

经蝶进路垂体腺瘤切除术的体会及认识(附 1 047 例报告)

廖建春^{1*}, 胡国汉², 丁学华², 卢亦成²

(1. 第二军医大学长征医院耳鼻咽喉科, 上海 200003; 2. 长征医院神经外科)

[摘要] 经蝶窦进路已成为耳鼻咽喉颅底外科行垂体腺瘤切除术的主要途径, 但由于国人颅底解剖学参数与国外指标不同, 不同医生临床经验又有很大差异, 国内外学者在经蝶窦进路手术切除垂体腺瘤术前、术后处理等许多方面仍有分歧。我院从 1982~2002 年间开展经蝶窦进路显微手术治疗垂体瘤, 共 1 047 例, 取得较好疗效。本文分析 1 047 例患者的临床资料, 总结临床经验, 对与手术相关的一些问题(如垂体腺瘤的大小诊断标准、手术适应证、垂体卒中的经蝶手术、复发性垂体瘤再次经蝶手术、术后并发症的处理、术后放疗以及鞍鞍区重要解剖结构等)进行探讨, 以提高手术成功率和疾病的治愈率。

[关键词] 垂体肿瘤; 腺瘤; 经蝶进路

[中图分类号] R 736.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)08-0813-04

Transsphenoidal resection of pituitary adenomas: experience of 1 047 cases

LIAO Jian-chun¹, HU Guo-han², DING Xue-hua², LU Yi-cheng² (Department of Otorhinolaryngology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University)

[ABSTRACT] Transsphenoidal microsurgery has become a major approach for removal of pituitary adenomas. Due to the anatomic differences of skull base between Chinese and foreigners and the different experience of surgeons, the pre- and post-operation managements of the operation are different. From 1982 to 2002, a total of 1 047 patients received transsphenoidal removal of pituitary adenomas in our hospital and gained satisfactory outcomes. This article summarizes our experience on 1 047 patients and discusses some relevant problems, including the diagnostic standards of adenoma size, surgery indications, the apoplexy operation, the re-operation for recurrent cases, management of complications, post-operation radiotherapy, and the anatomy of sphenoidal sinus and sellar area, hoping to improve the successful rate of the operation.

[KEY WORDS] pituitary neoplasms; adenoma; transsphenoidal approaches

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(8): 813-816]

随着显微外科技术的发展, 经蝶窦进路作为切除垂体腺瘤的首选手术方式已被国内外颅底外科工作者所肯定, 已成为耳鼻咽喉颅底外科行垂体腺瘤切除术的主要途径^[1~6]。但由于国人颅底的解剖学参数与国外指标不同以及不同临床医生的经验有很大差异, 国内外学者在经蝶窦进路手术切除垂体腺瘤术前术后处理等各方面仍有分歧。本文结合我院 1982~2002 年间处理的 1 047 例垂体瘤患者的临床资料, 总结临床经验, 就国人经蝶窦进路垂体瘤切除术的相关问题(如垂体腺瘤大小的诊断标准、手术指征、术后放疗等)进行探讨, 加深对其的认识, 提高手术成功率和疾病治愈率。

1 临床资料

1.1 一般资料 1982~2002 年间长征医院收治的 1 047 例垂体瘤患者, 男性 421 例, 女性 626 例, 年龄 12~76 岁, 平均 45.1 岁。病程 4 个月至 18 年。所有病例均经术后病理及免疫组化证实。主要临床

表现为头痛、停经、溢乳、视力视野改变和内分泌变化。术前内分泌指标异常者 1 009 例。

影像学检查: 所有病例均经过头颅 X 线、CT 和 MRI 检查。MRI 行冠状位、矢状位及水平位成像, 以明确肿瘤大小以及与周边结构的关系。其中肿瘤大小: ≤ 10 mm 298 例; 10~20 mm 317 例; 20~30 mm 184 例; 30~40 mm 130 例; 40~50 mm 60 例; 50~60 mm 48 例; 60~70 mm 10 例。在肿瘤大于 30 mm 以上的 248 例患者中影像显示肿瘤向海绵窦浸润者 66 例, 突破鞍底侵犯蝶窦腔者 42 例, 肿瘤向鞍上发展者 72 例(其中肿瘤向鞍上发展呈哑铃状的占 42 例, 突入鞍上池 24 例, 突入第三脑室 6 例), 鞍

[基金项目] 第二军医大学长征医院“十五”联合攻关课题(2004002)。Supported by the “10th-Five Year” Joint Program of Changzheng Hospital of Second Military Medical University (2004002)。

