doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.04.028

血清泌乳素水平对泌乳素瘤患者的临床价值研究

倪怀文[1] 吴晓雯[2] 李红云[3] 申宝明[4] 赵文娟[1△]

（1 青岛大学附属医院内分泌科 山东 青岛 266000；2 青岛市市南区香港中路街道闽江路社区卫生服务中心 山东 青岛 266000；
3 青岛大学附属医院神经内科 山东 青岛 266000；4 青岛大学附属医院信息管理部 山东 青岛 266000）

摘要 目的：分析术前血清泌乳素水平对泌乳素瘤患者的临床价值。**方法：**选择 2011 年 1 月至 2016 年 12 月于青岛大学附属医院行垂体腺瘤切除术且术前测得泌乳素(prolactin，PRL)水平、术后行病理免疫组化染色的垂体腺瘤 164 例，通过 Spearman 相关分析 PRL 水平与肿瘤大小的相关性，通过 Kappa 值判断 PRL 水平与病理诊断的一致性。采用 ROC 曲线获得 PRL 水平最佳临床诊断临界值。**结果：**(1)164 例垂体瘤患者中，病理诊断单激素 PRL 瘤 25 例，主要表现为男性性功能低下及头痛、头晕，女性月经紊乱、闭经、泌乳；(2)术前 PRL 水平与年龄、性别无显著相关性(P 均 >0.05)，与肿瘤大小呈中度正相关(r=0.530，P<0.05)；(3)以正常范围上限值(23.3 ng/mL)为基线，分别以 PRL>23.3 ng/mL(1 倍)、46.6 ng/mL(2 倍)、69.9 ng/ml(3 倍)、100 ng/mL、150 ng/mL、200 ng/mL 为诊断标准，与病理免疫组化的一致性分析显示 PRL>69.9 ng/mL 作为诊断标准时符合率和 Kappa 系数最高，分别为 82.3 %和 0.533；(4)以病理免疫组化作为诊断金标准作泌乳素瘤 ROC 曲线，以血清 PRL 为 69.785 ng/mL 作为诊断标准时，曲线下面积最大，此时符合率和 Kappa 系数分别为 82.3 %和 0.553，灵敏度 49.1 %，特异度 98.3 %。**结论：**泌乳素瘤血清学诊断与病理免疫组化诊断一致性较高，血清 PRL 水平 >69.9 ng/mL(3 倍于正常上限值)是诊断泌乳素瘤的最佳参考值。

关键词：泌乳素瘤；泌乳素；免疫组化；一致性

中图分类号：R736.4；R584 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)04-734-05

Clinical value of Preoperative prolactin level for the Prolactinoma Patients

NI Huai-wen[1], WU Xiao-wen[2], LI Hong-yun[3], SHEN Bao-ming[4], ZHAO Wen-juan[1△]

*(1 Endocrinology Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China;
2 Minjiang Road Community Health Service Center, Hong Kong Middle Road Sub-District, Shinan District in Qingdao, Qingdao Shandong, 266000, China; 3 Neurology Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China;
4 Information Management Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)*

