

· 标准与规范 ·

中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)

中国垂体腺瘤协作组

通信作者:王任直,中国医学科学院北京协和医院神经外科,北京 100730, Email: wangrz@126.com;王海军,中山大学附属第一医院神经外科,广州 510080, Email: wanghaij@mail.sysu.edu.cn

【摘要】《中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)》结合了国内外垂体生长激素腺瘤研究进展、肢端肥大症诊治的循证证据和我国国情,旨在规范对肢端肥大症患者早期筛查、并发症诊治和长期随访,强化多学科合作诊疗模式及个体化诊治理念。

【关键词】 肢端肥大症; 诊治共识

肢端肥大症(以下简称肢大)是一种起病隐匿的慢性进展性内分泌代谢性疾病。肢大病因是体内产生过量的生长激素(GH),其中超过 95%的肢大患者是由分泌 GH 的垂体腺瘤所致。GH 刺激肝脏产生胰岛素样生长因子-1(IGF-1),肢大患者长期过量分泌的 GH 和 IGF-1 促进全身软组织、骨和软骨过度增生,导致患者出现典型肢大症状、体征,并可引起呼吸系统、心血管系统、消化系统和糖代谢等多器官/系统并发症;垂体腺瘤(以下简称腺瘤)局部压迫或侵袭可致患者头痛、视觉功能障碍和腺垂体功能减退等。肢大及相关并发症严重影响患者健康、生活质量和寿命。我国肢大临床流行病学数据不详。国外报道肢大患病率为(2.8~13.7)/10 万,年发病率为(0.2~1.1)/10 万^[1]。患病率无显著的性别差异,确诊时中位年龄为 40.5~47.0 岁,延迟诊断长达 4.5~9.0 年以上,延误诊断会显著增加肢大患者并发症发生率和治疗难度。随着遗传学技术的发展,发现部分患者(特别是巨人症型肢大患者)的垂体生长激素腺瘤与单基因突变等相关。至今已知和肢大相关的遗传缺陷疾病包括多发性内分泌腺瘤病 1 型和 4 型(MEN1 和 CDKN1B)、家族性孤立性垂体腺瘤(AIP)、McCune-Albright 综合征(GNAS1)、Carney 复合征(PRKAR1A)、3P(副神经节瘤-嗜铬细胞瘤-垂体腺

瘤)综合征(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD)、X 染色体连锁肢端肥大性巨人症(GPR101)等。

《中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)》是对 2013 版指南的修订,结合国内外垂体腺瘤研究进展、肢大诊治的循证证据和我国国情,制定的肢端肥大症诊断、治疗和随访的规范流程,提出早期筛查、倡导肢大并发症的规范诊治和长期随访,强化对肢大患者多学科合作诊疗(MDT)模式及个体化诊治的理念。经 20 余年的实践提高,一些垂体腺瘤治疗中心的 MDT 团队已经进一步建设为垂体瘤卓越诊疗中心(Pituitary tumor centers of excellence, PTCOE),PTCOE 除了为患者提供高质量诊疗服务外,还具备医师培训、患者教育和科学研究的责任和能力。

诊 断

一、临床表现

垂体 GH 腺瘤所致肢大患者的临床表现包括 GH 和 IGF-1 过量分泌所致临床症状、腺瘤局部侵犯所致症状^[2]、腺垂体功能减退、垂体卒中和其他临床表现。

(一)GH 和 IGF-1 过度分泌相关的临床表现

患者临床表现隐匿,常在起病后较长时间被察

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210106-00022

收稿日期 2021-01-06 本文编辑 朱瑶

引用本文:中国垂体腺瘤协作组.中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)[J].中华医学杂志,2021,101(27):

2115-2126. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210106-00022.



觉,多数患者是因相关并发症就诊时得以诊断。

1. 肢体与面容改变:高水平的 GH 和 IGF-1 可以促进骨骼及软组织增生,可导致骨骺尚未闭合的儿童青少年发生巨人症^[3];而成年患者出现肢大相关的肢体及面容改变,包括眉弓和颧骨突出、鼻翼增宽、嘴唇增厚、齿列稀疏、舌体肥厚、反咬合、下颌前突、手足肥大等;此外,患者可出现多汗、皮脂腺分泌旺盛、皮肤粗糙增厚和褶皱等^[2]。

2. 心血管并发症:心血管疾病是肢大患者最常见的并发症^[4]。左心室肥厚在肢大患者中发生率在 70%~80% 以上^[4];14% 的患者可出现心肌纤维化^[5];高达 60% 的患者存在舒张功能障碍,但临床表现较轻或无临床症状^[4];不足 3% 的患者会进展为心肌收缩功能障碍^[6];30%~60% 的肢大患者合并高血压^[7];心律失常在肢大患者中不常见,部分患者心电图可出现长 QT 间期改变或室性心律失常。此外,肢大患者高血压、高脂血症和糖代谢异常等并发症增加患者缺血性心脏病的发生风险^[7]。心血管系统并发症是肢大患者常见死亡原因之一。

3. 糖脂代谢相关并发症:(1)葡萄糖代谢:GH 过量分泌导致肢大患者发生胰岛素抵抗,病程较长者可发生胰岛素分泌不足,从而引起糖代谢异常^[8]。糖代谢异常是肢大最常见的代谢并发症,20%~56% 的患者发生糖尿病,16%~46% 的患者存在糖耐量异常^[2]。(2)脂代谢:GH 通过增加脂肪分解引起游离脂肪酸水平升高,进而导致高甘油三酯血症、高密度脂蛋白胆固醇降低,13%~51% 的肢大患者出现血脂紊乱^[4]。

4. 呼吸系统并发症:GH 和 IGF-1 过量分泌刺激患者上颌骨及下颌骨生长、软组织增厚、上呼吸道结构改变致患者出现睡眠呼吸暂停综合征^[2]。60%~80% 的患者出现睡眠呼吸暂停,尤以男性多见,其中 2/3 患者为阻塞性睡眠呼吸暂停^[2]。呼吸系统并发症是增加手术期麻醉风险的重要因素之一,临床研究显示 62.5% 的肢大患者存在麻醉插管困难,且血清 IGF-1 水平为独立预测因子^[9]。

5. 骨和骨关节系统并发症:肢大相关的骨关节并发症包括关节软骨增厚、骨关节病和椎体骨折^[2]。50%~70% 的肢大患者并发骨关节病,患病率是正常人群的 2 倍,常累及肩、膝和髋关节^[10];肢大患者的椎体骨折患病率是正常人群的 3~8 倍,活动性肢大患者椎体骨折的发生率可高达 60%^[7]。GH 和 IGF-1 过量分泌使骨转换增加,致松质骨和皮质骨微结构损伤,控制 GH 水平可以改善骨转换异

常,降低患者骨折发生风险。然而由于骨微结构的不可逆性损伤,部分肢大患者即使病情控制稳定,仍存在较高的椎体骨折风险^[11]。

6. 神经肌肉系统并发症:肢大患者较常出现双手麻木疼痛、肌力下降等症状,神经检查可发现正中神经运动和感觉传导异常。骨、软骨和软组织增生可压迫正中神经引起腕管综合征。长期病情活跃的肢大患者可出现活动耐力的下降,肌电图可有肌病的表现。有效控制 GH 水平后肌力可逐渐改善。

7. 肿瘤相关并发症:恶性肿瘤是肢大患者的主要死亡原因之一。有关肢大患者合并恶性肿瘤发生风险的流行病学资料仍不一致。但肢大患者发生结肠息肉的风险显著增加是明确的,结肠息肉的患病率为 27%~55%^[4]。多项研究显示肢大患者结肠癌的风险也较正常人群增加 2~14 倍^[12-17]。肢大患者甲状腺结节的患病率可高达 75%,其中部分患者为甲状腺恶性肿瘤^[18-19]。

