

# 垂体腺瘤患者视觉功能障碍原因及视觉通路检测新方法的研究进展

钟未鸣 综述 刘志雄 审校

中南大学湘雅医院神经外科颅底与神经肿瘤专科 湖南 长沙 410008

**摘要:** 垂体大腺瘤和巨腺瘤患者常伴有不同程度的视力障碍及视野缺损,其原因复杂多样,随着视觉诱发电位(VEP)、多焦视觉诱发电位(mfVEP)以及磁共振扩散张量成像(DTI)等新技术在视觉神经通路检测中的应用,为进一步明确垂体腺瘤患者视觉神经功能障碍的相关因素提供了新的研究方法和方向。

**关键词:** 垂体腺瘤;视觉功能障碍;相关因素;mfVEP;DTI

垂体腺瘤起源于血供丰富的腺垂体组织,是颅内最常见的良性肿瘤之一,约占颅内肿瘤的10%~20%。大型、巨大型垂体腺瘤常对前视觉通路形成压迫,从而导致32%~70%的患者出现视觉功能障碍<sup>[1-3]</sup>。典型症状包括双侧缓慢进展的非对称性视力下降及双眼颞侧视野缺损<sup>[4-7]</sup>。然而,垂体腺瘤导致视觉功能障碍的原因复杂多样,多项新方法应用于检测及评估视觉神经通路,本文就其研究进展作一综述。

## 1 瘤体与视觉功能障碍的相关因素

### 1.1 肿瘤的大小

垂体大腺瘤或巨腺瘤可直接对视交叉下部神经纤维产生机械压迫,从而导致相应的视觉功能障碍。肿瘤的体积大小与视力障碍的严重程度存在相关性<sup>[8-10]</sup>。Ho等<sup>[10]</sup>利用高分辨MRI对78例垂体腺瘤冠状位上的瘤体高度进行测量,发现高度小于2cm的肿瘤对视觉神经通路产生的影响较少,视力障碍相对较轻。Lee等<sup>[11]</sup>对垂体腺瘤的体积进行进一步测量,发现肿瘤体积与视觉功能障碍程度存在正相关。同时,肿瘤的大小也被证明与视野缺损的程度有关,肿瘤体积较大的患者多存在视野缺损,且视野缺损的程度与瘤体的大小呈正相关<sup>[12-14]</sup>。

### 1.2 肿瘤的生长方向

垂体腺瘤最初多于鞍内膨胀性生长,若肿瘤持续增大,向下可突破鞍底骨质进入蝶窦,向两侧可侵犯海绵窦,向上可将鞍膈上抬或向鞍上延伸、侵

犯下丘脑、第三脑室等。研究发现,肿瘤的生长方向与视觉功能障碍的出现及程度相关。向鞍膈方向生长的垂体腺瘤对视交叉产生压迫的可能性更大,视力障碍及视野缺损的程度更为明显,而在鞍内或向鞍旁生长的肿瘤对视觉功能的影响较小,但更容易复发<sup>[15]</sup>。

### 1.3 肿瘤的鞍上延伸高度

Ikeda等<sup>[16]</sup>早在1995年即提出肿瘤的鞍上延伸高度与视觉功能障碍密切相关,他们分别于MRI冠状位及矢状位上假定两条基准线,以测量肿瘤在冠状位及矢状位上鞍上部分的高度。冠状位基准线为双侧颈内动脉上壁表面的连线,矢状位基准线为鞍结节至鞍背上部的连线,瘤体顶部至基准线的垂线即为肿瘤的鞍上延伸高度。在此基础上,有学者对98例垂体腺瘤患者术前MRI上瘤体的鞍上部分高度进行了观察及测量,发现肿瘤冠状位、矢状位鞍上部分高度与视力障碍存在明确的相关性( $P$ 值均 $<0.001$ ),肿瘤的鞍上延伸高度越大,视力障碍越明显<sup>[17]</sup>。其研究结果还指出,肿瘤冠状位及矢状位上鞍上延伸高度分别以12mm及8mm为临界点,高度大于此临界点将导致患者出现视觉功能障碍。该临界点具有较高的特异性和敏感性(特异性87.0%,敏感性74.2%),对此类患者临床治疗策略的制定及预后评价具有指导意义。另外,肿瘤的鞍上延伸高度与双颞侧视野缺损存在线性正相关,并可作评估患者术前视野缺损及术后恢复的预测因子<sup>[18]</sup>。

收稿日期:2015-12-16;修回日期:2016-02-16

作者简介:钟未鸣(1988-),男,硕士研究生,主要从事颅内肿瘤与血管病的临床研究。

通讯作者:刘志雄(1969-),男,医学博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事中枢神经系统的各类肿瘤及脑外伤的临床研究。

