

垂体腺瘤的诊疗及进展

彭 斐

广西壮族自治区南溪山医院 广西桂林 541000

【摘要】在中枢神经系统肿瘤中，垂体瘤的发生率较高。垂体腺瘤的危害：大量分泌垂体激素，导致人体内分泌失调；压迫垂体或垂体柄，使垂体功能减退；使临近结构受压，导致相关神经功能损害。如果不尽早诊治，会影响生活质量甚至危及生命。目前，治疗垂体瘤的方式以手术疗法、放射疗法与药物疗法为主。随着医疗水平的发展，垂体瘤术后发生并发症的风险日渐减低，治愈率不断提升。然而对于肿瘤侵袭性生长、抗药性、肿瘤复发的预判，仍是目前的难题。

【关键词】垂体瘤；诊断；治疗

【中图分类号】R736.4

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2022) 08-131-02

垂体腺瘤的分类方式有很多。早期，以垂体腺瘤细胞质染色亲和性为依据，将其从形态学层面划分为嗜酸性腺瘤、嫌色性腺瘤以及嗜碱性腺瘤 3 类。通常认为嗜酸性腺瘤分泌 GH，嗜碱性腺瘤则分泌 ACTH，嫌色性腺瘤不具备分泌激素能力。此类直观且简单的分类途径被应用了多年。按照生物学行为，可分为侵袭性和非侵袭性，侵袭性垂体腺瘤存在较高的术后复发率，因为此类垂体腺瘤全切难度很大，此外肿瘤细胞生长活跃。早诊断、早治疗是控制患者病情的关键，现针对垂体腺瘤的诊治进展，展开下述报道。

1 垂体瘤的手术方法

大部分垂体腺瘤的主要治疗方式为手术切除。内镜下经鼻蝶入路的适用范围有：（1）体积较大的垂体腺瘤，肿瘤主体分布在鞍内并侵犯蝶窦；（2）体积较大的垂体腺瘤且瘤体大部分在鞍内，向鞍上生长的部分无束带征表现，未侵犯鞍旁及海绵窦。（3）垂体微腺瘤。通过对接受内镜下经鼻蝶手术的 487 例垂体腺瘤病人进行回顾性分析，Juraschka 等^[1]发现，这些病人中，73 例病人垂体瘤直径为 3cm 以上，体积为 18cm³ 以上，同时证实，通过接受经鼻蝶手术治疗，大腺瘤切除率为 80%，使得视野得到有效改善。

2 垂体瘤的药物疗法

有 Meta 分析表明，PRL 腺瘤使用多巴胺受体激动剂疗法时，微腺瘤患者停药后 PRL 水平依然正常的仅为 21%，而大腺瘤患者停药后 PRL 水平依然正常的仅为 16%。经回归分析发现，治疗时间显著影响治疗成功率，治疗期在 2 年以上的患者成功率最高^[2]。但是一篇发表于 2015 年的 Meta 分析结果显示，如果病人停药前通过低剂量卡麦角林治疗，就可以使 PRL 长期处于正常水平，同时药物治疗后肿瘤体积明显变小，可提高治疗的成功率，且和卡麦角林用药时间无关^[3]。

综上所述，针对多巴胺受体激动剂确切停药时机，应根据肿瘤体积、药物治疗后肿瘤体积变小的程度、PRL 基线水平、药物治疗后 PRL 的降幅等进行综合考虑。

3 垂体瘤的放射疗法

在垂体腺瘤的治疗上，放射疗法属于二线方案。放射疗法主要用来治疗肿瘤术后残留、不同意手术、术后复发、对手术耐受性差、无手术适应证的病人。常规放射疗法，即传统二维放疗，存在较多并发症，且一般需通过较长时间治疗才可实现对激素水平的控制，所以，近年常规放疗慢慢被 SRT/SRS（立体定向放射治疗 / 立体定向放射外科）所取代^[4]。传统二维放疗安全性仅在少数情况下才能够体现，包括垂体大腺瘤，特别是直径在 3cm 以上的垂体大腺瘤；肿瘤缺乏规则的解剖形态，比如弥漫性局部浸润、侵犯脑干或鞍区；与肿

瘤部位毗邻且对放疗十分敏感的神经组织。

4 垂体瘤诊治现有难题与展望

目前，肿瘤侵袭性生长、抗药性与肿瘤复发的评估等问题，仍未得到很好的解决。与传统的垂体瘤分类原则不同，如今国内外已着手通过整合腺垂体细胞谱系包括 ER、SF-1、Tpit 与 Pit-1 在内的特异转录因子、P53、腺垂体激素、Ki-67、低分子量角蛋白的表达，把垂体瘤细分成若干亚型^[5]。至今虽未获得完整的数据，然而已能证实，通过精准分型可对肿瘤侵袭性、抗药性、复发率进行评估及预判。

