

重视肢端肥大症的并发症筛查与管理

沈如飞, 郑宏庭*

陆军军医大学第二附属医院内分泌科, 重庆 400037

[专家简介]

郑宏庭, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)内分泌科主任, 全军临床重点专科主任, 国家代谢疾病临床医学研究中心省级分中心主任。中华医学会内分泌学分会全国委员, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会全国委员, 重庆市医学会内分泌学分会主任委员。主持国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目等重大课题20余项。重庆市高校创新群体负责人, 重庆英才·创新领军人才, 重庆市学术技术带头人, 军队高层次科技创新人才, 获军队院校育才银奖, 军队优秀专业技术人员一类岗位津贴获得者。

沈如飞, 医学博士, 副主任医师, 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)内分泌科技术骨干。重庆市医学会内科学分会青年委员, 重庆市医学会神经外科学分会垂体瘤学组委员, 重庆市医师协会内分泌代谢科医师分会委员。主持和参与国家、省部级和校级课题5项, 曾获得重庆市科技进步一等奖。

[中图分类号] R58 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0214.2024.0918

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 沈如飞, 郑宏庭. 重视肢端肥大症的并发症筛查与管理[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(11): 1266-1271.

[收稿日期] 2024-02-22 [录用日期] 2024-05-20 [上线日期] 2024-09-18

[摘要] 肢端肥大症可引起心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统等多个系统的慢性并发症, 增加患者的死亡风险, 明显缩短患者的预期寿命, 而及时筛查、早期诊治可显著改善患者的预后, 还能间接反映医院或团队的诊疗水平。临床交流和调研发现, 在临床实践过程中, 医师常因受到时间、经济、患者依从性等多种因素的影响而未能对肢端肥大症的并发症做到全面筛查。本文借鉴国内外多部专家共识和指南, 并结合国内实际情况, 从肢端肥大症并发症的发生情况、筛查时机、治疗方式、长期监测和严格管理等方面, 归纳总结肢端肥大症并发症的筛查与管理要点, 强调临床诊治工作的规范化、精准化和个性化, 以期全面提高我国肢端肥大症的诊治水平, 提高患者的生存率并改善其生活质量。

[关键词] 肢端肥大症; 并发症; 筛查; 管理Emphasizing the screening and management of complications in acromegaly[®]

Shen Ru-Fei, Zheng Hong-Ting

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

*Corresponding author, E-mail: fnf7703@hotmail.com

[Abstract] Acromegaly can cause chronic complications in multiple systems such as the cardiovascular, respiratory, digestive, and endocrine systems, increasing the risk of death and significantly shortening the patient's life expectancy. Timely screening and early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis of patients and indirectly reflect the level of diagnosis and treatment of hospitals or teams. Clinical communication and research have revealed that physicians, in the course of clinical practice, are frequently constrained by factors such as time, economic considerations, and patient compliance, which hinder their ability to perform comprehensive screening for acromegaly-related complications. This review draws on expert consensus and guidelines from both domestic and international sources, integrating them with the specific realities of China, to provide a comprehensive summary of the key aspects of screening and management for acromegaly-related complications. These aspects include the incidence of complications, optimal timing for screening, treatment approaches, long-term monitoring, and strict management protocols. It emphasizes standardization, precision, and personalization in clinical diagnosis and treatment work, aiming to comprehensively improve the diagnosis and treatment level of acromegaly in China, enhance the survival rate of patients, and improve their quality of life.

