

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.017

生长抑素类似物联合培维索孟对肢端肥大症患者 治疗效果及安全性的 Meta 分析

张丽,刘翔,刘萍[△]

宁夏医科大学总医院内分泌科,宁夏银川 750004

摘要:目的 系统评价生长抑素类似物(SSA)联合培维索孟(PEG)在肢端肥大症患者中的治疗效果及安全性。方法 在 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、CBM、维普、万方数据库中全面搜索相关文献,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 项研究,包括 377 例联合治疗组(SSA+PEG 治疗)和 176 例单药治疗组(SSA 治疗)肢端肥大症患者。Meta 分析结果显示,联合治疗组胰岛素样生长因子-1(IGF-1)正常率更高,但与单药治疗组比较,差异无统计学意义($OR=1.15, 95\%CI:0.61\sim 2.19, P=0.66$)。单药治疗组转氨酶升高比例更小,安全性更好,但与联合治疗组比较,差异无统计学意义($OR=0.63, 95\%CI:0.35\sim 1.16, P=0.14$)。结论 对于大剂量 SSA 治疗无效的肢端肥大症患者,联合使用 PEG 可作为备选治疗方案,可能提高 IGF-1 正常率,安全性良好。

关键词:肢端肥大症; 生长抑素类似物; 培维索孟; Meta 分析

中图分类号:R739.41

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-3020-05

Meta analysis of efficacy and safety of somatostatin analogues combined with Pevisomone in patients with acromegaly

ZHANG Li, LIU Xiang, LIU Ping[△]*Department of Endocrinology, General Hospital of Ningxia Medical University,
Yinchuan, Ningxia 750004, China*

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of somatostatin analogue (SSA) combined with pevisomine (PEG) in the treatment of acromegaly. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang databases were searched for relevant articles. Rev Man 5.3 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 11 studies were included, including 377 patients with acromegaly in combination treatment group (SSA+PEG treatment) and 176 patients in monotherapy group (SSA treatment). The results of Meta analysis showed that the normal rate of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in combination treatment group was higher than that in monotherapy group, but the difference was not statistically significant ($OR=1.15, 95\%CI:0.61-2.19, P=0.66$). Compared with combination therapy group, monotherapy group had a lower proportion of elevated transaminase and a better safety profile, but the difference was not statistically significant ($OR=0.63, 95\%CI:0.35-1.16, P=0.14$). **Conclusion** For acromegaly patients who failed to respond to high-dose SSA treatment, the combination of PEG and SSA can be used as an alternative therapy, which may improve the normal rate of IGF-1 and has good safety.

Key words: acromegaly; somatostatin analogues; pevisomine; Meta-analysis

肢端肥大症是以生长激素(GH)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)分泌异常增多为特征的内分泌疾病,常由垂体腺瘤引起^[1]。过度分泌的 GH 和 IGF-1 可对全身多个器官和系统产生广泛影响,导致全身软组织、骨和软骨过度增生,引起面容改变、手足变大、皮肤改变、内脏长大和骨关节病变等一系列表现,同时可能引起呼吸阻塞、高血压、头痛、视野缺损、代谢紊乱,部分患者还可出现胰岛素抵抗、糖耐量受损,甚至发展为糖尿病。肢端肥大症患者患病率为 40/100 万至 125/100 万,年发病率为 3/100 万至 4/100 万,好发年

龄为 40~60 岁,发病在性别方面无明显差异^[2]。肢端肥大症可影响机体多部位的组织器官,所致并发症较多,可能导致心血管疾病、呼吸系统疾病和肿瘤发生,总体死亡风险约为普通人群的 2 倍,未得到控制的患者约有一半在 50 岁前死亡,患者平均寿命约减少 10 年^[3]。肢端肥大症的治疗包括手术及药物治疗,手术治疗作为首选治疗方式,切除垂体微腺瘤后缓解率高达 85%^[4],然而并非所有患者均适合手术,对于部分不能行手术切除、术后残留或复发的患者,药物治疗显得尤为重要。目前,治疗肢端肥大症的药

