

单鼻孔直达蝶窦入路显微手术切除垂体腺瘤 155 例临床分析*

孔令胜 陈德勤 新峰 郭强 张浩 胡亚伟

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘要 **目的** 探讨垂体腺瘤的临床特点及单鼻孔直达蝶窦显微手术切除垂体腺瘤的方法及经验。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月~2010 年 12 月我科采用单鼻孔直达蝶窦入路显微手术切除垂体腺瘤 155 例, 总结垂体腺瘤的流行病学及病理特点、手术要点、并发症防治及住院时间和费用。**结果** 垂体腺瘤好发女性, 40~49 岁是好发年龄。头痛头晕、视力障碍、停经泌乳、肢端肥大是常见首发症状。泌乳素腺瘤、生长激素腺瘤及无功能腺瘤是常见内分泌学分型。病理免疫组化与临床内分泌学诊断不完全符合, 生长激素腺瘤符合率最高, 其次为泌乳素腺瘤。肿瘤全切 127 例(82%), 次全切 15 例(10%), 平均手术时间(63.40±14.87)min。术中脑脊液漏的发生率为 5.8%, 术后无脑脊液漏、感染及死亡等严重并发症。术后平均住院时间(6.28±1.32)d, 平均住院费用(11041.36±2437.91)元。**结论** 垂体腺瘤有鲜明的临床特点。经单鼻孔直达蝶窦入路是治疗垂体腺瘤的一种有效可靠的手术方法, 具有手术时间短、创伤小、并发症少、效果好、住院时间短、治疗费用低等优点, 可作为绝大多数垂体腺瘤患者的首选治疗方法。

关键词 垂体腺瘤; 经单鼻孔入路; 经蝶窦入路; 显微手术

中图分类号: R584 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2011)12-398-05

Clinical analysis on the microsurgical resection of pituitary adenomas via single-nostril transsphenoidal approach in 155 cases

KONG Ling-sheng, JIN Feng, GUO Qiang, et al

(Department of Neurosurgery, Afiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To explore clinical characteristics of pituitary adenoma and the experience in treating pituitary adenoma by microsurgery through single-nostril transsphenoidal approach. **Methods** A total of 155 patients with pituitary adenoma resected via single-nostril transsphenoidal approach from Jan. 2006 to Dec. 2010 were analyzed retrospectively. Clinical epidemiological features, pathological characteristics, manual operative point, prevention and cure of complication as well as times and fees of hospitalization were summarized. **Results** Pituitary adenoma often occurred in the female. The peak incidence of pituitary adenomas occurred in the age group from 40 to 49 years old. Headache and dizziness, visual impairment, menstruation ceased and milk yield as well as acromegaly were common symptoms. Prolactinomas(PRL)-secreting adenomas, growth hormone(GH)-secreting adenomas and adenomas without function were common tumors. Immunohistochemical diagnosis didn't fully conform with clinical endocrine diagnosis. GH-secreting adenomas was the highest coincidence rate, and the following was PRL-secreting adenomas. Of 155 patients with pituitary adenoma, 127(82%) received total resection of the tumors and 15(10%) subtotal, the mean operative time was 63.40±14.87min. The incidence of cerebrospinal fluid leakage during transsphenoidal operation was 5.8%. There was no severe postoperative complications such as cerebrospinal fluid leakage, infection and death. The mean of the hospital stay time was 6.28±1.32 days, the cost was 11041.36±2437.91 yuan. **Conclusion** Pituitary adenomas had distinct clinical characteristics. The microsurgery through single-nostril transsphenoidal approach for the pituitary adenomas had advantages such as minimal invasion, short operative time, few complications, good therapeutic results, fast rehabilitation and short resident days as well as low treatment fees. The single-nostril transsphenoidal microsurgery should be first selected for the patients with pituitary adenomas.

