

- etal muscle mitochondrial network genes and miRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 2013, 49 ( 24 ) : 107-117.
- [25] Marc L, Bárbara BA, Gema MG, et al. Mitochondrial Fusion Is Increased by the Nuclear Coactivator PGC-1 $\beta$ . *PLoS ONE*, 2008, 3 ( 10 ) : e3613.
- [26] Francesc XS, Marc L, Daniel B, et al. Evidence for a Mitochondrial Regulatory Pathway Defined by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ -Coactivator-1 $\alpha$ , Estrogen-Related-Receptor- $\alpha$ , and Mitofusin 2. *Diabetes*, 2006, 55 ( 6 ) : 1783-1791.
- [27] Arezu JA, Eric CC, Margaret N, et al. Mitofusin 2 Protects Cerebellar Granule Neurons against Injury-induced Cell Death. *J Bio Chem*, 2007, 282 ( 33 ) : 23788-23798.
- [28] Ju DP, He JJ, Zhao LL, et al. Estrogen related receptor  $\alpha$ -induced adipogenesis is PGC-1 $\beta$ -dependent. *Mol Biol Rep*, 2012, 39 ( 3 ) : 3343-3354.
- [29] Binda C, Newton-Vinson P, Hubalek F, et al. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat Struct Biol*, 2002, 9 ( 1 ) : 22-26.
- [30] Willy PJ, Murray IR, Qian J, et al. Regulation of PPAR gamma coactivator 1 alpha ( PGC-1 alpha ) signaling by an estrogen-related receptor alpha ( ERR alpha ) ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 ( 24 ) : 8912-8917.
- [31] Angela CP, Ruth ET, Selina Y, et al. The Mitochondrial Fusion-Promoting Factor Mitofusin Is a Substrate of the PINK1 / Parkin Pathway. *PLoS ONE*, 2010, 5 ( 4 ) : e10054.
- [32] Hui AM, Zhang W, Chen W, et al. Agents with selective estrogen receptor ( ER ) modulator activity induce apoptosis in vitro and in vivo in ER-negative glioma cells. *Cancer Res*, 2004, 64 ( 24 ) : 9115-9123.
- [33] Knut Bk, Steffi DK, Peter D, et al. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol*, 2008, 255 ( 7 ) : 1049-1058.
- [34] Gadeau AP, Arnal JF. Estrogen-Related Receptor- $\gamma$ : Conductor of Muscle Angiogenesis Through Conversion of Fast-to Slow-Twitch Fibers? *Circ Res*, 2012, 110 ( 8 ) : 1042-1044.
- [35] Antonios M, Vikas Y, Sabina L, et al. Revascularization of Ischemic Skeletal Muscle by Estrogen-Related Receptor- $\gamma$ . *Circ Res*, 2012, 110 ( 8 ) : 1087-1096.

## 垂体卒中研究进展

俞海 综述 詹仁雅 审校

浙江大学医学院附属第一医院神经外科 浙江 杭州 310003

**摘要:** 垂体卒中属神经-内分泌急症的一种,发病隐匿,诊断困难,病情复杂,治疗棘手。其发病与全身状况,外界刺激及瘤体本身有关,具体机制仍待阐明。CT与MRI是重要的确诊辅助手段,治疗方案主要取决于临床表现,急性期是否手术仍存在争议。垂体卒中未来研究方向应转向发病机制和临床分型的统一上,强调临床分型与治疗策略密切相关的重要性。随着显微镜、神经内镜、导航技术等垂体卒中手术治疗的应用成熟,手术治疗仍将会是垂体卒中的主要治疗方法。

**关键词:** 垂体卒中; 发病机制; 神经影像学; 经蝶窦手术

垂体卒中 ( Pituitary Apoplexy, PA ) 是指垂体腺瘤突发出血或梗死所引起的,以突发头痛、视觉障碍、眼外肌麻痹和意识下降为特征的一组临床综合征,绝大多数垂体卒中发生于垂体腺瘤,发生于正常垂体腺组织者罕见<sup>[1]</sup>。临床表现各异,诊断困难。一旦确诊,应立即给予类固醇激素治疗或紧急手术减压,对视力恢复和神经功能改善均有帮助<sup>[1,2,3]</sup>。如诊断或治疗延误,可致患者很快死亡,

