

· 综 述 ·

# 垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术中脑脊液鼻漏的危险因素及修补方法

赵嘉辉 综述 陆威成 审校

【关键词】垂体腺瘤;经鼻蝶入路;神经内镜;脑脊液鼻漏;危险因素;颅底重建

【文章编号】1009-153X(2023)12-0728-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

神经内镜被广泛运用于垂体腺瘤的切除术,相比显微镜下手术,切口微创,术后恢复快,但术中造成的颅底结构破坏常导致脑脊液漏的发生<sup>[1]</sup>。很多情况下,术中未必能发现明显缺口,但术后发生脑脊液漏。研究报道经鼻蝶入路神经内镜手术切除垂体腺瘤术后脑脊液漏的发生率在 1.6%~16.7%<sup>[2]</sup>,可能引发颅内积气和颅内感染等并发症<sup>[3]</sup>。防治脑脊液漏的重点是研究其危险因素,建立预测模型以及术中准确发现漏口并进行修补,降低术后脑脊液漏发生率。本文就垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术中脑脊液鼻漏的危险因素及修补方法研究进展进行综述。

## 1 危险因素

1.1 术者经验 手术经验是影响术后脑脊液漏的关键因素。Mohsen 等<sup>[4]</sup>研究指出手术经验增加和术后脑脊液漏风险降低显著相关,该研究纳入同一术者 9 年内完成的 270 例手术,按时间先后排序,前 90 例中,19 例术后发生脑脊液漏;中间 90 例中,4 例术后发生脑脊液漏;最后 90 例中,仅 1 例术后脑脊液漏。Cappabianca 等<sup>[5]</sup>也发现术者经验的增加和术后脑脊液漏的发生率呈负相关。

1.2 体重指数(body mass index, BMI) BMI 是术后脑脊液鼻漏的危险因素。Yeo 等<sup>[6]</sup>纳入 121 例神经内镜手术病人,术后出现脑脊液漏病人的 BMI 显著高于术后无脑脊液漏病人, BMI 每增加 5 kg/m<sup>2</sup>, 术后脑脊液漏的几率相应增高 1.61 倍;建议术者对于 BMI>30 kg/m<sup>2</sup> 的病人术中和术后应密切监测是否发生脑

脊液漏。肥胖人群术后脑脊液漏几率增加可能与颅内压增高有关。肥胖病人血液脂蛋白、纤溶酶原激活物抑制剂升高,内皮功能障碍,血小板异常聚集,产生蛛网膜颗粒微血栓和静脉窦血栓,从而导致颅内压增高易引发术后脑脊液漏。

1.3 肿瘤大小和质地 研究指出肿瘤大小与术后脑脊液鼻漏成正相关<sup>[7-9]</sup>。巨大垂体腺瘤(直径>3 cm)术后脑脊液漏发生率远高于微腺瘤(直径<1 cm)。原因主要是较大的肿瘤可能向鞍上或鞍旁生长,切除创面广泛,且肿瘤切除后留下的瘤腔空隙更大,使蛛网膜下陷更深,易破损,从而发生脑脊液漏<sup>[9]</sup>。

1.4 肿瘤侵袭生长程度 研究发现肿瘤侵袭性生长是术后脑脊液漏的危险因素,尤其是向鞍上、第三脑室和鞍底生长<sup>[8]</sup>。Slot 等<sup>[10]</sup>研究建议用 Knosp 和 Hardy-Wilson 分级对病人进行脑脊液漏风险等级的划分。侵袭生长的肿瘤可能侵袭两侧颈内动脉和海绵窦,突入第三脑室,与硬膜、蛛网膜广泛粘连,所以切除时极易损伤颅底结构,造成脑脊液漏。

1.5 再次手术 研究指出病人接受再次手术也是术后脑脊液漏的危险因素<sup>[8]</sup>。由于首次术后瘢痕形成,组织粘连加剧,血管增生,组织纤维化,再次手术时很难分离肿瘤残留部分,切除过程中的解剖操作增加脑脊液漏的风险。