[作者简介] 廖建春, 教授、主任医师, 硕士生导师。

* Corresponding author. E-mail: liaojc@public2.sta.net.cn

内生长 67 例,突入蝶窦、筛窦、上颌窦鼻腔 1 例,伴垂体卒中者 42 例。

1.2 手术治疗 全部病例均行经蝶窦进路垂体腺瘤切除术,在全麻下,采用 Hardy's 切口 48 例;经鼻外筛窦蝶窦进路 16 例;改良 Hirsch's 切口,即鼻中隔+鼻小柱切口 983 例。根据肿瘤生长情况处理肿瘤,如侵袭入蝶窦腔的直接用刮匙及吸引器刮吸肿瘤,鞍底未破坏者,打开鞍底暴露鞍窝内硬脑膜,切开硬脑膜,用刮匙及吸引器刮吸鞍内肿瘤。如肿瘤向鞍隔上扩展者,常采用 3 种方法:(1)气管插管内刺激引起患者咳嗽增加脑压使鞍上肿瘤随脑压增高而突入鞍内,将其刮、吸除(32 例);(2)腰椎管内插管注射生理盐水增加脑压,使鞍上肿瘤随脑压增高而突入鞍内,将其刮、吸除(28 例);(3)分 2 次手术,第 1 次先将鞍内肿瘤切除,待 3 个月后鞍上肿瘤塌入鞍内后再进行第 2 次手术将肿瘤切除(10 例)。

1.3 术后处理和疗效随访 全切除 462 例(44.13%),大部分切除 412 例(39.35%),部分切除 173 例(16.52%)。主要并发症为鼻中隔穿孔 11 例(1.05%)、脑脊液漏 13 例(1.24%)、鼻腔粘连 21 例(2.01%)及尿崩症 29 例(2.77%)。脑脊液漏患者中有 4 例再次经过手术修补,其余患者经过半卧位休息、腰穿及腰蛛网膜下腔置管引流后痊愈;鼻腔粘连者行分解后治愈;尿崩症患者经过补液、注射垂体后叶素或口服去氨加压素(minirin,弥凝)治疗后,尿量控制在正常范围。随访时间 2~8.5 年。术后患者症状均有不同程度的恢复及改善;在手术后 2~3 个月经过 MRI 复查,鞍区结构恢复正常 429 例,其余有肿瘤残余。术前内分泌指标异常者 1 009 例术后 3 个月复查内分泌指标恢复正常 723 例。术后 6 个月、1、2、3 年复查内分泌指标及鞍区 MRI,复发者 67 例(67/723),其中 36 例再次行经蝶进路手术,其余行放疗,全组无死亡病例。

2 讨论

2.1 垂体腺瘤大小的诊断标准 垂体腺瘤大小的诊断标准中,1969 年 Hardy 等提出直径 10 mm 以下者为微腺瘤,10 mm 以上者为大腺瘤。1982 年 Grote 等提出肿瘤直径超过 40 mm 者为巨大腺瘤,并普遍为临床医师所接受。我们在对国人垂体窝区的解剖研究中发现双侧颈内动脉之间的距离为 16.34 mm,国人垂体窝深度为 12.9 mm,前后径

14.6 mm^[7]。如果腺瘤直径在 30 mm 以上,说明肿瘤的范围已超过垂体窝,向鞍上、鞍旁和(或)蝶窦方向浸润。因此,我们认为垂体腺瘤的微、大、巨型之分解剖范围而定,较符合解剖生理及病理生理特征:(1)直径在 10 mm 以内的为微腺瘤,(2)直径在 10~30 mm 之间者为大腺瘤,(3)直径在 30 mm 以上者为巨大腺瘤。

2.2 经蝶垂体瘤手术适应证 垂体微腺瘤是经蝶进路垂体瘤手术的绝对适应证^[8],而大腺瘤及巨腺瘤,是否适合经蝶窦进路手术目前尚有分歧。从我们的实践看,直径在 10~30 mm 的大腺瘤完全可采用经蝶窦手术,而对于巨腺瘤,我们的体会是:对于非侵袭性的垂体巨腺瘤,形态规则、肿瘤大部分位于鞍内、Knosp 分级低于 II 级的侵袭性腺瘤,瘤体大部分为囊性的巨腺瘤,垂体瘤卒中或手术以减压为目的的患者以及年老患者全身状况不能耐受开颅手术的患者可采用经蝶进路手术。对于巨大腺瘤患者,我们认为可以采用分次手术治疗。

