

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.009

经鼻蝶窦垂体瘤切除术对合并心肌病患者血清生长激素水平及心脏结构功能的影响分析*

顾俊怡,李向东,王 中,虞正权,周幽心,陈 罡,陈宇超,刘玉钊
(苏州大学附属第一医院神经外科,苏州 215000)

[摘要] **目的** 研究生长激素型垂体瘤合并心肌病患者外科手术治疗及临床疗效。**方法** 选取该院 2012 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 65 例生长激素型垂体腺瘤伴心肌病患者,所有患者均采用经鼻蝶窦手术入路切除垂体瘤,观察术后 2 周血清生长激素水平、心电图结果、超声心动图结果及临床症状。**结果** 术后患者体征均有明显改善,肢端肥大及鼻唇肥厚明显改善,头晕乏力、高血压及高血糖等均得到显著改善;术后平均生长激素水平为 $(4.37 \pm 2.03) \mu\text{g/L}$,显著低于术前的 $(40.27 \pm 4.18) \mu\text{g/L}$,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);患者术后的室间隔厚度 (IVST)、左室舒张末期内径 (LVIDd) 和左室后壁厚度 (LVPWT) 均显著低于术前,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);患者术后的平均二尖瓣血流频谱 (E/A) 和左室射血分数 (LVEF) 明显低于术前,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 经鼻蝶窦垂体瘤切除术能降低患者生长激素水平,改善心脏功能。

[关键词] 垂体肿瘤;心肌增厚;生长激素;垂体,瘤切除术

[中图分类号] R739.41

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)36-5065-03

Analysis on influence of transsphenoidal approach pituitary adenoma resection in patients with complicating cardiomyopathy on serum growth hormone level and cardiac structural function*

Gu Junyi, Li Xiangdong, Wang Zhong, Yu Zhengquan, Zhou Youxin, Chen Gang, Chen Yuchao, Liu Yuzhao

(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[Abstract] **Objective** To study the surgical treatment and clinical effect of growth hormone type pituitary tumor complicating cardiomyopathy. **Methods** Sixty-five cases of growth hormone type pituitary adenoma complicating cardiomyopathy in the hospital from June 2012 to June 2016 were selected and performed transsphenoidal approach pituitary adenoma resection. Then serum growth hormone level, ECG results, ultrasound cardiogram results and clinical symptoms were observed at 2 weeks after operation. **Results** The signs were significantly improved after surgery, acromegaly and nasolabial hypertrophy were significantly improved, dizziness, fatigue, hypertension and hyperglycemia were significantly improved; the average postoperative growth hormone level was $(4.37 \pm 2.03) \mu\text{g/L}$, which was significantly lower than $(40.27 \pm 4.18) \mu\text{g/L}$ before operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$); postoperative IVST, LVIDd and LVPWT were significantly lower than those before operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$); postoperative average E/A and LVEF were significantly lower than those before operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Transsphenoidal pituitary tumor resection can reduce the level of growth hormone and improves the cardiac function.

[Key words] pituitary neoplasms; myocardial thickening; growth hormone; pituitary tumor resection

生长激素型垂体瘤占垂体瘤的 71%,其发病机制为生长激素分泌过多引起内分泌失调,从而进一步发展为骨骼、软组织及内脏的增生肥大,多发生于青春期后^[1]。生长激素型的腺瘤患者常伴随心脏疾病,为生长激素分泌过多而导致心肌肥厚,引起心律失常及心功能衰退,对患者的身体健康及生活质量造成极大困扰,严重者可导致死亡。经鼻蝶窦入路显微镜下垂体瘤切除术和经鼻蝶窦入路神经内镜下垂体瘤切除术是目前常用的手术方法。单侧经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术具有手术时间短、创伤小、术中失血量少、患者恢复快等优点^[2],回顾性总结生长激素性垂体瘤伴心肌临床病例,得出临床诊疗经验,为提高诊治水平提供一定帮助,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 65 例生长激素型垂体瘤伴心肌病患者,其中男 39 例,女 26 例,年龄 25~63 岁,平均 (44.26 ± 4.64) 岁。术前均有不同程度的面容改变及肢端肥大。超声检查可见所有患者均存在不

