文章编号:1000-5404(2007)05-0451-03

论著

侵袭性垂体腺瘤的临床特点与诊治方法

霍 钢,郑履平,唐文渊 (重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016)

提 要:目的 探讨侵袭性垂体腺瘤的临床特点与诊治方法。**方法** 回顾分析经蝶手术治疗的62例侵袭性垂体腺瘤的临床表现、影像学表现及治疗效果,并结合同期78例非侵袭性垂体腺瘤的临床资料进行对比研究。**结果** 大腺瘤和巨大腺瘤的侵袭性腺瘤发生率为67.5%,明显高于微腺瘤和小腺瘤的15.9%($P<0.01$);功能性腺瘤和非功能性腺瘤中的侵袭性腺瘤发生率无显著性差异($P>0.05$);侵袭性腺瘤中垂体腺瘤卒中的发生率为22.6%,明显高于非侵袭性腺瘤的5.1%($P<0.01$);侵袭性腺瘤中复发性腺瘤所占比例为16.1%,明显高于非侵袭性腺瘤的3.8%($P<0.05$);侵袭性腺瘤的手术全切率(46.8%)明显低于非侵袭性腺瘤(88.5%,$P<0.01$)。**结论** 侵袭性垂体腺瘤的诊断应结合影像学检查、术中所见和病理学检查来综合判定。术后复发率高,故治疗应采取手术治疗结合放射治疗和药物治疗的综合治疗。

关键词:垂体腺瘤;侵袭;诊断;治疗
中图法分类号:R73-37;R736.4 **文献标识码**:A

Clinical characteristics, diagnosis and treatment of invasive pituitary adenomas

HUO Gang, ZHENG Lu-ping, TANG Wen-yuan (Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, diagnosis and treatment of invasive pituitary adenoma. Methods The clinical presentations, imaging studies and surgical outcomes in 62 patients with invasive pituitary adenomas and 78 patients with noninvasive pituitary adenomas were analyzed retrospectively. Results Invasive pituitary adenomas were more common in patients with macroadenomas than those with microadenomas ($P<0.01$). The occurrence of pituitary apoplexy was higher in invasion pituitary adenomas patients than those non-invasion ($P<0.01$). The rate of total tumor resection was lower and the rate of postoperative recurrence was higher in patients with invasive tumors than those with noninvasive tumors ($P<0.05$, 0.01). Conclusion The diagnosis of invasive pituitary adenomas should be made according to preoperative radiological signs, surgical findings and postoperative pathological examinations. Tumor resection is usually partial, adjuvant treatment (radiotherapy or medication) is often necessary in invasive pituitary adenoma patients.

Key words: pituitary adenoma; invasion; diagnosis; treatment

侵袭性垂体腺瘤向蝶窦、两侧海绵窦、鞍上及鞍旁等周围结构浸润生长,其诊断标准不统一,临床根治困难。本研究回顾分析本科于2002-2005年收治的经蝶手术治疗的62例侵袭性垂体腺瘤和78例非侵袭性垂体腺瘤的临床表现、影像学表现及治疗效果,以探讨侵袭性垂体腺瘤的临床特点和诊治方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

侵袭性垂体腺瘤占44.3%(62/140),其中男性32例,女性30例,男:女=1.07:1。年龄14~83岁,病程1个月至8年。微腺瘤(直径<1.0 cm)3例,小腺瘤(直径1.0~1.9 cm)7例,大腺瘤(直径2.0~4.4 cm)37例,巨大腺瘤(直径≥4.5 cm)15例。其中垂体腺瘤卒中14例,复发性垂体腺瘤10例。全部病例均经病理学检查确诊,包括功能性垂体腺瘤39例(混合型腺瘤17例;PRL腺瘤16例;GH腺瘤4例;ACTH腺瘤2例),非功能性垂体腺瘤23例。

1.2 诊断标准

①本研究采用Wilson改良的Hardy分类法[1]将Ⅲ~Ⅳ级或C、D、E期的肿瘤归为侵袭性腺瘤。②术前影像学改变:CT及MRI可见海绵窦、鞍旁及下丘脑等邻近结构的破坏[2]。③术中见鞍底骨质及硬脑膜被侵袭破坏,肿瘤突入蝶窦腔或侵袭海绵窦及鞍周结构。④术中所取鞍底骨质或邻近硬脑膜经病理学检查证实有肿瘤细胞侵犯。综合上述4方面的资料确定侵袭性垂体腺瘤。

