临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000749

垂体腺瘤侵蚀颅底骨质的相关因素研究

蒲九君，王志明，周　辉，钟艾凌，阮伦亮，靳　凯，杨　刚
（重庆医科大学附属第一医院神经外科，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：探讨影响垂体腺瘤侵蚀颅底骨质的相关因素分析。**方法**：收集我科 2013 年 1 月至 2014 年 1 月间 227 例垂体腺瘤患者的临床资料。根据术前的 CT 及颅底骨质三维重建分为侵蚀颅底骨质组(63 例)和未侵蚀颅底骨质组(164 例)，并对 2 组资料进行回顾性对比分析，logistic 回归分析影响颅底骨质侵袭的危险因素。**结果**：颅底骨质侵蚀组垂体腺瘤手术时间(154.02 ± 56.67) min、术中出血量(219.84 ± 250.57) ml、术后并发症发生率 33.4%(21/63)及 ki-67 蛋白的阳性表达率 47.4%(27/57)较未侵蚀组[(124.35 ± 42.75) min，(128.66 ± 116.9) ml，10.9%(18/164)，26.4%(28/106)]多($P<0.05$)；单因素及多因素 logistic 回归分析发现无功能性腺瘤($OR=2.219$，$P=0.023$)、巨大垂体腺瘤($OR=18.63$，$P=0.031$)、Knosp 分级 4 级($OR=6.228$，$P=0.007$)及腺瘤质地坚韧($OR=2.915$，$P=0.032$)是侵蚀颅底骨质的危险因素，其中无功能性垂体腺瘤是独立危险因素。**结论**：垂体腺瘤侵蚀颅底骨质使手术难度增加；无功能性腺瘤、巨大腺瘤、Knosp 分级 4 级及质地坚韧是垂体腺瘤侵蚀颅底骨质的危险因素。

【关键词】颅底骨质侵蚀；垂体巨大腺瘤；质地坚韧；Knosp 分级
【中图法分类号】R651.1+1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-03-15

Analysis on correlative factors of pituitary adenoma invading skull base bone

Pu Jiujun, Wang Zhiming, Zhou Hui, Zhong Ailing, Ruan Lunliang, Qin Kai, Yang Gang
(*Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To study the correlative factors in operation of pituitary adenoma invading the skull base bone. ***Methods***: Clinical, imaging and pathological data of 227 patients were collected from January 2013 to January 2014 in our department of neurosurgery. The patients were divided into two groups: the invasive bone group(63 cases) and the noninvasive bone group(164 cases) based on the CT image. All data of two groups were comparatively analyzed and the correlation with eroding bone was analyzed by logistic regression. ***Results***: Time of operation, amount of bleeding, the morbidity rate of complication and the positive expression of ki-67 protein in invasive bone group were (154.02 ± 56.67) min, (219.84 ± 250.57) ml, 42.4%(42/99) and 47.4%(27/57) respectively, which significantly higher than those in noninvasive group[(124.35 ± 42.75) min, (128.66 ± 116.9) ml, 10.9%(18/164) and 26.4%(28/106)]. The risk factor of eroding the skull base bone was non-functional adenomas($OR=2.219$, $P=0.023$), giant adenoma($OR=18.63$, $P=0.031$), the hard adenoma($OR=2.915$, $P=0.032$) and the adenoma with Knosp-Steiner grade of 4($OR=6.228$, $P=0.007$). The incidence rate(32%) of bony invasion in non-functional pituitary adenomas was significantly higher than that in functional pituitary adenomas. ***Conclusion***: Bony invasion of pituitary adenoma makes the surgery more difficult, which occurs more common in non-functional pituitary adenoma. Non-function, giant size, tough quality and Knosp grade 4 of pituitary adenoma are the risk factors for invading the bone of skull base.

