

Rathke's 裂囊肿手术前后血泌乳素水平的变化分析

廖宇, 陈炳宏, 胡耀敏, 缪亦峰, 邱永明

【摘要】 目的 探讨垂体 Rathke's 裂囊肿(Rathke's cleft cyst, RCC)患者手术前后血泌乳素(prolactin, PRL)水平的变化特征。方法 回顾性分析上海交通大学医学院附属仁济医院南院 2015 年 6 月—2019 年 6 月,行神经内镜下经鼻蝶手术治疗的 14 例 RCC 患者的临床资料。采用 Wilcoxon 秩和检验对比 RCC 患者术前与术后血 PRL 水平的差异。结果 本组患者中,男 6 例,女 8 例;术前血 PRL 水平升高者 7 例,术后血 PRL 水平较术前下降者 10 例。手术后患者的症状均缓解,血 PRL 水平比术前明显下降($P=0.0052$)。结论 RCC 可以轻度刺激垂体 PRL 分泌增加;神经内镜手术治疗 RCC 可有效降低 PRL 的分泌水平,对于改善患者的临床症状和血 PRL 水平有显著效果。

【关键词】 Rathke's 裂囊肿; 神经内镜; 泌乳素

【中图分类号】 R651.1^{*1} **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-7770(2019)05-0439-04

Analysis of prolactin level before and after surgery of Rathke's cleft cyst LIAO Yu, CHEN Bing-hong, HU Yao-min, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, South Campus, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201112, China
Corresponding author: CHEN Bing-hong

Abstract: Objective To explore the changes of prolactin(PRL) level in Rathke's cleft cyst (RCC) patients before and after surgery. **Methods** The clinical data of 14 patients with RCC admitted to South Campus, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University from June 2015 to May 2019 were analyzed retrospectively. All patients underwent neuroendoscopy assisted transsphenoidal surgery and were diagnosed by pathology. Wilcoxon rank sum test was used to compare the difference of PRL level in RCC patients before and after surgery. **Results** There were 14 eligible patients, including 6 males and 8 females, 7 patients with increased PRL level before surgery, and 10 patients with decreased PRL level after surgery. The PRL level significantly decreased after neuroendoscopy assisted transsphenoidal surgery ($P=0.0052$). **Conclusion** Neuroendoscopy assisted transsphenoidal surgery for RCC can effectively reduce PRL level and improve symptoms of patients.

Key words: Rathke's cleft cyst; neuroendoscopy; prolactin

Rathke's 裂囊肿(Rathke's cleft cyst, RCC)是起源于胎儿 Rathke's 囊残余的良性囊性病变,发病率较低,约占鞍区病变的 7%~8%;因其不生长或生长极为缓慢,绝大多数无临床表现,而在 2%~26%的普通尸检标本中可于显微镜下观察到 RCC 病变^[1-2]。但是随着头颅 CT 特别是 MRI 检查的普及, RCC 的发现率明显增加。RCC 一般较小,平均直径通常 < 10 mm。

但是也有部分 RCC 体积较大,并可向鞍外进展,这类患者在临床上常常容易与颅咽管瘤或垂体腺瘤相互混淆;因此术前的影像学检查和内分泌评估对于 RCC 的鉴别诊断是十分重要的^[3]。临床上 RCC 的发病年龄多为中老年,最常见的症状是头痛;而当囊肿增大并对周围组织产生压迫时,可进一步导致垂体内分泌功能障碍和视功能的改变^[4]。目前从血泌乳素(prolactin, PRL)水平变化评估 RCC 手术疗效的临床报道十分罕见。本研究对上海交通大学医学院附属仁济医院南院 2015 年 6 月—2019 年 6 月,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81870554)

作者单位:201112 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院南院内分泌科(廖宇,胡耀敏),神经外科(陈炳宏,缪亦峰,邱永明)

