

· 综 述 ·

# 垂体泌乳素腺瘤治疗的现况与进展

欧阳光 综述 黄书岚 审校

【关键词】 垂体泌乳素腺瘤;溴隐亭;卡麦角林;手术治疗

【文章编号】 1009-153X(2018)04-0295-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41

垂体泌乳素腺瘤占垂体腺瘤的 40%,占功能性垂体腺瘤的 50%~60%,且多发生在年龄 20~50 岁的女性<sup>[1]</sup>。垂体泌乳素腺瘤引起泌乳素水平异常,导致性欲减退、不孕症、骨质疏松症、女性月经过多或闭经、性勃起功能障碍;肿瘤较大时,可能出现头痛和视野缺损。高泌乳素血症治疗的主要目的是缓解临床症状,通过降低血清泌乳素水平,保护剩余的垂体功能,阻止疾病的进展<sup>[2,3]</sup>。除了垂体泌乳素腺瘤外,妊娠、甲状腺功能减退、肾功能不全等同样能使泌乳素水平升高,因此高泌乳素血症行血清甲状腺激素水平、肌酐水平等相关检查是必要的<sup>[1,3]</sup>。90%的垂体泌乳素腺瘤是微腺瘤<sup>[4]</sup>。MRI 能准确判断垂体腺瘤的存在与否及肿瘤的大小。低龄垂体泌乳素腺瘤 MRI 多表现为鞍内型生长,高龄垂体泌乳素腺瘤多表现为突破型和包绕型生长<sup>[5]</sup>。其如果高泌乳素血症 MRI 没有发现垂体腺瘤,则可能为原发性高泌乳素血症。非泌乳素大腺瘤也可能引起高泌乳素血症,机制可能为大腺瘤对垂体柄或下丘脑的压迫导致泌乳素分泌的去抑制。如果泌乳素水平高于 200  $\mu\text{g/L}$  (43.478  $\text{pmol/L}$ ),则多是泌乳素腺瘤产生<sup>[6]</sup>。

## 1 药物治疗

垂体泌乳素腺瘤的早期发现能实现有效的治疗,其初始治疗一般是采用多巴胺受体激动剂治疗,作用于垂体前叶催乳激素细胞表面 D2 型多巴胺受体,导致泌乳素的合成和释放减少;也能使肿瘤的体积显著减小,但具体机制仍不明确,可能是通过抑制肿瘤细胞有丝分裂而诱导肿瘤细胞凋亡。多巴胺受体激动剂能使 80%~90%垂体微腺瘤病人性腺功能恢复正常<sup>[7,8]</sup>。未接受治疗的垂体大泌乳素腺瘤,

85%血清泌乳素水平可恢复正常,大约 80%肿瘤直径至少缩小 25%<sup>[7]</sup>。泌乳素大腺瘤开始治疗后 1 或 2 周内可以观察到肿瘤的缩小,但有些病例治疗几个月也不会缩小。持续的肿瘤缩小发生在开始治疗后的几个月或甚至几年,因此,开始治疗后的 2~3 个月应及时复查 MRI。有研究证实伴随着肿瘤缩小,损伤的前叶垂体功能得到恢复,而且 90%以上的绝经前妇女恢复排卵性月经。对于症状轻微,如只存在轻度溢乳、月经周期规律且 MRI 扫描垂体正常或垂体微腺瘤,可予以临床观察,每 6~12 个月监测一次泌乳素水平。如果出现催乳素水平升高,或高泌乳素血症导致的症状进展,则需要复查垂体 MRI 并且需要开始治疗<sup>[3,9]</sup>。然而,应该注意到有些病人多巴胺受体激动剂治疗后即使泌乳素水平高于正常值的上限,性腺功能也能恢复正常。对这些病人,应该观察有关治疗剂量的生物学反应而不是绝对的泌乳素值。10 年之内,只有 5%到 10%的泌乳素微腺瘤扩大<sup>[1]</sup>。对于月经减少或闭经的女性,如果没有生育要求,可以考虑口服雌激素或雌激素加孕酮疗法。停经的女性可以进行雌激素治疗,但每年需要评估泌乳素水平。有文献报道帕金森病人使用这两种药物可能导致心脏瓣膜病,因此培高利特和卡麦角林的安全性最近受到质疑。由于帕金森病人出现这一副作用可能是因为长期大剂量的使用导致药物积累造成的,而治疗泌乳素腺瘤的剂量比治疗帕金森病低,故到目前为止,没有证据表明高泌乳素腺瘤病人使用多巴胺受体激动剂可能导致心脏瓣膜病,但是仍然需要大样本研究来证实。尽管多巴胺受体激动剂治疗高泌乳素血症被认为安全、有效,但长期使用卡麦角林的病人建议定期行超声心动图检查。

