

· 论 著 ·

垂体影像学特征在无功能性垂体腺瘤术后内分泌功能评估中的作用

康盈盈 朱丽娟 王文节 孙剑瑞

【摘要】目的 探讨垂体影像学特征在无功能性垂体腺瘤(NFPA)术后内分泌功能评估中的作用。**方法** 回顾性分析2010年3月~2021年3月经鼻蝶入路神经内镜手术切除的96例NFPA的临床资料。术前、术后2个月、术后12个月评估激素功能。**结果** 术前54例(56.3%)出现垂体功能减退,术后2、12个月分别有67例(69.8%)和55例(57.3%)存在垂体功能减退。与术前相比,术后2、12个月,性腺功能减退、甲状腺功能减退、生长激素缺乏无明显变化($P>0.05$),高泌乳素血症明显减少($P<0.05$),但是肾上腺皮质功能减退、尿崩症术后2个月明显增加($P<0.05$)、术后12个月又明显减少($P<0.05$)。19例(19.8%)术后12个月出现少一个激素轴功能恶化。单因素分析显示,术前垂体柄是否可见与术后垂体功能恶化无明显关系($P>0.05$),术前垂体腺可见程度、肿瘤切除程度、肿瘤体积与术后激素恶化有关($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示术前垂体腺不可见是术后激素恶化的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 垂体功能减退是NFPA常见的临床表现,术前垂体功能评估具有重要意义。术后垂体激素轴可能恶化,垂体影像学特征,例如垂体腺可见程度、肿瘤大小等,可作为术后垂体功能恶化的评估指标。

【关键词】 无功能垂体腺瘤;经鼻蝶入路;神经内镜手术;MRI特征;垂体内分泌功能

【文章编号】 1009-153X(2022)06-0440-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Application of MRI features of pituitary to prediction of the endocrine function of patients with nonfunctional pituitary adenoma after endoscopic transsphenoidal surgery

KANG Ying-ying, ZHU Li-juan, WANG Wen-jie, SUN Jian-rui. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of pituitary imaging features in the assessment of endocrine function of the patients with nonfunctional pituitary adenoma (NFPA) after endoscopic transsphenoidal surgery (ETS). **Methods** The clinical data of 96 patients with NFPA who underwent ETS from March 2010 to March 2021 were retrospectively analyzed. Endocrine function was assessed before surgery, 2 months and 12 months after surgery. **Results** Hypopituitarism occurred in 54 patients (56.3%) before operation, and in 67 patients (69.8%) and 55 patients (57.3%) 2 and 12 months after operation, respectively. Compared with before operation, there were no significant changes in hypogonadism, hypothyroidism, and growth hormone deficiency 2 and 12 months after operation ($P>0.05$), and hyperprolactinemia was significantly reduced ($P<0.05$). Hypoadrenocorticism and diabetes insipidus increased significantly 2 months after operation ($P<0.05$), and decreased significantly 12 months after operation ($P<0.05$). Endocrine function deterioration, with one less hormonal axis functional deterioration 12 months after surgery, occurred in 19 patients (19.8%). Univariate analysis showed that preoperative pituitary gland visibility, tumor resection, and tumor volume were associated with postoperative hormonal deterioration ($P<0.05$), but the visibility of the pituitary stalk was not significantly related to the deterioration of pituitary function after surgery ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that absence of pituitary gland on preoperative MRI was an independent risk factor for postoperative hormonal deterioration ($P<0.05$). **Conclusions** Hypopituitarism is a common clinical manifestation of patients with NFPA, and preoperative assessment of pituitary function is of great significance. The pituitary hormone axis may deteriorate after NFPA. Preoperative pituitary imaging features, such as the visibility of the pituitary gland and tumor size, can be used as evaluation indicators for the deterioration of pituitary function after surgery.

