

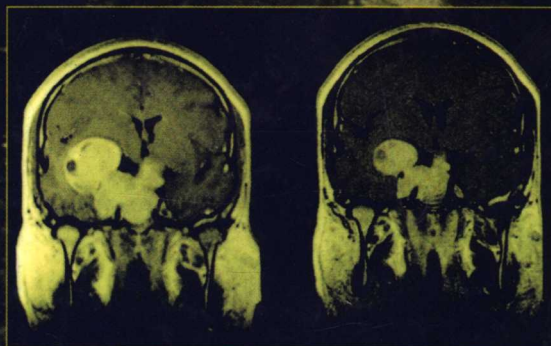
垂体腺瘤 临床治疗指南

Management of Pituitary Tumors
The Clinician's Practical Guide

第2版

原著 Michael P. Powell
Stafford L. Lightman
Edward R. Laws, Jr.

主译 王任直



人民卫生出版社

垂体腺瘤临床治疗指南

Management of Pituitary Tumors
The Clinician's Practical Guide

第2版

原著 Michael P. Powell
Stafford L. Lightman
Edward R. Laws, Jr.

主译 王任直

副主译 马斌 姚勇

主审 任祖渊 苏长保

译者 李露 李潇 王萱 王任直
刘飞 陈峰 刘嘉月 耿兴建
阮侠 吴迪 杨刚 陈野野
蒋芳 潘博 徐书翔 冯慧敏
姚勇 马文斌



人民卫生出版社

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读使用说明,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失概不负责。

Management of Pituitary Tumors: the Clinician's Practical Guide

The original English language work has been published by HUMANA PRESS

Totowa, New Jersey, U. S. A.

©2003 by Humana Press. All rights reserved.

垂体腺瘤临床治疗指南

本书中文版版权归人民卫生出版社所有。

图书在版编目(CIP)数据

垂体腺瘤临床治疗指南/王任直主译. —2版. —北京:
人民卫生出版社, 2005. 10
ISBN 7-117-07105-2

I. 垂… II. 王… III. 垂体疾病: 腺瘤 - 治疗
IV. R736.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 115458 号
图字: 01-2004-6891

垂体腺瘤临床治疗指南

第 2 版

主 译: 王任直

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 705×1000 1/16 印张: 18.75

字 数: 327 千字

版 次: 2005 年 12 月第 1 版 2005 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07105-2/R·7106

定 价: 48.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者前言

垂体腺瘤是神经系统常见的肿瘤之一，约占中枢神经系统肿瘤的10%，近年来有逐渐增加的趋势。垂体腺瘤是一种神经内分泌肿瘤，其临床表现复杂多样；而且肿瘤细胞本身发展趋势不一，给临床患者的诊断和合理治疗带来一定困难。由于垂体腺瘤常常发生于青壮年，严重影响患者的生长发育、工作、生活和生育功能，如果诊断治疗不当，会给患者、家庭和社会造成巨大影响。

近年来，随着显微神经外科学、内分泌学、神经病理学、分子生物学及神经影像技术的发展，对垂体腺瘤的基础与临床研究不断深入，在垂体腺瘤的诊断和治疗方面都有了很大进步。尽管我国在垂体腺瘤的诊断和治疗方面已经取得了很大进步，在某些方面已经达到国际先进水平，但与国外先进水平相比还存在很多差距：（1）思维观念陈旧落后；（2）检查仪器设备落后；（3）垂体腺瘤知识普及不够；（4）对患者的追踪随访不够；（5）各地发展水平不均衡；（6）基础研究落后。这些都制约了我国垂体腺瘤整体治疗水平的提高。