1.3 临床表现

62例侵袭性垂体腺瘤中有10例起病急或较急,或者病程中病情有急性加重的情况,影像学或手术均证实有肿瘤内出血存在。视力减退、视野缺失45例;性功能低下26例,女性患者月经不规则或闭经23例,其中有典型闭经、泌乳表现者12例,肢端肥大4例,典型Cushing综合征表现者2例;头痛24例;有

作者简介:霍 钢(1963-),男,重庆市人,博士,副教授,主要从事垂体肿瘤及颅底外科方面的研究。电话:(023)89011151,E-mail:xiaomin198171@tom.com

收稿日期:2006-07-18;修回日期:2006-10-30

高颅压表现3例;动眼神经麻痹3例,外展神经麻痹2例,双下肢乏力1例。

1.4 内分泌学检查

16例侵袭性PRL腺瘤血泌乳素水平均高于正常,其中14例>200 ng/ml。4例侵袭性GH腺瘤血生长激素均高于正常。2例侵袭性ACTH腺瘤血皮质醇和尿游离皮质醇均增高,其中1例血皮质醇节律消失。17例侵袭性混合型腺瘤中有10例血PRL和GH均升高,5例血PRL和ACTH均升高,1例血PRL、GH和ACTH同时升高,1例TSH和GH同时升高。23例侵袭性无功能腺瘤中有14例的垂体及靶腺激素减低。

1.5 影像学检查

62例侵袭性垂体腺瘤均行头颅MRI检查,部分病例还行了CT检查,尤其强调MRI冠状位平扫+增强薄层扫描,以了解肿瘤是否侵袭海绵窦。结果:肿瘤累及海绵窦者42例,其中长入鞍旁13例;肿瘤侵入蝶窦者38例;有8例长入三脑室并引起阻塞性脑积水,向前侵入额底2例;向后累及脑干1例;综合起来57例有肿瘤呈侵袭性生长的影像学证据。

1.6 治疗

病例均经口-鼻-蝶窦入路行了肿瘤切除,术中采用神经导航系统辅助手术16例。术后51例行普通放疗或γ-刀治疗。

1.7 统计学处理

采用SAS 8.2统计软件进行χ^2检验。

2 结果

2.1 不同大小肿瘤的侵袭性腺瘤发生率

直径2.0 cm以上大腺瘤和巨大腺瘤中侵袭性腺瘤的发生率为67.5%(52/77),明显高于微腺瘤和小腺瘤中侵袭性腺瘤的发生率15.9%(10/63),差异具有显著性($P<0.01$)。

2.2 不同分泌功能肿瘤的侵袭性腺瘤发生率

功能性垂体腺瘤中侵袭性腺瘤的发生率为44.8%(39/87),接近非功能性垂体腺瘤中侵袭性腺瘤的发生率43.4%(23/53)($P>0.05$)。而4种功能性垂体腺瘤之间的侵袭性腺瘤发生率亦无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 垂体卒中的发生率

侵袭性腺瘤中垂体卒中的发生率为22.6%(14/62),明显高于非侵袭性腺瘤中垂体卒中的发生率5.1%(4/78),差异具有显著性($P<0.01$)。

2.4 垂体腺瘤中复发性腺瘤

侵袭性腺瘤中复发性腺瘤为16.1%(10/62),明显高于非侵袭性腺瘤中复发性腺瘤所占比例3.8%(3/78),差异具有显著性($P<0.05$)。

2.5 手术结果

根据显微镜下切除程度和术后MRI复查情况判断手术结果,62例侵袭性腺瘤中全切除29例,次全切除8例,大部切除12例,部分切除13例。侵袭性与非侵袭性腺瘤的手术全切率差异显著[分别为46.8%(29/62)、88.5%(69/78),$P<0.01$]。

