

## 中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)

中华医学会内分泌学分会

中华医学会神经外科学分会 中国垂体腺瘤协作组

### 一、前言

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疾病,患者就诊时病程可能已达数年甚至 10 年以上。肢大的主要病因是体内产生过量的生长激素(GH)。95% 以上的肢大患者是由分泌 GH 的垂体腺瘤所致。长期过度分泌的 GH 可导致全身软组织、骨和软骨过度增生,引起面容改变、手足肥大、皮肤粗厚、内脏增大、骨关节病变以及睡眠呼吸暂停综合征等。此外,垂体肿瘤压迫症状、糖尿病、高血压、心脑血管疾病、呼吸系统疾病以及结肠癌等恶性肿瘤发生率也会相应增加,这些代谢紊乱性疾病和并发症严重影响患者健康和生存质量,导致患者寿命缩短。临床上诊断和治疗的延误会使这些并发症发生率明显增加。

《中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)》(以下简称指南 2013 版)旨在总结、吸取我国现有的肢大诊疗经验,结合国内外最新循证证据,提高对肢大的认识,倡导规范化的诊断和治疗的管理模式。

### 二、诊断

1. 肢大诊断:容貌改变、头痛和视力视野障碍等相关临床表现通常是肢大患者就诊的主要原因,肢大的诊断通常在收集相关临床信息后,通过血清 GH 和胰岛素样生长因子(IGF)-1 测定、影像学检查以及相关并发症的检查最终明确。极少数肢大患者是由于单基因缺陷等导致,如多发性内分泌腺瘤(MEN)-1 型、McCune-Albright 综合征和 Carney 综合征等,需进一步对相关并发症进行筛查和诊断。

2. 临床表现:肢大有特征性外貌,如面容丑陋、鼻大唇厚、手足增大、皮肤增厚、多汗和皮脂腺分泌过多,随着病程延长更有头形变长、眉弓突出、前额斜长、下颏前突、有齿疏和反咬合、枕骨粗隆增大后突、前额和头皮多皱褶、桶状胸和驼背等。其他临床表现有:(1)垂体腺瘤压迫、侵犯周围组织引起的头

痛、视觉功能障碍、颅内压增高、垂体功能减低和垂体卒中;(2)胰岛素抵抗、糖耐量减低、糖尿病及其急性或慢性并发症;(3)心脑血管系统受累:高血压、心肌肥厚、心脏扩大、心律不齐、心功能减退、动脉粥样硬化、冠心病、脑梗死和脑出血等;(4)呼吸系统受累:舌肥大、语音低沉、通气障碍、喘鸣、打鼾和睡眠呼吸暂停、呼吸道感染;(5)骨关节受累:滑膜组织和关节软骨增生、肥大性骨关节炎、髋和膝关节功能受损;(6)女性闭经、泌乳、不育,男性性功能障碍;(7)结肠息肉、结肠癌、甲状腺癌、肺癌等发生率可能增加。当患者没有明显的肢大特征性表现,而出现 2 个或以上的下述症状时,需考虑肢大的可能并进行筛查,包括:新发糖尿病、多发关节疼痛、新发或难以控制的高血压、心室肥大或收缩、舒张功能障碍等心脏疾病、乏力、头疼、腕管综合征、睡眠呼吸暂停综合征、多汗、视力下降、结肠息肉和进展性下颌突出<sup>[1]</sup>。

3. 实验室检查:(1)血清 GH 水平的测定:活动期肢大患者血清 GH 水平持续升高且不被高血糖所抑制。因此肢大的诊断,不仅要看空腹或随机 GH 水平,主要是通过用葡萄糖负荷后看血清 GH 水平是否被抑制到正常来判断。空腹或随机血清 GH 水平  $< 2.5 \mu\text{g/L}$  时可判断为 GH 正常;若  $\geq 2.5 \mu\text{g/L}$  时需要进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确定诊断。通常使用口服 75 g 葡萄糖进行 OGTT。分别在 0、30、60、90 及 120 min 取血测定血糖及 GH 水平,如果 OGTT 试验中 GH 谷值水平  $< 1 \mu\text{g/L}$ ,判断为被正常抑制<sup>[2-3]</sup>。已确诊糖尿病的患者可用 75 g 馒头餐替代 OGTT。建议选用灵敏度  $\leq 0.05 \mu\text{g/L}$  的 GH 检测方法。(2)血清 IGF-1 水平测定:GH 作用主要经 IGF-1 介导来完成,血清 IGF-1 水平与肢大患者病情活动的相关性较血清 GH 更密切。活动期肢大患者血清 IGF-1 水平升高。由于 IGF-1 水平的正常范围与年龄和性别显著相关,因此测定结果应与年龄和性别相匹配的正常值范围(正常均值  $\pm 2$  个标准差)对照。当患者血清 IGF-1 水平高于与性别和年龄相匹配的正常值范围时,判断为血清 IGF-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.27.005

