

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.10.1084

· 论 著 ·

经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗伴高泌乳素血症无功能垂体腺瘤的疗效

黄瑾翔^{1△}, 孙伟^{1△}, 闫倩², 蔡铮¹, 王鹏³, 洪新杰¹, 胡国汉¹, 孙亮亮², 丁学华^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院神经外科, 上海 200003

2. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院内分泌科, 上海 200003

3. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院影像医学科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗伴高泌乳素血症无功能垂体腺瘤的效果。**方法** 回顾性纳入2015年1月1日至2019年12月31日于我院神经外科接受经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗、泌乳素水平 >25 ng/mL但 <200 ng/mL的无功能垂体腺瘤患者80例。分析患者的临床特征、手术方式、术后并发症、术后高泌乳素血症及临床症状的缓解情况,并采用logistic回归模型分析术后高泌乳素血症缓解的预测因素。**结果** 80例患者中男21例,女59例,术前泌乳素水平为 $51.11(25.20\sim 136.52)$ ng/mL,肿瘤体积为 $3.99(0.23\sim 37.11)$ cm³,头痛为最常见的首发症状(37.5%, 30/80)。男女患者首发症状差异有统计学意义($P=0.031$),女性患者中以性腺功能障碍起病者占比高于男性[28.8%(17/59) vs 9.5%(2/21)];男性患者在就诊时更容易出现2条及以上垂体激素功能轴功能减退(47.6%, 10/21),与女性患者(15.3%, 9/59)相比差异有统计学意义($P=0.025$)。80例患者均接受经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗,完全及近完全切除占88.8%(71/80)。65例(81.2%)患者在术后3个月内高泌乳素血症缓解,术后3个月泌乳素水平为 $13.44(1.74\sim 24.19)$ ng/mL;未缓解患者15例,术后3个月泌乳素水平为 $32.69(25.20\sim 115.23)$ ng/mL。高泌乳素血症缓解组患者的术前及术后第1天泌乳素水平与未缓解组相比均较低[术前: $45.47(25.20\sim 136.52)$ ng/mL vs $64.82(33.17\sim 130.88)$ ng/mL, $P=0.003$;术后第1天: $13.12(0.60\sim 36.35)$ ng/mL vs $40.06(26.25\sim 118.01)$ ng/mL, $P<0.01$],但两组患者的性别、年龄、肿瘤体积、手术方式、肿瘤切除程度差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。多因素logistic回归多因素分析显示,术后第1天泌乳素水平 ≤ 25 ng/mL是无功能垂体腺瘤患者术后3个月高泌乳素血症缓解的独立预测因素($OR=13.500$, 95% CI 3.623~50.298, $P<0.01$)。术后患者视力视野改善率为87.9%(29/33),头痛症状改善率为93.9%(31/33),17例术前存在月经紊乱的女性患者中14例(82.4%)术后恢复正常月经周期。**结论** 经鼻蝶入路鞍区占位切除术是伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者的可靠治疗选择。

[关键词] 垂体腺瘤;高泌乳素血症;垂体切除术;治疗结果;性腺功能减退**[中图分类号]** R 736.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)10-1084-07

Endonasal transsphenoidal sellar tumor resection in treating non-functioning pituitary adenomas with hyperprolactinemia: an analysis of efficacy

HUANG Jin-xiang^{1△}, SUN Wei^{1△}, LÜ Qian², CAI Zheng¹, WANG Peng³, HONG Xin-jie¹, HU Guo-han¹, SUN Liang-liang², DING Xue-hua^{1*}

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

2. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

3. Department of Radiology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To explore the therapeutic effect of endonasal transsphenoidal sellar tumor resection surgery for the treatment of non-functioning pituitary adenoma patients with hyperprolactinemia. **Methods** A total of 80 non-functioning pituitary adenoma patients with serum prolactin level >25 ng/mL and <200 ng/mL, who underwent

