

垂体腺瘤侵袭及复发相关因素研究进展

阎晓玲 张学斌

【摘要】 垂体腺瘤作为临床常见的中枢神经系统内分泌肿瘤,多呈良性,部分具有侵袭性、易复发,是神经外科亟待解决的难题。其临床预后主要受生物学因素和临床因素的影响,生物学因素方面,随着阵列技术等分子病理学的应用,以及对垂体腺瘤病因学与肿瘤进展,不同亚型垂体腺瘤基因表达调控研究的深入,筛选出多种预测性、诊断分型和治疗相关预测因子和基因;临床因素方面,规范的诊断与治疗流程以及新技术的应用明显改善垂体腺瘤预后。本文拟就生物学因素和临床因素与垂体腺瘤侵袭和复发的研究进展进行简要综述。

【关键词】 垂体肿瘤; 腺瘤; 肿瘤浸润; 肿瘤复发,局部; 综述

Advances in research of invasion and recurrence of pituitary adenoma

YAN Xiao-ling, ZHANG Xue-bin

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: YAN Xiao-ling (Email: ll934065@126.com)

【Abstract】 Pituitary adenoma, a common intracranial neuroendocrine tumor is usually a benign tumor, some of which are of invasiveness and high recurrence, making it a problem to be solved in neurosurgery. The clinical prognosis of pituitary adenoma is mainly determined by biological factors and clinical factors. In terms of biological factors, with the application of molecular array technology and others molecular detection progress in etiology and pathology, a lot of prediction, diagnosis, treatment related predictive factors and genes are detected for further screening. As for the other factors, standardized prognosis and treatment procedure and application of new technology are obvious in improving the prognosis of pituitary adenomas. This article reviews the research progress of the factors of pituitary adenoma, and provides the reference for the diagnosis and treatment of pituitary adenoma.

【Key words】 Pituitary neoplasms; Adenoma; Neoplasm invasiveness; Neoplasm recurrence, local; Review

垂体腺瘤是临床最为常见的垂体肿瘤,尸检发现率约为 15%^[1-2]。有 1/3 的垂体腺瘤侵犯海绵窦和蝶窦且具有复发倾向。确定肿瘤复发及复发程度,是制定治疗策略的关键环节。垂体腺瘤的临床预后主要受生物学因素和临床因素的影响,垂体腺瘤亚型是了解其生物学行为和制定治疗策略的基础。激素水平以及肿瘤组织学形态和(或)免疫组织化学特征有助于垂体腺瘤分型,在此基础上的其他生物学标志物方有指导意义。研究显示,多种因素可以影响不同亚型垂体腺瘤的增生,如血管生成和(或)重建^[3-4]、细胞凋亡^[5]、生长因子、癌基因^[6]、

抑癌基因^[7]和激素受体^[8]等。生物学因素中核分裂象、Ki-67 抗原标记指数和 P53 免疫反应性(IR)是常用的预测肿瘤复发和预后的指标;临床因素中术前肿瘤最大径、侵犯海绵窦、术中未完整切除肿瘤是术后肿瘤复发和不良预后的指标。

一、生物学因素

1. 血管生成与垂体腺瘤侵袭及复发相关研究
正常垂体与垂体腺瘤的血管网络不同,正常垂体腺泡由富有孔窗的毛细血管网供血;大多数垂体腺瘤血供不丰富,电子显微镜观察,肿瘤血管内皮细胞孔窗较少,基底膜增厚且不连续,表明血管生成和(或)重建是垂体腺瘤发生的关键因素,可以作为肿瘤侵袭及复发的预测因素。血管生成和(或)重建是肿瘤生长和转移的基础,肿瘤血管网络一方面可以保证肿瘤细胞的氧供、营养支持和代谢产物排

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.07.011

作者单位: 300350 天津市环湖医院病理科

通讯作者: 阎晓玲 (Email: ll934065@126.com)