1.1 溴隐亭和卡麦角林 溴隐亭是选择性 D2 型多巴胺受体激动剂, D1 受体拮抗剂。溴隐亭半衰期短,需要每天给药 2~3 次;通常起始剂量为 0.62~1.25  $\text{mg/d}$ ,每周增加 1.25  $\text{mg}$ ,直至 30  $\text{mg/d}$ 。尽管溴隐亭

治疗效果较为满意,但存在很多副作用,包括胃肠道症状(恶心、呕吐、便秘、反流、消化不良),神经系统症状(头痛、头晕、运动障碍、思维混乱),心血管症状(姿势性低血压、晕厥)及其他副作用包括肌肉抽搐、精神错乱、口干舌燥。这些副作用均十分常见,且药物剂量增加或药物依从性降低时副作用更明显。另外,还有一个强制性行为的副作用,如沉溺于赌博或性欲亢进,发生率约为5%<sup>[10]</sup>。

卡麦角林是D2型受体激动剂,半衰期长,每周只需要口服1~2次;通常是从每周0.25~0.5 mg开始,每周增加剂量,直到泌乳素水平达到正常。卡麦角林是治疗侵袭性垂体泌乳素大腺瘤的主要药物,对于溴隐亭抵抗或耐受的病人,仍能有效降低泌乳素水平和缩小肿瘤体积;且与溴隐亭相比,副作用更小<sup>[1,3,9]</sup>。15%~20%病人,尤其是垂体大腺瘤病人,控制高泌乳素血症需要的剂量比传统剂量( $\geq 2$  mg/周)更高<sup>[11,12]</sup>。尽管研究发现帕金森病病人接受高剂量卡麦角林治疗(3~5 mg/d)大于6个月,心血管事件发生率可能增加3~6倍<sup>[13]</sup>,然而心血管事件这一副作用并没有在传统治疗剂量治疗垂体泌乳素腺瘤的病人中出现<sup>[14]</sup>。由于引发血管风险的最大剂量仍不清楚,因此,服药剂量超过每周2 mg的病人应每年行超声心动图检查<sup>[15]</sup>。溴隐亭、卡麦角林两种药物随机、直接对照研究表明:卡麦角林在降低泌乳素水平、缩小肿瘤体积、病人耐受性方面效果更好,且副作用更小。由于副作用更小,因此病人表现出更好依从性。一个包括459例高泌乳素血症女性的多中心、随机对照研究表明:12%病人因不能耐受溴隐亭副作用而停药,3%病人因不能耐受卡麦角林的副作用而停药<sup>[11,16]</sup>。但是卡麦角林比溴隐亭昂贵,因此从经济方面考虑使用溴隐亭更合理。最近研究显示妊娠期间服用卡麦角林和溴隐亭同样安全。