在人民卫生出版社的帮助下，有幸读到《垂体腺瘤临床治疗指南》一书，真是有相见恨晚的感觉，曾经长期困扰我们的一些难题，如为什么垂体腺瘤的治疗要采用“个体化治疗方案”？为什么垂体腺瘤患者要到具有丰富经验的“垂体治疗中心”治疗？为什么要规范垂体腺瘤治疗行为？为什么要普及垂体腺瘤知识？为什么有些肿瘤不需要任何治疗？什么时候需要行扩大瘤周垂体切除术？什么时候复查MRI好？什么时候需要放射治疗？什么时候需要药物治疗……等等，本书都有明确的答案，因此非常愿意把它翻译出来与国内读者共享。本书是由欧洲、北美等地区神经外科、内分泌科、放射科、放疗科、病理科等多方面医学专家根据他们各自的临床实践经验编写而成的。本书较系统地介绍了垂体腺瘤的病因学、流行病学、病理学等理论知识，并以循证医学的观点对垂体腺瘤的诊断和治疗进行了系统的总结和客观评价，介绍了一些新的理论、新技术和新方法，对我们的临床工作有着重要的参考价值。我相信，无论是医务工作者，还是患者或家属，都会从本书

中获益；本书将成为大家的良师益友。

只是由于我们的翻译水平有限，加之对其中的内涵理解不够，在中文表达方面难免有不足和欠妥之处，敬请广大读者批评指正，在此提前致谢了。

王任直

2005年7月

前 言

在《垂体腺瘤临床治疗指南》第一版发行 6 年后，第二版的读者群仍然是在垂体疾病治疗领域的各类医生。可能会比以前有更多的人需要一本实用的包括许多情况复杂的垂体腺瘤治疗指南，且这样一本指南应当反映该领域的最新进展。我们也希望即使已经精通于治疗某种垂体疾病的专家们认识到这本书在相关专业方面是与时俱进的。

本书系统总结了研究垂体腺瘤专家的观点。不像第一版以欧洲专家观点为主，这一版吸收了跨越大西洋的专家的观点并包含最新的北美和欧洲治疗垂体腺瘤的方法。

我们仍然认为“垂体腺瘤集中化治疗”改善了医疗和护理的质量。英国和美国的垂体疾病医疗组仍然在定期地共同工作。而且这种相互交流可以促进对诸如库欣病的准确诊断并确保患者得到最恰当的治疗。

减少总的治疗费用是很重要的。专家治疗组短期治疗患者的费用可能比较高，但总的来说整体花费可以低一些，同时可以有更合理的诊断和治疗方案以及更短的住院时间，更少的并发症，更高的治愈率。因为很少有患者需要长期的激素替代治疗，所以总治疗费用肯定会低一些。在英国，不同区域患者之间相互参照比在 5 年前所谓“市场竞争”政策最激烈时要容易得多。然而，在美国，管理保健体系常常让这种管理体系外的专家组的费用不为大众所接受。

内分泌治疗方法在过去的十年里经历了巨大的变化。现在若还是建议对垂体泌乳素腺瘤首选手术治疗是不可思议的，多巴胺激动剂治疗由于其效果显著且副作用少已经得到公认。但新的争论焦点是有关肢端肥大症的治疗问题。一些内分泌专家建议长效的生长抑素可以作为肢端肥大症的首选治疗药物。2000 年夏天，欧洲垂体腺瘤工作组关于垂体腺瘤治疗方法的争论最终手术组以 70% 比 30% 的比例获胜。同样的争论在几个月后英国内分泌协会上也是手术组轻易获得了胜利。但在 6 年以后手术组仍能轻易获胜吗？同样，在有关库欣病的诊断和治愈标准上仍然存在激烈的争论。

垂体手术仍然是一项专业性很强的艺术。1997 年 Ciric 详细总结了 200 ~ 500 例垂体腺瘤手术患者的情况, 包括那些被认为由经验丰富的专家完成手术患者的情况。结果显示, 手术例数少的治疗组患者术后出现并发症的比例比手术例数多的治疗组发生率明显高。理论上讲, 最好在每年至少做 50 例以上垂体手术的医疗中心做手术。但实际上, 很少有医院每年能够完成 50 例以上的经蝶窦入路手术。如果从有分泌活性的垂体肿瘤的发病率来看, 全英国只要 6 家医院有这样的垂体手术中心即能满足需要。但是仍然有一些经验很少的神经外科医师在从事此项手术。英国的神经外科医师每年要做 8 例垂体的手术。在美国也有类似情况, 一些经验非常有限的神经外科科室非常愿意接收垂体手术的患者。