同程度的左心室肥大、心室扩张。其中 30 例伴头痛,以额顶部或者枕部为主;17 例伴视野受损;39 例伴心电图异常,8 例左室高压,16 例左室肥大劳损,13 例伴不同类型传导阻滞;8 例伴高血糖;21 例伴头晕乏力,15 例存在心力衰竭,术前 22 例存在高血压。所有患者中生长激素水平 5~10 $\mu\text{g/L}$ 5 例, <10~30 $\mu\text{g/L}$ 26 例, >30 $\mu\text{g/L}$ 34 例,生长激素平均为 $(40.27 \pm 4.18) \mu\text{g/L}$ 。头颅 MRI 影像检查,10 例肿瘤直径大于 30 mm,10 例肿瘤直径 20~<30 mm,34 例肿瘤直径 <10~20 mm,11 例肿瘤直径小于或等于 10 mm。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)生长激素水平大于 10 $\mu\text{g/L}$,口服葡萄糖抑制剂试验显示激素水平大于 2.5 $\mu\text{g/L}$ ^[3],或者生长激素水平在 5~10 $\mu\text{g/L}$,进行葡萄糖抑制试验,生长激素水平不受抑制;(2)术后病理结果显示为生长激素型垂体腺瘤;(3)伴高血压及心律不齐;(4)伴左心室高电压、左心室肥大劳损、T 波异常及不同类型传导阻滞^[4]。排除标准:(1)心脏手术史;(2)生长抑素类药物服用史;(3)合并先天性心脏病。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671743)。 作者简介:顾俊怡(1980—),主治医师,硕士,主要从事颅脑肿瘤研究。

1.3 方法 65 例患者均进行显微镜下经鼻蝶窦手术入路切除垂体瘤。术后结合血清生长激素水平和肿瘤切除程度给予对应的生长抑素奥曲肽^[5]。对于高血压患者给予 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂进行血压控制;对于高血糖患者给予低糖低脂饮食,并使用胰岛素调节血糖水平;心力衰竭患者给予强心药物、利尿剂及血管紧张素,并控制摄水量。患者均在术后 2 周进行疗效评估,内容包含血清生长激素水平检测、心电图检测、超声心电图检测及临床症状改善情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件行数据分析,对所有计量资料进行正态性检验,符合正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善情况 术后患者体征均有明显改善,肢端肥大及鼻唇肥厚等现象均有好转。头晕乏力及视野缺损等症也明显好转。13 例高血压患者术后血压显著低于术前,9 例高血压患者术后血压略低于术前,在无口服降压药的情况下通过饮食及运动控制血压。8 例高血糖患者术后血糖显著低于术前,降至正常水平。5 例心力衰竭患者症状明显改善,剩余 10 例心力衰竭患者无明显改善;21 例头晕乏力中 13 例症状完全消失。39 例心电图异常患者均得到不同程度的改善。

2.2 内分泌检测结果 术后 2 周对所有患者进行内分泌检测,39 例生长激素水平小于 $5\ \mu\text{g/L}$,17 例生长激素水平 $5\sim 15\ \mu\text{g/L}$,9 例大于 $15\ \mu\text{g/L}$ 。平均生长激素水平为 $(4.37\pm 2.03)\ \mu\text{g/L}$,较术前的 $(40.27\pm 4.18)\ \mu\text{g/L}$ 显著下降($P<0.01$)。术后 MRI 显示肿瘤残留及生长激素水平大于 $5\ \mu\text{g/L}$ 患者均给予生长抑素奥曲肽进行治疗。

