 感染指标较前好转后, 患者呈嗜睡状态, 呼之可睁眼, 后反复发热, 患者呈中度昏迷, 双下肢呈中度水肿, 2 周后患者呈深昏迷状态, 意识无法恢复, 继续按原抗感染方案治疗, 调整为米非司酮 50 mg/日, 颜面及身体低垂部位轻度水肿, 双下肢中度水肿, 给予呋塞米及托拉塞米利尿治疗。患者血糖波动较大, 定期检测血糖, 及时调整胰岛素用量。患者复查 ACTH 及皮质醇较前均升高, 皮质醇 132.9 ng/ml, ACTH 114.51 pg/ml。调整米非司酮剂量为 75 mg/日, 因我院设为新冠患者定点医院, 患者自动出院, 于当地医院继续支持治疗, 后追问患者情况, 患者因肺部感染引起多器官衰竭, 家属放弃治疗, 已去世。

4. 讨论

依赖 ACTH 的库欣综合征分为库欣病、异位 ACTH 综合征及 CRH 综合征, 库欣病和异位 ACTH 综合征两者的临床表现、实验室检查存在一定重复性, 不易判别。该患者高龄女性, 发病时伴有低钾血症, ACTH 水平升高, 垂体 MRI 无明显异常, 外周血去氨加压素兴奋试验有助于诊断, 但患者高龄女性, 既往冠心病、糖尿病、肺部感染病史, 该试验风险较高; 岩下窦静脉采血是证明垂体 ACTH 分泌过多的最直接方法, 但患者高龄, 基础疾病多, 并发症风险较高, 无法行此检查, 综合考虑异位 ACTH 综合征可能性大。治疗上, 无论是哪种库欣病, 手术切除病变为一线治疗方案, 除非有手术禁忌或手术不能降低皮质醇血症再选择放疗、药物治疗等方案[3]。但该患者 ACTH 来源不详, 且手术风险较大, 故考虑药物治疗。

根据现有研究, 药物治疗大多分为 3 类: 1) 生长抑素和多巴胺受体激动剂(如帕瑞肽、卡麦角林); 2) 肾上腺类固醇合成抑制剂(如酮康唑、奥西卓司他、甲吡酮、米托坦、依托咪酯等); 3) 外周糖皮质激素受体阻断剂(如米非司酮) [4] [5] [6]。其中生长抑素和多巴胺受体激动剂主要用于缩小患者的垂体肿瘤; 酮康唑可诱发严重的肝炎, 故 2015 年我国已停止生产和使用酮康唑; 奥西卓司他约有 50% 的患者出现不

不良反应, 患者依从性较差, 虽然 2020 年美国批准奥西卓司他用于库欣病的治疗, 欧盟和日本也相继批准, 但国内尚未批准注册进口; 而甲吡酮会导致患者出现高血压及低血钾, 女性患者可能出现高雄激素血症, 例如多毛、痤疮等; 根据研究表明, 米托坦应仅限于肾上腺癌的治疗, 库欣病效果不佳; 2021 年版《库欣病的诊断和管理共识》建议依托咪酯可用于严重库欣病的紧急静脉给药, 需麻醉师监护[7]。

Castinetti 曾使用米非司酮治疗 20 例恶性和 5 例良库欣综合征患者, 其中 73% 恶性患者和 80% 良性患者临床症状改善, 57% 患者血糖水平改善, 55% 例患者患有低钾血症, 15% 例患者出现肾上腺功能不全表现, 15% 患者血压升高。Castinetti 从而认为米非司酮是一种快速有效的高皮质醇血症治疗方法, 但需要密切监测潜在的严重低钾血症、高血压和肾上腺功能不全的临床体征。米非司酮为手术失败或不可能手术的严重库欣病患者提供了有价值的治疗选择[8]。

Fleseriu 等研究表明库欣综合征合并糖耐量异常的患者血糖情况明显改善。因米非司酮可以提高库欣综合征伴有 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性, 故而可以明显降低库欣综合征患者的血糖水平, 并能改善患者的高皮质醇症状[9] [10]。Castinetti [11] 研究表明米非司酮起始剂量应为 200~400 mg/d, 最大剂量为 400~800 mg/d。Yuen [12] 以库欣综合征患者为主要研究对象, 认为米非司酮的起始量应为 300 mg/d, 此后根据患者的临床表现及耐受情况第 2 周剂量应调整为 600 mg, 后逐渐可调整为至 200 mg/d。