对于这个问题, 医疗政策和患者群体本身可能在不远的将来起重要作用。Shalet 报道了英国曼彻斯特在没有专门做垂体手术的神经外科医生时期, 十年来平均每 8 例患者只有 1 例患者接受手术治疗, 手术治愈率为 17%。同期, 由纽约专家组的治疗统计结果是治愈率为 62%。比较这些统计结果, 不同治疗组之间存在很大差异。国际互联网和来自患者的压力将继续发挥作用。

另一个主要的挑战来自内镜微创垂体外科技术。有责任感的外科医生都应该非常清楚现在更倾向于这种微创手术而不是传统的经颅或经蝶窦手术。有关微创手术是否可以提高疗效和缩短患者住院时间的研究是十分必要的。在英国, 传统疗法延长患者住院时间的主要因素是由于术后内分泌检验。然而, 不可否认的是微创手术的患者痛苦更少, 更少在脸上留下疤痕。

在 1995 年, 生长激素替代治疗还不能常规应用。现在在英国, 这也是一个颇有争议的问题。在英国政府的国家临床医学精英协会 (NICE) 正式批准之前, 将以循证医学为依据决定我们是否能够给患者如此昂贵的药物治疗。然而在美国, 对于生长激素缺乏的患者来说, 适当的激素替代治疗对患者有益。

我们希望通过扩展我们的作者群, 减少《垂体腺瘤临床治疗指南》第二版的局限性。很明显, 在垂体腺瘤的处理 (包括这一版) 和手术程序上大西洋两岸存在明显差别 (美国常常是由耳鼻咽喉科医师打开通路后再由神经外科医生进行手术)。两岸作者相互合作就可以把我们各自观点在书中反映出来。

最近几年来, 在放射治疗方面的研究并未取得实质性的进展。显然, 建议患者行传统放射治疗的少了, 而伽玛刀的应用却明显多了起来, 尽管这项

技术在 20 年前就已经成熟了。但是关于伽玛刀治疗的优缺点的数据却是出乎意料的少。这个问题将在相关章节论述。

在对患者问诊、治疗、随访过程中常常忽略患者的主观体验。随着人们认识的提高以及患者支持团体的发展,我们认为患者的观点是很重要的。虽然在治疗方法上两岸存在差别,但是不论在哪里接受治疗,患者的恐惧和经历都是一样的。

Michael P. Powell, MB, BS, FRCS

Stafford L. Lightman, MB, BChir, PhD, FRCP, FMedSci

Edward R. Laws, Jr., MD, FACS

第一版前言

脑垂体是一个让科学家和临床医学家着魔了几个世纪的器官。古希腊人认为脑组织中的代谢废物经由垂体再以黏液的形式从鼻腔黏膜排出体外，此后对垂体的认识一直没有明显进展。直到上个世纪 30 年代初期发现垂体后叶分泌血管紧张素和催产素以及证明垂体前叶在调节生殖方面的重要性后，人们对垂体的认识才有了根本性的改变。十几年后，Geoffrey Harris 和 John Green 提出下丘脑的神经纤维分泌某些物质通过门脉血管系统进入腺垂体，促进或者抑制特定细胞的分泌。在将垂体认为是排泄器官的几个世纪后，才真正认识到它是一个内分泌中枢，更确切地说，是下丘脑的信息放大器。

第一个下丘脑释放因子——促甲状腺素释放激素，是由 Roger Gillemin 和 Andrew Schally 于 1971 年确认的，随后又发现了其他释放激素。1977 年，诺贝尔医学奖授予了这些激素的发现者。此后，许多其他的释放激素和抑制激素相继被发现。至今已确定腺垂体存在将近 30 种神经肽类作为神经内分泌物质或神经递质作用于下丘脑垂体调节系统。CIBA 基金会最近发表了此领域的最新综述，我们强烈推荐看一看此综述。

