·临床研究· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.010
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240614.1116.005(2024-06-14)

72 例泌乳素瘤患者的临床特征及垂体功能研究*

景海雪[1],罗娟娟[1],姚紫红[1],许丹霞[1],陈 慧[2△]
(1.兰州大学第二临床医学院,兰州 730000;2.兰州大学第二医院内分泌代谢科,兰州 730030)

[摘要] **目的** 探讨泌乳素瘤患者的临床特征及手术前后垂体功能变化情况。**方法** 回顾性分析兰州大学第二医院神经外科 2018 年 6 月至 2023 年 1 月收治并行手术治疗的 72 例泌乳素瘤患者的临床资料,总结其临床特征及手术前后垂体功能变化特点。**结果** (1)72 例泌乳素瘤多为大腺瘤,患者临床表现以头痛、视力下降等肿瘤压迫症状为主;(2)术前泌乳素(PRL)≥200.000 ng/mL 患者与 PRL<200.000 ng/mL 患者在肿瘤侵袭性方面差异有统计学意义($P<0.05$);(3)手术治疗后泌乳素瘤患者 PRL 水平较术前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);(4)72 例患者中 44 例患者术前已存在垂体功能减退,术后 2 例垂体功能恢复正常,新增 15 例垂体功能减退,术后垂体功能减退患者共 57 例。术前垂体功能减退与术后垂体功能减退呈正相关($r=0.433$,$P<0.05$)。通过 logistic 多因素回归分析,肿瘤最大径是手术前后发生垂体功能减退的影响因素($P<0.05$),肿瘤侵袭性是术后垂体功能减退的危险因素($P<0.05$),而 BMI、PRL 水平、年龄、性别、是否发生卒中与垂体功能减退无关($P>0.05$);(5)单轴系发生功能减退以性腺轴最常见,双轴受累以性腺+甲状腺轴常见。**结论** 泌乳素瘤患者手术治疗对于解除瘤体占位和改善高泌乳素血症情况有效。手术前后应充分评估垂体功能,对于发生垂体功能减退的患者,应及时给予激素替代治疗,同时密切监测激素变化情况。

[关键词] 泌乳素瘤;临床特征;手术治疗;垂体功能减退
[中图法分类号] R736.4 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2024)18-2771-05

Clinical characteristics and pituitary function of 72 patients with prolactinoma*

JING Haixue[1],*LUO Juanjuan*[1],*YAO Zihong*[1],*XU Danxia*[1],*CHEN Hui*[2△]
(1.*Second School of Clinical Medicine*,*Lanzhou University*,*Lanzhou*,*Gansu* 730000,*China*;2.*Department of Endocrinology and Metabolism*,*Second Hospital of Lanzhou University*,*Lanzhou*,*Gansu* 730030,*China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the clinical features of the patients with prolactinoma and changes of pituitary function before and after surgery. **Methods** The clinical data of 72 patients with prolactinoma admitted and operatively treated in the neurosurgery department of the Second Hospital of Lanzhou University from June 2018 to January 2023 were analyzed retrospectively and their clinical characteristics and change characteristics of pituitary function before and after surgery were summarized. **Results** (1) Most of the patients with prolactinoma included in this study were macroadenomas, and its clinical manifestations were mainly tumor compression symptoms such as headache and vision diminution; (2) there was a statistically significant difference in tumor invasiveness between the patients with preoperative PRL≥200.000 ng/mL and those with preoperative PRL<200.000 ng/mL ($P<0.05$). (3) The PRL level of prolactinoma after surgical treatment in the patients with prolactinoma was significantly decreased compared to preoperative level, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). (4) Among 72 patients, 44 patients already had hypopituitarism before surgery, the pituitary function in 2 cases returned to normal, 15 cases of hypopituitarism were newly increased and there were 57 cases of postoperative hypopituitarism. Preoperative hypopituitarism was positively correlated with postoperative hypopituitarism ($r=0.433$, $P<0.05$). By the logistic multifactorial regression analysis, the tumor maximal diameter was a risk factor for hypopituitarism occurrence before and after surgery

* **基金项目**:甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA416);兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目(CY2018-ZD02)。 △ **通信作者**,E-mail:chenhui@lzu.edu.cn。