泄,促进肿瘤生长;另一方面血管壁结构不完整,基底膜厚度不匀,有利于肿瘤细胞的血行转移。早在20世纪90年代,Folkman^[9]即提出经典的肿瘤血管生成理论:肿瘤生长首先经历无血管期,当肿瘤体积达1~2 mm³时,不能单纯依靠弥漫性氧供,呈现出血管生成表型,肿瘤细胞释放多种血管生成因子,引起血管内皮细胞形态改变,降解宿主毛细血管静脉端基底膜,刺激血管内皮细胞迅速增殖并向肿瘤迁徙,逐步发育为有功能的毛细血管袢,并与宿主血管相互吻合,构成肿瘤血管网络。绝大多数肿瘤恶性程度与肿瘤血管丰富程度呈正相关,高侵袭性肿瘤以丰富的血管生成为标记^[10]。血管生成受血管生成因子和抑制因子的共同调节,其中,生长因子有30余种,最主要的是血管内皮生长因子(VEGF),其他如表皮生长因子(EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、碱性纤维母细胞生长因子(bFGF)、P53、白细胞介素-1(IL-1)、肝素等均通过血管内皮生长因子而发挥作用^[11]。研究显示,与非侵袭性垂体腺瘤相比,侵袭性垂体腺瘤血管内皮生长因子水平明显升高^[12]。目前评价肿瘤血管生成的最常用指标是平均血管密度,研究显示,乳腺癌和胶质瘤等恶性肿瘤平均血管密度增加,且与肿瘤分级、转移和复发密切相关。

2. 内皮细胞特异性分子-1表达变化与垂体腺瘤侵袭及复发相关研究 内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)又称Endocan,是近年发现的一种新型内皮细胞特异性分子,于1996年由法国科学家Lassalle等^[13]自人脐静脉内皮细胞cDNA基因库克隆,长度为2×10³ bp,相对分子质量20×10³,在多种组织中均有表达。生物学功能尚不明确,有研究证实其在细胞黏附、脓毒症和肿瘤发生中发挥重要作用。严重创伤后内皮细胞产生大量细胞因子如IL-1,IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、原降钙素等,这些细胞因子进一步作用于内皮细胞,促进其分泌内皮细胞特异性分子-1^[14]。内皮细胞特异性分子-1主要由内皮细胞分泌,故在血供丰富的肿瘤组织中呈高表达,亦可在血管丰富的正常组织中不表达,如心脏、胎盘、胰腺和脑组织等,尤其是脑组织,而在其他正常组织如肺、肾脏、脂肪、结肠和直肠黏膜中呈高表达。Abid等^[15]发现,内皮细胞特异性分子-1在不同部位的血管内皮细胞中表达水平不同,且这种部位相关表达模式受微环境的影响,其中最主要的是肿瘤微环境,故可以解释为何胚胎等正常组织血管增

生明显而内皮细胞特异性分子-1水平并未升高。内皮细胞特异性分子-1仅在肿瘤组织高表达的特性使其较其他指标更适合检测肿瘤体积的缩小,尤其在抗血管治疗和抗淋巴管治疗方面。内皮细胞特异性分子-1在创伤后内皮细胞病理生理变化过程中发挥重要作用,在体内外均有促生长作用,且在血管生成过程中与血管内皮生长因子有明显关联性,在炎症反应和肿瘤发生中发挥一定作用^[14]。业已证实内皮细胞特异性分子-1在肺癌、肾细胞癌、子宫内膜癌、胃癌、直肠癌等肿瘤组织中呈高表达^[16],提示其对肿瘤发生、发展和预后具有重要意义。有学者将内皮细胞特异性分子-1视为“tip cell”的生物学标志物^[17]。“Tip cell”指活跃的内皮细胞,可以调控肿瘤血管生成和(或)重建过程中的出芽,对血管内皮生长因子有应答,且含有丰富的内皮细胞特异性分子-1、基质细胞衍生因子-1(SDF-1,亦称CXCR4)及其受体(亦称CXCL12趋化因子),是肿瘤血管生成和(或)重建的标记。因此推测,垂体腺瘤内皮细胞特异性分子-1的作用主要针对“tip cell”,影响血管出芽,导致血管面积增大,与肿瘤进展和转移相关,故成为肿瘤血管生成和肿瘤生长的新型生物学标志物。研究显示,体外培养的肿瘤细胞经血管内皮生长因子诱导分泌的内皮细胞特异性分子-1可以被舒尼替尼阻断,提示内皮细胞特异性分子-1可能成为血管内皮生长因子相关抗血管治疗的生物学标志物,但尚待进一步研究。

