

垂体腺瘤术后外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 MMP-9 水平的变化

李承科 何 琴 唐 辉 冯 浩 付安辉

【摘要】目的 探讨内镜下和显微镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤术后病人外周血 T 淋巴细胞亚群及血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)水平的变化。**方法** 2014 年 6 月至 2017 年 3 月收治符合标准的垂体腺瘤 89 例,根据治疗方法分为观察组(45 例)和对照组(44 例)。观察组采用内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤,对照组采用显微镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤。**结果** 与对照组相比,观察组术中出血量明显减少($P<0.05$),手术时间与住院时间明显缩短($P<0.05$),术后并发症发生率明显降低($P<0.05$);术后 3 个月 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显升高($P<0.05$),血清 MMP-9 水平明显降低($P<0.05$)。**结论** 与显微镜下手术相比,内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤可明显减轻手术创伤,改善外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 MMP-9 水平,减少并发症发生。

【关键词】 垂体腺瘤;神经内镜;显微镜;经鼻蝶入路;手术

【文章编号】 1009-153X(2018)02-0087-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1[†]1

Effects of neuroendoscope-assisted surgery via single-nostril transsphenoidal approach for pituitary adenomas on the levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and serum MMP-9

LI Chengke¹, HE Qin², TANG Hui¹, FENG Hao¹, FU An-hui¹. 1. Department of Neurosurgery, Nanchong Municipal Central Hospital, Nanchong 637000, China; 2. Department of Pediatrics, The Second Clinical School, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of neuroendoscope-assisted surgery via single-nostril transsphenoidal approach (SNTA) for pituitary adenomas on postoperative peripheral blood T lymphocyte subsets and levels of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods** Eighty-nine patients with pituitary adenomas treatment in Nanchong Municipal Central Hospital were randomly divided into two groups, i.e. observation group, in which 45 patients underwent neuroendoscope-assisted surgery via SNTA and 44 patients underwent microscope-assisted surgery via SNTA. The operative duration, hospital stay, postoperative complications and the levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and serum MMP-9 before and 3 months after the operation were compared between both the groups. **Results** The operative duration and hospital stay were significantly shorter and intraoperative blood loss volume was significantly less in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). The rate of postoperative complications occurrence was significantly lower in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). The levels of peripheral blood CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher and the level of serum MMP-9 was significantly lower in the observation group than those in the control group 3 months after the operation ($P<0.05$). **Conclusion** The neuroendoscope-assisted surgery via SNTA, which can significantly reduce the surgical trauma, improve the levels of peripheral blood T lymphocyte subsets and serum MMP-9, may be helpful to promoting the postoperative rehabilitation in the patients with pituitary adenomas.

【Key words】 Pituitary adenomas; Surgery; Neuroendoscope; Microscope; Single-nostril transsphenoidal approach

垂体腺瘤为颅内常见的良性肿瘤,主要表现为肿瘤压迫垂体周围组织症候群、激素分泌异常症候群、垂体卒中及其他垂体前叶功能减退表现等^[1,2]。手术为治疗垂体腺瘤的重要方法。传统经颅切除术,虽能有效切除病灶,但创伤大、并发症多^[3]。随神

经外科技术及设备发展,内镜下或显微镜下经鼻蝶入路切除术逐渐被应用于颅内肿瘤的治疗,属于微创术式,能避免传统开颅术式的局限性,但内镜下和显微镜下手术,何种术式疗效更优,尚无定论^[4]。研究发现,机体免疫功能状态与内分泌改变等与垂体腺瘤发生、发展具有密切关系,其水平检测有助于疗效判断及预后评估^[5,6]。本文探讨内镜下或显微镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤后外周血 T 淋巴细胞亚群及血清基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)-9水平的变化。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.02.008
作者单位:637000 四川,南充市中心医院神经外科(李承科、唐 辉、冯 浩、付安辉);637000 四川南充,川北医学院第二临床学院儿科(何 琴)

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①符合《外科学》(第 8 版)垂体腺瘤诊断标准^[7];②肿瘤直径<40 mm;③首次发现肿瘤并且瘤体局限在鞍内;④可配合完成随访;⑤知晓本研究并签署同意书。

1.2 排除标准 ①肿瘤呈现哑铃状生长,朝鞍上、鞍背后方生长较明显;②鼻孔较小、蝶窦气化不良或伴有鼻窦炎、鼻腔炎;③存在手术禁忌证;④合并凝血机制障碍与严重心、肾、肝等脏器功能不全。

