



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.005

· 综述与讲座 ·

妊娠期常见垂体疾病的临床管理

邱康丽 孔雯 赵茵 曾天舒

[摘要] 妊娠期女性垂体大小和相关激素水平发生改变,使得妊娠期垂体疾病的诊治变得复杂,由于相关研究数据尚不充足,对内分泌科医生而言是一项特殊挑战。本文结合近几年欧美相关指南和综述的推荐意见,就妊娠期常见垂体疾病的临床管理进行介绍。

[关键词] 妊娠; 垂体疾病; 临床管理

[中图分类号] R584;R714.1

[文献标识码] A

垂体疾病合并妊娠的管理是临床相对复杂却并不少见的问题。妊娠期间,女性体内激素水平发生显著变化,垂体大小也出现改变,一方面可能影响妊娠女性原有的垂体疾病,同时也可能影响胎儿生长发育。临床医生在进行诊治决策时需同时考虑妊娠女性和胎儿两方面因素,但由于前者的特殊性,相关研究并不多见,处理起来相对棘手。本文结合近年来有关研究和指南,介绍妊娠期常见垂体疾病的临床管理。

一、妊娠期垂体和激素变化特征

垂体位于颅中窝垂体窝内,可分为腺垂体和神经垂体两个部分。腺垂体主要分泌泌乳素(PRL)、生长激素(GH)、促性腺激素(Gn)、促甲状腺激素(TSH)和促肾上腺皮质激素(ACTH),以上激素可调控靶器官的激素分泌,并受到负反馈调节。正常成人垂体高度约为5~10 mm,妊娠期可增加到12 mm,并于分娩后6个月内恢复到原有大小^[1]。妊娠期垂体体积生理性增大主要与PRL分泌细胞增生有关,同时PRL水平不断上升。国内外分别有学者设立了妊娠期特定的PRL参考区间(表1)^[2-3],但目前尚无统一标准。妊娠期其他垂体-靶腺轴激素分泌也发生显著变化。由于妊娠期胎盘分泌GH增多,垂体产生的GH受到抑制,但体内总GH水平增高。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平往往在妊娠早期下降,之后逐渐增加,并于分娩后恢复正常^[4-5]。IGF-1的早期下降考虑与妊娠期高雌激素造成的相对GH抵抗有关。妊娠期Gn受到体内高

雌激素和孕激素的抑制而下降。妊娠早期由于绒毛膜促性腺激素(HCG)对甲状腺的刺激作用及甲状腺素结合球蛋白(TBG)水平增加,总甲状腺素(TT₄)和总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)水平升高,TSH的分泌受到抑制,之后由于游离甲状腺素(FT₄)下降,TSH逐渐恢复正常水平^[6]。妊娠期胎盘合成ACTH释放激素(CRH),可增加ACTH和皮质醇的分泌。

表1 无并发症的妊娠女性不同妊娠期PRL参考区间(ng/ml)

妊娠期	国外学者建立的妊娠期PRL参考区间[$M(P_{10} \sim P_{90})$]			国内学者建立的妊娠期PRL参考区间(min~max)
	所有	初产妇	经产妇	
妊娠早期	28.8 (16.3~57.6)	32.6 (19.8~63.3)	27.6 (10.6~47.0)	29.30~169.06
妊娠中期	126 (54.9~206.0)	105 (49.0~181.0)	139 (72.0~206.0)	67.55~252.34
妊娠晚期	216 (124.0~318.0)	177 (115.0~258.0)	225 (133.0~320.0)	192.80~459.13

二、妊娠期常见垂体疾病的临床管理

1. 垂体瘤

(1)PRL瘤:PRL瘤是最常见的垂体瘤类型,在妊娠女性中发生率约为0.2%^[7]。有妊娠计划的PRL瘤女性首选多巴胺受体激动剂(最常见溴隐亭或卡麦角林)治疗,主要起到降低PRL水平、恢复排卵及缩小瘤体的作用^[8]。对药物治疗无效的患者可考虑经蝶窦手术治疗^[9-10]。侵袭性PRL瘤患者可能需要包括手术、药物、放射治疗等在内的联合治疗^[9-10]。对于意外发现的无症状PRL微腺瘤患者,可通过监测PRL水平和影像学表现观察随访^[8]。

溴隐亭是我国大陆PRL瘤患者妊娠前最常用药物,多个研究显示其短期使用不会增加妊娠母婴不良

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科 湖北省糖尿病与代谢病临床医学研究中心(邱康丽、孔雯、曾天舒),妇产科(赵茵)

