

侵袭性催乳素垂体瘤经内镜切除术后早期催乳素缓解因素分析

董峻东,裴玉康,纪培志,苗发安,张慧,张桐,范月超*

(徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨侵袭性催乳素垂体瘤经内镜切除术后早期催乳素缓解的影响因素。**方法** 回顾性收集2017年1月至2022年12月徐州医科大学附属医院经内镜下行垂体病损切除手术的141例侵袭性催乳素垂体瘤患者的临床资料,根据术后2周催乳素水平,分为术后早期缓解组与未缓解组。采用单因素分析2组患者的临床资料,并采用多因素 logistic 回归对术后早期催乳素缓解的独立预测因素进行分析。**结果** 在141例手术治疗的侵袭性催乳素垂体瘤患者中,有121例(85.82%)患者获得早期缓解,20例(14.18%)未缓解。早期缓解组与未缓解组在性别、肿瘤大小、肿瘤切除程度、术前催乳素水平、术后首日催乳素水平方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示侵袭性催乳素垂体瘤术后首日催乳素水平是影响术后早期催乳素缓解的独立预测因素。**结论** 侵袭性催乳素垂体瘤的患者中,满足术后首日催乳素水平达到正常值的因素,且肿瘤侵袭性越低,肿瘤直径越小,术前测定催乳素 $< 200 \mu\text{g/L}$,通过经神经内镜下手术治疗,做到肿瘤完全切除,患者术后2周催乳素水平更易达到早期缓解。

关键词:催乳素垂体瘤;早期缓解;内镜手术;催乳素水平;多变量分析

中图分类号:R651.1+3 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2024)03-0169-06

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2024.03.003

Analysis of the factors influencing early prolactin remission after endoscopic resection of aggressive prolactinomas

DONG Jundong, PEI Yukang, JI Peizhi, MIAO Faan, ZHANG Hui, ZHANG Tong, FAN Yuechao*

(Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To explore the influencing factors of early prolactin remission after endoscopic resection of aggressive prolactinomas. **Methods** A total of 141 patients with aggressive prolactinomas who underwent endoscopic pituitary lesion resection in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to December 2022 were selected and their clinical data were retrospectively analyzed. According to their prolactin levels two weeks after surgery, the patients were divided into two groups: an early remission group and a non-remission group. Their clinical data were compared through univariate analysis, while multivariate logistic regression analysis was performed to determine the independent factors predicting early postoperative prolactin remission. **Results** Among the 141 patients undergoing surgery for aggressive prolactinomas, 121 patients (85.82%) achieved early remission, but 20 patients (14.18%) failed. Statistical differences were found between the early remission and non-remission groups in gender, tumor size, the extent of tumor resection, preoperative prolactin levels, and the prolactin levels on postoperative day one. According to multivariate logistic regression analysis, the prolactin levels on postoperative day one are an independent factor predicting early postoperative prolactin remission in patients with aggressive prolactinomas. **Conclusions** Patients with aggressive prolactinomas are easier to achieve early remission if their prolactin levels on postoperative day one are normal, with lower tumor metastasis, smaller tumor diameters, preoperative PRL levels $< 200 \mu\text{g/L}$, and complete endoscopic tumor resection.

Key words: prolactinomas; early remission; endoscopic surgery; prolactin level; multivariate analysis

催乳素垂体瘤(prolactinomas)是最常见的功能性垂体腺瘤,占成人垂体功能性腺瘤的40%~

基金项目:国家自然科学基金(82002632)