2.3 影像学及病理学检查 根据 MRI 显示肿瘤全切除共 38 例,占总手术患者 58.46%,次切除患者 17 例,占 26.15%,大部分切除 10 例,占 15.39%。47 例肿瘤质地软绵,18 例肿瘤质地坚韧,所有病例中有 13 例伴囊性病变。术前术后典型 MRI 资料见图 1。肿瘤组织免疫学染色测试:43 例纯生长激

素腺瘤,22 例合并泌乳素腺瘤,检测结果显示促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素及促黄体生长素及促卵泡生成素染色均为阴性。

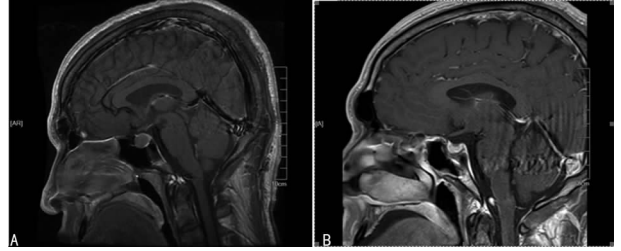


图 1 生长激素性垂体瘤经鼻蝶窦手术切除前、后 MRI 影像改变

图 1 生长激素性垂体瘤经鼻蝶窦手术切除前、后 MRI 影像改变

2.4 超声心动图检测 所有患者术前术后均给予超声心动图检测。包括左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT),室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST),左室舒张末期内径(left ventricular diastolic diameter, LVIDd),二尖瓣血流频谱(E/A)比值,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。患者术后的 IVST 为 $(9.89\pm 1.40)\text{mm}$,明显低于术前的 $(15.65\pm 1.43)\text{mm}$,差异有统计学意义($t=10.873, P<0.01$);患者术后的 LVIDd 为 $(51.22\pm 3.71)\text{mm}$,明显低于术前的 $(60.05\pm 5.28)\text{mm}$,差异有统计学意义($t=5.107, P<0.01$);患者术后的 LVPWT 为 $(8.63\pm 0.78)\text{mm}$,明显低于术前的 $(12.07\pm 0.66)\text{mm}$,差异有统计学意义($t=12.782, P<0.01$);患者术后的平均 E/A 为 1.58 ± 0.42 ,明显高于术前的 1.40 ± 0.31 ,差异有统计学意义($t=2.015, P=0.047$);患者术后的 LVEF 为 $(54.27\pm 7.20)\%$,明显高于术前的 $(49.25\pm 6.09)\%$,差异有统计学意义($t=2.725, P=0.013$),见表 1。术后心功能及心脏结构显著优于术前,见图 2。

表 1 65 例生长激素型垂体瘤合并心肌患者手术前、后心脏结构及功能参数($\bar{x}\pm s$)

时间	LVIDd(mm)	IVST(mm)	LVPWT(mm)	E/A	LVEF(%)
术前	60.05 ± 5.28	15.65 ± 1.43	12.07 ± 0.66	1.40 ± 0.31	49.25 ± 6.09
术后	51.22 ± 3.71	9.89 ± 1.40	8.63 ± 0.78	1.58 ± 0.42	54.27 ± 7.20
t	5.107	10.873	12.782	2.015	2.725
P	<0.01	<0.01	<0.01	0.047	0.013

