

## 下丘脑垂体与创面修复疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003320

## 垂体多激素腺瘤病例报道:单中心研究

张 滔<sup>1</sup>, 秦 迁<sup>2</sup>, 谭惠文<sup>1</sup>

(1. 四川大学华西医院内分泌代谢科, 垂体瘤及相关疾病诊疗中心, 成都 610041;

2. 郑州大学附属第一医院健康管理中心成都 610041)

**【摘要】目的:**加强对于同时产生生长激素(growth hormone, GH)和促甲状腺激素(thyroidstimulatinghormone, TSH)的垂体腺瘤的认识,防止误诊、漏诊、延诊,并探讨其治疗。**方法:**回顾性分析5例在四川大学华西医院确诊为垂体GH+TSH瘤患者的临床表现、激素生化检查、影像学检查、治疗方式以及预后情况。**结果:**①5例GH+TSH瘤占四川大学华西医院同期诊断的垂体瘤的2.9%(4/172);其中2例患者病理提示:TSH+GH+PRL为阳性,另外3例病理提示:TSH+GH为阳性。②鞍区MRI扫描5例均为大腺瘤(直径≥1 cm),无小腺瘤。③术前4例患者(病例2、3、4、5)GH基线水平明显升高(随机值>2.5 ng/mL),其中2例不被高糖抑制,2例患者未行高糖抑制实验;病例1因既往已多次反复治疗,目前GH已完全生化缓解。4例患者(病例1、2、4、5)FT4升高且TSH不被抑制,其中2例患者存在甲状腺毒症;2例患者性腺轴水平下降。5例患者中4例为经鼻内镜鞍区占位切除术,其术后大部分GH、TSH、FT4均明显下降(其中2例恢复到正常范围,另有1例GH水平有下降,但未完全缓解,TSH、FT4水平恢复正常,另1例GH、TSH、FT4均无明显变化)。余病例1既往伽玛刀治疗后给予药物治疗,第3次复发采用手术治疗后GH水平缓解,但TSH、FT4仍未得到缓解;术后性激素结果提示:2例患者性腺功能减退患者性腺功能未立即恢复正常。5例患者术前、术后垂体-肾上腺轴功能均正常。**结论:**垂体GH+TSH混合瘤临床发病率低,起病隐匿,多因甲状腺毒症而被误诊,易错过最佳治疗时机,手术治疗仍是该病的一线治疗方式。

**【关键词】**垂体多激素腺瘤;经蝶鞍垂体肿瘤切除;长效生长激素衍生物**【中图分类号】**R584**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-05-31

## A case report of pituitary multi-hormone adenoma: a single center study

Zhang Tao<sup>1</sup>, Qin Qian<sup>2</sup>, Tan Huiwen<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Center of Pituitary Adenoma and Related Diseases, The West China Hospital of Sichuan University; 2. Health Management Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

**【Abstract】Objective:** To strengthen the understanding of pituitary adenoma that produces growth hormone (GH) and thyroidstimulatinghormone (TSH). And more, to prevent misdiagnosis, missed diagnosis and delayed diagnosis, and to explore its treatment. **Methods:** The clinical manifestations, hormone biochemical examination, imaging examination, treatment and prognosis of 5 patients with pituitary GH+TSH adenoma diagnosed in West China Hospital were analyzed retrospectively. **Results:** ①5 cases of GH+TSH tumors accounted for 2.9% (4/172) of pituitary tumors diagnosed at the same time in west china hospital. Pathological findings of 2 patients showed that TSH, GH and PRL were all positive, and pathological findings of 3 patients showed that TSH and GH were all positive. ②MRI scan of sellar region showed that 5 cases were large adenomas (diameter > 1cm) and no small adenomas. ③Before operation, the baseline level of GH in 4 patients (cases 2, 3, 4 and 5) increased significantly (random value > 2.5ng/mL), of which 2 patients were not inhibited by high glucose, and 2 patients were not subjected to high glucose inhibition experiment; Case 1 has been repeatedly treated in the past, and now GH has completely biochemical remission. Four patients (cases 1, 2, 4 and 5) had elevated 5)FT4 and TSH was not inhibited, among which 2 patients had thyrotoxicosis. The level of gonadal axis decreased in 2 patients. Among the 5 patients, 4 cases underwent space-occupying resection in the sellar region through nasal endoscope, and most of their GH, TSH and FT4 decreased significantly after operation (2 cases recovered to the normal range, while the GH level in another case decreased, but not completely relieved, and the TSH and FT4 levels returned to normal, while the GH, TSH and FT4 in the other case did not change significantly). The remaining case 1 was treated with gamma knife first, then with drug, and the GH level was relieved after the third recurrence was treated with surgery, but TSH and FT4 were still not relieved. The results of postoperative sex hormones suggest that the gonadal function of 2 patients with hypogonadism did not return to normal immediately. The function of pituitary-adrenal axis was normal in 5 patients before and after operation. **Conclusion:** The clinical incidence of pituitary GH+TSH mixed tumor is low, the onset is insidious, and it is often misdiagnosed because of thyrotoxicosis, which is easy to miss the best treatment opportunity. Surgery is still the first-line treatment for this disease.