通信作者:陈炳宏

行神经内镜下经鼻蝶手术的 14 例 RCC 患者的临床资料进行回顾性分析;对比患者手术前后血 PRL 水平的变化差异;旨在提高对 RCC 的认识和诊疗水平。

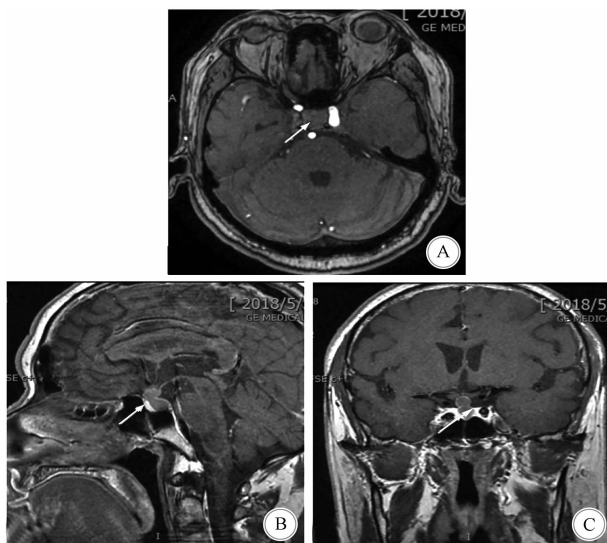
1 资料与方法

1.1 一般资料 本组患者中,男 6 例,女 8 例;年龄

21 ~ 75 岁,平均年龄(39.3 ± 16.2)岁;术前 MRI 囊肿最大径 6.5 ~ 21.9 mm,平均(13.8 ± 3.9)mm;术后随访时间 3 ~ 48 个月,平均(19.6 ± 13.9)个月。患者的一般资料及手术前后血 PRL 水平、首发症状见表 1;诊断均经过至少两名高级职称医师根据术前影像学检查(图 1)及手术和病理检查证实。

表 1 本组 RCC 患者的临床资料

| 病例 | 性别 | 年龄(岁) | 随访时间(月) | 囊肿最大径(mm) | PRL | | 首发症状 |
|----|----|-------|---------|-----------|-------|-------|---------|
| | | | | | 术前 | 术后 | |
| 1 | 女 | 26 | 21 | 12.0 | 40.0 | 24.05 | 视力下降 |
| 2 | 女 | 50 | 19 | 16.5 | 43.75 | 24.97 | 头痛 |
| 3 | 女 | 25 | 20 | 12.6 | 11.80 | 3.45 | 头晕头痛 |
| 4 | 男 | 21 | 4 | 21.9 | 3.21 | 1.69 | 头痛 |
| 5 | 男 | 75 | 12 | 10.3 | 9.86 | 10.24 | 头晕伴步行不稳 |
| 6 | 女 | 25 | 36 | 9.5 | 56.22 | 28.93 | 停经 |
| 7 | 男 | 37 | 24 | 17.5 | 7.59 | 9.46 | 头痛 |
| 8 | 女 | 25 | 3 | 14.0 | 30.0 | 17.48 | 头晕 |
| 9 | 女 | 20 | 48 | 15.0 | 17.45 | 18.67 | 头痛伴视力下降 |
| 10 | 男 | 49 | 29 | 13.0 | 2.92 | 1.31 | 头痛 |
| 11 | 女 | 50 | 3 | 6.5 | 15.22 | 9.29 | 无症状 |
| 12 | 女 | 47 | 10 | 17.0 | 22.11 | 11.32 | 头痛 |
| 13 | 男 | 53 | 9 | 16.0 | 9.84 | 7.57 | 头痛 |
| 14 | 女 | 47 | 36 | 12.0 | 5.68 | 5.05 | 头晕 |



A:水平位;B:矢状位;C:冠状位,鞍内及鞍上可见一大约 15 mm × 11 mm 的异常信号影,T₁WI 呈稍高信号,T₂WI 呈不均匀稍低信号,未见强化,可见“腰身”征象(蓝色箭头所指为囊肿)

图 1 病例 5 患者(男性,75 岁)的垂体 MRI 增强扫描表现

1.2 手术方法 所有患者于手术前 1 d 进行双侧鼻腔清洁准备。先剪除鼻毛,生理盐水清洗鼻腔,滴麻黄碱促使鼻内血管收缩,减少术中的粘膜损伤出血。全身麻醉成功后,患者取仰卧位,常规进行消毒铺巾,用碘伏再次消毒鼻腔鼻道。手术助手持镜,术者先自一侧鼻孔递入器械,于蝶窦开口下方切开鼻中隔粘膜,磨钻磨开蝶窦前壁后,切开对侧鼻中隔粘膜,磨钻磨除鞍底。打开硬膜后可见黄色或无色囊液,部分患

者的囊液比较黏稠;内镜下各个角度反复刮除,并确认无囊液残留,在保证手术安全的前提下尽可能去除囊壁。为了预防术后脑脊液鼻漏的风险,常规取一侧大腿筋膜制作黏膜瓣修补鞍底,彻底止血后,填塞鼻腔。

