

神经导航下经蝶手术治疗激素分泌型垂体微腺瘤

许志勤 苏长保 王任直 任祖渊 杨 义 马文斌 李永宁 辛 兵 连 伟 姚 勇

摘 要 **目的** 总结神经导航下经蝶手术治疗激素分泌型垂体微腺瘤的经验和疗效。**方法** 对 59 例神经导航下经蝶激素分泌型垂体微腺瘤手术病例进行回顾性分析。本组既往经蝶手术后复发性垂体微腺瘤 7 例,位于垂体侧方或深部的微腺瘤 45 例,颅底异常增厚 3 例,蝶窦气化不良 1 例,双侧颈内动脉间距狭窄 3 例。**结果** 所有病例均成功完成手术,肿瘤全部切除 57 例,近全切除 2 例。术后出现一过性水、电解质紊乱 31 例,无死亡和永久性并发症。垂体泌乳素 (prolactin, PRL) 腺瘤 2 例均治愈。垂体生长激素 (growth hormone, GH) 腺瘤 10 例,治愈 8 例,进步 1 例,无效 1 例。促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 腺瘤 47 例,治愈 39 例,进步 1 例,无效 7 例;其中复发性促肾上腺皮质激素腺瘤 7 例,治愈 6 例,无效 1 例。**结论** 神经导航可以使部分经蝶垂体微腺瘤切除手术准确、安全、微创、有效,在一定程度上扩大了经蝶激素分泌型垂体微腺瘤切除手术的适应证,并能有效避免术者和患者接受 X 线的辐射危害。

关键词 垂体微腺瘤 神经导航 经蝶手术

Clinical Application of Neuronavigation in Transsphenoidal Microsurgery of Hormone – secreting Pituitary Microadenomas. Xu Zhiqin, Su Changbao, Wang Renzhi, Ren Zuyuan, Yang Yi, Ma Wenbin, Li Yongning, Xing Bin, Lian Wei, Yao Yong. Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. Beijing 100730, China

Abstract Objective To summarize our experiences and results in clinical application of neuronavigation in transsphenoidal microsurgery of specific hormone – secreting pituitary microadenomas, and to discuss its indications. **Methods** Totally 59 cases of transsphenoidal microsurgery for specific hormone – secreting pituitary microadenomas under neuronavigation were reviewed. The indications for neuronavigation in transsphenoidal microsurgery included: recurrent pituitary microadenomas after former transsphenoidal surgery in 7 cases, extremely laterally or deeply situated microadenomas in 45 cases, skull base anomalies due to osteodysplasia fibrosa in 3 cases, poor pneumatization of the sphenoid in 1 case, narrow space between bilateral internal carotid arteries in 3 cases. **Results** All the 59 cases were successfully operated under neuronavigation. The tumors were totally removed in 57 cases and subtotally removed in 2 cases. Postoperative complications included transient fluid and electrolyte imbalance in 31 cases. There were no mortality and permanent morbidity. All the patients were followed up for 3 to 62 months. All the 2 microprolactinomas were cured. Among the 10 GH – secreting adenomas, 8 were cured, 1 improved and 1 ineffective. Among the 47 ACTH – secreting adenomas, 39 were cured, 1 improved and 7 ineffective. There were 7 recurrent ACTH – secreting adenomas, among which 6 were cured and 1 ineffective. **Conclusion** Transsphenoidal microsurgery under neuronavigation can be applied for hormone – secreting pituitary microadenomas in above specific indications. It is an accurate, safe, mini – invasive and effective approach for specific pituitary microadenomas, which can not only expand the indication of transsphenoidal microsurgery for hormone – secreting pituitary microadenomas, but also reduce the harmful exposure of X – rays for the operating staff and the patients themselves.

Key words Pituitary microadenoma; Neuronavigation; Transsphenoidal microsurgery

综合文献报道和我们的治疗经验,绝大多数激素分泌型垂体微腺瘤都可以首选经蝶手术治疗^[1~5]。但是对于一些蝶窦气化不良、颅底异常增厚、复发性垂体微腺瘤和双侧颈内动脉间距较窄等的病例,术中则相对难以准确判断中线和(或)鞍底位置,而神经导航则能为上述病例的经蝶手术提供极大便

利^[6~10]。笔者所在科室自 2006 年 1 月~2010 年 12 月应用 Brain Lab 无框架导航仪,在神经导航下经蝶窦入路完成上述情况下的垂体微腺瘤手术 59 例,占同期所有经蝶垂体微腺瘤手术病例的 14.5%。现将其临床资料及手术疗效报告如下,并对神经导航下经蝶垂体微腺瘤手术的适应证及其相关注意事项进行讨论。

