

# 《垂体催乳素腺瘤的诊断和治疗——垂体学会国际共识声明》解读

季立津 鹿斌 叶红英 李益明

复旦大学附属华山医院内分泌科, 上海 200040

鹿斌现在复旦大学附属华东医院内分泌科, 上海 200040

通信作者: 李益明, Email: yimingli@fudan.edu.cn

**【提要】** 国际垂体学会 2023 年发布的垂体催乳素腺瘤的诊治推荐国际共识声明, 是继 2006 年、2011 年内分泌学会指南的又一次更新, 发表于 *Nature Reviews Endocrinology*。本版共识基于近年来的最新研究证据, 对多巴胺受体激动剂疗效、长期不良反应和停药方案, 手术、术前药物治疗和放射治疗的适应证, 特殊时期和状态下垂体催乳素腺瘤的治疗等方面作了全面的阐述。本文对共识核心推荐点逐一解读, 着重从催乳素瘤的诊断、治疗、特殊人群及罕见情况四大方面展开, 以期帮助临床医生更全面地理解该共识, 为临床诊疗提供帮助。

**【关键词】** 高催乳素血症; 垂体催乳素腺瘤; 多巴胺受体激动剂; 手术

**基金项目:** 国家自然科学基金(81800692)

DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20240129-00047

## Interpretation of the Pituitary Society International Consensus of Diagnosis and Management of Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas

Ji Lijin, Lu Bin, Ye Hongying, Li Yiming

Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Lu Bin is now working in the Department of Endocrinology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Li Yiming, Email: yimingli@fudan.edu.cn

**【Summary】** The Pituitary Society released the 2023 International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Prolactin-Secreting Adenomas, marking another update following the guidelines from the Endocrine Society in 2006 and 2011. Published in *Nature Reviews Endocrinology*, this consensus is based on the latest research evidence in recent years, covering topics such as the efficacy, long-term adverse effects, and withdrawal protocols of dopamine receptor agonists, as well as indications for surgery, preoperative medical therapy, and radiation therapy. It comprehensively discusses the treatment of prolactin-secreting adenomas in special periods and conditions. This article provides a detailed interpretation of the core recommended points in the consensus, focusing on four major aspects: diagnosis, treatment, special populations, and rare conditions of prolactinoma, aiming to help clinicians gain a comprehensive understanding of the consensus and provide assistance in clinical management.

**【Key words】** Hyperprolactinemia; Prolactin-secreting adenoma; Dopamine agonist; Surgery

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81800692)

DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20240129-00047

### 一、共识制定的背景及方法

国际垂体学会分别在 2006 年、2011 年发布了垂体催乳素腺瘤(简称催乳素瘤)诊治指南。此次更新的共识声明<sup>[1]</sup>主要总结了对临床实践产生显著影响的最新证据, 包括将转录因子纳入垂体腺瘤分类、多巴胺受体激动剂(dopamine agonist, DA)的长期不良反应、DA 停药后结局以及手术治疗的进展。此外亦涵盖了妊娠期患者管理、高催乳素血症对骨骼和骨折风险的影响、囊性及侵袭性催乳素瘤的治疗、儿童及跨性别者等特殊人群的治疗等。

国际垂体学会于 2022 年 1 月组织了本版共识制定的线上研讨会, 确定了催乳素瘤诊断与治疗有关的讨论议题, 来自 13 个国家不同医疗系统的 36 位垂体专业专家参与了共识制定。在研讨会前各专家分组, 就指定的主题进行了系统文献回顾和总结(2022 年 1 月及之前发表的英语文献)。在为期 2 天的会议中, 各组就指定主题进行了重点阐述, 并按小组深入讨论后得出报告结论和推荐意见, 经与会者投票以多数票通过; 在出现争议或同票的情况时, 重新拟定推荐意见并再次提交投票以达成共识。

参照指南证据分级原则及既往发布的指南,推荐  
意见根据证据质量分为弱和强。所有参与共识制定的  
专家审阅推荐意见和讨论要点,并酌情增加了最新研  
究数据(2022 年 1 月至 2023 年 1 月)。稿件进行了三

