

# 鞍区肿瘤术后内分泌代谢紊乱的防治和管理

王丹 薛耀明\*

南方医科大学南方医院内分泌代谢科, 广东广州 510515

**摘要** 随着神经外科经鼻蝶内镜技术的进步,鞍区肿瘤手术全切率和安全性已明显提高。但由于肿瘤类型、大小、生物特性多变,且鞍区位置特殊,术中有时难免损伤下丘脑、垂体,造成垂体内分泌和水、盐代谢紊乱,导致患者术后出现记忆力下降、生长发育停滞、不孕不育、肥胖、多尿、电解质紊乱等,并且医患存在对下丘脑、垂体和靶腺激素替代认识不足,治疗不规范,随访不积极,严重时危及生命。本文从内分泌专科医生角度,详细阐述鞍区肿瘤术后垂体功能减退、下丘脑综合征及水、盐代谢紊乱的防治和管理,希望通过本文规范激素替代治疗,促进患者垂体功能重建,改善患者预后,提高远期生活质量,减少死亡率。

**关键词** 鞍区; 垂体功能减退症; 下丘脑综合征; 高钠血症; 低钠血症

**中图分类号** R739.44 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230402

**Prevention and management of endocrine and metabolic disorders after operation of sellar region tumors** WANG Dan, XUE Yao-ming\*. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510515, China

Corresponding author: XUE Yao-ming, E-mail: yaomingxue@126.com

**Abstract** With the development of transnasal sphenoid endoscopy in neurosurgery, the total resection rate and safety of sellar region tumors have been significantly improved. However, sometimes, the hypothalamus and pituitary gland are inevitably damaged during the operation due to variable type, size and biological characteristics of the tumor, along with special location of the sellar region, which leads to pituitary endocrine and water and salt metabolism disorders, postoperative memory decline, growth arrest, infertility, obesity, polyuria and electrolyte disorders. If doctors and patients have insufficient understanding of hypothalamus, pituitary and target gland hormone replacement, nonstandard treatment and negative follow-up reexamination, this may endanger life. From the perspective of endocrinologist, this paper described the prevention and management of hypopituitarism, hypothalamic syndrome and water and salt metabolism disorders after surgery for sellar region tumors, with a view to promoting the reconstruction of pituitary function, improving the prognosis of patients, enhancing the long-term quality of life, and reducing the mortality through regulation of hormone replacement therapy.

**Key words** Sellar region; Hypopituitarism; Hypothalamic syndrome; Hypernatraemia; Hyponatraemia

鞍区(sellar region)肿瘤是指发生在颅中窝正中部的蝶鞍及其周围区域的肿瘤。临床常见的鞍区肿瘤包括垂体腺瘤、颅咽管瘤和鞍结节脑膜瘤;少见的鞍区肿瘤有胶质瘤、生殖细胞瘤、脊索瘤、淋巴瘤、动脉瘤等。由于鞍区位置特殊,发生肿瘤无论位于鞍内、鞍上或鞍旁,均有可能影响垂体及其周围重要结构而引起相应的临床表现,如头痛、视力下降、垂体内分泌功能异常及水、电解质代谢紊乱。

鞍区肿瘤的治疗以手术为主,既要尽可能切除肿瘤,又要减少神经、血管损伤,保护正常垂体组织,提高患者术后生活质量。尽管随着神经外科微创手术技术的进步,术中导航及超声、MRI等辅助技术的应用,患者手术安全性增加,术后并发症显著下降,但鞍区位置深,范围狭小,周围毗邻结构复杂,一旦发生并发症也会导致严重后果,甚至危及生命,需引