[收稿日期] 2020-04-15 **[接受日期]** 2020-05-19**[基金项目]** 国家自然科学基金(81672491). Supported by National Natural Science Foundation of China (81672491).**[作者简介]** 黄瑾翔, 硕士, 主治医师. E-mail: hjx5732@126.com; 孙伟, 博士, 副主任医师. E-mail: doctorsunwei@126.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885675, E-mail: dxuehua.cz@126.com

endonasal transsphenoidal sellar tumor resection surgery in the Department of Neurosurgery of our hospital from Jan. 1, 2015 to Dec. 31, 2019, were retrospectively included. The clinical characteristics, surgical methods, postoperative complications, and the relief of postoperative hyperprolactinemia and clinical symptoms were analyzed. The predictive factors of postoperative hyperprolactinemia remission were analyzed using logistic regression. **Results** Out of the 80 patients, 21 were males and 59 were females. The preoperative prolactin level was 51.11 (25.20-136.52) ng/mL, and the tumor volume was 3.99 (0.23-37.11) cm³. Headache was the most common initial symptom (37.5%, 30/80). There was significant difference in the initial symptoms between the male and female patients ($P=0.031$), and the female patients were more likely to present with hypogonadotropic hypogonadism compared with the male patients (28.8% [17/59] vs 9.5% [2/21]). The male patients were significantly more likely to have two or more hormonal axis dysfunctions (47.6% [10/21] vs 15.3% [9/59], $P=0.025$). All the 80 patients received the resection surgery and 88.8% (71/80) of them achieved gross or near total resection. Sixty-five (81.2%) patients had remission of hyperprolactinemia within 3 months after surgery, and the prolactin level was 13.44 (1.74-24.19) ng/mL 3 months after surgery; 15 patients had no remission, and the corresponding prolactin level was 32.69 (25.20-115.23) ng/mL. The prolactin levels before and 1 d after surgery were significantly lower in the remission group than those in the non-remission group (preoperative: 45.47 [25.20-136.52] ng/mL vs 64.82 [33.17-130.88] ng/mL, $P=0.003$; postoperative day 1: 13.12 [0.60-36.35] ng/mL vs 40.06 [26.25-118.01] ng/mL, $P<0.01$). There were no significant differences in gender, age, tumor volume, surgical methods or extent of tumor resection between the two groups (all $P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that prolactin level ≤ 25 ng/mL on postoperative day 1 was an independent predictor of remission of hyperprolactinemia (odds ratio 13.500, 95% confidence interval 3.623-50.298, $P<0.01$). The visual defect and headache improvement rates were 87.9% (29/33) and 93.9% (31/33), respectively. Among the 17 female patients with menstrual disorders before surgery, 14 (82.4%) returned to normal menstrual cycles. **Conclusion** Endonasal transsphenoidal sellar tumor resection surgery is a reliable treatment option for non-functioning pituitary adenoma patients with hyperprolactinemia.

[Key words] pituitary neoplasms; hyperprolactinemia; hypophysectomy; treatment outcome; hypogonadism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(10): 1084-1090]

垂体腺瘤是常见的颅脑肿瘤, 其中大部分为无功能垂体腺瘤。部分无功能垂体腺瘤患者可出现高泌乳素血症, 混淆临床诊断。有研究显示, 40.2%的无功能垂体腺瘤患者存在高泌乳素血症^[1], 泌乳素水平最高可达 157 ng/mL^[2]。目前认为, 无功能垂体腺瘤患者伴发的高泌乳素血症主要因垂体柄效应 (stalk effect) 引起。垂体分泌泌乳素主要受下丘脑来源的多巴胺抑制性调节^[3-4]。多巴胺通过垂体门静脉系统转运至垂体前叶, 作用于泌乳素细胞的 D2 受体, 抑制泌乳素基因的表达及泌乳素的释放。当肿瘤增大压迫影响多巴胺的运输时, 泌乳素细胞会因“失抑制”而出现高分泌。目前伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤的最佳治疗方案仍存在争议。术后高泌乳素血症是否缓解、垂体功能是否改善及是否会出现新发垂体功能障碍都是制定治疗方案前须考虑的问题。鉴于此, 本研究总结了 2015—2019 年于我院神经外科接受经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗的伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者资料, 对患者的临床特征、术后症状缓解情况及相关并发症进行整理分析, 并探讨影响术后高泌乳素血症缓解的临床因素。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性选择 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日于我院神经外科接受经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗、泌乳素水平 >25 ng/mL 但 <200 ng/mL 的无功能垂体腺瘤患者 108 例。所有患者均在晨起空腹安静状态下采血, 血清以生理盐水按 1 : 100 稀释后, 采用 ELISA 检测泌乳素水平。首次测得泌乳素水平 >25 ng/mL 的患者于第 2 天晨起复测, 最终取 2 次检测结果的平均值。排除标准: (1) 术中切除获得的垂体腺瘤组织病理显示垂体腺瘤细胞内泌乳素免疫组织化学染色阳性; (2) 复发垂体腺瘤; (3) 正在接受甲状腺激素或肾上腺皮质激素或性激素替代治疗的患者; (4) 正在服用溴隐亭或卡麦角林治疗的患者; (5) 有精神病史, 或口服抗精神病或抗抑郁药物治疗的患者; (6) 采血前 1 个月内口服甲基多巴、避孕药、利血平、维拉帕米、促胃肠动力药 (如多潘立酮、甲氧氯普胺)、组胺 2 受体拮抗剂 (如西咪替丁、雷尼替丁)、阿片类制剂等可以影响多巴胺系统导致泌乳素水平升高的药物者;