2.3 垂体卒中的经蝶手术 垂体卒中是指垂体瘤患者因瘤内出血而导致临床症状恶化,出现一系列综合征。文献^[9]报道垂体瘤患者卒中发生率为 1.5%~27.7%。Mohr 等(1982)报道 PRL 腺瘤和无功能性腺瘤的卒中发生率分别为 12.4% 和 12.5%。本组的发生率为 4%。卒中可发生在 15~80 岁的垂体瘤患者,平均为 35~50 岁,男性多于女性,本组发病年龄为 19~66 岁,平均为 40.2 岁,男女之比为 2:1。垂体卒中可分为急性、慢性、慢性急性发作及卒中后遗症四型。手术证明急性患者鞍内均为大量新鲜出血及坏死,而在慢性卒中多为血性或黄色变的液体,有新鲜伴陈旧出血者多为慢性急性发作型。凡临床上具有垂体瘤症状及体征,同时因鞍隔、鞍旁受压或垂体出血而引起突然头痛、视力下降、视野缺损、发热、恶心、呕吐等症状者,应首先考虑到本病。垂体卒中患者病情往往较重,如不及时诊治,常可引起不良后果,据报道^[9]病死率为 6.7%。因此,对于垂体卒中患者,一般主张手术治疗,如有意识障碍、视野缺失或失明、偏瘫者应急诊手术治疗。由于垂体卒中患者垂体腺瘤瘤体较大,常向鞍上发展,视交叉下部常因卒中遭受影响,而经蝶进路手术不会累及视交叉上部血供,对术后视觉恢复有利。因此,我们认为经蝶进路应作为治疗垂体卒中的首选手术方法。

2.4 复发性垂体瘤再次经蝶手术的相关问题 垂体腺瘤虽为良性肿瘤,但要做到临床彻底切除肿瘤尚有一定难度,文献报道其复发率为5%~7%^[10]。垂体瘤术后复发多发生于术后3~5年,肿瘤体积、肿瘤的质地以及浸润程度等与肿瘤的复发有密切的关系。这种复发很可能是残余肿瘤的继续生长。本组随访病例术后6个月以上复查激素水平重新升高,鞍区MRI复查有肿瘤重新生长的病例有67例。对于无功能腺瘤主要以影像学资料为主要依据,对功能性复发性垂体腺瘤除了影像学检查外,内分泌指标有重要的参考价值。本组资料中术后复发再次行经蝶进路手术者36例,取得了满意的效果,对于复发者,由于放射、药物治疗使瘤体纤维化,瘤体与正常腺体混淆不清,加上粘连、易出血和鞍区正常解剖标志变异,势必给手术带来一定困难。对此,术者应有充分估计。但我们认为只要对蝶筛窦及鞍区解剖充分了解,细心分离鼻中隔黏膜,鞍底定位正确,经蝶进路仍是复发性垂体瘤手术的首选。

2.5 经蝶进路垂体瘤手术并发症问题 主要并发症为鼻中隔穿孔11例(1.05%)、脑脊液漏13例(1.24%)、鼻腔粘连21例(2.01%)及尿崩症29例(2.77%)。并发症的发生主要集中在术后早期,分析其原因,我们认为主要与手术操作技巧有关^[11]。鼻中隔穿孔主要由于鼻中隔有偏曲或棘突等解剖原因、分离黏骨膜时不仔细造成;脑脊液漏主要由于肿瘤较大,部分突向鞍上,前上方有蛛网膜间隙或肿瘤与蛛网膜有粘连,正常垂体及下丘脑组织被挤压推移至肿瘤后上方或一侧后上方。取瘤时,容易撕裂蛛网膜形成破口,后者不容易修补,脑脊液从修补处的边缘裂隙渗出,术后常伴发脑脊液漏;鼻腔粘连主要由于术后鼻中隔未复位到位,术后鼻腔换药不及时造成;而尿崩症主要因术中有时肿瘤周边部分的组织与正常垂体不容易鉴别,因此在肿瘤切除较彻底尤其是在切除肿瘤后上部分时,容易损伤正常垂体或后叶组织。随着手术经验的积累,上述并发症能得到明显的改善。

2.6 术后放疗问题 经蝶窦进路行垂体腺瘤切除手术目前尚难达到真正解剖意义上的全切除,加之功能性垂体瘤组织具有较强的内分泌能力,因此,一般术后采取常规放射治疗来进一步巩固疗效。本组病例在术后3个月复查内分泌激素水平及MRI后根据病情增加常规放射治疗。经蝶窦手术结合放射

