



电子版



语音版

·论著·

## 内镜和显微手术治疗对垂体腺瘤患者术后血清 MMP-9、IGF-1及激素相关指标水平的影响

孙青青, 任洪波, 牛国栋

邯郸市中心医院神经外科, 河北 邯郸 056001

**摘要:**目的 探讨内镜和显微手术对垂体腺瘤患者术后血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及激素相关指标水平的影响。方法 以随机数值表法将2017年1月—2020年1月邯郸市中心医院神经外科收治的96例垂体腺瘤患者均分为内镜组(神经内镜下行肿瘤切除)和显微镜组(显微镜下行肿瘤切除)。记录两组手术指标及术后并发症情况;于术前、术后第3天检测血清MMP-9、IGF-1、泌乳素(PRL)、生长激素(GH)及促肾上腺皮质激素(ACTH)水平。结果 与显微镜组相比,内镜组的手术时间更长,肿瘤切除程度更优,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后内镜组的血清MMP-9、IGF-1及PRL、GH及ACTH水平均低于内镜组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。内镜组、显微镜组术后并发症总发生率为10.42%、27.08%,两者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 神经内镜手术时间较显微镜更长,但在瘤体的清除、降低术后血清MMP-9、IGF-1及激素指标水平方面更具优势。[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 538-541.]

**关键词:**垂体腺瘤;垂体腺瘤切除术;内镜;显微镜;基质金属蛋白酶-9;胰岛素样生长因子-1

中图分类号:R736.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.009

### Effect of endoscopy versus microsurgery on the serum levels of matrix metalloproteinase-9, insulin-like growth factor-1, and hormone-related indices after surgery in patients with pituitary adenoma

SUN Qing-Qing, REN Hong-Bo, NIU Guo-Dong

Department of Neurosurgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, CHINA

Corresponding author: NIU Guo-Dong (1986—) male, attending physician, master's degree student, research direction: individualized diagnosis and treatment of pituitary adenoma, Email: g79818794@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of endoscopy versus microsurgery on the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and hormone-related indices after surgery in patients with pituitary adenoma. **Methods** A total of 96 patients with pituitary adenoma who were admitted to Department of Neurosurgery, Handan Central Hospital, from January 2017 to January 2020 were divided into endoscopy group (neuroendoscopic tumor resection) and microsurgery group (microscopic tumor resection) using a random number table. Surgical indices and postoperative complications were recorded for the two groups, and the serum levels of MMP-9, IGF-1, prolactin (PRL), growth hormone (GH), and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were measured before surgery and on day 3 after surgery. **Results** Compared with the microsurgery group, the endoscopy group had a significantly longer time of operation and a significantly better degree of tumor resection ( $P<0.05$ ). Compared with the microsurgery group after surgery, the endoscopy group had significantly lower serum levels of MMP-9 ( $72.39\pm10.53\text{ }\mu\text{g/L}$  vs  $80.18\pm13.42\text{ }\mu\text{g/L}$ ,  $P<0.05$ ), IGF-1 ( $298.64\pm42.75\text{ ng/mL}$  vs  $319.61\pm41.96\text{ ng/mL}$ ,  $P<0.05$ ), PRL ( $1.36\pm0.44\text{ nmol/L}$  vs  $1.67\pm0.53\text{ nmol/L}$ ,  $P<0.05$ ), GH ( $0.96\pm0.28$

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200194)

收稿日期:2020-12-02;修回日期:2021-11-22

作者简介:孙青青(1985—),女,主治医师,本科学士,研究方向:神经疾病诊治。

通信作者:牛国栋(1986—)男,主治医师,硕士研究生,研究方向:垂体腺瘤的个体化诊疗。Email: g79818794@163.com。

nmol/L vs 1.39±0.37 nmol/L,  $P < 0.05$ ), and ACTH (4.28±0.72 nmol/L vs 4.85±0.74 nmol/L,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the overall incidence rate of postoperative complications between the endoscopy group and the microsurgery group (10.42% vs 27.08%,  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Compared with microsurgery, neuroendoscopic surgery has a longer time of operation and advances in reducing the serum levels of MMP-9, IGF-1, and hormone-related indices after surgery.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 538–541.]