尤其以急性爆发临床表现者。通过合理及时的治疗,大多数患者预后良好<sup>[3]</sup>。

### 1 流行病学及临床分型

垂体卒中发病率约占垂体腺瘤的 0.5% ~ 25.0%<sup>[2,4]</sup>之间,统计差别主要与诊断标准相关。多数学者确诊趋向于有明显临床卒中表现者,而建议将无明显临床表现但组织病理检查证实垂体腺瘤有出血或梗死者归类于寂静型或亚临床型,该类型在

收稿日期: 2013-04-04; 修改日期: 2013-09-04

作者简介: 俞海 ( 1986- ) ,男,浙江大学医学院附属第一医院神经外科在读硕士研究生,主要从事颅内肿瘤相关基础研究。

通讯作者: 詹仁雅 ( 1960- ) ,男,博士生导师,主任医师,浙江大学医学院附属第一医院神经外科主任。

临床表现和诊断上往往易被忽视,致发病率偏低。整体发病率男性略多于女性,40~50岁为高峰期<sup>[3-6]</sup>,发病前既诊断为垂体腺瘤仅为15%~25%,存在诱发因素的占4%~50%不等<sup>[4]</sup>。发生种类上,无功能性腺瘤发生卒中的比例平均为45%<sup>[4]</sup>。功能性垂体腺瘤中以泌乳素瘤和生长激素瘤报道最多。出血性卒中多见于无功能腺瘤患者,缺血性卒中多见于肢端肥大患者,其他血管源性改变则多见于垂体泌乳素腺瘤和Nelson综合征患者<sup>[7]</sup>。

垂体卒中分型目前尚未统一。国内较多采用王任直等<sup>[7]</sup>分型:I型,爆发性垂体卒中;II型,急性垂体卒中;III型,亚急性垂体卒中;IV型,慢性垂体卒中;国外Lubina等<sup>[8]</sup>同样根据临床急缓程度分为:急性型、亚急性型及寂静型。张华楸等<sup>[9]</sup>又根据卒中在MRI上的表现分为中央型、周围型、不规则型和全瘤型,对手术方式有一定指导意义。

## 2 相关因素

### 2.1 外部因素

目前报道较多的外致因素有:①身体状况:脑外伤、颅内低灌注、高血压、糖尿病、妊娠<sup>[1,3]</sup>;②药物:抗凝药物肝素等<sup>[1,5]</sup>、多巴胺激动剂溴隐亭及卡麦角林等<sup>[10]</sup>;③手术操作:心脏冠脉手术<sup>[11,12]</sup>;④垂体放疗<sup>[4]</sup>;⑤垂体功能试验:存在明显相关证据。Maier等<sup>[13]</sup>发现在注射下丘脑释放激素后垂体增强程度升高,提示用药后存在血流动力学或血管渗透性改变;而Nawar等<sup>[4]</sup>则认为试验激素通过不同途径导致垂体毛细血管痉挛可能是PA发生的机制之一。

### 2.2 内部因素

2.2.1 腺瘤大小 大型腺瘤发生卒中概率明显高于微腺瘤,这可能跟腺瘤组织体积增大过快受周围组织挤压及鞍内压力过大至垂体易梗死出血有关<sup>[4,5,14,15]</sup>。

2.2.2 病理及功能类型 较早认为嗜酸性垂体腺瘤更易发生卒中<sup>[11]</sup>,但随着免疫组化等技术的运用,一些学者<sup>[2,4,16]</sup>发现各种组织病理型都有可能发生卒中,同时认为各种功能性垂体腺瘤也都可发生卒中,但文献报道中非功能性腺瘤发生率最高,比率也最大<sup>[4,5,8,11]</sup>,可能与非功能性腺瘤的临床症状轻,或症状不典型,临床发现时病情已较重,发生卒中的概率就相对较高有关。

## 3 发生机制

垂体卒中发生机制仍未明确。目前相关研究主要集中在垂体腺瘤的不正常血供及血管壁相关

因子的表达上。主要相关理论总结如下:①垂体腺瘤生长过快,血供相对不足或增大的腺瘤将垂体动脉和漏斗挤压于鞍膈孔,致瘤体缺血坏死继而出血<sup>[2]</sup>;②垂体腺瘤血管丰富,形成不规则血窦,血窦壁薄,瘤体增大引起局部压力增高导致局部血管破裂出血,电镜下可观察到血管基底膜呈节段状或碎片状,表现为不完全成熟的特征,可能是卒中的内在因素<sup>[4]</sup>;③垂体腺瘤的血供主要来源于垂体下动脉,与全身系统动脉血压波动联系密切,系统血压的突然较大波动易引起瘤体破裂出血<sup>[4,17]</sup>。