然而，如果想充分明确此类标志物对于肿瘤侵袭与预后的评估价值，需更多的工作量以及投入更大的样本量。其次，大量研究人员从分子层面不断探究垂体瘤发病的相关机制，为抗药性机制研究与新疗法寻找依据。比如，TGF- β （转化生长因子）信号分子对于 PRL 分泌与 PRL 细胞复制具有抑制作用，不断有研究证实，不管人类机体，抑或动物模型，垂体 PRL 瘤细胞相较于健康 PRL 细胞，其 TGF- β 活性有所减弱，TGF- β 信号途径有关组分表达有所下调，因此，通过提升 TGF- β 活性、使 TGF- β 抑制功能恢复，可能使 PRL 瘤抗多巴胺受体激动剂状况扭转^[6]。

此外，有研究课题组发现 LRP16 同诸多雌激素相关肿瘤的发生发展存在一定联系，之后发现此因子与垂体 PRL 瘤内表达强度和 ER α 的表达存在联系，此因子可能和 PRL 腺瘤发展、疗效有着一定联系^[7]。这些年药物治疗 ACTH 瘤，未出现较大进展，所以，对于 ACTH 瘤细胞，大量研究人员积极尝试探明其基因 / 蛋白表达谱，现已证实 ACTH 瘤内诸多种基因 / 蛋白存在低表达或过表达表现，通过对 ACTH 瘤细胞产生方面此类基因所发挥的作用与相关机制进行深入探究，可极大程度上推进新型药物的研发。

在垂体腺瘤的治疗中，多学科诊疗模式（MDT）开始在临床中普及。在临床治疗中，应对患者进行系统的内分泌检查。综合国内外医疗机构对垂体腺瘤的诊疗经验，提出将多学科诊疗模式应用到垂体腺瘤的诊治中，并在全国医疗机构中普及，即垂体腺瘤在诊治过程需要神经外科、影像科、妇产科、男性科、内分泌科、放疗科、病理科等多学科协作。目前虽然垂体腺瘤的综合治疗效果已经有长足的进步，但仍要面对许多难题。要想显著提高垂体瘤的诊疗水平，对垂体腺瘤发病机制研究是关键所在。

参考文献

- [1] Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary (下转第 133 页)

用剂量,患者受到外界因素和其他患者的影响,大多数医院较少强调药师对医师用药的监督与制约,众多药师停留在单纯拿方发药阶段,也是超说明书用药的原因之一。

9 超说明书用药参考依据的探讨

国家卫生计生委在《2014 年卫生计生工作要点》强化医疗质量安全管理中明确提出,建立超药品说明书管理制度,促进合理用药。由此可见,超说明书用药越来越受到了医学界、法学界的关注,也得到了我国最高卫生行政部门的高度重视。尽管如此,但迄今我国尚未对超药品说明书用药立法。超说明书用药合理性目前仍存在争议。有研究结果显示,医生应该为患者提供最安全有效的治疗,任何让患者承担风险的超说明书用药都要受到惩罚;药物的新用法或适应证应有严格的基础研究和充分的循证医学证据支持,并经相关部门审核与批准,方可列入说明书应用于临床。也有观点认为,超说明书用药必须符合以下条件,可视为合理:(1)患者可供选择的惟一有效治疗方式。(2)非试验用药,患者能获益。(3)不以医药获利为目的。(4)有循证医学证据支持。(5)医院药事管理委员会批准。(6)患者签署知情同意书。

10 总结

综上所述,超说明书是临床医师指导患者如何用药时使用的参考依据,目前,我国对于超说明书如何用药无法明确,临床对于超说明书的安全性以及有效性仍然有较大的分歧。少数地区医院规定该项说明书的使用方法以及患者家属同意书,但是目前仍然无法使医院完全免责任。因此,建议临床医生在使用诊断时严格遵守药品说明书使用药物,有效保证患者的用药安全。到目前为止,临床超说明书用药的法律层面的研究较少,国家应制定相应的法律、法规或指导原则来进一步规范超说明书用药,并且及时修订、更新药品说明书,以指导规范临床医生合理用药以及安全用药,保障患者用药安全的合法权益。

参考文献

- [1] 徐姗姗,宋智慧,张昭.肿瘤患儿化疗辅助用药超说明书及循证医学分析[J].医药导报,2022,41(7):1033-1038.
- [2] 王召健,闫奕龙,郭姗姗,等.奋乃静超说明书用药合理性及风险因素分析:一项真实世界研究[J].医药导报,2022,41(7):983-989.
- [3] 保琦,胡琳,胡华杰,等.超说明书用药医疗损害责任纠纷判决与循证证据的相关性分析[J].中国药房,2022,33(15):1810-1813,1819.
- [4] 孟新源,梁永红,阿提合尼木·艾买提,等.2000 张门诊抗肿瘤药处方超药品说明书用药情况分析[J].中国医院用药

评价与分析,2022,22(6):758-760,764.

