

# 无功能性垂体腺瘤的治疗及预后研究进展\*

陈宁益<sup>1</sup> 综述 陈益民<sup>2</sup> 审校

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院神经外科, 贵州 贵阳 550004)

**【摘要】** 无功能垂体腺瘤(NFPAs)是常见的鞍区良性肿瘤,发病机制尚不明确,其无过量的垂体前叶激素分泌,且大部分病例属于大腺瘤并可向鞍外侵袭,故症状多由于肿瘤压迫视觉通路、海绵窦、硬脑膜及垂体腺体所致,如视力减退、视野缺损、头痛及垂体前叶功能减退等,长期激素缺乏会导致其他系统并发症,严重危害患者生活质量,甚至增加死亡风险,常需临床干预及长期后续管理。本文就无功能性垂体腺瘤手术、放射、药物治疗及预后的研究进展做一综述,以期为临床诊疗提供借鉴和指导。

**【关键词】** 无功能性垂体腺瘤;经鼻蝶手术;垂体功能减退;立体定向放射;多巴胺受体激动剂

**【中图分类号】** R736.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.028

## Research progress in the treatment and prognosis of non-functioning pituitary adenomas

CHEN Ningyi<sup>1</sup> reviewing CHEN Yimin<sup>2</sup> checking

(1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

2. Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

**【Abstract】** Non-functioning pituitary adenomas (NFPAs) are common benign tumors in the sellar area without excessive hormone secretion, Its pathogenesis is unclear. Most NFPAs are macroadenomas and can invade outside the sella, so they present with symptoms such as vision loss, visual field defect, headache and hypofunction of the anterior pituitary gland due to the tumor oppressing the visual pathway, cavernous sinus or endocranium and pituitary gland. Long-term hormone deficiency can lead to other system complications, seriously endanger the quality of life of patients, and even increase the risk of death. Clinical intervention and long-term follow-up management are necessary. This article presents a review about the research progress on the surgery, radiation, drug treatment and prognosis of NFPAs in order to provide reference and guidance for clinical treatment.

**【Key words】** Non-functioning pituitary adenomas; Transsphenoidal surgery; Hypopituitarism; Stereotactic irradiation; Dopamine agonists

垂体腺瘤(Pituitary adenomas, PAs)是成人鞍区最常见的良性肿瘤,约占所有颅内肿瘤的10%~20%,仅次于胶质瘤与脑膜瘤<sup>[1-3]</sup>。PAs起源于垂体前叶内分泌细胞,其发病机制尚未完全阐明,现有研究表明,芳香烃受体相互作用蛋白(AIP)基因突变以及泛素特异性肽酶8、CDKN1B、PRKAR1A、GPR101等基因缺陷均与PAs的发生有关;而LAMA2、GALNT9等基因组的甲基化改变已被证实与PAs侵袭性生长

特征和功能状态相关<sup>[4-6]</sup>。无功能垂体腺瘤(Non-functioning pituitary adenomas, NFPAs)占全部PAs的15%~55%,是最常见的类型之一,其发病率在各种报道中差异很大,从7/10万到41.3/10万不等,标化发病率为0.65~2.34/10万<sup>[7]</sup>。因其不过度分泌垂体前叶激素,且大多数病例(至少60%)表现为大腺瘤( $\geq 10$  mm)<sup>[8-9]</sup>,故患者多因鞍区周围重要神经结构受压或侵袭所致的临床症状就诊;如视交叉受压可出现视力减退、视野缺损;头痛可能反映了腺瘤生长对硬脑膜的牵拉或者腺瘤侵袭海绵窦对三叉神经的刺激;NFPAs也是垂功能减退最常见的原因<sup>[10]</sup>,其主要机制一般认为是肿瘤对门静脉及垂体柄的压迫导致垂体前叶缺血坏死,同时鞍内压力增高也减少了门静脉及垂体柄的血供。近年来随着CT及MRI的广泛应用,有相当一部分患者因其他系统疾病检查或常规体检时发现,且无任何症状<sup>[11-13]</sup>。NFPAs的治疗一直是临床医师关注

