

## 下丘脑垂体疾病对糖脂代谢的影响

吴蔚 何敏 李益明

复旦大学附属华山医院内分泌科 200040

通信作者:李益明, Email: yimingli@fudan.edu.cn

**【摘要】** 糖脂代谢紊乱是代谢综合征的重要组成部分,可增加心脑血管疾病发病风险,导致死亡率升高。下丘脑和垂体是机体内分泌系统的中枢,它们不仅在调节靶器官内分泌功能中发挥重要作用,而且还能通过多种机制维持机体糖脂代谢稳态。下丘脑疾病所致下丘脑结构受损或功能异常,直接造成血糖、血脂代谢失衡,也可能通过影响体内各种激素水平导致糖脂代谢紊乱。垂体疾病则主要通过改变体内激素水平而影响机体糖脂代谢。为了增加临床医生对下丘脑垂体疾病合并糖脂代谢紊乱的认识及管理能力,本文拟从功能性垂体瘤、垂体功能减退及下丘脑疾病对糖脂代谢的影响 3 个方面对该问题进行阐述。

**【关键词】** 糖脂代谢;代谢综合征;下丘脑垂体疾病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220117-01034

**Effects of hypothalamic and pituitary diseases on glucose and lipid metabolism** Wu Wei, He Min, Li

Yiming. Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Li Yiming, Email: yimingli@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Both hyperglycemia and dyslipidemia are important components of metabolic syndrome, which increase the risk and mortalities of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The hypothalamus and pituitary are the centers of the endocrine system. They not only play critical roles in regulating the endocrine function of target organs, but also regulate glucose and lipid homeostasis by various mechanisms. Impaired structure or function of the hypothalamus by a series of diseases, could directly cause the imbalance of glucose and lipid homeostasis, or lead to this disorder by affecting the body hormones. However, pituitary diseases mainly affect glucose and lipid metabolism by changing hormone. In order to promote clinicians' understanding and management of hyperglycemia and dyslipidemia related to hypothalamic and pituitary diseases, this paper intends to elaborate this problem from three aspects: functional pituitary tumor, hypopituitarism and hypothalamic diseases.

**【Keywords】** Glucose and lipid metabolism; Metabolic syndrome; Hypothalamic and pituitary diseases

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220117-01034

下丘脑位于间脑的最下部,由一系列神经核团组成,包括弓状核、室旁核、视上核、腹内侧核、背内侧核等,直接或通过合成和释放多种激素调节垂体激素分泌而影响机体的体温、摄食和水电解质平衡等生理功能。下丘脑通过垂体柄与位于蝶鞍内的垂体相连。垂体又分为前叶和后叶,前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、生长激素(growth hormone, GH)、泌乳素(prolactin, PRL)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH),后叶储存

并释放下丘脑合成的抗利尿激素和催产素。下丘脑及垂体不仅在调节下游靶腺内分泌功能中发挥重要作用,还能通过多种机制调节机体糖脂代谢稳态,下丘脑垂体疾病可导致一系列代谢异常。为了增加临床医生对下丘脑垂体疾病合并糖脂代谢紊乱的认识及管理能力,本文拟从功能性垂体瘤、垂体功能减退及下丘脑疾病对糖脂代谢的影响 3 个角度进行介绍。

### 1 功能性垂体瘤及其治疗手段对糖脂代谢的影响

垂体瘤约占所有颅内肿瘤的 15%,根据有无激素分泌过多的临床表现可分为功能性垂体瘤和临床无功能性垂体瘤<sup>[1]</sup>。功能性垂体瘤主要包括 PRL

瘤、GH 瘤、ACTH 瘤及 TSH 瘤,它们的存在均可影响机体的糖脂代谢。

### 1.1 PRL 瘤及其治疗方式对糖脂代谢的影响

PRL 瘤是功能性垂体瘤中最常见的类型,约占所有垂体瘤的 60%<sup>[1]</sup>。PRL 过高会抑制性腺轴功能,导致女性月经紊乱、闭经、溢乳、不孕等,男性表现为性欲减退、勃起功能障碍和不育。临床还发现 PRL 瘤患者常伴有糖脂代谢紊乱,主要表现为胰岛素抵抗和高脂血症<sup>[2]</sup>。PRL 瘤患者易出现糖耐量减退,机体稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR)升高而胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)降低<sup>[2]</sup>。PRL 瘤患者血脂异常表现为总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)及载脂蛋白 B 水平升高,而高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白 A-I 和载脂蛋白 A-II 水平则降低<sup>[2]</sup>。