【Key words】 Nonfunctional pituitary adenoma; Endoscopic transsphenoidal surgery; MRI feature; Endocrine function

随着CT、MRI技术的发展,无功能性垂体腺瘤(nonfunctional pituitary adenoma, NFPA)的诊断率逐

渐提高^[1,2]。NFPA病人的垂体柄受压可引起多巴胺能抑制,继发高泌乳素血症^[3]。对于垂体功能减退但无明显神经功能缺损的NFPA,临床通常采用保守治疗,或者手术切除,以改善垂体功能^[4]。近年来,临床倾向采用经鼻蝶入路神经内镜手术^[4,5]。然而,这些手术对恢复原有激素功能的作用仍存在争议^[5-7]。本

文探讨垂体影像特征在NFPA经鼻蝶入路神经内镜切除术后神经内分泌功能评估中作用,为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析2010年3月~2021年5月经鼻蝶入路神经内镜手术切除的96例NFPA的临床资料,其中男53例,女43例;平均年龄(55.7±14.1)岁。纳入标准:18岁以上,术后病理确诊为NFPA。排除术后病理证实为功能性垂体腺瘤、曾接受过垂体病变手术或放疗的。

1.2 临床表现 无症状9例,存在视野缺损59例,头疼43例,颅神经损伤10例,意识障碍1例,低钠血症1例。11例女性闭经/泌乳,7例女性发生希恩氏综合症。

1.3 手术方法 采用双鼻孔入路神经内镜手术。为了保护垂体,采取选择性保留腺体的肿瘤切除术。首先,对肿瘤进行分块切除,以缓解受压的正常腺体。若假包膜容易剥离,则选择假包膜外整体切除。肿瘤切除后,不建议使用过氧化氢灌洗,可用明胶海绵混合fbrin胶或Floseal轻微按压,以控制垂体出血。采用带蒂皮瓣或中鼻甲游离粘膜、自体脂肪以及硬脑膜密封胶进行鞍底重建。

1.4 随访及评估指标 术后随访12~144个月,平均(69.0±43.4)个月。

1.4.1 术前指标 包括人口学资料、术前症状、术前激素状况。分析术前血浆促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、甲状腺素(thyroxine, T4)、促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)/促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(女性)、睾酮(男性)、催乳素水平。生长激素(growth hormone, GH)缺乏症诊断标准为存在低水平的胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1;按性别和年龄标准化),并伴有其他三个垂体激素轴缺陷^[8]。基线皮质醇<5 μg/dl可诊断为肾上腺皮质功能

减退。基线皮质醇水平在5~15 μg/dl,进行Synacthen试验,皮质醇<18 μg/dl可诊断为肾上腺皮质功能减退。基线皮质醇水平>15 μg/dl可排除肾上腺皮质功能减退^[9]。

使用1.5T或3.0T MRI扫描仪进行术前MRI检查,包括2 mm层厚的轴位、冠状位和矢状位扫描。使用半自动Smartbrush医学软件测量肿瘤体积,如果术后MRI没有肿瘤的证据,评估为全切除。根据Knosp分型^[10]及垂体柄、垂体腺状态测量海绵窦侵犯程度。

1.4.2 术后指标 游离T4和TSH正常化;FSH/雌二醇正常化;FSH/LH/睾酮正常化;基线皮质醇水平>15 μg/dl或Synacthen试验或胰岛素耐受性试验后皮质醇水平>18 μg/dl;GH/IGF-1正常化时,考虑为术前缺陷的改善。术后2、12个月复查激素功能,上述至少一项指标未达到正常水平,且较术前下降≥50%,需小剂量或长期生理剂量激素替代治疗,则视为术后激素恶化^[11]。

1.5 统计学分析 使用SPSS22.0软件分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,进行t检验;计数资料使用Fisher精确概率法或 χ^2 检验;采用多因素logistic回归模型分析术后垂体功能恶化的影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后垂体功能检测结果 术前54例(56.3%)出现垂体功能减退(1个激素轴异常2例,2个激素轴异常18例,3个激素轴异常25例,4个激素轴异常9例),其中性腺功能减退43例,甲状腺功能减退34例,肾上腺皮质功能减退17例,生长激素缺乏24例,高泌乳素血症31例。术后2、12个月分别有67例(69.8%)和55例(57.3%)存在垂体功能减退。与术前相比,术后2、12个月,性腺功能减退、甲状腺功能减退、生长激素缺乏无明显变化($P>0.05$),高泌乳素血症明显减少($P<0.05$),但是肾上腺皮质功能减退、