[Key words] acromegaly; complications; screening; management

[通信作者] 郑宏庭, E-mail: fnf7703@hotmail.com

肢端肥大症是一种慢性进展性内分泌代谢性疾病，起病隐匿，以血清中高水平的生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)为主要特征。长期过量分泌的GH和IGF-1可导致全身软组织、软骨和骨骼过度增生，使患者出现典型的肢端肥大症体征，同时还可引起多器官/系统并发症，严重影响患者的健康、生活质量及寿命^[1]，临床上需注意筛查高危患者，减少延迟诊断导致的严重并发症^[2]。肢端肥大症的常见并发症包括呼吸系统疾病(如睡眠呼吸暂停)、心血管系统疾病(如左心室肥厚、高血压)、消化系统疾病(如肠道息肉)和代谢系统疾病(如糖尿病、高血脂、甲状腺结节)。呼吸系统并发症可使麻醉诱导过程中插管困难的发生率提高到62.5%，从而增加手术麻醉风险^[3]，糖代谢紊乱和心血管系统疾病并发症可使死亡风险增加50%以上^[4]，而心脑血管事件是肢端肥大症死亡的主要原因。随着治疗方法的改进，肢端肥大症患者的生存率已明显提高，与一般人群无明显差异。然而，随着预期寿命的延长，慢性多系统损伤和恶性肿瘤相关并发症已成为肢端肥大症患者死亡的主要原因^[5-6]。因此，肢端肥大症多器官/系统并发症的规范性筛查与管理具有重要意义。

目前，国内外多部专家共识或指南均描述了肢端肥大症的并发症发生情况^[4-8]，但关于并发症筛查与管理的内容有限，缺乏具体的临床指导意见，未对临床实践产生足够的影响。鉴于肢端肥大症并发症对临床治疗策略的选择具有重要影响，本文从其发生情况、筛查时机、治疗方式、长期监测和严格管理等多个方面归纳总结肢端肥大症并发症的筛查与管理要点，以期各级医院的临床医师提供参考，全面提高我国肢端肥大症的诊治水平。

1 熟知并发症的种类、发生率及危害

肢端肥大症患者并发呼吸系统、心血管系统、消化系统和糖代谢等多器官/系统疾病非常常见，可显著降低患者生活质量，缩短寿命，增加临床诊治的难度和风险。同时，肢端肥大症的延迟诊断非常普遍，且其并发症发生率明显增高。各级临床内分泌科医师应熟知该病常见并发症的发生情况，在诊疗实践中进行全面评估。

1.1 并发症的种类与发生率 肢端肥大症的并发症涉及多器官/系统，包括心血管系统、内分泌系统、呼吸系统、消化系统和运动系统等。不同种类的并发症发生率均有报道^[5,9-27](表1)，其中常见的并发症包括高血压(10.0%~79.0%)^[9]、糖代谢异常(包括糖尿病8.3%~56.0%、糖耐量异常16.0%~46.0%、空腹血糖受损7.0%~22.0%)、睡眠呼吸暂停(20.0%~80.0%)^[10-13]、骨关节病(50.0%~70.0%)^[14]、结肠息肉(27.0%~55.0%)^[15]等。目前，肢端肥大症是否会增高癌症的发病率在不同临床研究中存在争议。部分研究表明，肢端肥大症患者的癌症发病率增高，尤其是甲状腺癌、结直肠癌和乳腺癌，而另一部分研究认为肢端肥大症患者的癌症发病率与一般人群相似甚至更低。近期的两篇荟萃分析均表明，肢端肥大症患者的总体癌症发病率稍高于一般人群，标化发病比分别为1.5[95%置信区间(confidence interval, CI) 1.2~1.8]^[16]、1.45(95%CI 1.20~1.75)^[6]，且甲状腺和中枢神经系统癌症的标化发病比最高，分别为6.96(95%CI 2.51~19.33)、6.14(95%CI 2.73~13.84)。因此提示肢端肥大症患者仍是肿瘤的好

表1 文献报道肢端肥大症不同并发症的发生率

Tab.1 The incidences of different complications of acromegaly reported in literatures