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical value of preoperative serum prolactin level for the patients with prolactin tumor. **Methods:** 164 cases of pituitary adenomas undergoing pituitary adenoma resection in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2011 to December 2016 were selected, the preprocedural prolactin (PRL) levels and postoperative pathological immunohistochemical staining were detected. The correlation of PRL level with tumor size was analyzed by Spearman correlation. The Kappa value was used to judge the consistency of PRL level and pathological diagnosis. The ROC curve was used to obtain the best clinical diagnosis threshold of PRL. **Results:** (1)Among the 164 patients with pituitary tumor, 25 cases of pathological diagnosis of single hormone PRL were mainly manifested as low male sexual function and headache, dizziness, menstrual disorder, amenorrhea and lactation. (2) There was no significant correlation between preoperative PRL level and age and gender (P>0.05), which was moderately positively correlated with tumor size (r=0.530, P<0.05).(3) The upper limit in the normal range (23.3 ng/mL) for the baseline, respectively by PRL> 23.3 ng/mL (1 times) and 46.6 ng/mL (2 times), 69.9 ng/mL (3 times), 100 ng/mL, 150 ng/mL, 200 ng/mL for diagnostic criteria, and pathological immunohistochemical analysis showed that the consistency and PRL>69.9 ng/mL as a diagnostic standard highest coincidence rate and Kappa coefficient, were 82.3% and 0.533 respectively. (4) With pathologic immunohistochemical as a diagnostic gold standard prolactin tumor ROC curve, when the serum PRL is 69.785 ng/ml as a diagnostic standard, the area under the curve is the largest, the coincidence rate and Kappa coefficient were 82.3%and 0.553 respectively, the sensitivity of 49.1%, the specific degree of 98.3%. **Conclusions:** The diagnosis and pathological immunohistochemical diagnosis of prolactin tumor were highly consistent, and the serum PRL level >69.9 ng/ml (3 times the normal upper limit) was the best reference value for the diagnosis of prolactin tumor.

Key words: Prolactinoma; Prolactin; Immunohistochemistry; Consistency

Chinese library Classification(ClC): R736.4; R584 Document code: A

Document code: 1673-6273(2019)04-734-05

作者简介：倪怀文(1993-)，硕士研究生，主要研究方向：内分泌与代谢病，E-mail: 1171982427@qq.com，电话：15666825163

△通讯作者：赵文娟(1963-)，硕士生导师，教授，主任医师，主要研究方向：内分泌与代谢病，

E-mail: 18661807103@163.com，电话：18661807103

(收稿日期：2018-04-23 接受日期：2018-05-18)

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

前言

泌乳素瘤是一种由垂体泌乳素细胞瘤分泌过量的泌乳素(PRL)引起的下丘脑 - 垂体疾病中常见疾病,以微腺瘤居多,约占所有垂体腺瘤的 44%[1],是最常见的功能性垂体腺瘤[2],患病率为 1/10 万,以女性患者居多,男女比例约 1:10[3,4]。泌乳素瘤的发病机制尚不明确,是垂体细胞自身改变还是下丘脑调控及局部生长因子异常尚有争议[5,6]。目前,泌乳素瘤的临床诊断主要依据血清 PRL 升高同时伴有垂体影像学改变。但是,有关 PRL 水平诊断阈值尚不十分确切。有研究认为,血清 PRL> 50 μg/L 对泌乳素瘤的早期诊断即有意义[7],另有研究提出,PRL> 200 μg/L 临床诊断为泌乳素瘤,PRL> 400 μg/L 可确诊为泌乳素瘤[8]。但有些非泌乳素大腺瘤压迫垂体柄,也可导致 PRL 水平上升,因而 PRL 水平升高不足以明确诊断 PRL 瘤。此时,术后病理免疫组化诊断尤其重要,将病理分类与内分泌功能分类联合可为诊断泌乳素瘤提供强而有力的证据。本研究通过对术前血清 PRL 水平与病理免疫组化的相关性进行分析,寻求诊断泌乳素瘤的血清 PRL 最佳参考值、评估病理免疫组化染色的诊断泌乳素瘤的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

自 2011 年 1 月至 2016 年 12 月于青岛大学附属医院行手术治疗、病理科检查证实为垂体腺瘤患者 164 例,根据病理免疫组化染色结果分为:多激素腺瘤 48 例;单激素依次为:GnH 瘤 38 例,PRL 瘤 25 例,GH 瘤 15 例,ACTH 瘤 6 例,TSH 瘤 2 例;无功能腺瘤 30 例。其中,145 例术前影像学测得垂体直径,根据垂体瘤分类标准[9]可分为:微腺瘤 8 例,大腺瘤 125 例,巨大腺瘤 12 例。本次研究的泌乳素瘤中,男性 9 例,女性 16 例;22 例术前测得肿瘤直径,其中 21 例大腺瘤,1 例巨大腺瘤(男性)。全部患者资料基本完整,均有术前 PRL、垂体 CT 或 MRI 检查以及术后病理免疫组化染色结果;不伴其他重大疾病;未用影响观察指标的相关药物以及垂体放疗等治疗。