表1 本文无功能垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜手术前后垂体功能变化(例)

内分泌功能缺陷	术前	术后2个月	术12个月
性腺功能减退	43(44.8%)	38(39.6%)	36(37.5%)
甲状腺功能减退	34(35.4%)	38(39.6%)	35(36.5%)
肾上腺皮质功能减退	17(17.7%)	45(46.9%)*	28(29.2%)*
生长激素缺乏	24(25%)	22(22.9%)	23(24%)
高泌乳素血症	31(32.3%)	2(2.1%)*	2(2.1%)*
尿崩症	0(0%)	11(11.5%)*	3(3.1%)*

注:与术前相应值比,* $P<0.05$;与术后2个月相应值比,# $P<0.05$

尿崩症术后2个月明显增加($P<0.05$)、术后12个月又明显减少($P<0.05$)。16例(16.7%)术后至少一个激素轴改善,19例(19.8%)术后12个月出现少一个激素轴功能恶化。见表1。

2.2 手术前后垂体的影像检测结果 术前MRI检查发现垂体柄50例(52.1%;图1),发现垂体腺52例(54.2%;图2)。术后MRI复查发现垂体柄85例(88.5%),发现垂体腺86例(89.6%)。

术前垂体腺可见病人垂体功能减退发生率(61.5%,32/52)与垂体腺不可见病人(50.0%,22/44)无明显差异($P>0.05$);然而,术前垂体腺可见病人术后12个月新发至少一个激素轴恶化率(9.6%,5/52)明显低于垂体腺不可见病人(29.5%,13/44; $P<0.05$)。

术前垂体柄可见病人垂体功能减退发生率(58.0%,29/50)与垂体柄不可见病人(54.3%,25/44)无明显差异($P>0.05$),术前垂体柄可见病人术后12

个月新发至少一个激素轴恶化率(16.0%,8/50)与垂体腺不可见病人(23.9%,11/46)也无明显差异($P>0.05$)。

2.3 术后激素恶化的影响因素 96例术前肿瘤体积平均(8.54 ± 6.15) cm^3 ,术后平均(0.52 ± 1.13)ml,肿瘤切除率平均(94.7 ± 9.4)%,肿瘤全切除率为56.2%(50/96)。术后激素恶化病人的肿瘤全切除率[26.3%(5/19)]明显低于术后激素未恶化的病人[58.4%(45/77)]; $P<0.05$]。术后激素恶化病人的肿瘤体积[(11.90 ± 2.14) cm^3]明显大于术后激素未恶化的病人[(7.52 ± 0.93) cm^3]; $P<0.05$]。多因素logistic回归分析显示术前垂体腺不可见是术后激素恶化的独立影响因素($P<0.05$,表2)。

3 讨论

3.1 NFPA术前激素评估的意义 NFPA在组织学上多是良性的,但仍有部分病人预后不良。NFPA垂体

表2 本文无功能垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜手术后激素恶化影响因素的logistic回归分析

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	比值比	95%置信区间	P值	比值比	95%置信区间	P值
年龄 ≥ 70 岁	1.61	0.49~5.19	0.428	1.85	0.782~3.246	0.356
肿瘤体积 $\geq 10\text{ cm}^3$	5.94	1.87~18.83	0.002	2.78	0.92~12.73	0.108
肿瘤未全切除	4.30	1.34~13.87	0.015	1.72	0.73~6.84	0.134
术前垂体腺不可见	3.98	1.25~12.69	0.020	3.01	1.10~14.49	0.041
术前垂体柄不可见	2.57	0.98~8.31	0.073	2.05	0.79~8.22	0.203

