

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.041

无功能垂体瘤的术后评估*

秦凯捷 卞留贯[△] 孙青芳 郑励力 倪泓阳

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科 上海 200001)

摘要:垂体瘤是常见的颅内良性肿瘤,患病率高,预后较好。在我国,其发病率仅次于胶质瘤和脑膜瘤。无功能垂体瘤约占垂体瘤22.5%,手术是其首选的治疗方式,以解除肿瘤的占位效应,减少对正常垂体组织的压迫。然而手术本身可能引起垂体功能减退,术后应对患者垂体功能的监测并予以处理。同时,由于手术及患者个体身体、心理原因,患者术后的生活质量也越来越受到重视。本文综述了无功能垂体瘤患者术后各内分泌轴功能的临床检测方法,以帮助临床医生对术后患者的垂体功能进行评估并重建;同时对术后患者生活质量的评估加以讨论,帮助指导患者恢复生理及心理健康。

关键词:无功能垂体瘤;内分泌功能;生活质量

中图分类号:R736.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)32-6386-03

Postoperative Evaluation of Non-functioning Pituitary Adenomas*

QIN Kai-jie, BIAN Liu-guan[△], SUN Qing-fang, ZHENG Li-li, NI Hong-yang

(Department of neurosurgery, Ruijin Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, 200001, China)

ABSTRACT: Pituitary adenoma is a common benign intracranial tumor with high prevalence and good prognosis. In our country, the incidence rate is only second to glioma and meningioma. Nonfunctioning pituitary adenoma accounts for about 22.5 % of pituitary adenoma, and the surgery is the top priority which can remove the tumor occupying effect to reduce the oppression of normal pituitary tissue. However, the operation itself may cause pituitary dysfunction, so the postoperative monitoring and corresponding treatment is essential. At the same time, due to the surgery and patients' physical, psychological reasons, the postoperative quality of life also has been paid more and more attention. This article reviewed the clinical detection methods to evaluate the endocrine function, which may help surgeons evaluate and reconstruct patients' pituitary function. Meanwhile, the evaluation of quality of life was also discussed, which may guide the recovery of physical and psychological health.

Key words: Non-functioning pituitary adenoma; Endocrine function; Quality of life

Chinese Library Classification(CLC): R736.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6386-03

前言

垂体瘤是颅脑肿瘤手术中常见的肿瘤,仅次于胶质瘤和脑膜瘤,在颅内肿瘤中约占10%-25%^[1],并且由于影像学技术和诊断方法的不断发展,其发病率在逐年增高^[2]。临床上垂体瘤一般分为功能性垂体瘤和无功能垂体瘤,无功能垂体瘤在病理上分为不分泌相关激素的肿瘤和具有相关分泌功能而临床上表现为静默状态的肿瘤两类。根据既往文献报道,垂体瘤的术后病理中有14%-28%为无功能腺瘤^[3]。无功能垂体瘤一般无明显内分泌紊乱的相关临床表现,多以头痛、头晕、视觉功能障碍等压迫症状就诊^[4]。手术是其首选的治疗方式,手术治疗能有效改善肿瘤的占位效应,从而减少对正常垂体组织及垂体门脉系统的压迫,从而一定程度上缓解症状^[1]。

由于无功能垂体瘤本身并不是完整意义上的无功能,其定义只是临床上患者未表现出相关症状,肿瘤本身可能具有内分

泌功能或相关内分泌亚单位,而这部分瘤体经手术被切除,同时手术本身也可能切除损伤正常垂体组织,所以无功能垂体瘤患者在围手术期都有可能存在垂体功能低下。因此,术后对无功能垂体瘤患者进行垂体各内分泌轴功能的评估非常重要。

同时,由于手术及患者个体身体、心理原因,无功能垂体瘤患者术后的生活质量也越来越受到重视。有文献报道^[5,6]垂体瘤患者的生活质量较正常人群有显著下降。因此术后评估患者生活质量,有利于全面评估手术效果,并可指导患者术后生理及心理状况的恢复。

本文讨论了无功能垂体瘤患者术后各内分泌轴功能的评估方法,分别阐述了垂体-肾上腺轴、垂体-甲状腺轴、垂体-性腺轴及生长激素的临床检测方法,从而更好地指导无功能垂体瘤患者术后垂体功能的评估及重建。同时本文也对无功能垂体瘤患者术后的生活质量评估进行了讨论,从而加强对术后患者生活质量长期随访的重视,以帮助患者恢复生理及

