



电子、语音版

·论著·

经蝶垂体瘤手术后脑脊液漏多因素回归方程搭建及 预测价值研究

唐国强, 陈加贝, 李斌, 方松
郴州市第一人民医院神经外科, 湖南 郴州 423000

摘要:目的 研究经蝶垂体瘤手术后脑脊液漏多因素回归方程搭建及预测价值。方法 分析2018年5月—2020年9月郴州市第一人民医院56例经蝶窦手术的垂体腺瘤患者资料,其中运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣32例,未用24例。筛查经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的相关因素。结果 经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏与年龄大于65岁、肿瘤直径大于2 cm、术中鞍膈破裂、手术时间超过120 min都呈正相关(均 $P<0.05$),与用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣呈负相关($P<0.05$)。影响经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的因素有再次手术(95% CI: 1.205~859.886, $P=0.038$)、肿瘤直径大于2 cm(95% CI: 1.371~375.766, $P=0.029$)、术中鞍膈破裂(95% CI: 5.351~14461.621, $P=0.005$)、用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣(95% CI: 0.001~0.371, $P=0.009$)。模型预测值绘制ROC曲线及分析,得到AUC=0.971(95% CI: 0.935~1.000),敏感度为1,特异性为0.882。结论 再次手术、肿瘤直径大于2 cm、术中鞍膈破裂、未用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣是经蝶垂体瘤手术后脑脊液漏的危险因素,而应用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣能减少这种不良并发症的发生。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 47-51]

关键词: 垂体瘤; 脑脊液漏; 改良带蒂鼻中隔黏膜瓣; 蝶窦

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.04.009

Construction of a multivariate regression equation for cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal pituitary tumor surgery and its predictive value

TANG Guo-Qiang, CHEN Jia-Bei, LI Bin, FANG Song

Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou, Hunan 423000

Corresponding author: FANG Song, Email: fangsong2011@sina.com

Abstract: **Objective** To construct a multivariate regression equation for cerebrospinal fluid leakage after transsphenoidal pituitary tumor surgery, and to investigate its predictive value. **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of 56 patients who underwent transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in The First People's Hospital of Chenzhou from May 2018 to September 2020, among whom 32 patients used modified pedicled nasal septal mucosal flap and 24 did not use such flap. Related factors for cerebrospinal fluid rhinorrhea after transsphenoidal pituitary tumor surgery were screened out. **Results** Cerebrospinal fluid rhinorrhea after transsphenoidal pituitary tumor surgery was positively correlated with age >65 years, tumor diameter >2 cm, intraoperative rupture of diaphragma sellae, and time of operation >120 minutes (all $P<0.05$) and was negatively correlated with the use of modified pedicled nasal septal mucosal flap ($P<0.05$). Reoperation (95% confidence interval [CI]: 1.205~859.886, $P=0.038$), tumor diameter >2 cm (95% CI: 1.371~375.766, $P=0.029$), intraoperative rupture of diaphragma sellae (95% CI: 5.351~14461.621, $P=0.005$), and use of modified pedicled nasal septal mucosal flap (95% CI: 0.001~0.371, $P=0.009$) were the influencing factors for cerebrospinal

基金项目:郴州市科学技术局科技发展计划项目(ZDYF2020109)。

收稿日期:2020-12-10;修回日期:2022-08-04

作者简介:唐国强(1982—)男,汉,湖南永州人,硕士,副主任医师,研究方向:脑肿瘤与脑血管病的显微外科治疗,电话:15074199096,邮箱:tgqu0@163.com。

通信作者:方松(1984—),男,江西九江人,硕士,副主任医师,研究方向:脑肿瘤的基础与临床,邮箱:fangsong2011@sina.com。

nal fluid rhinorrhea after transsphenoidal pituitary tumor surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the predicted value of the model obtained an area under the ROC curve of 0.971 (95% CI: 0.935–1.000), with a sensitivity of 1 and a specificity of 0.882. **Conclusions** Reoperation, tumor diameter >2 cm, intraoperative rupture of diaphragma sellae, and the absence of modified pedicled nasal mucosal flap are the risk factors for cerebrospinal fluid leak after transsphenoidal pituitary tumor surgery, while the use of modified pedicled nasal mucosal flap can reduce the incidence rate of this adverse complication. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(4): 47–51]

Keywords: pituitary tumor; cerebrospinal fluid leak; modified pedicled nasal septal mucosal flap; sphenoid sinus