1.3 研究对象 2014 年 6 月至 2017 年 3 月收治符合标准垂体腺瘤 89 例,根据治疗方法分为观察组(45 例)和对照组(44 例)。观察组男 19 例,女 26 例;年龄 22~68 岁,平均(32.41±7.56)岁;病程 1 个月~6 年,平均(2.39±0.67)年;泌乳素腺瘤 21 例,生长激素腺瘤 10 例,无功能腺瘤 14 例;肿瘤直径 8~38 mm,平均(22.53±5.62)mm;Hardy 分级Ⅲ级 28 例,Ⅱ级 15 例,Ⅰ级 2 例。对照组男 20 例,女 24 例;年龄 24~69 岁,平均(32.85±7.04)岁;病程 2 个月~6 年,平均(2.51±0.57)年;泌乳素腺瘤 20 例,生长激素腺瘤 9 例,无功能腺瘤 15 例;肿瘤直径 9~39 mm,平均(22.96±5.87)mm;Hardy 分级Ⅲ级 26 例,Ⅱ级 16 例,Ⅰ级 2 例。两组病人性别、年龄、肿瘤类型和大小、Hardy 分级及病程等基线资料无明显差异($P>0.05$)。

1.4 治疗方法 对照组采取显微镜下经鼻蝶入路切除肿瘤:显微镜下找到蝶窦入口,分离部分黏膜,并凿开蝶窦鞍底,充分暴露垂体部位,仔细辨别肿瘤和垂体组织,沿肿瘤四周分离及清除肿瘤组织,注意尽量避免损伤鞍隔。观察组采取内镜下经鼻蝶入路切除肿瘤:应用 0°内镜于蝶筛隐窝位置寻找蝶窦开口,

磨去蝶窦分隔,显露蝶窦与鞍底,内镜下仔细辨别肿瘤和垂体组织,沿肿瘤四周分离及清除肿瘤组织,同时切除残余组织。

1.5 观察指标 ①手术情况(术中出血量、手术时间、住院时间等)。②术前、术后 3 个月抽取 6 ml 清晨空腹静脉血,取 3 ml 离心处理,以流式细胞仪(赛默飞, Attune NxT)测定外周血 T 淋巴细胞亚群指标($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)水平;另将 3 ml 离心分离血清,酶联免疫吸附法测定 MMP-9 水平,试剂盒购于上海圻明生物科技有限公司。③术后并发症发生情况(鼻中隔穿孔、感染、脑脊液鼻漏、尿崩症等)。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况 与对照组相比,观察组术中出血量明显减少($P<0.05$),手术时间与住院时间明显缩短($P<0.05$)。见表 1。

2.2 外周血 T 细胞亚群指标水平 术前,两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 个月,与对照组相比,观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均明显升高($P<0.05$);两组 $CD8^+$ 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 血清 MMP-9 水平 术前,两组血清 MMP-9 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 个月,与对照组相比,观察组血清 MMP-9 水平明显降低($P<0.05$)。见表 2。

2.4 并发症 观察组术后发生脑脊液漏 1 例,尿崩症 2 例;对照组术后发生鼻中隔穿孔 1 例,感染 1 例,脑脊

表 1 两组手术情况比较

组别	术中出血量(ml)	手术时间(min)	住院时间(d)
观察组(n=45)	52.64±7.23 [*]	89.24±10.16 [*]	6.08±1.12 [*]
对照组(n=44)	76.51±9.04	127.35±18.57	9.13±1.86

注:与对照组相应值比,* $P<0.05$

表 2 两组外周血 T 细胞亚群指标和血清 MMP-9 水平比较

评估时间	组别	外周血 T 细胞亚群指标				血清 MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)
		$CD3^+(\%)$	$CD4^+(\%)$	$CD8^+(\%)$	$CD4^+/CD8^+$	
术前	观察组(n=45)	59.84±5.34	35.74±4.25	23.39±3.78	1.47±0.41	118.95±11.04
	对照组(n=44)	60.03±5.52	35.90±4.56	23.71±4.09	1.43±0.38	116.93±12.16
术后 3 个月	观察组(n=45)	68.93±5.65 [*]	43.95±4.81 [*]	21.75±4.21	1.98±0.57 [*]	48.14±6.32 [*]
	对照组(n=44)	64.62±5.73	40.69±5.07	22.84±4.36	1.75±0.49	56.19±7.25