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270856)

作者简介:秦凯捷(1990-),博士研究生,主要研究方向:神经外科学,电话:15121007332, E-mail: qkjimmy2044@126.com

[△] 通讯作者:卞留贯(1966-),博士生导师,教授,主要研究方向:颅内肿瘤、脑血管病的临床和基础研究,

电话:18917762395, E-mail: rj111118@163.com

(收稿日期:2016-12-28 接受日期:2017-01-23)

心理健康。

1 内分泌轴功能评估

临床上通常通过监测患者术后各内分泌轴的激素水平及垂体 MRI 评估术后患者垂体功能重建情况。各内分泌轴的评估需要多种激素水平的监测,无功能垂体瘤患者术后因为手术原因可能引起垂体功能减退,然而临床工作中发现,无功能垂体瘤患者术后达到准时复查的一般较少,因此术后患者可能存在垂体功能减退而不被发现^[7]。对术后患者来说,术后 1 个月、3 个月及 6 个月需常规随访垂体激素水平,有文献报道建议术后 6 周及 3 个月复查^[7],这能明确患者是否存在垂体功能减退,从而采取相应的治疗措施。

1.1 垂体 - 肾上腺轴

Josph 等人的研究显示^[8],在对垂体瘤患者行经蝶垂体腺瘤切除术时,因术者对垂体的正常解剖结构、手术经验、垂体肿瘤质地和大小等认识的不同,术后此类患者出现该轴低功能的概率较高(0-44%),甚至会出现肾上腺危象,从而直接影响患者术后生存质量^[9]。同时由于手术治疗对病人来说是一种较强的刺激,加之术后 ACTH 轴功能减退的高发生率,不少学者认为^[10]术后患者应接受应激剂量的激素,这在上世纪对垂体瘤的治疗中显著降低了垂体腺瘤患者的术后病死率,但在激素治疗的同时相关不良反应也不可避免。随着手术技术和显微技术的发展,鞍区的解剖结构越来越为人熟识,手术经验趋于丰富,通过结合术前影像学的检查,术者在术前能较准确判断肿瘤边界,从而全切肿瘤,并较小程度的影响垂体功能。

ACTH 和皮质醇的分泌具有昼夜节律,血清皮质醇水平在早晨达到高峰,而在午夜降到最低^[11,12]。若晨间血清皮质醇 >500 nmol/L,则基本可排除继发性肾上腺功能减退,若晨间血清皮质醇 <100 nmol/L 则提示存在肾上腺皮质功能减退;而在此范围之内的患者,可以考虑行兴奋试验以辅助诊断^[11]。而在评估下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能行兴奋试验时,胰岛素抑制试验(ITT 试验)被公认为“金标准”^[11],试验中根据患者体重静脉注射胰岛素(0.1-0.2 IU/kg)后,在不同时间段测定血糖及血皮质醇水平,诱发低血糖(血糖低于 2.2 mmol/L)以对机体产生应激,若皮质醇峰值高于 500 nmol/L 则可排除肾上腺皮质功能减退。然而 ITT 试验具有一定的风险,试验可能导致患者多汗、手抖、乏力等,尤其是对老年人、缺血性心脏病及癫痫患者,试验过程中需要专业严密的监护^[12]。所以临床使用一般需考虑临床条件是否允许。因此,临床上无功能垂体瘤术后病人垂体 - 肾上腺轴功能的复查通常通过检验其不同时间段的血皮质醇以监测是否存在皮质功能的减退及皮质醇的节律是否消失。

1.2 垂体 - 甲状腺轴

对原发性甲状腺功能减退的患者而言,血清 TSH 水平升高是诊断甲状腺功能减退的灵敏指标。但对无功能垂体瘤患者来说,其继发性的甲状腺功能减退是由于 TSH 分泌减少,但血清 TSH 水平可以降低、正常甚至升高^[13],并不能作为诊断的依据,这是因为无功能垂体瘤患者血清 TSH 中存在部分无生物学活性和生理功能的 TSH 分子,它们并不能够刺激甲状腺体的增生及甲状腺激素的合成和分泌^[11]。因此临床上通常以血清 FT4 水平低于正常参考范围来诊断术后 TSH 缺乏^[7,13,14]。而无

