

· 基础研究 ·

垂体腺瘤质地的多因素相关分析

朱 权,刘春生,刘 振,郝解贺,陈来照,王宏勤

(山西医科大学第一医院 神经外科,山西 太原 030001)

摘 要: **目的** 对垂体腺瘤质地进行多因素相关分析,以指导垂体腺瘤质地的术前评估和手术入路选择。**方法** 回顾性分析 73 例垂体腺瘤患者的临床表现、影像学及手术资料,术前测定患者 MRI T2 加权像上的瘤体与白质信号比。根据术中所见将肿瘤质地分为质地软(50 例)和质地硬(23 例)两类。采用天狼猩红染色法检测肿瘤胶原含量,并以免疫组织化学 SP 二步法检测不同质地垂体腺瘤中转化生长因子-β1(TGF-β1)和金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP1)的表达。**结果** 垂体腺瘤质地与患者的性别、肿瘤大小、肿瘤类型和生长方式无明显关系。质地软与质地硬肿瘤组织中,其白质信号比分别为 2.203 ± 0.361 和 1.068 ± 0.204 ,胶原含量分别为 $(8.000 \pm 2.475)\%$ 、 $(29.388 \pm 14.772)\%$,两者差异均具有统计学意义($t = 6.748, P < 0.05$),且胶原含量与信号强度比值呈负相关($r = -0.787, P < 0.05$);TGF-β1 表达量分别为 0.62 ± 0.23 和 0.28 ± 0.4 ,TIMP1 表达量分别为 0.53 ± 0.15 和 0.25 ± 0.17 ,两者表达均与胶原含量呈正相关($r = 0.781, P < 0.05; r = 0.46, P < 0.05$)。**结论** 垂体腺瘤质地变硬的显著病理特征是胶原过度沉积,TGF-β1 和 TIMP1 可能在垂体腺瘤质地变化中起重要作用,MRI T2 加权相上的瘤体与白质信号比有助于术前预测垂体腺瘤质地,从而决定手术入路选择。

关 键 词: 垂体腺瘤;质地;术前评估;多因素分析
中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1007-1520(2012)06-0417-04

Multiple factors analysis for the consistency of
pituitary adenoma

ZHU Quan , LIU Chun - sheng , LIU Zhen , et al .
(Department of Neurosurgery , the First Hospital of Shanxi Medical University , Taiyuan 030001 , China)

Abstract : **Objective** To conduct multiple factors analysis for the consistency of pituitary adenoma so as to guide its preoperative evaluation and to choose appropriate surgical approach. **Methods** Clinical , image and surgical data of 73 patients with pituitary adenoma were reviewed respectively . The signal ratios of the tumors to white matters in T2 weighted MRI were measured preoperatively . According to the surgical finding , tumor consistency was divided into two types : the soft (50 cases) and the hard (23 cases) . Collagen content within the tumors was detected by means of Sirius red stain and the expression of TIMP1 (tissue inhibitors of metalloproteinase1) and TGF-β1 (transforming growth factor-β1) was detected with immunohistochemistry . **Results** The consistency of pituitary adenoma had no significant relationship with their clinical characteristics such as gender , tumor size , tumor types and their growth way . The signal ratios of the tumors to white matters in T2 weighted MRI were (2.203 ± 0.361) and (1.068 ± 0.204) and collagen contents within the tumors were $(8.000 \pm 2.475)\%$ and $(29.388 \pm 14.772)\%$ respectively in the soft and hard groups . The difference between two groups was significant ($t = 6.748, P < 0.05$) . Collagen content was negatively correlated to the signal ratios of the tumors to white matters in T2 weighted MRI ($r = -0.787, P < 0.05$) . The expression amounts of TGF-β1 were (0.62 ± 0.23) and (0.28 ± 0.40) , and those of TIMP1 were (0.53 ± 0.15) and (0.25 ± 0.17) , respectively in the hard and soft groups .

基金项目:山西省回国留学人员科研资助项目(2008-54)。
作者简介:朱 权,男,副教授。
通讯作者:朱 权,Email:Zhuquan11@yahoo.com.cn.

Both of them were positively correlated with their collagen content ($r = 0.781$, $P < 0.05$; $r = 0.46$, $P < 0.05$). **Conclusion** The significant pathological feature is collagen deposition in harden adenomas. TGF- $\beta 1$ and TIMP1 may play an important role in the formation of consistency of pituitary adenoma. MRI T2 weighted phase of the tumor and white matter signal ratio of the tumor can be used to predict the consistency of adenoma, then to choose appropriate surgical approach.