轮修稿后最终定稿。  
二、共识推荐要点解读  
共识推荐要点总结见表 1。本解读着重从催乳  
素瘤的诊断、治疗、特殊人群及罕见情况四大方面展开。

表 1 全文推荐要点

项目	推荐要点	推荐等级
背景	流行病学	
	(1) 催乳素微腺瘤持续增殖生长的可能性较低	强
	(2) 催乳素大腺瘤,特别是男性患者,与微腺瘤相比临床预后不同,需要密切随访	强
	分子病理机制	
临床表现	(1) 有垂体腺瘤家族史和年龄小于 30 岁的大腺瘤患者可进行 MEN1 基因突变筛查	弱
	(2) 体细胞突变筛查不作为常规项目	强
	高催乳素血症和性腺功能减退	
	(1) 影像学发现鞍区占位时需检测催乳素	强
	(2) 除已知的生理原因(如妊娠和哺乳期女性),出现溢乳症状应检测催乳素;没有溢乳并不能排除高催乳素血症	强
	(3) 女性性欲减退和(或)不孕、新发月经紊乱或闭经以及男性勃起功能障碍和(或)低促性腺激素性性腺功能减退时应检测催乳素	强
	(4) 催乳素瘤可能与肥胖及代谢综合征风险增加相关	弱
	治疗前后其他垂体激素缺乏	
初始评估	(1) 大腺瘤以及少见情况微腺瘤可导致生长激素(GH)、促甲状腺激素(TSH)以及促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏。应评估相关临床表现并按照指南推荐进行诊断和治疗	强
	(2) 手术治疗前后均建议评估垂体功能	强
	高催乳素血症的病因	
	(1) 催乳素水平升高但低于正常参考值上限 5 倍以内的患者建议重复测定;如怀疑应激影响建议静脉置管后采血测定	强
	(2) 催乳素瘤一般垂体腺瘤大小与催乳素水平正相关,如不一致需考虑其他病因	强
	(3) 应仔细询问药物史排除药物性高催乳素血症	强
	(4) 原发性甲状腺功能减退症、肾功能不全及肝功能不全可能导致轻度高催乳素血症	强
	(5) 女性应排除妊娠原因	强
	生化评估	
	(1) 对症状不典型且催乳素水平波动的患者需怀疑假阴性或假阳性结果	强
	(2) 标准的参考范围可能不足以识别轻度高催乳素血症	弱
	(3) 超过检测上限的血清样本建议稀释以提供精确值	强
影像学	(4) 催乳素水平中度升高(<200 ng/mL)、特别是存在与临床或影像学结果不一致时应评估巨催乳素血症	强
	(5) 催乳素水平和临床表现不匹配时需考虑实验室检测干扰,包括罕见的生物素暴露、嗜异性抗体或人抗动物抗体等情况	强
	(6) 催乳素正常或仅轻度升高但伴有典型临床表现且影像学提示巨腺瘤的患者建议稀释血清样本(1:100)排除钩状效应	强
	磁共振成像(MRI)	
	(1) 确诊高催乳素血症者建议行垂体 MRI 检查作为治疗前的基线评估	强
	(2) 影像检查的随访频率应根据临床症状、生化结果、病理结果及既往基线评估综合制定	强
	(3) 耐药催乳素瘤、新出现的临床症状(包括视力改变、头痛或溢乳)、新出现的垂体功能减退等情况建议密切复查 MRI	强
	(4) 动态钆增强 MRI 对诊断非常重要;在随访时建议首选大环螯合物钆造影剂而非线性螯合物,后者可能存在长期滞留风险	强
	(5) 慢性肾脏病患者应慎用钆造影剂,有肾源性系统性纤维化的风险	强
	(6) 侵袭性的高风险垂体腺瘤患者需要更密切的影像随访	强
	新型影像学技术	
	(1) 新型成像技术在常规临床实践中的作用有限	强
并发症	(2) 功能成像技术可能预测 DA 治疗反应	弱
	(3) 功能成像技术结合 MRI 可提高部分催乳素瘤患者的术前定位	弱
	性腺功能减退	
	(1) 正常性腺功能的女性微腺瘤患者可选择随访观察	弱
	(2) 绝经前微腺瘤患者如无妊娠需求可选择性激素替代	强
	(3) 接受 DA 治疗的女性患者可同时联合口服避孕药,但可能降低 DA 疗效并导致溢乳持续存在	弱
	(4) 微腺瘤患者绝经后通常表现为轻到中度催乳素水平升高,可不治疗,每年随访催乳素	弱
	(5) 男性患者 DA 治疗后如仍持续存在性腺功能减退超过 6 个月,建议睾酮替代;大腺瘤患者在睾酮替代时需注意腺瘤生长的可能;DA 治疗后性腺轴可能恢复,建议每隔 6 个月重新评估睾酮替代的必要性	弱
	(6) DA 治疗后催乳素正常但仍存在低促性腺激素性性腺功能减退患者如有生育需求,建议促性腺激素治疗	强
	(7) 雌激素或睾酮替代可能降低 DA 疗效,建议监测催乳素水平	弱
	骨代谢疾病	
	(1) 催乳素瘤可导致骨折风险增加	强
	(2) 对伴有后背痛或身高变矮的催乳素瘤患者建议行骨 X 线片检查	强

表 1(续)