Harvey Cushing 是研究垂体疾病的巨擘，现代神经外科创始人（提倡经蝶窦入路垂体腺瘤切除术的先驱），杰出的神经生理学家。他对肢端肥大症做了全面细致的描述，当然，还证明了以他姓氏命名的疾病与垂体腺瘤的联系（Cushing 病）。不太为人知的是，他还提出产后闭经和持续泌乳可能与生乳激素（也就是现在已经证实的泌乳素）的分泌有关。

自 Cushing 时代起，垂体疾病的治疗显著得益于以下 3 个主要领域中的一些技术进步。首先，是内分泌学检查方面，通过放射免疫分析使垂体微腺瘤的早期诊断和对不同治疗方法的评估成为可能。其次，计算机成像技术的发展，主要是 CT 和 MRI，能对垂体微腺瘤在非常早期的时候即能进行影像学诊断。最后，是手术显微镜和显微仪器设备使外科医生能够对手术作出巨大的改进。

外科手术治疗垂体肿瘤的历史开始于十九、二十世纪的世纪之交。第一例未成功的试图切除垂体肿瘤的手术是由 Victor Horsley 在 1889 年实施的，

在 1904 ~ 1906 年他还继续做了 10 例这样的手术。第一例经蝶窦切除垂体肿瘤的手术是由 Schloffer 在 1907 年实施的。维也纳的 Hirsch 和波士顿的 Cushing 等外科医生尝试经鼻和经唇下途径进行手术, 尽管这些试验大多未被后来者采用, 我们不得不钦佩他们的勇气, 敢于在麻醉、照明和放大技术都不好的条件下进行前卫的尝试。对于在相当长的一段时期里放射疗法成为有效的主要治疗方法我们不应该感到惊讶。

在英国, 经蝶窦入路手术在第二次世界大战后重新被提倡, 而垂体切除术则被应用于激素敏感的继发癌症, 比如乳腺癌和前列腺癌。神经外科学正向其他的方向发展的时候, 也是内分泌学家已经能够准确测定并用药物有效控制肿瘤的时候, 耳鼻咽喉科专家如布里斯托尔的 Angel-James, 加的夫的 Richards, 伦敦的 Williams 等创造了经筛窦切除垂体肿瘤的手术技术, 并积累了丰富的临床经验。仅仅是在欧洲大陆和加拿大, 由于 Cushing 的门生 (Norman Dott 及其学生, 巴黎的 Guiot 和蒙特利尔的 Jules Hardy) 的努力, 这种经蝶窦手术才在神经外科领域保留至今。

对垂体肿瘤放射治疗的关注始于 Carl Beck (1905) 在 Basedow 综合征中使用 Roentgen 射线取得良好效果的报道之后。1909 年, 两个法国人, Gramagnea 和 Beclere, 各自分别把他们的工作拓展到肢端肥大症相关的嗜酸性垂体肿瘤。在以后的 20 年里, 3、4 份报道证实了放疗对治疗垂体疾病的价值。随着兆伏级仪器和其他医学物理学的发展, 与本世纪早期所用的低能中电压相比, 高能 X 射线和粒子射线使垂体的放射治疗方法发生了显著的进展。

对垂体肿瘤成功的药物治疗更是近年来的研究成果。1970 年多巴胺激动剂的使用和最近的生长抑素类似物的使用开创了治疗垂体肿瘤的新的药物治疗方法。这显然只是药物治疗垂体疾病的先导。