通信作者:王任直, Email: wangrz@126.com; 金自孟, Email: jinzm5071@163.com

1 水平升高<sup>[4]</sup>。

4. 影像学检查:头颅 MRI 和 CT 扫描可了解垂体 GH 腺瘤大小和腺瘤与邻近组织关系, MRI 优于 CT。高分辨薄分层、增强扫描及动态增强 MRI 扫描等技术可提高垂体微腺瘤的检出率。对大腺瘤采用这些技术可了解腺瘤有无侵袭性生长, 是否压迫和累及视交叉(鞍旁或鞍下等)。

5. 其他垂体功能的评估: 应进行血催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平及其相应靶腺功能测定。如患者有显著的多尿、烦渴多饮等, 要评估垂体后叶功能。

6. 视力、视野检查: 观察治疗前视力视野改变, 同时作为治疗效果的评估指标之一。

7. 肢大并发症的诊断: 肢大患者定性诊断后应该进行血压、血脂、心电图、心脏彩超、呼吸睡眠功能的检测; 根据临床表现可以选择甲状腺超声, 肠镜等检查<sup>[5]</sup>。根据患者的临床表现、实验室检测以及影像学检查, 通过综合分析做出肢大的诊断, 同时要对患者的病情活动性、各系统急慢性并发症及治疗后病情活动性的控制情况作出明确的判断。

### 三、治疗

#### (一) 肢大的治疗目标

治疗目标有以下 5 个: (1) 将血清 GH 水平控制到随机 GH < 2.5 μg/L, OGTT GH 谷值 < 1 μg/L; (2) 使血清 IGF-1 水平下降至与年龄和性别相匹配的正常范围内; (3) 消除或者缩小垂体肿瘤并防止其复发; (4) 消除或减轻临床症状及合并症, 特别是心脑血管、呼吸系统和代谢方面, 并对合并症进行有效的监控; (5) 尽可能的保留垂体内分泌功能, 已有腺垂体功能减退的患者应做相应靶腺激素的替代治疗。

肢大治疗后随机 GH 值 < 2.5 μg/L, OGTT GH 谷值 < 1 μg/L 时, 患者生存率与正常人群相似。手术、放射治疗和药物治疗都是达到上述治疗目标可以选择的方法。但是, 要同时兼顾疗效的最大化及垂体功能的保护, 上述 3 种治疗方法均各有利弊, 因此, 应根据每例患者的具体情况设计个体化治疗方案。

#### (二) 肢大的治疗方法

1. 手术治疗: 手术切除肿瘤是垂体 GH 腺瘤患者的首选治疗方法。对于微腺瘤患者, 以及局灶生长、具有潜在手术治愈可能的垂体大腺瘤患者, 推荐将手术作为一线治疗方案, 因为手术可以长期有效控制肿瘤, 并使相关的生化指标正常化。经鼻蝶窦手术切除垂体腺瘤对肢大患者安全有效, 与其他手

