

经蝶窦入路与经颅手术治疗垂体脓肿 疗效及安全性的 Meta 分析

查旭东¹, 孙作珩¹, 刘映岐², 梁才全¹, 周梦夏¹, 邹庆云¹, 王天宇¹, 杜昱聪¹, 刘环海¹, 廖建春¹

(1. 第二军医大学长征医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003; 2. 空军军医大学 2015 级临床医学, 陕西 西安 710038)

摘要: **目的** 比较经蝶窦入路手术(TSS)与经颅手术(TCS)方式治疗垂体脓肿(PA)的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国生物医学文献(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等中英文数据库有关 TSS 与 TCS 治疗 PA 的文献,检索时间至 2020 年 1 月。指标包括术后临床治愈、症状改善情况、并发症发生和远期复发率。最后使用 RevMan5.3 软件分析所提取数据。**结果** 最终纳入 11 篇研究,共 154 例样本,125 例接受 TSS,29 例接受 TCS。分析结果显示 TSS 与 TCS 在术后疗效方面差异无统计学意义[RR = 1.25, 95% CI(0.90 ~ 1.74), P = 0.19];但与 TCS 组比,TSS 可显著减少患者术后并发症发生率[RR = 0.18, 95% CI(0.07 ~ 0.46), P < 0.001],降低术后复发风险[RR = 0.38, 95% CI(0.21 ~ 0.68), P = 0.001],差异具有统计学意义。**结论** 与 TCS 相比,TSS 治疗 PA 在疗效上无差异,但可显著降低术后并发症及复发风险。

关键词: 垂体脓肿;经蝶窦手术;经颅手术;疗效
中图分类号: R765.9

Efficacy and safety of transsphenoidal surgery and transcranial surgery for pituitary abscess: a Meta-analysis

CHA Xudong¹, SUN Zuoheng¹, LIU Yingqi², LIANG Caiquan¹, ZHOU Mengxia¹, ZOU Qingyun¹,
WANG Tianyu¹, DU Yucong¹, LIU Huanhai¹, LIAO Jianchun¹

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Clinical Medicine, Class of 2015, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of transsphenoidal surgery(TSS) and transcranial surgery (TCS) for the treatment of pituitary abscess(PA). **Methods** Literatures related to TSS and TC for PA were searched by computer from PubMed, Embase, the Cochrane library, CBM, CNKI, VIP, Wanfang upto Jan 2020. The indexes included clinical cure, symptom improvement, complications and long-term recurrence rate. RevMan 5.3 software was used to analyze the extracted data. **Results** Eleven studies with a total of 154 samples were included, Of all the cases, 125 were treated with TSS and 29 with TCS. Analyses revealed that there was no significant difference in the postoperative effect[RR = 1.25, 95% CI(0.90 ~ 1.74), P = 0.19]between TSS and TCS, with significant reduction of postoperative complications [RR = 0.18, 95% CI(0.07 ~ 0.46), P < 0.001]and recurrence[RR = 0.38, 95% CI(0.21 ~ 0.68), P = 0.001] in TSS. **Conclusion** Compared with TCS, TSS has no difference in efficacy for the treatment of PA, but it can significantly reduce the risks of postoperative complication and recurrence.

Keywords: Pituitary abscess; Transsphenoidal surgery; Transcranial surgery; Efficacy

垂体脓肿(pituitary abscess, PA)在颅内感染中较为严重但却少见,自 1914 年 Simmonds 等^[1]首次

报道,PA 报道发病率不及 1%^[2-3],且多为个案研究。发病中除原发性因素外,继发性因素占 1/3,可由垂体腺瘤、Rathke's 囊肿和颅咽管瘤等引起^[4-5]。PA 诊断缺乏特异性指标,多在术中发现脓液或术后病理中得出,较难于术前确诊。目前 PA 治疗以手术为主,做好术中脓液引流及脓壁切除和术后抗生素的准确使用即可缓解病情,但也有单纯药物治疗

基金项目:国家自然科学基金(81870702, 81770908, 81670905)。
第一作者简介:查旭东,男,住院医师;孙作珩,男,住院医师。查旭东与孙作珩对本文有同等贡献,为共同第一作者。
通信作者:廖建春,Email:abliaojc@163.com;刘环海,Email:liuhuanhaiok@126.com