* 通信作者,E-mail:fyc626@163.com

45%^[1]。通常,催乳素(prolactin, PRL)异常的垂体瘤患者会出现高催乳素血症的症状,表现为女性月经功能障碍、男性性功能障碍和男性乳房发育症等。同时,肿瘤占位效应也可导致头痛、视野缺损、颅神经麻痹、垂体功能减退等症状^[2-4]。多巴胺激动剂(dopamine receptor agonist, DAs)被认为是治疗催乳素垂体瘤的有效治疗药物,它们对约70.0%以上的催乳素垂体瘤患者治疗有效,DAs可缓解高催乳素血症的症状,减缓肿瘤生长,有时甚至缩小肿瘤;手术同样也是催乳素垂体瘤重要治疗手段之一,适用于DAs治疗无效或不能耐受其副作用者,以及出现肿瘤卒中、囊性肿瘤病变及脑脊液鼻漏等患者^[5],尤其适用于侵袭性肿瘤且临床视神经压迫症状明显者。近年来,随着神经导航及内镜等仪器设备的发展及手术微创技术水平的提高,经验丰富的手术团队可以使神经内镜下经鼻入路手术更精确、更安全、损伤更小、并发症更少,因此神经内镜下经鼻入路手术也是侵袭性催乳素垂体瘤患者除药物治疗之外的重要选择^[6-7]。本研究回顾性分析本中心采用经内镜切除治疗的141例侵袭性催乳素垂体瘤患者的相关资料,结合手术和内分泌检验结果来探讨影响术后早期PRL缓解的相关因素,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 一般资料 徐州医科大学附属医院神经外科在2017年1月至2022年12月期间,通过手术治疗垂体瘤患者,包括无功能垂体瘤、生长激素型垂体瘤、催乳素垂体瘤等类型,共计1 853例次,其中经神经内镜下行垂体病损切除术1 711例次。本研究回顾性收集其中手术治疗的141例侵袭性催乳素垂体瘤患者的临床资料。

1.1.1 纳入及排除标准 纳入标准:①术前检查及

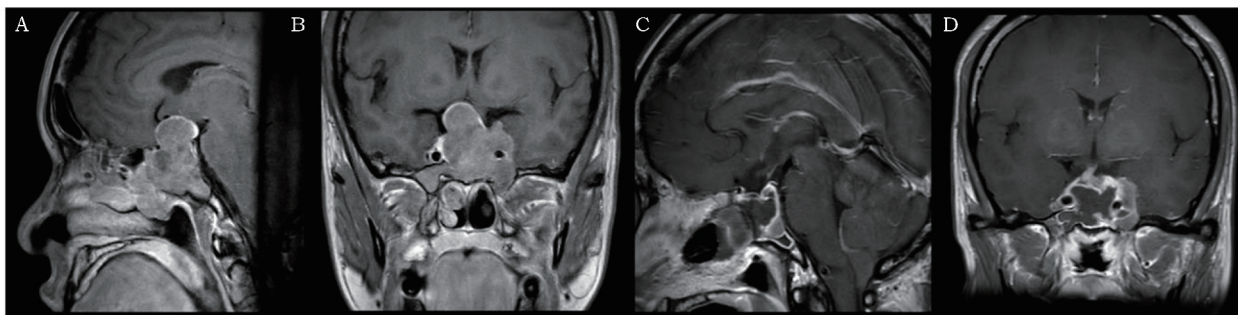
术后病理确诊为催乳素垂体瘤者;②肿瘤根据Knosp分级定义为侵袭性肿瘤;③手术方式为神经内镜下经鼻蝶术式;④所有患者均存在服用药物6个月以上无效或伴有药物无法耐受等情况。排除标准:①既往垂体手术史者;②多激素型垂体瘤者;③检查及资料记录不全者。

1.1.2 观察临床变量 患者年龄、性别、临床表现、DAs药物服用时间及不良反应、术前术后血清PRL水平、肿瘤影像学资料、术后病理及术后并发症,包括脑脊液漏、尿崩症、脑膜炎、嗅觉障碍等。

1.2 方法及定义

1.2.1 内分泌评估 患者术前行完整激素水平测定,包括催乳素、促肾上腺皮质激素、生长激素、胰岛素样生长因子-1、睾酮和甲状腺激素水平的评估。患者术后第1天、1周、2周、1个月、3个月、6个月、12个月进行激素水平测定。根据术后2周血清PRL水平,将患者分为早期缓解组和未缓解组,参考《2014版中国垂体催乳素垂体瘤诊治共识》,本研究将术后早期PRL缓解定义为术后2周PRL恢复正常,即男性 $<20 \mu\text{g/L}$,女性 $<30 \mu\text{g/L}$ 。