脑脊液鼻漏是由威利斯在1676年提出的,其认为是脑部意外或者医源性意外引发的脑膜、骨膜、鼻黏膜层等破坏导致的^[1],轻者影响患者视力,重者危及患者的生命。脑脊液鼻漏是经蝶垂体瘤手术比较常见的并发症,需辅助修复手术加以避免^[2-3]。Citardi等^[4]提倡应用蝶窦脂肪闭塞术来预防经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏,Soneru等^[5]也将改良带蒂鼻中隔黏膜瓣修复手术作为辅助手术来避免脑脊液鼻漏。本研究探究经蝶垂体瘤手术后脑脊液漏影响因素和解读改良带蒂鼻中隔黏膜瓣的作用。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年5月—2020年9月郴州市第一人民医院56例垂体腺瘤经蝶窦手术患者的相关资料。其中,男性31例,女性25例;年龄大于65岁的有135例,小于56岁的有20例;运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣32例,未用24例。所有手术为同一手术团队完成。该研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 手术方式

所有患者头部都进行MRI影像学扫描。所有患者均在全身麻醉下进行手术,应用碘伏及碘伏棉片进行常规的面部及鼻腔消毒,采用肾上腺素棉片(1:10 000)填塞鼻腔收缩黏膜,扩大鼻甲与鼻中隔的距离,确认蝶筛隐窝及蝶窦开口。针对术中鞍膈破裂的患者,应制作改良鼻中隔补救瓣,未用改良鼻中隔补救瓣的则采用一般鼻中隔补救瓣,操作方式相同:采用针状电极切入2条平行切口,上方切口从自蝶窦口下缘至中鼻甲的中部。下切口从后鼻孔上缘至中鼻甲的中部。将黏膜瓣后半部从黏膜下层、软骨膜层面剥离至后鼻孔,使蒂和后部黏膜瓣与蝶骨前壁分离。切除鼻中隔后部,磨除蝶窦前壁骨质,清除蝶窦间隔及黏膜,充分显露颅底。切除肿瘤后观察有无脑脊液漏并确认其分级。如出现脑脊液漏或鞍底较大缺损者,将2条平行切口向前延伸至鼻阈处,并做垂直切口形成完整带蒂鼻中隔黏膜瓣。应用脂肪、人工硬膜及黏膜瓣进行多层鞍底重建,医用胶固定。用油纱条填塞鼻腔。

1.3 观察指标

筛查经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏单因素分析,分

析影响术后脑脊液漏的几个指标相关性,再对经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏进行多因素分析并构建模型方程及其预测价值分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析,计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,相关性采用Kendall Rank相关性分析;影响因素采用二元Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素筛查分析

两者在年龄大于65岁、肿瘤直径大于2 cm、术中鞍膈破裂、用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣、手术时间超过120 min方面有差异,有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 相关性

“经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏”与“年龄大于65岁”、“肿瘤直径大于2 cm”、“手术时间超过120 min”都呈正相关关系,其中与“年龄大于65岁”为低度正相关,与“肿瘤直径大于2 cm”、“术中鞍膈破”为中度正相关,与“手术时间是否超过120 min”为极低正相关关系;而与“用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣”为低度负相关关系,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2、图1。

2.3 Logistics多因素分析

影响经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的危险因素有再次手术、肿瘤直径大于2 cm、术中鞍膈破裂(是为参照项)、用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣(不是为参照项),得到该种模型方程为 $Y=(-2.618)+3.472\times\text{再次手术}+3.122\times\text{肿瘤直径大于2 cm}+5.628\times\text{术中鞍膈破裂}-3.903\times\text{用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣}$ 。见表3。

通过模型可以获得模型预测值,应用模型预测值对经蝶垂体瘤手术后是否发生脑脊液鼻漏进行预测价值判断,并绘制受试者特征曲线(ROC曲线),见图2。结果得到 $AUC=0.971$ (95%CI:0.935~1.000),敏感度为1,特异性为0.882,约登指数为0.882,预测值的临界值为0.1980,标准误差值为0.018,由于AUC远大于0.7,表明模型预测值可有效鉴别经蝶垂体瘤手术后是否发生脑脊液鼻漏情况。

表1 影响术后脑脊液鼻漏的单因素分析 例(%)

