

# 垂体腺瘤假包膜囊外切除术的临床研究

张铭芙 刘宁 李莹 孟祥喜 战华 苗健焯 王宁

**【摘要】目的** 探讨垂体腺瘤行假包膜囊外切除术的临床意义。**方法** 选取2015年4月~2016年7月行经蝶窦入路切除垂体腺瘤的173例患者,根据假包膜囊外及囊内切除进行分组,对比其全切率、生物学治愈率及并发症情况。**结果** 173例患者中,90例发现假包膜(52.0%),其中无功能型和生长激素型垂体腺瘤假包膜发现率较高。囊外切除组肿瘤全切率(95.6%)高于囊内切除组(88.0%),但差异无统计学意义;功能型腺瘤中囊外切除组生物学治愈率亦较高(89.7%比71.4%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.279$ ,  $P<0.05$ );术中脑脊液漏发生率分别为47.8%和41.0%,术后脑脊液漏发生率为0;术后病理学证实假包膜有肿瘤细胞浸润。**结论** 垂体腺瘤假包膜囊外切除能够提高肿瘤全切率及功能型垂体腺瘤的生物学治愈率,且不增加术后并发症,是一种安全、有效的切除方式。

**【关键词】** 垂体腺瘤; 假包膜; 囊外切除

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.011

**Pseudocapsule based extracapsular resection of pituitary adenoma** ZHANG Ming-fu, LIU Ning, LI Ying, et al. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical significance of pseudocapsule based extracapsular resection of pituitary adenomas. **Methods** Totals of 173 patients who underwent tumor resection from April 2015 to July 2016 were selected. All patients were divided into two groups according to pseudocapsule based extracapsular or intracapsular resection. Total removal rate, biology cure rate and complications were evaluated. **Results** In the 173 patients, pseudocapsule was found in 90 patients (52.0%) and mostly was found in non-functional and growth hormone secreting pituitary adenoma. No significant differences were found in total removal rate between extracapsular resection group (95.6%) and intracapsular resection group (88.0%). In patients with functional pituitary adenoma, biology cure rate of patients in extracapsular resection group was significantly higher than those in intracapsular resection group (89.7% vs 71.4%,  $\chi^2=4.279$ ,  $P<0.05$ ). The incidence of cerebrospinal fluid leak during surgery was 47.8% and 41.0% in extracapsular resection group and intracapsular resection group respectively. No cerebrospinal fluid leak was found after surgery. Postoperative pathology confirmed that pseudocapsules had tumor cell infiltration. **Conclusions** Pseudocapsule based extracapsular resection is effective and safety for pituitary adenoma. It could increase total removal rate and increase biology cure rate in patients with functional pituitary adenoma without increasing postoperative complications.

**【Key words】** Pituitary adenoma; Pseudocapsule; Extracapsular resection

垂体腺瘤假包膜被认为是肿瘤挤压周围正常垂体组织形成的一层膜性结构<sup>[1]</sup>,于1936年被首次发现<sup>[2]</sup>。此后越来越多的学者开始对其关注和研究,其临床意义也越来越受到重视,认为切除假包膜能提高全切率<sup>[3-8]</sup>,因此,近来越来越多的术者开始将假包膜作为手术的界限采用囊外分离的方式切除肿瘤。哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科王宁教授医疗组2015年4月~2016年7月共行经鼻蝶窦垂体腺瘤切除术231例,筛选其中173例纳入本研究,探讨假包膜囊外切除的临床意义。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2015年4月~2016年7月,我治疗组同一术者行经蝶窦垂体腺瘤切除术231例。其中58例被从研究中排除:Hardy分级IV级( $n=8$ );复发肿瘤( $n=19$ );放疗后( $n=2$ );失访( $n=29$ )。本研究共纳入173例患者,男79例,女94例,平均年龄49.1岁,随访时间2~17个月。其中无功能(NF)型垂体腺瘤92例,泌乳素(PRL)型垂体腺瘤51例,生长激素(GH)型垂体腺瘤25例和促肾上腺皮质激素(ACTH)型垂体腺瘤5例。将术中发现假包膜的病例纳入囊外切除组,未发现假包膜的病例纳入囊内切除组。