($P<0.05$), and the tumor invasiveness was a risk factor for postoperative hypopituitarism ($P<0.05$), whereas the BMI and PRL level, age, gender, and whether or not pituitary apoplexy occurring had no relationship with hypopituitarism ($P>0.05$). (5) The gonadal axis was the most common hypofunction in uniaxial system, and gonadal+thyroid axis was the most common biaxial involvement. **Conclusion** The surgical treatment in the patients with prolactinoma is effective for relieving tumor mass occupation and improving hyperprolactinemia. The pituitary function should be fully evaluated before and after surgery. For the patients with hypopituitarism occurrence, the hormone replacement therapy should be given in time, and at the same time the hormonal changes should be closely monitored.

[**Key words**] prolactinoma; clinical features; surgical treatment; hypopituitarism

垂体腺瘤是颅内常见的肿瘤之一，约占颅内肿瘤的15%[1]，依据其是否合成及分泌激素分为无功能腺瘤和功能型腺瘤，功能型腺瘤包括泌乳素瘤、生长激素瘤、促性腺激素瘤、促甲状腺激素瘤、促肾上腺皮质激素瘤及多激素腺瘤[2]。其中，泌乳素瘤是最常见的垂体腺瘤，约占所有垂体腺瘤的50%，发病率为(25～63)/10万，年新发病例为(3～5)/10万[3-4]，中青年女性发病居多。泌乳素瘤患者的临床表现包括两方面，一是肿瘤占位引起的压迫症状，如头痛、恶心、视力下降、视野缺损、视物模糊等，当瘤体过大影响垂体分泌其他激素时，会导致机体出现相应垂体轴系功能减退的表现；二是因肿瘤分泌过量泌乳素(prolactin，PRL)引起的高泌乳素血症，具体表现为女性闭经、月经紊乱、溢乳，男性性欲下降、性腺功能减退及其继发症状[5]。因此，尽管泌乳素瘤是良性肿瘤，但其引发的长期的肿瘤占位和内分泌症状对患者正常生活造成的影响不容小觑。本文回顾性分析兰州大学第二医院神经外科72例泌乳素瘤患者的临床资料，总结泌乳素瘤患者的临床特征及手术前后垂体功能变化特点，以期指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年6月至2023年1月在兰州大学第二医院神经外科就诊的72例泌乳素瘤患者的临床资料。纳入标准：(1)临床表现、激素水平及影像学检查符合垂体瘤临床诊断标准；(2)垂体腺瘤诊断标准参考2017年WHO发布的关于垂体内分泌肿瘤病理分类标准；(3)术前及术后随访期间检验检查资料完善。排除标准：(1)临床资料重要数据缺失，如年龄、性别、病历资料不完整、垂体轴功能未评估等；(2)术后病理学诊断为非垂体腺瘤；(3)伴有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤或风湿免疫疾病；(4)患有可能影响垂体功能及代谢水平的其他原发性内分泌紊乱疾病，如原发性甲状腺功能亢进或减退等；(5)妊娠、哺乳期；(6)长期服用影响激素水平的药物，如口服避孕药、三环类抗抑郁药等。本研究已通过兰州大学第二医院医学伦理委员会审核批准(审批号：2023A-427)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集研究对象的一般资料、实验室指标、影像学检查等资料。(1)一般资料：主要包括性别、年龄、BMI、临床表现等一般情况。(2)实验室指标：包括手术前后血清PRL及其他激素水平，如血皮质醇、生长激素(GH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺激素(TH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)等。(3)影像学检查：患者术前常规行垂体MRI检查，根据影像学检查所见，按其最大径分为微腺瘤(≤10 mm)、大腺瘤(>10～<40 mm)和巨大腺瘤(≥40 mm)。依据肿瘤是否向周围组织如视交叉、海绵窦等浸润性生长，破坏鞍区和颅底正常结构，将其分为侵袭性和非侵袭性腺瘤。

本研究72例患者手术方式均为神经内镜下经鼻腔-蝶窦垂体病损切除术。

1.2.2 激素水平检测

患者禁食至少8 h后抽取空腹肘静脉血送至核医学科，由专人采用全自动免疫分析仪检测所有激素相关指标。应用Philips公司3.0T超导型磁共振成像设备进行检查，快速自旋回波序列(TSE)，常规行冠状面T1、T2加权及矢状面T1加权成像扫描。