物主要包括生长抑素类似物(SSA),如奥曲肽、兰瑞肽和帕瑞肽,以及多巴胺受体激动剂(如溴隐亭、卡麦角林)和 GH 拮抗剂,如培维索孟(PEG)等。SSA 是肢端肥大症患者药物治疗的一线用药,通过与生长抑素受体结合抑制 GH 分泌,可缩小肿瘤体积、控制血清 GH 和 IGF-1 水平、明显改善临床症状(头痛、疲劳、多汗、关节痛、感觉异常等)、控制并发症(心血管获益、改善呼吸功能障碍)^[5]。据文献报道,在单独使用 SSA 的患者中,IGF-1 正常率为 17%~69%^[6-7],部分患者在治疗过程中出现 SSA 抵抗或治疗效果不理想, GH 及 IGF-1 无明显下降的患者,进一步采用 PEG 单药治疗或与 SSA 联合治疗通常作为备选方案。本研究旨在评价 SSA 联合 PEG 对肢端肥大症患者的治疗效果及安全性,希望能对临床工作提供一定帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

中文检索题名或关键词为肢端肥大症、生长抑素类似物、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽、培维索孟、联合治疗。英文检索关键词为 acromagely、Somatostatin analogue、Octreotide、Pasireotide、lanreotide、pegvisomant、combination therapy。检索策略:(Acromagely) OR (Somatotropin Hypersecretion Syndrome) AND (Octreotide) OR (Pasireotide) OR (lanreotide) OR (Somatostatin analogue) OR (SSA) AND (Pegvisomant) AND (combination therapy) OR (combination treatment)。以上述题名或关键词全面检索 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、CBM、维普、万方数据库中相关文献并辅以手工检索。不设置检索时间限制,末次检索时间为 2022 年 10 月 8 日。纳入标准:(1)确诊为肢端肥大症;(2)同时使用 SSA 及 PEG 治疗;(3)研究观察时间至少 3 个月;(4)研究有效性指标包括联合治疗后 IGF-1 正常率、安全性结局(治疗后转氨酶升高的患者数量或百分比)。排除标准:(1)文章为综述、动物研究、个案报道;(2)实验设计不严谨或没有设立对照的研究;(3)信息不全、数据不完整的研究;(4)文章书写语言为中、英文以外的研究。

1.2 资料提取和质量评价

1.2.1 建立表格并提取纳入研究的资料

对检索到的文献严格按照纳入和排除标准进行筛选,剔除不符

合纳入标准的研究,对可能纳入的研究阅读全文。对以下数据进行提取:(1)研究设计;(2)基线特征:患者数量、年龄、性别、以前的治疗、研究观察时间、SSA 和 PEG 中位数剂量;(3)按年龄和性别校正后的标准化 IGF-1 水平的患者数量或百分比;(4)转氨酶升高的患者数量或百分比。

1.2.2 质量评价

对照试验采用 Cochrane 风险偏倚运算法则,非对照研究采用修改方法指数进行评价。文献质量根据 NOS 标准,针对非随机对照研究制订的 8 个条目,其中研究对象选择 4 个条目,4 分;组间可比性 1 个条目,2 分;结果测量 3 个条目,3 分;共计 9 分。评价纳入文献的质量。

1.3 统计学处理

采用 Rev Man 5.3 软件,以 χ^2 检验进行异质性分析,并采用 I^2 定量分析异质性大小,其检验水平设定为 50%,根据有无异质性选用随机效应模型或固定效应模型,采用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50%$,则采用随机效应模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征