通讯作者:曾天舒,E-mail:tszeng@126.com

结局的风险^[11-13]。国外则推荐使用最低有效剂量的卡麦角林作为妊娠前首选治疗,认为其降低 PRL 水平^[8,14-16]和缩小瘤体^[8,17-18]效果优于溴隐亭且耐受性更高。尽管溴隐亭和卡麦角林的使用并未增加致畸风险,但因多巴胺受体激动剂可通过胎盘屏障,建议一旦妊娠立即停用^[8,12,19]。如出现进行性 PRL 瘤生长,可重新使用多巴胺受体激动剂^[8,12],尤其对紧邻视交叉的肿瘤,可在整个妊娠期间持续药物治疗。卡麦角林由于其更好的耐受性、更高的功效和更长的作用时间被推荐为首选治疗药物。如多巴胺受体激动剂不能尽快缓解症状和缩小肿瘤,则需行经蝶窦手术,还有一些进行性症状性垂体卒中的患者也需行快速减压手术^[20-21]。

妊娠期 PRL 水平生理性增高,因此 PRL 水平不能代表肿瘤活动,不建议在妊娠期常规监测 PRL^[8]。研究显示大多数女性在妊娠期间未出现症状性肿瘤生长,尤其是微腺瘤患者在妊娠期发生肿瘤增大的风险更低^[12]。对妊娠前垂体功能正常的微腺瘤(<1 cm)妊娠女性,欧洲指南建议无需进行妊娠期内分泌随诊,但对大腺瘤(≥1 cm)或靠近视交叉的 PRL 瘤妊娠女性应进行细致和定期的肿瘤生长监测,包括视力、视野测试、OCT 检查,当出现视力下降时需完善垂体 MRI (建议不采用增强造影剂)检查^[8,12]。

母乳喂养在 PRL 瘤并非禁忌,建议综合考虑肿瘤大小和症状等个体情况,决定是否母乳喂养^[7,22]。在使用多巴胺受体激动剂时应避免进行母乳喂养^[12,22-23]。

(2)肢端肥大症:肢端肥大症是因垂体分泌过多 GH 引起的疾病。对于有妊娠计划的肢端肥大症女性,需评估患者生育状况及疾病和并发症(包括血糖、血压等)的控制情况。对于轻度肢端肥大症、无并发症且排卵周期规律的女性,妊娠相对安全,可在分娩后再行药物或手术治疗。手术是新诊断的有妊娠计划的肢端肥大症女性的首选治疗方法^[24],对不适合手术的患者,可在妊娠前使用生长抑素类似物或多巴胺受体激动剂。现有研究表明妊娠前使用卡麦角林和第一代生长抑素类似物治疗不会导致胎儿先天性畸形患病率增加^[25]。培维索孟的经验有限,除非没有其他治疗方法可控制肢端肥大症的严重症状,一般不推荐妊娠期使用培维索孟。但为了安全起见,接受这些药物治疗的女性应在确认妊娠后停用药物,只有在出现严重头痛、严重内分泌紊乱或肿瘤占位效应等极少数情况下,可能需要重新使用药物,建议这种情况下使用最低有效剂量的短效生长抑素类似物奥曲肽进行治疗。

由于胎盘分泌的 GH 变体(hPGH)会刺激母体 IGF-1 的产生,且许多实验室检测无法准确区分这两种 GH 形式,所以在妊娠期通过 GH 和 IGF-1 水平很难

诊断肢端肥大症^[26]。因此不建议在妊娠期间检测 GH 和 IGF-1 水平^[27-28],而应将头痛和视力视野变化作为肿瘤增大的依据。此外,应监测肢端肥大症妊娠女性合并症(如高血压和高血糖)的情况,因为这些合并症在妊娠期且停用药物后可能加重。对大腺瘤或腺瘤位置靠近视交叉的妊娠女性,建议定期进行神经系统和眼科检查,若出现视力障碍或视野缺损,则需进行垂体 MRI 检查(最好不使用增强造影剂)。

若出现症状性肿瘤增大,推荐奥曲肽或兰瑞肽作为一线治疗药物,多巴胺受体激动剂的效果较差^[29-30]。母乳喂养并不是肢端肥大症患者的禁忌,但哺乳期应避免使用生长抑素类似物、多巴胺受体激动剂和培维索孟。肢端肥大症妊娠女性需在分娩后重新评估疾病状况。

