

垂体腺瘤异质性表现及其临床意义的研究进展

林绍涌 陈宇晖 李军 王守森

福建医科大学福总临床医学院(第九〇〇医院)神经外科,福州 350025

通信作者:王守森,Email:wshsen1965@126.com

【摘要】 肿瘤的异质性是恶性肿瘤的特征之一,是指肿瘤在生长过程中,经过多次分裂增殖,其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的改变,从而使肿瘤的生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性、预后等方面发生变化。垂体腺瘤(PAs)通常被认为是良性肿瘤,异质性表现往往不太明显,而识别可靠的异质性标志物在临床诊疗中起关键作用。在临床实践中,PAs的异质性包括其影像学表现、组织病理表现及分子生物学表现等方面。本文综述 PAs 异质性方面的研究进展,以期为临床研究和实践提供参考。

【关键词】 垂体腺瘤; 异质性; 影像学; 病理学; 分子生物学

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240901-00527

Recent advance in heterogeneous manifestations of pituitary adenomas and their clinical significance

Lin Shaoyong, Chen Yuhui, Li Jun, Wang Shousen

Department of Neurosurgery, Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University (900th Hospital), Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Wang Shousen, Email: wshsen1965@126.com

【Abstract】 Tumor heterogeneity is one of the characteristics of malignant tumors, which refers to the molecular biology or genetic changes in the daughter cells of tumors after multiple division and proliferation during the growth process, resulting in changes in tumor growth rate, invasion ability, drug sensitivity, and prognoses. Pituitary adenomas (PAs) are generally considered as benign tumors without obvious heterogeneity, but the identification of reliable heterogeneity markers still plays a key role in clinical diagnosis and treatment. In clinical practice, the heterogeneity of parenchymal PAs includes differences in imaging findings, histopathological findings, and molecular information. This article reviews the research results in PAs heterogeneity so as to provide better enlightenment for clinical research and practice.

【Key words】 Pituitary adenomas; Heterogeneity; Imaging; Pathology; Molecular biology

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240901-00527

垂体腺瘤(pituitary adenomas, PAs)占有颅内肿瘤的10%~15%,是人类第二常见的良性脑肿瘤^[1]。近年来,MRI检查发现了许多PAs异质性的影像学表现,包括T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)上的条索征和血管流空影、T2加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)上的微囊征等^[2-4]。通过了解PAs患者术前的影像学表现,神经外科医生可以制订最佳的手术策略。在组织病理学中,PAs的组织成分以及血管形态的异质性也备受关注^[5-7]。PAs的异质性还反映在分子水平上的多样性^[8]。在过去的30年中,随着分子生物学技术的发展,PAs的病因学和病理生理学研究取得了前所未有的进步,从而产生了高效、个性化的靶向治疗和精准医疗方法^[9]。总之,PAs是一组具有复杂异质性特征的肿瘤^[9]。虽然免疫组织化学评估能够分类和诊断PAs病变,并有助于做

出更合理的治疗决策,但它仍然是一种受病理学家主观解释限制的方法^[10]。因此,深入探讨PAs的异质性,以个体化的方式诊治PAs具有重要意义。本文围绕PAs异质性的影像学表现、组织病理表现及分子生物学表现等方面的研究进展进行综述,以期为临床研究和实践提供参考。

一、PAs异质性的影像学表现

MRI是评估蝶鞍病变的首选方法。在大多数情况下,当需要PAs成像时,高质量的对比增强T1加权成像(contrast-enhanced T1 weighted imaging, CE-T1WI)、T1WI和T2WI序列将提供足够的信息,以便做出有效的临床决策^[9]。MRI检查提供了关于PAs大小、形状、囊肿或出血情况、与周围结构的关系、海绵窦浸润、蝶窦气化类型以及其他鞍区病变的鉴