患者痊愈的案例^[6-7]。手术治疗中,主要使用经蝶窦入路手术(transsphenoidal surgery, TSS)和经颅手术(transcranial surgery, TCS)(包括经翼点或经额下)两种术式,首选前者。多数学者倾向于经鼻蝶入路手术方式^[8],创伤小,不易引发感染扩散^[9],但也有支持开颅手术视野暴露明显操作空间大等特点^[10]。目前尚无临床随机对照研究探讨两种术式治疗 PA 的临床疗效及术后并发症和复发等差异,故本研究通过收集整理国内外相关数据,采用 Meta 分析方法,对两种手术方式切除 PA 后患者的症状改善情况、术后并发症及复发情况等指标进行比较,希望为后续 PA 的临床治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国生物医学文献(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等中英文数据库,检索时间至 2020 年 1 月,收集国内外已发表或正进行的有关手术治疗与垂体脓肿的文章及研究。检索词为“垂体脓肿”,“经蝶窦手术”,“经颅手术”等及相对应英文词组“pituitary abscess(PA)”,“transsphenoidal surgery (TSS)”,“transcranial surgery (TCS)”和其他相近词组,以主题词和自由词进行联合检索。此外还检查了目标文献的引用文献。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型:随机对照研究、非随机对照研究及队列研究;②研究对象:术前 MRI 特点、术中发现脓液、术后病理组织学上急性或慢性炎症证据确诊为 PA 患者;③治疗方式:手术治疗,实验组为 TSS,对照组为 TCS(包括经翼点或经额下方式);④研究结果:患者治愈率和症状改善情况、术后并发症(包括颅内感染扩散、脑脊液漏、一过性尿崩及脑膜炎等)及复发情况。排除标准:①具有相似症状及影像学改变的鞍区其他病变,如垂体囊肿、垂体腺瘤、Rathke’s 囊肿、颅咽管瘤等;②治疗方式存在单纯药物治疗;③重复发表的数据及文献;④数据不全或无可研究指标的文献。

1.3 数据提取及质量评估

数据提取:由两名研究员对纳入的文献进行数据提取,若过程中产生分歧则通过讨论或第三研究员意见进行解决。提取资料包括:①一般资料:第一作者、发表时间及国家、性别、年龄;②临床资料:各

分组样本量及所对应的治愈、症状改善、并发症和复发情况及随访时间。

质量评估:由于所纳入研究多为回顾性队列研究,故采用文献质量评价(newcastle-ottawa scale, NOS)量表来评估偏差风险,包括对暴露和非暴露组之间的选择、可比性及结局的评估。评估内容共涉 9 项,每项以“1”或“0”来记录,结果将与纳入研究基本信息共同展示。

1.4 统计学方法

采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用相对危险度(relative risk, RR)值及其 95% CI 分析二分类变量,通过 I^2 进行异质性检验,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,表示纳入的研究无明显异质性,可使用固定效应模型;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,则表示所纳入研究间的异质性较大,需使用随机效应模型,并可做亚组及敏感性分析探讨异质性来源。分析结果采用森林图以说明,发表偏倚采用漏斗图展示。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库检索及其他途径共获得中、英文文献 536 篇,经筛选剔除重复文献后得 286 篇,阅读文献标题及摘要,排除综述、个案报道或系统评价等不符合纳入标准文献,剩余 42 篇并予以下载,进行全文阅读,严格按照纳入排除标准进行筛选,最终纳入 11 篇研究。详见图 1。