因素		术后脑脊液鼻漏		χ^2 值	P值
		是(n=17)	不是(n=39)		
性别	男(n=31)	9(29.0)	22(71.0)	0.058	0.810
	女(n=25)	8(32.0)	17(68.0)		
年龄大于65岁	是(n=36)	15(41.7)	21(58.3)	6.098	0.014
	不是(n=20)	2(10.0)	18(90.0)		
垂体腺瘤类型	泌乳素腺瘤(n=10)	4(40.0)	6(60.0)	4.977	0.173
	生长激素腺瘤(n=31)	9(29.0)	22(71.0)		
	促肾上腺皮质激素腺瘤(n=8)	4(50.0)	4(50.0)		
	其他腺瘤(n=7)	0(0.00)	7(100.0)		
再次手术	是(n=28)	11(39.3)	17(60.7)	2.112	0.146
	不是(n=28)	6(21.4)	22(78.6)		
肿瘤直径大于2 cm	是(n=28)	15(53.6)	13(46.4)	14.275	0.000
	不是(n=28)	2(7.1)	26(92.9)		
术中鞍膈破裂	是(n=19)	13(68.4)	6(31.6)	19.707	0.000
	不是(n=37)	4(10.8)	33(89.2)		
病灶全切	是(n=34)	11(32.4)	23(67.6)	0.163	0.686
	不是(n=22)	6(27.3)	16(72.7)		
用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣	是(n=32)	5(15.6)	27(84.4)	7.665	0.006
	不是(n=24)	12(50.0)	12(50.0)		
高血压	是(n=27)	8(29.6)	19(70.4)	0.013	0.909
	不是(n=29)	9(31.0)	39(69.6)		
糖尿病	是(n=18)	4(22.2)	14(77.8)	0.830	0.362
	不是(n=38)	13(34.3)	25(65.8)		
吸烟史	是(n=20)	7(35.0)	13(65.0)	0.317	0.573
	不是(n=36)	10(27.8)	26(72.2)		
饮酒史	是(n=20)	6(30.0)	14(70.0)	0.002	0.965
	不是(n=36)	11(30.6)	25(69.4)		
手术时间超过120 min	是(n=19)	9(47.4)	10(52.6)	3.936	0.047
	不是(n=37)	8(21.6)	29(78.4)		

表2 相关性分析

指标	参数	脑脊液鼻漏与否	年龄大于65岁	肿瘤直径大于2 cm	术中鞍膈破裂	用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣	手术时间超过120 min
脑脊液鼻漏	τ 值	1	0.330	0.505	0.593	-0.370	0.265
	P值	-	0.014	0.000	0.000	0.006	0.049
年龄是否65岁	τ 值	0.330	1	0.373	0.141	-0.269	0.219
	P值	0.014	-	0.006	0.297	0.046	0.104
肿瘤直径大于2 cm	τ 值	0.505	0.373	1	0.264	-0.072	0.415
	P值	0.000	0.006	-	0.05	0.592	0.002
术中鞍膈破裂	τ 值	0.593	0.141	0.264	1	-0.142	0.124
	P值	0.000	0.297	0.051	-	0.294	0.359
用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣	τ 值	-0.370	-0.269	-0.072	-0.142	1	0.011
	P值	0.006	0.046	0.592	0.294	-	0.936
手术时间超过120 min	τ 值	0.265	0.219	0.415	0.124	0.011	1
	P值	0.049	0.104	0.002	0.359	0.936	-

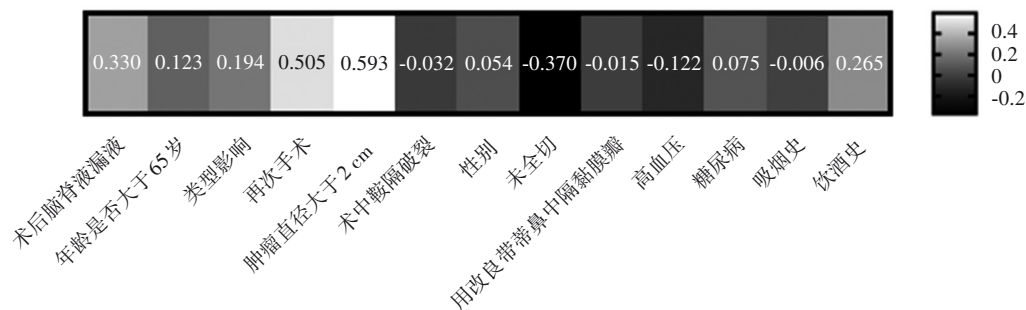


图1 术后脑脊液漏与各指标之间的相关热图

表3 多因素分析结果

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	自由度	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
再次手术	3.472	1.676	4.289	1	0.038	32.185	1.205	859.886
肿瘤直径大于2 cm	3.122	1.432	4.753	1	0.029	22.694	1.371	375.766
术中鞍膈破裂	5.628	2.016	7.795	1	0.005	278.169	5.351	14 461.621
用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣	-3.903	1.485	6.905	1	0.009	0.02	0.001	0.371
常量	-2.618	1.459	3.221	1	0.073	0.073		

