

垂体腺瘤患者术前 HPA 及 HPT 轴功能低下危险因素及术后疗效分析

张晓青,陈 勇,郑 新,杨 辉,李 松

(陆军军医大学新桥医院神经外科,重庆 400037)

【摘要】目的:下丘脑垂体肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)和下丘脑垂体甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)是人体最重要的生命激素轴,本文旨在研究垂体腺瘤患者术前发生 HPA 功能低下和 HPT 功能低下的危险因素,以及该部分患者术后相应激素轴恢复情况。**方法:**回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 12 月于陆军军医大学新桥医院神经外科同一治疗组接受治疗的垂体腺瘤患者,根据纳入排除标准,共纳入 504 例。对比分析 HPA 功能及 HPT 功能正常患者(功能正常组)和至少一个轴功能低下患者的差异性临床因素,采用多因素 logistic 回归分析术前垂体功能低下的危险因素,随访术前功能低下组并给予手术治疗的患者术后 1 年内垂体功能恢复情况。**结果:**功能正常组患者 434 例,功能低下组 70 例。功能低下组患者年龄较功能正常组偏大($P=0.049$),男性患者占比更高($P=0.001$)。并发症方面,功能低下组高血压病占比更低($P=0.037$),而高脂血症占比却更高($P=0.033$)。肿瘤特征对比发现,功能低下组肿瘤体积较功能正常组明显增大($P<0.001$);肿瘤向鞍内生长比例较功能正常组更小($P=0.012$);内分泌分型对比发现,功能低下组中无功能型肿瘤占比较正常组明显增高($P<0.001$);其余临床变量两组间无明显差异。多因素 logistic 回归分析显示男性、临床无功能腺瘤、肿瘤体积较大是垂体腺瘤患者 HPA 及 HPT 轴低下的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示肿瘤体积为 6.350 cm^3 最能预测 HPA 及 HPT 轴低下(AUC=0.7)。功能低下组手术治疗 68 例,其中 HPA 功能低下者 41 例、HPT 功能低下者 53 例、两个轴功能均低下者 26 例,术后 1 年内 HPA 轴功能恢复率为 36.6%、HPT 轴功能恢复率为 39.6%,两个轴均低下患者 1 年内均恢复比例为 38.5%。**结论:**男性、肿瘤体积较大、无功能垂体腺瘤是垂体腺瘤患者并发 HPA、HPT 轴功能低下的高危因素;手术有助于术前 HPA 及 HPT 轴功能低下患者不同程度恢复。

【关键词】垂体腺瘤;下丘脑垂体肾上腺轴;下丘脑垂体甲状腺轴;功能低下;危险因素;术后疗效

【中图分类号】R739.41

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-31

An analysis of risk factors for preoperative hypofunction of the HPA and HPT axes in patients with pituitary adenoma and their postoperative outcomes

Zhang Xiaoqing, Chen Yong, Zheng Xin, Yang Hui, Li Song

(Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University)

【Abstract】**Objective:** The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axes are the most vital hormonal axes in the human body. This study aims to investigate the risk factors for the preoperative hypofunction of these axes in patients with pituitary adenoma and the postoperative recovery of corresponding hormonal axes. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on patients with pituitary adenoma who underwent treatment in the same treatment group at the Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, from January 2018 to December 2022. A total of 504 patients were included based on the inclusion and exclusion criteria. The differential clinical factors were compared and analyzed between patients with normal HPA or HPT function (normal function group) and those with hypofunction in at least one of the axes. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors for preoperative hypopituitarism. The recovery of pituitary function within one year of surgery was followed up

in patients who had preoperative hypofunction and underwent surgical treatment. **Results:** The normal function group consisted of 434 patients, while the hypofunction group had 70 patients. The hypofunction group had a higher proportion of elderly patients than the normal function group ($P=0.049$), with a higher proportion of male patients ($P=0.001$). An analysis of complications found that the hypofunction group had a lower proportion of patients with hypertension