【Key words】bony invasion; giant pituitary adenoma; hard pituitary adenoma; Knosp grade

垂体腺瘤是一种良性的颅内肿瘤，但部分肿瘤具有侵袭性，常常累及鞍旁海绵窦、蝶窦及周围骨质等结构；目前对侵袭海绵窦、鞍上等结构的研究相对较多，而针对颅底骨质侵蚀的研究相对较少[1-2]。临床中颅底骨质被侵蚀的垂体腺瘤患者较未被侵蚀的患者的手术难度常常增大。因此本文通过对 227 例垂体腺瘤临床资料进行分析，旨在了解影响垂体腺瘤侵蚀颅底骨质的危险因素及临床意义，为垂体瘤患者的临床工作提供参考依据。

作者介绍：蒲九君，Email：346909502@qq.com，研究方向：颅底肿瘤。
通信作者：杨　刚，Email：yg_angcq@163.com。
基金项目：国家临床重点专科建设经费资助项目(编号：[2011]170)；重庆市科委自然科学基金资助项目(编号：CSTC2013jcyjA10079)。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150818.2146.008.html (2015-08-18)

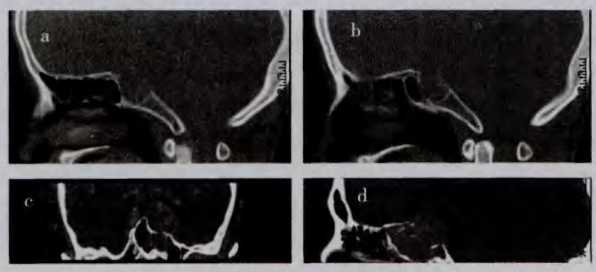
1 资料与方法

1.1 一般资料

收集重庆医科大学附属第一医院神经外科 2013 年 1 月至 2014 年 1 月共 227 例，均经病理组织学检查确诊为垂体腺瘤。男性 108 例(47.6%)，女性 119 例(52.4%)，年龄 16~85 岁，中位年龄 50 岁。

1.2 病例分组

根据术前鞍区 CT 平扫和颅底骨质三维重建判断颅底骨质是否受到侵蚀或破坏，同时经术中证实。鞍底及斜坡等颅底部位骨质破坏见图 1。



侵蚀部位 a:斜坡，b:鞍底，c:蝶窦，d:筛窦

图 1 患者术前颅底骨质侵蚀的 CT 表现

Fig.1 The CT performance of pituitary adenoma with skull base-bone invasion before operation

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示，组间差异用卡方检验和 Fisher 精确检验法，对临床一般特征先采用单因素分析，然后将筛选出的因素再进行多因素 logistic 回归分析；计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两独立样本之间比较采用 t 检验。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 2 组垂体腺瘤患者一般临床特征比较

227 例垂体腺瘤患者中，颅底侵蚀发生率 27.8%(63/227)，其中以分类变量作为分组变量，结果见表 1。骨质侵蚀的发生与否在患病年龄(P=0.515)及性别(P=0.232)无统计学差异；骨质侵蚀组大腺瘤(69.8%)及巨大腺瘤(28.6%)较未侵蚀组多(P=0.001)；侵蚀组中肿瘤质地坚韧较未侵蚀组多(28.6%>12.2%，P=0.019)；骨质侵蚀组有 58.7%(37/63)伴随有海绵窦不同程度的侵蚀，也高于骨质未侵蚀组 38.4%(63/164，χ^2=7.622，P=0.006)，其中 Knosp 4 级垂体腺瘤的在骨质侵蚀组的发生率也要多于未侵蚀组(14.3%>2.4%，P=0.004)；ki-67 的阳性表达率侵蚀组也高于未侵蚀组(47.4%>26.4%，P=0.007)。

2.2 2 组垂体腺瘤患者的术中及术后比较

颅底骨质侵蚀组平均手术时间(154.02 ± 56.67) min、术中出血量(219.84 ± 250.57) ml、及术后并发症发生率(33.4%，21/63)较未侵蚀组的平均手术时间[(124.35 ± 42.75) min，t=4.25，P=0.000]、术中出血量(128.66 ± 116.90) ml，t=3.73，P=0.000]、及术后并发症发生率(10.9%，18/164，χ^2=15.990，P=0.000)明显增加，肿瘤全切率骨质侵蚀组60.3%(38/63)要低于骨质未侵蚀组 79.3%(130/164，χ^2=8.101，P=0.017)；患者平均住院天数(16.64 ± 5.45) d 较未侵蚀组(17.15 ± 6.31) d 无统计学差异(t=0.574，P=0.567)。术后 2 组并发症的比较(表 2)。