别诊断信息,但其信号强度受 PAs 成分影响而表现各异^[11]。动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)可以更好地评估 PAs 病变的微血管状态,尤其是微血管的通透性。Liu 等^[12]基于 DCE-MRI 的分析发现,相比非侵袭性垂体大腺瘤,侵袭性垂体大腺瘤的信号强化程度更不均匀,且具有较高的血管通透性和渗出率。初步研究表明,基于 PAs 特定区域的 T1WI 和 CE-T1WI 的纹理特征,可能更好地反映 PAs 的生物学行为^[13]。CE-T1WI 可以更全面地描述 PAs 的形状和异质性,并已广泛应用于 PAs 分类、评估邻近组织侵袭性和治疗反应性^[9-10]。CE-T1WI 的影像学特征可能是预测 PAs 增殖和侵袭的很有前景的标志物。影像组学分析显示, T1WI 特征可用于区分零细胞腺瘤和其他无功能性垂体腺瘤(non-functioning pituitary adenomas, NFPAs)亚型^[9]。总之,从 MRI 图像中提取影像组学特征已被证明可以提供有关 PAs 各个相关方面的有用信息。

1. PAs 内部异质性: PAs 按硬度大小可以分为软 PAs 和纤维腺瘤(硬 PAs)^[9]。先前的研究发现, T2WI 的低信号强度似乎与硬 PAs 相关,而软 PAs 则表现为高信号^[9]。另一研究发现, DCE-T1WI 信号随着造影剂进入人体时间的增加而增强,但是 PAs 上部信号强度弱于 PAs 下部;进一步病理证实, PAs 上部为纤维含量更多的硬 PAs,下部为肿瘤细胞成分更多的软 PAs; DCE-T1WI 显示软 PAs 实质部分与正常脑白质的信号强度比值大于 1.92,并具有高血管性和微出血性,而肿瘤纤维化和血管周围纤维化百分比低,在硬 PAs 中则发现相反的结果^[14]。PAs 异质性是术前要考虑的重要参数,区分软、硬 PAs 对于手术准备和防止需要多次手术干预非常重要^[9]。此外, Zhang 等^[15]对 DCE 图像信号的研究表明, PAs 内部区域血供分布不均匀,上区血供减少,下区血供增多。PAs 主要由垂体上、下动脉供血,且血供相较其他中枢神经系统肿瘤较少,其体积与鞍区内压正相关,且门静脉血管对压变敏感^[16]。随着 PAs 增大并向上生长,压迫鞍膈和鞍膈孔,导致垂体上动脉受压,垂体中动脉逐步阻断,垂体下动脉成为主要供血来源,造成上下方血供不均,上方供血少于下方,从而导致垂体大腺瘤上方的胶原纤维增生明显,造成垂体大腺瘤上下部的组织异质性^[14, 16]。

2. 影像学表现的多样性: PAs 内部的血管对手术方法的选择具有重要指导意义。有文献报道, PAs 在 T2WI 上存在血管流空影,而且有血管流空的 PAs 比没有血管流空的 PAs 更大,这可能是由于随着 PAs 体积和高度的增加而维持新陈代谢所需的血液供应需求增加, PAs 的动脉直径增加,流速更快,从而导致流空影的出现^[3]。此外, Zhong 等^[2]的研究表明,条索征在 CE-T1WI 上呈高信号, T1WI 上多呈等信号, T2WI 呈稍低或等信号。与不具有条索征的 PAs 相比,有条索征 PAs 的特点是缺乏分泌功能、肿瘤突破鞍隔向上生长更明显,且最长条索征与 PAs 的最大延伸方向基本一致,说明该征象可能提示 PAs 血窦扩张或新生血管形成。如果 PAs 供血充足,经蝶入路手术时发生大出血的风险较高,而且容易引起上部 PAs 残留和术后残瘤梗死出血,此时更适于选择传统的开颅手术^[3]。

