

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.011

• 临床研究 •

无功能性垂体巨大腺瘤卒中的特点及预后分析*

仇霁亭 胡宏康 朱俊乐 叶晶亮 黄瑾翔 孙伟 丁学华[△]

(上海长征医院神经外科,第二军医大学 上海 200003)

摘要 目的:探讨无功能性垂体巨大腺瘤内卒中的临床和影像学特点,及其对手术疗效和预后的影响。**方法:**回顾性分析我院自2012年1月至2015年12月收治的86例垂体卒中病例的临床资料。**结果:**出血性卒中组患者就诊时间较缺血性卒中组更及时($P<0.001$);梗阻性卒中组的垂体腺瘤侵袭范围更广(Hardy's 分级: $P=0.02$;Knosp 分级: $P=0.002$);出血性卒中形态更倾向于团块状聚集发生,而有不少缺血性卒中形态呈现多发/散点状分布($P=0.005$);缺血性卒中易发生于鞍隔上区,而出血性卒中于鞍内较多见($P<0.001$);缺血性卒中组患者的术后的视敏度改善情况优于出血性卒中组($P=0.028$);缺血性卒中组术后并发症发生率低于出血性卒中组($P<0.05$)。**结论:**出血性垂体卒中就诊相对及时,及时手术治疗能获得较好的预后,但手术时需仔细辨别正常组织,防止术后并发症;缺血性卒中就诊时机较晚,侵袭范围广,但术后并发症相对较少。合理区分垂体卒中类型对于制定治疗方案及评价预后有一定的价值。

关键词:垂体卒中;无功能性垂体腺瘤;垂体巨大腺瘤

中图分类号:R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)12-2247-05

Analysis of the Characteristics and Prognosis of Apoplexy in Nonfunctioning Pituitary Macroadenoma*

QIU Ji-ting, HU Hong-kang, ZHU Jun-le, YE Jing-liang, HUANG Jin-xiang, SUN Wei, DING Xue-hua[△]

(Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical characteristics and imaging features of apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenoma and its impacts on the postoperative outcomes and prognosis. **Methods:** The clinical data of 86 patients with pituitary apoplexy admitted in our hospital from Jan 1, 2012, to December 31, 2015 were retrospectively analyzed. **Results:** The preoperative duration of patients' symptoms of the hemorrhagic apoplexy (HA) group was shorter ($P<0.001$) than of the ischemic apoplexy (IA) group. The wider invasion of macroadenomas occurred in the IA group than that of the HA group (Hardy's Classification, $P=0.02$; Knosp Classification, $P=0.002$). HA appeared generally as a single shape, while more IA presented with multiple/scattered shapes ($P=0.005$). It seemed to be more common that IA occurred in the suprasellar region and HA occurred in the intrasellar region ($P<0.001$). The patients' improvement of visions in the IA group was better than those in the HA group ($P=0.028$), and there were fewer complications in the IA group than the HA group ($P<0.05$). **Conclusion:** Pituitary adenomas in the HA group could be operated in a timely manner in order to gain a good prognosis and the adenomas needed to be operated by distinguishing the normal gland in order to decrease postoperative complications. Pituitary adenoma with IA, accompanied by a later treatment, invaded the wider regions, but there could be fewer complications appeared than the HA group. It is, therefore, worthy of paying close attention to apoplectic types when making treatment protocols and assessing prognosis.

Key words: Pituitary apoplexy; Nonfunctioning pituitary adenoma; Pituitary macroadenoma

Chinese Library Classification (CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2247-05

前言

"垂体卒中"一词首先被 Brougham M 提出^[1],其包括了出血性和缺血性两种类型,同时也不乏有不少瘤内出血同时合并

缺血的卒中类型。以往大部分研究报道较多的关注了急性出血性卒中这一类型,对缺血性卒中的垂体腺瘤可能还缺乏足够的认识。最近有不少报道^[2,3]提到大部分的卒中发生于垂体巨大腺瘤,而在所有的垂体瘤内卒中里有多达 25% 的病例临床症状不