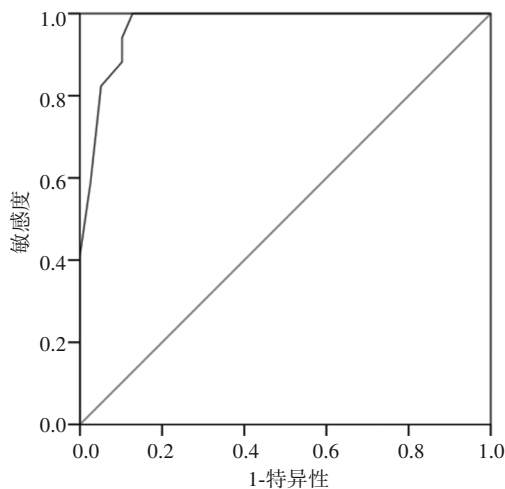


图2 模型预测值的ROC曲线

3 讨论

一般认为,大于65岁老年人发生经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏概率较大,高达72.7%,而非老年人的发生率只有11.1%。国内外部分研究人员也持相同观点,Tu-leasca等^[6]认为这种并发症在老年人群和年轻人群之间存在差异,老年人的发生率要大于青年人的。邢振义等^[7]研究指出年龄较大是造成垂体腺瘤患者术后垂体功能低下的原因之一,可能会造成经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏。Memel等^[8]认为,经蝶窦手术治疗垂体腺瘤(PAs)应用在老年患者的频率较高,发生经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的风险随之上升。本研究结果显示,年龄大于65岁也是引发经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的影响因素之一。

肿瘤直径大于2 cm与脑脊液鼻漏相关,说明肿瘤越大发生脑脊液鼻漏的概率越大。但是,部分研究并不认同该种观点,Alshardan等^[9]认为脑脊液鼻漏、脑出血等并发症与垂体腺瘤的大小无关。田维东等^[10]以出现脑脊液漏和未出现脑脊液漏分组比较,通过多因素分析,在肿瘤大小上存在差异。本研究也持相同观点,认为肿瘤大也容易导致术后脑脊液漏。

本研究结果显示,术中鞍膈破裂与脑脊液鼻漏相关。马翔宇等^[11]指出,术中鞍膈破裂是导致术后脑脊液漏的主要原因,术中如发现存在鞍膈破裂脑脊液鼻漏,应该制作鼻中隔黏膜瓣,对鞍底重建。张溢华等^[12]在进行神经内镜下经鼻蝶入路手术切除垂体腺瘤过程中应该进行鞍底重建,避免因为鞍膈破裂发生术后脑脊液漏,减少感染风险。Yamada等^[13]认为可通过带蒂鼻中隔黏膜瓣重建鞍底,避免术后脑脊液漏。Kim等^[14]对术中鞍膈断裂进行改良带蒂鼻中隔黏膜瓣修复手术,认为重组鞍底是一个可行方式,并在术后进行MRI检测,效果良好,并发症较少。

研究中,未运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣辅助手术的脑脊液漏发生率要高于运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣辅助的,这表明该种手术具有缓解该种症状的效果。而且,该因素还是术后脑脊液漏危险因素之一。Kim等^[15]曾在2019年就指出改良带蒂鼻中隔黏膜瓣辅助手术要优于传统修复方式,具有操作简单、快捷有效,是防范脑脊液鼻漏的有效方式。

手术时长超过120 min的发生术后脑脊液漏要多于时长小于120 min的,这是因为手术时间过长,患者脑部

组织长时间暴露在外,容易感染细菌,遗留后遗症。倪健等^[16]指出,手术时间长、术后脑脊液漏是患者术后颅内感染的相关因素,但并未介绍手术时间长与术后脑脊液漏之间的关系。陈立珂等^[17]在此基础上进一步研究,指出手术时间大于4.5 h,发生术后脑脊液漏的情况会增加。Destiansyah等^[18]也持相同观点,认为在应用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣辅助经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术的时候,也应该注意手术时间,手术时程长发生术后脑脊液鼻漏概率会随之增加。