(7) 有严重肝肾疾病、外周甲状腺疾病、多囊卵巢综合征或既往有胸部、胸椎手术史的患者。排除术前已接受激素替代治疗患者 12 例,服用利血平患者 5 例,服用促胃肠动力药患者 6 例,服用雌激素类药物患者 2 例,服用抗精神病药患者 3 例,最终纳入 80 例患者。本研究通过海军军医大学(第二军医大学)长征医院伦理委员会审批。

1.2 视力视野评估 所有患者均在术前、术后 1 周及术后 3 个月,采用对数视力表检测视力,自动静态视野计检测视野。与术前比较视力改善、视野扩大定义为视力视野改善。

1.3 内分泌评估 所有患者均在术前、术后第 1 天及术后 3 个月,采用电化学发光法测定生长激素、胰岛素样生长因子 1、泌乳素、促甲状腺素、游离甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、促肾上腺皮质激素和皮质醇水平,用微粒子化学发光法测定卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮、雌二醇及孕酮水平。本研究未对患者的生长激素轴功能进行评估,术前垂体激素轴功能主要评定肾上腺皮质轴(促肾上腺皮质激素、皮质醇)、甲状腺功能轴(促甲状腺素、游离甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸)及性腺功能轴[卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮(男性)或雌二醇、孕酮(女性)]。术后 3 个月复查泌乳素水平 ≤ 25 ng/mL 认为达到高泌乳素血症缓解。

1.4 影像学评估 所有患者均在术前进行鞍区 MRI 增强检查,分别在矢状位、水平位及冠状位测量肿瘤最长径,分别记 a 、 b 、 c ,计算肿瘤体积:肿瘤体积 $=4\pi/3(a/2 \times b/2 \times c/2)$,并采用 Hardy 分级^[5]对肿瘤进行分级。肿瘤内存在 T2 高信号囊腔考虑既往可能有瘤内卒中。术后复查鞍区 MRI 增强扫描,评估肿瘤切除程度:(1)完全切除(gross total resection, GTR);(2)近完全切除(near total resection, NTR),定义为肿瘤切除程度为 90%~<100%;(3)不完全切除(sub-total resection, STR),定义为肿瘤切除程度<90%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。首先根据性别分组,分析不同性别伴高泌乳素血症无功能垂体腺瘤患者的临床特征;然后根据术后 3 个月泌乳素水平,将患者分为高泌乳素血症缓解组(泌乳素水平 ≤ 25 ng/mL)和未缓解组(泌乳素水平 > 25 ng/mL),分析影响术后高泌乳素血

