

· 临床医学 ·

## 神经内镜经鼻扩大入路切除侵袭性垂体瘤

王慧博\*, 陆嘉诚, 陈正新, 吴 伟, 尤永平, 刘 宁

南京医科大学第一附属医院神经外科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探索神经内镜经鼻扩大入路(extended endoscopic endonasal approach, EEEA)切除侵袭性垂体瘤的临床疗效。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院神经外科2018年3月1日—2019年5月31日42例行EEEA切除侵袭性垂体瘤患者的诊治资料。结果:经手术治疗,全切36例(85.7%),次全切除5例(11.9%),大部切除1例(2.4%)。其中,Knosp 3级12例,全切11例,Knosp 4级11例,全切9例;Hardy C级5例,全切5例,Hardy D级16例,全切14例,Hardy E级14例,全切10例。脑脊液鼻漏共计发生2例(4.8%),一过性尿崩10例(23.8%),一过性垂体功能低下13例(30.9%),鼻腔出血1例(2.4%),对症治疗后均治愈或明显好转,无1例死亡。视力视野损害、头痛头昏均明显改善,功能性腺瘤生物学治愈率达85.7%。结论:神经内镜经鼻扩大入路可以对包括鞍区、鞍上区域等很多腹侧颅底中线区域病变进行手术治疗,其创伤小、治疗效果好、并发症少,值得推广。

**[关键词]** 神经内镜;经鼻扩大;侵袭性垂体瘤;治疗效果

**[中图分类号]** R739.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)10-1509-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20211015

垂体腺瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤之一,占各类颅内肿瘤的10%~25%<sup>[1]</sup>。侵袭性垂体瘤(invasive pituitary adenoma, IPA)是垂体腺瘤中常见的类型,其发病率在垂体腺瘤中占15%~20%<sup>[2]</sup>。IPA向两侧可侵犯海绵窦,包绕颈内动脉,向上可突破鞍隔侵犯前颅底或第三脑室,向下可突破硬膜侵犯鞍底骨质,向后可侵及斜坡。由于其广泛的侵袭性以及形态的不规则性,造成了治疗上尤其是外科手术的巨大困难。随着神经外科技术和临床应用仪器设备的进步与发展,神经内镜经鼻扩大入路(extended endoscopic endonasal approach, EEEA)切除IPA因其良好的手术视野等优势,进一步提高了垂体腺瘤的手术治疗质量,成为IPA的主要治疗方式<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析南京医科大学第一附属医院2018年3月1日—2019年5月31日42例行EEEA切除IPA患者诊治资料,效果满意,报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

行EEEA切除IPA的患者42例,男24例,女18

例;年龄18~71岁,平均(50.2±13.5)岁。原发垂体腺瘤39例;复发3例,均为经鼻显微镜手术后患者。临床表现为视力视野损害15例,停经、溢乳、肢端肥大等内分泌异常症状13例,头痛头晕24例,无任何症状的垂体意外瘤5例。本研究经医院伦理委员会批准,取得患者及其家属的知情同意,并签署同意书。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 神经影像学检查

所有患者在术前均行头部MRI检查,包括矢状位、冠状位T1和T2薄层平扫及增强;所有患者均经MRI证实为改良Hardy分级≥C级或Knosp分级≥3级<sup>[4-5]</sup>。本组病例中,Knosp 3级12例,Knosp 4级11例;Hardy C级5例,Hardy D级16例,Hardy E级14例。常规进行鼻窦三维薄层CT,以评估肿瘤对颅底骨质的侵袭及蝶窦气化程度。CTA、DSA被应用于一些富血供肿瘤或考虑同时合并动脉瘤的患者。

##### 1.2.2 实验室检查

所有患者均在术前完善视力视野检查、各项内分泌检查。15例血泌乳素(prolactin, PRL)升高,4例血生长激素(growth hormone, GH)升高,2例血促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)升高,1例卵泡刺激素(follicular stimulating hormone, FSH)升高,两种及以上激素共同升高(混合