(二)腺瘤压迫所致的症状

腺瘤占位效应和侵袭所致的症状包括头痛、视功能损害、颅神经受累症状及高催乳素血症等。

1. 头痛:60% 以上的肢大患者出现头痛,头痛的严重程度可能与腺瘤大小不相关^[2, 20]。头痛可能反映了腺瘤生长对硬脑膜的牵拉或者腺瘤侵袭海绵窦对三叉神经的刺激^[20]。

2. 视觉功能损害:垂体微腺瘤的“盗血”现象以及大腺瘤对视交叉的直接压迫,可导致肢大患者视力下降、双眼或单眼颞侧视野缺损,持续压迫严重者可导致失明^[21]。

3. 其他颅神经受累症状:垂体腺瘤侵犯海绵窦时可能累及第Ⅲ、Ⅳ和Ⅵ颅神经,表现为患侧眼球运动障碍、眼睑下垂、瞳孔扩大或对光反应迟钝和复视等。

4. 高催乳素血症:部分肢大患者存在高催乳素血症,由垂体柄效应或腺瘤激素共分泌导致^[21],高催乳素血症可导致女性患者出现月经紊乱或闭经、溢乳;男性乳房发育和性功能减退等症状。

(三)腺垂体功能减退

约 80% 的 GH 腺瘤为大腺瘤。由于腺瘤对正常垂体的压迫和侵袭,约 2/3 的患者存在不同程度的腺垂体功能减退^[21]。患者可出现相关临床表现:如女性性腺功能减退所致月经紊乱、闭经和不孕;男性性功能减退;甲状腺功能减退引起的畏寒、便秘和浮肿;肾上腺皮质功能减退引起的乏力和纳

差等^[22]。

(四) 垂体卒中

垂体腺瘤患者中垂体卒中的发生率为 2%~12%^[23]。垂体卒中的临床表现包括突然发生的头痛、视力下降、视野缺损或复视、垂体功能减退等相关表现,甚至有意识障碍等^[24]。当患者突发上述症状时,应警惕急性垂体卒中可能。

(五) 其他临床表现

垂体腺瘤体积巨大时,患者还可能出現梗阻性脑积水^[21]。混合型垂体腺瘤,如 GH 和促甲状腺激素混合型腺瘤患者可合并出现与甲状腺功能亢进相关的高代谢症状。单基因突变导致的肢大患者可出现其他相关临床表现,如 McCune-Albright 综合征的肢大患者可出现颅骨等处多发骨纤维异常增殖症、皮肤牛奶咖啡斑等表现。

肢大起病隐匿,临床上需注意筛查高危患者,以期早诊断早治疗。以下情况需警惕肢大可能,必要时进行血清 GH 和 IGF-1 筛查:无高危因素出现新发糖尿病、高血压;心室肥大或收缩、舒张功能障碍等心脏疾病;多关节疼痛;无诱因出现乏力、头痛、腕管综合征、睡眠呼吸暂停综合征、多汗、视力下降、结肠多发息肉和进展性特征性面容改变。

二、实验室检查

当临床怀疑肢大时,应检测患者空腹或随机血清 GH、IGF-1 水平,必要时行口服葡萄糖生长激素抑制试验(OGTT-GH 抑制试验)明确诊断。

1. GH:肢大患者 GH 水平升高,但正常人应激状态下 GH 分泌也会升高,故不推荐单纯依赖空腹或随机 GH 水平作为诊断肢大指标。当随机 GH < 1.0 $\mu\text{g/L}$ 且 IGF-1 水平在正常范围内可除外活动性肢大。

2. IGF-1:血清 IGF-1 检测是肢大的重要生化诊断指标^[21],推荐用于存在典型肢大临床表现的患者,以及因睡眠呼吸暂停、糖尿病、高血压或垂体占位等疑诊患者的筛查^[2]。健康成人的 IGF-1 水平随着年龄增长逐渐降低,因此应以年龄和性别匹配的正常范围作为参考指标。此外,妊娠期和青春期中 IGF-1 水平会升高;全身炎症状态、慢性肝病、肝硬化、营养不良和神经性厌食、糖尿病控制不佳以及甲状腺功能减退症患者的 IGF-1 水平可能降低^[25-26]。

3. OGTT-GH 抑制试验:推荐采用口服葡萄糖生长激素抑制试验中 GH 谷值(OGTT-GH 谷值)明确肢大诊断^[2]。试验方法:口服 75 g 无水葡萄糖,分

别在服用前(0 min)和服用后 30、60、90 及 120 min 取血测定血糖及 GH 水平。2014 年美国内分泌学会的肢端肥大症实践指南推荐将 OGTT-GH 谷值 $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 作为诊断肢端肥大症的界值^[21]。随着高灵敏度 GH 测定方法的广泛应用, GH 的检测低限可达 0.10~0.30 $\mu\text{g/L}$,部分国家指南推荐 OGTT-GH 谷值诊断界值降至 0.4 $\mu\text{g/L}$ ^[21, 27]。本共识仍推荐肢大诊断标准为 OGTT-GH 谷值 $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ 。如 OGTT-GH 谷值 < 1.0 $\mu\text{g/L}$,但 IGF-1 水平升高,仍建议进一步评估肢大诊断的可能性,必要时密切随访。

三、影像学检查

影像学检查是肢大患者诊断和治疗后随访的重要检查。建议首选鞍区磁共振成像(MRI)以了解 GH 腺瘤的位置、大小、形态及侵袭性。增强高分辨薄层、3D 薄层等体素采集及动态增强 MRI 扫描等技术可有效提高垂体微腺瘤的检出率,了解大腺瘤与邻近组织的关系。如存在 MRI 检查的禁忌证情况则建议行鞍区增强螺旋 CT 检查。当腺瘤侵犯颅底骨质时,可考虑 MRI 联合 CT 检查。当生化证实肢大而 MRI 检查提示未发现垂体腺瘤时,应考虑生长抑素标记的核素显像和胸腹盆影像学检查,用于排除异位分泌生长激素释放激素(GHRH)或 GH 的肿瘤。其他器官累及情况可结合 CT 增强扫描或 X 线摄片检查辅助诊断。

四、其他评估

肢大患者除垂体 GH/IGF-1 轴的临床和生化评估外,还要关注垂体腺瘤的占位效应,例如其他腺垂体功能、视力视野检查,肢大相关并发症如糖尿病、高血压、心脏和呼吸系统疾病、骨骼和骨关节病变、甲状腺结节、肠道息肉及恶性肿瘤。另外也要注意评估是否合并高催乳素血症和中枢性甲状腺功能亢进症。

1. 其他腺垂体功能评估:垂体相关激素检查包括:催乳素(PRL)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH),以及相关靶腺激素水平,如血皮质醇(血 F)/唾液皮质醇/24 h 尿游离皮质醇(24 h UFC)、血清游离或总甲状腺素(FT_4 或 T_4)、游离或总三碘甲状腺原氨酸(FT_3 或 T_3)、血清雌二醇(E_2)、睾酮(T)。根据实际情况必要时选择功能试验评估垂体靶腺储备功能,例如胰岛素低血糖试验可用于评估垂体-肾上腺皮质轴功能低下。如患者有显著多尿、烦渴多饮,需鉴别除外垂体后叶肿瘤和非垂体腺瘤



的鞍区疾病所致的中枢性尿崩症。

2. 视功能检查:简单无创的眼科检查是最佳矫正视力和视野检测,用于确定鞍区病变视交叉受损及监测鞍区病变的复发。视野检测中的平均视野缺损指数等指标可以作量化分析。光学相干断层扫描(OCT)测定视网膜神经纤维层(RNFL)厚度,评估视神经纤维损伤程度;视觉诱发电位(VEP)检测可以客观评估视路传导情况;弥散张量成像(DTI)等功能MRI检查,可以评估视束、视放射和视觉皮质等情况。