症缓解的因素。呈偏态分布的计量资料以中位数(范围)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 秩相关分析对各变量间的关系进行分析,用 logistic 回归模型分析无功能垂体腺瘤患者术后高泌乳素血症缓解的预测因素。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者临床特征 共纳入伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者 80 例,男 21 例,女 59 例,其中女性患者多数为绝经前(59.3%, 35/59)。患者年龄为 45.5 (18.0~72.0) 岁,术前泌乳素水平为 51.11 (25.20~136.52) ng/mL。与男性患者相比,女性患者发病年龄较小[44.0 (18.0~72.0) 岁 vs 54.0 (29.0~71.0) 岁, $P=0.013$], 术前泌乳素水平较高[55.57 (25.20~130.88) ng/mL vs 35.59 (26.08~136.52) ng/mL, $P=0.007$]。患者首发症状以头痛(30 例, 37.5%)及性腺功能障碍(19 例, 23.8%)为主。男女患者首发症状差异有统计学意义($P=0.031$),女性患者中以性腺功能障碍起病者占比高于男性[28.8% (17/59) vs 9.5% (2/21)],男性患者中通过检查偶然发现垂体腺瘤的患者占比高于女性患者[38.1% (8/21) vs 10.2% (6/59)]。就诊时,男性患者更可能存在 2 条及以上垂体激素功能轴的功能减退(10/21, 47.6%),与女性患者(9/59, 15.3%)相比差异有统计学意义($P=0.025$)。在影像学方面,伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤以 Hardy 2、3 级多见(58 例, 72.5%),肿瘤体积分布较宽(0.23~37.11 cm³),不同性别患者之间肿瘤体积及影像学特点差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

Spearman 秩相关分析结果显示,患者术前泌乳素水平与年龄、肿瘤体积及肿瘤 Hardy 分级均无相关性(P 均 > 0.05)。

2.2 手术情况 80 例患者均接受经鼻蝶入路鞍区占位切除术治疗,其中采用显微镜治疗 39 例(48.8%),神经内镜治疗 41 例(51.2%)。根据患者术后 MRI 判定肿瘤切除程度,GTR 和 NTR 患者共 71 例(88.8%)。

Spearman 秩相关分析结果显示,肿瘤手术切除程度与术前肿瘤体积及 Hardy 分级均无相关性(P 均 > 0.05)。

表 1 伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者基本特征

Tab 1 Basic characteristics of non-functioning pituitary adenoma patients with hyperprolactinemia

Characteristic	Total N=80	Male N=21	Female N=59	Statistic	P value
Age (year), median (range)	45.5 (18.0-72.0)	54.0 (29.0-71.0)	44.0 (18.0-72.0)	Z=-2.484	0.013
Serum prolactin (ng·mL ⁻¹), median (range)	51.11 (25.20-136.52)	35.59 (26.08-136.52)	55.57 (25.20-130.88)	Z=-2.695	0.007
Initial symptom n (%)				$\chi^2=8.594$	0.031
Visual defect	17 (21.2)	4 (19.0)	13 (22.0)		
Headache	30 (37.5)	7 (33.3)	23 (39.0)		
Hypogonadism	19 (23.8)	2 (9.5)	17 (28.8)		
Incidental	14 (17.5)	8 (38.1)	6 (10.2)		
Number of insufficient pituitary axes n (%)				$\chi^2=8.818$	0.025
0	45 (56.2)	9 (42.9)	36 (61.0)		
1	16 (20.0)	2 (9.5)	14 (23.7)		
2	14 (17.5)	7 (33.3)	7 (11.9)		
3	5 (6.2)	3 (14.3)	2 (3.4)		
Tumor volume (cm ³), median (range)	3.99 (0.23-37.11)	4.71 (0.62-16.53)	3.96 (0.23-37.11)	Z=-1.197	0.231
Hardy grade n (%)				$\chi^2=1.515$	0.889
1	19 (23.8)	4 (19.0)	15 (25.4)		
2	33 (41.2)	9 (42.9)	24 (40.7)		
3	25 (31.2)	8 (38.1)	17 (28.8)		
4	2 (2.5)	0	2 (3.4)		
5	1 (1.2)	0	1 (1.7)		
Apoplexy of pituitary adenoma n (%)	25 (31.2)	6 (28.6)	19 (32.2)	$\chi^2=0.095$	0.758