起重视。本文就鞍区肿瘤术后较常出现的各种内分泌代谢紊乱如何防治和管理作一阐述。

## 垂体功能减退症(hypopituitarism)

**概述** 鞍区手术对垂体和周边结构破坏可导致垂体功能减退症。但是受肿瘤大小、位置、手术方式和术者技术的影响,发生率差别较大。有学者报道,与显微镜比较,内镜的使用可明显降低无功能垂体腺瘤术后垂体功能减退的发生率<sup>[1]</sup>。内镜经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后患者出现垂体功能减退发生率为2%~15%<sup>[2]</sup>。由于术后损伤常常是永久性的,长期、适合的激素替代治疗尤为重要,能提高生活质量,减少死亡率。

**临床表现** 垂体功能减退的临床表现差异很大,取决于受影响的内分泌轴与患者的年龄、性别及

\* 通信作者:薛耀明,E-mail:yaomingxue@126.com,广东省广州市白云区广州大道北1838号

临床状况。对于有鞍区手术史的患者需行垂体功能检查,评估激素水平,若有多饮、多尿、乏力、纳差、恶心、呕吐、体重下降、低血压、低血糖等症状者需警惕垂体功能减退可能。各种垂体激素缺乏引起的临床表现,见表1。

激素替代治疗

1. 激素替代治疗的总原则。补充生理剂量的垂体激素或相应靶腺激素,多条内分泌轴受累先补充肾上腺皮质激素,再补充甲状腺激素、性腺激素和生长激素。

2. 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrena, HPA)轴的替代。首选氢化可的松(hydrocortisone, HC)口服,常规用量15~20 mg/d,分清晨给药2/3和午后给药1/3,或者清晨、中午和下午给药,早中晚比例2:1:1<sup>[3]</sup>。儿童可根据7~9 mg/m<sup>2</sup>计算每日HC用量。若无法得到HC,可用泼尼松替代,2.5~5 mg/d,分1~2次服用。Cushing病术后,HC的初始替代剂量需偏大,一般20 mg 3次/d,逐渐减量,HPA轴恢复大约需半年~1年<sup>[4]</sup>。遇到感染、应激状态,糖皮质激素(glucocorticoid, GC)应适当加量,出现垂体危象(adrenal crisis, AC)时立即注射HC 100 mg,并进行适当的液体复苏。之后24 h内注射HC 200 mg(持续静脉给药或者每6 h注射50 mg HC),第二天给予HC 100 mg。症状好转后,换为口服GC替代治疗<sup>[5]</sup>。特别注意的是血、尿皮质醇不能作为调药指针,而应根据患者食欲、体力、精神状态、体重、血压、血糖、电解质来评估。

3. 下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)轴的替代。首选左旋甲状腺素钠片(L-T4),从小剂量开始,逐步增加剂量,一般替代剂量为25~150 μg/d或1.6 μg/(kg·d)<sup>[3]</sup>。维持游

离甲状腺素(FT4)在正常中间值偏上水平,随访FT4,而促甲状腺激素(TSH)不能作为观察指标。需特别注意,如有继发性肾上腺皮质功能减退(secondary adrenal insufficiency, SAI)者,应先补充GC,再补充L-T4。抽血检测甲状腺功能时,尽量安排在服药前,因服药后2 h,FT4水平会轻度升高。

4. 下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonad, HPG)轴的替代。性激素的替代因不同性别、年龄、生育要求而不同。对青少年女性,口服小剂量雌激素可促进第二性征发育,如17-β雌二醇或戊酸雌二醇0.5 mg/d。育龄期无生育要求可行雌孕激素序贯治疗(人工周期),比如:戊酸雌二醇1~2 mg 1次/d×28 d,后半周期加用地屈孕酮10 mg 1次/d;或者雌二醇/雌二醇地屈孕酮片(1/10或2/10)1片/d,连续28 d,重复下一周期。有生育要求者使用人工周期+人尿促性腺激素(HMG)+人绒毛膜促性腺激素(HCG)促排卵,该治疗必须在有经验的辅助生殖专家于超声和激素水平监测下进行,谨防出现卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。绝经期不推荐性激素替代治疗。