**【Key words】**pituitary multi-hormone adenoma; transsphenoidal pituitary tumor resection; long-acting growth hormone derivatives

优先出版: 张 滔, Email: 314199651@qq.com,

研究方向: 慢性疾病的管理。

通信作者: 谭惠文, Email: huiwent2016@scu.edu.cn。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1719.006>

(2023-10-07)

据报道,在垂体多激素腺瘤中,约 55% 可产生 2 种或 3 种垂体激素,其中 77% 产生生长激素(growth hormone, GH)和催乳素(prolactin, PRL), 13% 产生 GH 和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH), 10% 产生 GH、TSH 和 PRL<sup>[1]</sup>。由此可见, GH 合并 TSH 和(或)PRL 多激素腺瘤发病率较低,以至于临床常常容易误诊。GH 垂体瘤(GH-secreting pituitary adenoma, GHoma)可由典型的肢端肥大症面貌和实验室检查进行诊断,从而忽略了垂体促甲状腺激素细胞腺瘤(TSH-secreting pituitary adenoma, TSHoma)的存在。而 TSHoma 更因甲状腺毒症而被误诊为原发性甲亢,进而导致术前存在尚未改善甲状腺毒症的风险,或术后未给予相关药物治疗,进一步导致垂体 GH+TSH 细胞混合瘤(GH+TSHoma)的术后复发。此外, TSHoma 引起的中枢性甲亢与原发性甲亢截然不同,使用甲巯咪唑不仅不能治疗中枢性甲亢,反而会导致垂体瘤增大的风险。由此可见,深入分析有助于临床医生对于 GH+TSHoma 早发现、早诊断、早治疗。本文整理了 2022 年 1 月—2022 年 8 月四川大学华西医院的 5 例 GH+TSHoma 患者的临床资料,对该病的临床表现、生化激素指标、影像学表现、治疗和预后进行总结分析,从而提高对该病的认识及诊疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集 2022 年 1 月至 2022 年 8 月在四川大学华西医院以病理结果确诊的 GH+TSHoma 患者 5 例,其中男性 2 例,女性 3 例,平均年龄( $45.20 \pm 9.00$ )岁,平均院外病程( $5.50 \pm 4.00$ )年。

### 1.2 方法

回顾性分析和总结垂体 GH+TSH 混合瘤患者的临床资料。5 例患者均采用化学发光免疫分析法检查垂体靶腺激素:GH 甲状腺功能:TSH、游离三碘甲状腺激素(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺激素(free thyroxine, FT4)、性激素水平:PRL、卵泡刺激素(follicle stimulating hor-

mone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌激素(Estradiol, E2)、孕激素(progesterone, P)、睾酮(testosterone, T)。ELISA 检测法检测 IGF-1。

1.2.1 高糖抑制试验测定生长激素谷值 试验当天,禁食 8h 后,行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),以 75 g 无水葡萄糖+200 mL 水在 2 min 内口服完毕,于糖负荷 0、30、60、90、120 min 分别检测其血糖(plasma glucose, PG)、GH,以判断其 GH 是否被成功抑制(即绝对值小于 1.0 ng/mL)<sup>[2-3]</sup>。

1.2.2 善宁敏感试验 试验开始当日每 8 小时于皮下注射奥曲肽 0.1 mg,并于 -15 min, 0 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 16 h, 24 h, 48 h 分别采血测 GH 和(或)TSH 水平,以判断其 GH 和(或)TSH 对生长激素衍生物的敏感程度;判断标准:临床上通常将 GH 抑制率超过 50% 作为药物敏感的标准,但并无过多研究探讨该界值的预测价值<sup>[4]</sup>。而关于 TSH 抑制率的具体界值,虽中国垂体腺瘤协作组<sup>[5]</sup>亦明确提示善宁敏感可以预测长效生长抑素类似物(Somatostatin receptor ligands, SRLs)的疗效,但目前国际上尚无具体界值定论,故我们也仅能通过临床经验以抑制率超过 50% 为界值,但也有少许文献提示可将 TSH 抑制率达 44.5% 作为敏感临界值<sup>[6]</sup>。