#### 1.4 肿瘤的病理类型及质地

垂体腺瘤的质地多样,在以往的研究中大多被分为质软(瘤体易被吸引器吸除)、质中(瘤体不易被吸引器吸除)及质硬(瘤体无法吸除,需经双极电凝及锐性分离切除)三类<sup>[19,20]</sup>。近期研究结果进一步指出,垂体腺瘤的质地与骨胶原含量呈正相关<sup>[20]</sup>。然而,肿瘤质地与视觉神经功能障碍的相关性尚存在争议。质硬的肿瘤可能对视交叉压迫更重,质软的肿瘤对视交叉压迫可能较轻,这样的猜测有待进一步研究证实。无功能腺瘤的患者视觉功能障碍较重,但主要原因是缺乏内分泌症状、早期诊断难度增大,而并非由肿瘤细胞病理类型间的差异造成。肿瘤病理类型与视觉功能障碍的关系也有待进一步明确。

### 2 视交叉受压与视觉功能障碍的相关因素

#### 2.1 视交叉的厚度

正常视交叉位于垂体鞍膈上方约10 mm,呈扁平形态,宽约12 mm、长8 mm、厚4 mm,在第三脑室前下部,与水平面呈45°倾斜面。向鞍上生长的垂体大腺瘤常对视交叉形成压迫,此时视交叉的厚度在一定程度上反映了其受压的程度。早在20世纪90年代,视交叉厚度与视觉神经功能障碍的关系的研究就已引起关注。早期研究通过比较正常人及存在视力障碍的垂体腺瘤患者的视交叉厚度,发现后者视交叉平均厚度为2.6 mm,低于正常视交叉的平均厚度3.5 mm,差异具有统计学意义,从而证实视交叉厚度与视力障碍有关。视交叉厚度越小,受压迫程度越重,视力障碍可能越明显<sup>[21]</sup>。进一步研究通过视交叉厚度和视野缺损关系的对照试验表明,视野缺损组患者的视交叉平均厚度为2.2 mm,低于对照组视交叉平均厚度3.5 mm<sup>[22]</sup>。视交叉厚度与视野缺损呈负线性相关,视交叉厚度越小则视野缺损程度越重。视交叉厚度与肿瘤鞍上延伸高度均可作为预测视野缺损程度的指标,且通过比较两者 Pearson 相关系数,视交叉厚度被认为是更好的预测因子<sup>[18]</sup>。

#### 2.2 视交叉的移位

根据视交叉与蝶鞍的位置关系可将视交叉位置分为正常型(鞍膈中央上方,79%)、前置型(鞍结节上方,12%)、后置型(鞍背上方,9%)。向鞍上生长的垂体腺瘤可将视交叉向上方推移造成移位,根据冠状位 MRI 影像测量视交叉下表面至基准线的垂直线即为视交叉移位的距离。研究表明,

视交叉矢状位上移位 $\geq 8$  mm、冠状位移位 $\geq 13$  mm 则会出现视力障碍及视野缺损<sup>[16]</sup>。对于巨大泌乳素腺瘤,多巴胺受体激动剂治疗往往可以缩小肿瘤体积,改善患者视觉功能障碍。而一部分垂体腺瘤患者伴发空蝶鞍或在接受多巴胺受体激动剂药物治疗后,由于鞍内占位体积的缩小及鞍上正常组织的压力,视交叉可向下方移位、陷入空蝶鞍内,形成视交叉下疝<sup>[23]</sup>。此类并发症虽较为少见,却是导致患者出现视觉神经功能二次减退的重要原因之一<sup>[24]</sup>。

#### 2.3 视交叉的微循环缺血

视交叉的血供主要来自大脑前动脉和前交通动脉发出的细小分支。视交叉上部血供来自大脑前动脉分支,前中部血供主要来自前交通动脉发出的分支,前外侧部血供主要来自于眼动脉颅内段发出的分支,下部血供来自垂体上动脉分支,视交叉中段及后下方的血供来自颈内动脉、大脑后动脉和后交通动脉的分支。一部分垂体腺瘤并未对导致视交叉明显受压或移位,但可能压迫视交叉供血分支,导致视交叉缺血从而出现相应的视觉功能缺损。微腺瘤虽未对视交叉或其血运造成直接的机械压迫,但可能因局部的高血流灌注产生盗血,造成视交叉微循环缺血,从而导致视觉功能障碍<sup>[25,26]</sup>。

