

· 标准与规范 ·

# 垂体泌乳素腺瘤诊治共识(2025 版)

中国垂体腺瘤协作组

通信作者: 朱惠娟, 中国医学科学院北京协和医院内分泌科, 北京 100730, Email: zhuhj@pumch.cn; 李舍予, 四川大学华西医院内分泌代谢科, 中国循证医学中心 MAGIC 中国中心, 成都 610041, Email: lisheyu@gmail.com; 吴哲褒, 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科, 上海 200025, Email: wzb11748@rjh.com.cn

**【摘要】** 垂体泌乳素腺瘤是最常见的功能性垂体肿瘤, 随着外科技术进步和更多临床循证医学证据的更新, 垂体泌乳素腺瘤的诊治理念发生了较大变化。中国垂体腺瘤协作组基于 2014 版《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识》, 根据最新循证医学证据和临床实践经验, 重新制订本共识, 旨在为临床医师提供规范化诊疗建议。共识系统性地阐述了垂体泌乳素腺瘤的流行病学特征、临床表现、诊断标准、鉴别诊断流程以及治疗策略, 并针对特殊人群(如妊娠期妇女、男性患者和难治性病例)提出了个体化管理建议。治疗决策强调应由多学科专家团队进行综合研判, 包含神经外科、内分泌科、放射影像科、放射治疗科、病理科、眼科、妇产科等。通过推荐问题提出、证据总结和评价、推荐意见形成、专家讨论, 结合临床实践, 针对筛查、评估、诊断、治疗、监测等方面形成了 36 条推荐意见。本共识兼顾临床需求与国际循证标准, 为诊疗提供高信度参考, 有望提升我国垂体泌乳素腺瘤诊治的规范化以及整体水平。

**【关键词】** 垂体肿瘤; 泌乳素腺瘤; 共识; 循证医学; 神经内镜经鼻手术; 多巴胺受体激动剂; 妊娠

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN1518)

## Consensus on the diagnosis and treatment of prolactinomas (2025 edition)

China Pituitary Adenoma Specialist Council (CPASC)

Corresponding author: Zhu Huijuan, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: zhuhj@pumch.cn; Li Sheyu, Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, MAGIC China Center, China Center for Evidence-based Medicine, Chengdu 610041, China, Email: lisheyu@gmail.com; Wu Zhebao, Department of Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: wzb11748@rjh.com.cn

**【Abstract】** Prolactinomas, the most prevalent functional pituitary adenomas, has witnessed significant advancements in diagnostic and therapeutic concepts with the advancement of surgical techniques and the update of more clinical evidence-based medical evidence. Based on the 2014 version of the "Chinese Consensus on the Diagnosis and Treatment of Pituitary Prolactin Adenoma", the China Pituitary Adenoma Specialist Council has revised this consensus, in accordance with the latest evidence-based medical evidence and clinical experience, aiming to provide standardized diagnosis and treatment suggestions for clinicians. The consensus systematically expounds the epidemiological characteristics, clinical manifestations, diagnostic criteria, differential diagnosis process and treatment strategies of prolactinomas, and puts forward individualized management suggestions for special populations (such as pregnant women, male patients and

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250806-01985

收稿日期 2025-08-06 本文编辑 朱瑶

引用本文: 中国垂体腺瘤协作组. 垂体泌乳素腺瘤诊治共识(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(41):

3751-3768. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250806-01985.



中华医学杂志  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



refractory prolactinomas). The treatment decision strongly advocates for multidisciplinary team evaluation involving specialists from neurosurgery, endocrinology, radiology, radiation oncology, pathology, ophthalmology, and obstetrics/gynecology, etc. Through the raising of recommendation questions, summary and evaluation of evidence, formation of recommendation opinions, expert discussions, and in combination with clinical practice, 36 recommendations have been formed in aspects such as screening, assessment, diagnosis, treatment, and monitoring. This consensus takes into account both clinical needs and international evidence-based standards, providing a highly reliable reference for diagnosis and treatment, and is expected to enhance the standardization and overall level of prolactinoma diagnosis and treatment in China.

**【Key words】** Pituitary neoplasms; Prolactinoma; Consensus; Evidence-based medicine; Endoscopic endonasal surgery; Dopamine receptor agonist; Pregnancy

**Practice Guideline Registration:** International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN1518)

垂体泌乳素(PRL)腺瘤的人群患病率约为37/10万,年发病率高达(2.0~8.2)/10万,是最常见的功能性垂体神经内分泌肿瘤(占46%~66%)<sup>[1]</sup>。育龄期女性是好发人群,25~44岁男女患病比例为1:10,而年龄大于50岁(女性绝经期后)男女患病比例差异无统计学意义<sup>[2-3]</sup>。临床表现主要包括高泌乳素(PRL)血症导致的低促性腺激素型性腺功能减退、泌乳和体重增加等,女性患者可表现为月经紊乱-泌乳和不孕,男性患者表现为性功能减退、乳腺发育和不育等;其次患者可因肿瘤占位效应导致局部压迫症状,如头痛、视功能障碍和其他腺垂体功能减低等<sup>[1,4]</sup>。2014年,中国垂体腺瘤协作组制定并发布了《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版)》<sup>[5]</sup>。十多年来,随着外科技术进步和更多临床循证医学证据的更新,垂体泌乳素腺瘤的诊治理念发生了较大变化。为提高和规范临床医师对该疾病的认识和诊疗水平,中国垂体腺瘤协作组再次成立专家团队重新修订新版共识。

## 一、共识制订方法学

### (一)共识制订流程

共识由中国垂体腺瘤协作组于2024年10月发起,严格遵循美国医学研究所最新指南定义和《世界卫生组织指南制订手册》的临床实践指南制订方法学,参考《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》和《循证临床实践指南的制定与实施》的制订流程,符合指南研究与评价工具II的报告要求<sup>[6-9]</sup>。按照指南科学性、透明性和适用性评级工具(Scientificity, Transparency, Applicability Rankings, STAR)清单和卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)制作共识实施方案和共识全文。

### (二)共识工作组

共识制订工作组由指导委员会、秘书组、证据评价组、推荐意见共识组和外审专家组共60名专家构成。专家团队包括神经外科、内分泌科、妇产科、神经影像科、放射治疗科等临床医生及循证医学方法学家,组建核心专家组及临床专家委员会,围绕垂体泌乳素腺瘤的筛查、诊断和治疗的重点临床问题,给出循证推荐。共识制订全程由四川大学华西医院MAGIC中国中心提供方法学支持,严格遵循推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)核心原则对证据质量进行评级,形成推荐意见;并遵循RIGHT清单撰写。所有参与成员均已进行利益冲突声明。

### (三)共识使用者与目标人群

本共识以垂体泌乳素腺瘤患者为拟实施的目标人群,适用于各级医疗机构神经外科等各学科临床工作者。

### (四)临床问题遴选与确定

核心专家组通过系统性讨论和对以往相关共识回顾,提出候选临床问题,其中临床终点问题的重要性由专家委员会成员进行打分(范围:1~5分,其中5分为最重要,1分为最不重要);并在全体专家委员会中通过德尔菲法和Likert五分法对临床问题重要性进行评分,最终结合临床问题重要性和共识专家团队能力进行临床问题遴选。在证据遴选时采用一轮德尔菲法对临床问题进行遴选,由于结果高度一致,因此未进行第二轮问卷。核心专家组根据各自学科特征,在方法学专家指导下,从患者个体角度出发,将入选临床问题结构化为一个或多个个人群、干预、对照、结局(Population, Intervention, Comparison and Outcome, PICO)的循证问题;最终确定本共识需解决的36个临床问题。



### (五)文献检索

检索数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、美国国立医学图书馆(MEDLINE),荷兰医学文摘数据库(Embase),检索截止日期为建库至2025年4月30日。中文检索词为“泌乳素瘤”“泌乳素腺瘤”“催乳素瘤”“催乳素腺瘤”“垂体泌乳素瘤”“垂体泌乳素腺瘤”“垂体催乳素瘤”“垂体催乳素腺瘤”。英文检索词是“Prolactinoma”“Prolactin-Secreting Pituitary Adenoma”“Lactotroph Adenoma”“Microprolactinoma”“Macroprolactinoma”,限定文献语言为中文和英文,限制对象为人。

### (六)证据评级和推荐强度

基于GRADE核心原则对入选问题进行质量评价(分为高、中、低、极低,表1),并根据GRADE证据到决策(GRADE Evidence-to-Decision, GRADE-EtD)框架,从风险与获益、患者价值观与偏好、成本效果分析、资源消耗、干预可及性、方案可行性、医疗公平性等要素,撰写事实与证据支持表,作为专家组制定推荐意见的决策基础。全体专家的讨论,采用两轮德尔菲法对共识专家建议,结合全体专家意见经过多轮核心组讨论后,进行第二轮德尔菲调查再次采集专家意见。基于上述证据总结,依次通过核心专家组讨论、线上德尔菲法和线下临床专家讨论,明确最终推荐方向与强度(表2)。针对对临床实践有重要指导意义,但不主要依赖实证证据的建议,本共识列为良好实践主张<sup>[10]</sup>。推荐意见采用专家一致性原则,投票超过80%的专家同意,则形成推荐意见。

表1 本共识的证据等级定义

证据等级	定义
高	证据可,足以支撑临床决策;更多同质性研究不会改变结果。
中	证据较为可靠,基本支撑临床决策;更多同质性研究改变结果的可能性小。
低	证据可靠性有限,可为临床决策提供参考;可靠性有待进一步研究证实或证伪。
极低	证据不可靠,通常不作为临床决策的依据;有待进一步研究支撑临床决策。

## 二、诊断和鉴别诊断

### (一)泌乳素筛查

**推荐意见1:**下列情况应对患者进行血清PRL水平测定:(1)育龄期女性出现月经异常(紊乱、闭

表2 本共识的推荐强度定义

推荐强度	定义
强推荐	对于绝大多数患者,进行检查或干预的获益显著大于风险;无特殊情况均应选择干预。
弱推荐	进行检查或干预的获益与风险相当,或证据不充分;虽然倾向于选择干预,但临床医生与患者应通过充分沟通,根据具体情况进行选择。
良好实践主张	对临床实践具有重要意义,但决策本身不依赖实证证据,或决策依据不适合使用GRADE证据质量评价。

注:GRADE为推荐分级的评估、制订与评价

经或月经周期时间延长)、不孕和(或)泌乳;(2)男性无明显诱因出现性欲减退、勃起功能障碍、不育、乳腺发育和(或)泌乳;(3)青少年出现青春发育延迟或停滞、儿童青少年出现生长迟缓;(4)影像学提示鞍区垂体病变。(证据等级:低,强推荐)

育龄期女性高PRL血症患者中,85%~90%出现月经稀发或闭经,69%~84%泌乳,不孕亦为常见临床表现<sup>[11]</sup>;月经稀发、继发性闭经的女性患者中,7.23%~17.34%存在高PRL血症<sup>[12-16]</sup>。男性高PRL血症患者的性腺功能异常主要表现为性功能障碍、不育、男性乳房发育(伴或不伴泌乳)<sup>[17-18]</sup>。而儿童青少年垂体泌乳素腺瘤患者,除青春发育延迟或停滞外,15.0%~25.9%男性患者可出现生长迟缓<sup>[15, 19]</sup>。

垂体泌乳素腺瘤患者可能因占位效应相关症状(如头痛、视功能障碍等)而就医<sup>[18]</sup>;或因其他无关原因进行影像学检查时意外发现的垂体瘤,推荐进行包括PRL水平在内的垂体功能评估<sup>[20]</sup>。