3. 影像学异质性的诊断价值: 目前对 MRI 图像的研究

在预测 PAs 亚型方面有了很大进展。例如, T2WI 对沉默性促肾上腺皮质激素腺瘤(silent corticotroph adenoma, SCA)的术前诊断价值优于 T1WI 和 CE-T1WI^[7]。T2WI 上的微囊征(又称芝麻粒征)是 SCA 的典型影像学特征,其术前诊断准确率高 90%^[4]。与致密颗粒型生长激素(densely granulated growth hormone, DG-GH)腺瘤相比,稀疏颗粒型生长激素(sparsely granulated growth hormone, SG-GH)腺瘤更大、侵袭性更强、预后更差^[17]。研究发现 SG-GH 腺瘤的 T2WI 信号强度明显高于 DG-GH 腺瘤^[18]。然而, Park 等^[19]和 Liu 等^[20]的研究中, T2WI 信号强度鉴别 SG-GH 腺瘤或 DG-GH 腺瘤的受试者工作特征曲线分析结果并不理想,特别是敏感性方面。在最近的一项研究中发现, T2WI 信号强度/正常脑白质 T2WI 信号强度(rT2 值)的敏感性也不够高,因此不建议将其作为预测 GH 腺瘤类型的指标;相反,与 T2WI 序列相比,弥散加权成像序列具有更高的诊断效率,可通过不同的参数为 GH 腺瘤的术前诊断提供较为直观、准确的信息^[18]。此外, Wang 等^[21]通过建立基于 CE-T1WI 肿瘤形态和纹理特征的影像组学模型,发现在侵袭性 PAs 中, CE-T1WI 的峰度显著增大,表明侵袭性 PAs 的异质性增加,这有助于诊断 PAs 的术前侵袭性,可能为 PAs 患者的个体化治疗提供有价值的指导。另外, Machado 等^[22]利用 MRI 三维影像组学特征结合机器学习模型成功预测 NFPAs 患者首次术后复发,准确度达到 96.3%,提供非侵入性、无偏倚和快速评估的预测模型,有利于减少 NFPAs 复发。通过了解术前 PAs 的影像学表现,神经外科医生可以制订最佳的手术策略,以避免多次手术,减少 PAs 残留。

二、PAs 异质性的组织病理学表现

PAs 异质性组织病理学特征已被证明具有显著的诊断和预后预测价值。因此,术前对 PAs 异质性特定组织病理学特征的了解有助于指导手术策略和术后的长期管理。

在组织学上,垂体表现出独特的腺泡结构,由血管和坚硬的网状纤维壁构成。PAs 通常会增殖并破坏这些壁,呈现出小梁状、乳头状或片状等多种生长模式,并伴有不同程度的血管周围组织纤维化(由胶原蛋白构成)^[5-6]。此外,所有软 PAs 标本均具有高细胞性、高血管化程度(40.9%)和高微出血程度(29.4%)的特点,胶原蛋白最大含量平均值为 3.63%,血管周围胶原蛋白最大含量平均值为 9.90%。所有硬 PAs 标本的特点是组织成分混合,细胞密度中至低,血管化程度低(12.5%),微出血程度低(5.2%),胶原蛋白最大含量平均值为 67.5%,血管周围胶原蛋白最大含量平均值为 60%^[14]。已有研究表明,基质细胞,尤其是内皮细胞和癌症相关成纤维细胞,以及上皮-间质转化,可能在促进 PAs 的硬化中发挥关键作用,而免疫细胞可能与 PAs 的硬化无关;与软 PAs 相比,硬 PAs 具有更高的异质性、更大的亚克隆性和更少的免疫治疗靶点,这使得它们更难以通过靶向药物进行治疗^[13]。此外,不同亚型的 PAs 血管在形态上表现出显著的异质性:零细胞腺瘤的毛细血管网由腔内灌注较大的血管组成,主要集中在瘤周区域,免疫组化染色未检测到血管周围平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性细胞^[7]。孤立的 CD34