3. 其他肢大相关并发症评估:OGTT可评估糖代谢状态。已诊断糖尿病的患者,应监测血糖、糖化血红蛋白及糖尿病相关并发症。血压测量和血脂检测是评估肢大并发症的重要内容。对心脏病变的评估主要采用心电图、心脏彩超等无创心功能检查,若临床上考虑存在心肌病变,可选择心脏MRI检查。必要时需测定血清脑利钠肽和心肌酶水平^[28]。呼吸系统主要通过多导睡眠监测,必要时行血气和肺功能评估^[29]。建议通过血清肿瘤标记物、大便潜血和相关影像学检查筛查肿瘤,如甲状腺超声或穿刺活检(评估有无甲状腺肿大、结节或甲状腺癌)、肠镜(评估有无结肠息肉或结肠癌)。通过骨密度、骨关节影像学检查以及高分辨外周定量CT等评价骨和骨关节并发症。建议重视对肢大患者的焦虑、抑郁等情感障碍和生活质量的评估。

4. 遗传缺陷相关肢大患者的筛查:垂体GH腺瘤术后需关注患者是否存在遗传缺陷导致肢大的相关临床表现,并进行相关合并症筛查,如关注血钙和甲状旁腺素水平、胰腺神经内分泌肿瘤如胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤等肿瘤的相关症状,以除外患者是否存在MEN1等综合征。

五、肢大的诊断和鉴别诊断

根据患者的临床表现、实验室检测以及影像学检查,通过综合分析作出肢大的诊断,同时要患者的病情活动程度、各系统急慢性并发症及治疗后患者病情控制情况作出明确的判断。如果临床诊断考虑与遗传综合征相关,建议进行相关遗传学检测,并进一步对有关合并症进行筛查和诊断。

临床上需与出现类似肢大或类似巨人症(身材高大/身高加速增长)表现的疾病进行鉴别,这些疾病通常生长激素轴分泌正常。如原发性肥厚性骨关节病、Sotos综合征、Weaver综合征和Beckwith-Wiedemann综合征等,患者病史和特征性体征可提供临床线索,通过遗传学检测协助明确

诊断^[30]。

六、特定人群筛查

正常女性妊娠时IGF-1水平升高,可达到非妊娠状态的2~3倍^[30]。妊娠期女性垂体分泌的GH与胎盘来源GH具有同源性,GH测定较难判断其来源,因此妊娠状态下诊断肢大或判断疾病活动度具有很大挑战性。

治 疗

一、肢大治疗的生化缓解和临床控制目标

肢大治疗的目标包括生化缓解和临床控制两个方面:

1. 生化缓解:(1)血清GH水平下降至空腹或随机GH $<1.0 \mu\text{g/L}$ (如GH $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$,需行OGTT-GH抑制试验),OGTT-GH谷值 $<1.0 \mu\text{g/L}$;(2)血清IGF-1水平下降至与年龄和性别匹配的正常范围内。

2. 临床控制:(1)腺瘤消除或者缩小,并防止其复发;(2)肢大的临床表现和特别是心血管、呼吸系统和代谢并发症得到改善;(3)尽量保留腺垂体功能,已有腺垂体功能减退的患者应给予相应靶腺激素的替代治疗。

肢大治疗后空腹、随机GH或OGTT-GH谷值 $<1.0 \mu\text{g/L}$ 时,患者生存率与正常人群相似。虽然已有指南提出应采用更为严格的生化缓解目标即OGTT-GH谷值 $<0.4 \mu\text{g/L}$,但生化缓解目标与生活质量以及长期预后之间的关系仍有待更多临床研究证实。Yonenaga等^[31]报道,术后IGF-1降至正常的患者中,GH降至 $0.4 \mu\text{g/L}$ 以下的患者与低于 $1.0 \mu\text{g/L}$ 的患者相比,术后1年的各种指标(体质指数、血压、腺垂体功能、脂代谢和葡萄糖代谢)及生活质量评分的改善未显示更大获益。关于术后血清GH水平的缓解标准仍存争议,本共识仍推荐GH低于 $1.0 \mu\text{g/L}$,同时IGF-1降至与年龄性别匹配的正常范围为肢大生化缓解标准。如患者空腹、随机GH或OGTT-GH谷值低于 $1.0 \mu\text{g/L}$,而IGF-1仍高于正常,需要密切观察和评估。

除了生化缓解外,还需要关注肢大患者临床表现的稳定或好转、垂体腺瘤的影像学以及各种肢大并发症的转归和缓解情况,并对患者生活质量评估等综合病情作评价^[32]。

二、肢大的治疗方法

手术、放疗和药物是肢大的治疗方法。需



兼顾治疗的安全性、疗效的最大化及垂体功能的保护,结合患者的具体情况制定个体化治疗方案。

(一) 治疗流程

肢大患者需要结合病情由垂体腺瘤 MDT 团队制定治疗方案。需考虑的因素有:(1) 是否具备内分泌科、神经外科、放疗科、放射影像科和病理科专家组成的 MDT 小组;(2) 患者垂体腺瘤激素过量分泌、侵袭性以及视功能等颅神经受损害程度;(3) 患者就诊时的肢大相关并发症及其程度;(4) 患者的治疗诉求。所有治疗方案应以力争将 GH 和 IGF-1 分泌缓解到正常水平为目标。在争取获得生化缓解和解除腺瘤压迫的同时,MDT 小组需为每例患者权衡治疗风险和获益、治疗禁忌证和不良反应。

在治疗流程中多数患者以手术作为一线治疗。如果手术未能达到生化缓解和临床控制,则可接受药物治疗或者放疗。选择药物治疗的患者如最大剂量的长效生长抑素受体配体(somatostatin receptor ligands, SRLs)或多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonists, DAs)仍不能有效临床控制或没有条件接受长期药物治疗的患者,则应根据患者的临床病情,考虑进行放射治疗,或者再次手术。部分患者伴有心脏和呼吸系统的严重并发症,可术前使用 SRLs 治疗 12~24 周,降低 GH 和 IGF-1 水平,并改善并发症,为手术创造条件。少数患者因手术风险或禁忌证可以长期使用药物治疗。

(二) 手术治疗

手术切除腺瘤是垂体 GH 腺瘤患者的首选治疗方法。手术可达到消除或缩小腺瘤、降低 GH 和 IGF-1 水平的治疗目标。通常术后 1 周 GH 下降甚至恢复正常,同时糖代谢水平、心脏结构和功能、呼吸系统症状和软组织肿胀等逐渐改善。

1. 手术方法与疗效:垂体腺瘤的外科治疗主要是经鼻蝶入路手术,开颅手术只在少数情况下采用。经鼻蝶手术主要分为传统显微手术和内镜手术。研究显示,微腺瘤和大腺瘤的传统显微手术初始缓解率分别为 77.6% 和 46.7%,内镜手术的初始缓解率分别为 82.2% 和 60.0%;术后结合药物治疗和放疗能够显著提高长期缓解率^[33]。手术应由经验丰富的神经外科医生实施,神经导航技术、多普勒超声技术和术中 MRI 检查可提高手术的安全性和全切除率。

2. 手术治疗及疗效的影响因素:手术治疗可以快速降低血清 GH 水平,缓解腺瘤压迫症状,有严

重急性腺瘤压迫症状(如视功能进行性下降或腺瘤急性出血)及垂体功能减退的患者应及早接受手术治疗。对于手术不能控制和缓解且有局部压迫症状的大腺瘤患者,可以先进行腺瘤减瘤切除,解除压迫,以提高后续药物和放疗的疗效。术后有残留或复发的腺瘤,但预期仍可全切除腺瘤的肢大患者,应在具备相关条件的医院再次接受手术^[34]。经 SRLs 等药物治疗和(或)放射治疗后腺瘤体积未明显缩小,且 GH 和 IGF-1 未得到控制的患者,可在评估风险后考虑再次接受手术治疗,以期改善病情^[35]。手术切除腺瘤也有助于深入进行病理学诊断,为术后的综合治疗提供依据。