Key words: Pituitary adenoma; Consistency; Preoperative evaluation; Multiple factors analysis

垂体腺瘤是神经外科临床常见的颅底肿瘤之一,约占颅内肿瘤的 10%。术前评估垂体腺瘤质地,对于预测手术风险、选择手术入路及确保手术安全有着重要意义。将 2008 年 1 月~2009 年 12 月经手术病理证实的 73 例垂体腺瘤患者进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

垂体腺瘤患者 73 例中男 30 例,女 43 例;年龄 17~75 岁,平均年龄 35.6 岁。症状表现:头痛头晕 40 例,视力下降 52 例,原发性闭经 30 例,泌乳 17 例,肢端肥大症 4 例,Cushing 综合征 1 例,无症状 1 例。依术后病理结果垂体腺瘤功能类型包括:生长激素(GH)腺瘤 4 例,促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤 1 例,泌乳素(PRL)腺瘤 18 例,促甲状腺激素(TSH)腺瘤 2 例,多激素腺瘤 17 例,无功能腺瘤 30 例。经颅手术者 50 例,经鼻蝶入路者 23 例。巨大型腺瘤(直径 ≥ 3.0 cm)19 例,大腺瘤(直径 ≥ 1.0 cm)45 例,微腺瘤(直径 < 1.0 cm)9 例。所有患者术前均未曾接受放疗或口服药物治疗。

1.2 影像学检查

所有病例术前均行头颅 MRI 扫描,结果显示有明显囊变、出血、坏死者予以排除,在 T2WI 加权相上腺瘤实质及周边正常白质各选 5 处(每处面积均为 0.1 cm^2)进行测量,取其平均值,计算 T2 加权相上瘤体与白质的信号强度比。

1.3 术中肿瘤质地判断标准

根据术中所见将肿瘤质地分为两型。质地软型:切开硬脑膜后,肿瘤自行涌出,用吸引器易于吸除,或肿瘤虽不会自行涌出,但用刮匙可以刮除;质地硬型:刮匙刮除困难,用取瘤镊取瘤时感较强的韧性,有时需反复电凝或需用

锐器切割才能小块切除。

1.4 天狼猩红染色检测肿瘤胶原含量

按照许增禄^[1]方法进行,染色后的切片只有胶原纤维着色。采用德国 Kontron Ibas 2.5 全自动图像分析系统分析,每张切片任取 6 个视野计算胶原所占的相对面积(百分比),取其平均值。

1.5 免疫组织化学测定转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP1) 表达

主要试剂购自北京博奥森生物工程有限公司,石蜡切片常规脱蜡。水化后用 SP 二步法作免疫组织化学染色,其中一抗稀释度均为 1:100。以 PBS 代替一抗做阴性对照。已知阳性组织切片(北京博奥森生物工程有限公司提供)做阳性对照。采用北航病理图像分析系统 CMM-3 分析每张切片,任取 6 个视野,计算阳性细胞的吸光度(A 值),取其平均值。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件包进行统计分析,计量参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用成组 t 检验;各组间率的比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用直线相关分析检验。显著性水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 垂体腺瘤质地与患者性别、肿瘤大小的关系

质地软组患者 50 例,其中男 20 例,女 30 例;质地硬组患者 23 例,其中男 10 例,女 13 例,两者差异无统计学意义($\chi^2_1 = 0.803$, $P > 0.05$)。质地软组肿瘤直径 < 1 cm 者 8 例,1~3 cm 者 31 例, > 3 cm 者 11 例;质地硬组肿瘤直径 < 1 cm 者 1 例,1~3 cm 者 14 例, > 3 cm 者 8 例,两者差异无统计学意义($\chi^2_2 = 2.71$, $P > 0.05$)。表明垂体腺瘤质地

与患者性别、肿瘤大小无明显关系。

2.2 垂体腺瘤质地与肿瘤功能类型的关系

按术后病理结果统计,质地软组GH腺瘤2例,PRL腺瘤12例,ACTH腺瘤1例,TSH腺瘤1例,促性腺激素腺瘤1例,多激素腺瘤11例和无功能腺瘤22例;质地硬组GH腺瘤2例,PRL腺瘤6例,TSH腺瘤1例,多激素腺瘤6例和无功能腺瘤8例。 $\chi^2 = 2.377, P > 0.05$,表明垂体腺瘤质地与肿瘤功能类型无明显关系。

2.3 垂体腺瘤质地与肿瘤生长方式的关系

质地软组垂体腺瘤呈膨胀性生长30例,呈浸润性生长20例;质地硬组垂体腺瘤呈膨胀性生长13例,呈浸润性生长10例。两者差异无统计学意义($\chi^2 = 9.45, P > 0.05$),表明垂体腺瘤质地与肿瘤生长方式无明显关系。

2.4 不同质地垂体腺瘤术前MRI的T2WI瘤体与白质信号比和胶原含量

质地软组和质地硬组垂体腺瘤组织中,其白质信号比分别为 2.203 ± 0.361 和 1.068 ± 0.204 ;胶原含量分别为 $(8.000 \pm 2.475)\%$ 、 $(29.388 \pm 14.772)\%$,两者差异均具有统计