2.3 术后高泌乳素血症的改善及预测因素 65 例 (81.2%) 患者在术后 3 个月内高泌乳素血症缓解, 术后 3 个月泌乳素水平为 13.44 (1.74~24.19) ng/mL; 未缓解组患者 15 例, 术后 3 个月泌乳素水平为 32.69 (25.20~115.23) ng/mL。高泌乳素血症缓解组患者的术前及术后第 1 天泌乳素水平与未缓解组相比均较低 [术前: 45.47 (25.20~136.52) ng/mL vs 64.82 (33.17~130.88) ng/mL, $P=0.003$; 术后第 1 天: 13.12 (0.60~36.35) ng/mL vs 40.06 (26.25~118.01) ng/mL, $P<0.01$]。两组患者的性别、年龄、肿瘤体积、手术方式、肿瘤切除程度差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 2。

多因素 logistic 回归分析结果显示, 术后第 1 天泌乳素水平 ≤ 25 ng/mL 是无功能垂体腺瘤患者术后 3 个月高泌乳素血症缓解的独立预测因素 (回归系数为 2.603, 标准误为 0.671, $OR=13.500$, 95% CI 3.623~50.298, $P<0.01$)。

2.4 术后症状改善情况 术前视力视野缺陷患者共 33 例, 术后有 29 例 (87.9%) 视力视野缺陷获得不同程度恢复, 其中高泌乳素血症缓解组 24 例

(88.9%, 24/27), 未缓解组 5 例 (83.3%, 5/6), 两组术后视力视野缺陷改善率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.142$, $P=0.706$)。33 例患者术前存在头痛症状, 主要以眉心或双颞侧疼痛为主, 术后头痛症状改善率为 93.9% (31/33), 其中缓解组术后头痛症状改善率为 96.6% (28/29), 未缓解组为 75.0% (3/4), 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.868$, $P=0.231$)。术前甲状腺功能减退患者共 27 例, 其中 19 例在术后 3 个月甲状腺功能恢复正常, 另有 2 例患者术后新出现甲状腺功能减退, 术后甲状腺功能未恢复及新发病例均予左旋甲状腺素片替代治疗。术前肾上腺皮质功能减退患者共 13 例, 其中 7 例术后 3 个月恢复, 另有 4 例患者术后新出现肾上腺皮质功能减退, 对术后存在皮质功能减退的患者予醋酸可的松替代治疗。17 例术前存在月经紊乱的女性患者, 14 例 (82.4%) 术后恢复正常月经周期, 3 例未恢复患者中 2 例高泌乳素血症未缓解, 给予口服溴隐亭治疗后月经周期恢复正常; 另 1 例患者术前高泌乳素血症缓解但出现性腺功能减退, 未行进一步治疗。2 例主诉性欲减退

的男性患者术后性功能症状无明显改善,给予睾酮替代治疗。19例术前性腺功能障碍患者中缓解组15例,术后12例改善;未缓解组4例,术后2例改善,两组术后性腺功能障碍改善率差异无统计学

意义 ($\chi^2=1.466, P=0.272$)。

Spearman 秩相关分析结果显示,术后高泌乳素血症的缓解与术后临床各症状改善均无相关性 (P 均 >0.05)。

表2 经鼻蝶手术后3个月高泌乳素血症缓解与不缓解的无功能垂体腺瘤患者临床资料比较

Tab 2 Comparison of clinical data of non-functioning pituitary adenoma patients with or without remission of hyperprolactinemia 3 months after endonasal transsphenoidal surgery

Index	Remission of hyperprolactinemia $N=65$	Non-remission of hyperprolactinemia $N=15$	Statistic	P value
Male n (%)	20 (30.8)	1 (6.7)	$\chi^2=3.657$	0.056
Age (year), median (range)	45.0 (18.0-72.0)	48.0 (32.0-66.0)	$Z=-1.246$	0.213
Tumor volume (cm^3), median (range)	4.04 (0.23-37.11)	3.96 (0.97-16.52)	$Z=-0.401$	0.689
Serum prolactin ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), median (range)				
Before surgery	45.47 (25.20-136.52)	64.82 (33.17-130.88)	$Z=-2.921$	0.003
1 d after surgery	13.12 (0.60-36.35)	40.06 (26.25-118.01)	$Z=-5.775$	<0.01
3 months after surgery	13.44 (1.74-24.19)	32.69 (25.20-115.23)	$Z=-5.553$	<0.01
Surgery method n (%)			$\chi^2=2.372$	0.124
Microscopic	29 (44.6)	10 (66.7)		
Endoscopic	36 (55.4)	5 (33.3)		
Extent of tumor resection n (%)			$\chi^2=3.594$	0.147
Gross total resection	46 (70.8)	7 (46.7)		
Near total resection	13 (20.0)	5 (33.3)		
Sub-total resection	6 (9.2)	3 (20.0)		