1.3 统计学处理

应用SPSS25.0软件对数据资料进行统计学分析，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验，计数资料以例数或百分比表示，组间比较采用χ^2检验。用Spearman秩相关进行两变量相关性分析，对影响垂体功能减退的因素用logistic回归分析，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

72例行手术治疗的泌乳素瘤患者中，男47例(65.3%)，女25例(34.7%)，男女比例为1.88∶1；年龄7～69岁，平均年龄(42.85±11.44)岁，其中≤18岁3例(4.2%)，>18～30岁4例(5.6%)，>30～50岁44例(61.1%)，>50～70岁21例(29.2%)；男性平均年龄(42.79±11.43)岁，女性平均年龄(42.96±11.67)岁，不同性别发病年龄差异无统计学意义($t=0.061$，$P=0.952$)。

2.2 不同性别患者的泌乳素瘤类型

72 例患者肿瘤最大径为 0.2～6.1 cm，平均(2.91±1.26)cm。不同性别患者泌乳素瘤类型的发生率差异无统计学意义(χ^2=1.795，P>0.05)，见表 1。

表 1 不同性别患者泌乳素瘤类型情况

性别	n	微腺瘤(n)	垂体大腺瘤(n)	巨大腺瘤(n)	肿瘤最大径($\bar{x}\pm s$，cm)
男	47	1	35	11	3.08±1.19
女	25	2	19	4	2.59±1.34
总计	72	3	54	15	2.91±1.26

2.3 不同性别泌乳素瘤患者的临床表现

47 例男性泌乳素瘤患者，头痛头晕 28 例(59.6%)，视力障碍 26 例(55.3%)，恶心呕吐 1 例(2.1%)，生长发育缓慢 1 例(2.1%)，面容改变 2 例(4.2%)，无症状 3 例(6.3%)；25 例女性泌乳素瘤患者，头痛头晕 15 例(60.0%)，视力障碍 9 例(36.0%)，恶心呕吐 1 例(4.0%)，眼睑下垂 1 例(4.0%)，闭经 12 例(48.0%)，泌乳 7 例(28.0%)，月经紊乱 1 例(4.0%)，面容改变 3 例(12.0%)，无症状 1 例(4.0%)。

2.4 不同 PRL 水平患者的临床特点

术前血清 PRL≥200.000 ng/mL 患者 52 例，PRL<200.000 ng/mL 患者 20 例。PRL<200.000 ng/mL 患者中，闭经 4 例，月经紊乱 0 例，异常泌乳 2 例；PRL≥200.000 ng/mL 患者中，闭经 8 例，月经紊乱 1 例，异常泌乳 5 例，两组之间差异无统计学意义(P>0.05)。两组在性别、巨大腺瘤、垂体卒中方面差异无统计学意义(P>0.05)，在肿瘤侵袭性方面差异有统计学意义(P<0.05)，见表 2。

表 2 不同 PRL 水平患者临床特点比较[n(%)]

项目	PRL<200.000 ng/mL (n=20)	PRL≥200.000 ng/mL (n=52)	P
男	11(55.00)	36(69.23)	0.256
巨大腺瘤	5(25.00)	10(19.23)	0.589
垂体卒中	3(15.00)	11(21.15)	0.796
肿瘤侵袭性	13(65.00)	45(86.53)	0.039

2.5 PRL 水平

患者术后 PRL 水平较术前均有下降，差异有统计学意义(P<0.05)，见表 3。术后 PRL≥200.000 ng/mL 的 25 例患者中，术后 3 个月内 8 例患者 PRL 水平逐渐下降，11 例患者 PRL 水平仍高继续口服溴隐亭治疗，6 例患者未规律复诊。

2.6 垂体功能减退及其相关因素分析

72 例患者均行神经内镜下手术治疗，其中镜下全切肿瘤 58 例，近全切肿瘤 11 例，部分切除 3 例，镜下全切率为 80.6%，术后病理均证实为垂体泌乳素腺瘤。术前已存在垂体功能减退 44 例，术前无垂体功能减退而术后发生垂体功能减退 15 例，术前存在垂体功能减退而术后无垂体功能减退 2 例，术后存在垂体功能减退 57 例，手术前后均未发生垂体功能减退 12 例。