共检索到文献 163 篇,均为英文文献。严格按照纳入和排除标准,最终纳入 11 项研究[联合治疗组(SSA+PEG 治疗)377 例和单药治疗组(SSA 治疗)176 例],11 项研究均为英文文献,包括 7 篇前瞻性研究和 4 篇回顾性研究。纳入研究的文献详细特征见表 1。所有研究中患者均使用大剂量 SSA 治疗,联合治疗组联合 PEG 治疗,单药治疗组仅使用 SSA 治疗,患者年龄 24~81 岁,部分患者采用手术治疗,部分患者初始治疗采用放疗或其他药物治疗(如卡麦角林)。研究周期 24 周至 5 年。

2.2 肢端肥大症患者使用 SSA 联合 PEG 治疗后 IGF-1 正常率的 Meta 分析

联合治疗组 IGF-1 正常率更高,但与单药治疗组比较,差异无统计学意义($OR = 1.15, 95\% CI: 0.61 \sim 2.19, P = 0.66$)。见表 2。

2.3 肢端肥大症患者使用 SSA 联合 PEG 治疗后安全性的 Meta 分析

单药治疗组转氨酶升高比例更小,安全性更好,但与联合治疗组比较,差异无统计学意义($OR = 0.63, 95\% CI: 0.35 \sim 1.16, P = 0.14$)。见表 3。

表 1 纳入 11 项研究的详细特征

文献	年份	研究设计	患者数量 (男/女, n/n)	患者年龄[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	基线 IGF-1[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]
TRAINER 等 ^[8]	2009 年	非盲、多中心、前瞻性研究	26(17/9)	40.0(24.0~65.0)	(629±239)ng/mL
FEENSTRA 等 ^[9]	2005 年	非盲、单中心、前瞻性研究	26(15/11)	51.0(31.0~79.0)	(67.7±29.9)nmol/L
MADSEN 等 ^[10]	2011 年	非盲、随机、前瞻性研究	12(6/6)	55.2±2.2	(221.0±16.6) μ g/L

续表 1 纳入 11 项研究的详细特征

文献	年份	研究设计	患者数量 (男/女, n/n)	患者年龄[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	基线 IGF-1[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$,]
AURIEMMA 等 ^[11]	2017 年	非盲、单中心、前瞻性研究	36(14/22)	52.3±10.2	(827.6±309.4) $\mu\text{g/L}$
URBANI 等 ^[12]	2013 年	非盲、单中心、前瞻性研究	50(23/27)	47.8±1.8	未提及
COLAO 等 ^[13]	2019 年	非盲、多中心、前瞻性研究	31(14/17)	44.6±10.5	[643(323, 1 069)] ng/mL
DE MARINIS 等 ^[14]	2007 年	非盲、单中心、回顾性研究	10(5/5)	45.8±8.1	[1 233(713, 1 943)] ng/mL
BIANCHI 等 ^[15]	2013 年	非盲、单中心、回顾性研究	27(10/17)	31.0(18.0~70.0)	(906±254) $\mu\text{g/L}$ / [899(425, 1 587)] $\mu\text{g/L}$
NEGGERS 等 ^[16]	2007 年	非盲、单中心、前瞻性研究	32(19/13)	53.0(30.0~81.0)	(65.0±28.9) nmol/L / [60.0(32.0, 122.0)] nmol/L
NEGGERS 等 ^[17]	2014 年	非盲、单中心、回顾性研究	112(65/47)	48.2(39.0~59.1)	[66.5(46.4, 87.9)] nmol/L
MUHAMMAD 等 ^[18]	2016 年	非盲、单中心、回顾性研究	15(8/7)	58.0(35.0~80.0)	[15.7(9.3, 33.4)] nmol/L

