



电子、语音版

·论著·

动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后垂体功能减退的临床研究

李平根, 王楠斐, 黄国兵, 郑星, 刘文星, 李伯和
宜春市人民医院, 江西 宜春 336000

摘要:目的 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者术后垂体功能减退情况及其对预后的影响。方法 分析2015年1月—2020年12月在宜春市人民医院治疗的aSAH患者82例。通过检测患者术后血清垂体激素、甲状腺激素、皮质醇、胰岛素样生长因子、睾酮和雌二醇,评估其术后垂体功能减退的发生率。采用多因素 Logistic 回归分析垂体功能减退的影响因素。应用格拉斯哥预后评分(GOS)随访评估患者3个月预后,分析垂体功能减退对患者预后的影响。结果 aSAH患者术后垂体功能减退总体发生率为65.9%(54/82),垂体性腺轴功能减退发生率最高为51.2%。多因素分析显示 Hunt-Hess 3级($OR=4.873, P=0.034$)和手术夹闭($OR=4.561, P=0.008$)是垂体功能减退的危险因素。垂体功能减退并不影响患者3个月预后($P>0.05$),在单因素分析中显示垂体肾上腺轴功能减退患者,不良预后发生率为47.1%,高于垂体功能正常患者($P<0.05$),将年龄、Hunt-Hess 分级、动脉瘤部位和手术方式纳入多因素分析时,垂体肾上腺轴功能减退与患者不良预后并不相关($OR=3.218, P=0.322$)。结论 aSAH患者手术干预后垂体功能减退发生率高,Hunt-Hess 3级和手术夹闭是垂体功能减退的危险因素,但术后垂体功能减退并不影响患者3个月预后。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 61-64.]

关键词:动脉瘤性蛛网膜下腔出血;垂体功能减退;危险因素;预后

中图分类号:R743.34

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.012

A clinical study of hypopituitarism after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage

LI Ping-Gen, WANG Nan-Fei, HUANG Guo-Bing, ZHEN Xing, LIU Wen-Xin, LI Bo-He
Yichun People's Hospital, Yichun, Jiangxi 336000, China

Abstract: **Objective** To investigate the condition of hypopituitarism in patients after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its influence on prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for 82 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage who were treated in Yichun People's Hospital from January 2015 to December 2020. The incidence rate of postoperative hypopituitarism was assessed by measuring the serum levels of pituitary hormone, thyroid hormone, cortisol, insulin-like growth factor, testosterone, and estradiol after surgery. A logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for hypopituitarism. Glasgow Outcome Scale (GOS) was used to evaluate the 3-month prognosis of patients, and the influence of hypopituitarism on prognosis was analyzed. **Results** The overall incidence rate of postoperative hypopituitarism was 65.9% (54/82) in the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and hypopituitarism of the pituitary-gonad axis had the highest incidence rate of 51.2%. The multivariate analysis showed that Hunt-Hess grade 3 ($OR=4.873, P=0.034$) and surgical clipping ($OR=4.561, P=0.008$) were risk factors for hypopituitarism. Hypopituitarism did not affect the 3-month prognosis of patients ($P>0.05$), and the univariate analysis showed that the incidence rate of adverse prognosis was 47.1% in the patients with hypopituitarism of the pituitary-gonad axis, which was significantly higher than that in the patients with normal pituitary function ($P<0.05$), and when age, Hunt-Hess grade, location of aneurysm, and surgical procedure were included in the multivariate analysis, hypopituitarism of the pitu-

基金项目:江西省卫生厅科技计划(20141078)。

收稿日期:2021-10-18;修回日期:2022-03-23

作者简介:李平根(1982—),男,副主任医师,硕士,主要从事脑血管疾病的研究。Email: Lipinggen2013@163.com。

itary-gonad axis was not associated with the prognosis of patients ($OR=3.218, P=0.322$). **Conclusions** There is a high incidence rate of hypopituitarism in patients after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and Hunt-Hess grade 3 and surgical clipping are risk factors for hypopituitarism, while hypopituitarism after surgery does not affect the 3-month prognosis of patients. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 61-64.]