阳性内皮细胞是多激素腺瘤的特征,毛细血管壁不连续,可观察到血管内的柱状结构,这些结构中有一些具有胞质内空泡,提示它们有进入管腔的倾向;瘤周区域包含散在的成熟血管,由 CD34 阳性内皮细胞组成,周围被 SMA 阳性血管周细胞包围;GH 腺瘤表现为 CD34 阳性内皮细胞在肿瘤细胞间呈条索状排列,小腔内的一些索状结构和散在的血管周围细胞附着在上面,成熟血管存在于 GH 腺瘤中,但大多数血管失去正常的血液灌注功能。泌乳素(prolactin, PRL)腺瘤的血供由管腔较小的少量肿瘤血管组成,缺乏 SMA 阳性血管周细胞,这些血管大部分没有灌注,间充质细胞形成柱状或杆状的组织结构,提示强烈的套叠式血管生成。GH/PRL 混合分泌腺瘤的血管与 PRL 腺瘤血管相似。然而,在实体瘤中,血管生成似乎是恶性肿瘤的驱动因素,但 PAs 的发生通常与微血管密度或其他血管生成标志物无关。与正常垂体相比,良性和侵袭性 PAs 的血管密度值均较低^[7]。此外,肿瘤内的血管基底膜不完整导致肿瘤血液动力学不足,容易出现血液淤滞,最终导致肿瘤的供血不足。最近的研究中发现,随着肿瘤生长的增加,肿瘤内部的血液供应出现了区域分化,PAs 上部的血供明显差于侧部和下部^[23]。

在肿瘤的组织结构上,DG-GH 腺瘤由密集的颗粒状、强嗜酸性的细胞组成。SG-GH 腺瘤是由极少分泌颗粒的嫌色细胞构成,免疫组化染色可能呈阴性或仅局灶性弱阳性。但它们具有特征性的细胞质球,在 HE 染色中可见^[24]。稀疏颗粒型泌乳素(sparsely granulated prolactin, SG-PRL)腺瘤由表达促甲状腺激素转录因子 1(transcriptional intermediary factor 1, PIT1)、雌激素受体相关因子 x(estrogen receptor-related protein x, ERx)和 PRL 的嫌色细胞组成,PRL 染色具有高度特异性的核旁点状染色模式,与高尔基复合体相对应。致密颗粒型促肾上腺皮质激素(densely granulated adrenocorticotrophic hormone, DG-ACTH)腺瘤往往非常小,并伴有皮质醇过多的临床表现,是典型的嗜碱性和过碘酸-希夫反应(periodic acid-schiff, PAS)强阳性肿瘤,具有核促肾上腺皮质激素转录因子(T-box protein expressed in pituitary, TPIT),细胞质 ACTH,和非常强的角蛋白反应性。SG-ACTH 腺瘤通常较大,伴有不明显的丘突样特征,这些肿瘤由嫌色细胞组成,它们的核 TPIT 染色通常是局灶性和弱的 PAS 和 ACTH 阳性,以及强的胞质角质反应性。Crooke 细胞瘤由嗜碱性、PAS 和 ACTH 阳性颗粒的大细胞组成,隔离在细胞周围或紧邻细胞核,而细胞质中有一圈浅透明物质。促性腺激素细胞瘤的嫌色细胞可以呈现实心或巢状结构,许多还呈假乳头状生长,并且它们可能在血管通道周围形成特征性的“血管周假乳头状生长”^[25]。

三、PAs 异质性的分子生物学表现

遗传变异是 PAs 异质性的重要原因之一,包括突变负荷和染色体增益或丢失。研究发现,20%~40% 的散发性 AECTH 腺瘤患者带有泛素特异性肽酶 8(ubiquitin specific peptidase, USP8)基因激活突变,通常年轻女性更常见,可能导致更频繁的远期复发;23% 的 ACTH 腺瘤患者有 USP48 基因体细胞突变,也导致 ACTH 合成增加^[26]。但在 SCA 中未观