作者介绍:张晓青,Email:396847757@qq.com,

研究方向:鞍区病变及神经重症患者的诊断与治疗

通信作者:李 松,Email:dlisong3@163.com。

基金项目:重庆市自然科学基金面上资助项目(编号:cstc2019jcyj-msxmX0475)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1720.016>
(2023-10-07)

sion ($P=0.037$), but had a higher proportion of patients with hyperlipidemia ($P=0.033$). A comparison of tumor characteristics revealed a significant increase in tumor volume in the hypofunction group compared with the normal function group ($P<0.001$). Additionally, a smaller proportion of intrasellar tumors developed in the hypofunction group than in the normal function group ($P=0.012$). A comparison of endocrine classification showed a significantly higher proportion of nonfunctional adenomas in the hypofunction group than in the normal function group ($P<0.001$). There were no significant differences in the remaining clinical variables between the two groups. Multivariate logistic regression analysis revealed that being a male, clinically nonfunctional adenoma, and large tumor volume were independent risk factors for hypofunction of the HPA and HPT axes in patients with pituitary adenoma ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve demonstrated that a tumor volume of 6.350 cm^3 was an optimal predictor of hypofunction of the HPA and HPT axes (area under the curve [AUC]=0.7). Sixty-eight patients in the hypofunction group underwent surgical treatment, with 41 cases of hypofunctional HPA axis, 53 cases of hypofunctional HPT axis, and 26 cases of hypofunction of both axes. The recovery rates for patients with the hypofunction of the HPA axis, HPT axis, and both axes within one year after surgery were 36.6%, 39.6%, and 38.5%, respectively. **Conclusion:** Being a male, large tumor volume, and nonfunctional pituitary adenomas are high risks for HPA and HPT axis hypofunction in patients with pituitary adenoma. Surgery can, to varying degrees, help with the recovery in patients with preoperative hypofunction of the HPA and HPT axes.

【Key words】 pituitary adenoma; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; hypofunction; risk factor; postoperative outcome

垂体腺瘤是颅内常见的良性肿瘤,约占颅内肿瘤的15%,人口发生率为8.2%~14.7%^[1-2],且随着社会经济的发展和人们健康意识的提高,其发现率逐年增加。垂体腺瘤是良性肿瘤,除催乳素垂体腺瘤外,手术治疗是其一线治疗选择^[3-6]。鉴于垂体在全身内分泌功能中的中枢地位,各种因素导致的术前垂体功能低下会增加围手术期风险,影响治疗效果,而在各个垂体激素轴中,下丘脑垂体肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)与下丘脑垂体甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)是围手术期最重要的应激激素轴,存在HPA和HPT轴低下的患者术前建议给予补充相应的激素。因此,本研究旨在分析各项临床因素对垂体腺瘤患者HPA和HPT轴低下的影响,并随访HPA和HPT轴低下的垂体腺瘤患者术后功能的恢复情况,以期为规范、优化垂体腺瘤围术期的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者资料与研究设计

回顾性分析2018年1月至2022年12月陆军军医大学新桥医院神经外科同一医疗组收治的垂体腺瘤患者。纳入标准:所有患者均完善鞍区MRI平扫+增强,除生化结果明确为催乳素垂体腺瘤患者,所有患者均经术后病理明确诊断为垂体腺瘤。排除标准:①已行垂体腺瘤手术或鞍区肿瘤放射治疗;②术前磁共振或术中证实或术后病理结果证实为急性垂体腺瘤卒中;③影像学资料丢失或非我院影像学资料;④除催乳素瘤外,未行手术治疗的垂体腺瘤。HPA轴低下的诊断标准:清晨8:00皮质醇水平低于101 nmol/L,ACTH正