生理状态下PRL呈阵发性分泌,其水平在睡眠时和清晨较高,上午10点至12点最低<sup>[21-22]</sup>。此外,在情绪激动、剧烈运动等应激状态下,或进食高蛋白质饮食后,均会刺激PRL分泌<sup>[23]</sup>。建议在空腹过夜后,且至少醒来2h后的安静状态下抽血测定,对PRL的评估最为可靠<sup>[21, 24]</sup>。而对于血清PRL水平轻度升高(<100 ng/ml或2 120 mU/ml)的患者,推荐复查PRL<sup>[1]</sup>。

尽管该条推荐意见的证据质量整体较低,但当前证据表明进行血清PRL水平测定用于诊断垂体泌乳素腺瘤能在成本较低的情况下获益,故给予强推荐<sup>[25]</sup>。

### (二)泌乳素腺瘤鉴别诊断

**推荐意见2:**临床表现与血PRL水平不匹配或无相关临床表现的高PRL血症患者,推荐筛查巨PRL血症。(证据等级:低,弱推荐)

人血清中PRL有三种形式,分别为相对分子质

量 23 000、40 000~60 000 和大于 100 000 的 PRL 单体、二聚体及巨 PRL。PRL 单体占主要构成且具有生物活性。巨 PRL 是免疫球蛋白 G(IgG) 和 PRL 单体形成的复合物,肾脏清除率低、半衰期长,无生物活性,但可以被检测到<sup>[2]</sup>。不同研究中高 PRL 血症患者巨 PRL 血症检出率为 5.32%~22.9%<sup>[26-29]</sup>。因此,对于临床表现和 PRL 检测结果不匹配的高 PRL 血症患者,即泌乳素显著升高,临床却无高泌乳素相关临床如月经紊乱、不孕不育和泌乳等,推荐进行巨 PRL 血症筛查。

目前临床上用聚乙烯醇沉淀法进行筛查,PRL 单体回收率低于 40% 提示巨 PRL 血症<sup>[30]</sup>。

**推荐意见 3:** PRL 正常或轻度升高,但有高 PRL 血症相应临床表现的垂体大腺瘤患者,建议稀释血清复测 PRL,以免漏诊垂体泌乳素腺瘤(排除钩状效应)(证据等级:低,弱推荐)。血清 PRL 高于可检测范围,检测结果提示大于 >200 ng/ml 或 4 240 mU/ml 者,建议稀释测定获得绝对值,用于监测疗效(证据等级:低,弱推荐)。

钩状效应(Hook 效应)是当血清中 PRL 水平过高时,使双位点免疫放射分析中的抗体达到饱和并同时结合第二种(信号)抗体,导致其与已经结合到第一种(偶联)抗体上的 PRL 结合的机会减少,信号减弱而 PRL 假性降低。目前二步法检测方法中,钩状效应较少见<sup>[31]</sup>。2025 年发表的一项系统回顾性研究中,纳入 61 例产生钩状效应的大垂体泌乳素腺瘤患者,其中最小的垂体泌乳素腺瘤体积为 3.4 cm<sup>3</sup>,肿瘤最大径 2.9 cm。血清 PRL 平均水平稀释前 108.1 ng/ml,稀释后测定为 38 526.9 ng/ml<sup>[32]</sup>。

因此建议对 PRL 正常或轻度升高(<100 ng/ml 或 2 120 mU/ml)但有高 PRL 血症相应症状的垂体大腺瘤患者,特别是腺瘤最大直径 ≥3 cm 时,需要考虑可能存在钩状效应,按 1:100 比例稀释后测定,以除外钩状效应<sup>[24]</sup>。

**推荐意见 4:** 对于高 PRL 血症患者应进行详细的病史采集及体格检查,在诊断垂体泌乳素腺瘤前,需除外生理性、药理性及其他非垂体泌乳素腺瘤导致的病理性原因。(良好实践主张)

高 PRL 血症可由多种生理性、药理性及病理性原因引起(附表 1,扫描文章首页二维码查看)<sup>[1]</sup>。对患者应行详细病史采集及体格检查,排除妊娠,详细了解患者的用药史。

病理性原因中最常见的是垂体泌乳素腺瘤,但需要与其他系统性疾病(如原发性甲状腺功能减

退、肝硬化和肾功能不全等)、下丘脑垂体疾病(其他类型垂体大腺瘤导致的垂体柄效应、颅咽管瘤、生殖细胞肿瘤、组织细胞病、垂体柄中断和低颅压等)、神经源性病因(胸壁损伤、脊髓损伤和乳房刺激等)、炎症/破坏性病变(脑膜炎、结核和头部放疗)、异位分泌 PRL 的肿瘤(肾细胞癌、性腺母细胞瘤、卵巢畸胎瘤和血管周围上皮样细胞瘤等)、PRL 受体基因突变等相鉴别。

**推荐意见 5:** 推荐以下高危人群进行基因突变检测,优先筛选多发性内分泌腺瘤病 1 型基因(MEN1)和芳香受体相互作用蛋白基因(AIP)突变:(1)年轻患者(起病年龄 <20 岁)且大腺瘤(尤其是直径 ≥4 cm 的巨腺瘤);(2)有家族性孤立性垂体腺瘤(FIPA)或多发性内分泌腺瘤病(MEN)家族史者(证据等级:低,弱推荐)。

在儿童青少年垂体泌乳素腺瘤患者诊疗中,需重点关注家族史、记录起病年龄、肿瘤大小及侵袭性。垂体泌乳素腺瘤患者基因突变率约为 2.8%,儿童或青少年(年龄 <20 岁)患者中基因突变率近 10%<sup>[33-34]</sup>,其中巨腺瘤患者的 MEN1 突变率高达 21.9%(7/32),AIP 突变率 18.8%(6/32)<sup>[35]</sup>。目前缺乏中国人群的研究数据。不同基因突变类型具有显著临床差异: MEN1 突变患者多表现为多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonist, DA)耐药,常合并甲状旁腺功能亢进症、胰腺神经内分泌肿瘤等其他内分泌疾病,需早期识别并长期随访; AIP 突变患者的垂体肿瘤体积更大、侵袭性更强,需制定多学科诊疗方案。对发现基因突变的患者,建议进行家族成员遗传咨询与筛查。现有证据显示起病年龄 ≥30 岁以及微腺瘤患者基因突变率低,对该部分人群常规基因检测价值有限<sup>[36-37]</sup>。

### 三、影像学

**推荐意见 6:** 确诊为高 PRL 血症的患者(排除生理、药理性和其他器官系统疾病因素导致高 PRL 血症的患者)均应进行垂体磁共振(MRI)检查(证据等级:低,弱推荐)。采用垂体动态增强 MRI 检查以提高泌乳素微腺瘤的检出率和定位准确性(证据等级:极低,弱推荐)。

垂体 MRI 是目前用于诊断以及监测垂体泌乳素腺瘤的首选影像学方法,具有软组织分辨率高以及多方位成像等优势<sup>[38-40]</sup>。MRI 平扫对微腺瘤的检出具有局限性,因此,垂体 MRI 增强检查仍是垂体泌乳素腺瘤(特别是 <1 cm 的微腺瘤)检出病灶的最重要方法。CT 的主要优势是对骨结构以及钙化



的显示,但软组织分辨率较低,对于腺瘤的显示效果较差,目前主要用于有 MRI 检查禁忌证的患者以及术前蝶窦鞍底结构的评估。

垂体 MRI 常规扫描序列包括矢状位、冠状位 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 平扫以及 T<sub>1</sub>WI 增强序列扫描<sup>[39]</sup>。大多数垂体泌乳素腺瘤在 MRI 上为微腺瘤,在 T<sub>1</sub>WI 上表现为等或稍低信号,增强后表现为低强化灶。T<sub>2</sub>WI 上则通常表现为轻度高信号,但在男性垂体泌乳素腺瘤患者中更易出现 T<sub>2</sub>WI 的不均质信号模式(如出血或坏死),有文献提示 T<sub>2</sub>WI 的异质性与多巴胺受体激动剂的反应较差具有相关性<sup>[38, 40-41]</sup>。随着影像学技术的进步,利用 3D 采集成像技术(如 3D-快速自旋回波/梯度回波序列等),可获得<1 mm 层厚的 MR 图像,有助发现更小的微腺瘤<sup>[42-44]</sup>。

国内外研究已证实,垂体动态增强扫描通过快速、连续扫描可获得多期相的强化图像从而提高微腺瘤的检出率<sup>[40, 45]</sup>。垂体组织是双重供血,在增强早期即可表现为明显强化,而腺瘤的强化速度与程度均低于正常垂体。利用 MRI 垂体动态增强扫描可较好地反映垂体与微腺瘤的血供变化情况并获取两者的最佳对比图像,从而更好地显示病灶。

**推荐意见 7:** 垂体泌乳素腺瘤治疗后影像学随访频率需综合评估临床症状、生化结果、既往影像学特征及组织病理学等因素后确定(良好实践主张)。若出现耐药或新发的视功能障碍、头痛、泌乳和垂体功能减低等临床症状,建议增加随访频率(良好实践主张)。

由于存在钆造影剂体内残留的风险,为了安全地进行疗效评估,建议充分发挥临床症状随访及血清 PRL 监测,合理设置影像学随访频率,并建议优先使用大环螯合物类钆剂而非线性钆剂<sup>[46-47]</sup>。大腺瘤可在 DA 治疗开始后 3~6 个月进行 MRI 复查。微腺瘤的随访频率取决于临床表现和生化随访结果<sup>[48]</sup>。DA 反应良好的患者每隔一年或更长时间进行 MRI 复查。若存在药物耐药或新出现的视功能改变、头痛、泌乳和垂体功能减低等症状,需及时进行 MR 检查<sup>[49]</sup>。手术患者需在术后 3 个月进行 MRI 检查,对于 DA 耐药、部分切除以及具有侵袭性高风险的肿瘤,则需要更密切的影像学随访<sup>[50]</sup>。

**推荐意见 8:** 有以下危险因素的垂体泌乳素腺瘤患者,建议在术前进行 CTA 或 MRA 以筛查是否合并动脉瘤:(1)侵袭性肿瘤;(2)肿瘤直接接触颈内动脉;(3)中老年患者(>50 岁);(4)头颅/垂体 MRI 显示鞍区/鞍旁可疑动脉瘤征象;(5)既往有经

鼻蝶鞍区病变手术史,诊断难治性垂体瘤和/或伴有脑血管病变史。(证据等级:极低,弱推荐)

基于国内外研究结果,侵袭性垂体瘤、肿瘤与邻近动脉直接接触以及患者高龄等因素与垂体瘤合并动脉瘤的发生率较高具有相关性<sup>[51-52]</sup>。垂体瘤合并动脉瘤的发生率为 2.3%~8.3%,高于正常人群发病率(3%左右)<sup>[53]</sup>。在功能性垂体瘤合并动脉瘤病例中,垂体泌乳素腺瘤和生长激素瘤的比例最高,其中垂体泌乳素腺瘤占 18.8%~36.5%<sup>[53-54]</sup>。垂体瘤患者合并的动脉瘤最常发生的部位为颈内动脉海绵窦段,当动脉瘤与肿瘤组织关系密切时,经鼻神经内镜下垂体瘤切除术有导致致死性动脉瘤破裂的风险<sup>[53, 55-56]</sup>。因此,对具有上述风险因素或常规 MRI 显示鞍区/鞍旁可疑动脉瘤信号(流空血管、搏动伪影)的垂体泌乳素腺瘤患者有必要在手术前进行 CTA 或 MRA 检查以筛查动脉瘤。

#### 四、治疗

垂体泌乳素腺瘤的治疗目标是降低 PRL 水平,以期待患者性腺轴功能恢复正常,肿瘤缩小甚至消失并防止复发。垂体泌乳素腺瘤的治疗包括药物、手术和放疗。多巴胺受体激动剂是治疗垂体泌乳素腺瘤的首选药物,包括溴隐亭和卡麦角林,可有效降低血清 PRL 水平、缩小腺瘤体积并恢复性腺轴功能。手术包括经鼻和开颅两种方法,目前神经内镜下经鼻蝶入路已成为绝大多数垂体瘤患者手术的主流术式。放射治疗包括立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)治疗和外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)。常见的 SRS 设备包括伽玛刀、射波刀为代表的直线加速器以及质子刀等。目前 SRS 治疗垂体泌乳素腺瘤的研究多来自伽玛刀,报道射波刀或质子刀治疗病例有限。