垂体卒中在分子水平研究上,目前已证实转基因PTTG、成纤维细胞生长因子-2(Bfgf-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、增生细胞核抗原(PCNA)都跟垂体腺瘤及卒中的发生发展有关联<sup>[14]</sup>,其中PCNA在除泌乳腺瘤以外的其他所有垂体腺瘤卒中过程中表达明显增加,而MMP-9则在生长激素瘤发生卒中过程中表达明显增加,在其他垂体腺瘤中则无区别<sup>[18]</sup>,提示不同类型垂体腺瘤存在发生卒中的分子水平差异。

## 4 临床表现

PA发病隐匿,急性起病者居多,不少呈亚临床型。典型表现主要有两方面:一是血肿引起的占位效应和刺激症状;垂体梗塞坏死引起的功能低下症状为其二。我们对近年资料较详细的5组大宗病例报道<sup>[6,16-19]</sup>,总计306例垂体卒中中进行统计,结果发生头疼253例(82.7%),多数为突发剧烈头痛,眶后部明显,有时感整个头部剧痛,可能是硬脑膜受牵拉或蛛血刺激三叉神经分支所致。发生视力下降及视野缺损187例(61.1%),为鞍内容物挤至鞍上,引起视束、视交叉及视神经受压麻痹,双颞侧上1/4视野往往最容易发生缺损。116例(37.9%)发生眼外肌麻痹,为鞍内血肿压迫刺激海绵窦内第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经,产生不同程度的眼肌麻痹、上睑下垂和瞳孔变化,通常第Ⅲ对颅神经最早且受累最严重<sup>[4,11]</sup>。126例(41.2%)发生恶心呕吐,可能跟血肿或垂体瘤坏死组织侵犯蛛网膜下腔、脑干,以及颅内压增高和/或下丘脑-垂体机能障碍等有关<sup>[1,4]</sup>。垂体功能低下者有188例(61.4%),可发生肾上腺皮质危象,见于约2/3的患者,必须立即给予激素替代治疗<sup>[2,3]</sup>。31例(10.1%)发生意识障碍,可能与血肿压迫海绵内颈内动脉及血管痉挛相关。其他较少见症状有发热、脑膜刺激征,偏瘫者极罕见。

## 5 诊断及鉴别诊断

### 5.1 诊断

垂体卒中临床表现多样,容易误诊,影像学检查是确诊必不可少的辅助手段,鞍内肿瘤伴眼外肌麻痹是确诊的有力证据。

CT 在垂体卒中急性期( $<3$  d)平扫时即可见瘤内的高密度影出血灶,容易辨别;当进入亚急性期( $3$  d $\sim 3$  w)后则呈等信号,与未出血的垂体腺瘤无法区别;当出血呈反复性或慢性出血伴坏死时( $>3$  w),陈旧出血与坏死均可表现为等或低信号,二者同样无法区别,同时还需与囊性病变及脓肿区别。

MRI 是通过血肿内血红蛋白衍化的信号变化来帮助推测出血的时间。急性期( $<3$  d)时形成较多的去氧血红蛋白,细胞内外铁的不均匀分布造成体素的磁化率不一致,引起质子失相位,T1WI 上呈等信号或稍低信号,T2WI 上呈低信号;亚急性期( $3$  d $\sim 3$  w),去氧血红蛋白大量形成,正铁血红蛋白具有较强的顺磁性,T1WI 表现为不断增强的高信号,T2WI 呈低信号、等信号或高信号不等;慢性期时( $>3$  w),细胞外正铁血红蛋白明显延长 T2 时间,但仍不失其短 T1 作用,因此 T1WI、T2WI 都可呈高信号;当有长期反复出血、含铁血黄素沉积时,在 T1WI、T2WI 上均表现为低信号液平;当瘤内为坏死则表现为周边高信号,中间呈等信号或稍低信号<sup>[15-20]</sup>。此外,MRI 还能提供较 CT 更为清晰的三维空间解剖结构,它对肿瘤的占位、手术中瘤体的暴露以及瘤体与周边正常组织的关系都可起到良好的显示引导作用。因此,大多数学者<sup>[2,4,7,11,17,18,21]</sup>认为 MRI 是垂体卒中的首选影像学检查手段,而在急性期,尤其是超急性期( $\leq 24$  h)应首选 CT。