Key words Pituitary adenoma; Unilateral endonasal approach; Transsphenoidal approach; Microsurgery

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号:81071779), 山东省自然科学基金资助项目(编号:ZR2010HM040)

垂体腺瘤是神经内分泌系统最常见的肿瘤,近几年来发生率明显增加,占颅内肿瘤的 15%~20%,手术切除是其首选治疗方法。我院自 2006 年 1 月至 2010 年 12 月经单鼻孔直达蝶窦入路显微切除垂体腺瘤 155 例,效果满意,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

男 65 例,女 90 例。年龄 18~74 岁,平均(47.02±13.03)岁。常见的首发症状为:头痛、视力障碍、头晕、停经泌乳、肢端肥大、恶心呕吐、偏盲、月经紊乱、多饮多尿、外伤后发现、术后复发、乏力、下肢水肿等。出现症状至就诊时间为 1h~30a,平均病程 3.8a。术前合并疾病有外伤性颅内血肿、脑梗死、脑积水、化脓性脑膜炎、椎基底动脉供血不足、垂体前叶功能减退症、先天性房间隔缺损、冠心病、心律失常、心绞痛、鼻窦炎、糖尿病、颈椎病、肺炎、皮质醇增多症、高血压、白细胞减少症、输尿管结石、胃炎、肝功能异常、水电解质紊乱、子宫肌瘤、乳腺癌、结肠癌、胆结石、斜疝、腮腺囊肿、腰椎间盘突出、下肢静脉曲张等。

1.2 内分泌学检查

术前均行全面的垂体功能检查。诊断垂体泌乳素(PRL)腺瘤 76 例,其中 30 ng/ml<PRL<200ng/ml 45 例、PRL>200ng/ml 23 例、PRL>1000ng/ml 8 例;垂体生长激素(GH)腺瘤 24 例,其中 10 ng/ml<GH<50ng/ml 13 例、GH>50ng/ml 11 例;垂体无功能腺瘤 29 例,垂体激素水平检测正常;垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤 3 例,血皮质醇和尿游离皮质醇增高;垂体促甲状腺激素(TSH)腺瘤 1 例,血 TSH 增高;垂体激素水平低于正常 22 例。

1.3 影像学检查

全部患者均行蝶鞍区 MRI 检查,肿瘤最大径 5~56mm,平均 29.4mm,巨大腺瘤 32 例(肿瘤直径>4cm),大腺瘤 99 例(肿瘤直径 1~4cm),小腺瘤 24 例(肿瘤直径<1cm)。肿瘤卒中 30 例。单、双侧海绵窦受累分别为 18 例、17 例,单、双侧颈内动脉海绵窦段肿瘤包绕分别为 18 例、17 例,视交叉受压上抬 33 例,三脑室受压抬高 19 例,鞍上池闭塞 14 例。

1.4 手术方法

术前 3 天给予呋麻滴鼻液滴鼻,口服醋酸泼尼

松片。气管插管全麻下手术,患者仰卧位,肩下稍垫高,头后仰 20°,头圈固定头位,护皮膜依鼻形剪孔贴于面部并固定气管插管,碘伏消毒,铺无菌巾单,置入手术显微镜。双侧鼻腔再次碘伏消毒,将鼻中隔牵开器置入左侧鼻腔,沿鼻中隔黏膜插入,越过中鼻甲后直达蝶窦前壁,牵开器前端向对侧用力挤压后即可牵开,切开、分离蝶窦前壁黏膜,调整牵开器显露蝶窦前壁及上方的蝶窦开口,以此为上界咬除蝶窦前壁进入窦腔,撕除蝶窦黏膜,切除蝶窦中隔,显露并打开鞍底,穿刺无活动出血后十字切开硬膜,用不同规格的刮匙刮除肿瘤,切除肿瘤时控制收缩压不超过 100 毫米汞柱。瘤腔明胶海绵填塞止血,撤出牵开器,黏膜复位,双侧鼻腔填塞碘仿纱条,术毕。

1.5 统计学处理

采用 SPSS12.0 for windows 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 155 例垂体腺瘤患者的发病年龄、首发症状、内分泌分型

