

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201402035

· 综述 ·

垂体瘤致肢端肥大症的诊治进展

张永春 综述,张维天 审校

(上海交通大学附属第六人民医院 耳鼻咽喉科,上海 200233)

关键词:肢端肥大症;垂体瘤;生长激素;发病机制;诊断;治疗

中图分类号:R736.4 文献标识码:C 文章编号:1007-1520(2014)02-0191-04

垂体瘤所致的肢端肥大症患者一般起病隐匿,进展缓慢,病程长达5~30年,临床表现取决于肿瘤大小、生长速度、生长激素(growth hormone, GH)分泌情况等。多发病于中老年人,儿童发病者虽罕见,但病情发展迅速,侵袭性强,病情重,预后差^[1]。本文综述近10年来针对肢端肥大症发病机制、诊断标准、治疗方式的进步等方面的最新进展。

1 发病机制

据统计95%以上的肢端肥大症是由垂体瘤过度分泌GH所致,极少部分由垂体外病变引起。垂体GH瘤的病理学分类,包括致密颗粒型垂体瘤和稀疏颗粒型GH细胞腺瘤,由前者所致的肢端肥大症,起病隐匿缓慢,一般到中年才显示出来,而后者所致者起病迅速,有侵袭性,患者年轻时就表现出明显的症状。垂体瘤的内分泌学特性分类,包括GH和催乳素(prolactin, PRL)混合细胞腺瘤、PRL-GH细胞腺瘤,以及罕见的嗜酸干细胞腺瘤、多激素分泌细胞腺瘤、GH细胞癌或转移癌。其他极少数垂体外病变引起GH、促生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)、生长激素释放剂(growth hormone secretagogue, GHS)、胰岛素样生长因子(-1 Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、PRL、生长激素释放抑制因子(growth hormone release inhibitory factor, GRIF)等异常分泌的疾病亦可表现为肢端肥大症状^[2]。尽管很多疾病可导致肢端肥大症,但均表现为

血中GH、IGF-1水平升高引起的生长激素过度分泌表现。近10年来有大量研究表明垂体瘤相关的原癌基因(如:垂体瘤p16基因CpG岛)异常甲基化以及抑癌基因(如: MEN-1、p27基因)缺失可能与垂体瘤发生、发展和预后有关,有待进一步研究。

2 诊断标准

2.1 内分泌激素检查

基础GH测定和IGF-1测定以及GH兴奋或抑制实验。①GH测定:正常人GH脉冲式的生理性分泌有昼夜节律性,并受作息活动的影响。GH的半衰期约20min,血浆清除速度很快,因此全天波动范围大。在肝脏疾病、营养不良和未控制的糖尿病中GH可能升高。因此临床不建议根据随机GH水平来评估疾病状态;②血清IGF-1测定:血清IGF-1全天分泌量稳定,能反映机体GH状态并与其存在一定的线性关系,但是IGF-1正常范围需要用年龄及性别来校正,患者有肢端肥大症相关临床表现且血浆IGF-1升高时可以明确诊断,而不需要行口服葡萄糖耐量(oral glucose tolerance test, OGTT)GH抑制试验。但一些情况可能造成假阳性或假阴性结果。妊娠时胎盘产生大量与此相似的生物活性GH小分子而造成假阳性。系统性疾病,包括机体代谢状态、肝肾功能异常、营养不良和糖尿病等可能降低IGF-1而造成假阴性结果。口服雌激素可拮抗GH作用而降低IGF-1,使IGF-1轻度升高的肢端肥大症患者的检查结果降至正常范围内;③OGTT GH抑制试验:GH抑制试验被认为是肢端肥大诊断的“金标准”^[3]。美国内分泌医师协会建议

作者简介:张永春,女,住院医师。
通信作者:张永春, E-mail: yongchun1118@163.com

OGTT GH 抑制试验不能将血清 GH 抑制到 0.019 nmol/L 以下即可诊断肢端肥大症。假阳性结果见于青春期、未控制糖尿病、肝肾疾病或神经性厌食症的患者；④其他试验：包括促生长激素释放激素和促性腺激素释放激素，不作为常规诊断手段。另外所有肢端肥大症患者均应行 PRL 检查，因为同时分泌 PRL 的肢端肥大症患者较常见。