察到,这是同一类型 PAs 中沉默突变和分泌变异之间分子遗传差异的罕见例子^[27]。16% 的 ACTH 腺瘤携带 BRAF V600E 突变,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路和核受体亚家族 4A(nuclear receptor subfamily 4A, NR4A)转录因子促进促阿片-黑素细胞皮质素原(proopiomelanocortin, POMC)转录。染色质重塑因子基因突变在 1/3 的 ACTH 腺瘤中存在,此外,PIK3CA 基因突变在 4% 的 ACTH 腺瘤中被发现,而 33% 的 ACTH 腺瘤携带肿瘤蛋白 P53 突变,这都与更具侵袭性的行为相关。在高加索人和日本患者中,G 蛋白 α 亚基激活突变基因 GNAS 基因突变激活了 40%~50% 的 GH 腺瘤。这些突变肿瘤通常较小、侵袭性低,对生长抑素类似物反应良好。最近的全外显子组测序研究确定了 TSH 腺瘤的一些可能的关键突变,包括酰胺氧化酶(spermine oxidase, SMOX)和合成酰基转运蛋白 3(synaptotagmin-like protein 3, SYTL3)等基因,涉及氧化损伤和 Rab 信号通路^[26]。Miao 等^[28]报道了 1 例对多巴胺激动剂耐药的侵袭性巨大 PRL 腺瘤男性患者,接受了减瘤手术后,全基因组测序发现了 2 个 POU 蛋白家族转录因子 6F2(POU class 6 homeobox 2, POU6F2)基因双等位突变(p.P280L 和 p.N292S),导致 PRL 分泌和细胞活力增加。然而,目前发现 NFPA 携带的基因突变很少。

近年来,研究人员不断努力识别 PAs 的分子标志物,以期诊断和治疗提供新的靶点和策略。已有研究数据表明,促泌素可能是 PAs 的生物标志物^[29]。雌激素是一种垂体肿瘤转化基因(pituitary tumour transforming gene, PTTG)诱导剂,雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)与高表达的 PTTG 密切相关^[30]。一项临床研究显示,PRL 腺瘤中 ER α 的低核表达(通过免疫组化染色测量)与性别(男性低表达)、肿瘤大小、增殖活性、手术治愈率低、多巴胺耐药和肿瘤进展等几个临床变量之间存在明显关联,该研究表明 ER α 免疫组化染色可能有助于作为 PRL 腺瘤的预后标志物;此外,ER α 在男性肿瘤中的低表达水平,可能解释了更具侵袭性的肿瘤行为、复发和对治疗耐药性的较高风险^[31]。Xiao 等^[32]研究发现,溴隐亭耐药 PRL 腺瘤细胞中 ER α 和 PRLR 蛋白表达水平升高,ER α 抑制可恢复溴隐亭的敏感性,说明可能存在导致耐药性的相互正调节回路。因此,ER 通路似乎不仅有助于表征,而且可以作为治疗靶点。此外,细胞凋亡相关蛋白的失调可能是肿瘤发生的标志物之一。Lyu 等^[34]发现,术后性别决定区 Y 框蛋白 2(sex determining region Y box 2, SOX2)、SOX9、CD163 和 CD68 的免疫组化染色是识别更具侵袭性的 PIT1-PAs 亚型的潜在生物标志物,自然杀伤 T 细胞靶向免疫疗法可能是 PIT1-PAs 更有效的方法。由于干扰素- γ (IFN- γ)以肿瘤相关成纤维细胞介导的方式抑制 PAs 的进展,基于 IFN- γ 的联合疗法治疗 PIT1-PAs 值得进一步研究。

四、展望

PAs 的异质性是一个复杂而值得深入研究的课题,其在影像学、组织病理学及分子生物学等方面表现明显,识别可靠异质性标志物对提升临床决策和个体化医疗效果至关重要。然而,目前的研究样本量不足和研究方法不统一,导致