1.2 研究方法

通过查阅医院联众数字化病例检索系统、医院 HIS 系统采集主要包括姓名、年龄、性别、临床症状、体征、术前泌乳素(PRL)水平、垂体影像学检查(CT 或 MRI)结果、病理诊断、免疫组化染色检查结果等。其中,PRL 检测:采用电化学免疫发光法(正常值 4.79-23.3 ng/mL)。影像学检查:164 例垂体腺瘤患者中,145 例测有肿瘤直径。并以此将肿瘤分为:直径≤ 10 mm 者为微腺瘤,11~40 mm 为大腺瘤,> 40 mm 为巨大腺瘤。肿瘤直径取肿瘤最大直径。病理诊断:手术后组织进行病理免疫组化染色检查,包括 GH、PRL、ACTH、TSH、FSH、LH。本研究垂体腺瘤分型均按病理免疫组化染色分型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。率的比较采用 Fisher 确切概率法(n<40 时);非正态分布的两两比较采用秩和检验;对两种诊断之间的关联性采用一致性检验 Kappa 值进行分析,Kappa 值小于等于 0.4,说明一致性较差,在 0.4~0.75 之间,说明一致性较好,大于 0.75,说明一致性极好[10];对两种变量之间关联性采用双变量相关分析中的 Spearman 分析;分析激素水平对泌乳素瘤的诊断价值用 ROC 曲线,获得最佳诊断临界值。

2 结果

2.1 术前 PRL 激素水平与临床征象的相关性分析

25 例单激素 PRL 瘤患者主要临床表现:9 例男性中,性功能低下和头痛、头晕各 5 例(56.25%);16 例女性中,月经改变 12 例(75.00 %),其中闭经 7 例(43.75 %),月经紊乱 5 例(31.25 %),头痛、头晕 9 例(56.25 %),泌乳 7 例(43.75 %)。对女性患者的月经改变与血清 PRL 激素水平的关系进行分析,结果显示:PRL≤ 100 ng/mL 时,月经紊乱 4 例,闭经 1 例;PRL>100 ng/mL 时,闭经 6 例,月经紊乱 1 例,差异有统计学意义,可认为 PRL>100 ng/mL 时更易引起闭经。见表 1。

表 1 女性月经改变与血清 PRL 激素水平的相关性

Table 1 The correlation between menstrual changes in women and serum PRL hormone levels.

Menstrual changes	PRL≤ 100 ng/ml	PRL>100 ng/mL	summation
Menstrual disorder	4	1	5
menostasis	1	6	7
summation	5	7	12

stake: n<40, Fisher's exact probability method. P=0.044<0.05.

2.2 术前 PRL 激素水平与 PRL 瘤患者年龄、性别的相关性分析

对 25 例 PRL 瘤患者术前 PRL 水平与年龄之间进行 Spearman 分析,结果显示 PRL 瘤患者血清 PRL 水平与年龄不相关。按性别分组比较男女间 PRL 水平之间的差异,通过秩和检验结果示术前血清 PRL 激素水平与 PRL 瘤患者性别也无显著相关性。

2.3 术前 PRL 激素水平与肿瘤大小的相关性分析

25 例 PRL 瘤中,其中,21 例术前同时测得 PRL 激素水平与肿瘤直径。对二者进行 Spearman 分析,PRL 瘤患者血清 PRL 水平与肿瘤直径呈显著正相关(r=0.530,P<0.05)。见图 1