1.2.3 影像学检查 采用西门子 3.0 T 核磁共振仪行鞍区核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查,测其垂体瘤大小、位置及浸润情况。

## 2 结果

### 2.1 一般资料和临床表现

5 例患者中, 2 例为 GH+TSH+PRLoma, 3 例为 GH+TSHoma。3 例存在肢端肥大症表现,主要表现为面容改变,手足增大;2 例存在甲状腺毒症症状,主要表现为心率增快、心慌、心悸、怕热等甲状腺功能亢进症状,无 Graves 眼病及周期性麻痹。5 例患者均存在甲状腺多发结节;5 例患者均为大腺瘤(直径 $\geq 1$ cm),其中 1 例存在视野缺损,鞍区 MRI 显示:视神经压迫;1 例存在海绵体浸润(表 1)。值得注意的是:病例 1 曾于 9+年前在成都市红十字医院行伽玛刀手术,4+年开始前使用奥曲肽(善龙)治疗,但使用 3 月后因肝功原因停用,同年行手术切除。此次入院为复查随访;病例 5 曾于 14 年前于四川大学华西医院行手术切除,5 年前因心悸、多汗再次行手术切除,此次入院为随访复查。1 例因甲状腺毒症被误诊为原发性甲亢给予甲巯咪唑进行治疗。

表 1 5 例垂体 GH+TSH 和(或)PRL 混合瘤患者一般资料和部分临床表现

患者	年龄/岁	性别	职业	病程/年	入院原因	院外治疗	肿瘤大小/cm	病理	住院时长/d	临床特点
1	40	男	农民	9	随访复查	伽玛刀、索马杜林、手术	2.2 × 1.6	GH+TSH+PRL	7	存在视野缺损及头痛,无溢乳,无肢端肥大症面容,无多饮多尿
2	45	女	护士	2	心悸	甲巯咪唑	1.1 × 0.9 垂体柄偏右	GH+TSH+PRL	48	无视野缺损,无头痛,无溢乳,无肢端肥大症面容,无多饮多尿
3	54	女	农民	8	面容改变 血糖升高	二甲双胍	1.8 × 1.2 × 1.1, 垂体柄左移	GH+TSH	28	存在肢端肥大症面容,无视野缺损,无头痛,无溢乳,无多饮多尿
4	42	男	农民	3	面容改变 心悸	无	2.3 × 2.2 × 1.8 脑干受压	GH+TSH	21	存在肢端肥大症面容,无视野缺损,无头痛,无溢乳,无多饮多尿
5	45	女	农民	14	随访复查	手术	2.1 × 0.8 垂体柄左移	GH+TSH	9	存在视野缺损、头痛及肢端肥大症面容,无溢乳,无多饮多尿

注:GH:生长激素;TSH:促甲状腺激素;PRL:泌乳素

## 2.2 垂体-靶腺激素水平

5例患者中,2例(病例1、5)为既往已行伽玛刀或手术治疗。4例患者基线GH明显升高,其中3例不被高糖抑制,1例患者未行高糖抑制实验。4例患者(病例1、2、4、5)FT4升高伴随TSH在正常范围或轻度升高,但5例患者TRAB、TPOAB、TgAB均为阴性。5例患者泌乳素水平正常;善宁敏感试验显示5例患者GH均被抑制,抑制率均超过50%;4例(余1例未做)TSH被抑制,抑制率均超过75%(表2)。

## 2.3 治疗及预后

5例患者中,病例1行伽玛刀及经蝶鞍垂体肿瘤切除术(transsphenoidal surgery, TSS),病例2、3、4、5行TSS。其中病例2、3、4患者为此次入院后手术治疗,余2例为既往手术,其中4例患者GH水平明显下降(病例1、2、3恢复到正常水平,病例4暂未恢复到正常水平),2例患者(病例2、4)TSH、FT4均下降到正常范围;但仍有部分病例部分激素未恢复到正常水平。

术后性激素结果提示:2例患者性腺功能减退,其中病例2同时发生颅内感染致住院日过长;术后鞍区MRI均显示瘤体切除(表3),术后病理支持多激素垂体腺瘤(GH+PRL+TSH)(图1)。