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81772681, 81670153);江苏省科技厅基础研究计划(BK20160098)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hbwang@njmu.edu.cn

型)6例,无功能型14例,术后均经病理检查确实。

### 1.2.3 手术方法

手术仪器选用德国 Karl Storz 公司 4 mm、0°及 30°硬质神经内镜及其相关配套设施(影像光源系统,可拆卸保护套管等)进行操作。磨钻为美国 Medtronic 动力系统高速电钻,钻头为金刚砂材质,直径 3 mm。

手术操作:①鼻腔阶段,所有患者均全麻插管,体位采用仰卧位,上半身抬高,头部水平左偏 20°~30°,向右旋转 15°使蝶鞍区正对术者。均采用“双人三手”或“四手”操作。双侧鼻腔入路,右侧鼻腔为主。以 1:100 000 肾上腺素混合 0.5%利多卡因盐水棉条填充双侧中下鼻道,收缩鼻腔黏膜满意后,在蝶窦隐窝内寻找蝶窦开口及蝶窦前壁的犁骨。扁头神经剥离子向外侧推开中鼻甲扩大视野,必要时切除上鼻甲扩大暴露。针式单极电刀切开鼻中隔黏膜,制作鼻中隔带蒂黏膜瓣(vascular pedicled nasoseptal flap 或 Hadad-Bassagasteguy 瓣,HB 瓣)<sup>[6]</sup>,剥离并置入右侧下鼻道备用;对于术前评估可能发生高流量脑脊液漏的患者,左侧鼻腔亦制作 HB 瓣备用。鼻腔后部的蝶腭动脉及其分支在制作 HB 瓣时有意外损伤的可能,应注意保护。②蝶窦阶段,此时蝶窦前壁完整暴露,使用电动磨钻将患者的蝶窦前壁进行打磨,单侧可至翼突内侧板,完整暴露蝶窦腔,根据鞍底、颈内动脉隆起、视神经管隆起和内外侧颈内动脉视神经管隐窝(opto-carotid recess, OCR)等骨性解剖结构定位,继续磨除骨性鼻中隔、鞍底、鞍结节和蝶骨平台骨质,双侧打磨范围局限于内侧视神经颈内动脉凹陷。部分骨性鼻中隔可保留以重建鞍底。③硬膜阶段,穿刺抽吸证实安全后,尖刀“十”字切开硬膜,烧灼硬膜,进入鞍区,在刮匙、环形圈刮的配合下,双吸引器技术分块切除肿瘤。内镜抵近观察,反复探查颈内动脉(internal carotid artery, ICA)等重要结构及周边组织。对于向侧方海绵窦侵袭的肿瘤,需打开海绵窦充分暴露,在内镜直视下分辨肿瘤边界。此时海绵窦、海绵间窦常有静脉渗血,采用可吸收止血流体明胶及合适大小的脑棉压迫可获得较好的止血效果。Hardy 分级 C 级以上类型的肿瘤,由于突入鞍上,通过视交叉下方的垂体柄两侧间隙和视交叉上间隙进入第三脑室,在瘤内减压的同时分块切除,可达到肿瘤全切,但对鞍上术区的出血应减少电凝镊电凝,避免热传导损伤。同时,应尽可能保留蛛网膜,此举可减少脑脊液漏、颅内感染、神经损伤等并发症的发

生率。④重建鞍底阶段,含抗生素的生理盐水反复冲洗术区后,在患者大腿取自体脂肪、与缺损大小匹配的阔筋膜、肌肉浆,依次填充自体脂肪/肌肉浆-人工硬脑膜-阔筋膜-止血纱布-生物蛋白粘合剂-带蒂鼻中隔黏膜瓣-骨性鼻中隔-生物蛋白粘合剂-碘仿纱条。部分质地较韧及突入鞍上的肿瘤患者,术中即可见脑脊液漏,在完成上述多层重建后,可常规待患者苏醒返回病房后即行腰椎蛛网膜下腔置管引流术,并定期检查脑脊液、鼻内镜。术后 1~2 周可将碘仿纱条拔除。