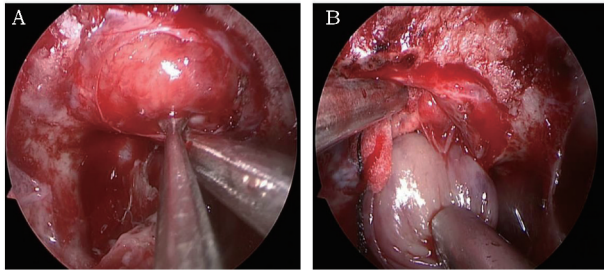
1.2.2 影像学评估 使用3.0T磁共振成像扫描仪在术前和术后进行成像研究。所有患者术前均存在鞍区占位,依据肿瘤最大直径,将肿瘤大小分为微腺瘤($<1 \text{ cm}$),大腺瘤($1\sim 3 \text{ cm}$),巨大腺瘤($>3 \text{ cm}$);依据Knosp分级进行肿瘤侵袭性评估,判断肿瘤是否侵袭周围组织,将Knosp 3、4定义为侵袭性肿瘤;根据术后垂体MRI增强扫描影像学结果来评估肿瘤切除程度,包括完全切除(GTR,肿瘤组织全部切除)、近完全切除(NTR,肿瘤切除程度 $\geq 90\%$)、不完全切除(STR,肿瘤切除程度 $<90\%$)。典型病例见图1。



A. 术前MRI增强扫描矢状位;B. 术前MRI增强扫描冠状位;C. 术后MRI增强扫描矢状位;D. 术后MRI增强扫描冠状位

图1 侵袭性催乳素巨大腺瘤术前及术后MRI增强扫描

1.2.3 术式及手术方法 患者全麻成功后仰卧位,常规消毒,稀释碘伏浸泡棉片消毒双侧鼻腔,利多卡因、肾上腺素盐水棉片浸润麻醉鼻腔鼻中隔黏膜,神经内镜下辨别蝶窦开口,获得对蝶窦的完全暴露。神经内镜下辨别蝶窦内解剖标志;根据肿瘤大小,鞍底开合适窗口,“十”字切开硬膜后,行肿瘤切除;人工硬膜、生物胶、黏膜瓣覆盖、可吸收颅底板等材料修补鞍底,双鼻腔填塞膨胀海绵止血;术后肿瘤组织标本送至病理科行相关检查。典型病例见图 2。



A. 术中游离肿瘤周边;B. 剥离部分肿瘤组织

图 2 侵袭性催乳素巨大腺瘤经鼻内镜下术中操作

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理,计量资料采用 S-W 检验进行正态性检测,对符合正态性分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以中位数及四分位间距[$M(P_{25,75})$]表

示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数和百分比(%)表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验。根据患者术后 2 周是否达到缓解,将其分为早期缓解组和未缓解组,比较 2 组的性别、年龄、术前术后 PRL 水平、影像学资料及 Ki-67 增值指数,将其中差异有统计学意义的临床因素进一步纳入多因素 logistic 回归分析,判断影响侵袭性催乳素垂体瘤患者术后早期 PRL 缓解的独立预测因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 141 例患者中,女性患者 75 例,男性患者 66 例;手术时年龄 10~69 岁,平均年龄(38.02±1.95)岁;DAs 药物使用情况上(部分患者存在多因素),141 例患者均服药大于 6 个月,其中 30 例肿瘤体积未见明显缩小,3 例脑脊液鼻漏,27 例视路压迫服药后未有明显缓解,5 例拒绝继续长期服药,120 例存在药物反应无法继续耐受药物。内分泌学上,141 例患者术前 PRL 平均水平为 152.66(68.53,200) $\mu\text{g/L}$,术前 PRL>200 $\mu\text{g/L}$ 47 例(表 1)。影像学上,141 例患者肿瘤平均大小(26.01±10.12)mm,大腺瘤 108 例,巨大腺瘤 33 例;术前垂体柄可见有 90 例,不可见有 51 例。

