

垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后早期并发脑脊液鼻漏的影响因素

周 猛 刘彦廷 田春雷 雷志恒 罗 然

【摘要】目的 探讨垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后早期(1周)并发脑脊液鼻漏的影响因素。**方法** 回顾性分析2017年1月至2022年1月经鼻蝶入路神经内镜手术治疗的246例垂体腺瘤的临床资料。术后1周内鼻腔漏出液葡萄糖>1.7 mmol/L诊断为脑脊液鼻漏。**结果** 246例中,术后早期发生脑脊液鼻漏30例,发生率为12.2%。多因素logistic回归分析显示,肿瘤质地韧(OR=4.013;95% CI 1.289~12.497; $P=0.017$)、肿瘤上下径大(OR=1.149;95% CI 1.039~1.271; $P=0.007$)、术中脑脊液漏(OR=26.425;95% CI 7.034~99.278; $P=0.001$)是术后早期并发脑脊液鼻漏的独立危险因素,而使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修补颅底(OR=0.026;95% CI 0.003~0.261; $P=0.002$)是术后早期并发脑脊液鼻漏的保护因素。与术中1级脑脊液漏病人(47.2%,17/36)比较,术中0级(5.3%,10/188)、2级(16.7%,2/12)、3级(10.0%,1/10)脑脊液漏病人发生术后早期脑脊液鼻漏几率明显降低($P<0.05$);而术中0级、2级、3级脑脊液漏病人之间均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 经鼻蝶入路神经内镜手术切除垂体腺瘤时,肿瘤质地较韧、肿瘤上下径较大和术中脑脊液漏会增加术后早期脑脊液鼻漏的风险,临床应引起重视;而使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修补颅底会减少术后早期脑脊液鼻漏的发生率。

【关键词】 垂体腺瘤;脑脊液鼻漏;经鼻蝶入路;神经内镜;影响因素

【文章编号】 1009-153X(2023)12-0701-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Risk factors of early cerebrospinal fluid rhinorrhea in patients with pituitary adenomas after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery

ZHOU Meng, LIU Yan-ting, TIAN Chun-lei, LEI Zhi-heng, LUO Ran .The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University & Department of Neurosurgery, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of early (1 week) cerebrospinal fluid rhinorrhea (CFR) in patients with pituitary adenomas after endoscopic endonasal transsphenoidal surgery (EETS). **Methods** The clinical data of 246 patients with pituitary adenomas treated by EETS from January 2017 to January 2022 were retrospectively analyzed. CFR was diagnosed with glucose >1.7 mmol/L in the leaking fluid within 1 week after surgery. **Results** Of these 246 patients, 30 patients (12.2%) suffered from early CFR after operation. Multivariate logistic regression analysis showed that the texture of tumor (OR=4.013; 95% CI 1.289~12.497; $P=0.017$), large upper and lower diameter of tumor (OR=1.149; 95% CI 1.039~1.271; $P=0.007$), and intraoperative cerebrospinal fluid leakage (ICFL) (OR=26.425; 95% CI 7.034~99.278; $P=0.001$) were independent risk factors for early CFR, while the use of vascularized nasal septum mucosal flap to repair skull base (OR=0.026; 95% CI 0.003~0.261; $P=0.002$) was a protective factor for early CFR. Compared with patients with grade 1 ICFL (47.2%, 17/36), the rates of early CFR in grade 0 patients (5.3%, 10/188), grade 2 patients (16.7%, 2/12), and grade 3 patients (10.0%, 1/10) significantly decreased ($P<0.05$). There was no significant difference in the rates of early CFR among grade 0, grade 2 and grade 3 patients ($P>0.05$). **Conclusions** For patients with pituitary adenomas undergoing EETS, the risk of early CFR is increased in patients with tough texture tumors, larger diameter of the upper and lower part of the tumors and the ICFL, while the use of vascular pedicled nasal septum mucosal flap to repair the skull base can reduce the incidence of early CFR.