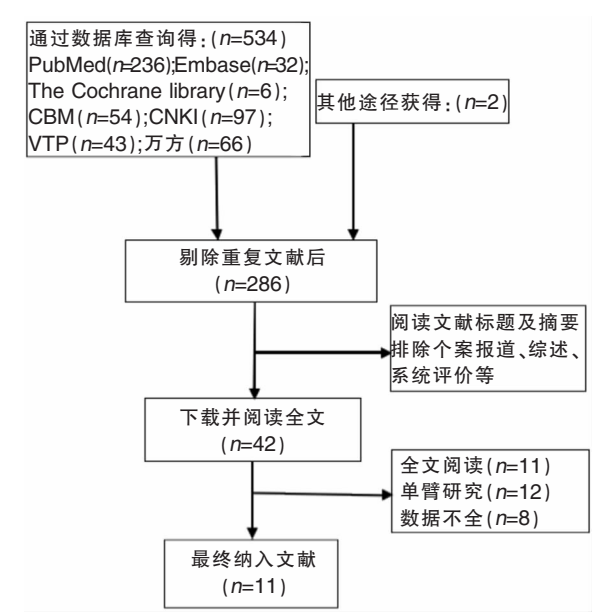


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究基本信息及 NOS 量表

纳入文献 11 篇,研究地域涉及亚洲、欧洲、北美洲,其中 8 篇^[11-17]研究来自中国,其他 3 篇分别源于印度^[18]、英国^[19]、美国^[3],报道最大样本量为北京协和医院^[2],共 66 例。纳入样本共 154 例,其中 125 例患者接受 TSS,29 例患者接受 TCS。除 Gao 等^[2]研究中的 4 例失访者外,其余研究随访时间皆可保证临床研究需求。对 11 篇研究进行 NOS 量表评估后,每项研究评分皆 >“5”,说明所纳入的文献质量尚可进行 Meta 分析。详见表 1。

2.3 TSS 与 TCS 的疗效比较

在提取资料时,本研究对治疗有效的定义为经手术干预后,患者已痊愈或症状有较大改善,若患者术后症状及并发症程度重于术前或脓肿未被完全清除则不被统计,经筛选后共 7 篇^[2-3,11,13-14,18-19]研究纳

入此分析,样本共 123 例,接受 TSS 患者 103 例,TCS 患者 20 例。异质性检验结果为 $P=0.79, I^2=0\%$;表明各研究间无明显异质性,采用固定效应模型 M-H 法分析。结果显示 TSS 组与 TCS 组相比,手术疗效方面差异无统计学意义($RR=1.25, 95\% CI[0.90\sim1.74]$, $P=0.19$)(图 2)。

2.4 TSS 与 TCS 对患者并发症影响的比较

共有 7 篇研究^[2-3,11,14-15,17,19]纳入此分析,样本数 128 例,接受 TSS 患者 106 例,TCS 患者 22 例。异质性检验结果为 $P=0.71, I^2=0\%$,各研究间无明显异质性,采用固定效应模型 M-H 法分析。结果显示接受 TSS 的患者术后并发症发生率明显小于 TCS 组,差异具有统计学意义($RR=0.18, 95\% CI[0.07\sim0.46]$, $P=0.0003$)(图 3)。漏斗图对称性尚可,偏倚较小(图 4)。

表 1 纳入研究基本信息及质量评价表

第一作者	年份	国家	性别(男/女,例)	平均年龄(岁)	样本量(例)		随访时间(月)	NOS 量表		
					TSS	TCS		选择	可比性	结局
陈云照 ^[11]	2015	中国	6/11	45.5	13	4	2~132	★★★☆	★☆☆	★★★
郑志明 ^[12]	2007	中国	4/3	41.6	5	2	12~108	★★★☆	★☆☆	★☆☆
凌晓阳 ^[13]	2016	中国	0/2	42.0	1	1	5~7	★★★☆	☆☆☆	★★★
Gao L ^[2]	2017	中国	30/36	45.5	62	4	18~271	★★★☆	★☆☆	★★☆
Vates GE ^[3]	2001	美国	15/9	41.2	20	4	2~144	★★★☆	★☆☆	★★★
Jain KC ^[19]	1997	英国	3/3	29.7	4	2	3~108	★★★☆	★☆☆	★★★
Dutta P ^[18]	2006	印度	2/1	25.0	2	1	12~48	★★★☆	☆☆☆	★★☆
罗世祺 ^[14]	2003	中国	3/2	38.8	1	4	24~96	★☆☆☆	★☆☆	★★★
郑兆聪 ^[15]	2003	中国	2/2	35.8	1	3	3~144	★★★☆	☆☆☆	★★★
郑康 ^[16]	2007	中国	6/8	47.5	11	3	12~144	★★☆☆	★☆☆	★★★
漆松涛 ^[17]	2008	中国	3/3	37.0	5	1	6~48	★★★☆	★☆☆	★★★