而对于青少年男性,尚未发育者可用小剂量雄激素促进性腺发育。如口服十一酸睾酮胶囊40 mg 2次/d或肌注十一酸睾酮注射液0.25 g每月1次;成年男性无生育要求者可口服十一酸睾酮胶囊80 mg 2次/d;有生育要求者改为肌注HMG+HCG双促疗法起到生精作用:HCG 1 000~2 000 IU肌肉注射,每周2~3次;HMG 75 IU肌肉注射,每周2~3次。

5. 生长激素(GH)的补充。确诊生长激素缺乏(GH deficiency, GHD)者,没有禁忌时,给予基因重组人生长激素(rhGH)补充治疗。年龄<60岁者,

表1 垂体功能减退症的临床表现

激素类型	症状/体征
ACTH ↓	苍白、乏力、体重减轻、腹痛、低血压、低血钠,严重应激状态下导致昏迷甚至死亡
TSH ↓	乏力、疲劳、体重减轻、皮肤干燥、全身浮肿、畏寒、便秘、记忆力减退、注意力不集中;实验室检查包括贫血、高脂血症、肝功能异常
FSH/LH ↓	女性:闭经或经量减少,不育、性欲减退、阴道干燥、骨质疏松;男性:胡须减少,性欲减退、不育、勃起功能障碍,精子数量减少,骨质疏松
GH ↓	儿童:生长发育迟缓,体脂增加成人:体力下降,机体组分改变(脂肪增加、肌肉减少),心血管疾病危险因素增加,生活质量下降
PRL ↓	哺乳期不能哺乳
ADH ↓	口渴、喜冷饮、尿多(尤其是夜间)

注:ACTH促肾上腺皮质激素;TSH促甲状腺激素;FSH卵泡刺激素;LH黄体生成素;GH生长激素;PRL泌乳素;ADH抗利尿激素

推荐起始剂量 0.2 ~ 0.4 mg/d; 年龄 > 60 岁者, 推荐剂量 0.1 ~ 0.2 mg/d<sup>[3]</sup>。每 1 ~ 2 个月根据疗效、胰岛素样生长因子 (IGF)-1 水平、不良反应等情况调整剂量, 每次可适当增加 0.1 mg/d。儿童和青少年 GHD 者宜从小剂量 0.075 IU/(kg · d) 起始, 最大量不超过 0.2 IU/(kg · d) (3IU 约相当于 1 mg)。每 3 个月根据体重、生长速度和 IGF-1 水平调整剂量, 在治疗过程中应维持 IGF-1 水平在正常范围内<sup>[6]</sup>。

目前尚无证据显示生理剂量的 GH 替代会增加肿瘤发生或复发风险<sup>[7]</sup>。但关于鞍区肿瘤术后患者何时启用 GH 替代, 国内外尚无统一标准, 如成人颅咽管瘤术后, 中国学者建议随访 1 年无肿瘤复发证据可开始替代<sup>[8]</sup>。欧洲 2022 年的专家共识建议, 对于存在明显生长停滞和代谢障碍且影像证实稳定无复发的儿童患者, 术后观察 3 个月即可开始 GH 替代治疗<sup>[9]</sup>。

6. 抗利尿激素 (ADH) 的补充。使用去氨加压素 (DDAVP) 进行替代, 有皮下注射、口服、喷鼻和舌下含服等多种给药途径。常用口服片剂, 先以睡前给药 0.05 ~ 0.1 mg 作为起始, 控制夜间尿量, 之后根据白天尿量加用早晨和/或中午给药。量出为入, 将尿量控制在 2 000 mL/d 左右。需要注意的是, 有时鞍区术后的中枢性尿崩症可能是一过性的, 建议临床医师在手术后至少尝试 1 次停用 DDAVP, 以判断垂体后叶功能是否恢复<sup>[3]</sup>。

