

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.014

文章编号: 1005-8982(2017)26-0070-05

94 例肢端肥大症住院患者的临床病理及疗效分析*

韩闻卿, 郑丽宏, 姜雅秋

[中国医科大学附属第一医院 内分泌与代谢病科(内分泌研究所与辽宁省内分泌疾病重点实验室),
辽宁 沈阳 110001]

摘要:目的 整理 94 例肢端肥大症住院患者的临床资料,探讨诊断准确性与疗效,阐明其临床特征。**方法** 采用回顾性研究,应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。**结果** 94 例患者中,男性 31 例(33.0%)、女性 63 例(67.0%),就诊年龄 14~72 岁,以 41~50 岁比例最大(35.1%)。首发症状中,容貌改变或手足改变 78 例(83.0%),头痛 43 例(45.7%),视力下降或视野缺损 41 例(43.6%),闭经或泌乳 11 例(11.7%),不育或性功能障碍 2 例(2.1%)。影像学检查,CT 检出 10 例(10.6%),MRI 检出 84 例(89.4%),明确描述肿瘤大小 66 例,大腺瘤及巨大腺瘤占 93.94%,微腺瘤仅为 6.06%。血清生长激素(GH)水平与肿瘤大小呈正相关($P<0.05$)。93 例行手术治疗,除微腺瘤外,术后血清 GH 水平较术前下降。行手术治疗同时完善免疫组织化学检查共 90 例,GH 表达阳性占 94.45%;ROC 曲线显示,术前血清 GH 水平与术后免疫组织化学 GH 表达情况无关。**结论** 94 例患者,女性多于男性,就诊年龄主要集中于 31~60 岁,首发症状以容貌改变或手足改变、头痛、视力下降或视野缺损多见,大腺瘤及巨大腺瘤居多。GH 水平与肿瘤大小呈正相关,且手术治疗可使 GH 水平降低。免疫组织化学 GH 表达情况与术前血清 GH 水平不完全符合,GH 水平对免疫组织化学 GH 表达阳性患者的诊断准确性较低。

关键词: 肢端肥大症;生长激素;垂体腺瘤

中图分类号: R584.1

文献标识码: A

Analysis of clinicopathological characteristics and therapeutic effect in 94 hospitalized patients with acromegaly*

Wen-qing Han, Li-hong Zheng, Ya-qiu Jiang

[Department of Endocrinology and Metabolism (Endocrine Institute and Liaoning Provincial Key Laboratory of Endocrine Diseases), the First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China]

Abstract: Objective To collate clinical data of 94 hospitalized patients with acromegaly, explore the diagnostic accuracy and the therapeutic effect, and clarify the clinical features. **Methods** This retrospective study was analyzed using SPSS 22 software. **Results** In the 94 patients, 31 were males (33.0%) and 63 were females (67.0%). The age at diagnosis ranged from 14 to 72 years with the largest proportion of 41-50 years (35.1%). Among the initial symptoms, changes of appearance or limbs occurred in 78 patients (83.0%), headache in 43 patients (45.7%), vision loss or visual field defect in 41 patients (43.6%), amenorrhea or lactation in 11 patients (11.7%), and sterility or sexual dysfunction in 2 patients (2.1%). In the aspect of imaging examinations, 10 patients were diagnosed with CT (10.6%) and 84 patients with MRI (89.4%). There were 66 imaging results with clear description of tumor size (displayed as the maximal tumor diameter), macroadenomas and giant adenomas of pituitary gland accounted for 93.94% and microadenomas accounted for 6.06%. Serum GH level was positively correlated to tumor size. There were 93 patients treated with surgery, the serum GH level was lowered after operation except the patients with microadenomas. After surgery, 90

收稿日期:2016-08-18

* 基金项目:辽宁省科技厅计划(No:2012225021)

