

· 讲座 ·

肢端肥大症药物治疗进展

郑思畅, 周薇薇, 王卫庆

(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科 上海市内分泌代谢病研究所
国家代谢性疾病临床医学研究中心(上海) 国家卫健委内分泌代谢病重点实验室
上海市内分泌肿瘤重点实验室,上海 200025)

关键词: 内分泌代谢性疾病; 生长激素; 垂体腺瘤

中图分类号: R584 文献标志码: C 文章编号: 1673-6087(2023)04-0292-05

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2023.04.017

肢端肥大症(acromegaly)是一类起病缓慢的内分泌代谢性疾病,通常是由于过多的生长激素(growth hormone, GH)促使肝脏产生超量的胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)为主要临床特征。超过 95%的 GH 异常分泌是由分泌 GH 的垂体腺瘤所致,剩下少数的是由于异位 GH、促 GH 释放激素(GH releasing hormone, GHRH)瘤所致。肢端肥大症可导致多种内分泌代谢、心血管、呼吸、肌肉骨骼、肿瘤等合并症。根据不同地区的文献报道,2000 年之前的患病率(3~7)例/10 万人年,近年的患病率报道较前升高,为(4~13)例/10 万人年^[1]。根据国内外最新的指南,肢端肥大症的治疗方式主要有手术治疗、药物治疗和放射治疗 3 种^[2-3]。本文将就 GH 的病理生理特点及对应肢端肥大症的药物进行治疗进行总结。

GH 是垂体 GH 细胞产生的多肽激素,与催乳素有较高的同源性,在人体中均来源于嗜酸干细胞。GH 主要位于垂体侧翼,占垂体细胞的 35%~45%。编码人类 GH 的基因位于第 17 号染色体长臂 22~24 区,由 2 个基因组成,包括 5 个外显子和 4 个内含子。循环中的 GH 主要包括分子量为 22 000 和 20 000 的 GH,前者占垂体 GH 的 90%~95%,后者占 5%左右。GH 的分泌受到下丘脑的 GHRH 和生长抑素(somatostatin, SST),又称 GH 释放抑制因子(somatotropin release inhibiting factor, SRIF)的调节。垂体 GH 细胞通过表达 GHRH 受体、SRIF 受体亚型 2 和 5 (SSTR2 和 SSTR5)进而调节 GH 的分泌,其中 SSTR2 是 GH 分泌细胞的主要受体。尽管 SRIF 抑制 GH 的分泌,但不抑制 GH 的合成。GH 受体(GH receptor, GHR)在体内广泛分布,其中以肝脏中分布

最多。GH 通过 GHR 启动 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)途径的磷酸化级联反应,促进下游信号分子(如 STAT5)的启动和募集,诱导肝脏和其他组织产生和分泌 IGF-1。同时 GH 也是一种可以不通过靶腺器官而直接产生生物学效应的激素。GH 可直接促进脂肪代谢、改善胰岛素抵抗、促进胰岛素合成、改善肝脏代谢、骨骼及牙齿的发育,也可通过 IGF-1 促进骨骼肌发育、心血管内皮的生长、胃肠道的增生、软骨细胞发育等^[4]。

肢端肥大症的药物主要包括 SST 受体配体(SST receptor ligands, SRL)、多巴胺受体拮抗剂(dopamine receptor antagonists, DRA)和 GHR 拮抗剂(GHR antagonist, GHRa),可有效减轻 GH 过量分泌或生物学作用^[5]。针对难治性/侵袭性垂体瘤,目前有替莫唑胺以及免疫治疗尚在研究^[6]。

SRL

垂体 GH 瘤主要(约 95%)表达 SSTR2 或者 SSTR5,第一代的奥曲肽(octreotide)(包括皮下及口服制剂)、奥曲肽长效缓释剂、兰瑞肽(landreotide),第二代的帕瑞肽(pasireotide)主要通过 SSTR2 和 SSTR5 的结合,使得 GH 分泌减少^[7-10]。针对不同的文献报道,SRL 的有效率控制率在 22%~55%之间,由于第二代的 SRL 对 SSTR5 也有疗效,帕瑞肽长效缓释剂对肢端肥大症患者生化缓解率高于奥曲肽长效缓释率。SRL 的不良反应主要表现为 2 种,一种为注射部位出现疼痛、肿胀、瘙痒等;另一种则和 SSTR 分布相关,SSTR 不仅在垂体中有表达,在胰腺、胃肠道(包括胆囊)、肾上腺等组织中也有广泛表达^[11],可表现为腹部痉挛、腹泻、腹胀、恶心呕吐等,常在注射前 2 周较为明显,后可逐步缓解。长期使用 SRL 可出现胆囊结石及胆泥淤积的发病率升高,大部分患者仅表现为腹胀,无明显腹痛症状,通常不需要进行外科干预,仅随访即可。区别于第一代 SRL 不良反应,帕瑞肽对胰岛素分泌抑制性更高,会出现高血糖。因此,糖尿病患者或者基线血糖和糖化血红蛋白偏高患者,在帕瑞肽初始治疗或者增加剂量后的 3 个月内需要注意每周监测血糖水平^[12]。