(3)库欣病:在非妊娠的库欣综合征患者中,库欣病(垂体 ACTH 腺瘤)约占 70%,而在妊娠期库欣综合征患者中,肾上腺源性约占 60%。库欣病好发于育龄期女性,高水平的皮质醇和雄激素会抑制 Gn 分泌导致不孕。妊娠合并库欣综合征患者并发妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病及子痫前期风险明显升高^[31]。与治愈后的库欣综合征相比,活动性库欣综合征患者分娩的胎儿出现早产、流产、死亡、新生儿感染、低血糖和呼吸窘迫等不良结局风险明显升高^[32],因此建议处于库欣综合征活跃期女性避免妊娠。

由于疾病的临床表现与正常妊娠表现(包括高血糖、高血压、乏力、向心性肥胖、皮纹改变等)有重叠,同时妊娠期下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴被激活,胎盘合成 CRH 促进 ACTH 和皮质醇的分泌,皮质醇结合球蛋白(CBG)水平增加导致测定总皮质醇水平升高^[33],因此在妊娠期诊断库欣综合征较为困难。一般建议尿游离皮质醇(UFC)超过正常上限 3 倍以上才可作为诊断依据^[34]。虽然妊娠期皮质醇水平整体升高,但皮质醇的昼夜节律仍然存在,临床可通过测定午夜唾液皮质醇水平或午夜血清皮质醇水平来辅助诊断。有研究对使用 ELISA-Cortisol EIA 试剂盒检测的午夜唾液皮质醇水平制定了库欣综合征的诊断阈值:妊娠早期:0.255 μg/dl (7.0 nmol/L),妊娠中期:0.260 μg/dl (7.2 nmol/L),妊娠晚期:0.285 μg/dl (7.9 nmol/L)^[35]。由于妊娠期地塞米松对皮质醇的抑制作用会减弱,小剂量地塞米松抑制试验可能存在假阳性结果,所以不推荐进行 1 mg 地塞米松抑制试验(过夜法)^[34]。妊娠期库欣综合征的定位诊断也非常困难。通过检测 CRH 水平和大剂量地塞米松抑制试验进行诊断的研究数据不充足,目前并不推荐^[36]。如出现高于正常值或升高的 ACTH 而怀疑垂体来源时,可行垂体 MRI 检

查。建议最好不使用钆对比剂,不建议在妊娠期进行岩下窦采血^[37]。如出现低于正常值的 ACTH 而怀疑肾上腺来源时,可行肾上腺超声检查,但超声显像没有腹部 MRI(不使用增强造影剂)显像清楚。

关于妊娠期库欣综合征治疗的研究非常有限,无法给出最佳推荐,只能结合患者妊娠期确诊时间、库欣综合征的严重程度和病因定位综合考虑。药物和手术治疗可降低产妇不良结局风险和围产期死亡率,但不能防止早产或宫内生长受限^[31-32,37]。轻度库欣综合征患者,尤其是在妊娠晚期才发现的患者,可考虑保守治疗控制合并症。既往研究针对妊娠期库欣综合征治疗使用较多的药物,包括美替拉酮、酮康唑和卡麦角林。最常用的是美替拉酮,该药有加重高血压和导致低血钾风险,需定期监测血压和血钾。酮康唑有潜在致畸作用,临床研究数据较少。卡麦角林可用于库欣病患者,妊娠期使用相对安全。妊娠期应避免使用帕瑞肽和奥司洛他。米非司酮禁用于妊娠女性。对于在妊娠期间发生严重库欣病的女性,首选手术治疗(垂体腺瘤切除术或腹腔镜肾上腺切除术)^[38],推荐在妊娠中期进行。一项系统评价结果显示,61 例妊娠期库欣综合征患者在 21 周左右接受了手术治疗,77% 患者获得手术后缓解,与未缓解的患者相比,胎儿死亡、早产和低出生体重发生率均较低^[31]。妊娠期库欣综合征患者有早产风险,如出现早产征兆,可考虑促宫颈成熟、催引产,适时终止妊娠。

妊娠女性血栓形成风险增加,库欣综合征会增高此风险^[39-40],虽目前没有研究明确预防血栓治疗是否对妊娠期库欣综合征患者有益及安全,但有文献认为使用低分子量肝素进行血栓预防性治疗是合理的。