[通信作者] 姜雅秋, E-mail: jiangyaqiu@yeah.net; Tel: 13842006077

patients accepted immunohistochemical examination, in which 94.45% had GH positive expression. The receiver operating characteristic curve showed preoperative serum GH level was not correlated with postoperative immunohistochemical results of GH expression. **Conclusions** Among the 94 patients, women were more than men, their age range at diagnosis concentrated in 31-60 years. The primary initial symptoms were changes of appearance or limbs, headache, vision loss or visual field defect. Macroadenomas and huge adenomas were the majority. Serum GH level was positively correlated with tumor size and could be reduced after surgery. Immunohistochemical expression of GH was not completely in accordance with preoperative serum level of GH. The diagnostic accuracy of GH level to GH expression of immunohistochemical results was low.

Keywords: acromegaly; growth hormone; pituitary adenoma

肢端肥大症是一种罕见的慢性进行性内分泌疾病,由生长激素(growth hormone, GH)长期分泌过量造成,绝大多数肢端肥大症来源于分泌生长激素的垂体腺瘤^[1]。肢端肥大症的临床表现主要来源于激素分泌过量和/或垂体肿物占位,典型症状和体征涉及多个系统和脏器,皮肤、肌肉骨骼系统、心血管系统、内分泌与代谢系统、消化系统、呼吸系统、内脏器官、神经系统,以及腺瘤本身带来的影响^[1]。肢端肥大症起病隐匿,从症状出现到就医诊断时间为 5~10 年^[2],因此很多患者就诊时已经出现并发症,其中以高血压、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征最为常见^[3],以上所述均严重影响患者的生活质量与生存寿命。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 11 月 1 日-2015 年 11 月 1 日中国医科大学附属第一医院收治的 94 例肢端肥大症住院患者,就其临床资料(包括一般状况、症状体征、激素水平、影像学资料、病理资料)采用回顾性研究方法进行整理分析。标准如下:①随机血清 GH \geq 2.5 μ g/L;②有肢端肥大症特征性外貌,如面容、鼻唇、手足改变;③若无明显的肢端肥大症特征性表现,则出现 \geq 2 项下述症状,头痛、视力视野障碍、新发或难以控制的高血压、新发糖尿病^[4]。

1.2 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料服从近似正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行两独立样本的比较,不服从近似正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述,采用 Wilcoxon Signed Ranks 检验进行两独立样本的比较;两变量相关性用 Spearman 相关分析;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

94 例患者中男性 31 例(33.0%),女性 63 例(67.0%),男、女比例为 1:2.03。就诊年龄 14~72 岁,平均(45.649 \pm 10.994)岁,其中 41~50 岁 33 例(35.1%),所占比例最大;此外,31~40 岁 25 例(26.6%),51~60 岁 22 例(23.4%),21~30 岁 6 例(6.4%),61~70 岁 6 例(6.4%),11~20 岁 1 例(1.1%),71~80 岁 1 例(1.1%)。

2.2 首发症状及就诊原因

94 例患者中容貌改变或手足改变 78 例(83.0%),头痛 43 例(45.7%),视力下降或视野缺损 41 例(43.6%),闭经或泌乳 11 例(11.7%),不育或性功能障碍 2 例(2.1%)。

2.3 影像学资料

94 例患者中,CT 检出 10 例(10.6%),MRI 检出 84 例(89.4%),明确描述肿瘤大小 66 例。其中微腺瘤(直径 \leq 1.0 cm)大腺瘤(直径 $>$ 1.0 cm)、巨大腺瘤(直径 $>$ 3.0 cm)的例数和大小见表 1。

66 例患者中,23 例男性肿瘤大小为 2.300(1.530, 3.300)cm,43 例女性为 2.000(1.600, 2.300)cm,不同性别间的肿瘤大小比较,采用 Wilcoxon Signed Ranks 检验,差异无统计学意义($Z = -1.528$,