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2021YFC2501600、2021YFC2501601、2021YFC2501603);国家自然科学基金重点课题项目(项目编号:91857205、81730023);上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(项目编号:II 期 02 研究);上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(项目编号:SHDC2020CR2002A、SHDC2020CR6015);上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目(项目编号:201840049)
通信作者:王卫庆 E-mail: wqingw61@163.com

多巴胺受体激动剂

GH 与泌乳素具有较高的同源性, GH 腺瘤的表现有多巴胺受体 D2(dopamine D2 receptor, D2R)的表达,多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonist, DA)通过结合 D2R 可抑制 GH 的释放。目前临床较为常用的是第一代溴隐亭和第二代卡麦角林,可作为 SRL 的补充,也可单独用于 GH 和 IGF-1 水平轻度升高的患者。溴隐亭单药 IGF-1 控制率为 10%~20%,而卡麦角林的单药控制率可达 35%左右,推荐对 IGF-1 低于参考范围上限 1.5 倍的肢端肥大症患者单药治疗^[13-14]。常见的不良反应包括恶心、头痛、便秘、直立性低血压、鼻塞以及雷诺现象。此类不良反应在溴隐亭上更为常见。鉴于这些不良反应主要发生在首次给药及每次加量后,可以通过逐步阶梯式增加药物剂量、睡前服用以及食物同服等方式减轻药物的不良反应。随着剂量的增加会出现购物冲动、赌博冲动、性冲动等精神类不良反应^[15]。长期大剂量使用卡麦角林会造成心包、肺组织、后腹膜的纤维化改变^[14]。

GHRa

在 GH 的三维结构被阐明后,发现 GH 有 2 个结合位点(结合位点 1 是高亲和力位点、结合位点 2 是低亲和力位点)参与细胞膜上的 GHR 结合,产生二聚化发挥临床作用。GHRa[派格索曼(pegvisomant)]则可以与人 GH 竞争性结合 GHR,直接阻断 GH 作用,从而有效降低外周 IGF-1 的浓度^[16]。派格索曼的特点是起效快,单次注射即可抑制约 30%的 IGF-1 水平,单药治疗的有效率可达 90%及以上,在真实世界则是 60%左右,并且不良反应可控^[17-20]。常见不良反应是注射部位反应、恶心、腹泻、血脂升高、一过性转氨酶异常等。鉴于派格索曼无直接降低 GH 作用,个别报道会导致肿瘤体积增大,治疗期间建议定期复查垂体磁共振(magnetic resonance, MR)评估肿瘤体积的变化。

替莫唑胺及其他

替莫唑胺(temozolomide)是一种口服烷化剂,已获准用于治疗胶质母细胞瘤。虽然目前没有临床试验数据公布,但已有足够的证据证明其在难治性垂体瘤治疗中的效果,可延长中位无进展生存期和总生存期^[21-22],并在国内外指南中推荐使用^[2, 23-24]。目前也有针对难治性垂体瘤的免疫靶向治疗研究,但患者数量较少,无法形成有效指导意见^[25-26]。

关于 SRL 疗效预测问题

SRL 治疗效果与诸多因素相关:年龄、性别、基线 GH 和 IGF-1 水平、肿瘤影像特点(大小、T2 加权像信号)、肿瘤病理特点(稀疏/致密颗粒型、SSTR2/SSTR5 的表达水平)相关,也可通过奥曲肽抑制试验(octreotide suppression test, OST)预测疗效。在基线数据上,目前认为老年患者、女性、较低的 GH 和 IGF-1 水平、T2 加权像肿瘤为低信号、病理为致密颗粒型,对于 SRL 治疗较为敏感^[8]。绝大多数的研究证明 SSTR2 是第一代 SRL 疗效的独立预测因素,在肿瘤中的低表达,对 SRL 治疗有很强的阴性预测价值^[27-28]。SSTR5 的表达在第二代 SRL(帕瑞肽)中是一重要的阳性预测因素^[29-30],其争议点在于 SSTR5 是独立的预测因素还是通过 SSTR2 间接起效^[9],需要更多的临床研究来验证。E-钙黏连蛋白的表达缺失是第一代 SRL 耐药的独立危险因素,也有认为是作为稀疏颗粒型腺瘤的一种表达形式^[32-33]。Ki-67 是一种核抗原,与肿瘤的增殖和侵袭相关,目前的研究报道提示, Ki-67 高表达预示第一代 SRL 反应较差,是否可以将第二代 SRL 作为一线治疗目前仍有争议^[34-35]。对于未手术的患者,二十世纪八九十年代开始就有通过短效 OST 预测长期 SST 以及 SRL 的疗效^[36],对于 OST 预测 SRL 疗效的临床价值,以及通过 GH 最低抑制值还是 GH 抑制率来作为独立指标判断 OST 有效性,在不同的研究中有争议(见表 1)^[37-45]。