高 PRL 血症导致糖脂代谢紊乱的机制可能包括<sup>[3]</sup>:(1)PRL 对胰腺的直接作用,高浓度 PRL 处理原代培养的大鼠胰岛细胞可导致  $\beta$  细胞增殖,糖负荷后胰岛素分泌不适当增加。(2)影响脂肪因子分泌,导致瘦素水平升高、瘦素抵抗,脂联素水平降低。(3)导致性腺轴功能减退,进一步加重代谢紊乱。(4)合并存在下丘脑多巴胺能神经元活性降低等。

然而,近年在非 PRL 瘤患者中进行的临床研究发现,在糖尿病患者及肥胖相关代谢性疾病患者中,PRL 水平位于正常高限或轻微升高有利于促进代谢稳态,而 PRL 过低或过高均与胰岛素抵抗、糖尿病、肥胖、代谢综合征的风险升高有关<sup>[4]</sup>。基于此,有学者提出“促进代谢稳态的短暂高 PRL 血症”概念,认为 PRL 水平位于正常上限(25  $\mu\text{g/L}$ )至 100  $\mu\text{g/L}$  这一区间可能是机体为维持代谢稳态而发生的代偿性改变<sup>[4]</sup>。但是,在 PRL 瘤患者中,血清 PRL 升高幅度不同是否对患者的糖脂代谢造成不同影响尚不明确。

PRL 瘤首选多巴胺受体激动剂治疗,常用药物有溴隐亭和卡麦角林,不能耐受药物不良反应或药物疗效不佳者可手术治疗。不论是多巴胺受体激动剂还是手术治疗均可降低 PRL 水平,改善机体糖脂代谢<sup>[5]</sup>。然而,多巴胺受体激动剂对糖脂代谢的影响还有不依赖于 PRL 的直接作用,如溴隐亭可作用

于下丘脑多巴胺能神经元,降低交感神经活性,抑制肝糖异生和脂肪分解,改善胰岛素敏感性及糖耐量<sup>[6]</sup>。

1.2 GH 瘤及其治疗方式对糖脂代谢的影响 垂体 GH 分泌过多,促进肝脏胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)过量产生,在骨骼未闭合的儿童和青少年可导致巨人症,在成人则表现为肢端肥大症。

肢端肥大症的发病率每年约 10/100 万人。发病高峰年龄在 40 ~ 50 岁,男女发病率无明显差异。体内 GH 和 IGF-1 慢性进行性升高可导致多系统、多器官结构及功能障碍,包括心血管疾病、骨关节病、呼吸系统疾病、肿瘤风险升高及代谢性疾病等。几乎所有肢端肥大症患者均存在胰岛素抵抗及高胰岛素血症,但仅部分患者出现血糖异常。文献报道肢端肥大症患者中糖尿病患病率为 12% ~ 53%,在大规模多中心临床研究中,该数值约为 30%<sup>[7]</sup>。在复旦大学附属华山医院内分泌科诊治的 151 例肢端肥大症患者中糖尿病的患病率为 25.8%,糖耐量异常的患病率为 41.7%<sup>[8]</sup>,与文献报道接近。大多数肢端肥大症合并糖尿病患者的血糖仅轻微升高,单纯饮食控制或二甲双胍单药治疗即可良好控制,部分需要多种降糖药物联合治疗,但个别肢端肥大症患者亦可以糖尿病酮症酸中毒为首要临床表现<sup>[9]</sup>。肢端肥大症患者血脂异常的患病率为 13% ~ 51%,主要表现为高 TG 血症及 HDL-C 降低<sup>[7]</sup>。

GH 和 IGF-1 对机体糖脂代谢调节发挥相反的作用。GH 可以拮抗胰岛素的作用,促进肝糖异生,也可促进脂肪分解和脂质氧化,升高血浆游离脂肪酸水平,增加脂肪分解供能,竞争性抑制葡萄糖分解,导致肝脏、肌肉等外周组织胰岛素抵抗;此外,GH 可诱导促炎细胞因子合成,导致脂肪组织慢性炎症状态,进一步加重胰岛素抵抗。相反,IGF-1 可促进葡萄糖摄取,增强胰岛素敏感性,也可以促进肝脏细胞和脂肪细胞摄取游离脂肪酸,降低血清游离脂肪酸水平。但是,在垂体 GH 瘤患者中,IGF-1 和 GH 对代谢的调节作用失衡,最终表现为糖脂代谢紊乱的患病率较普通人群显著升高<sup>[9]</sup>。