1.3 血 PRL 检测 术前 3 d 及术后 3 d 内,患者上午 8 点空腹并静息状态下抽静脉血,在上海交通大学医学院附属仁济医院检验科统一检测 PRL 水平。血 PRL 正常值参考范围:2.64 ~ 13.13 μg/L。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。患者术前术后血 PRL 检测数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;由于并非所有患者手术后的血 PRL 水平都比术前低,手术前后血 PRL 差值数据分布不符合高斯分布,因此采用配对设计 Wilcoxon 秩和检验进行统计学检验。由于样本数较少,因此采用确切概率法计算 P 值。患者术前血 PRL 水平与其年龄、囊肿最大径的关系采用相关性分析。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 手术疗效 本组患者中最常见的症状为头晕头痛;仅 2 例患者出现视路压迫症状,表现为视力下降;仅 1 例女性患者出现闭经。手术后,所有患者的症状均较术前缓解,手术治疗有效率为 100%。术后 3 个月复查垂体 MRI 示,所有患者的囊肿均为大

部分切除;并且未见患者复发。

2.2 手术前后血 PRL 水平变化 本组患者中,术前血 PRL 水平升高者 7 例,正常范围者 7 例;术后血 PRL 水平略高于正常者 5 例。本组患者的术前血 PRL 水平为 $(19.7 \pm 16.7) \mu\text{g/L}$,术后血 PRL 水平为 $(12.4 \pm 9.0) \mu\text{g/L}$;术后血 PRL 水平较术前显著降低,差异有统计学意义($P=0.0052$)(图 2)。

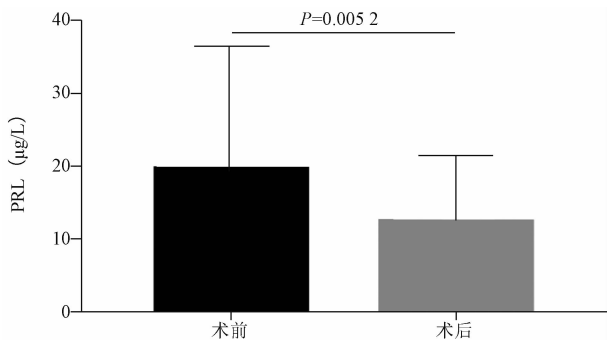


图 2 手术前后血 PRL 水平比较

2.3 血 PRL 水平与年龄、囊肿最大径的关系 相关性分析结果显示,患者的术前血 PRL 水平与其年龄和囊肿最大径均不相关 ($R^2 = 0.09, P = 0.30$; $R^2 = 0.06, P = 0.40$)。见图 3、图 4。

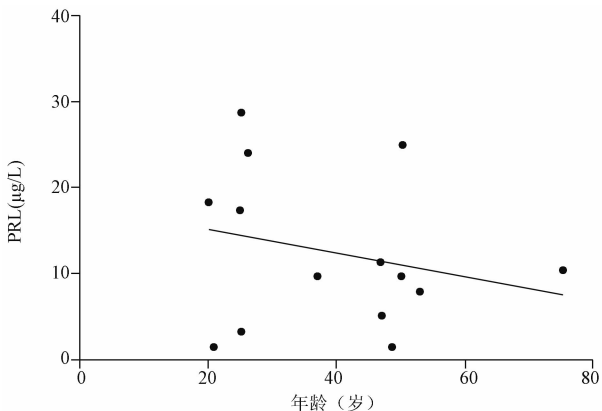


图 3 患者术前血 PRL 水平与年龄的分布

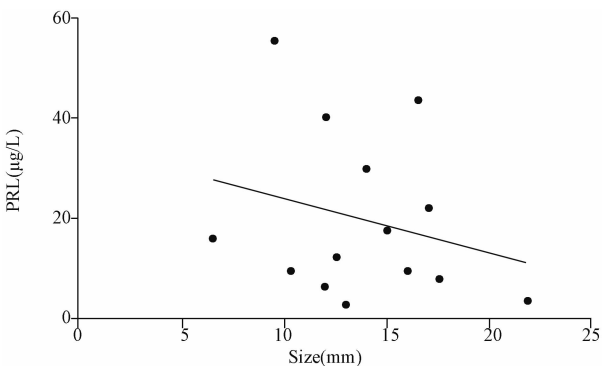


图 4 患者术前血 PRL 水平与囊肿最大径的分布

3 讨论

RCC 是一种先天性罕见疾病,发病年龄高峰在 30 ~ 50 岁,多见于女性,无明显种族差异性^[5-6]。

RCC 起病缓慢,病程较长,多无临床表现,被称为静止性 RCC。在某些条件下,囊肿会逐渐增大而压迫周围重要组织导致出现临床症状,称为症状性 RCC;其临床表现包括头痛、视觉障碍、垂体内分泌功能紊乱等常见症状,而其中以头痛最常见^[7-8]。由于上述症状无特征性,使 RCC 的误诊率极高。但随着近年影像学技术的发展,以及临床医生对 RCC 认识的加深,其发现率逐渐提高,且发病年龄呈逐渐年轻化趋势。在本研究患者中,最常见的症状为头痛,与既往研究结果一致;患者年龄跨度为 21 ~ 75 岁,30 岁以下者近 50%。结合囊肿缓慢生长对周围组织造成压迫而产生不同症状;因此对于 RCC 的早诊断早治疗可明显降低治疗风险,改善预后及减少复发。