#### 2.4 视网膜神经纤维层厚度

由于肿瘤压迫对视觉神经通路的损害,视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)可出现退行性变<sup>[27]</sup>。通过应用光学相干断层扫描技术(OCT)分析107例垂体腺瘤患者RNFL的厚度与视觉功能障碍及恢复的关系,Danesh-Meyer等<sup>[28]</sup>发现术前RNFL变薄的患者较正常厚度患者的视野缺损程度更为显著( $P=0.001$ ),且RNFL厚度正常的患者视觉功能恢复的可能性更大、预后更好,从而表明RNFL厚度对于评估视觉功能障碍的预后具有指导意义。Qiao等<sup>[29]</sup>利用RNFL厚度及多焦视觉诱发电位(mfVEP)、标准自动视野检测(SAP)等进一步研究了垂体腺瘤患者视神经结构和功能之间的关系,揭示了其相关性:瘤体对视交叉压迫程度越重,RNFL的厚度越薄,患者视觉功能障碍越明显。

### 3 视觉通路检测的新方法

#### 3.1 多焦视觉诱发电位(mfVEP)

视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)以及多焦视觉诱发电位(multifocal visual evoked potential, mfVEP)被越来越多地用于评估垂体腺瘤患者

的视觉功能障碍,并在随访过程中对影像学上已确诊病变的进展进行有效的评估<sup>[30,31]</sup>。Jayaraman等<sup>[2]</sup>的研究成果表明,由垂体腺瘤压迫视交叉所导致的mfVEP参数的变化与经典静态视野测量上双颞侧视野的变化相一致,对于视野测定结果不可靠的患者来说,进行mfVEP的评估是有帮助的。与垂体腺瘤相关的视觉功能障碍在mfVEP上主要表现为潜伏期延长及振幅下降,mfVEP潜伏期的变化有助于垂体腺瘤患者术前早期诊断及术后视觉功能恢复的随访及评估<sup>[32,33]</sup>。

### 3.2 视觉通路 DTI

磁共振扩散张量成像(DTI)是在扩散加权成像基础上发展起来的一种MR功能成像技术,利用人体内水分子在不同方向上其自由运动不同所造成的信号改变进行成像。DTI可以清晰显示脑白质神经纤维走向,帮助了解神经传导束是否受侵破坏或受压移位。Hajiabadi等<sup>[34]</sup>首次应用视觉通路DTI,清楚地显示并对比了2例存在视觉功能障碍患者术前、术中、及术后3个月视觉通路神经纤维连贯性及完整性的变化。术前位于视交叉处的横向神经纤维由于肿瘤压迫而消失,术中视神经减压后,视交叉部的神经纤维重新出现,术后3个月后神经纤维束明显增粗,患者视觉功能恢复良好。由此可见,视觉通路DTI的应用对于垂体腺瘤患者的评估、治疗及随访具有重要的指导作用,表现为:①可用于评价患者视觉通路受压程度;②可判断视觉功能障碍原因及视觉通路受压部位;③可预测视神经减压后视觉功能恢复的结果。

### 4 展望

垂体腺瘤患者常伴有不同程度的视力障碍及视野缺损,一个重要机制是向鞍上生长的瘤体对视交叉及其微循环形成压迫。视觉功能障碍的程度与瘤体特征及视交叉受压程度均存在密切关系,部分已得到研究结果证明。然而肿瘤的质地、病理类型、视交叉受压时间等是否与视觉功能障碍的程度相关仍需进一步研究证实。普通视力、视野检测仍将作为筛查、评估垂体腺瘤患者视觉功能障碍的常规手段,但随着OCT、VEP、mfVEP及视觉通路DTI技术的应用,无疑将为该领域的研究提供崭新的方法和方向。

体腺瘤的蛋白质差异表达谱的建立.中南大学学报(医学版),2009,34(7):570-575.

- [2] Jayaraman M, Ambika S, Gandhi RA, et al. Multifocal visual evoked potential recordings in compressive optic neuropathy secondary to pituitary adenoma. *Doc Ophthalmol*, 2010, 121:197-204.
- [3] 刘运生,袁贤瑞,刘景平,等.经眶-额下入路显微手术切除大型、巨大型垂体腺瘤技术探讨. *中华神经外科杂志*, 2000, 16(5):288-291.
- [4] Hornyak M, Digre K, Couldwell WT. Neuro-ophthalmological manifestations of benign anterior skull base lesions. *Postgrad Med*, 2009, 121(4):103-114.
- [5] Van Stavern GP, Newman NJ. Optic neuropathies. An overview. *Ophthalmol Clin of North Am*, 2001, 14(1):61-71.
- [6] Behbehani R. Clinical approach to optic neuropathies. *Clin Ophthalmol*, 2007, 1(3):233-246.
- [7] Prasad S, Volpe NJ, Balcer LJ. Approach to optic neuropathies: clinical update. *Neurologist*, 2010, 16(1):23-34.
- [8] Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS, et al. Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol*, 2002, 50(2):127-130.
- [9] Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4):905-915.
- [10] Ho RW, Huang HM, Ho JT, et al. The influence of pituitary adenoma size on vision and visual outcomes after trans-sphenoidal adenectomy: a report of 78 cases. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 57(1):23-31.
- [11] Lee JP, Park IW, Chung YS. The volume of tumor mass and visual field defect in patients with pituitary macroadenoma. *Korean J Ophthalmol*, 2011, 25(1):37-41.
- [12] Levy A. Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 3(5):47-52.
- [13] Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Can J Ophthalmol*, 2010, 45(4):404-408.
- [14] Rivoal O, Brézin AP, Feldman-Billard S, et al. Goldmann perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmology*, 2000, 107(5):991-997.
- [15] Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*, 2012, 15(1):71-83.
- [16] Ikeda H, Yoshimoto T. Visual disturbances in patients with