垂体 GH 瘤的首选治疗方式是手术,其次是药物治疗,可用药物种类包括:生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSAs)(奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽)、多巴胺受体激动剂(溴隐亭和卡麦角林)、GH 受体拮抗剂(培维索孟,尚未在国内上市)。我院的

研究发现罗格列酮可降低 GH 腺瘤患者的 GH 和 IGF-1 水平<sup>[10]</sup>。继手术和药物之后,对于术后肿瘤残留且无法再次接受手术、药物治疗无效或无法耐受者,可行放射治疗,包括常规放射治疗和立体定向放射治疗。

不同治疗方式对肢端肥大症患者的糖脂代谢影响不同。术后缓解者胰岛素抵抗可以明显减轻,胰岛素抵抗及高血糖状态显著改善,部分糖尿病甚至可以逆转。我院评估了 151 例仅接受经蝶垂体瘤手术的初发肢端肥大症患者术前及术后 3~12 个月的糖代谢改变,发现术后空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖耐量试验 2 h 血糖、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、HOMA-IR 指数均显著降低,在术后缓解组及生化不匹配组(即高糖抑制试验 GH 谷值 < 0.4  $\mu\text{g/L}$ ,但 IGF-1 高于正常参考范围上限)中,术后糖耐量正常比例较术前显著升高,但术后未缓解组糖耐量正常比例较术前无显著改变<sup>[8]</sup>。文献报道肢端肥大症患者术后 TG 显著降低、HDL-C 明显升高<sup>[9]</sup>。

SSAs 治疗对糖代谢的影响表现为多样性。SSAs 通过结合并激活生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)发挥作用, SSTR 共有 5 种亚型, 95% 的垂体 GH 瘤表达 SSTR2 或 SSTR5, 而胰岛  $\alpha$  细胞高表达 SSTR2, 胰岛  $\beta$  细胞高表达 SSTR5。目前临床应用的 SSAs 分为两代,第一代包括奥曲肽和兰瑞肽,对 SSTR2 亲和力较强,亦能结合 SSTR5。第二代 SSAs 为帕瑞肽,对 SSTR2 的亲和力与一代 SSAs 相当,与 SSTR5 亲和力较强。理论上,SSAs 可抑制垂体瘤分泌 GH,提高机体胰岛素敏感性,但 SSAs 可同时抑制胰高血糖素和胰岛素分泌,其对机体糖代谢的净调节效应取决于以上多种作用的综合效果。一项包含 619 例肢端肥大症患者的 meta 分析显示奥曲肽和兰瑞肽治疗对 FBG 及 HbA1c 水平均无明显影响<sup>[11]</sup>。本中心在 64 例接受长效 SSAs 治疗的肢端肥大症患者中比较了治疗前及治疗 3 个月后的糖耐量状态,结果显示 18 例(28.1%)患者糖耐量状态恶化,18 例(28.1%)患者糖耐量状态改善,28 例(43.8%)患者稳定。糖耐量恶化与 SSAs 治疗后 GH 降低较少以及胰岛素分泌减少较多有关<sup>[12]</sup>。帕瑞肽对垂体 GH 瘤的治疗效果优于第一代 SSAs,但帕瑞肽能强烈抑制胰岛素分泌,而抑制胰高血糖素分泌的作用较弱,除此之外,帕瑞肽还能抑制肠促胰素分泌,较一代 SSA 更易导致血糖升高<sup>[13]</sup>。

SSAs 对脂代谢的影响文献报告存在差异。一些研究表明,SSAs 治疗降低肢端肥大症患者 TC、TG、LDL-C 的水平,升高 HDL-C 水平,但另一些研究未观察到血脂的变化。我院在 120 例接受长效 SSAs 治疗的患者中进行了回顾性研究,发现 3 个月的长效奥曲肽治疗显著降低 TG、脂蛋白 a 的水平, HDL-C 水平升高,LDL-C 无显著改变<sup>[14]</sup>。

GH 受体拮抗剂培维索孟可通过拮抗 GH 的作用逆转其对糖脂代谢的不良影响,但由于该药未在国内上市,国内使用经验较缺乏。文献报道培维索孟治疗可降低血糖和胰岛素水平,还能降低血浆游离脂肪酸浓度,增加胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>。在脂代谢方面,Meta 分析显示培维索孟对于 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平无显著影响<sup>[15]</sup>。