1.6 放/化疗 术后放化疗适用于侵袭性垂体腺瘤及肿瘤术后有较多残留或处于重要功能位置等情况。Jung 等<sup>[12]</sup>报道 9 例垂体腺瘤经鼻蝶入路神经内镜切除术后无脑脊液漏,但放疗后出现脑脊液鼻漏和脑膜炎。Blake 等<sup>[13]</sup>报道 1 例肺癌颅内转移化疗后发生脑脊液鼻漏。放/化疗导致脑脊液漏的机制可能是射线、化疗药物引发硬膜和颅底骨质受损。目前,放/化疗导致脑脊液漏的报道较少,还需更多的研究验证是否是危险因素。

1.7 药物因素 Gardner 等<sup>[14]</sup>提出对于体积较大、累及

重要功能部位、不易全切除的泌乳素瘤和生长激素腺瘤可先使用药物治疗,使肿瘤体积缩小,再进行手术切除。Lam 等<sup>[15]</sup>纳入 52 例药物所致术后脑脊液鼻漏的病人,其中 50 例是泌乳素瘤,术后使用多巴胺受体激动剂溴隐亭治疗;2 例是生长激素型垂体腺瘤,术后使用生长激素抑制剂奥曲肽。脑脊液漏的原因可能是药物缩减肿瘤体积,使肿瘤与蛛网膜撕裂分离,或造成内源出血,颅内压力升高,从而导致脑脊液漏<sup>[16]</sup>。

1.8 年龄和性别 年龄和性别是否为术后脑脊液鼻漏的危险因素,意见尚不一致。Jakimovsk 等<sup>[17]</sup>统计近两千例病人,发现不同年龄病人术后脑脊液鼻漏无统计学差异。Michael 等<sup>[18]</sup>研究发现脑脊液漏概率和年龄成正比。多数研究认为性别不是脑脊液漏的危险因素。

1.9 术前腰大池引流 Alharbi 等<sup>[19]</sup>研究指出术前腰大池引流可以降低术后脑脊液漏的发生率。Jonathan 等<sup>[20]</sup>临床随机对照试验也印证了这一观点,并提出术前腰大池引流适用于具有明显占位效应的垂体腺瘤。腰大池引流可降低肿瘤占位效应导致的颅内高压,避免蛛网膜袋凸入手术区域,尽可能减少术中操作导致的蛛网膜损伤。

1.10 术中脑脊液漏 Gardner 等<sup>[21]</sup>研究指出术中脑脊液漏的病人出现术后脑脊液漏的风险明显增加,即使术中进行颅底重建,术后出现脑脊液漏的概率仍然高于术中无漏的病人。

1.11 肿瘤的病理类型 Ozawa 等<sup>[22]</sup>研究发现促肾上腺皮质激素型垂体腺瘤发生脑脊液漏的概率最高。目前,关于垂体腺瘤病理分型与术后脑脊液漏风险的研究较少,还需要进一步研究。

2 脑脊液漏常用的修补材料

2.1 人工硬脑膜 人工硬脑膜是运用最广泛的材料。术中未发现脑脊液漏、术后具有脑脊液漏风险或术中出现微小脑脊液漏的病人,可以使用人工硬脑膜进行修补。人工硬脑膜修补操作简单,术后鼻腔功能可以最大程度保留,但修补结构脆弱,易破损。

2.2 脂肪组织 腹部或大腿脂肪组织具有良好的疏水性和延展性,可以消除死角,防止脑脊液渗透。脂肪组织修补法利用“浴塞原理”将脂肪塞入破损硬膜中,以达到填塞瘤腔的目的。“浴塞技术”是将脂肪组织填入破损处,脑脊液静水压牢固将脂肪组织和破损硬膜结合在一起。脂肪组织相比人工硬膜更加牢固可靠,避免排异反应。缺点是脂肪液化以及自身脂

性炎症反应可能造成修补失败发生脑脊液漏。

2.3 大腿远端阔筋膜 大腿远端阔筋膜更加具有韧性,适用于较大漏口的修补。Daele 等<sup>[24]</sup>提出大腿外侧是远端阔筋膜理想的取材点。阔筋膜相比前两种材料更加坚韧牢固,非常适用于高流量脑脊液漏的修补。但大腿切口容易导致术后下床活动时间晚,造成坠积性肺炎等并发症。