学意义($t = 6.748, P < 0.05$),且胶原含量与信号强度比值呈负相关($r = -0.787, P < 0.05$),见图1。

2.5 TGF-β1蛋白在不同质地垂体腺瘤中的表达及与胶原含量的关系

TGF-β1蛋白在所有患者中均有表达,其阳性染色位于细胞质内,呈棕黄色(图2)。质地软与质地硬组垂体腺瘤平均A值分别为 0.28 ± 0.4 和 0.62 ± 0.23 ,两组间差异具有统计学意义($t = 6.852, P < 0.05$)。TGF-β1蛋白水平表达与胶原含量呈正相关($r = 0.781, P < 0.05$)。

2.6 TIMP1蛋白在不同质地垂体腺瘤中的表达及与胶原含量的关系

TIMP1蛋白在所有患者中均有表达,其阳性染色位于瘤细胞周边基质中,呈棕黄色,瘤细胞中未见表达(图3)。质地软与质地硬组垂体腺瘤平均A值分别为 0.25 ± 0.17 和 0.53 ± 0.15 ,两组间差异具有统计学意义($t = 10.566, P < 0.05$)。TIMP1蛋白表达水平与胶原含量呈正相关($r = 0.46, P < 0.05$)。

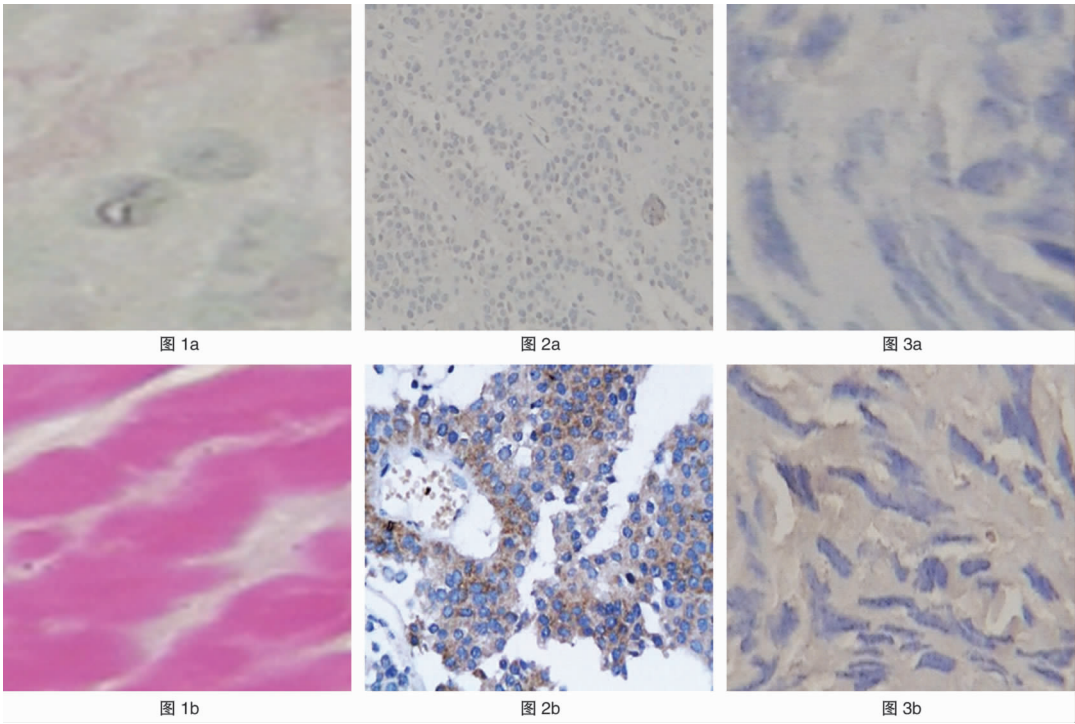


图1 不同质地垂体腺瘤的胶原含量(天狼猩红染色 ×200) 1a:质地软肿瘤组织中仅含有少量的胶原纤维;1b:质地硬肿瘤组织中含有大量的胶原纤维 图2 不同质地垂体腺瘤 TGF-β1 蛋白表达(SP 二步法 ×200) 2a:质地软肿瘤组织中 TGF-β1 蛋白表达;2b:质地硬肿瘤组织中 TGF-β1 蛋白表达 图3 不同质地垂体腺瘤 TIMP1 蛋白表达(SP 二步法 ×200) 3a:质地软肿瘤组织中 TIMP1 蛋白表达;3b:质地硬肿瘤组织中 TIMP1 表达