术方法(如开颅手术)相比, 并发症更少, 死亡率更低。(1) 手术方法: 垂体腺瘤的手术方法主要是经鼻蝶窦腺瘤切除术, 开颅手术只在少数情况下采用。对于新诊断的肢大患者, 传统显微手术的总体治愈率为 57.3%<sup>[6]</sup>, 微腺瘤 80%~91%, 大腺瘤 40%~52%<sup>[7-8]</sup>。内镜下经鼻蝶窦手术是近年广泛开展的微创手术方式, 适合切除中、小型腺瘤, 也适用于部分大腺瘤, 可以帮助提高手术治愈率<sup>[9]</sup>。手术应由经验丰富的神经外科医生实施。部分患者可在术前使用生长抑素类似物治疗, 以提高手术疗效。神经导航和术中核磁共振技术可以提高手术切除率。(2) 病理学特征: 垂体性的 GH 过度分泌以腺瘤为主, 病理类型有致密颗粒型或稀疏颗粒型 GH 细胞腺瘤或增生、GH 和 PRL 混合细胞腺瘤、嗜酸干细胞腺瘤及多激素分泌细胞腺瘤等。Ki67 等免疫组化染色有助于了解腺瘤细胞的增殖能力。(3) 手术治疗的优点: 凡确诊的患者原则上皆适于手术治疗。有严重急性肿瘤压迫症状(如视功能进行性下降或复视)及垂体功能减退的患者应及早接受手术治疗。大多数病例由经验丰富的术者施行手术可一次性治愈。对于微腺瘤患者, 推荐手术作为首选的治疗手段。对于有较高治愈机会(如未侵犯海绵窦)的大腺瘤患者, 推荐将手术作为主要的治疗手段。对于手术不能治愈且有局部压迫症状的大腺瘤患者, 可以先进行部分肿瘤切除手术, 以改善其对后续药物治疗或者放疗的反应。成功的手术可以立即降低血清 GH 水平, 缓解肿瘤压迫症状。手术治疗的另一个优势是可以进行病理学诊断和科学研究。影响手术效果的主要因素有: ①肿瘤体积、质地和侵袭性; ②术前 GH 和 IGF-1 水平(大量研究资料表明, 术前 GH 和 IGF-1 水平与手术疗效呈负相关)。未侵袭海绵窦、且术前 GH 和 IGF-1 水平仅略高于正常的微腺瘤, 手术治愈可以达到 80% 以上, 而侵犯海绵窦或术前 GH > 200 μg/L 的肿瘤获得治愈的可能性小<sup>[6]</sup>。(4) 手术治疗的并发症: 虽然目前手术治疗肢大已取得了长足的进步, 但仍然存在一定的风险和问题, 如可能引起垂体前、后叶功能减退, 损伤颅内重要神经、血管和脑组织, 引起视神经功能障碍, 脑脊液鼻漏或脑膜炎, 甚至死亡。垂体 GH 腺瘤患者接受全身麻醉的风险明显高于其他类型的垂体瘤。有充分证据表明, 术者的手术经验与手术治愈率、并发症发生率以及死亡率相关, 并发症发生率在有经验的神经外科医生中约为 3%~10%<sup>[7-8]</sup>。因此, 垂体腺瘤的手术应在拥有相应学科专家小组的

诊疗中心完成,以达到最理想的手术疗效。这个小组应该包括内分泌学、神经外科学、放射外科学、神经病理学和放射影像学多学科的专家。(5)术前生长抑素类似物(SSA)治疗:①术前使用 SSA 可以改善手术结果:术前药物治疗的作用一直存在争议,特别是使用 SSA。研究表明,术前使用 SSA 3~6 个月可以提高术后缓解率,尤其是对大腺瘤患者而言<sup>[10-11]</sup>。但仍然需要进一步高质量的多中心、前瞻性研究来证实术前使用 SSA 的疗效,同时确定哪一类型的患者可能受益于术前使用 SSA。目前认为,可能从术前药物治疗获益的患者有:尚未出现严重视路压迫症状的垂体大腺瘤;术前存在因肿瘤引起的全身合并症,无法即刻接受手术;术前 GH 和 IGF-1 明显升高。②术前使用 SSA 可以减轻心肺合并症及麻醉相关风险:肢大患者可能出现心血管疾病、肺功能不全、代谢紊乱等合并症,这些合并症使得患者处于较高的麻醉和手术风险中。因此,控制这些合并症或许可降低手术风险,改善手术效果。有研究报道,高达 30% 的肢大患者麻醉时插管困难,20%~80% 患者因口咽肿胀和巨舌症导致睡眠呼吸暂停综合征。此类患者 SSA 治疗几天后可显著减轻软组织肿胀,并且有研究表明,奥曲肽治疗 6 个月后睡眠呼吸暂停消失。因此,预测术前 SSA 治疗可能会导致插管相关的并发症减少<sup>[12]</sup>。然而,这仍然需要进一步试验来获得更高质量的证据支持。