## 3 讨论

垂体瘤是一组从垂体前叶和后叶及颅咽管上皮残余细胞发生的肿瘤,大部分垂体瘤为无功能腺瘤,而研究表明GHoma较为少见,发病率约为10例/百万人<sup>[7]</sup>,而同时分泌TSH的垂体腺瘤仅占其中的7%<sup>[1]</sup>,而同时分泌3种以上激素的发病率则更低,故垂体多激素腺瘤更为罕见,不易被发现。据首都医科大学天坛医院提供的资料提示<sup>[7]</sup>,多激素腺瘤患者就诊时平均年龄在(37.50±13.50)岁,平均病程在(3.80±3.10)年,发病无明显性别差异,与本中心报道结果相一致。但本中心收集的时间跨度过短,可能存在分析偏倚。但分析本中心结果发现女性患者病程相对偏低,且就诊年龄偏年轻,考虑可能多为垂体GH+TSHoma大腺瘤,从而产生压迫效应导致性腺功能减退有关;此外就病例2而言,可以得出知识文化水平也与就诊病程有明显关系。本团队也参阅了相关文献,收集相关资料,见表4。

表2 5例患者入院时垂体-靶腺激素水平情况

患者	IGF-1/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	GH/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	TSH/ (mU·L <sup>-1</sup> )	FT4/ (pmol·L <sup>-1</sup> )	FT3/ (pmol·L <sup>-1</sup> )	TRAB TPOAB TgAB	LH/ (IU·L <sup>-1</sup> )	FSH/ (IU·L <sup>-1</sup> )	T/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	E2/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	P/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	PRL/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	GH/ (ng·mL <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	TSH/ (mU·L <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	FT4/ (pmol·L <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	GH/ (ng·mL <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
1	260.6	0.79	14.4	33.43	15.6	阴性	0.1	1.0	<0.03	<5.0	<0.05	9.88	0.25	1.61	29.3	-
2	299	4.32	4.91	44.10	18.9	阴性	7.70	13.30	0.10	69.3	0.10	13.2	0.93	0.40	38	-
3	481	28.10	1.13	17.30	6.3	阴性	14.20	32.50	<0.05	<5.00	0.05	9.87	2.01	-	-	37.5
4	762	32	5.07	42.60	18.8	阴性	2.20	8.20	0.18	5.50	0.97	3.48	2.46	0.10	16	29.5
5	707	74.5	1.67	60.6	20.1	阴性	5.2	8.9	0.29	<5.0	0.15	<0.09	1.72	0.19	35.5	59.2

注:a:善宁抑制后最低值,b:高糖抑制下最低值。正常值:GH≤2.5 ng/mL, TSH:0.27~4.2 mU/L, FT4:12~22 pmol/L, FT3:3.6~7.5 pmol/L, PRL:6.0~29.9 ng/mL(女性),4.6~21.4 ng/mL(男性)。IGF-1、LH、FSH、T、E2、P均根据患者具体年龄设定参考值。

表3 5例多激素腺瘤术后垂体-靶腺激素水平及术后影像、感染情况

患者	GH/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	TSH/ (mU·L <sup>-1</sup> )	FT4/ (pmol·L <sup>-1</sup> )	FT3/ (pmol·L <sup>-1</sup> )	LH/ (IU·L <sup>-1</sup> )	FSH/ (IU·L <sup>-1</sup> )	T/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	E2/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	P/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	PRL/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	IGF-1/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	FDG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	术后 颅内 感染	术后影像学
1	0.79	14.4	33.43	15.6	0.1	1.0	<0.03	<5.0	<0.05	9.88	260.6	-	否	-
2	0.24	0.395	20.6	6.4	1.01	2.61	0.1	-	-	2.57	120	5.21	是	垂体正常结构未显示,垂体柄正常,视交叉未见受压。
3	1.12	0.711	16.7	6.1	22.6	37.4	0.08	11.3	0.345	7.17	173.35	12.48	否	鞍区扩大,垂体窝、蝶窦及鼻腔内未见明显强化,垂体柄左移。
4	10.4	0.498	15.4	5.5	6.0	6.5	2.08	-	-	4.00	514	8.2	否	垂体窝未见扩大,部分鞍区显示欠清,垂体强化欠均匀,垂体柄居中。
5	74.5	1.67	60.6	20.1	5.2	8.9	0.29	<5.0	0.15	<0.09	707	-	否	-