常或者降低(参考范围:7.2~63.3 ng/L);HPT轴低下诊断标准:游离甲状腺激素FT4水平低于正常参考水平(9.01~16.40 pmol/L),而TSH低下或正常(0.35~4.94 mIU/L)。根据纳入标准及排除标准,共纳入504例患者,功能正常组434例,功能低下组70例。功能低下组患者接受手术治疗后,对其进行术后第1月、3月、6月、1年的随访,统计1年内HPA及HPT轴功能恢复情况。评估HPA轴恢复的标准为:停用糖皮质激素至少1周后复查清晨8:00皮质醇水平在正常范围内(101.2~535.7 nmol/L),且患者无HPA功能低下的临床表现,评估HPT轴恢复的标准为:停用左甲状腺素至少1周后复查FT4在正常范围且无HPT功能减退的临床表现。本研究通过伦理委员会批准(伦理审查编号:2022-研第356-01)。

1.2 数据分析与统计方法

采用R语言分析两组患者在年龄、性别、病程、高血压、糖尿病、高脂血症、肿瘤体积、肿瘤生长方式、Kornos分级、肿瘤是否有囊变、是否合并脑积水、肿瘤临床内分泌分型有无明显差异。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;非正态分布计量资料采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;将差异变量纳入多因素logistic回归分析,明确HPA及HPT轴功能低下的危险因素,连续变量不赋值,等级变量赋值0和1。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 术前HPA及HPT轴功能低下的患者差异临床因素

功能正常组共434例,功能低下组70例,功能低下组患者平均年龄(51.30 ± 11.86)较功能正常组(48.00 ± 13.17)偏大($P=0.049$);功能低下组男性(47例,67.1%)比正常组(195例,44.9%)的占比更高($P=0.001$);功能低下组的病程

(21.83 ± 52.31) 个月较正常组 (27.70 ± 45.98) 个月无明显差异 ($P=0.332$)。功能低下组有高血压患者 (10 例, 14.3%) 的占比比正常组 (116 例, 26.7%) 更低 ($P=0.037$), 而高脂血症患者 (48 例, 68.6%) 的占比却比正常组 (235 例, 54.1%) 更高 ($P=0.033$)。功能低下组肿瘤体积 (23.58 ± 27.67) cm^3 较功能正常组 (13.85 ± 19.68) cm^3 显著增大 ($P<0.001$); 功能低下组肿瘤向鞍内生长比值 (0.64 ± 0.17) 较功能正常组 (0.71 ± 0.22) 更小 ($P=0.012$); 功能低下组中 knosp 0 级患者 (0 例) 的占比较正常组 (43 例, 9.9%) 更少 ($P=0.012$); 功能低下组中无功能型腺瘤 (64 例, 91.4%) 的占比较正常组 (276 例, 63.6%) 明显较多 ($P<0.001$); 其余临床变量两组间无明显差异。见表 1。

2.2 术前 HPA 轴及 HPT 轴功能低下的危险因素

以单因素筛选的有统计学意义的各危险因素进行 logis-

tic 回归分析, 结果显示男性患者术前垂体功能低下发生风险是女性的 2.542 倍 ($P=0.001$), 无功能垂体腺瘤术前垂体功能低下发生风险是有内分泌功能垂体腺瘤的 6.259 倍 ($P<0.001$), 有较大体积的垂体腺瘤患者术前发生垂体功能低下的风险是肿瘤体积偏小的 1.016 倍 ($P=0.003$) (见表 2)。为了探索肿瘤体积与垂体功能低下关系的截断值, 我们运用受试者工作特征曲线来分析, 结果显示肿瘤体积为 6.350 cm^3 时其特异性为 0.445, 敏感性为 0.914, AUC 值 = 0.7 (图 1)。

2.3 HPA 轴及 HPT 轴功能低下患者术后功能恢复情况

给予手术治疗的垂体功能低下患者有 68 例, 其中 2 例催乳素腺瘤未予手术治疗, HPA 轴功能低下者 41 例, HPT 轴功能低下者 53 例, 其中又包括 26 例 HPA 轴及 HPT 轴功能均低下。术后 1 年内 HPA 轴功能恢复人数共 15 例, 占比 36.6%, 1