3. TP53基因表达变化与垂体腺瘤侵袭及复发相关研究 TP53基因是目前研究最多的抑癌基因之一,与端粒酶相关蛋白1结合后对其功能进行抑制,诱发端粒酶表达,故TP53基因突变和端粒酶表达在肿瘤发生中发挥重要作用。正常TP53基因编码野生型P53蛋白,突变型TP53基因编码突变型P53蛋白。野生型P53蛋白具有抑制肿瘤发生的作用,约50%的肿瘤组织可以检出突变型P53蛋白,突变型P53蛋白水平高于野生型100~1000倍,且半衰期延长至20~40小时。TP53基因突变多为点突变,常发生于长度为600 bp的区域内,包含5~8个外显子,该区域内有4个突变位点,其中3个与中枢神经系统肿瘤的发生密切相关。TP53基因突变后失去对正常细胞生长和血管生成的抑制作用,从而刺激细胞增殖^[18]。Yagnik等^[19]在无功能性垂体腺瘤TP53基因第4外显子第72号密码子发现rs1042522位点(G>C)单核苷酸多态性(SNP)对肿瘤的影响,

即携带 *G* 等位基因 (变异体) 的垂体腺瘤进展较迅速、细胞增殖较明显,表明 *TP53* 基因多态性与垂体腺瘤生长相关。*TP53* 基因突变与端粒酶表达密切相关,端粒酶提示具有无限增殖能力肿瘤细胞的存在,近年对垂体腺瘤中端粒酶表达变化的研究结果不尽一致, Miermeister 等^[20] 的研究显示,端粒酶是评价垂体腺瘤生长和预后的重要指标,证实 P53 蛋白在典型和非典型垂体腺瘤及垂体癌中的表达不同^[21],以核分裂象 ≥ 2 个/10 高倍视野和 P53 阳性检出率 $\geq 2\%$ 作为诊断非典型垂体腺瘤的重要指标。此外,野生型 P53 蛋白还可以刺激内源性 *TSP21* 基因以抑制血管生成,通过碱性纤维母细胞生长因子参与肿瘤血管生成。Mukhopadhyay 等^[22] 报告野生型 P53 蛋白以剂量和时间依赖性方式抑制血管内皮生长因子启动子活性上调,并抑制突变型 v-Sre 酪氨酸激酶对血管内皮生长因子的正性诱导作用;野生型 P53 蛋白缺失后,血管内皮生长因子水平升高。