文献	年份	基线 GH [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]	SSA 及 PEG 平均剂量	安全性 (转氨酶 升高, n)	研究 周期	研究结局 [IGF-1 正常率(%)]
TRAINER 等 ^[8]	2009 年	未提及	奥曲肽 30 mg、PEG15 mg	4	40 周	73.0
FEENSTRA 等 ^[9]	2005 年	(10.50±15.30) $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg、PEG50 mg	10	42 周	81.0
MADSEN 等 ^[10]	2011 年	[0.72(0.16, 2.61)] $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg、PEG 52.5 mg	未提及	24 周	未提及
AURIEMMA 等 ^[11]	2017 年	未提及	奥曲肽 30 mg/兰瑞肽 120 mg、 PEG105 mg	未提及	60 个月	83.3
URBANI 等 ^[12]	2013 年	(12.16±2.13) $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg/兰瑞肽 120 mg、 PEG20 mg	未提及	12 个月	未提及
COLAO 等 ^[13]	2019 年	[4.80(3.00, 7.70)] $\mu\text{g/L}$	兰瑞肽 40 mg、PEG70 mg	未提及	7 个月	63.0
DE MARINIS 等 ^[14]	2007 年	[8.90(2.70, 109.00)] ng/mL	兰瑞肽 60 mg、PEG80 mg	未提及	12 个月	未提及
BIANCHI 等 ^[15]	2013 年	(29.00±27.60) $\mu\text{g/L}$ /[17.10(3.30, 100.00)] $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg/兰瑞肽 120 mg、 PEG20 mg	3	30 个月	66.7
NEGGERS 等 ^[16]	2007 年	(10.1±14.2) $\mu\text{g/L}$ /[5.20(0.40, 69.80)] $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg/兰瑞肽 120 mg、 PEG60 mg	11	6 个月	75.0
NEGGERS 等 ^[17]	2014 年	未提及	奥曲肽 30mg/兰瑞肽 120 mg、 PEG80 mg	19	4.9 年	97.3
MUHAMMAD 等 ^[18]	2016 年	3.03(0.19, 15.95) $\mu\text{g/L}$	奥曲肽 30 mg/兰瑞肽 120 mg、PEG 60 mg	未提及	12 个月	83.0

表 2 肢端肥大症患者使用 SSA 联合 PEG 治疗后 IGF-1 正常率

文献	年份	联合治疗组		单药治疗组		权重 (%)	OR(95%CI)
		总人数(n)	IGF-1 正常[n(%)]	总人数(n)	IGF-1 正常[n(%)]		
TRAINER 等 ^[8]	2009 年	26	19(73.08)	25	15(60.00)	42.80	0.43(0.17~1.80)
FEENSTRA 等 ^[9]	2005 年	26	21(80.77)	19	18(94.74)	5.40	4.29(0.46~40.15)
COLAO 等 ^[13]	2019 年	31	7(22.58)	16	5(31.25)	18.80	1.56(0.40~6.02)
BIANCHI 等 ^[15]	2013 年	27	4(14.81)	25	5(20.00)	17.70	1.44(0.34~6.10)
MUHAMMAD 等 ^[18]	2016 年	12	9(75.00)	15	11(73.33)	15.30	0.92(0.16~5.21)

注: $\text{Chi}^2 = 3.16, \text{df} = 4 (P = 0.53), P = 0\%; Z = 0.44 (P = 0.66)$ 。

2.4 发表偏倚及敏感性分析 采用漏斗图法评估发表偏倚, 见图 1, 各项研究分布较分散, 提示所纳入研

究存在发表偏倚。将效应模型更改进行敏感性分析，所有合并指标的结果与前均一致，说明结果可靠性较好。

表 3 肢端肥大症患者使用 SSA 联合 PEG 治疗的安全性

文献	年份	联合治疗组		单药治疗组		权重 (%)	OR(95%CI)
		总人数(n)	转氨酶升高 [n(%)]	总人数(n)	转氨酶升高 [n(%)]		
TRAINER 等 ^[8]	2009 年	26	4(15.38)	25	2(8.0)	13.10	0.48(0.08~2.88)
FEENSTRA 等 ^[9]	2005 年	26	10(38.46)	19	6(31.58)	21.00	0.74(0.21~2.57)
AURIEMMA 等 ^[11]	2017 年	32	11(34.38)	27	5(18.52)	29.80	0.43(0.13~1.46)
BIANCHI 等 ^[15]	2013 年	27	3(11.11)	35	5(14.29)	10.60	1.33(0.29~6.15)
NEGGERS 等 ^[17]	2014 年	112	19(16.96)	29	3(10.34)	25.50	0.56(0.16~2.06)