### 1.2.4 评价指标

所有患者术后 1 h 完善 CT,次晨复查激素,72 h 内完善术后垂体 MRI。随后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年行门诊随访,随访内容包括内分泌相关激素检查、视力视野检查、垂体平扫及增强 MRI。根据 MRI 评估肿瘤切除情况,评估为完全切除、次全切除、部分切除。至最后 1 次随访,影像学提示肿瘤全切、垂体激素恢复至正常水平、临床症状明显改善可达到生物学治愈。

## 2 结果

### 2.1 手术结果

42 例 IPA 全切除 36 例,次全切除(>80%)5 例,大部切除 1 例。其中,Knosp 3 级全切 11 例(91.67%),Knosp 4 级全切 9 例(81.82%);Hardy C 级全切 5 例(100%),Hardy D 级全切 14 例(87.50%),Hardy E 级全切 10 例(71.43%)。术后临床症状获得不同程度改善患者达 37 例。头痛头晕患者术后明显缓解率为 87.5%(21/24);视力视野损害患者术后明显恢复率为 80.0%(12/15);28 例功能性垂体患者中 22 例术后达到生物学治愈。

### 2.2 并发症

术后发生一过性脑脊液鼻漏 2 例(4.8%),均经平卧行持续腰蛛网膜下腔引流 7 d 完全缓解。一过性尿崩 10 例(23.8%),经治疗,术后 7 d 恢复 9 例,维持用药 1 例,在 1 个月随访时痊愈。13 例垂体功能低下(30.9%),8 例 2 周内恢复,1 例服药后 1 个月随访时恢复,4 例 6 个月随访时仍需药物治疗。鼻腔出血 1 例(2.4%),术后 3 周因用力擤鼻发作,经耳鼻喉科鼻内镜急诊治疗后痊愈。

### 2.3 随访

随访 1~18 个月,视力视野损害明显恢复 14 例(93.3%),全部 24 例头痛头昏均未再发作。PRL 型生物学治愈 12 例(80.0%),GH、ACTH、FSH 型均达

生物学治愈,混合型生物学治愈5例(83.3%)。未达到生物学治愈患者激素水平相较治疗前明显下降。

### 3 讨论

IPA由Jefferson首次报道,好发于20~59岁<sup>[7]</sup>。侵袭性是IPA最为主要的特征,包括向上突破鞍膈侵犯前颅底或第三脑室,向鞍旁侵犯海绵窦,包绕颈内动脉,向下突破硬膜侵犯鞍底骨质,向后侵及斜坡<sup>[8-9]</sup>。Wilson等根据垂体腺瘤与周围组织的关系定义了改良Hardy分级,其中C、D、E 3级常常被认为是侵袭入鞍上的垂体腺瘤,侵及第三脑室甚至达到侧脑室的室间孔等结构。临床对于垂体腺瘤分级应用更多的是Knosp分级,IPA一般指Knosp $\geq$ 3级,即术前MRI所见肿瘤超过颈内动脉C2和C4段血管管径的外切连线<sup>[10]</sup>。IPA的主要治疗手段包括了手术治疗<sup>[11-12]</sup>、药物治疗以及放射治疗。手术可以减少肿瘤的占位效应,纠正患者激素水平<sup>[11,13]</sup>,增强肿瘤对药物的敏感性<sup>[14]</sup>。目前,IPA的基本手术入路有经鼻入路和经颅入路,然而,由于IPA的侵袭性以及不规则生长,任何一种手术入路都存在难以完全切除肿瘤的可能<sup>[15]</sup>。近年来经鼻神经内镜技术的不断拓展,极大提升了IPA的治疗效果,但相较早已成熟的经显微镜手术,内镜手术的各项技术仍在实践中不断完善。

