



华西医学
West China Medical Journal
ISSN 1002-0179, CN 51-1356/R

《华西医学》网络首发论文

题目： 垂体催乳素腺瘤的规范化诊疗——垂体协会 2023 版国际共识解读
作者： 刘宇珂，谭惠文，Cholekho Sumita
收稿日期： 2023-09-25
网络首发日期： 2023-12-21
引用格式： 刘宇珂，谭惠文，Cholekho Sumita. 垂体催乳素腺瘤的规范化诊疗——垂体协会 2023 版国际共识解读[J/OL]. 华西医学.
<https://link.cnki.net/urlid/51.1356.R.20231220.0908.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

垂体催乳素腺瘤的规范化诊疗——垂体协会 2023 版国际共识解读



刘宇珂^{1,2}, 谭惠文^{1,2}, Cholekho Sumita^{1,2}

1. 四川大学华西医院内分泌代谢科(成都 610041)
2. 四川大学华西医院垂体瘤及相关疾病诊疗中心(成都 610041)



谭惠文：医学博士（国家留学基金管理委员会公派美国斯坦福大学医学院内分泌代谢暨老年病学中心联合培养），副主任医师，硕士研究生导师，四川大学华西医院内分泌代谢科医疗组长、垂体瘤及相关疾病诊疗中心秘书，四川大学华西临床医学院留学生内科学课程负责人。研究方向为内分泌代谢（下丘脑-垂体疾病）。目前担任中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会委员，中国高等教育学会医学教育专业委员会诊断学分会青年委员，四川省医学会内科学专业委员会委员。四川省学术和技术带头人后备人选，第三批中央单位对口支援新疆克拉玛依市优秀干部人才，中央组织部第九批援疆医生/克拉玛依市特聘医疗专家。曾荣获教育部第二届全国高校微课大赛决赛教学设计奖（2015 年），四川省科学技术进步奖三等奖（2016 年），四川省高等教育教学成果奖二等奖（2021 年），四川大学教学成果特等奖（2022 年）。

【摘要】 2023 年 9 月 5 日垂体协会发布垂体催乳素腺瘤 (prolactin-secreting adenoma, PRLoma) 诊断和管理的国际共识，为垂体 PRLoma 的筛查、诊疗管理提供了基于最新循证证据的建议。此共识除了对垂体 PRLoma 临床流行病学、发病机制、临床症状、并发症、诊断要点与治疗进展进行了更新，还重点关注特殊人群如孕妇、绝经后女性、儿童/青少年、跨性别患者，以及特殊类型如囊性、侵袭性垂体 PRLoma 的治疗。该文通过对共识的更新部分进行解读，希望有助于神经外科和内分泌代谢科医生及相关专业医护人员对 PRLoma 的规范化诊疗。

【关键词】 垂体瘤；高催乳素血症；催乳素腺瘤；诊断；治疗；指南解读

Standardized diagnosis and treatment of pituitary prolactin-secreting adenoma: interpretation of 2023 Pituitary Society international consensus statement

LIU Yuke^{1,2}, TAN Huiwen^{1,2}, Cholekho Sumita^{1,2}

1. Department of Endocrinology & Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
 2. Center of Pituitary Adenoma and Related Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
- Corresponding author: TAN Huiwen, Email: tanhuiwen2016@scu.edu.cn

【Abstract】 Pituitary Society released an international consensus statement on the diagnosis and management of prolactin-secreting adenoma (PRLoma) on September 5, 2023, providing recommendations based on the latest evidence-based approach for the screening, diagnosis, treatment and management of PRLoma. This consensus statement not only updated the clinical epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, complications, diagnostic criteria, and treatment progress of pituitary PRLoma, but also focused on special populations such as pregnant women, postmenopausal women, children/adolescents, transgender patients, as well as the treatment of special types such as cystic and invasive pituitary PRLoma. This article aims to help neurosurgeons, endocrinologists, and related healthcare professionals standardize the diagnosis and treatment of PRLoma by interpreting the updated section of the consensus.