注:与对照组相应值比,* $P<0.05$;MMP-9:基质金属蛋白酶-9

液漏 3 例,尿崩症 5 例。观察组并发症发生率(6.67%)明显低于对照组(22.73%; $P<0.05$)。

3 讨论

垂体腺瘤占颅内肿瘤的 11% 左右,且呈逐渐增高趋势^[8,9]。手术目的为彻底切除肿瘤、解除其对神经组织的压迫、缓解临床症状、保护正常垂体功能^[10]。显微镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤,应用扩鼻器离断鼻中隔以到达蝶窦前壁,不需修补鞍底,操作较为简单,但实际操作过程中,易产生鼻中隔根部骨折进而造成鼻梁塌陷,且深部照明效果欠佳,不能清晰显示蝶鞍外病灶易造成肿瘤残留及脑脊液漏^[11]。内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤可明显减轻手术创伤,并发症发生率仅为 7.1%^[12]。内镜下手术器械可直接由相同鼻孔内镜旁送至术区,术中无需分离黏膜、离断鼻中隔,术后创口处理更为简洁,可缩短手术时间,有助于减少对鼻腔黏膜与鼻中隔结构的破坏,维持鼻腔正常生理结构,减少鼻腔、鼻窦并发症。内镜下能采用不同角度镜头清晰观察瘤腔各个区域,提供照明良好的全景术野,减少手术盲区,避免盲视操作下造成神经与血管误伤,进而减少肿瘤残留、降低术中出血量及术后并发症发生率^[13,14]。

同时,机体免疫功能及细胞外基质状况在垂体腺瘤发生及进展过程中起着重要作用。免疫系统能监视肿瘤发生并经由细胞免疫机制抑制肿瘤细胞生长、繁殖,若机体免疫功能低下则会增加肿瘤发生风险,加速肿瘤进展。T 淋巴细胞亚群为一类重要的免疫细胞,具有细胞免疫及免疫调节功能,机体正常免疫状态主要依靠其 CD4⁺与 CD8⁺细胞的相互作用来维持,若 CD4⁺与 CD8⁺细胞比例失常则会造成免疫功能降低^[15]。此外,MMP-9 可切断机体任何细胞外基质成分,调节细胞黏着性,降解及重塑细胞外基质动态平衡,若其表达水平过高则会加速细胞外基质降解,促进肿瘤细胞转移及浸润^[16]。本文结果显示,观察组术后 3 个月 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,血清 MMP-9 水平明显低于对照组。说明内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤可改善病人外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 MMP-9 水平。

【参考文献】

[1] Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, *et al*. Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90: 532–539.

[2] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles, of radiosurgery and radiation therapy [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(3): 445–457.

[3] 胡军民,秦尚振,秦海林,等. 经单鼻孔蝶窦入路显微切除垂体腺瘤[J]. 中国临床神经外科杂志,2013,18:26–27.

[4] 胡彦兵,潘红波,唐献江. 神经内镜下经单鼻孔蝶窦入路垂体瘤切除术治疗垂体腺瘤疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):108–109.

[5] 王雷,魏盾,崔晓亮,等. 内分泌激素水平与垂体瘤手术病人预后的相关性[J]. 广东医学,2014,35:2365–2367.

[6] 孔令胜,姚维成,栗世方,等. 肢端肥大症型垂体瘤临床生物学行为与肿瘤免疫反应关系的初步分析[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(11):104–107.

[7] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013. 214–215.

[8] Dénes J, Swords F, Rattenberry E, *et al*. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E531–541.

[9] 钟鸣,高乃康. 经鼻蝶入路垂体瘤切除术后并发症及其防治的研究进展[J]. 河北医学,2016,22(11):1912–1914.

[10] 马涛,徐韬. 经蝶入路内镜手术与显微手术治疗垂体腺瘤疗效的 Meta 分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(12):748–750.

[11] 方学文,赵建华,常顺,等. 神经内镜下经单鼻孔蝶窦入路垂体瘤切除术的临床效果分析[J]. 现代预防医学,2014,35(14):1317–1318.

[12] 沈鸟松,刘惠祥,徐中,等. 经鼻孔蝶窦入路神经内镜下垂体瘤切除术 42 例临床分析[J]. 江苏医药,2014,40:2755–2756.

[13] 袁雪松,卞晓星,陈红春,等. 神经内镜下经单鼻孔-蝶窦入路切除垂体瘤疗效与安全性分析[J]. 现代仪器与医疗,2015,21(6):94–95.

[14] 吴鹏昌,苏永永,白凯,等. 神经内镜下单鼻孔入路经蝶垂体瘤切除术临床效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(6):85–87.

[15] 严健,原永明,张舒,等. CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞亚群在肿瘤病人外周血中检测的临床意义[J]. 检验医学,2013,28(10):901–903.

[16] 陈正,常映薇,李珍珠,等. 垂体腺瘤组织中 NF-κB、MMP-9、MICA 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(3):1–4.

(2017-08-10 收稿,2017-11-15 修回)