对于没有使用类固醇合成抑制药物、帕瑞肽或卡麦角林的患者,母乳喂养不是禁忌。建议在分娩后 2 ~ 3 个月重新对患者的库欣病情况进行评估。

(4) 其他垂体瘤: TSH 腺瘤十分罕见。TSH 腺瘤患者首选垂体瘤切除治疗^[41-42],但如其不适合手术或手术未能完整切除肿瘤,可使用生长抑素类似物减少 TSH 分泌,并使肿瘤缩小^[43]。甲状腺功能正常对母婴结局非常重要,还可考虑使用抗甲状腺药物以使甲状腺功能恢复正常。由于相关研究数据有限,与其他激素分泌性垂体肿瘤患者相同的一般治疗原则也同样适用于 TSH 瘤合并妊娠的患者管理,即如妊娠前患者使用生长抑素类似物,一旦妊娠应立即停用,但如有疾病进展的证据,可考虑继续使用。

大多数 Gn 腺瘤临床上为静默性,临床报道较少。对于有妊娠计划且视交叉附近存在无功能腺瘤(NFA)的女性,可考虑手术治疗以降低视交叉受压的

风险并提高生育能力。对于鞍内无功能微腺瘤且没有不良妊娠事件的妊娠女性,在妊娠期间无需进行常规内分泌随访。对于大腺瘤和(或)鞍外 NFA,若出现肿瘤进展或垂体卒中症状,需进行神经系统和眼科检查,必要时进行 MRI 检查。如肿瘤增大出现视力下降视野缺损或出现卒中,需要进行手术治疗^[44-45],手术应避免在妊娠早期进行。建议在分娩后 3 ~ 6 个月重新对垂体影像学和功能进行评估。

2. 垂体卒中

垂体卒中是指突发性垂体出血或梗死的急性综合征^[46],伴有快速发作症状(头痛、视力丧失和垂体功能不全),多见于大腺瘤患者,其危险因素包括妊娠、外科手术、抗凝剂或激素使用等^[47-48]。如患者仅出现头痛和(或)激素分泌不足,可考虑在妊娠期间进行监测,并行激素替代治疗。对于 PRL 瘤出血患者,推荐使用多巴胺受体激动剂治疗^[48]。对于视力视野改变、剧烈头痛和视力急剧下降患者,均应考虑外科手术治疗。

3. 淋巴细胞性垂体炎(LYH)

LYH 是一种自身免疫性疾病,通常在妊娠期(尤其是妊娠晚期)或分娩后出现,常见症状包括头痛、视力下降、视野缺损等占位效应和激素缺乏表现(最常见为甲状腺激素和皮质醇缺乏)^[49-51]。对激素缺乏患者,应行替代治疗。如患者症状不明显,可于分娩后再治疗^[52]。对出现视力下降和交叉综合征的患者,可考虑使用糖皮质激素,但目前研究显示其疗效有限,易复发^[53-54]。对糖皮质激素治疗无效的进展性视力下降和视野缺损的患者可考虑在妊娠期间进行手术^[55]。

4. 垂体功能减退

靶器官激素替代治疗是垂体功能减退主要治疗方式。2016 年美国内分泌学会发布成人腺垂体功能减退症的激素替代治疗临床实践指南(2016 TES),其中概述了垂体功能减退症激素替代治疗的建议(表 2)^[56]。

垂体功能减退的女性在妊娠期应进行大部分激素替代治疗,尤其是甲状腺激素和糖皮质激素,这些激素对胎儿发育和母亲健康非常重要。建议确认妊娠后立即完善甲状腺激素水平检查并根据结果调整左旋甲状腺素剂量,并在妊娠期间密切监测甲状腺功能。妊娠期间甲状腺激素替代治疗目标是将 FT₄ 或 TT₄ 水平保持在正常范围内,不应将 TSH 作为激素是否替代充分的评价指标。我国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》推荐建立本单位或本地区方法特异和妊娠期特异的甲状腺功能指标参考范围,如没有可参考指南中给出的我国常用试剂盒制定的妊娠期特异性 FT₄ 参考范围(表 3)^[57]。由于妊娠对甲状腺激素的需求增加,且甲状腺激素不足导致不良妊娠结局和胎儿神

