

## . 综 述 .

## 垂体腺瘤卒中诊治的研究进展

赵 东 综述 陈谦学 审校

【关键词】垂体腺瘤;肿瘤卒中;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2017)04-0270-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

垂体腺瘤卒中是一种由垂体腺瘤出血、梗死或梗死后出血而引起的临床急症,常伴有突发头痛、恶心、呕吐、视力障碍、视野缺损、复视、眼外肌麻痹、意识改变以及垂体功能减退等<sup>[1]</sup>。最早由 Baily 于 1898 年报道,直到 1950 年, Brougham 对其进行临床总结后正式命名。因临床上病例较少,故垂体腺瘤卒中的发病率、病理机制、诊治方案目前尚存较多争议。

## 1 流行病学

文献报道,垂体腺瘤卒中发病率占垂体腺瘤的 0.5%~25%<sup>[1-4]</sup>。可看出,其发病率报道的差异很大,造成这种差异的原因主要与诊断标准有关<sup>[2]</sup>。若以伴有明显症状经手术治疗后证实为垂体腺瘤卒中为标准,则所有手术切除垂体腺瘤病例中卒中占 0.6%~10%<sup>[5]</sup>,但通常情况下<5%,平均为 2%左右<sup>[6]</sup>。近年来,随着影像学技术的发展,对亚临床型垂体腺瘤卒中的诊断有了更深入的研究,使得那些不表现明显症状的亚临床垂体腺瘤卒中病人得以诊断,一定程度造成统计学上的较大差异。

研究表明垂体腺瘤卒中中的男女发病率约为 (1.6~2.0):1.0<sup>[4]</sup>,平均年龄为 (42.5±12.36) 岁,年龄并非垂体腺瘤卒中发生的危险因素<sup>[2,6]</sup>。目前还不知道所有垂体腺瘤组织学亚型的卒中风险度是否一样。曾有文献报道无功能垂体腺瘤发生卒中占垂体腺瘤卒中的 45%<sup>[6]</sup>。但 2009 年有文献报道,功能型垂体腺瘤发生卒中的可能性更大;无功能腺瘤卒中发生率高是由于低检出率,这些病人无内分泌功能的变化,只有在出现明显症状后才去就诊;而有功能的垂体腺瘤,可能在还未发生卒中时就因为内分泌症状

被检出,经治疗后而减少了卒中的发生<sup>[7]</sup>。

## 2 病理机制

垂体腺瘤卒中的确切发病机制还不完全清楚,目前有较多理论都试着对其发生进行解释。一种解释是垂体腺瘤的相对血供不足<sup>[8]</sup>。随着肿瘤的不断生长增大,垂体腺瘤的血供相对不足,进而垂体腺瘤会缺血坏死甚至引起继发性出血。另一种认为是局部压迫现象引起卒中<sup>[3]</sup>。由于不断增大的垂体腺瘤压迫血管及周围组织。当垂体腺瘤向鞍上生长时,可嵌在鞍隔与垂体柄的中间狭窄部位,阻断来自垂体门脉系统的血供而导致垂体前叶发生缺血坏死;当垂体腺瘤向两侧生长压迫海绵窦时,海绵窦压力升高,导致肿瘤内静脉回流压升高,使门脉系统压力相应升高血供减少。随着肿瘤的增大,进一步影响血液供应,导致垂体及腺瘤的缺血坏死而继发出血。还有假说则认为垂体瘤血管较正常垂体血管差异较大,其血供以血窦形式存在<sup>[4,9]</sup>。腺瘤内血管的血流灌注压低于正常动脉灌注压,而瘤内血管灌注压直接受到波动较大的系统动脉压的影响,故而当动脉灌注压突然升高时则可能会使得腺瘤内的血管破裂出血。有人根据肿瘤血管组织学上的特点认为,垂体腺瘤的血管不完全成熟,管壁菲薄,通透性较大,且基膜较脆弱,呈破裂或节段状。正因有结构上的缺陷,使其容易自发出血,并可能是其发展为垂体腺瘤卒中的潜在原因<sup>[9]</sup>。

## 3 临床表现

垂体腺瘤卒中的临床表现包括突发头痛、恶心、呕吐、视力障碍、局部视野缺损、复视、眼外肌麻痹、意识改变以及垂体功能减退等。

3.1 头痛 95% 的病人会出现头痛<sup>[10]</sup>,有时感到整个头部剧痛,可能是硬脑膜受牵拉或蛛网膜下腔出血刺激三叉神经分支所致。约 70% 病人头痛同时伴随