**Keywords:** pituitary adenoma; pituitary adenoma resection; endoscopy; microscopy; matrix metalloproteinase-9; insulin-like growth factor-1

垂体腺瘤是较常见的颅内肿瘤,患者主要表现为内分泌障碍、头痛,以及视野缩小或缺损等神经压迫症状,对患者健康极为不利<sup>[1]</sup>。内镜或显微镜下经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术是现阶段较为常用的两种微创术式,然而关于两种术式的疗效比较尚无统一论<sup>[2]</sup>。有学者认为,内镜手术治疗较显微手术治疗的全切率更高、创伤更小、且手术总并发症少;另也有观点认为两种术式疗效相近,而内镜手术治疗对蝶窦、鼻甲等鼻腔结构可能更易造成损伤<sup>[3]</sup>。研究发现<sup>[4-5]</sup>,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平变化及内分泌改变可能与肿瘤的发生、发展关系密切,检测其水平对于疗效评估、预后判断具有积极作用。为此,本研究选取96例垂体腺瘤患者进行研究,旨在对比内镜和显微手术治疗对垂体腺瘤患者术后血清MMP-9、IGF-1及激素相关指标水平的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:①均符合《外科学》<sup>[6]</sup>中垂体腺瘤相关诊断标准,拟行内镜或显微下垂体腺瘤切除术;②首次发病;③瘤体局限于鞍内且直径小于4 cm;④年龄≥18周岁;⑤既往无其他肿瘤病史,无放、化疗治疗史;⑥依从性好,自愿配合治疗及检查。

排除标准:①合并凝血障碍或严重心、肺、肾等脏器功能障碍;②存在鼻窦、鼻腔感染;③蝶窦气化不良或鼻孔较小;④肿瘤生长状态呈哑铃状,为侵袭性垂体瘤;⑤瘤体突入颅后窝、颅中窝;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦存在手术禁忌证者。

选取2017年1月—2020年1月邯郸市中心医院收治的96例垂体腺瘤患者,采用随机数值表法分为内镜组和显微镜组,各48例。内镜组:男20例,女28例;年龄23~53岁,平均(37.55±7.32)岁;泌乳素腺瘤21例,无功能腺瘤12例,生长素腺瘤9例,促肾上腺皮质激素腺瘤6例;肿瘤直径0.9~3.8 cm,平均(2.32±0.71)cm。显微镜组:男19例,女29例;年龄22~52岁,平均(36.82±7.14)岁;泌乳素腺瘤23例,生长素腺瘤13例,无功能腺瘤8例,促肾上腺皮质激素腺瘤4例;肿瘤直径0.8~3.9 cm,平均(2.39±0.73)cm。两组这些指标比较,差异无统计学意义( $P >$

0.05)。本研究经医院医学伦理委员会通过,患者了解本研究并同意参与。

### 1.2 方法

显微镜组在显微镜下经鼻蝶入路行肿瘤切除。所有患者术前3 d使用氯霉素滴鼻,1次/d,泼尼松龙5 mg口服,3次/d,术前1 d时。常规清除鼻毛并对鼻腔进行清洗。全身麻醉,取仰卧位,头稍后仰20°~30°,0.5%碘伏对鼻腔及面部进行消毒,选患者右侧鼻腔进行操作。在鼻前庭和鼻中隔黏膜交界黏膜处,作约1.5 cm半环形切口,沿着鼻中隔剥离黏膜,暴露蝶窦前壁及两侧蝶窦开口,置入Hardy窥器以便观察。使用高速磨钻或咬骨钳将蝶窦前壁磨开或咬开,对蝶窦内黏膜电灼后剪除术野部分以防止过分牵拉撕裂黏膜所致的出血过多。扩大窦口,在蝶窦中辨清鞍底和斜坡凹陷,去除鞍底骨质,显露鞍底脑膜,磨除鞍底切开硬脑膜,暴露肿瘤,使用环形刮匙配合吸引器使用逐块切除肿瘤,注意避免损伤鞍隔。确认无肿瘤残留后止血、膨胀海绵加压堵塞鼻腔。