2.3 垂体腺瘤侵蚀颅底骨质的高危因素分析

骨质破坏的单因素及多因素非条件 logistic 分析(表3)，垂体无功能性腺瘤(OR=2.219，P=0.023)是其独立危险因素；垂体巨大腺瘤(OR=18.63，P=0.011)、Knosp 分级 4 级(OR=6.228，P=0.007)及质地坚韧级(OR=2.915，P=0.009)是垂体腺瘤侵蚀颅骨骨质侵蚀的危险因素。巨大垂体腺瘤较垂体微腺瘤发生骨质破坏的危险性最大。

3 讨 论

骨质破坏是垂体腺瘤袭性生物学行为表现之一，也是衡量侵袭性垂体腺瘤的重要标志。Vattoth 等[3]研究指出约有 28%的垂体腺瘤侵蚀颅底骨质；Chen 等[4]发现约有 8.2%的垂体腺瘤侵蚀斜坡骨质。因此本组发现 27.8%(63/227)的垂体腺瘤存在不同程度侵蚀颅底骨质，发生侵蚀的部位不仅有斜坡，还有鞍底、蝶窦、筛窦等(图 1)。对比分析 2 组的临床资料，颅底骨质侵蚀的垂体腺瘤患者手术时间及手术出血量明显增加，腺瘤全切率减低；而术后总的并发症发生率为 17.2%(39/227)，与 Selman 等[5]研究神经内镜治疗垂体腺瘤术后总的并发症发生率 3.4%~36.1%一致，但颅底骨质侵蚀组术后并发症的发生率(33.4%)较未侵蚀组(10.9%)也较高，具有明显差异(表 2)，其中发生最多的并发症(如尿崩症及腺垂体功能低下)多数都是一过性发生，永久性的相对较少，而鼻出血在骨质侵蚀组发生增多，这可能与采用病人带血管蒂的鼻中隔黏膜进行修复有关。

骨质侵蚀的发生增加了垂体腺瘤患者手术难度，术后并发症多，而哪些因素影响其发生目前还不清楚。因此对骨质侵蚀组与骨质未侵蚀组 2 组一般资料对比研究，2 组患者的年龄及性别无显著差异，但骨质侵蚀组垂体腺瘤以无功能性居多，且直径较大、质地坚韧、更易侵蚀周边海绵窦(表 1)；而同时单因素及多因素 logistic 回归分析也发现(表3)：无功能性垂体腺瘤，巨大垂体腺瘤，质地坚韧及 Knosp

4级是其发生的危险因素；无功能性垂体腺瘤是发生骨质破坏的独立危险因素之一（表 3），这与 Chen 等[4]的报道一致。研究发现无功能性垂体腺瘤发生颅底骨质侵蚀（32.5%）明显要高于功能性垂体腺瘤（17.8%）（表 1），估计与无功能性垂体腺瘤早期往往无明显的临床症状，而且发现较晚有关。发现时瘤