## 下丘脑综合征 (hypothalamic syndrome, HS)

下丘脑是连接神经和内分泌的重要枢纽, 也是调节体温、摄食、睡眠、精神、水盐平衡的中枢。若鞍区手术累及下丘脑, 会出现垂体前后叶功能减退, 自主神经功能紊乱, 多食肥胖、代谢综合征, 以及精神、睡眠、体温调节失常等症候群, 称之为下丘脑综合征<sup>[10]</sup>。有文献报道, 颅咽管瘤开颅术后 1 个月死亡常见原因是下丘脑功能障碍, 伴随尿崩和/或电解质紊乱<sup>[11]</sup>。随着内镜经鼻蝶手术的普及, 严重下丘脑功能障碍已经不常见, 可能仅表现为下丘脑某个核团轻度受累的症状。比如低热、渴感消失, 饮食过度及肥胖, 认知功能和记忆力下降等。

下丘脑性肥胖在颅咽管瘤术后发生率为 40% ~ 50%<sup>[12,13]</sup>, 以成年起病患者更普遍<sup>[14]</sup>。常常发生在术后 6 ~ 12 个月内, 并伴有血糖、血脂、血压、尿酸等多种代谢改变 (代谢综合征)。对于下丘脑性肥胖的治疗, 首先需要教育患者生活方式干预, 控制体重过快增加; 并且优化 L-T4、HC 剂量以及小剂量

rhGH 的应用<sup>[15]</sup>; 其次应用减重药物干预, 如二甲双胍、胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂等; 少数也可选择代谢手术。此外, 新近研发的药物特索美特 (Tesomet, 神经递质再摄取抑制剂) 在 2022 年已被 FDA 授予治疗下丘脑性肥胖的孤儿药资格, 值得期待<sup>[16]</sup>。其他下丘脑综合征症状如激惹、情绪不稳定、认知功能下降、记忆力障碍等, 多以对症处理为主, 体温过高者可予以物理或药物降温, 过低者采取保暖措施等, 渴感受损的患者需注意量出为入, 保持出入液量平衡。

## 水、盐代谢紊乱

概述 鞍区肿瘤术后水、盐代谢紊乱较常见, 主要表现为高钠血症和低钠血症。前者主要与尿崩症 (diabetes insipidus, DI) 及渴感中枢受损有关; 后者则与抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)、脑性盐耗综合征 (cerebral salt wasting syndrome, CSWS) 或 SAI 有关。严重的高钠或低钠血症是导致患者预后不良、再入院以及死亡率增加的危险因素<sup>[17]</sup>, 需引起重视。

高钠血症 (血清  $\text{Na}^+$  > 145 mmol/L) 当鞍区手术累及第三脑室、下丘脑核团时, 不但影响渗透压感受器和 ADH 合成, 还可能破坏渴感中枢, 引起中枢性 DI, 同时渴感缺失主动饮水减少而导致高钠血症。鞍区肿瘤术后高钠血症的发生率约为 25%<sup>[18]</sup>, 常见于颅咽管瘤、生殖细胞瘤术后。轻者无症状, 重者可出现烦躁、意识改变、癫痫、抽搐和昏迷。

高钠血症的治疗原则是早期补充足量的水分以纠正高渗状态, 然后再酌情补充电解质 (补水利钠)。纠正高钠血症不能操之过急, 补液过速、降低高渗状态过快, 可能引起脑水肿、惊厥、神经损害, 甚至死亡。故慢性高钠血症 (超过 48 h 以上) 者 24 h 血  $\text{Na}^+$  降低约 10 mmol/L 内, 急性高钠血症 (48 h 以内) 者血  $\text{Na}^+$  每小时降低 < 2 mmol/L。当高钠血症合并 DI 时, 应同时使用 DDAVP 控制尿量, 根据尿量和血  $\text{Na}^+$  调整用药剂量。患者出院后仍需继续按时服用 DDAVP 控制尿量, 每日及时饮水, 记录 24 h 出入量, 定期监测电解质水平。