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81372716)

作者简介:仇霁亭(1986-),硕士研究生,主要研究方向:神经外科-垂体瘤, E-mail: qiujiuting52020@126.com

[△] 通讯作者:丁学华(1953-),博士生导师,教授,主任医师,主要研究方向:神经外科学,

E-mail: dxuehua.cz@163.com, 电话: +86-21-81885675, 传真: +86-21-63586116

(收稿日期:2016-12-14 接受日期:2017-01-06)

典型^[4],这一发生率可能比经典的急性垂体卒中更多见。本研究旨在回顾性分析垂体巨大腺瘤内卒中的特点、手术体会以及预后情况,以期为该疾病的治疗方案提供更充分的理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本次分析的垂体巨大腺瘤(直径>1 cm)患者病例资料均通过内镜下经鼻蝶入路手术方法进行治疗。纳入分析的病例符合以下标准:1)术后病理确诊为无功能性垂体巨大腺瘤;2)所有患者均采用内镜下经鼻蝶入路手术治疗,且均为初次手术。自2012年1月至2015年12月共有86例垂体卒中病例纳入本次回顾性研究分析。该研究队列已经本院医学伦理委员会的批准,文中已去除所有患者的个人可识别信息,以保护患者的个人隐私。

1.2 临床实验方法

所有病例根据瘤内卒中特点被分为出血性卒中组、缺血性卒中组以及混合型卒中组。根据以下3点标准综合判定患者卒中分组:1)术前鞍区MRI瘤内缺血或出血信号衰变特点^[5,6];2)术中瘤内异常发现:如囊性液体、坏死物质、陈旧性血液或血凝块等;3)术后病理学诊断结果。

研究队列中的所有MRI扫描影像均由一位影像学医师阅片及分析,并由一位高年资神经外科医师复审。所有患者于术后3-7天内完成术后鞍区MRI的复查工作。基于术前术后鞍区MRI影像学特点,进行Knosp以及Hardy-Wilson分级,并对肿瘤的手术切除率做出评价。术后残留肿瘤大小的估算使用常规的 $[(A*B*C)/2]$ 公式。根据结果,我们将切除了90%以上的垂体腺瘤定义为近全切除,而少于90%的定义为次全切除。

所有的内镜下经鼻蝶手术均由单侧鼻孔入路进入鞍区,并在蛇牌神经内镜系统(Aesculap, Inc., Center Valley, PA, USA)下完成。由于绝大部分垂体巨大腺瘤侵袭范围广泛,所以我们通常采用瘤内减压的方法完成肿瘤切除,而非沿肿瘤外假包膜分离切除,以避免损伤周围正常神经组织。

所有患者于术前及术后完成相关内分泌激素检测。对于垂体功能下降的患者,根据术后皮质醇激素及甲状腺素缺乏情况,予以相应的经验性补充替代治疗^[7],并由一位高年资内分泌医师辅助指导治疗方案。

1.3 统计学分析

统计学分析采用SPSS23.0软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA),计量资料数据以均数±标准差表示,计数资料以百分率表示,分别采用独立样本t检验以及卡方检验,以P值小于0.05认为差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料

本次研究队列主要基本资料见下表1。出血性卒中组患者主诉的症状持续时间平均为0.62月,就症状较缺血性卒中组更为及时($P<0.001$);出血性卒中组肿瘤体积($9.69\pm 7.63\text{ cm}^3$)较缺血性卒中更小,但两组间未见有显著的统计学差异;梗阻性卒中组的垂体腺瘤侵袭范围更广(Hardy's分级: $P=0.02$;Knosp分级: $P=0.002$)。

2.2 垂体卒中的影像学特点

我们发现在不同卒中类型的垂体腺瘤中,卒中特征明显不同(见表2)。在卒中形态方面,出血性卒中更偏向于团块状聚集出现,而有不少缺血性卒中的形态呈现多发/散点状分布($P=0.$

