# 肢端肥大症的历史

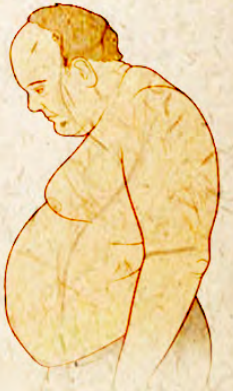
## —在神话与现实中寻踪觅迹(1)

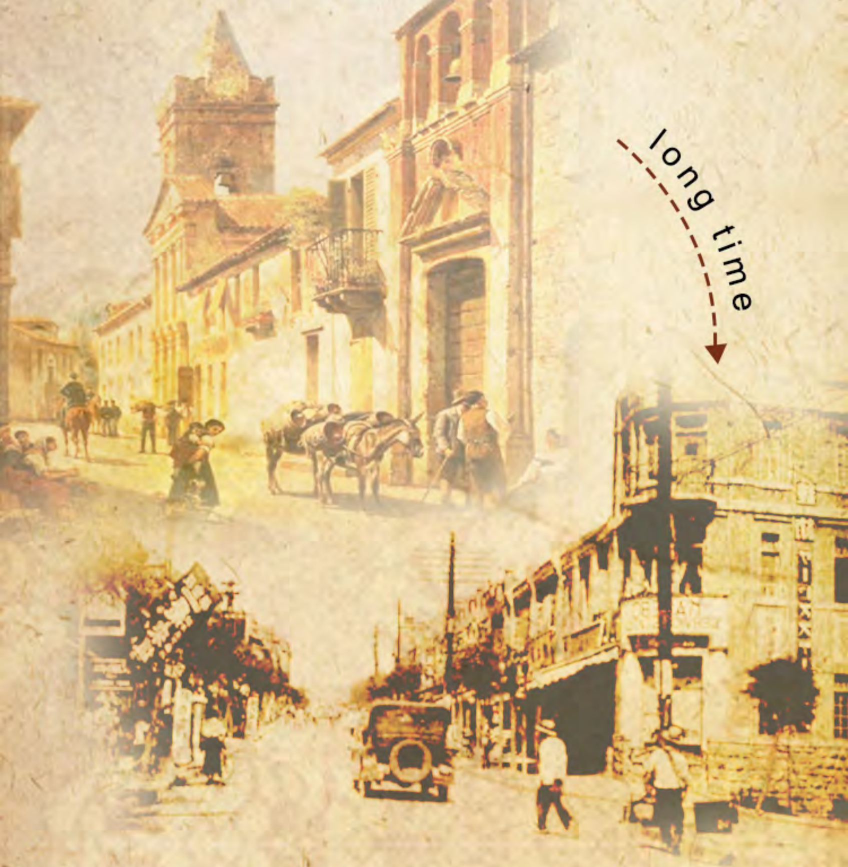
## 引言

欧洲的罕见病定义为患病率低于1/2000的疾病。美国的罕见病定义为全国的患病人数低于

200,000的疾病。对于肢端肥大症(以下简称“肢大”)来说，其患病率在1/25,000～1/15,000之间。肢大可发生在任意年龄段，以30～40岁最为常见。

肢大可以表现为两种不同的特点：青春期后面部和四肢过度增长以及青春期前肥大的腰围，后者通常被称为“巨人症”。





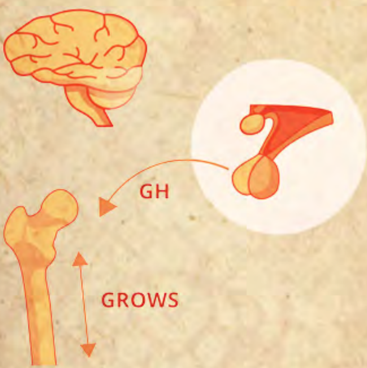
**历经几个世纪的时间，**科学家们终于了解到“肢大”和“巨人症”实际上是同一种疾病!

