

· 论著 ·

双侧岩下窦采血在疑难库欣病的诊断及手术疗效评估中的应用(附10例病例)

郑思阳 尹卫 黄达 齐辉*

广东省深圳市北京大学深圳医院神经外科 (广东 深圳 518036)

【摘要】目的 探讨双侧岩下窦采血在疑难库欣病诊断及评估手术疗效中的价值。**方法** 回顾性分析我院自2017年9月至2020年6月间诊治并手术治疗的10例疑难库欣病患者,术前双侧岩下窦采血和外周血采样对比血ACTH浓度,明确诊断后手术治疗。术后2~6月再次返院复查岩下窦静脉血采样分析,评价手术疗效。**结果** 10例疑难综合征患者的术前双侧岩下窦静脉血和外周血采样ACTH浓度比值均超过2:1,手术病理结果均为ACTH腺瘤,确诊率100%。术后患者症状好转复查双侧岩下窦采血,ACTH浓度恢复正常。**结论** 双侧岩下窦采血安全可靠,既可作为疑难病例的确诊手段,也可作为疑难库欣病手术疗效的评价标准。

【关键词】 岩下窦采血; 疑难库欣病; 诊断; 手术疗效评估

【中图分类号】 R540.4

【文献标志码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.11.037

Evaluation of Diagnosis and Surgical Effect of Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in Difficult Cushing's Disease (Report of 10 Cases)

ZHENG Si-yang, YIN Wei, HUANG Da, QI Hui*.

Department of Neurosurgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the value of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis and evaluation of surgical efficacy of difficult Cushing's disease. **Methods** A retrospective analysis of the diagnosis and treatment of 10 cases of difficult Cushing's disease patients in our hospital from September 2017 to June 2020 was studied, blood samples were collected from bilateral inferior petrosal sinuses and peripheral blood samples were also taken to compare the blood ACTH concentration before operation, surgical treatments were performed after definite diagnosis, the blood samples of inferior petrosal sinus were collected and analyzed again to evaluate the effect of the operation two to six months later. **Results** The ratio of ACTH concentration in bilateral inferior petrosal sinus venous blood and peripheral blood was more than 2:1, All pathological results were ACTH adenomas, the diagnosis rate was 100%. Bilateral inferior petrosal sinus sampling were taken again after the symptoms improved, ACTH concentration returned to normal. **Conclusion** Bilateral inferior petrosal sinus sampling is safe and reliable, it can be used not only as a means of diagnosis of difficult cases, but also as an evaluation standard of surgical efficacy of difficult Cushing's disease.

Keywords: Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling; BIPSS; Difficult Cushing's Disease; Diagnosis; Evaluation of Surgical Effect

库欣病(垂体ACTH腺瘤)的主要特点是瘤细胞分泌过多的ACTH及有关多肽,导致肾上腺皮质增生,产生高皮质醇,后者可造成体内多种物质代谢紊乱,呈典型的库欣综合征表现^[1]。包括向心性肥胖、高血压、高血糖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹等^[2]。因其药物治疗效果不佳,早期确诊后手术是首选治疗方法^[1,3-4]。但由于异位ACTH综合征与库欣病临床症状相似,所以明确ACTH分泌来源,早期精确地诊断是选择适宜疗法的关键^[3]。

部分库欣病患者早期由于肿瘤太小不能通过MR等影像学检查发现,常规实验室检测手段也难以鉴别导致诊断困难,往往造成误诊从而延误治疗。甚至因其合并双侧肾上腺增生而误行肾上腺切除术,出现纳尔逊综合征^[1-3]等不良预后。双侧岩下窦采血(bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS)检测促肾上腺皮质激素(ACTH)因其微创安全、准确度高,常用作为疑难库欣病确诊的重要辅助手段^[5-6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年9月至2020年6月在我院神经外科就诊的10例难以确诊的疑难库欣病患者,具体临床表现等情况,见表1。

1.2 检查方法 穿刺双侧股静脉分别置入4F和6F导管鞘,双侧采用4F单弯导管或微导管在导丝辅助下超选插入岩下窦开口,推送造影剂证实到达双侧岩下窦开口(双侧岩下窦可经海绵窦窦吻合显影,见图1)。同时抽取双侧导管内及外周静脉静脉血5mL,将抽取血样尽快送检。根据检验结果进行诊断,并判定垂体肿瘤可能位于垂体侧别后,手术探查并切除垂体肿瘤。术后2~6月再次返院