表1 垂体巨大腺瘤卒中患者基本资料(%、 $\bar{x}\pm\text{SD}$)
Table 1 Baseline characteristics of pituitary apoplexy in macroadenoma

	Hemorrhagic apoplexy (n=19)	Ischemic apoplexy (n=67)	P value
Gender			
Male	11 (57.9%)	32 (47.8%)	0.436
Female	8 (42.1%)	35 (52.2%)	
Age (years)	45.71± 17.53	47.88± 12.42	0.111
Tumor volumes (cm^3)	9.69± 7.63	13.76± 8.65	0.284
Tumor diameter (cm)	2.37± 0.96	2.99± 1.03	0.177
Duration of symptoms (months)	0.62± 0.58	3.38± 3.67	<0.001*
Headache	9 (47.4%)	45 (67.2%)	0.115
Vomiting	2 (10.5%)	10 (14.9%)	0.625
Visual deterioration	8 (42.1%)	35 (52.2%)	0.436
Hardy's Classification			
Grade 0-2	17 (89.5%)	41 (61.2%)	
Grade 3-4	2 (10.5%)	26 (38.8%)	0.02*
Knosp Classification			
Grade 0-2	18 (94.7%)	38 (56.7%)	
Grade 3-4	1 (5.3%)	29 (43.3%)	0.002*

005)。就卒中发生部位而言,缺血性卒中更倾向发生于鞍隔上区,而出血性卒中发生于鞍内的较多见($P<0.001$)。缺血组术前 MRI 信号以 T2 加权象高信号为主,出血性卒中组则以 T1 加权象高信号为主 ($P<0.001$),但仍有个别病例表现出不典型的

MRI 信号表现。此外,另有 6 例混合型卒中腺瘤病例,卒中范围广泛累及鞍隔上下,形态不规则,均呈多发性,术前 MRI 呈现出混杂信号影,并未纳入此次研究中。

表 2 垂体巨大腺瘤卒中的特点

Table 2 The characteristics of apoplexy in pituitary macroadenomas

Apoplectic shapes	Ischemic apoplexy (n=67)	Hemorrhagic apoplexy (n=19)	P value
Mmultiple/scattering	26 (38.8)	1 (5.3)	0.005*
Single/aggregate	41 (61.2)	18 (94.7)	
Apoplectic site			
Ssuprasellar	34 (50.7)	5 (26.3)	<0.001*
Intrasellar	17 (25.4)	14 (73.7)	
Bboth of the above	16 (23.9)	0	
Abnormally pre-operative MRI			
Hhigh signal by T1WI	0	16 (84.2)	<0.001*
Hhigh signal by T2WI	56 (83.6)	1 (5.3)	
Both of the above	9 (13.4)	2 (10.5)	
None of the above	2 (3)	0	

2.3 手术疗效

缺血性卒中组患者的术后视敏度改善情况优于出血性卒中组($P=0.028$),而两组术后视野改善情况却没有发现显著的统

计学差异。此外,就术后头痛、呕吐症状的改善情况而言,两组相仿;切除率亦相仿,见表 3。

表 3 主要临床症状改善情况(%)

Table 3 The outcomes of clinical manifestations within 7 days postoperatively

	Hemorrhagic apoplexy (n=19)	Ischemic apoplexy (n=67)	P value
Visual field			0.477
Improved	5 (37.5)	17 (48.6)	
Unimproved	3 (62.5)	18 (51.4)	
Visual acuity			0.028*
Improved	3 (37.5)	27 (77.1)	
Unimproved	5 (62.5)	8 (22.9)	
Headache			0.425
Improved	9 (100)	42 (93.3)	
Unimproved	0	3 (6.7)	
Vomiting			0.64
Improved	2 (100)	9 (90)	
Unimproved	0	1 (10)	
Resection Rate			0.26
NTR	12 (63.2)	51 (76.1)	
STR	7 (36.8)	16 (23.9)	

NTR: near-total resection ($>90\%$); STR: sub-total resection ($<90\%$).