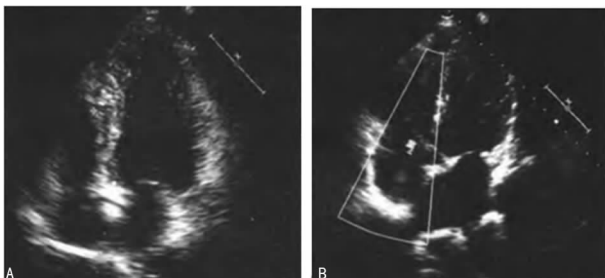


图 2 生长激素型垂体瘤合并心肌病患者超声心动图

图 2 生长激素型垂体瘤合并心肌病患者超声心动图

3 讨论

生长激素长期分泌可导致慢性心肌疾病,其发病过程长,起病不明显,超过 60% 的生长激素型垂体瘤患者均伴心肌疾病,而心肌肥大增厚程度与生长激素水平及病程有着极大联

系,病程转入后期可出现心律失常及心功能不全,是造成患者死亡的主要因素之一^[6]。美国心脏协会在 2006 年将生长激素型腺瘤心肌病列为引起继发型心肌病之一^[7]。生长激素型腺瘤早期可出现心脏结构异常及功能代偿,常为室壁增厚、舒缩功能异常等^[8]。研究患者超声心动图结果可显示其 LVEF 均值和 E/A 比例明显低于健康人,而 LVIDd、IVST、LVPWT 值显著高于健康人。伴随心慌、头晕乏力、高血压及心律失常,严重者可导致心力衰竭,甚至死亡。故早诊断早治疗是治疗生长激素型垂体瘤的可靠途径。

目前临床对生长激素型垂体瘤合并心肌疾病的治疗首选方案为经鼻蝶窦入路,肿瘤组织切除比例越大越好,尽可能将生长激素降至正常水平^[9]。其疗效得到广大一线医生的一致认可,大部分手术能将肿瘤组织完全切除,有效缓解患者症状甚至痊愈^[10]。本试验研究中全切除患者占 58.46%,次切除占 26.15%,大部分切除占 15.39%。术后 2 周 45 例生长激素水

平小于 $5 \mu\text{g/L}$, 平均生长激素水平为 $(4.37 \pm 2.03) \mu\text{g/L}$, 较术前的 $(40.27 \pm 4.18) \mu\text{g/L}$ 有显著下降, 结果表明手术疗效较好。对术后肿瘤直径大于 30 mm 的 2 例患者持续给予生长抑素奥曲肽治疗, 定期随访并观察残余肿瘤的生长状态, 随访 6 个月至 2 年未见肿瘤复发。

生长激素型垂体瘤所引起的心肌病是一种特殊类型心肌病, 相关研究表明持续增高的生长激素及胰岛素生长因子可作用于心肌细胞的受体, 可能增强心肌收缩能力, 提高心肌纤维对钙离子的敏感性^[11]。同时能促进心肌蛋白合成, 导致心肌厚度增加^[12]。生长激素的长期分泌还可导致心肌间质胶原沉淀积聚与纤维化, 造成心肌坏死, 加重心室的增厚及僵硬^[13]。另有研究指出, 生长激素的过度分泌引起水潴留, 增大前后负荷血管阻力, 引发继发性高血压^[14], 此结论在动物实验中同样适用^[15]。现治疗主要途径是通过切除肿瘤, 以综合治疗辅助, 从而降低生长激素水平, 改善心脏结构。目前临床常见的手术方式包括神经内镜下和显微镜下行肿瘤切除术, 两种手术方式各有优劣势, 其中显微镜下切除术运用时间较早, 临床运用较为广泛, 适应证更为广泛, 技巧熟练度更高。大部分医院均可独立开展该手术。而且显微镜可呈现三维立体图像, 便于医师双手操作, 即使发生出血意外也能及时止血, 满足大部分经鼻蝶窦入路行垂体瘤切除术的要求。而神经内镜下肿瘤切除术其出血率显著高于显微镜下出血率, 而且是单手操作, 对手术操作者的操作技能有着较高的要求, 手术时间更长, 当发生出血意外时难以止血。

研究数据表明, 垂体瘤切除术后 IVST、LVIDd 均有显著下降, 心脏舒缩功能有明显改善, 与术前对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[16]。有研究报道, 由生长激素引起的腺瘤合并心肌病的心脏结构具有可逆性^[17], 但能否恢复成发病前的水平则尚未得知, 需要进一步研究。然而手术对侵袭性垂体瘤并不能完全切除, 心力衰竭程度严重, 心脏功能为 IV 级, 术后生长激素也无法恢复至正常水平, 需要长期服用生长抑素, 远期疗效仍值得观察。治疗后期的重心为恢复靶器官的损伤, 需要长期指导治疗, 适用的药物包括强心、利尿及降压药物。