Michael P. Powell, MB, BS, FRCS

Stafford L. Lightman, MB, BChir, PhD, FRCP, FMedSci

目 录

第1章	垂体腺瘤的发病机制·····	1
第2章	泌乳素腺瘤·····	20
第3章	肢端肥大症·····	40
第4章	库欣病·····	48
第5章	无功能垂体腺瘤·····	73
第6章	垂体腺瘤引起的视觉改变·····	90
第7章	垂体腺瘤患者的外科评估及麻醉处理·····	103
第8章	经蝶窦入路手术·····	120
第9章	开颅手术·····	138
第10章	经蝶窦鼻内镜手术·····	151
第11章	早期术后管理·····	162
第12章	垂体腺瘤的长期术后治疗·····	170
第13章	垂体腺瘤的常规放射治疗·····	194
第14章	分泌性垂体腺瘤的 γ 刀治疗·····	209
第15章	垂体腺瘤之外的鞍区病变·····	218
第16章	患者应该如何看待垂体腺瘤·····	267

第 1 章

垂体腺瘤的发病机制

Andrew Levy

内容提要

概述

垂体腺瘤是肿瘤吗？

垂体腺瘤的生物学行为

垂体腺瘤的分化

垂体腺瘤是内源性发生的还是由外源

性生长信号促使的？

外源性因素

内源性因素

基因完整性

小结

参考文献

概 述

腺垂体是一个具有非常清晰界限的器官。在下丘脑高级中枢到外周内分泌器官这一复杂的神经内分泌系统中，垂体无论在解剖学上还是在生理学上都占据中心地位。值得注意的是，尸检时通过影像学 and 病史的研究可以发现人群中 11% 患有“隐性”的垂体腺瘤⁽¹⁾（图 1）。然而所发现的这些垂体腺瘤中能够导致明显症状和体征者，如垂体功能低下、和（或）激素分泌过度的各个综合征则相对较少；并且，真正的以转移播散为生物学特征的恶性垂体腺瘤病例报道目前还不超过 100 例次⁽²⁾。



图1 冠状 MRI 重建，直径 3mm，偶然发现的无功能垂体腺瘤

有关垂体腺瘤发病机制方面的研究，其重点一方面集中在垂体腺瘤细胞本身具有缺陷，如染色体的不稳定性或者点突变等，在此情况下是否能在以后逐渐发展成为垂体腺瘤；另一方面集中于基因型正常的垂体细胞在来自下丘脑或其他来源的生长因子作用下是否会导致肿瘤。

本章总结了当前对垂体腺瘤发病机制的认识，虽然很简短，但这些发病机制的解释基于这样的事实：即垂体腺瘤的发病机制到目前为止仍不明确。已经被证实的分子缺陷由于缺乏一致性，缺乏足够的致瘤强度和生物学可行性而不足以明确阐述发病机制；另外，由于人类自发的垂体腺瘤过程与动物试验中的生物学行为有极多的不同，人类垂体组织细胞倾向于较低的分裂活性而在动物模型中倾向于较高的分裂活性，因此许多假想的发病机制都很难通过动物实验来证明。

垂体腺瘤是肿瘤吗？

目前有观点认为，垂体腺瘤的发生需要一系列相关的内因外因条件；共同诱导肿瘤发生而后增殖这一独特的病理过程需要同时存在先天的或获得的细胞异常和垂体外的适合肿瘤生长的微环境。假定垂体腺瘤是真正的肿瘤，换言之，在绝大多数其他器官系统导致肿瘤发生的机制也适用于解释垂体腺瘤的发生，那么垂体腺瘤表现出良性的生物学行为的相关机制与恶性肿瘤二者间的差别仅仅是量上的不同，而不是质上的差别。

另有观点认为，许多垂体腺瘤病例与甲状腺结节在发生和行为上差别甚微；但另一种观点认为垂体腺瘤转化时，由于其解剖局限并且有激素合成谱，垂体腺瘤更像是真正的肿瘤并且需要相应的治疗。前一种机制可能跟