表 1 垂体腺瘤患者的一般临床病理特征

Tab.1 General clinical characteristics of patients with pituitary adenoma

类别	n（%）	颅骨骨质侵蚀		χ^2 值	P 值
		无（%）	有（%）		
合计	227(100%)	164(72.2%)	63(27.8%)		
性别				1.428	0.232
男	108(47.6%)	74(45.1%)	34(54.0%)		
女	119(52.4%)	90(54.9%)	29(46.0%)		
年龄				0.423	0.515
(≤50)	116(51.1%)	86(52.4%)	30(47.6%)		
(>50)	111(48.9%)	78(47.6%)	33(52.4%)		
病理类型				5.308	0.021
无功能性	154(67.8%)	104(68.9%)	50(32.5%)		
功能性	73(32.2%)	60(78.9%)	13(17.8%)		
肿瘤大小				24.991	0.000
微腺瘤(<10 mm)	21(9.3%)	20(12.2%)	1(1.6%)		
大腺瘤(10~40 mm)	178(78.4%)	134(81.7%)	44(69.8%)		
巨大腺瘤(>40 mm)	18(12.3%)	10(6.1%)	18(28.6%)		
肿瘤质地				8.347	0.015
质软	173(76.2%)	131(79.9%)	42(66.7%)		
中等	16(7.0%)	13(7.9%)	3(4.8%)		
质韧	38(16.7%)	20(12.2%)	18(28.6%)		
Knosp 分级				15.378	0.004
0 级	127(55.9%)	101(61.6%)	26(41.3%)		
1 级	42(18.5%)	26(15.9%)	16(25.4%)		
2 级	20(8.8%)	15(9.1%)	5(7.9%)		
3 级	25(11.0%)	18(11.0%)	7(11.1%)		
4 级	13(5.7%)	4(2.4%)	9(14.3%)		
肿瘤切除程				8.101	0.017
大部分	17(7.5%)	10(6.1%)	7(11.1%)		
次全切	42(18.5%)	24(14.6%)	18(28.6%)		
全切	168(74.0%)	130(79.3%)	38(60.3%)		
术后并发症				15.990	0.000
无	188(82.8%)	146(89.0%)	42(66.7%)		
有	39(17.2%)	18(11.0%)	21(33.3%)		
Ki-67				7.279	0.007
阴性	108(66.3%)	78(73.6%)	30(52.6%)		
阳性	55(33.7%)	28(26.4%)	27(47.4%)		

表 2 术后的并发症情况

Tab.2 Occurrence of the postoperative complications

类别	骨质侵蚀组(63)	骨质未侵蚀组(164)	χ^2 值	P 值
尿崩症	11.1%(7/63)	3.66%(6/164)	3.404	0.065
腺垂体功能减退	6.35%(4/63)	2.44%(4/164)	1.058	0.304
脑脊液漏	4.75%(3/63)	1.22%(2/164)		0.132[a]
一过性视力障碍加重	3.17%(2/63)	1.22%(2/164)		0.308[a]
鼻出血	6.35%(4/63)	1.22%(2/164)		0.052[a]
术后出血	1.58%(1/63)	0.00(0/164)		0.278[a]
颅内感染	0.00(0/63)	0.61%(1/164)		1.000[a]
外展神经麻痹	0.00(0/63)	0.61%(1/164)		1.000[a]
合计	33.4%(21/63)	10.9%(18/164)	15.990	0.000

注：a，Fisher 确切概率计算值

表 3 影响颅骨骨质侵蚀的相关因素分析

Tab.3 Analysis of the relative factors on the bone of the skull base erosion

	单因素 Logistic 回归			多因素 logistic 回归		
	β 值	OR（95%CI）	P 值	β 值	OR（95%CI）	P 值
无功能腺瘤	0.797	2.219(1.115~4.415)	0.023	0.564	1.757（0.812~3.804）	0.152
垂体巨大腺瘤(>40 mm)	3.584	36(4.185~309.673)	0.001	2.952	18.63（1.948~178.168）	0.011
Knosp 4 级	2.168	8.74(2.494~30.635)	0.001	1.829	6.228（1.645~23.573）	0.007
垂体腺瘤质地坚韧	1.032	2.807(1.359~5.799)	0.005	1.070	2.915（1.314~6.471）	0.009

