

垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛诊治经验

封一定 邓侃 王任直

【摘要】 研究背景 头痛是垂体生长激素腺瘤的常见症状,多于肿瘤切除后缓解,但仍有少数患者出现持续性剧烈头痛,临床较少见且治疗困难。本文总结垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛的临床特点及诊治经验。**方法与结果** 纳入2014年2月至2017年7月4例垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛患者,均再次行经蝶窦入路垂体腺瘤切除术以及长效生长抑素类似物缓解头痛。术前血清生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和口服葡萄糖耐量(OGTT)试验GH谷值分别为 (5.80 ± 2.86) 、 (644 ± 249) 和 (3.12 ± 1.37) $\mu\text{g/L}$,数字评价量表(NRS)评分 (7.50 ± 0.58) 分;术后7天内复查GH、IGF-1和OGTT试验GH谷值为 (3.50 ± 2.91) 、 (362.25 ± 160.11) 和 (3.28 ± 2.99) $\mu\text{g/L}$,NRS评分 (1.75 ± 0.50) 分;术后3个月复查GH、IGF-1和OGTT试验GH谷值为 (3.10 ± 2.14) 、 (357 ± 165) 和 (1.54 ± 1.24) $\mu\text{g/L}$,NRS评分为 (3.75 ± 1.50) 分。**结论** 长效生长抑素类似物可用于治疗垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛,可有效缓解头痛症状。

【关键词】 垂体肿瘤; 分泌生长激素的脑垂体腺瘤; 肢端肥大症; 头痛; 生长抑素

Treatment experience of intractable headache in patients with growth hormone - secreting pituitary adenoma

FENG Yi-ding, DENG Kan, WANG Ren-zhi

Department of Neurosurgery, Pituitary Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Ren-zhi (Email: wangrz@126.com)

【Abstract】 **Background** Headache is a common complaint in growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma and considered to be relieved after tumor removed. However, some headache could be resistant after surgery, which is rare and intractable. This article summarized the clinical characteristics and diagnosis and treatment of intractable headache combined with GH-secreting pituitary adenoma. **Methods and Results** Four intractable headache combined with GH-secreting pituitary adenoma patients hospitalized in Peking Union Medical College Hospital from February 2014 to July 2017 were reviewed. All the 4 patients received transsphenoidal surgery again and took long-acting somatostatin analogs (SSTAs) to control headache symptoms after admission. The serum GH, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and GH in Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) before surgery were (5.80 ± 2.86) , (644 ± 249) and (3.12 ± 1.37) $\mu\text{g/L}$, (3.50 ± 2.91) , (362.25 ± 160.11) and (3.28 ± 2.99) $\mu\text{g/L}$ in 7 days after surgery, and (3.10 ± 2.14) , (357 ± 165) and (1.54 ± 1.24) $\mu\text{g/L}$ 3 months after surgery. Numeric Rating Scale (NRS) was (7.50 ± 0.58) , (1.75 ± 0.50) and (3.75 ± 1.50) score in different timepoints. **Conclusions** Long-acting SSTAs can be effective to intractable headache combined with GH-secreting pituitary adenoma, further studies are needed.

【Key words】 Pituitary neoplasms; Growth hormone-secreting pituitary adenoma; Acromegaly; Headache; Somatostatin

Conflicts of interest: none declared

垂体生长激素腺瘤是一种功能性垂体腺瘤,约

占全部垂体腺瘤的10%,由于过量分泌生长激素(GH),在成人中主要表现为肢端肥大症^[1-2]。肿瘤分泌的生长激素直接或间接作用于各器官,除导致五官粗大、头颅变长、鼻大唇厚等典型面容改变外,还可引起多系统并发症,如心血管病、糖尿病、高血压、睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)、结肠息肉等^[3-4]。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.03.010

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科垂体腺瘤外科治疗中心[封一定(现在首都医科大学宣武医院神经外科,邮政编码:100053)]

通讯作者:王任直,Email:wangrz@126.com

头痛是垂体腺瘤患者常见的非特异性症状,约 57% 的患者可出现头痛症状^[5],除伴发垂体卒中外,大多数患者头痛程度较轻微,手术切除肿瘤后症状基本可缓解^[6-7];但仍有少部分患者术后出现持续性且极为剧烈的头痛,疼痛程度比术前更甚且难以忍受,镇痛药物治疗效果欠佳,严重影响患者生活与工作。北京协和医院近年收治 4 例术后出现剧烈头痛的垂体生长激素腺瘤患者,回顾总结其临床特点及诊治经验,以期提高临床医师的诊疗水平。