项目	推荐要点	推荐等级
治疗	(3) 建议根据患者的年龄、高催乳素血症和性腺功能减退症的持续时间以及其他风险因素,采用双能 X 线吸收测定法(DXA)评估患者骨密度的变化	强
	多巴胺受体激动剂的疗效	
	(1) DA 有效降低血清催乳素水平、改善高催乳素血症的临床表现并缩小腺瘤体积	强
	(2) 卡麦角林半衰期长、疗效高、耐受性好,是首选的 DA;溴隐亭和喹高利特的使用取决于全球各地区批准和供应情况	强
	(3) 微腺瘤和 Knosp≤1 级大腺瘤患者建议多学科团队在启动药物治疗前与患者讨论手术的治愈可能性和风险,结合患者意愿可选择首选手术治疗	强
	(4) Knosp≥2 级的大腺瘤患者建议卡麦角林治疗	强
	(5) 其他 DA 治疗耐药或不耐受的患者建议换用卡麦角林	强
	(6) 建议与催乳素瘤患者强调药物治疗的长期性以及停药治愈的机会相对有限	强
	(7) DA 治疗后在月经周期恢复前可能合并妊娠,建议无妊娠计划的女性采取机械避孕措施	弱
	多巴胺受体激动剂的不良反应	
	(1) 治疗前建议告知患者卡麦角林常见的轻度不良反应:包括胃肠道症状、头晕、乏力等	强
	(2) 通常治疗后不良反应会逐渐改善,但极少数可能会持续存在并影响日常生活	强
	(3) 部分患者 DA 治疗有效但影响生活质量	强
	(4) 睡前服用和(或)与食物同服 DA、小剂量开始并缓慢增加剂量可提高耐受性	弱
	(5) 卡麦角林不耐受的患者可尝试换用喹高利特	弱
	(6) DA 治疗可能引起神经精神方面的不良反应,如强迫性购买、赌博、攻击性、情绪变化和性欲亢进等,男性常见;相对少见,如出现建议停用 DA 或调整治疗剂量	强
	(7) 长期和(或)大剂量卡麦角林治疗可能出现罕见心脏瓣膜病变。建议进行基线和随访评估心脏超声,检查的频率不同国家不同	强
	(8) 侵袭性催乳素瘤者药物治疗后可能出现罕见的脑脊液鼻漏。如临床疑似,建议测定 β2-转铁蛋白或 β-痕量蛋白;如确定脑脊液鼻漏建议进行手术修补	强
	(9) DA 治疗后垂体腺瘤卒中可能引起视力改变,建议手术治疗	强
	多巴胺受体激动剂与心脏瓣膜病	
	(1) 卡麦角林预计长期使用大剂量(>2 mg/周)的患者建议进行基线心脏超声检查以评估是否存在瓣膜病变;基线评估可在治疗前或开始治疗的数月内进行	弱
	(2) 卡麦角林>2 mg/周治疗的患者每 2~3 年复查心脏超声;大多数参与共识讨论的专家认为没有必要每年进行心超检查	弱
	(3) 卡麦角林≤2 mg/周治疗的患者每 5~6 年复查心脏超声;卡麦角林<1 mg/周且无心脏瓣膜功能障碍临床表现的患者没有必要进行重复检查	弱
	(4) 如发现心脏杂音建议立即进行心脏超声检查	弱
特殊情况	多巴胺受体激动剂治疗停药	
	(1) 约 1/5 接受卡麦角林治疗的患者可以达到停药缓解,建议定期评估	强
	(2) 停药预测因素包括低药物维持剂量、治疗持续时间>2 年以及腺瘤体积显著缩小	强
	(3) 停药后建议定期随访血清催乳素水平(每年 1 次,如果症状复发则更频繁),并告知患者与复发相关的临床表现	强
	(4) 停药复发者可再次药物治疗有效	强
	(5) 复发治疗后催乳素水平持续正常者可重新评估再次尝试停药	弱
	(6) 绝经期或妊娠可能引起催乳素细胞停止自主生长,这部分女性可以尝试停药	弱
	手术治疗	
	(1) 经验丰富的神经外科医生手术切除微腺瘤和 Knosp≤1 级大腺瘤的治愈率高且具有经济效益,可避免长期药物治疗;这部分患者建议充分讨论手术或药物治疗的利弊,结合患者意愿选择治疗方案	强
	(2) 建议药物作为 Knosp≥2 级催乳素瘤的一线治疗	强
	(3) 手术其他适应证包括:肿瘤囊变或出血引起的迅速视力下降,长期药物治疗不耐受或耐药,女性孕前预防性减瘤手术	弱
	(4) 脑脊液鼻漏者建议手术修补	强
	放射治疗	
	(1) 适用于药物治疗肿瘤缩小不明显、手术难度大或存在手术禁忌的患者	强
	(2) 立体定向放射治疗技术可提高疗效,目前已成为标准治疗方法	强
	(3) 放射治疗起效可能需要数年时间	强
	(4) 放射治疗多年后仍有可能出现不良反应,建议终身随访包括垂体功能减退、视神经病变、颅神经麻痹及继发性脑肿瘤	强
	囊性催乳素瘤	
	(1) DA 治疗可能有效	强
	(2) 诊断时需鉴别垂体囊性病变更引起的垂体柄阻断效应	强
	(3) 如没有视力影响建议每 6 个月评估随访 MRI	弱
	男性催乳素瘤	
	(1) 低促性腺性腺功能减退者伴有乳房发育、性欲下降、勃起功能障碍、不育或溢乳等症状建议筛查催乳素瘤	强
	(2) 男性患者一般肿瘤侵袭性更强、对药物治疗反应更差,通常需要 DA、手术和(或)放疗的综合治疗,并建议密切随访	强
	(3) DA 相关冲动控制障碍在男性更常见,建议在治疗前对患者和家属进行充分告知	弱
	生长激素-催乳素混合瘤	
	(1) 垂体生长激素瘤同时伴有高催乳素血症的治疗与催乳素瘤不同	强