【Key words】 Pituitary tumor; hyperprolactinemia; prolactin-secreting adenoma; diagnosis; treatment; guideline interpretation

DOI: [10.7507/1002-0179.202309194](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202309194)

基金项目：四川省科学技术厅重点研发项目（2023YFS0259）
通信作者：谭惠文，Email: tanhuiwen2016@scu.edu.cn

垂体催乳素腺瘤 (prolactin-secreting adenoma, PRLoma) 是最常见的功能性垂体神经内分泌肿瘤, 其临床诊断和治疗存在复杂性和挑战性^[1]。垂体协会 (Pituitary Society, PS) 在 2023 年 9 月 5 日于 *Nature Reviews Endocrinology* 杂志上发布了 PRLoma 诊断和管理的国际共识 (以下简称“2023 版 PS 共识”)^[1]。该共识在 2011 年内分泌学会 (Endocrine Society, ES) 高催乳素血症和 PRLoma 诊治临床实践指南 (以下简称“2011 版 ES 指南”)^[2] 基础上进行了更新, 并基于指南证据分级原则^[3-4] 对 PRLoma 诊疗相关循证证据进行质量评估和推荐程度分级: 将证据等级分为极低质量、低质量、中等质量和高质量 4 个等级, 其中高质量指有对照研究或多系列的大型非对照研究支持并有足够长时间的随访; 将证据推荐分为弱和强, 前者是指推荐基于非常低或低质量的证据, 而后者基于中等质量或高质量的证据。本文通过对 2023 版 PS 共识进行解读, 旨在为广大临床医生对 PRLoma 的规范化诊治提供参考。

1 定义与流行病学资讯的更新

PRLoma 是以催乳素分泌过多为特征的内分泌疾病, 约占所有垂体肿瘤的 50%, 是所有功能性垂体神经内分泌肿瘤中最常见的类型^[5]。流行病学调查资料显示, PRLoma 患病率为 (25~63) / 10 万, 年发病率为 (2~8.2) / 10 万^[5-6], 最常见于 25~44 岁的育龄期女性, 在青春期前和绝经后女性相对少见^[5], 男性患者和女性患者比例可达 1:10^[7], 但 50 岁以上男女的垂体 PRLoma 发病率接近, 女性 PRLoma 患者的死亡风险高于男性^[1, 5]。2023 版 PS 共识指出, 男性 PRLoma 中的大腺瘤与微腺瘤的临床预后不同, 需要更密切的随访 (强推荐)。相较于 2011 版 ES 指南和《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识 (2014 版)》 (以下简称“2014 版中国共识”)^[8], 2023 版 PS 共识还关注了儿童/青少年、绝经后女性和老年人群、潜在精神疾病、跨性别者及慢性肾脏病患者, 随着社会多样化和老龄化时代的到来, 2023 版 PS 共识无疑更契合时代需求。

2 病因与发病机制更新要点

高催乳素血症可由多种因素引起, 除了 PRLoma 外, 药物、肢端肥大症、下丘脑和垂体柄病变、原发性甲状腺功能减退和慢性肾脏病均可导致催乳素升高^[9-13]。2023 版 PS 共识推荐对血清催乳素水平低于正常上限 5 倍的高催乳素血症患者, 应重复进行催乳素检测 (强推荐)。如果怀疑应激影响了催乳

素水平, 推荐进行留置针采血^[9]。由于基础血清催乳素水平容易波动 (特别是在女性中)^[10], 2023 版 PS 共识强调应进行多次测量以确保可重复性。

尽管大多数 PRLoma 的分子机制尚未阐明^[14-15], 但有研究表明, 一种非常罕见的催乳素受体基因杂合突变 (His188Arg) 可导致催乳素部分不敏感, 伴有高催乳素血症、月经稀发, 有时还导致不育^[16]。雌激素可诱导高催乳素血症, 但口服避孕药对 PRLoma 发生的影响尚存争议^[17]。还有研究表明多发性内分泌腺瘤-1 基因突变会导致 PRLoma, 该突变可能与躯体、乳腺和促甲状腺细胞中特异性细胞常见的垂体特异性转录因子 1 相互作用, 并促进与激素合成和细胞生长相关的垂体特异性转录因子 1 依赖性基因转录^[18]。关于散发性垂体肿瘤, 全基因组测序已确定了导致肿瘤发生的基因突变, 如泛素特异性蛋白酶 8 和 *gsp* 基因^[18]。但目前还没有关于 PRLoma 的驱动基因突变的报道, 部分原因是大多数 PRLoma 患者接受药物治疗而不是手术治疗, 故缺乏临床样本进行进一步分子病理研究。另外, 表观遗传机制在 PRLoma 发病机制中的作用也未得到很好阐明, 但一些多巴胺受体激动剂 (dopamine agonist, DA) 抵抗病例和 DA 耐药的分子机制已部分阐明, D2 受体表达降低提示 D2 受体的突变可能参与 PRLoma 耐药机制^[19]。最近还发现了 PRLoma 患者体细胞 *SF3B1* 突变^[20], 该突变在 PRLoma 发病机制中的作用尚不清楚, 有待进一步研究阐明。