**基金项目:**贵州省科技计划项目[黔科合2016支撑(2905)];贵州医科大学2018年度学术新苗培养及创新探索专项项目[黔科合平台人才(2018年)5779-35]

**通信作者:**陈益民,主任医师, E-mail: chen420628@163.com

**引用本文:**陈宁益,陈益民. 无功能性垂体腺瘤的治疗及预后研究进展[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1396-1400. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.028

的热点和难点,因部分病例可向鞍旁、鞍上侵袭,难以通过手术切除、术后总体复发率也较高,常需要联合放射及药物治疗稳定残余肿瘤,减少再次手术干预的需求<sup>[14]</sup>。NFPAs 的治疗目前尚无统一标准,本文就国内外 NFPAs 治疗及预后相关文献报道做一综述,以期为临床诊疗提供借鉴和指导。

## 1 新的病理分型

2017 年,世界卫生组织垂体肿瘤分类第 4 版发布<sup>[14]</sup>,分型原则中不再以所分泌的垂体激素命名,而强调根据起源细胞谱系为基础进行分类,即将代表细胞来源的转录因子纳入病理分型(表 1)。转录因子在垂体细胞分化、成熟过程中起重要作用,如 PIT-1 调控生长激素、催乳素和促甲状腺激素细胞分化,T-PIT 和 NeuroD1 调控促肾上腺皮质激素细胞分化,促性腺激素细胞的分化需要 SF-1、GATA2 的调控等<sup>[15]</sup>。临床上 NFPAs 无外周血激素水平的过分泌,但其组织标本行免疫组织化学染色能够检测出表达一种或多种垂体前叶激素和(或)转录因子。按该分型,绝大部分 NFPAs 为促性腺激素细胞腺瘤及促肾上腺皮质激素细胞腺瘤,约各占 80%、15%,而转录因子和腺垂体激素免疫组化染色均阴性称为零细胞腺瘤(null cell adenomas)<sup>[16]</sup>。新分型提出通过评估有丝分裂计数、Ki-67 增殖指数及抑癌基因 P53 识别易复发的高危 PAs 亚型,这些亚型通常表现出更多的侵袭性行为,预后相对较差,包括:稀疏颗粒型生长激素细胞腺瘤(Sparsely granulated somatotroph adenomas;SGSAs)、男性催乳素细胞腺瘤(Lactotroph macroadenomas in men)、Crooke's 细胞腺瘤(Crooke cell adenomas)、寂静型 ACTH 细胞腺瘤(Silent corticotroph adenomas)和多激素 PIT-1 阳性腺瘤(Plurihormonal PIT-1 positive adenomas)。其中可表现为 NFPAs 的亚型有 SGSAs、寂静型 ACTH 细胞腺瘤和多激素 PIT-1 阳性腺瘤<sup>[17]</sup>。总之,新的病理分类有助于指导临床医生制定治疗方案以及评估预后,但在目前国内的诊疗过程中尚未广泛开展。

表 1 寂静型垂体腺瘤根据腺垂体激素及转录因子的分类

Table 1 Classification of silent pituitary adenomas by pituitary hormones and transcription factors

垂体腺瘤类型 (细胞来源)	垂体前叶激素 (IHC 阳性)	主要转录因子和 其他辅助因子 (IHC 阳性)
生长激素细胞腺瘤	GH, $\alpha$ subunit	PIT-1
催乳素细胞腺瘤	PRL	PIT-1, ER $\alpha$
TSH 细胞腺瘤	TSH $\beta$ , $\alpha$ subunit	PIT-1, GATA 2
ACTH 细胞腺瘤	ACTH	T-PIT
促性腺激素细胞腺瘤	FSH $\beta$ , LH $\beta$ , $\alpha$ subunit	SF-1, GATA 2, ER $\alpha$
零细胞腺瘤	无	无
多激素细胞腺瘤		
多激素 PIT-1 阳性腺瘤	GH, PRL, TSH $\beta$ , $\alpha$ subunit	PIT-1
不常见的免疫组化阳性组合的腺瘤	不同组合,如 ACTH/GH、ACTH/PRL	