2.2 影像学检查

在垂体 GH 腺瘤的诊断和治疗方面有重要作用，高分辨率的薄层 MRI 扫描是明确肿瘤大小、位置及侵袭性的首选影像学方法。动态增强能清晰显示微腺瘤。如影像学检查无垂体瘤证据时，需进一步采用胸部 CT 与奥曲肽显像等检查来寻找异位肿瘤。若蝶鞍扩大但是无明确肿瘤征象时，考虑促生长激素细胞增生，进一步测定血清促生长激素释放激素。异位产生 GH 和 GHRH 的肿瘤罕见，支气管类癌是其主要类型。无活检标本时，术前基本无法明确诊断 GH 分泌型垂体癌。

2011 年美国内分泌医师学会综合评价肢端肥大的临床症状及生化和 MRI 检查给出肢端肥大症的诊断要点：①具有肢端肥大症的临床表现；②垂体 MRI 检查，可见腺瘤；③ IGF-1 升高，OGTT-GH 抑制试验中 GH 谷值 > 0.047 nmol/L；④病理学示垂体腺瘤，GH 染色阳性。另外 PRL 升高，随机 GH < 0.019 nmol/L 同时 IGF-1 正常，可基本排除肢端肥大症^[4]。中华医学会第十次全国内分泌学学术会议达成共识：对于有垂体病变和肢端肥大表现的个体，高敏 OGTT 抑制实验（免疫荧光或免疫发光法检测，低限应当达 0.05 μg/L）OGTT 的谷值 > 1.0 μg/L 可以诊断垂体生长激素瘤。IGF-1 是监测肿瘤活动的重要指标。

3 治疗方法

治疗临床上垂体 GH 腺瘤常用的治疗方法包括手术、放射和药物治疗。随着新药的研发和临床应用，由过去单一手术或放射治疗发展为现在的手术为主，辅以术前、术后、放疗后药物治疗或单纯药物治疗。

3.1 手术治疗

手术治疗是肢端肥大症的首选治疗方法。

术前常规准备，内分泌激素水平测定，视力视野检查及影像学检查特别是 MRI、CT 扫描，为术者提供肿瘤大小、范围、质地、鼻腔内结构、蝶窦对称度、气化度及蝶窦与鞍底、颈内动脉、视神经、肿瘤间关系等信息，为术者选择最优化的手术方式提供了有力依据。国内报到的手术方式有传统的经额叶、颞叶、蝶骨翼前外侧的开颅术、经蝶窦手术（包括鼻内入路及唇下入路）、选择性颅底入路。鼻内入路有多种方式，经鼻中隔、经鼻小柱-鼻中隔、经蝶窦直接入路等。

3.1.1 经颅手术 由于该术式创伤大，目前仅用于明显向额颞叶甚至后颅窝发展的巨大垂体腺瘤，肿瘤向鞍上发展部分与鞍内部分连接处显著狭窄的垂体腺瘤，纤维化、质地坚硬，经蝶窦无法切除的垂体腺瘤等。

3.1.2 鼻内经蝶窦手术 经蝶入路是肢端肥大症的首选手术方式。有显微镜经蝶术（microsurgery transsphenoidal surgery, MTSS）和内镜经蝶术（endoscopy transsphenoidal surgery, ETSS）。据维吉尼亚大学健康中心临床试验表明两种术式对垂体大腺瘤和微腺瘤的治愈率和围手术并发症均无显著差异^[4]。两种术式均有简便、微创、恢复快等优点，但 ETSS 更微创，可提高肿瘤的全切率，近来大量临床试验表明 ETSS 对肢端肥大症患者（垂体大腺瘤和微腺瘤）术后治愈率高、并发症低^[5-7]，是目前首选术式^[8]，且对术后复发者可再次选择 ETSS，疗效显著^[9]。单纯接受 ETSS 的肢端肥大症患者，术后约 50% 可获得缓解，约 90% 以上患者病情可得到控制^[10]。术后疗效主要取决于术前激素 GH 和 IGF-I 水平、肿瘤体积、是否侵犯海绵窦及周围神经和血管组织等因素。对于术前 GH 和 IGF-I 水平较高，肿瘤体积较大已侵入海绵窦或侵犯周围神经血管的患者预后较差^[11]。经蝶入路垂体瘤切除术后主要并发症为尿崩症约 45%、永久性尿崩 2%、垂体功能低下约 28.6%、暂时性高血糖 23.8%、脑脊液鼻漏 0.6% ~ 5.3%、蛛网膜下腔出血 4.8%，其中尿崩症、高血糖多发生于微小腺瘤，60 岁以下患者出现术后高血糖较易控制，而超过 60 岁者则易导致酮症酸中毒以及蛛网膜下腔出血^[12]。研究表明术后并发症发生与颅内及手术区感染、颅内高压、手术对垂体正常组织及