脑脊液检查考虑到其具有引起脑疝及颅内感染等一定风险,一般仅作为细菌性脑膜炎排除性诊断。当难以排除鞍区周边的血管瘤时可考虑行 MRA 及脑血管造影检查。

### 5.2 鉴别诊断

需要鉴别的疾病主要有动脉瘤性蛛网膜下腔出血、细菌性脑膜炎、颅咽管瘤、Rathke 囊肿破裂出血及海绵窦血栓等。

## 6 治疗及争议

垂体卒中治疗方案主要根据患者的全身状况、神经系统症状、神经-眼科学改变及内分泌系统状况来确立<sup>[1-4,6,8,11,16,17,19]</sup>。随着垂体腺瘤的诊断水平、合理及时的药物干预以及外科治疗技术的不断精细

化,垂体卒中的发病率不断下降,预后也不断提高。

### 6.1 药物治疗

激素替代治疗是垂体卒中的基本治疗手段,在疾病的任何阶段都需应用。当确诊或高度疑诊为垂体卒中时,应立即使用超生理剂量肾上腺糖皮质激素。氢化可的松疗效得到较一致认可,推荐剂量为 50 mg/6 h,不仅可防止因垂体瘤内出血坏死引起的肾上腺皮质功能减退,减轻视神经、视丘下部的急性水肿,同时还可增强机体应激能力,降低手术死亡率<sup>[3,4,11]</sup>。

### 6.2 手术

经蝶入路微创手术因其低损伤率和较少的并发症,且绝大多数患者都可适应,已被多数学者<sup>[3,4,8,11,22]</sup>认同。该入路简便,术野清晰,手术时间短,恢复较快,对脑组织及视神经影响小,主要并发症有脑脊液鼻漏和垂体前叶损伤症状。经颅手术因有更严重的并发症,目前仅在肿瘤或血肿巨大且波及鞍上、鞍旁,或向额、颞部侵袭扩展才采取额下或翼点入路。近年来导航下内镜辅助经鼻蝶手术治疗垂体卒中的报道逐渐增多,适应症与经蝶入路显微手术类似,且术野内可成角的内镜技术可以提供更大的手术空间,切除率更高,适用于部分手术不能经蝶入路而选择经颅入路的患者。但器械昂贵、操作复杂,而且其并发症发生率较传统的经蝶显微手术并未下降<sup>[4,23]</sup>,目前尚未普及。

### 6.3 其他治疗

放疗一般不作为急性期的治疗手段,后期可作为手术及保守治疗效果不佳或肿瘤术后复发患者的辅助治疗。此外,急性期应严密监测水、电解质和各垂体激素水平,维持内环境及全身一般情况稳定,尤其有尿崩症状者。

### 6.4 争议及预后

对于垂体卒中是采取保守治疗还是手术治疗,手术治疗的指征把握和术后放疗的规范化等问题仍存在较大争议<sup>[2,4,7,11,17]</sup>。Bills<sup>[5]</sup>和 Randeva 等<sup>[14]</sup>在早些时候认为早期的( $<1$  w)手术减压有更好的视力视野恢复,Mehmet 等<sup>[13]</sup>总结 186 例垂体卒中后发现入院 24 小时内紧急手术与 1 周内手术视力恢复无差别,主张没必要 24 小时内紧急外科手术干预。Ayuk<sup>[24]</sup>和 Grube<sup>[25]</sup>最近的研究则表明保守治疗和早期的手术减压对视力视野的恢复没有差别,并且认为有些垂体卒中的一些神经-眼科症状会自发好转,考虑到手术存在诸多并发症,主张