注:IHC. 免疫组织化学 Immunohistochemistry; GH. 生长激素 Growth hormone; PIT-1. 垂体特异 POU 类同源结构域转录因子 1 Pituitary specific transcription factor 1; PRL. 催乳素 Prolactin; ER. 雌激素受体 Estrogen receptor; TSH. 促甲状腺素 Thyroid stimulating hormone; GATA2. GATA 结合蛋白 2 GATA binding protein 2; SF-1. 类固醇生成因子 1 Steroidogenic factor 1

## 2 治疗

### 2.1 手术治疗

2.1.1 手术目的 应力争做到大体全切除,解除压迫,防止视力视野和垂体功能的进一步恶化,同时避免损伤正常垂体组织<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.2 手术指征

2.1.2.1 无症状的 NFPAs 微腺瘤(直径 $<10$  mm) 一般予以临床观察,Huang 等<sup>[18]</sup>在对 229 例 NFPAs 微腺瘤患者长达八年的随访中发现,有 10% 的患者瘤体体积增大,故建议在确诊后第 1、2、5 年行 MRI 影像学检查及垂体激素检查,如出现视力视野损害或肿瘤体积明显增大,则需重新评估治疗方案<sup>[19]</sup>。

2.1.2.2 NFPAs 大腺瘤(直径 $\geq 10$  mm) 被认为已显示出增强的倾向,美国医学会<sup>[20]</sup>建议:出现视野缺损和严重头痛或其他与肿瘤压迫相关的体征和症状是手术的适应征,垂体功能减退为相对适应征(因为手术不能保证垂体功能的改善)。如果瘤体紧邻视交叉,即使眼科检查正常,也应考虑手术。针对完全无症状的大腺瘤,应对手术的风险和获益做出明智的权衡,基于年龄、垂体功能受损程度、生育状况、患者意愿等因素,其治疗决策应该个体化,一般年轻患者更倾向于手术治疗,合并基础疾病的老年患者风险较高,建议保守治疗,但仍需每 6~12 月行视力视野监测、影像学及垂体激素检查密切随访<sup>[20]</sup>。

#### 2.1.3 手术方式

2.1.3.1 经鼻蝶手术 经鼻蝶手术(Transsphenoidal surgery, TSS)是目前国内外认可的 NFPAs 首选术式<sup>[21-23]</sup>,能迅速解除肿瘤占位效应,术后 75%~91% 的患者视力视野受损情况及 35%~50% 的患者垂体功能减退情况能得到改善<sup>[24]</sup>。TSS 包括神经内镜入路和显微镜入路,两种术式选择向来是探讨的热点,已有大量研究对比两者的疗效和安全性,一致认为神经内镜应为首选<sup>[25]</sup>。其具有以下优势:①能更好地暴露术野(尤其是鞍上区域),减少盲区,较少发生垂体腺体、海绵窦及颈内动脉损伤;术中还可借助 C 臂、神经导航、神经电生理监测、血管超声多普勒等技术判断解剖位置。②更高的全切率:Messerer 等<sup>[26]</sup>报道对于 Knosp 分级 2~3 级肿瘤,显微镜全切率分别为 47.8% 和 16.7%,而内镜全切率分别为 88% 和 67.9%。影响全切率的重要因素包括肿瘤大小、颈动脉包绕及海绵窦侵犯。Tandon 等<sup>[27]</sup>的一项前瞻性研究将术中 MRI 作为提高手术切除率的一种手段,但尚未得到验证;三维切片(Three dimensional Slicer, 3D-Slicer)图像技术也有报道运用在内镜手术中<sup>[28]</sup>,可对鼻腔、蝶窦的三维解剖进行术前评估,对相关血管、神经进行重建,显著提高切除效率。③一项 Meta 分析结果表明<sup>[29]</sup>:内镜组较显微镜组术后视力改善率明显更高(82% vs 59%,  $P < 0.001$ )。④缩短患者住院时间,减少医院资源消耗,明显降低了患者经济负担。TSS 的选择还需要综合考虑以下因素:瘤体形状、高度、质地及血供;鞍膈面是否完整光滑;是否侵犯颅内及海绵窦;鼻窦发育及鼻腔病理情况。

