
肢端肥大症专家共识 2013 更新：治疗方案要点摘录

来源：[医脉通内分泌资讯](#)

2013 年 3 月，肢端肥大症共识小组召开重新修订和更新[肢端肥大症](#)治疗指南的会议，50 多位经验丰富的专家参加了此次会议。共识小组讨论了生化指标、临床指标和肿瘤体积等治疗目标的制定，生长抑素受体配基、生长激素受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂在治疗指南中的地位，以及替代治疗方案（包括联合疗法和新型疗法）的应用问题。此次会议的讨论成果提前发表于 [2014 年 2 月 25 日《Nature Reviews Endocrinology》](#)。

2005 年，肢端肥大症共识小组就肢端肥大症的治疗达成了共识。肢端肥大症多因垂体肿瘤引起或其他原因引起脑下垂体的生长激素（GH）过量分泌所致。GH 和胰岛素样生长因子 I（IGF-I）分泌增多，导致身体结构改变和代谢紊乱。经手术切除腺瘤后，疾病可能仍一直处于活动期。因此，肢端肥大症治疗仍存在着一定的问题，该病治疗过程复杂、费用昂贵，并且需要为每位患者制定治疗方案。控制肢端肥大症通常需要通过多种治疗方法来抑制 GH 过多分泌、减少 IGF 水平、控制肿瘤生长，从而控制症状，减少相关的临床症状和并发症。手术、药物和放疗可用于肢端肥大症的治疗。

肢端肥大症及其并发症治疗的共识已由小组专家重新修订并更新，以下摘录目前推荐的治疗方案供大家参考：

治疗目标

1. 生化指标

GH 和 IGF-I 水平升高是肢端肥大症患者死亡预测因子，GH 降低和 IGF-I 水平正常患者的死亡率与一般人相当。但是，由于采集数据进行回顾性分析时所采用的分析方法敏感性不如目前的方法，所以定义的安全 GH 水平（就死亡率正常化而言）可能已经过时。采用敏感性和特异性强的分析方法测定 GH，所测得的 GH 切点值可能 $<1\mu\text{g/L}$ 。

当前，特异性和敏感性较高的 GH 和 IGF-I 测定方法正在标准化和验证过程中。采用这些新的分析方法评价的数字化治疗目标需要在临床中重新评估。2011 年，为测定 GH 和 IGF-I 提供指导的一篇文章强调了熟悉合理的激素标准、分析方法特异性和敏感性的重要性，以及需要判定采用这种特异性方法所测得的正常 GH 切点值。

继 2009 年举行的共识会议之后[见：[2009 ACG 肢端肥大症诊疗指南（更新版）](#)]，小组专家推荐药物治疗的目的是减少早晨空腹 GH 和 IGF-I 浓度，尽可能接近正常，这是

以现存的流行病学数据为基础的。这些研究应该采用敏感性和特异性强的分析方法进行更新。由于结果不一致，随访患者口服葡萄糖耐量试验期间抑制 GH 的结果没有用到。GH 的变异性可通过测定 24h GH 分泌来说明，但是这种做法不合算。IGF-I 水平轻微升高或生化指标结果不一致（GH 和 IGF-I）的临床意义仍有待确定。

2. 缩小肿瘤

治疗垂体肿瘤应当以预防肿瘤继续生长，或缓解因肿瘤压迫引起的症状和体征为主。定义肿瘤缩小的标志（肿瘤体积减小百分数）曾被任意定义且并不有效，而体积减少百分数的意义最有可能通过肿瘤位置、侵袭力、体积和压迫症状来确定。在药物治疗开始的 3 个月内肿瘤体积开始缩小。

3. 临床结果

肢端肥大症治疗临床试验中临床结果前后评价不一。研究终点需要进行标准化，并整合到将来的前瞻性临床试验中。在将来评价药物疗效的研究中，核心临床结果应包括的基本数据有死亡率、肿瘤体积、重要并发症（如高血压和心脏病、糖尿病、睡眠呼吸暂停、累积骨和关节的损伤）、相关临床症状如肢端改变、头痛和出汗。并发症对药物治疗的反应和/或病变可逆性需要采用一贯的方式逐个进行评价。