周围组织的损伤有关,目前对上述并发症的处理方法主要有:①用明胶海绵修补填充轻度脑脊液漏,重者选择自体或异体移植物修补;②外源性激素补充治疗垂体功能低下者;③给予氢氯噻嗪、垂体后叶素治疗尿崩症;④解除血管痉挛、营养神经、腰穿引流等对症治疗蛛网膜下腔出血。经积极对症处理,并发症多能得到有效控制^[12-14]。但传统经蝶入路的不足之处在于手术空间狭小,不利于显露病变及手术操作。近来,内镜扩大入路(endoscopy extensive approach, EEA)^[15]的垂体腺瘤切除术日益为学者所接受,其技术特点是采用双侧鼻腔径路,开放双侧蝶窦前壁,2人4手操作等。该入路可以更广泛地暴露鞍区及周围结构,获得广泛而满意的操作空间,适宜处理复杂的垂体瘤病例以及腹侧颅底其他区域的病变。且同该技术相适应的应用带血管蒂的鼻中隔黏膜骨膜瓣修复颅底缺损的技术也降低了术后脑脊液鼻漏发生的几率,保证了EEA的手术安全^[16-17]。

3.2 内科治疗

手术治疗虽是肢端肥大症的首选治疗方式,但对于大腺瘤和侵袭性生长的腺瘤,单纯的手术治疗术后很难获得内分泌激素的完全治愈。随着新型药物的研发,研究表明手术前后给予一定的药物治疗可一定程度的缩小肿瘤体积,降低激素水平,有利于提高手术疗效和术后病情的控制。

3.2.1 多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DAs) 溴隐亭(非选择性多巴胺受体激动剂),是首先被应用于肢端肥大症的药物,其临床效果较差,目前基本被淘汰;卡麦角林(选择性多巴胺受体激动剂),疗效较好,多用于混合型分泌GH和PRL的腺瘤。据研究显示其可使近50%的混合型腺瘤及约35%的单纯GH分泌腺瘤的IGF-1水平降至正常,但其对缩小肿瘤体积的疗效仍存在争议^[18-19]。

3.2.2 生长抑素类药物(somatostatin agents, SSAs) 用于肢端肥大症的治疗已有近30年历史,因为其可与生长抑素受体2(somatostatin receptor-2, SSTR2)结合,直接抑制GH的分泌,能使多数肢端肥大症患者达到生化指标和临床症状的控制以及控制肿瘤生长甚至缩小肿瘤体积,并能改善肢端肥大症的相关并发症,

是治疗肢端肥大首选药物,也是最有效的药物^[19]。临床常用的药物有奥曲肽和兰瑞肽。

3.2.3 GH受体拮抗剂(growth hormone receptor antagonists, GHRA) 这是一种新开发的GH的类似物,通过阻断GH受体二聚体的形成,达到抑制GH受体激活的目的,其代表药物为培维索孟(pegvisomant),其不能阻止GH的分泌,但能明显改善IGF-1的水平,显著改善临床症状,主要是用于其他治疗方法疗效都不满意的肢端肥大患者辅助治疗方法^[20]。