令人“面目全非”的肢大是如何发生的？对人体有哪些影响，又如何被发现？带着这些疑问，让我们开启了解肢大的**历史之旅**：

## 生长激素—肢大的罪魁祸首

“肢大”和“巨人症”均与生长激素(GH)的过度分泌攸关。根据法国罕见病和孤儿药Orphanet门户网站：GH通过血液循环对全身产生影响。GH可促进儿童和青少年

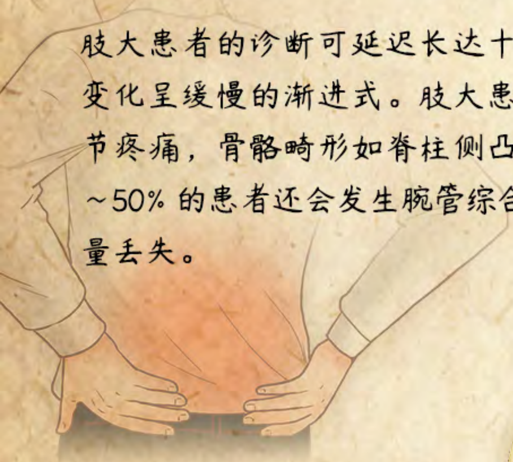
生长发育。



对于成人，GH可维持皮肤和肌肉的厚度，并有助于减少脂肪量，因此也是必需的。

GH由腺垂体产生。垂体是脑中如鹰嘴豆般大的小腺体，肢大通常与腺垂体的“增大”有关，腺垂体细胞增殖并过度分泌GH，这种增大实际是由垂体中的良性肿块所导致，称为**垂体腺瘤**。垂体腺瘤“**鸠占鹊巢**”，可导致身体发生诸多变化。

## 肢大患者的身体会发生哪些变化？



肢大患者的诊断可延迟长达十余年，导致的身体变化呈缓慢的渐进式。肢大患者可伴有背部和关节疼痛，骨骼畸形如脊柱侧凸或胸骨突出。40%~50% 的患者还会发生腕管综合症，导致手部肌肉量丢失。