注:病例1、5院外已行手术,故术后数据与入院时数据相一致,病例2、3、4则为本院术后复查的数据。



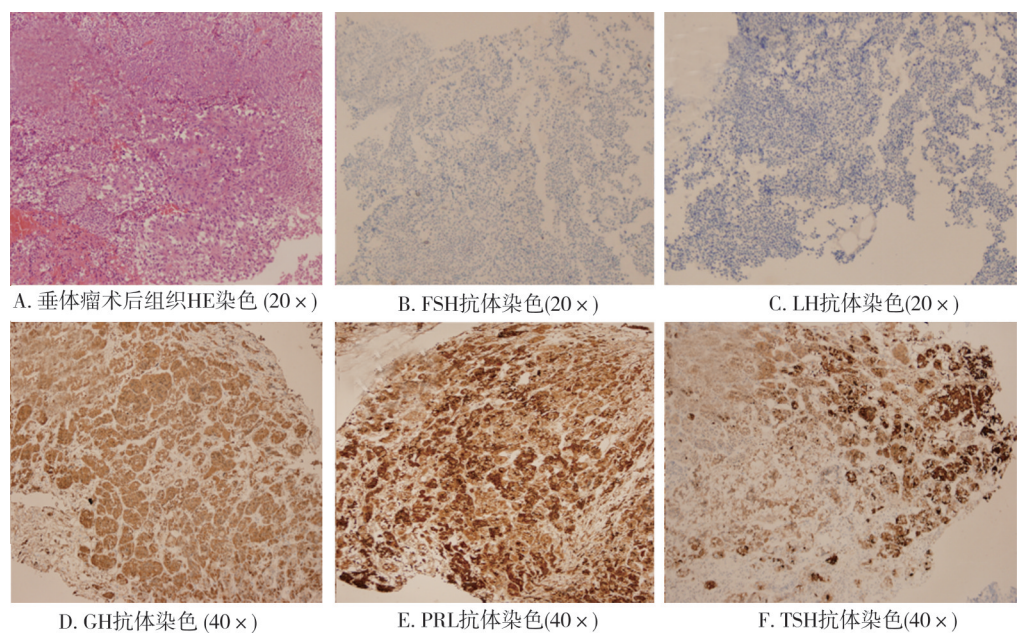


图1 1例多激素垂体腺瘤患者HE和免疫组织化学染色病理图

表4 其他医疗中心关于多激素腺瘤的报道总结

单位	病例数	性别	年龄	分型	肿瘤大小/cm	大腺瘤比例/%	临床症状	治疗方式	术后情况
首都医科大学天坛医院 <sup>[8]</sup>	9	男性: 7名 女性: 2名	35.7±13.5	GH+TSH, 6例; GH+PRL, 1例; GH+TSH, 1例; GH+TSH+PRL, 1例	16.8~19.9 (体积)	100	9例患者术前均有甲状腺高代谢综合群, 部分合并肢大、泌乳、月经紊乱	术前给予短效奥曲肽, 7例行经蝶手术 (其中3例后行伽马刀, 2例后给予药物治疗), 两例行开颅手术 (其中1例后行伽马刀加强治疗, 1例后行伽马刀联合药物治疗)	2例未缓解 (均未开颅手术方式), 6例部分缓解, 1例缓解
安徽省淮北矿工总医院 <sup>[9]</sup>	1	男性: 1名	42	GH+TSH+LH+FSH	17.4 (体积)	100	甲状腺高代谢综合群, 无头痛、视野缺损	经蝶垂体瘤切除	FSH仍升高, 余激素水平恢复正常
北京协和医院 <sup>[10]</sup>	8	男性: 7名 女性: 1名	50.4±15.9	GH+TSH, 4例; GH+PRL, 2例;	2.6±0.7 (直径)	100	5例存在肢端肥大症状, 2例存在甲状腺高代谢综合群, 1例存在视野缺损。	6例给予奥曲肽后3~4月行经蝶手术, 后行伽马刀。2例为既往行经蝶手术	未完全缓解
华中科技大学同济医学院附属同济医院 <sup>[11]</sup>	74	-	-	GH+TSH, 4例; GH+PRL, 31例; GH+ACTH, 3例; GH+LH, 3例; 包含GH+在内的3种以上多激素腺瘤: 32例	-	-	-	经蝶手术和开颅手术	-
北京医院病理科 <sup>[12]</sup>	30	男性: 20名 女性: 10名	20~56	GH+PRL, 16例; GH+ACTH, 1例; GH+TSH, 1例; GH+PRL+TSH, 1例; GH+LH+FSH, 1例; GH+PRL+LH+FSH, 2例; GH+TSH+LH+FSH, 8例	-	83.3	30例均有肢端肥大症状, 14例伴闭经、泌乳	经蝶手术和开颅手术	-