表 1(续)

项目	推荐要点	推荐等级
	(2) 肢端肥大症合并高催乳素血症的患者可以根据肿瘤大小及治疗疗效随访鉴别垂体柄阻断效应和垂体混合瘤	强
	(3) 组织学区区分生长激素腺瘤、催乳素生长激素瘤(单个细胞同时分泌催乳素和生长激素)和生长激素-催乳素混合瘤(两种细胞类型)	强
	(4) 侵袭性催乳素瘤建议评估嗜酸性干细胞腺瘤标志物和 GH 分泌	弱
	(5) 高催乳素血症患者建议初诊时筛查血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1);如伴有 GH 过度分泌,建议按照肢端肥大症诊疗指南调整治疗策略	强
	(6) 随访期间如检测到 IGF-1 高于正常参考值上限,在没有肿瘤压迫视力受损的情况下建议停用 DA 4 周后评估 GH 高分泌	强
	催乳素巨腺瘤	
	(1) 非常罕见,常见于男性;通常对药物治疗反应好,推荐药物治疗	强
	(2) 手术治疗适用于肿瘤卒中、脑脊液鼻漏及最佳治疗后肿瘤仍进行性增大的患者	强
	侵袭性催乳素瘤	
	(1) 定义为生长异常迅速的侵袭性垂体腺瘤或在 DA 最大耐受剂量治疗下肿瘤仍继续增大的情况	强
	(2) 既往卡麦角林治疗效果良好,当出现催乳素水平进行性升高可能预示发展为侵袭性催乳素瘤,极少数情况下可能发展为癌	弱
	(3) 罕见的特定部位临床症状(包括神经功能障碍或后背痛)、催乳素水平与垂体腺瘤大小明显不一致的患者建议评估转移,以确定垂体瘤的诊断	强
	(4) 影像学侵袭性的征象和组织学增殖标志物可预测垂体瘤的生物学行为	强
	(5) 已采用所有治疗方法但腺瘤仍持续生长的侵袭性催乳素瘤患者建议使用化疗药物替莫唑胺	强
	(6) 替莫唑胺治疗 3 个月后评估疗效,对有效的患者建议继续治疗至少 6 个月	强
	(7) 替莫唑胺治疗失败的侵袭性催乳素瘤可选择使用免疫检查点抑制剂	弱
	女性妊娠与生育	
	(1) 计划妊娠前建议同时了解药物和手术治疗方案	强
	(2) 妊娠前建议全面检查评估孕前基线催乳素水平、视力视野和腺瘤大小	弱
	(3) 应充分告知手术治疗相关垂体功能减退症的潜在风险及其对生育的影响	强
	(4) 妊娠前建议使用机械方式代替激素避孕以确认治疗疗效及月经周期	弱
	(5) 微腺瘤患者建议确认妊娠后立即停用 DA 以减少胚胎的药物暴露	强
	(6) 大腺瘤患者可在妊娠期间继续使用 DA	强
	(7) 溴隐亭因半衰期较短可能会减少胎儿的暴露量;但随着卡麦角林安全性数据不断增加,目前大多数中心支持孕期使用卡麦角林	弱
	(8) 大腺瘤患者建议在妊娠前确认肿瘤对药物的治疗反应;对肿瘤体积缩小不明显的患者建议妊娠前手术治疗	强
	(9) 微腺瘤患者妊娠期间一般较稳定,建议每 3 个月进行临床随访	强
	(10) 大腺瘤患者妊娠期间可能出现肿瘤增大和卒中,建议每 1 个月随访评临床表现,每 3 个月进行 1 次眼科评估	强
	(11) 妊娠期间怀疑肿瘤生长的患者建议选用不含钆造影剂的磁共振成像检查	强
	(12) 妊娠时已停用 DA 但随访出现临床相关肿瘤增大的患者建议再次使用 DA	强
	(13) DA 治疗后腺瘤仍增大的患者,妊娠晚期可进行垂体手术或分娩	强
	(14) 不建议将催乳素用于评估妊娠期腺瘤的生长情况	强
	(15) 产后哺乳通常没有禁忌,哺乳时长取决于是否需要再次药物治疗控制肿瘤生长	强
	儿童青少年	
	(1) 除成人常见的临床表现外需关注青春期延迟	强
	(2) 垂体瘤卒中及侵袭性催乳素瘤更常见	强
	(3) 大腺瘤患者建议基因检测 MEN1 和 AIP 突变	强
	(4) DA 建议小剂量起始,缓慢增加剂量以减少不良反应	强
	(5) 手术治疗适用于肿瘤压迫影响视力视野、严重神经系统症状或脑脊液鼻漏及药物抵抗(肿瘤缩小不明显)	强
	(6) 儿童微腺瘤患者可选择手术以避免长期药物治疗(经验丰富的神经外科医生)	弱
	(7) 侵袭性催乳素瘤常规药物及手术治疗无效的患者可选择放射治疗	弱
	合并精神疾病	
	(1) 对合并精神疾病的催乳素瘤患者建议内分泌科、神经外科和精神科多学科诊疗	强
	(2) DA 治疗一般认为安全,建议启动治疗前咨询精神科医生	弱
	(3) 在开始使用抗精神病药物前建议测定血清催乳素水平	强
	(4) 抗精神病药物引起的高催乳素血症一般不超过参考范围上限 10 倍,如显著升高需怀疑催乳素瘤	强
	(5) 减少剂量或换用不会引起催乳素升高的第二代抗精神病药物(如阿立哌唑)可用于鉴别催乳素瘤与药物性高催乳素血症	强
	(6) 磁共振成像可用于排除肿瘤占位效应引起的垂体柄阻断	弱
	(7) 使用抗精神病药物治疗的患者可能降低 DA 疗效,需要增加 DA 剂量	弱
	(8) 单用或联合使用不影响催乳素的抗精神病药物治疗可以减少 DA 剂量	弱
	(9) 接受抗精神病药物的微腺瘤患者可以选择性激素替代或手术治疗	弱
	绝经期女性	
	(1) 微腺瘤患者进入绝经期如催乳素持续正常建议尝试停用 DA	强
	(2) 大腺瘤患者治疗目的为控制腺瘤生长	强
	跨性别者	
	(1) 在跨性别女性中,雌孕激素的联合治疗会引起轻微无症状的高催乳素血症	强