此外，患者还会出现毛发增多，某些肌肉和器官体积增大，例如肝脏，甲状腺，尤其是心脏。糖尿病和高血压也较为常见。

## 寻踪觅迹—肢大是如何被发现的？

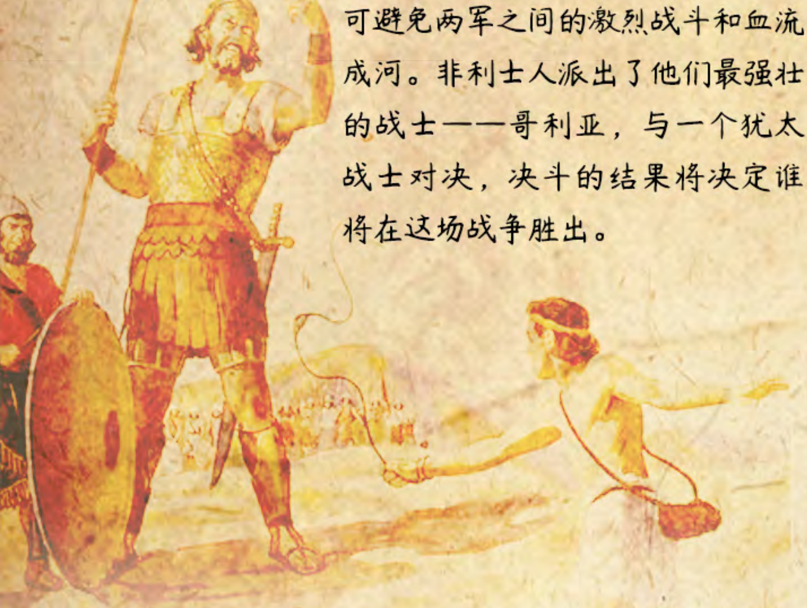
在古代就已经有许多关于肢大的踪迹，让我们在神秘与现实之间追溯肢大的历史：

## 故事1：大卫对决巨人哥利亚

《圣经》中大卫对决巨人哥利亚的著名故事被许多人所熟知，是西方国家**以弱胜强**的励志经典。

《撒母耳记》第17章描述道，非利士人正与以色列人交战。非利士军队驻扎在以拉山南部，以色列军队驻扎在北部山脊，两军隔着山谷对峙。

这种交战的方式在当时很常见，



可避免两军之间的激烈战斗和血流成河。非利士人派出了他们最强壮的战士——哥利亚，与一个犹太战士对决，决斗的结果将决定谁将在这场战争胜出。

在长达40天的时间里，哥利亚每天早晚两次出现在敌方的军队面前，但没有一个人敢与他进行“一对一的决斗”。

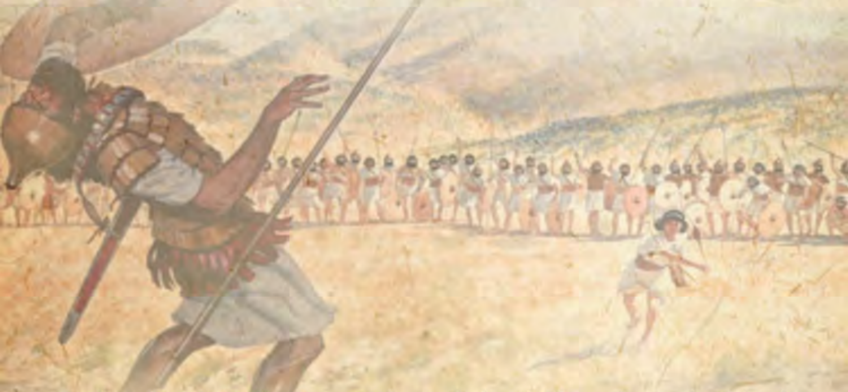
《圣经》中记载，“哥利亚目光所到之处，以色列人充满了恐惧，无人敢应战。”不得不说，这个非利士战士极其令人生畏。

他身材高大，异常健壮。根据文字记载计算，他的身高约2.70米，身穿约50公斤重的铠甲，长矛铁刃约重7公斤，力大无穷。有趣的是，他总是由一个拿着盾牌的人陪伴左右。哥利亚的这些体格特征，这种“巨人症”，引领着我们走上了解肢大的道路。

然而，导致巨人哥利亚失败的第二个细节使我们更加接近肢大。故事的最后，是一个年轻的牧羊人一大卫，决定应战哥利亚。

他配备了一根棍子和一只弹弓，走进山谷时捡了几块光滑的石头。看到应战的大卫走来，哥利亚冲他大声喊道：“我是狗吗，所以你

要拿许多棍子来打我？”这句话有点奇怪，因为大卫只拿了一根棍子。



经过几轮的谩骂后，两个人发起冲锋，大卫随后抓起了他的弹弓和一块石头，精准的将石头扔向了哥利亚，正中眉心。石头飞快，哥利亚无法躲开而被击败。

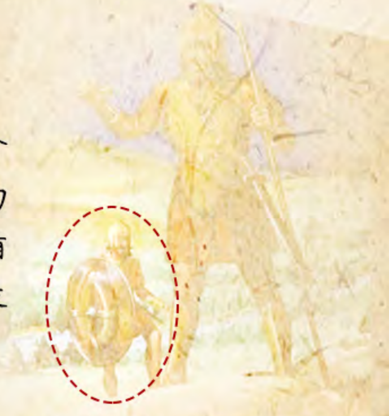
现在大卫只需要了结他可怕的对手，这让所有人都感到惊讶。大卫将歌利亚的刀从鞘中拔出来，用刀割了