“过度的常态”有联系，后一种机制则是“良性恶变”，这两个机制的差别非常重要，因为在许多不同的地方也可能有潜在的分子退变。

最有助于评估各种发病机制假说是否完善的指标是观察它们与垂体腺瘤的生物学行为之间的符合程度。如果在垂体腺瘤中发现一个新的重要的原癌基因⁽³⁾，那么为什么一个发生如此强大突变的肿瘤的生物学行为仍为良性，这一疑问则是应该通过研究予以回答。

垂体腺瘤的生物学行为

与普通肿瘤相比，垂体腺瘤的生物学行为极不寻常。对垂体肿瘤患者的随访显示大多数垂体肿瘤生长缓慢，生长程度可以预见；同时，肿瘤细胞倍增时间常常是延长的。因此，在多数病例中，垂体肿瘤生长状态保持稳定并且可以出现常年无生长的迹象。在大多数情况下，手术切除是恰当的首选治疗方法，为避免术后肿瘤以及避免残留肿瘤向周围组织结构侵袭，术中应尽量切除肿瘤；同样，术后辅助放疗是过去常规采用的方法。

垂体腺瘤最独特的也是最不可思议的特征是泌乳素微腺瘤的“自截”^(4~7)。究竟这是否类似于肿瘤血管破裂出血或是肿瘤无症状梗死所造成的损伤，目前尚不清楚；但凭直觉而言，单纯的或者无症状肿瘤梗死可以导致患者症状缓解，肿瘤自发消退。垂体腺瘤表现出的另一显著特征是：在部分明确的 Cushing 病病例中，手术切除结构完全正常的组织的确能治好此病。对 57 例 Cushing 病患者的回顾性研究发现，27% 的病例其切除的病变组织在病理学上就是正常的腺垂体，但术后治愈率是 82%⁽⁸⁾。

一个关键问题是如何将这些相似但不寻常的生物学特征与肿瘤发生机制联系起来。这些机制作用于大多数其他器官而导致肿瘤发生时常导致肿瘤持续生长，导致进展性的基因组丧失稳定，导致肿瘤快速转移及患者最终死亡。换句话说，是什么样的原癌基因使垂体腺瘤在它本应该恶性膨胀生长时却如此“温文尔雅”，使肿瘤的生长几十年都稳定的在原来的状态甚至还出现肿瘤自行消退？具体到上面所提及的 Cushing 病时，是什么样的肿瘤细胞能在切除临近正常垂体组织之后，它还能回缩或者至少变为在功能上完全正常？

当然也有例外。在临床上最为棘手的垂体腺瘤是具有相对侵袭性的垂体腺瘤。虽然侵袭性垂体腺瘤只占垂体腺瘤的一小部分（图 2），但给垂体腺瘤发病机制的研究及临床治疗带来很多困难。这些肿瘤包括促肾上腺皮质激

素（ACTH）腺瘤、寂静型 ACTH 腺瘤以及生长激素腺瘤。它们中有些是在肿瘤发生时就侵袭破坏了周围结构；有些则在切除肿瘤后快速复发。因此，从生物学行为看，经典的不可逆的肿瘤形成机制，如基因突变或者抑癌基因的等位缺失等，都难以解释全部肿瘤发生机制。