体已经较大，常常已经侵犯了周围的结构，如海绵窦、鞍上及周围骨质；Zhao 等[6]研究了 126 例垂体腺瘤侵蚀骨质的病例，发现以泌乳素瘤最多(15.9%)，其次是生长激素腺瘤(13.5%)；这可能与作者统计的时间较早和药物是目前治疗泌乳素腺瘤的首选方式有关，大多数泌乳素腺瘤都可以通过药物得到有效的治疗[7-8]。巨大垂体腺瘤较微腺瘤发生骨质侵蚀的危险性大，Selman 等和 Chen 等的研究表明，直径或体积大的垂体腺瘤更易发生骨质侵蚀[4-5]。本研究中骨质侵蚀组的巨大垂体腺瘤明显多于骨质未侵蚀组，可能因为体积较大的垂体腺瘤侵袭性较强，腺瘤细胞增殖快、ki-67 阳性表达率高[9]。Knosp 4 级的垂体腺瘤常常具有较强的侵袭能力。在早期的研究中，Knosp 等人通过比较 ki-67 的表达及分析临床预后，将Knosp3、4 级分为侵袭性垂体腺瘤，Knosp 0~2 级为非侵袭垂体腺瘤[9]，本组研究发现，骨质侵蚀组 ki-67 的阳性表达率也高于非侵蚀组。垂体腺瘤质地坚韧是颅底骨质侵蚀的又一个危险因素。依据前期的研究[10]，根据术前肿瘤 MRI 及术中情况将垂体腺瘤质地分为稀软、中等、坚韧 3 个层次。研究发现，骨质侵蚀组质地坚韧的垂体腺瘤要多于为侵蚀组。Pierallini 等、Wang 等的研究表明，垂体腺瘤呈现不同的质地，与垂体腺瘤的纤维化程度(即胶原蛋白的含量)有关[11-12]。Ishii 等的研究发现质地坚韧的垂体腺瘤常常呈现侵性生长，而质地软的垂体腺瘤呈现膨胀性生长[13]。质地坚韧的垂体腺瘤浸润性的生长方式可能与其侵蚀颅骨骨质有关，而目前对垂体腺瘤质地坚韧侵蚀骨质的研究相对较少，具体机制仍需要进一步的研究。

综上，垂体腺瘤侵蚀颅底骨质增加了手术的难度及术后并发症。无功能性垂体腺瘤的发生骨质侵蚀较功能性垂体腺瘤多；巨大垂体腺瘤，质地坚韧及 Knosp 4 级是其发生的危险因素；这些为临床治疗垂体腺瘤提供一定的理论基础。

参 考 文 献

[1] Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings[J]. Neurosurgery, 1993, 33(4): 610-617, 617-618.

[2] Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture[J]. J Neurosurg, 1984, 61(5): 814-833.

[3] Vattoth S, Delappe RJ, Chapman PR. Endocranial lesions[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2013, 34(5): 393-411.

[4] Chen X, Dai J, Ai L, et al. Clival invasion on multi-detector CT in 390 pituitary macroadenomas: correlation with sex, subtype and rates of operative complication and recurrence[J]. Am J Neuroradiol, 2011, 32(4): 785-789.

[5] Selman WR, Laws EJ, Scheithauer BW, et al. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas[J]. J Neurosurg, 1986, 64(3): 402-407.

[6] Zhao B, Wei YK, Li GL, et al. Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases [J]. J Neurosurg, 2010, 112(1): 108-117.

[7] Neggers SJ, van der Lely AJ. Medical approach to pituitary tumors [J]. Handb Clin Neurol, 2014(124): 303-316.

[8] Qian ZR, Sano T, Asa SL, et al. Cytoplasmic expression of fibroblast growth factor receptor-4 in human pituitary adenomas: relation to tumor type, size, proliferation, and invasiveness[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(4): 1904-1911.

[9] Wolfsberger S, Kitz K, Wunderer J, et al. Multiregional sampling reveals a homogenous distribution of Ki-67 proliferation rate in pituitary adenomas[J]. Acta Neurochir (Wien), 2004, 146(12): 1323-1327, 1327-1328.

[10] 汪奇柏，杨 刚，霍 钢，等. 术前 MRI 判断垂体腺瘤质地及其临床意义[J]. 重庆医科大学学报，2010，35(10)：1532-1534.

[11] Wang H, Li W, Shi D, et al. Expression of TGFbeta1 and pituitary adenoma fibrosis[J]. Br J Neurosurg, 2009, 23(3): 293-296.

[12] Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging-initial experience[J]. Radiology, 2006, 239(1): 223-231.

[13] Ishii K, Ikeda H, Takahashi S, et al. MR imaging of pituitary adenomas with sphenoid sinus invasion: characteristic MR findings indicating fibrosis[J]. Radiat Med, 1996, 14(4): 173-178.

（责任编辑：关蕴良）