RCC 的诊断并不困难,主要依靠头颅 MRI 检查;但是容易被误诊为颅咽管瘤、垂体瘤或其他鞍区病变。Rathke 囊肿在 MRI T₁WI 多表现为低信号,在 T₂WI 多表现为高信号,一般来说,绝大部分的囊肿信号比较均匀;增强扫描时,囊肿本身不强化,而囊壁可能出现轻度强化。RCC MRI 信号的多样性主要取决于其囊液内容物性质的不同,当囊液内容物比较稀薄,囊内容物比较单纯,蛋白质含量与脑脊液相似,T₁WI 呈低信号,T₂WI 呈高信号;当蛋白含量增高时,囊液比较粘稠,囊内容物混杂,T₁WI 可为高信号或混杂信号,T₂WI 为低信号或混杂信号。

RCC 患者可以发生垂体激素功能紊乱,在临床上可表现为垂体功能亢进、垂体功能减退,或垂体功能正常;这与囊肿对垂体组织的物理压迫和化学刺激程度密切相关^[9]。在解剖上 RCC 位于神经垂体和腺垂体之间,根据囊肿的位置可以将 RCC 分为鞍内型、鞍内-鞍上型和鞍上型;囊壁组织类型多为单层柱状上皮、纤毛柱状上皮或是立方上皮,上皮内可见纤毛结构、杯状细胞、鳞状细胞和基底细胞,少数囊壁混有假复层鳞状上皮;囊内容物可为浆液或黏液,其中含有蛋白质、黏多糖、胆固醇结晶、坏死的脱落细胞碎屑以及含铁血黄素^[10-12]。由于解剖上与垂体毗邻,当囊肿增大时,可对垂体组织产生压迫作用而导致垂体功能低下;而囊内容物对垂体组织产生的化学刺激可能导致异常的垂体激素分泌。此外,由于垂体前叶的血液供应绝大部分依赖于垂体门脉系统,当鞍上型或者鞍内-鞍上型的 RCC 增大时可能会压迫垂体门脉系统影响垂体的血供,从而影响来自下丘脑来源的激素,也会影响多巴胺递质对于 PRL 细胞的抑制作用^[13-14]。上述多种因素导致 PRL 的分泌水平在 RCC 患者中具有不确定性。但既往也有研究显示,高泌乳素血症是 RCC 患者常见的内分泌激素异常^[15]。本

研究显示,在 14 例 RCC 患者中,仅有 4 例患者(33%)的血 PRL 水平升高,但均未超过正常参考值上限的 2 倍,而大部分患者的血 PRL 水平在正常范围内;这表明 RCC 可以促进垂体 PRL 的分泌,但影响程度较小。经过手术切除囊肿,解除囊肿的占位或化学刺激作用可有效降低血 PRL 水平,与 Oyama 等的研究结果一致^[12]。这也许提示对于合并有高泌乳素血症的 RCC 患者非常适合采用手术切除治疗。

对于 RCC 治疗的选择,目前国内外一般认为症状性的 RCC 是需要手术干预的^[7,16];而对于意外发现的非症状性的垂体囊肿,有研究者认为囊肿的进展可能性较低,可以长期随访,不一定需要手术治疗。事实上,75%的 RCC 患者在长期的随访中并没有发现囊肿大小有明显的改变;仅 5.3%的 RCC 会随着随访时间的延长而增大,而有部分 RCC 会自行减小甚至最终消失^[17]。对于手术方式的选择,经鼻蝶入路是目前公认的首选手术治疗方式,但对于极少数囊肿巨大并向鞍外大量生长,与颅咽管瘤鉴别不清的 RCC,则可能需要选择经颅入路(如单侧翼点入路)进行手术治疗。目前显微镜辅助或者内镜辅助是两种可选择的方式。手术的原则是彻底清除囊肿内容物,全部或者部分切除囊壁,缓解囊肿对垂体组织、鞍隔、视神经及视交叉的压迫,但应避免手术对垂体组织的损伤。绝大部分 RCC 患者的症状,如头痛、内分泌紊乱及视功能障碍等症状在手术后能得到改善。本研究所有患者的症状在手术后均得到缓解。RCC 手术后复发率较低,有研究显示,RCC 术后总体复发率为 12.5%;相对于显微镜辅助,使用内镜手术似乎复发率更低(14% vs. 8%);与复发率相关的因素主要包括囊肿的大小、囊壁鳞状上皮化生、囊肿切除不完全等,而关于手术切除程度的对比,囊肿引流部分囊壁切除和尽可能多的囊壁切除患者术后复发的情况并没有明显的区别^[18-19]。尽管 RCC 复发的风险较低,但是也有部分患者存在复发的可能性。根据 Kinoshita 等^[20]研究,随着手术后随访的时间延长,RCC 的复发率增加;因此推荐术后至少随访 5 年是必要的。