本研究通过多模型回归方程的预测值分析,显示该种模型对术后脑脊液鼻漏具有较高的预测价值,但是由于样本量少,缺乏多中心研究,还有待进一步佐证。

综上所述,影响经蝶垂体瘤手术后脑脊液鼻漏的因素有再次手术、肿瘤直径大于2 cm、术中鞍膈破裂、未用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣。运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣辅助修复,可有效减少术后脑脊液漏。

参 考 文 献

- [1] LONDON NR Jr, MOHYELDIN A, MONTASER AS, et al. Contributing factors for delayed postoperative cerebrospinal fluid leaks and suggested treatment algorithm[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(6): 779-784.
- [2] ISMAEL S, ELHUSSINY FM, SAIF DA, et al. Surgical management of cerebrospinal fluid rhinorrhea factors affecting success[J]. *Sci J Al-Azhar Med Fac Girls*, 2019, 3(2): 464-469.
- [3] JONATHAN GE, SARKAR S, SINGH G, et al. A randomized controlled trial to determine the role of intraoperative lumbar cerebrospinal fluid drainage in patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas[J]. *Neurol India*, 2018, 66(1): 133-138.
- [4] CITARDI MJ, COX AJ, BUCHOLZ 3rd. Acellular dermal allograft for sellar reconstruction after transsphenoidal hypophysectomy[J]. *Am J Rhinol*, 2000, 14(1): 69-73.
- [5] SONERU CP, RILEY CA, TABAEE A, et al. The challenge of skull base closure: methods for reducing postoperative cerebrospinal fluid leak[J]. *World Neurosurg*, 2019, 124: 502-512.
- [6] TULEASCA C, DUCOS Y, LEROY HA, et al. Transsphenoidal resection for pituitary adenoma in elderly versus younger patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(6): 1297-1308.
- [7] 邢振义, 张红赟, 孙来广, 等. 神经内镜下经鼻蝶垂体腺瘤切除术并并发症的防治[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(48): 3803-3807.
- [8] MEMEL Z, CHESNEY K, PANGAL DJ, et al. Outcomes following transsphenoidal pituitary surgery in the elderly: a retrospective single-center review[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2019, 16(3): 302-309.
- [9] ALSHARDAN M, ALKHERAYF F, LASSO A, et al. Tumor resectability and recurrence following endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a single-institution experience[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79(S01): S1-S118.
- [10] 田维东, 孟祥辉, 周涛, 等. 内镜下经鼻入路垂体腺瘤切除术中及术后脑脊液漏的相关因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(6): 563-569.
- [11] 马翔宇, 时传君, 倪石磊, 等. 补救黏膜瓣技术在神经内镜经鼻蝶垂体腺瘤切除术中的应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(6): 568-571.
- [12] 张溢华, 谭杨, 王昊, 等. 游离中鼻甲粘膜瓣在经鼻蝶入路神经内镜手术切除垂体腺瘤后鞍底重建中的应用[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(7): 390-392.
- [13] YAMADA H, TODA M, FUKUMURA M, et al. Cerebrospinal fluid leakage due to nasoseptal flap partial necrosis: a pitfall for skull base reconstruction of endoscopic endonasal surgery[J]. *Surg Neurol Int*, 2020, 11: 121.
- [14] KIM CS, PATEL U, HIGGINS M, et al. The MR imaging appearance of endoscopic endonasal skull base defect reconstruction using free mucosal grafts[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79(S01): S1-S188.
- [15] KIM EH, MOON JH, KIM SH. Clipping technique for the repair of the intraoperative cerebrospinal fluid leakage during transsphenoidal pituitary tumor surgery[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2019, 17(4): 382-388.
- [16] 倪健, 吉莉, 钱晓英, 等. 经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术后并发颅内感染相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(12): 1849-1851.
- [17] 陈立珂, 杨呈浩, 蓝美锐, 等. 后颅凹开颅术后感染病原菌与耐药性及影响因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(2): 208-211.
- [18] DESTIANSYAH RA, RAHMADHAN MA, NIANIARNO FH, et al. Modification of periosteal flap as management of cerebrospinal fluid leakage after frontal sinus fracture surgery in moderate traumatic brain injury patients[J]. *Asian J Neurosurg*, 2020, 15(4): 1076-1080.

责任编辑:王荣兵