3 讨论

垂体腺瘤手术有开颅和经蝶两种径路,目前经蝶径路已成为首选的手术方式。具体手术方式的选择取决于垂体腺瘤的大小、形状、发展方向和质地等因素,其中肿瘤质地尤为重要。垂体腺瘤质地多数较软,但部分瘤体质地较硬韧。大、中型垂体腺瘤明显压迫视交叉时,若肿瘤硬韧则经蝶手术困难,而开颅经额下、翼点或纵裂入路则有可能较多地切除肿瘤,使视神经减压。因此术前评估垂体腺瘤质地,对其手术方式的选择及预后估计均有重要意义。

文献中关于垂体腺瘤质地与患者的性别、肿瘤大小和生长方式等关系的研究不多,本研究结果显示垂体腺瘤质地与上述诸因素间无明显相关。关于垂体腺瘤质地与其功能类型的关系,常亮等^[2]认为泌乳素瘤和生长激素腺瘤一般质地较软,而无功能腺瘤大多数质地较硬。笔者在临床工作中也有类似感觉,然而本研究统计结果未发现二者间的相关性。其原因可能与统计时垂体腺瘤功能分类的方法不同有关,本研究中垂体腺瘤功能分类以术后病理报告为准,而非依据术前临床分类,故分类标准的不同可能会影响统计的结果。

文献报道垂体腺瘤的质地与肿瘤细胞间质胶原蛋白的含量呈正相关,胶原含量高,则肿瘤纤维化重,质地硬^[3,4],这与笔者实验结果一致。然而肿瘤胶原含量只能从术后病理学免疫组化检查中得出,对术前评估无直接指导意义。本研究显示,在磁共振 T2WI 相上瘤体与白质信号比与垂体腺瘤的胶原含量呈负相关,可以此来进行术前垂体腺瘤质地的评估。Yang 等^[5]的研究则进一步表明,垂体腺瘤 MRI 中 T2WI 瘤体与白质信号比应以 2.0 为界,小于 2.0,则腺瘤质地较硬韧;大于 2.0,则腺瘤质地软。

在身体的其他部位,组织器官纤维化是胶原过度沉积的结果。胶原是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要组成部分,正常情况下处于不断产生和降解的动态平衡过程中。在病理情况下,ECM 产生增多或降解减少,导致胶原过多堆积。已有研究证明,TGF-1 在各器官组织的纤维化疾病中发挥了十分重要的作用,是纤维化形成与发展启动枢纽的关键性细

胞因子。本研究显示 TGF- β 1 蛋白在质地硬垂体腺瘤的表达明显高于质地软组,且与胶原含量呈正相关,与王辉等^[6]的研究结果一致,说明 TGF- β 1 也与垂体腺瘤纤维化的发生机制有关。

在组织纤维化过程中基质金属蛋白酶 1/金属蛋白酶组织抑制因子 1(MMP1)/TIMP1 是调节细胞外基质胶原蛋白的一个重要酶系统。有研究认为激活的 MMP1 参与了胶原蛋白降解的主要过程,而 TIMP1 可抑制 MMP1 的活性^[7]。本实验结果显示 TIMP1 在质地韧的垂体腺瘤中高表达,提示垂体腺瘤的纤维化可能是通过某种因素启动 TIMP1 的高表达,抑制 MMP1 的活性,引致胶原沉积而形成^[8-9]。

综上所述,垂体腺瘤质地的术前评估应以头颅 MRI T2WI 相为主,可以结合其他相关因素多方面综合考虑。TGF- β 1 和 TIMP1 可能在垂体腺瘤纤维化机制中起了重要作用。

参考文献:

- [1] 许增禄. 显示胶原及其类型的苦味酸天狼猩红——偏振光方法[J]. 基础医学与临床, 1996, 16(1): 75-76.
- [2] 常亮, 张学新, 张锐, 等. 影响垂体瘤质地的相关因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(2): 267-268.
- [3] 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, 4(4): 173-178.
- [4] Naganuma H, Satoh E, Nukui H, et al. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2002, 42(5): 202-213.
- [5] Yang C, Zhang H, Wang HJ, et al. Controlled Pathological study and preoperative MRI evaluation of the consistency of pituitary adenomas[J]. Cancer, 2002, 21(6): 675-677.
- [6] 王辉, 袁贤瑞, 姜维喜. TGF- β 1 表达与垂体腺瘤纤维化[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2004, 3(6): 489-492.
- [7] Peters CA, Freeman MR, Fernandez CA, et al. Dysregulated proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease[J]. Physiol, 1997, 272(6): 1960-1965.
- [8] 王辉, 袁贤瑞, 姜维喜. MMP1 及 TIMP1 的表达与垂体腺瘤纤维化的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2005, 11(2): 65-68.
- [9] 朱权, 刘振, 刘春生, 等. 垂体腺瘤侵袭性与质地的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(4): 245-253.

(修回日期: 2012-07-03)