2.6 术后主要并发症及随访结果

术后并发短暂尿崩症26例;电解质紊乱10例;术区出血4例;下丘脑损伤表现3例;视力障碍加重3例;脑脊液鼻漏2例。本组无手术死亡病例。62例中33例获得随访,随访时间6个月至3年。其中治愈10例(MRI复查无异常和/或内分泌症状、体征消失,生化检测指标正常);缓解12例(MRI复查异常,内分泌亢进表现部分缓解,或生化检测指标未完全正常);无缓解6例(MRI复查异常,视损害及内分泌功能异常均无改善,但无临床复发征象);复发5例(MRI检查证实肿瘤复发或内分泌障碍表现一度正常后又复发)。

3 讨论

3.1 侵袭性垂体腺瘤的临床特点

本组资料显示:侵袭性腺瘤在大腺瘤和巨大腺瘤中的发生率高,而在功能性与非功能性腺瘤中的发生率并无显著性差异;侵袭性垂体腺瘤中垂体卒中的发生率和复发性腺瘤所占比例增高,手术全切率明显降低。侵袭性垂体腺瘤生长较快,病程较短,临床症状进展快,因此多见于大腺瘤和巨大腺瘤。研究显示:一些与细胞增殖相关的指标在侵袭性腺瘤的表达较非侵袭性腺瘤增高[3]。Chacko等[4]认为肿瘤的过快生长导致肿瘤缺血坏死引起垂体腺瘤卒中,是否肿瘤细胞累及血管引起发病需要病理学方面的证据加以明确。侵袭性腺瘤累及海绵窦,包裹颈内动脉及颅神经,甚至长入鞍旁;肿瘤累及下丘脑,或肿瘤广泛侵润颅底,手术无论采取何种入路,都难以将肿瘤全切除。因此侵袭性腺瘤的手术全切率较低,术后复发率较高。

3.2 侵袭性垂体腺瘤的诊断

目前侵袭性腺瘤的诊断主要根据以下3个方面:①术前影像学检查,其中MRI是首选的检查手段。术前明确诊断,有助于制定详实的手术计划、评估手术效果、指导治疗和判断预后。但侵袭性腺瘤的影像学诊断和手术中证实的实际情况还是有出入,因此其影像学诊断的判定标准需要进一步研究,同时也需要更先进的设备和技术支持。②术中观察肿瘤组织有无侵犯硬脑膜、蝶窦、海绵窦、视神经、下丘脑等结构。但术中对侵袭性垂体腺瘤的观察判定有一定的主观性,与手术者的经验关系密切,也受手术设备和技术条件的影响。有时因视野不够宽敞或术中出血,术野不够清晰而难于作出判定。本组有18例侵袭性腺瘤和8例非侵袭性腺瘤在术中由于上述原因难于作出判定。③术后病理学检查,即术中取鞍膈或鞍底硬脑膜骨质行病理学检查,以明确有无肿瘤细胞侵犯。本组有4例属这种情况。但术中的取材部位受限,且阴性结果并不能排除其他部位的侵袭性。有学者发现鞍底硬脑膜侵犯与肿瘤复发及复发时间没有相关性,其并不能反映垂体腺瘤的生物学活性及预后[5],因此认为鞍底硬脑膜活检不适合作为侵袭性垂体腺瘤的诊断标准。

3.3 侵袭性垂体腺瘤的治疗

侵袭性腺瘤不同于非侵袭性腺瘤的膨胀性生长方式,而是向周围结构浸润性生长,破坏海绵窦、鞍底骨

质等结构，包绕颈内动脉，累及下丘脑、脑干、颅神经、额叶底面及颞叶内侧面，手术难以将肿瘤全部切除，因此侵袭性垂体腺瘤的治疗方案应该是手术治疗结合放射治疗、药物治疗。随着近年来对侵袭性垂体腺瘤发生机制的深入研究，分子生物学基因治疗方法为其治疗带来了新的希望。侵袭性垂体腺瘤的手术治疗效果还取决于其质地，术前的MRI T_2像为等信号或低信号的垂体腺瘤往往提示其质地硬，不适合经蝶入路手术，应改为经颅入路。

参考文献：

[1] Wilson C B. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona Lecture[J]. J Neurosury, 1984, 61(5): 814-833.

[2] Vieira J O, Jr., Cukiert A, Liberman B. Magnetic resonance imaging of cavernous sinus invasion by pituitary adenoma diagnostic criteria and surgical findings[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2004, 62(2B): 437-443.