【Key words】 Pituitary adenomas; Cerebrospinal fluid rhinorrhea; Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery; Risk factors

垂体腺瘤是颅内蝶鞍区最常见的肿瘤之一^[1]。除部分泌乳素腺瘤可以通过溴隐亭等药物治疗外,其他大多数垂体腺瘤主要依靠手术治疗。目前,经鼻蝶入路神经内镜切除术是治疗垂体腺瘤的主流手术方式,术后脑脊液鼻漏是最常见的并发症之一。本文探讨垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后早期(1周)并发脑脊液鼻漏的影响因素,为临床提供参考。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.12.008
基金项目:宜昌市医疗卫生研究项目(A20-2-011)
作者单位:443003 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院神经外科(周 猛,刘彦廷、田春雷、雷志恒、罗 然)
通讯作者:罗 然,E-mail:lrsn2005@163.com

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:经鼻蝶入路神经内镜切除术,且术后病理检查为垂体腺瘤。排除标准:①术后出现其他严重并发症,如颅内出血需再开颅手术;②重要临床资料缺失或不完整。

1.2 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月至 2022 年 1 月经鼻蝶入路神经内镜手术治疗的 246 例垂体腺瘤的临床资料,其中男 114 例,女 132 例;年龄 23~76 岁,平均(52.8±13.8)岁;体质指数 18~26 kg/m²,平均 21.04 kg/m²。合并糖尿病 40 例、高血压病 48 例、慢性呼吸道疾病 50 例。功能性腺瘤 54 例(泌乳素腺瘤 31 例,生长激素腺瘤 9 例,促肾上腺皮质激素腺瘤 14 例),无功能腺瘤 192 例。

1.3 手术方法 先用 0.5%碘伏盐水冲洗双侧鼻腔三次,再用肾上腺素盐水棉片收缩鼻粘膜。从蝶窦口用针状电刀切开鼻中隔粘膜约 4 cm,分离同侧鼻中隔粘膜并切开对侧鼻中隔黏膜,形成双鼻孔入路。磨除犁骨、蝶窦前下壁及蝶窦分隔,显露颅底。磨除颅底骨质,“U”字剪开硬膜并翻向鞍结节方向,充分显露肿瘤。神经内镜下先切除鞍背方向肿瘤,再切除两侧海绵窦方向肿瘤,最后切除鞍结节方向肿瘤,注意保护正常垂体及鞍隔。鞍内探查是否有残留肿瘤和判断术中是否发生脑脊液渗漏。如术中发现有清亮液体流出,即可确认脑脊液渗漏:0 级,未观察到脑脊液渗漏;1 级,缺损仅为裂隙或小孔状,少量脑脊液漏;2 级,缺损直径<5 mm,明显脑脊液漏出;3 级,缺损直径≥5 mm,大量脑脊液漏出。术中依据脑脊液漏分级采用不同的分层重建修补策略:0 级,无脑脊液漏或鞍隔完整,鞍内填塞明胶海绵,颅底硬膜复位,蝶窦腔内填塞碘仿纱条支撑,双侧鼻腔予以膨胀海绵支撑;1 级,鞍隔破损处填塞脂肪或者软性人工硬膜封堵,硬膜下用软性可吸收人工硬膜修补,颅底硬膜复位,蝶窦和鼻腔填塞方法同 0 级;2 级,鞍隔破损处填塞脂肪封堵,硬膜内用软性可吸收人工硬膜修补,硬膜外用大腿阔筋膜覆盖,蝶窦和鼻腔填塞方法同 0 级;3 级,在鞍隔破损处填塞脂肪片封堵,硬膜内采用软性可吸收人工硬膜修补,硬膜外用大腿阔筋膜覆盖,再用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣覆盖修补,粘膜瓣四周用止血纱固定,蝶窦和鼻腔填塞方法同 0 级。