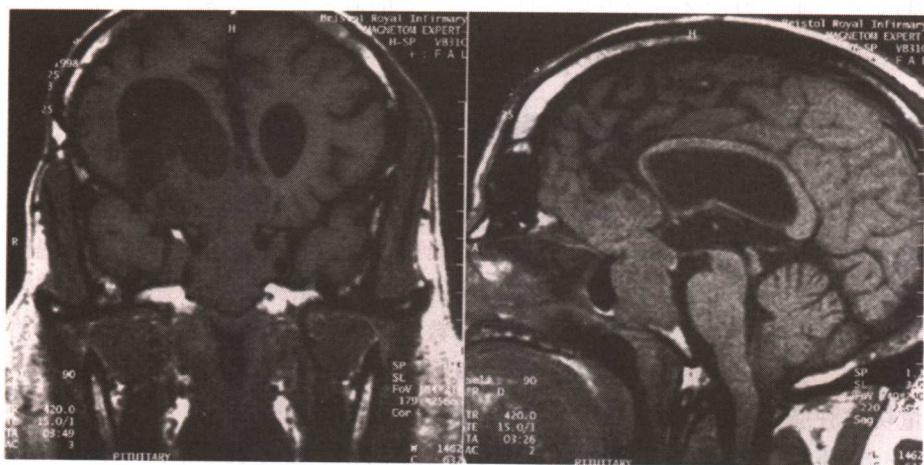


图2 肢端肥大症患者的冠状和矢状 MRI，肿瘤向前扩展。手术和放射治疗防止了肿瘤进展。术后五年的 MRI 显示患者情况良好

垂体腺瘤的分化

垂体腺瘤区别于其他肿瘤的另外一个特征是，垂体腺瘤分化良好而且常常对正常生理刺激有反应。假定肿瘤起源时其细胞的分泌特性多为恒定的，那么生长抑素和多巴胺类似物对于生长激素腺瘤和泌乳素腺瘤的治疗有效；对于 ACTH 腺瘤而言，由于其影响了循环中的糖皮质激素水平而产生高皮质醇血症的生物学效应；这些现象均表明上述垂体腺瘤能够不断地表达激素受体。尽管垂体腺瘤单克隆起源以及在其后获得了有序的基因缺陷，但并未使多数垂体腺瘤的恶性程度变得更加严重；另外，虽然垂体腺瘤可以不受控制地分裂增殖，但多数腺瘤的功能活性并未进行性失控。当然，随着时间推移，例如垂体促甲状腺素腺瘤可以变得对生长抑素类似物产生抵抗；在初次诊断后几年内，“静止型”ACTH 腺瘤的激素分泌功能可以恢复；而分泌性 ACTH 腺瘤，分泌结构正常和异常结构的促肾上腺激素的能力是可以变化的^(9~11)。上述现象很难用进行性分化去解释。

尽管一般认为单一垂体细胞发生了点突变或者某种程度的染色体断裂导致该细胞失控分裂最终形成垂体腺瘤，但垂体腺瘤常常由定义明确的垂体腺瘤亚群构成，这些亚群具有独特的转录活性，不仅表达垂体源性激素，甚至表达下丘脑源性的激素^(12~14)（图3）。这些现象说明肿瘤细胞几乎没有维持原有分化，而新分化的神经内分泌功能在其亚群细胞显现出来。甚至当激素分泌停止后，在多数情况下，也能在光学和电子显微镜水平清楚的鉴别组织学上目前无内分泌活性的腺瘤包含有原有的激素分泌性亚群细胞。总之，垂体腺瘤在被诊断时通常分化良好，并且长期保持他们的分化性。

