

糖皮质激素在垂体瘤围手术期应用的研究进展

谢天浩 综述, 骆 纯 审核

(第二军医大学附属长征医院 神经外科, 上海 200003)

关键词: 糖皮质激素; 垂体腺瘤; 围手术期

中图分类号: R739.41

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2012)02-0161-04

1952年, Fraser首次报道了手术相关的肾上腺皮质功能低下, 围手术期糖皮质激素(简称激素)的应用得到重视^[1]。垂体瘤因其特殊性应用更甚。在上世纪70~80年代, 垂体瘤患者围术期常规给予激素替代治疗^[2], 这大大降低了垂体瘤的手术死亡率。然而后来发现很多患者在围术期丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能正常, 这种方案又开始受到质疑, 很多医院也开始减少围术期激素应用^[3,4]。如何减少不必要的激素应用, 同时兼顾患者安全是近来讨论的热点^[4]。本文从HPA轴功能的术前术后评估、激素应用方法等方面阐述激素在垂体瘤围手术期的应用。促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤因其特殊性, 以下所述为非ACTH腺瘤。

1 HPA轴功能的术前评估

所有垂体瘤手术患者在术前及术后均应进行激素水平评估, 这对手术计划及术后治疗有较大影响^[3]。HPA轴评估的方法很多, 但主要分为静态检测和动态检测两大类。静态检测一般指血皮质醇的基础浓度测定, 动态检测则是通过一定条件(低血糖等)对HPA轴刺激, 来检测HPA轴功能的储备情况。

1.1 静态检测

静态检测一般指血皮质醇的基础浓度测定, 这是临床应用最广泛的检测方法。血清皮

质醇浓度检测的最佳时间是上午8~9时(指血皮质醇浓度均指此刻的浓度), 因为此时HPA轴的功能最强^[3]。若患者的血皮质醇 $>450\text{ nmol/L}$, 且没有任何激素缺乏的症状, 则认为其HPA轴功能是正常的, 不需要激素治疗^[4,5]。若血清皮质醇 $<100\text{ nmol/L}$, 则表示该患者HPA轴功能不全, 应直接给予激素治疗。该检测不适于皮质醇结合蛋白升高的患者, 如口服避孕药或雌激素的患者。因为增高的皮质醇结合蛋白会造成血清皮质醇增高的假象^[3]。

1.2 动态检测

患者血清皮质醇处于 $100\sim450\text{ nmol/L}$, 则需要动态检测来进一步确定HPA轴的功能^[4,5]。影像学显示, 垂体微腺瘤患者的HPA轴功能多数是正常的, 仅检测血皮质醇浓度; 垂体大腺瘤患者则极可能有着垂体功能低下, 这些患者行动态检测是必要的^[3]。动态检测主要包括胰岛素耐量试验(insulin tolerance test, ITT)、替可克肽试验、胰高血糖素刺激试验、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)试验、甲吡酮试验等。若患者对这些试验的反应达到正常标准, 则其HPA轴功能正常, 反之则需激素替代治疗。通常认为ITT是HPA轴功能检测的金标准。

在患者能耐受的情况下, 一般选择ITT作为进一步的动态检测。当患者禁忌行ITT时, 不少学者选择甲吡酮试验代替^[3], 也有学者选择替可克肽试验^[4]。具体应根据当地实验室条件以及患者的实际情况来决定。理论上讲, ITT、胰高血糖素刺激试验、CRH试验、甲吡酮试验均是对整个HPA轴功能的测定, 对垂体疾

基金项目: 上海市科委科研项目(044119658)。

作者简介: 谢天浩, 男, 硕士研究生。

通讯作者: 骆纯, Email: boyluochun@126.com.