功能垂体瘤患者的血清 FT3 通常会降低或正常^[15]。

1.3 垂体 - 性腺功能

垂体肿瘤的生长会对正常垂体组织产生压迫和侵袭,从而影响 Gn 合成细胞,导致血清卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)降低。而对术后患者来说,手术和放射治疗破坏了正常垂体解剖,可能直接或间接影响垂体 - 性腺轴的功能,从而导致垂体 - 性腺功能减退^[16]。垂体 - 性腺轴的功能主要通过患者临床表现及血清相关激素(睾酮、雌二醇、黄体生成素、卵泡刺激素等)的水平来评估。促性腺激素缺乏的男性患者一般根据睾酮水平低于正常值,同时 FSH 和 LH 正常或降低来诊断。女性患者由于月经的关系,其性腺激素在不同时期呈波动性。对于非绝经期女性患者,性腺功能减退通常表现为月经稀发、甚至闭经,血清 E2 水平降低,而 FSH、LH 可以表现为正常或降低。对于绝经期女性患者,其促性腺激素缺乏时临床症状不明显,而血清 FSH、LH 降低^[11,15]。

1.4 生长激素(GH)

在对垂体瘤术后垂体前叶功能减退的研究中发现^[17],GH 分泌功能受损的比例远远高于其他垂体前叶激素。成人 GH 低下往往没有特异性,临床症状亦不明显,国内目前也尚无统一的标准或指南。目前临床上不以患者血清 GH 值来判断其是否有 GH 缺乏,而是通过 IGF-1。IGF-1 是一种 GH 依赖的多肽,是生长激素产生生理作用过程中必需的一种活性蛋白多肽物质。但是有文献报道^[11],IGF-1 正常亦可存在 GH 缺乏,故而将其作为参考。而诊断 GH 缺乏目前多用各种兴奋试验,其中胰岛素抑制试验(ITT 试验)是最好的选择^[18]。美国内分泌协会目前也以 ITT 兴奋试验为标准,ITT 兴奋后测量血清 GH,若其峰值 <5 ng/mL 则提示 GH 缺乏^[11,15]。但 ITT 试验在施行时需注意,对于存在垂体及靶腺功能减退的患者试验前需要先补充相应激素。此外,生长激素释放激素 - 精氨酸联合兴奋试验亦可用来进行诊断,其敏感性及特异性相较 ITT 不相上下。然而遗憾的是,有文献报道^[11]目前没有任何一种试验在确诊 GH 缺乏上是可靠的。

2 生活质量 QoL 的评估

近年来发现^[19,20],评估垂体瘤患者术后状态仅仅通过其激素水平是不够的。文献报道,无功能垂体瘤患者存在较大的身体及心理障碍^[21]。在一项初步研究中,无功能垂体瘤患者在心理、记忆方面影响较其他垂体瘤(如 GH 腺瘤)更为严重^[22]。对个体来说,手术、心理及其激素水平等各种因素都会对患者术后生活质量产生一定的影响。

从目前各项研究来看,导致无功能垂体瘤患者生活质量下降的相关因素可以包括:性别和年龄、手术方式、肿瘤复发、睡眠障碍、乏力、焦虑、积极性下降、体能下降、放疗、性功能障碍、垂体低功、视觉功能^[21]。在各项因素中,性别和年龄起决定性作用,女性患者较男性在生理、情感、体能及对健康的感知方面会出现更多的问题^[23]。手术方式上,经蝶手术较经颅手术明显能提高患者术后生活质量。术后垂体低功患者和接受放疗的患者之间并无明显差别^[24,25]。如果对垂体瘤患者术后能评估随访其垂体功能,对垂体功能减退的患者及时予以激素治疗,则能显著改善患者的术后生活质量^[25]。无功能垂体瘤患者视觉影响