影响手术效果的主要因素:(1) 垂体腺瘤的体积、质地和侵袭性;(2) 术前 GH 和 IGF-1 水平与手术疗效呈负相关;(3) 手术医师的临床经验;(4) 垂体腺瘤病理结果提示致密颗粒型 GH 细胞腺瘤的术后缓解率常高于稀疏颗粒型腺瘤;(5) 术中辨认腺瘤假包膜及尽可能尝试假包膜外切除能提高手术疗效。

3. 手术治疗的并发症:虽然肢大手术技术已经取得长足进步,但仍存在手术并发症的风险。如可能导致嗅觉障碍、腺垂体功能减退、暂时或永久性中枢性尿崩症、损伤颅底重要神经、血管或脑组织及其血供,引起视神经等颅神经功能障碍、术后脑脊液鼻漏和(或)脑膜炎、菌血症、败血症、下丘脑综合征,甚至可致患者死亡。垂体 GH 腺瘤患者接受全身麻醉的风险显著高于其他类型的垂体腺瘤,如患者心肺功能异常、围手术期风险增加、软组织增生导致的困难气道,从而增加麻醉中气管插管和拔管难度。对于有经验的神经外科医生,肢大患者手术并发症发生率为 3%~10%,经蝶及开颅手术的围手术期病死率在 0.1%~2.8%^[36-37]。

4. 神经外科手术技术进展:(1) 手术入路的创新及侵犯海绵窦的腺瘤的手术治疗:随着内镜经鼻鞍区解剖学研究发展,国内外学者积极探索侵犯海绵窦的垂体腺瘤的手术入路及技术,如内镜下经鼻-动眼神经三角入路,内镜经鼻选择性海绵窦内侧壁切除技术等,结合神经导航、术中多普勒超声检查等技术,可显著提高经鼻蝶手术对侵犯海绵窦的垂体腺瘤的切除率,减少颈内动脉损伤风险,降低手术并发症。(2) 假包膜外切除技术:腺垂体与腺瘤之间的假包膜作为手术界面进行垂体腺瘤切除已获公认,实现腺瘤全切和垂体功能的最大保护。并非所有垂体腺瘤都可采用此种方式,术中脑脊液

漏的处理也影响最终手术效果。(3)虚拟现实、增强现实与高清 3D 内镜。虚拟现实技术有助于术前制定垂体腺瘤手术策略,增强现实技术与术中 MRI 技术结合,可用于术中判断腺瘤边界。3D 高清内镜呈现立体视角,便于术者判断腺瘤与周边血管神经的关系,提高手术安全性和疗效。

5. 分泌 GH 的垂体腺瘤病理:2017 年 WHO 第四版内分泌肿瘤分类中垂体腺瘤的病理诊断建议以转录因子和腺垂体激素的免疫组化表达作为诊断依据,其中垂体特异性转录因子(pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor) PIT-1 是生长激素细胞腺瘤(somatotrophadenoma, SA)、催乳素细胞腺瘤和促甲状腺激素细胞腺瘤特异表达的转录因子。根据 GH 分泌颗粒的密度和细胞角蛋白的表达模式分为致密颗粒型生长激素细胞腺瘤(densely granulated somatotroph adenoma, DGSA)和稀疏颗粒型生长激素细胞腺瘤(sparsely granulated somatotroph adenoma, SGSA)两种组织学亚型。在肢端肥大症患者中,DGSA 占 30%~50%^[38]。免疫组化染色显示 GH 弥漫强阳性表达, α 亚单位表达阳性,低分子量细胞角蛋白(low molecular weight cytokeratin, LMWCK)核周弥漫强阳性表达,DGSA 对 SRLs 治疗反应好。SGSA 多见于年轻成人患者,主要由嫌色细胞或弱嗜酸性细胞组成,70% 以上的瘤细胞含有特征性的纤维小体(核旁角蛋白聚集小体),LMWCK 呈核旁小球状阳性,GH 局灶弱阳性表达,对 SRLs 治疗反应差,属于高危垂体腺瘤类型。其他少见的产生 GH 的垂体腺瘤包括催乳素生长激素细胞腺瘤、混合型催乳素细胞-生长激素细胞腺瘤、多激素(多激素 PIT-1 阳性的垂体腺瘤和其他罕见多激素垂体腺瘤)、双腺瘤、嗜酸性干细胞腺瘤及伴神经节细胞分化的 SGSA 等。

(三)药物治疗

治疗肢大的药物包括 SRLs、DAs 和 GH 受体拮抗剂(GH receptor antagonist, GHRA)三大类,主要用于手术后未缓解患者的治疗。对于腺瘤侵犯海绵窦、预期手术无法完全切除达生化缓解且无腺瘤压迫症状的患者,不能耐受手术的患者(如因气道问题麻醉风险高、严重肢大并发症如心功能衰竭、重度高血压和未控制的糖尿病等患者),拒绝手术的患者,也可首选药物治疗。

1. SRLs:天然生长抑素(somatostatin, SS)是下丘脑分泌的作用于垂体生长抑素受体(somatostatin

receptor, SSTR)抑制 GH 等分泌的多肽,血浆半衰期短于 3 min。人工合成的 SRLs 主要作用于 SSTR₂ 和 SSTR₅,作用时间显著延长,可有效抑制 GH 分泌同时控制垂体 GH 腺瘤增大甚至缩小腺瘤,为治疗肢大患者的首选药物。目前国内可选的长效 SRLs 包括醋酸奥曲肽微球(每支 20 mg/30 mg,每 4 周注射一次)、醋酸兰瑞肽(每支 40 mg,每 2 周注射一次)、醋酸兰瑞肽缓释注射液(每支 60/90/120 mg,每 4 周注射一次),国外已上市的可选 SRLs 还有长效帕瑞肽(每支 40/60 mg,每 4 周注射一次)。2020 年 6 月美国 FDA 批准奥曲肽口服胶囊剂型(oral octreotide capsules, OOC)上市,用于长效 SRLs 注射剂型的序贯治疗。

SRLs 治疗可显著改善肢大常见症状,如头痛、多汗和关节痛等,40%~70% 肢大患者治疗后 GH 和 IGF-1 水平达标,70%~80% 患者腺瘤体积缩小超过 20%。同时肢大患者高血糖、高血压、心功能不全等并发症显著改善。SRLs 疗效在治疗后 3~6 月显著,缩短药物治疗间隔或增加药物剂量,GH 和 IGF-1 水平可能会有进一步下降^[39]。SRLs 的疗效与患者性别、年龄、治疗前 GH 及 IGF-1 水平、腺瘤体积、腺瘤病理类型、腺瘤细胞表面 SSTR₂ 和 SSTR₅ 的表达水平等相关,女性、老年患者、较低 GH 和 IGF-1 水平,致密颗粒型、MRI T₂ 加权像腺瘤低信号提示腺瘤对 SRLs 治疗较为敏感^[39]。