行岩下窦采血检测。术后3天内、术后3月及术后1年分别复查体重、血压、血脂、血糖、电解质、激素水平及垂体MR。检查需注意,岩下窦开口变异多,术中使用微导管更容易超选至岩下窦,而且能够明显减少患者术中不适感(部分患者在使用4F单弯导管操作时,术中头部或外耳道区域有明显的胀痛感,使用微导管后可明显改善)。导管到位后,须放掉导管内存血后进行取血。取血时须同一时间抽取双侧岩下窦及静脉血样,嘱患者静息10分钟后,再重复操作取血1次。抽取血样贴好标签后需始终放置于0摄氏度的冰水混合物中,并尽快在4小时内完成检测结果。

1.3 确诊后手术情况 全部患者确诊后,均采用经鼻蝶内镜垂体瘤切除手术治疗。常规切开鞍底硬膜暴露垂体后,根据术前影像学可疑信号部位及术前岩下窦采血结果,确定手术中首先切开探查垂体的部位。切开垂体后证实垂体内肿瘤组织存在(术中情况见图2),镜下完整切除肿瘤后送检病理。如周围界限不清或疑似增生组织进行分块活检或局部扩大切除部分腺体组织。本组患者围术期不良反应:一例术中脑脊液漏一期修补后痊愈、一例患者出现术后一过性垂体低功伴有短暂意识淡漠、尿崩及电解质紊乱经静脉补充激素治疗后好转,无其他围术期不良反应。

2 结果

全部患者术前岩下窦取血结果提示岩下窦与外周血ACTH比值 ≥ 2 而明确诊断^[7],术中定位及术后病理均符合ACTH垂体腺瘤,诊断符合率100%。术后2~6月再次返院行岩下窦采血证实手术疗效,术前、术后检测结果,见表2。

【第一作者】郑思阳,男,副主任医师,主要研究方向:脑血管病及神经内镜微创手术治疗。E-mail: 13823647050@139.com

【通讯作者】齐辉,男,主任医师,主要研究方向:脑血管病及颅内肿瘤的微创、介入手术治疗。E-mail: 13823647050@139.com

表1 10例疑难库欣病患者临床表现等情况

性别	年龄	满月脸、水牛背及体重变化	紫纹	糖代谢异常	长期顽固性高血压	病史时间
女	35	轻度, 体重增长7kg	有	无	有, 药物控制可	4年
女	38	轻度, 体重增长5kg	有	有	轻度	2年
女	42	满月脸水牛背, 体重增加15kg	无	严重	有, 药物控制可	5年
女	42	轻度, 体重增长4kg	无	无	无	3年
男	53	无	无	无	血压波动大, 多种药物控制不佳	4年
男	45	不明显, 增长约1~2公斤	无	无	有	3年
男	34	满月脸水牛背, 体重增加16kg	大量	严重	有, 药物控制可	3年
男	39	满月脸水牛背, 体重增加10kg	明显	严重	长期药物控制	6年
女	36	满月脸、水牛背	无	有	无	10年
女	37	轻度满月脸、水牛背	无	有	无	5年

续表1

性别	就诊医院及经历	其他严重并发症	影像学检查
女	5家, 诊断: 周期性库欣综合征	曾2次切除肾上腺占位, 病理证实为肾癌及增生, 轻度抑郁	MR: 垂体右侧局部隆起
女	2家, 不建议手术	无	MR: 垂体可疑微腺瘤
女	3家医院, 建议保守治疗	双肾上腺结节状增生, 双肺炎症, 骨质疏松严重, 肋骨骨折, 闭经多年	MR: 垂体微腺瘤可能
女	2家, 建议观察	轻度抑郁	MR: 垂体微腺瘤
男	4家, 考虑良性高血压及原发性高血压, 药物治疗	腰穿明显高血压, 间断突发头痛, 肾上腺轻度增生	MR: 垂体大腺瘤
男	2家医院就诊, 长期口服降压药	无	MR: 垂体微腺瘤可能
男	3家, 不建议手术	双肾上腺增粗, 慢性肾功能不全, 高脂血症, 骨质疏松肋骨骨折, 低钾血症	MR: 垂体瘤
男	4家	双肾上腺结节状增生, 伴有骨质疏松严重, 性功能异常	MR: 垂体微腺瘤
女	2家	月经紊乱, 伴有轻度抑郁	MR: 垂体瘤
女	3家	伴有停经, 焦虑明显	MR: 垂体微腺瘤