基线本身就低于正常人,一部分病人在检查出疾病前未能重视视功能损害的病因^[25]。

生活质量 QoL 的评估通常有两份问卷:一般情况问卷和疾病特异性问卷。一般情况问卷适用于任何人,而疾病特异性问卷在患者疾病治疗前后更有敏感性,然而无功能垂体瘤缺乏成熟的疾病特异性问卷。目前临床上对无功能垂体瘤患者采用的生活质量问卷有多种,包括 SF-36、EuroQoL、NHP、MDI、GHQ30、NRS 等^[26]。其中最常用的 SF-36 包括 36 项健康相关的一般状况,如身体机能、社交、因身体问题造成的角色限制、疼痛、心理、因心理问题造成的角色限制、生活热情和总体健康感觉等等。SF-36 问卷调查显示无功能性垂体瘤术后 1 个月患者生理基础情况有所下降,术后 6 个月相关情况能恢复至正常水平。而患者心理基础情况在术后 1 个月较术前好转,至术后 6 个月趋于稳定^[25]。

3 结语和展望

无功能垂体瘤虽然在垂体瘤中预后较好,但术后仍需积极评估患者各内分泌轴水平,并根据评估结果及时调整用药,以避免术后相关并发症。同时,长期随访术后病人,有助于帮助患者垂体功能的重建,而对患者生活质量的长期监测,能指导患者生理及心理健康的恢复。

参考文献(References)

- [1] Chen Y, Wang CD, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroendocrinology*, 2012, 96(4): 333-342
- [2] Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas[J]. *Journal of neuro-oncology*, 2014, 117(3): 379-394
- [3] Cámara Gómez R. Non-functioning pituitary tumors: 2012 update[J]. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 2014, 61(3): 160-170
- [4] Messerer M, Dubourg J, Raverot G, et al. Non-functioning pituitary macro-incidentalomas benefit from early surgery before becoming symptomatic[J]. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2013, 115(12): 2514-2520
- [5] Tanemura E, Nagatani T, Aimi Y, et al. Quality of life in nonfunctioning pituitary macroadenoma patients before and after surgical treatment [J]. *Acta neurochirurgica*, 2012, 154(10): 1895-1902
- [6] Capatina C, Christodoulides C, Fernandez A, et al. Current treatment protocols can offer a normal or near-normal quality of life in the majority of patients with non-functioning pituitary adenomas [J]. *Clinical endocrinology*, 2013, 78(1): 86-93
- [7] 周志超, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 垂体瘤术后垂体功能评估情况的调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(7): 542-545
Zhou Zhi-chao, Dou Jing-tao, Lv Zhao-hui, et al. Investigation on evaluation of pituitary function after transsphenoidal ectomy of hypophysoma[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012, 28(7): 542-545
- [8] Joseph SP, Ho JT, Doogue MP, et al. Perioperative management of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary adenomas: an Australasian survey [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(10): 1120-1124
- [9] 何文强, 马增翼, 叶红英, 等. 经蝶窦垂体腺瘤切除术围手术期糖皮质激素替代必要性的研究 [J]. *中华神经外科杂志* 2015, 31(11): 1099-1103
He Wen-qiang, Ma Zeng-yi, Ye Hong-ying, et al. Alternative necessity of perioperative glucocorticoid for resection of pituitary adenomas via sphenoid sinus [J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2015, 31(11): 1099-1103
- [10] Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency[J]. *Lancet*, 1998, 352(9122): 127-134
- [11] Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism[J]. *The Lancet*, 2007, 369(9571): 1461-1470
- [12] Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2010, 95(11): 4855-4863
- [13] Arafah BM. Medical Management of Hypopituitarism in Patients with Pituitary Adenomas[J]. *Pituitary*, 2002, (5): 109-117
- [14] Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism [J]. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 2008, 4(12): 683-694
- [15] Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management[J]. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2008, 37(1): 235-261
- [16] 徐浩, 刘继红. 垂体瘤与男性性腺功能减退症[J]. *中国男科学杂志* 2014, 28(3): 3-5
Xu Hao, Liu Ji-hong. Pituitary adenomas and male hypogonadism[J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2014, 28(3): 3-5
- [17] 张彦杰, 张慧, 王卿峰, 等. 无功能性垂体瘤术后垂体功能的变化及激素替代治疗[J]. *中外医疗*, 2014, (22): 36-38
Zhang Yan-jie, Zhang Hui, Wang Qin-feng, et al. Changes of postoperative pituitary function and hormone replacement therapy for non-functioning pituitary adenomas [J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2014, (22): 36-38
- [18] 蒋翠萍, 叶红英, 赵雪兰, 等. 垂体瘤术后成人生长激素缺乏症的临床研究[J]. *中国临床医学*, 2011, 18(3): 369-370
Jiang Cui-ping, Ye Hong-ying, Zhao Xue-lan, et al. Clinical Analysis of Adult Growth Hormone Deficiency on the Postoperative Patients with Pituitary Adenoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2011, 18(3): 369-370
- [19] Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, et al. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies[J]. *Pituitary*, 2015, 18(5): 752-776
- [20] Capatina C, Christodoulides C, Fernandez A, et al. Current treatment protocols can offer a normal or near-normal quality of life in the majority of patients with non-functioning pituitary adenomas [J]. *Clinical endocrinology*, 2013, 78(1): 86-93
- [21] Crespo I, Valassi E, Santos A, et al. Health-related quality of life in pituitary diseases [J]. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2015, 44(1): 161-170
- [22] Yedinak CG, Fleseriu M. Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study [J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 585-593