### 参 考 文 献

- [1] 刘志雄,刘运生,方文华,等.侵袭性与非侵袭性垂

- pituitary adenoma. *Acta Neurol Scand*, 1995, 92 ( 2 ) : 157-160.
- [17] Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, et al. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas—implications for neurosurgical management. *Clin Endocrinol*, 2012, 77( 5 ) : 728-734.
- [18] Carrim ZI, Reeks GA, Chohan AW, et al. Predicting impairment of central vision from dimensions of the optic chiasm in patients with pituitary adenoma. *Acta Neurochir ( Wien )*, 2007, 149( 3 ) : 255-260.
- [19] Yiping L, Ji X, Daoying G, et al. Prediction of the consistency of pituitary adenoma: A comparative study on diffusion weighted imaging and pathological results. *J Neuroradiol*. 2015 Nov 13.
- [20] Wei L, Lin SA, Fan K, et al. Relationship between pituitary adenoma texture and collagen content revealed by comparative study of MRI and pathology analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8( 8 ) : 12898-12905.
- [21] Parravano JG, Toledo A, Kucharczyk W. Dimensions of the optic nerves, chiasm, and tracts: MR quantitative comparison between patients with optic atrophy and normals. *J Comput Assist Tomogr*, 1993, 17( 5 ) : 688-690.
- [22] Iwata F, Patronas NJ, Caruso RC, et al. Association of visual field, cup-disc ratio, and magnetic resonance imaging of optic chiasm. *Arch Ophthalmol*, 2004, 115( 6 ) : 729-732.
- [23] Papanastasiou L, Fountoulakis S, Pappa T, et al. Brain and optic chiasmal herniation following cabergoline treatment for a giant prolactinoma: wait or intervene? *Hormones*, 2014, 13( 2 ) : 290-295.
- [24] Dhanwal DK, Sharma AK. Brain and optic chiasmal herniations into sella after cabergoline therapy of giant prolactinoma. *Pituitary*, 2011, 14: 384-387.
- [25] 刘凡, 刘运生, 王小亦, 等. 垂体腺瘤血管生成与 VEGF、bFGF 和内皮抑素的关系探讨. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33( 3 ) : 214-217.
- [26] 葛明旭, 孔大伟, 滕宏涛, 等. 经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术对视力的影响及先关因素分析. *中国综合临床杂志*, 2012, 28( 1 ) : 64-67.
- [27] Qiao N, Ye Z, Shen M, et al. Retinal nerve fiber layer changes after transsphenoidal and transcranial pituitary adenoma resection. *Pituitary*, 2016, 19: 75-81.
- [28] Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *J Clin Neurosci*, 2015, 22( 7 ) : 1098-1104.
- [29] Qiao N, Zhang Y, Ye Z, et al. Comparison of multifocal visual evoked potential, static automated perimetry, and optical coherence tomography findings for assessing visual pathways in patients with pituitary adenomas. *Pituitary*, 2015, 18( 5 ) : 598-603.
- [30] Rumboldt Z. Pituitary adenomas. *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16( 4 ) : 277-288.
- [31] Holder GE. Chiasmal and retrochiasmal lesions. *Principles and practice of clinical electrophysiology*, 2001, 857-865.
- [32] Kilstorner AI, Graham SL, Grigg J, et al. Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89( 6 ) : 735-744.
- [33] Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, et al. Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated primetry in compressive optic neuropathies. *Invest Ophthalm Vis Sci*, 2006, 47( 4 ) : 1458-1463.
- [34] Hajiabadi M, Alimohamadi M, Fahlbusch R. Decision Making for Patients With Concomitant Pituitary Macroadenoma and Ophthalmologic Comorbidity: A Clinical Controversy. *World Neurosurg*, 2015, 84( 1 ) : 147-153.