2.4 术前 PRL 激素水平与病理免疫组化染色结果的相关性分析

2.4.1 术前不同 PRL 水平与病理免疫组化染色结果的一致性分析 本研究以 PRL 激素水平高于正常上限(23.3 ng/mL)为基线,分别以 PRL>23.3 ng/mL、>46.6 ng/mL (2 倍于正常)、>69.9 ng/mL(3 倍于正常)、>100 ng/mL、>150 ng/mL 和 >200 ng/mL 六个不同水平作为临床诊断标准,分析术前不同 PRL 激素水平

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

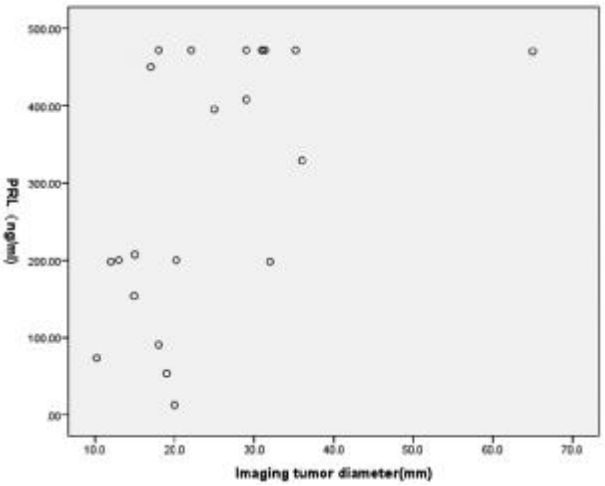


图 1 术前血清 PRL 与泌乳素瘤肿瘤直径的关系

Fig.1 The relationship between preoperative serum PRL and tumor diameter of prolactin tumor

与免疫组化染色诊断结果一致性。结果显示：以血清 PRL>23.3 ng/ml 作为诊断标准时，术前 PRL 水平与免疫组化染色结果的符合率为 68.9 %，但 Kappa 系数较低，提示二者的一致性欠佳；而分别以血清 PRL>46.6 ng/mL、69.9 ng/mL、100 ng/mL、150 ng/mL、200 ng/mL 作为诊断标准时，均具有不同程度的较好的一致性。其中，PRL>69.9 ng/mL(3 倍)作为诊断标准时，术前激素水平与免疫组化染色结果的符合率和 Kappa 系数最高，分别为 82.3 % 和 0.553，说明二者一致性最好。见表 2。

2.4.2 **不同血清 PRL 水平诊断 PRL 瘤的 ROC 曲线** 为进一步探究临床诊断最佳临界值，对 164 例垂体腺瘤患者作不同血清 PRL 水平诊断 PRL 瘤的 ROC 曲线，结果显示：曲线下面积为 0.752，P=0.000，约登指数最大值为 0.473，最佳临界值为 69.785 ng/mL，其对应的真阳性率 49.1 %，假阳性率为 1.8 %。以 PRL>69.785 ng/mL 作为诊断标准时，灵敏度为 49.1 %，特异度为 98.2 %。见图 2。

表 2 不同 PRL 激素水平与免疫组化染色结果的相关性

Table 2 Correlation between different PRL hormone levels and immunohistochemical staining results

Preoperative PRL level	PRL positive	PRL negative	Coincidence rate	Kappa value
PRL>23.3 ng/mL	39/55	35/109	68.9%	0.357
PRL>46.6 ng/mL	30/55	11/109	78.0%	0.475
PRL>69.9 ng/mL	28/55	3/109	82.3%	0.553
PRL>100 ng/mL	26/55	2/109	81.9%	0.517
PRL>150 ng/mL	24/55	1/109	80.5%	0.494
PRL>200 ng/mL	19/55	0/109	78.0%	0.412

