

· 论 著 ·

# 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染的危险因素

李鹏涛 张 能 王佳玲 禹文勇 郝轶弘 阿西木江·阿西尔 周 凯 张庭荣 李绍山

【摘要】目的 探讨垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后发生颅内感染的危险因素。方法 回顾性分析 2016 年 12 月至 2020 年 10 月间经鼻蝶入路神经内镜手术切除的 652 例垂体腺瘤的临床资料,采用多因素 logistic 回归模型分析术后发生颅内感染的危险因素。结果 652 例中,20 例术后发生颅内感染,发生率为 3.07%。多因素 logistic 回归分析显示,CSF 漏(OR=5.845; 95% CI 1.334~25.613;  $P=0.019$ )、腰大池引流(OR=8.382; 95% CI 1.807~38.874;  $P=0.007$ )、肿瘤直径 $>2$  cm(OR=11.797; 95% CI 1.395~99.727;  $P=0.023$ )、手术时间 $>3$  h(OR=4.286; 95% CI 1.005~18.279;  $P=0.049$ )、多次手术(OR=10.127; 95% CI 1.334~25.613;  $P=0.019$ )、术后使用激素(OR=4.518; 95% CI 1.301~15.686;  $P=0.018$ )是术后发生颅内感染的独立危险因素。结论 PA 病人术后发生颅内感染,严重影响病人预后和手术效果;早期识别颅内感染的危险因素,采取适当的预防措施,对减少 PA 病人经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染,尤为重要。

【关键词】垂体腺瘤;经鼻蝶入路;神经内镜手术;颅内感染;危险因素

【文章编号】1009-153X(2022)07-0548-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

## Risk factors for intracranial infection in patients with pituitary adenoma after endoscopic transsphenoidal surgery

Li Peng-tao, ZHANG Neng, WANG Jia-ling, YU Wen-yong, AXIMUJIANG Axier, ZHOU Kai, ZHANG Ting-rong, LI Shao-shan. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

【Abstract】Objective To analyze the risk factors for intracranial infection in the patients with pituitary adenoma (PA) after endoscopic transsphenoidal surgery (ETS). Methods The clinical data of 652 patients with PA who underwent ETS from December 2016 to October 2020 were retrospectively analyzed. The risk factors of intracranial infection were analyzed by multivariate logistic regression. Results The incidence of intracranial infection was 3.07% (20/652). Multivariate logistic regression analysis showed that cerebrospinal fluid leakage (OR=5.845; 95% CI 1.334~25.613;  $P=0.019$ ), lumbar cistern drainage (OR=8.382; 95% CI 1.807~38.874;  $P=0.007$ ), tumor diameter $>2$  cm (OR=11.797; 95% CI 1.395~99.727;  $P=0.023$ ), operation time $>3$  h (OR=4.286; 95% CI 1.005~18.279;  $P=0.049$ ), secondary operation (OR=10.127; 95% CI 1.334~25.613;  $P=0.019$ ), and postoperative hormone use (OR=4.518; 95% CI 1.301~15.686;  $P=0.018$ ) were independent risk factors for intracranial infection. Conclusions Postoperative intracranial infection has a serious impact on the prognoses and surgical outcomes of patients with PA. Early identification of risk factors for intracranial infection and appropriate preventive measures are essential for reducing intracranial infection in the patients with PA after ETS.

【Key words】Pituitary adenoma; Endoscopic transsphenoidal surgery; Intracranial infection; Risk factors

垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)是颅内常见的良性肿瘤,占 10%~15%<sup>[1]</sup>。随着神经内镜的发展,经鼻蝶入路神经内镜手术具有微创、视野佳、依从性高、住院时间短等优势,逐渐成为 PA 的首选术式<sup>[2]</sup>。因该入路手术切口属于Ⅱ类切口,有多种非致病菌定植于鼻咽部,术后易发生颅内感染<sup>[3]</sup>,严重影响病