临床资料

1. 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2017 年 7 月在我院神经外科住院的 4 例垂体生长激素腺瘤患者,诊断符合《中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)》^[8]标准:肢端肥大症特征性面容改变、血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平升高、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)GH 谷值 $> 1 \mu\text{g/L}$,以及垂体 MRI 提示垂体腺瘤。男性 1 例,女性 3 例;年龄 23~42 岁,平均为 (31 ± 9) 岁;肢端肥大症病程 2.80~5.70 年,平均 (4.19 ± 1.17) 年;临床表现为明确的肢端肥大症及重度持续性头痛,入院后生长抑素试验[于皮下注射短效生长抑素类似物(SSTAs)醋酸奥曲肽(善宁) 0.10 mg,1~2 min 后头痛症状彻底缓解]均呈阳性。4 例患者既往曾行经蝶窦入路垂体腺瘤切除术(例 1、例 3 和例 4)或开颅垂体腺瘤切除术(例 2),其中,1 例(例 3)术后辅助伽马刀治疗(具体剂量不详);本次入院后均再次施行经蝶窦入路垂体腺瘤切除术。

2. 手术前后各项指标评价 (1)术前:血清 GH、IGF-1 和 OGTT 试验 GH 谷值均明显升高,数字评价量表(NRS)评分提示重度头痛。(2)术后 7 天内:血清 GH 仅 1 例(例 2)低于正常水平,其余 3 例仍高于正常水平但明显低于术前;IGF-1 仅 1 例(例 1)仍高于正常水平,其余 3 例基本降至正常值范围;OGTT 试验 GH 谷值仅 1 例(例 2)恢复正常($0.07 \mu\text{g/L}$),其余 3 例均 $> 1 \mu\text{g/L}$;NRS 评分提示头痛程度呈轻度,症状明显改善。(3)术后 3 个月随访:血清 GH 1 例(例 2)仍维持于正常水平、2 例(例 1、例 3)高于正常值范围但明显低于术前水平、1 例与术前相比无明显改善;IGF-1 水平 2 例(例 1、例 2)降至正常值范围、2 例(例 3、例 4)仍高于正常水平,其中例 3 高于术前水平;OGTT 试验 GH 谷值仅 1 例(例 2)降至 $0.05 \mu\text{g/L}$,其余 3 例仍 $> 1 \mu\text{g/L}$;NRS 评分 1 例(例 1)为 6 分,呈中度头痛,其余 3 例均呈轻度头痛(表 1)。

例 1 女性,24 岁。因经蝶窦入路垂体腺瘤切除术后 1 周头痛症状加重(NRS 评分 8 分)且发作频繁,于 2017 年 6 月 8 日入院。患者 2 年 5 个月前(2015 年 1 月)出现眉弓突出、颧骨上抬、鼻尖变圆、鼻翼肥厚等面容改变,未予重视。1 年 8 个月后(2016 年 9 月)开始出现头痛,主要位于右侧颞部,伴右侧眶部、耳周、颈部疼痛,呈间断性发作,每次持续 4~5 小时,休息后缓解,无明确加重因素,NRS 评分 4 分,至当地医院就诊,以“肢端肥大症”收入院。入院后实验室检查血清 GH $34.90 \mu\text{g/L}$,IGF-1 未测;垂体 MRI 显示蝶鞍扩大,鞍内团块状等 T_1 、等 T_2 信号影,大小约 $18.20 \text{ mm} \times 26.70 \text{ mm} \times 26.70 \text{ mm}$,并可见“束腰征”,视交叉受压上抬,双侧颈内动脉海绵窦段向外推移且部分包绕,病灶向下突入蝶窦,增强后病灶呈不均匀中度强化,临床诊断为垂体生长激素腺瘤。2017 年 2 月 16 日于显微镜下行经蝶窦入路垂体腺瘤切除术并经病理证实为垂体腺瘤。术后头痛症状明显缓解(NRS 评分 2 分),复查 GH 为 $5.35 \mu\text{g/L}$;术后 7 天头痛症状加重(NRS 评分 8 分),尤以双侧额顶部显著,并且发作频繁(4~6 h/次、1~2 次/d),严重影响生活和工作,予非甾体抗炎药(NSAID)治疗无好转。为求进一步诊断与治疗,至我院就诊。入院后实验室检查血清 GH $9.80 \mu\text{g/L}$ 、IGF-1 $586 \mu\text{g/L}$ 、OGTT 试验 GH 谷值 $4.28 \mu\text{g/L}$ 。垂体 MRI 增强扫描可见垂体右翼于颈内动脉内下方有片状肿瘤残留(图 1a),临床诊断为垂体生长激素腺瘤残留。入院后 1 周(2017 年 6 月 15 日)于神经内镜下行经蝶窦入路垂体腺瘤切除术,术中可见鞍底瘢痕组织,鞍内右侧瘢痕组织与肿瘤组织混杂,大小约 $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$,呈灰白色、质地较韧、与鞍膈粘连紧密、血运一般,术中出血约 20 ml,手术全切除肿瘤。术后 3 天头痛症状明显缓解(NRS 评分 2~3 分),复查 GH $7.20 \mu\text{g/L}$ 、IGF-1 $598 \mu\text{g/L}$ 、OGTT 试验 GH 谷值 $7.32 \mu\text{g/L}$ 。患者共住院 11 天,出院后随访至术后 2 个月(2017 年 8 月)时,头痛复发,但疼痛较术前轻微且可耐受(NRS 评分 6 分),复查 MRI 显示残留肿瘤全切除(图 1b),复查 OGTT 试验 GH 谷值 $2.93 \mu\text{g/L}$ 、IGF-1 $414 \mu\text{g/L}$,予长效奥曲肽 10 mg/月治疗,1 个月(2017 年 9 月)后再次复查 GH 为 $5.30 \mu\text{g/L}$ 、IGF-1 $352 \mu\text{g/L}$,NRS 评分 6 分;维持治疗 2 年,期间 GH 2~5 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 350 $\mu\text{g/L}$,NRS 评分 2~6 分;患者自觉头痛症状逐渐加重,2019 年 10 月改用兰瑞肽 40 mg/15 d 皮下注射,治疗