肢大患者也有合并心脏疾患的风险,包括左心室肥厚、每搏输出量和心脏指数增加、心肌病、晚期患者射血分数降低或心衰。国内外研究发现,SSA 治疗能够明显改善心血管功能,包括降低心率、收缩压、舒张压,减少左心室后壁厚度、室间隔厚度,增加射血分数,延长活动耐受时间等<sup>[11-14]</sup>。

2. 药物治疗:肢大的药物治疗包括生长抑素受体配基(SRL),即:SSA、多巴胺受体激动剂(DA)、GH 受体拮抗剂,主要用于术后疾病未缓解患者的辅助治疗。对于预期手术无法完全切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者,不适合接受手术的患者,包括:全身情况较差,难以承受手术风险的患者;因气道问题麻醉风险较高的患者;有严重的肢大全身表现如心肌病、重度高血压和未能控制的糖尿病等的患者,或不愿意手术的患者,也可以首选药物治疗。生长抑素类似物是药物治疗中的首选。(1) SSA:生长抑素(SST)由前体加工成两种生物活性形式,即 SST-14 和-28。天然的 SST 其血浆半衰期不足 3 min,合成的生长抑素类似物,可以模拟 SST 的生理

作用、抑制 GH 过度分泌。① SSA 在肢大治疗中的 5 个阶段发挥作用:A. 一线治疗:适用于预期手术无法完全切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者、不愿意接受手术以及不适合接受手术的患者,包括:全身情况较差,难以承受手术风险的患者;因气道问题麻醉风险较高的患者;有严重的肢大全身表现(包括心肌病、重度高血压和未能控制的糖尿病等)的患者。B. 手术前治疗:对有严重并发症、基本情况较差的患者,如明显呼吸功能障碍、心功能不全以及代谢紊乱严重的患者,术前药物治疗可降低血清 GH、IGF-1 水平,结合相关内科治疗可以改善心肺功能以降低麻醉和手术风险,同时可缩小肿瘤体积,故有可能改善手术效果。如前所述术前使用 SSA 可以提高大腺瘤患者术后缓解率。C. 肿瘤切除后残余肿瘤的辅助治疗:如果以 OGTT GH 谷值  $< 1.0 \mu\text{g/L}$  为治愈目标,则约 10% 的微腺瘤和 55% 大腺瘤患者手术后需要辅助治疗。因此推荐:术后 OGTT GH 谷值  $< 1.0 \mu\text{g/L}$  且 IGF-1 在正常范围内患者进行定期随访;术后 OGTT GH 谷值  $> 1.0 \mu\text{g/L}$ , 或 IGF-1 升高,或者仍有明显的肢大症状如头痛等,应接受 SSA 治疗,至少使用 3~6 个月,根据 GH、IGF-1 的变化决定是否长期治疗或联合放射治疗。D. 放疗后的过渡治疗:由于放疗后血清 GH 和 IGF-1 水平下降缓慢,所以在放疗充分发挥作用之前的等待期,可以用 SSA 进行过渡期的治疗。E. 并发症治疗:SSA 治疗可改善高血压、心功能不全、呼吸功能障碍等肢大相关并发症<sup>[15-16]</sup>。② SSA 的疗效:A. 缩小肿瘤体积:接受 SSA 治疗后超过 97% 患者的肿瘤生长得到控制;B. 控制血清 GH 和 IGF-1 水平:SSA 可以使大约 55% 患者的 GH 和 IGF-1 水平正常,药物疗效与肿瘤体积和 GH 高分泌的水平呈负相关。C. 改善临床症状:SSA 通过有效控制 GH、IGF-1,缩小肿瘤体积,从而全面控制肢大症状,例如:SSA 可明显改善肢大常见 5 个症状:头痛、疲劳、多汗、关节痛、感觉异常。D. 控制并发症:如前所述 SSA 可以带来明显的心血管获益,改善呼吸功能障碍,甚至接受 SSA 治疗后左心室肥厚、睡眠呼吸暂停综合征会消失<sup>[17-19]</sup>。③ SSA 的不良反应:SSA 的不良反应主要为注射部位反应和胃肠道症状,一般为轻至中度,因不良反应停止用药的比例非常小。10%~20% 患者注射局部出现不适、红斑或肿胀,疼痛和瘙痒。5%~15% 患者有胃肠道症状,腹泻、腹痛、腹胀、脂肪泻、恶心和呕吐,但通常是一过性的。长期使用 SSA 可以使胆囊淤泥或胆结石发病率增