表2 10例疑难库欣病患者术中情况、术前后检测结果

术前检测结果(pg/mL)			术中证实	术后病理	术后检测结果(pg/mL)			患者术后症状恢复情况
左侧	右侧	外周			左侧	右侧	外周	
40.2	>2000	40.1	垂体右侧微腺瘤	ACTH腺瘤	38.3	20.6	25.3	术后6月体重下降约10kg, 血压正常
70.5	215.8	35.0	垂体右侧微腺瘤	ACTH腺瘤	15.8	23.8	16.6	术后6月体重下降约3kg, 血压正常, 血糖控制稳定
842.8	112.0	34.4	垂体左侧微腺瘤	ACTH腺瘤	27.3	18.5	21.3	术后3月体重下降约15kg, 血压血糖代谢好转, 轻度垂体低功
282.0	64.5	39.3	垂体偏左侧微腺瘤	ACTH腺瘤	55.3	59.1	35.9	术后4月体重下降约4kg, 抑郁好转
25.7	217.7	14.5	垂体正中大腺瘤	垂体瘤, ACTH(+)	32.6	28.9	19.4	术后2月血压稳定, 原剧烈头痛消失, 腰穿颅内压正常。
84.3	165.3	49.5	垂体偏右微腺瘤	ACTH腺瘤	38.7	39.3	27.1	减药后血压稳定
340.3	113.5	24.4	垂体右侧腺瘤	ACTH腺瘤	24.3	29.6	16.8	术后4月重下降13kg, 血脂血压电解质紊乱好转
186.7	93.9	55.6	垂体中间微腺瘤	ACTH腺瘤	50.7	41.3	29.3	术后3月体重下降5kg, 血糖血压稳定
572.1	402.7	44.0	垂体瘤居中偏左	ACTH混合型腺瘤	32.4	18.3	17.3	术后2月体重下降约2kg, 月经逐渐恢复正常, 情绪好转
79.5	46.3	30.8	垂体中间微腺瘤	垂体瘤, ACTH(+)	13.7	17.4	11.3	术后3月体重下降约2kg, 血糖血压稳定, 情绪稳定

3 讨论

ACTH腺瘤(库欣病)患病率约40/10^[6], 多见于青壮年, 女性为主。大多瘤体较小, 不产生神经症状, 甚至不易被放射检查发现^[1](详见图3~图4)。但过量的ACTH分泌, 会导致高皮质醇血症从而造成代谢紊乱, 呈典型的库欣综合征表现。临床上可表现为体内脂肪、蛋白质、糖、电解质等严重的代谢紊乱, 可产生“向心性肥胖”、“骨质疏松”、“类固醇性糖尿病”、精神心理异常(如失眠、焦虑、抑郁, 记忆力减退、认知功能障碍)^[9]及长期高血压导致心力衰竭等严重不良后果。如果未得到及时诊治则预后差, 严重的低血钾、重症感染及心脑血管并发症甚至可以危及患者生命^[7]。但引起高皮质醇血症的原因中, 有60~80%为ACTH腺瘤, 其余15~25%为肾上腺肿瘤(包括肾上腺皮质腺瘤及癌肿), 5~15%为异位ACTH腺瘤^[1]。

所以对于拥有该类临床表现的患者而言, 需要鉴别其是否存在垂体以外分泌来源可能, 尤其是隐匿性肿瘤所致ACTH升高。通常位于胸、腹腔内具有ACTH分泌功能肿瘤体积较小, 检查不易发现, 在临床特征上又与库欣病很难鉴别。^[5]大多患者可通过术前垂体MR、地塞米松抑制试验、CRH兴奋试验等内分泌检查明确病因, 但仍有少数患者不能通过这些检查对其进行确诊, 因此需要更加可靠、特异性强的临床检测手段。1977年 Corrigan 等首先行下窦静脉采血(inferior petrosal sinus sampling, IPSS)检测血促肾上腺皮质激素, 为鉴别库欣病和异位ACTH综合征提供了安全有效, 特异性高的检测手段。

本案10例患者均明确具有多年高皮质醇血症的各种代谢异常表现(见图5), 从发病到确诊历时时间长(约3~10年, 平均4.5年), 反复辗转多家医院未能确诊。原因各自不同, 或因肿瘤过小检查不