药物治疗生化结果

三种用于治疗肢端肥大症的药物分别为：两种以受体为基础的药物，它们定向作用于垂体腺瘤（生长抑素受体[SRLs]奥曲肽和兰瑞肽，以及多巴胺受体激动剂卡麦角林）。另一种为靶向降低和/或阻断外周 GH 效应的药物（GH 受体拮抗剂[GHRA]培维索孟）。

1. 生长抑素受体配基

在不经筛选、首次接受治疗且之前对 SRL 类药物没有反应的肢端肥大症患者中，SRLs 治疗可使大约 25% 的患者生化指标正常化。这一数目比之前指导原则和已发表的文章报道的低，出现这种情况原因可能是由于临床试验严格的纳入和排除标准，使得已发表的研究可能存在患者选择偏倚。

SRLs 类药物的长期（>3 年）安全性和有效性令人放心，可考虑降低 SRL 剂量或减少 SRLs 给药频率用于长期控制肢端肥大症。当减少 SRL 剂量或降低给药频率时，应当定期对患者进行评估以确保维持疗效。

长效兰瑞肽和奥曲肽主要以生长抑素 2 型受体为靶点，二者疗效相似。但是，兰瑞肽和奥曲肽给药方式不同（长效兰瑞肽是现成的预充式注射剂，可直接皮下注射；而长效奥曲肽肌肉注射前需要重新制备），这影响患者便利性。目前，至少有两种 SRL 制剂正处于临床研究中，分别是帕西瑞肽（具有不同的生长抑素受体结合特性）和口服奥曲肽。

2. 多巴胺受体激动剂

GH 水平轻微增高和 IGF-I 水平低于 2 倍正常上限（ULN）的患者对高剂量卡麦角林反应最佳。如果治疗前 IGF-I 水平高于 2.5 倍 ULN，那么后续 IGF-I 恢复正常的可能性则比较低。多巴胺长期安全性让人放心，尤其是它不会导致心脏瓣膜损伤。

3. GH 受体拮抗剂

培维索孟使肢端肥大症患者 IGF-I 正常化的效果是公认的。在适当的剂量下，培维索孟使大多数患者 IGF-I 水平正常化。培维索孟长期有效性和安全性让人放心，少见长期严重副反应，但是仍需要时时警惕，应定期检测肝脏功能和肿瘤体积。此外，注射部位会发生脂质营养不良。随机对照临床试验中，培维索孟治疗期间 IGF-I 水平正常化患者比例与社区数据库记录的不一致，表明参与者筛选、剂量调整、患者依从性、早期放疗史和不良事件发生间存在差异。如果培维索孟治疗能够长期控制肢端肥大症，降低剂量或减少给药频率也是可能的。

药物治疗临床结果

1. 死亡率

经药物治疗后，肢端肥大症患者死亡率降低，GH 和 IGF-I 水平恢复正常，但是不同的疗法对寿命的影响不清楚。由于研究报道死亡率、发病率以及局部组织损伤发生率增加，所以使用传统放疗时应小心谨慎，而关于死亡率和当前使用的聚焦技术（立体定向放射技术）诱发的并发症仍需要更多的数据。

2. 并发症

由于肢端肥大症相关的并发症导致死亡率增加，应当进行治疗。药物治疗肢端肥大症改善患者左心室肥大和功能障碍、高血压和阻塞性睡眠呼吸暂停。但是，药物治疗不改善关节病，并且它对于软组织肿瘤的影响不清楚。需要新的技术测定骨和关节完整性来评估

更好的肢端肥大症治疗效果。不同肢端肥大症治疗药物对葡萄糖代谢有不同的影响。SRLs 对葡萄糖代谢可能有负面影响，但是一般情况下临床相关性不明显，这种情况最常出现在那些疾病生化指标未得到控制的患者中。相反，培维索孟有益于葡萄糖代谢。所有患者应当进行血糖和 HbA1c 水平检测，并进行相应处理。

3. 肢端肥大症的社会经济影响

患者受益和生活质量提高是肢端肥大症药物治疗需要考虑的关键因素。尽管不同治疗方法的成本-效益是治疗决策中重要的考虑因素，但是关于不同治疗选择的成本-效益尚缺乏令人信服的数据。通过优化手术结果，垂体外科医生的经验影响成本-效益，放疗作为潜在的控制药物开支的方式，也应当考虑。