病来说,偏重于测定垂体 ACTH 功能储备情况,而替可克肽试验则偏重于测定肾上腺皮质功能储备情况。临床中部分患者 ACTH 低下,而肾上腺还没有完全萎缩(特别是手术损伤垂体后的早期),其对促皮质素还有正常的反应,此时替可克肽试验将会漏诊一些患者。

因此,对血皮质醇处于 $100 \sim 450 \text{ nmol/L}$ 的患者,首先选择 ITT 以及甲吡酮试验等评估 HPA 轴功能,若证实 HPA 轴功能较差,则可选择替可克肽试验了解肾上腺皮质功能储备情况,因为部分患者肾上腺皮质功能此时还是正常的。

2 激素替代的用法

对于激素的具体用法,各医学中心的观点不尽相同,主要分歧在于以下 3 个问题。

2.1 激素替代选择

不少学者对围手术期的激素应用,持较激进的态度。他们认为手术是一种传统意义上的应激试验,所用垂体瘤患者在围手术期都应给予应激剂量的激素^[6],并且在不少医学中心都这样应用替代治疗^[7]。

但越来越多的学者认为对术前 HPA 轴功能正常的患者,在围手术期可暂不给予外源性的皮质醇,而首先给予严密的监测。Benbow 等^[3]对很多这样的患者在围手术期不给予激素治疗,并且这些患者安全的度过了手术期。通过监测这些患者术后的血皮质醇浓度,发现这些患者术后的血皮质醇水平是升高的,且与其他类型手术(如阑尾切除等)患者的皮质醇升高水平相当。

因此,对于术前 HPA 轴功能正常的患者,不建议激素治疗,这些患者术后应给予严密监测,手术结束即开始每天测 2 次血皮质醇,持续 2~3 d。然后据术后 HPA 轴功能及患者有无激素缺乏的症状和体征来决定是否使用激素。

2.2 激素种类选择

多数学者倾向在围手术期使用短效糖皮质激素,如氢化考的松等,这样可以给 HPA 轴最小的抑制作用。也有一些学者主张使用长效糖皮质激素,如地塞米松等,因为地塞米松不会干扰术后血清皮质醇的测定^[7]。一般建议

使用氢化考的松,因为它代表着生理的糖皮质激素。也有一些医学中心使用泼尼松龙(5 mg),因为它有更长效的作用,且简便易行,每日口服 1 次即可。在一些地区,醋酸可的松也被广泛使用。但有研究表明,对分别使用氢化考的松、泼尼松龙及醋酸可的松来治疗肾上腺功能不全的患者,在主观的健康状况方面尚未发现明显的差别^[8]。因此该方面还有待进一步的研究。

2.3 激素剂量选择

理论上讲,激素替代治疗的剂量应尽可能按人类皮质醇生理分泌状态给予,否则既有过度替代的风险,也有替代不足的风险。以下分别讨论无应激状态和应激状态两种情况下激素剂量以及激素替代效用评价等方面的问题。

2.3.1 无应激状态替代治疗 适用于术前及术后远期激素替代治疗。若患者血皮质醇 $< 100 \text{ nmol/L}$ 或经动态检测证实 HPA 轴功能低下,在术前即应使用激素。为更好地模拟皮质醇的生理分泌周期,传统的替代治疗将每日氢化考的松的量分为 2 次给予,即清晨给予氢化考的松 20 mg,傍晚给予 10 mg。然而传统的 30 mg 剂量是建立在原有理论过高,估计皮质醇分泌量为 $12 \sim 15 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$ 的基础上,因此传统的治疗实际是过度替代的^[9]。现有学者建议对 70 kg 的患者给予 $15 \sim 20 \text{ mg/d}$ 氢化考的松,大约是 $8.1 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$,这同使用稳定的同位素方法得到的每日皮质醇产生量是接近的^[10]。也有研究建议每日剂量分为 3 次给予,并通过研究每日分 2 次及分 3 次给药后的血皮质醇日曲线,发现每日分 3 次给药较分 2 次给药的血皮质醇曲线更稳定,且后者的血皮质醇水平在 16 时已降到很低的水平^[11]。

2.3.2 手术应激替代治疗 术前 HPA 轴功能障碍的患者,手术时应加至应激剂量^[5]。在手术过程中,人类皮质醇的分泌量为平日分泌量的 2~4 倍^[6]。然而,如何补充应激剂量,目前尚无统一的治疗方案。