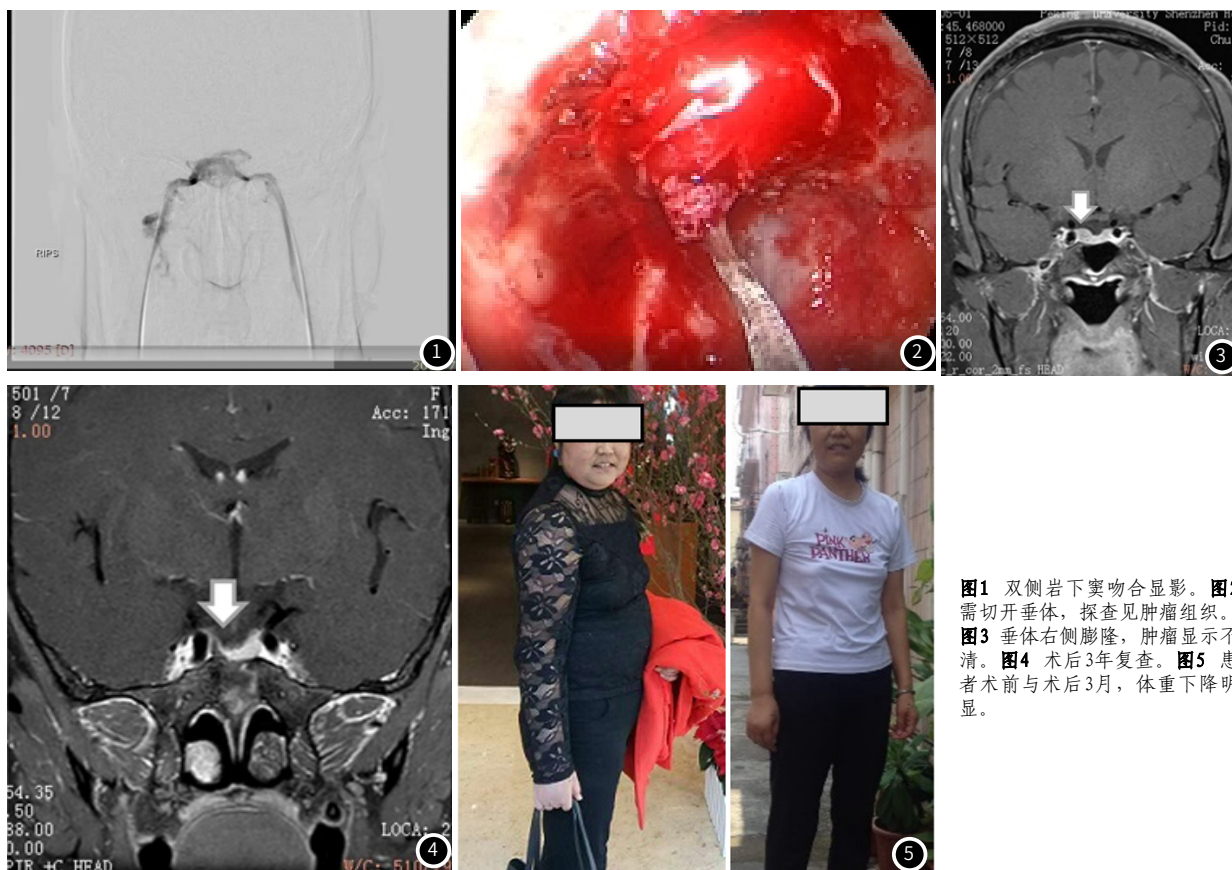


图1 双侧岩下窦吻合显影。图2 需切开垂体，探查见肿瘤组织。图3 垂体右侧膨隆，肿瘤显示不清。图4 术后3年复查。图5 患者术前与术后3月，体重下降明显。

清，或因地塞米松抑制试验等检查不能明确其病因而确诊^[10]，甚至部分患者还进行了肾上腺(肿瘤)的切除手术。但简单的通过岩下窦采血检测与外周血ACTH浓度进行比较，其结果均符合甚至远远大于确诊指标(中枢与外周血之比大于2:1)^[7]，确诊为垂体肿瘤分泌引起的库欣病。并可以通过左右侧血样指标对比，推测肿瘤位于垂体的侧别，为术前确定手术中优先探查部位从而减少垂体副损伤提供了参考依据^[11]。其后经手术证实肿瘤的存在，术后最终病理结果回报与岩下窦采血结果确诊无误。