该例患者的起始剂量为 300 mg/d, 用药后血糖水平迅速下降, 及时停用门冬胰岛素以避免低血糖的情况出现。由于米非司酮口服后药物被迅速吸收, 且生物利用率超过 30%, 药物峰值通常在 1~2 小时内达到[13], 米非司酮与糖皮质激素受体的结合能力是地塞米松的 3~4 倍, 约为皮质醇的 18 倍[14], 故患者服用米非司酮后出现乏力, 继而出现昏迷, 考虑长期高皮质醇激素状态后, 肾上腺皮质功能骤退, 患者机体不能及时适应有关, 停用米非司酮后患者精神状态明显好转。此后患者由于高皮质醇激素状态且水肿明显, 再次服用米非司酮 200 mg/d, 仍不耐受, 出现意识丧失, 且意识再未恢复, 予以米非司酮减量至 75 mg/d, 气管插管后患者情况较稳定。

米非司酮常见的不良反应为乏力、低钾血症、血糖水平下降、感染、食欲不振等, 所以用药时应严密检测血钾、血糖、严密观察患者的精神状态。从本病例吸取经验, 老年且基础情况较差的患者建议用药从较小剂量开始, 谨防患者肾上腺皮质功能减退后出现严重不良反应, 应及时根据临床反应及耐受情况调整米非司酮及降糖药物剂量。米非司酮虽可用于不能耐受手术的高龄库欣综合征患者, 由于是经验性治疗, 且为超说明书用药, 有更多的临床数据以及安全性有待研究, 因此建议临床经验丰富的医生酌情使用。

参考文献

- [1] Lindholm, J., Juul, S., Jorgensen, J.O., et al. (2001) Incidence and Lateprognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 117-123. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.117>
- [2] Fleseriu, M., Biller, B.M., Findling, J.W., et al. (2012) Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**, 2039-2049. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>
- [3] 冯铭, 卢琳, 陆召麟, 王任直. 美国库欣综合征治疗指南(2015 版)解读[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(31): 2452-2453.
- [4] Nieman, L.K., Biller, B.M., Findling, J.W., et al. (2015) Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 2807-2831. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>
- [5] Biller, B.M., Grossman, A.B., Stewart, P.M., et al. (2008) Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 2454-2462. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>
- [6] Cuevas-Ramos, D. and Fleseriu, M. (2014) Treatment of Cushing's Disease: A Mechanistic Update. *Journal of Endo-*

-
- crinology*, **223**, R19-R39. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0300>
- [7] Castinetti, F., Fassnacht, M., Johanssen, S., *et al.* (2009) Merits and Pitfalls of Mifepristone in Cushing's Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, **160**, 1003-1010. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0098>
- [8] 唐宇, 谭惠文, 李建薇, 余叶蓉. 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, 25(36): 4483-4490.
- [9] Fleseriu, M., Biller, B.M., Findling, J.W., *et al.* (2012) Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 2039-2049. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>
- [10] Amisha, W., Kathleen, C., Jonathan, Q., *et al.* (2013) Improvement in Insulin Sensitivity during Mifepristone Treatment of Cushing Syndrome: Early and Late Effects. *Diabetes Care*, **36**, 147-148. <https://doi.org/10.2337/dc13-0246>
- [11] Frederic, C., Bernard, C.D. and Thierry, B. (2010) Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Glucocorticoid Receptor Antagonists and Mifepristone. *Neuroendocrinology*, **92**, 125-130. <https://doi.org/10.1159/000314224>
- [12] Kevin, C.J.Y., Gavin, W., Harvey, K., *et al.* (2015) Association between Mife-Pristone Dose, Efficacy, and Tolerability in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrine Practice*, **21**, 1087-1092. <https://doi.org/10.4158/EP15760.OR>
- [13] Sartor, O. and Cutler, G.B. (1996) Mifepristone: Treatment of Cushing's Syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **39**, 506-510. <https://doi.org/10.1097/00003081-199606000-00024>
- [14] Johanssen, S. and Allolio, B. (2007) Mifepristone (RU486) in Cushing's Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, **157**, 561-569. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0458>