行保守治疗。目前大多数研究报道都是非随机对照的病例回顾分析,而且都缺乏足够的病例样本数量,治疗方案也存在着临床表现上的偏倚(保守治疗临床症状往往较手术治疗轻)。

2011年英格兰《Clinical Endocrinology》杂志刊登了第一篇垂体卒中处理指南<sup>[22]</sup>。该指南较全面总结了垂体卒中的各种治疗方案及应对措施,但对保守及手术治疗的指针未作明确规定。结合该指南,作者建议:①保守治疗指征:症状轻微且稳定,或者症状较明显,如视力减退、视野缺损和/或眼外肌麻痹等,在短期内有明显好转迹象者。同时密切关注患者病情发展,包括水、电解质、肾功能及内分泌功能的监测,如有恶化者,应立即行外科手术减压。②手术治疗指征:病情不稳定,有严重神经-眼科症状者,如意识状况差或者持续变差,严重视力障碍或者视野缺损等,建议手术在一周内施行。应当强调,垂体卒中的治疗是终身性的,成立由神经内外科、眼科、内分泌科、神经影像科及放疗科组成的治疗协作小组,关注患者的每一个治疗阶段,提供个体化的治疗方案,将是垂体腺瘤卒中诊治的最佳模式。

#### 参 考 文 献

- [1] Chang CV, Felicio AC, Toscanini AC, et al. Pituitary tumor apoplexy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(2-A): 328-333.
- [2] Bills DC, Meyer FB, Laws ER, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery*, 1993, 33(4): 602-609.
- [3] Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51(2): 181-188.
- [4] Nawar RN, Mannan DA, Selman WR, et al. Analytic Review: Pituitary Tumor Apoplexy: A Review. *J Intensive Care Med*, 2008, 23(2): 75-90.
- [5] Liu ZH, Tu PH, Pai PC, et al. Predisposing factors of pituitary hemorrhage. *Eur J Neurol*, 2012, 19(5): 733-738.
- [6] Bonicki W, Kasperlik-Zaluska A, Koszewski W, et al. Pituitary apoplexy: endocrine, surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (wien)*, 1993, 120(3-4): 118-122.
- [7] 魏宇魁,张波,王任直. 垂体卒中. *神经疾病与精神卫生*, 2004, 4(3): 165-167.
- [8] Lubina AO, Lchovsky D, Barezin M, et al. Management of pituitary apoplexy clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir*, 2005, 147(2): 151-157.
- [9] 张华楸,舒凯,董芳永,等. 垂体瘤卒中的MRI表现和临床对照研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2004, 33(6): 749-751.
- [10] Knoepfelmacher M, Gomes MC, Melo ME, et al. Pituitary apoplexy during therapy with cabergoline in an adolescent male with prolactin-secreting macroadenoma. *Pituitary*, 2004, 7(2): 83-87.
- [11] Sally MK, Eric E. Pituitary apoplexy: evaluation, management, and prognosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(6): 456-461.
- [12] Mehmet T, Yelda O, Sema B, et al. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. *Acta Neurochir*, 2010, 152(5): 749-761.
- [13] Maier C, Pdedl M, Clodi M, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the stimulated pituitary gland. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 347-352.
- [14] 王世波,潘隆盛,许百男,等. 垂体腺瘤卒中相关行为及生物学危险因素: Logistic多回归分析. *中国临床康复*, 2004, 8(31): 6936-6938.
- [15] Semple PL, Jane LA, Laws ER, et al. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery*, 2007, 61(5): 956-961.
- [16] 单利珍,任跃忠. 垂体卒中49例临床分析. *临床荟萃*, 2008, 23(7): 498-499.
- [17] Semple PL, Webb MK, Villiers JC, et al. Pituitary Apoplexy. *Neurosurgery*, 2005, 56(1): 65-73.
- [18] Chengzhi M, Tao H, Hao Z, et al. Clinical features and immunohistochemical changes of pituitary apoplexy. *Neuroscience*, 2009, 16(1): 64-68.
- [19] 冯清林,刘明冬,宋毅,等. 72例垂体腺瘤卒中的诊治. *中华内分泌外科杂志*, 2012, 6(3): 207-209.
- [20] Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, et al. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumors: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery*, 1982, 10(4): 437-444.
- [21] Flanagan EP, Hunderfund AL, Giannini C, et al. Addition of magnetic resonance imaging to computed tomography and sensitivity to blood in pituitary apoplexy. *Arch Neurol*, 2011, 67(10): 1336-1337.
- [22] Senthil P, Mark V, Stephanie B, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol*, 2011, 74(1): 9-20.
- [23] Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, et al. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(6): 786-789.
- [24] Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, et al. Acute management of pituitary apoplexy—surgery or conservative management? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(6): 747-752.
- [25] Gruber A, Clayton J, Kumar S, et al. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg*, 2006, 20(6): 379-385.