4. 基因表达差异性与垂体腺瘤侵袭及复发相关研究 近年来,阵列技术的应用有利于正常垂体和垂体腺瘤的基因研究,这种以杂交为基础的技术最早应用于大鼠和小鼠模型,可以同时检测不同亚型垂体腺瘤的基因表达,还可以识别微小 RNA (miRNA) 相关垂体腺瘤。Bottoni 等^[23] 对 32 例垂体腺瘤患者和 6 例正常对照者研究发现,二者之间有 30 个 miRNAs 表达不同,24 个 miRNAs 识别为垂体腺瘤的预测性标志物,29 个 miRNAs 提示垂体腺瘤亚型。微腺瘤和(或)大腺瘤、治疗和(或)未治疗的垂体腺瘤 miRNA 表达水平亦不同,部分与细胞增殖和凋亡相关,提示 miRNA 失调可能与垂体腺瘤的发生有关,而预测性 miRNA 有望成为诊断指标,有助于垂体腺瘤分型。Lania 等^[24] 阵列技术研究业已发现 *PTTG1*、*GADD45- γ* 、*MEG3*、*DAPK1* 等垂体腺瘤相关基因。垂体腺瘤蛋白质组学和转录组学研究显示,侵袭性与非侵袭性垂体腺瘤之间有 1160 种基因和 283 种蛋白表达不同,差异表达的分子主要参与分子运输、细胞迁移和细胞运动。IL-6 是显著激活的上游调控因子,而 IL-6 受体/JAK 激酶 2 (JAK2)/信号传导与转录激活因子 3 (STAT3) 信号转导通路过度激活在垂体腺瘤的侵袭性中发挥至关重要的作用^[25]。泌乳素腺瘤和促肾上腺皮质激素腺瘤可溶性半乳糖苷结合凝集素 3 (LGALS3) 和 hASH-1 表达水平高于生长激素腺瘤、促性腺激素腺瘤和零细胞

腺瘤,且两者易进展为垂体癌。hASH-1 与小细胞癌生存期缩短有关,且在良性肿瘤中无表达。断裂转导蛋白样增强子 (TLE) 与不同翻译因子相连接,与特殊 DNA 区域结合后形成多聚复合体,影响组蛋白乙酰化作用和染色质结构,进而抑制染色质翻译活性。泌乳素腺瘤断裂转导蛋白样增强子-4 表达水平高于促肾上腺皮质激素腺瘤。细胞分化抑制因子 2 (ID2) 在所有垂体肿瘤中均有表达,尤其在垂体癌中呈高表达,由于其与转化因子相关,未来有可能成为垂体肿瘤进展和转移的治疗靶点^[23,26]。整合素样金属蛋白酶与凝血酶样 6 (ADAMTS6)、脑衰蛋白反应调节蛋白-1 (CRMP-1)、垂体肿瘤转化基因 (PTTG)、周期蛋白 B1 (CCNB1)、极光激酶 B (AURKB) 和着丝粒蛋白 E (CENPE) 均与垂体腺瘤进展和复发有关^[27],ADAMTS6、CRMP-1、CCNB1 和 CENPE 与垂体腺瘤分型有关。 β -连接素 (β -catenin) 和原癌基因蛋白 (C-myc) 在浸润性肿瘤中呈现过表达^[28],Gruppeta 等^[29] 在无功能性垂体腺瘤中检测出 β -连接素和 C-myc,且与肿瘤进展呈正相关。其中, β -连接素与肿瘤复发相关;C-myc 与肿瘤细胞核表达 PTTG 相关,且 PTTG 是垂体腺瘤增殖活性标志物,提示 PTTG 可以诱导 C-myc 在垂体腺瘤表达,推测 C-myc 可能作用于早期垂体腺瘤。

二、临床因素

1. 治疗规范 临床因素对垂体腺瘤预后的影响越来越受到重视。早期规范的诊断与治疗流程对预后至关重要。2015 年,Castinetti 等^[30] 提出无功能性垂体腺瘤的临床诊断与治疗规范:对于症状性垂体腺瘤,若出现视力下降、持续性头痛,应考虑外科手术,但内分泌功能障碍不能作为外科手术的主要指征;对于无症状性垂体腺瘤,应综合考虑年龄、病史、视野缺损风险、垂体功能障碍风险、垂体卒中风险等多种因素。2016 年,Lucas 等^[31] 建议将内分泌功能障碍作为无功能性垂体腺瘤的手术指征,而现有资料不足以提出无症状性垂体腺瘤的治疗推荐。同年 Paschou 等^[32] 提出,无手术指征的垂体腺瘤一经明确诊断,即应进行系统随访,包括巨大腺瘤每 6 个月、微腺瘤每 12 个月复查头部 MRI,巨大腺瘤每 6 个月、微腺瘤每 12 个月检测激素水平。2015 年,Nieman 等^[33] 制定 Cushing 综合征治疗规范,其中儿童和成年垂体腺瘤致 Cushing 综合征,推荐经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术。