3 诊断要点的更新

垂体 PRLoma 需要根据患者的临床症状和体征、催乳素水平以及鞍区或垂体影像学检查 (例如检测功能性垂体神经内分泌肿瘤的 MRI) 来诊断。2023 版 PS 共识的筛查诊断原则与 2011 版 ES 指南和 2014 版中国共识一致: 应在疑似 PRLoma 病例中测量血清催乳素, 包括月经紊乱、性欲减退、闭经溢乳或不孕的女性以及勃起功能障碍、性欲下降的男性。另外, 对于 CT 或 MRI 等垂体影像学检查有异常发现的所有临床疑似 PRLoma 患者, 都应测定催乳素水平。

3.1 生化激素测定

对高催乳素血症的正确生化诊断是进一步检查的先决条件, 但可能会受到与催乳素测量值增加相关的潜在重叠条件的阻碍^[21]。当症状和生化结果不一致时, 应怀疑存在检测假象。2023 版 PS 共识指出, 检测误差、巨催乳素血症和高剂量钩状效应都是催乳素测量假阳性或假阴性的可能原因。在

确诊高催乳素血症后, 应进行各种鉴别诊断, 包括 PRLoma、导致高催乳素血症的药物或下丘脑/垂体区域的器质性疾病。其中, 药物引起的高催乳素血症是最常见的, 当怀疑药源性高催乳素血症时, 应在停用相关药物一段时间后重复检测催乳素。下丘脑和垂体柄病变如肿瘤、炎症、肉芽肿和血管疾病也可能导致高催乳素血症。因此, 诊断时有必要鉴别这些疾病。这与 2011 版 ES 指南和 2014 版中国共识的观点一致。

2023 版 PS 共识指出, 在 PRLoma 中, 肿瘤体积通常与血清催乳素水平相关。对于症状不一致且血清催乳素水平变化大的患者, 应怀疑结果为假阳性或假阴性。对于具有巨大腺瘤和典型高催乳素血症特征但血清催乳素水平正常或轻微升高的患者, 应在 1:100 稀释后重新测定样本, 以排除高剂量钩状效应^[22] (强推荐)。高催乳素血症但血清催乳素水平低于正常上限 5 倍的患者应重复进行催乳素检测 (强推荐)。关于内分泌学功能检查, 催乳素的兴奋和抑制试验产生的结果不具有特异性。

3.2 影像学检查

当怀疑 PRLoma 时, 需要进行鞍区或垂体 MRI 等影像学检查^[2]。虽然微肿瘤在非增强 MRI 中通常并不明显, 但钆造影增强的 MRI 在大多数情况下可以清楚显示。2023 版 PS 共识强调在诊断过程中, MRI 有助于进一步排除高催乳素血症的其他病因。确诊为高催乳素血症的患者可通过术后 3~6 个月同基线状态的比较来观察 PRLoma 对药物治疗的反应 (强推荐); 随访复查 MRI 的频率应根据临床、生化和组织学因素以及既往影像结果来确定 (强推荐)。2023 版 PS 共识指出, 对于随访时 MRI 的复查频次, 鉴于钆可在人体组织中长期保留, 存在肾源性系统性纤维化的风险, 安全性尚有争议^[23], 因此在慢性肾脏病患者中应谨慎使用含钆的增强造影剂。该观点在 2011 版 ES 指南和 2014 版中国共识中未提及或强调。

3.3 并发症的诊断

无论肿瘤大小, 性欲下降、月经紊乱、不孕症、多毛症、勃起功能障碍和过早骨质疏松症都是 PRLoma 的合并症或并发症。

3.3.1 性腺功能减退 2023 版 PS 共识对于 PRLoma 性腺功能减退的评估和替代治疗策略较 2011 版 ES 指南和 2014 版中国共识更详尽。2023 版 PS 共识建议存在高催乳素血症、催乳素微腺瘤、性腺功能正常的女性需要随访观察; 对绝经前患有性腺功能减退的 PRLoma 微腺瘤的女性应选择适当的性