多巴胺受体激动剂及降糖药物罗格列酮亦可用于作垂体 GH 瘤的辅助治疗,但这些药物对垂体 GH 瘤患者的糖脂代谢影响尚未见报道。同样的,放射治疗通常作为手术或药物之后的三线治疗选择,单独放射治疗对垂体 GH 瘤患者糖脂代谢的影响尚不明确。

### 1.3 ACTH 瘤及其治疗方式对糖脂代谢的影响

垂体 ACTH 分泌过多导致肾上腺皮质醇合成及分泌增加,引起向心性肥胖、满月脸、水牛背、多血质面容、痤疮等一系列表现,临床上称为库欣病。库欣病占垂体肿瘤的 15%,发病率为 1.6/100 万人年,女性发病率约为男性的 5~10 倍<sup>[1]</sup>。文献报道库欣病患者中 40%~45% 合并糖尿病,10%~30% 合并糖耐量异常<sup>[16]</sup>。本中心回顾性分析 154 例库欣病患者发现糖尿病患病率甚至高达 62.3%,糖耐量异常患病率为 20.8%,Logistic 回归分析发现血、尿皮质醇较高及年龄偏大是库欣病患者合并糖尿病的危险因素<sup>[17]</sup>。血脂异常也是高皮质醇血症常见并发症之一,文献报道库欣综合征患者血脂异常患病率为 12%~72%,主要表现为 TC、LDL-C 及 TG 升高, HDL-C 降低<sup>[18]</sup>。在我院诊治的 154 例库欣病患者中血脂异常的患病率为 73.8%<sup>[17]</sup>。

高皮质醇血症导致机体糖脂代谢紊乱的核心是胰岛素抵抗。皮质醇可拮抗胰岛素的作用,增加外周脂肪组织脂蛋白脂肪酶表达及活性,促进外周脂肪分解,门静脉游离脂肪酸水平升高,促进肝糖异生;同时,皮质醇增强胰高血糖素及儿茶酚胺诱导的糖异生和糖原分解作用。肝脏及骨骼肌脂肪酸摄取增加可进一步抑制胰岛素信号通路,加重外周组织

胰岛素抵抗。此外,高皮质醇血症还能直接抑制胰岛  $\beta$  细胞功能,导致胰岛素分泌缺陷<sup>[19]</sup>。

库欣病治疗首选经鼻蝶垂体瘤切除术。侵袭性垂体腺瘤术后,MRI 显示肿瘤残留且较为局限者可采用立体定向放射治疗,放疗尚未起效或放疗后仍不缓解者,可采用药物治疗。可选药物种类分为:(1)抑制垂体腺瘤 ACTH 分泌的药物,包括帕瑞肽、卡麦角林和赛庚啶。(2)抑制肾上腺合成皮质醇的药物,包括酮康唑、甲吡酮、米托坦和依托咪酯。(3)糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮。然而目前国内可获得的药物种类非常有限,且因为不良反应较多,限制了其在临床的应用。所有其他治疗方案失败后,为了有效控制严重高皮质醇血症,还可以行双侧肾上腺切除术。

文献报道库欣综合征患者经手术治疗病情缓解后,68% 的患者血糖好转或完全恢复正常,但仍有 32% 的患者高血糖没有好转甚至较术前加重<sup>[19]</sup>。库欣病缓解后大部分患者血脂异常也能得到改善,表现为 TC 及 LDL-C 降低,但仍高于健康对照者<sup>[20]</sup>。有研究报道库欣病术后持续缓解大于等于 5 年的患者糖耐量异常及高脂血症等多项代谢性疾病的患病率仍高于健康对照组,进而导致该人群动脉粥样硬化风险升高<sup>[19]</sup>。

不同治疗药物对库欣病患者糖脂代谢的影响不同。在欧美国家,帕瑞肽是治疗库欣病术后未缓解或具有手术禁忌症者的首选药物,然而,正如前面所述,因为它抑制胰岛素分泌,高血糖是该药的主要不良反应之一。小规模临床研究报道 71.4% 的库欣病患者经帕瑞肽治疗 12 个月后糖代谢紊乱反而较治疗前加重<sup>[19]</sup>。其他治疗药物,包括酮康唑、甲吡酮、卡麦角林治疗后皮质醇水平降低,可不同程度改善库欣病患者糖代谢<sup>[19]</sup>。米非司酮可拮抗糖皮质激素受体,改善库欣病患者的代谢,在 2012 年被 FDA 批准用于控制内源性皮质醇增多症患者的高血糖。