根据IPA的生长方向及相关解剖注意事项,对向不同方向生长的IPA的手术策略总结如下。①向上侵袭:即向前颅底、三脑室、鞍上生长,可侵及两侧颞叶。后组筛窦、鞍结节、蝶骨平台的骨质对于视野及操作将有较大阻挡,适当磨除可以充分显露额叶底部直回、视交叉池、视神经、视交叉前缘、前交通动脉、大脑前动脉A1和A2段及其分支。蝶骨平台前方是筛后神经血管丛,越界操作可能损伤嗅神经;向两侧的磨除范围则受限于视神经管,应注意双侧OCR等重要解剖标志。对于视交叉周围手术操作时,应注意视交叉上、下间隙及间隙内解剖结构<sup>[16]</sup>。②向两侧侵袭:即侵入单/双侧海绵窦,可包绕双侧ICA。对翼突、海绵窦腹侧骨质磨除后可充分显露ICA及其分支,也可以大大增加器械操作的自由度。在处理这种类型的IPA时,根据ICA对海绵窦的投影分区又有以下注意点:ICA内侧为病变好发部位,为主要操作空间;ICA腹侧有其重要分支血管脑膜垂体干和被囊动脉,常见术中损伤报道,应加以注意;处理ICA外侧时常涉及对ICA海绵窦段及床突上段的牵引移位,移位除了对术者要求

极高外,也应保护第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ对颅神经及供应各颅神经的分支血管等结构;ICA背侧间隙有视神经及眼动脉,操作也应细致。③向下方侵袭:即突破硬膜侵犯鞍底骨质,甚至长入蝶窦。此型相对容易处理,识别颈内动脉隆起(ICAP)、视神经隆起(OCP)、视神经-颈内动脉外侧隐窝(OCR)尤为重要。④向后侵袭:即向斜坡方向扩展。鞍背、蝶窦后壁去除后打开中上斜坡硬膜进入脚间池,可暴露脑桥、基底动脉末端及其分支大脑后动脉、小脑上动脉,成角内镜视野更广,可及脑桥延髓沟、椎动脉及双侧椎动脉的汇合处、延髓腹侧等部位。少数IPA侵及此处,但一旦侵及往往造成较大的骨质缺损,易引起脑脊液漏、空蝶鞍综合征,在处理床突骨质时不宜过度清除。⑤颅内外沟通:应在术前完善检查,根据肿瘤侵犯部位决定手术入路,如侵入翼腭窝、颞下窝可采用内镜经鼻联合经唇上下颌窦等入路。

相较于显微镜下经鼻入路手术,内镜下经鼻入路具有诸多优点,逐渐成为神经外科专家的首选。①视野佳,可直视操作,不同角度的神经内镜以及内镜的“鱼眼效应”可让术者探查显微镜不能观察到的鞍区及周边结构;②无需置入鼻窥器,不致鼻中隔骨折,镜体纤细,最大限度地保护了鼻腔的正常结构,创伤小<sup>[3]</sup>;③患者依从性好、平均住院时间短。经过临床经验的不断积累,“两人三手”或“两人四手”逐渐在扩大术区空间,提高肿瘤切除率,减少误操作引起的损伤等方面体现出较为明显的优势。

以下是目前神经内镜经鼻切除IPA的4种主要入路:海绵窦内入路、海绵窦外入路、鞍结节平台入路、鞍隔切开和(或)鞍背切除入路<sup>[8]</sup>。作者认为根据术前MRI综合改良Hardy分级以及Knosp分级定义垂体瘤的生长范围,可以制定一个较好的手术治疗策略。对于Hardy $\geq$ C级以及Knosp $\geq$ 3级的垂体腺瘤,因其对周边组织有明确的侵犯,内镜下扩大入路对于肿瘤全切显得尤为重要。同时,垂体瘤“假包膜”与周围结构的粘连更为紧密,其中也有部分垂体腺瘤的浸润性生长,显微镜入路或传统内镜入路手术对于局部解剖结构不能暴露及观察充分,对于“假包膜”的切除尤其困难,扩大入路在此方面具有明显优势。

Cappabianca等<sup>[17]</sup>、张亚卓等<sup>[3]</sup>都针对各自中心大样本的经鼻内镜垂体瘤切除术患者进行了回顾性分析,认为内镜手术在治疗垂体瘤时能够明显减少各种并发症的发生率,相较非侵袭性垂体瘤,IPA