2.1.3.2 经颅入路 经颅入路损伤较大,术后恢复时间较长,仅适用于累及前颅底、鞍旁、鞍上和第三脑室等处的巨大肿瘤(直径 $\geq 40$  mm)。若肿瘤巨大造成脑积水、下丘脑受压时,可先行

脑室分流手术,待患者症状好转后,再进一步治疗。

2.1.4 围术期管理 垂体功能:术前应进行全面的垂体前叶功能评价,已存在垂体功能减退者(如继发性肾上腺功能减退、继发性甲状腺功能减退),给予充分的激素替代可减少此类患者手术风险。值得注意的是,约 9% 的患者术后会出现新的垂体激素轴损伤,可表现于一个或多个激素轴,常出现的是肾上腺激素轴损伤,因此,术前糖皮质激素替代也被很多临床医师用于肾上腺功能正常者,预防肾上腺危象。NFPAs 患者术后均应规范随诊进行临床评估及垂体前叶功能评价(频率尚无定论),以调整激素替代治疗剂量,减少其他系统并发症,部分患者需终身垂体激素替代治疗<sup>[30-31]</sup>。并发症 TSS 术后脑脊液漏、重要动脉损伤、颅神经损害较为常见<sup>[32]</sup>,尚可发生颅内出血或感染、嗅觉障碍、尿频症、低钠血症等,应注意防范及密切监测相关指标,必要时需再次经蝶或开颅手术<sup>[33]</sup>。总之,减少 TSS 术后并发症、提高手术效果需要患者有良好的全身状况,手术医师注重鼻腔护理、健康宣教,术前仔细研习肿瘤形态学特征,同时由经验丰富的神经外科医师进行手术。

2.2 放射治疗(Radiotherapy, RT) 现代 RT 技术的目标是通过精确的肿瘤定位向靶区提供更高的辐射剂量,同时尽量减少对周围正常神经组织结构的辐射剂量,从而提高有效性,减少负面影响<sup>[34]</sup>。RT 一般作为 NFPAs 未完全切除或复发者的辅助治疗,主要包括立体定向放射外科(Stereotactic irradiation surgery, SRS)和分次立体定向放射(Fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)。有研究表明<sup>[35]</sup>,术后 MRI 可见肿瘤的患者中,未接受常规 RT 的 50.1% 出现再生长,但接受常规 RT 者仅为 11.2%。SRS 为首选,5 年、10 年肿瘤控制率分别可达 95%、85%,13~14Gy 的单次剂量就足以实现长期的局部控制,而辐射剂量不足、较大的残留体积和鞍上延伸都与 SRS 治疗效果较差相关,同时需要警惕,视交叉在 SRS 治疗中最为敏感,有出现辐射相关视神经病变的风险,一般要求肿瘤边缘距离视觉通路至少 3~5 mm,且肿瘤最大径不超过 3 cm;体积较大且累及视交叉的患者,推荐使用 FSRT,因其比 SRS 更能改善视力症状,推荐总剂量 45~50Gy,常规分割 25~28 次<sup>[34]</sup>。然而,在 RT 时机选择方面尚存在一定的争议,一些学者倾向于如有残留应术后早期即行 RT,以预防复发<sup>[36]</sup>,但鉴于放射治疗有诱发颅内恶性肿瘤及垂体功能减退、影响长期存活率等可能性,一些学者认为术后 RT 应该用于肿瘤进展风险高者,且 RT 后长期的激素监测也是必要的<sup>[37-38]</sup>。另外,当有明显手术禁忌时,RT 也可作为主要的治疗手段。