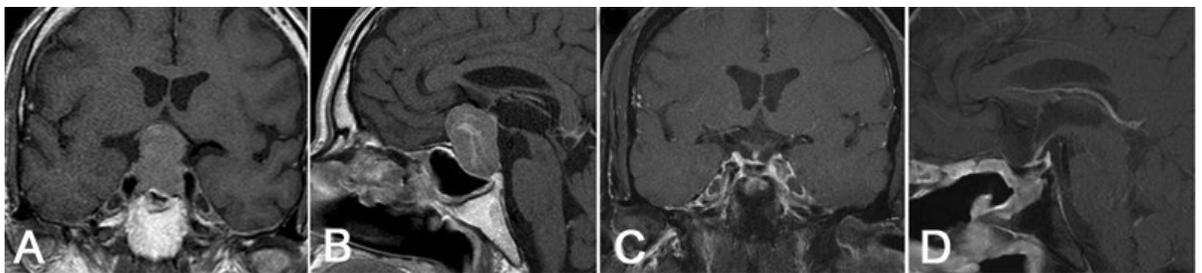


图1 无功能垂体腺瘤手术前后垂体柄MRI表现

A、B. 术前MRI T₂像冠状位和矢状位未见垂体柄;C、D. 术后MRI T₂像冠状位和矢状位显示肿瘤次全切除,垂体柄可见

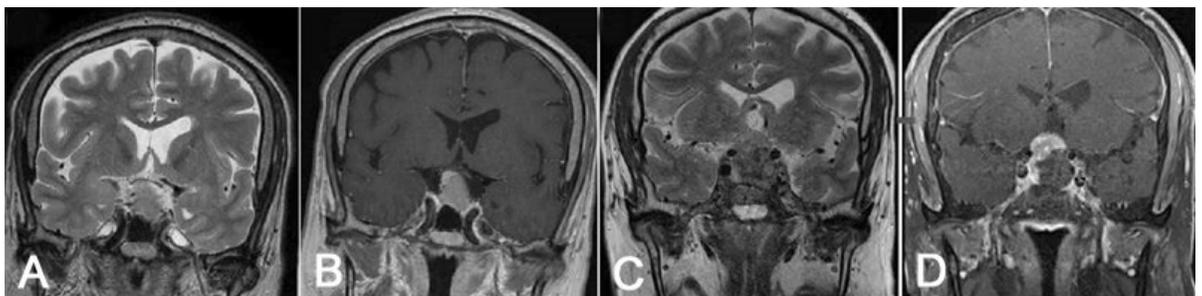


图2 无功能垂体腺瘤手术前后垂体腺MRI表现

A、B. 术前MRI T₁、T₂像冠状位显示垂体腺;C、D. 术后MRI T₁、T₂像冠状位显示显示肿瘤次全切除,垂体腺可见

功能减退的发生率在37%~85%,因此,建议在手术治疗前对所有疑似NFPA的病例进行所有垂体激素轴的评估。NFPP垂体功能减退是肿瘤对健康腺组织的压迫和破坏,以及垂体柄的压迫导致下丘脑刺激释放激素的中断。NFPA病人垂体激素轴损害发生率由高到低依次是GH轴(61%~100%)、促性腺轴(36%~96%)、促肾上腺皮质轴(17%~62%)和促甲状腺轴(8%~81%)^[4,6,7]。对于术前仅表现为垂体功能减退的NFPA病人,考虑到术后垂体功能改善和恶化率的差异性,改善率在13~57%,恶化率在2~33%^[4,6,7],术前全面评估和围手术期科学管理十分重要。