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; hypopituitarism; risk factor; prognosis

颅内动脉瘤患病率较高,人群患病率为2%~5%,其中有0.7%~1.9%的病例会发生动脉瘤破裂而导致动脉瘤性蛛网膜下腔出血(anuerysm subarachnoid hemorrhage, aSAH)^[1]。近年来,aSAH后垂体功能减退逐渐得到重视,有关aSAH后垂体功能减退的研究逐渐增多。既往研究aSAH后垂体功能减退未明确手术前或手术后,介入或手术夹闭本身也是影响垂体功能一个因素^[2],该研究主要探讨aSAH手术干预后的垂体功能减退发生情况及其对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月—2020年12月在宜春市人民医院治疗的aSAH患者143例,最终符合纳入标准并完成随访的患者82例。其中,男38例,女44例;平均年龄58.3岁;入院时Hunt-Hess分级,1、2级52例,3级22例,4、5级8例;责任动脉瘤部位分布:前交通动脉动脉瘤26例,大脑中动脉瘤18例,后交通动脉动脉瘤33例,后循环动脉瘤5例;血管内介入栓塞治疗32例,开颅手术夹闭治疗50例。术后3个月内死亡4例,都纳入GOS评分1~3分为不良预后。

纳入标准:①依据CT及CTA或DSA,aSAH患者诊断明确,并于入院后24h内予急诊手术治疗;②年龄18~73岁;③术后24h内复查头颅CT无新增蛛网膜下腔出血;④无其他神经内外科、内分泌系统疾病,女性未妊娠或未处于哺乳期,入组前未使用任何激素。

排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②长期服用甲状腺素、雌激素或皮质醇激素类药物;③多发性颅内动脉瘤;④严重心脏、肝脏、肾脏疾病、糖尿病及衰竭等全身性疾病。

本研究获宜春市人民医院医学伦理委员会批准,所有检测与治疗获得患者或其家属知情同意。

1.2 垂体功能减退诊断标准

于动脉瘤夹闭或介入术后第2天早晨8点,抽血检测患者血清垂体激素、甲状腺激素、皮质醇(Cortisol)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor-1, IGF-1)、睾酮(Testosterone)和雌二醇(Estradiol)。血清游离甲状腺素(free thyroxine, fT4)水平低于正常参考范围,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平下降或正常,诊断为垂体甲状腺轴功能减退。垂体肾上腺轴功能减退的诊断依据是晨8点血皮质醇水平降低,促肾上腺皮质激素

(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)正常或降低。IGF-1低于对应性别年龄组的正常水平诊断为垂体生长激素轴功能减退。垂体性腺轴功能减退诊断标准为成年男性晨8点睾酮水平低于正常水平,卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平降低或正常,非绝经期女性雌二醇水平降低,FSH和LH水平降低或正常;绝经期女性FSH和LH水平低于正常参考范围^[3]。

1.3 随访和评估

对患者手术后3个月采用格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)进行评估,其中4、5分为预后良好,1~3分为预后不良,出院患者采用门诊随访或电话联系方式进行。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,垂体功能减退相关危险因素分析采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

82例aSAH患者术后总体垂体功能减退发生率65.9%(54/82),垂体甲状腺轴功能减退患者为15例,垂体肾上腺轴功能减退17例,垂体生长激素轴功能减退19例,泌乳素功能减退3例,垂体性腺轴功能减退42例。见表1。

表1 aSAH患者术后垂体功能减退 (n=54例)

垂体轴	垂体功能减退例(%)
垂体甲状腺轴	15(18.2)
垂体性腺轴	42(51.2)
垂体肾上腺轴	17(20.7)
垂体生长激素轴	19(23.1)
泌乳素轴	3(3.7)

多因素Logistic分析显示Hunt-Hess 3级($OR=4.873, P=0.034$)和手术夹闭($OR=4.561, P=0.008$)是aSAH患者术后垂体功能减退的危险因素。见表2、3。

应用GOS评分随访评估患者3个月预后,54例垂体功能减退患者不良预后(GOS 1~3分)18例,发生率33.3%,垂体功能正常患者不良预后的发生率17.9%,两者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。aSAH术后各垂