在有关经鼻垂体瘤手术围术期激素替代治疗的第一个前瞻性随机对照研究中(2008 年),应激替代方案为手术当天给予 100 mg 氢化考的松(从麻醉开始时算起),术后第 1 天 80 mg,术后第 2 天 60 mg,术后第

3天50 mg,术后第4天35 mg,术后第5天25 mg,术后6~10 d依靠临床评估给予15~25 mg的氢化考的松。手术后3 d经静脉注射,之后口服用药,3次/d。采用以上方案,能升高术前伴HPA轴功能障碍的患者在围手术期的血皮质醇浓度,并达到无HPA功能障碍患者术后的尿游离皮质醇(urinary-free cortisol, UFC)水平^[12]。

不同的医学中心,其各自的具体方案各不相同^[5-6]。一般认为具体用法应根据当地的实际情况,但总体要遵循以下原则:①应激剂量一般为生理需要量的2~4倍,手术时剂量一定要充足;②手术后应迅速减药,一般在5 d内减至生理替代量;③不同入路的手术对患者的打击不同,手术医师应根据实际情况决定药物剂量;④需终身替代治疗的患者,在发生感染、外伤、手术及其他疾病时,应加用至应激替代剂量,具体剂量应根据疾病的严重程度而定。

2.3.3 激素替代效用的检测与评估 尽管有研究通过检测血皮质醇日曲线或尿游离皮质醇甚至唾液皮质醇,来评估激素剂量有无过量或不足,但因其各自的缺陷,均未在临床推广。目前仍主要依靠临床症状及体征来评估,如观察患者有无体重增加、失眠(过度替代治疗的表现)或疲劳、恶心、体重减轻(替代治疗不足的表现)等症状^[8],然后根据临床症状来调整激素剂量。

3 HPA轴功能术后评估及处理

术前HPA轴功能受损的患者,其在术后3个月内有恢复的可能性^[13],且大多在术后数小时恢复^[14];另外,手术可能会损伤垂体、垂体柄或下丘脑,从而导致HPA轴的损伤或进一步的损伤,特别是一些伴有出血或坏死的肿瘤^[7],因此对垂体瘤术后的患者,HPA轴功能评估非常必要。特别是早期评估,可发现那些手术损伤HPA轴的患者及许多在早期即恢复HPA轴功能的患者。

术后早期评估的主要方法是测定晨8时血皮质醇浓度^[13]。围术期未补充激素的患者应在1~3 d内检测,有激素替代治疗的患者应在3~5 d内检测。若患者有激素缺乏的症状,则应激素替代直到患者症状缓解^[4]。若患者血

清皮质醇 <100 nmol/L,则其HPA轴功能是低下的,直接给予激素替代^[15]。若术后血皮质醇处于 $100\sim450$ nmol/L,则应进行动态检测。一般在术后7~14 d进行动态检测。有研究表明,在术后7~14 d进行的ITT及甲吡酮试验等动态检测,为长期的激素替代治疗,提供了非常有预言意义的参考价值^[13]。术后早期使用ITT的风险较大,可选择甲吡酮试验来代替。

也有一些医学中心,常规在术后4~6周检测血皮质醇,并进行动态检测,优点是可以鉴别那些在术后稍晚时候恢复皮质醇分泌的患者^[15]。此时HPA轴功能仍低下的患者,极可能需终生激素替代。

4 ACTH腺瘤围手术期激素替代的应用

由于ACTH腺瘤细胞过度分泌ACTH,导致肾上腺过度分泌皮质醇,而后者则抑制了正常垂体ACTH细胞的功能,因此当肿瘤切除完全时,患者一般均会出现ACTH缺乏,且这种缺乏会持续6~8个月^[16]。由于ACTH腺瘤患者术后皮质醇低下的可能性,一些学者建议在术前、术中及术后均激素替代,但多数学者建议术前及术中不使用激素,只有当术后患者有明显的临床症状或实验室依据证明患者HPA轴功能缺陷时,才给予激素替代。这些患者在术后应每天检测血皮质醇2~3次。若肿瘤完全切除,患者一般会在24~48 h出现皮质醇缺乏的症状和体征以及皮质醇水平下降的实验室证据,此时应立即给予激素治疗^[17]。也有医学中心明确指出若患者的皮质醇水平低于 55.2 nmol/L,且患者有皮质醇低下的症状时,表明肿瘤完全切除,此时应激素替代治疗^[7]。