1.2 妊娠期间多巴胺受体激动剂使用 怀孕时,胎盘高雌激素水平可刺激垂体前叶泌乳素细胞,导致21%的垂体大腺瘤病人和2%~3%垂体微腺瘤病人肿瘤增大。多巴胺受体激动剂不仅在妊娠早期是安全的,而且美国食品和药物管理局将多巴胺受体激动剂作为孕妇B类用药(没有证据证明该药对孕妇存在危害)。溴隐亭和卡麦角林均证实为妊娠期间安全有效的选择。妊娠期间使用这两种多巴胺受体激动剂与正常人比较并不增加流产、异位妊娠及胎儿畸形的风险。由于有效性、安全性和耐受性,卡麦角林已经成为妊娠期间一线用药,但仍然需要大量的研究证实妊娠期间长期使用卡麦角林的安全性。

尽管如此,由于生育年龄垂体泌乳素腺瘤病人最重要的担心是多巴胺受体激动剂对胎儿生长的影响,通常建议服用药物的病人一旦确认怀孕立即停止服药,限制胎儿潜在接触药物时间只有3~4周。如果肿瘤扩大导致头痛、视野缺损等相关症状,治疗方案多会重新定制。如果出现多巴胺受体治疗无效且视野缺损进行性加重等情况,可考虑经鼻垂体腺瘤切除术或引产。药物与手术治疗的风险和益处必须和病人彻底交代,因为没有对照研究表明如果一个选择比另一个更好。血泌乳素水平监测应在产后3个月进行,MRI检查应在泌乳结束后2周进行。

1.3 多巴胺受体激动剂停药 停药的安全性与停药的最佳时间尚有争议。停药后,血泌乳素水平持续正常几率在7%~50%。研究表明,尽管停药后可能出现高泌乳素血症复发和肿瘤增大,但多巴胺类药物停药仍然安全。一项meta分析显示,多巴胺受体激动剂停药后,特发性高泌乳素血症病人中32%能维持正常泌乳素水平;微腺瘤中21%能维持正常水平;大腺瘤中16%能维持正常水平。Dekkers等<sup>[17]</sup>的研究却将这一结果降至17%、19%和12%。

多巴胺受体激动剂停药应在持续用药4年以后开始考虑,且高泌乳素水平恢复正常,MRI未见肿瘤或肿瘤至少缩小50%,且2年或2年以上未见肿瘤侵犯周围重要结构。有研究表明,卡麦角林治疗且用药时间越长病人将会得到更好效果,但目前也有研究并不支持这一理论。多巴胺受体激动剂应逐渐减量,直到泌乳素水平恢复正常后停药。停药第一年应每隔3个月规律随访一次,以后5年内每年定期随访一次,随访内容包括血泌乳素水平和肿瘤复发情况。垂体泌乳素大腺瘤病人停药后6个月应进行MRI检查,且以后每年复查一次,因为大腺瘤病人复发风险更高。有研究表明泌乳素大腺瘤病人停药后复发率为93%,微腺瘤病人停药后复发率为64%。停药6个月到1年期间,高泌乳素血症复发率最高。

1.4 药物的抵抗 尽管多巴胺受体激动剂对大部分垂体泌乳素腺瘤病人效果良好,但对部分病人却无效。病人对一种多巴胺受体激动剂耐药或者不能耐受,应该换服另一种多巴胺受体激动剂。大约10%病人对卡麦角林抵抗,约25%病人对溴隐亭抵抗;有20%的大腺瘤病人对卡麦角林抵抗,30%对溴隐亭抵抗。现多认为判断溴隐亭是否耐药的用药时间是3个月左右<sup>[18]</sup>。药物抵抗可能的机制为:①多巴胺受体密度下降;②神经生长因子受体数量下降;③细胞增殖的调节异常;④细胞内信号转导通路的改变。



用药后出现获得性抵抗很少见。有研究报道病人开始服用溴隐亭或卡麦角林后有效,但在药物持续治疗的情况下一段时间后出现泌乳素水平升高和肿瘤生长的现象。有些病人出现二次抵抗是由于未能规律服药。药物抵抗不要与药物不耐受混淆,药物不耐受是指药物的副作用导致不依从而无法使泌乳素水平正常或肿瘤直径减小。获得性抵抗机制目前仍不清楚。可能机制为:①肿瘤细胞多巴胺受体 2 型数量减少<sup>[19]</sup>;②肿瘤的恶变而出现转移<sup>[20]</sup>。