2.4 游离带蒂鼻中隔粘膜瓣 带蒂鼻中隔修补法自 2006 年提出后,被广泛运用于脑脊液漏修补<sup>[25]</sup>。鼻腔粘膜瓣主要是下鼻甲和鼻中隔前部粘膜瓣。去除骨质的鼻中隔粘膜瓣优势明显,保留血管蒂,易与缺损处生长。通常术前在病变一侧鼻腔做好标记,术中若发生脑脊液漏可游离鼻中隔,进行修补。鼻中隔粘膜瓣修补法的缺点是可能影响嗅觉和鼻腔功能,二次手术取材困难,且鼻粘膜血运丰富,术中和术后鼻腔易出血<sup>[26]</sup>。

2.5 鼻中隔骨片或颅骨膜瓣 鼻中隔骨片适用于鞍底骨质打开过多、缺损较大的情况。颅骨膜瓣多为颞顶筋膜,因取材不便而较少使用。常使用的是鼻中隔骨片<sup>[27]</sup>。术中分离筛骨垂直板至蝶骨嵴,寻找蝶筛隐窝,找到蝶窦开口;使用咬骨钳咬除部分骨质,可以看见骨性鼻中隔;在神经内镜下用剥离子分离下大小合适的完整骨片(边缘超过骨性缺损),覆盖至缺口之上,可为鞍底提供坚固的支撑。此种修补方法的优点在于使用的是骨性材料,最大程度还原鞍底结构,缺点是可能影响鼻腔功能。

2.6 肌肉组织 肌肉组织也是颅底修补的材料,取材点多为大腿外侧肌肉<sup>[28]</sup>。当经鼻蝶入路神经内镜术中发生脑脊液漏时,修整漏口周围硬膜和骨质。依据漏口大小,取大腿内侧股四头肌肌肉,用骨锤将肌肉捣成糊状或直接混合生物蛋白胶贴合漏口。肌肉组织上面可以再覆盖人工硬膜、明胶海绵等人工修补材料,使修补结构更加稳固。肌肉组织修补适用于不宜取脂肪进行修补的病人,如身材瘦小,皮下脂肪菲薄。

2.7 其他人工修补材料 随着医学和材料学的不断发展,很多新型材料被运用于颅底修补,如生物陶瓷补片、可吸收颅骨锁、钛网、胶原-羟基磷灰石人工骨等,其中运用最广泛的是聚醚醚酮,是一种人工塑料,其修补方法类似于鼻中隔骨片,可以最大程度还原颅底骨性结构。

3 术中脑脊液漏的 Kelly 分级与修补方法

3.1 术中脑脊液鼻漏的 Kelly 分级 依据术中脑脊液

鼻漏流量和鞍膈缺损情况对脑脊液漏进行分级<sup>[23]</sup>:0 级,未观察到脑脊液鼻漏,通过 Valsalva 动作确认;1 级,微小渗漏但无明显鞍膈缺损,通过 Valsalva 动作确认;2 级,中等量脑脊液鼻漏,有明显鞍膈缺损;3 级,出现大量脑脊液漏及明显鞍膈缺损。Kelly 分级的提出为分级修补奠定了理论基础。