表 1 术前 HPA 轴及 HPT 轴功能低下单因素分析结果

临床因素	无功能低下组 ($n=434$)	功能低下组 ($n=70$)	t/χ^2 值	P 值
一般资料				
年龄/岁	48.00 ± 13.17	51.30 ± 11.86	2.126	0.049
性别(男/女)	195/239	47/23	11.041	0.001
病程/月	27.70 ± 45.98	21.83 ± 52.31	-0.884	0.332
并发症				
高血压/%			4.335	0.037
有	116(26.7)	10(14.3)		
无	318(73.3)	60(85.7)		
糖尿病/%			3.783	0.052
有	66(15.2)	4(5.7)		
无	368(84.8)	66(94.3)		
高脂血症/%			4.524	0.033
有	235(54.1)	48(68.6)		
无	199(45.9)	22(31.4)		
肿瘤特征				
肿瘤体积/ cm^3	13.85 ± 19.68	23.58 ± 27.67	2.827	<0.001
向下突出比例(矢状位)	0.71 ± 0.22	0.64 ± 0.17	-3.049	0.012
肿瘤囊变			0.687	0.407
有	166(38.2)	31(44.3)		
无	268(61.8)	39(55.7)		
脑积水/%			0.157	0.692
有	6(1.4)	0(0.0)		
无	428(98.6)	70(100.0)		
Knosp 分级/%			12.781	0.012
0 级	43(9.9)	0(0.0)		0.012
1 级	91(21.0)	9(12.9)		0.156
2 级	133(30.6)	24(34.3)		0.637
3 级	113(26.0)	23(32.9)		0.295
4 级	54(12.4)	14(20.0)		0.126
肿瘤内分泌功能/%			20.025	<0.001
有功能	158(36.4)	6(8.6)		
无功能	276(63.6)	64(91.4)		

年内 HPT 轴功能恢复人数共 21 例,占比 39.6%,1 年以内随访人员中 HPA 轴及 HPT 轴功能均恢复者有 10 例,占比 38.5%。

表 2 术前 HPA 轴及 HPT 轴功能低下危险因素的多因素 logistic 回归分析结果

项目	B	Wald	OR(95%CI)	P 值
性别/男	0.933	10.818	2.542(1.473~4.498)	0.001
肿瘤体积/cm ³	0.016	8.594	1.016(1.005~1.027)	0.003
临床分型(无功能)	1.834	16.737	6.259(2.808~16.757)	<0.001