3.2 术后激素功能恶化的影响因素分析 文献报道,肿瘤大小、肿瘤切除程度、催乳素水平和肿瘤侵袭性与NFPA术后垂体功能恶化有关^[4,6,7]。据报道,高达85%的NFPA存在一个或多个垂体前叶轴功能障碍^[1,3]。蝶鞍病变可通过功能性肿瘤激素分泌过多或通过机械压迫垂体腺和垂体柄影响内分泌功能,导致垂体激素的产生/分泌减少,进而导致单个激素轴的缺陷,或者更罕见的全垂体功能减退。肿瘤对垂体柄/垂体腺的压迫可导致术前MRI不可见。本文结果显示,术前垂体柄是否可见与术前垂体功能减退无关,然而术前垂体腺不可见与术前垂体功能减退有关;多因素logistic回归分析显示,术前垂体腺不可见是术后12个月新发至少一个激素轴恶化独立危险因素。这与Jahangiri等^[12]报道一致。垂体功能减退是NFPA术后常见并发症,术前垂体腺MRI不可见会增加术后垂体功能恶化风险。一方面说明垂体腺受压迫程度更轻者,术后垂体功能恶化的风险更低;另一方面,垂体腺良好的暴露,更有利于手术操作,避免损伤肿瘤周围组织,更好地保存垂体组织和内分泌功能。本文结果显示,垂体柄是否可见与术前垂体功能减退以及术后12个月新发至少一个激素轴恶化均无明显关系。垂体柄是连接下丘脑和垂体后叶的主要通道,在正常情况下,是易于识别的^[13]。然而,在病理状态下,垂体柄多会发生形状扭曲、移位或渗入肿瘤内。术中如果可以看到下丘脑-垂体束,则很容易识别垂体柄的位置,因此术前垂体柄的可识别性可能并不是影响激素功能恶化的主要因素。但是,垂体柄在术后内分泌功能中的重要作用也不可忽视,术中对该结构进行保护仍然是十分重要的。本文结果还显示较大的肿瘤体积似乎也与术后至少一个激素轴的恶化有关,虽然这可能并不是影响术后激素功能恶化的独立危险因素。因为,这种联系可能与手术操作,以及血流再灌注效应和

因占位效应引起的高压突然减压相关。另一个需要考虑的因素是肿瘤硬度^[14]。

总之,垂体功能减退是NFPA常见的临床表现,术前垂体功能评估具有重要意义。术后垂体激素轴可能恶化,垂体影像学特征,例如垂体腺可见程度、肿瘤大小等,可作为评估术后垂体功能恶化的指标。

【参考文献】

- [1] Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas [J]. Pituitary, 2018, 21(2): 111-118.
- [2] Wang SS, Li B, Ding CY, *et al.* A novel "total pituitary hormone index" as an indicator of postoperative pituitary function inpatients undergoing resection of pituitary adenomas [J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 79111-79125.
- [3] 李一君,谷伟军,王岳鹏,等. 4276例垂体瘤的回顾性临床分析[J]. 国际内分泌代谢杂志,2022,42(1):7-11.
- [4] 赵鹏,刘志远,许可,等. 垂体腺瘤神经外科临床路径[J]. 中国肿瘤外科杂志,2022,14(1):16-21.
- [5] 杨强,杨虎,贾艳飞,等. 神经内镜经鼻蝶入路切除垂体腺瘤术后复发的影响因素及其预测价值[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(9):928-932.
- [6] Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, *et al.* Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and postsurgical management [J]. Pituitary, 2019, 22(4): 422-434.
- [7] Kim JH, Lee JH, Lee JH, *et al.* Endoscopic transsphenoidal surgery outcomes in 331 nonfunctioning pituitary adenoma cases after a single surgeon learning curve [J]. World Neurosurg, 2018, 109: e409-e416.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(12):995-1002.
- [9] 郑鹏杰,张少玲. 肾上腺皮质功能减退症的诊治现状[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(1):73-79.
- [10] Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Vior C, *et al.* Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy-Wilson Classifications for the prediction of surgical outcomes in the endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas: study of 228 cases [J]. Front Oncol, 2022, 11: 807040.
- [11] 付晓红,薛鑫诚,周培志,等. 垂体瘤术后垂体功能变化及激素替代[J]. 四川大学学报(医学版),2013,44:448-451.