人预后和手术效果<sup>[4]</sup>。本文回顾性分析 2016 年 12 月至 2020 年 10 月经鼻蝶入路神经内镜手术治疗的 652 例 PA 的临床资料,探讨术后颅内感染的危险因素,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 652 例中,男 317 例,女 335 例;年龄 9~87 岁,平均(48.5±13.2)岁;病程 1 周至 6 年。主要临床表现为头痛、头晕、视力下降、视野缺损、尿崩症、月经紊乱、泌乳、性功能减退、肢端肥大症,少数病人无症状。

1.2 手术方法 全麻下行经鼻蝶入路神经内镜手术。术前半小时静脉滴注头孢曲松钠预防颅内感

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.006

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C244);新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-202147)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经外科(李鹏涛、张 能、王佳玲、禹文勇、郝轶弘、阿西木江·阿西尔、周凯、张庭荣、李绍山)

通讯作者:李绍山, E-mail:45316016@qq.com

染。取仰卧位,头后仰 15°。一般经右侧鼻腔入路,肿瘤较大则采用双侧鼻腔入路。术后使用凝胶海绵、人工硬脑膜、粘膜瓣进行常规鞍底重建。术中若有脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)漏,低流量漏使用凝胶海绵、人工硬脑膜、粘膜瓣,对漏口进行严密修补;中、高流量漏,取右侧大腿脂肪、肌肉、阔筋膜以及粘膜瓣,对漏口进行严密修补,并留置腰大池引流 5~7 d。腰大池引流期间使用头孢曲松钠预防感染,严密监测体温,定期检测 CSF。

1.3 颅内感染诊断标准<sup>[5,6]</sup> ①术后不明原因发热,脑膜刺激征阳性;②CSF 常规检查显示性状浑浊,蛋白定量>2 200 mg/L,糖定量<1.9 mmol/L,白细胞计数>10×10<sup>6</sup>/L;符合①、②条或连续两次 CSF 细菌培养出同一菌株。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素 logistic 回归模型分析颅内感染的危险因素; $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后颅内感染发生率 652 例中,20 例术后发生颅内感染,发生率为 3.07%。

2.2 术后颅内感染的危险因素 单因素分析显示,CSF 漏、腰大池引流、肿瘤直径、术中出血量、手术时间、二次手术、术后使用激素等与术后颅内感染有关( $P<0.05$ ,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,CSF 漏、腰大池引流、肿瘤直径>2 cm、手术时间>3 h、二次手术、术后使用激素是术后发生颅内感染的独立危险因素( $P<0.05$ ,表 2)。

3 讨论

文献报道,PA 经鼻蝶入路神经内镜术后颅内感染发生率在 0.5%~9.8%<sup>[3,7-9]</sup>。本文病例术后颅内感染发生率为 3.07%(20/652)。术后颅内感染会加重病情,而且近年来多重耐药菌逐渐增加,给治疗带来了极大挑战,预后较差<sup>[10]</sup>。因此,早期识别颅内感染的危险因素,采取适当的预防措施,显得尤为重要。

本文结果表明,CSF 漏是 PA 术后发生颅内感染的独立危险因素。由于金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌及流感嗜血杆菌等多种非致病菌长期定植于鼻腔,若术中或术后出现鞍隔破裂、CSF 漏,容易导致逆行性颅内感染。Conger 等<sup>[3]</sup>研究证实 CSF 漏流量越大,感染率越高。术中严密鞍底重建可有效降低颅内感染的风险,但若修补失败或存在未发现的隐性 CSF 漏,则感染风

险会更高<sup>[7]</sup>。CSF 漏与术者经验、手术技巧、肿瘤生长特点、肿瘤切除程度及二次手术密切相关<sup>[11]</sup>。结合本文病例及文献报道<sup>[12,13]</sup>,我们总结预防 CSF 漏需注意:①结合术前影像制定手术策略,预判切除程度;②术中磨除骨质前,借助导航、术中 MRI 或术中超声等,确定鞍底位置;③肿瘤的切除应遵循由下到上、由周边到中央的顺序;④切开硬膜前,可再次使用定位技术或使用探针穿刺,确定肿瘤的位置;⑤在肿瘤部分切除后,如遇鞍膈下降,应利用棉片托起下降的鞍膈,切忌以锐利的器械直接撑顶鞍膈。