2.3 药物治疗 NFPAs 目前没有有效的靶向药物。近年来,某些通常用于功能性肿瘤的药物在治疗未完全切除的 NFPAs 方面可能是有益的,多巴胺受体激动剂(Dopamine Agonists; DAs)、生长抑素(Somatostatin)、替莫唑胺(TMZ)被许多文献报道对稳定或缩小术后残余肿瘤有效,但相关研究仅限于小范围人群,仍需大量临床试验证实其有效性。

2.3.1 多巴胺受体激动剂 无论 NFPAs 系何种细胞来源,大多数表达多巴胺受体<sup>[39]</sup>,故溴隐亭等 DAs 对 NFPAs 有抑制作用已有相关的研究和报道<sup>[40]</sup>。不过近年来,卡麦角林被认为更具特异性,Greenman 等<sup>[41]</sup>对 79 例术后肿瘤残留病例的

研究显示,在已有肿瘤增大的情况下,卡麦角林使 58% 的患者瘤体缩小,延缓了进展。同时卡麦角林也显著减少了术后再次干预的需求;接受其治疗的患者中,只有 12.7% 的患者最终需要再次手术或放射治疗,而对照组的这一比例为 41.7%。

2.3.2 生长抑素 生长抑素可通过与生长抑素受体(Somatostatin receptor; SSTR)结合起到抗增殖和抗分泌作用,SSTR 在 NFPAs 广泛表达,分 5 种不同亚型,其中 SSTR3 是 NFPAs 中表达最广的亚型,其次是 SSTR2<sup>[42]</sup>。一些研究显示生长抑素如奥曲肽在稳定 NFPAs 术后残余肿瘤及抑制其再生方面有潜在作用。

2.3.3 替莫唑胺 TMZ 是一种抗肿瘤活性的口服烷化剂,主要用于治疗多形性胶质母细胞瘤,但也有报道<sup>[43]</sup> TMZ 在侵袭性、难治性 NFPAs 的病情稳定上有一定作用,但有效性比功能性腺瘤较低。总之, TMZ 目前主要试验性地用于侵袭性 NFPAs 的术后辅助治疗,已报道的临床经验总体较少,疗效、剂量等仍待研究。

### 3 预后

3.1 垂体功能减退 Zhang 等<sup>[1]</sup>一项临床研究显示,约 80% 的患者术前即有不同程度的垂体功能减退,且发生率及程度与肿瘤大小成正比,各激素轴易出现功能减退的顺序依次为性激素、生长激素、甲状腺激素和皮质醇。而确诊时年龄及肿瘤体积相对较小也与术后内分泌的良好转归相关,这可能是由于病史短、肿瘤压迫对垂体功能造成的不可逆损害更轻<sup>[44-45]</sup>。瑞典一项对 2795 名 NFPAs 患者的回顾性研究发现,因垂体功能减退,患者罹患心脑血管疾病(如心肌梗死、脑梗死)、感染性疾病风险更高,其中,女性 NFPAs 患者死亡率高于男性,这可能和肾上腺功能不全有关<sup>[46]</sup>。垂体功能减退一经发现,均推荐予生理剂量的激素替代并随访。

3.2 复发 PAs 复发定义为术后消失的症状或体征再次出现,影像学再次出现肿瘤生长。NFPAs 术后复发率高,因此鉴别和预测易复发 NFPAs 也是一项重要的临床工作,对后续的管理有一定的指导意义。