表 1 各组肿瘤的大小

组别	例数(%)	肿瘤大小/cm
微腺瘤	4(6.06)	0.855(0.578, 0.953)
大腺瘤	50(75.76)	1.881 \pm 0.436
巨大腺瘤	12(18.18)	3.957 \pm 0.855
合计	66(100.00)	2.050(1.583, 2.400)

注:大腺瘤组和巨大腺瘤组数据服从近似正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示;微腺瘤组和合计数据不服从近似正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示

$P=0.126$)。

66 例患者中,不同大小肿瘤的性别比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.182, P=0.672$)。见表 2。

表 2 微腺瘤与大腺瘤、巨大腺瘤的性别构成 例(%)

肿瘤	男性	女性	合计
微腺瘤	1(25.0)	3(75.0)	4(100)
大腺瘤、巨大腺瘤	22(35.5)	40(64.5)	62(100)

2.4 血清 GH 水平与肿瘤大小的相关性

对影像学上明确描述肿瘤大小的 66 例患者,分析术前血清 GH 水平与肿瘤大小的关系。经正态性检验,术前血清 GH 水平和肿瘤最大径数据均不服从近似正态分布,采用 Spearman 相关分析,差异有统计学意义($r=0.467, P=0.000$),66 例患者的血清 GH 水平与肿瘤大小呈正相关。见图 1。

2.5 手术情况及手术前后血清 GH 水平比较

94 例患者中,93 例行手术治疗,无死亡患者。93 例手术患者中,85 例患者检测术后血清 GH,对手术前后血清 GH 水平进行比较,各组均不服从正态分布,采用 Wilcoxon Signed Ranks 检验进行分析。除

微腺瘤外,其他大小肿瘤及不同性别间,术后血清 GH 水平较术前降低($P<0.05$)。见表 3。

2.6 术后免疫组织化学结果与术前血清 GH 水平

93 例手术患者中,1 例未行病理检查,3 例未行免疫组织化学检查,行手术治疗并同时完善免疫组织化学检查者 90 例。本院免疫组织化学检查对 GH、催乳素(Prolactin, PRL)、促肾上腺皮质激素(adrenocortico-tropic-hormone, ACTH)同时进行描述,部分患者术前内分泌激素水平与术后免疫组织化学结果不完全符合。见表 4。

对 90 例具备免疫组织化学检查资料的患者,以

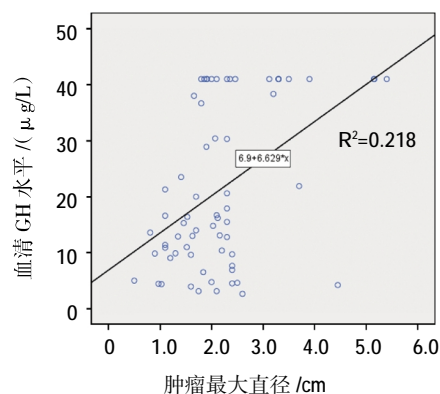


图 1 血清 GH 水平与肿瘤大小的相关性

表 3 各组手术前后血清 GH 水平比较 M(P₂₅, P₇₅)

组别	术前 GH 水平	术后 GH 水平	Z 值	P 值
微腺瘤(n=4)	7.450(4.608, 12.667)	2.100(0.908, 5.665)	-1.461	0.144
大腺瘤、巨大腺瘤(n=56)	17.300(10.925, 41.000)	5.267(1.413, 15.300)	-5.628	0.000
直径未知(n=25)	18.900(10.850, 41.000)	2.220(1.465, 7.817)	-4.200	0.000
男性(n=28)	19.950(10.775, 41.000)	4.967(1.150, 22.425)	-3.700	0.000
女性(n=57)	15.500(10.150, 41.000)	3.733(1.425, 8.483)	-6.193	0.000
合计(n=85)	16.700(10.550, 41.000)	4.067(1.425, 10.133)	-7.185	0.000