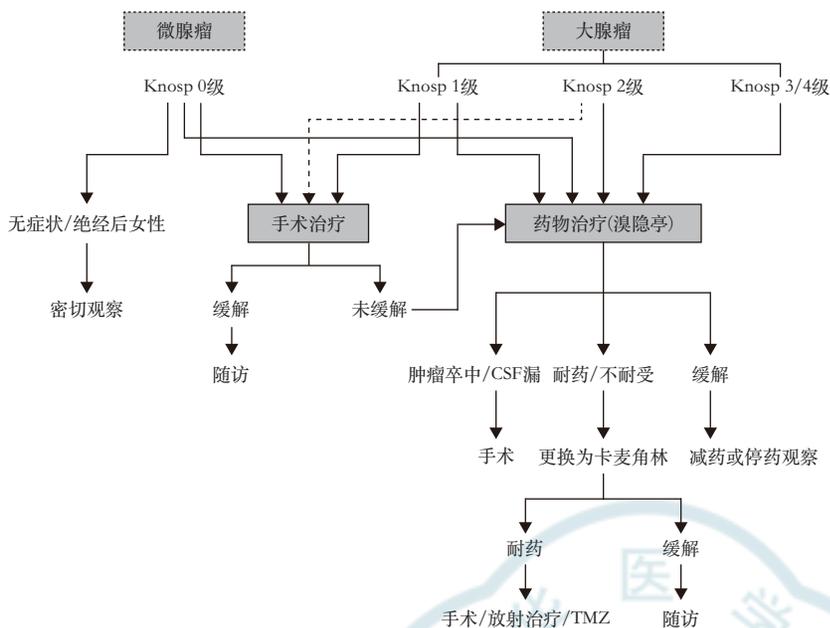
临床实践中,在内分泌科、神经外科和妇科各专科诊治垂体泌乳素腺瘤患者的基础上,推荐建立由神经外科、内分泌科、放射科、放疗科、病理科、眼科、妇产科等多学科专家团队组成的“以患者为中心”的多学科联合诊治(MDT)模式,从而实现疑难复杂患者治疗的个体化和精准化。治疗的流程图 1。现分述药物、手术、放疗的推荐意见。

##### (一)药物治疗

**推荐意见 9:** 多巴胺受体激动剂治疗能有效降低血清 PRL 水平、改善高 PRL 血症的相关临床表现并缩小垂体泌乳素腺瘤体积。(推荐级别:中,强推荐)

回顾研究显示溴隐亭能使 68% 的垂体泌乳素腺瘤患者 PRL 水平正常,62% 的患者肿瘤体积缩





注:(1)手术考虑因素包括:Knosp 分级、年轻育龄期女性、合并精神类疾病;(2)手术需要有经验的垂体瘤中心,经多学科团队协作完成;(3)假包膜外切除及海绵窦内侧壁切除,有助于提高手术的生化缓解率;(4)“缓解”是指血泌乳素正常水平及垂体磁共振扫描未见肿瘤残留;(5)Knosp 2 级中大部分为肿瘤推挤海绵窦内侧壁,有肿瘤全切预期者,可考虑手术治疗;(6)肿瘤卒中/脑脊液(CSF)漏接手术治疗后,未缓解者术后再次药物治疗。

图1 垂体泌乳素腺瘤治疗流程图

小<sup>[57-58]</sup>。回顾 2000—2018 年的文献,共纳入 1 362 例垂体泌乳素腺瘤患者,服用卡麦角林患者总生化缓解率为 79.7%,其中 541 例微腺瘤患者的生化缓解率为 84.0%,821 例大腺瘤患者的生化缓解率为 76.9%;73.9% 的患者报告肿瘤体积缩小<sup>[59-63]</sup>。溴隐亭推荐剂量为每日 2.5~15 mg,分为 2~3 次服用(半衰期 4~6 h),卡麦角林推荐剂量每周 0.5~3.5 mg(半衰期 80 h)。由于中国内地卡麦角林尚未上市,溴隐亭目前仍作为中国内地首选的 DA。

在开始 DA 治疗前,建议告知患者药物可能存在常见的不良反应,包括恶心、呕吐、便秘、腹胀等胃肠道不适、头痛头晕、乏力、鼻塞和体位性低血压等,多在治疗初期出现,严重程度因个体而异,大多数患者可耐受,极少影响患者对药物的依从性。溴隐亭整体不良反应发生率约为卡麦角林 1.43 倍<sup>[64]</sup>,有随机对照的研究结果显示,与卡麦角林相比,溴隐亭治疗导致胃肠道反应更多见,恶心发生率约 50%(卡麦角林 31%)、呕吐 10%(卡麦角林 4%);其他不良反应与卡麦角林相仿,头痛 29% 比 30%、头晕 26% 比 25%、胃肠道不适 20% 比 15%;因药物不良反应而停药的患者中,服用溴隐亭的患者比例高于卡麦角林(12% 比 3%)<sup>[65]</sup>。推荐从低剂量开始给药,并缓慢增加剂量以减少不良反应,随餐服用或

睡前服药可提高耐受性。溴隐亭可以 0.625~1.25 mg/d 起始,逐步增量至有效剂量;卡麦角林初始剂量一般为 0.25~0.5 mg/周,逐步加量。如出现药物不耐受,可尝试换用另一种 DA 或选择其他治疗方案<sup>[66-67]</sup>。

DA 可能导致神经精神相关不良反应,如冲动控制障碍,包括病态赌博、强迫性购物和性欲亢进等。其发生率在垂体泌乳素腺瘤人群中的报道差异较大(9.8%~52%不等),国内报道的发生率为 9.8%~24.4%,可能与诊断标准和种族差异等有关。对需要长期药物治疗的垂体泌乳素腺瘤患者,特别是男性、年轻患者(<40 岁)、有吸烟/饮酒史、精神类疾病史如焦虑/抑郁患者,应充分告知上述风险的发生率显著增高,并尽早识别。若冲动控制障碍症状出现,推荐精神科共同诊治,优先减少 DA 剂量或改用其他类型 DA;若症状严重或持续,需考虑其他治疗方案<sup>[68]</sup>。

**推荐意见 10:** 对于 Knosp 0 级或 1 级边界清晰的微腺瘤或大腺瘤,在开始治疗前,多学科团队应该充分告知患者手术或药物治疗方案的利弊,并结合患者意愿,可选择手术或 DA 作为首选治疗方案。(证据等级:低,弱推荐)

**推荐意见 11:** 对于 Knosp≥2 级的垂体泌乳素腺瘤患者,特别是侵袭性泌乳素大腺瘤或巨腺瘤患者,首选 DA 治疗。(推荐级别:低,弱推荐)

对于 Knosp≥2 级以上(附表 2,扫描文章首页二维码查看),尤其是侵袭性泌乳素大腺瘤和巨大腺瘤,若首选 DA 治疗方法,大多数病例可缩小肿瘤体积,缓解神经压迫症状,并降低 PRL 水平<sup>[69]</sup>。有荟萃分析总结 196 例泌乳素巨腺瘤患者临床特征,男女比例 3.6:1,年龄 38(28,50)岁,肿瘤直径 53(43,69)mm,其中 82% 患者首选药物治疗。药物治疗后,88% 的患者肿瘤缩小、85% 的患者视功能改善以及 51% 的患者 PRL 水平降至正常。而选择手术治疗的患者均有肿瘤残留和持续高 PRL 血症,且术后出现下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能减退较药物治疗更常见,且有一定比例的术后并发症<sup>[34]</sup>。

目前,关于 DA 治疗诱导肿瘤纤维化,以及术前

DA 治疗是否对手术产生不利影响尚存争议。多数学者认为既往溴隐亭治疗可能会诱导肿瘤纤维化致肿瘤硬化、生化缓解率下降、围手术期并发症增多,而卡麦角林相关研究证据不足<sup>[70-73]</sup>。国内一项纳入 290 例患者的单中心队列研究显示,既往溴隐亭治疗组肿瘤质地硬化病例显著高于直接手术组(27.8% 比 9.8%),既往溴隐亭累积剂量>206 mg、疗程>2.5 个月与肿瘤质地硬化相关;此外,较直接手术组患者,既往溴隐亭治疗组患者围手术期并发症更多,术后生化缓解率更低<sup>[74]</sup>。因此,需要关注术前药物可能增加肿瘤纤维化,从而降低手术全切率,推荐药物治疗短期内(3 个月)评估疗效,必要时调整治疗方案。相反,也有部分学者认为既往短期溴隐亭治疗有助于提高肿瘤全切率而不增加围手术期并发症<sup>[75-76]</sup>。

**推荐意见 12:** 对于高 PRL 血症无相关临床表现的微腺瘤患者,建议选择随访,随访内容包括临床症状、PRL 水平和垂体 MRI 检查等,若出现高 PRL 血症相关症状或肿瘤增大,则应开始治疗。(证据等级:极低,弱推荐)

未接受治疗的泌乳素微腺瘤患者的自然病程研究显示,肿瘤显著或持续性生长的情况较为少见<sup>[77]</sup>。由于雌激素是 PRL 的刺激因子,女性在绝经后血清 PRL 水平呈现生理性下降。在未接受治疗的泌乳素微腺瘤女性中,45% 的患者在进入绝经期后血清 PRL 水平恢复正常<sup>[78]</sup>。接受至少 2 年 DA 治疗且 PRL 水平维持正常的绝经后女性泌乳素微腺瘤患者,在停用 DA 治疗后,50%~73% 的患者血清 PRL 水平仍保持正常<sup>[79-80]</sup>。对绝经后女性发现泌乳素微腺瘤患者,可选择观察随访,定期监测 PRL 水平<sup>[81-83]</sup>。目前的证据暂不支持对无症状的绝经后微腺瘤女性患者进行治疗。

**推荐意见 13:** 对于溴隐亭耐药患者,若能够获得卡麦角林,推荐首选换药(推荐级别:极低,弱推荐);对卡麦角林耐药的,推荐多学科团队讨论,选择手术治疗、将药物增加至最大耐受剂量、放射治疗或替莫唑胺等综合治疗(推荐级别:极低,弱推荐)。

多巴胺受体激动剂耐药定义为溴隐亭/卡麦角林达到推荐剂量(溴隐亭 15 mg/d,卡麦角林 2 mg/周),持续至少 3~6 个月 PRL 未恢复正常且肿瘤体积缩小未达到 50%。溴隐亭耐药的发生率为 20%~30%,而卡麦角林的耐药发生率为 10%<sup>[63,84]</sup>。溴隐亭耐药者建议换用卡麦角林,从每周 2 mg 剂量起始,如 PRL 控制未达标,可酌情增加剂量(超说明书

推荐剂量使用时需患者知情同意)。如卡麦角林耐药,建议多学科团队讨论,可选择手术、增加药物剂量和放射治疗等综合治疗。

**推荐意见 14:** 接受长期大剂量卡麦角林治疗的患者,推荐定期监测超声心动图,了解心脏瓣膜情况。(证据等级:低,弱推荐)

荟萃分析结果显示,垂体泌乳素腺瘤患者中卡麦角林治疗相关心脏瓣膜病的发生率仅 0.11%<sup>[85]</sup>。治疗前进行基线超声心动图检查,以评估是否存在既存瓣膜异常。推荐对需要长期使用大剂量卡麦角林(例如>2 mg/周,治疗时长>5 年)或年龄>50 岁或心脏听诊杂音的垂体泌乳素腺瘤患者进行常规超声心动图检查,之后每 2~3 年进行超声心动图检查随访,但需结合临床实际排除其他原因导致的心脏瓣膜病变(年龄、高血压和其他心血管疾病等)<sup>[86]</sup>。若疑诊卡麦角林治疗相关心脏瓣膜病,建议多学科诊治明确诊断,同时需权衡继续用药风险,可选择换用溴隐亭或其他治疗方案(如手术等)。目前研究表明,对接受溴隐亭治疗的患者不常规推荐超声心动图检查。