3.2.1 临床特征 根据荟萃分析,40%~50% 的 NFPAs 可以实现完全切除。术后 MRI 显示完全切除者,5 年复发率为 10%~20%;术后残留的情况下,5 年复发率为 25%~40%<sup>[47]</sup>。另有文献报道指出<sup>[48]</sup>:在术后第 3 年, MRI 检查(术后 3 个月时)明确见到残留的患者复发/再生率是未见残留患者的 23 倍。另一项针对 159 名 NFPAs 术后患者的研究显示:有鞍外残留物的患者复发风险是仅有鞍内残留患者的 3.7 倍<sup>[49]</sup>, Greenman<sup>[50]</sup>的研究也有相同的结论。Ratnasingam 等<sup>[51]</sup>的研究结论显示术后残余肿瘤的生长速度超过 80 mm<sup>3</sup>/年,需要再次治疗的可能性要高出 8 倍。综上,肿瘤不全切除、鞍外侵袭、生长速度是影响手术预后的重要因素。有趣的是,不同于年龄对垂体功能减退的影响, Wen 等<sup>[52]</sup>在一项纳入性别、年龄、海绵窦/蝶窦侵犯和切除范围等变量与复发相关的回顾性研究中发现,高龄是遏制复发的重要因素( $P < 0.0001$ )。总之,术后规范的影像学检查有助于评估肿瘤进展,美国医学会建议 MRI 复查通常在术后 3 个月进行,随后每年检查 1 次<sup>[20]</sup>。

3.2.2 基因、分子机制 近年来,除了有丝分裂计数、Ki-67 增

殖指数及抑癌基因 P53 被证实与 NFPA 的复发、侵袭相关,人们也在积极研究 NFPA 复发的其他基因及分子机制,以期为术后早期干预提供预测标志物及靶向治疗方向。如 FAM90A1 基因表达降低的患者更易出现肿瘤再生长,可作为复发独立预后因素<sup>[11]</sup>;高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)在复发性 NFPA 的表达上调;鼠双微体(MDM2)通过泛素化、转录因子激活促进肿瘤的转化、侵袭和转移<sup>[53]</sup>;微小染色体维持蛋白 7(MCM7)在术后高表达(>13%)者 6 年内需再次干预的概率为 93%<sup>[54]</sup>。

#### 4 小结与展望

NFPA 是垂体腺瘤中最常见的亚型之一,对患者生活质量产生严重危害。神经内镜下经鼻蝶手术是其首选治疗,但不全切除、复发率高、垂体功能减退等都是导致预后不良的难题,近年来,随着术中 C 臂、神经导航、血管超声多普勒、3D-Slicer 等技术的运用,可协助手术医师判断解剖位置、有助于肿瘤全切除、减少术后并发症,极大地提高了神经内镜的有效性和安全性。此外,放射、药物治疗在术后稳定残留、预防复发作用中也展现出巨大潜力,显著减少了再次手术干预的需求。而关于复发的基因、分子机制研究也在广泛深入开展,以期为术后复发预测及靶向治疗提供理论基础,但需要更大的人群研究规模来验证。

总之,NFPA 的理想治疗得益于神经外科、内分泌科、放射影像科、病理科、肿瘤科、神经眼科等专业多学科团队的协作,彻底的手术切除,规范的影像学监测和垂体激素替代、适当放射及药物辅助治疗能长期并发症的发生率降至最低。

#### 【参考文献】

[1] ZHANG R, WANG Z, GAO L, *et al.* Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126:e1183-e1189.

[2] PAL A, LEAVER L, WASS J, *et al.* Pituitary adenomas[J]. *BMJ*, 2019, 365:l2091.

[3] ALMALKI M H, AHMAD M M, BREMA I, *et al.* Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review[J]. *Clin Med Insights Endocrinol*, 2020, 13:117955142093292.

[4] VIERIMAA C, GEORGITSI M, LEHTONEN R, *et al.* Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the AIP Gene[J]. *Science*, 2006, 312(5777):1228-1230.

[5] TATSU C, STRATAKIS C A. The Genetics of Pituitary Adenomas[J]. *Clin Med*, 2019, 21:9(1):30.

[6] CHENG S, XIE W, MIAO Y, *et al.* Identification of key genes in invasive clinically non-functioning pituitary adenoma by integrating analysis of DNA methylation and mRNA expression profiles[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):407.

[7] NTALI G, WASS J A. Epidemiology. clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):111-118.