加,通常没有症状,没有显著临床意义,一般不需要手术干预,可定期超声检测。少见的不良反应还包括脱发、心动过缓和便秘。(2)多巴胺受体激动剂:多巴胺受体激动剂可以通过下丘脑的多巴胺受体而抑制 GH 的释放。常用的多巴胺受体激动剂包括麦角衍生物溴隐亭和卡麦角林,其最大优点是可以口服,并且相对便宜。GH 水平轻中度升高的患者使用这类药物后,有 10% ~ 20% 的患者 GH 和 IGF-1 水平降至满意水平,其剂量是治疗 PRL 瘤的 2 ~ 4 倍。多巴胺受体激动剂的不良反应包括胃肠道不适、直立性低血压、头痛、鼻塞和便秘等。目前国内仅有第一代多巴胺受体激动剂溴隐亭,该药适合用于 GH 水平轻度升高而由于其他原因未能使用 SSA 的患者。(3)药物联合治疗:联合使用作用机制不同的药物,可能会起到协同作用。对 SSA 治疗有部分反应的患者,联合多巴胺受体激动剂治疗可以进一步降低 GH 或 IGF-1 水平。

3. 放射和放射外科治疗:(1)放疗的地位:考虑到血清 GH 水平下降缓慢及垂体功能低下等并发症,放疗通常不作为垂体 GH 腺瘤的首选治疗方案,而最常用于术后病情缓解不全以及残留和复发肿瘤的辅助治疗。手术后仍存在 GH 高分泌状态的患者可进行放疗。不能手术的患者,放疗也可作为选择的治疗方法。(2)放射外科治疗:传统的分次放疗通常需要 6 个月至 2 年才能起效,部分需要 5 ~ 15 年才能完全发挥作用,过去用于控制肿瘤生长和达到生化缓解的目的。最近,有研究观察了对垂体残余瘤灶进行大剂量定向放疗(单次或多次)的效果。这些方法包括立体定向放射外科治疗(伽玛刀及 X 线刀)和质子束治疗。就疗效及并发症的研究结果显示,立体定向放射治疗及立体定向放射外科治疗(如伽玛刀)较传统放疗缓解病情更快。有研究表明,12 个月时 GH 水平正常的患者能达到 40%,但由于其对视力的影响,并非所有患者都适合接受放射外科治疗。一般来讲,立体定向放射外科治疗主要用于中小直径残留或复发肿瘤以及不能耐受或拒绝手术治疗的患者。肿瘤与视交叉或视神经距离最好 >2 ~ 5 mm,以避免视力损害。其次放射外科需要特别注意对生育的影响。肢大复发率为 2% ~ 14%。不推荐已接受成功手术且血清 GH 水平正常的患者进行预防性放疗。但每例患者都应至少 5 年里每 6 ~ 12 个月常规进行随访评估,便于及时发现任何复发迹象,必要时立即给予治疗。(3)放疗和放射外科治疗的并发症:最常见的并发症为垂体前

叶功能受损,发生率 30% 左右,通常需要激素替代治疗。长期随访研究显示,传统放疗垂体功能受损的发生率较高。少见的并发症还有视力受损、放射性脑坏死和放射野继发恶性肿瘤。特别是对于有脑血管疾病和器质性脑病的患者,放疗潜在的神经精神作用以及继发性肿瘤的发生率尚须进一步研究。传统放疗的缺点还包括 GH 水平下降缓慢。

4. 治疗流程:肢大的治疗流程中最重要的是需要结合当地垂体瘤治疗中心和患者的实际情况,制定个体化的治疗方案。需要考虑的因素有:(1)当地是否具备内分泌科、神经外科、放疗科和影像学专家组成的治疗小组。(2)患者的肿瘤内分泌活跃程度和视力损害的程度。(3)患者就诊时的肢大相关并发症状态。(4)患者的治疗诉求。(5)患者是否能承受检查和长期治疗的费用等。应该因地区因人而异地选择治疗方案。