分别见图 1、图 2、图 3。

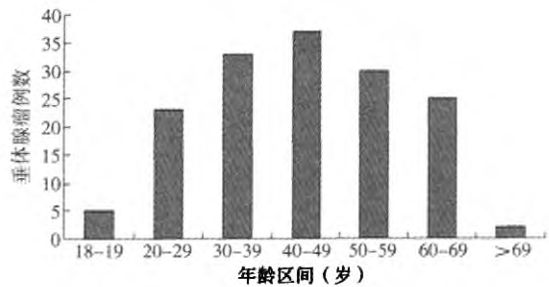


图 1 垂体腺瘤患者发病年龄分布

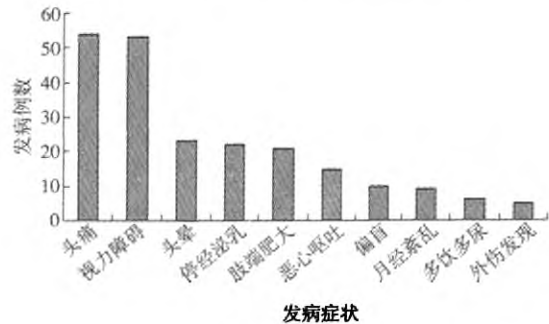


图 2 垂体腺瘤患者首发症状

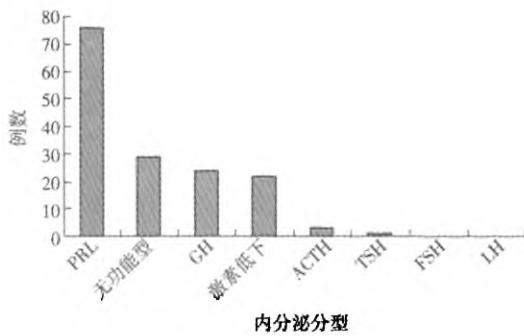


图3 垂体腺瘤患者内分泌分型

2.2 肿瘤切除及术前症状改善情况

本组病例每例手术时间 35~90min, 平均(63.40±14.87)min。术后3月复查颅脑磁共振显示肿瘤全切127例(82%)(图4,5),次全切15例(10%),13例(8%)肿瘤因质地较韧或鞍隔下陷不良仅获部分切除,无术中中止手术病例。术后头痛及视力障碍者均得到明显改善(100%),内分泌症状明显改善97例(77%)、好转29例(33%)。



图4 垂体腺瘤术前MRI



图5 垂体腺瘤术后MRI

2.3 病理结果

155例患者术后病理证实均为垂体腺瘤。免疫组化显示PRL(+)43例, GH(+)42例, FSH(促卵泡生长激素)(+)31例, ACTH(+)26例, LH(促黄体生成素)(+)23例, TSH(+)20例, 全(-)15例,其中也包含了多激素(+)垂体腺瘤。

病理免疫组化诊断与临床内分泌血清学诊断之间存在不符合的情况,内分泌血清学检查显示高分泌激素而免疫组化显示该激素阴性结果,内分泌血清学检查显示所有垂体激素水平均在正常范围而免疫组化显示大部分激素结果阳性;病理免疫组化诊断与临床内分泌血清学诊断符合率之间总体比较有显著性差异($P < 0.05$)。但不同内分泌型垂体腺瘤之间比较, GH垂体腺瘤的病理免疫组化诊断与之符合率最高83.33%,其次为PRL垂体腺瘤60.53%。(表1)

表1 病理免疫组化诊断与临床内分泌血清学诊断符合率比较(%)

临床内分泌血清学诊断	n	符合例数	符合率
PRL型	76	46	60.53
无功能型	29	6	20.69
GH型	24	20	83.33
激素水平低下型	22	7	31.82
ACTH型	3	1	33.33
χ^2 值			27.050
P			0.000