术前是否采用预防性腰大池引流,仍存在争议;但中、高流量 CSF 漏,术后腰大池引流是必要的<sup>[14]</sup>。

表 1 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染危险因素的单因素分析

危险因素	颅内感染组	无颅内感染组
性别(男/女)	10/10	307/325
年龄		
9~30 岁	1(5.0%)	67(10.6%)
31~50 岁	12(60.0%)	277(43.8%)
>50 岁	7(35.0%)	288(45.6%)
体重指数>25	14(70.0%)	343(54.3%)
肿瘤直径>2 cm	19(95.0%)*	366(57.9%)
手术时间>3 h	5(25.0%)*	68(10.8%)
术中出血量>120 ml	16(80.0%)*	249(39.4%)
二次手术	14(70.0%)*	95(15.0%)
术中输血	1(5.0%)	23(3.6%)
脑脊液漏	16(80.0%)*	75(11.9%)
腰大池引流	15(75.0%)*	84(13.3%)
术前使用激素	0(0.0%)	61(9.7%)
术后使用激素	14(70.0%)*	162(25.6%)
术前垂体功能低下	3(15.0%)	113(17.9%)
术后垂体功能低下	6(30.0%)	126(19.9%)
生长激素型腺瘤	3(15.0%)	87(13.8%)

注:与无颅内感染组相应值比,\*  $P<0.05$

表 2 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	比值比	95%置信区间	$P$ 值
脑脊液漏	5.845	1.334~25.613	0.019
腰大池引流	8.382	1.807~38.874	0.007
肿瘤直径>2 cm	11.797	1.395~99.727	0.023
术中出血量>120 ml	2.299	0.599~8.822	0.225
手术时间>3 h	4.286	1.005~18.279	0.049
二次手术	10.127	2.987~34.333	0.001
术后使用激素	4.518	1.301~15.686	0.018

刘小海等<sup>[15]</sup>研究表明,术中多遍粘膜碘消毒后可杀灭 86.7% 的鼻腔定植菌,配合双氧水可有效减少颅内感染。因此,切开鞍底硬膜前,需反复使用粘膜碘配合双氧水进行消毒。术中仔细观察,若出现 CSF 漏,应严密修补硬膜,以减少颅内感染。

腰大池引流与术后颅内感染的关系,仍存在争议<sup>[16,17]</sup>。本文结果表明,腰大池引流会增加颅内感染的风险,原因可能是引流管增加 CSF 与外界接触的机会,发生逆行性感染;置管或 CSF 管理时,无菌操作不严格,增加感染几率<sup>[17]</sup>。我们总结,以下 3 种情况需考虑腰大池引流:①中、高流量的 CSF 漏;②硬膜修补失败、存在隐性 CSF 漏或其他原因,术后出现 CSF 漏;③早期发生颅内感染。考虑到腰大池引流增加感染的风险,建议留置时间不得超过 10 d,期间预防性使用抗生素,推荐应用头孢曲松钠(2 g, 1 次/d),并加强 CSF 的监测和无菌管理。严重颅内感染可行鞘内注射抗菌药物(万古霉素、美罗培南,或联合使用),但需警惕神经系统及胃肠道等不良反应。

肿瘤直径与颅内感染相关<sup>[7,18]</sup>。肿瘤体积越大,肿瘤的侵犯或压迫越严重,导致鞍膈变薄、缺失,在手术切除肿瘤过程中,容易撕裂鞍膈,出现 CSF 漏。此外,随着肿瘤体积增大,需扩大暴露范围,手术时间延长,增加感染风险。