**推荐意见 15:** 接受 DA 治疗的微腺瘤患者,在 PRL 水平恢复正常后,建议继续维持原剂量 3~6 个月(推荐级别:低,弱推荐);继续监测,当 PRL 小于参考范围,可考虑逐步减量,监测 PRL 水平,继续滴定剂量至维持 PRL 正常的最小剂量(推荐级别:极低,弱推荐);大腺瘤患者需同时结合肿瘤缩小情况评估药物减量(推荐级别:低,弱推荐)。

**推荐意见 16:** 对于垂体泌乳素腺瘤患者,若已采用 DA 低维持剂量治疗且药物治疗时间超过 2 年、PRL 水平正常并且治疗后影像学检查显示肿瘤明显缩小或无明显残留病灶,可考虑停药。(证据等级:极低,弱推荐)

**推荐意见 17:** 女性垂体泌乳素腺瘤患者在绝经后达到上述停药标准鼓励停药随访。若随诊中发现垂体病变增大,评估后可重新启动 DA 治疗。(证据等级:低,弱推荐)

药物治疗后症状缓解、PRL 水平降至正常,可逐步减少 DA 剂量或延长给药间隔,稳定最低有效剂量至少 2 年,血清 PRL 水平仍维持正常,并且影像学提示肿瘤明显缩小或无肿瘤残留,可考虑停药<sup>[87-89]</sup>。一项纳入 19 项研究的 743 例患者的荟萃分析显示,微腺瘤患者的停药缓解率(21%)略高于大腺瘤(16%),治疗时间超过 2 年的患者停药缓解率为 34%,明显高于治疗时间较短的 16%。使用卡麦角



林的停药缓解率(35%)也高于溴隐亭(20%)<sup>[90-91]</sup>。

绝经后与绝经前女性相比,停用 DA 后腺瘤复发的风险显著降低<sup>[79]</sup>。在符合严格停药标准的绝经后女性患者,停药后长期缓解率可达 73%,PRL 水平升高复发率仅 27%,多数患者无症状。停药后 3~6 个月内血清 PRL 水平再升高可预测停药后复发,而诊断时肿瘤体积、停药前 PRL 水平、残留肿瘤大小、用药时长与复发无关<sup>[80]</sup>。对于复发病例,评估临床症状或肿瘤增大情况,可重启 DA 治疗。

**推荐意见 18:**按停药标准停药后建议继续随访相关症状(月经周期、泌乳和性功能等),停药第一年每 3 个月检测 PRL 水平,之后每年检测或出现症状随时复查。出现临床症状同时 PRL 持续升高时需复查垂体 MRI。停药复发患者可重启 DA 治疗。对无临床症状、肿瘤未见增大可选择观察随访。(证据等级:极低,弱推荐)

根据既往指南共识推荐,一般建议停药后第一年每 3 个月随访,关注患者临床表现并检测 PRL 水平,之后每年检测,如 PRL 持续升高,有研究推荐 PRL>100 ng/ml 或 2 120 mU/ml 时需复查 MRI<sup>[24]</sup>。目前缺乏有关停药后 PRL 水平再升高患者的临床研究。一项纳入 50 例患者的小样本研究提示,停药后复发的患者如无典型临床表现且残留肿瘤亦无进行性增大,未予药物治疗观察随访 30 个月未见肿瘤增大及 PRL 进行性升高<sup>[92]</sup>。因此停药后育龄期患者需密切关注月经周期和性功能情况,如泌乳素再升高需结合患者的临床表现、肿瘤的变化等综合评估,重启 DA 治疗<sup>[93]</sup>。

## (二)外科治疗

**推荐意见 19:**外科治疗决策应在充分尊重患者意愿的前提下进行综合研判后制定。(良好实践主张)

**推荐意见 20:**外科手术应由具备丰富经验的垂体外科手术团队施行。(良好实践主张)

推荐患者手术治疗时,应综合考量以下因素:肿瘤体积及形态、血 PRL 水平、药物治疗反应性、全身健康状况、患者主观意愿以及未来生育需求<sup>[94]</sup>。鉴于此,手术决策有时需要由多学科专家团队共同制订,同时应充分尊重患者意愿<sup>[1]</sup>。手术应由具备丰富经验的垂体外科团队完成,以最大程度提高手术疗效,减少手术并发症发生。近年来,随着神经内镜、神经导航及术中超声多普勒等先进技术的普及应用,围手术期并发症发生率呈逐年下降趋势。在经验丰富的垂体外科中心,常见并发症多为脑脊

液鼻漏(0.7%~2.0%)、永久性尿崩(1.0%~2.7%)、颅内感染(1.4%~3.0%)等并发症,而视力减退、颈内动脉损伤等严重并发症发生率仅为 0~1.4%,死亡率更是处于极低水平<sup>[74, 95-97]</sup>。

目前神经内镜经鼻蝶入路手术已成为绝大多数垂体瘤手术的主流术式,仅有部分耐药侵袭性巨大肿瘤需经颅手术或经鼻联合经颅手术。假包膜外肿瘤切除技术因有助于提高生化缓解率和预防肿瘤复发而得到推广<sup>[98-99]</sup>。文献报道,垂体泌乳素腺瘤假包膜检出率及假包膜内肿瘤细胞浸润率分别达到 70.9% 及 51.2%<sup>[100]</sup>。采用假包膜外肿瘤切除技术能显著提高术后生化缓解率,但可能增加术后垂体功能减低发生风险,要求术者具备丰富的手术经验<sup>[101]</sup>。对于侵犯海绵窦内侧壁的肿瘤,切除海绵窦内侧壁对提高生化缓解率和减少肿瘤复发具有重要意义,但技术难度高,同时需警惕颈内动脉损伤、颅神经麻痹及大量失血的风险<sup>[102]</sup>。

**推荐意见 21:**对于边界清晰的微腺瘤或大腺瘤(Knosp 0 级或 1 级),可采用手术治疗可作为一线治疗方案。(证据等级:中,弱推荐)

随着神经内镜技术的进步及假包膜外肿瘤切除理念的普及,外科手术对治疗边界清晰的泌乳素微腺瘤及大腺瘤(Knosp 0~1 级)展示出满意疗效<sup>[103]</sup>。在经验丰富的垂体外科中心,边界清晰微腺瘤及大腺瘤的术后即刻生化缓解率分别高达 90%~100% 和 66.7%~81.0%,而围手术期并发症总体发生率低于 2%<sup>[74, 96, 104-105]</sup>。国外一项纳入了 3 564 例接受药物治疗患者和 1 836 例接受手术患者的荟萃分析显示:对于微腺瘤,手术长期缓解率约为 83%,而药物治疗组停药后长期缓解率仅为 36%<sup>[106]</sup>。此外,治愈性手术相较于长期药物治疗还有助于降低经济负担,改善生活质量<sup>[67, 107]</sup>。因此,手术可作为边界清晰的微腺瘤及大腺瘤(Knosp 0 级和 1 级)的一线治疗方法。

手术疗效受到多因素的影响,包括术者经验、肿瘤体积、肿瘤侵袭程度、Knosp 分级、肿瘤假包膜的存在及术前 PRL 水平<sup>[108]</sup>。Knosp 分级对手术疗效具有较高的预测价值,研究显示,Knosp 0~2 级、Knosp 3 级及 Knosp 4 级患者术后即刻缓解率分别为 66.7%~83.8%、33.3%~58.8%、0~41.7%<sup>[95, 105]</sup>。术前 PRL 水平与术后缓解率呈负相关,可作为判断术后生化缓解的参考指标<sup>[109]</sup>。国外研究发现,当术前血清 PRL≤200 ng/ml(4 240 mU/ml)时,术后缓解率可达 92%;而术前 PRL>200 ng/ml 时,缓解率仅为

40%<sup>[106]</sup>。在术后即刻 PRL 正常的患者中,长期随访显示有 3.5%~18.7% 患者会出现血 PRL 水平再次升高<sup>[96, 110]</sup>。术后早期血 PRL 降至正常范围下限通常预示低复发风险,有研究发现术后第一天血 PRL 降至 10 ng/ml 或 212 mU/ml 以下者,术后 5 年未见复发,长期缓解率高达 83.0%~89.5%<sup>[97, 111]</sup>。

**推荐意见 22:** 无法耐受 DA 治疗或耐药的患者,建议手术治疗。(证据等级:极低,弱推荐)

**推荐意见 23:** 垂体泌乳素腺瘤卒中导致视力快速恶化的患者,建议优先推荐手术治疗。(证据等级:极低,弱推荐)

DA 耐药或无法耐受药物者推荐外科手术治疗。手术可能达到生化缓解,减瘤有助于改善耐药病例的术后药物治疗效果,降低药物剂量,并减少药物不良反应<sup>[109]</sup>。研究显示标准剂量卡麦角林耐药的患者,与加大剂量药物治疗组相比,采用减瘤手术联合药物治疗策略能显著降低血 PRL 水平,提高生化缓解率(32.1% 比 22.2%),并降低卡麦角林剂量(2.4 mg/周→1.4 mg/周)<sup>[112]</sup>。对于伴有快速或进行性视力下降的腺瘤卒中患者,尤其是肿瘤主体在影像学上呈现囊性或出血者,预期药物治疗效果不佳,可考虑迅速手术解除视神经压迫<sup>[113]</sup>。

**推荐意见 24:** DA 治疗过程中如有怀疑存在脑脊液鼻漏,可鼻内镜检查,或有条件医院可以检测鼻漏液中的  $\beta_2$ -转铁蛋白或  $\beta$ -痕迹蛋白(证据级别:极低,弱推荐);当出现肿瘤引发或继发于药物治疗后的脑脊液鼻漏,应立即进行手术修补(良好实践主张)。

接受 DA 治疗患者脑脊液鼻漏发生率为 6.1%,多继发于侵袭性巨大肿瘤 DA 治疗后的男性患者(67.9%~85.7%)<sup>[114]</sup>。诊断可通过鼻内镜直接检查或检测鼻液中  $\beta_2$ -转铁蛋白或  $\beta$ -痕迹蛋白浓度升高来确定<sup>[115]</sup>。国外对 36 例继发于 DA 治疗后的脑脊液鼻漏的病例报告进行文献综述后发现,94% 为侵袭性肿瘤,用药前肿瘤平均直径 3.6 cm,药物致脑脊液鼻漏患者的初始 PRL 平均水平为 4 917 ng/ml,脑脊液鼻漏多发生在治疗后 3 d 至 4 个月,个别患者可发生在药物治疗后的 17 个月<sup>[116]</sup>。因此,侵袭性巨大垂体泌乳素腺瘤患者需充分了解药物治疗后发生脑脊液鼻漏及继发颅内感染风险。一旦出现应立即停药并积极手术,手术目的以获取肿瘤病理及颅底重建为主,术后重启药物治疗。Česák 等<sup>[117]</sup>对 60 例继发于药物治疗的脑脊液鼻漏患者进行文献综述后发现,87.5% 的患者通过经鼻