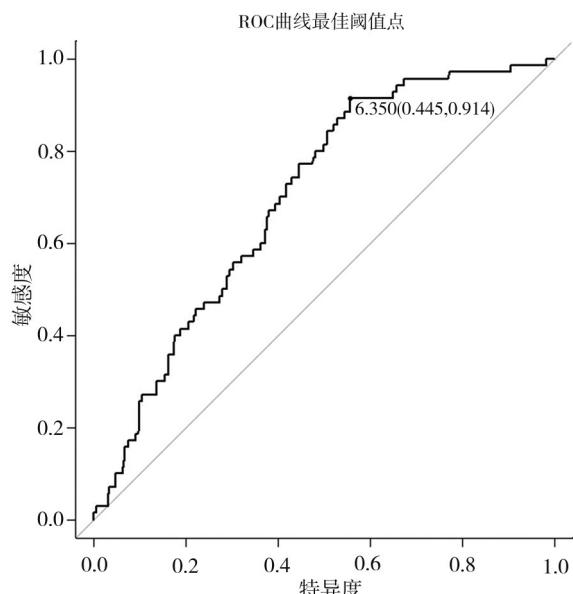


图 1 肿瘤体积和垂体功能低下的关系

3 讨 论

本文 504 例患者中,HPA 轴和 HPT 轴功能正常组 434 例,至少一个轴功能低下组 70 例,对比分析发现功能低下组患者年龄偏大、男性占比更多,合并高血压病占比更低,而高脂血症占比更高。功能低下组肿瘤体积明显增大,更多地向鞍上生长,无功能型腺瘤占比增高。进一步多因素 logistic 回归分析提示男性、肿瘤体积较大患者、无功能垂体腺瘤患者术前更容易出现 HPA 及 HPT 轴功能低下。手术切除肿瘤有助于患者 HPA 及 HPT 轴功能恢复。

与我们的研究发现类似,先前研究中,已有学者提出男性更容易出现垂体功能低下^[7,11],其原因不明,可能是由于男性与女性对垂体激素水平下降的敏感性不同,男性可能在较早阶段就表现出垂体功能低下的临床症状进而就诊,这可能是我们这组病例里男性患者占比更多的原因^[8-9],也有学者提出年

轻女性较男性垂体腺体体积更大,更大程度地保存了干细胞^[10],这或许也是女性较男性不容易出现垂体功能低下的原因。

有研究显示 80% 的无功能垂体腺瘤存在术前垂体功能低下,且与肿瘤体积大相关,中位体积 4.9 cm³^[12-14],也有研究显示 80.4% 的无功能垂体腺瘤患者存在术前垂体功能低下,肿瘤体积大小导致垂体功能低下的预测临界值为 3.1 cm³^[15],本文还发现无功能垂体腺瘤、体积较大者是 HPA 轴及 HPT 轴功能低下的独立危险因素,用 ROC 曲线分析,得出肿瘤体积截断值为 6.350 cm³。同时,我们对肿瘤生长方式进行了分析,发现功能低下组肿瘤鞍内占比更小,更容易向鞍上生长。Margaritopoulos D 等^[16]对 148 例无功能垂体腺瘤患者进行回顾性研究,发现与垂体功能减退风险增加相关的预后因素中最重要的还是鞍上延伸的存在。由于垂体的血供来源于垂体上下动脉系统,功能低下组患者的这种肿瘤生长模式更容易使得垂体上下动脉受压,垂体供血缺乏,进而导致垂体功能低下,这可能也是除体积大之外的生长方式不同造成的垂体功能低下原因。

在我们的研究中,无功能垂体腺瘤患者术前垂体功能低下发生风险是有内分泌功能垂体腺瘤患者的 6.259 倍。由于无功能垂体腺瘤缺乏内分泌症状,缺乏特异性临床表现,发病隐匿,因此易导致肿瘤体积增大,柄状门静脉受压和/或正常垂体前叶细胞被破坏,这或许是无功能垂体腺瘤容易出现垂体功能低下的主要原因^[16]。也有学者对巨大垂体腺瘤的临床特点进行文献回顾分析,发现它们大多是无功能垂体腺瘤^[17],Araujo-Castro M 等^[11]在研究中也发现无功能垂体腺瘤出现更高的垂体功能低下风险,但它与肿瘤大小密切相关,这与我们的研究一致。

临床研究发现,手术切除肿瘤能不同程度促进垂体功能恢复。Hwang JY 等^[12]对 209 例垂体腺瘤患者进行回顾性研究,发现术前垂体功能低下的患者,术后激素轴恢复最快的是 HPA 轴 44.3%,最慢的是 HPT 轴 6.1%,也有研究显示术前垂体功能低下的患者术后最容易恢复的是 HPT 轴^[7,13,15],Alexopoulou O 等^[13]对 197 例术前垂体功能低下的患者进行回顾性研究,发现 50% 的患者 1 年后显示垂体功能得到改善,甲状腺轴的恢复明显高于皮质醇轴的恢复,Zhang R^[15]等对 132 例垂体功能低下的患者进行回顾性研究,发现术前甲状腺功能低下的患者,术