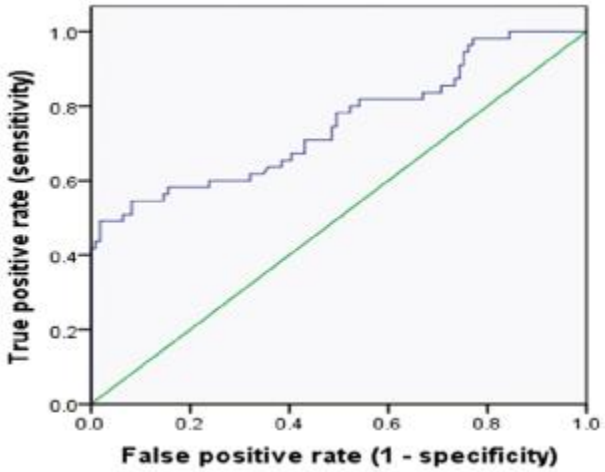


图 2 按不同血清 PRL 水平诊断 PRL 瘤的 ROC 曲线

Fig.2 The ROC curve of PRL tumor was diagnosed according to PRL level

3 讨论

随着影像诊断技术的不断发展及人们的健康保健意识日渐提升，泌乳素瘤患者的就诊率逐渐升高。典型的泌乳素瘤表现为高泌乳素血症和性腺功能低下，如女性闭经、泌乳、不孕等以及男性阳痿、性欲减退、不育[11]等。王本才[12]认为闭经与 PRL 激素升高呈正相关。本研究中，16 例女性患者，月经紊乱 7 例(43.75 %)，闭经 5 例(31.25 %)，泌乳 7 例(43.75 %)。进一步分析显示当 PRL<100 ng/mL 时，时常出现月经紊乱，当 PRL>100 ng/mL 时，闭经出现的较多，与加娜尔·哈力克[13]研究结果相似。此外，随着 PRL 水平的升高，其对女性性腺轴功能的抑制程度逐渐加重。9 例男性患者中，5 例(55.56 %)出现性功能低下。有研究显示上述症状产生的原因为：当 PRL 水平增高时，下丘脑分泌的促性腺激素释放激素的频率及幅度显著降低，导致垂体分泌的促性腺激素减少，引起女性卵巢性激素合成受到干扰，引起溢乳、闭经[14]，男性患者睾丸雄激素合成明显下降，致使性欲减退[15]。另外，本研究显示 55.56 %男性和 56.25 %女性患者伴有头痛、头晕，产生原因可能与本组患者均系垂体 PRL 大腺瘤有关。由于泌乳素瘤早期缺乏特异性症状，部分中年男性患者对出现的性功能障碍羞于就诊，加之患者就诊科室不准确，非专业医生对内分泌相关症状与 PRL 瘤之间的密切关系认识不足，导致误漏诊，使病程延长，诊断时垂体腺瘤已较大。因此，临床工作中应重视月经紊乱、性功能低下等内分泌紊乱的症状与垂体腺瘤之间的关系，对不明原因的头痛头晕、视力下降与视野缺损，应及时行垂体 MRI 等检查，警觉垂体腺瘤的可能性。

NishiokaH 等[16]报道显示垂体泌乳素瘤患者的泌乳素水平能够反映肿瘤的大小。一般认为泌乳素瘤的大小和激素水平有一定的关系，表现为女性多为小腺瘤而男性多为侵袭生长的大腺瘤[17]。有研究表明[18]微腺瘤 PRL 水平大多在 50-300 ng/mL，大腺瘤 PRL 水平在 300-5000 ng/mL，但由于巨大泌乳素瘤的“钩状效应”或囊性泌乳素瘤，PRL 水平可与肿瘤体积不正比例

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

[19]。本研究对 PRL 瘤肿瘤大小与激素水平之间的相关分析显示二者呈正相关,即 PRL 瘤直径越大,PRL 水平越高。有研究认为当泌乳素瘤增大时,泌乳素细胞相应增多,合成 PRL 能力增强,使得血清 PRL 水平升高[20]。这些结果提示在临床工作中可通过 PRL 水平估计肿瘤大小。