表2 aSAH术后垂体功能减退的单因素分析

因素	垂体功能正常	垂体功能减退	t/χ^2 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.25±7.65	58.46±6.99	0.811	0.898
性别(男)/例	15	23	0.871	0.344
Hunt-Hess分级/例			4.892	0.012
1、2级	23	29		
3级	3	19		
4、5级	2	6		
动脉瘤部位/例			10.176	0.001
颈内-后交通动脉	17	16		
前交通动脉	2	24		
大脑中动脉	6	12		
后循环动脉	3	2		
手术方式(开颅夹闭)	10	40		

表3 aSAH术后垂体功能减退多因素分析

因素	b	S_b	Wald χ^2	OR	95%CI	P值
Hunt-Hess分级3级	1.582	0.758	4.306	4.873	1.091~21.756	0.034
手术方式	1.523	0.613	6.231	4.561	1.389~14.982	0.008

体轴功能状态组患者不良预后发生率总体比较,差异有统计学意义($\chi^2=2.863, P=0.049$)。其中垂体肾上腺轴功能减退组高于垂体功能正常组($P<0.05$)。见表4。将可能影响患者3个月预后的年龄、Hunt-Hess分级、动脉瘤部位和手术方式纳入进行多因素分析,结果显示,垂体肾上腺轴功能减退并不影响患者预后($OR=3.218, P=0.322$)。

表4 aSAH术后垂体轴功能减退与患者3个月预后的相关性分析 例(%)

不同垂体功能组	病例数	GOS 4、5分	GOS 1~3分	χ^2 值	P值
垂体功能正常	28(34.1)	23(22.1)	5(17.9)	-	-
垂体功能减退	54(65.9)	36(66.7)	18(33.3)	1.267	0.196
垂体甲状腺轴	15(18.2)	11(73.3)	4(26.7)	0.378	0.696
垂体内腺轴	42(51.2)	33(78.6)	9(21.4)	0.357	0.772
垂体肾上腺轴	17(20.7)	9(52.9)	8(47.1)	2.798	0.042
垂体生长激素轴	19(23.1)	14(73.7)	5(26.3)	0.856	0.496
泌乳素轴	3(3.7)	3(100.0)	0(0.0)	-	-

注:表中统计值为该组与垂体功能正常组比较。

3 讨论

颅内动脉瘤破裂是自发性蛛网膜下腔出血的主要原因,其致死率、致残率高,严重威胁患者健康。近年来,国内外研究逐渐关注aSAH患者垂体功能减退,研究表明aSAH急性期垂体功能减退的发生率为37%~55%^[4-7],垂体功能减退发生率差异较大,可能与不同研究采用的病例入选标准、筛查时机、检测方法和诊断阈值存在差异有关^[8]。既往aSAH急性期垂体功能减退的研究中,检测垂体激素水平的时间点,多在入院后1周内,但未明确检测

垂体激素水平时间节点在手术前或手术后,未考虑手术干预对垂体激素水平的影响,而手术对下丘脑、垂体柄、垂体本身或其血管造成的损伤、缺血,是影响垂体功能的一个重要因素^[8-9]。我院颅内动脉瘤破裂出血患者在入院后的24 h内急诊手术,手术后评估aSAH急性期的垂体功能更具有临床意义。因此,该研究将垂体及相关靶腺激素的检测时间节点放在手术干预后第2天早上8点,可以更为准确地评估aSAH患者手术后的垂体功能。该研究显示aSAH患者术后垂体功能减退者54例,发生率为65.9%,高于既往报道的37%~55%的发生率,手术干预可能会增加aSAH患者急性期垂体功能减退的发生率。

aSAH垂体功能减退发生的危险因素是目前研究的热点问题,一般认为垂体功能减退与好发动脉瘤的Willis环紧邻下丘脑-垂体柄-垂体相关。动脉瘤及蛛网膜下腔出血对下丘脑、垂体柄、垂体的机械损伤和压迫,血管痉挛引起的下丘脑或垂体缺血,手术干预对下丘脑、垂体本身或其血管造成的损伤等都可能引起垂体功能减退^[10]。大多认为年龄、Hunt-Hess分级、是否合并脑积水、颅内动脉瘤位置、动脉瘤手术夹闭、脑血管痉挛可能是垂体功能减退发生的危险因素^[3],但仍存有争议。本研究多因素分析显示,Hunt-Hess 3级和手术夹闭是aSAH垂体功能减退的危险因素,而大家通常认为靠近垂体及垂体柄的前交通动脉瘤是影响垂体功能减退的影响因素,但本研究显示,其并不是影响因素。