2. 新手术和治疗模式 术前垂体腺瘤最大径是

目前较为公认的判断垂体腺瘤复发的指标。Johnston等^[34]采用经鼻蝶入路切除Cushing综合征致垂体腺瘤,结果显示,大腺瘤或肿瘤范围超过垂体和蝶鞍者,提示初始不易缓解和术后易复发。Dallapiazza等^[35]采用内镜下经鼻蝶入路切除垂体大腺瘤,80%全切除患者术后10年无进展,21%部分切除患者术后10年无进展。Oertel等^[36]常规采用0°内镜切除垂体腺瘤,并采用倾斜内镜观察是否有肿瘤残留,28%可见肿瘤残留,肿瘤全切除率达96%;而单独采用0°内镜的患者肿瘤全切除率为80%。Linsler等^[37]以手术方式、手术范围、手术期间并发症、术后内分泌和眼科检查、肿瘤复发为指标进行回顾分析,新手术策略如经鼻蝶入路显微外科手术或内镜下经鼻蝶入路等微侵袭技术的应用可以显著降低围手术期并发症发生率和病死率、提高远期预后、延长无瘤生存期,以及取得更好的术后内分泌和眼科相关疾病结局,宋业纯等^[38]也得到类似结论。某些垂体腺瘤还可采用伽玛刀治疗,也取得进一步的进展^[39]。对于侵袭性垂体腺瘤和垂体癌,特别是外科手术和放射治疗均无法控制的患者,替莫唑胺已被证实是一种有效的治疗方法^[40]。Halevy和Whitelaw^[41]研究显示,约42%患者影像学可见治疗反应,约27%患者替莫唑胺治疗后病情稳定;泌乳素腺瘤和促肾上腺皮质激素腺瘤均对替莫唑胺治疗反应良好,反应率约为50%,而无功能性垂体腺瘤的反应率仅为前两者的1/2。目前能够预测替莫唑胺治疗反应的生物学标志物包括O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)和黑色素细胞刺激素(MSH),但不足以确定治疗决策。研究显示,MGMT表达变化可能与垂体腺瘤复发有关^[42],而与肿瘤侵袭性或其他临床病理学指标无关联性,提示检测MGMT可能有助于指导临床治疗和预测预后。

纵观现有的国内外文献,垂体腺瘤侵袭及复发研究仍是神经外科的难点和热点。血管生成和(或)重建、基因表达调控及相关临床因素的综合研究提出许多新的有意义的观点,探讨规范治疗的最佳方案和预后影响因素,为垂体腺瘤个体化治疗打下坚实的基础仍是临床工作者不断努力的方向。