激素替代^[24] (强推荐)。但要注意, 联合口服避孕药可用于接受 DA 治疗的高催乳素血症女性, 但其可能会降低 DA 治疗的效果, 并可能导致持续溢乳。绝经后患有催乳素微腺瘤的女性通常表现为催乳素轻度至中度升高, 可能不需要干预, 可以每年随访评估催乳素水平 (强推荐)。

2023 版 PS 共识指出在接受 DA 治疗期间, 持续 6 个月以上性腺功能减退的男性 PRLoma 患者应考虑睾酮替代, 根据血清催乳素水平每隔 6 个月重新评估替代的适应证; 对于持续性腺功能减退、有生育需求的患者, 接受 DA 治疗的同时仍需要促性腺激素 (强推荐)。

3.3.2 骨代谢异常 PRLoma 可引起骨质疏松甚至骨折, 有文献报道, 通过双能 X 线吸收测定评估骨密度时, 22% 的 PRLoma 绝经前女性的双能 X 线吸收测定 Z 值评分降低, 尤其是腰椎为著; 而 80% 的男性 PRLoma 患者在双能 X 线吸收测定中表现为骨量减少或骨质疏松, 而只有少数患者在股骨颈显示骨密度低, 提示骨小梁可能比皮质骨更早受到影响^[25]。2023 版 PS 共识指出对所有怀疑长期 (即 >6 个月) 性腺功能减退或有其他骨质疏松危险因素 (包括绝经和既往椎体骨折) 的 PRLoma 患者, 推荐行基线双能 X 线吸收测定 (强推荐)。

4 治疗更新要点

PRLoma 的治疗目标是通过抑制高催乳素血症和缩小肿瘤的大小, 改善垂体靶腺轴功能, 提高患者生活质量。

4.1 药物治疗

DA 是治疗 PRLoma 非常有效的药物, 可有效降低大多数患者的催乳素水平和缩小肿瘤^[2]。DA 可以使近 90% 的特发性高催乳素血症或垂体催乳素微腺瘤患者和 75%~80% 的垂体催乳素大腺瘤患者的催乳素降低至正常范围^[26]。目前临床上最常用的 DA 主要有溴隐亭和卡麦角林。临床数据显示, 使用溴隐亭和卡麦角林后血清催乳素的正常化比率分别为 72% 和 78%^[27]。而卡麦角林作为新型长效麦角碱衍生物类 DA, 其半衰期长、疗效佳且耐受性好, 胃肠道等不良反应少于溴隐亭。因此, 2023 版 PS 共识推荐卡麦角林作为治疗 PRLoma 首选的 DA。但 DA 的副作用包括心脏瓣膜改变^[28] 和冲动控制障碍等神经精神不良反应, 如强迫性购买、赌博、攻击性、情绪变化和性欲亢进, 尤其是在男性患者中更为明显^[29]。临床医师应告知患者进行长期和/或高剂量卡麦角林治疗时, 有心脏瓣膜改变和

意向控制障碍等罕见不良反应的风险^[30],因此有神经精神疾病病史的垂体 PRLoma 患者应谨慎使用 DA。一旦发生此类不良反应,应停止 DA 治疗或调整剂量(强推荐)。

2023 版 PS 共识建议 Knosp 分级 ≥ 2 级的 PRLoma 患者应使用卡麦角林治疗(强推荐)。对其他 DA 治疗有抵抗或不耐受的 PRLoma 患者也应改用卡麦角林(强推荐)。对卡麦角林不耐受又不适合手术的 PRLoma 患者,以及在卡麦角林没有供应或供应匮乏的国家或地区,则选择溴隐亭治疗。值得注意的是,卡麦角林在中国大陆地区相对较难购买,但溴隐亭已被证实有效、经济、安全、可及性佳,故 2014 版中国共识指出溴隐亭是国内垂体 PRLoma 的治疗首选和常用药物,对溴隐亭耐药的 PRLoma 患者可选用卡角麦林治疗。2023 版 PS 共识建议对每周服用 >2.0 mg 卡麦角林治疗的 PRLoma 患者,每 2~3 年复查一次超声心动图即可。