## 1.2 方法

**1.2.1 病例评估** 所有病例均动态行影像学及内分

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科(张铭芙、李莹、孟祥喜、战华、苗健焯、王宁);哈尔滨市第一医院神经外科(刘宁)

通讯作者:王宁 Email: ningwsfm@aliyun.com

泌学检查。(1)影像学:术前、术后3个月、6个月及1年根据肿瘤大小分别行垂体核磁共振平扫及增强扫描或垂体多期动态增强扫描,根据术中切除情况及术后MRI判定肿瘤切除程度。(2)内分泌学:术前及术后第1天、第7天、3个月及6个月进行全面的垂体功能检查,包括血皮质醇(FF)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、促甲状腺激素(TSH)、生长激素、卵泡刺激素、黄体生成素、雌激素、睾酮、泌乳素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1),促肾上腺皮质激素。根据内分泌学改变及术后肿瘤组织免疫组织化学技术确定肿瘤类型。PRL腺瘤行溴隐亭敏感试验。GH腺瘤术后随机GH<1 ng/ml且IGF-1处于符合其性别及年龄的正常水平视为生物学治愈<sup>[9]</sup>。

1.2.2 手术过程 手术均为同一术者经单鼻孔蝶窦入路进行。咬除鞍底骨质后,小心切开硬膜,避免损伤下方可能存在的假包膜。若发现假包膜较厚韧并完整包裹肿瘤,可沿假包膜外剥离、切除肿瘤;若假包膜不完整或较薄,且肿瘤较大,则先囊内切除肿瘤后仔细识别、切除假包膜。若术中发生脑脊液漏,行人工修补。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各类型垂体腺瘤假包膜发现率比较 见表1。共90例患者术中发现假包膜,采用囊外切除,余83例术中未发现假包膜,采用囊内切除。NF型和GH型垂体腺瘤发现假包膜比例较高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 各类型垂体腺瘤假包膜发现率比较(例,%)

肿瘤类型	例数	发现假包膜	未发现假包膜
NF	92	51(55.4)	41(44.6)
PRL	51	23(45.1)	28(54.9)
ACTH	5	2(40.0)	3(60.0)
GH	25	14(56.0)	11(44.0)
总计	173	90(52.0)	83(48.0)

注: $\chi^2=1.857, P=0.603$

2.2 各类型垂体腺瘤不同切除方式下全切率比较 见图1(见本期封三),表2。囊外切除组86例实现了肿瘤全切(95.6%),其中17例发现了完整的假包膜,均将肿瘤与假包膜完整切除,全切率100%;而囊内切除组全切73例(88.0%),囊外切除组的全切率高于囊内切除组,但差异无统计学意义。

2.3 各类功能型垂体腺瘤生物学治愈率比较 见表3。结果显示81例功能型垂体腺瘤中的65例实现生物学治愈,囊外切除的生物学治愈率高于分块切除,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 各类型垂体腺瘤不同切除方式下全切率比较

肿瘤类型	囊外切除		分块切除		$\chi^2$ 值	P值
	例数	全切(例,%)	例数	全切(例,%)		
NF	51	47(92.2)	41	36(87.8)	0.199	0.730
PRL	23	23(100.0)	28	26(92.9)	1.710	0.495
GH	14	14(100.0)	11	9(81.8)	2.767	0.183
ACTH	2	2(100.0)	3	2(66.7)	0.833	1.000
总计	90	86(95.6)	83	73(88.0)	3.357	0.067

表3 各类功能型垂体腺瘤生物学治愈率比较

肿瘤类型	囊外切除		分块切除		$\chi^2$ 值	P值
	例数	治愈(例,%)	例数	治愈(例,%)		
PRL	23	21(91.3)	28	21(75.0)	1.324	0.250
GH	14	12(85.7)	11	7(63.6)	1.646	0.350
ACTH	2	2(100.0)	3	2(66.7)	0.833	1.000
总计	39	35(89.7)	42	30(71.4)	4.279	0.039