[3] Thapar K, Kovacs K, Scheithauer B W, *et al*. Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody[J]. Neurosurg, 1996, 38(1): 99-106.

[4] Chacko A G, Chacko G, Seshadri M S, *et al*. Hemorrhagic necrosis of pituitary adenomas[J]. Neurol India, 2002, 50(4): 490-493.

[5] Meij B P, Lopes M B, Ellegala D B, *et al*. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery[J]. J Neurosurg, 2002, 96(2): 195-208.

（编辑 王 红）

文章编号：1000-5404(2007)05-0453-01

个案与短篇

临产前后胎盘、蜕膜p65蛋白表达及其与IL-8、TNF-α的关系研究

罗克燕[1]，陈 明[1]，王少军[2]，胡 琼[2]（遵义医学院：[1]第三附属医院妇产科，[2]附属医院妇产科，遵义 563000）

近年研究表明促炎细胞因子在足月分娩发动中具有重要作用，核因子NF-κB具有多基因转录调节功能，激活后可参与许多炎性细胞因子的调控。NF-κB的转录通路是人类妊娠组织释放TNF-α、IL-6、IL-8的关键[1]。因此，研究分娩活动时炎性细胞因子与NF-κB的相互关系具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取遵义医学院附属医院2003年10月至2004年6月行剖宫产手术产妇160例，根据临产状态分为未临产组及临产组。未临产组30例：孕妇无阵痛，胎心电子监护仪显示无宫缩，即查宫口未开。临产组30例：自然临产，胎心电子监护仪显示有规律宫缩，肛查或阴道检查宫口扩张>3 cm。两组均无病理妊娠和合并症。每例产妇术前30 min抽取肘静脉血3 ml，末中取无污染羊水3 ml，均予离心，冻存待测IL-8、TNF-α。胎盘母体面中央及边缘部各剪取组织1块，子宫壁钳取蜕膜组织，10%甲醛固定，石蜡包埋，切片4 μm，标记后4 ℃冰箱保存。

1.2 胎盘、蜕膜p65的表达和计算机图像扫描分析

采用SABC法，免疫组织化学染色检测胎盘阳性细胞率（阳性细胞总面积/总扫描面积），蜕膜平均光密度值以及灰度值，分别代表胎盘、蜕膜p65的阳性表达强度和范围。

1.3 IL-8、TNF-α的测定

采用双抗竞争抑制法，^{125}I为放免标记物，测定血清、羊水中的IL-8、TNF-α浓度。

1.4 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示，应用SPSS 11.5统计软件进行t检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 两组IL-8、TNF-α测定结果

临产组羊水中IL-8水平高于未临产组（$P<0.01$），且两组母血中IL-8含量均低，几乎不能测出。两组母血中TNF-α差异无显著性（$P>0.05$），羊水中TNF-α差异有显著性（$P<0.01$）。见表1。

表1 两组母血、羊水中IL-8、TNF-α浓度比较
（ρ_B/ng·ml^{-1}，$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	母血		羊水	
		IL-8	TNF-α	IL-8	TNF-α
临产组	30	—	0.24±0.23	1.10±0.69[a]	0.92±0.22[a]
未临产组	30	—	0.66±0.14	0.57±0.09	0.49±0.12

a：$P<0.01$，与未临产组比较

2.2 两组胎盘、蜕膜p65检测结果

临产组胎盘、蜕膜p65的阳性表达[(0.57±0.18)，(0.19±0.05)]均高于未临产组[(0.46±0.14)，(0.15±0.03)]，有显著性差异（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2.3 胎盘、蜕膜表达p65与羊水中IL-8和羊水、母血中TNF-α的关系

羊水中IL-8和TNF-α均与蜕膜p65平均光密度值呈显著正相关（$r=0.325$，$P<0.05$和$r=0.389$，$P<0.01$）。

3 讨论

本实验通过SABC法测定NF-κB的激活亚单位p65在胎盘、蜕膜中的表达，p65阳性颗粒位于胎盘绒毛滋养细胞细胞质

（下转456页）

作者简介：罗克燕(1944-)，女，贵州省遵义市人，副主任医师，主要从事妇产医学方面的研究。电话：(0852)8923223

收稿日期：2006-03-02；修回日期：2006-09-20