表 1 奥曲肽抑制试验预测价值^[37-45]

研究	药物剂量	病例数(n)	抑制切点	治疗目标	预测价值	结论
Karavitaki 等 ^[40] , 2005	100 μg s.c. 6 h	30	Nadir GH<5.25 mU/L	GH<5 mU/L	PPV 94%, NPV 100%	推荐
Biermasz 等 ^[38] , 2005	50 μg i.v. 3 h	18	Nadir GH<5 mU/L	GH<5 mU/L IGF-1 正常	PPV 73%, NPV 57%	推荐
Gilbert 等 ^[39] , 2005	50 μg s.c. 6 h	33	Nadir GH<5 mU/L	GH<5 mU/L	灵敏度 80%, 特异度 83%	推荐
Bandgar 等 ^[45] , 2010	50 μg s.c. 6 h	10	Nadir GH<1 μg/L	Nadir GH<1 μg/L IGF-1 正常	PPV 100%, NPV 83%	推荐
Wang 等 ^[44] , 2016	100 μg s.c. 6 h	67	GH 降低 86.63%; GH 降低 90.51%	GH<2.5 μg/L 或降低 75%; 肿瘤缩小	灵敏度 93.8%; 特异度 85.7%; 灵敏度 84.8%; 特异度 87.5%	推荐
Colao 等 ^[37] , 1996	100 μg s.c. 6 h	68	mGH 降低 50%	GH<5 μg/L	PPV 43%, NPV 78%	不推荐
de Herder 等 ^[41] , 2005	50 μg s.c. 8 h	24	mGH 降低 50%; mGH 降低 75%; Nadir GH<1.1 μg/L; Nadir GH<2 μg/L;	IGF-1 正常	PPV 58%, NPV 100%; PPV 73%, NPV 77%; PPV 65%, NPV 69%; PPV 82%, NPV 46%	不推荐
Pokrajac 等 ^[42] , 2006	50/100 μg s.c. 9 h	42	Nadir GH<5 mU/L; GH 降低 75%	GH<5 mU/L IGF-1 正常	PPV 82%, NPV 50%; PPV 72%, NPV 40%	不推荐
Carlsen 等 ^[43] , 2011	50 μg s.c. 4 h	31	GH 降低 50%	GH<2 mU/L IGF-1 正常	可预测 GH 降低, 无法预测肿瘤缩小	不推荐

s.c.: 皮下注射(subcutaneous injection); i.v.: 静脉注射(intravenous injection); PPV: 阳性预测值(positive predictive value); NPV: 阴性预测值(negative predictive value)。

关于术前药物治疗

目前的指南不推荐对所有肢端肥大症患者进行术前药物治疗。对不适合接受手术的患者,如全身情况较差、有严重肢端肥大症全身表现如心功能不全、重度鼻咽部软组织肿胀、睡眠呼吸暂停综合征、严重高血压和未控制的糖尿病不适合手术的患者,优先推荐 SRL 治疗,在一般情况改善后可择期手术治疗^[46]。针对预期手术无法切除的大腺瘤且无肿瘤压迫症状的患者,可以考虑优先使用药物治疗。药物治疗可以不同程度缩小肿瘤的体积,可能提高术后的生化缓解率^[47],尤其是侵袭性肿瘤患者,对预后改善效果。也有文献报道术前的 SRL 仅可短期内提高术后生化缓解率,术后长期的生化缓解率无明显差异^[48]。

关于联合用药

在第一代 SRL 单药治疗最大剂量/最大耐受剂量后仍未达到生化控制者,除去再次手术及放射治疗,可以根据患者的肿瘤残留情况、糖耐量异常情况、生化指标、临床表现可酌情换用第二代 SRL、派格索曼等,或者联合药物治疗。联合使用作用机制不同的药物可以提高患者的生化缓解率^[49-50]。较为常见的方案是 SRL 治疗的基础上增加 DA 联合^[51-52]以及与 GHRa(PEG)联合治疗^[53-54],联合治疗可以在原有基础上进一步降低激素水平,提升缓解率。也有部分文献报道了 DA+PEG 联合治疗的方案^[55-56],可以进一步降低基线的 IGF-1 水平。女性、体重、基线 IGF-1 水平、PRL 水平与联合治疗效果相关。

[参考文献]

- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 20.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(9): 552-561.
- 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.
- Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(9): 515-525.
- Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas[J]. JAMA, 2023, 329(16):1386-1398.
- Geer EB. Medical therapy for refractory pituitary adenomas[J]. Pituitary, 2023, 26(3): 303-306.
- Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36411.
- Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 1825-1833.
- 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.
- Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1699-1708.
- Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice[J]. Front Neuroendocrinol, 2013, 34(3): 228-252.
- 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.
- Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1327-1335.
- Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly[J]. Pituitary. 2017, 20(1): 121-128.
- Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(12): 1930-1933.
- Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, et al. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly[J]. Endocr Rev, 2002, 23(5): 623-646.
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist[J]. Lancet, 2001, 358(9295): 1754-1759.
- Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY [J]. Endocr Pract, 2015, 21(3):264-274.
- Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly[J]. Pituitary, 2017, 20(1): 129-135.
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4): 525-538.
- 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.
- [22] Burman P, Trouillas J, Losa M, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187(4): 593-605.
- [23] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): G1-G24.
- [24] 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.
- [25] Majd N, Waguespack SG, Janku F, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with pituitary carcinoma: report of four cases from a phase II study[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001532.
- [26] Ilie MD, Villa C, Cuny T, et al. Real-life efficacy and predictors of response to immunotherapy in pituitary tumors: a cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187(5): 685-696.
- [27] Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-ssr2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): E66-E71.
- [28] Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(1): 38-43.
- [29] Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2): 241-250.
- [30] Chiloiro S, Giampietro A, Mirra F, et al. Pegvisomant and pasireotide LAR as second line therapy in acromegaly: clinical effectiveness and predictors of response[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(2): 217-229.
- [31] Muhammad A, Coopmans EC, Gatto F, et al. Pasireotide responsiveness in acromegaly is mainly driven by somatostatin receptor subtype 2 expression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(3): 915-924.
- [32] Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly[J]. Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3088-3096.
- [33] Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(6): 375-389.
- [34] Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7): 2746-2750.
- [35] Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV, et al. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(2): 217-223.
- [36] Quabbe HJ, Plöckinger U. Dose-response study and long term effect of the somatostatin analog octreotide in patients with therapy-resistant acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 68(5): 873-881.
- [37] Colao A, Ferone D, Lastoria S, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(6): 2356-2362.
- [38] Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, et al. Intravenous octreotide test predicts the long term outcome of treatment with octreotide-long-acting repeatable in active acromegaly[J]. Growth Horm IGF Res, 2005, 15(3): 200-206.
- [39] Gilbert JA, Miell JP, Chambers SM, et al. The nadir growth hormone after an octreotide test dose predicts the long-term efficacy of somatostatin analogue therapy in acromegaly[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(6): 742-747.
- [40] Karavitaki N, Botusan I, Radian S, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(3): 282-288.
- [41] de Herder WW, Taal HR, Uitterlinden P, et al. Limited predictive value of an acute test with subcutaneous octreotide for long-term IGF-I normalization with Sandostatin LAR in acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(1): 67-71.
- [42] Pokrajac A, Claridge AG, Shakoor SK, et al. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154(2): 267-274.
- [43] Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, et al. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, *de novo* patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(6): 736-743.
- [44] Wang M, Shen M, He W, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly[J]. Endocr J, 2016, 63(9): 819-834.

- [45] Bandgar TR, Sarathi V, Shivane V, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting response to long-term somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly[J]. J Postgrad Med, 2010, 56(1): 7-11.
- [46] Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and treatment of acromegaly[J]. Mayo Clin Proc, 2022, 97(2): 333-346.
- [47] Nunes VS, Correa JM, Puga ME, et al. Preoperative somatostatin analogues *versus* direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system[J]. Pituitary, 2015, 18(4): 500-508.
- [48] Papaioannou C, Druce M. Preoperative medical treatments and surgical approaches for acromegaly[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 98(1): 14-31.
- [49] Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice [J]. Endocrinol Nutr, 2016, 63(8): 397-408.
- [50] Lim DS, Fleseriu M. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly[J]. Pituitary, 2017, 20(1): 136-148.
- [51] Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR [J]. Pituitary, 2011, 14(2): 148-156.
- [52] Suda K, Inoshita N, Iguchi G, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature[J]. Endocr J, 2013, 60(4): 507-515.
- [53] Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly[J]. Lancet, 2005, 365(9471): 1644-1646.
- [54] Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, et al. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(4): 321-329.
- [55] Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1187-1193.
- [56] Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly[J]. Pituitary, 2013, 16(1): 101-108.

(收稿日期:2023-05-31)

(本文编辑:王朝晖)

· 简讯 ·

《内科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映,一些网站冒用本刊名义,打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传,且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱,因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明,本刊严格按照国家

有关规定,实行三审制,无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道,无编辑部官网。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱:physirj@163.com;如有疑问,请致电联系(021-64370045-611532)。

(《内科理论与实践》编辑部)