2.4 手术并发症

本组病例术中出现脑脊液漏9例(5.8%),给予修补术后无脑脊液漏的发生。一过性尿崩症31例(20%),最多尿量达10000ml/d,一般发生在术后48h,给予对症处理或垂体后叶素、醋酸去氨加压素应用后3~4d尿量减少并逐渐正常。无永久性尿崩病例。迟发性低钠血症43例,低氯血症21例,低钾血症15例,均经对症处理后治愈。拔除鼻腔碘仿纱条后出血2例,请耳鼻喉科再次鼻腔填塞,3~4d后拔除填塞物无再出血。急性腺垂体功能减退症1例,给予补充激素后治愈。无感染、术中大出血、病残及死亡等严重并发症。

2.5 住院时间及费用

本组患者术后住院时间为3d~9d,平均(6.28±1.32)d;住院费用为4926~15730元(人民币),平均(11041.36±2437.91)元,包括从入院到出院、接受手术治疗住院期间的总费用,部分患者还包括术前的垂体功能检查和垂体MRI检查费用。以最常见的泌乳素腺瘤为例,目前溴隐停医院药房价格每瓶(2.5mg×30片)144.9元计算,如果患者选择溴隐停进行药物治疗,每日服用1~2片,则每年所需的药物治疗费用为1762.95~3525.9元,长期乃至终身药物治疗的费用是手术治疗费用的数倍乃至几十倍。如果选择卡麦角林,其治疗费用更高。

3 讨论

有文献报道垂体瘤好发于青壮年,近几年来发生率明显增加,占颅内肿瘤的 15%~20%。男女发病率无明显差异。本组数据显示垂体腺瘤好发女性,男女比例为 1:1.4,青年、中年及老年均可发病,发病年龄区间呈“分水岭”改变,其中 40~49 岁是高发年龄区间,与文献报道有所不符。常见的首发症状依次为:头痛、视力障碍、头晕、停经泌乳、肢端肥大、恶心呕吐、偏盲、月经紊乱、多饮多尿、外伤后发现等。常见的临床内分泌学分型依次为 PRL 型、无功能型、GH 型、激素水平低下型,而 ACTH 型、TSH 型、FSH 型、LH 型垂体腺瘤少见。首发症状与临床内分泌诊断不完全相符,可能与肿瘤的部位、大小、是否具有侵袭性以及垂体复杂的内分泌功能有关,具体的发病机制尚待进一步研究。

目前,经单鼻孔蝶窦入路手术切除垂体腺瘤已成为手术治疗的发展趋势和一项标准手术,我们体会该入路的特点是将鼻窥器沿鼻中隔黏膜越过中鼻甲后直达蝶窦前壁,一步到位,不必分离上唇和鼻中隔黏膜,减少了手术操作中鼻腔软组织损伤范围,缩短了手术时间;同时依据磁共振鞍区蝶窦分隔与鞍底关系确认鞍底,不需要 X 线蝶鞍拍片而精确定位鞍底,因而进一步缩短了手术时间,每例手术时间 35~90min,平均(63.40±14.87)min,减少了感染等并发症的发生,而常规的开颅手术仅开颅的时间就大约在 1~1.5h,体现了经蝶手术的时间优势。以往通常将鼻旁窦炎作为经蝶手术的禁忌症^[1],本组病例中根据影像学资料显示合并蝶窦炎、筛窦炎者较多,在打开鞍底之后、切开鞍底硬膜之前我们采取了过氧化氢、碘伏溶液、生理盐水反复冲洗鼻腔和窦腔的方法无一例发生感染。术中切除肿瘤强调“象限先后性切除”规则,即先切除下方肿瘤,然后刮除侧方及侧上方肿瘤,最后刮除中间上方肿瘤;如果先直接刮除上方的肿瘤就会引起鞍隔的过早塌陷导致侧上方的肿瘤被挤在鞍隔的上方不易刮除,使肿瘤残留^[2]。术中操作轻柔,尽量避免吸引器直接吸除鞍隔上的肿瘤,特别是在鞍膈菲薄时,这样容易引起吸破鞍膈蛛网膜破裂导致术中脑脊液漏;刮除肿瘤出现出血凶猛时,多以海绵窦侧壁和间窦出血多见,此时要沉着,可用小片脑棉压住破口暂时控制出血,然后刮除其余肿瘤,取下压迫脑棉片,明胶海绵填塞瘤腔可满意控制出血。术中无脑脊液漏均不常规行鞍底重建,术