治疗的效果,依然有待更多病例及长期随访证实。Breen等^[12]对接受常规放射治疗的120例无功能垂体腺瘤患者长期随访,10、20年和30年的肿瘤控制率分别为(87.53±3.6)%、(77.6±6.3)%和(64.7±12.9)%,提示常规放射治疗能有效控制残余垂体腺瘤的生长,可以作为垂体瘤经蝶窦手术的有效辅助手段。

2.7 与手术有关的几个解剖学问题 海绵间窦变异:海绵间窦系指鞍旁左右海绵窦之间的静脉联系,扩大而成为窦腔。分布于垂体前、后、下,并依次命名。有前海绵间窦者占76%,此间窦较大,并有10%可延伸至垂体前方。一旦损伤可致严重出血。在我们的临床手术中,遇到的海绵间窦绝大部分为下海绵间窦,当凿开鞍底骨壁,扩大鞍底骨窗,如见鞍底硬脑膜呈片状蓝色时,说明下海绵间窦变异,切开硬脑膜前最好用电凝烧灼一下硬脑膜,切开后一般可用电凝止血,如不行,用小片止血纱布压迫止血,或用神经钩将硬脑膜钩住紧贴鞍底骨壁止血,待取瘤结束后,鞍内用止血纱布压迫硬脑膜同样可止血。但在临床上我们曾遇到2例下海绵间窦较宽,切开后出血较严重,除大范围止血纱布压迫止血外无任何方法止血而中止手术。

蝶上筛房对经蝶进路的影响:蝶上筛房是指后筛房气化侵入蝶骨,位于蝶窦上方而其后壁可达蝶鞍前壁,其发生率为3.5%~42.7%^[13]。蝶上筛房的存在改变了蝶鞍的解剖毗邻,为术中鞍底定位及开窗带来了困难,造成出血、视神经损伤等并发症。我们从实践体会到,对存在有蝶上筛房的患者手术前后及手术过程应注意:(1)术前对患者的影像学检查要充分,尽可能完成CT、MRI及蝶鞍分层片检查,并反复研究判别,对是否存在蝶上筛房做到心中有数;(2)对有蝶上筛房的患者,术中体位非常重要,切忌头后仰过度;(3)当手术到达蝶窦前壁时,注意看清蝶窦开口,咬除蝶窦前壁时应尽量向开口下方扩大,如向上方扩大,易进入蝶上筛房;(4)对有蝶上筛房的患者,进入蝶窦腔内寻找鞍底时,必须进行术中鞍底定位,只能在明确鞍底时方可行鞍底开窗;(5)对有蝶上筛房的患者,手术进路尽可能采用经鼻中隔进路进行,以便能保持在正中线操作,准确进入蝶窦腔寻找鞍底;(6)对蝶上筛房发育好而蝶窦发育欠佳的病例,进入蝶窦腔内后显露鞍底不完全,可凿开蝶筛隔板,使蝶上筛房与蝶窦合为一腔,使鞍底充分显露。

[参考文献]

[1] Jho HD, Alfieri A. Endoscopic endonasal pituitary surgery: evolution of surgical technique and equipment in 150 operations [J]. *Minim Invas Neurosurg*, 2001, 44: 1-12.

[2] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience [J]. *Neurosurgery*, 1997, 40: 225-237.

[3] 赵卫国, 张天锡, 沈建康, 等. 经单侧鼻前庭-中隔-蝶窦进路切除垂体腺瘤[J]. *中国耳鼻喉颅底外科杂志*, 1996, 2: 166-168.

[4] Calliauw L, van Cauwenberge P. The transthemoidal approach to pituitary adenomas. A technical note [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982, 61(1-3): 161-166.

[5] Cooke RS, Jones RA. Experience with the direct transnasal transsphenoidal approach to the pituitary fossa [J]. *Br J Neurosurg*, 1994, 8: 193-196.

[6] 魏少波, 周定标, 张纪, 等. 经单鼻孔蝶窦入路切除垂体腺瘤

[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2001, 6: 72-75.

[7] 廖建春, 施小恬, 石明, 等. 垂体与鞍隔孔的显微解剖及临床意义 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 1998, 16: 136-137.

[8] 廖建春, 范静平, 陆书昌, 等. 经蝶窦进路显微手术适应证的探讨 [J]. *临床耳鼻喉科杂志*, 1997, 11: 75-76.

[9] 廖建春, 范静平, 陆书昌, 等. 经蝶窦进路显微手术治疗垂体卒中 [J]. *中国耳鼻喉颅底外科杂志*, 1995, 2: 68-70.