SRLs 治疗肢大患者的时机:(1)一线治疗:因肢大并发症严重不能耐受手术或麻醉高风险的患者,预期手术无法完全切除达生化缓解但无腺瘤压迫症状的侵袭性大腺瘤患者,以及拒绝接受手术治疗、但经过多学科讨论后可首选药物治疗的患者。SRLs 治疗后达到生化缓解,且腺瘤显著缩小的患者可长期维持治疗。对 SRLs 治疗不能缓解、但具备手术条件的患者仍应积极进行手术治疗,仍不能耐受手术的患者可考虑接受放射治疗和(或)药物联合治疗。(2)手术前短期治疗:目前不推荐手术前对所有患者常规应用 SRLs 治疗,对于有严重肢大并发症的患者,术前 3~6 个月 SRLs 短期治疗能显著降低血清 GH 和 IGF-1 水平,联合对症治疗改善肢大并发症,可显著降低麻醉和手术风险,为手术创造条件。SRLs 治疗能改善患者心血管功能,包括降低心率、血压,减少左心室室壁厚度,增加射血分数等^[40-43]。对重度咽部软组织肿胀、睡眠呼吸暂停及高输出量性心力衰竭的肢大患者应用 SRLs 术前治疗,可降低手术风险^[21]。同时部分患者的腺



瘤体积缩小,可能提高术后生化缓解率。临床研究结果显示,术前 SRLs 治疗可显著提高 GH 腺瘤手术初始疗效,其生化缓解率较直接接受手术的患者显著提高,然而两组间的长期疗效并无显著差异^[44]。目前仍需要进一步开展高质量的多中心、大样本、前瞻性研究来证实术前使用 SRLs 的远期获益。(3)术后腺瘤残留的治疗:仍有腺瘤残留的部分患者,术后不能达到生化缓解时可考虑接受 SRLs 治疗。(4)放射治疗后的过渡治疗:放疗起效较慢,在放疗效果充分显现前,可选用 SRLs 进行过渡期内治疗。GH 和 IGF-1 生化缓解后可逐渐延长注射间隔或降低剂量直至逐步停用。

SRLs 治疗疗效监测和剂量调整: SRLs 治疗期间应监测患者血清 IGF-1 和空腹 GH 水平判断药物疗效。常规治疗 3~6 月不能达标者,可增加药物剂量或缩短注射间隔。仍不能达到生化缓解者,可考虑联合 DAs 或 GHRA 治疗;亦可考虑选择放射治疗。

SRLs 治疗的不良反应及其处理: SRLs 治疗的不良反应主要为注射部位的反应和胃肠道症状,大多为轻度,且随治疗时间延长而逐渐减轻,而因不良反应停止用药者少。部分患者注射局部出现疼痛不适、红斑、肿胀和瘙痒。多数患者有胃肠道症状,如腹泻、腹痛、腹胀、恶心和呕吐,大多患者症状较轻,罕见有患者出现严重水样泻,甚至出现电解质紊乱。长期用药的部分患者出现胆囊胆汁淤积或泥沙样胆结石,大多没有典型临床症状,有相关临床表现时需完善超声检查等,必要时停药或外科处理。常见的不良反应还包括脱发、心动过缓和便秘,患者罕见有过敏反应。帕瑞肽可使约 70% 患者血糖升高^[45],该作用在其他 SRLs 药物中较少见。第一代 SRLs 对葡萄糖调节的影响,可表现为高血糖、糖耐量受损或低血糖,临床上应对接受 SRLs 治疗患者的糖代谢状态给予关注和监测。

2. DAs: DAs 通过与 GH 腺瘤细胞表面多巴胺受体 D₂(D₂R) 结合直接抑制 GH 合成分泌。常用的 DAs 包括溴隐亭和卡麦角林。对于术后未达到生化缓解而血清 IGF-1 水平仅轻度升高的肢大患者,可试用 DAs 单药治疗。卡麦角林对 D₂R 的选择性更高,是 DAs 治疗肢大的首选药物,尚未在我国上市。DAs 单药治疗可使 10%~35% 的有血清 IGF-1 水平轻度升高(IGF-1 水平不超过与年龄和性别匹配的正常范围上限 2 倍)的肢大患者达到生化缓解,特别是对同时分泌 GH 和催乳素的多激素腺

瘤疗效更佳。血清 IGF-1 水平轻度升高的患者、药物剂量大以及疗程长的患者疗效较好。DAs 不良反应包括胃肠道不适、鼻塞、乏力和体位性低血压等,卡麦角林的不良反应发生率和程度低于溴隐亭,从小剂量起始逐渐增加剂量以及餐后或睡前服药可提高患者对 DAs 的耐受性。少数患者可能发生腹膜后纤维化和心脏瓣膜病变等罕见不良反应。

3. GHRA: 培维索孟(pegvisomant, PEG)通过竞争性地与 GH 受体结合而阻断 GH 刺激 IGF-1 生成作用,从而缓解肢大相关的临床症状,并非直接作用于垂体腺瘤。目前该类物质尚未在国内上市。PEG 可使超过半数肢大患者血清 IGF-1 水平恢复正常,可作为术前并发症控制、术后腺瘤残留、放射治疗或 SRLs 治疗效果欠佳的备选治疗。治疗过程中需关注药物安全性,密切监测肝功能、腺瘤体积及视力视野。

4. 药物联合治疗: 采用 SRLs 治疗后部分有效但未达到生化缓解的肢大患者,联合使用作用机制不同的药物可提高患者的生化缓解率。SRLs 与 DAs 联合或与 PEG 联合治疗都是可以选择的治疗方案。

(四)放射治疗(简称放疗)

1. 放疗的作用: 垂体 GH 腺瘤放疗后血清 GH 水平下降较慢,可能引起垂体功能减退等并发症,通常不作为垂体 GH 腺瘤的首选治疗。放疗常用于术后未缓解或复发不能再次手术的患者,药物治疗效果不佳或不能耐受药物治疗的患者也可选择放疗。常规的分割放疗通常需要 6 个月至 2 年起效,部分需要 5~15 年达到最大疗效,用于控制腺瘤生长并达到生化缓解的目的^[46]。现代精确放疗技术如三维适形放疗和调强放疗等,可以将射线能量准确地传递到腺瘤区域并最大程度减少周围脑组织受量,采用分割放疗可以提高正常组织的放射耐受剂量,因此对不规则生长的、侵袭性腺瘤及邻近视交叉的垂体腺瘤更适合进行分割放疗。研究显示垂体 GH 腺瘤调强放疗 5 年后,84.7% 的患者 IGF-1 水平下降超过 50%,74.3% 的患者 IGF-1 水平降至正常,中位缓解时间约为 36 个月。放疗前腺瘤大小及 IGF-1 水平显著影响缓解率^[30]。

2. 放射外科治疗: 放射外科治疗主要包括立体定向放射外科(SRS)治疗(伽玛刀及 X-刀)和质子束治疗。SRS 治疗(如伽玛刀)及立体定向放射治疗较常规放疗对病情缓解更快。一项单中心单次伽玛刀 SRS 治疗垂体 GH 腺瘤的回顾性研究显示,



57% (58/102) 的肢大患者在中位时间 19 个月内达到生化缓解^[47]。SRS 治疗通常用于中小直径的残留或复发腺瘤以及不能耐受或拒绝手术治疗的患者。腺瘤与视交叉或视神经的距离最好超过 2~5 mm, 以避免视觉损害。尽管肢大术后复发率为 2%~14%, 仍不推荐已接受手术治疗且病情已缓解的患者进行预防性放射治疗。

3. 放射治疗的并发症: 无论分割放疗还是放射外科治疗, 最常见的并发症都为垂体前叶功能减退, 其发生率随时间延长而增加, 通常需要激素替代治疗。德国肢大注册研究的长期随访结果显示, 常规放疗较放射外科治疗后的垂体功能受损的发生率高^[47]。少见的并发症还有视力下降、放射性脑坏死和放射野继发恶性肿瘤。特别是对于合并有脑血管疾病和器质性脑部疾病的患者, 尚需进一步研究放疗潜在的神经系统损害以及继发性肿瘤的发生率。