内镜组在神经内镜下经鼻蝶入路行肿瘤切除。术前准备及麻醉、入路方式同显微镜组。在鼻腔内置入30°硬质神经内镜,将中鼻甲、鼻中隔之间作为手术通道,双极轻度电凝其黏膜,自鼻甲向上探查至蝶筛隐窝,辨清蝶窦开口后作鼻黏膜弧形切口,使蝶窦前下壁暴露,并用磨钻将鼻中隔后部、鼻窦前壁骨质磨除,做一直径约2.0 cm的骨窗,进入蝶窦腔内,分离蝶窦黏膜,在鞍底菲薄区以7号穿刺针做一直径1.5~2.0 cm的骨窗,暴露瘤体,使用环形刮匙刮除双侧肿瘤,再对术野中央处肿瘤进行处理,以防止鞍隔过早塌陷后难以观察到双侧肿瘤情况,大部分肿瘤切除后,再次置入30°内镜以检查瘤腔周边结构,观察鞍上、鞍内有无残存肿瘤病灶,如有残留于内镜下一并切除。确认无肿瘤残留后止血、膨胀海绵加压堵塞鼻腔。

### 1.3 观察指标

①记录两组手术时间、术中出血量及肿瘤切除程度。肿瘤切除程度判断标准<sup>[7]</sup>:于术后第2天时,行垂体MRI平扫加增强扫描,未见残余肿瘤为全切,残余10%以下肿瘤为次全切,残余10%~20%肿瘤为大部切除。②于术前、术后第3天抽取外周静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清MMP-9、泌乳素(Prolactin, PRL)、生长激素(growth hormone, GH)及促肾上腺皮质激素(adrenocorti-

cotrophic hormone, ACTH), MMP-9试剂盒购自厦门慧嘉生物技术有限公司,其余购自上海酶联生物技术有限公司;采用德普DPC公司IMMULITE全自动化学发光分析仪及配套试剂检测IGF-1。③记录术后并发症的发生情况。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件分析数据,计数资料以例或%表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用秩和检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,先行正态性检验,满足正态性且两组间方差齐则采用 $t$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术情况对比

内镜组的手术时间较显微镜组长( $P < 0.05$ ),但肿瘤切除程度优于显微镜组( $P < 0.05$ ),两组术中出血量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 手术情况对比 ( $n=8$ )

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	肿瘤切除程度/例		
			全切	次全切	大部切除
内镜组	92.51 $\pm$ 15.12	78.63 $\pm$ 11.28	39	6	3
显微镜组	83.95 $\pm$ 13.42	83.45 $\pm$ 12.94	31	7	10
$t/Z$ 值	2.934	1.945	3.954		
$P$ 值	0.004	0.055	0.047		

### 2.2 血清MMP-9、IGF-1水平对比

术后两组患者的血清MMP-9、IGF-1水平均较本组术前下降( $P < 0.05$ );且内镜组术后上述指标水平均低于显微镜组同期( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 血清MMP-9、IGF-1水平对比 ( $n=48, \bar{x} \pm s$ )

时间	组别	MMP-9( $\mu$ g/L)	IGF-1(ng/mL)
术前	内镜组	148.64 $\pm$ 18.64	488.35 $\pm$ 56.12
	显微镜组	150.26 $\pm$ 20.91	492.18 $\pm$ 58.63
	$t$ 值	0.401	0.327
	$P$ 值	0.690	0.744
术后	内镜组	72.39 $\pm$ 10.53*	298.64 $\pm$ 42.75*
	显微镜组	80.18 $\pm$ 13.42*	319.61 $\pm$ 41.96*
	$t$ 值	3.164	2.425
	$P$ 值	0.002	0.017