所有治疗方案应以力争将 GH 分泌控制在正常水平为最终目的。在争取获得生化指标的控制和缓解肿瘤压迫效应的同时,治疗小组应该为每例患者权衡风险和利益、治疗禁忌证和不良反应。须考虑的因素包括疾病的严重程度、肿瘤对周围结构的压迫效应、潜在的远期垂体损害,特别是对于年轻的生育期患者,应充分考虑垂体功能的保全。

在流程图(图 1)中多数患者应以手术作为一线治疗,如果手术未能治愈,则可接受药物治疗。如果最大剂量的 SSA 或多巴胺受体激动剂仍不能充分地控制病情,则应根据疾病的临床活动性和生化指标,考虑进行放疗,或者再次手术。在选择手术的部分患者中,如果需要缩小肿瘤体积以降低手术难度,提高手术全切除机会,或者改善肢大并发症,尤其是心脏和呼吸系统的严重合并症,可以提前使用 SSA 治疗 12 ~ 24 周,创造手术条件。也有部分患者可首选 SSA 药物治疗,如果血清 GH 和 IGF-1 生化指标仍异常,可联合使用 DA 治疗。

#### 四、诊治规范

1. 诊治流程:(1)患者初诊时首先应该做定性诊断:进行血清随机 GH、OGTT GH 和 IGF-1 检测,同时做定位诊断(鞍区 MRI 或 CT)。另外还应该对垂体功能进行全面评估[血 PRL、FSH、LH、肾上腺素、ACTH、皮质醇、TSH、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)等],同时进行并发症评估。(2)经综合评判采取个体化的治疗方案(手术、药物或放疗):见图 1,2。(3)随诊:治疗后每 3 ~ 6 个月应定期随诊,重新评价垂体功能,必要时做鞍区影像学检查。

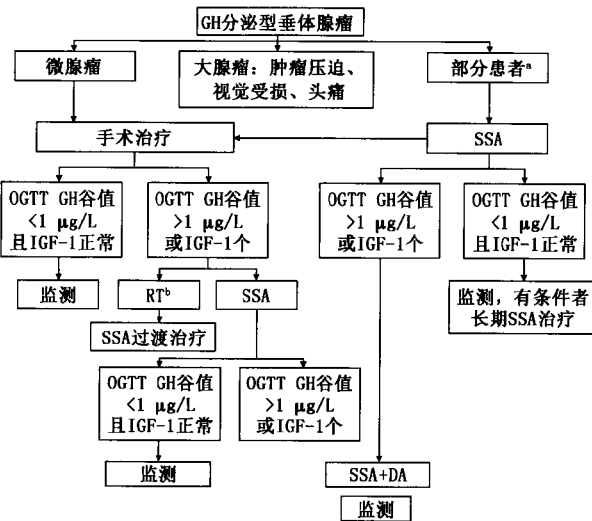
无论病情是否控制良好,都应该终身随访。推荐常规每年检查 1 次,适时调整治疗方案及相关并发症的处理。垂体 GH 腺瘤的并发症可由肿瘤局部压迫、血清 GH 和 IGF-1 水平过高以及其他垂体激素分泌减少引起。为了降低心血管疾病、呼吸系统疾病和恶性肿瘤导致的病死率,应积极控制危险因素并进行早期筛查,使肢大并发症的管理规范化。

强 MRI。(5)根据术后 3 个月随访结果,在术后 6 个月选择性复查 OGTT GH、IGF-1 和垂体 MRI 等。(6)对于控制良好的患者,术后每年复查 1 次 OGTT GH 水平及 IGF-1 水平,术后每年根据患者病情控制的程度复查鞍区 MRI;对于有并发症的患者应每年进行 1 次并发症的评估。

表 1 肢大术后不同时间的随访项目

	临床评估	OGTT 或随机 GH <sup>a</sup>	血 IGF-1	垂体 MRI <sup>b</sup>	并发症评估
3~6 个月	√	√	√	√	√
1 年	√	√	√	√	√
2 年	√	√	√	√	√
3 年	√	√	√	√	√
4 年	√	√	√	√	√
5 年	√	√	√	√	√
终身随访 <sup>c</sup>	√	√	√	√	√

注:<sup>a</sup> 有条件的医院需进行 OGTT GH 测定,否则至少也要进行随机 GH 测定;<sup>b</sup> 处于活动期的患者,可按需进行 MRI 检查;<sup>c</sup> 术后 5 年以后适当延长随访间隔时间,应终身随访