对于术后需激素替代的患者,其用法及用量同其他类型垂体瘤患者。其特殊之处在于后期的治疗剂量应根据患者的临床症状以及规律的HPA轴功能评估决定;那些ACTH功能逐渐恢复的患者,需逐渐撤药。那些术后皮质醇水平一直较高且无ACTH低下症状的患者,不给予外源性皮质醇。这些患者要根据手术情况以及整体的临床评估,来决定下一步的治疗方案^[3]。可考虑再次手术、放疗、双侧肾上腺大部分切除等。

5 展望

激素应用的研究进展主要集中于激素个体化治疗和模拟生理分泌的皮质醇应用两个方面。Mah 等^[18]使用体重相关的激素剂量,使一些替代不足的患者得到足够替代,同时也避免了替代过度。Merza 等^[19]使用模拟生理分泌的静脉皮质醇制剂治疗需激素替代的患者,也有使用类似的皮下皮质醇制剂^[20]或改良口服激素片剂(夜间服用后缓慢释放,在晨 8 时达到高峰),这些都较好的模拟了人的皮质醇生理分泌周期,取得了良好的疗效^[21]。但以上进展尚处于研究层面,若得以推广,将在减少激素副作用、提高患者生活质量方面,给患者带来极大益处。

参考文献:

[1] Michael Salem, Robert E, Tainsh Jonathan Bromberg, et al. Perioperative Glucocorticoid Coverage. A reassessment 48 years after emergence of a problem [J]. *Annals of Surgery*, 1994, 219(4): 416 - 425.

[2] S W J Lamberts, W W de Herder, A J van der Lely. Pituitary insufficiency [J]. *Lancet*, 1998, 352(9122): 127 - 134.

[3] Benbow SJ, Foy P, Jones B, et al. Pituitary tumors presenting in the elderly: management and outcome [J]. *Clin Endocrinol (oxf)*, 1997, 46(6): 657 - 660.

[4] 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.

[5] Pereira O, Bevan JS. Preoperative assessment for pituitary surgery [J]. *Pituitary*, 2008, 11(4): 347 - 351.

[6] Cohen DL, Bevan JS, Adams CB. The presentation and management of pituitary tumours in the elderly [J]. *Age Ageing*, 1989, 18(4): 247 - 252.

[7] Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery [J]. *Pituitary*, 2008, 11(4): 391 - 401.

[8] Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 23(2): 167 - 179.

[9] Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(2): 221 - 232.

[10] Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of

daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 76(6): 1505 - 1510.

[11] Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2005, 28(7): 632 - 637.

[12] Kristof RA, Wichers M, Haun D, et al. Peri-operative glucocorticoid replacement therapy in transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective controlled study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(4): 329 - 335.

[13] Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 46(1): 21 - 27.

[14] Arafah BM, Kailani S, Nekl KE, et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(2): 348 - 354.

[15] Courtney CH, McAllister AS, McCance DR, et al. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53(4): 431 - 436.

[16] Hamrahian AH, Mallawany NK, Arafah BM. Evaluation and management of pituitary-adrenal function after pituitary surgery [J]. *The Endocrinologist*, 1999, 9(1): 16 - 24.

[17] Krikorian A, Abdelmanan D, Selman WR. Cushing disease: use of perioperative serum cortisol measurements in early determination of success following pituitary surgery [J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(3): E6.

[18] Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency [J]. *Clinical Endocrinology*, 2004, 61(3): 367 - 375.

[19] Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia [J]. *Clinical Endocrinology*, 2006, 65(1): 45 - 50.

[20] Lovas K, Husebye ES. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's disease [J]. *European Journal Of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, 2007, 157(1): 109 - 112.

[21] Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers [J]. *Clinical Endocrinology*, 2008, 68(1): 130 - 135.

(修回日期:2012-03-01)