(五) 肢大合并妊娠患者的诊治

部分育龄期女性肢大患者由于垂体腺瘤直接影响下丘脑-垂体-性腺轴功能、催乳素生长激素混合型腺瘤相关高催乳素血症等因素引起卵巢功能障碍和不孕症^[48]。经有效治疗控制 GH 和 IGF-1 的水平以及妇科内分泌辅助生育治疗能显著提高肢大患者的生育率。但肢大患者的妊娠时机需根据病情控制情况、治疗方法等因素综合考虑: (1) GH 和 IGF-1 高分泌所引起的代谢、心血管系统并发症对母亲和胎儿的影响; (2) 妊娠对垂体 GH 腺瘤或残留腺瘤体积的影响; (3) 妊娠对 GH 和 IGF-1 分泌的影响; (4) 手术、放疗及药物治疗对胎儿发育的影响^[49]。

1. 肢大患者的妊娠期合并症: 活动性肢大患者孕期糖代谢异常、高血压和子痫的风险增加^[21], 因此建议肢大女性患者需积极治疗垂体 GH 腺瘤并在有效控制 GH 和 IGF-1 水平后再行妊娠, 并在妊娠期密切监测血糖、血压等指标。

2. 妊娠对腺瘤体积的影响: 垂体 GH 微腺瘤、曾接受手术和(或)放疗的患者妊娠期间出现症状性腺瘤体积增大风险较低^[50]。妊娠前药物治疗后腺瘤缩小者, 妊娠期停药后有腺瘤再次增大的风险。因此妊娠前应全面评估患者症状、GH 和 IGF-1 水平、腺垂体功能、垂体 MRI、视功能和肢大并发症, 妊娠期间需密切随诊, 观察患者临床表现, 特别是头痛和视力下降时应进行视野检查, 以早期发现垂体腺瘤的增大或复发, 必要时行垂体平扫 MRI 检查

明确。

3. 妊娠对肢大妇女 GH 和 IGF-1 水平的潜在影响: 正常女性妊娠早期, 胎盘来源生长激素(pGH) 分泌逐渐增加, 妊娠中期 IGF-1 水平显著增加持续至妊娠晚期^[51-52], 因此不推荐在妊娠期间依据 GH 和 IGF-1 水平判断垂体腺瘤情况。

4. 肢大治疗对孕妇和胎儿的影响: (1) 经鼻蝶手术治疗: 妊娠早期手术和全身麻醉可能与流产、早产的发生率增加有关, 妊娠中期经鼻蝶手术的安全性较高。(2) 放疗: 妊娠期间放疗是禁忌证。(3) 药物治疗: 在催乳素腺瘤患者妊娠期的使用经验证实, DAs 对母亲和胎儿是安全的^[53-54], 妊娠期使用 SRLs 治疗报道的病例数量有限, 依据回顾性研究资料显示, 第一代 SRLs 治疗对母婴结局无显著影响, 然而这一结论还需进一步研究证实。妊娠期使用 GHRA 的相关证据不足, 建议如非必须应尽量停药。

(六) 难治性垂体 GH 腺瘤治疗

少部分垂体 GH 腺瘤在影像学上呈侵袭性生长, 较一般腺瘤生长快, 对标准的手术、药物及放疗等常规治疗有抵抗性, 常在术后早期复发或再生长, 此类腺瘤被称为难治性垂体 GH 腺瘤^[55-56]。难治性垂体 GH 腺瘤的组织病理学结构与常见的垂体 GH 腺瘤并无明显差异, 但细胞分化不良, 胞核大小、形状、染色不均, 有更多的核分裂相。免疫组织化学染色提示 Ki-67 细胞增殖指数 $\geq 3\%$, 且 p53 广泛阳性及有丝分裂计数 $> 2/10$ 高倍视野, 可认为垂体 GH 腺瘤具有难治性特点。迄今尚无公认的提示难治性垂体腺瘤的分子标志物。某些垂体 GH 免疫组化染色阳性的腺瘤亚型具备难治性 GH 腺瘤的高风险, 包括: SCGA、催乳素 GH 细胞腺瘤、嗜酸干细胞催乳素细胞腺瘤、静默性 GH 细胞腺瘤等^[57], 以及 PIT-1 转录因子阳性的多激素 PIT-1 阳性腺瘤。难治性垂体 GH 腺瘤的诊断标准包括: (1) 影像学上腺瘤呈侵袭性生长, 且生长快速, Ki-67 细胞增殖指数 $\geq 3\%$; (2) 即使手术全切, 腺瘤短期(6个月)内复发; (3) 标准的手术、药物和放疗等常规治疗后腺瘤继续生长; (4) 全身检查未见颅脑椎管内或全身其他系统的转移灶。

1. 手术治疗: 手术仍是难治性垂体 GH 腺瘤首选治疗, 推荐由具有丰富垂体手术经验的神经外科医生实施手术。其病灶常广泛侵袭鞍底、斜坡或海绵窦等重要结构, 手术常难以完全切除腺瘤, 可能需要多次手术。



2. 药物治疗: SRLs、DAs、GHRA 可用于治疗难治性垂体 GH 腺瘤。当在足量足疗程甚至多药联合使用仍不能控制腺瘤生长及激素过量分泌时, 应考虑尽早启动替莫唑胺治疗。替莫唑胺是难治性垂体腺瘤和垂体腺癌的一线治疗药物^[58-59]。目前国内药品说明书的适应证中未列入难治性垂体腺瘤, 临床使用前应经医院伦理委员会审核通过, 并向患者充分交代病情及药物可能的不良反应, 在患者签署知情同意书后方可启动治疗^[58-60]。替莫唑胺使用 3 个周期后可进行疗效评价。判定标准为: 完全有效(CR): 腺瘤消失, GH 下降至正常, 临床症状显著缓解; 部分有效(PR): 腺瘤缩小 >20%, GH 下降 >20%, 临床症状部分缓解; 肿瘤进展(PD): 腺瘤继续生长, GH 水平继续升高, 临床症状继续进展; 肿瘤稳定(SD): 介于部分有效与肿瘤进展之间。对替莫唑胺药物治疗敏感的患者, 建议持续治疗至少 6 个月, 标准治疗时间为 6~12 个月。替莫唑胺最常见的不良反应分别是: 乏力、恶心呕吐及骨髓抑制, 严重不良反应包括重度骨髓抑制、肝功能损伤和感染等。因此治疗过程中密切监测相关指标, 警惕不良反应的发生, 及时对症治疗甚至停用。难治性垂体 GH 腺瘤治疗过程中每 3 个月测量 GH 和 IGF-1 水平, 以及其他垂体功能, 并进行影像评估, 必要时给予激素替代治疗^[58, 61]。

3. 放疗: 手术联合药物治疗后腺瘤持续生长, 应考虑进行放疗。放疗也可与替莫唑胺联合使用, 小样本研究显示其有效率高于单用替莫唑胺治疗。部分患者已接受过一次甚至多次放疗, 需 MDT 团队综合评估患者的全身状态及放疗耐受性后制定放疗计划。已接受常规分割放疗后的难治性垂体 GH 腺瘤, 再程放疗可选择 SRS 治疗, 具有一定控制效果。难治性垂体 GH 腺瘤放疗后发生放射不良反应情况与普通垂体 GH 腺瘤大致类似, 但再程放疗/放射外科治疗下包括垂体功能减退的并发症发生风险明显升高, 应作谨慎评估。

(七) 垂体 GH 腺癌的治疗

垂体腺癌非常罕见, 仅占垂体腺瘤的 0.1% 左右。颅内、椎管内转移或全身其他系统转移是区分垂体腺瘤和垂体腺癌的关键。如患者出现用垂体腺瘤不能解释的症状(如颈部/背部疼痛或神经系统症状), 和(或)GH 水平与可见腺瘤体积不一致, 应深入评估是否发生垂体腺癌伴转移。转移的常见部位包括脑、脊髓、颈淋巴结以及少见部位, 如肝脏、骨和肺。检查手段应根据具体情况选择 MRI、