参 考 文 献

- [1] Aflorci ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 2014, 117:379-394.
- [2] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Yapicier O, Young WF Jr, Meyer FB, Kuroki T, Riehle DL, Laws ER Jr. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*, 2006, 59:341-353.
- [3] Yilmaz M, Vural E, Koc K, Ceylan S. Cavernous sinus invasion and effect of immunohistochemical features on remission in growth hormone secreting pituitary adenomas. *Turk Neurosurg*, 2015, 25:380-388.
- [4] Li N, Jiang Z. Relationship between expression of vascular endothelial growth factor and the proliferation of prolactinomas. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 153:102-106.
- [5] Wang D, Wong HK, Feng YB, Zhang ZJ. 18beta-glycyrrhetic acid induces apoptosis in pituitary adenoma cells via ROS/MAPKs-mediated pathway. *J Neurooncol*, 2014, 116:221-230.
- [6] Chen R, Duan J, Li L, Ma Q, Sun Q, Ma J, Li C, Zhou X, Chen H, Jing Y, Zhao S, Wu X, Zhang H. mTOR promotes pituitary tumor development through activation of PTTG1. *Oncogene*, 2017, 36:979-988.
- [7] Ruskyte K, Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, Vaitkiene P, Valiulyte I, Glebauskienė B, Kriauciuniene L, Zaliuniene D. MMP-14 and TGFβ-1 methylation in pituitary adenomas. *Oncol Lett*, 2016, 12:3013-3017.
- [8] Li CZ, Gui SB, Zong XY, Zhang YZ. The expression of estrogen receptor subtypes in prolactinomas and their relationship to tumor biological behavior. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28:820-822.
- [9] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*, 1995, 1:27-31.
- [10] Hui P, Xu X, Xu L, Hui G, Wu S, Lan Q. Expression of MMP14 in invasive pituitary adenomas: relationship to invasion and angiogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8:3556-3567.
- [11] Lohrer P, Gloddek J, Hopfner U, Losa M, Uhl E, Pagotto U, Stalla GK, Renner U. Vascular endothelial growth factor production and regulation in rodent and human pituitary tumor cells in vitro. *Neuroendocrinology*, 2001, 74:95-105.
- [12] Alfer J, Neulen J, Gaumann A. Lactotrophs: the new and major source for VEGF secretion and the influence of ECM on rat pituitary function in vitro. *Oncol Rep*, 2015, 33:2129-2134.
- [13] Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*, 1996, 271:20458-20464.
- [14] Miao Y, Zong M, Jiang T, Yuan X, Guan S, Wang Y, Zhou D. A comparative analysis of ESM-1 and vascular endothelial cell marker (CD34/CD105) expression on pituitary adenoma invasion. *Pituitary*, 2016, 19:194-201.
- [15] Abid MR, Yi X, Yano K, Shih SC, Aird WC. Vascular endocan is preferentially expressed in tumor endothelium. *Microvasc Res*, 2006, 72:136-145.
- [16] Huang X, Chen C, Wang X, Zhang JY, Ren BH, Ma DW, Xia L, Xu XY, Xu L. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:6297-6304.
- [17] Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood*, 2010, 115:5102-5110.
- [18] Venkatesan S, Lamfers ML, Dirven CM, Leenstra S. Genetic biomarkers of drug response for small-molecule therapeutics targeting the RTK/Ras/PI3K, p53 or Rb pathway in glioblastoma. *CNS Oncol*, 2016, 5:77-90.
- [19] Yagnik G, Jahangiri A, Chen R, Wagner JR, Aghi MK. Role of a p53 polymorphism in the development of nonfunctional pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 446:81-90.
- [20] Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R,