复发的保护因素($P<0.05$,表2)。

3 讨论

脑膜瘤是常见的颅内肿瘤,多为良性,手术切除效果良好。但部分脑膜瘤部位特殊,涉及复杂的血管、神经组织,手术全切除难度大,术后复发率高^[1,7]。如何改善脑膜瘤预后仍是临床需要解决的问题。

本文结果显示脑膜瘤术后复发与多种因素相关,其中WHO分级、肿瘤大小、肿瘤侵犯海绵窦、肿瘤包绕血管神经以及肿瘤切除程度为较常见的影响因素。另外,本文结果显示Nestin阳性表达也是脑膜瘤术后复发的一种危险因素。Nestin基因多态性在肿瘤中有重要的调节作用,Nestin的Thr315或Thr1299磷酸化对细胞增殖有较大影响,参与肿瘤进展^[8]。王攀等^[9]发现Nestin过表达与皮肤黑素瘤的病理分级、肿瘤大小有关,提示Nestin具有促肿瘤进展作用。Nestin表达还与乳腺癌进展有关,受SOX10调节,对乳腺癌干细胞特性进行调控^[10]。Nestin是肿瘤干细胞标记物,在细胞骨架构成中发挥重要作用,可通过对细胞粘附因子以及肌动蛋白进行调控,影响肿瘤细胞浸润、迁移与增殖,促进肿瘤进展^[11]。Nestin还与炎症反应有关,可能是神经炎症反应的依赖性标记物^[12]。本文发现脑膜瘤Nestin表达与WHO分级有关,随着WHO分级增高,Nestin阳性率也相应增高,提示Nestin可能促进脑膜瘤进展。

总之,Nestin表达与脑膜瘤WHO分级有关,其阳性表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。

【参考文献】

[1] Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, *et al.* Diagnostic challenges in meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(12): 1588-1598.

[2] Fountain DM, Soon WC, Matys T, *et al.* Volumetric growth

(下转第443页)

[12] Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, *et al.* Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(3): 589-595.

[13] Wang F, Zhang J, Wang P, *et al.* Prediction of pituitary stalk position in pituitary adenomas by visualization of the hypo-

rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(3): 435-445.

[3] 张文龙,丁小明,黄立军,等.乙醛脱氢酶1A3和巢蛋白表达与原发星形胶质细胞瘤患者预后的关系[J].*中华神经外科杂志*,2017,33(12):1240-1244.

[4] Li SJ, Lai YT, Fan J, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of Nestin expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(2): 161-174.

[5] 徐鹏霄,郑淑芳.免疫组化与分子病理学[M].北京:人民军医出版社,2011.64.

[6] 陶英群,梁国标,李智勇,等.脑膜瘤手术后复发因素[J].*中国医科大学学报*,2011,40(8):735-737.

[7] 赖名耀,李娟,周江芬,等.非典型脑膜瘤38例疗效及预后因素分析[J].*广东医学*,2017,38(24):3758-3761.

[8] Matsuda Y, Ishiwata T, Yoshimura H, *et al.* Nestin phosphorylation at threonines 315 and 1299 correlates with proliferation and metastasis of human pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 354-361.

[9] 王攀,付桂莉,郑源泉,等. Bmi-1在皮肤黑素瘤中的表达及其与Nestin的相关性分析[J].*中国皮肤性病杂志*, 2018,32(2):123-128.

[10] Feng W, Liu S, Zhu R, *et al.* SOX10 induced Nestin expression regulates cancer stem cell properties of TNBC cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 522-528.

[11] 叶郁红,叶建刚,陈余朋,等.干细胞相关基因Nestin在胃神经内分泌肿瘤中的表达及临床意义[J].*福建医科大学学报*,2019,53(1):24-27.

[12] Krishnasamy S, Weng YC, Thamisetty SS, *et al.* Molecular imaging of nestin in neuroinflammatory conditions reveals marked signal induction in activated microglia [J]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1): 45.

(2021-12-23收稿,2022-04-21修回)

thalamo-hypophyseal tract using diffusion tensor imaging tractography [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(10): e0052.

[14] Castle-Kirszbaum M, Wang YY, King J, *et al.* Predictors of visual and endocrine outcomes after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(1): 843-853.

(2022-03-22收稿,2022-05-09修回)