表 1(续)

项目	推荐要点	推荐等级
(2) 催乳素水平显著升高或伴有溢乳或肿瘤压迫症状时应考虑催乳素瘤诊断		弱
(3) 没有证据表明接受激素治疗的跨性别女性会增加催乳素瘤发病率		弱
高催乳素血症和肾功能不全		
(1) 慢性肾功能不全患者应根据临床症状和是否存在性腺功能减退症进行个体化评估		弱
(2) 慢性肾功能不全合并性腺功能减退症和高催乳素血症的治疗可根据临床症状选择 DA 或性激素替代治疗		弱

注: MEN1: 多发性内分泌肿瘤综合征 1 型; DA: 多巴胺受体激动剂; GH: 生长激素; TSH: 促甲状腺激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; MRI: 磁共振成像; DXA: 双能 X 线吸收测定法; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; AIP: 芳香烃受体相互作用蛋白

(一) 诊断

1. 高催乳素血症的诊断与鉴别: 针对高催乳素血症的病因鉴别需考虑生理性、病理性和药物性三大原因。准确的催乳素检测结果是诊断的先决条件, 通常采用免疫法测定, 女性的正常值高于男性。既往曾用于临床的内分泌功能试验包括兴奋和抑制试验, 因结果对病因鉴别缺乏特异性, 已不推荐使用<sup>[2]</sup>。

当临床表现与生化结果不一致时需考虑检测误差, 主要包括巨催乳素血症(假阳性)和钩状效应(假阴性)<sup>[3]</sup>。识别巨催乳素血症可减少不必要的治疗。虽然目前使用的检测方法罕见钩状效应, 在临床高度怀疑催乳素大腺瘤但血清催乳素水平仅轻度升高时仍需考虑<sup>[4]</sup>。此外共识特别提出, 超过检测上限的结果建议稀释血清样本后测定精确值, 有利于随访评估治疗效果。

2. 影像学: 磁共振成像(MRI)是诊断鞍区病变的推荐影像学方法, 也适用于垂体腺瘤的治疗疗效随访。催乳素瘤在 T2 加权 MRI 上一般为轻度高信号, 药物治疗后 T2 高信号增加。男性患者可表现出异质性的 T2 信号强度, 即反映组织坏死和出血, 可能与高催乳素水平和药物治疗不敏感有关; 女性患者的 T2 低信号与药物抵抗有关<sup>[5-8]</sup>。

MRI 随访频率推荐如下: (1) 药物治疗: 推荐大腺瘤患者在开始治疗后 3~6 个月复查增强 MRI<sup>[9]</sup>, 微腺瘤可在 1 年或者停药时复查。药物治疗反应良好的微腺瘤和大腺瘤患者, 1 年后不再重复影像学检查, 除非出现催乳素水平持续升高<sup>[10]</sup>; 治疗部分有效或肿瘤接近视交叉的患者建议连续 3 年每年复查影像, 之后降低随访频次<sup>[11]</sup>; 药物抵抗的催乳素瘤可能出现肿瘤增长, 持续高催乳素血症或催乳素水平突然升高时需复查 MRI。此外出现垂体卒中相关症状时需要及时复查。临床上可能出现治疗后生化指标和肿瘤大小不匹配的情况, 包括催乳素水平恢复正常但瘤体缩小不明显或瘤体明显缩小但催乳素水平未完全正常, 有部分患者可在治疗数年后肿瘤缓慢缩小<sup>[12]</sup>。MRI 上没有残余肿瘤是停药后长期缓解的预测因素<sup>[13]</sup>。停药后出现催乳素水平再次升高, 或头痛、视力变化、垂体功