CT 或功能影像 [¹⁸F-FDG 和(或)生长抑素受体-PET/CT]。为早期诊断垂体腺癌, 垂体 GH 腺瘤术后病理提示 Ki-67 细胞增殖指数 ≥10%, 即使尚未发现转移证据, 也应密切关注腺瘤变化, 必要时及早考虑再次手术, 或放射治疗同步替莫唑胺治疗。根据患者病情, 适时地切除转移灶和开展靶向免疫治疗或系统性化疗、肽受体介导的放射性核素治疗 (PRRT), 可能有助于提高患者生存率^[61-63]。

诊疗规范

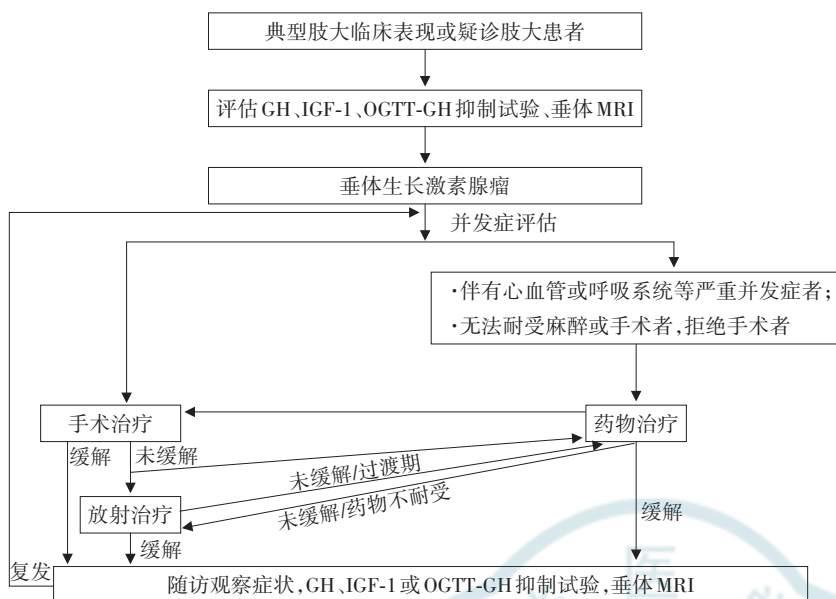
一、诊疗流程

肢端肥大症患者诊疗流程图见图 1。

二、垂体 GH 腺瘤治疗后随访

建议对肢大患者进行规范全面的长期随访。随访内容包括临床表现、GH 和 IGF-1 水平、垂体 MRI 以及并发症情况, 用以评价治疗效果、警惕复发, 及时调整治疗方案。医生需重视健康宣教, 使患者及家属理解长期随访对病情控制和提高生活质量的重要性。

1. 手术后随访: (1) 术后 1 d 及出院前测定血清 GH 和 IGF-1 水平。GH 水平的下降常早于 IGF-1 水平的下降, 术后即刻和早期激素变化可为远期生化缓解提供重要参考信息。(2) 如围手术期发现有垂体前叶功能减退应给予替代治疗, 术后需评价腺垂体功能及替代治疗的充分性。(3) 术后 3 个月复查空腹、随机 GH 和 IGF-1 水平, 如 GH <1.0 μg/L, IGF-1 水平在正常范围内, 可不行 OGTT-GH 抑制试验; 如 GH ≥1.0 μg/L 需行 OGTT-GH 抑制试验; 如 GH <1.0 μg/L 且 IGF-1 水平高于正常范围或 OGTT-GH 谷值 ≥1.0 μg/L 而 IGF-1 正常, 需密切观察和深入评估。(4) 术后 3 个月评估腺垂体功能、垂体增强 MRI, 再次评价术前发生的肢大并发症, 并选择必要的眼科检查。(5) 术后 6 个月选择性评估 GH 和 IGF-1 水平、垂体 MRI 和并发症情况等。(6) 术后每年复查空腹或随机 GH、IGF-1, 必要时行 OGTT-GH 抑制试验, 垂体 MRI 和必要的眼科检查以及肢大并发症评估, 及时调整治疗方案。(7) 特殊类型垂体 GH 腺瘤患者随访: 分泌多种激素的垂体腺瘤参照肢大随访流程随访; 病理诊断为 SGSA、催乳素 GH 细胞腺瘤、嗜酸干细胞腺瘤、静默性 GH 细胞腺瘤、多激素 PIT-1 阳性腺瘤的患者, 因腺瘤易侵袭, 且高风险易复发, 应严格按流程随访, 必要时增加随访频率。



注:肢大为肢端肥大症;GH 为生长激素;IGF-1 为胰岛素样生长因子 1;OGTT-GH 为口服葡萄糖生长激素抑制试验

图 1 肢端肥大症患者诊疗流程图

2. 药物治疗中随访:应密切关注接受药物治疗的肢大患者的临床症状改善和药物相关不良反应,建议采用空腹 GH 和 IGF-1 水平评价临床控制和生化缓解情况,必要时停药 1 个月后进行 OGTT-GH 抑制试验客观判断 GH 分泌状态,垂体影像学 and 并发症评估同术后患者。

3. 放疗后随访:接受放疗的患者应在治疗后按照手术后随访规范进行临床和内分泌评价,放疗后等待完全起效的过渡期可考虑药物治疗,有助于缓解患者肢大相关临床和内分泌表现。要警惕放疗相关的远期不良反应,尤其是垂体功能减退,并对其长期规律随访监测,及时替代治疗。

综上所述,肢端肥大症作为一种复杂的内分泌代谢疾病,其诊治需要内分泌科、神经外科、放疗科、放射影像科、眼科、病理科和妇产科等多学科共同参与。MDT 的诊疗模式能极大地推动肢大诊治的规范化、精准化和个性化。协作诊疗能够提高肢大患者临床控制率、生化缓解率,提高患者生活质量,改善和缓解相关并发症并降低病死率。

执笔:朱惠娟(中国医学科学院北京协和医院内分泌科);吴群(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)

《中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)》编写组成员名单(按姓氏笔画顺序排列):王海军(中山大学附属第一医院神经外科);王任直(中国医学科学院北京协和医院神经外科);王镛斐(复旦大学附属华山医院神经外科);毛志钢(中山大学附属第一医院神经外科);卞留贯(上海交通大学医

学院附属瑞金医院神经外科);冯逢(中国医学科学院北京协和医院放射科);叶红英(复旦大学附属华山医院内分泌科);朱惠娟(中国医学科学院北京协和医院内分泌科);刘志雄(中南大学湘雅医院神经外科);孙青芳(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科);李士其(复旦大学附属华山医院神经外科);余叶蓉(四川大学华西医院内分泌科);吴群(浙江大学医学院附属第二医院神经外科);张南(复旦大学附属华山医院神经外科);金自孟(中国医学科学院北京协和医院内分泌科);姚勇(中国医学科学院北京协和医院神经外科);姚振威(复旦大学附属华山医院放射科);雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科);廖志红(中山大学附属第一医院内分泌科);蔡博文(四川大学华西医院神经外科);潘力(复旦大学附属华山医院神经外科);衡立君(空军军医大学唐都医院神经外科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gheorghiu ML. News in acromegaly[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2017, 13(1): 129-130. DOI: 10.4183/aeb.2017.129.
- [2] Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 20. DOI: 10.1038/s41572-019-0071-6.
- [3] Beckers A, Petrossians P, Hanson J, et al. The causes and consequences of pituitary gigantism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(12): 705-720. DOI: 10.1038/s41574-018-0114-1.
- [4] Gadelha MR, Kasuki L, Lim D, et al. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1):268-332. DOI: 10.1210/er.2018-00115.
- [5] dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, et al. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4447-4455. DOI: 10.1210/jc.2015-2675.
- [6] Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5308-5313. DOI: 10.1210/jc.2004-0821.
- [7] Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): dgz096. DOI: 10.1210/clinem/dgz096.
- [8] Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in patients with acromegaly[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(2): 8. DOI: 10.1007/s11892-017-0838-7.
- [9] Zhang Y, Guo X, Pei L, et al. High levels of IGF-1 predict