注: $\chi^2=1.47, df=4(P=0.83), P=0\%$; $Z=1.49, P=0.14$ 。

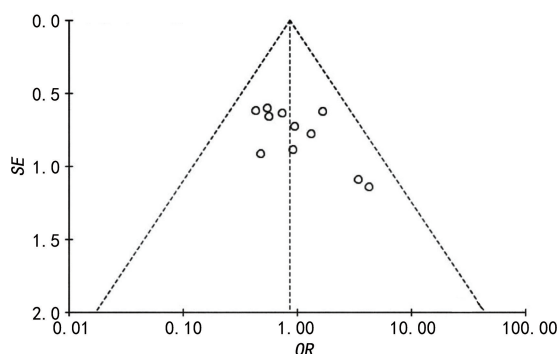


图 1 漏斗图

3 讨论

目前对于肢端肥大症患者，手术、药物或放疗的目的主要包括以下几点：(1)生化控制，即 GH、IGF-1 降至正常水平；(2)改善症状和体征；(3)逆转并发症和死亡风险；(4)控制局部肿瘤效应。部分肢端肥大症患者长期使用 SSA 治疗后，GH 及 IGF-1 水平无明显下降，患者症状和体征无明显改善，持续高 GH、IGF-1 水平，增加心血管系统疾病、呼吸系统疾病和肿瘤发生的风险。此类难治性肢端肥大症患者的治疗具有挑战性，需结合患者 IGF-1 和 GH 水平、肿瘤大小和侵袭性、症状、患者偏好和治疗的成本效益比等因素综合考虑^[19]。

PEG 是 GH 拮抗剂，能够竞争性地阻断 GH 受体，从而阻止与内源性 GH 结合，降低 IGF-1 水平。与 SSA 和多巴胺激动剂比较，PEG 并不会减少垂体肿瘤分泌的 GH，而是在组织水平上有效阻断 GH。有研究表明，PEG 单药治疗可使约 70% 的肢端肥大症患者 IGF-1 水平恢复正常^[20]，但由于 PEG 价格昂贵，且治疗过程中剂量需要逐渐调整，同时存在转氨酶升高的风险，故 PEG 单药治疗方案并未广泛使用。YAMAGUCHI 等^[21]在使用 PEG 治疗的有效性及其安全性研究中指出，35.6% 的患者在治疗过程中出现药物相关不良反应，包括肝功能损害(13.6%)、疾病进展(2.8%)、头痛(2.4%)、体质量增加(2.0%)及肥胖

(2.8%)等。近几年，有关 PEG 单药或联合 SSA 治疗肢端肥大症的研究逐渐增多，BONERT 等^[22]研究表明，在 SSA 治疗的基础上联合 PEG 治疗，IGF-1 正常率可高达 95.0%，可使 20% 的患者肿瘤体积缩小，糖代谢异常亦有所改善，药物安全性总体良好。但不同研究之间相关数据存在差异，不同剂量 PEG 所产生的治疗效果及肝功能损害程度不一致，对糖化血红蛋白、胰岛 β 细胞功能指数、胰岛素抵抗指数等糖代谢指标的影响亦存在差别。

本研究通过对 SSA 联合 PEG 治疗肢端肥大症的相关文献进行全面检索，对治疗的有效性及安全性进行 Meta 分析，结果显示，联合治疗组 IGF-1 正常率更高，但与单药治疗组比较，差异无统计学意义 ($OR=1.15, 95\%CI: 0.61\sim 2.19, P=0.66$)；单药治疗组转氨酶升高比例更小，安全性更好，但与联合治疗组比较，差异无统计学意义 ($OR=0.63, 95\%CI: 0.35\sim 1.16, P=0.14$)。由此表明，SSA 联合 PEG 治疗可作为 SSA 治疗效果不佳的备选方案，使用 PEG 治疗后会出现转氨酶短暂、一过性升高，但不影响总体治疗的安全性。IGF-1 正常率及安全性 Meta 分析结果差异无统计学意义可能与纳入研究样本量较小、随机对照研究少、文献存在发表偏倚等因素有关。