4. 肿瘤体积和药物治疗

SRL 治疗可缩小肿瘤体积，与 GH 分泌降低一致，疗效一般出现在 SRLs 开始治疗 3 个月内，之后仍继续保持。但是，SRL 治疗终止后，肿瘤再次生长。没有关于多巴胺受体激动剂缩小肿瘤的疗效。当肿瘤出现有临床意义缩小时，这样的肿瘤一般是 GH/催乳素混合分泌型肿瘤。现有的数据表明，培维索孟很少引起有 GH 生成的垂体肿瘤生长。

治疗药物推荐

1. 初始治疗

当由经验丰富的外科医生主刀以及肿瘤可以切除时，手术是治疗首选，尤其是边界清晰的小腺瘤。如果不适合手术（例如，近期心肌梗塞患者、手术滞后、或患者拒绝手术），SRLs 是治疗首选药物。对于粗腺瘤，术前 SRL 治疗可能改善结果，但是关于这种治疗选择的益处或害处缺乏前瞻性的研究数据。当评价术前接受 SRL 治疗的患者手术后激素相关结果时，应考虑药物的滞后效应（即术前 SRL 治疗对术后 GH 和 IGF-I 水平的后续影响），应当在术后再次测定 3 个月和 6 个月的 GH 和 IGF-I 水平。

2. 术后一线治疗

SRLs 是术后首选一线治疗药物（图 1）。尚未有研究报道长效兰瑞肽和奥曲肽疗效有差异。轻度疾病患者（IGF-I<2 倍 ULN）可考虑首选卡麦角林。如果耐受性较好的话，卡麦角林可在短期临床试验中进行评价，剂量 1.5-3.5mg/kg/周。