对于垂体泌乳素腺瘤药物抵抗的病人,可以采取如下措施:①换用更有效的多巴胺受体激动剂,如病人对溴隐亭出现抵抗,可换用卡麦角林。溴隐亭耐药的病人换用卡麦角林,其中 80%~94.7%可获得良好的效果。②对于已经使用卡麦角林的病人,如果出现抵抗,可以在传统剂量的基础上加量。有研究报道,对于使用卡麦角林 3 mg/周无法获益的病人可增加剂量到 7 mg/周。有研究发现 AMPK 信号通路的激活后可以通过下调雌激素受体的表达从而抑制肿瘤增殖、促进凋亡,并通过上调 D2 受体增加溴隐亭对耐药肿瘤的敏感性。溴隐亭和二甲双胍两药联用可能是耐药性垂体泌乳素腺瘤治疗的新靶点。

2 手术治疗

手术适应证包括:①囊性肿瘤大多对多巴胺受体激动剂无效;②占位效应导致颅神经麻痹、视野缺损,药物不能缓解;③出现肿瘤卒中需要急诊行视神经减压,保存视力视野;④多巴胺受体激动剂抵抗的垂体泌乳素腺瘤病人可选择手术治疗;⑤长期、大量的使用多巴胺受体激动剂可能会导致心脏瓣膜病、肿瘤纤维化等危害,因此对于药物效果差的病人可以选择手术治疗;⑥手术切除部分肿瘤同样有助于增加肿瘤对多巴胺受体激动剂的敏感性,对于大的侵袭性肿瘤出现药物抵抗时可行减瘤手术,以尝试增加肿瘤对药物的敏感性<sup>[21]</sup>;⑦肿瘤缩小后出现脑脊液鼻漏。随着手术技术的发展,对于不想终生服药的病人来说,手术也是一个合理的选择<sup>[2,22]</sup>。手术同样适用于有精神病且服用抗精神病药物病人,因为多巴胺受体激动剂可能诱发精神病<sup>[2,23]</sup>。经鼻蝶入路切除垂体腺瘤,能使 70%~93%微腺瘤病人血泌乳素水平正常,能使 40%大腺瘤病人血泌乳素水平正常。对于垂体大腺瘤,血泌乳素水平和肿瘤大小是手术是否成功的指标,成功率主要取决于肿瘤大小和肿瘤侵犯程度。术后第一天,血泌乳素水平越低,通常预示着临床愈后更好。大泌乳素腺瘤治疗

的目的是减瘤而非治愈<sup>[2,24]</sup>。随着手术技术的成熟,并发症也降低<sup>[25,26]</sup>。但术后 7~10 d 迟发型低钠血症发生率仍在 4%~10%,原因为抗利尿激素异常分泌综合征<sup>[27]</sup>。近年来,随着神经内镜的发展,泌乳素腺瘤的手术切除率有所提高,临床预后也得到改善。对未侵袭海绵窦的泌乳素大腺瘤经鼻内镜切除率及术后血泌乳素水平较显微镜下均有改善<sup>[28]</sup>。