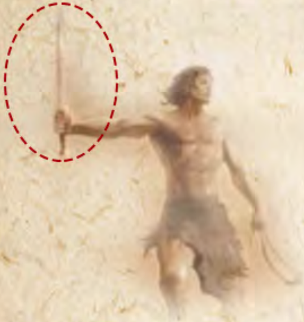
他的头，将他杀死。

大卫对决巨人哥利亚的这个故事中，最有趣的事并未阐述清楚。多数肢大患者都伴有视力下降甚至双侧视野狭窄，我们以一种全新的角度来展示这个故事的一些细节：

### 细节1：

还记得吗？哥利亚总是由一个拿着盾的人陪伴，可能是因为哥利亚的视力不佳，需要拿盾人为其指路，帮助他从山上走下来？



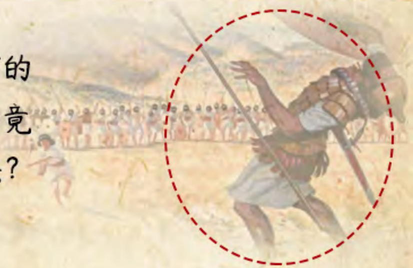


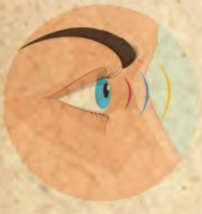
## 细节2：

哥利亚认为大卫拿了很多根棍子，
事实上大卫只拿了一根棍子。

## 细节3：

在对手单枪匹马的出现在空旷的地上，哥利亚如此强壮的战士竟无法躲开一块精准投向他的石头？





考虑到肢大的症状，不得不让人联想到哥利亚患有肢大并且视力受损。如此看来，他与大卫交锋中处于极大的劣势。

这两个角色的历史性，无论是否存在，都不能阻止我们认为这个非利士巨人**哥利亚遭受着肢大的困扰**。也许，这场决斗并

没有看上去那么差距悬殊。

## 故事2：埃及法老萨纳赫特(Sa-Nakht)的故事

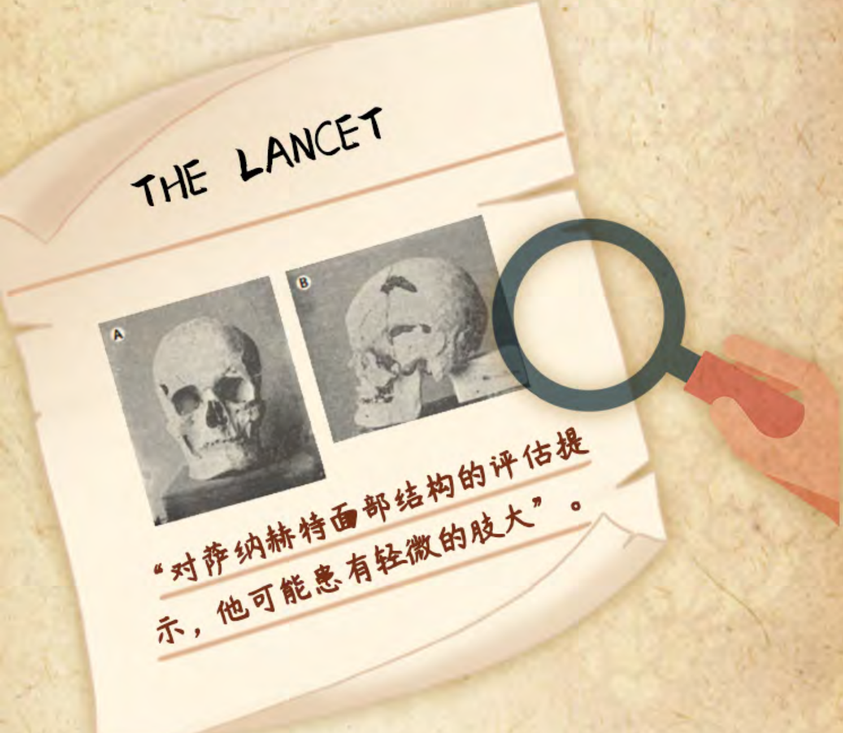
研究发现古埃及的法老萨纳赫特的遗骸可能是已知最古老的人类巨人。1901年，在埃及拜特·哈拉夫(Beit Khallaf)附近的豪华Mastaba K2墓中发现了一具骸骨。

据估计，这些遗迹可以追溯到公元前2700年的第三王朝。该遗骸的身高为**1.87米**。

对于21世纪的人类而言，1.87米的身高似乎很普通。但必须指出的是，当时埃及人的平均身高仅为**1.60米～1.70米**。

这些遗骸被认为是第三王朝的法老萨纳赫特国王。这些骸骨具有很大的价值，可能是已知的**最古老的肢大病例**。

通过比较法老萨纳赫特颅骨的研究论文、数据和照片，五位科学家于2017年在**《柳叶刀》**杂志上发表的一篇文章得出结论：



THE LANCET

“对萨纳赫特面部结构的评估提示，他可能患有轻微的肢大”。

这些历史故事告诉我们，在古代就已经有了肢大的踪迹。甚至被认为是体格强壮，勇猛异常。肢大是如何被进一步认识的，**敬请关注第二期“肢端肥大症的历史—细数肢大发展中的风流人物”。**

# 肢端肥大症的历史

## —肢大治疗的过去、现在和未来

## 引 言

随着科学家对肢端肥大症(简称肢大)了解的愈加深入，19世纪末医学科学家们开启了对肢大治疗的探索之旅。**手术治疗、放疗及药物治疗等**相继被探索，患者的生活质量得到改善，生存期也得以延长。今天肢大的治疗所取得的成绩，离不开无数科学家的砥砺前行。**下面的内容让我们回顾一下肢大治疗的历史并了解其治疗的现状。**

## 治疗手段—手术治疗的初步尝试和重大进展

随着科学家对这种疾病的了解愈加深入，在19世纪和20世纪之交，迎来了治疗的时机！**首次尝试对垂体进行手术。**

**1892年**

两名意大利外科医生Ercole Sacchi和Guilio Vassale成功地切除了**猫**的垂体。

然而，两年后，他们宣布：“垂体对身体至关重要，其功能在于合成和分泌一种机体必需的特殊物质”。虽然最终以失败告终，但两名医生的经历让我们了解了**垂体在代谢功能和生长中的作用。**