资料与方法

1. 一般资料:本组病例男性 17 例,女性 42 例,患者年龄 6

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院神经外科

通讯作者:许志勤,电子信箱: xuzhq@tom.com

~61岁,平均年龄 32.1 ± 13.0 岁,病程1个月~30年,平均 70.5 ± 76.1 个月。肿瘤直径3~10mm,平均 5.4 ± 1.8 mm,均为非侵袭型。按垂体功能分类:泌乳素(prolactin, PRL)腺瘤2例,生长激素(growth hormone, GH)腺瘤10例,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤47例。采用神经导航的原因:经蝶手术后复发性垂体腺瘤7例,均为ACTH腺瘤;位于垂体侧方或深部的微腺瘤45例;合并颅骨纤维异常增殖症而致颅底异常增厚者3例,蝶窦气化不良者1例,均为GH腺瘤;双侧颈内动脉间距狭窄者3例,其中GH腺瘤、PRL腺瘤和ACTH腺瘤各1例。

2. 手术方法:使用德国BrainLAB公司生产的VectorVision Compact 4.0版本神经导航系统,为被动红外线跟踪定位系统。术前行高质量的MRI平扫+增强薄层扫描,层厚1mm,扫描到鼻尖,扫描数据刻录成光盘,并输入手术计划系统,标记出垂体腺瘤及颈内动脉、海绵窦、视神经、下丘脑和脑干等重要解剖结构,制定手术计划。手术在全身麻醉下进行,患者采取仰卧位,头部用Doro三钉头架固定,与躯干大致平行,导航支架固定在头架上,或者头部绑上绷带型导航支架。将手术计划输入到导航工作站,注册成功后,按照常规的经单鼻孔蝶窦手术方法进一步手术。手术中随时应用导航棒判断手术方向、中线和鞍底位置,并判断鞍底开窗、切开鞍底硬脑膜和垂体的位置(图1)。手术本身的操作过程同一般的经蝶垂体腺瘤切除手术。

3. 疗效判断标准:以术后3个月以上患者的临床表现、MRI检查及垂体内分泌学检查结果综合判断手术疗效^[1~3,11,12],未治愈缓解而需要进一步采用放疗和(或)药物治疗者以进一步治疗前的情况判断手术疗效。PRL腺瘤疗效判断标准:治愈,PRL恢复正常,女性者月经恢复,泌乳症状消失,男性者血睾酮正常;缓解,PRL恢复正常,女性者月经未恢复,男性者血睾酮正常低值;进步,PRL降低 $\geq 80\%$;无效:PRL降低 $< 80\%$ 或不降及升高者。GH腺瘤疗效判断标准:治愈,GH ≤ 2 ng/ml,IGF-1正常水平,GH葡萄糖抑制试验时GH可抑制到1ng/ml以下;缓解, 2 ng/ml $<$ GH ≤ 5 ng/ml;进步,GH降低 $\geq 50\%$;无效:GH降低 $< 50\%$ 。ACTH腺瘤疗效判断标准:治愈:临床症状消失,24h尿游离皮质醇(24h UFC) $\leq 80\mu\text{g}$;进步,24h UFC降低 $\geq 50\%$;无效:24h UFC降低 $< 50\%$ 。

结 果

1. 手术情况:手术时间50~220min,其中安装导航定位支架及导航注册时间平均为17min。2例使用绷带型导航支架者术中出现导航偏差,使用C型臂X线协助监测入路方向,其他病例均在神经导航下准确完成手术。肿瘤全部切除57例,近全切除2例。

2. 手术并发症:无死亡病例。术后出现一过性水、电解质紊乱31例,均经治疗后痊愈。术中脑脊液渗漏者12例,经过术中严格修补术后均没有再出现脑脊液漏。所有病例均无永久性并发症。

3. 随诊疗效:所有病例获随诊3~62个月,平均 27.1 ± 17.0 个月。按垂体功能分析:垂体PRL腺瘤2例全部治愈。垂体GH腺瘤10例,治愈8例(80%),进步1例,无效1例。ACTH腺瘤47例,治愈39例(83.0%),进步1例,无效7例;其中复发性ACTH腺瘤7例,治愈6例(85.7%),无效1例。