3 放射治疗

由于正常垂体细胞对射线不敏感,而垂体腺瘤大多对射线较为敏感,使得垂体腺瘤成为放疗的理想对象。放疗用于高泌乳素血症和垂体肿瘤无法通过手术或多巴胺受体激动剂治疗的病人,同时也适用于术后残留、术后复发、侵袭性生长的肿瘤以及特殊部位的肿瘤。放疗主要目的是控制肿瘤生长。放疗降低血清泌乳素水平的速度慢,且疗效差。放疗的危害包括垂体机能减退、视神经的损伤、严重神经功能损伤及继发性恶性肿瘤。有研究表明,伽玛刀对垂体微腺瘤治疗效果确切,伽玛刀治疗后每月应检查一次视力,术后早期视力下降多为水肿造成,可以用糖皮质激素、神经营养药物及脱水剂等保守治疗<sup>[29]</sup>。替莫唑胺或其他烷化剂用于收效甚微的侵袭性垂体腺瘤或垂体癌。替莫唑胺是一种烷化剂,主要用来治疗高级别胶质瘤;同样可以用来治疗垂体癌以及侵袭性、药物抵抗的垂体大腺瘤。对替莫唑胺敏感的大多数肿瘤低表达甚至不表达 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT),因此 MGMT 表达水平可作为替莫唑胺治疗难治性垂体腺瘤的重要参考指标<sup>[30]</sup>。然而,考虑到替莫唑胺是一种细胞毒性药物,因此只有在药物、手术、放射治疗都无效的情况下才考虑使用。

【参考文献】

[1] Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, *et al.* Advances in the treatment of prolactinomas [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27: 485–534.

[2] Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 16: E2.

[3] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas [J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 65: 265–73.

[4] Fernandez A, Karavitaki N, Wass J A. Prevalence of pitui-

- tary adenomas [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2010, 72(3): 377-382.
- [5] 于群,徐硕.垂体垂分泌乳素腺瘤影像生长方式分类和临床关系的研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2017, 14: 271-274.
- [5] Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, *et al*. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition [J]? *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2006, 65 (4): 524-529.
- [7] Webster J. Clinical management of prolactinomas [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 1999, 13: 395-408.
- [8] Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, *et al*. Primary medical therapy of micro-and macroprolactinomas in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 3053-7.
- [9] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, *et al*. Endocrine Society: diagnosis and treatment of hyperprolactinemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 273-288.
- [10] Noronha S, Stokes V, Karavitaki N, *et al*. Treating prolactinomas with dopamine agonists [J]. *Endocrine*, 2016, 51(2): 205-210.
- [11] Ono M, Miki N, Kawamata T, *et al*. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 4721-4727.
- [12] 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.
- [13] Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH. Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson disease patients treated with dopamine agonists [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (13): 1936-1942.
- [14] Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review#: potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3): 1025-1033.
- [15] Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(3): 421-428.
- [16] Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37: 67-99.
- [17] 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: 43-51.
- [18] 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.
- [19] Delgrange E, Crabbe J, Donckier J. Late development of resistance to bromocriptine in a patient with macroprolactinoma [J]. *Horm Res*, 1998, 49: 250-253.
- [20] Popadic A, Witzmann A, Buchfelder M, *et al*. Malignant prolactinoma case report and review of the literature [J]. *Surg Neurol*, 1999, 51: 47-55.
- [21] Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, *et al*. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167: 651-62.
- [22] Turner HE, Adams CB, Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists [J]? *Eur J Endocrinol*, 1999, 140: 43-47.
- [23] Liu JK, Krieger MD, Amar A, *et al*. Prolactinomas [M]. In: Quinones-Hinojosa A. Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, And Results. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.
- [24] Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, *et al*. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115: 1621-1625.
- [25] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, *et al*. Complications of transsphenoidal surgery [J]. *Neurosurgery*, 1997, 40(2): 225-236.
- [26] Barker FG II, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 4709-4719.
- [27] Cote DJ, Alzarea A, Acosta MA, *et al*. Predictors and rates of delayed symptom atichyponatremia after transsphenoidal surgery: a systematic review [J]. *World Neurosurg*, 2016, 88: 1-6.
- [28] 王飞,宗绪毅,李储宗,等.内镜下经鼻入路手术切除132例泌乳素腺瘤的疗效观察[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2015, 20(6): 563-566.
- [29] 梁昕,王勇军,邓蜀云,等.伽马刀治疗单纯泌乳素型垂体瘤325例[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(2): 192-194.
- [30] Liu JK, Patel J, Eloy JA. The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(6): 923-929.

(2017-10-13收稿,2017-11-24修回)