2.4 术后并发症及随访情况

在本次研究中,总计有 20 名患者出现了 6 种主要的并发

症(见表 4)。对于 5 例出现术后脑脊液漏的患者,经相对平卧制动以及腰椎穿刺或腰大池引流的治疗后均治愈。共有 5 例病患

出现了术后尿崩的症状,其中出血性卒中组患者发生术后尿症的概率显著高于缺血性卒中组患者($P=0.035$),及时给予抗利尿激素过渡治疗后均康复,暂无永久性尿崩症的发生。此外,2例患者在术后出现了假性脑膜炎^[8],且均出现在出血性卒中组病例中($P=0.007$),经检查无明确颅内感染的证据,保守治疗后都获得了治愈。本次研究中并未发现有蛛网膜下腔出血、继发性

脑积水、颈内动脉破裂出血以及死亡等严重的并发症。

我们对所有的病人进行了平均为期 6.3 个月的随访工作。随访结果显示(表 5):共计有 8 名患者接受了辅助放疗,有 5 名患者已接受或即将准备行二次手术治疗。其中,两组患者术后肿瘤无进展率总体保持在 70%以上的水平,而总体术后肿瘤复发率为 8/86(9.3%)。

表 4 术后并发症
Table 4 Incidence of postoperative complications

n (%)	Hemorrhagic apoplexy (n=19)	Ischemic apoplexy (n=67)	P value
CSF rhinorrhea	2 (10.5%)	3 (4.5%)	0.32
Transient DI	3 (15.8%)	2 (3%)	0.035*
Somnolence	1 (5.3%)	3 (4.5%)	0.886
Meningismus	2 (10.5%)	0	0.007*
SIADH	1 (5.3%)	2 (3%)	0.633
Rehaemorrhagia	0	1(1.5%)	0.592

CSF: cerebrospinal fluid, DI: Diabetes insipidus; SIADH: a syndrome of the inappropriate antidiuretic hormone with hyponatremia.

表 5 术后随访情况
Table 5 Outcomes of follow-up visit

Total n. of (%)	Hemorrhagic apoplexy (n=19)			Ischemic apoplexy (n=67)		
	3-m	6-m	1-y	3-m	6-m	1-y
Progression-free	16 (84.2)	15 (78.9)	15 (78.9)	52 (77.6)	49 (73.1)	47 (70.1)
Residue	3 (15.8)	-	-	13 (19.4)	-	-
re-radiation	2 (10.5)	-	-	6 (9)	-	-
re-operation	0 (0)	-	-	5 (7.4)	-	-
Conventional treatment	1 (5.3)	-	-	2 (3)	-	-
Recurrence	0	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (3)	5 (7.5)	7 (10.4)
Loss to follow-up	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	1 (1.5)	3 (4.5)	7 (10.4)

3 讨论

3.1 鞍内压力

出血性垂体卒中是由多种原因导致的肿瘤瘤体内部供血动脉(微血管)破裂出血所引起的病理生理过程^[9,10]。由于鞍内压力急剧升高,激增的血液对鞍区硬膜的压迫牵拉,引起显著的临床症状,主诉的临床症状持续时间也较短。由于患者就诊相对及时,在排除相关禁忌症后,积极行手术治疗通常能获得较好的疗效^[11]。缺血性卒中普遍认为这是由于外周肿瘤迅速扩增,肿瘤供血动脉在滋养外周腺瘤细胞的同时无法兼顾内部细胞的一种失代偿现象。当肿瘤内部细胞发生缺血性卒中时,瘤内细胞液化坏死,伴随腺瘤细胞的水肿,鞍内压力同样的快速上升,但又由于瘤内液化/软化,压力的增加同时又被适当的削弱^[12]。所以,我们认为缺血性卒中在临床表现上可以呈现不典型性,症状持续时间长,就诊时机较出血性卒中滞后^[13]。