表 1 141 例患者内分泌学激素水平测定

激素	术前(平均值)	术后(平均值)
FT3 (pmol/L)	4.21	4.57
FT4 (pmol/L)	15.41	15.37
TSH (mIU/L)	2.44	2.76
ACTH ($\mu\text{g/L}$)	15.31	20.67
HGH ($\mu\text{g/L}$)	1.87	0.98
IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	113.67	108.53
Testo ($\mu\text{g/L}$)	0.55	0.57
PRL ($\mu\text{g/L}$)		
早期缓解组	121.89	14.64
早期未缓解组	307.41	89.79

FT3. 游离三碘甲状腺原氨酸;FT4. 游离甲状腺素;TSH. 超敏促甲状腺素;ACTH. 促肾上腺皮质激素;HGH. 生长激素;IGF-1. 胰岛素样生长因子-1;Testo. 睾酮;PRL. 催乳素

2.2 手术结果 141 例患者均在内镜下经鼻入路行肿瘤切除,术中脑脊液漏者 27 例,均为低流量漏,术中予以明胶海绵填塞加人工硬膜修补。术后垂体

MRI 增强扫描影像学表现评估完全切除(GTR)99 例,近完全切除(NTR)26 例,不完全切除(STR)16 例。术后病理结果显示,所有患者 PRL(+);所有患

者测定了 Ki67, 根据 2017 年 WHO 分类标准^[8] 将 Ki67 ≥ 3% 定义为高增值性垂体瘤, 共有 63 例高增值性垂体瘤。在术后首日 PRL 水平测定中, 102 例患者达到正常水平, 39 例患者术后首日 PRL 未达正常值; 术后 2 周随访结束时, 共有 121 例达到早期 PRL 缓解标准, 即男性 < 20 μg/L, 女性 < 30 μg/L, 早期 PRL 缓解率为 85. 82%。

术后并发症: 脑脊液漏者 18 例, 予以保守治疗后治愈; 短暂性尿崩症者 21 例; 术后低钠血症者 9 例; 嗅觉障碍者 45 例(包括 9 例术后嗅觉减退者、36

例嗅觉丧失者), 无一例死亡。

2.3 术后早期缓解组与未缓解组患者的临床资料单因素分析 2 组的术前 PRL 水平、术后首日 PRL 水平差异有统计学意义 ($P=0.031$ 、 $P=0.000$); 女性患者早期 PRL 缓解率更高 ($P=0.001$); 肿瘤侵袭性越低且直径越小 ($P=0.049$), 术中做到肿瘤完全切除 ($P=0.024$), 术后早期 PRL 更易达到缓解。2 组的年龄、垂体柄可见与否、Ki-67 增值指数间的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 2。

表 2 术后早期 PRL 缓解组与未缓解组临床资料比较

项目	缓解组	未缓解组	$t/\chi^2/z$	P
年龄(岁)	38.00±2.09	38.05±3.69	0.012	0.991
性别(例)			11.113	0.001
男	51	15		
女	70	5		
术前 PRL(例)			4.627	0.031
≤200 μg/L	86	8		
>200 μg/L	35	12		
术后首日 PRL(例)			18.142	0.000
正常	101	1		
未正常	20	19		
肿瘤大小(例)			3.859	0.049
大腺瘤	96	12		
巨大腺瘤	25	8		
垂体柄(例)			1.176	0.278
不可见	44	7		
可见	77	13		
肿瘤切除程度(例)			7.215	0.024
完全切除	97		2	
近完全切除	19		7	
不完全切除	5		11	
Ki67(例)			0.001	0.093
<3%	69	9		
≥3%	52	11		
术前 PRL(μg/L)	93(45,200)	200(126,200)	-2.419	0.016
术后首日 PRL(μg/L)	19(6,37)	118(42,54)	-3.746	0.000

2.4 术后早期 PRL 缓解多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析,分析其相关的独立预测因素。结果显示术后