3.2 不同 Kelly 分级脑脊液漏的修补方法 ①0 级脑脊液漏,可以不处理,待术后观察或者使用人工硬膜、明胶海绵等人工材料进行修补<sup>[27]</sup>。②1 级脑脊液漏,可在鞍内填塞自体脂肪,利用“浴塞技术”进行封闭;在鞍底硬膜上再覆盖一层人工硬膜,使用纤维蛋白胶水密封漏口<sup>[29]</sup>。对于难以发现的漏口,可以使用鞘内荧光素注射技术,来辅助定位漏口。Dejan 等<sup>[17]</sup>研究发现,荧光素可有效定位微小漏口。Jolly 等<sup>[30]</sup>进行更加深入的研究,发现荧光素的安全剂量为 50 mg,>50 mg 的剂量术后并发症会显著增加,如头痛等;<50 mg 的剂量是安全的,且定位率很高。③2 级脑脊液漏,主要有两种观点:一是采取 1 级漏的修补方法,使用自体脂肪+人工硬膜的组合;二是在脂肪填塞漏口和人工硬膜覆盖的基础上,加用游离带蒂鼻中隔粘膜瓣或使用大腿外侧阔筋膜修补<sup>[31]</sup>。④3 级脑脊液漏,一直是研究热点。有研究提出应该采取多层重建和分层修补原则。Marcus 等<sup>[32]</sup>提出可以将修补结构分为 4 层:第 1 层是鞍内填塞,自体脂肪是最合适的材料;第 2 层是硬膜层,应采取人工硬膜或自体阔筋膜覆盖,可以将硬膜缝合,以达到更好的修补效果<sup>[33]</sup>;第 3 层是硬膜外层,这层修补材料的作用是尽可能恢复颅底的骨性结构,广泛被使用的自体材料是鼻中隔软骨,人工材料是聚醚醚酮;第 4 层是鼻腔,鼻腔层的修补材料需要对颅底提供刚性支撑,加固前三层的修补结构。常采用的自体材料是游离带蒂鼻中隔粘膜瓣。人工材料如可吸收止血棉条、凡士林纱布条也被广泛运用。

综上所述,明确脑脊液鼻漏的危险因素可以建立预测模型,帮助评估脑脊液漏的风险等级。目前,针对低级别脑脊液漏的修补方式较为统一,多采用人工硬膜或自体脂肪进行修补;对于 3 级高流量脑脊液漏的修补,多种材料分层修补已成为共识。游离带蒂鼻中隔和大腿远端阔筋膜作为可靠的修补材料被广泛使用,但是游离带蒂鼻中隔带来的术后鼻腔功能下降等并发症也难以避免。远端阔筋膜取材方便易操作,可以避免术后鼻腔并发症,但其修补效果与游离带蒂鼻中隔相比如何还需进一步研究讨论。

## 【参考文献】

- [1] 王国良,高 寒,李天栋,等. 89 例垂体腺瘤的手术治疗体会[J]. 中国临床神经外科杂志,2016,21(7):435-438.
- [2] 毛 颖,朱 巍,朱侗明,等. 脑脊液漏规范化管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志,2022,102(15):1057-1068.
- [3] 郑 涛,吕文海,高国栋,等. 经鼻蝶入路内镜下切除垂体腺瘤术后脑脊液漏的治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(1):46-47.
- [4] HANNAN CJ, ALMHANEDI H, JAVADPOUR M, *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.
- [5] CAPPABIANCA P, CAVALLO LM, DIVITIS E, *et al.* Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(2): 293-298.
- [6] SUN I, LIM JX, YEO TT, *et al.* Body mass index and the risk of postoperative cerebrospinal fluid leak following transsphenoidal surgery in an Asian population [J]. *Singapore Med J*, 2018, 59(5): 257-263.
- [7] WANG M, CAI Y, PENG 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-e27790.
- [8] ZHOU Z, ZUO F, DUAN Y, *et al.* Risk factors for postoperative cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: a meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 417-425.
- [9] LOBATTO DJ, DE VRIES F, VAN FURTH WR, *et al.* Pre-operative risk factors for postoperative complications in endoscopic pituitary surgery: a systematic review [J]. *Pituitary*, 2018, 21(1): 84-97.
- [10] SLOT EMH, SABAOGU R, VAN DOORMAAL TPC, *et al.* Cerebrospinal fluid leak after transsphenoidal surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2022, 83(Suppl 2): e501-e513.
- [11] LEE JJ, KIM HY, HONG SD, *et al.* Delayed cerebrospinal fluid leakage after treatment of skull base tumors: case series of 9 patients [J]. *World Neurosurg*, 2019, (132): e591-e598.



[12] PRIDDY B, HARDESTY DA, PREVEDELLO DM, *et al.* Cerebrospinal fluid leak rhinorrhea after systemic erlotinib chemotherapy for metastatic lung cancer: a familiar problem from an unfamiliar culprit [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 992.e911-e914.