综上所述,RCC 是一种鞍区良性囊性病变更,可以轻度刺激垂体 PRL 分泌增加;神经内镜手术治疗可有效降低 PRL 的分泌水平,对于改善 RCC 患者的临床症状和血 PRL 水平是有效的。

[参 考 文 献]

- [1] Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, *et al.* Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens [J]. *Radiology*, 1994,193:161.
- [2] Oyama K, Sanno N, Tahara S, *et al.* Management of pituitary incidentalomas: According to a survey of pituitary incidentalomas in Japan [J]. *Seminars Ultrasound CT MRI*, 2005,26:47.
- [3] Larkin S, Karavitaki N, Ansorge O. Rathke's cleft cyst [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014,124:255.
- [4] Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, *et al.* Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst [J]. *J Clin Endocr Metab*, 1999,84:3972.
- [5] Madhok R, Prevedello DM, Gardner P, *et al.* Endoscopic endonasal resection of Rathke cleft cysts: clinical outcomes and surgical nuances [J]. *J Neurosurg*, 2010,112:1333.
- [6] Lillehei KO, Widdel L, Astete CA, *et al.* Transsphenoidal resection of 82 Rathke cleft cysts: limited value of alcohol cauterization in reducing recurrence rates [J]. *J Neurosurg*, 2011,114:310.
- [7] Zada G. Rathke cleft cysts: a review of clinical and surgical management [J]. *Neurosurg Focus*, 2011,31:1.
- [8] Cheng L, Guo P, Jin P, *et al.* Spontaneous involution of a Rathke cleft cyst [J]. *J Craniofac Surg*, 2016,27:E791.
- [9] 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*, 2013,80:569.
- [10] 李琦, 罗天友, 黄兴涛, 等. Rathke 囊肿与垂体位置关系的 MRI 研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014,39:724.
- [11] 阿布都克尤木, 郑勇, 杨小朋, 等. 鞍区 Rathke 囊肿的诊断及神经内镜下手术治疗 [J]. *临床神经外科杂志*, 2010,7:50.
- [12] Oyama N, Tahara S, Oyama K, *et al.* Assessment of pre-and postoperative endocrine function in 94 patients with Rathke's cleft cyst [J]. *Endocr J*, 2013,60:207.
- [13] Nishioka H, Haraoka J, Izawa H, *et al.* Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst [J]. *Clin Endocr (Oxf)*, 2006,64:184.
- [14] 程飞, 童丽娟. Rathke 囊肿相关性高催乳素血症的临床分析 [J]. *江西医药*, 2015,10:1001.
- [15] Raper DM, Besser M. Clinical features, management and recurrence of symptomatic Rathke's cleft cyst [J]. *J Clin Neurosci*, 2009,16:385.
- [16] Jiang ZZ, Yu MQ, Jiang YG, *et al.* Endoscopic endonasal resection of symptomatic Rathke cleft cysts: clinical outcomes and prognosis [J]. *Neurosurg Rev*, 2019,42:699.
- [17] Barkhoudarian G, Palejwala SK, Ansari SA, *et al.* Rathke's cleft cysts: a 6-year experience of surgery vs. observation with comparative volumetric analysis [J]. *Pituitary*, 2019,22:362.
- [18] Mendelson ZS, Husain Q, Elmoursi S, *et al.* Rathke's cleft cyst recurrence after transsphenoidal surgery: A meta-analysis of 1151 cases [J]. *J Clin Neurosci*, 2014,21:378.
- [19] Lu VM, Ravindran K, Perry A, *et al.* Recurrence of Rathke's cleft cysts based on gross total resection of cyst wall: a meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2019,42:10.
- [20] Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, *et al.* The long-term recurrence of Rathke's cleft cysts as predicted by histology but not by surgical procedure [J]. *J Neurosurg*, 2016,125:1002.

(收稿 2019-03-03 修回 2019-04-11)