能减退等表现时建议复查 MRI。(2) 手术治疗: 推荐患者术后 3~6 个月第 1 次复查 MRI; 手术部分切除的患者, 之后每 6~12 个月复查; 手术全切的患者可以只在催乳素水平升高或者出现头痛、视力变化或垂体功能减退时复查 MRI。

本版共识提及钆造影剂滞留体内的潜在健康风险, 重复影像学检查可能会增加医疗负担, 但目前尚缺乏高质量证据推荐最优且安全的影像疗效评估随访频率。共识新增了新型影像技术, 例如<sup>11</sup>C-蛋氨酸 PET 成像可作为辅助技术定位 MRI 无法确定的垂体瘤以指导后续手术或放射治疗<sup>[14]</sup>, 但其在催乳素瘤常规诊疗中的作用有限。

(二) 治疗

不同于既往指南将 DA 作为催乳素瘤的首选治疗, 本版共识在治疗流程上作了较大的更新, 推荐微腺瘤及 Knosp≤1 级大腺瘤可选择手术作为一线治疗。

1. 手术治疗: 缓解率与肿瘤大小、侵袭性、术前催乳素水平和性别等有关<sup>[15-17]</sup>。由经验丰富神经外科医师治疗的催乳素瘤术后短期缓解率(即催乳素恢复正常)在微腺瘤和大腺瘤中分别达到 84% 和 44%, 复发率分别为 10% 和 25%。基于近年来催乳素瘤手术治疗的高缓解率和低并发症发生率, 在经验丰富的多学科团队垂体诊疗中心, 建议微腺瘤及 Knosp≤1 级大腺瘤患者启动治疗前充分讨论手术的可治愈性与药物治疗的长期性, 将患者意愿纳为手术适应证之一。

本共识推荐的催乳素瘤手术适应证归纳如下: 微腺瘤及 Knosp≤1 级大腺瘤且患者有手术意愿(由经验丰富的神经外科团队诊治), DA 不耐受或抵抗, 自发或药物治疗后脑脊液鼻漏, 肿瘤囊变或出血引起的迅速视力下降, 妊娠前预防性减瘤手术。术前是否需要药物治疗仍存争议。

2. 药物治疗: 对 Knosp≥2 级的催乳素瘤, DA 仍为首选治疗方案; 尤其在垂体巨腺瘤中, 药物治疗可快速恢复视野、显著降低催乳素水平及缩小肿瘤<sup>[18]</sup>。

根据不同地区的药物可及性可选择溴隐亭、卡麦角林及喹高利特, 其中卡麦角林治疗效果最强, 被垂体学会指南和共识推荐作为首选药物。卡麦角林常用剂



量 0.5~3.5 mg/周(批准最大剂量 2 mg/周),溴隐亭 2.5~15 mg/d,喹高利特 75~300  $\mu$ g/d。药物不良反应中除了相对常见的胃肠道反应,还包括冲动控制障碍、心脏瓣膜病和脑脊液鼻漏。冲动控制障碍可以在 DA 治疗后出现,表现为情绪改变、赌博、冲动行为等,可采用特定问卷评分评估;男性更易发生、与药物剂量无关,症状一般可在停药后改善<sup>[19-21]</sup>。长期使用卡麦角林且剂量>2 mg/周的催乳素瘤患者建议定期评估心脏超声<sup>[22]</sup>。药物治疗后肿瘤快速显著缩小可能引起脑脊液鼻漏,如出现,建议手术治疗。

停药指征沿用 2011 年指南,即最小剂量卡麦角林(0.25~0.5 mg/周)治疗至少 2 年,催乳素水平正常、影像上没有明显病灶的患者可尝试停药。停药后第 1 年内建议每 3 个月监测催乳素水平,之后每年随访;催乳素持续升高时复查垂体 MRI<sup>[23]</sup>。对停药后出现催乳素升高的情况,再次药物治疗的必要性存在争议。药物再次治疗 2~3 年稳定后仍可以尝试停药<sup>[24]</sup>。绝经后女性以及影像上无明显肿瘤的患者停药后长期缓解的可能性更大,部分女性妊娠停药后有维持缓解的可能<sup>[25]</sup>。

### (三) 特殊人群

1. 女性妊娠、生育及绝经期:绝大部分参与共识讨论的专家建议药物作为有妊娠计划女性的首选治疗。本版共识仍沿用建议微腺瘤患者发现妊娠即停用 DA 以减少药物暴露。有回顾性研究发现妊娠期间继续使用卡麦角林者与停药者相比流产率更高,但结果有待进一步验证<sup>[26]</sup>。本版共识指出对卡麦角林控制良好的大腺瘤患者妊娠后可以继续最低有效剂量维持,换用溴隐亭可能导致疗效减弱、不良反应增加等。妊娠期间不建议监测催乳素水平,应根据临床症状评估垂体腺瘤增大的潜在可能,疑似肿瘤增大时推荐行垂体 MRI 平扫检查。