[8] 王林杰, 段炼, 阳洪波, 等. 166 例无功能性垂体腺瘤的临床特征及病理分型分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(10):861-865.

[9] P D DELGADO-LÓPEZ, PI-BARRIO J, DUEAS-POLO M T, *et al.* Recurrent non-functioning pituitary adenomas: a review on the new pathological classification, management guidelines and treatment options[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(4):1-13.

[10] HAMMARSTAND C, RAGNARSSON O, BENGTSION O, *et al.* Comorbidities in patients with non-functioning pituitary adenoma: influence of long-term growth hormone replacement [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4):229-237.

[11] CHENG S, LI C, XIE W, *et al.* Integrated analysis of DNA methylation and mRNA expression profiles to identify key genes involved in the regrowth of clinically non-functioning pituitary adenoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3):2408-2427.

[12] TAMPOURLOU M, KARAPANOU O, VASSILIADI D A, *et al.* Medical therapy for non-functioning pituitary tumors-a critical approach[J]. *Hormones*, 2019, 18(2):117-126.

[13] YAVROPOULOU M P, TSOLI M, BARKAS K, *et al.* The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs) [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, R375-R390.

[14] LOPES M B S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary[J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, 134(4):521-535.

[15] 袁仙仙, 朱惠娟. 2017 年世界卫生组织垂体肿瘤病理分类变化及临床意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(007):623-626.

[16] MANOJLOVIC-GACIC E, ENGSTRÖM BE, CASAR-BOROTA O, *et al.* Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Pituitary*, 2017, 21(2):119-129.

[17] ESPOSITO D, OLSSON D S, RAGNARSSON O, *et al.* Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management [J]. *Pituitary*, 2019, 22(4):422-434.

[18] HUANG W, MOLITCH M E. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation[J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):162-167.

[19] MELMED S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 82(10):937-950.

[20] MOLITCH, MARK E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas[J]. *Jama*, 2017, 317(5):516-524.

[21] 高阳, 郝斌, 李德亨, 等. 垂体瘤外科诊疗进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 016(005):478-480.

[22] EVEN-ZOHAR N, GREENMAN Y. Management of NFAs: medical treatment[J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):168-175.

[23] WANG X, FANG Y, ZHOU Y, *et al.* SDF-1a/MicroRNA-134 Axis Regulates Nonfunctioning Pituitary Neuroendocrine Tumor Growth via Targeting VEGFA [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:566761.

[24] LUCAS J W, BODACH M E, TUMIALAN L M, *et al.* Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Non-functioning Pituitary Adenomas [J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(4):533-535.

[25] 王亚平, 贾晓雄, 王珺, 等. 神经内镜下与显微镜下经鼻蝶入路手术切除垂体腺瘤的疗效对比分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016(3):145-146, 149.