续表

单位	病例数	性别	年龄	分型	肿瘤大小/cm	大腺瘤比例/%	临床症状	治疗方式	术后情况
首都医科大学三博脑科医院 <sup>[13]</sup>	1	男:1名	27岁	GH+PRL	7.0 cm×5.2 cm×5.3 cm 一例直径5 mm, 一例直径4 mm, 一例直径15 mm和20 mm。	100	视力丧失、视野缺损	开颅手术	未缓解
Department of Anatomical Pathology, St Vincent's Hospital, Fitzroy, Victoria, Australia <sup>[14]</sup>	3名	男:2名; 女:1名	40~50	ACTH+PRL, 2例; ACTH+GH, 1例		33	疲劳、皮肤挫伤、高血压、体重增加、手脚肿胀、前额突出	手术	部分缓解
Division of Neurosurgery, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada M5C 3G7. <sup>[15]</sup>	1	男性:1名	69	GH+PRL	—	—	肢端肥大症状、糖尿病	经蝶手术	缓解
Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences, and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy <sup>[16]</sup>	1	女性:1名	60岁	ACTH+GH	小腺瘤	0	高血压、体重增加	术前生长激素抑制素, 经蝶手术	缓解
Division of Endocrinology and Metabolism, University of Toronto Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada <sup>[17]</sup>	1	女性:1名	60岁	GH+TSH+FSH+PRL	2.3 cm×2.2 cm×2.0 cm	100	头痛、视力模糊、心悸、高血压	经蝶手术	部分缓解
Victor Horsley Department of Neurosurgery, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, WC1N 3BG, UK, fahidrasul@doctors.org.uk. <sup>[18]</sup>	2	女性:2名	61~78岁	GH+ACTH GH+ACTH+PRL	—	—	头痛、肢端肥大症、	手术	部分缓解
Institute of Endocrinology, Metabolism and Hypertension, Tel Aviv Sourasky Medical Center, 6 Weizmann Street <sup>[19]</sup>	1	女性:1名	41	GH+TSH+PRL	2.38 cm×2.08 cm	100	甲状腺高代谢综合群	药物、经蝶手术	未控制

垂体多激素腺瘤的临床表现较为隐匿,进展缓慢,初次就诊可表现为典型肢端肥大症面貌或者甲状腺毒症或血糖代谢异常。其中因甲状腺毒症误诊为原发性甲亢,则会耽误其治疗周期及方案。回顾分析5例患者,病例2因诊断为原发性甲亢,院外给予长达一年甲疏咪唑药物治疗,从而耽误患者的治疗时机及预后。研究表明TSHoma抗甲状腺药物

治疗不仅无法取得理想的效果,而且有可能促进肿瘤生长,加重瘤体占位效应<sup>[19]</sup>,推测可能是由于甲疏咪唑阻碍T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>的合成,通过垂体-甲状腺轴负反馈调节反而诱导垂体瘤分泌更多的TSH,从而加重占位效应,最终导致手术难度增加,或可导致术后出现颅内感染,严重延长住院时间、加重医疗负担。

而对于鉴别TSHoma和原发性甲状腺功能亢进

症,值得警惕的是 FT4 升高,而 TSH 多次检测在正常范围,因原发性甲亢 FT4 升高时,TSH 多被抑制,而中枢性甲亢 TSH 多处于正常甚至稍升高状态;其次,原发性甲亢 TRAB、TPOAB、TgAB 多为阳性,而中枢性甲亢抗体多为阴性。因此除了多次测量甲功,还需测定相关抗体以辅助诊断和治疗。其次,当单纯采用药物治疗后,未达到预期治疗效果,即 4 周内 FT4 水平无法下降到预期水平,则应高度重视 TSHoma 的可能。此外,对于甲状腺毒症不显著但甲功异常的患者,还需与 TSHoma 合并甲状腺激素不敏感综合征 (thyroid hormone insensitivity syndrome, THIS) 相鉴别,THIS 可表现为甲状腺毒症,实验室检查为 FT4 升高且 TSH 不被抑制,但 THIS<sup>[20]</sup>是一组罕见的常染色体显性遗传病,多在儿童及青少年发病。分析 5 例患者,病例 2 和病例 4 表明:FT4 高 TSH 在正常水平,但相关抗体均为阴性,排除原发性甲亢,行生长激素衍生物敏感试验提示 TSH 能被抑制,且术后病理也证实存在 TSH 阳性,进一步支持 TSHoma,结合术后患者 TSH 变化情况,可排除 THIS,此外,TR- $\beta$  基因测序分析也可辅助鉴别。目前国内仅有 1 例 TSHoma 合并 THIS 的报道<sup>[21]</sup>,暂未见垂体多激素腺瘤合并 THIS 的报道。此外,垂体多激素腺瘤可表现为高泌乳素血症,但结合本中心报道的 2 例病理检查:GH、TSH、PRL 均为+,但血清 PRL 并不高,患者亦无溢乳症状,考虑 PRLoma 可能为无功能 PRLoma。