泌乳素瘤多见于中青年女性患者,60 %的女性泌乳素瘤患者为微腺瘤[21]。但也有报道[22]以大腺瘤为主。本研究 25 例 PRL 瘤中,24 例大腺瘤,1 例巨大腺瘤。这可能由于女性患者为大腺瘤时,才选择手术治疗;男性表现为大腺瘤时,出现临床症状才就诊。血清 PRL 水平增高不仅为疾病诊断提供线索,也是治疗靶点。但是,除泌乳素瘤以外,其他类型垂体腺瘤也常伴有血清 PRL 增高,仅依据血清学不能作出准确的分型诊断。术后免疫组化染色可确定垂体瘤分泌激素的种类,有助于解释临床激素变化所致的内分泌症状,免疫组化结果与临床激素水平一致,可准确分型垂体瘤。但是,免疫染色阳性只是反映了储存某一激素,不代表该激素合成或者释放增多。术前内分泌功能与术后免疫组化并不一定完全重合,有研究表明内分泌症状与激素免疫组化染色阳性间的吻合率达 73.3 %[23]。可见,无论血清 PRL 水平升高,还是病理免疫组化染色阳性,都不能单独作为泌乳素瘤分型诊断和药物治疗的精确指标。另外,虽然微创技术也越来越成熟[24],但目前多名学者认为溴隐亭或卡麦角林等多巴胺激动剂(DAs)应作为治疗的首选[25,26],不需要手术,也就无法获得病理免疫组化结果,这就使得泌乳素瘤准确的临床诊断更多的依赖于垂体 MRI 影像学和 PRL 血清学诊断。因此,有必要对泌乳素瘤患者术前 PRL 水平和术后免疫组化染色结果的一致性进行深入探讨,以寻找 PRL 血清学诊断的参考值,评价病理免疫组化染色诊断价值。

目前,国际上对于 PRL 瘤的临床诊断标准尚有争议。有些文献报道以超过血清 PRL 正常上限值 3 倍作为诊断标准,有些文献认为以血清 PRL>100 ng/mL 作为诊断标准[23],还有些报道对影像学上显示垂体瘤的患者,以血清 PRL>150 ng/mL 作为诊断标准[27]。本研究在排除了导致 PRL 水平升高的生理与药理因素,如妊娠、应激、剧烈活动、药物等,对 164 例垂体腺瘤患者术前 PRL 水平与术后免疫组化染色分型之间的相关性进行分析,结果显示以血清 PRL>46.6 ng/mL(2 倍)、PRL>69.9 ng/mL(3 倍)、PRL>100 ng/mL、PRL>150 ng/mL、PRL>200 ng/mL 作为诊断标准时,均具有不同程度的较好的一致性,以 PRL>69.9 ng/mL 作为诊断标准时符合率和 Kappa 系数最高,说明当 PRL>46.6 ng/mL (2 倍) 时,提示有垂体泌乳素瘤的可能,当 PRL>69.9 ng/mL(3 倍)时,其临床诊断与病理免疫组化染色诊断的一致性最好。由此可见,对于血清中 PRL 升高,有相应的临床症状,且影像学检查确认为垂体瘤的患者,可将血清中 PRL 水平 >69.9 ng/mL(3 倍)作为诊断泌乳素瘤的最佳参考值。

为了进一步寻求诊断 PRL 瘤的血清学最佳切点值,本研究将所有影像学上证实有垂体瘤且血清 PRL 水平升高的患者作为研究对象,以病理免疫组化染色诊断结果作为金标准,绘制不同血清 PRL 水平诊断 PRL 瘤的 ROC 曲线,结果显示以血清 PRL 为 69.785 ng/mL 作为界值时,曲线下面积最大,其诊断 PRL 瘤的灵敏度为 49.1 %,特异性为 98.2 %,与赵雪兰研究报道相似[28]。此外,以 PRL>69.785 ng/mL 作为诊断标准时,符合率与 Kappa 系数也最高,分别为 82.3 %和 0.553,即对于血清 PRL 水平高于正常上限且影像学上证实有垂体瘤的患者,以血清 PRL>69.785 ng/mL 作为诊断 PRL 瘤的血清学参考值,其一致性最高,亦具有很高的特异性,降低了误诊率,且结合泌乳素瘤的疾病特点,其临床表现以泌乳、月经紊乱、不孕、停经等为特点,出现以上症状时,容易引起患者及家属的重视,使患者能够及早的就医,可一定程度上弥补灵敏度不高的缺点,降低漏诊率。