DA:多巴胺受体激动剂;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;SSA:生长抑素类似物;RT:放疗。<sup>a</sup> 部分患者:预期手术无法完全切除的大腺瘤(如侵袭海绵窦)且无肿瘤压迫症状的患者,不适合手术的患者或不愿意手术的患者。<sup>b</sup> RT:对术后有残留病灶的患者,可以放射治疗;若选择放疗,则应考虑患者的年龄、生育状态、垂体功能、接受长期药物治疗的意愿等因素

图 1 肢端肥大症推荐治疗流程

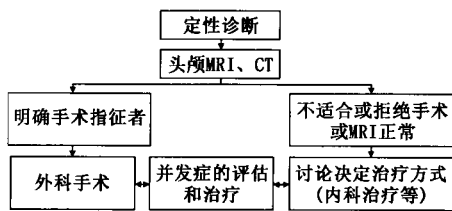


图 2 肢端肥大症个体化治疗方案

2. 术后监测与长期随访(表 1):(1)术后 1 d 及出院时测定血 GH。(2)患者出院时,强调健康宣教,嘱咐长期随访对其病情控制及提高生存质量的重要性,并给予随访卡,告知随访流程。患者每年将接受随访问卷调查,若有地址电话变动时及时告知随访医师。(3)术后第 6 至 12 周进行垂体激素检测,以评估垂体功能和激素替代治疗的需要,对于有并发症的患者随访相应的检查项目。(4)术后 3 个月复查 OGTT GH 水平、IGF-1 水平,并复查垂体增

由于肢大是一种相对少见的慢性疾病,涉及多个学科和领域,容易延误诊断及治疗,因此会造成患者的并发症和病死率相应增加。因此肢大的治疗方案最好由一个专家小组制定,根据每例患者的具体情况,权衡利弊,制定个体化治疗方案,以达到最理想的治疗效果。这个治疗小组应包括内分泌学、神经外科学、放射治疗学,放射诊断学和病理学等方面的专家。结合我国的实际情况,尽可能规范和提高肢大的诊治水平。提高治愈率,降低并发症和死亡率是一项非常重要的工作,需要多学科的专家协作完成。

《中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)》编写组成员名单(按姓氏笔画顺序排列):于春江(首都医科大学三博脑科医院神经外科)、王世宣(华中科技大学同济医学院附属同济医院妇科)、王伟民(广州军区总医院神经外科)、王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、毛志刚(中山大学附属第一医院神经外科)、邓志峰(南昌大学第二附属医院神经外科)、王茂德(西安交通大学第一医院神经外科)、卞留贯(复旦大学附属瑞金医院神经外科)、王海军(中山大学附属第一医院神经外科)、王思敏(复旦大学附属华山医院神经外科)、王镛斐(复旦大学附属华山医院神经外科)、宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科)、冯逢(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放射科)、刘阿力(首都医科大学附属天坛医院神经外科)、刘志雄(中南大学附属湘雅医院神经外科)、华克勤(复旦大学附属妇产科医院妇科)、任祖渊(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、朱朝晖(中国医学

科学院北京协和医学院北京协和医院核医学科)、朱惠娟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、李士其(复旦大学附属华山医院神经外科)、李桂林(首都医科大学附属北京天坛医院病理科)、李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科)、张大建(天津医科大学总医院神经外科)、苏长保(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、连伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、张亚卓(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、张宏冰(中国协和医科大学基础医学院)、张宏伟(首都医科大学三博脑科医院神经外科)、张建民(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)、张庭荣(新疆医科大学第一附属医院神经外科)、吴哲褒(温州医学院附属第一医院神经外科)、汪寅(复旦大学附属华山医院病理科)、吴群(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)、张福泉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放疗科)、单广良(中国协和医科大学流行病学与卫生统计学系)、金自孟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、辛兵(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、周良辅(复旦大学附属华山医院神经外科)、周定标(解放军总医院神经外科)、周涛(解放军总医院神经外科)、郁琦(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科)、赵刚(吉林大学第一医院神经外科)、赵兴利(吉林大学中日联谊医院神经外科)、赵建农(海南省人民医院神经外科)、赵曜(复旦大学附属华山医院神经外科)、钟定荣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科)、姚勇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、姚斌(中山大学附属第三医院内分泌科)、姜曙(四川大学华西医院神经外科)、高宇飞(吉林大学中日联谊医院神经外科)、贾旺(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、贾桂军(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、徐淑军(山东大学齐鲁医院神经外科)、顾锋(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、耿道颖(复旦大学附属华山医院放射科)、徐德生(天津医科大学第二医院神经外科)、夏鹤春(宁夏医科大学总医院神经外科)、樊凤英(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)、康军(首都医科大学附属北京同仁医院神经外科)、鲁晓杰(无锡市第二人民医院神经外科)、章翔(第四军医大学西京医院神经外科)、康德智(福建医科大学附属第一医院神经外科)、惠国楨(苏州大学附属第一医院神经外科)、韩国强(贵州省人民医院神经外科)、雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科)、漆松涛(中山大学附属第一医院神经外科)、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)、潘军(南方医科大学南方医院神经外科)。