2.4 脑脊液漏发生率 共77例患者发生术中脑脊液漏,经术中修补,术后未有脑脊液漏发生。其中囊外切除的90例患者中术中发生脑脊液漏43例(47.8%),囊内切除组的83例患者中术中发生脑脊液漏34例(41.0%),差异无统计学意义( $\chi^2=0.812, P=0.368$ )。

2.5 术后病理结果 见图2(见本期封三)。术后组织病理学证实,假包膜中有肿瘤细胞浸润。

## 3 讨论

早在1936年, Costello<sup>[2]</sup>在尸检中发现垂体腺瘤周围的一层组织包膜,并提出“假包膜”的概念(Pseudocapsule)。而近期对于假包膜的研究越来越深入,2006年, Oldfield和Vortmeyer<sup>[1]</sup>描述了假包膜的组织学结构,认为这层假包膜为受压的垂体腺泡和网织纤维,当肿瘤直径<2 mm,尚不能形成完整的假包膜,当肿瘤直径达到2~3 mm时,受压的垂体形成一层包膜将肿瘤与周围组织分开,同时提出了假包膜囊外切除肿瘤的手术技术。其后越来越多的学者开始注重假包膜的临床意义,将其作为区分肿瘤组织和正常垂体组织的边界,认为假包膜囊外切除能够提高全切率,降低复发率<sup>[5-6, 10-14]</sup>。本次研究的结论也支持以上观点,尤其是具有完整、厚韧包膜的肿瘤,可以相对容易的分离假包膜与正常垂体,从而达到肿瘤的完整切除,同时又不损伤正常垂体组织。

但是并不是所有的垂体腺瘤都可以采用囊外完整切除的方式切除。首先,不是所有的肿瘤术中都能发现假包膜, Lee等<sup>[10]</sup>发现约55.7%的垂体腺瘤有假包膜,而本研究中,52.0%的垂体腺瘤发现有假包膜,与Lee的结果类似;其次,假包膜以多种形态存在:(1)完整覆盖肿瘤;(2)薄层的纤维组织;(3)较厚的纤维组织;(4)微黄色、正常腺体样;(5)钙化,密

集纤维化<sup>[10]</sup>。Kim等<sup>[14]</sup>认为肿瘤的大小、类型及瘤卒中会影响假包膜的形态,且通常假包膜在较小的肿瘤中出现的更多且更完整,容易被切除,而在较大肿瘤中,假包膜通常不连续,需仔细甄别<sup>[5]</sup>,因此可以认为当肿瘤包膜较完整且厚韧时,可沿包膜外完整切除肿瘤及包膜,而当肿瘤包膜不完整或较薄,且肿瘤较大时,则需先行包膜内切除肿瘤减压后再切除假包膜,这要求仔细寻找并剥离粘连在正常垂体组织上的假包膜。Kawamata等<sup>[5]</sup>和Chamoun等<sup>[15]</sup>都认为所有的垂体腺瘤均有假包膜,我们认为在理论上所有的垂体腺瘤可能均具有假包膜,尤其是大腺瘤和巨腺瘤,因在发生机制上,其对周围正常垂体产生压迫形成膜状组织结构。

Xie等<sup>[16]</sup>的研究认为假包膜在GH型垂体腺瘤中发现比例高,但Lee等<sup>[10]</sup>的研究结果显示PRL型垂体腺瘤中假包膜发现率最高,认为可能与曾使用多巴胺受体激动剂治疗有关。在本研究中,NF型与GH型垂体腺瘤假包膜发现率高,分别为55.4%和56.0%,而PRL型垂体腺瘤假包膜的发生率为45.1%,相对较少,与Teramoto等<sup>[17]</sup>的研究结果一致,这可能因为PRL型垂体腺瘤中微腺瘤居多,其假包膜尚未完全形成。

垂体腺瘤假包膜囊外切除术是一项新兴手术技术。本研究囊外切除组全切率高于囊内切除组,但差异并无统计学意义,而Kim等<sup>[14]</sup>针对1 000余例病例的研究结果显示囊外切除组切除率明显高于囊内切除组( $P=0.004$ ),故本研究结果无意义可能与样本量少有关。但发现完整包膜、沿其整块切除的17个病例均实现了全切,全切率达100%。因此肿瘤假包膜尤其是完整的假包膜对于全切肿瘤有很大价值。