表 1 4 例垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 4 cases with intractable headaches combined with GH-secreting pituitary adenoma

病例	性别	年龄(岁)	病程(年)	首次手术方式	二次手术术前			
					NRS评分(分)	GH($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	OGTT试验GH谷值($\mu\text{g/L}$)
例1	女性	24	2.80	经蝶窦入路垂体腺瘤切除术	8.00	9.80	586.00	4.28
例2	男性	35	4.30	开颅垂体腺瘤切除术	7.00	4.00	1008.00	1.33
例3	女性	42	5.70	经蝶窦入路垂体腺瘤切除术	7.00	5.90	455.00	4.11
例4	女性	23	3.90	经蝶窦入路垂体腺瘤切除术	8.00	3.50	525.00	2.76
平均值	—	31 \pm 9	4.19 \pm 1.17	—	7.50 \pm 0.58	5.80 \pm 2.86	644.00 \pm 249.00	3.12 \pm 1.37
病例	二次手术后7天内				二次手术后3个月			
	NRS评分(分)	GH($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	OGTT试验GH谷值($\mu\text{g/L}$)	NRS评分(分)	GH($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	OGTT试验GH谷值($\mu\text{g/L}$)
例1	2.00	7.20	598.00	7.32	6.00	5.30	352.00	2.93
例2	2.00	0.10	326.00	0.07	3.00	0.20	125.00	0.05
例3	2.00	3.60	255.00	2.83	3.00	3.10	466.00	1.12
例4	1.00	3.10	270.00	2.92	3.00	3.80	483.00	2.07
平均值	1.75 \pm 0.50	3.50 \pm 2.91	362.25 \pm 160.11	3.28 \pm 2.99	3.75 \pm 1.50	3.10 \pm 2.14	357.00 \pm 165.00	1.54 \pm 1.24

—, no data, 无数据。NRS, Numeric Rating Scale, 数字评价量表(1~3分, 轻度疼痛; 4~6分, 中度疼痛; 7~10分, 重度疼痛); GH, growth hormone, 生长激素(正常参考值: $<2\ \mu\text{g/L}$); IGF-1, insulin-like growth factor-1, 胰岛素样生长因子-1(正常参考值: 116~358 $\mu\text{g/L}$); OGTT, Oral Glucose Tolerance Test, 口服葡萄糖耐量试验(GH谷值正常参考值: $<1\ \mu\text{g/L}$)

后NRS评分3~4分。目前仍在随访中。

例2 男性, 35岁。因开颅垂体腺瘤切除术后3个月出现严重的持续性头痛症状(NRS评分7分), 于2014年4月25日入院治疗。患者10个月前(2013年7月)出现颧弓增高面容改变, 当地医院测定血清GH为18 $\mu\text{g/L}$, 未测IGF-1; 垂体MRI增强扫描显示鞍区占位性病变更不均匀强化, 临床诊断为垂体生长激素腺瘤。于2013年7月30日行开颅垂体腺瘤切除术, 术后GH为1.90 $\mu\text{g/L}$ 。术后3个月(2013年10月)开始出现头痛, 以右侧颞部最为显著, 间断发作(4~6 h/次, 1~2次/d), NRS评分7分, 严重影响生活和工作。为求进一步诊断与治疗, 遂至我院就诊。入院后实验室检查血清GH 4 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 1008 $\mu\text{g/L}$ 、OGTT试验GH谷值1.33 $\mu\text{g/L}$; MRI增强扫描可见垂体右翼强化信号减弱(图2a), 临床诊断为垂体生长激素腺瘤残留。2014年4月29日行显微镜下经蝶窦入路垂体腺瘤切除术, 术中可见鞍内瘢痕组织, 切开瘢痕, 于垂体右翼可见灰白色、稀软肿瘤组织流出, 手术全切除肿瘤并经病理证实垂体腺瘤诊断。术后7天头痛明显缓解, NRS评分2分, 复查GH 0.10 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 326 $\mu\text{g/L}$ 、OGTT试验GH谷值0.07 $\mu\text{g/L}$; MRI未见明确肿瘤残留。患者共住院10天, 出院后随访至术后3个月(2014年8月)时自诉偶有头痛症状, 但疼痛程度较