后仅碘仿纱条填塞鼻腔后部(后鼻道),而保留鼻腔的中下鼻道,避免了单纯用口腔呼吸的不适感,从而也节省了患者的费用。

Zervasb^[3]报道的国际多中心垂体腺瘤经蝶窦入路手术主要并发症的发生率在 2.0%~14%,个别并发症严重,甚至致命,必须引起重视。经蝶垂体腺瘤手术基本上在鞍内或鞍隔下操作,很少会对鞍隔上垂体柄及下丘脑造成直接的不可逆性损伤,故永久性尿崩症少见,多见一过性尿崩。本组病例观察到一过性尿崩多发生在术后 24~48h,对尿崩不超过 300ml/h 或不超过 6000ml/24h 的尿崩症在严密观察血压和其他生命体征的同时,适当补充水和电解质,可不予抗利尿剂;对于失水严重者则应同时给予抗利尿剂,必要时可用去氨加压素或抗利尿激素^[4]。文献报道,经蝶窦入路垂体腺瘤切除术中脑脊液漏的发生率为 10.8%^[5],术后脑脊液鼻漏发生率 0.5%~9.0%^[6]。本组病例术中脑脊液漏的发生率为 5.8%,比文献报道要低。脑脊液漏破口很小时,明胶海绵加生物胶封堵漏口;漏口较大时采取肌肉脂肪碎块加生物胶加明胶海绵加人工硬脑膜重建鞍底,经以上方法修补后均未再发生脑脊液鼻漏。

本组病例术后曾出现 1 例急性腺垂体功能减退症,表现为精神错乱、谵妄、欣快感,继之抑制、不语、木讷,给予补充氢化可的松琥珀酸钠,然后缓慢减量,症状逐渐改善并治愈;该患者术前睾酮、甲状腺素、皮质醇均有下降,虽然已进行了常规术前补充激素但没有复检将以上激素水平升至正常范围,加上术中对垂体的损伤刺激导致了急性腺垂体功能减退,提醒我们对于术前激素水平下降的患者要将激素升至正常水平再手术为宜,同时术后要及时复查并补充垂体激素,“缺什么补充什么”,以安全渡过围手术期。

本组病例显示,病理免疫组化诊断与临床内分泌血清学诊断不能完全符合,不同诊断类型符合率比较有差异($P < 0.05$)。GH 垂体腺瘤的病理免疫组化诊断与之符合率最高,为 83.33%;其次为 PRL 垂体腺瘤,为 60.53%。有些病例无内分泌症状但免疫组化却显示瘤细胞对某一或某些激素呈阳性反应,可能的原因是这些病例中的瘤细胞产生的激素无生物活性,或者产生的激素在细胞内降解增加,从而导致临床上不出现相应症状;如 GH 有大小两型之分,小分子 GH 具有生物活性,大分子 GH 具有高免疫活性而低生物活性,故如分泌的是

大分子 GH, 则内分泌症状轻微或当瘤内出血、坏死或囊变时, 肢端肥大表现反而会自行缓解^[7]。至于内分泌血清学检查显示高分泌型激素却出现病理免疫组化该激素阴性的原因不是很明确, 可能的解释是高分泌的瘤细胞释放的激素绝大部分被吸收至血液中, 致使瘤组织内残留很少, 以至于免疫组化很难检测到而使结果阴性。

神经内镜在神经外科领域发挥着越来越广泛的作用, 其中内镜下经鼻蝶手术切除垂体腺瘤的技术在国外已经比较成熟^[8-9], 比传统的显微镜手术在微创和扩大视野上有明显优势。而这些又提升了手术的安全性, 与 MRI 和导航技术的结合, 使这一手术技术更加完善。