了结果的不一致。未来的研究应着眼于更大规模的临床试验,以验证和筛选出更具实用性的异质性标志物,并通过多中心研究探索个体化治疗策略的效果和安全性,以期提升临床诊断和治疗的精准度,最终改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 林绍涌:撰写文章;陈宇晖、李军、王守森:指导、修改文章

参 考 文 献

- [1] Dai C, Kang J, Liu X, et al. How to classify and define pituitary tumors: recent advances and current controversies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 604644. DOI: 10.3389/fendo.2021.604644.
- [2] Zhong J, Zhang H, Chen Y, et al. Analysis of MRI features and associated factors of the pituitary neuroendocrine tumor streaky sign[J]. *J Clin Ultrasound*, 2024. DOI: 10.1002/jcu.23717.
- [3] Zhong J, Li J, Wang S. Vascular flow empty shadow in pituitary neuroendocrine tumors: a case report and review of literature[J]. *Clin Case Rep*, 2023, 11(10): e7931. DOI: 10.1002/ccr3.7931.
- [4] Kasuki L, Antunes X, Coelho M, et al. Accuracy of microcystic aspect on T2-weighted MRI for the diagnosis of silent corticotroph adenomas[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(2): 145-149. DOI: 10.1111/cen.14133.
- [5] Naganuma H, Satoh E, Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2002, 42(5): 202-212; discussion 213. DOI: 10.2176/nmc.42.202.
- [6] Yamamoto J, Kakeda S, Shimajiri S, et al. Tumor consistency of pituitary macroadenomas: predictive analysis on the basis of imaging features with contrast-enhanced 3D FIESTA at 3T[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(2): 297-303. DOI: 10.3174/ajnr.A3667.
- [7] Bălinișteanu B, Cimpean AM, Melnic E, et al. Crosstalk between tumor blood vessels heterogeneity and hormonal profile of pituitary adenomas: evidence and controversies[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(10): 5413-5420.
- [8] Ashley EA. Towards precision medicine[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(9): 507-522. DOI: 10.1038/nrg.2016.86.
- [9] Bioletto F, Prencipe N, Berton AM, et al. Radiomic analysis in pituitary tumors: current knowledge and future perspectives[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(2): 336. DOI: 10.3390/jcm13020336.
- [10] Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, et al. Pituitary neoplasm nomenclature workshop: does adenoma stand the test of time[J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5(3): bvaa205. DOI: 10.1210/jendso/bvaa205.
- [11] Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, et al. Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2018, 21(4): 347-354. DOI: 10.1007/s11102-018-0877-3.
- [12] Liu YQ, Gao BB, Dong B, et al. Preoperative vascular heterogeneity and aggressiveness assessment of pituitary macroadenoma based on dynamic contrast-enhanced MRI texture analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 129: 109125. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109125.
- [13] Wang Z, Chang M, Zhang Y, et al. Multi-Omics investigations revealed underlying molecular mechanisms associated with tumor stiffness and identified sunitinib as a potential therapy for reducing stiffness in pituitary adenomas[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 820562. DOI: 10.3389/fcell.2022.820562.
- [14] Romano A, Coppola V, Lombardi M, et al. Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in pre-surgical evaluation of macroadenomas consistency[J]. *Pituitary*, 2017, 20(2): 201-209. DOI: 10.1007/s11102-016-0760-z.
- [15] Zhang J, Gu J, Ma Y, et al. Uneven distribution of regional blood supply prompts the cystic change of pituitary adenoma[J]. *World Neurosurg*, 2017, 103: 37-44. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.03.109.
- [16] Biagetti B, Simò R. Pituitary apoplexy: risk factors and underlying molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8721. DOI: 10.3390/ijms23158721.
- [17] Inoshita N, Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2018, 35(2): 51-56. DOI: 10.1007/s10014-018-0314-3.
- [18] Tang Y, Xie T, Guo Y, et al. Analysis of diffusion-weighted and t2-weighted imaging in the prediction of distinct granulation patterns of somatotroph adenomas[J]. *World Neurosurg*, 2024, 182: e334-e343. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.11.107.
- [19] Park YW, Kang Y, Ahn SS, et al. Radiomics model predicts granulation pattern in growth hormone-secreting pituitary adenomas[J]. *Pituitary*. 2020, 23(6): 691-700. DOI: 10.1007/s11102-020-01077-5.
- [20] Liu CX, Wang SZ, Heng LJ, et al. Predicting subtype of growth hormone pituitary adenoma based on magnetic resonance imaging characteristics[J]. *J Comput Assist Tomogr*. 2022, 46(1): 124-130. DOI:10.1097/RCT.0000000000001249.
- [21] Wang X, Dai Y, Lin H, et al. Shape and texture analyses based on conventional MRI for the preoperative prediction of the aggressiveness of pituitary adenomas[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(5): 3312-3321. DOI: 10.1007/s00330-023-09412-7.
- [22] Machado LF, Elias P, Moreira AC, et al. MRI radiomics for the prediction of recurrence in patients with clinically non-functioning pituitary macroadenomas[J]. *Comput Biol Med*, 2020, 124: 103966. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.103966.
- [23] Zhang J, Gu J, Ma Y, et al. Uneven distribution of regional blood supply prompts the cystic change of pituitary adenoma[J]. *World Neurosurg*, 2017, 103: 37-44. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.03.109.
- [24] Asa SL, Mete O. Cytokeratin profiles in pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Hum Pathol*, 2021, 107: 87-95. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.004.
- [25] Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 6-26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- [26] Marrero-Rodríguez D, Vela-Patiño S, Martínez-Mendoza F, et al. Genomics, transcriptomics, and epigenetics of sporadic pituitary tumors[J]. *Arch Med Res*, 2023, 54(8): 102915. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.102915.
- [27] Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferraù F, et al. The gene of the ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in