或经颅手术可成功修补漏口,另有 12.5% 患者能通过停药、绝对卧床、腰大池引流等保守治疗措施修复漏口。

**推荐意见 25:** 对于存在生育需求的女性大腺瘤患者,减瘤手术可作为 DA 治疗的替代方案,以降低未来妊娠期间症状性肿瘤增大带来的风险。(证据等级:低,弱推荐)

国外有回顾性研究比较了年轻女性患者首选药物与首选手术的疗效差异,截至末次随访(中位随访时长 90 个月),手术治疗组 68% 的患者可实现长期生化缓解,而药物治疗组 64% 的患者需要长期药物维持<sup>[118]</sup>。同时,年轻女性患者有生育需求,经验丰富的术者能做到较高的手术缓解率,最大程度保留性腺功能,恢复生育功能。国内对 99 例育龄期女性患者进行回顾性分析后发现,76.5% 的微腺瘤患者术后恢复规律月经,82.3% 术前不孕患者术后成功妊娠并生育<sup>[119]</sup>。对于有生育需求的女性大腺瘤患者,妊娠前进行减瘤手术可有效降低妊娠期间症状性肿瘤增大的风险。有研究显示,21% 仅曾接受药物治疗的大腺瘤患者在妊娠期间出现肿瘤增大的压迫症状,而在曾接受减瘤手术的患者中其发生率仅为 4.7%<sup>[120]</sup>。

### (三)放射治疗

**推荐意见 26:** 垂体泌乳素腺瘤出现以下情况时,可考虑选择放射治疗:(1)耐药和(或)不耐受 DA 治疗;(2)有全麻手术禁忌、无法手术切除、术后残留或手术后复发;(3)难治性或转移性垂体泌乳素腺瘤。(证据等级:极低,弱推荐)

放射治疗是垂体泌乳素腺瘤的综合治疗措施之一,包括立体定向放射外科治疗和体外照射放疗,后者又包括三维适形放疗和调强放疗等技术。放射治疗垂体泌乳素腺瘤的肿瘤局部控制率在 68%~100%<sup>[5, 121-122]</sup>,生化缓解率为 30%~80%<sup>[121-123]</sup>。PRL 水平正常化所需的平均时间是 2~3 年,有时甚至达 8~10 年以上<sup>[124-125]</sup>。立体定向放射外科治疗是指在立体定向引导下,一次性或少分次( $\leq 5$ 次)或分阶段将高剂量射线精准聚焦照射在靶区上,更有效杀死肿瘤细胞的同时能更好地保护周围正常组织<sup>[123]</sup>。伽玛刀放射外科治疗后内分泌缓解时间较常规体外照射放疗为短(平均 1~2 年),除侵袭范围广、弥漫浸润周边正常组织或转移性垂体泌乳素腺瘤外,优先推荐选择立体定向放射外科治疗<sup>[1, 24, 123, 126]</sup>。

常规体外照射放疗在治疗后 10~20 年中,垂体功

能减低的 10 年以上累计风险可超过 50%<sup>[5]</sup>。伽玛刀放射外科治疗后的并发症率较常规放疗低:新的垂体功能减低发生率为 5%~42%,发生高峰为 4~5 年,对视神经等颅神经损伤的概率 1.0%~4.5%<sup>[1, 24, 122-123, 126]</sup>。放疗后远期的脑血管病、神经认知功能障碍及继发第二肿瘤等少有,但不可忽视<sup>[5, 24, 126]</sup>。在开始放射治疗前,需告知患者放射治疗可能存在常见的不良反应,如垂体功能减低、视神经病变及其他颅神经麻痹等;其他罕见不良反应如脑脊液鼻漏、颈内动脉损伤、放射性脑损伤或继发性脑肿瘤等,也应充分告知其发生的可能性,尽早识别并进行相应处理。放射治疗多年后仍有可能发生不良反应,建议终身随访。

**推荐建议 27:**放射治疗前 1~2 个月考虑停用 DA;放射治疗后如需重启 DA 治疗,建议在放射治疗 1 个月后再开始服用。(证据等级:极低,弱推荐)

多项回顾性研究认为,DA 治疗对垂体泌乳素腺瘤细胞有放射抵抗作用,可能影响射线作用的发挥,对放射治疗效果有潜在不利影响,可能降低放射治疗后内分泌缓解率并延长内分泌缓解所需时间<sup>[123, 126-130]</sup>。因此,提倡放射治疗期间停用 DA 药物,使放射治疗干预的获益最大化。Cohen-Inbar 等<sup>[129]</sup>建议在伽玛刀放射外科治疗前后 6~8 周停用 DA,而 Hung 等<sup>[130]</sup>主张在立体定向放射外科治疗前 6~8 周停用 DA。但在具体临床实践中需权衡停用 DA 药物可能引起肿瘤再生长的风险(尤其是对于侵袭性垂体泌乳素腺瘤,暂停 DA 有一定风险),需要个体化处理。停用 DA 后需定期监测 PRL 水平<sup>[124, 129, 131]</sup>。

## 五、高危泌乳素腺瘤

### (一)男性垂体泌乳素腺瘤

**推荐意见 28:**男性垂体泌乳素腺瘤如发生溴隐亭耐药可改服用卡麦角林、联合手术减瘤和(或)放射治疗,并需进行密切随访。(推荐级别:极低,弱推荐)

男性垂体泌乳素腺瘤患者中,大腺瘤的发生率较女性常见,巨腺瘤的发生率也更高,是高危垂体腺瘤之一<sup>[89, 132-133]</sup>。一项涉及 219 例患者的回顾性研究,发现(女性 145 例,男性 74 例),男性患者治疗前基础 PRL 水平(2 789 ng/ml±573 ng/ml)和肿瘤平均直径(26 mm±2 mm)显著高于女性(分别为 292 ng/ml±74 ng/ml 和 10 mm±1 mm),且与诊断年龄或症状持续时间无相关性。男性患者溴隐亭耐药的发生率(30%比 5%)及侵袭性巨大腺瘤的发生率(52%比 27%)均显著高于女性<sup>[134-135]</sup>。有研究报告男性可作为垂体泌乳素腺瘤患者 DA 耐药的预测

因子<sup>[136-137]</sup>。溴隐亭耐药可以改用卡麦角林,或者联合手术减瘤和(或)放射治疗。

### (二)难治性垂体泌乳素腺瘤

**推荐意见 29:**对于难治性或转移性垂体泌乳素腺瘤患者,建议由多学科团队共同制定综合治疗方案。(良好实践主张)

**推荐意见 30:**推荐使用烷化剂化疗药物替莫唑胺(TMZ)作为难治性或转移性垂体泌乳素腺瘤的一线化疗方案,应在治疗 3 个月时评估治疗反应,疗程至少 6 个月。(推荐级别:极低;弱推荐)

难治性垂体瘤(refractory pituitary tumors, RPT)定义为具有侵袭性(影像学证实肿瘤侵犯周围结构)、对标准治疗无效(手术、放疗和药物治疗后肿瘤仍持续生长或复发)、肿瘤体积短期内迅速增大以及组织病理高增殖潜能(Ki-67 增殖指数≥3%、核分裂计数>2/10 HPF、p53 蛋白阳性表达)<sup>[138-139]</sup>。当出现肿瘤远处转移(颅脑或全身其他部位)符合转移性垂体神经内分泌肿瘤诊断。如出现特定部位症状(神经功能受损或背痛等)或 PRL 水平与垂体肿瘤大小明显不符的患者,应评估是否存在转移灶;常见转移部位包括颅内、脊椎、肝脏、淋巴结、骨骼等。

难治性垂体泌乳素腺瘤的治疗需多学科团队共同综合评估,并根据评估情况,决定卡麦角林加量、联合再次手术或放疗。如标准治疗(DA、手术、放疗)后肿瘤仍进展,推荐替莫唑胺作为一线化疗药物(超说明书使用时需通过伦理审查及患者知情同意),能够提高应答患者的总体和无进展 5 年生存率,但仅有 1/3 的患者在影像学上出现完全或部分缓解<sup>[139]</sup>。经过 3 个疗程的治疗评估可以识别出应答者和非应答者,对应答者建议总治疗时间至少持续 6 个月<sup>[138]</sup>。回顾性发现 94 例接受 TMZ 治疗的侵袭性/转移性垂体泌乳素腺瘤患者,其中 58 例(62%)在接受 TMZ 治疗后病情缓解或无进展<sup>[140]</sup>。接受同步放疗和替莫唑胺的患者应答率更高<sup>[141]</sup>。O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)低表达(<50%)提示肿瘤对 TMZ 反应率较高(76%比 14%)<sup>[142]</sup>,临床功能性垂体瘤的应答率高于非功能性垂体瘤,这与 MGMT 状态无关。在完全缓解、部分缓解和疾病稳定的患者中,分别有 25%、40% 和 48% 的患者在中位 12 个月随访后出现进展<sup>[141]</sup>。错配修复蛋白(如 MSH6)缺陷可能导致 TMZ 耐药<sup>[143]</sup>。

## 六、妊娠

### (一)孕前评估与准备

**推荐意见 31:**服用 DA 的泌乳素微腺瘤女性患者试孕期间无需停用药物(证据级别:极低,弱推荐);而大腺瘤患者,建议待大腺瘤缩小至微腺瘤后开始试孕(证据级别:极低,弱推荐);对于耐药或持续增长的大腺瘤患者,建议手术治疗后试孕(证据级别:极低,弱推荐)。

孕前患者需评估达到以下状况再尝试妊娠: PRL 降至正常、垂体泌乳素腺瘤持续缩小、既往经验是缩小至微腺瘤、视功能缺损及其他临床症状缓解。泌乳素腺瘤女性患者的妊娠时机选择需要综合评估疾病控制状态、肿瘤大小和治疗反应。患者在考虑妊娠前应实现血清 PRL 水平正常化(月经恢复正常也提示 PRL 水平正常化)、肿瘤体积显著缩小(特别是大腺瘤患者)、临床症状缓解。对于微腺瘤患者,微腺瘤在妊娠期间肿瘤增大的风险仅为 1%~5%<sup>[144]</sup>,服用 DA 药物期间可开始尝试妊娠<sup>[145-148]</sup>。

而大腺瘤患者则建议 DA 或手术治疗,因为研究发现大腺瘤患者经过治疗,妊娠期间肿瘤增大风险自 18% 降低至 4.7%<sup>[149-150]</sup>。虽然药物敏感者的血清 PRL 可以快速降低,月经复潮,但肿瘤体积缩小需要一定时间,故建议治疗期间采用工具避孕。妊娠前应行 MRI 评估垂体泌乳素腺瘤体积,直至肿瘤缩小至微腺瘤再开始尝试妊娠<sup>[150]</sup>。未经治疗的高 PRL 血症患者自然流产率可达 30%~40%,而经 DA 治疗后降至 10%~20%,这与正常人群的流产率相似<sup>[151]</sup>。DA 治疗后妊娠的妊娠期肿瘤增大风险显著低于未经充分治疗者<sup>[152]</sup>。

对于垂体泌乳素腺瘤患者妊娠后的管理,术前、围手术期、术后的 MDT 诊疗支持对优化母婴结局具有重要意义<sup>[1]</sup>。MDT 模式已被证明可显著改善妊娠合并垂体腺瘤患者的预后。基于现有证据,建议所有垂体泌乳素腺瘤孕妇,特别是大腺瘤患者,或发现肿瘤进展及卒中症状时,接受 MDT 诊疗支持以确保最佳的母婴结局<sup>[153]</sup>。

现有循证医学证据表明,服用 DA 不增加胎儿流产或胎儿畸形风险。多项大规模临床研究显示,溴隐亭作为最早应用的 DA 药物,其妊娠期暴露的胎儿畸形率为 3.9%,与普通人群基线风险 2%~4% 差异无统计学意义。孕早期溴隐亭暴露的自然流产率为 9.4%,与未暴露组的 8.1% 相比差异无统计学意义<sup>[154]</sup>。卡麦角林作为新一代 DA 药物,国际多中心研究显示其先天性畸形率为 2.7%<sup>[155]</sup>,且未发现特定畸形模式。