[10] 范静平, 廖建春, 陆书昌, 等. 复发性垂体瘤再次经鼻中隔蝶窦径路手术 [J]. *中华耳鼻喉科杂志*, 1996, 31: 263-265.

[11] 廖建春, 范静平, 陆书昌, 等. 经蝶窦鞍区手术出现并发症的原因分析 [J]. *临床耳鼻喉科杂志*, 1996, 10: 309-311.

[12] Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, et al. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term control [J]. *J Neurosurg*, 1998, 89: 933-938.

[13] 廖建春, 陆书昌, 吕光宇, 等. 蝶上筛房对经蝶垂体瘤摘除术的影响 [J]. *上海医学*, 1993, 16: 293-294.

[收稿日期] 2005-12-21 [修回日期] 2006-07-14

[本文编辑] 贾泽军

走近诺贝尔奖——诺贝尔奖获得者、评委应邀来我校作大师论坛学术报告

应我校邀请, 2003年度诺贝尔奖获得者-美国杜克大学医学院细胞生物学系 Peter Agre 教授, 诺贝尔生理/医学奖评审委员会委员、瑞典科学院和工程院院士 Jan-Ake Gustafsson 教授分别于 2006年6月30日和7月3日顺访我校, 进行学术交流。两位教授分别给全校师生作了题为“水通道-从原子结构到临床应用(Aquaporin water channels: from atomic structure to clinical medicine)”以及“雌激素信号的新发现与临床医学(New discoveries in estrogen signaling translate into clinical medicine)”的专场报告, 现场气氛热烈, 取得较好效果。

Peter Agre, 1949年1月生于美国明尼苏达州小城诺斯菲尔德。1974年在约翰·霍普金斯大学医学院获得医学博士学位。现为杜克大学副校长、细胞生物学教授。2000年当选美国国家科学院院士。因发现水通道蛋白于2003年获得诺贝尔化学奖。Jan-Ake Gustafsson, 诺贝尔生理及医学奖评委会主席, 现任 Karolinska 研究所医药营养系主席, 生物技术中心主任, 诺贝尔生理及医学类评委会主席, 瑞典科学院院士, 瑞典工程科学院院士, 美国艺术和科学院的外国荣誉院士, Rockefeller 大学医院顾问, 美国生物化学和分子生物学荣誉会员。主要从事于戴奥辛受体、肝癌发生的激素控制、前列腺的化学致癌作用等方面的研究并为世界做出了杰出贡献。曾获得 Svedberg 化学奖、Anders Jahre 奖、伍斯特基金会的格雷戈里·平库斯奖章、Nicolin 奖、英国内分泌学协会的欧洲奖章、弗雷德·肯拉德·科奇奖(英国内分泌协会)。被 ISI 评为杰出的 258 名生物学和生物化学研究人员之一。应邀在大约 330 个国际的会议上演讲, 参与了 75 个博士论文的答辩, 辅导 94 个博士和访问科学家, 发表了约 1 000 篇前沿性的论文。

水通道的发现是一个典范, 说明单靠运气是不能有所发现的, 需要做大量的工作, 需要重视各种偶然的发现。1980年代中期, Peter Agre 和他的同事们, 包括技术员 Barbara Smith 以及后来的博士后 Gregory Preston, 开始寻找 Rh-因子的部分蛋白, 同时意外发现一个新蛋白, 他们分离纯化了该蛋白, 并发现它在体内有广泛的表达。一年内他们克隆了它的 cDNA, 并进而用爪蟾卵母细胞证实这个未知蛋白就是调节水分子细胞跨膜转运的水通道蛋白。

自从 1992 年 Peter Agre 等证明了第一个水通道蛋白并在 Science 杂志上发表以来, 目前已有 10 余种水通道蛋白在哺乳动物、100 余种在植物、细菌和其他生命体内被陆续发现。Peter Agre 实验室已经证实水通道蛋白是血脑屏障的一部分, 而且水通道的功能也与骨骼肌、肺脏、肾脏的水转运有关。他们还发现水通道蛋白也存在于眼、唾液腺和泪腺。现在世界各地的科学家已经在广泛研究水通道功能异常与多种疾病的关系。水通道蛋白的发现开创了研究这类蛋白质在细菌、植物和哺乳动物的生化、生理和遗传学的黄金时代, 也启迪人们从分子水平了解与水通道功能障碍有关的肾脏、骨骼肌和其他器官等疾病的发病机制。现在借助于这些知识, 科学家正在寻找以水通道作为靶标的治疗药物。