

经蝶手术治疗垂体生长激素腺瘤合并空蝶鞍综合征  
疗效分析

郭晓鹏 赵羽西 高 路 姚 勇 邓 侃 连 伟 王任直 幸 兵

**【摘要】目的** 探讨垂体生长激素(GH)腺瘤合并空蝶鞍综合征(ESS)的手术方法及其疗效。**方法** 回顾性分析2010年1月至2013年12月经蝶入路手术治疗的41例垂体GH腺瘤合并ESS患者的临床资料。所有患者术后随访1~4年,平均2.3年;空腹或随机血清GH<2.5 ng/ml,或GH葡萄糖抑制试验示GH谷值<1 ng/ml为治愈标准。**结果** 术后6个月治愈32例(78.0%),未愈9例(22.0%)。随访期间32例治愈患者均未复发;9例未愈患者中,1例行放疗,其随机GH未降至正常水平、GH葡萄糖抑制试验GH谷值>1 ng/ml,其他8例患者未行特殊治疗患者中3例治愈。术后发生并发症13例(31.7%,13/41),其中一过性电解质紊乱12例(低钾血症8例,低钠血症3例,高钠血症1例),一过性尿崩症4例,脑膜炎1例,经积极治疗均痊愈出院。**结论** 经蝶手术是垂体GH腺瘤合并ESS患者的有效治疗方法。

**【关键词】** 垂体生长激素腺瘤;肢端肥大症;空蝶鞍综合征;经蝶显微手术

**【文章编号】** 1009-153X(2015)05-0265-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1\*1

**Therapeutic effects of transsphenoidal microsurgery on growth-hormone-secreting pituitary adenomas associated with empty sella syndrome (report of 41 cases)**

GUO Xiao-peng, ZHAO Yu-xi, GAO Lu, YAO Yong, DENG Kan, LIAN Wei, WANG Ren-zhi, XING Bing. Department of Neurosurgery, Peking Union Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To discuss the surgical method to treat the growth-hormone-secreting pituitary adenomas (GHSPA) associated with empty sella syndrome (ESS), microsurgical effects on them and postoperative complications. **Methods** The clinical data of 41 patients with GHSPA associated with ESS, who were treated by transsphenoidal microsurgery from January, 2010 to December, 2013, were analyzed retrospectively. Of 41 cases of GHSPA, 23 were type A GHSDPA which referred to GHPSA beneath the cavum subarachnoidale, 12 were type B which to GHSPA lateral to the cavum subarachnoidale and 6 were type C which to GHSPA encircled by the cavum subarachnoidale. **Results** Following-up from 1 to 4 years showed that the cured rates of types A, B, and C GHSPA were 91.3% (21/23), 83.3% (10/12), and 66.7% (4/6) respectively according to the postoperative serum levels of growth hormone suppression test and insulin growth factor-1. The overall postoperative complications rate was 31.7% (13/41). **Conclusions** The transsphenoidal microsurgery is a good method to treat GHSPA associated with ESS and its curative effect on GHSPA associated with ESS is good.

**【Key words】** Growth-hormone-secreting pituitary adenomas; Acromegaly; Empty sella syndrome; Transsphenoidal microsurgery

垂体腺瘤是常见的神经内分泌肿瘤之一,占中枢神经系统肿瘤的10%~15%,可造成内分泌紊乱、头痛及视力视野障碍等临床表现<sup>[1]</sup>。垂体腺瘤合并空蝶鞍综合征(empty sella syndrome, ESS)较少见,常见于垂体生长激素(growth factor, GH)腺瘤及垂体促肾上腺皮质激素腺瘤<sup>[2]</sup>。本文总结垂体GH腺瘤合并ESS手术治疗经验,以提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 2010年1月至2013年12月收治垂体GH腺瘤患者520例,其中41例合并ESS,均为垂体微腺瘤;继发性ESS 11例,原发性ESS 30例。41例GH腺瘤合并ESS患者中,男13例,女28例;年龄28~67岁,平均50.1岁;7例入院前应用生长抑素类似物治疗,用药周期3~43个月,平均11.4个月;5例曾行经蝶手术治疗后复发,复发时间为15~192个月,平均62个月;2例入院前行伽玛刀治疗后复发。