## (二) 孕期管理

**推荐意见 32:**泌乳素微腺瘤孕妇发现妊娠后建议立即停止 DA 治疗。(证据级别:极低,弱推荐)

对于 PRL 微腺瘤患者,目前循证证据和临床指南普遍建议在确认妊娠后即可停用 DA,无需维持用药至孕早期结束。多项大型队列研究显示,微腺瘤患者在停药后妊娠期间出现症状性肿瘤增大的风险仅为 1%~5%<sup>[120]</sup>,且孕早期停药组与持续用药组在流产率及早产率等妊娠结局上差异无统计学意义<sup>[1]</sup>。微腺瘤患者停药后仅需临床监测患者头痛、视力改变等临床症状,无需常规进行孕期 PRL 监测或垂体 MRI 检查。微腺瘤患者孕早期停药不会增加母胎风险,且能减少不必要的药物暴露<sup>[148]</sup>。但需特别注意,此建议仅适用于孕前经 DA 治疗已实现肿瘤控制的患者,对于未达治疗目标的病例仍需个体化评估和治疗。

**推荐意见 33:**泌乳素大腺瘤患者在未得到有效控制时发现妊娠,可考虑继续服用 DA,并持续整个孕期。(证据级别:极低,弱推荐)

对于 PRL 大腺瘤患者妊娠期间的药物管理,建议采取个体化策略,PRL 大腺瘤患者未得到有效控制时可酌情使用 DA,并持续整个孕期<sup>[147]</sup>。多项研究显示,未经治疗的大腺瘤患者在妊娠期出现症状性肿瘤增大的风险高达 15%~35%,显著高于微腺瘤患者<sup>[120]</sup>。欧洲内分泌学会指南推荐,对于鞍上扩展的大腺瘤、既往有肿瘤进展史或视功能障碍的患者,应在整个妊娠期持续 DA 治疗<sup>[156]</sup>。持续治疗期间可采用最低有效剂量(通常为孕前剂量的 50%~70%),并在分娩后 2 周重新评估治疗方案<sup>[24]</sup>。

**推荐意见 34:**微腺瘤孕妇在妊娠期间不推荐常规监测血清 PRL 水平(证据级别:极低,弱推荐)。大腺瘤孕妇在妊娠期间酌情监测血清 PRL 水平,若 PRL 水平突然升高(较基线增加 >50%)可能提示肿瘤增大,但必须结合临床症状进行判断(证据级别:极低,弱推荐)。

对于垂体泌乳素腺瘤患者妊娠期间的 PRL 监测策略,现有证据表明需要根据肿瘤大小和临床状况采取差异化方案。微腺瘤患者通常无需常规监测 PRL 水平,因为妊娠期 PRL 会生理性升高(可达非孕期的 10~20 倍),且与肿瘤活动性无关<sup>[24]</sup>。多项研究显示,微腺瘤患者即使 PRL 水平显著升高(>200 ng/ml 或 4 240 mU/ml),其肿瘤进展风险仍低于 5%<sup>[120]</sup>。垂体泌乳素大腺瘤患者建议每 2~3 个月检测 PRL,PRL 水平突然显著升高(较基线增加 >50%)可能提示肿瘤增大。对于持续 DA 治疗的患



者, PRL 监测更具挑战性, 因为药物会抑制 PRL 分泌, 可能掩盖肿瘤生长。当出现头痛、视功能障碍等症状时, 无论 PRL 水平如何都应考虑影像学评估。建议微腺瘤仅需症状监测; 无症状大腺瘤每 3 个月测 PRL; 服药治疗或症状进展者需 PRL 检测联合影像学联合评估。但需注意, 不同检测方法(如巨 PRL 干扰)和个体差异会影响结果解读, 建议固定实验室和方法进行系列检测。

**推荐意见 35:** 孕期如疑肿瘤显著生长而出现新发头痛、视力下降或视野缺损等临床症状时, 建议行 MRI 平扫检查, 并重启 DA 治疗(证据级别: 极低, 弱推荐); 对于药物治疗无效或出现急性视力下降、意识障碍等危急情况, 手术是合理选择(证据级别: 极低, 弱推荐)。

对于妊娠期间疑似出现肿瘤生长相关临床症状的患者, 应根据症状严重程度、孕周及肿瘤特征采取阶梯式管理策略。当患者出现新发头痛、视功能障碍或颅神经麻痹等症状时, 垂体平扫 MRI 是首选的影像学检查方式, 其安全性已得到多项研究证实<sup>[157]</sup>。15%~20% 的孕妇可能出现垂体生理性增大(高度可达 10~12 mm), 需与肿瘤本身生长鉴别。药物治疗方面, DA 仍是首选治疗, 研究显示 70%~80% 的病例通过重启或加强 DA 治疗可在 2~4 周内改善症状<sup>[1]</sup>; 即便在孕晚期, DA 治疗的安全性仍优于放任肿瘤进展<sup>[156]</sup>。对于药物治疗无效(20%~30% 病例)或出现急性视力下降、意识障碍等危急情况, 经鼻垂体瘤手术是合理选择, 如果在孕中期(13~27 周)手术则对母婴的安全性更高<sup>[94]</sup>。值得注意的是, 5%~10% 的侵袭性大腺瘤可能需要联合糖皮质激素治疗(尤其当出现垂体功能减低时), 但需密切监测妊娠期糖尿病等并发症<sup>[1]</sup>。

### (三) 产后哺乳

**推荐意见 36:** 鼓励产后母乳喂养; 若病情需要继续 DA 药物治疗, 则应停止哺乳。(证据级别: 极低, 弱推荐)

对于垂体泌乳素腺瘤患者产后哺乳问题, 现有临床证据表明绝大多数患者可以安全哺乳且不会显著增加肿瘤进展风险。多项研究证实, 哺乳引起的生理性高 PRL 血症(通常维持于 50~200 ng/ml)与病理性肿瘤生长无明显相关性<sup>[1]</sup>。微腺瘤与大腺瘤患者哺乳 12 个月期间的肿瘤增大发生率分别为 1.2% 和 4.3%, 均显著低于非哺乳对照组<sup>[154, 158]</sup>。在药物干预方面, 85%~90% 的微腺瘤和 60%~70% 的大腺瘤患者哺乳期间无需重启 DA 治疗<sup>[144, 156]</sup>; 但

对于孕前肿瘤未控制或哺乳期出现症状的患者, DA 仍是首选药物。临床监测策略推荐, 避免 DA 治疗期间哺乳。

### 七、总结与展望

因受到整体证据质量的限制, 本共识部分推荐级别较低, 临床医师在实践中应根据具体情况在本共识的基础上制定个性化方案。由于医疗资源限制, 本共识中推荐的某些检验检查可能在部分地区不具备可实施性, 临床医师应根据实际情况在本共识的基础上推行适合当地实践的方案。本共识是基于文献和专家的意见制订, 不具有法律效力, 其内容也将随着医学证据的演进而不断更新, 实施时应结合临床具体情况综合考虑。

#### 共识制定专家组名单:

**牵头专家:** 吴哲褒(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科)

**执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):** 邓成艳(中国医学科学院北京协和医院妇科内分泌, 负责撰写妊娠部分); 李舍予(四川大学华西医院内分泌科, 负责撰写方法学部分并做方法学指导); 潘力(复旦大学附属华山医院神经外科, 负责撰写放射治疗部分); 王镛斐(复旦大学附属华山医院神经外科, 负责撰写外科治疗部分); 吴哲褒(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科, 负责撰写药物治疗部分); 叶红英(复旦大学附属华山医院内分泌科, 负责撰写药物治疗部分); 姚振威(复旦大学附属华山医院影像科, 负责撰写影像学部分); 朱惠娟(中国医学科学院北京协和医院内分泌科, 负责撰写诊断和鉴别诊断部分)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):** 卞留贯(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科); 蔡博文(四川大学华西医院神经外科); 陈革(首都医科大学宣武医院神经外科); 陈娟(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科); 陈峰(海南省人民医院放射科); 陈慧玲(中南大学湘雅医院内分泌科); 陈园(新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科); 邓成艳(北京协和医院妇科内分泌); 董明(山东大学齐鲁医院内分泌科); 方向明(无锡市人民医院放射科); 冯逢(北京协和医院放射科); 高大宽(空军军医大学西京医院神经外科); 郭清华(中国人民解放军总医院内分泌科); 贾旺(首都医科大学附属天坛医院神经外科); 蒋小兵(中山大学肿瘤防治中心神经外科); 雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科); 李储忠(首都医科大学附属天坛医院神经外科); 李松(陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)神经外科); 连欣(北京协和医院放射治疗科); 廖志红(中山大学附属第一医院内分泌科); 梁军潮(中国人民解放军南部战区总医院神经外科); 刘阿力(首都医科大学附属天坛医院神经外科); 刘晓民(天津市环湖医院神经外科); 马辉(宁夏医科大学总医院神经外科); 毛志刚(中山大学附属第一医院神经外科); 潘力(复旦大学附属华山医院神经外



科);寿雪飞(复旦大学附属华山医院神经外科);苏志鹏(温州医科大学附属第一医院神经外科);苏颀为(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科);孙时斌(首都医科大学附属天坛医院神经外科);王恩敏(复旦大学附属华山医院放疗科);王海军(中山大学附属第一医院神经外科);王任直(中国医学科学院北京协和医学院神经外科);王镛斐(复旦大学附属华山医院神经外科);汪洋(复旦大学附属华山医院放疗科);吴群(浙江大学医学院附属第二医院神经外科);吴哲褒(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科);夏爽(天津市第一人民医院放射科);幸兵(中国医学科学院北京协和医学院神经外科);徐建堃(首都医科大学宣武医院放疗科);杨刚(重庆医科大学附属第一医院神经外科);杨辉[陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)神经外科];杨坤(东南大学附属中大医院神经外科);杨树旭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经外科);姚勇(中国医学科学院北京协和医学院神经外科);姚振威(复旦大学附属华山医院放射科);叶红英(复旦大学附属华山医院内分泌科);余叶蓉(四川大学华西医院内分泌科);张亚卓(首都医科大学附属天坛医院神经外科);张福泉(中国医学科学院北京协和医学院放疗科);张松筠(河北医科大学第二医院内分泌科);赵曜(复旦大学附属华山医院神经外科);钟春龙(同济大学附属东方医院神经外科);朱惠娟(中国医学科学院北京协和医学院内分泌科)

**秘书组成员**(按姓氏汉语拼音排序):陈政源(复旦大学附属华山医院神经外科);范沁琳(四川大学华西医院内分泌科);季立津(复旦大学附属华山医院内分泌科);李俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科);林绍坚(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科);汤旭群(复旦大学附属华山医院神经外科);王林杰(中国医学科学院北京协和医学院内分泌科);吴越(复旦大学附属华山医院放射科);张婉玉(中国医学科学院北京协和医学院妇科内分泌科)