以上可见,不论是 ROC 曲线的界点值 PRL>69.785 ng/mL,还是采用不同水平分层分析得出的最佳值 PRL>69.9 ng/mL,两种方法得出的诊断参考值完全的吻合和一致,这更加说明采用 PRL>69.9 ng/mL 可以作为临床诊断 PRL 瘤的最佳切点值。换言之,血清 PRL 大于正常上限值 3 倍即可临床诊断 PRL 瘤。部分患者免疫组化染色与激素血清学水平不一致,可能与 PRL 分泌呈脉冲式[29]、周期性节律变化,不同的采血时间会对结果产生影响以及应激因素、垂体柄效应等影响因素有关[30]。

无论如何改进 PRL 瘤的血清学诊断标准,仍会有漏诊小部分PRL 瘤的患者,小部分非 PRL 瘤的患者误诊为 PRL 瘤,而此时的病理诊断结果就显得尤为重要。免疫组织化学法染色结果有助于解释内分泌症状,确定垂体腺瘤的类型,是对泌乳素瘤临床诊断的完善和补充。泌乳素瘤患者病理免疫组织化学染色结果与术前血清 PRL 激素水平、临床症状相关性分析具有重要的临床意义,可以为临床工作中泌乳素瘤的血清学诊断提供参考价值,并且术后血清学检查也可作为对垂体 PRL 瘤复发的监测指标之一。总之,临床上应全面掌握患者的病史及体征,同时结合 PRL 激素测定、影像学检查等,及早诊治,缓解症状[31]。

参 考 文 献(References)

[1] 杨阳. 垂体泌乳素瘤早期诊断的临床研究 [J]. 中国伤残医学, 2016, 24(6): 58-59

[2] 罗文军, 郭伟, 罗甜, 等. 侵袭性垂体瘤的 MRI 诊断与影像学特征 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11): 2724-2726

[3] 张永超, 张振, 吴洪喜, 等. 垂体瘤质地与 MR 信号强度的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(19): 24-25

[4] 王博晨, 刘卫平, 魏礼洲, 等. 术前 MRI 影像对内镜下经鼻蝶垂体瘤切除术中垂体功能保护的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14 (3): 18-20

[5] Gadelha MR, Trivellin G, Hernández Ramírez lC, et al. Geneticsof pituitary adenomas[J]. Front Horm Res, 2013, 41: 111-140

[6] Booth A, Trudeau, Gomez C, et al. Persistent ERK/MAPK activation promotes lactotrope differentiation and diminishes tumor-igenic phenotype[J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(12): 1999-2011

[7] 韦瑞红, 伍丽群. 垂体泌乳素瘤早期诊断的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(21): 2774-2775

[8] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(2): 265-273

[9] Raverrot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of Endocrine Disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies[J]. Eur J Endocrin, 2014, 170(4): 121-132

[10] 李志辉, 罗平. SPSS 常用统计分析教程(第四版)[M]. 北京, 电子工

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

业出版社, 2015: 93-99

[11] 顾锋. 重视下丘脑垂体疾病尤其是垂体瘤早期诊断和治疗策略[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 493-496

[12] 王本才, 李静静, 赵淑梅. 56 例高泌乳素血症临床分析 [J]. 临床医学, 2001, 21(3): 26-27

[13] 加娜尔·哈力克, 艾比拜·玉素甫. 泌乳素瘤 54 例临床分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(9): 45-47

[14] Li Chun-mei. The relationship between serum prolactin level and infertility [J]. Modern Chinese and Western Medicine Journal, 2008, 11 (17): 4905