**1.4 TSH 瘤及其治疗方式对糖脂代谢的影响** 垂体 TSH 瘤仅占有垂体瘤的不足 1%,多见于中青年,男女比例相当,临床上表现为甲状腺毒症。理论上,甲状腺毒症可导致胰岛素抵抗,导致和加重糖尿病,但由于该病较为罕见,TSH 瘤合并糖脂代谢紊乱的患病率尚未见报道。

## 2 垂体功能减退对糖脂代谢的影响

垂体功能减退指一种或多种垂体前叶/后叶激

素分泌不足,其常见病因为垂体腺瘤、其他鞍区及鞍上占位、垂体手术或放疗、脑外伤及席汉氏综合征。垂体功能减退症的发病率为 45/10 万人年,不同垂体功能减退症患者缺乏的激素种类及缺乏程度各不相同。鞍区肿瘤性疾病所致的垂体前叶功能减退,各种激素缺乏的先后顺序一般为:GH、LH 和 FSH、TSH、ACTH,然而,垂体炎症性疾病患者垂体功能减退的顺序与之相反。

垂体功能减退的主要临床表现是儿童或青少年生长发育缓慢,女性月经紊乱、男性性功能下降,乏力、纳差、恶心、呕吐等,亦可表现为低血糖、低血压等症状,主要由皮质醇和甲状腺激素分泌不足所致,伴或不伴 GH 分泌不足。此外,大量临床研究也发现垂体功能减退患者代谢综合征的患病率较普通人群升高 20% ~ 50%,包括胰岛素抵抗、血脂紊乱、肥胖症、高血压等<sup>[21]</sup>。

垂体功能减退导致机体糖脂代谢紊乱的机制涉及诸多方面,其中,临床研究关注最多的是 GH 缺乏及其替代治疗对代谢的影响。儿童 GH 缺乏表现为胰岛素敏感性增强,肝糖异生减少,可发生自发性空腹低血糖。儿童 GH 替代治疗可引起轻微胰岛素抵抗,但 FBG 及 HbA1c 多位于正常范围内,罕见导致新发糖尿病<sup>[22]</sup>。而成人 GH 缺乏则胰岛素抵抗多见,成人 GH 患者 GH 替代治疗后短期内可诱发糖耐量异常或糖尿病,但延长治疗后糖代谢异常发病率反而降低<sup>[22]</sup>。此外,成人 GH 患者 GH 替代治疗还可改善血脂谱<sup>[22]</sup>。然而尽管血脂谱及身体成分改善,多项研究均却发现成人 GH 替代治疗 2 ~ 10 年后代谢综合征患病率及脑血管事件发病率并无下降<sup>[23]</sup>。

除了 GH 外,糖皮质激素替代过量、甲状腺激素替代不足、性腺轴不替代或所使用的性腺轴替代药物均可影响垂体功能减退患者的糖脂代谢。以糖皮质激素为例,随着对生理分泌量认识的更新,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能减退的替代剂量从既往氢化可的松 20 ~ 30 mg/天减少到目前 15 ~ 20 mg/天,这一看似“微小”的变化也有利于降低垂体功能减退患者血清 TC 及 TG 水平,降低身体质量指数 (body mass index, BMI)<sup>[24]</sup>。

## 3 下丘脑疾病对糖脂代谢的影响

下丘脑疾病种类纷杂,包括:(1)先天性疾病,如 Kallmann 综合征、Laurence-Moon Biedl 综合征、Parader-Willi 综合征。(2)原发性肿瘤,如颅咽管瘤、

神经胶质瘤、白血病、组织细胞增生症等。(3)转移瘤。(4)炎症及肉芽肿性疾病。(5)感染性疾病。(6)手术及放射损伤、外伤等。虽然病因不同,但下丘脑疾病的临床表现主要包括病变导致的占位效应(头痛、视力下降、视野缺损等)和不同程度的全垂体功能减退症状,部分患者可合并睡眠节律紊乱、贪食或神经性厌食、体温调节异常、渴感缺失、水电解质紊乱及认识功能障碍等,临床上称为下丘脑综合征。

近年来,越来越多的基础研究发现下丘脑在调节机体糖脂物质和能量代谢稳态中发挥重要作用。下丘脑既可以接受外周激素,如瘦素和胰岛素的传入信号,还可以感知机体血浆葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等营养素的浓度变化;同时,下丘脑可通过神经纤维与大脑其他区域共同调节摄食行为;此外,下丘脑还可通过改变自主神经活性影响胰岛素分泌、调节肝脏及脂肪组织脂质代谢<sup>[25]</sup>。

临床上,下丘脑疾病患者糖脂代谢异常的报道主要见于颅咽管瘤患者。文献报道颅咽管瘤患者代谢综合征的患病率为 45%~48%,糖尿病及高脂血症的患病率均明显高于普通人群<sup>[26]</sup>。颅咽管瘤患者代谢综合征患病率升高与其心血管疾病死亡率较普通人增加 3~19 倍密切相关。笔者还分析了 25 例成人孤立性下丘脑占位患者的临床资料,病因包括朗格汉斯组织细胞增生症、下丘脑炎、生殖细胞肿瘤、颗粒细胞瘤、Rosai-Dorfman 病、肺转移癌、毛细胞星形细胞瘤,发现这部分患者中 62.5% 合并高血糖,81.3% 合并高脂血症<sup>[27]</sup>。

综上所述,多种下丘脑垂体疾病均伴有不同程度的糖脂代谢紊乱,临床医生在接诊相关患者时除了进行内分泌激素水平评估外,还应同时进行全面代谢评估。在下丘脑垂体疾病治疗过程中,患者的糖脂代谢状态也会随治疗方法、治疗药物以及原发疾病本身的改变而发生动态变化,需要严密监测和定期复查,及时给予判断和给予相应的治疗。进一步加深对下丘脑垂体疾病合并糖脂代谢紊乱的病理生理机制研究,可以帮助临床医生更好地管理患者,提高疗效,改善患者生活质量及长期预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 937-950. DOI: 10.1056/NEJMr1810772.
- [2] Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, et al. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2018, 13(2): 99-106. DOI: 10.1080/17446651.2018.1434412.
- [3] Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, et al. Metabolic functions of prolactin: physiological and pathological aspects[J]. J Neuroendocrinol, 2020, 32(11): e12888. DOI: 10.1111/jne.12888.
- [4] Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(4): 276-286. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.004.
- [5] Pirchio R, Auriemma RS, Solari D, et al. Effects of pituitary surgery and high-dose cabergoline therapy on metabolic profile in patients with prolactinoma resistant to conventional cabergoline treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 769744. DOI: 10.3389/fendo.2021.769744.
- [6] Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas[J]. Neuroendocrinology, 2013, 98(4): 299-310. DOI: 10.1159/000357810.
- [7] Kasuki L, Antunes X, Lambach EB, et al. Acromegaly: update on management and long-term morbidities[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2020, 49(3): 475-486. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.007.
- [8] He W, Yan L, Wang M, et al. Surgical outcomes and predictors of glucose metabolism alterations for growth hormone-secreting pituitary adenomas: a hospital-based study of 151 cases[J]. Endocrine, 2019, 63(1): 27-35. DOI: 10.1007/s12020-018-1745-7.
- [9] Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, et al. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1): 268-332. DOI: 10.1210/er.2018-00115.
- [10] Zhang Y, Wang M, Ji C, et al. Treatment of acromegaly by rosiglitazone via upregulating 15-PGDH in both pituitary adenoma and liver[J]. iScience, 2021, 24(9): 102983. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102983.
- [11] Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1500-1508. DOI: 10.1210/jc.2008-2332.
- [12] Shen M, Wang M, He W, et al. Impact of long-acting somatostatin analogues on glucose metabolism in acromegaly: a hospital-based study[J]. Int J Endocrinol, 2018, 3015854. DOI: 10.1155/2018/3015854.
- [13] Schmid HA, Brue T, Colao A, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly[J]. Endocrine, 2016, 53(1): 210-219. DOI: 10.1007/s12020-016-0895-8.
- [14] Shao XQ, Chen ZY, Wang M, et al. Effects of long-acting somatostatin analogues on lipid metabolism in patients with newly diagnosed acromegaly: a retrospective study of 120 cases[J]. Horm Metab Res, 2022, 54(1): 25-32. DOI: 10.1055/a-1717-9332.
- [15] Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, et al. Pegvisomant improves glucose metabolism in acromegaly: a meta-analysis of prospective interventional studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2892-2902. DOI: 10.1210/jc.2018-02281.