综上所述，对于难治性肢端肥大症，SSA 联合 PEG 治疗可作为备选方案之一，能够有效降低 IGF-1 水平，总体安全性良好，可能为该病的治疗提供新方法。但由于纳入高质量研究有限，部分研究样本量小，存在发表偏倚，导致证据强度不足，联合治疗的有效性及其安全性相关结论还需要大样本、多中心随机对照试验予以证实。

参考文献

[1] MELMED S, BRONSTEIN M D, CHANSON P, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(9): 552-561.
 [2] 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.
- [3] 谭惠文, 覃萌, 余叶蓉, 等. 肢端肥大症诊断和药物治疗进展: 2021 年《垂体协会肢端肥大症诊治指南更新》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(27): 3397-3403.
- [4] STARKE R M, RAPER D M, PAYNE S C, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3190-3198.
- [5] BAVBEK N C, TUNCER B B, TUNCER C, et al. Cephalometric assessment of soft tissue morphology of patients with acromegaly[J]. *Aust Orthod J*, 2016, 32(1): 48-54.
- [6] CARMICHAEL J D, BONERT V S, 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): 1823-1833.
- [7] GADELHA M R, BRONSTEIN M D, 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.
- [8] TRAINER P J, EZZAT S, D'SOUZA G A, et al. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly [J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 71(4): 549-557.
- [9] FEENSTRA J, DE HERDER W W, TEN HAVE S M, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly [J]. *Lancet*, 2005, 365(9471): 1644-1646.
- [10] MADSEN M, POULSEN P, ORSKOV H, et al. Cotreatment with pegvisomant and a somatostatin analog (SA) in SA-responsive acromegalic patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8): 2405-2413.
- [11] AURIEMMA R S, GRASSO L F, GALDIERO M, et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 872-884.
- [12] URBANI C, SARDELLA C, CALEVRO A, et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(1): 99-108.
- [13] COLAO A, ZGLICZYNSKI W, KOMOROWSKI J, et al. Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study [J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(4): 305-312.
- [14] DE MARINIS L, BIANCHI A, FUSCO A, et al. Long-term effects of the combination of pegvisomant with somatostatin analogs (SSA) on glucose homeostasis in non-diabetic patients with active acromegaly partially resistant to SSA[J]. *Pituitary*, 2007, 10(3): 227-232.
- [15] BIANCHI A, VALENTINI F, IUORIO R, et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1): 40.
- [16] NEGGERS S J, VAN AKEN M O, JANSSEN J A, et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4598-4601.
- [17] NEGGERS S J, FRANCK S E, DE ROOIJ F W, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): 3644-3652.
- [18] MUHAMMAD A, VAN DER LELY A J, O'CONNOR R D, et al. What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(5): 663-667.
- [19] COOPMANSE C, VAN DER LELY A, NEGGERS S J. Approach to the patient with treatment resistant acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(6): 1759-1766.
- [20] LEONART L P, TONON F S, FERREIRA V L, et al. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies[J]. *Endocrine*, 2019, 63(1): 18-26.
- [21] YAMAGUCHI H, SHIMAYSU A, OKAYAMA A, et al. Long-term safety and treatment outcomes of pegvisomant in Japanese patients with acromegaly: results from the post-marketing surveillance [J]. *Endocr J*, 2020, 67(2): 201-210.
- [22] BONERT V, MIROCHA J, CARMICHAEL J, et al. Cost-effectiveness and efficacy of a novel combination regimen in acromegaly: a prospective, randomized trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): dgaa444.