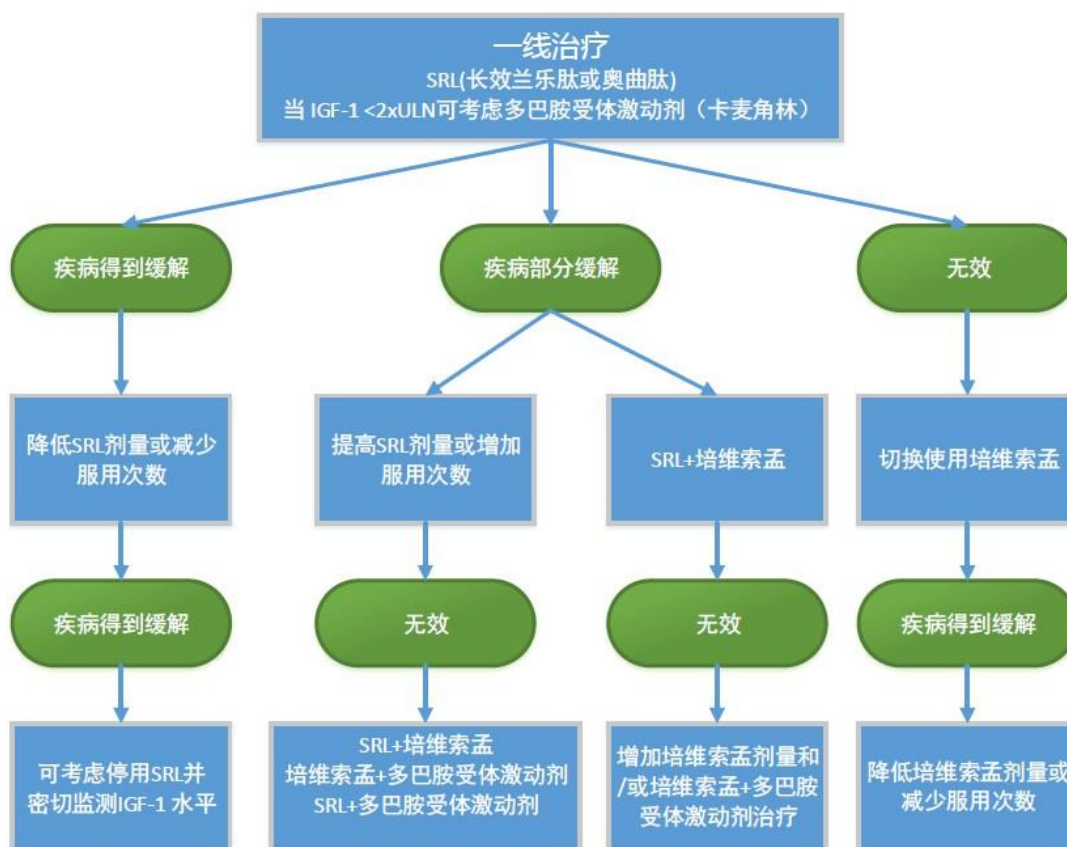


图 1 肢端肥大症管理流程图（点击图片看大图）

注：此管理流程适合于术后或不宜手术的初始治疗患者。由于放射疗法为抢救治疗，属于多学科治疗方式，并未纳入其中。

缩写：IGF-1,胰岛素样生长因子 I； SRL,生长抑素受体配体 ULN,正常上限。

3. 二线治疗和替代治疗

对 SRL 不反应的患者（GH 和 IGF-I 水平微小改变）应当改用培维索孟。对单一药物治疗不反应的患者，基于患者临床表现(包括肿瘤体积和位置)，可考虑联合疗法(SRL 联合卡麦角林或培维索孟联合卡麦角林)。接受放疗的患者，采用药物治疗需要持续到出现明显疗效时。对 SRL 部分应答患者（GH 或 IGF-I 水平降低或肿瘤缩小），可考虑培维索孟联合 SRL 治疗。最高剂量 SRL 治疗后，GH/IGF-I 水平明显降低的患者，可考虑进一步增加剂量或降低给药间隔。

SRL 治疗期间，肢端肥大症得到很好控制的患者，可考虑降低 SRL 剂量到最小有效剂量。如果 SRL 最小剂量能够控制生化指标和临床疾病，可考虑增加给药间隔（每 3 个月）。如果这种治疗方案下 IGF-I 仍能保持正常，少数病情连续得到最佳控制的病例可考虑停药，但是，应当长期监测 IGF-I 水平。

4. 新型药物

处于晚期临床研究的肢端肥大症治疗新药包括新型 SRLs 和口服奥曲肽，SRLs 具有不同的生长抑素受体结合能力（如帕瑞肽），而口服奥曲肽则通过使用通透性增强剂促进肠道吸收。

处于早期临床研究的新药包括反义寡核苷酸 20 和靶向激素分泌抑制剂。反义寡核苷酸 20 能与 GH 受体 mRNA 结合，抑制受体蛋白翻译。激素分泌抑制剂由肉毒杆菌毒素-GH-释放激素（GHRH）嵌合体分子组成，它能与细胞表达的 GHRH 受体结合，中和肉毒杆菌，抑制 GH 分泌。

替莫唑胺是一个烷化剂，能够诱导 DNA 损伤，现已在对传统疗法抵抗的 GH 侵袭性垂体腺瘤患者中进行评价。仍需要进一步的研究结果来评估这些药物治疗肢端肥大症的潜在作用。

总结

治疗肢端肥大症关键的临床推荐：

- 当以生化指标作为治疗目标时，强烈推荐熟悉激素标准，分析方法特异性和敏感性，以及判定特异性方法所测得的正常 GH 切点值。
- 经药物治疗后，肿瘤体积降低的意义最可能通过肿瘤位置、侵袭性、体积和压迫症状来确定。
- 所有治疗药物均有长期有效性和安全性结果，但是未经筛选的肢端肥大症患者治疗应答率比已发表的文章中报道的低，这也许是由于患者选择偏倚。
- 更为具体的临床推荐：术后一线和二线药物治疗，提高和降低药物剂量，停止治疗和联合治疗（见上图 1）。

对于大多数肢端肥大症患者而言，优化单一疗法或联合疗法可实现生化指标缓解，疗效持久且能保持长期安全性。假设患者能坚持良好的治疗，很少会出现随时间推移治疗失效的情况。GH 缺乏并不常见，但是如果患者过度治疗也是危险的。