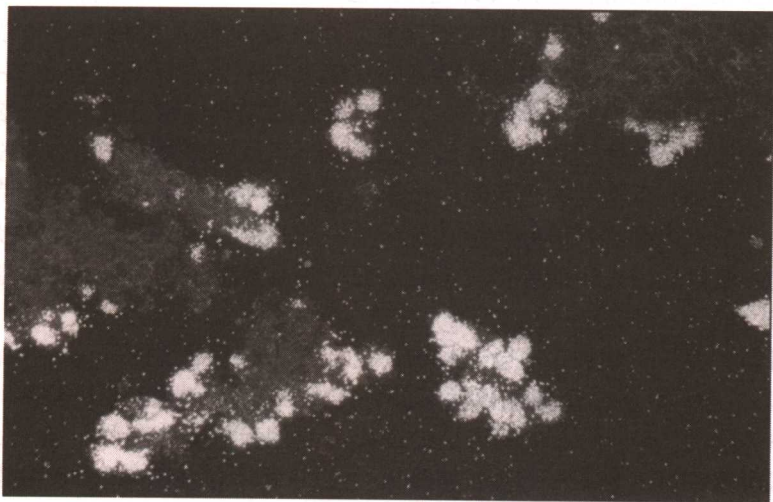


图3 生长激素腺瘤的12 μ m厚的冰冻切片的边缘组织，通过与TRH互补的寡聚核苷酸探针杂交后，暗底摄影显微显像。一群高水平表达TRH的独立细胞和细胞团显现出来

垂体腺瘤是内源性发生的还是 由外源性生长信号促使的？

如上所述，垂体腺瘤源于细胞内缺陷还是来自外界促使生长信号的影响仍然是病因学讨论的中心。支持细胞内缺陷是致病关键这一学说的依据是垂体腺瘤的单克隆起源。肿瘤的单克隆起源使得我们在下面简短的阐述和验证过程有了依据。在一个不可逆的肿瘤进展过程中，利用细胞扩增过程的克隆分析-可靠的经典实验^(15,16)，可以判断肿瘤起源是来自细胞内损害，还是由

于对基质或者微环境信号的（但可能是可逆的或者自限的）促发反应。

对于克隆分析的基本原理在于：在早期女性胚胎发育时，每个细胞通过胞嘧啶甲基化而导致父源的或者母源的 X 染色体之一随机失活。一旦甲基化后，功能失活的状态就稳定遗传给子代细胞⁽¹⁷⁾。所有成年女性组织都是细胞嵌合体，因此在任意一个细胞中，或是父源或者是母源的 X 染色体是失活的。

克隆分析首先需要从一个 X 染色体连锁标记的杂合子的女性患者中得到所需要的组织（这里是指垂体腺瘤）；其次需要具备能够鉴别出这个患者不同的 X 染色体的等位基因（即是得到已知的 X 染色体连锁的标记）；最后需要根据等位基因的甲基化形式的偏差来确立这两条 X 染色体哪一条是有活性的。如果在母体内与出生后细胞在克隆性质不同的区域上迁徙和播散，会形成一个细胞水平的嵌合体，在大体上则形成成熟组织不再继续分裂；除非具有相似克隆特性迁移细胞在已经分化的组织或者多克隆环境中自发的共同隔离或者进行选择性的凋亡留下一个单一克隆；一般而言，在一个多克隆环境中一个单克隆细胞扩增必须继承这个单一细胞的特性。反之，由于受到不恰当的雌激素刺激发生的肿瘤更容易起源于多个易感细胞，形成的肿瘤则是多克隆性的。

目前，垂体腺瘤的单克隆起源被广泛地作为这些病变的肿瘤源性最有力的证据。在对 60 多个垂体腺瘤标本进行克隆分析后，提示其中 90% 的肿瘤都是单克隆的。5 个研究组的结果详细提示 8 例无内分泌活性的腺瘤，2 例促性腺激素细胞腺瘤，3 个生长激素细胞腺瘤和 1 例泌乳素-生长激素分泌细胞腺瘤都是单克隆性的^(18~22)；虽然 6 例泌乳素细胞腺瘤中的 2 例以及 1 个多激素分泌性腺瘤是多克隆性，但是肿瘤细胞却跟正常垂体组织混在一起。另外，在经检测的 22 例 ACTH 腺瘤中，17 例是单克隆性的，包括 6 例 Nelson 综合征治疗后的肿瘤。基于这些十年前的研究结果，以后的垂体腺瘤发病机制的探讨几乎全部集中于寻找垂体细胞的内部缺陷。

尽管克隆分析研究中存在一些技术性和概念性的问题，但是已无需考虑垂体结构、下丘脑刺激以及反馈效应对于垂体腺瘤发生及发展的影响。

为了明确克隆性质，需要进行 DNA 限制性内切酶酶切，探针与 DNA 杂交等定性评估。多克隆结果的形成可能是由于组织污染和实验结果武断的排除等所致；例如一个杂交区带的光学密度下降超过 80%，或者下降 30% ~ 700%，另一个小于 40%，则必须分别定义为克隆偏倚（单克隆），多克隆⁽²³⁾。考虑到可能的技术误差，多倾向于正面结果即单克隆性。