- [15] Yuriev E, Ramsland P A. Latest developments in molecular docking: 2010-2011 in review [J]. Journal of Molecular Recognition, 2013, 26 (5): 215-239
- [16] Keov P, Lopez L, Devine S M, et al. Molecular Mechanisms of Bitopic Ligand Engagement with the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor[J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(34): 23817-23837
- [17] Lebois E P, Bridges T M, Lewis L M, et al. Discovery and characterization of novel subtype-selective allosteric agonists for the investigation of M1 receptor function in the central nervous system [J]. ACS Chemical Neuroscience, 2009, 1(2): 104-121
- [18] Xu J, Xu J, Chen H. Interpreting the structural mechanism of action for MT7 and human muscarinic acetylcholine receptor 1 complex by modeling protein-protein interaction [J]. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2012, 30(1): 30-44
- [19] Katkova E V, Onufriev A V, Aguilar B, et al. Accuracy comparison of several common implicit solvent models and their implementations in the context of protein-ligand binding [J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2017, 72: 70-80
- [20] Nishizawa H, Okumura H. Rapid QM/MM approach for biomolecular systems under periodic boundary conditions: Combination of the density-functional tight-binding theory and particle mesh Ewald method[J]. Journal of Computational Chemistry, 2016, 37(31): 2701-2711
- [21] Thal D M, Sun B, Feng D, et al. Crystal structures of the M1 and M4 muscarinic acetylcholine receptors [J]. Nature, 2016, 531 (7594): 335-340
- [22] Chen V B, Arendall W B, Headd J J, et al. MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography [J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2010, 66(Pt 1): 12-21
- [23] Abdul-Ridha A, López L, Keov P, et al. Molecular Determinants of Allosteric Modulation at the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor [J]. Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(9): 6067-6079
- [24] Benredjem B, Girard M, Rhainds D, et al. Mutational Analysis of Atypical Chemokine Receptor 3 (ACKR3/CXCR7) Interaction with Its Chemokine Ligands CXCL11 and CXCL12[J]. J Biol Chem, 2017, 292(1): 31-42
- [25] Xu J, Wang H, Chen H. Muscarinic acetylcholine receptor modulators derived from natural toxins and diverse interaction modes [J]. Science China Chemistry, 2013, 56(10): 1333-1343
- [26] Lebon G, Langmead C J, Tehan B G, et al. Mutagenic mapping suggests a novel binding mode for selective agonists of M1 muscarinic acetylcholine receptors [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(2): 331-341

(上接第 6388 页)

- [23] van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas[J]. Clinical endocrinology, 2008, 69 (5): 775-784
- [24] Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P, et al. Nonfunctioning pituitary adenoma: incidence, causes of death and quality of life in relation to pituitary function[J]. Pituitary, 2007, 10(1): 67-73
- [25] Tanemura E, Nagatani T, Aimi Y, et al. Quality of life in nonfunctioning pituitary macroadenoma patients before and after surgical treatment [J]. Acta neurochirurgica, 2012, 154 (10): 1895-1902
- [26] Webb SM. How good is perceived health-related quality of life in patients treated for non-functioning pituitary adenomas [J]. Clinical endocrinology, 2013, 78(1): 21-22