患者临床表现更重、并发症发生率更高,为了减少围术期并发症,本中心总结以下经验:①功能性IPA患者术前激素存在异常,特别是部分PRL腺瘤患者,术前药物治疗十分重要;②重建鞍底阶段在取材自体脂肪、阔筋膜、肌肉时,应确保体积足够,不确切的填充往往会增加术后脑脊液漏的发生;③本研究中有5例为鞍上侵袭性(Hardy $\geq$ C级),其中4例在术后发生脑脊液鼻漏。此类肿瘤术中即可见脑脊液漏,一方面,术中多种材料多层修补尤为重要,另一方面,一旦发生脑脊液漏尽早行内镜下二次修补同时予腰椎蛛网膜下腔置管引流,可最大程度加快脑脊液鼻漏痊愈以及减少颅内感染风险;④多学科协作对于IPA侵袭性评估、围术期对症治疗及并发症处理具有重要意义。

然而,也要认识到神经内镜的不足之处,即操作空间狭小,在操作过程中可能会损伤复杂的颅底结构,对术者的技术水平具有较高要求。因此,术者在手术时应注意根据肿瘤的大小及生长范围、方向,个性化地选择暴露范围。

神经内镜经鼻扩大入路可以对包括鞍区、鞍上区域等很多腹侧颅底中线区域病变进行手术治疗,其创伤小、治疗效果好、并发症小,值得推广。同时也要求神经外科医生熟练掌握此区域解剖以及围术期患者管理,提高治疗效果,保证神经内镜的可持续发展<sup>[18]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] 母义明. 垂体瘤诊治进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(7):576-582
- [2] AFLOREI E D, KORBONITS M. Epidemiology and etio-pathogenesis of pituitary adenomas [J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):379-394
- [3] 张亚卓,王忠诚,刘业剑,等. 内镜经鼻蝶入路手术治疗垂体瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(2):51-54
- [4] WILSON C B. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture [J]. J Neurosurg, 1984, 61(5):814-833
- [5] KNOSP E, STEINER E, KITZ K, et al. Pituitary adeno-

- mas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings[J]. Neurosurgery, 1993, 33(4):610-617
- [6] 唐 斌,谢申浩,黄观林,等. 内镜下经鼻切除颅底肿瘤术中高流量脑脊液漏的处理[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(10):78-83
- [7] 张 荣,周良辅. 侵袭性垂体瘤的诊断和治疗[J]. 临床外科杂志, 2004, 12(4):201-202
- [8] 阳吉虎,黄国栋,纪 涛,等. 神经内镜扩大经鼻入路切除侵袭性垂体腺瘤[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(10):1000-1004
- [9] 邵君飞,傅 震,陈 翔,等. 成人垂体囊显微解剖研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(11):1484-1486
- [10] 徐学友,王任直. 利用Knosp分级判断库欣病肿瘤侵袭性的效果分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(5):388-390
- [11] BUCHFELDER M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies [J]. Pituitary, 2009, 12(3):256-260
- [12] COLAO A, GRASSO L F, PIVONELLO R, et al. Therapy of aggressive pituitary tumors[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(10):1561-1570
- [13] BUCHFELDER M, SCHLAFFER S. Surgical treatment of pituitary tumours [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(5):677-692
- [14] 万学焱,徐 钰,张华楸,等. 侵袭性垂体腺瘤治疗和预后影响因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(5):451-455
- [15] 鲁晓杰,陈开来,王 清,等. 内镜和显微镜下经鼻入路鞍区的解剖学对比研究[J]. 中华显微外科杂志, 2010, 33(2):140-142, 182
- [16] 李明健,肖顺武,谢明祥. 神经内镜经鼻蝶垂体瘤手术治疗进展[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(2):224-228
- [17] CAPPABIANCA P, CAVALLO L M, COLAO A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures [J]. Minim Invasive Neurosurg, 2002, 45(4):193-200
- [18] 张亚卓. 质量是神经内镜技术发展的保证[J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23(3):161-162

[收稿日期] 2021-02-21