讨 论

激素分泌型垂体微腺瘤是一种经蝶手术治疗效果相对良好的疾病。文献报道,单纯经蝶手术治疗后,垂体PRL微腺瘤的长期治愈缓解率可达80%~90%,GH微腺瘤的长期治愈缓解率可达71.4%~87.5%,ACTH微腺瘤的长期治愈缓解率可达66.0%~91.7%^[2,3,5~14]。本组神经导航下经蝶手术病例主要为ACTH和GH微腺瘤,并且是一些按照常规手术显微镜结合术中C形X线臂监测下经蝶手术相对困难的特殊病例,其生物学治愈缓解率仍分别达到83%和80%,另2例PRL微腺瘤也获得生物学治愈,取得了较满意的疗效。因此对于上述激素分泌型垂体微腺瘤都可以首选经蝶手术治疗^[4]。

原则上所有垂体微腺瘤的经蝶手术都可以在神经导航引导下完成,但是由于神经导航仪价格昂贵,使用时收费也相对较高,因此从我国国情出发,并结合我科的经验,我们认为垂体微腺瘤神经导航下经蝶手术适用于以下情况^[6,10]:既往经蝶手术后复发性垂体微腺瘤、位于极外侧或者垂体深部的微腺瘤、蝶窦气化不良、颅底异常增厚、双侧颈内动脉间距狭窄和鼻中隔偏曲的垂体微腺瘤患者(图1~图3)。

对位于极外侧或者垂体深部的微腺瘤经蝶手术,使用神经导航可以正确判断鞍底暴露范围,精确判断微腺瘤的部位,因而可以尽量减小鞍底硬脑膜及正常垂体组织的切开范围,在肿瘤切除过程中可以更好地保护正常垂体组织,避免术后出现垂体功能低下^[10]。本组45例上述微腺瘤病例,术中均在神经导航下准确定位,肿瘤全部切除,无一例术后出现永久性并发症。

大多数第一次经蝶垂体微腺瘤切除手术的病例,可以比较容易地在手术显微镜、必要时结合术中C形臂X线监测下完成手术而不产生严重的并发症。但是对于既往经蝶垂体肿瘤切除术后复发或残余肿瘤继续生长病例的再次手术,由于其蝶窦和鞍底解剖结构已经破坏,在蝶窦内判断中线结构和(或)鞍底位置相对比较困难,如果手术中出现方向错误,就有可能出现严重乃至致命性的并发症,如神经损伤、颈

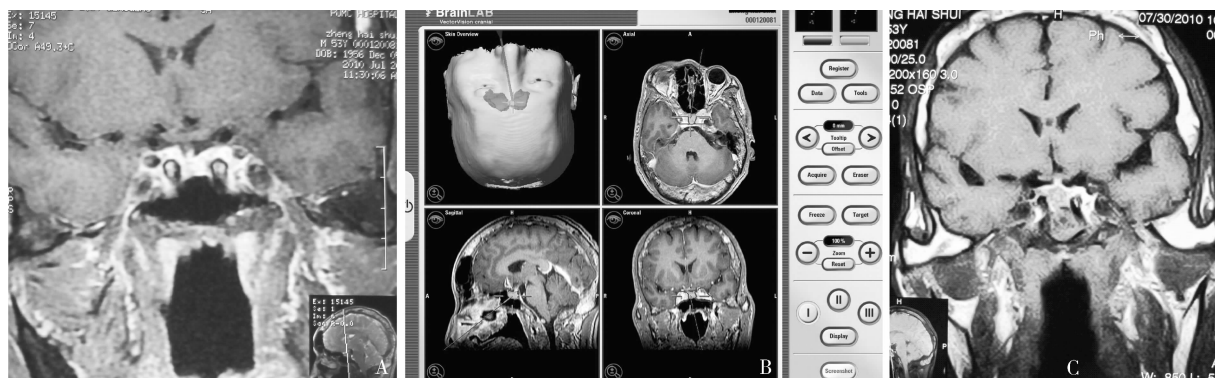


图 1 神经导航下经蝶垂体微腺瘤手术适应证 - 双侧颈内动脉间距狭窄

本例男性,53 岁,GH 微腺瘤,双侧颈内动脉间距最窄处 7mm,术后随访 14 个月,生物学治愈。A. 术前 MRI 增强冠状位,显示垂体微腺瘤,双侧颈内动脉间距最窄处 7mm;B. 经蝶手术中使用神经导航引导定位图。导航棒头端显示的位置为拟行鞍底开窗、并切开鞍底硬脑膜和垂体探查的位置;C. 术后 1 周 MRI 增强冠状位,显示手术入路顺利到达鞍内肿瘤