- adenomas causing cushing's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7): E997-1004. DOI: 10.1210/jc.2015-1453.
- [28] Miao Y, Li C, Guo J, et al. Identification of a novel somatic mutation of POU6F2 by whole-genome sequencing in prolactinoma[J]. Mol Genet Genomic, 2019, 7(12): e1022. DOI: 10.1002/mgg3.1022.
- [29] Zhan X, Wang X, Cheng T. Human pituitary adenoma proteomics: new progresses and perspectives[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 54. DOI: 10.3389/fendo.2016.00054.
- [30] 蓝培基, 吴良银. 人类 PTTG1 基因与肿瘤的研究进展[J]. 广东医学, 2022, 43(9): 1183-1188. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20211957.
- Lan PJ, Wu LY. Research progress of human PTTG1 gene and tumor[J]. Guangdong Medical Journal, 2022, 43(9): 1183-1188. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20211957.
- [31] Biagetti B, Simò R. Molecular pathways in prolactinomas: translational and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11247. DOI: 10.3390/ijms222011247.
- [32] Xiao Z, Yang X, Zhang K, et al. Estrogen receptor α /prolactin receptor bilateral crosstalk promotes bromocriptine resistance in prolactinomas[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(5): 831-832. DOI: 10.7150/ijms.71659.
- [33] Sabatino ME, Grondona E, De Paul AL. Architects of pituitary tumour growth[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 924942. DOI: 10.3389/fendo.2022.924942.
- [34] Lyu L, Jiang Y, Ma W, et al. Single-cell sequencing of PIT1-positive pituitary adenoma highlights the pro-tumour microenvironment mediated by IFN- γ -induced tumour-associated fibroblasts remodelling[J]. Br J Cancer, 2023, 128(6): 1117-1133. DOI: 10.1038/s41416-022-02126-5.
- (收稿日期: 2024-09-01)
(本文编辑: 王志娟)

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注册其单位,以*、#、△、※等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

· 读者·作者·编者 ·