本文结果显示,手术时间延长增加颅内感染风险。分析原因,可能是手术过程中。正常组织失去血脑屏障保护,暴露时间延长<sup>[18]</sup>。研究表明,预防性使用抗生素可明显降低颅内感染发生率<sup>[7,17]</sup>。临床上,绝大多数 $\beta$ -内酰胺类抗生素,如青霉素和头孢类抗生素,其血清半衰期都不到 2 h,而头孢曲松钠的半衰期可达 8 h,能够有效预防颅内感染。因此,术前预计手术时间较长的 PA 病人,术前半小时内应预防性使用抗生素,推荐使用头孢曲松钠,术中优化手术流程,减少手术时间,以降低术颅内感染发生率。

本文还发现 PA 病人二次手术后容易出现颅内感染<sup>[19]</sup>。第一次手术后,手术通道正常解剖结构改变,瘢痕、黏连、血管扩张或扭曲及解剖标志区消失,会使手术难度增大;而且,第一次手术后,手术通道可能会出现炎症反应,如形成囊肿或脓肿,都会增加感染风险。我们的经验,对于二次手术、解剖复杂的病人,可使用导航或超声定位,能迅速安全找到肿瘤。对于炎性病变,处理后,应再次使用粘膜碘及双氧水消毒,能降低感染风险。

本文结果显示,术后使用激素是 PA 术后发生颅内感染的危险因素。McLaughlin 等<sup>[20]</sup>报道,PA 术后

长期垂体功能减退的发生率在 2%~22%。应用激素具有减轻内皮损伤、抑制细胞的过氧化反应、清除自由基等优点,同时也会引起代谢紊乱、免疫力降低、伤口愈合延迟等不良反应,增加术后感染风险<sup>[17]</sup>。因此,PA 术后应严格遵照激素使用指征,不建议常规应用;而且,应根据激素检查结果及时调整药物用量,以降低感染风险。

本文是回顾性研究,存在无法避免的局限性。首先,我们仅对危险因素进行分析,未探讨保护性因素,原因是我们的病例常规术前预防性使用抗生素。其次,我们未对术中、术后 CSF 漏进行分层分析,也没有探讨 CSF 漏流量 Kelly 分级对颅内感染的影响,原因是部分临床资料有欠缺。

综上所述,早期识别颅内感染的危险因素,采取适当的预防措施,对减少 PA 病人经鼻蝶入路神经内镜切除术后颅内感染,尤为重要。我们的经验:术前应仔细、充分地评估;术前 30 min 预防性使用头孢曲松钠;切开硬膜前应反复多次消毒;避免出现 CSF 漏;简化手术流程、提高手术技巧以缩短手术时间;术后严格遵照激素使用指征,不建议常规应用。

#### 【参考文献】

- [1] Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, *et al.* Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009 [J]. *J Neurosurg*, 2014, 121: 527–535.
- [2] Liu JK, Das K, Weiss MH, *et al.* The history and evolution of transsphenoidal surgery [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(6): 1083–1096.
- [3] Conger A, Zhao F, Wang X, *et al.* Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients [J]. *J Neurosurg*, 2018, 130(3): 861–875.
- [4] 胡爱香,李 静,石月欣,等. 垂体瘤患者术后颅内感染影响因素与疾病负担分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(11): 2488–2490.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *现代实用医学*, 2003, 15(7): 460–465.
- [6] Tsitsopoulos PP, Iosifidis E, Antachopoulos C, *et al.* Nosocomial bloodstream infections in neurosurgery: a 10-year analysis in a center with high antimicrobial drug-resistance prevalence [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(9): 1647.

(下转第 554 页)



cysts and the role of laparoscopy and a proposed management algorithm in its treatment: a report of 2 cases [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2020, 25(4): 320-326.

[9] Gmeiner M, Wagner H, van Ouwerkerk WJR, *et al.* Abdominal pseudocysts and peritoneal catheter revisions: surgical long-term results in pediatric hydrocephalus [J]. *World Neurosurg*, 2018, 111: e912-e920.

