



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.004

· 综述与讲座 ·

# 肢端肥大症药物治疗进展

盛志峰

**[摘要]** 肢端肥大症是一种罕见的、发生在成人的慢性进展型疾病,最常见的病因为垂体生长激素腺瘤,其临床表现主要由自主产生的过量生长激素刺激以肝脏来源为主的胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平升高而引起。药物是肢端肥大症的治疗手段之一,本文就近年来肢端肥大症的药物治疗进行相关阐述。

**[关键词]** 肢端肥大症; 药物治疗; 垂体生长激素腺瘤; 生长激素

**[中图分类号]** R584.1+1

**[文献标识码]** A

肢端肥大症 (ACR) 是一种发生在成年人的罕见、慢性进展性疾病,主要由垂体自主产生过多的生长激素而引起。过量的生长激素刺激肝脏产生胰岛素样生长因子 1 (IGF-1),进而引起一系列病理生理改变。垂体生长激素腺瘤为 ACR 最常见的病因<sup>[1-2]</sup>。手足粗大、面容增宽、关节肿痛等是 ACR 常见临床表现<sup>[3]</sup>,除此之外,ACR 尚可引起高血压等心血管疾病、糖尿病等代谢性疾病、呼吸系统疾病及甲状腺癌等肿瘤性疾病的多种并发症<sup>[4]</sup>。需要注意的是,并非所有的垂体生长激素腺瘤都会表现为 ACR,约 2%~5% 的患者可能在诊断之初没有相应的临床表现。

国外研究报道显示,ACR 的患病率约为 40~70/100 万人,平均诊断年龄为 40 岁左右,男女患病率无明显差异<sup>[5]</sup>,国内尚无准确流行病学资料报道。由于起病隐匿且进展缓慢,ACR 平均确诊时间较长。一项来自瑞典的研究显示,2001 年~2013 年间确诊的 603 例 ACR 患者,从出现相关症状到确诊的平均时间为 5.6 年。诊断延迟可导致患者并发症及死亡风险的增加<sup>[6]</sup>。

手术切除是 ACR 的一线治疗方式。药物治疗主要适用于不适合手术或术后未缓解的患者。具体包括因气道问题麻醉风险高或并发心功能衰竭、严重高血压和未控制的糖尿病等;腺瘤侵犯海绵窦、手术无法完全切除达到生化缓解且压迫症状不明显及拒绝手术的患者也可选择药物治疗。药物主要分为生长抑素受体

配体 (SRLs)、多巴胺受体激动剂 (DAs) 和 GH 受体拮抗剂 (GHRA) 三大类,见表 1<sup>[7]</sup>。

## 一、SRLs

SRLs 是目前推荐用于 ACR 治疗的一线药物<sup>[8-9]</sup>。SRLs 通过与生长激素腺瘤细胞表达的生长抑素受体 (SSTR) 结合,发挥抑制 GH 分泌、降低 IGF-1 的作用。

一代 SRLs 主要包括奥曲肽和兰瑞肽,目前国内正在使用的一代 SRLs 药物主要有注射用醋酸奥曲肽微球 (OCT LAR) 及醋酸兰瑞肽缓释注射液 (预充式, LAN ATG),两种药物均作用于 SSTR 的 2 种亚型——SSTR2 和 SSTR5,疗效和安全性均有一定保障。两种药物大约可使 30%~40% 患者的 GH 和 IGF-1 水平恢复正常<sup>[10-11]</sup>。使用兰瑞肽可使肿瘤体积缩小程度略高于奥曲肽 (34.9% 比 28.5%),但二者之间无统计学差异<sup>[10]</sup>。对于低剂量 SRLs 控制良好的患者,可适当尝试延长给药间隔,部分患者仍保持疾病良好控制状态。

帕瑞肽为二代 SRLs,与一代相比,对 SSTRs 亲和力的谱系范围更广,对 SSTR1、2、3、5 均具有亲和力。帕瑞肽于 2014 年被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于治疗 ACR<sup>[12]</sup>,目前国内尚未上市。其 III 期临床试验结果显示,35% ACR 患者接受帕瑞肽治疗后 IGF-1 水平可正常化。对未接受过 SRLs 治疗的患者,帕瑞肽生化控制率高于奥曲肽<sup>[13]</sup>。

## 二、DAs

DAs 通过与生长激素腺瘤细胞表面多巴胺受体 D2 (D2R) 结合发挥抑制 GH 分泌、降低 IGF-1 的作用。DAs 包括第一代溴隐亭和第二代卡麦角林,作为轻度 GH 和 IGF-1 水平升高患者的治疗药物,或一代 SRLs 治疗补充。卡麦角林对 D2R 的选择性较溴隐亭更高,是治疗 ACR 的首选 DAs 药物,但国内尚未上市。卡麦

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (81870622);长沙市自然科学基金资助项目 (kq2014251);湖南省研究生科研创新项目 (CX20210372);中南大学中央高校基本科研业务费专项资金 (512191022);中南大学学位与研究生教育教学改革项目 (512190112)