3.3 放射治疗

垂体瘤放射治疗能控制GH分泌和肿瘤生长。放疗有常规分割放疗和立体定向放疗(stereotactic radiation therapy, SRT)或立体定向放射手术治疗(stereotactic radiation surgery, SRS)两种。放疗后激素水平正常化率低于手术治疗(30%~83%),且需要的时间较长,一般要10~20年;放疗所致垂体功能低下的发生率相对较高,文献报道为12%~100%,发生放疗后视神经损伤的危险为1%~3%,发生第二原发肿瘤危险为2.7%,且放疗致脑血管疾病危险性较其他治疗方式高,放疗一般需要数年至数十年才起作用,因此,只有在患者不耐受手术和药物治疗或药物治疗无效,及对术中无法完全切除或术后MRI检查发现有少量肿瘤残余的患者才根据具体情况行立体定向照射(伽玛刀)或普通放疗。

对于绝大多数垂体微腺瘤和大部分大腺瘤首选经蝶内镜手术治疗,视野缺损为手术的绝对指征,术后未达到内分泌治愈者,病情不重或术后病理示垂体腺瘤、PRL染色(+)者可给予DAs药物治疗;而病理示垂体腺瘤GH致密颗粒型者,可给予SSAs药物治疗;对术后有残留者可考虑放疗。总之,个体化治疗方案选择基于肿瘤大小、类型,术前GH及IGF-1水平等,根据患者具体情况选择不同的治疗方案,以达到影像学 and 内分泌学治愈^[21-22]。

4 总结

大部分肢端肥大症是由垂体GH腺瘤引起,目前依赖内分泌激素检测水平提高,影像学检查辅助诊断,手术方式的不断优化,新型药物的研制以及放射学辅助治疗,大部分肢端

肥大症患者得以较早期诊断治疗,获得良好的临床治愈。但对于术前激素 GH、IGF-1 高水平,大腺瘤和巨大腺瘤已有侵袭性生长的肢端肥大症患者预后不良,须进一步提高诊断治疗水平,以达更早期诊断治疗,提高肢端肥大症的治愈率。

参考文献:

- [1] Almalki MH, Chesover AD, Johnson MD, et al. Characterization of management and outcomes of patients with acromegaly in Vancouver over 30 years [J]. *Clin Invest Med*, 2012, 135(1): E27-33.
- [2] Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone [J]. *Endocrine*, 2013, 43(2): 293-302.
- [3] TIAN Dan, CEN Jing, GU Feng. Interpretation of medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2012, 32(10): 764-774.
- [4] Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3190-3198.
- [5] Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(9): 2732-2740.
- [6] Rangel Morales CR, Santos-Franco JA, Sandoval-Balanzario MA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for growth hormone-producing pituitary adenomas. Preliminary results [J]. *Gac Med Mex*, 2010, 146(6): 367-375.
- [7] Hofstetter CP, Manna RH, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(4): E6.
- [8] Sanyal D, Raychaudhuri M. Outcome in acromegaly: A retrospective analysis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(Suppl 2): S291-293.
- [9] Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, et al. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications [J]. *Pituitary*, 2013, 16(4): 459-464.
- [10] Albarel F, Castinetti F, Morange I, et al. Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* [J]. 2013, 78(2): 263-270.
- [11] van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Baayen JC, et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging [J]. *Pituitary*, 2013, 16(2): 158-167.
- [12] 张东波. 经蝶入路垂体瘤切除术后的并发症分析(附42例报告) [J]. *山东医药*, 2012, 56(2): 46-47.
- [13] 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, 40(5): 492-493.
- [14] 蒋卫红, 谢志海, 章华, 等. 经鼻内镜手术治疗硬脑膜外来源的海绵窦区肿瘤 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2013, 19(5): 381-387.
- [15] Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base [J]. *Rhinol Suppl*, 2010, (22): 1-143.
- [16] 张维天, 殷善开. 内镜下带血管蒂鼻中隔黏骨膜瓣修复颅底缺损 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(6): 463-468.
- [17] 张维天. 经鼻内镜下带血管蒂组织瓣颅底重建术 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 36(1): 40-43.
- [18] Abs R. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(2): 374-378.
- [19] Colao A. Effect of different dopaminergic agents in treatment of acromegaly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(2): 518-523.
- [20] Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to Pegvisomant [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5684-5691.
- [21] Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, et al. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly [J]. *Endocrinol Nutr*, 2013, 60(8): 457.
- [22] Grasso LF, Pivonello R, Colao A. Investigational therapies for acromegaly [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(8): 955-963.

(修回日期:2014-02-23)