注: \*与本组治疗前相比,  $P < 0.05$

### 2.3 激素水平对比

术后两组患者的血清PRL、GH及ACTH各激素指标均较本组术前下降( $P < 0.05$ );且内镜组术后上述指标水平均低于显微镜组同期( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 术后并发症情况对比

内镜组术后并发症总发生率为5/48(10.42%),低于显微镜组的13/48(27.08%),但两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=4.376, P=0.065$ )。见表4。

表3 激素水平对比 ( $n=48, \text{nmol/L}, \bar{x} \pm s$ )

时间	组别	PRL	GH	ACTH
术前	内镜组	5.10 $\pm$ 0.79	3.21 $\pm$ 0.61	7.22 $\pm$ 0.83
	显微镜组	5.06 $\pm$ 0.71	3.19 $\pm$ 0.63	7.17 $\pm$ 0.76
	$t$ 值	0.261	0.158	0.308
	$P$ 值	0.795	0.875	0.759
术后	内镜组	1.36 $\pm$ 0.44*	0.96 $\pm$ 0.28*	4.28 $\pm$ 0.72*
	显微镜组	1.67 $\pm$ 0.53*	1.39 $\pm$ 0.37*	4.85 $\pm$ 0.74*
	$t$ 值	3.118	6.420	3.825
	$P$ 值	0.002	0.000	0.000

注: \*与本组治疗前相比,  $P < 0.05$

表4 术后并发症情况对比 ( $n=48$ , 例)

组别	鼻出血	一过性尿崩	视力障碍	水电解质紊乱	脑脊液漏
内镜组	1	2	1	1	0
显微镜组	2	3	3	3	2

## 3 讨论

经鼻蝶窦显微手术已被证实是治疗垂体腺瘤有效手段,该入路方式对鼻中隔损伤轻,能避免传统术式创伤大、预后差的弊端。本研究结果显示,尽管内镜组的手术时间较长,但其肿瘤切除程度更优,提示其较显微镜手术治疗仍有一定的优势。由于显微镜下经鼻蝶窦入路肿瘤切除术具有可提供三维视野、可双手操作、手术路径短等优势,受到学者的广泛认可。然而,显微镜下视野为“管状”,术野盲区增大,且由于显微镜的照明系统具有一定局限性,在深部进行手术操作时照明效果欠佳,尤其是进行鞍上及后外侧的操作时对蝶鞍区的解剖情况的显露受限,术中可能更易造成瘤体残留、脑脊液漏等<sup>[8]</sup>。与显微镜下手术相比,内镜下经鼻蝶窦入路肿瘤切除术的镜下视野能提高了1.5~2.5倍,可观察到显微镜“管状”术野所致的盲区及死角,且由于内镜的光学特性较好,对鞍膈、鞍内硬膜分界、供血动脉等解剖细节能清楚显示<sup>[9]</sup>。同时,对于切除鞍上、鞍旁肿瘤组织的手术操作,使用有角度的内镜更为方便,良好的鞍上视野不仅能提高鞍上病变切除效果,还能够在最大程度上避免术中因视野不佳而对周边重要结构组织所带来的损伤<sup>[10]</sup>。此外,由于在显微镜下进行手术操作时需切除鼻中隔,易造成鼻中隔缺损,而内镜手术仅需将蝶窦开口扩大即可完成,使患者的鼻中隔缺损情况大大改善。同时,本研究显示内镜组术后并发症发生率低于显微镜组,但差异无统计学意义,这可能与例数过少有关。