3.2 肿瘤血供

Gorczyca W 与 Hardy J 曾报道垂体腺瘤的主要供血动脉来源于垂体下动脉^[14],这一观点至今被普遍接受。腺瘤内微动脉的破裂在短时间内迅速地压迫周围的毛细血管及腺瘤细胞,瘤内血肿迅速增大成团块状。我们推测可能由于鞍隔上方/远端动脉管径较鞍隔下方/近端动脉更细,鞍上毛细血管破裂的出血容易受到腺瘤细胞本身的挤压而停滞,鞍隔下微动脉的出血量更大,所以血肿灶往往出现在鞍隔下方。此外,患者入院时如怀疑是出血性卒中病例,我们会常规补充鞍区 CT 扫描检查,CT 不仅能在出血性卒中诊断的敏感性上优于鞍区 MRI,而且在判断巨大腺瘤对于鞍区周围骨性结构的侵袭范围上也巨大的帮助。

当发生缺血性卒中时,如由于近端供血动脉阻塞/梗死,远端靶细胞会由于缺血/缺氧而出现液化、坏死,出现散点状、多发的微小缺血灶,且多发生在鞍隔上方,即垂体下动脉的远端。如由于外周肿瘤细胞的快速增殖,内部腺瘤细胞失代偿性液化坏死,则我们可在术前观察到瘤内中心的团块状液化坏

死。因此,我们认为以上两点是缺血性卒中的主要病理生理学特征。

3.3 侵袭范围

有文献报道^[13]出血性垂体卒中可发生于多种类型的垂体腺瘤。而肿瘤体积的大小受到不同功能类型腺瘤的限制,卒中与肿瘤大小并没有显著的相关性,巨大的垂体腺瘤在扩增的过程中随时可能突发卒中事件,我们认为任何大小的腺瘤均有突发卒中的可能。这取决于肿瘤供血动脉内皮细胞本身的特质,或其他一些诱发因素^[9]。由于缺血性卒中的症状较出血性卒中不典型,我们认为这可能是延缓治疗时的主要原因,肿瘤可能进一步增长,侵袭范围进一步扩大,给手术治疗增加的难度。事实上我们认为出现卒中的垂体腺瘤,尤其是出血性卒中腺瘤,只要能及时就诊,完成肿瘤全切并不困难。这可能从另一个角度也很好的解释了为什么仍有大量的无卒中腺瘤侵袭范围广、手术全切率低的现象^[15]。

3.4 手术体会

根据我们以往的经验,在接受初次鞍隔下方肿瘤切除后,对鞍上肿瘤进行二次手术时,肿瘤往往较软,切除时更容易。这可能是由于初次手术时,破坏了垂体下动脉(供血动脉),人为的形成了一种垂体缺血性卒中的缘故。Juraschka K 等^[16]曾报道了出血性卒中的垂体腺瘤是提高肿瘤的切除率的有效影响因素,而肿瘤发生囊变时则不能提高切除率。这也与我们认为,出血性卒中侵袭范围小于缺血性卒中的观点一致。因此,我们认为病程时间较短的出血性垂体卒中是可以提高肿瘤切除率的有效影响因素

内镜下经鼻蝶手术切除的方法已被证实有着更好的手术视野^[17],相对于传统显微镜下手术,更有利于提高肿瘤切除率^[18]。但当切除伴有出血性卒中的垂体腺瘤时,陈旧性血液及血凝块混杂于腺瘤细胞,显著影响了手术的视野,降低了对于瘤周正常组织的辨识。再者,过度的使用负压吸引器可能会增加对“隐藏于”腺瘤后的正常腺体的损伤,从而增加术后并发症的发生率。在术后并发症方面,我们认为缺血性卒中腺瘤更有优势,术后并发症少,术中清亮或淡黄色囊液并不会给手术带来困难。因此,对于出血性卒中腺瘤正常垂体腺及垂体柄的保护已经成为我们既往手术操作的重要关注点。我们推荐在术中尽可能多的使用刮匙、明胶海绵以及止血纱进行止血操作,同时避免过多的使用吸引器以及双极电凝。最后,虽然近年来术后放疗的使用率正在逐步的减少^[19],但治疗位于海绵窦内的垂体腺瘤,术后放疗仍必不可少^[20]。