器官/系统	发生率(%)
心脑血管系统	
高血压	10.0~79.0 ^[9]
瓣膜疾病	22.0~86.0 ^[17-18]
心力衰竭	1.0~4.0 ^[16]
冠心病	1.6~8.0 ^[19]
心肌梗死	0.8~2.5 ^[16,20]
心律失常	7.0~40.0 ^[21]
心肌肥厚	10.8~78.9 ^[22]
脑卒中	1.5~3.1 ^[20]
颅内动脉瘤	4.2~18.4 ^[23-24]
代谢性疾病	
糖尿病	8.3~56.0 ^[10]
糖耐量异常	16.0~46.0 ^[10]
空腹血糖受损	7.0~22.0 ^[10]
高甘油三酯血症	33.2~42.2 ^[11-12]
低高密度脂蛋白胆固醇	39.1~48.9 ^[11-12]
呼吸系统	
睡眠呼吸暂停	20.0~80.0 ^[10,13]
呼吸功能不全	30.0~80.0 ^[25]
运动系统	
骨关节病	50.0~70.0 ^[14]
椎体骨折	60.0 ^[5]
肿瘤	
结肠息肉	27.0~55.0 ^[15]
甲状腺结节	43.2~75.6 ^[26]
结直肠癌	1.3~2.2 ^[27]
甲状腺恶性肿瘤	0.2~0.9 ^[27]
乳腺癌	1.2~1.7 ^[27]
肺癌	0.8~0.9 ^[27]
胃癌	0.4~0.8 ^[27]
前列腺癌	0.8~1.7 ^[27]
泌尿系肿瘤	0.7~0.9 ^[27]

发人群之一，应引起重视。

1.2 并发症的危害 鉴于肢端肥大症具有慢性、隐匿性、进展性的特点，其并发症可导致患者生活质量降低，预期寿命明显缩短(与一般人群相比，死亡风险增加30%)。尽管近年来随着治疗技术的提高，肢端肥大症患者的整体标准化死亡率(standardized mortality ratios, SMR)较过去有所降低(1.1~1.7 vs. 2.0~3.0)^[28-29]，但未达生化缓解者的SMR仍高于一般人群(SMR=1.9, 95%CI 1.5~2.4)^[29]。在未经治疗或未控制的患者中，心血管疾病可逐渐进展为收缩功能障碍和心力衰竭，最终发展为扩张性心肌病。随着患者预期寿命的延长，心血管疾病(35.7%~60.0%)^[29]、恶性肿瘤(11.0%~33.3%)^[29]、呼吸系统疾病(2.6%~18.2%)^[30-31]相关并发症已成为死亡的主要原因，其中肿瘤相关的标准化发病率见表2^[27,32]。此外，椎体骨折可增加后续临床骨折的发生风险，使患者病死率增高、生活质量降低。综上，虽然不同的临床研究结果存在差异，但各系统的并发症仍是危害肢端肥大症患者的重要因素。

表2 采用随机或固定模型计算的不同部位肿瘤标准化发病率(SIR)和95%置信区间(CI)^[27,32]

Tab.2 Standardized incidence rate (SIR) and 95% confidence interval (CI) of tumors at different sites calculated by random or fixed models^[27,32]

肿瘤部位	SIR(95%CI) ^[27]	SIR(95%CI) ^[32]	
		所有研究	多中心和人群研究
甲状腺	9.20(4.20~19.90)	6.96(2.51~19.33)	4.59(3.13~6.73)
中枢神经系统	-	6.14(2.73~13.84)	3.86(2.24~6.66)
结缔组织	-	3.15(1.18~8.36)	3.15(1.18~8.36)
胃	2.00(1.40~2.90)	3.09(1.47~6.50)	2.41(1.57~3.70)
泌尿道	1.50(1.00~2.30)	2.66(1.88~3.76)	2.51(1.85~3.42)
胰腺、小肠	-	2.59(1.58~4.24)	2.59(1.58~4.24)
结直肠、肛门	2.60(1.70~4.00)	1.95(1.32~2.87)	1.70(1.34~2.16)
血液系统	1.30(0.80~2.30)	1.89(1.17~3.06)	1.89(1.17~3.06)
肝胆管	-	1.48(0.83~2.64)	1.48(0.83~2.64)
呼吸系统	-	1.00(0.73~1.38)	1.00(0.73~1.38)
生殖系统	-	1.57(0.54~4.56)	0.99(0.51~1.91)
皮肤	-	1.12(0.35~3.58)	1.12(0.35~3.58)
乳腺	1.60(1.10~2.30)	1.13(0.87~1.48)	1.02(0.86~1.22)
前列腺	1.20(0.80~1.90)	1.05(0.80~1.38)	1.05(0.80~1.38)
肺	0.80(0.50~1.20)	-	-
合计	1.50(1.20~1.80)	1.45(1.20~1.75)	1.30(1.08~1.55)