## 1893年

几乎在同一时期，首次**对肢大患者的手术也得以实施。**

英国神经外科医生Richard Caton和Frank Thomas Paul对患严重头痛的肢大患者实施了手术。

不幸的是，他们没有找到肿瘤。但是，手术确实减轻了颞下压力，改善了患者的生活质量并大大缓解了头痛。这是一次“半成功”的尝试。

## 1906年

肢大的治疗取得了重大进展。来自奥地利的外科医生Hermann Schloffer成功地通过经鼻蝶入路切除了垂体肿瘤。

第二年，他的同胞兼同事Julius von Hochenegg首次对肢大患者进行了经蝶入路手术。这一重大突破，荣登各大国际报刊的头条新闻。

## 1908年

**1908年5月10日发行的《纽约时报》(New York Times)以美国和欧洲科学家之间的竞争为背景，头条新闻是：**

### 维也纳Hochenegg教授成功为肢大患者实施了手术，肢大可以被治愈

维也纳Hochenegg教授在柏林外科大会上报告的这一辉煌的成就，将吸引美国外科医生的极大兴趣 Hochenegg教授对其为一例肢大患者成功实施了手术进行了报告。接受手术的患者是一年轻女子，有脑肿瘤的常见症状和视力障碍明显等表现。经X线确诊后，Hochenegg教授经鼻蝶切开薄薄的颅底，然后从形如悬挂的樱桃状的腺垂体中切除了肿瘤。由于术中很难到达垂体肿瘤，因此外科医生都不愿意进行手术切除。经鼻蝶入路和开颅手术从二十世纪二十年代开始盛行。从二十世纪三十年代开始，内镜技术和显微外科技术的发展为手术提供了新的

方向，这尤其要感谢加拿大神经外科医师Jules Hardy。尽管取得了这一进展，垂体手术仍然非常复杂，并且常常在手术期间和术后导致并发症。许多患者死于手术台上或术后几天内死亡。

## 治疗手段—放疗的发展

尽管垂体手术的成功在当时令人惊叹，但垂体手术较为罕见，这使得**放疗**得到了长足的发展。放疗的原理于19世纪末被发现，从20世纪初开始，放疗得到迅速传播。

**1909年**

法国放射治疗师Antoine Béclère对一例年轻女性肢大患者进行重复放疗，成功的使其垂体肿瘤缩小。

在随后的数十年中，放疗得到了广泛使用并取得了诸多进展，包括对放疗剂量和放疗频率都有了更好的了解。

## 治疗手段—生长抑素类似物

**1920年**

Herbert McLean Evans和Joseph Long发现了生长激素。

**1945年**

出生于中国的美国科学家Cho Hao Li最终分离出了生长激素并确定了其分子结构，这一重大发现带来了诸多进展。

此后不久，英国神经内分泌学家Geoffrey W. Harris成功的证明垂体分泌受下丘脑的控制，这一过程通过下丘脑释放的因子经垂体柄转运至垂体腺而发生。随着下丘脑作用的日渐明朗，对下丘脑的研究也取得了诸多进展，并加速了二十世纪50年代-70年代间的研究发展。

## 1977年

诺贝尔医学奖被授予了Andrew V. Schally和Roger Guillemin，以表彰他们鉴定的几种下丘脑因子，包括**生长激素释放激素和生长抑素**。

## 现如今

生长抑素在肢大患者的治疗中发挥着重要作用。

生长抑素可抑制生长激素的分泌，生

长抑素类似物/生长抑素受体配体（SSA/SRL：如兰瑞肽）在肢大患者的治疗中发挥着重要作用，广泛应用于肢端肥大症的治疗。

过去，这类药物（如：奥曲肽短效制剂）需要每天注射数次，但随着技术和研发的进步，SSA/SRL可实现**每月注射一次**。

其中兰瑞肽autogel在某些患者中甚至可实现**每8周注射一次**。

**如Orphanet所述，“约三分之二的患者经SSA/ SRL治疗6个月后，GH水平可恢复正常，且腺瘤体积缩小”。**

目前，**外科手术**和**药物治疗**是两种首选的治疗手段，而放疗的使用则不那么频繁。肢大治疗的两个主要目标是：**阻止肿瘤进展从而减轻症状；使GH恢复正常以阻止疾病进展。**

## 根据法国罕见疾病门户网站的数据，目前肢大的研究聚焦在四个关键领域：

1. 研发更有效且耐受性更好的药物
2. 评估治愈患者及GH水平仅部分降低患者的疾病长期变化
3. 研究GH在肿瘤(尤其是结肠)、心脏病和高血压发生和发展中的作用
4. 研究疾病的原因和机制