[15] Wang Jia-ning. Pathogenesis and diagnosis and treatment of hyperprolactine [J]. Medical Review, 2012, 18(21): 3630-3631

[16] NishiokaH, ItoH, HaraokaJ, et al. Growth potential off emale prolactinomas [J]. Surg Neurol, 2001, 55: 213-217

[17] Day PF, loto MG, Glerean M et al. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina [J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60: 554

[18] Xie Yuan-run. Clinical analysis of 61 cases of prolactin tumor operation [D]. Kunming medical university, 2016

[19] Molitch ME. Diagnosisandtreatment of prolactinomas [J]. Adv Intern Me, 1999, 44: 117-179

[20] 朱梅, 张勇, 彭虹, 等. 血清 PRL 水平与 MRI 扫描垂体催乳素瘤的对比分析及临床应用[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2): 135-137

[21] Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas [M]. In: DeGroot lJ, Jameson Jl, editors. Endocrinology. 6th edition. Phladelphia: Saunders/Elsevier, 2016, 1: 333-357

[22] 邱爽, 时立新, 庄惠君. 428 例垂体瘤患者临床特征分析[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(11): 1223-1225

[23] Zheng li-hong, Han Wen-qing, Jiang Ya-qiu. The clinicopathologic features and curative effect of high prolactin and pituitary adenoma in 325 cases[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2017, 37 (10): 914-916

[24] Linsler S, Quack F, Schwerdtfeger K et al. Prognosis of pituitary adenomas in the early 1970s and today-Is there a benefit of modern surgical techniques and treatment modalities?[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 156: 4

[25] 刘阳, 连伟, 王任直. 垂体催乳素腺瘤诊疗中常见问题及解决方案[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(11): 698-700

[26] 王任直, 周良辅, 周定标, 等. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5): 324-329

[27] Freda P, Katznelson l, Molitch M. The Hormone Foundation's Patient guide to pituitary incidentaloma assessment and treatment [J]. Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 35A-36A

[28] 赵雪兰, 蒋翠萍, 李益明. 2001 例手术治疗垂体瘤患者临床分析[A]. 内分泌代谢性疾病系列研讨会暨中青年英文论坛, 2008

[29] 彭蒙蒙, 梁琳琅, 邢雪. 垂体瘤 509 例临床特点及术后长期随访分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(5): 488-491

[30] Felix I, Asa Sl, Kovacs K, et al. Recurrent phrihormonal birnorphous pituitary adenoma producing growth hormone, thyrotropin, and prolactin[J]. Arch Pathol lab, 1994, 118(1): 66-70

[31] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy [J]. Endocrine, 2014, 47(1): 64-69

(上接第 784 页)

[27] Wang Q, Zhang M, Liang B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase is required for berberine-induced reduction of atherosclerosis in mice:the role of uncoupling protein 2 [J]. PloS one, 2011, 6 (9): e25436

[28] Zhou Y, Zhang MJ, Li BH, et al. PPARgamma Inhibits VSMC Proliferation and Migration via Attenuating Oxidative Stress through Upregulating UCP2[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154720

[29] Zhang Y, Zhang Y, Li W, et al. Uncoupling Protein 2 Inhibits Myointimal Hyperplasia in Preclinical Animal Models of Vascular Injury[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e002641

[30] Jiang F, Jiang R, Zhu X, et al. Genipin inhibits TNF-α-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via induction of HO-1[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e74826

[31] Dromparis P, Paulin R, Sutendra G, et al. Uncoupling protein 2 deficiency mimics the effects of hypoxia and endoplasmic reticulum stress on mitochondria and triggers pseudohypoxic pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2013, 113 (2): 126-136

[32] Pak O, Sommer N, Hoeres T, et al. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49 (3): 358-367

[33] Haslip M, Dostanic I, Huang Y, et al. Endothelial uncoupling protein 2 regulates mitophagy and pulmonary hypertension during intermittent hypoxia [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35 (5): 1166-1178

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn