

## 正常皮质醇垂体腺瘤围术期不常规激素替代治疗探讨\*

张彪<sup>1,2</sup>,阿库布千<sup>1</sup>,钟传洪<sup>1</sup>,陈礼刚<sup>1</sup>,夏祥国<sup>1△</sup>

(1. 泸州医学院附属医院神经外科,四川泸州 646000;2. 重庆市大足区人民医院神经外科 402360)

**[摘要]** 目的 评估术前清晨血清皮质醇正常的垂体腺瘤患者围术期不常规使用糖皮质激素进行替代治疗的安全性。方法 回顾分析 66 例术前皮质醇正常的垂体腺瘤且围术期无常规使用糖皮质激素的患者,观察及对术前及术后 1、3、7 d 清晨 8:00 血清皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平变化,并统计围术期相关并发症。结果 术后 1 d 的皮质醇和 ACTH 水平均显著高于术前,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );术后 3、7 d 恢复至术前水平,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。仅 3 例患者术后皮质醇水平低于正常值,其中,1 例合并低钠血症,但均未出现精神差等与皮质醇低下相关的临床表现。结论 术前正常皮质醇垂体腺瘤患者,术后皮质醇能满足围术期自身的需要,在密切监测患者皮质醇水平及皮质醇低下相关临床表现的前提下,围术期不常规使用糖皮质激素进行替代治疗是安全的。

**[关键词]** 垂体腺瘤;围术期;肾上腺皮质功能低下;皮质醇;替代治疗**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)07-0896-03

## Discussion on no routine glucocorticoids replacement of pituitary adenoma with normal cortisol in perioperative period\*

Zhang Biao<sup>1,2</sup>, A Kubuqian<sup>1</sup>, Zhong Chuanhong<sup>1</sup>, Chen Ligang<sup>1</sup>, Xia Xiangguo<sup>1△</sup>

(1. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Dazu District, Chongqing 402360, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the security of no routine glucocorticoids replacement of pituitary adenoma with normal cortisol in perioperative period. **Methods** We retrospectively analyzed 66 cases of pituitary tumor resection operation with normal serum cortisol that did not receive perioperative routine glucocorticoids. Changes of cortisol and ACTH levels in the morning 8:00 preoperative and postoperative day 1, 3, and 7 were observed and compared. Statistics on the perioperative complications was also collected. **Results** The levels of cortisol and ACTH on postoperative day 1 were higher than preoperative and the differences were statistically significant( $P < 0.01$ ). The levels of cortisol and ACTH on postoperative day 3 and 7 recovered to preoperative level, but without statistical significances( $P > 0.05$ ). Three patients failed to achieve normal postoperative cortisol level and only 1 patients complicated with hyponatremia, but none of them appeared clinical presentation associated with low cortisol such as poor mental. **Conclusion** The postoperative cortisol of pituitary adenoma with normal preoperative cortisol can meet the needs of perioperative itself. On the premise that the level of cortisol and clinical manifestations associated with low cortisol are closely monitored, it is safe that pituitary adenoma with normal cortisol doesn't use glucocorticoids routinely.

**[Key words]** pituitary adenoma;perioperative period;adrenocortical insufficiency;cortisol;replacement therapy

既往在垂体腺瘤手术围术期,为了预防术后肾上腺皮质功能低下,即使术前皮质醇水平正常,围术期常规应激剂量糖皮质激素已成为传统治疗<sup>[1-2]</sup>。国内学者王忠诚<sup>[3]</sup>也主张垂体腺瘤术前常规补充糖皮质激素。最新的中国垂体腺瘤协作组提出术前伴有肾上腺皮质功能低下者应给予生理替代治疗,所有垂体腺瘤手术当天还需常规补充应激剂量的糖皮质激素,术后逐渐降低糖皮质激素的剂量至生理替代剂量<sup>[4]</sup>。目前,对于术前伴有皮质醇低下的垂体腺瘤围术期需要额外摄入糖皮质激素,但皮质醇正常的垂体腺瘤围术期是否使用糖皮质激素存在较大争议,国外越来越多文献认为此类患者不需要常规使用糖皮质激素<sup>[5-6]</sup>,而国内相关报道较少。本研究回顾性观察术前皮质醇正常的垂体腺瘤手术且围术期未常规使用糖皮质激素的患者 66 例,对围术期患者清晨血清皮质醇及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)变化及规律进行分

析,为减少垂体腺瘤围术期不必要糖皮质激素的使用提供临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 1 月至 2015 年 4 月泸州医学院附属医院神经外科收治的术前皮质醇正常的垂体腺瘤 66 例患者的临床完整病历资料。本组患者年龄 18~70 岁,平均 41.9 岁;病程 2 d 至 15 年;其中,男 24 例,女 42 例。临床表现:头昏、头痛 29 例,视力和(或)视野改变 32 例,内分泌亢进 25 例(包括停经泌乳、性功能改变、肢端肥大、甲状腺功能亢进),动眼神经麻痹 2 例,体检发现 1 例。根据内分泌检查,无功能腺瘤 41 例,泌乳素瘤 15 例,生长激素腺瘤 4 例,促甲状腺激素腺瘤 1 例,混合型腺瘤 5 例。术前常规行头颅 CT、CTA 及增强 MRI 影像学检查,微腺瘤 9 例(直径小于 1 cm),大腺瘤 39 例(1~3 cm),巨大腺瘤 18 例(大于 3 cm);非侵袭性肿瘤 43 例,

侵袭性肿瘤 23 例(向鞍上生长 6 例,累及海绵窦 15 例,侵入蝶窦 2 例)。手术方式包括经鼻蝶窦及开颅 2 种方式,经鼻蝶窦手术 62 例,开颅 4 例,手术均由本院同一手术组医师完成。

**1.2 纳入、排除标准** 纳入标准:(1)入选患者术后病检符合垂体腺瘤诊断;(2)根据本院清晨 8:00 血清皮质醇正常范围:6.40~21.00 μg/dL,入选的垂体腺瘤患者皮质醇水平应在该范围内;(3)围术期未常规接受糖皮质激素治疗。排除标准:(1)年龄小于 18 岁;(2)术前因其他疾病长期服用糖皮质激素,以及术中因脑水肿、呼吸道水肿及其他原因使用糖皮质激素;(3)复发性垂体腺瘤;(4)术前进行放射治疗;(5)垂体腺瘤卒中;(6)促肾上腺皮质激素腺瘤;(7)临床资料不完整者。

**1.3 激素替代方案** 围术期均不常规使用糖皮质激素,而是选择性对于术后皮质醇低下的患者给予静脉滴注氢化可的松 100 mg/d 进行替代治疗,根据复查激素水平逐渐减少剂量或者过渡为口服泼尼松。

**1.4 评价方法**

**1.4.1 激素水平** 记录术前及术后 1、3、7 d 清晨 8:00 血清 ACTH、皮质醇水平,对比分析手术前后 ACTH、皮质醇水平变化。

**1.4.2 围术期并发症** (1)围术期肾上腺皮质功能低下是指围术期皮质醇值低于 6.40 μg/dL;而肾上腺危象是指皮质醇低下患者在各种应激和治疗不当情况下,病情发生急剧变化,出现高热、低血糖、水中毒、低血压、循环衰竭、意识障碍等危重表现;(2)统计继发甲状腺功能低下、脑脊液漏、尿崩症、血钠紊乱、颅内感染、死亡等病例。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析,各时间点的两两比较选择 LSD 法,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 激素水平变化** 血清皮质醇及 ACTH 水平在术前、术后 1、3、7 d 比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。两两比较发现,术后 1 d 的皮质醇和 ACTH 水平均高于其余 3 个时间点( $P<0.01$ );但术前、术后 3 d、术后 7 d 的皮质醇和 ACTH 水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 术前、术后激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	皮质醇(μg/dL)	ACTH(pg/mL)
术前	12.15 ± 3.93 <sup>a</sup>	27.13 ± 17.17 <sup>a</sup>
术后 1 d	24.91 ± 11.71 <sup>bcd</sup>	36.78 ± 20.14 <sup>bcd</sup>
术后 3 d	12.41 ± 5.14 <sup>a</sup>	28.73 ± 15.59 <sup>a</sup>
术后 7 d	12.19 ± 5.13 <sup>a</sup>	27.33 ± 18.91 <sup>a</sup>
F	984.435	220.491
P	<0.01	<0.01

<sup>a</sup>:  $P<0.01$ ,与术后 1 d 比较;<sup>b</sup>:  $P<0.01$ ,与术前比较;<sup>c</sup>:  $P<0.01$ ,与术后 3 d 比较;<sup>d</sup>:  $P<0.01$ ,与术后 7 d 比较。

**2.2 围术期并发症** 虽然皮质醇总体水平术后 1 d 高于术前,术后 3、7 d 与术前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但从个体来讲仍有 3 例患者的皮质醇水平低于正常值,分别为 6.24 μg/dL(术后 1 d)、2.35 μg/dL(术后 2 d)、3.7 μg/dL(术后 2

d),仅仅术后皮质醇为 2.35 μg/dL 的病例出现一过性低钠血症(129.9 mmol/L),但该 3 例患者未出现全身不适、乏力、精神倦怠、食欲差、低血压等与皮质醇低下相关的临床表现,而且均经氢化可的松替代治疗及对症处理后好转出院,无长期替代治疗病例。低钠共 7 例,其中,1 例有低皮质醇证据,有 3 例诊断为抗利尿激素分泌异常综合征,单纯性低钠 3 例,另外高钠 2 例为尿崩症所致,均对症处理后恢复正常。1 例术后继发甲状腺功能低下,仅表现为甲状腺激素偏低,无相关临床表现,给予口服左甲状腺素钠片治疗恢复正常。术后 3 例出现一过性脑脊液漏,通过卧床休息、体位控制治愈。3 例出现暂时性尿崩症,经垂体后叶素或者卡马西平治愈。1 例发生颅内感染,予以抗感染治愈。无肾上腺危象及死亡病例。

**3 讨论**

20 世纪 50 年代,有研究报道 2 例长期服用激素患者接受骨科手术,因术前停用激素,术后因肾上腺危象而死亡<sup>[7-8]</sup>。因此,术前使用大剂量糖皮质激素作为替代治疗成为常规。近年来,国外学者逐渐认识到过度的激素替代治疗会导致组织修复能力下降,糖耐量下降、免疫力下降而增加感染机会、高血压、胃溃疡、体质量增加、无菌性股骨头坏死及精神异常<sup>[2,9-10]</sup>,不少学者已开始倾向于垂体腺瘤围术期不再常规使用糖皮质激素。

到目前为止,围术期激素替代治疗方案还没有达成广泛一致,仅澳大利亚提出了惟一的垂体腺瘤围术期激素替代治疗指南<sup>[11]</sup>,该指南指出对于皮质醇正常的垂体腺瘤围术期不必常规使用糖皮质激素,很大程度上限制了激素的使用或不规范的使用。不同机构的皮质醇临界值均不同,澳大利亚的指南提出皮质醇大于 9.00 μg/dL 存在肾上腺功能低下的可能性很小,De Tommasi 等<sup>[12]</sup>报道认为术前皮质醇低于 9.00 μg/dL 的垂体腺瘤患者在围术期严密监测下不使用糖皮质激素也是安全的,多个机构还将 4.00 μg/dL 作为正常的临界值<sup>[5,13]</sup>。而国内对垂体腺瘤的皮质醇正常值尚未达成共识,垂体腺瘤外科治疗专家共识也未规定皮质醇正常值,目前主要参照各个机构的实验室标准。本研究参考相关文献并结合本院实际情况,术前清晨 8:00 点血清皮质醇在 6.40~21.00 μg/dL 范围内的垂体腺瘤患者围术期不常规使用糖皮质激素,仅术后皮质醇低于 6.40 μg/dL 或者出现皮质醇低下相关症状时,才考虑使用糖皮质激素。本研究结果表明术前皮质醇正常的垂体腺瘤 ACTH 及皮质醇水平在术后 1 d 较术前明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而术后 3、7 d 与术前的激素水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明在麻醉和手术应激时,通过下丘脑-垂体-肾上腺轴反馈垂体分泌足量的 ACTH,刺激肾上腺皮质分泌足量的皮质醇对抗应激,从而安全渡过手术期。随着应激作用的减弱,ACTH 及皮质醇在术后 3、7 d 恢复至术前水平。因此,在术前及术中不需要常规提供额外的糖皮质激素,该结果与相关文献一致<sup>[5,14]</sup>。Udelsman 等<sup>[15]</sup>研究认为接受甲状腺手术的患者,其皮质醇在麻醉恢复及拔管时分泌达到高峰,术后 1 d 便恢复正常。这与本研究皮质醇升高及恢复正常的时间点不一致,考虑与垂体腺瘤术中手术操作、鞍内填塞的止血材料<sup>[16]</sup>、术区血性液及术后脑水肿直接刺激下丘脑及垂体有关。

本研究术后发生皮质醇低下病例少见,仅 3 例术后皮质醇

低于正常值,而且未出现乏力、精神怠倦等与皮质醇低下相关的临床症状,均经氢化可的松替代治疗好转出院,无不良后果。术后低钠血症 7 例,只有 1 例有低皮质醇证据,其余考虑抗利尿激素分泌异常综合征及单纯性低钠,经相应处理不影响预后。其他的并发症比较少见,如术后继发甲状腺功能低下、一过性脑脊液漏、暂时性尿崩症、高钠、颅内感染等,均经相应处理而治愈,而且这些并发症无皮质醇低下相关证据及症状,故与未使用糖皮质激素无关。另外,本组病例无肾上腺危象及死亡发生。因此,在皮质醇正常的垂体腺瘤术后定期复查激素水平,并严密观察术后有无肾上腺功能低下临床表现前提下,不常规激素替代治疗是安全的。Bouillon<sup>[17]</sup>报道,氯化钠液体是早期干预肾上腺危象的措施之一。由于所有未常规使用激素的垂体腺瘤手术期间,均输注生理盐水,能够起到预防肾上腺危象的作用,进一步证明无常规摄入额外的糖皮质激素的必要,为本研究提供了理论依据。本研究中的方案还能够减少围术期非必需的糖皮质激素使用,避免过度使用激素带来的相关并发症,更利于围术期患者的管理。

总之,皮质醇正常的垂体腺瘤患者,术后皮质醇能满足围术期自身的需要,在密切监测患者皮质醇水平及皮质醇低下相关临床表现的前提下,围术期不常规使用糖皮质激素进行替代治疗是安全的。但本研究仅仅是单中心回顾性研究,还需要多中心、前瞻、随机、对照、长期随访的研究以进一步证实皮质醇的正常垂体腺瘤患者围术期不使用糖皮质激素的安全性。

#### 参考文献

- [1] Clayton RN, Atkinson AB, Baylis PH, et al. Pituitary tumours: recommendations for service provision and guidelines for management of patients-summary of a consensus statement of a working party from the endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology in conjunction with the research unit of the Royal College of Physicians[J]. J R Coll Physicians Lond, 1997, 31(6):628-636.
- [2] Mizutani K, Toda M, Kikuchi R, et al. Steroid psychosis caused by perioperative steroid replacement for pituitary adenoma: a case report[J]. Keio J Med, 2015, 64(1):11-15.
- [3] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 1998:634.
- [4] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5):324-329.
- [5] Regan J, Watson J. Selective use of peri-operative steroids in pituitary tumor surgery: escape from dogma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 4:30.
- [6] Carrasco CA, Villanueva GP. Selective use of glucocorticoids during the perioperative period of transsphenoidal surgery for pituitary tumors[J]. Rev Med Chil, 2014, 142(9):1113-1119.
- [7] Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy[J]. J Am Med Assoc, 1952, 149(17):1542-1543.
- [8] Lewis L, Robinson RF, Yee J, et al. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment [J]. Ann Intern Med, 1953, 39(1):116-126.
- [9] Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons[J]. J Neurooncol, 2012, 109(3):439-447.
- [10] Salem M, Tainsh RE, Bromberg J, et al. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem[J]. Ann Surg, 1994, 219(4):416-425.
- [11] Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(6):2745-2750.
- [12] De Tommasi C, Goguen J, Cusimano MD. Transsphenoidal surgery without steroid replacement in patients with morning serum cortisol below 9  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (250 nmol/L)[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(10):1903-1915.
- [13] Mclaughlin N, Cohan P, Barnett P, et al. Early morning cortisol levels as predictors of short-term and long-term adrenal function after endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas and Rathke's cleft cysts[J]. World Neurosurg, 2013, 80(5):569-575.
- [14] Tohti M, Li J, Zhou Y, et al. Is peri-operative steroid replacement therapy necessary for the pituitary adenomas treated with surgery? a systematic review and meta analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0119621.
- [15] Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 64(5):986-994.
- [16] 杨晓勇, 夏祥国, 李昊, 等. 经鼻蝶窦入路垂体腺瘤切除 103 例分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(35):4810-4812.
- [17] Bouillon R. Acute adrenal insufficiency[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006, 35(4):767-775.

(收稿日期:2015-09-19 修回日期:2015-11-01)

欢迎投稿

欢迎订閱