作者单位:410011 长沙,国家代谢性疾病临床医学研究中心 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 中南大学代谢内分泌研究所 中南大学湘雅二医院健康管理中心

通讯作者:盛志峰, E-mail: shengzhifeng@csu.edu.cn

表 1 治疗 ACR 的药物汇总表

药物类型	药物名称	剂量及用药方式	生化控制率	肿瘤缩小程度	主要不良反应
SRLs (一线用药)	一代 SRLs				
	注射用醋酸奥曲肽微球 <sup>[10]</sup>	10 ~ 40 mg/月, 肌肉注射 (国内仅上市 20 mg 和 30 mg 两种规格)	30% ~ 40%	28.5%	胃肠道不良反应; 注射部位不良反应
	醋酸兰瑞肽缓释注射液 (预充式) <sup>[10]</sup>	60 mg, 90 mg, 120 mg/月, 肌肉注射 (国内仅上市 90 mg 和 120 mg 两种规格)	30% ~ 40%	34.9%	胃肠道不良反应; 注射部位不良反应
DAs	二代 SRLs				
	帕瑞肽 <sup>[10,14]</sup>	40 ~ 60 mg/月, 皮下注射	35% ~ 54%	40%	高血糖; 胃肠道不良反应; 注射部位不良反应
	溴隐亭 <sup>[8]</sup>	2.5 ~ 15.0 mg/天, 口服	10% ~ 20%	无数据	胃肠道不良反应; 体位性低血压; 鼻黏膜充血、头痛
GHRA	卡麦角林 <sup>[8,10,15-16]</sup>	1.5 ~ 3.5 mg/周, 口服 (国内未上市)	18% ~ 35%	数据样本量较小, 无参考意义	胃肠道不良反应; 体位性低血压, 鼻黏膜充血、头痛
	培维索孟 <sup>[8,10,17]</sup>	10 ~ 40 mg/天, 皮下注射 (国内未上市)	60% ~ 70%	无数据	注射部位不良反应, 肝酶升高

角林单药治疗患者的长期生化控制率约为 18%<sup>[16]</sup>。

三、GHRA

GHRA 代表药物是培维索孟, 目前国内未上市。培维索孟是一种选择性生长激素受体拮抗剂, 通常作为二线药物, 其可快速阻断 GH 作用和降低血清 IGF-1 水平。单药治疗生化控制率约 60% ~ 70%<sup>[8,17]</sup>。培维索孟需每日注射, 对肿瘤生长无抑制作用。

四、药物联合治疗

当单药治疗无法实现完全的生化控制时, 需要联合给药以改善临床结局<sup>[18]</sup>。此外, 药物联合治疗可能通过减少注射频率和 (或) 单药总剂量来减少相关的不良反应。目前国内药物联合治疗的案例较少, 国际上使用的药物联合治疗组合为一代 SRLs + 卡麦角林、一代 SRLs + 培维索孟、培维索孟 + 卡麦角林等。培维索孟联合其他药物治疗与培维索孟单药治疗可获得相似的疾病控制速度及额外的肿瘤生长抑制作用, 且降低了培维索孟的剂量, 从而减小不良反应<sup>[8,10,17,19-21]</sup>。

五、总结

ACR 是一种危及生命的疾病, 如不能实现生化控制, 会给患者生活质量带来很大负担。目前药物治疗虽有效且相对安全, 但在部分患者中并未实现疾病控制。需根据患者自身情况, 选择更合适治疗方案, 若药物不能达到治疗目的, 则应及时考虑放疗或手术。

参 考 文 献

[1] Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment[J]. J Clin Invest, 2009, 119(11): 3189-3202.  
[2] Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61523.  
[3] Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, et al. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1): 268-332.

[4] Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 20.  
[5] Chanson P. Acromegaly[J]. Presse Med, 2009, 38(1): 92-102.  
[6] Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, et al. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(6): 523-531.  
[7] Maia B, Kasuki L, Gadelha MR. Novel therapies for acromegaly[J]. Endocr Connect, 2020, 9(12): R274-R285.  
[8] 中华医学会内分泌学分会. 肢端肥大症诊治中国专家共识 (2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 751-760.  
[9] 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.  
[10] Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly[J]. Pituitary, 2012, 15(3): 398-404.  
[11] Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly[J]. Pituitary, 2016, 19(3): 235-247.  
[12] Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(11): 875-884.  
[13] Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 791-799.  
[14] Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study[J]. Endocrine, 2018, 62(2): 448-455.  
[15] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1327-1335.  
[16] Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, et al. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(6): 889-895.  
[17] Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(6): 419-427.  
[18] Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 3933-3951.  
[19] Neggers SJ, de Herder WW, Janssen JA, et al. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(4): 529-533.  
[20] Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly[J]. Pituitary, 2013, 16(1): 101-108.  
[21] Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(10): 3853-3859.

(收稿日期: 2022-06-28)  
(本文编辑: 高婷)