无论是术前还是术后，单轴系发生功能减退以性腺轴最常见，双轴受累以性腺＋甲状腺轴常见，见表 4。将手术前后垂体功能减退情况进行比较，发现手术后发生性腺、甲状腺功能减退的比例明显增高(P<0.05)，而术后发生肾上腺轴功能减退的比例较术前差异无统计学意义(P>0.05)，见表 5。将术后垂体功能减退与术前垂体功能减退进行相关性分析，结果显示二者显著相关(r=0.433，P<0.05)。

表 3 手术前后 PRL 水平比较情况(n=72)

项目	术前	术后
PRL<200.000 ng/mL[n(%)]	20(27.78)	47(65.28)
PRL≥200.000 ng/mL[n(%)]	52(72.22)	25(34.72)
中位数(ng/mL)	>200.000	47.205

表 4 手术前后垂体功能减退受累轴系情况[n(%)]

项目	术前	术后
单轴		
性腺	25(34.72)	21(29.17)
甲状腺	0	5(6.94)
肾上腺	0	0
两轴		
性腺＋甲状腺	7(9.72)	24(33.33)
性腺＋肾上腺	2(2.78)	0
甲状腺＋肾上腺	0	0
三轴		
性腺＋甲状腺＋肾上腺	5(6.94)	6(8.33)

表 5 手术前后垂体功能减退情况比较[n(%)]

项目	相关轴功能低下	χ^2	P
性腺轴		4.267	0.039
术前	39(54.17)		
术后	51(70.83)		
甲状腺轴		16.709	<0.001
术前	12(16.67)		
术后	35(48.61)		
肾上腺轴		0.085	0.771
术前	7(9.72)		
术后	6(8.33)		

进行术前及术后垂体功能减退的多因素 logistic 回归分析，结果显示，肿瘤最大径是手术前后垂体功能减退的独立影响因素，肿瘤侵袭性是术后垂体功能

减退的独立危险因素，而性别、年龄、BMI、卒中、全切与手术前后垂体功能减退无关，见表 6、7。

表 6 术前垂体功能减退的多因素 logistic 回归分析

项目	*OR*	95%*CI*	*P*
性别	1.18	0.40～3.47	0.770
年龄	0.97	0.93～1.02	0.248
BMI	0.99	0.87～1.13	0.115
肿瘤最大径	1.67	1.01～2.77	0.045
肿瘤侵袭性	4.57	0.96～21.83	0.057
垂体卒中	0.57	0.15～2.17	0.405

表 7 术后垂体功能减退的多因素 logistic 回归分析

项目	*OR*	95%*CI*	*P*
性别	0.47	0.16～1.87	0.281
年龄	0.97	0.91～1.04	0.432
BMI	1.19	0.99～1.42	0.062
肿瘤最大径	2.50	1.11～5.63	0.027
肿瘤侵袭性	23.04	1.53～345.94	0.023
垂体卒中	0.31	0.31～3.04	0.313
肿瘤全切	0.95	0.18～5.18	0.956

3 讨 论

泌乳素瘤是最常见的由泌乳素细胞引起的良性分泌性腺瘤，占所有垂体腺瘤的 50%。25～44 岁泌乳素瘤患者男女比例为 1∶10 至 1∶5[3]，50 岁以后，两性泌乳素瘤的发病率差异逐渐减小[6]。其发病机制尚不清楚，考虑与原癌基因及抑癌基因的突变、细胞信号通路异常、环境等因素相关[7]。本研究 72 例接受手术治疗的泌乳素瘤患者中，男女比例为 1.88∶1，与既往研究结果不符，其原因考虑三方面：(1)本研究主要描述接受手术治疗的泌乳素瘤患者的临床特征，与所有泌乳素瘤患者的男女比例存在偏倚；(2)泌乳素瘤的高泌乳素血症症状以女性闭经、泌乳较为常见，此类患者多首诊于妇科或内分泌科，首选药物治疗；(3)本研究大多数患者因头痛头晕、视力障碍等肿瘤压迫症状就诊，表明选择手术治疗的泌乳素患者瘤体偏大且多有肿瘤压迫症状，本研究中大腺瘤和巨大腺瘤占比高达 95.8%，而此两者男性患病人数多于女性，有研究显示巨大腺瘤患者男女比例为 9∶1，而泌乳素大腺瘤的男女比例接近 1∶1[8]。