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(12):722-740. DOI: 10.1038/s41574-023-00886-5.
- [2] Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 41(3):359-364. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x.
- [3] Lin S, Li J, Wu ZB. Sexual dimorphism in pituitary neuroendocrine tumours[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21(5):263-264. DOI: 10.1038/s41574-025-01096-x.
- [4] Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review[J]. *JAMA*, 2023, 329(16):1386-1398. DOI: 10.1001/jama.2023.5444.
- [5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版)[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(31):2406-2411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.31.004.
- [6] Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. Institute of Medicine Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guideline//Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington (DC): National Academies Press, 2011.
- [7] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. 2nd ed. (2014-12-18) [2022-01-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [8] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [9] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. *CMAJ*, 2010, 182(18):E839-842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [10] Tugwell P, Knottnerus JA. When does a good practice statement not justify an Evidence Based Guideline? [J]. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(5):477-479. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.004.
- [11] Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, et al. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80(2):162-168. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.080002162.x.
- [12] Reindollar RH, Novak M, Tho SP, et al. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(3):531-543. DOI: 10.1016/0002-9378(86)90274-7.
- [13] Lee DY, Oh YK, Yoon BK, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(3):213. e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.010.
- [14] Greer ME, Moraczewski T, Rakoff JS. Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women[J]. *Obstet Gynecol*, 1980, 56(1):65-69.
- [15] Yang Y, Ke X, Duan L, et al. Clinical characteristics and outcomes of prolactinomas in children and adolescents: a large retrospective cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(9):e1741-e1749. DOI: 10.1210/clinem/dgad769.
- [16] Zhang L, Du Y, Zhou J, et al. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1215469. DOI: 10.3389/fendo.2023.1215469.
- [17] Ke X, Chen X, Wang L, et al. Experience in the treatment of male prolactinomas: a single-center, 10-year retrospective study[J]. *Neuroendocrinology*, 2024, 114(12):1077-1089. DOI: 10.1159/000541495.
- [18] Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(2):101290. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101290.
- [19] Maiter D, Chanson P, Constantinescu SM, et al. Diagnosis and management of pituitary adenomas in children and adolescents[J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 191(4):R55-R69. DOI: 10.1093/ejendo/lvae120.
- [20] Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary

- incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4): 894-904. DOI: 10.1210/jc.2010-1048.
- [21] Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, et al. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep[J]. *Science*, 1972, 177(4055): 1205-1207. DOI: 10.1126/science.177.4055.1205.
- [22] Williams Textbook of Endocrinology [M]. Elsevier, 2025.
- [23] Petersenn S. Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats[J]. *Pituitary*, 2020, 23(1): 9-15. DOI: 10.1007/s11102-019-01024-z.
- [24] 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[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(3):P1-P33. DOI: 10.1530/EJE-21-0977.
- [25] 史乾灵, 刘辉, 王子君, 等. 正确理解和应用低质量证据形成指南推荐意见[J]. *协和医学杂志*, 2024, (3):10. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0278.
- [26] Bayraktar N. The frequency of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia in a central laboratory of a training and research hospital[J]. *North Clin Istanb*, 2024, 11(6): 520-524. DOI: 10.14744/nci.2023.94758.
- [27] Sharma LK, Dutta D, Sharma N, et al. Prevalence of macroprolactinemia in people detected to have hyperprolactinemia[J]. *J Lab Physicians*, 2021, 13(4): 353-357. DOI: 10.1055/s-0041-1732490.
- [28] Ke X, Wang L, Duan L, et al. Comparison of PEG precipitation and ultrafiltration treatment for serum macroprolactin in Chinese patients with hyperprolactinemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 544:117358. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117358.
- [29] Hu Y, Ni J, Zhang B, et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1):197. DOI: 10.1186/s12902-021-00861-z.
- [30] Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues[J]. *Clin Biochem Rev*, 2018, 39(1):3-16.
- [31] Raverot V, Perrin P, Chanson P, et al. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? [J]. *Pituitary*, 2022, 25(4): 653-657. DOI: 10.1007/s11102-022-01246-8.
- [32] Mahmoud MM, Haj-Ahmad LM, Sweis N, et al. Clinical features and hormonal profile of macroprolactinomas presenting with the hook effect: a systematic review[J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(2): 215-225. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.11.002.
- [33] Boukerrouni A, Cuny T, Anjou T, et al. Genetic testing in prolactinomas: a cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(6):567-574. DOI: 10.1093/ejendo/lvad148.
- [34] Billion L, Verleye A, Block C, et al. Giant prolactinomas, a detailed analysis of 196 adult cases[J]. *Pituitary*, 2023, 26(5):529-537. DOI: 10.1007/s11102-023-01337-0.
- [35] Kumar S, Sarathi V, Lila AR, et al. Giant prolactinoma in children and adolescents: a single-center experience and systematic review[J]. *Pituitary*, 2022, 25(6):819-830. DOI: 10.1007/s11102-022-01250-y.
- [36] Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 2, specific diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(5): 290-309. DOI: 10.1038/s41574-023-00949-7.
- [37] Korbonits M, Blair JC, Boguslawska A, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: Part 1, general recommendations[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(5): 278-289. DOI: 10.1038/s41574-023-00948-8.
- [38] Kreutz J, Vroonen L, Cattin F, et al. Intensity of prolactinoma on T2-weighted magnetic resonance imaging: towards another gender difference[J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(7): 679-684. DOI: 10.1007/s00234-015-1519-3.
- [39] Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Fleseriu M. Magnetic resonance imaging in the management of prolactinomas; a review of the evidence[J]. *Pituitary*, 2020, 23(1):16-26. DOI: 10.1007/s11102-019-01001-6.
- [40] Manuchehri AM, Sathyapalan T, Lowry M, et al. Effect of dopamine agonists on prolactinomas and normal pituitary assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) [J]. *Pituitary*, 2007, 10(3):261-266. DOI: 10.1007/s11102-007-0048-4.
- [41] Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, et al. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists[J]. *Endocrine*, 2019, 63(2): 323-331. DOI: 10.1007/s12020-018-1765-3.
- [42] MacFarlane J, Bashari WA, Senanayake R, et al. Advances in the imaging of pituitary tumors[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 357-373. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.06.002.
- [43] Chevalier B, Jannin A, Espiard S, et al. Pituitary adenoma & nuclear medicine: recent outcomes and ongoing developments[J]. *Presse Med*, 2022, 51(2): 104144. DOI: 10.1016/j.lpm.2022.104144.
- [44] Bakker L, Verstegen M, Ghariq E, et al. Implementation of functional imaging using 11C-methionine PET-CT co-registered with MRI for advanced surgical planning and decision making in prolactinoma surgery[J]. *Pituitary*, 2022, 25(4): 587-601. DOI: 10.1007/s11102-022-01230-2.
- [45] Hamon-Kérautret M, Leclerc X, Dewailly D, et al. Pituitary microadenomas: experience with Gd-DOTA-enhanced MR imaging at 0.5 Telsa[J]. *Eur J Radiol*, 1994, 18(3):185-190. DOI: 10.1016/0720-048x(94)90332-8.
- [46] 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[J]. *Pituitary*, 2019, 22(1):37-45. DOI: 10.1007/s11102-018-0924-0.
- [47] Gallo-Bernal S, Patino-Jaramillo N, Calixto CA, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in patients with chronic kidney disease after the use of gadolinium-based contrast agents: a review for the cardiovascular imager[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8). DOI: 10.3390/diagnostics12081816.
- [48] Constantinescu SM, Duprez T, Bonneville JF, et al. How often should we perform magnetic resonance imaging



- (MRI) for the follow-up of pituitary adenoma? [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2024, 85(4):300-307. DOI: 10.1016/j.ando.2024.03.004.
- [49] Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, et al. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(3): 323-328. DOI: 10.1530/EJE-16-0897.
- [50] Yuen K, Ghalib L, Buchfelder M, et al. Surveillance imaging strategies for pituitary adenomas: when, how frequent, and when to stop[J]. *Endocr Pract*, 2024, 30(3):282-291. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.12.014.
- [51] Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Pituitary adenomas associated with intracranial aneurysms: the clinical characteristics, therapeutic strategies, and possible effects of vascular remodeling factors[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2022, 83(6):555-560. DOI: 10.1055/s-0041-1739232.
- [52] Huang Z, Yang Z, Xu L, et al. Clinical characteristics and treatment strategies for pituitary adenoma associated with intracranial aneurysm[J]. *Chin Neurosurg J*, 2024, 10(1):18. DOI: 10.1186/s41016-024-00370-7.
- [53] Mercuri V, Armocida D, Paglia F, et al. Giant prolactinoma embedded by pseudoaneurysm of the cavernous carotid artery treated with a tailored therapeutic scheme[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2022, 13(3):358-369. DOI: 10.1055/s-0042-1749662.
- [54] Peng Z, Tian D, Wang H, et al. Epistaxis and pituitary apoplexy due to ruptured internal carotid artery aneurysm embedded within pituitary adenoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14189-14197.
- [55] Holdaway M, Huda S, D'Amico RS, et al. An algorithm for the treatment of concurrent pituitary adenoma and cavernous sinus aneurysm: A systematic review & case report[J]. *J Clin Neurosci*, 2023, 117:46-53. DOI: 10.1016/j.jocn.2023.09.012.
- [56] Piper KJ, Karsy M, Barton B, et al. Management of coincident pituitary macroadenoma and cavernous carotid aneurysm: a systematic literature review[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2021, 82(3): e25-e31. DOI: 10.1055/s-0041-1735904.
- [57] Giraldi EA, Ioachimescu AG. The role of dopamine agonists in pituitary adenomas[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 453-474. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.006.
- [58] Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2012, 1: 33. DOI: 10.1186/2046-4053-1-33.
- [59] Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6):2247-2252. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6657.
- [60] Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11):5256-5261. DOI: 10.1210/jcem.86.11.8054.
- [61] Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(5): 662-670. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01770.x.
- [62] Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(3): 325-331. DOI: 10.1530/eje.0.1480325.
- [63] Lin S, Zhang A, Zhang X, et al. Treatment of pituitary and other tumours with cabergoline: new mechanisms and potential broader applications[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(6):477-488. DOI: 10.1159/000504000.
- [64] dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2011, 14(3):259-265. DOI: 10.1007/s11102-010-0290-z.
- [65] Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. Cabergoline Comparative Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(14): 904-909. DOI: 10.1056/NEJM199410063311403.
- [66] Stumpf M, Pinheiro F, Silva GO, et al. How to manage intolerance to dopamine agonist in patients with prolactinoma[J]. *Pituitary*, 2023, 26(2): 187-196. DOI: 10.1007/s11102-023-01313-8.
- [67] Castle-Kirszbaum M, Biermasz N, Kam J, et al. Quality of life in prolactinoma: a systematic review[J]. *Pituitary*, 2024, 27(3): 239-247. DOI: 10.1007/s11102-024-01392-1.
- [68] Hamidianjahromi A, Tritos NA. Impulse control disorders in hyperprolactinemic patients on dopamine agonist therapy[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(5): 1089-1099. DOI: 10.1007/s11154-022-09753-6.
- [69] Wu ZB, Yu CJ, Su ZP, et al. Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus: results of a long-term follow up[J]. *J Neurosurg*, 2006, 104(1):54-61. DOI: 10.3171/jns.2006.104.1.54.
- [70] Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P, et al. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas[J]. *Pituitary*, 2011, 14(1): 68-74. DOI: 10.1007/s11102-010-0261-4.
- [71] Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, et al. Transsphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(10): 1889-1893. DOI: 10.1007/s00701-012-1450-x.
- [72] Landolt AM, Osterwalder V. Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58(6):1179-1183. DOI: 10.1210/jcem-58-6-1179.
- [73] Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, et al. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(2):383-388. DOI: 10.1210/jcem-63-2-383.
- [74] Chen Z, Shou X, Ji L, et al. Presurgical medical treatment in prolactinomas: surgical implications and pathological characteristics from 290 cases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(6):1433-1442. DOI: 10.1210/clinem/dgad758.
- [75] Fahlbusch R, Buchfelder M, Schrell U. Short-term



- preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists[J]. *J Neurosurg*, 1987, 67(6):807-815. DOI: 10.3171/jns.1987.67.6.0807.
- [76] Sughrue ME, Chang EF, Tyrell JB, et al. Pre-operative dopamine agonist therapy improves post-operative tumor control following prolactinoma resection[J]. *Pituitary*, 2009, 12(3): 158-164. DOI: 10.1007/s11102-008-0135-1.
- [77] Schlechte J, Dolan K, Sherman B, et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68(2): 412-418. DOI: 10.1210/jcem-68-2-412.
- [78] Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54(3):295-300. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x.
- [79] Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(3): 346-353. DOI: 10.1111/cen.13765.
- [80] Constantinescu SM, Nava CM, Chasseloup F, et al. Menopause has a beneficial influence on the evolution of prolactinomas. A study of 99 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgaf152.
- [81] Greenman Y. Prolactinomas and menopause: any changes in management? [J]. *Pituitary*, 2020, 23(1): 58-64. DOI: 10.1007/s11102-019-00998-0.
- [82] Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? [J]. *Pituitary*, 2020, 23(3): 307-313. DOI: 10.1007/s11102-020-01039-x.
- [83] Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, et al. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period [J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 889-894. DOI: 10.1007/s12020-014-0259-1.
- [84] Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 42-50. DOI: 10.1159/000495775.
- [85] Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(11): 906-913. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70212-8.
- [86] 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[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5): 662-669. DOI: 10.1111/cen.13940.
- [87] Xia MY, Lou XH, Lin SJ, et al. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2018, 59(1):50-61. DOI: 10.1007/s12020-017-1444-9.
- [88] 夏妙芸, 林绍坚, 吴哲襄. 多巴胺受体激动剂治疗催乳素腺瘤的停药策略 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(19): 1550-1552. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0376-2491.2016.019.020.
- [89] Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(21):2023-2033. DOI: 10.1056/NEJMoa022657.
- [90] Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 43-51. DOI: 10.1210/jc.2009-1238.
- [91] Hu J, Zheng X, Zhang W, et al. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2015, 18(5): 745-751. DOI: 10.1007/s11102-014-0617-2.
- [92] Espinosa-Cárdenas E, Sánchez-García M, Ramírez-Rentería C, et al. High biochemical recurrence rate after withdrawal of cabergoline in prolactinomas: is it necessary to restart treatment? [J]. *Endocrine*, 2020, 70(1):143-149. DOI: 10.1007/s12020-020-02388-0.
- [93] Sosa-Eroza E, Espinosa-Cárdenas E. Long-term discontinuation of dopamine agonist treatment in patients with prolactinomas revisited[J]. *Arch Med Res*, 2023, 54(8): 102893. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.102893.
- [94] Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, et al. Approach to the patient with prolactinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(9):2400-2423. DOI: 10.1210/clinem/dgad174.
- [95] Abou-Al-Shaar H, Mallela AN, Patel A, et al. The role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas based on their invasiveness into the cavernous sinus[J]. *Pituitary*, 2022, 25(3): 508-519. DOI: 10.1007/s11102-022-01221-3.
- [96] Baussart B, Villa C, Jouinot A, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(6):783-791. DOI: 10.1530/EJE-21-0293.
- [97] Micko A, Vila G, Höftberger R, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery of microprolactinomas: a reappraisal of cure rate based on radiological criteria[J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(4): 508-515. DOI: 10.1093/neuros/nyy385.
- [98] Lee EJ, Ahn JY, Noh T, et al. Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma? [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(3 Suppl):ons62-69; discussion ons69-70. DOI: 10.1227/01.NEU.0000330406.73157.49.
- [99] 刘腾飞, 谢涛, 张晓彪, 等. 假包膜外分离技术在神经内镜经鼻蝶垂体腺瘤切除术中的应用 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(10): 979-984. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-2346.2017.10.003.
- [100] Wang XB, Han TY, Ma JG, et al. Pseudocapsule and pseudocapsule-based extracapsular resection in pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1056327. DOI: 10.3389/fendo.2022.1056327.
- [101] Yilmaz E, Uzuner A, Ceylan EC, et al. Operative nuances of capsular dissection techniques and capsule morphology in pituitary adenomas: past 1-year case experiences of a tertiary center[J]. *Oper Neurosurg*, 2024, 27(6):681-689. DOI: 10.1227/ons.0000000000001183.
- [102] Ishida A, Shiramizu H, Yoshimoto H, et al. Resection of the cavernous sinus medial wall improves remission rate in



- functioning pituitary tumors: retrospective analysis of 248 consecutive cases[J]. *Neurosurgery*, 2022, 91(5): 775-781. DOI: 10.1227/neu.0000000000002109.
- [103] 张源, 陈勇, 郑新, 等. 垂体泌乳素腺瘤经鼻内镜手术疗效分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2024, 28 (10): 572-578. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2024.10.002.
- [104] Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of transsphenoidal microsurgery for prolactinomas—a contemporary series of 162 cases[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(3): 163-171. DOI: 10.1055/a-1247-4908.
- [105] Force BK, Staggers K, Sebastian S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for patients with prolactinomas: indications and outcomes[J]. *World Neurosurg*, 2022, 168: e626-e635. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.10.043.
- [106] Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3). DOI: 10.1210/clinem/dgz144.
- [107] Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States[J]. *World Neurosurg*, 2016, 87: 65-76. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.090.
- [108] 薛亚轲, 李建国, 杨凤东, 等. 垂体催乳素细胞肿瘤手术疗效观察及术后生化缓解的影响因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2025, 41(1): 25-30. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20240803-00234.
- [109] Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, et al. Surgery for prolactinomas: a better choice? [J]. *Pituitary*, 2020, 23(1):45-51. DOI: 10.1007/s11102-019-01016-z.
- [110] Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1): 11-18. DOI: 10.1530/EJE-07-0248.
- [111] Zielinski G, Ozdarski M, Maksymowicz M, et al. Prolactinomas: prognostic factors of early remission after transsphenoidal surgery[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:439. DOI: 10.3389/fendo.2020.00439.
- [112] Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(5):779-786. DOI: 10.1530/EJE-11-1000.
- [113] Donoho DA, Laws ER Jr. The role of surgery in the management of prolactinomas[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(4):509-514. DOI: 10.1016/j.nec.2019.05.010.
- [114] Suliman SG, Gurlek A, Byrne JV, et al. Nonsurgical cerebrospinal fluid rhinorrhea in invasive macroprolactinoma: incidence, radiological, and clinicopathological features[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10):3829-3835. DOI: 10.1210/jc.2007-0373.
- [115] Mantur M, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, et al. Cerebrospinal fluid leakage—reliable diagnostic methods [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 837-840. DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.017.
- [116] Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature[J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(6):E2. DOI: 10.3171/2012.4.FOCUS1268.
- [117] Česák T, Poczos P, Adamkov J, et al. Medically induced CSF rhinorrhea following treatment of macroprolactinoma: case series and literature review[J]. *Pituitary*, 2018, 21(6): 561-570. DOI: 10.1007/s11102-018-0907-1.
- [118] Andereggen L, Frey J, Andres RH, et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas[J]. *Endocrine*, 2017, 55(1): 223-230. DOI: 10.1007/s12020-016-1115-2.
- [119] Yan Z, Wang Y, Shou X, et al. Effect of transsphenoidal surgery and standard care on fertility related indicators of patients with prolactinomas during child-bearing period[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):21557-21564.
- [120] Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(5): R205-213. DOI: 10.1530/EJE-14-0848.
- [121] Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, et al. Stereotactic radiosurgery outcomes in medically and surgically failed or nonsurgical candidates with medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2023, 84(6): 538-547. DOI: 10.1055/a-1934-9028.
- [122] Niculescu DA, Gheorghiu ML, Poiana C. Radiotherapy in aggressive or dopamine agonists resistant prolactinomas; is it still worthwhile? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 188(4): R88-R97. DOI: 10.1093/ejendo/lvad044.
- [123] Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors[J]. *Pituitary*, 2012, 15(2): 135-145. DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6.
- [124] Ježková J, Hána V, Kosák M, et al. Role of gamma knife radiosurgery in the treatment of prolactinomas[J]. *Pituitary*, 2019, 22(4): 411-421. DOI: 10.1007/s11102-019-00971-x.
- [125] Jezková J, Hána V, Krsek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(5): 732-741. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03384.x.
- [126] Działach L, Sobolewska J, Zak Z, et al. Prolactin-secreting pituitary adenomas: male-specific differences in pathogenesis, clinical presentation and treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1338345. DOI: 10.3389/fendo.2024.1338345.
- [127] Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93 Suppl 3 : 14-18. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
- [128] Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(2): 255-266; discussion 255-266. DOI: 10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD.
- [129] Cohen-Inbar O, Xu Z, Schlesinger D, et al. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas: long-term results[J]. *Pituitary*, 2015, 18(6):820-830. DOI: 10.1007/s11102-015-0658-1.
- [130] Hung YC, Lee CC, Yang HC, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study[J]. *J Neurosurg*,

- 2020, 133(3):717-726. DOI: 10.3171/2019.4.JNS183443.
- [131] Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3400-3407. DOI: 10.1210/jc.2008-2772.
- [132] 陈美婷, 宋伊君, 连伟, 等. 男性垂体催乳素腺瘤手术治疗疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(19): 1477-1480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.019.003.
- [133] 朱明欣, 张华楸, 刘胜文, 等. 手术治疗男性垂体泌乳素腺瘤 73 例临床分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2012, 17(8): 359-361.
- [134] Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(7):2102-2107. DOI: 10.1210/jcem.82.7.4088.
- [135] Voznyak O, Zinkevych I, Lytvynenko A, et al. Gender differences in patients with prolactinoma: single-center ukrainian experience[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2024, 19(3): 204-214. DOI: 10.2174/0115748871288948240325080936.
- [136] Vermeulen E, D'Haens J, Stadnik T, et al. Predictors of dopamine agonist resistance in prolactinoma patients[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 68. DOI: 10.1186/s12902-020-0543-4.
- [137] Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(5): 747-752. DOI: 10.1530/EJE-09-0012.
- [138] 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. DOI: 10.1530/EJE-17-0796.
- [139] Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 671-684. DOI: 10.1038/s41574-021-00550-w.
- [140] Das L, Rai A, Salunke P, et al. Temozolomide nonresponsiveness in aggressive prolactinomas and carcinomas: management and outcomes[J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6(2):bvab190. DOI: 10.1210/jendso/bvab190.
- [141] McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(3): 265-276. DOI: 10.1530/EJE-17-0933.
- [142] McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(10): 1133-1148. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02520.x.
- [143] Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): 1130-1136. DOI: 10.1210/jc.2012-2924.
- [144] Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: from the wish of conception to lactation[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(2):128-134. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.001.
- [145] Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K, et al. Women with prolactinoma--effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1986, 111(4): 452-459. DOI: 10.1530/acta.0.1110452.
- [146] Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(2): 236-242. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03808.x.
- [147] Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature[J]. *Pituitary*, 2010, 13(4): 345-350. DOI: 10.1007/s11102-010-0243-6.
- [148] Sant' Anna BG, Musolino N, Gadelha MR, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas[J]. *Pituitary*, 2020, 23(2): 120-128. DOI: 10.1007/s11102-019-01008-z.
- [149] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy[J]. *Pituitary*, 2020, 23(1): 65-69. DOI: 10.1007/s11102-019-01010-5.
- [150] Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro-and macroprolactinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6):2672-2679. DOI: 10.1210/jc.2009-2605.
- [151] Zhang CD, Ioachimescu AG. Prolactinomas: preconception and during pregnancy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2024, 53(3): 409-419. DOI: 10.1016/j.ecl.2024.05.004.
- [152] Drummond JB, Molitch ME, Korbonits M. Prolactinoma Management[M]. Elsevier; 2000.
- [153] Zhong HP, Tang H, Zhang Y, et al. Multidisciplinary team efforts improve the surgical outcomes of sellar region lesions during pregnancy[J]. *Endocrine*, 2019, 66(3): 477-484. DOI: 10.1007/s12020-019-02054-0.
- [154] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2):273-288. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.
- [155] Otis AS, Brochet MS, Tremblay Z, et al. Cabergoline use and pregnancy outcomes: a systematic review[J]. *Birth Defects Res*, 2025, 117(3): e2464. DOI: 10.1002/bdr2.2464.
- [156] Luger A, Broersen L, Biermasz NR, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(3):G1-G33. DOI: 10.1530/EJE-21-0462.
- [157] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Pitfalls in the Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia[J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1):7-19. DOI: 10.1159/000499694.
- [158] Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 372-379. DOI: 10.1210/jc.2012-3039.