1.4 术后早期脑脊液鼻漏的判定标准 术后 1 周,一侧或双侧鼻腔间断或持续流出清亮、水样液体,经葡萄糖定性和定量检测,如漏出液葡萄糖>1.7 mmol/L,

可明确证实为脑脊液鼻漏。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行分析;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归模型分析术后早期脑脊液鼻漏的影响因素; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后早期脑脊液鼻漏的发生率 246 例中,术后早期发生脑脊液鼻漏共 30 例,发生率为 12.2%;26 例

表 1 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后早期并发脑脊液鼻漏的影响因素的单因素分析

影响因素	脑脊液鼻漏	无脑脊液鼻漏
年龄(岁)	50.2±17.4	53.2±13.2
性别(例)		
男	14(46.7%)	100(46.3%)
女	16(53.3%)	116(53.7%)
体质指数(kg/m ²)	22.0±2.1*	20.9±1.6
糖尿病	14(46.7%)*	26(12.0%)
高血压病	4(13.3%)	44(20.4%)
慢性呼吸系统疾病	6(20.0%)	44(20.4%)
肿瘤质地		
软	12(40.0%)	188(87.0%)
韧	18(60.0%)*	28(13.0)
肿瘤复发	2(6.7%)*	1(0.5%)
肿瘤左右径(mm)	24.6±6.6*	20.0±5.9
肿瘤上下径(mm)	31.6±7.1*	24.0±8.2
肿瘤类型		
无功能性腺瘤	24(80.1%)	168(77.8%)
功能性腺瘤	6(19.9%)	48(22.2%)
术中脑脊液漏	20(66.7%)*	38(17.6%)
术后 1 周血清白蛋白(g/L)	34.5±1.9*	35.7±2.3
使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣		
修补颅底	1(3.3%)*	59(27.3%)
使用阔筋膜修补颅底	2(6.7%)	12(5.6%)

注:与脑脊液鼻漏组相应值比,* $P<0.05$

表 2 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后早期并发脑脊液鼻漏的影响因素的多因素 logistic 回归分析

影响因素	比值比	95%置信区间	P 值
肿瘤质地韧	4.013	1.289~12.497	0.017
肿瘤上下径大	1.149	1.039~1.271	0.007
术中脑脊液漏	26.425	7.034~99.278	0.001
使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣	0.026	0.003~0.261	0.002

术后行腰大池引流术治疗 7 d 痊愈,4 例再次行修补术痊愈。

2.2 术后早期脑脊液鼻漏的影响因素 单因素分析显示,体质指数、糖尿病、肿瘤质地、肿瘤复发、肿瘤大小、术中脑脊液漏、术后 1 周白蛋白水平、使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修补颅底等与术后早期脑脊液鼻漏有明显关系($P<0.05$;表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,肿瘤质地韧、肿瘤上下径大、术中脑脊液漏是术后早期并发脑脊液鼻漏的独立危险因素($P<0.05$;表 2),而使用带血管蒂鼻中隔粘膜瓣修补颅底是术后早期并发脑脊液鼻漏的保护因素($P<0.05$;表 2)。

2.3 术中脑脊液漏分级与术后早期脑脊液鼻漏的关系 术中出现 0 级脑脊液漏 188 例,术后早期发生脑脊液鼻漏 10 例(5.3%);术中出现 1 级脑脊液漏,36 例,术后发生早期脑脊液鼻漏 17 例(47.2%);术中出现 2 级脑脊液漏,12 例,术后发生早期脑脊液鼻漏 2 例(16.7%);术中出现 3 级脑脊液漏 10 例,术后发生早期脑脊液鼻漏 1 例(10.0%)。与术中 1 级脑脊液漏病人比较,术中 0 级、2 级、3 级脑脊液漏病人发生术后早期脑脊液鼻漏几率明显降低($P<0.05$);而术中 0 级、2 级、3 级脑脊液漏病人之间均无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