表 2 垂体功能减退的评估和管理

缺乏的激素	靶器官	临床表现	诊断	治疗	监测
ACTH	肾上腺	恶心、呕吐、头晕、乏力、低血压、电解质异常	皮质醇降低 ACTH 兴奋试验	糖皮质激素： 首选氢化可的松	临床表现，避免过度治疗
TSH	甲状腺	体重增加、乏力、便秘、脱发、畏寒、认知功能障碍	FT ₄ 或 TT ₄ 降低 TSH 正常/降低	左旋甲状腺素	临床表现，FT ₄ 或 TT ₄ 水平， 不能使用 TSH 来判断
FSH/LH	性腺	不孕不育 女性：月经紊乱 男性：勃起功能障碍	女性：雌二醇降低 男性：睾酮降低 FSH/LH 正常/降低	绝经前考虑激素 替代治疗（HRT） 女性：雌激素/孕激素 男性：睾酮	临床表现，女性：月经； 男性：勃起功能，睾酮水平， 前列腺特异抗原（PSA）， 前列腺检查，红细胞压积
GH	肝脏	向心性肥胖、乏力、生活质量下降	IGF-1 降低 GH 激发试验	GH	临床表现，IGF-I 水平
PRL	乳腺	不能泌乳	PRL 降低	无	无
抗利尿激素（AVP）	肾脏	烦渴多饮、低比重尿	禁水试验	去氨加压素（DDAVP）	临床表现、尿量、电解质

经认知发育不良风险增加^[58]，妊娠期女性需增加左旋甲状腺素的剂量。肾上腺功能不全者应继续使用糖皮质激素替代治疗，通常不需要盐皮质激素治疗替代。糖皮质激素首选氢化可的松，因其可被胎盘 11-β 羟基类固醇脱氢酶代谢，对胎儿的影响较小^[59]。常规剂量为每日 15 ~ 20 mg，并根据妊娠女性临床症状调整剂量，避免过度替代。妊娠中期由于皮质激素结合蛋白（CBG）水平增加，往往需要增加糖皮质激素的剂量。在妊娠女性患病或分娩时需要给予应激剂量的氢化可的松。新生儿出生后需监测有无肾上腺功能不全的表现。中枢性尿崩症的妊娠女性应在妊娠期间继续口服 DDAVP，并通过临床症状（烦渴、多饮等）、出入量、电解质等指标调整用药剂量。由于妊娠期胎盘抗利尿激素酶活性增加，DDAVP 通常需要加量^[60]。对于 GH 缺乏患者，由于缺乏安全性数据，通常建议一旦妊娠就停止 GH 治疗^[56]。由于垂体功能不全的女性，尤其是中枢性性腺功能减退症的女性往往合并不孕症，建议所有患中枢性性腺功能减退症的女性和患其他激素缺乏症的女性借助人工辅助生殖技术辅助妊娠。

性在计划妊娠时及整个妊娠期均应至内分泌专科随访监测，必要时由垂体疾病诊疗多中心团队（内分泌科、神经外科、产科、生殖中心等）进行合作诊治。

参 考 文 献

[1] Dinc H, Esen F, Demirci A, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment[J]. Acta Radiol, 1998, 39(1): 64-69.

[2] Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E, et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies; a longitudinal study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16(1): 146.

[3] Hu Y, Ding Y, Yang M, et al. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(5): 838-842.

[4] Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(3): 453-475.

[5] Wu Z, Bidlingmaier M, Friess SC, et al. A new nonisotopic, highly sensitive assay for the measurement of human placental growth hormone: development and clinical implications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 804-811.

[6] Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy[J]. Endocr Pract, 2014, 20(6): 589-596.

[7] Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(2): 128-134.

[8] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia; an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 273-288.

[9] Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients[J]. Pituitary, 2005, 8(1): 43-52.

[10] Smith TR, Hulou MM, Huang KT, et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(11): 1785-1791.

[11] Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(6): 885-896.

[12] Molitch ME. Endocrinology in pregnancy; management of the pregnant patient with a prolactinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5): R205-R213.

[13] Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers[J]. Horm Res, 1985, 22(3): 239-246.

[14] Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2672-2679.

[15] Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group[J]. N Engl J Med, 1994, 331

表 3 中国女性妊娠期血清 FT ₄ 参考范围（P _{2.5} ~ P _{97.5} ）				
试剂公司	FT ₄ （pmol/L）			方法
	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	
DPC	12.00 ~ 23.34	11.20 ~ 21.46	9.80 ~ 18.20	化学发光免疫分析法
Abbott	11.30 ~ 17.80	9.30 ~ 15.20	7.90 ~ 14.10	化学发光免疫分析法
Roche	13.15 ~ 20.78	9.77 ~ 18.89	9.04 ~ 15.22	电化学免疫分析法
Bayer	11.80 ~ 21.00	10.60 ~ 17.60	9.20 ~ 16.70	化学发光免疫分析法
Beckman	9.01 ~ 15.89	6.62 ~ 13.51	6.42 ~ 10.75	化学发光免疫分析法
DiaSorin	8.47 ~ 19.60	5.70 ~ 14.70	5.20 ~ 12.10	化学发光免疫分析法
日本东曹	10.42 ~ 21.75	7.98 ~ 18.28	7.33 ~ 15.19	化学发光免疫分析法