就影像学检查结果而言,此类多激素垂体腺瘤患者就诊时多为大腺瘤<sup>[22]</sup>,表 4 中也提示此信息,常常侵袭蝶鞍、海绵窦及压迫视神经。本组 5 例患者均为大腺瘤,一方面可能与其发病缓慢,病程初期特异性差有关;另一方面与误诊有关,以及可能有甲疏咪唑导致的占位效应,可能加剧瘤体增大的风险。垂体多激素腺瘤的治疗包括药物治疗、放射治疗及手术治疗,但目前手术治疗仍是首选方案,目的是切除肿瘤组织,清除异常分泌的 GH、TSH、PRL 等的肿瘤组织,并解除其对垂体-性腺轴的压迫效应,使垂体-靶腺激素恢复正常<sup>[23]</sup>。回顾分析 5 例患者的治疗方案,仅采取放射治疗(伽玛刀)并不能达到完全生化缓解,而手术切除后绝大部分 GH、TSH、PRL 激素水平明显下降,但病例 5 虽行两次手术切除,激素水平仍未得到缓解。故对于 TSHoma,依据善宁敏感实验结果:若 TSH 抑制率较基础值下降 50% 以上,可于术前给予短效生长激素衍生物控制

FT4 水平,改善甲状腺毒症症状,降低手术风险。另一方面,术后如未达到完全生化缓解,可辅以药物治疗。但是若单纯药物治疗,则费用昂贵,且需终生用药,普及难度较高,故目前仅作为术前准备短期使用、巨大垂体瘤(GH、TSH 或 GH+TSH 混合瘤)手术未完全缓解患者的选择。另外,还可选用  $\beta$ -受体阻滞剂控制存在甲状腺毒症的 TSHoma 患者心率。但需警惕术后出现甲亢危象,故术后需反复动态监测甲状腺激素水平。

综上,因垂体多激素腺瘤发病隐匿,我们需加强认识、注意鉴别诊断,及时干预。特别是当患者出现 FT4 升高且 TSH 不被抑制时,我们一定要考虑到中枢性甲亢的可能,积极完善垂体 MRI 以协助诊治。病程的长短、肿瘤的大小、侵袭的范围、初次就诊年龄、GH、FT4 的升高程度为垂体 GH+TSH 混合瘤预后好坏的主要影响因素,病程短、肿瘤小、侵袭范围小、年轻、GH、FT4 升高不明显的患者预后较好,反之亦然。但不论何种情况,手术治疗仍是目前垂体 GH+TSH 混合瘤的首选方案,术前可使用生长激素衍生物、 $\beta$ -受体阻滞剂改善甲状腺毒症症状,降低手术风险。当然可以看到,垂体多激素腺瘤患者术后激素水平完全恢复难度也极大,故术后未完全缓解者可辅以伽马刀及药物(如生长抑素类似物、多巴胺受体拮抗剂)治疗。早期诊断及早期治疗可能仍是影响改变预后的关键。

## 参 考 文 献

- [1] Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, et al. Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution[J]. ISRN Endocrinol, 2013, 2013: 723432.
- [2] Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, (1): 20.
- [3] 段 炼, 王诗蕊, 朱惠娟, 等. 《中国肢端肥大症诊治共识(2021 版)》更新要点解读[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(27): 2111-2114.  
Duan L, Wang SR, Zhu HJ, et al. Updated key points of Chinese Consensus for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly (2021 edition) [J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(27): 2111-2114.
- [4] 李 冉, 段 炼, 潘 慧, 等. 奥曲肽敏感试验预测长效生长抑素受体配体治疗垂体 GH 腺瘤的疗效[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(4): 288-293.  
Li R, Duan L, Pan H, et al. Value of octreotide suppression test in predicting the efficacy of long-acting somatostatin receptor ligands in pituitary GH adenomas[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2022, 38(4): 288-293.