(下转第 11 页)

## 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2013-2017 [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22 (12 Suppl 2): iv1-iv96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
  - [2] Theodoros D, Patel M, Ruzevick J, et al. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions [J]. *CNS Oncol*, 2015, 4 (6): 411-429. DOI: 10.2217/cns.15.21.
  - [3] 张奇志, 周印亭, 汪莹, 等. 2010 年-2018 年 1011 例垂体瘤患者临床资料分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2020, 20 (12): 185-186. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2020.12.120.
  - [4] 陈来照, 马景鑑, 郑安潮, 等. 128 例垂体腺瘤回顾性分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2005, 36 (4): 486-489. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6611.2005.04.036.
  - [5] 陈汉文, 孙冰, 孙海玲, 等. 287 例垂体瘤患者临床特征分析及垂体功能评估 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31 (4): 364-367. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.04.015.
  - [6] 初曙光, 沈天真, 陈星荣. 不同激素分泌类型垂体腺瘤的临床特点及 MRI 征象分析 (附 200 例报告) [J]. *实用放射学杂志*, 2002, 18 (9): 737-739. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2002.09.001.
  - [7] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
  - [8] Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al. Cushing's syndrome [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9258): 783-791. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04172-6.
  - [9] Arasho BD, Schaller B, Sandu N, et al. Gender-related differences in pituitary adenomas [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, 117 (10): 567-572. DOI: 10.1055/s-0029-1202831.
  - [10] Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011 [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171 (4): 519-526. DOI: 10.1530/EJE-14-0144.
  - [11] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009 [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 Suppl 5 (Suppl 5): v1-49. DOI: 10.1093/neuonc/nos218.
  - [12] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (suppl 5): v1-v88. DOI: 10.1093/neuonc/nox158.
- (收稿日期: 2021-11-10)
- 
- (上接第 6 页)
- [16] Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in cushing syndrome: basic and clinical aspects [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22 (12): 499-506. DOI: 10.1016/j.tem.2011.09.001.
  - [17] 刘心华, 朱小明, 何敏等. 库欣病患者糖代谢异常的相关因素分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11 (7): 461-465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.004.
  - [18] Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of cushing's syndrome: state of the art [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 (7): 611-629. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
  - [19] Sacroni C, Zilio M, Foti M, et al. Glucose metabolism abnormalities in cushing's syndrome: from molecular basis to clinical management [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38 (3): 189-219. DOI: 10.1210/er.2016-1105.
  - [20] Sun X, Feng M, Lu L, et al. Lipid abnormalities in patients with cushing's disease and its relationship with impaired glucose metabolism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 11: 600323. DOI: 10.3389/fendo.2020.600323.
  - [21] Miljčić D, Popović V. Metabolic syndrome in hypopituitarism [J]. *Front Horm Res*, 2018, 49: 1-19. DOI: 10.1159/000485997.
  - [22] Bhattacharya S, Kalra S, Dutta D, et al. The interplay between pituitary health and diabetes mellitus-the need for 'hypophyseovigilance' [J]. *Eur Endocrinol*, 2020, 16 (1): 25-31. DOI: 10.17925/EE.2020.16.1.25.
  - [23] Weber MM, Biller BM, Pedersen BT, et al. The effect of growth hormone (GH) replacement on blood glucose homeostasis in adult nondiabetic patients with GH deficiency: real-life data from the Nordinet® international outcome study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86 (2): 192-198. DOI: 10.1111/cen.13256.
  - [24] Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (10): 3954-3961. DOI: 10.1210/jc.2006-0524.
  - [25] Tups A, Benzler J, Sergi D, et al. Central regulation of glucose homeostasis [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7 (2): 741-764. DOI: 10.1002/cphy.c160015.
  - [26] Gautier AGodbout A, Grosheny C, et al. Markers of recurrence and long-term morbidity in craniopharyngioma: a systematic analysis of 171 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (4): 1258-1267. DOI: 10.1210/jc.2011-2817.
  - [27] Xiang B, Sun Q, He M, et al. Successful diagnosis and remarkable metabolic disorders in patients with solitary hypothalamic mass: a case series report [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 693669. DOI: 10.3389/fendo.2021.693669.
- (收稿日期: 2022-01-17)