“-”示无数据

2 及时有效地开展并发症筛查

考虑到肢端肥大症的并发症高发，且易延迟诊断，对所有患者在诊断时有效地进行并发症筛查非常有必要。对于不同系统/器官的并发症，选择合适的筛查手段有利于节约时间和医疗费用。(1)心脑血管系统：虽然可能会导致心肌病、瓣膜病的发生率稍高于实际情况^[33]，但仍建议采用超声心动图进行检查评估，而费时且昂贵的心脏核磁共振与有创检查冠脉血管造影等可作为二线选择；动态心电图和动态血压测定比单次心电图和单次血压测定更易发现阵发性心律失常和血压节律异常；鉴于本中心临床研究显示垂体腺瘤患者合并动脉瘤的发生率高于一般人群(8.3% vs. 2.4%)^[34]，建议完善头颈部CT血管造影以筛查是否合并脑血管疾病，该检查较颈部血管彩超和经颅多普勒检查的筛查范围广。(2)代谢异常：结合诊断流程，建议采用口服75g葡萄糖耐量试验评估是否合并糖代谢异常，检测空腹血脂(包括总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇)以筛查是否合并血脂异常。(3)呼吸系统：考虑到睡眠呼吸暂停的负面预后意义，建议常规采用多导睡眠图进行筛查，特别是对于老年男性、超重及合并糖尿病者。(4)运动系统：建议完善髌关节、膝关节X线片以筛查是否合并骨关节炎；完善胸腰椎X线片和骨转换标志物检测以筛查是否合并椎体骨折；采用双能X线吸收法测定骨密度以评估是否存在骨质疏松。(5)肿瘤：建议行结肠镜检查以鉴别结直肠腺瘤性

息肉与结直肠癌,应重点关注降结肠、乙状结肠和直肠^[35];完善甲状腺功能与相关抗体检测、甲状腺彩超以筛查甲状腺疾病,当结节具有恶性超声征象时应行超声引导下的细针穿刺活检,这对于早期诊断和排除甲状腺癌尤为重要。由于背痛症状非常常见,且椎体骨折具有自限性,因此建议通过胸腰椎X线片筛查相应的高危人群。上述筛查手段主要针对常见的并发症,临床上还应根据患者的相关症状进行有目的的筛查,尤其是不同部位肿瘤的筛查,以期早期诊治恶性肿瘤,提高患者的生活质量,延长生存期。

3 规范并发症的治疗与管理

值得庆幸的是,随着疾病管理方案的更新,近年来肢端肥大症的病死率逐步下降。与此同时,随着垂体瘤卓越中心理念的普及,越来越多的临床医师开始关注优化肢端肥大症并发症的管理策略,但肢端肥大症并发症的治疗和管理仍有待进一步提高。多学科专家联合针对并发症进行多模式、个性化综合治疗,可有效治疗并发症,进一步降低其发生率和死亡率,改善患者生活质量。基于此,2019年11月国际肢端肥大症共识小组就肢端肥大症的多学科综合管理达成共识并制定了多学科管理流程图^[4]。共识特别强调,肢端肥大症的治疗方案最好由垂体瘤卓越中心的多学科专家团队讨论决定,且垂体瘤卓越中心必须有足够量的垂体瘤患者人群和具有多年培训经验的外科医师,并拥有连续的多学科经验;多学科团队应包括经蝶垂体手术和垂体疾病内分泌管理方面的专家、神经放射科医师、神经病理学家、放射肿瘤学家和具有垂体医学专业知识的护士。

一方面,尽管部分并发症无法完全缓解,但控制GH和IGF-1水平仍可减轻并发症的严重程度。已有研究发现,GH和IGF-1水平降低后,高血压、心肌肥大、舒张或收缩功能障碍、内皮功能障碍得到明显缓解,同时甲状腺结节的体积缩小^[36-37]。另一方面,并发症治疗应兼顾并发症领域的标准治疗规范。针对椎体骨折,在补充标准剂量维生素D及抗骨质疏松药物治疗的同时,针对性腺功能减退者进行雌激素或雄激素替代治疗,对于GH缺乏者可考虑使用GH替代疗法^[38]。