垂体是人类十分重要的内分泌系统,其可调控下丘脑分泌PRL、GH及ACTH等激素,不同的垂体腺瘤患者由于累及部位有所差异,各激素指标的水平也有所不同<sup>[11]</sup>。文献报道<sup>[12]</sup>,与正常人相比,不同激素类型垂体腺瘤患者的激素指标常呈异常高表达状态,而手术治疗的目的是正是为了在彻底清除瘤体的同时,帮助恢复患者正常的

激素水平。本研究发现内镜组患者术后血清PRL、GH及ACTH各激素指标均较术前降低,且低于显微镜组同期,提示内镜手术对于促进患者激素水平复常可能更具优势。此外,本研究结果还显示,内镜组患者术后血清MMP-9、IGF-1水平亦低于显微镜组。MMP-9被视为能反应细胞增殖的指标之一,研究显示<sup>[13]</sup>,垂体腺瘤患者的MMP-9水平异常升高,而当病灶被有效清除后其水平会呈现降低的趋势,能在一定程度反映疾病的控制情况。IGF-1则是中枢神经系统重要生长调控因子,在细胞有丝分裂、组织生长发育等过程中均扮演关键角色,其水平对于患者预后判断具有重要的参考价值。上述结果提示与显微镜手术治疗相比,内镜手术对于降低患者术后血清MMP-9、IGF-1水平,控制疾病发展可能更有优势,这可能与内镜下病灶清除更彻底有关。

综上所述,神经内镜下经鼻蝶入路肿瘤切除术的手术时间较显微镜下经鼻蝶入路肿瘤切除的手术时间长,但在瘤体的清除程度、降低术后血清MMP-9、IGF-1及激素相关指标水平方面更具优势。在临床治疗中,应结合患者自身实际情况,合理选择术式,已达到最佳治疗效果。然而本研究未对患者进行长期随访研究,因此有关两种术式对垂体瘤患者远期预后效果的影响仍需延长随访时间进一步证实。

#### 参 考 文 献

- [1] 王义. 生长激素垂体腺瘤现代治疗及护理体会[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(S1): 301-302.
- [2] 何晓飞, 徐文俊, 王荣, 等. 神经内镜和显微镜辅助下切除老年患者垂体腺瘤的临床疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6140-6141.
- [3] 张俊, 吴力新, 马斯奇, 等. 神经内镜下经鼻蝶窦切除垂体腺瘤术后并发症的观察[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(6): 615-618.
- [4] 金建祥, 谷驰. 侵袭性垂体腺瘤患者瘤组织中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF和MMP-9表达水平及临床意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 767-769.
- [5] 屈浙, 田军, 胡昱红, 等. 神经内镜下经单侧鼻蝶窦入路垂体腺瘤切除术对垂体瘤病人术后血清IGF-1水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2848-2850.
- [6] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 214-215.
- [7] 王勇, 吴冲, 张洪亮, 等. 神经内镜下切除功能性垂体瘤术后激素水平改善的效果分析[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(4): 265-268.
- [8] 徐文中, 郭志波, 李建军, 等. 经蝶骨内镜显微手术治疗垂体腺瘤对术后激素的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(3): 244-248.
- [9] 耿亚东, 魏新亭, 薛亚珂, 等. 神经内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤99例[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4197-4198.
- [10] 郭爱顺, 陈寿仁, 林瑞生. 内镜下经蝶入路手术切除垂体大腺瘤80例[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(1): 31-32.
- [11] 蒋昊, 范月超, 苗发安, 等. 神经内镜下经鼻蝶治疗不同类型垂体瘤的临床疗效分析[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(1): 67-70.
- [12] 刘昉, 韩国强, 刘窗溪, 等. 经鼻蝶神经内镜垂体瘤切除术对垂体瘤患者激素水平及视觉功能的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(13): 42-44.
- [13] 胡伟, 李航, 谢卓常, 等. 神经内镜手术与传统显微手术治疗垂体腺瘤的临床价值比较[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5): 457-459.

责任编辑:王荣兵