虽然确诊和手术过程满意，但文献报道库欣病治疗后的缓解率低于其他类型的功能性垂体腺瘤，而且易复发的特点使得该病治疗仍是一个世界性的难题^[7]。既往研究，成人库欣病经蝶手术后微腺瘤缓解率为73%~76%，大腺瘤<43%^[12]，肿瘤的复发率有2%~11%。国内协和医院中远期平均随访3年，病理证实有腺瘤或前叶细胞增生或无异常组的治愈率分别为63.1%、72.7%及48.1%^[1]。由于长期持续的代谢异常对身体损害严重，大部分患者合并有焦虑甚至抑郁等心理疾患^[9]，术后更加需要尽早评估高皮质醇血症是否缓解，以便指导下一步临床决策^[13]。是否能够及时评估手术疗效就显得尤为重要。本组患者大部分由于肿瘤体积小，术前本已不能通过影像学检查明确肿瘤的存在，术后加之局部止血材料填塞、硬膜修补造成的伪影，进一步增加了通过磁共振等影像学检查证实肿瘤全切的难度。虽然术后短期内各种内分泌指标及代谢异常均获得好转，但仍需长期的随访观察手术疗效，给患者造成了一定的心理负担。术后2~6月患者返院，再次通过岩下窦采血与外周血ACTH浓度进行比对，比值较术前比明显下降，并全部低于2:1的阳性结果，可证实手术全切的效果。

综上所述，岩下窦采血进行血ACTH检测，是对疑难库欣病进行确诊的金指标^[7]，并能够对影像学不能显示的患者提供手术探查指向，还能够通过术后复查证实手术疗效。岩下窦采血虽然是一种有创检查，费用稍高，但其简单安全可靠，且具有较高的敏感性和特异性，可以为疑难库欣病定性^[14]诊断及手术疗效评判提供可靠的依据。

参考文献

- [1]周良辅.现代神经外科学[M].上海:复旦大学出版社,2004:534-546.
- [2]Buliman A,Tataranu L G,Paun D L,et al.Cushing's disease:A multidisciplinary overview of the clinical features,diagnosis,and treatment[J].J Med Life,2016,9(1):12-18.
- [3]Michael P.Powell,Stafford L.Lightman,Edward R.Law,Jr.垂体腺瘤临床治疗指南[M].王任直.北京:人民卫生出版社,2005:49-65.
- [4]马翔宇,张鑫,李卫国,等.神经内镜下经鼻蝶入路垂体ACTH腺瘤切除术47例临床分析[J].中华神经外科杂志,2014,30(10):1012-1015.
- [5]周薇薇,苏頔为,姜蕾,等.改良岩下窦静脉采血在库欣病诊断中的应用[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):196-200.
- [6]Deipolyi A,Bailin A,Hirsch J A,et al.Bilateral inferior petrosal sinus sampling: Experience in 327 patients[J].J Neurointerv Surg,2017,9(2):196-199.
- [7]中国垂体腺瘤协作组.中国库欣病诊治专家共识(2015)[J].中华医学杂志,2016,96(11):835-840.
- [8]Lindholm J,Juul S,Jorgensen JO, et al.Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study[J].J Clin Endocrinol Metab,2001,86(1):117-123.
- [9]Lonser R R,Nieman L,Oldfield E H.Cushing's disease:pathobiology,diagnosis, and management[J].J Neurosurg,2017,126:404-417.
- [10]张楠,李士其.库欣综合征的诊断研究进展[J].中国临床神经科学,2012,20(1):99-103.
- [11]冯铭,卢琳,刘小海,等.岩下窦静脉取血在MRI阴性的库欣病患者围手术期中的应用[J].中华医学杂志,2016,96(11):841-844.
- [12]Alexandraki K I,Kaltsas G A,Issidori A M,et al.Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease:predictive factors in a single-centre study[J].Eur J Endocrinol,2013,168(4):639-648.
- [13]朱蕾蕾,余叶蓉,肖珍,等.清晨血皮质醇及促肾上腺皮质激素水平用作库欣病经蝶术后缓解标准的临床价值[J].四川大学学报(医学版),2019,50(2):260-263.
- [14]李瑞春,鲍刚,祁磊,等.双侧岩下窦取血对促肾上腺皮质激素微腺瘤术前诊断价值的研究[J].华西医学,2018,33(6):723-726.

(收稿日期:2019-04-25)
(校对编辑:姚丽娜)