- difficult intubation of patients with acromegaly[J]. *Endocrine*, 2017, 57(2): 326-334. DOI: 10.1007/s12020-017-1338-x.
- [10] Kasuki L, Antunes X, Lamback EB, et al. Acromegaly: update on management and long-term morbidities[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 475-486. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.007.
- [11] Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, et al. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures[J]. *Pituitary*, 2018, 21(1): 56-64. DOI: 10.1007/s11102-017-0847-1.
- [12] Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(11): 3223-3226. DOI: 10.1210/jcem.80.11.7593429.
- [13] Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1):84-90. DOI: 10.1210/jc.2004-0240.
- [14] Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1351-1356. DOI: 10.1210/jc.2005-2500.
- [15] Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7):2935-2941. DOI: 10.1210/jcem.86.7.7634.
- [16] Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1909; author reply 1909. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8369.
- [17] Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 2929-2934. DOI: 10.1210/jcem.86.7.7635.
- [18] Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(4): R147-R156. DOI: 10.1530/EJE-16-0178.
- [19] Uchoa HB, Lima GA, Corrêa LL, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(9): 685-690. DOI: 10.1590/s0004-27302013000900003.
- [20] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis[J]. *Pituitary*, 2017, 20(1): 22-32. DOI: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- [21] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 3933-3951. DOI: 10.1210/jc.2014-2700.
- [22] Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism[J]. *Lancet*, 2016, 388(10058): 2403-2415. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30053-8.
- [23] Briet C, Salenave S, Bonneville JF, et al. Pituitary apoplexy [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(6): 622-645. DOI: 10.1210/er.2015-1042.
- [24] Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary apoplexy[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(4): 457-463. DOI: 10.1016/j.nec.2019.06.001.
- [25] Zahr R, Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly[J]. *Eur Endocrinol*, 2018, 14(2): 57-61. DOI: 10.17925/EE.2018.14.2.57.
- [26] Schilbach K, Olsson DS, Boguszewski M, et al. Biomarkers of GH action in children and adults[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2018, 40:1-8. DOI: 10.1016/j.ghir.2018.03.005.
- [27] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 937-950. DOI: 10.1056/NEJMra1810772.
- [28] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 120. DOI: 10.3389/fendo.2019.00120.
- [29] Elarabi AM, Mosleh E, Alamlh LI, et al. Massive pulmonary embolism as the initial presentation of acromegaly: is acromegaly a hypercoagulable condition? [J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19:1541-1545. DOI: 10.12659/AJCR.911572.
- [30] Marques P, Korbonits M. Pseudoacromegaly[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52: 113-143. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.11.001.
- [31] Yonenaga M, Fujio S, Habu M, et al. Postoperative changes in metabolic parameters of patients with surgically controlled acromegaly: assessment of new stringent cure criteria[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(4): 147-155. DOI: 10.2176/nmc.oa.2017-0215.
- [32] van der Lely AJ, Gomez R, Pleil A, et al. Development of ACRODAT[®], a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly[J]. *Pituitary*, 2017, 20(6):692-701. DOI: 10.1007/s11102-017-0835-5.
- [33] Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(11): 2193-2207. DOI: 10.1007/s00701-017-3318-6.
- [34] Almeida JP, Ruiz-Treviño AS, Liang B, et al. Reoperation for growth hormone-secreting pituitary adenomas: report on an endonasal endoscopic series with a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(2):404-416. DOI: 10.3171/2017.2.JNS162673.
- [35] Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly[J]. *Pituitary*, 2017, 20(6): 668-675. DOI: 10.1007/s11102-017-0832-8.
- [36] Agam MS, Wedemeyer MA, Wrobel B, et al. Complications associated with microscopic and endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: experience of 1 153 consecutive cases treated at a single tertiary care pituitary center[J]. *J Neurosurg*, 2018:1-8. DOI: 10.3171/2017.12.JNS172318.
- [37] Halvorsen H, Ramm-Petersen J, Josefsen R, et al. Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(3):441-449. DOI: 10.1007/s00701-013-1959-7.
- [38] Akirov A, Asa SL, Amer L, et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1962. DOI: 10.3390/jcm8111962.
- [39] Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand

- treatments: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5):1825-1833. DOI: 10.1210/jc.2013-3757.
- [40] Shen M, Shou X, Wang Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study[J]. *Endocr J*, 2010, 57(12):1035-1044. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-203.
- [41] Khan ZH, Rasouli MR. Intubation in patients with acromegaly: experience in more than 800 patients[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(4): 354-355. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32831bc6fb.
- [42] Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(11): 971-976. DOI: 10.1007/BF03344070.
- [43] Maisson P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1743-1747. DOI: 10.1210/jc.2006-2547.
- [44] Zhang L, Wu X, Yan Y, et al. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(2): 181-190. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.04.009.
- [45] Schmid HA, Brue T, Colao A, et al. Effect of pasireotide on glucose-and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 210-219. DOI: 10.1007/s12020-016-0895-8.
- [46] Lian X, Shen J, Gu Z, et al. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary somatotroph adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dgaa651. DOI: 10.1210/clinem/dgaa651.
- [47] Graffeo CS, Donegan D, Erickson D, et al. The impact of insulin-like growth factor index and biologically effective dose on outcomes after stereotactic radiosurgery for acromegaly: cohort study[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(3): 538-546. DOI: 10.1093/neuros/nyaa054.
- [48] Grynberg M, Salenave S, Young J, et al. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10): 4518-4525. DOI: 10.1210/jc.2009-2815.
- [49] Laway BA. Pregnancy in acromegaly[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, 6(6): 267-272. DOI: 10.1177/2042018815603927.
- [50] Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10):4680-4687. DOI: 10.1210/jc.2009-2331.
- [51] Frankenne F, Closset J, Gomez F, et al. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66(6):1171-1180. DOI: 10.1210/jcem-66-6-1171.
- [52] Eriksson L, Frankenne F, Edén S, et al. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy--lack of pulsatility for the secretion of the placental variant[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96(8): 949-953. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03352.x.
- [53] Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, et al. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(2): 264-271. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04180.x.
- [54] Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(6): 896-907. DOI: 10.1111/cen.13599.
- [55] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9): 552-561. DOI: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- [56] Dai C, Feng M, Liu X, et al. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83657-83668. DOI: 10.18632/oncotarget.13274.
- [57] 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.
- [58] Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10): 4592-4599. DOI: 10.1210/jc.2010-0644.
- [59] Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1689-1698. DOI: 10.1210/jc.2014-4350.
- [60] 中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会神经外科学分会. 中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(19): 1454-1459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.005.
- [61] Kalsas GA, Mukherjee JJ, Plowman PN, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(12): 4233-4238. DOI: 10.1210/jcem.83.12.5300.
- [62] Donovan LE, Arnal AV, Wang SH, et al. Widely metastatic atypical pituitary adenoma with mTOR pathway STK11(F298L) mutation treated with everolimus therapy [J]. *CNS Oncol*, 2016, 5(4): 203-209. DOI: 10.2217/cns-2016-0011.
- [63] Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Anti-VEGF therapy in pituitary carcinoma[J]. *Pituitary*, 2012, 15(3): 445-449. DOI: 10.1007/s11102-011-0346-8.