2.5 术中、术后并发症 14例(17.5%)患者术中出现脑脊液漏,常规术中进行鞍底修补。7例(8.8%)患者术后出现脑脊液漏,其中5例予腰大池引流后自行愈合,2例采取二次手术修补。术后感染患者共13例(16.2%),其中5例存在术后脑脊液漏, Spearman 秩相关分析显示两者之间呈正相关 ($r_s=0.463, P<0.01$), 13例感染患者均予抗感染治疗后痊愈。术后7例(8.8%)患者出现尿崩,予醋酸去氨加压素片控制尿量,其中6例于3个月内恢复。无患者术后出现鼻腔出血。

3 讨论

目前认为无功能垂体腺瘤中的高泌乳素血症是因肿瘤压迫垂体柄,影响了下丘脑对泌乳素细胞的抑制作用所致。但本研究结果未发现肿瘤体积与泌乳素水平之间存在相关性。由于一些位于垂体前叶且未接触垂体柄的微腺瘤也可引起明显的泌乳素水平升高,说明引起高泌乳素血症不单纯是肿瘤压迫所致。从本组病例的肿瘤体积分布来看,伴高泌乳素血症患者的肿瘤体积多 $<10 \text{ cm}^3$,

且肿瘤 Hardy 分级多为2级(41.2%, 33例)和3级(31.2%, 25例)。王子豪等^[6]研究也发现类似的分布趋势,鞍上扩展5~15 mm的病例占总数的76.4%(55/72)。Gondim等^[7]研究表明, Hardy 2级垂体瘤患者的鞍内压显著高于其他级别肿瘤患者。因此我们认为,鞍内压可能才是引起高泌乳素血症的主要因素。由于下丘脑来源的多巴胺通过垂体门静脉系统运输至垂体,鞍内压升高可能影响局部血流,导致多巴胺对泌乳素细胞的抑制减弱。这与 Arafah 等^[8]的观点一致。由此可见,缓解鞍内压升高状态或许是促进伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者泌乳素水平恢复正常的关键。

Hayashi 等^[9-10]研究显示,鞍内压在骨性鞍底开放时即可出现下降,鞍内压升高的患者下降幅度比鞍内压正常的患者更明显。然而,目前仍无资料证明缓解高泌乳素血症所需达到的具体鞍内压水平。本研究结果显示无功能垂体腺瘤即使切除不完全,患者泌乳素水平也可恢复正常,提示降低鞍内压即可能达到高泌乳素血症缓解。然而从整体看,肿瘤切除程度和高泌乳素血症的缓解不存在相关性。

并且在 53 例肿瘤完全切除的患者中, 仍有 7 例泌乳素水平未完全恢复正常。这提示除了鞍内压外, 可能还有其他因素影响了泌乳素的分泌。Kinoshita 等^[11]认为, 无功能垂体腺瘤中的高泌乳素血症除了受肿瘤压迫影响外, 还可能与垂体肿瘤的自分泌或旁分泌有关。其研究结果显示白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) (++) 患者的高泌乳素血症发生率及血泌乳素水平均低于 LIF (+) 的患者, 多因素分析发现 LIF 和高泌乳素血症之间存在负相关。还有研究报道 P 物质及神经激肽 A 可刺激垂体分泌泌乳素^[12-14], 但这些是否为肿瘤 GTR 后高泌乳素血症不缓解的原因仍有待进一步证实。由于高泌乳素血症可能受多种因素影响, 因此, 预测患者是否可以获得术后缓解十分困难。本研究多因素 logistic 回归分析发现, 除术后第 1 天泌乳素水平外, 性别、年龄、肿瘤体积、手术方式和肿瘤切除程度均无法预测术后 3 个月时高泌乳素血症的缓解情况。因此我们建议在术后早期复查患者泌乳素水平, 或许有助于预测患者高泌乳素血症的缓解情况并指导制定进一步治疗方案。