注:TSS: 经蝶窦入路手术; TCS: 经颅手术; ★: 文献在单个质量评价项目中的得分为“1 分”; ☆: 文献在单个质量评价项目中的得分为“0 分”。

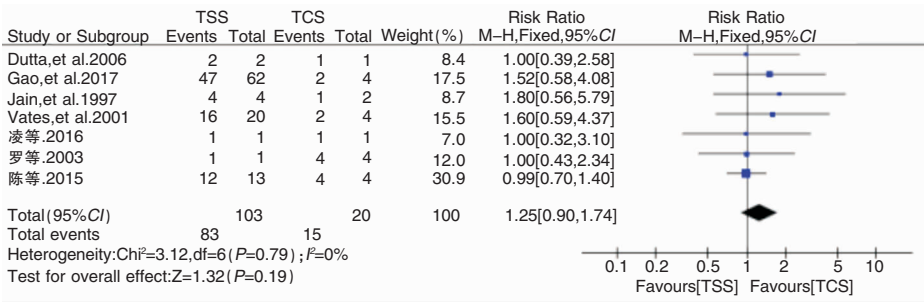


图 2 两种手术方式疗效比较的 Meta 分析

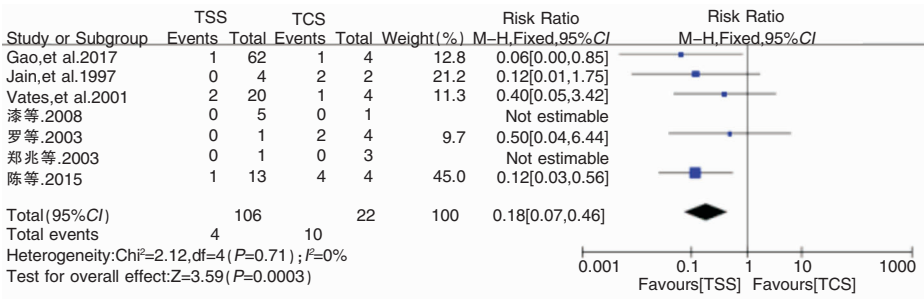


图 3 两种手术方式并发症比较的 Meta 分析

2.5 TSS 与 TCS 对患者复发情况比较

此分析部分,所有研究^[2,3,11-17]皆被纳入文献 11 篇,样本数 154 例,接受 TSS 患者 125 例,TCS 患者 29 例。异质性检验结果为 $P=0.29$, $I^2=18\%$,各研究间无明显异质性,采用固定效应模型 M-H 法分析。分析显示,与 TC 相比,TSS 可显著降低患者的远期复发风险,差异具有统计学意义 ($RR=0.38$, $95\%CI[0.21\sim0.68]$, $P=0.001$)。漏斗图对称性欠佳,可能存在一定发表偏倚。见图 5、6。

3 讨论

PA 是一种罕见却可威胁生命的疾病。早期报道 PA 死亡率达到 28%,若患者同时患有脑炎,死亡率可增至 46%^[20],但近年来死亡患者少见。在本研究纳入文献中,只发现 1 例患者死亡情况^[3],TCS 4 年后复发并发生蝶鞍持续出血而死亡,但临床观察期过长,尚不能确定 TCS 与患者死亡的相关性。本研究显示两种手术方法并不能使患者术后疗效产生明显差异($P=0.19$)。该病发病率不超过 1%,且误诊率高,因不具有典型临床表现及择 TCS 方式治疗。本研究纳入文献中,有几例是由于将患者误诊为 Rathke's 囊肿等疾病于术中发现有脓液流出并予以切除。所以针对 PA 患者手术方式的选择更多

着重于患者的自身情况,而不是出自疗效差异的考虑。

与 TCS 相比,采用 TSS 行 PA 清除术既能实现脓肿的彻底清除,减少脓液污染颅内而减低颅内感染概率,又能有效避免对视神经地过度牵拉和刺激,还可彻底引流脓肿而大幅降低脓肿复发率,具有明显优势,安全有效且创伤小,尤其在鼻内镜技术出现后^[21]。在 Zhang 等^[22]研究中,29 例 PA 患者均接受 TSS,术后随访半年未见 1 例并发症及复发情况。本研究中,TSS 患者的并发症发生率远小于 TCS 组 ($P=0.0003$),106 例患者中只有 4 例出现并发症情况,且无倾向性,颅内感染扩散、脑脊液漏、一过性尿崩及脑膜炎各 1 例;而在 TCS 组中,患者发生颅内感染的概率明显升高,10 例发生并发症的患者有 5 例是颅内感染扩散,这可能与 TCS 中术野暴露过大、时间过长有关。疾病复发中,TSS 组 125 例复发 13 例,TCS 组 29 例复发 11 例,最短时间是凌晓阳等^[13]报道的案例,患者在经 TCS 术后 2 个月出现发热情况并复发;最长 1 例出现在术后 8 年^[19],患者接受 TCS 术后 8 年再次出现视野缺损、颅内高压等症状。由于各研究中对患者复发情况的记录仅为个例,所以暂时无法确定手术方式与患者复发时间差异的相关性。此外,TSS 与 TCS 组均出现 1 例复发 3 次的 PA 患者^[2]。综上,在 PA 治疗中,与 TCS 方