泌乳素瘤患者的临床表现会因年龄、性别的不同而有差异，育龄期女性主要表现为闭经、月经紊乱、不孕或异常溢乳[3,9]，绝经期女性常有肿瘤占位引起的压迫症状。男性患者早期主要表现为性欲下降、勃起功能障碍，较少见的是男性乳房发育和溢乳[3]。大多数患者在出现视物模糊、视野缺损、头痛和垂体功能减退等肿瘤压迫症状时才选择就诊[9-11]。本组 72 例患者中，约 60%患者的就诊原因为头晕头痛，与患者病程长、肿瘤体积较大有关，其中有 12 例患者表现为突发的视力下降或剧烈头痛，考虑为垂体卒中所致[12]。倪怀文等[13]研究得出当 PRL＞100 ng/mL 时更易引起闭经，本研究患者中女性月经紊乱与术前 PRL 水平无明显相关性，考虑为女性样本量少，存在偏倚。本研究还发现术前 PRL≥200.000 ng/mL 患者与 PRL＜200.000 ng/mL 患者在肿瘤侵袭性方面差异有统计学意义（$P=0.039$），与王任直等[14]发现术前 PRL 水平与肿瘤侵袭性密切相关这一结论一致。

泌乳素瘤首选药物多巴胺受体激动剂[1]，但近年来随着手术技术的进步，2023 年垂体学会共识指出：外科手术可以作为泌乳素微腺瘤和边界清楚泌乳素大腺瘤的一线治疗方案，对于因鞍区占位效应明显、垂体卒中导致快速进展性视力障碍及药物治疗无效的患者，也首选手术治疗[15]。本研究中 3 例患者为微腺瘤，其中 1 例因溴隐亭治疗无效、2 例因发生垂体卒中选择手术治疗。有研究表明，经蝶窦手术治疗泌乳素瘤的缓解率与药物治疗的缓解率相近[16-18]。本研究患者经手术治疗后血清泌乳素水平较术前明显下降，提示手术对改善患者高泌乳素情况有效（$P<0.05$），这与秦福创等[19]对垂体泌乳素大腺瘤患者手术前后 PRL 水平变化的研究结果一致。

垂体腺瘤是成人获得性垂体功能减退最常见的原因[20]，据报道，垂体功能减退的发病率约为每年 4.2/10 万，发病率为每年 45.5/10 万[21]，有研究[22]表明，术前垂体功能减退的发生率为 18%～88%，与肿瘤对垂体正常组织的压迫有关；经鼻蝶垂体腺瘤切除术后垂体功能减退的发生率约为 7.2%，与手术过程中对垂体组织的损伤、垂体血供不足及术后激素反应性分泌下降有关。本研究 72 例患者中，44 例患者术前存在垂体功能减退，57 例患者存在术后垂体功能减退，通过 logistic 多因素回归分析，结果显示，肿瘤最大径是手术前后发生垂体功能减退的影响因素，肿瘤侵袭性是术后垂体功能减退的危险因素，这与张雷[23]的研究结果相一致。本研究发现，无论是术前还是术后，单轴系发生功能减退以性腺轴最常见，双轴受累以性腺＋甲状腺轴常见，与既往文献报道[24]一致。有研究[25-26]表明垂体前叶细胞群对压迫有不同的易感性，其中促性腺激素和促甲状腺激素是最容易受影响的。通过 Spearman 相关性分析，术前垂体功能减退与术后垂体功能减退两者之间具有显著相关性，这与陈汉文等[27]研究一致。因此，对于此类患者，术前应充分评估垂体功能，并及时给予相应治疗，降低其术后发生垂体功能减退的风险。

临床上对于发生垂体功能减退的患者，应依据受累轴系给予所缺乏激素的替代治疗，从而改善患者内分泌紊乱症状，使靶腺激素水平处于正常范围之

内[28]，对于多轴系受累患者，需注意激素替代的顺序及剂量的调整[29]。对于有肿瘤家族史、老年人及儿童患者，选择生长激素替代治疗时应谨慎，同时需密切随访[30]。女性患者在使用雌、孕激素治疗前应先排除子宫内膜病变等，而男性患者在使用睾酮替代治疗时应警惕前列腺癌的发生[31]。总之，对于垂体功能减退的患者，术后应定期监测激素水平变化，观察患者临床表现，及时调整激素用量，防止激素使用过量或不足引起的不良后果。