1.2 临床表现 41例均有肢端肥大症,其中合并糖尿病19例,高血压病18例,头痛16例,视力下降、视野缺损10例,性欲减退4例。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.05.003  
作者单位:100730,北京协和医院神经外科(郭晓鹏、赵羽西、高 路、姚 勇、邓 侃、连 伟、王任直、幸 兵)  
通讯作者:幸 兵, E-mail: xingbingemail@aliyun.com

1.3 影像学检查 所有患者术前均行垂体 MRI 平扫+增强检查,采用 3.0 T 磁共振机 3 mm 薄扫技术。所有垂体腺瘤最大径<1 cm,同时合并空泡蝶鞍。空蝶鞍根据不同标准可分为不同类型(图 1)。<sup>①</sup>根据影像学垂体高度分为 2 类,垂体高度<2 mm 为完全性空蝶鞍,<sup>②</sup>>2 mm 且其上缘小于蝶鞍深度 3/4 为部分性空蝶鞍<sup>[2]</sup>;本组部分性空蝶鞍 32 例,完全性空蝶鞍 9 例。<sup>③</sup>根据 MRI T<sub>1</sub>加权像矢状位垂体体积分为 5 类,垂体正常大小为 I 型,垂体体积缩小少于 1/3 蝶鞍深度为 II 型,缩小 1/3~2/3 蝶鞍深度为 III 型,缩小大于 2/3 蝶鞍深度且影像学仍可见垂体为 IV 型,垂体不可见为 V 型<sup>[3]</sup>;本组 II 型 12 例,III 型 17 例,IV 型 12 例。<sup>④</sup>我们根据垂体 MRI 增强冠状位肿瘤与疝下的蛛网膜下腔相对位置分为 3 类,垂体腺瘤在疝下的蛛网膜下腔下方为 A 型,在疝下蛛网膜下腔侧方为 B 型,呈锚状包绕蛛网膜下腔为 C 型;本组 A 型 23 例,B 型 12 例,C 型 6 例。

1.4 内分泌检查 术前血清 GH 为 2.9~39.7 ng/ml,平均(13.6±10.8) ng/ml,血清胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 为 286~1388 ng/ml,平均(746.9±252.3) ng/ml。GH 葡萄糖抑制试验 GH 谷值均>1 ng/ml。睾酮降低 8 例,泌乳素升高 3 例,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高 1 例,TSH 下降 2 例,皮质醇降低 2 例。

1.5 手术方法 41 例均行经鼻蝶入路垂体腺瘤切除

术。术中显露鞍底硬脑膜后,参照 MRI 显示的肿瘤位置,避开鞍膈反折处,横向切开肿瘤表面的硬膜,用吸引器配合刮匙切除肿瘤。由于鞍膈非常薄,甚至切开硬膜后即可见到鞍隔,遮挡视野并影响肿瘤切除,且鞍隔有可能被吸引器或刮匙撕破。对下陷的鞍膈可用棉片向上推开再刮除肿瘤。术中未出现脑脊液漏的患者术毕鞍底放置人工硬膜覆盖,蝶窦内填塞明胶海绵。41 例患者中 38 例手术过程顺利,无脑脊液漏;3 例出现脑脊液漏,2 例为鞍膈变薄出现少量脑脊液渗出,应用人工硬膜修补,并予生物胶固定封闭鞍底,1 例脑脊液渗漏量稍大,采用左侧大腿外侧脂肪组织及阔筋膜鞍内填塞封堵,并辅助以人工硬膜及生物胶封闭,术后 3 例患者均绝对平卧 3~5 d,未放置腰蛛网膜下腔引流。

1.6 疗效评估 按照 2013 年中国肢端肥大症诊治指南进行评估<sup>[4]</sup>。空腹或随机血清 GH<2.5 ng/ml,或 GH 葡萄糖抑制试验示 GH 谷值<1 ng/ml 为治愈标准。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以  $P<0.05$  表示有统计学意义。