除积极降低GH和IGF-1水平及规范治疗外,并发症的随访与管理也应规范化。同时,建议在不同随访时间段内重点关注不同并发症的筛查与诊治(表3)^[39]。研究发现,心血管疾病和肿瘤疾病在前10年中分别占44%和28%,但在后10年中分别占23%和35%^[39],提示临床医师在不同随访时间段内应重视心血管疾病和肿

表3 肢端肥大症不同并发症的随访内容及时间间隔

Tab.3 Follow-up contents and intervals for different acromegaly-related complications

疾病类型	随访问隔时间
心血管疾病	
血压	每6个月,更换降压药物时
心电图、心脏彩超、血管彩超	诊断时如有异常,每年复查
呼吸系统疾病	
Epworth量表或睡眠研究	诊断时或术前,每6个月
代谢性疾病	
空腹血糖、OGTT、血脂	每6个月(特别是未达生化控制者、生长抑素类似物治疗者)
HbA _{1c}	每6个月(糖尿病或糖尿病前期者)
内分泌系统疾病	
男性:总睾酮、SHBG、PRL	每年,怀疑干扰时测游离睾酮
女性:LH、FSH、E ₂ 、PRL	每年,绝经前存在月经紊乱时,备孕时
FT ₄	每年
皮质醇(8:00—9:00 am)	怀疑中枢性肾上腺皮质功能减退时,如降低需行ACTH兴奋试验
运动系统	
BMD	每2年,特别是骨量减少或骨质疏松或有危险因素者
胸腰椎X线片	每年,特别是有椎体骨折史、骨密度下降、驼背、椎体骨折症状、未治疗的性腺功能减退、生化未缓解者
肿瘤	每年筛查相关肿瘤症状,可行甲状腺彩超、乳腺彩超;每10年行结肠镜筛查,特殊情况时(如生化未缓解、有结肠癌家族史、结肠镜异常)可增加频率至每3~5年

OGTT.口服葡萄糖耐量试验;HbA_{1c}.糖化血红蛋白;SHBG.性激素结合球蛋白;PRL.泌乳素;LH.促黄体生成素;FSH.卵泡刺激素;E₂.雌二醇;FT₄.游离甲状腺素;ACTH.促肾上腺皮质激素;BMD.骨密度

瘤的筛查与诊治。一方面,临床上可通过采取更有效的治疗策略使GH/IGF-1水平正常化,改善危险因素(如戒烟、改变饮食与运动行为),以及积极治疗高血压、糖尿病、高脂血症和心力衰竭等方式,降低心脑血管事件的发生风险;另一方面,更精确、更科学的筛查手段有助于恶性肿瘤的早期诊断,尤其是持续高IGF-1水平的患者,应定期针对最常见的恶性肿瘤所在部位(如结直肠、甲状腺、乳腺)进行常规筛查及随访。因此,对不同肿瘤的筛查、密切监测及有效控制疾病活动度对于肿瘤的管理至关重要^[40]。

4 总结与展望

肢端肥大症并发症可影响患者的生活质量、生存率,且在生化控制人群中仍可能出现临床进展。临床上仍存在临床医师对肢端肥大症并发症筛查与管理重视不够或受到检查项目和时间、患者经济承受力等因素制约的情况,规范化开展并发症筛查和随访管理的诊治团队有限。因此,医师们应杜绝筛查意识淡薄、图省事而选择部分检查的情况,树立肢端肥大症治疗需要兼顾垂体生长激素细胞瘤和并发症治疗的意识。内分泌/神经外科医师应熟知肢端肥大症并发症的种类、发生率和危害,及时有效地开展筛查,并对合并并发症或高风险人群定期进行复查评估及采取防治措施,力求规范并发症的筛查、治疗与管理。

目前,肢端肥大症并发症发生率、死亡率的数据主要来源于国外多中心/全国性研究,而国内缺乏多中心和全国性数据。国内单中心研究主要集中在横断面研究,队列研究较少,可侧面反映临床医师重视诊断时的并发症筛查而忽视了长期随访管理。因此,未来的研究可依托于多中心合作网络,通过统一的筛查标准和随访流程,收集分析来自不同地区、不同人群的数据,更好地理解我国肢端肥大症并发症的疾病特点和治疗效果。多中心/全国性研究结果有助于提升我国在全球学术界的影响力,为全球的肢端肥大症研究贡献中国数据和见解。