有呕吐,可能是脑膜刺激或/和颅内压增高所致。

3.2 视野缺损 鞍区为一个固定空间,卒中会引起蝶鞍内容物突然、快速增加使得压力骤升,压迫视神经、视交叉、视束,约有 52% 的病人出现视力减退,64% 的病人出现不同程度的视野缺损<sup>[4]</sup>。有时候视交叉的压迫症状会产生眼睛疼痛、中心暗点,与视神经炎很难区分。若双眼的视野缺损均表现为齐中线,提示有颅内蝶鞍区病变的可能<sup>[11]</sup>,由于解剖学特点,垂体肿瘤导致的视野缺损多表现为特征性的、常常是齐中线的、不全或偏盲型的双眼颞侧视野缺损,详细的视野检查对于垂体肿瘤早期诊断意义重大。

3.3 复视 约有 78% 的卒中会压迫海绵窦区内的Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经<sup>[6,12]</sup>,一般三叉神经受压比较少见。特定的颅神经受到压迫会引起特定的复视,眼肌麻痹病人中约 50% 为动眼神经麻痹,这是因为其在海绵窦上外侧通过,与腺垂体在一个轴面上故而更容易受到压迫。但通常单纯的以动眼神经麻痹为临床表现的垂体腺瘤卒中极其罕见的。一般积极治疗,复视症状可改善。Cho 等<sup>[13]</sup>报道 2 例以突发单侧上睑下垂和动眼神经麻痹所致复视的病人,早期手术治疗,症状完全缓解。

3.4 其他临床症状 血管痉挛或压迫引起颈内动脉海绵窦段管径变窄可能会导致脑梗塞或偏瘫。脑脊液内的出血或坏死组织也会引起脑血管痉挛甚至伴随梗塞灶的形成。血液和坏死组织进入蛛网膜下腔可能会引起假性脑膜炎、意识水平的降低甚至是昏迷。如果病变波及下丘脑会引起体温调节失衡和意识的下降。交感神经损伤可能会导致霍纳综合征。

4 鉴别诊断

垂体腺瘤卒中有时与颅内某些疾病鉴别较困难,使得其不易被及时诊断,如动脉瘤样蛛网膜下腔出血、细菌性脑膜炎及很少见的脑梗死、海绵窦血栓形成、偏头痛,Ratheke’s 囊肿,其中与动脉瘤和细菌性脑膜炎、Ratheke’s 囊肿等鉴别困难更大。如果很难排除存在动脉瘤的可能性,建议进一步行血管造影或 MRA 明确诊断。一般不进行脑脊液的检查,除非不能排除脑膜炎的诊断时。Ratheke’s 囊肿的出血性梗死也与垂体腺瘤卒中很难鉴别。如果诊断前不知道病人有 Ratheke’s 囊肿,要将它们准确区分几乎是不可能的,除非通过手术取标本病检来明确诊断。Binning 等<sup>[14]</sup>报告 6 例怀疑垂体腺瘤卒中而行经鼻蝶骨垂体腺瘤切除手术的病人,所有这些病人的临床症状和 MRI 的表现都符合垂体卒中的特征,但

是手术所见及病理报告则提示是 Ratheke’s 囊肿。这也再次强调了两种疾病的相似性。

5 治疗

垂体腺瘤卒中病人的病死率较过去的 60 多年有很大程度降低。主要归因于下面 4 个因素:诊断准确性的提高、糖皮质激素的应用、更多对症支持疗法的应用、手术技术的不断改良以及术后的护理水平的提升。

5.1 急性期的管理 尽管治疗上选择保守还是手术有争议,但早期应用大剂量糖皮质激素的观点已得到统一<sup>[4,15]</sup>,不光起到激素替代治疗的作用,也有助于鞍区各结构水肿的消除。推荐使用氢化可的松,50 mg,1 次/6 h<sup>[2,4,15]</sup>。对于仍然有临床症状和神经损害症状的病人则需首选经鼻蝶骨手术减压来进行治疗。

5.2 急性期稳定后的治疗 当病人生命体征平稳后,应考虑是否行手术治疗。文献报道称单侧眼肌麻痹和部分的视野缺损的垂体腺瘤卒中,其神经功能仍有可能恢复,加之手术存在诸多并发症,因此首选保守治疗,即对症支持治疗、持续几周的大剂量激素治疗、激素替代治疗<sup>[16-18]</sup>。Maccagnan 等<sup>[18]</sup>报道的所有垂体腺瘤卒中病人均用地塞米松进行治疗,经过 1 周治疗效果不佳的病人再行手术治疗,发现保守治疗的病人与手术治疗的病人神经症状、视力、视野的改善效果相近;但是他们在病人治疗方案上存在较大选择偏倚,经手术治疗的病人其症状更重;而从另一方面表明保守治疗可以被用来筛选出那些症状较轻的病人。Ayuk 等<sup>[19]</sup>通过回顾性分析 33 例垂体腺瘤卒中也得出相似结论,18 例行保守治疗,仍有 15 例行手术治疗;两组激素水平以及视力恢复情况没有显著差异;然而,手术是在病人已经出现视野和神经功能恶化情况下进行。