恢复正常月经及生育能力是绝经前女性的治疗目标之一。本研究中, 17 例术前存在月经紊乱的女性患者中 14 例 (82.4%) 术后恢复正常月经周期。在王子豪等^[6]的研究中术后恢复正常月经周期的患者占比为 87.9%, 在 Zaidi 等^[15]的研究中为 73.3%。泌乳素水平升高会抑制促性腺激素的脉冲分泌, 引起性腺功能紊乱, 但此时促性腺细胞的功能尚存。当泌乳素水平恢复正常后, 其性腺功能多可随之恢复正常。因此我们认为, 单纯因高泌乳素血症影响的性腺功能减退在术后均有较好的改善。需要注意的是, 当性腺功能轴出现非高泌乳素血症引起的功能减退时, 许多患者在肿瘤切除后仍难以恢复^[16]。研究显示, 术前存在非高泌乳素血症引起的性腺功能减退女性患者, 术后 6 周及术后 6 个月, 在不服用药物治疗的情况下, 均仅有 13% 的患者性腺功能轴恢复正常^[17]。本研究中, 有 2 例主诉性欲减退的男性患者术后症状无明显改善, 该 2 例男性在术前即存在甲状腺功能轴、肾上腺皮质轴及性腺功能轴的功能减退。我们推测, 这 2 例患者的性腺功能除受到高泌乳素血症的抑制外, 还可能受到肿瘤占位压迫的影响, 因此术后恢复较为困难。

当无功能垂体腺瘤引起视力视野缺陷时, 手术是推荐治疗方案^[18]。然而在不存在视力视野受损的情况下, 最佳治疗方案仍存在争议^[19]。本研究结果显示, 大多数 (76.2%, 61/80) 伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者不存在或仅存在 1 条垂体激素功能轴功能减退, 尤其是女性患者, 就诊时较少出现多条垂体激素功能轴功能减退, 提示大部分伴有高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤可能对垂体功能的影响并不严重。既往大样本资料研究显示, 年轻是预测垂体瘤术后内分泌功能改善的积极因素之一^[17,20]。本研究结果显示, 伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤以女性多见, 且与男性患者相比女性患者年龄较小。既往较多研究也证实了这一观点, 同时还发现伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者比不伴高泌乳素血症的患者更年轻^[15,21], 提示伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者的内分泌功能预后可能更加乐观。Park 等^[21]及 Arafah 等^[8]的研究也证实, 伴高泌乳素血症的垂体腺瘤患者术前垂体功能减退在术后缓解率更高。结合上述结果, 我们推测, 当无功能垂体腺瘤患者出现高泌乳素血症时, 可能提示了垂体功能即将受到影响, 但尚未达到严重损伤的状态。Bergsneider 等^[22]描述其为无功能垂体腺瘤生长过程中的一过性现象。我们认为, 在这个时期, 绝经前女性可因月经紊乱早期察觉疾病并就诊, 此时采取手术治疗可能对缓解症状并进一步保护垂体功能有裨益。

综上所述, 伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者以女性多见, 年龄多较小, 且垂体激素功能轴受损较轻。经鼻蝶入路鞍区占位切除术后, 大部分患者的头痛、视力视野缺陷及月经紊乱症状能够恢复。术后第 1 天的泌乳素水平对术后 3 个月的高泌乳素血症缓解具有预测价值。对于伴高泌乳素血症的无功能垂体腺瘤患者, 早期手术是较可靠的治疗方式, 可以有效地改善症状并保护垂体功能。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG F, HUANG Y, DING C, HUANG G, WANG S. The prevalence of hyperprolactinemia in non-functioning pituitary macroadenomas[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 18990-18997.
- [2] NOMIKOS P, LADAR C, FAHLBUSCH R, BUCHFELDER M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning

- pituitary adenomas—a study on 721 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2004, 146: 27-35.
- [3] FITZGERALD P, DINAN T G. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article[J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(2 Suppl): 12-19.
- [4] BINART N. Prolactin[M]//MELMED S. The pituitary. 4th edition. Salt Lake City, UT: Academic Press, 2017: 129-161.
- [5] Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary[J]. *Neurosurgery*, 1968, 16(CN_suppl_1): 185-217.
- [6] 王子豪,高路,郭晓鹏,汪强,连伟,姚勇,等. 无功能垂体腺瘤垂体柄效应的临床特点分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22: 162-165.
- [7] GONDIM J A, DE ALMEIDA J P, DE ALBUQUERQUE L A, SCHOPS M, GOMES E, FERRAZ T. Headache associated with pituitary tumors[J]. *J Headache Pain*, 2009, 10: 15-20.
- [8] ARAFAH B M, PRUNTY D, YBARRA J, HLAVIN M L, SELMAN W R. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1789-1793.
- [9] HAYASHI Y, SASAGAWA Y, OISHI M, KITA D, MISAKI K, FUKUI I, et al. Contribution of intrasellar pressure elevation to headache manifestation in pituitary adenoma evaluated with intraoperative pressure measurement[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84: 599-606.
- [10] HAYASHI Y, KITA D, IWATO M, FUKUI I, OISHI M, TSUTSUI T, et al. Significant improvement of intractable headache after transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenomas; preoperative neuroradiological evaluation and intraoperative intrasellar pressure measurement[J]. *Pituitary*, 2016, 19: 175-182.
- [11] KINOSHITA Y, HAMA S, TOMINAGA A, ARITA K, SUGIYAMA K, SAKOGUCHI T, et al. Masked hyperprolactinemia: tumor-derived factors inhibiting prolactin secretion caused by pituitary-stalk damage[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18: 1651-1655.
- [12] HU G, HE M, KO W K W, WONG A O L. TAC1 gene products regulate pituitary hormone secretion and gene expression in prepubertal grass carp pituitary cells[J]. *Endocrinology*, 2017, 158: 1776-1797.
- [13] DUVILANSKI B H, CASTRILLON P O, CANO P, VELARDEZ M O, ESQUIFINO A I. Changes in substance P content at the hypothalamic-pituitary axis during the Wallerian degeneration of peripheral sympathetic neurons after superior cervical ganglionectomy in male rats: effect of hyperprolactinemia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2001, 226: 612-617.
- [14] PISERA D, THEAS S, DE LAURENTIIS A, LASAGA M, DUVILANSKI B, SEILICOVICH A. The hormonal status modulates the effect of neurokinin A on prolactin secretion in female rats[J]. *J Endocrinol*, 1998, 159: 389-395.
- [15] ZAIDI H A, COTE D J, CASTLEN J P, BURKE W T, LIU Y H, SMITH T R, et al. Time course of resolution of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery among patients presenting with pituitary stalk compression[J]. *World Neurosurg*, 2017, 97: 2-7.
- [16] BUTTAN A, MAMELAK A N. Endocrine outcomes after pituitary surgery[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30: 491-498.
- [17] JAHANGIRI A, WAGNER J R, HAN S W, TRAN M T, MILLER L M, CHEN R, et al. Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124: 589-595.
- [18] FREDU P U, BECKERS A M, KATZNELSON L, MOLITCH M E, MONTORI V M, POST K D, et al; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 894-904.
- [19] ESPOSITO D, OLSSON D S, RAGNARSSON O, BUCHFELDER M, SKOGLUND T, JOHANNSSON G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management[J]. *Pituitary*, 2019, 22: 422-434.
- [20] FATEMI N, DUSICK J R, MATTOZO C, MCARTHUR D L, COHAN P, BOSCARDIN J, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63: 709-719.
- [21] PARK S S, KIM J H, KIM Y H, LEE J H, DHO Y S, SHIN C S. Clinical and radiographic characteristics related to hyperprolactinemia in nonfunctioning pituitary adenomas[J/OL]. *World Neurosurg*, 2018, 119: e1035-e1040. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.068.
- [22] BERGSNEIDER M, MIRSADRAEI L, YONG W H, SALAMON N, LINETSKY M, WANG M B, et al. The pituitary stalk effect: is it a passing phenomenon? [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117: 477-484.