[13] JAMAN E, GOLDSCHMIDT E, GARDNER PA, *et al.* Hormonal fertility therapy as potential risk factor for cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal surgery: case study and literature review [J]. *World Neurosurg*, 2019, 128: 458-463.

[14] LAM G, MEHTA V, ZADA G, *et al.* Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature [J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(6): E2-E10.

[15] 鲍有园, 吴 琥, 洪 涛, 等. 巨大侵袭性泌乳素腺瘤溴隐亭治疗后并发脑脊液漏 3 例报道并文献复习[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(11): 862-865.

[16] JAKIMOVSKI D, BONCI G, SCHWARTZ TH, *et al.* Incidence and significance of intraoperative cerebrospinal fluid leak in endoscopic pituitary surgery using intrathecal fluorescein [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(3-4): e513-523.

[17] LI B, ZHAO S, ZHAO P, *et al.* Risk factors and management associated with postoperative cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal surgery for pituitary adenoma [J]. *Front Surg*, 2022, 9(4): 973834-973842.

[18] ALHARBI S, HARSH G, AJLAN A, *et al.* Perioperative lumbar drain utilization in transsphenoidal pituitary resection [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2018, 23(1): 46-51.

[19] JONATHAN GE, SARKAR S, CHACKO AG, *et al.* A randomized controlled trial to determine the role of intraoperative lumbar cerebrospinal fluid drainage in patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *Neurol India*, 2018, 66(1): 133-138.

[20] TORRES-BAYONA S, VELASQUEZ N, GARDNER PA, *et al.* Risk factors and reconstruction techniques for persistent cerebrospinal fluid leak in patients undergoing endoscopic endonasal approach to the posterior fossa [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2022, 83(Suppl 2): e318-e323.

[21] OZAWA H, SEKIMIZU M, OGAWA K, *et al.* Risk factor for cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal skull base surgery: a single-center experience [J]. *Acta Otolaryngol*, 2021, 141(6): 621-625.

[22] ESPOSITO F, DUSICK JR, KELLY DF, *et al.* Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2007, 60(4 Suppl 2): 295-303.

[23] DAELE JJ, GOFFART Y, MACHIELS S, *et al.* Traumatic, iatrogenic, and spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leak: endoscopic repair [J]. *B-ENT*, 2011, 7 (Suppl17): 47-60.

[24] HORIGUCHI K, NISHIOKA H, YAMADA S, *et al.* A new multilayer reconstruction using nasal septal flap combined with fascia graft dural suturing for high-flow cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal surgery [J]. *Neurosurg Rev*, 2016, 39(3): 419-427.

[25] 马 涛, 王春琳, 丁 鑫, 等. 鞍底带蒂粘膜骨瓣复位联合带蒂粘膜瓣进行鞍底重建在垂体腺瘤术中的应用[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(6): 437-439.

[26] 许 可, 石 晶, 鲁艾林, 等. 经鼻蝶入路脑脊液漏修补方法进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2021, 18(1): 106-109.

[27] 张恒柱, 严正村, 张 楠, 等. 肌肉浆嵌塞法治疗脑脊液漏的临床应用[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2017, 22(2): 161-163.

[28] LI J, WANG S. A method for repairing grade I cerebrospinal fluid leaks during transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *Asian J Surg*, 2022, 45(11): 2361-2362.

[29] JOLLY K, GUPTA KK, AHMED SK, *et al.* The efficacy and safety of intrathecal fluorescein in endoscopic cerebrospinal fluid leak repair - a systematic review [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2022, 49(6): 912-920.

[30] KESSLER RA, GARZON-MUVDI T, LIM M, *et al.* Utilization of the nasoseptal flap for repair of cerebrospinal fluid leak after endoscopic endonasal approach for resection of pituitary tumors [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2019, 7(1): 10-15.

[31] KHAN DZ, ALI AMS, MARCUS HJ, *et al.* Skull base repair following endonasal pituitary and skull base tumour resection: a systematic review [J]. *Pituitary*, 2021, 24(5): 698-713.

[32] 刘志远, 赵 亮, 赵 鹏, 等. 鞍底硬脑膜缝合技术在神经内镜下经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术中的应用[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(4): 65-67.

(2022-11-30 收稿, 2023-02-11 修回)