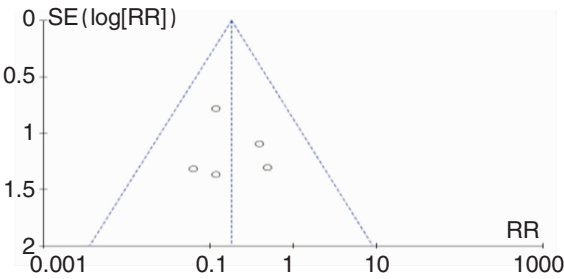


图 4 两种手术方式并发症比较的 Meta 分析漏斗图

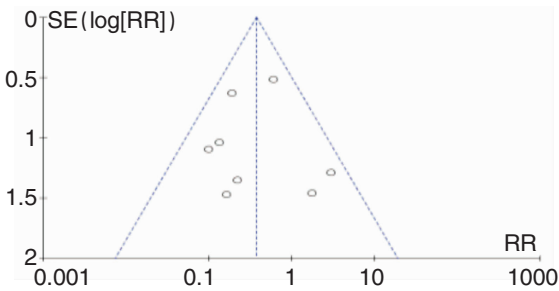


图 5 两种手术方式复发情况比较的 Meta 分析漏斗图

Study or Subgroup	TSS		TCS		Weight (%)	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H,Fixed,95%CI	M-H,Fixed,95%CI
Dutta,et al.2006	0	2	1	1	9.8	0.22[0.02,3.16]	
Gao,et al.2017	6	62	2	4	20.4	0.19[0.06,0.67]	
Jain,et al.1997	2	4	2	2	17.0	0.60[0.22,1.65]	
Vates,et al.2001	1	20	2	4	18.1	0.10[0.01,0.86]	
凌等,2016	1	1	0	1	2.7	3.00[0.24,37.67]	
漆等,2008	0	5	0	1		Not estimable	
罗等,2003	0	1	0	4		Not estimable	
郑等,2007	0	5	1	2	10.9	0.17[0.01,2.98]	
郑兆等,2003	0	1	0	3		Not estimable	
郑康等,2007	1	11	2	3	17.1	0.14[0.02,1.04]	
陈等,2015	2	13	0	4	4.0	1.79[0.10,31.17]	
Total (95%CI)		125		29	100.0	0.38[0.21,0.68]	
Total events	13		10				
Heterogeneity:Chi ² =8.52,df=7 (P=0.29) ; I ² =18%							
Test for overall effect:Z=3.25 (P=0.001)							

图 6 两种手术方式复发情况比较的 Meta 分析结果

式相比,TSS 在疗效上并不能体现出明显优势,但可显著降低患者并发症及疾病复发风险。值得注意的是,虽然数据显示 TSS 可降低患者术后并发症及复发概率,但无法排除患者自身情况的干扰,因为选择 TSS 一般是病情较轻的患者,脓肿较小,整体情况自然好于接受 TCS 患者,包括术后的病情恢复等。

本研究尚有几点不足。首先,纳入的文献皆为回顾性研究,尚缺乏相关随机对照研究,使论据不够充分,但这可能和 PA 发病率极低的特点有关;其次,TCS 样本量过少仅有 29 例,而接受 TSS 方式的患者为 125 例,两组患者例数间的差异较大,导致结果分析时 TCS 相关数据稍有改动便会对结果造成较大影响,使结果存在误差的几率较大,但由于 PA 整体发生率较低,同时接受 TCS 方式的患者较少,导致此客观问题的存在;最后各研究收集的患者信息不全,对结局评定标准不同,尤其对患者不同方式术后的症状改善、并发症及复发情况描述时,导致部分数据不能纳入分析中。而这几项不足均可导致发表偏倚的产生。

4 结论

本研究表明,对于 PA 的手术治疗,TSS 和 TCS 二者在疗效上可能并不存在差异,但 TSS 方式可显著减少术后并发症的发生风险,降低疾病复发率。但并不意味着所有 PA 患者都应接受单纯的 TSS,放弃 TCS 方式,应根据患者的临床表现及影像学资料,采取个体化治疗。针对脓肿范围较大,突破鞍膈、视神经受压明显、脓肿壁较厚的患者,可考虑接受 TCS。由于各研究间样本量差异较大,且总样本量较少,仍需多中心、大样本的随机对照实验进一步证实。

参考文献:

[1] Simmonds M. Zur Pathologie der Ag hypophysis[J]. Verh Dtsch Pathol, 1914,17: 208 – 212.