大多研究报道aSAH后垂体功能减退预示患者预后不好^[11-14],而Robba等完成的Meta分析显示,腺垂体功能减退对aSAH患者的预后没有明显影响^[15]。本研究中患者均行颅内动脉瘤夹闭或介入栓塞治疗,术后垂体功能减退患者3个月后不良预后的发生率高出垂体功能正常患者15.4%,但两者没有统计学差异,进一步分析各个垂体轴功能减退患者的预后,显示垂体肾上腺轴功能减退患者3个月预后比垂体功能正常者差。但是,该研究将可能影响患者预后的其他因素:年龄、Hunt-Hess分级、动脉瘤部位和手术方式都纳入研究进行多因素分析时,垂体肾上腺轴功能减退与患者预后不相关。本研究显示aSAH术后垂体功能减退并未影响患者预后,即使各个垂体轴功能减退与患者3个月预后亦不相关。

综上,aSAH患者手术干预后垂体功能减退发生率较既往研究的aSAH垂体功能减退发生率高,Hunt-Hess 3级和手术夹闭是aSAH患者术后垂体功能减退的危险因素,介入栓塞治疗相对于手术夹闭可能会降低术后垂体功能减退的发生率,但是,不管是aSAH患者术后总体垂体功能减退还是各个亚组垂体轴功能减退,与患者3个月不良预后都不相关,当然,本研究在各个垂体轴功能纳入的病例数不多,得出的结论可能存在偏倚,需要纳入更多的病例进行研究。

参 考 文 献

- [1] 李不言, 袁盾, 姜维喜, 等. 颅内动脉瘤破裂的影响因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(3): 246-250.
- [2] KATSUHIRO T, FUJIMARO I, SATORU T, et al. Transient aggravation of hypopituitarism after parent artery occlusion with low-flow bypass for unruptured giant cavernous carotid aneurysm[J]. *World Neurosurg*, 2019, 123: 339-342.
- [3] 梁前垒, 郭永川, 李朝晖. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后腺垂体功能减退的研究进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(4): 343-346.
- [4] KARACA Z, HACIOGLU A, KELESTIMUR F. Neuroendocrine changes after aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 305-321.
- [5] JAISWAL AK, YADAV S, SAHU RN, et al. An evaluation of neuroendocrine dysfunction following acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective study[J]. *Asian J Neurosurg*, 2017, 12(1): 34-36.
- [6] KRONVALL E, VALDEMARSSON S, SÄVELAND H, et al. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with impaired early outcome[J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(3-4): 529-537.
- [7] ROBBA C, ASPIDE R, PEGOLI M, et al. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2022, 34(1): 44-50.
- [8] BACIGALUPPI S, ROBBA C, BRAGAZZI NL. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoidal hemorrhage[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 181: 41-49.
- [9] GARRAHY A, SHERLOCK M, THOMPSON CJ. Management of endocrine disease: neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5): R217-R233.
- [10] TEMIZKAN S, KELESTIMUR F. A clinical and pathophysiological approach to traumatic brain injury-induced pituitary dysfunction[J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 220-228.
- [11] 曲鑫, 赵浩, 王宁, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者垂体前叶激素水平及临床意义分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(7): 379-383, 402.
- [12] JONASDOTTIR AD, SIGURJONSSON P, OLAFSSON IH, et al. Hypopituitarism 3 and 12 months after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage[J]. *Brain Inj*, 2018, 32(3): 310-317.
- [13] RIDWAN S, GRESCHUS S, BOSTRÖM J, et al. Spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage and related cortisol and immunologic alterations: impact on patients' health-related quality of life[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2019, 80(5): 371-380.
- [14] TÖLLI A, HÖYBYE C, BELLANDER BM, et al. Impact of pituitary dysfunction on cognitive and global outcome after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *J Rehabil Med*, 2019, 51(4): 264-272.
- [15] ROBBA C, BACIGALUPPI S, BRAGAZZI N, et al. Clinical prevalence and outcome impact of pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review with meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2016, 19(5): 522-535.

责任编辑: 王荣兵