4.2 手术治疗

对于微腺瘤和包裹良好的大腺瘤(Knosp 分级为 0 级和 1 级),2023 版 PS 共识推荐药物治疗前,应进行多学科会诊讨论手术治疗的可能性和风险(强推荐)。虽然手术是侵入性治疗,但长期缓解率高于药物治疗。PRLoma 的急性并发症如垂体卒中、脑脊液漏或怀孕期间有症状的肿瘤长大,虽然相对罕见,但也是手术的指征。另外,对于能被完全切除的囊性 PRLoma 或不愿接受长期 DA 治疗的年轻患者,也可以行手术治疗。有研究表明,肿瘤总切除率与肿瘤大小成反比,PRLoma 中 98%~100% 的微腺瘤和 69%~85% 的大腺瘤可以实现肿瘤完全切除,对于 DA 耐药的患者,手术可能会减少所需的 DA 剂量或实现激素生化控制^[31]。

侵袭性 PRLoma 患者中少数可能发生脑脊液鼻漏和脑膜炎。若怀疑则应测定鼻液中的 $\beta 2$ -转铁蛋白或 β -微量蛋白并接受抗生素治疗,如果确诊存在脑脊液漏则需要手术修复颅底^[32-33]。DA 治疗可导致瘤体缩小和组织变韧,从而可能增加外科手术难度,但 PRLoma 术前是否使用药物治疗仍有争议^[34]。

4.3 放射治疗

放射治疗是 PRLoma 治疗方法之一,主要在药物和手术治疗不成功的情况下使用,通常用于体积增大、侵袭性 PRLoma 或分泌催乳素的恶性肿瘤患者。另外,立体定向放射治疗可改善治疗结局,2023 版 PS 共识指出该疗法已成为标准疗法(强推荐)。2023 版 PS 共识强调,应告知 PRLoma 患者放射治疗多年后可能发生的不良反应,并应终身随

访,监测是否出现垂体前叶功能减退、视神经病变、颅神经麻痹或继发性脑肿瘤。与 2011 版 ES 指南相比,2023 版 PS 共识强调要有垂体 PRLoma 的多学科专家团队参与,特别是对于大腺瘤或巨大腺瘤。另外对于一些难治性的 PRLoma,DA 和手术及放射治疗的组合能使长期缓解率显著升高。

5 特殊人群和特殊类型的 PRLoma

5.1 孕妇

催乳素升高会导致女性患者出现溢乳和闭经等症状,前者是由于催乳素对乳腺的直接影响,后者是由于下丘脑促性腺激素释放激素和垂体促性腺激素,如黄体生成素和卵泡刺激素分泌的抑制。对于无生育需求的妇女,当开始 DA 治疗时,推荐采用物理避孕。育龄期女性患者一旦出现妊娠,需要谨慎处理。虽然溴隐亭和卡麦角林已被证明对怀孕过程或胎儿没有不良影响,但如果女性在 DA 药物治疗期间怀孕,原则上应停止 DA^[35]。有研究表明,微小 PRLoma 的症状性肿瘤体积增长率为 2.4%,大腺瘤为 21%,巨大腺瘤为 4.7%^[36]。孕期 DA 治疗中断期间可能出现肿瘤生长,故应监测是否出现头痛或视野障碍。由于孕期女性的高雌激素水平会导致垂体增大和高催乳素血症,故血清催乳素水平在妊娠期间会逐渐升高,但其不是 PRLoma 进展的标志。因此,孕期监测催乳素意义不大。同时,2023 版 PS 共识强调平稳的孕期和产后早期不宜进行垂体 MRI 检查,以避免影像学检查对胎儿造成直接或间接(通过母乳)不良影响;同时建议女性 PRLoma 患者应计划妊娠,应该由包括内分泌科、神经外科、妇产科、眼科等在内的多学科专家团队讨论各种治疗的利弊风险和制订个体化方案。这些内容相较 2011 版 ES 指南有所增加,与 2014 版中国共识观点一致。

5.2 男性 PRLoma

男性大 PRLoma(直径大于 1 cm)的发病率更高,并更可能出现神经眼科征象。2023 版 PS 共识建议对表现为乳腺发育、性欲减退、勃起功能障碍、不育症或溢乳的男性,应检查是否有高催乳素血症和分泌催乳素的垂体腺瘤(强推荐);男性大 PRLoma 更具侵袭性^[36],DA 治疗后,85%~95% 的男性大 PRLoma 和有视力损害的患者视野能够改善^[37],除了 DA 治疗外,仍推荐手术和/或放射治疗等多模式治疗,并需要密切随访。