[2] Gao L, Guo X, Tian R, et al. Pituitary abscess; clinical manifestations, diagnosis and treatment of 66 cases from a large pituitary center over 23 years[J]. Pituitary,2017, 20(2): 189 – 194.

[3] Vates GE, Berger MS, Wilson CB. Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty-four cases[J]. J Neurosurg, 2001, 95(2): 233 – 241.

[4] Obrador S, Blazquez MG. Pituitary abscess in a craniopharyngioma. Case report[J]. J Neurosurg,1972, 36(6): 785 – 789.

[5] Wang L, Yao Y, Feng F, et al. Pituitary abscess following transs-

phenoidal surgery: the experience of 12 cases from a single institution[J]. Clin Neurol Neurosurg,2014,124: 66 – 71.

[6] Liu F, Li G, Yao Y, et al. Diagnosis and management of pituitary abscess: experiences from 33 cases[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(1): 79 – 88.

[7] Kaur A, Agrawal A, Mittal M. Presumed pituitary abscess without infectious source treated successfully with antibiotics alone[J]. J Neuroophthalmol,2005, 25(3): 185 – 188.

[8] Safaee MM, Blevins L, Liverman CS,et al. Abscess formation in a nonfunctioning pituitary adenoma [J]. World Neurosurg, 2016, 90: 703. e15 – 703. e18.

[9] Dalan R, Leow MK. Pituitary abscess; our experience with a case and a review of the literature[J]. Pituitary,2008,11(3): 299 – 306.

[10] Ramiro Gandia R, González Ibáñez SE, Riesgo Suárez PA, et al. Pituitary abscess: report of two cases and literature review[J]. Endocrinol Nutr,2014, 61(4): 220 – 222.

[11] 陈云照. 垂体脓肿的临床诊断及治疗[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

[12] 郑志明, 滕良珠, 辛涛, 等. 垂体脓肿的诊断和治疗(7 例临床分析)[J]. 山东大学学报(医学版),2007,45(11): 1186 – 1188.

[13] 凌晓阳, 罗正祥, 张岩松, 等. 垂体脓肿的诊断和治疗(附 2 例报告及文献复习)[J]. 临床神经外科杂志,2016, 13(3): 213 – 216.

[14] 罗世祺, 王亚明. 垂体脓肿(附五例报告及文献复习)[J]. 中华神经外科杂志, 2003,19(3): 50 – 53.

[15] 郑兆聪, 王如密, 王守森, 等. 垂体脓肿的诊断和外科治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2003, 8(4): 293 – 294.

[16] 郑康, 周翔, 吴刚, 等. 垂体脓肿的诊断和治疗(14 例报告和文献复习)[J]. 中国临床神经科学,2007,15(3): 281 – 284.

[17] 漆松涛, 彭俊祥, 潘军, 等. 垂体脓肿的诊断及手术治疗[J]. 南方医科大学学报,2008,28(6): 1106 – 1108.

[18] Dutta P, Bhansali A, Singh P, et al. Pituitary abscess: report of four cases and review of literature[J]. Pituitary,2006, 9(3): 267 – 273.

[19] Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases[J]. Br J Neurosurg,1997, 11(2): 139 – 143.

[20] Blackett PR, Bailey JD, Hoffman HJ. A pituitary abscess simulating an intrasellar tumor[J]. Surg Neurol,1980,14(2): 129 – 131.

[21] de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM. Endoscopic transsphenoidal approach; adaptability of the procedure to different sellar lesions[J]. Neurosurgery,2002,51(3): 699 – 705.

[22] Zhang X, Sun J, Shen M, et al. Diagnosis and minimally invasive surgery for the pituitary abscess: a review of twenty nine cases [J]. Clin Neurol Neurosurg,2012, 114(7): 957 – 961.

(收稿日期:2020 – 02 – 17)

本文引用格式:查旭东,孙作珩,刘峡岐,等. 经蝶窦入路与经颅手术治疗垂体脓肿疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(2):126 – 130. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002004

Cite this article as:CHA Xudong, SUN Zuoheng, LIU Yingqi, et al. Efficacy and safety of transsphenoidal surgery and transcranial surgery for pituitary abscess: a Meta-analysis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020,26(2):126 – 130. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002004