术后免疫组织化学 GH 表达阳性为状态变量,术前血清 GH 水平为检验变量,制作 ROC 曲线,提示术前

表 4 术前血清 GH 水平与术后免疫组织化学激素表达情况 例(%)

术前 GH	术后免疫组织化学激素表达	例数	合计
GH 阳性	GH+PRL+ACTH	32(35.56)	85(94.45)
	GH+PRL	20(22.22)	
	GH+ACTH	15(16.67)	
	GH	18(20.00)	
GH 阴性	PRL+ACTH	2(2.22)	5(5.55)
	PRL	2(2.22)	
	ACTH	0(0.00)	
	3 种激素阴性	1(1.11)	

血清 GH 水平与术后免疫组织化学 GH 的表达无关($P=0.622$)。见图 2。

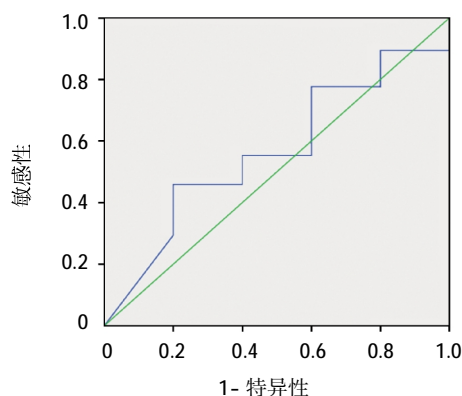


图 2 血清 GH 水平与免疫组织化学 GH 表达的 ROC 曲线

3 讨论

肢端肥大症是一种重要的内分泌疾病,多来源于垂体腺瘤分泌过量的生长激素,可发生于任何年龄,性别比例接近于 1:1^[1]。本院收治的 94 例肢端肥大症住院患者好发年龄集中在 31~60 岁(85.1%),男、女比例为 1:2.03,女性多于男性,考虑可能与资料收集的时间有限、病例数不足有关,不能很好地反映较长一段时间内整个人群的患病情况。在首发症状方面,垂体腺瘤带来的压迫症状如头痛、视力下降或视野缺损占大多数(89.3%),其次是容貌改变或手足改变(83.0%),而内分泌激素异常症状如月经紊乱、泌乳、不育或性功能障碍仅为 13.8%。在影像学上,大腺瘤最多见(75.76%),巨大腺瘤次之(18.18%),都远远高于微腺瘤(6.06%),分析可能与肢端肥大症发病缓慢的特征,以及资料收集地区的经济发展水平、人们的就医意识有关。

鉴于肢端肥大症起病隐匿、进展缓慢,以及许多患者对自身异常症状重视程度不够,易导致延误诊治,又因其可对多脏器多系统造成损害,影响患者生活,威胁患者生命,对临床医生做出早期诊断提出更高的要求。在临床工作中,对于面容改变、手足增大、视力下降及视野缺损的患者,要高度重视。此外,很多时候,患者以非特征性症状就诊,比如月经紊乱、泌乳、不育、性功能障碍、睡眠呼吸暂停等,以及一些常见内分泌疾病,比如糖尿病、高血压等,这就需要临床医生考虑到肢端肥大症的可能并进行筛查^[2],能够使肢端肥大症患者更早的得到诊断,以免延误病情。

影像学检查(CT 和 / 或 MRI)及内分泌激素测定是肢端肥大症早期诊断的重要手段。在本院肢端肥大症患者诊断过程中,影像学检查应用较为普遍,且多数为 MRI(89.4%),但对内分泌激素测定还不够全面,术前垂体相关激素检测多为单次检测结果,少有患者进行抑制试验和 / 或兴奋试验。因内分泌激素易受多种因素影响,且分泌具有昼夜节律及脉冲式释放的特点,单次激素检测对于准确诊断肢端肥大症是不够的。此外,对临床上疑似患者,需完善口服葡萄糖抑制试验^[2,6]。