4 结论

出血性垂体卒中就诊相对及时,及时手术治疗能获得较好的预后,但手术时需仔细辨别正常组织,防止术后并发症;缺血性卒中就诊时机较晚,侵袭范围广,但术后并发症相对较少,提高该类患者就诊率及肿瘤全切率是将来研究的方向。最后,我们认为将垂体腺瘤卒中类型进行合理的区分对于制定治疗方案及评价预后是有价值的。

参考文献 (References)

[1] Brougham M, Heusner A P, Adams R D. Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body--with special reference to pituitary apoplexy[J]. J Neurosurg, 1950, 7(5): 421-439

[2] Moller-Goede D L, Brandle M, Landau K, et al. Pituitary apoplexy: re-evaluation of risk factors for bleeding into pituitary adenomas and impact on outcome[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(1): 37-43

[3] Zhu X, Wang Y, Zhao X, et al. Incidence of Pituitary Apoplexy and Its Risk Factors in Chinese People: A Database Study of Patients with Pituitary Adenoma[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139088

[4] Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, et al. Impact of subclinical haemorrhage on the pituitary gland in patients with pituitary adenomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(5): 720-725

[5] Ahmed S K, Semple P L. Cerebral ischaemia in pituitary apoplexy[J]. Acta Neurochir (Wien), 2008, 150(11): 1193-1196

[6] Flanagan E P, Hunderfund A L, Giannini C, et al. Addition of magnetic resonance imaging to computed tomography and sensitivity to blood in pituitary apoplexy[J]. Arch. Neurol., 2011, 68(10): 1336-1337

[7] Rais N C, Merchant R A, Seetharaman S K. Pituitary apoplexy masquerading as functional decline in an older person [J]. Age Ageing, 2016

[8] Law-Ye B, Pyatigorskaya N, Leclercq D. Pituitary Apoplexy Mimicking Bacterial Meningitis with Intracranial Hypertension [J]. World Neurosurg, 2016

[9] Semple P L, Jane J A Jr, Laws E R Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy [J]. Neurosurgery, 2007, 61(5): 956-961

[10] Elsasser Imboden P N, De Tribolet N, Lohrinus A, et al. Apoplexy in pituitary macroadenoma: eight patients presenting in 12 months[B]. Medicine (Baltimore), 2005, 84(3): 188-196

[11] Singh T D, Valizadeh N, Meyer F B, et al. Management and outcomes of pituitary apoplexy[J]. J Neurosurg, 2015, 122(6): 1450-1457

[12] Zhang R C, Mu Y F, Dong J, et al. Complex effects of apoplexy secondary to pituitary adenoma[J]. Rev Neurosci, 2016

[13] Briet C, Salenave S, Bonneville J F, et al. Pituitary Apoplexy[J]. Endocr Rev, 2015, 36(6): 622-645

[14] Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland[J]. Neurosurgery, 1987, 20(3): 369-378

[15] Giammattei L, Mantovani G, Carrabba G, et al. Pituitary apoplexy: considerations on a single center experience and review of the literature[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(7): 739-746

[16] Juraschka K, Khan O H, Godoy B L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection [J]. J Neurosurg, 2014, 121(1): 75-83

[17] Messerer M, De Battista J C, Raverot G, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal[J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(4): E11

[18] McLaughlin N, Eisenberg A A, Cohan P, et al. Value of endoscopy for maximizing tumor removal in endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery[J]. J Neurosurg, 2013, 118(3): 613-620

[19] Sam A H, Shah S, Saleh K, et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(6): 861-865

[20] Wass J A, Reddy R, Karavitaki N. The postoperative monitoring of nonfunctioning pituitary adenomas [J]. Nat. Rev Endocrinol, 2011, 7(7): 431-434