三、总结

鉴于垂体疾病的复杂性，对于患有垂体疾病的女

- (14):904-909.
- [16] Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7):2518-2522.
 - [17] Chanson P, Maiter D. Prolactinoma. In *The Pituitary*, 4th ed. 467-513. Ed Melmed S.
 - [18] Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11):5256-5261.
 - [19] 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.
 - [20] Oguz SH, Soylemezoglu F, Dagdelen S, et al. A case of atypical macroprolactinoma presenting with pituitary apoplexy during pregnancy and review of the literature [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(2):109-116.
 - [21] Graillon T, Cuny T, Castinetti F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review [J]. *Pituitary*, 2020, 23(2):189-199.
 - [22] Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):372-379.
 - [23] Ikegami H, Aono T, Koizumi K, et al. Relationship between the methods of treatment for prolactinomas and the puerperal lactation [J]. *Fertil Steril*, 1987, 47(5):867-869.
 - [24] Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly [J]. *Pituitary*, 2017, 20(1):76-83.
 - [25] Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 686:349-364.
 - [26] Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1):R1-R12.
 - [27] Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11):3933-3951.
 - [28] Liao S, Vickers MH, Stanley JL, et al. Human Placental Growth Hormone Variant in Pathological Pregnancies [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5):2186-2198.
 - [29] Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10):4680-4687.
 - [30] Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(6):896-907.
 - [31] Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases [J]. *Endocrine*, 2017, 55(2):55-63.
 - [32] Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(5):301-310.
 - [33] Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(6):775-799.
 - [34] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5):1526-1540.
 - [35] Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, et al. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease [J]. *Pituitary*, 2016, 19(1):30-38.
 - [36] Brue T, Amodru V, Castinetti F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(6):R259-R266.
 - [37] Machado MC, Fragoso MCBV, Bronstein MD. Pregnancy in Patients with Cushing's Syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(2):441-449.
 - [38] Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(3):273-276.
 - [39] Suarez MG, Stack M, Hinojosa-Amaya JM, et al. Hypercoagulability in Cushing Syndrome, Prevalence of Thrombotic Events: A Large, Single-Center, Retrospective Study [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(2):bvz033.
 - [40] Boscaro M, Sonino N, Scarda A, et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8):3662-3666.
 - [41] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(5):597-606.
 - [42] Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors [J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(2):76-82.
 - [43] Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):2069-2076.
 - [44] Graillon T, Cuny T, Castinetti F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review [J]. *Pituitary*, 2020, 23(2):189-199.
 - [45] Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(3):569-581.
 - [46] Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(6):1444-1449.
 - [47] Grzywotz A, Kleist B, Möller LC, et al. Pituitary apoplexy-A single center retrospective study from the neurosurgical perspective and review of the literature [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 163:39-45.
 - [48] Grand'Maison S, Weber F, Bédard MJ, et al. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review [J]. *Obstet Med*, 2015, 8(4):177-183.
 - [49] Faje A. Hypophysitis: Evaluation and Management [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, 2:15.
 - [50] Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis [J]. *Horm Res*, 2007, 68 Suppl 5:145-150.
 - [51] Tirosch A, Hirsch D, Robenshtok E, et al. Variations in Clinical and Imaging Findings by Time of Diagnosis in Females with Hypopituitarism Attributed to Lymphocytic Hypophysitis [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(4):447-453.
 - [52] Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome [J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(4):465-475.
 - [53] Broekman M, Goedee SH, Nieuwlaet WA, et al. Corticosteroid treatment buys time in case of a newly diagnosed hypophysitis with visual deterioration [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013:10035.
 - [54] Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):3460-3469.
 - [55] Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5):3077-3083.
 - [56] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):3888-3921.
 - [57] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8):636-665.
 - [58] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3):315-389.
 - [59] Langlois F, Lim DST, Fleseriu M. Update on adrenal insufficiency: diagnosis and management in pregnancy [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(3):184-192.
 - [60] Durr JA, Lindheimer MD. Diagnosis and management of diabetes insipidus during pregnancy [J]. *Endocr Pract*, 1996, 2(5):353-361.

(收稿日期:2022-06-26)

(本文编辑:高婷)