总之, 单鼻孔直达蝶窦垂体腺瘤切除术具有手术时间短、创伤小、并发症少、症状改善率高、住院时间短、治疗费用低等优点, 是目前最为理想的经蝶手术术式。

参考文献:

- [1] 李蕴潜, 赵刚, 洪新雨, 等. 单鼻孔经蝶窦入路显微手术治疗垂体腺瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(8): 377-378.
- [2] 李桂林, 王任直. 经蝶窦入路垂体腺瘤切除术的体会[J]. 中

华神经外科杂志, 2008, 24(12): 950-952.

- [3] Zervas NT. Surgical result for pituitary adenomas; result or an international study. // Black PM, Aervas NT, et al. Secretory tumors of pituitary gland[J]. New York: Raven Press, 1984; 377-385.
- [4] Sheehan JM, Sheehan JP, Douds GL, et al. DDAVP use in pateints undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas[J]. Acta Neurochir(Wien), 2006, 148(3): 208-209.
- [5] 杨义, 任祖渊, 苏长保, 等. 经蝶窦入路垂体腺瘤切除术中脑脊液漏的影响因素和修补方法[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(1): 8-11.
- [6] 杨众, 任祖渊, 苏长保, 等. 经蝶窦入路手术切除垂体腺瘤的严重并发症分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(3): 107-109.
- [7] Zhao D, Tomono Y, Tsuboi K, et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of clinically nonfunctioning pituitary adenomas[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2000, 40(9): 453-456.
- [8] Tabaee A, Anand VK, Barron Y, et al. Endoscopic pituitary surgery; a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurosurg, 2009, 111: 545-554.
- [9] Dehdashi AR, Ganna A, Karabatsou K, et al. Pure endoscopic endonassal approach for pituitary adenomas; early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series[J]. Neurosurgery, 2008, 62: 1006-1017.

(收稿日期 2011-10-11)

(上接第 384 页) 抗体的特异性良好, 所制备的多克隆抗体具有免疫学活性。花背蟾蜍转录因子 Pax6 variant 融合蛋白多克隆抗体的获得, 为今后进一步研究该蛋白亚型的功能提供了有力的工具和实验材料。

花背蟾蜍 Pax6 variant 的相关研究较少。我们成功克隆了花背蟾蜍转录因子 Pax6 variant。与正常背蟾蜍转录因子 Pax6 比对发现, 二者的差异主要在 PST 区。PST 区是 Pax6 蛋白存在潜在转录激活功能的区域。无虹膜病人体内曾被发现含有几种 C 端 PST 区被截短的 Pax6 突变蛋白。这种突变的 Pax6 蛋白作为正常 Pax6 蛋白的显性转炉激活抑制因子与其竞争靶 DNA 结合位点。含有 PST 截短蛋白突变型 Pax6 可以通过 PD 和 HD 的靶基因结合位点抑制野生型 Pax6 的转录激活活性。关于两栖类中 Pax6 variant 和 Pax6 的功

能还需要进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] Jiha K and James DL. Analysis of Pax6 expression using a BAC transgene reveals the presence of a paired-less isoform of Pax6 in the eye and olfactory bulb[J]. Developmental Biology, 2006, 292: 486-505.
- [2] Dikla B, Tomer S, Gil BS, et al. A Complex Expression Pattern of Pax6 in the Pigeon Retina[J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2007, 48: 2503-2509.
- [3] 吴艳华, 李杰, 高岚, 等. 生物组织总 RNA 的高效提取[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 2008, 44: 144-146.
- [4] 吕素芳, 刘峰, 郭广君, 等. 大肠杆菌中表达外源重组蛋白的研究[J]. 科学技术与工程, 2006, 6: 2872-2876.
- [5] Ausubel FM, Kingston RE, Seidman JG, et al. translation. Short protocols in molecular biology[M]. 4th edition. Beijing: Science Press, 2005: 476-708.

(收稿日期 2011-11-01)