综上所述, 生长激素型垂体腺瘤合并心脏病为多领域疾病, 早确诊早切除以控制生长激素水平从而尽快改善心脏结构及功能是治疗的有效途径。配合心脏受累的评估结果能使疗效得到进一步提高。

参考文献

- [1] Swaney PJ, Gilbert HB, Webster IR, et al. Endonasal skull base tumor removal using concentric tube continuum robots: a phantom study[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2015, 76(2): 145-149.
- [2] D'sylva C, Khan T, Fraser LA, et al. Osteoporotic fractures in patients with untreated hyperprolactinemia Vs. those taking dopamine agonists: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(3): 745-749.
- [3] 焦永辉, 刘小海, 代从新, 等. 信号转导与转录激活因子 3 表达水平与垂体腺瘤各亚型的相关性[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(6): 693-697.
- [4] Ichimura S, Fahlbusch R, Lüdemann W. Treatment of hyponatremia with tolvaptan in a patient after neurosurgical treatment of a pituitary tumor: case report and review of

- literature[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2015, 76(2): e279-e281.
- [5] Mustafina AN, Yakovlev AV, Gaifullina AS, et al. Hydrogen sulfide induces hyperpolarization and decreases the exocytosis of secretory granules of rat GH3 pituitary tumor cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4): 825-831.
- [6] 徐文俊, 王荣, 黄勇, 等. 单鼻孔经蝶入路显微手术切除垂体瘤后脑脊液鼻漏的相关因素分析及防治[J]. *重庆医学*, 2013, 42(20): 1671-8348.
- [7] Tohti M, Li J, Ma C, et al. Expression of AGR2 in pituitary adenomas and its association with tumor aggressiveness[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 2878-2882.
- [8] 白吉伟, 李储忠, 桂松柏, 等. 垂体生长激素腺瘤患者的临床特点及手术疗效初步分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(7): 653-657.
- [9] Cecenarro LA, Estario P, Estario ME, et al. Update on endocrinology: management of prolactinomas during pregnancy[J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2015, 72(3): 170-174.
- [10] Kuzmińska M. A 21-year old patient with hypernatraemia after intracranial tumour surgery—a case report[J]. *Przegl Lek*, 2015, 72(8): 449-452.
- [11] 孙帅奇, 夏学巍, 李普阳, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂对生长激素分泌型垂体腺瘤的影响[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(17): 2776-2778.
- [12] 朱丹化, 吴哲褒, 陈贤斌, 等. 垂体生长激素大腺瘤和无功能大腺瘤的生长模式分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(1): 59-62.
- [13] Lois K, Santhakumar A, Vaikkakara S, et al. Pheochromocytoma and acth-dependent cushing's syndrome: tumor crf-secretion can mimic pituitary cushing's disease [J/OL]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2016, 84(2): 177-184.
- [13] Lawrence LA, Baker AB, Nguyen SA, et al. Predictors of 30-day morbidity and mortality in transnasal microscopic pituitary tumor excision[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(2): 206-213.
- [14] Takashi Y, Kinoshita Y, Makita N, et al. Rapid recovery of Hypothalamic-Pituitary axis after successful resection of an ACTH-secreting neuroendocrine tumor[J]. *Intern Med*, 2015, 54(17): 2201-2205.
- [15] 李守汉, 孟辉, 田巍, 等. 经鼻蝶垂体瘤手术的术后并发症分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(5): 492-493.
- [16] Chunharojrith P, Nakayama Y, Jiang X, et al. Tumor suppression by MEG3 lncRNA in a human pituitary tumor derived cell line[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 416: 27-35.
- [17] Tang J, Wang ZY, Chen L, et al. Gossypol acetate induced apoptosis of pituitary tumor cells by targeting the BCL-2 via the upregulated microRNA miR-15a[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9079-9085.