2 结果

所有患者术后随访 1~4 年,平均 2.3 年。术后 6 个月治愈 32 例(78.0%),未愈 9 例(22.0%)。随访期间 32 例治愈患者均未复发;9 例未愈患者中,1 例行

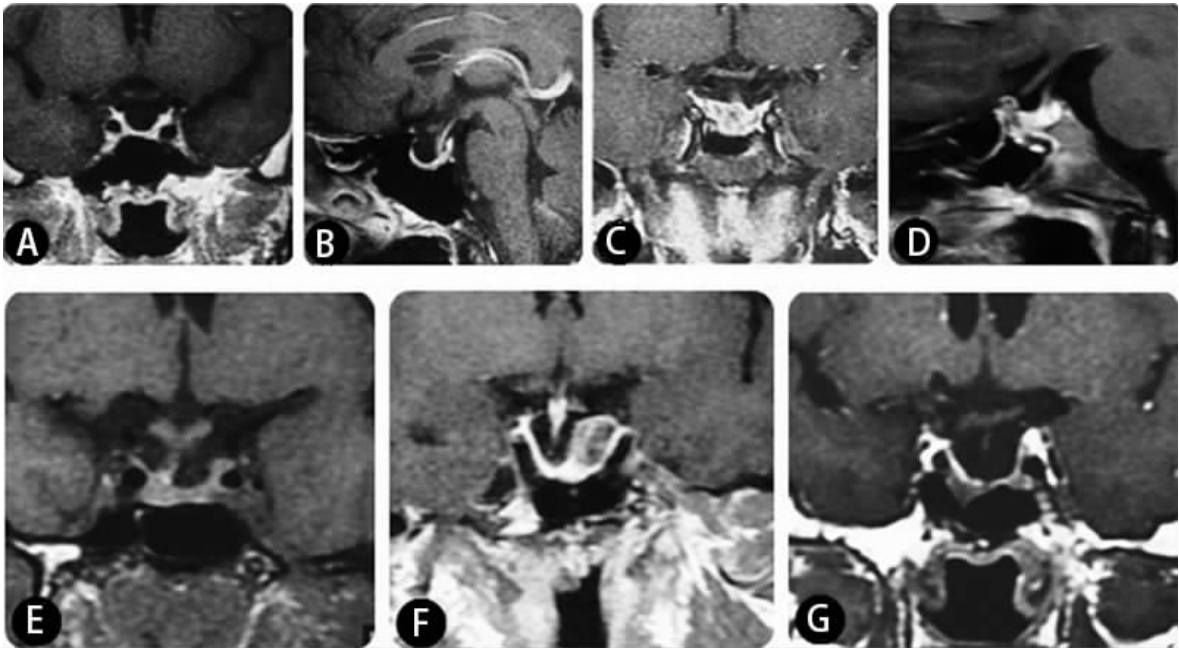


图 1 不同类型垂体 GH 腺瘤合并 ESS 的 MRI 表现

①完全性 ESS 冠状位;②完全性 ESS 矢状位;③部分性 ESS 冠状位;④部分性 ESS 矢状位;⑤ESS-A 型;  
⑥ESS-B 型;⑦ESS-C 型;GH:生长激素;ESS:空蝶鞍综合征

三维适形放疗(垂体区 50.4 Gy/28 次,肿瘤区 56 Gy/28 次,5 次/周),其随机血清 GH 及 IGF-1 未降至正常水平,GH 葡萄糖抑制试验示 GH 谷值>1 ng/ml,其他 8 例患者未行特殊治疗,复查示治愈 3 例。

完全性 ESS 治愈率(88.9%,8/9)与部分性 ESS 治愈率(84.4%,27/32)无统计学差异( $P>0.05$ )。A 型 ESS 治愈率为 91.3%(21/23),B 型为 83.3%(10/12),C 型为 66.7%(4/6),两两比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。3 例术中出现脑脊液漏患者均治愈,且随访期间未出现脑脊液漏和复发。

随访期间,本组 41 例患者术前合并症有不同程度的缓解。糖尿病获得血糖理想控制(空腹血糖<6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖<7.8 mmol/L)为 3 例(15.8%,3/19),头痛缓解 14 例(87.5%,14/16),视力、视野好转 2 例(20%,2/10),高血压病及性欲减退均未见明显缓解。