5.3 儿童或青少年

儿童和青少年 PRLoma 相对罕见。2023 版 PS

共识建议对垂体 PRLoma 儿童进行 DA 治疗,以保护正常的垂体功能和视力,保障正常的生长发育和性发育;对 DA 抵抗或不耐受的儿童或青少年 PRLoma 患者,神经外科手术治疗可作为备选方案。

5.4 潜在精神疾病患者

2023 版 PS 共识特别提醒 DA 治疗可能导致潜在在精神疾病的恶化。

5.5 跨性别者

2023 版 PS 共识建议,对于跨性别的 PRLoma 患者,雌二醇水平控制目标为 100 ~ 200 pg/mL,睾酮水平控制目标为 <50 ng/dL。对于未接受手术的女性,通常通过抗雄激素治疗来实现该目标。在跨性别女性中,雌激素与醋酸环丙孕酮的联用通常会导致轻度或无症状的高催乳素血症^[38]。在使用螺内酯或促性腺激素释放激素的跨性别女性中,高催乳素血症并不常见。在性别重置手术后,如果停止用药,这些药物的作用通常可逆^[39]。

5.6 特殊类型 PRLoma

DA 治疗可缓解囊性 PRLoma 症状,特别是在没有迫切需要视交叉减压的患者中,可以选用 DA^[40]。分泌催乳素/生长激素的混合性垂体瘤可能比单一分泌催乳素的 PRLoma 更具侵袭性,手术治愈率较低。对这类患者,需要采取不同的治疗方法。对肢端肥大症合并高催乳素血症患者,考虑到腺瘤大小和随访情况,应将垂体柄效应与垂体腺瘤催乳素/生长激素协同分泌区分开。肢端肥大症的临床特征随着时间推移可能被掩盖,高催乳素血症患者应通过筛查血清胰岛素样生长因子 1 水平来评估自主生长激素分泌^[41]。2023 版 PS 共识建议对存在自主生长激素和催乳素分泌的混合瘤,需改变治疗策略,应遵循当前的肢端肥大症指南,首选手术治疗(强推荐)。

DA 耐药在大 PRLoma、侵袭性 PRLoma 和男性 PRLoma 患者中更普遍;对所有大 PRLoma 患者都应严格随访,尤其是男性患者。由于患者内分泌生化缓解往往与腺瘤大小呈负相关,这类巨大或侵袭性肿瘤的缓解率较低。对于 DA 抵抗、药物“逃逸”或肿瘤生长失控,2023 版 PS 共识建议及时采用联合治疗,对于侵袭性生长的 PRLoma 患者,推荐口服新型烷化剂替莫唑胺治疗,对具有侵袭性且对替莫唑胺无反应的患者可采用试验性方法治疗,如化学治疗药物、免疫疗法、肽受体放射性核素治疗等,但疗效有待更多临床证据支持^[42-43]。

2023 版 PS 共识指出基于垂体 MRI 影像、手术和组织学结果的侵袭性和 Ki-67 指数 ≥3%,每 10 个

高倍镜视野有丝分裂计数超过 2 个和 p53 染色阳性增殖性的临床病理分类的综合考虑,可以预测垂体腺瘤的潜在侵袭行为和预后^[44]。

6 总结和展望

2023 版 PS 共识分别从 PRLoma 大小与分类、性别人群、患者意愿、生育需求、DA 药物敏感程度、治疗耐受性、肿瘤侵袭性等方面切入,结合近期临床与基础研究成果和循证证据,汇集多学科临床专家的诊疗经验,为 PRLoma 的诊断、治疗和特殊情况的管理提供了建议与指导。相较于 2011 版 ES 指南和 2014 版中国共识,2023 版 PS 共识更重视患者的意愿和获益-风险比,也更强调多学科合作的重要性。但对于耐药或侵袭性 PRLoma,未来则需要更多的治疗方法与策略。

志谢:感谢四川大学华西医院内分泌代谢科余叶蓉教授、李建薇教授和美国斯坦福大学医学院内分泌代谢/老年医学中心 Andrew R. Hoffman 教授对本文的指导。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(12): 722-740.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 273-288.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 666-673.
- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(2): 101290.
- Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 20-27.
- Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(3): 1-33.
- 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识 (2014 版). *中华医学杂志*, 2014(31): 2406-2411.