综上所述，对于使用药物不耐受、瘤体过大、鞍区占位效应明显或发生垂体卒中的泌乳素瘤患者，首选手术治疗，其对于解除肿瘤占位、降低血清 PRL 水平、改善患者内分泌症状的效果明显。对于发生垂体功能减退的患者，临床上更应加强多学科协作，内外科共同诊疗，定期监测患者垂体功能，及时给予激素替代治疗，改善患者预后。

参考文献

[1] MELMED S. Pituitary-tumor endocrinopathies [J]. N Engl J Med，2020，382(10)：937-950.

[2] DALY A F，BECKERS A. The epidemiology of pituitary adenomas[J]. Endocrinol Metab Clin North Am，2020，49(3)：347-355.

[3] 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.

[4] VROONEN L，DALY A F，BECKERS A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas[J]. Neuroendocrinology，2019，109(1)：20-27.

[5] COZZI R，AMBROSIO M R，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)：P1-33.

[6] WILDEMBERG L E，FIALHO C，GADELHA M R. Prolactinomas[J]. Presse Med，2021，50(4)：104080.

[7] ROSTAD S. Pituitary adenoma pathogenesis：an up-date[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes，2012，19(4)：322-327.

[8] MAITER D，DELGRANGE E. Therapy of endocrine disease：the challenges in managing giant prolactinomas[J]. Eur J Endocrinol，2014，170(6)：R213-227.

[9] KALLESTRUP M M，KASCH H，ØSTERBY T，et al. Prolactinoma-associated headache and dopamine agonist treatment[J]. Cephalalgia，2014，34(7)：493-502.

[10] 谭惠文，李丹婷，余叶蓉. 垂体催乳素瘤的临床特点及诊治要点更新：基于《2022 版 ICCE/AME 垂体催乳素瘤临床实践共识》解读[J]. 中国全科医学，2024，27(6)：650-655.

[11] HAYASHI Y，SASAGAWA Y，OISHI M，et al. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement[J]. Neurosurgery，2019，84(3)：599-606.

[12] HONG C S，OMAY S B. Pituitary apoplexy [J]. N Engl J Med，2022，387(25)：2366.

[13] 倪怀文，吴晓雯，李红云，等. 血清泌乳素水平对泌乳素瘤患者的临床价值研究[J]. 现代生物医学进展，2019，19(4)：734-738.

[14] 王任直，任祖渊，苏长保，等. 男性垂体泌乳素腺瘤的诊断和治疗[J]. 中华神经外科杂志，2000，16(3)：139.

[15] INDER W J，JANG C. Treatment of prolactinoma[J]. Medicina (Kaunas)，2022，58(8)：1095.

[16] HONEGGER J，GRIMM F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes[J]. Pituitary，2018，21(5)：545-555.

[17] HONEGGER J，NASI-KORDHISHTI I，ABOUTAHA N，et al. Surgery for prolactinomas：a better choice? [J]. Pituitary，2020，23(1)：45-51.

[18] TAMPOURLOU M，TRIFANESCU R，PALUZZI A，et al. Therapy of endocrine disease：surgery in microprolactinomas：effectiveness and risks based on contemporary literature[J]. Eur J Endocrinol，2016，175(3)：R89-96.

[19] 秦福创，何国龙，金许洪，等. 垂体泌乳素大腺瘤患者术后内分泌的变化及临床疗效分析[J]. 中国中西医结合外科杂志，2013，19(1)：36-39.

[20] PRODAM F，CAPUTO M，MELE C，et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism[J]. Nat Rev Endocrinol，2021，17(2)：114-129.

[21] YELIOSOF O，GANGAT M. Diagnosis and management of hypopituitarism[J]. Curr Opin Pediatr，2019，31(4)：531-536.

[22] MELMED S，CASANUEVA F F，HOFFMAN A R，et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia：an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab，2011，96(2)：273-288.

[23] 张雷. 垂体腺瘤术后垂体功能减退的相关性研究[D]. 衡阳：南华大学，2022.

（下转第 2780 页）