低钠血症 (血清  $\text{Na}^+$  < 135 mmol/L) 鞍区肿瘤术后低钠血症的发生率为 1.8% ~ 35%<sup>[19]</sup>, 主要因为手术直接或间接损伤下丘脑、垂体, 引起内分泌功能紊乱, 心房利钠肽、脑利钠肽、ADH 等分泌异常

增加,继发肾小管对水钠重吸收功能失常引起。最常见为SIADH(水潴留和稀释性低钠血症)和CSWS(有效循环血量不足和负钠平衡)。另外,HPA轴功能减退,皮质醇缺乏,对ADH的拮抗作用减弱,从而使肾脏对水重吸收增加,也是低钠血症原因之一。轻者出现乏力、恶心,重者呕吐、呼吸窘迫、嗜睡、癫痫、昏迷,可危及生命。

参照《2014年欧洲低钠血症诊疗临床实践指南》<sup>[20]</sup>,对于严重症状低钠血症,第1h处理:先予3%高渗盐水150mL静脉滴注,20min后复查血钠浓度,并在第2个20min重复输注3%高渗盐水1次,直到血钠升高5mmol/L或达到120mmol/L且症状改善后,换用生理盐水维持静脉滴注,同时积极查明低钠原因并对因治疗。如第1h处理后症状无改善,可继续给予3%高渗盐水滴注,但控制血钠升高速度每小时不超过1mmol/L,24h血钠升高不超过10mmol/L。因血钠上升过快易发生中枢神经系统脱髓鞘病变。

SIADH的治疗为限制液体摄入(一般24h摄水量限制在1000mL以内)同时补钠,对于限水困难者可使用管加压素(AVP)2型受体拮抗剂托伐普坦;CWCS的治疗重点在于补水同时补钠,纠正低血容量和低血钠;而SAI和甲状腺功能减退者,应补充GC和甲状腺激素。

综上所述,鞍区肿瘤术后垂体内分泌和水、盐代谢功能紊乱常见,而忽略或者不恰当的激素替代治疗会影响患者预后,甚至危及生命。因此,需要对患者定期、规范、全面的随访评估,早期识别和干预内分泌代谢紊乱并发症,提高患者生活质量,减少远期死亡率。

#### 参考文献

- Fang Y, Wang H, Feng M, et al. Machine-learning prediction of post-operative pituitary hormonal outcomes in nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(1):1-8.
- Little AS, Kelly DF, White WL, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSPHER) Study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(4):1043-1053.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):3888-3921.
- Cui Q, Liu D, Xiang B, et al. Morning serum cortisol as a predictor for

- the HPA axis recovery in Cushing's disease[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, <https://doi.org/10.1155/2021/4586229>.
- Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency[J]. *Lancet*, 2021, 397(10274):613-629.
- 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6):426-432.
- Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(11):1191-1232.
- 颅咽管瘤治疗专家共识编写委员会, 中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组. 颅咽管瘤患者长期内分泌治疗专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(1):11-18.
- Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6):P35-P52.
- Müller HL, Tauber M, Lawson EA, et al. Hypothalamic syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):24.
- Shi XE, Wu B, Fan T, et al. Craniopharyngioma: surgical experience of 309 cases in China[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(2):151-159.
- Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(4):1-11.
- Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1981-1991.
- Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(4):557-567.
- 茅江峰, 王曦, 熊舒煜, 等. 重组人生长激素替代治疗对颅咽管瘤术后成人患者代谢指标的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(42):3286-3290.
- Huynh K, Klose M, Krosgaard K, et al. Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6):687-700.
- Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, et al. Disorders of water homeostasis in neurosurgical patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1423-1433.
- 贾艳飞, 李朝晖, 田宇, 等. 鞍区肿瘤术后并发高钠血症的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(4):781-784.
- Sata A, Hizuka N, Kawamata T, et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2006, 83(2):117-22.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(Suppl 2):ii-139.