- 9 Barber TM, Kyrou I, Kaltsas G, *et al.* Mechanisms of central hypogonadism. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8217.
- 10 Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*, 2017, 317(5): 516-524.
- 11 Vilar L, Vilar CF, Lyra R, *et al.* Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 7-19.
- 12 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 185-261.
- 13 Kaiser U, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. Philadelphia: Elsevier, 2019: 184-235.
- 14 Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 937-950.
- 15 Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. *MEN1*, *MEN4*, and carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(1): 18-31.
- 16 Gorvin CM, Newey PJ, Rogers A, *et al.* Association of prolactin receptor (PRLR) variants with prolactinomas. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 1023-1037.
- 17 Cote DJ, Kilgallon JL, Nawabi NLA, *et al.* Oral contraceptive and menopausal hormone therapy use and risk of pituitary adenoma: cohort and case-control analyses. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): e1402-e1412.
- 18 Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in pathogenesis, diagnosis, and therapy of prolactinoma. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3604.
- 19 Bjune JI, Strömland PP, Jersin RÅ, *et al.* Metabolic and epigenetic regulation by estrogen in adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 828780.
- 20 Li C, Xie W, Rosenblum JS, *et al.* Somatic *SF3B1* hotspot mutation in prolactinomas. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2506.
- 21 Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats. *Pituitary*, 2020, 23(1): 9-15.
- 22 Raverot V, Perrin P, Chanson P, *et al.* Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist?. *Pituitary*, 2022, 25(4): 653-657.
- 23 Nachtigall LB, Karavitaki N, Kiseljak-Vassiliades K, *et al.* Physicians' awareness of gadolinium retention and MRI timing practices in the longitudinal management of pituitary tumors: a "Pituitary Society" survey. *Pituitary*, 2019, 22(1): 37-45.
- 24 Fliseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, *et al.* Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 3888-3921.
- 25 Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37(1): 67-99.
- 26 Verhelst J, Abs R, Maiter D, *et al.* Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7): 2518-2522.
- 27 Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, *et al.* Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*, 2006, 27(5): 485-534.
- 28 Steeds R, Stiles C, Sharma V, *et al.* Echocardiography and monitoring patients receiving dopamine agonist therapy for hyperprolactinaemia: a joint position statement of the British Society of Echocardiography, the British Heart Valve Society and the Society for Endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5): 662-669.
- 29 Ioachimescu AG, Fliseriu M, Hoffman AR, *et al.* Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(1): 31-40.
- 30 De Sousa SMC, Baranoff J, Rushworth RL, *et al.* Impulse control disorders in dopamine agonist-treated hyperprolactinemia: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz076.
- 31 Andereggen L, Frey J, Andres RH, *et al.* First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(12): 2621-2633.
- 32 Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(6): E2.
- 33 Buchfelder M, Zhao Y, Schlaffer SM. Surgery for prolactinomas to date. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 77-81.
- 34 Wright K, Chaker L, Pacione D, *et al.* Determinants of surgical remission in prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*, 2021, 154: e349-e369.
- 35 Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, *et al.* A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*, 2020, 23(2): 120-128.
- 36 Fainstein Day P, Glerean M, Lovazzano S, *et al.* Gender differences in macroprolactinomas: study of clinical features, outcome of patients and ki-67 expression in tumor tissue. *Front Horm Res*, 2010, 38: 50-58.
- 37 Colao A, Vitale G, Cappabianca P, *et al.* Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1704-1711.
- 38 Nota NM, Dekker MJHJ, Klaver M, *et al.* Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia*, 2017, 49(6): 12666.
- 39 Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, *et al.* Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 3869-3903.
- 40 Donoho DA, Laws ER Jr. The role of surgery in the management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(4): 509-514.
- 41 Fliseriu M, Langlois F, Lim DST, *et al.* Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(11): 804-826.
- 42 Raverot G, Burman P, McCormack A, *et al.* European Society of endocrinology clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(1): G1-G24.
- 43 Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest*, 2003, 112(11): 1603-1618.
- 44 Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, *et al.* Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 671-684.

收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-12-13

本文编辑: 唐棣