图 2 适应证 - 颅底异常增厚

患者男性,35 岁,McCune - Albright 综合征,垂体 GH 微腺瘤,合并颅底异常增厚,术后随访 3 年,生物学痊愈。A. 术前 MRI 增强矢状位,显示垂体微腺瘤,颅底异常增厚;B. 术后 1 周 CT 骨窗矢状位,显示经蝶手术进入鞍区的骨性隧道

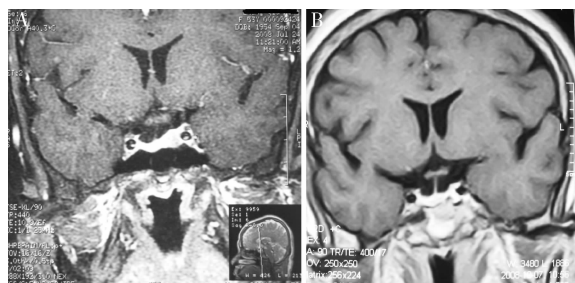


图 3 适应证 - 位于极侧方或垂体深部的垂体微腺瘤

患者女性,54 岁,GH 微腺瘤,术后随访 3 年,生物学治愈。A. 术前 MRI 增强冠状位,显示垂体左侧方微腺瘤,紧邻左侧颈内动脉和海绵窦;B. 术后 1 周 MRI 增强冠状位,显示肿瘤切除满意

内动脉损伤等。神经导航则可以使外科医生正确辨别和保持手术入路的方向,避免损伤神经或大血管^[6,7]。本组 7 例复发性 ACTH 微腺瘤,在神经导航下均成功完成再次经蝶垂体腺瘤切除手术,治愈率达 85.7%,提示对于复发性 ACTH 微腺瘤,在神经导航

下再次经蝶手术仍可以获得较满意的生物学治愈率。

对于蝶窦气化不良,或者颅底骨质异常增厚如合并颅骨纤维结构发育不良综合征的垂体腺瘤患者,其经蝶手术中往往需要花费较长时间磨除颅底骨质,并且即使在 C 形臂 X 线监测下也难以保持手术入路的正确方向。通过术中神经导航则可以相对简单和容易地达到上述病例的经蝶手术目的,避免多次反复进行 C 型臂 X 线监测,既节约了时间,又避免了术者反复接受 X 线的辐射^[8,9]。本组 3 例颅底异常增厚和 1 例蝶窦气化不良者,术中均在神经导航引导下成功磨开骨性隧道,准确到达鞍底,较满意地切除了肿瘤,并且使术者避免了 X 线的辐射。

对于双侧颈内动脉间距狭窄的激素分泌型垂体微腺瘤,过去也往往放弃手术而采用其他方式,如放射治疗(包括伽马刀),或者针对 PRL 微腺瘤长期服用溴隐停,针对库欣病的肾上腺皮质切除手术等。但是伽马刀治疗垂体腺瘤极易造成垂体功能低下,10 年期随访中其发生率可达 50%,10 年后的随访中 90% 患者存在至少 2 种以上的激素分泌不足,因放疗引起垂体功能低下的危害性甚至要高于不接受放疗。其他并发症还可能包括视神经损害、肿瘤卒中、放射性脑坏死和继发性颅内恶性肿瘤等。对于库欣病采用肾上腺皮质切除手术则是个治标不治本的方法,并可能因为术后缺乏负反馈而导致垂体 ACTH 腺瘤进一步增大,出现 Nelson 综合征。在神经导航下则可以较容易地经蝶手术完成这种病例的垂体微腺瘤切除。本组 3 例双侧颈动脉间距狭窄的垂体微腺瘤病例,通过神经导航,均成功地完成了经蝶手术全切肿瘤,并取得了生物学治愈的良好手术疗效。

需要特别注意的是,在使用神经导航的情况下,仍然需要熟悉经蝶入路的各种解剖标志,如中鼻甲、蝶窦开口、梨骨、蝶窦腹侧壁、鞍底、鞍结节和斜坡等,不能一味地相信和依靠导航,并且术中C形X线监测仍然是经蝶手术中迅速判断入路方向最常使用的方法,是经蝶手术中必备的仪器设备之一^[6,7]。本组有2例在术中发现导航探针所示的方向和位置与根据解剖标志判断的不相一致,经过仔细辨认并经术中C型臂X线监测确认后才进一步手术操作,体现了熟练掌握解剖标志的重要性,不过这种情况只发生在我们初期使用绷带式导航支架的时候,改用三钉头架固定头部和安装导航支架后,未再出现过导航的定位偏差。总之,神经导航可以使经蝶垂体微腺瘤切除手术准确、安全、微创和有效,增强术者的自信,使术者和参与手术人员避免接触X线造成的辐射损害,也在一定程度上扩大了经蝶垂体微腺瘤切除手术的适应证。