对于功能型垂体腺瘤,肿瘤全切率的提高预示着生物学治愈率的提高。此前多项针对GH型垂体腺瘤<sup>[5, 16, 18]</sup>、ACTH型垂体腺瘤<sup>[6-7]</sup>和各功能型垂体腺瘤的综合研究<sup>[10-11]</sup>均表明囊外切除能提高生物学治愈率。在本研究中,各类功能型垂体腺瘤囊外切除生物学治愈率均高于囊内切除,但各单个类型对比无统计学意义,可能与病例样本量少有关。这样的结果可能与肿瘤细胞浸润假包膜有关<sup>[10]</sup>,本研究也证实了上述观点。这就表明,术中同时切除假包膜是十分必要的。

脑脊液漏是经蝶窦入路的常见并发症<sup>[19]</sup>,为了全切肿瘤,尤其是较大肿瘤,脑脊液漏可能很难避免,尤其是在实行囊外切除时,剥离黏附在菲薄鞍膈上的假包膜时更增加了发生脑脊液漏的风险。本研究中,囊外切除组术中脑脊液漏的发生率较囊内切除组偏高,但术中人工修补均获得成功,无术后脑脊

液漏发生,因此虽假包膜囊外切除会增加术中脑脊液漏的发生率,但在妥善处理并不影响患者的预后。

垂体腺瘤假包膜囊外切除能够提高肿瘤全切率及功能型垂体腺瘤的生物学治愈率,不增加术后并发症。完整、厚韧的假包膜可作为肿瘤与正常垂体的边界分离并切除肿瘤,即使是不连续的、薄的假包膜也应尽量切除。

### 参 考 文 献

- [1] Oldfield EH, Vortmeyer AO. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104(1):7-19.
- [2] Costello RT. Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland [J]. *Am J Pathol*, 1936, 12(2):205-216.
- [3] 冯铭, 姚勇, 邓侃, 等. 经蝶窦入路垂体腺瘤切除术中肿瘤假包膜的意义 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(35):2 813-2 815.
- [4] Kuwayama A. Treatment and long-term results of Cushing disease [J]. *Folia Endocrinol Japon*, 2003, 79:17-19.
- [5] Kawamata T, Kubo O, Hori T. Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly [J]. *Neurosurg Rev*, 2005, 28(3):201-208.
- [6] Jagannathan J, Smith R, DeVroom HL, et al. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease [J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(3):531-539.
- [7] Monteith SJ, Starke RM, Jane JA, et al. Use of the histological pseudocapsule in surgery for Cushing disease: rapid postoperative cortisol decline predicting complete tumor resection [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(4):721-727.
- [8] Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, et al. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function [J]. *J Neurosurg*, 1997, 87(3):343-351.
- [9] 中国垂体瘤协作组, 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(5):324-329.
- [10] Lee EJ, Ahn JY, Noh T, et al. Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma? [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64(3 Suppl):ons62-ons70.
- [11] Qu X, Yang J, Sun JD, et al. Transsphenoidal pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(4):799-806.
- [12] Ceylan S, Cabuk B, Koc K, et al. Endoscopic distinction between capsule and pseudocapsule of pituitary adenomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(9):1 611-1 619.
- [13] Prevedello DM, Ebner FH, de Lara D, et al. Extracapsular dissection technique with the cotton swab for pituitary adenomas through an endoscopic endonasal approach-how I do it [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(9):1 629-1 632.
- [14] Kim EH, Ku CR, Lee EJ, et al. Extracapsular en bloc resection in pituitary adenoma surgery [J]. *Pituitary*, 2015, 18(3):397-404.
- [15] Chamoun R, Takashima M, Yoshor D. Endoscopic extracapsular dissection for resection of pituitary macroadenomas: technical note [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2014, 75(1):48-52.