脑脊液鼻漏是垂体腺瘤经鼻蝶入路术后常见并发症之一。文献报道,垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后脑脊液鼻漏的发生率在 0.50%~15.00%^[2]。本文病例术后早期脑脊液鼻漏的发生率为 12.2%,与上述文献报道相似。有文献报道,垂体腺瘤经鼻蝶入路术后脑脊液鼻漏的发生与病人体质指数、合并症(糖尿病、慢性呼吸系统疾病)、肿瘤大小、肿瘤质地、肿瘤类型、术中脑脊液漏、肿瘤侵袭性、二次手术、肿瘤切除程度等因素有关^[3-7]。本研究结果显示肿瘤质地韧、肿瘤大、术中脑脊液漏是垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后早期发生脑脊液鼻漏的独立危险因素,而使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修补颅底是术后早期脑脊液鼻漏的保护因素。

3.1 肿瘤质地 Ham 等^[2]研究发现,肿瘤质地是影响垂体大腺瘤经鼻蝶入路术后并发脑脊液鼻漏的重要因素。其原因是质软的垂体腺瘤通过吸引和刮除就可以很轻易地切除,而质地较韧的垂体腺瘤切除则较困难,手术操作过程中需要使用锐性或钝性分离的技术切除肿瘤,分离肿瘤过程中很容易造成鞍隔

薄弱区破损,引起术中脑脊液漏,从而造成术后脑脊液鼻漏。有文献报道,MRI 可以预测垂体腺瘤的质地,质地较韧的肿瘤 T₂WI 呈低信号;然而,基于 MRI 的预测准确率仅为 70%^[8]。

3.2 肿瘤大小 肿瘤上下径越大的垂体腺瘤通常会使蝶鞍区扩大并压迫鞍隔,使鞍隔变薄甚至通过鞍隔孔与蛛网膜粘连,在切除肿瘤时,可能导致鞍隔破损或蛛网膜破裂,从而导致术后脑脊液鼻漏。Li 等^[4]研究显示,肿瘤上下径越大的垂体腺瘤病人,经鼻蝶入路神经内镜术后越容易发生脑脊液鼻漏。Gondim 等^[9]报道,肿瘤上下径越大与垂体腺瘤病人经鼻蝶入路神经内镜术后脑脊液鼻漏的发生率较高相关。但也有研究指出,肿瘤上下径与术后脑脊液鼻漏的发生无关^[10]。当肿瘤体积较大时,为了完全切除垂体腺瘤,可行扩大经蝶窦入路手术切除肿瘤,但该入路使颅底暴露范围扩大,术中发生 3 级脑脊液漏的风险增加,因此,术中应积极行颅底多层修补术。

3.3 术中脑脊液漏 术中脑脊液漏的病人容易发生术后脑脊液鼻漏,其可能原因是术中鞍隔及蛛网膜破口较小,而行简单的鞍内填塞修补,术后因颅内压变化发生鞍内填塞物移位、松动甚至脱落,导致漏口重新开放,从而发生术后脑脊液鼻漏。研究报道,术中脑脊液漏是垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后发生脑脊液鼻漏的独立危险因素^[11,12]。Riesgo 等^[13]研究指出,术中脑脊液漏与垂体腺瘤经鼻蝶入路术后脑脊液鼻漏有显著相关性($P<0.005$)。本文结果显示,术中 1 级脑脊液漏病人术后早期发生脑脊液鼻漏几率更高,其可能原因是早期手术经验不足,术中 1 级脑脊液漏者仅行简单鞍内软性人工硬膜或明胶海绵松散填塞修补,未行精准鞍隔破口填塞封堵和多层颅底修补的理念;而术中 2 级或 3 级脑脊液漏病人术后早期脑脊液鼻漏的发生率相对较小,其原因可能是术中行精准鞍隔破口填塞封堵和多层颅底修补的理念应用(移植阔筋膜和鼻中隔粘膜瓣的应用)。术中无脑脊液漏病人术后发生脑脊液鼻漏的原因可能是:肿瘤体积较大的垂体腺瘤,在切除肿瘤后鞍隔菲薄,术后因颅内压变化造成鞍隔破损,而发生术后脑脊液鼻漏。