首日 PRL 水平是术后早期缓解的独立预测因素。见表 3。

表 3 术后早期 PRL 缓解影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI
性别						
女				-		
男	1.103	1.199	0.846	0.358	3.031	0.287~31.575
术前 PRL						
≤200 μg/L				-		
>200 μg/L	-1.643	1.515	1.177	0.278	0.193	0.010~3.765
术后首日 PRL						
正常				-		
未正常	3.380	1.476	5.243	0.022	29.379	1.627~530.37
肿瘤大小						
大腺瘤				-		
巨大腺瘤	-0.609	1.143	0.284	0.594	0.544	0.058~5.111
常量	-3.929	1.341	8.582	0.003	0.020	

-:参考类别无相关数据

3 讨论

参考《2014 版中国垂体催乳素垂体瘤诊治共识》,目前手术已经成为侵袭性催乳素垂体瘤重要治疗手段之一,手术的目的主要是迅速缓解内分泌异常、减少肿瘤的复发及保留正常垂体功能^[9]。相关文献报道,内镜下手术治疗侵袭性催乳素瘤术后缓解率约为 43.4~89.4%^[10-11]。本研究共纳入了 141 例患者资料,术后早期 PRL 获得缓解共有 121 例,总体缓解率为 85.82% (121/141),这与文献报道相一致^[12]。

Song 等^[13]回顾性分析了 184 例手术治疗的男性患者病例,指出男性患者多为大腺瘤 (82.6%),术后初始缓解率为 31%;相比之下,在 Yi 等^[14]报道的女性患者中大腺瘤缓解率为 68.75%。本研究中女性患者术后早期 PRL 缓解率为 93% (70/75),男性为 77.3% (51/66),女性患者术后缓解率高于男性患者。结合相关研究分析^[15],其原因可能是女性患者出现月经紊乱等症状更容易发现,而男性患者性功能障碍往往相对隐蔽,导致男性患者病程更长,男性患者的肿瘤直径更大、侵袭性更高,因此女性患

者在术后更容易获得缓解。

本研究发现早期缓解组的术前 PRL 水平较未缓解组低,术前 PRL 水平与术后缓解率呈负相关,术前 PRL<200 μg/L 的患者的术后早期 PRL 缓解率 (71.1%, 86/121) 高于术前 PRL>200 μg/L 患者 (28.9%, 35/121),与既往的文献报道结果相符合^[16-17]。然而与术前 PRL 水平相比,术后首日 PRL 水平更加能预测患者术后早期 PRL 缓解情况。我们在单因素分析中发现术前 PRL 及术后首日 PRL 水平与术后早期 PRL 缓解有关 ($P<0.05$),进一步行多因素 logistic 回归分析结果显示术后首日 PRL 水平是术后早期 PRL 缓解的独立预测因素 ($P<0.05$),这与 Van 等^[18]学者研究结论相符。术后首日 PRL 水平作为手术疗效评价指标之一,能够比较准确反映术后早期 PRL 缓解情况,因此我们有必要对患者术后首日 PRL 水平进行监测。

此外,术者的经验对手术的成功及患者术后 PRL 早期缓解也起着至关重要的作用。Honegge 等^[19]在经神经内镜手术经验与结果的分析中指出,对于经验较少的临床中心,患者术后激素水平的平均缓解率为 77%,而病例数高的中心平均缓解率可

达 91%; 同样, Tampourlou 等^[20]荟萃分析表明, 经验丰富的临床医生(如每年独立完成约 100 例垂体手术)进行手术, 患者术后早期的 PRL 水平有着更高的缓解率。因此对于复杂的肿瘤例如侵袭性催乳素垂体瘤, 建议选择经验丰富的大型临床中心进行手术。