# 一站式全脑动态容积 CTP - CTA 成像对颅脑损伤后脑血管痉挛的诊断价值

余惠平 张和平 李进淼

**【摘要】目的** 探讨一站式全脑动态容积CT灌注成像(CTP)联合CT血管成像(CTA)成像在颅脑损伤后脑血管痉挛中的应用及临床意义。**方法** 50例可疑有症状性脑血管痉挛表现的患者接受一站式全脑动态容积成像,CTP检查结果与对侧镜像区进行比较。**结果** 50例颅脑损伤患者中48例患者CTP存在原脑损伤范围外的低灌注区,同临床症状相符,准确性达96%,同对侧镜像区进行比较,各参数脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)及达峰时间(TTP)差异皆有统计学意义;50例颅脑损伤患者其中42例患者3D-CTA存在颅内大血管痉挛。**结论** 一站式全脑动态容积CTP-CTA成像技术应用于颅脑损伤后脑血管痉挛,通过CTP显示脑实质低灌注区以判断脑实质微循环血管痉挛的存在,CTA判断脑实质外大血管痉挛的存在,即CTP联合CTA对颅脑损伤后脑血管痉挛的早期诊断、治疗方案的选择、疗效的评估均有重要临床价值。

**【关键词】** 颅脑损伤; 脑血管痉挛; 灌注; 血管成像

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.012

**Diagnosis value of one stop whole brain dynamic volume CTP-CTA imaging in cerebral vasospasm after traumatic brain injury** YU Hui-ping, ZHANG He-ping, LI Jin-miao. Department of Neurosurgery, Affiliated Quanzhou First Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

**【Abstract】Objective** To explore the application and clinical significance of one stop whole brain dynamic volume CTP-CTA imaging in cerebral vasospasm after traumatic brain injury. **Methods** Totals of 50 patients with suspected symptomatic cerebral vasospasm were treated with one stop whole brain dynamic volume imaging. The results of CTP were compared with that of the contralateral mirror area. **Results** In 50 patients, 48 showed low perfusion areas outside the scope of brain injury which was consistent with clinical symptoms. The accuracy rate was 96%. There were significant differences in cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), time-to-peak (TTP) and mean transit time (MTT) compared to the contralateral mirror area. In 50 traumatic brain injury patients, 42 showed intracranial vasospasm of great vessels in 3D-CTA. **Conclusions** One-stop whole brain dynamic volume CTP-CTA imaging could be applied in evaluating cerebral vasospasm after traumatic brain injury. Microcirculation vasospasm in brain parenchyma could be detected by low perfusion cerebral area in CTP. Vasospasm of great vessels outside brain parenchyma could be detected by CTA. Therefore, CTP combined with CTA has significant clinical value in early diagnosis, selection of treatment options and evaluation of efficacy for cerebral vasospasm after traumatic brain injury.

**【Key words】** Craniocerebral trauma; Cerebral vasospasm; Perfusion; Vascular imaging

颅脑损伤在外伤中发病率仅次于四肢外伤,其致残率、死亡率较高,造成家庭、社会严重的负担。

颅脑损伤的预后除与颅脑损伤的程度有关,还与颅脑损伤患者及时诊治密切相关<sup>[1-2]</sup>。颅脑损伤,尤其是重型颅脑损伤,多合并有蛛网膜下腔出血,引起程度不等的脑血管痉挛(Cerebrovascular Spasm, CVS),

作者单位: 362000 福建医科大学附属泉州第一医院神经外科

- [16] Xie T, Liu T, Zhang X, et al. Time to Revive the Value of the Pseudocapsule in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Growth Hormone Adenomas[J]. World Neurosurg, 2016, 89:65-71.
- [17] Teramoto A, Sano K, Osamura RY, et al. [Immunohistochemical observations of the pituitary adenomas with the use of enzyme-labelled antibody method-on the residual pituitary gland and "capsule" of the adenoma (author's transl)] [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 1979, 19(9):895-902.

- [18] Ku CR, Kim EH, Oh MC, et al. Surgical and endocrinological outcomes in the treatment of growth hormone-secreting pituitary adenomas according to the shift of surgical paradigm[J]. Neurosurgery, 2012, 71(2 Suppl Operative):ons192-ons203.
- [19] 李振举, 邓侃, 王任直, 等. 伽玛刀治疗后的垂体腺瘤经蝶手术脑脊液漏的防治[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 320-323.

(收稿日期: 2016-12-02)