绝经期一般伴随催乳素水平生理性下降。女性催乳素瘤(特别是微腺瘤)绝经后停用药物有超过 50% 的患者达到长期缓解<sup>[27-28]</sup>。绝经后新诊断的催乳素瘤中以大腺瘤居多,治疗参照指南共识常规治疗;无症状的催乳素微腺瘤不推荐药物治疗。催乳素瘤患者绝经后不增加乳腺癌的风险<sup>[29]</sup>。

2. 男性催乳素瘤:男性催乳素瘤一般体积更大,大腺瘤多见且具有侵袭性。其发生机制可能不同,病理可表现为细胞不典型、血管生成、增殖特征以及侵袭性更强。一般推荐首选 DA 治疗,男性大腺瘤患者治疗后 80%~85% 催乳素水平恢复正常,90% 肿瘤缩小,85%~95% 视力视野改善<sup>[30]</sup>。

### (四) 罕见情况:药物抵抗、难治性、侵袭性催乳素

### 瘤及垂体瘤

本版共识对药物抵抗、难治性催乳素瘤、侵袭性催乳素瘤及垂体催乳素瘤等罕见情况进行了定义。药物抵抗(耐药)定义为在 DA 常规剂量(溴隐亭 7.5~10 mg/d,卡麦角林 2 mg/周)治疗至少 6 个月后催乳素水平未恢复正常或肿瘤最大径缩小不足 30%。本共识中对溴隐亭常规剂量的定义未提供具体依据,以往较公认的耐药标准为溴隐亭 $\geq 15$  mg/d,卡麦角林 $\geq 2$  mg/周治疗至少 3~6 个月<sup>[31]</sup>。对耐药的患者如肿瘤控制良好可以继续使用 DA。难治性(refractory)定义为卡麦角林增加至最大耐受剂量仍无法控制催乳素水平。侵袭性催乳素瘤定义为最大耐受剂量卡麦角林治疗下肿瘤仍继续增大的情况,判断时需综合临床、病理及影像学结果,病理特征包括肿瘤侵袭性和增殖指数(Ki-67 指数 $\geq 3\%$ ,有丝分裂计数 $\geq 2/10$  个高倍视野及 p53 染色阳性)。垂体瘤十分罕见,需符合出现垂体以外远处转移,垂体瘤中催乳素型占到约 30%<sup>[32]</sup>。

药物抵抗催乳素瘤的常规治疗方案包括卡麦角林替换溴隐亭、卡麦角林加量至最大耐受剂量、手术减瘤提高药物敏感性及辅助放疗。常规方案治疗失败者可选择替莫唑胺化疗或新近出现的免疫检查点抑制剂等。侵袭性垂体瘤及垂体瘤的治疗可参照 2018 年欧洲内分泌学会诊疗指南<sup>[33]</sup>。

### 三、国内外临床实践的差异

该国际共识推荐与国内临床实践存在一些差距,需大家予以关注。

#### (一) 药物可及性

国内目前仍以溴隐亭作为主要的多巴胺受体激动剂,共识中涉及的药物推荐对国内临床诊治指导存在一定局限性。溴隐亭耐药及不耐受在临床中相较卡麦角林更为常见,希望未来可增加国内卡麦角林或喹高利特的可及性,以期提高催乳素瘤患者药物治疗的疗效、减少耐药或不耐受的发生。

#### (二) 妊娠期停药时机

国际指南共识均推荐催乳素微腺瘤患者发现妊娠即刻停药,而在 2014 版中国催乳素瘤诊治共识<sup>[34]</sup>中建议“由于黄体功能维持的需要,应在孕 12 周后停药”(但缺乏循证依据)。研究证实孕期 DA 的使用不增加胎儿流产、畸形等不良结局的发生,本版共识亦肯定了卡麦角林孕期使用的安全性。孕早期 DA 药物维持的必要性有待将来联合妇产科专科进行高质量临床研究以进一步明确。

(三) 强调手术治疗中经验丰富神经外科医生的重要性

手术经验和数量是垂体瘤治疗结局的重要影响因

素。垂体学会在对垂体瘤卓越中心的定义声明中指出“有经验的外神经外科医生”为每年完成 50 台以上垂体手术者<sup>[35]</sup>；最新发表的研究通过国际多个主要垂体中心的真实世界调查对该定义做了进一步客观认证和优化,强调手术病例数量与疾病预后的相关性,并对手术经验即年手术量提出更高要求(>100 台/年)<sup>[36]</sup>。因此,在临床实践的决策制定中需尤为关注手术经验。