后 FT4 的恢复率为 87.8%，随访时间 (21.1 ± 3.3) 个月，但该研究未对皮质醇轴的恢复率进行分析。与之前的报道类似，我们对术前 HPA 和(或)HPT 轴低下的 68 例手术患者随访发现，1 年内 HPA 轴功能恢复率为 36.6%，HPT 轴功能恢复率为 39.6%，两个垂体轴都恢复率为 38.5%，其后期功能恢复情况有待进一步的远期随访。

综上所述，由于无功能垂体腺瘤、体积较大者是垂体腺瘤患者术前肾上腺激素和甲状腺激素减退的危险因素，因此，我们应对未行手术治疗的无功能型垂体腺瘤进行严密的随访、观察，判断正确的手术时机，改善患者的预后。对于术前 HPA 轴和 HPT 轴功能减退的垂体腺瘤患者，术后激素功能的恢复是一个极具个体化的过程，如何促进垂体功能的恢复，还需我们进一步研究，由于本研究未对所有垂体激素轴进行全面评估及功能试验，存在一定的不足，在之后的纳入病例中，我们会联合内分泌科对垂体功能进行更全面的分析，并对患者进行安全教育，增加术后的随访率，以获得更全面的临床资料。

参 考 文 献

- [1] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5):324-329.
- [2] 肖莉萍. 垂体瘤患者术前中枢性甲状腺功能减退患病率差异分析及护理措施[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(10):2.
- [3] Xia LP. Analysis of Differences in the Incidence of Central Hypothyroidism Preoperatively in Patients with Pituitary Adenoma and Nursing Measures[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2020, 7(10):2.
- [4] Freda P U, Beckers A M, Katzenelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011, 96(4): 894-904.
- [5] Chai XF, Deng K. Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Thyroid Stimulating Hormone Pituitary Adenoma (2017) [J]. Clinical Education of General Practice, 2017, 15(3):3.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体瘤卒中诊治专家共识[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(6):601-608.
- [7] China Pituitary Adenoma Collaboration Group. Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenoma Stroke[J]. Journal of Clinical Neurosurgery, 2022, 19(6):601-608.
- [8] Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, et al. Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis[J]. J Neurosurg, 2016, 124(3):589-595.
- [9] Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review[J]. JAMA, 2017, 317(5):516-524.
- [10] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11):3888-3921.
- [11] Chen J, Hersmus N, Van Duppen V, et al. The adult pituitary contains a cell population displaying stem/progenitor cell and early embryonic characteristics[J]. Endocrinology, 2005, 146(9):3985-3998.
- [12] Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Acitores Cancela A, et al. Status and clinical and radiological predictive factors of presurgical anterior pituitary function in pituitary adenomas. Study of 232 patients[J]. Endocrine, 2020, 70(3):584-592.
- [13] Hwang JY, Aum DJ, Chicoine MR, et al. Axis-specific analysis and predictors of endocrine recovery and deficits for non-functioning pituitary adenomas undergoing endoscopic transsphenoidal surgery[J]. Pituitary, 2020, 23(4):389-399.
- [14] Alexopoulou O, Everard V, Etoa M, et al. Outcome of pituitary hormone deficits after surgical treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas[J]. Endocrine, 2021, 73(1):166-176.
- [15] Mukai K, Kitamura T, Tamada D, et al. Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients[J]. Endocr J, 2016, 63 (11) : 965-976.
- [16] Zhang R, Wang Z, Gao L, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma[J]. World Neurosurg, 2019, 126:e1183-e1189.
- [17] Margaritopoulos D, Vassiliadi DA, Markou M, et al. Suprasellar extension independently predicts preoperative pituitary hormone deficiencies in patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: a single-center experience[J]. Hormones (Athens), 2020, 19(2):245-251.
- [18] Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches [J]. Endocrine, 2018, 61(3):407-421.

(责任编辑:唐秋姗)