病理学检查是确诊肢端肥大症诊断的重要手段,免疫组织化学检查在病理诊断中占有重要地位,且多数激素分泌过量与免疫组织化学结果基本相符,也有部分免疫组织化学阳性患者并无相应的血清激素水平升高或临床症状出现,其原因可能是腺

瘤细胞产生的激素无生物学活性或激素在细胞中降解^[7]。本院接受手术治疗的肢端肥大症患者中,98.92%患者行病理检查,其中 97.83%患者完善免疫组织化学检查,结果显示,免疫组织化学 GH 表达与术前血清 GH 水平不完全符合,GH 水平对免疫组织化学 GH 表达阳性患者的诊断准确性较低,考虑本资料收集的时间较短、地域受限及病例数相对不足,使结果与实际情况可能存在偏差,如扩大样本量,扩大资料收集起止时间,则会更科学地反映疾病规律。

在肢端肥大症的治疗方面,首选手术治疗,手术可长期有效地控制腺瘤,使相关激素水平正常化^[8]。内镜下经鼻蝶手术通常作为一线治疗手段^[9],与其他手术方法相比,并发症更少,死亡率更低^[10]。本研究中,除微腺瘤外,血清 GH 水平术后较术前均下降,而微腺瘤样本量过少可能是结果出现偏差的原因。

另外,术后定期复查垂体激素水平对肢端肥大症患者来说也尤为重要,不仅可以有效判断手术治疗效果^[11],而且可以随时监测肿瘤有无复发。本院对术后患者血清 GH、IGF-1 水平检测不够全面,且多为单次结果,缺乏动态监测,不利于评估患者手术远期效果及复发可能,可能会影响相关辅助性治疗的及时开展,以及对复发情况的及早干预,因此,加强肢端肥大症治疗后的随访工作非常必要。

综上所述,肢端肥大症是一种涉及多学科多系统的内分泌疾病,在临床工作中,应全面评估疾病特点,根据每位患者的具体情况,由多科室(如神经外科、内分泌科、放射科、病理科等)共同协作,提高肢端肥大症的早期诊治水平,及时制定出个体化的治疗方案,加强治疗后再评估,落实后续随访工作,从而提高患者的治愈率与缓解率,提高生活质量,延长寿命。

参 考 文 献:

- [1] CAPATINA C, WASS J A. 60 Years of neuroendocrinology: Acromegaly[J]. J Endocrinol, 2015, 226(2): 141-160.
- [2] DINEEN R, STEWART P M, SHERLOCK M. Acromegaly [J]. QJM, 2017, 110(7): 411-420.
- [3] DUTTA P, HAJELA A, PATHAK A, et al. Clinical profile and outcome of patients with acromegaly according to the 2014 consensus guidelines: Impact of a multi-disciplinary team [J]. Neurol India, 2015, 63(3): 360-368.
- [4] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会神经外科学分会,中国垂体腺瘤协作组.中国肢端肥大症诊治指南[J].中国实用内科杂志, 2013, 33(7): 519-524.

- [5] KATZNELSON L, ATKINSON J L, COOK D M, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(Suppl 4): 1-44.
- [6] FRARA S, MAFFEZZONI F, MAZZIOTTI G, et al. The modern criteria for medical management of acromegaly[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, 138: 63-83.
- [7] 李小静, 武景波, 许祖德, 等. 垂体腺瘤 108 例临床病例分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(12): 1319-1324.
- [8] DALLAPIAZZA R F, JANE J A. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(1): 105-115.
- [9] BASTOS R V, SILVA C M, TAGLIARINI J V, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(5): 411-419.
- [10] DORWARD N L. Endocrine outcomes in endoscopic pituitary surgery: a literature review[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(8): 1275-1279.
- [11] KARAVITAKI N, FERNANDEZ A, FAZAL-SANDERSON V, et al. The value of the oral glucose tolerance test, random serum growth hormone and mean growth hormone levels in assessing the postoperative outcome of patients with acromegaly [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(6): 840-845.

(童颖丹 编辑)