#### (四) 临床易忽略的问题

国内临床医生对 DA 精神相关不良反应的认识及关注尚不够,在今后治疗随访中需提高重视。此外本共识就药物抵抗、侵袭性催乳素瘤及难治性催乳素瘤作了规范定义,这些临床诊疗难点未来需积极探索治疗进展。

#### 四、总结与展望

药物能使绝大部分催乳素瘤患者催乳素水平正常并且缩小肿瘤,卡麦角林耐药非常罕见。在经验丰富的多学科团队垂体中心,微腺瘤及 Knosp≤1 级大腺瘤可结合患者手术意愿推荐首选手术治疗。难治性催乳素瘤还需探索更多的治疗方法。共识最后建议催乳素瘤患者进行国际注册登记,以进行风险分层和治疗策略的优化;用标准化方法评估疗效以比较不同研究的结果。

垂体催乳素腺瘤作为最常见的、目前唯一可通过药物治疗的功能性垂体腺瘤仍有较多临床诊治的难点,今后需要以内分泌科为主,联合神经外科、妇产科、放射科、放射外科等多学科合作,提高诊疗疗效及患者的生活质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 季立津:论文撰写及经费支持;鹿斌:论文撰写及论文修改;叶红英:论文修改;李益明:研究指导及论文修改

#### 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. Erratum in: Nat Rev Endocrinol, 2024, 20 ( 1 ): 62. DOI: 10.1038/s41574-023-00916-2.
- [2] 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/je.2010-1692.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.

- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas [J]. Pituitary, 2018, 21 ( 4 ): 347-354. DOI: 10.1007/s11102-018-0877-3.
- [9] Biagetti B, Sarria-Estrada S, Ng-Wong YK, et al. Shrinkage by the third month predicts long-term response of macroprolactinoma after cabergoline [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185 ( 4 ): 587-595. DOI: 10.1530/EJE-21-0561.
- [10] Eroukhanoff 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.
- [11] 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.
- [12] Akinduro OO, Lu VM, Izzo A, et al. Radiographic and Hormonal Regression in Prolactinomas: An Analysis of Treatment Failure [J]. World Neurosurg, 2019, 129: e686-e694. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.249.
- [13] 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.
- [14] Bakker L, Verstegen M, Ghariq E, et al. Implementation of functional imaging using ( 11 ) C-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.
- [15] 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.
- [16] 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 ): e32-e41. DOI: 10.1210/clinem/dgz144.
- [17] Wright K, Chaker L, Pacione D, et al. Determinants of Surgical Remission in Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. World Neurosurg, 2021, 154: e349-e369. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.035.
- [18] Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170 ( 6 ): R213-R227. DOI: 10.1530/EJE-14-0013.
- [19] De Sousa S, Baranoff J, Rushworth RL, et al. Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 ( 3 ): dgz076 [pii]. DOI: 10.1210/clinem/dgz076.

- [20] Ioachimescu AG, Fleseriu M, Hoffman AR, et al. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180 (1): 31-40. DOI: 10.1530/EJE-18-0682.
- [21] 季立津, 鹿斌. 泌乳素瘤多巴胺受体激动剂治疗相关冲动控制障碍的诊疗进展 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2022, 49 (6): 1003-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.06.023.
- [22] Steeds RP, Stiles CE, 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]. *Echo Res Pract*, 2019, 6 (1): G1-G8. DOI: 10.1530/ERP-18-0069.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Souteiro P, Belo S, Carvalho D. Dopamine agonists in prolactinomas: when to withdraw? [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (1): 38-44. DOI: 10.1007/s11102-019-00989-1.
- [26] Sant' Anna BG, Musolino N, Gadelha MR, et al. A Brazilian multi-centre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas [J]. *Pituitary*, 2020, 23 (2): 120-128. DOI: 10.1007/s11102-019-01008-z.
- [27] 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.
- [28] Idirli R, Ferrante E, Sala E, et al. Cabergoline Withdrawal Before and After Menopause: Outcomes in Microprolactinomas [J]. *Horm Cancer*, 2019, 10 (2-3): 120-127. DOI: 10.1007/s12672-019-00363-4.
- [29] Dekkers OM, Ehrenstein V, Bengtson M, et al. Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173 (2): 269-273. DOI: 10.1530/EJE-15-0282.
- [30] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (4): 1704-1711. DOI: 10.1210/jc.2003-030979.
- [31] 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.
- [32] Wan X, Yan Z, Tan Z, et al. MicroRNAs in Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma [J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112 (5): 417-426. DOI: 10.1159/000517356.
- [33] 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.
- [34] 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, (31): 2406-2411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.31.004.
- [35] Giustina A, Uygur MM, Frara S, et al. Pilot study to define criteria for Pituitary Tumors Centers of Excellence (PTCOE): results of an audit of leading international centers [J]. *Pituitary*, 2023, 26 (5): 583-596. DOI: 10.1007/s11102-023-01345-0.
- [36] Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement [J]. *Pituitary*, 2017, 20 (5): 489-498. DOI: 10.1007/s11102-017-0838-2.

(收稿日期:2024-01-29)

(本文编辑:朱鉉达)