参考文献

- 1 王任直. 垂体腺瘤的规范化诊断和治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(6): 325-326
- 2 卞留贯, 孙青芳, 沈建康, 等. 垂体Cushing病的经蝶手术治疗(附54例报告)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(7): 393-396
- 3 暴向阳, 丁学华, 卢亦成, 等. 经蝶手术治疗垂体生长激素腺瘤的长期随访[J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(2): 69-71
- 4 许志勤, 苏长保. 垂体腺瘤的诊断和治疗进展[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(22): 1560-1562
- 5 Kreutzer J, Fahlbusch R. Diagnosis and treatment of pituitary tumors[J]. Curr Opin Neurol, 2004, 17: 693-703
- 6 Hardy J. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery[J]. Neurosurgery, 2000, 46: 1269-1270
- 7 Charalampaki P, Reisch R, Ayad A, et al. Image-guided endonasal transsphenoidal microsurgical treatment of recurrent microadenomas of pituitary gland[J]. Minimal Invasive Neurosurgery, 2006, 49: 93-97
- 8 郭剑峰, 王占祥, 谭国伟, 等. 神经导航辅助内镜在切除伴有甲介、鞍前型蝶窦的垂体腺瘤手术中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(10): 1012-1014
- 9 Dou W, Lin N, Ma W, et al. Transsphenoidal surgery in a patient with acromegaly and McCune-Albright syndrome: application of neuronavigation[J]. J Neurosurg, 2008, 108: 164-169
- 10 朱涛, 张建宁, 张大健. 神经导航下经蝶手术切除垂体微腺瘤. 中华神经外科杂志, 2005, 21(9): 575-576
- 11 赵继宗. 神经外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 405-419
- 12 许志勤, 苏长保, 任祖渊, 等. 102例垂体泌乳素微腺瘤经蝶显微手术疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23(9): 659-661
- 13 Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(1): 11-18
- 14 毛志钢, 王海军, 何东升. 影响垂体生长激素腺瘤经蝶手术疗效的因素分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(4): 151-153

(收稿: 2011-10-05)

(修回: 2011-10-12)

新型姜黄素纳米粒制备、表征及其体外抗肿瘤活性评价

陈小会 蒋福升 马哲龙 俞婷婷 金波 徐秀玲 施宁川 丁志山

摘要 目的 制备高载药量姜黄素纳米粒,并考察其体外稳定性和抗肿瘤活性。方法 用油酸(OA)对姜黄素(Cur)进行化学修饰。采用改良的溶剂挥发法制备聚乙二醇聚乳酸乙酸酯(mPEG-PLGA)载Cur-OA₂纳米粒(mPEG-PLGA-Cur-OA₂, PPCO)。并以纳米粒载药量(drug loading, DL)、包封率(entrapment efficiency, EN)为指标,通过3因素3水平正交试验对工艺进行优化。采用正交确定工艺制备3批载药纳米粒,应用动态光散射粒度仪和透射电镜测定载药纳米粒的zeta电位、粒径与形态。采用体外37℃水浴降解特性来评价其稳定性。最后利用MTT法对纳米粒体外抗肿瘤活性进行初步评价。结果 正交实验,包封率影响因素为:有机相与水相的量(B) > 超声时间(C) > 药物与材料比(A)。载药量影响因素为:有机相与水相的量(B) > 药物与材料比(A) > 超声时间(C)。利用正交设计筛选出的方法制备纳米粒,其载药量达(24.870 ± 0.029)%,包封率为

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y206776);浙江省中医药重点项目研究计划(2005Z001);浙江省教育厅科研项目(Y200805067);浙江省中医药青年基金资助项目(B2005Y030)

作者单位:310053 杭州市第二医院血液科(陈小会);310053 杭州,浙江中医药大学生命科学院(蒋福升、马哲龙、俞婷婷、金波、徐秀玲、施宁川、丁志山)

通讯作者:丁志山,教授,博士,电子信箱:zjtcmdzs@sohu.com