《中国肢端肥大症诊治指南(2013版)》编写组执行秘书:姚勇、王镛斐、吴哲褒、贾旺、潘力、贾桂军、朱惠娟、顾锋。

#### 参 考 文 献

[1] Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American

- Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract*, 2011, 17 Suppl 4:1-44.
- [2] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85:526-529.
- [3] Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:4054-4058.
- [4] Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al (German KIMS Board). Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res*, 2003, 60:53-60.
- [5] Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26:1242-1247.
- [6] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol*, 2005, 152: 379-387.
- [7] Merza Z. Modern treatment of acromegaly. *Postgrad Med J*, 2003, 79:189-194.
- [8] Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P, et al. New therapeutic options for acromegaly. *Minerva Endocrinol*, 2004, 29:225-239.
- [9] Tabaei A, Anand VK, Barrón Y, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2009, 111:545-554.
- [10] Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:2984-2990.
- [11] Shen M, Shou XF, Wang YF, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*, 2010, 57:1035-1044.
- [12] Khan ZH, Rasouli MR. Intubation in patients with acromegaly: experience in more than 800 patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26:354-355.
- [13] 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 multicenter study. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25:971-976.
- [14] Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, et al. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:1743-1747.
- [15] Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*, 2006, 355:2558-2573.
- [16] Plöckinger U. Medical therapy of acromegaly. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012:268957.
- [17] Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol*, 2007, 66:859-868.
- [18] Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:3090-3098.
- [19] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:2112-2118.

(收稿日期:2013-06-04)

(本文编辑:刘小梅)

作者: 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协作组  
作者单位:  
刊名: 中华医学杂志   
英文刊名: National Medical Journal of China  
年, 卷(期): 2013, 93(27)

## 参考文献(19条)

1. [Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update 2011\(Suppl4\)](#)
2. [Giustina A, Barkan A, Casanueva FF Criteria for cure of acromegaly:a consensus statement 2000](#)
3. [Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F Guidelines for acromegaly management 2002](#)
4. [Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system:results from a multicenter study 2003](#)
5. [Giustina A, Casanueva FF, Cavagnini F Diagnosis and treatment of acromegaly complications 2003](#)
6. [Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure" 2005](#)
7. [Merza Z Modern treatment of acromegaly 2003](#)
8. [Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P New therapeutic options for acromegaly 2004](#)
9. [Tabaee A, Anand VK, Barrón Y Endoscopic pituitary surgery:a systematic review and meta-analysis 2009](#)
10. [Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates:a prospective, randomized trial 2008](#)
11. [Shen M, Shou XF, Wang YF Effect of presurgical longacting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas:a prospective randomized study 2010](#)
12. [Khan ZH, Rasouli MR Intubation in patients with acromegaly:experience in more than 800 patients 2009](#)
13. [Lombardi G, Colao A, Marzullo P Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly:a prospective multicenter study 2002](#)
14. [Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly:a metaanalysis 2007](#)
15. [Melmed S Medical progress:acromegaly 2006](#)
16. [Pl\(o\)ckinger U Medical therapy of acromegaly 2012](#)
17. [Mercado M, Borges F, Bouterfa H A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR \(long-acting repeatable octreotide\) in the primary therapy of patients with acromegaly 2007](#)
18. [Cozzi R, Attanasio R, Montini M Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients:predictive value of short-term results 2003](#)
19. [Colao A, Pivonello R, Auremma RS Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly:a prospective study in 99 patients 2006](#)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhyx201327005.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201327005.aspx)