术后发生并发症 13 例(31.7%,13/41),其中一过性电解质紊乱 12 例(低钾血症 8 例,低钠血症 3 例,高钠血症 1 例),一过性尿崩症 4 例,脑膜炎 1 例,经积极治疗均痊愈出院。

3 讨论

ESS 发病率为 5.5%~28%,多见于中年肥胖女性,可分为原发性和继发性两类。继发性 ESS 指手术、放疗、外伤或垂体卒中等导致。原发性 ESS 指无以上垂体损伤的情况下,脑脊液通过鞍膈孔流入鞍内所致,可能是颅内压过高或是妊娠等原因造成<sup>[2]</sup>;或是局部 GH 的作用使得蝶鞍扩大,空蝶鞍形成,该类病人蝶鞍局部骨质变化与全身其他部位骨质变化不同,全身骨质变化是在 GH 转化为 IGF-1 的基础上的骨质形成大于吸收,而蝶鞍局部的扩大主要是由于 GH 提高了附近骨质对 IGF-1 的吸收利用率<sup>[5]</sup>。

垂体腺瘤合并 ESS 发病率低,但垂体 GH 腺瘤患者合并 ESS 的发生率较高,占垂体 GH 腺瘤的 20%左右,其中垂体卒中中被认为是最常见原因<sup>[2,5]</sup>。本组患者合并 ESS 的发生率为 7.9%(41/520),其中继发性 ESS 占 26.8%(11/41),原发性 ESS 占 73.2%(30/41)。

本组患者没有肿瘤的占位效应,但空蝶鞍中脑脊液对鞍内硬脑膜的波动性压迫及 GH 对蝶鞍局部骨质的促增生作用可导致头痛症状;鞍膈疝入鞍内,导致垂体柄、视交叉受到向下的牵拉而造成视神经、视交叉的缺血,可造成患者视力下降、视野缺损<sup>[5,6]</sup>。

垂体腺瘤经蝶手术治愈率为 62%~93%<sup>[6]</sup>,脑脊液漏发生率为 0.6%~14.2%,低钠血症发生率为

3.6%,一过性尿崩症发生率为 8.7%~18.1%,永久性尿崩症发生率为 1.4%~2%,脑膜炎发生率为 0.4%~1.5%<sup>[7-11]</sup>。本组 41 例垂体 GH 腺瘤合并 ESS 的经蝶手术治愈率为 85.4%,术中脑脊液漏发生率为 7.3%,术后并发症发生率为 31.7%;本组随访过程中发现 3 例未治愈患者在未行生长抑素药物治疗及放疗的情况下,随机 GH 水平及 GH 葡萄糖抑制试验达到治愈标准,考虑为迟发性内分泌水平治愈;1 例未治愈患者术后行规范放疗,未达治愈水平,原因可能为放疗起效较慢,该患者为放疗后 1 年,未达到放疗起效时间窗或该患者肿瘤对放疗不敏感。

本组结果显示垂体 GH 微腺瘤无论是否合并 ESS,其治愈率和并发症发生率与文献报道无明显差别,经蝶手术可作为该类患者的首选治疗方案,但术中应尽量保护鞍膈完整,才能降低并发症发生率。我们总结手术要点为:①准确定位肿瘤位置,硬脑膜切开时应尽量靠近肿瘤,谨防偏离肿瘤位置或切口过高而导致鞍膈破裂脑脊液漏出;②切除过程中应尽量防止鞍膈下降过早,导致皱褶中残余肿瘤,减少鞍膈皱褶中的搔刮动作,避免脑脊液漏;③若鞍膈已下降,应先用润湿的小棉片遮挡并保护下降的鞍膈并小心刮除残余的肿瘤组织,应轻柔操作。今后外科医师如遇到此类病人应提高认识,尽量在切净肿瘤的同时减少并发症的发生。

【参考文献】

[1] 李士其,王镛斐,赵 曜,等.经蝶显微手术治疗垂体腺瘤 3375 例[J].中国临床神经外科杂志,2005,10(6):403-406.