3.4 带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修补颅底 Xue 等^[14]报道,使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣可显著降低垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜术后脑脊液鼻漏的发生率。Wang 等^[6]研究显示,带血管蒂鼻中隔黏膜瓣可显著降低垂体腺瘤经鼻蝶入路术后脑脊液鼻漏的发生率。徐佳等^[15]研究指出,垂体腺瘤经鼻蝶入路切除

术中,应用游离鼻粘膜瓣进行颅底重建,减少术后脑脊液漏的发生率。因此,垂体腺瘤病人术前预估出现 3 级术中脑脊液漏,应积极使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣进行颅底修补,减少术后早期脑脊液鼻漏的发生率。

综上所述,肿瘤质地韧、肿瘤上下径大、术中脑脊液漏是垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后早期发生脑脊液鼻漏的独立危险因素,使用带血管蒂鼻中隔黏膜瓣修复颅底是术后早期脑脊液鼻漏的保护因素。

【参考文献】

[1] DALY AF, RIXHON M, ADAM C, *et al.* High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12): 4769-4775.

[2] 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.

[3] DLOUHY BJ, MADHAVAN K, CLINGER JD, *et al.* Elevated body mass index and risk of postoperative CSF leak following transsphenoidal surgery [J]. J Neurosurg, 2012, 116(6): 1311-1317.

[4] LI B, ZHAO S, FANG Q, *et al.* Risk factors and management associated with postoperative cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal surgery for pituitary adenoma [J]. Front Surg, 2022, 9: 973834.

[5] ZHOU Q, YANG Z, WANG X, *et al.* Risk factors and management of intraoperative cerebrospinal fluid leaks in endoscopic treatment of pituitary adenoma: analysis of 492 patients [J]. World Neurosurg, 2017, 101: 390-395.

[6] WANG M, CAI Y, JIANG Y, *et al.* Risk factors impacting intra- and postoperative cerebrospinal fluid rhinorrhea on the endoscopic treatment of pituitary adenomas: a retrospective study of 250 patients [J]. Medicine (Baltimore),

2021, 100(49): e27781.

[7] 汪乐生,杨邦坤. 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后脑脊液鼻漏的危险因素[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(07):541-543.

[8] YANG C, ZHANG H, WANG HJ, *et al.* Controlled pathological study and preoperative MRI evaluation of the consistency of pituitary adenomas [J]. Ai Zheng, 2002, 21(6): 675-677.

[9] GONDIM JA, ALMEIDA JP, ALBUQUERQUE LA, *et al.* Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients [J]. Pituitary, 2011, 14(2): 174-183.

[10] ROMERO AC, NORA JE, TOPCZEWSKI TE, *et al.* Cerebrospinal fluid fistula after endoscopic transsphenoidal surgery: experience in a spanish center [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(3): 414-417.

[11] HANNAN C J, ALMHANEDI H, AL-MAHFOUDH R, *et al.* Predicting post-operative cerebrospinal fluid (CSF) leak following endoscopic transnasal pituitary and anterior skull base surgery: a multivariate analysis [J]. Acta Neurochir (Wien), 2020, 162(6): 1309-1315.

[12] 田维东,孟祥辉,周 涛,等. 内镜下经鼻入路垂体腺瘤切除术中及术后脑脊液漏的相关因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(6): 563-569.

[13] RIESGO P, MARINO P, PLATERO A, *et al.* Postoperative CSF leakages after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: analysis of a series of 302 surgical procedures [J]. Neurocirugia (Astur: Engl Ed), 2019, 30(5): 215-221.

[14] XUE H, WANG X, YANG Z, *et al.* Risk factors and outcomes of cerebrospinal fluid leak related to endoscopic pituitary adenoma surgery [J]. Br J Neurosurg, 2020, 34(4): 447-452.

[15] 徐 佳,王彬彬,王协锋,等. 游离鼻粘膜瓣在垂体腺瘤经鼻入路神经内镜手术颅底重建中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(12): 1013-1015.

(2023-05-16 收稿, 2023-08-09 修回)