综上所述, 本研究显示, 在侵袭性催乳素垂体瘤的患者中, 满足术后首日 PRL 水平达到正常值, 且肿瘤侵袭性越低、肿瘤直径越小、术前测定 PRL < 200 $\mu\text{g/L}$ 的患者, 通过神经内镜下手术治疗, 做到肿瘤完全切除, 患者术后 2 周 PRL 水平更易达到早期缓解。同时, 本研究显示, 术后首日 PRL 水平是侵袭性催乳素垂体瘤术后早期 PRL 缓解的独立预测因素。但本研究仍有一些不足之处: 为单中心研究且样本量较小, 研究中患者肿瘤均属于大或巨大腺瘤, 缺乏与微催乳素垂体瘤间的比较。随着基因表达数据库及全球上市药物数据库的不断更新, 相关研究^[21-22]亦在探寻治疗垂体腺瘤的相关药物及靶向治疗。现代手术技术不断进步, 当代人们需求不断改变, 有学者提出了现代手术适应证(包括囊性肿瘤及患者意愿), 并且愈来愈多的年轻患者为避免长期服药考虑将手术作为首选治疗。因此, 对于侵袭性催乳素垂体瘤术后 PRL 缓解率及其影响因素, 仍需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas; Current challenges [J]. *Pituitary*, 2020, 23(1): 1-2.
- [2] Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas; the old and the new [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(2): 101290.
- [3] Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 109(1): 20-27.
- [4] Rutkowski MJ, Aghi MK. Medical versus surgical treatment of prolactinomas; an analysis of treatment outcomes [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018, 13(1): 25-33.
- [5] Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas [J/OL]. *Presse Med*, 2021, 50(4): 104080.
- [6] Park JY, Choi W, Hong AR, et al. Surgery is a safe, effective first-line treatment modality for noninvasive prolactinomas [J]. *Pituitary*, 2021, 24(6): 955-963.
- [7] 孙青青, 任洪波, 牛国栋. 内镜和显微手术治疗对垂体腺瘤患者术后血清 MMP-9、IGF-1 及激素相关指标水平的影响 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(6): 538-541.
- [8] Saeger W. The 2017 WHO classification of pituitary tumors [J]. *Pathologie*, 2021, 42(3): 333-351.
- [9] Abou-Al-Shaar H, Mallela AN, Patel A, et al. The role of endoscopic endonasal surgery in the management of prolactinomas based on their invasiveness into the cavernous sinus [J]. *Pituitary*, 2022, 25(3): 508-519.
- [10] Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of transsphenoidal microsurgery for prolactinomas - A contemporary series of 162 cases [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(3): 163-171.
- [11] Park K, Park KH, Park HR, et al. Long-term outcome of microscopic transsphenoidal surgery for prolactinomas as an alternative to dopamine agonists [J/OL]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(15): e97.
- [12] Wright K, Chaker L, Pacione D, et al. Determinants of surgical remission in prolactinomas; a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *World Neurosurg*, 2021, 154: e349-e369.
- [13] Song YJ, Chen MT, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma; a retrospective study of 184 cases [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5833.
- [14] Yi N, Ji LJ, Zhang Q, et al. Long-term follow-up of female prolactinoma patients at child-bearing age after transsphenoidal surgery [J]. *Endocrine*, 2018, 62(1): 76-82.
- [15] Ouyang TH, Zhang N, Xie SH, et al. Outcomes and complications of aggressive resection strategy for pituitary adenomas in knosp grade 4 with transsphenoidal endoscopy [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 693063.
- [16] Mattogno PP, D' Alessandris QG, Chiloiro S, et al. Reappraising the role of trans-sphenoidal surgery in prolactin-secreting pituitary tumors [J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(13): 3252.
- [17] Micko A, Vila G, Höftberger R, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery of microprolactinomas; a reappraisal of cure rate based on radiological criteria [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(4): 508-515.
- [18] Van Gompel JJ, Atkinson JLD, Choby G, et al. Pituitary tumor surgery; comparison of endoscopic and microscopic techniques at a single center [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(8): 2043-2057.
- [19] Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes [J]. *Pituitary*, 2018, 21(5): 545-555.
- [20] Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: surgery in microprolactinomas; effectiveness and risks based on contemporary literature [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(3): R89-R96.
- [21] 王艳秋. miR-20a 靶向 PTEN 调控垂体腺瘤细胞的增殖与侵袭 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(05): 561-565.
- [22] 吕婷婷, 张子睿, 李尚, 等. 基于人工智能与全球上市药物数据探寻抗垂体腺瘤药物及体外实验验证 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2022, 32(3): 185-193.

收稿日期: 2023-10-26 修回日期: 2023-12-05

本文编辑: 程春开