- [26] MESSERER M, BATTISTA J, RAVEROT G, *et al.* Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal[J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(4):E11.
- [27] TANOON V, RAHEJA A, SURI A, *et al.* Randomized trial for superiority of high field strength intra-operative magnetic resonance imaging guided resection in pituitary surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 37:96-103.
- [28] 张燕, 李绍山, 刘琴, 等. 3D-Slicer 图像技术在内镜下经鼻蝶入路垂体瘤切除术中的应用效果[J]. *西部医学* 2020, 32(11), 1638-1641.
- [29] 任光辉, 沈嘉伟, 李武雄. 神经内镜与显微镜下经鼻蝶入路手术切除无功能性垂体腺瘤疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国临床神经外科杂志* 2019, 24(07), 402-405.
- [30] 李彪, 田君, 王守森. 无功能性垂体腺瘤围手术期内分泌水平的变化及诊断进展[J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2014, 000(002):41-44.
- [31] LITTLE A S, GARDNER P A, FERNANDEZ-MIRANDA J C, *et al.* Pituitary gland recovery following fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma: results of a prospective multicenter study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 1-7.
- [32] HAYHURST C, TAYLOR P N, LANSDOWN A J, *et al.* Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 92(2):89-97.
- [33] ZHANG J, WANG Y, XU X, *et al.* Postoperative complications and quality of life in patients with pituitary adenoma[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5):1521-1529.
- [34] MINNITI G, FLICKINGER J, TOLU B, *et al.* Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy [J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):154-161.
- [35] CROUZEIX G, MORELLO R, THARIAT J, *et al.* Quality of Life but not Cognition is Impacted by Radiotherapy in Patients with Non-Functioning Pituitary Adenoma[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(03):178-185.
- [36] LEE M H, LEE J H, SEOL H J, *et al.* Clinical Concerns about Recurrence of Non-Functioning Pituitary Adenoma [J]. *Brain Tumor Research & Treatment*, 2016, 4(1):1-7.
- [37] HALEM H A, H UTE, KEUN R J, *et al.* TBR-760, a Dopamine-Somatostatin Compound, Arrests Growth of Aggressive Nonfunctioning Pituitary Adenomas in Mice[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(8):bqaa101.
- [38] GREENMAN Y, STERN N. Optimal management of non-functioning pituitary adenomas[J]. *Endocrine*, 2015, 50(1):51-55.
- [39] STEFANEANU L, KOVACS K, HORVATH E, *et al.* Dopamine D2 Receptor Gene Expression in Human Adenohypophysial Adenomas[J]. *Endocrine*, 2001, 14(3):329-336.
- [40] HOFLAND L J, LAMBERTS S. Somatostatin receptors in pituitary function, diagnosis and therapy[J]. *Front Horm Res*, 2004, 32:235-252.
- [41] GREENMAN Y, COOPER O, YAISH I, *et al.* Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(1):63-72.
- [42] TABOADA G F, LUQUE R M, BASTOS W, *et al.* Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(1):65-74.
- [43] HALEVY C, WHITELAW B C. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? [J]. *Pituitary*, 2016, 20(2):261-266.
- [44] BIAMONTE E, BETELLA N, MILANI D, *et al.* Impact of age on postsurgical outcomes of nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Endocrine*, 2021, 72(3):915-922.
- [45] ALEXOPOULOU O, EVERARD V, ETOA M, *et al.* Outcome of pituitary hormone deficits after surgical treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas [J]. *Endocrine*, 2021, 73(1):166-176.
- [46] DANIEL S, OLSSON, ANNA G, *et al.* Excess Mortality in Women and Young Adults With Nonfunctioning Pituitary Adenoma: A Swedish Nationwide Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7):2651-2658.
- [47] SADIK Z, VOORMOLEN E, DEPAUW P, *et al.* Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? [J]. *World Neurosurg*, 2017, 100:361-368.
- [48] MALETKOVIC J, DABBAGH A, D ZHANG, *et al.* Residual Tumor Confers a 10-Fold Increased Risk of Regrowth in Clinically Nonfunctioning Pituitary Tumors [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(10):1931-1941.
- [49] OSULLIVAN E P, WOODS C, GLYNN N, *et al.* The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 71(5):709-714.
- [50] GREENMAN Y, OUAKNINE G, VESHCHIEV I, *et al.* Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumour quiescence and regrowth [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 58(6):763-769.
- [51] RATNASINGAM J, LENDERS N, ONG B, *et al.* Predictors for secondary therapy after surgical resection of nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(6):717-724.
- [52] LYU W, FEI X, CHEN C, *et al.* Nomogram predictive model of post-operative recurrence in non-functioning pituitary adenoma [J]. *Gland Surgery*, 2021, 10(2):807-815.
- [53] YAO X, GAO H, LI C, *et al.* Analysis of Ki67, HMGA1, MDM2, and RB expression in nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(2):199-206.
- [54] T HALLÉN, OLSSON D S, HAMMARSTRAND C, *et al.* MCM7 as a marker of postsurgical progression in non-functioning pituitary adenomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(4):521-531.

(收稿日期: 2021-10-19; 修回日期: 2022-01-04; 编辑: 张翰林)