[10] Sharma J, Al-Katib S. A rare case of a CSF pseudocyst mimicking a complex hepatic cyst [J]. *J Gastrointest Abdom Radiol*, 2021, 4(1): 62-65.

[11] 姜平阳,陈航,吴中华,等. 脑室膀胱分流在临床中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(1): 41-43.

[12] Ames CD, Jane JA Jr, Jane JA Sr, *et al.* A novel technique for ventriculovesical shunting of congenital hydrocephalus [J]. *J Urol*, 2001, 165: 1169-1171.

[13] White MD, McDowell MM, Agarwal N, *et al.* Shunt infection and malfunction in patients with myelomeningocele [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2021, 27: 518-524.

[14] Albehair MA, Alosail MA, Albulwi NM, *et al.* A retrospective study on the avoidability of ventriculoperitoneal shunt infections in a university hospital in Al-Khobar, Saudi Arabia [J]. *Cureus*, 2021, 13: e13135.

[15] Pelegrín I, Lora-Tamayo J, Gómez-Junyent J, *et al.* Management of ventriculoperitoneal shunt infections in adults: analysis of risk factors associated with treatment failure [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64: 989-997.

[16] Nagasaka T, Inao S, Ikeda H, *et al.* Subcutaneous migration of distal ventriculoperitoneal shunt catheter caused by abdominal fat pad shift--three case reports [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50: 80-82.

[17] 林志雄. 脑积水[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020. 212-213.

(2021-09-15 收稿, 2022-06-20 修回)

(上接第 550 页)

[7] 曹磊,李储忠,桂松柏,等. 神经内镜经鼻颅底外科术后颅内感染的危险因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(4): 334-338.

[8] Wang AJ, Zaidi HA, Laws ER. History of endonasal skull base surgery [J]. *J Neurosurg Sci*, 2016, 60(4): 441-453.

[9] Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Stefko ST, *et al.* Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients [J]. *Pituitary*, 2014, 17(4): 307-319.

[10] 董燕,杜开先,张晓莉,等. 儿童开颅术后颅内感染多重耐药菌诊治分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(10): 89-91.

[11] Nishioka H, Haraoka J, Ikeda Y. Risk factors of cerebrospinal fluid rhinorrhea following transsphenoidal surgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147(11): 1163-1166.

[12] 刘崎,刘耀赛,李军,等. 内镜下经鼻蝶垂体瘤切除术后脑脊液漏的危险因素分析[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(5): 516-521.

[13] 黄敏东,江楠,邹剑丹. 神经内镜下右侧单鼻孔经鼻蝶入路垂体瘤切除术中出现脑脊液漏的处理体会[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(18): 35-37.

[14] Strickland BA, Lucas J, Harris B, *et al.* Identification and repair of intraoperative cerebrospinal fluid leaks in endonasal transsphenoidal pituitary surgery: surgical experience in a series of 1002 patients [J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(2): 425-429.

[15] 刘小海,金雨,郭晓鹏,等. 鼻腔消毒对经蝶窦入路鼻腔定植菌的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2018, 40(3): 64-67.

[16] 谢燕梅,陈伟明. 改良硬膜外导管连接装置持续腰大池引流术辅助治疗颅内感染临床效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(6): 886-890.

[17] 刘宏志,尹丽萍,冯进. 内镜辅助下经鼻蝶入路垂体瘤切除术颅内感染因素分析及预防策略[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2018, 31(3): 141-145.

[18] 倪健,吉莉,钱晓英,等. 经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术后并发颅内感染相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(12): 1849-1851.

[19] Jin Y, Liu X, Gao L, *et al.* Risk factors and microbiology of meningitis and/or bacteremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e851-e863.

[20] McLaughlin N, Cohan P, Barnett P, *et al.* Early morning cortisol levels as predictors of short-term and long-term adrenal function after endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas and Rathke's cleft cysts [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(5): 569-575.

(2022-03-19 收稿, 2022-06-10 修回)