- Lüdecke DK, Hölsken A, Bergmann M, Knappe HU, Hans VH, Flitsch J, Saeger W, Buslei R. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:50.
- [21] Yan XL. Atypical pituitary adenoma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:80. [阎晓玲. 非典型垂体腺瘤. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:80.]
- [22] Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme VP. Wild-type P53 and v-Src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor gene expression. *Cancer Res*, 1995, 55:6161-6165.
- [23] Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, Tagliati F, Piccin D, Vignali C, Calin GA, Negrini M, Croce CM, Degli Uberti EC. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*, 2007, 210:370-377.
- [24] Lania AG, Ferrero S, Pivonello R, Mantovani G, Peverelli E, Di Sarno A, Beck-Peccoz P, Spada A, Colao A. Evolution of an aggressive prolactinoma into a growth hormone secreting pituitary tumor coincident with GNAS gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:13-17.
- [25] Feng J, Yu SY, Li CZ, Li ZY, Zhang YZ. Integrative proteomics and transcriptomics revealed that activation of the IL-6R/JAK2/STAT3/MMP9 signaling pathway is correlated with invasion of pituitary null cell adenomas. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 436: 195-203.
- [26] Ruebel KH, Leontovich AA, Jin L, Stilling GA, Zhang H, Qian X, Nakamura N, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV. Patterns of gene expression in pituitary carcinomas and adenomas analyzed by high-density oligonucleotide arrays, reverse transcriptase-quantitative PCR, and protein expression. *Endocrine*, 2006, 29:435-444.
- [27] Loh JK, Lieu AS, Chou CH, Lin CC, Yang MC, Lin FY, Hong YR, Howng SL. Differential expression of centrosome-associated proteins in human brain tumors: a possible role of hNinein isoform 6 in cell differentiation. *Biofactors*, 2012, 38:470-477.
- [28] Liu C, Wu Y, Yu S, Bai J, Li C, Wu D, Zhang Y. Increased β -catenin and c-myc expression predict aggressive growth of non-functioning pituitary adenomas: an assessment using a tissue microarray-based approach. *Mol Med Rep*, 2017, 15:1793-1799.
- [29] Gruppeta M, Formosa R, Falzon S, Ariff Scicluna S, Falzon E, Degeatano J, Vassallo J. Expression of cell cycle regulators and biomarkers of proliferation and regrowth in human pituitary adenomas. *Pituitary*, 2017, 20:358-371.
- [30] Castinetti F, Dufour H, Gaillard S, Jouanneau E, Vasiljevic A, Villa C, Trouillas J. Non-functioning pituitary adenoma: when and how to operate? What pathologic criteria for typing? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76:220-227.
- [31] Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on primary management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*, 2016, 79:E533-535.
- [32] Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*, 2016, 92:143-149.
- [33] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:2807-2831.
- [34] Johnston PC, Kennedy L, Hamrahian AH, Sandouk Z, Bena J, Hatipoglu B, Weil RJ. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience. *Pituitary*, 2017. [Epub ahead of print]
- [35] Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, Laws ER Jr, Jane JA Jr. Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Neurosurgery*, 2015, 76:42-52.
- [36] Oertel J, Gaab MR, Linsler S. The endoscopic endonasal transsphenoidal approach to sellar lesions allows a high radicality: the benefit of angled optics. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 146:29-34.
- [37] Linsler S, Quack F, Schwerdtfeger K, Oertel J. Prognosis of pituitary adenomas in the early 1970s and today: is there a benefit of modern surgical techniques and treatment modalities? *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 156:4-10.
- [38] Song YC, Yang H, An N. Complications of direct endonasal transsphenoidal approach for treating pituitary adenomas. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:544-547. [宋业纯, 杨辉, 安宁. 直接经鼻蝶入路垂体腺瘤切除的手术并发症. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:544-547.]
- [39] Zhao HY. The drug and γ knife treatment in pituitary adenoma. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:19-21. [赵洪洋. 垂体腺瘤的药物与伽玛刀治疗. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5:19-21.]
- [40] Lin YG, Liu XM. Application and advance of temozolomide in the treatment of pituitary adenomas. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:1001-1004. [林益光, 刘晓民. 替莫唑胺在垂体腺瘤治疗中的应用及进展. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:1001-1004.]
- [41] Halevy C, Whitelaw BC. How effective is temozolomide for treating pituitary tumours and when should it be used? *Pituitary*, 2017, 20:261-266.
- [42] Dai C, Sun B, Liu X, Bao X, Feng M, Yao Y, Wei J, Deng K, Yang C, Li X, Ma W, Wang R. O-6-methylguanine-DNA methyltransferase expression is associated with pituitary adenoma tumor recurrence: a systematic meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8:19674-19683.

(收稿日期:2017-06-19)

下期内容预告 本刊2017年第8期报道专题为神经系统遗传性疾病,重点内容包括:关于临床判断致病性突变和无害突变的思考;特发性震颤研究进展;腓骨肌萎缩症治疗进展;面-肩-肱型肌营养不良症分子学机制研究进展;肢带型肌营养不良症临床特点及诊断与治疗进展;帕金森病疼痛机制研究进展;中国发作性运动诱发性运动障碍患者社会心理学调查研究;青少年型亨廷顿病10例临床表型及基因突变分析;目标区域捕获测序检测常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症 *GDAP1* 基因突变;肢带型肌营养不良症2D型一家系临床表型及基因突变分析