[2] Mehta GU, Bakhtian KD, Oldfield EH. Effect of primary empty sella syndrome on pituitary surgery for Cushing's disease [J]. J Neurosurg, 2014, 121(3): 518-526.

[3] Yuh WT, Zhu M, Taoka T, et al. MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension [J]. J Magn Reson Imaging, 2000, 12(6): 808-813.

[4] 中华医学会神经外科学分会,中国垂体腺瘤协作组,中华医学会内分泌学分会.中国肢端肥大症诊治指南(2013) [J].中华神经外科杂志,2013,29(10):975-979.

[5] Liu W, Zhou H, Neidert MC, et al. Growth hormone secreting pituitary microadenomas and empty sella--an under-recognized association [J]? Clin Neurol Neurosurg, 2014, 126: 18-23.

(下转第 270 页)



月,复发6~7个月),提示严重的颅脑损伤在早期因挫伤灶过于广泛,反应性增生激烈,促进了胶质瘢痕的迅速形成甚至恶变。另外,我们发现,初次受伤时行挫伤灶清除手术患者出现胶质细胞增生症的时间较晚,病理学诊断未发现胶质瘤,这可能与手术清除挫伤灶达到了一定的瘢痕清除作用,一定程度缓解了失控的级联反应有关。

综上所述,外伤性胶质细胞增生症患者发病为非随机事件,与颅脑损伤后时间密切相关,且呈一定的时间趋势,发病高概率区间出现在伤后4~11个月,以伤后6个月发病率最高,发病时间越早,恶变可能性越大,这为我们进一步明确了颅脑损伤后随访时间节点,对外伤性胶质细胞增生症的流行病学研究具有一定参考价值。

#### 【参考文献】

- [1] Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease [J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 229-248.
  - [2] McMillan Mk, Thai L, Hong LS, *et al.* Brain injury in a disk: a model for reactive gliosis [J]. *Trends Neurosci*, 1994, 17(4): 138-142.
  - [3] 李国华. 随机性检验和趋势性检验[J]. *中国公共卫生*, 1987, 6(6): 376-380.
  - [4] 凌 莉, 方积乾. 肿瘤发病和死亡资料的时间趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2001, 10(1): 25-26.
  - [5] de Souza A, Nalini A, Kovoov JM, *et al.* Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1918-1927.
  - [6] 王 成, 费小瑞, 牛朝诗. 脑胶质细胞增生症的影像学特征分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2010, 15(2): 65-67.
  - [7] Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure [J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(2): 294-301.
  - [8] Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(2): 146-156.
  - [9] Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 235-241.
  - [10] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(8): 728-741.
  - [11] Ahmed SM, Rzigalinski BA, Willoughby KA, *et al.* Stretch-induced injury alters mitochondrial membrane potential and cellular ATP in cultured astrocytes and neurons[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(5): 1951-1960.
  - [12] Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 235-241.
  - [13] Myer DH, Gurkoff GG, Lee SM, *et al.* Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 10): 2761-2772.
- (2014-10-31 收稿, 2015-01-05 修回)
- 
- (上接第 267 页)
- [6] Pinar E, Yuceer N, Imre A, *et al.* Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 26(1): 1-5.
  - [7] Sharma M, Ambekar S, Sonig A, *et al.* Factors predicting the development of new onset post-operative hydrocephalus following trans-sphenoidal surgery for pituitary adenoma [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(10): 1951-1954.
  - [8] Messerer M, De Battista JC, Raverot G, *et al.* Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(4): 1-9.
  - [9] 杨 义, 任祖渊, 苏长保, 等. 经蝶窦入路垂体腺瘤切除术中脑脊液漏的影响因素和修补方法[J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(1): 8-11.
  - [10] Han ZL, He DS, Mao ZG, *et al.* Cerebrospinal fluid rhinorrhea following trans-sphenoidal pituitary macroadenoma surgery: experience from 592 patients [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(6): 570-579.
  - [11] 杨立坚. 经单鼻孔蝶窦入路垂体瘤切除手术后并发症多因素回归分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(5): 763-765.
- (2014-12-22 收稿, 2015-01-31 修回)