英国垂体腺瘤卒中治疗指南上对不断恶化的视力减退,主张尽快手术减压,认为在发病后 1 周内行减压手术的病人视力障碍及垂体功能恢复较保守治疗明显<sup>[15]</sup>;并且垂体腺瘤卒中可能破坏垂体组织,也可能继续生长再次复发出血,故而急性垂体卒中的病人行保守治疗仍存在争议。只有那些不能耐受手术的病人或不适合行手术的病人才行保守治疗。

【参考文献】

[1] Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK, et al. Pituitary apoplexy:

- large surgical series with grading system [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(5): 781-790.
- [2] Murad-Kejbou S, Eggenberger E. Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(6): 456-61.
- [3] Bills DC, Meyer FB, Laws ER, *et al*. A retrospective analysis of pituitary apoplexy [J]. *Neurosurgery*, 1993, 33(4): 602-609.
- [4] Briet C, Salenave S, Bonneville JF, *et al*. Pituitary apoplexy [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(6): 622-645.
- [5] Turgut M, Ozsunar Y, Basak S, *et al*. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(5): 749-61.
- [6] Nawa R, Abdel Mannan D, Selman W, *et al*. Pituitary tumor apoplexy: a review [J]. *J Intens Care Med*, 2008, 23: 75-90.
- [7] Mou C, Han T, Zhao H, *et al*. Clinical features and immunohistochemical changes of pituitary apoplexy [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16: 64-68.
- [8] Chang CV, Felicio AC, Tescannini AC, *et al*. Pituitary tumor apoplexy [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(2A): 328-333.
- [9] Cohen AB, Lessel S. Angiogenesis and pituitary tumors [J]. *Semin Ophthalmol*, 2009, 24(3): 185-189.
- [10] Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, *et al*. Management and outcomes of pituitary apoplexy [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122: 1450-1457.
- [11] 王一玮, 刘 霞, 钟 勇. 垂体腺瘤卒中误诊为急性球后神经炎 1 例[J]. *中华眼科杂志*. 2011, 47(8): 746-747.
- [12] 俞 海, 詹仁雅. 垂体卒中研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(4): 367-370.
- [13] Cho WJ, Joo SP, Kim TS, *et al*. Pituitary apoplexy presenting as isolated third cranial nerve palsy with ptosis: two case reports [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 45: 118-121.
- [14] Binning M, Liu J, Gannon J, *et al*. Hemorrhagic and nonhemorrhagic Rathke cleft cysts mimicking pituitary apoplexy [J]. *J Neurosurg*, 2008, 108: 3-8.
- [15] Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, *et al*. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy [J]. *Clin Endocrinol*, 2011, 74: 9-20.
- [16] Pelkonen R, Kuusisto A, Salmi J, *et al*. Pituitary function after pituitary apoplexy [J]. *AM J Med*, 1978, 65: 773-778.
- [17] McFadzean RM, Doyle D, Rampling R, *et al*. Pituitary apoplexy and its effect on vision [J]. *Neurosurgery*, 1991, 29: 669-675.
- [18] Maccagnan P, Macedo CL, Kayath MJ, *et al*. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 2190-2197.
- [19] Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, *et al*. Acute management of pituitary apoplexy—surgery or conservative management [J]? *Clin Endocrinol*, 2004, 61: 747-752.
- (2016-01-18 收稿, 2016-02-03 修回)
- ~~~~~
- (上接第 269 页)
- [13] Stahel PF. Expression of HMGB1 and RAGE in rat and human brains after traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(3): 643-649.
- [14] Yu O, Liu K, Wake H, *et al*. Glycyrrhizin inhibits traumatic brain injury by reducing HMGB1-RAGE interaction [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85(10): 18-26.
- [15] Okuma Y, Date I, Nishibori M. Anti-HMGB1 antibody therapy for traumatic brain injury and neuropathic pain [J]. *Folia Pharmacologica Japonica*, 2014, 143(143): 5-9.
- [16] Zhang J, Takahashi HK, Liu K, *et al*. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1420-1428.
- [17] Laird MD, Shields JS, Sukumari-Ramesh, *et al*. High mobility group box protein-1 promotes cerebral edema after traumatic brain injury via activation of toll-like receptor 4 [J]. *Glia*, 2014, 62(1): 26-38.
- [18] Wang KY, Yu GF, Zhang ZY, *et al*. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413 (21-22): 1737-1741.
- [19] Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior [J]. *Clin Interv Aging*, 2009, 4(1): 121-136.
- [20] 王 杨, 温明哲, 马延斌. 影像学技术在 TBI 预后评估中的应用及进展[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17): 2704-2705.
- (2016-01-24 收稿, 2016-09-10 修回)