- [5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(15): 1128-1131.
- China Pituitary adenoma Collaboration Group. China expert consensus of diagnosis and treatment of pituitary thyroid stimulating hormone adenoma (2017)[J]. Chinese journal of medicine, 2017, 97(15): 1128-1131.
- [6] Liu J, Yang YM, Duan L, et al. Characteristics and response cutoff of octreotide suppression test in thyrotrophin (TSH)-secreting pituitary adenomas[J]. Clin Endocrinol, 2023, 99(3): 306-314.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 肢端肥大症诊治中国专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 751-760.
- Chinese Society of Endocrinology. China expert consensus of diagnosis and treatment of acromegaly (2020 edition)[J]. Chinese endocrine metabolism, 2020, 4(9): 751-760.
- [8] 徐 剑, 张春芳, 范 虹, 等. 垂体促甲状腺激素混合型腺瘤的临床特点和诊疗[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(7): 655-658.
- Xu J, Zhang CF, Fang H, et al. Pituitary thyrotropin mixed adenoma of the clinical characteristics and treatment [J]. Chinese journal of doctor education, the lancet 2020(7): 655-658.
- [9] 卓勤俭, 程雷鸣. 混合性垂体促甲状腺激素、生长激素、促性腺激素腺瘤致垂体甲状腺功能亢进症一例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(12): 3684-3689.
- Zhuo QJ, Cheng LM. Pituitary hyperthyroidism caused by mixed pituitary thyrotropin, growth hormone and gonadotropin adenoma[J]. The Chinese journal of clinical physicians (electronic version), 2011, 5(12): 3684-3689.
- [10] 姜 艳, 顾 锋, 朱惠娟, 等. 分泌促甲状腺素及生长激素的垂体混合瘤临床特点及诊疗分析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(7): 567-569.
- Jiang Y, Gu F, Zhu HJ, et al. Clinical characteristics of pituitary adenoma co-secreting thyroid stimulating hormone and growth hormone and analysis of its diagnosis and treatment. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36(7): 567-569.
- [11] 周 芬, 张木勋, 雷 霆. 120 例垂体生长激素腺瘤及多激素腺瘤的临床和病理学特点分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(2): 92-94.
- Zhou F, Zhang MX, Lei T. Analysis of clinical and pathological characteristics of GH-secreting pituitary adenomas and mixed pituitary adenomas in 120 patients[J]. Chinese Journal of clinical neurosurgery, 2010, 15(2): 92-94.
- [12] 刘冬戈, 臧 旭, 薛 辉, 等. 垂体多激素腺瘤的临床病理分析及免疫电镜观察[J]. 中华神经精神科杂志, 1994, 27(4): 232-235.
- Liu DG, Zang X, Xue H, et al. Clinical pathological analysis and immunoelectron microscopy observation of pituitary polyhormone adenoma [J]. Chinese Journal of Neuropsychiatry, 1994, 27(4): 232-235.
- [13] Wang P, Wang T, Yang Y, et al. Detection of programmed death ligand 1 protein and CD8<sup>+</sup> lymphocyte infiltration in plurihormonal pituitary adenomas: A case report and review of the literatures[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(49): e9056.
- [14] Lloyd RV, Chandler WF, Kovacs K, et al. Ectopic pituitary adenomas with normal anterior pituitary glands[J]. Am J Surg Pathol, 1986, 10(8): 546-552.
- [15] Mohammed S, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Pituitary adenoma with peliosis: a report of two cases[J]. Endocr Pathol, 2009, 20(1): 41-45.
- [16] Roca E, Mattogno PP, Porcelli T, et al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review[J]. World Neurosurg, 2018, 114: e158-e164.
- [17] Luk CT, Kovacs K, Rotondo F, et al. Plurihormonal pituitary adenoma immunoreactive for thyroid-stimulating hormone, growth hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin[J]. Endocr Pract, 2012, 18(5): e121-e126.
- [18] Rasul FT, Jaunmuktane Z, Khan AA, Phadke R, Powell M. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature[J]. Acta Neurochir (Wien), 2014, 156(1): 141-146.
- [19] Tordjman KM, Greenman Y, Ram Z, et al. Plurihormonal Pituitary Tumor of Pit-1 and SF-1 Lineages, with Synchronous Collision Corticotroph Tumor: a Possible Stem Cell Phenomenon[J]. Endocr Pathol, 2019, 30(1): 74-80.
- [20] 滕晓春, 金 婷, 王冉冉, 等. 一例 TR $\beta$  基因 P453 T 突变所致的甲状腺激素抵抗综合征合并垂体 TSH 微腺瘤的病例报告[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016(1): 19-23.
- Teng XC, Jin T, Wang RR, et al. One case of a thyrotropin-secreting microadenoma and resistance to thyroid hormone with P453T mutation in TR $\beta$  gene[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016(1): 19-23.
- [21] 巩纯秀, 谷 奕. 甲状腺激素不敏感综合征的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(8): 571-574.
- Gong CX, GU Y. Diagnosis and treatment of resistance to the thyroid hormone[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019, 34(8): 571-574.
- [22] Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera[J]. Leukemia, 2012, 26(4): 563-571.
- [23] Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(12): 1401-1406.
- [24] Nazato DM, Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(4): 447-454.

(责任编辑:唐秋姗)