- [5] 孟敏,王平,兰慧,等.中国儿童指南共识类文章中超说明书用药分析[J].中华儿科杂志,2022,60(3):215-220.
- [6] 《类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组.类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022 版)[J].中华医学杂志,2022,102(15):1076-1085.
- [7] 钱灿,蒋倩,李超,等.某院免疫检查点抑制剂类药物超说明书用药分析[J].中国药业,2022,31(9):5-10.
- [8] 盖迪,赵雯,刘小艳,等.我国 23 家医疗机构妇产科超说明书用药现状调查[J].临床药物治疗杂志,2022,20(4):37-42.
- [9] 陈颖,宋雅琳,侯宁.辅助生殖药物处方中超说明书用药分析[J].临床药物治疗杂志,2022,20(1):67-71.
- [10] 薛逸非,李光耀,张昭.临床超说明书用药的分析[J].中国临床药理学杂志,2021,37(17):2360-2363.
- [11] 山东省药学会循证药学专业委员会.山东省超药品说明书用药专家共识(2021 年版)[J].临床药物治疗杂志,2021,19(6):9-40.
- [12] 许俊亭,王仁贵,秦丽颖,等.封闭病房住院患者注射用甲磺酸齐拉西酮超说明书用药情况调查[J].临床精神医学杂志,2021,31(5):355.
- [13] 赵燕菊,张丽虹.某院住院患者丹参多酚酸盐超说明书用药情况分析[J].中国药物应用与监测,2021,18(2):128-130.
- [14] 武洁,王荃.儿童重症监护病房中抗菌药物超说明书用药建议[J].中国小儿急救医学,2022,29(5):330-334.
- [15] 邹清梅.加入改良 Jadad 法评价超说明书用药的合理性:以纳洛酮为例[J].药学与临床研究,2021,29(1):61-64.
- [16] 李伟,罗琳,黄荳,等.临床药师干预妊娠期超说明书用药实践[J].医药导报,2021,40(3):408-411.
- [17] 李伟,郑丽丽,罗晓红.临床药师干预妇产科超说明书用药实践[J].医药导报,2021,40(10):1435-1438.
- [18] 陈秀丽,赵双,刘诗卉,等.通过案例说明超说明书用药规范管理及适用条件[J].中国医院,2021,25(8):69-71.
- [19] 李丹丹,王建莉,徐亮,等.某口腔专科医院门诊超说明书用药处方的帕累托分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(4):481-484.
- [20] 张觅,鄢欢.阿片受体拮抗剂超说明书用药循证评价[J].临床药物治疗杂志,2021,19(1):45-49.
- [21] 邢进远,卢晓静,张旭峰,等.某院利妥昔单抗超说明书用药现状及合理性分析[J].中南药学,2021,19(11):2415-2419.
- [22] 林爱云,宋洪涛,黄珊.某三甲妇儿医院抽动障碍超说明书用药回顾性调查分析[J].药学实践杂志,2021,39(6):573-576.

(上接第 131 页)

- adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection[J]. J Neurosurg, 2014, 121(1): 75-83.
- [2] Pereira AM. Update on the withdrawal of dopamine agonists in patients with hyperprolactinemia[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(4): 264-268.
 - [3] 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.
 - [4] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation

therapy[J]. J Neurooncol, 2013, 117(3): 445-457.

- [5] Gomez-Hernandez K, Ezzat S, Asa SL, et al. Clinical implications of accurate subtyping of pituitary adenomas: perspectives from the treating physician[J]. Turk Patoloji Derg, 2015, 31(Suppl 1): 4-17.
- [6] Recouvreux MV, Camilletti MA, Rifkin DB, et al. The pituitary TGFbeta1 system as a novel target for the treatment of resistant prolactinomas[J]. J Endocrinol, 2016, 228(3): R73-R83.
- [39] Su X, Wang AP, Song ZG, et al. Expression of leukemia-related protein 16 and the correlation to the estrogen receptor α levels in 31 adult patients with prolactin adenomas[J]. Med J Chin PLA, 2017, 42(7): 625-629.