【参考文献】

- [1] 沈如飞,田野,杨辉,等.血清IGF-1及生长激素检测水平对内分泌相关疾病的评估价值研究进展[J].解放军医学杂志,2022,47(11):1159-1167.
- [2] 焦凯.《肢端肥大症诊治中国专家共识(2020版)》系列解读之二:肢端肥大症早期筛查和诊断[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(5):423-424.
- [3] 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.
- [4] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(4): 667-678.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Slagboom TNA, van Bunderen CC, de Vries R, et al. Prevalence of clinical signs, symptoms and comorbidities at diagnosis of acromegaly: a systematic review in accordance with PRISMA guidelines[J]. Pituitary, 2023, 26(4): 319-332.
- [10] Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 20.[LinkOut]
- [11] Can M, Kocabaş M, Çordan İ, et al. Prevalence of comorbidities and associated factors in acromegaly patients in the Turkish population[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(3): 1146-1152.
- [12] Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): E51-E59.
- [13] Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) database[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(10): 505-518.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Hong SM, Kim KS, Han K, et al. Acromegaly and cardiovascular outcomes: a cohort study[J]. Eur Heart J, 2022, 43(15): 1491-1499.
- [17] Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 3196-3201.
- [18] Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 71-75.

- [19] Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, *et al.* Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4438-4446.
- [20] Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, *et al.* Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry [J]. *Pituitary*, 2017, 20(6): 635-642.
- [21] Parolin M, Dassi F, Vettor R, *et al.* Electrophysiological features in acromegaly: re-thinking the arrhythmic risk?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 209-221.
- [22] Yang H, Tan H, Huang H, *et al.* Advances in research on the cardiovascular complications of acromegaly[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 640999.
- [23] Pant B, Arita K, Kurisu K, *et al.* Incidence of intracranial aneurysm associated with pituitary adenoma[J]. *Neurosurg Rev*, 1997, 20(1): 13-17.
- [24] Manara R, Maffei P, Citton V, *et al.* Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1292-1300.
- [25] Powlson AS, Annamalai AK, Moir S, *et al.* High prevalence of severe sleep cycle disruption in *de novo* acromegaly and underdiagnosis by common clinical screening tools: a prospective, observational, cross-sectional study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2024, 100(3): 251-259.
- [26] Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly-- meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88787.
- [27] Xiao Z, Xiao P, Wang Y, *et al.* Risk of cancer in acromegaly patients: an updated meta-analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0285335.
- [28] Mestron A, Webb SM, Astorga R, *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA)[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(4): 439-446.
- [29] Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, *et al.* Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5): L5-L6.
- [30] Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 667-674.
- [31] Arita K, Kurisu K, Tominaga A, *et al.* Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly-- a 10-year follow-up survey[J]. *Endocr J*, 2003, 50(2): 163-172.
- [32] Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, *et al.* Cancer incidence in patients with acromegaly: a cohort study and meta-analysis of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6): 2182-2188.
- [33] Warszawski L, Kasuki L, Sá R, *et al.* Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment[J]. *Pituitary*, 2016, 19(6): 582-589.
- [34] Hu J, Lin Z, Zhang Y, *et al.* Prevalence of unruptured intracranial aneurysms coexisting with pituitary adenomas[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e526-e533.
- [35] Peng G, Li X, Zhou Y, *et al.* Clinical characteristics and associated factors of colonic polyps in acromegaly[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(11): 714-722.
- [36] Mo C, Zhong L. The effect of acromegaly on thyroid disease[J]. *Endocr J*, 2023, 70(11): 1051-1060.
- [37] 杨涵, 张明智, 魏嘉, 等. 肢端肥大症患者合并甲状腺结节的相关危险因素分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(3): 433-437.
- [38] Giustina A. Acromegaly and bone: an update[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38(6): 655-666.
- [39] Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, *et al.* Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(6): 469-480.
- [40] Vargas-Ortega G, Romero-Gameros CA, Rendón-Macias ME, *et al.* Risk factors associated with thyroid nodular disease in acromegalic patients: a case-cohort study in a tertiary center[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2021, 60/61: 101431.