术前明显减轻(NRS评分3分), 血清GH 0.20 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 125 $\mu\text{g/L}$ 、OGTT试验GH谷值为0.05 $\mu\text{g/L}$; 术后1年(2015年5月)仍偶尔出现头痛症状(NRS评分3分), 血清IGF-1 230 $\mu\text{g/L}$ 、OGTT试验GH谷值0.09 $\mu\text{g/L}$; 术后2年2个月(2016年7月)头痛发作频率增加、程度有所加重(NRS评分4分), 复查IGF-1 444 $\mu\text{g/L}$ 、OGTT试验GH谷值0.36 $\mu\text{g/L}$, 遂予普瑞巴林(具体剂量不详)治疗但症状无明显改善; 术后3年4个月(2017年9月)头痛发作频率增加且症状加重, 影响生活和工作(NRS评分6分), 血清GH 0.40 $\mu\text{g/L}$ 、IGF-1 352 $\mu\text{g/L}$, MRI未见明显肿瘤残留(图2b), 改用长效奥曲肽10 mg/月治疗, 治疗11个月后头痛症状明显缓解(NRS评分3~4分), 血清GH和IGF-1均于正常值范围, 维持治疗1年4个月(2019年12月), 头痛控制尚可(NRS评分2~4分), 偶有发作。目前仍在随访中。

例3 女性, 42岁。主因经蝶窦入路垂体腺瘤切除术后3年9个月出现持续性剧烈头痛(NRS评分7分), 于2017年6月12日入院。患者5年4个月前(2012年2月)逐渐出现眉弓突出、颧骨上抬、鼻翼肥厚、手指变粗、双足增大等肢端肥大症表现, 未予重视。1年7个月(2013年9月)开始出现头痛, 主要位于额部和双侧眶周, 呈间断发作(3~5 h/次, 3~4次/周), NRS评分7分, 严重影响生活和工作。当

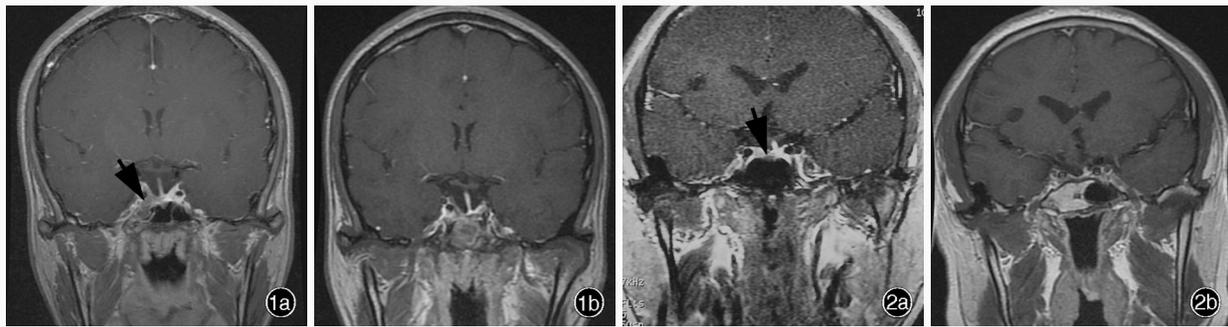


图 1 例 1 二次手术前后垂体 MRI 增强扫描所见 1a 术前冠状位增强 T₁WI 显示肿瘤残留(箭头所示) 1b 术后冠状位增强 T₁WI 显示残留肿瘤全切除 **图 2** 例 2 二次手术前后垂体 MRI 增强扫描所见 2a 术前冠状位增强 T₁WI 显示肿瘤残留(箭头所示) 2b 术后冠状位增强 T₁WI 显示残留肿瘤全切除

Figure 1 Pituitary enhanced MRI of Case 1 before and after the second operation Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual after the initial surgery (arrow indicates, Panel 1a). Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual was removed after re-operation (Panel 1b). **Figure 2** Pituitary enhanced MRI of Case 2 before and after the second operation Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual after the initial surgery (arrow indicates, Panel 2a). Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual was removed after re-operation (Panel 2b).

地医院血清学检测 GH > 5 μg/L、IGF-1 > 1000 μg/L; 垂体 MRI 增强扫描可见鞍区占位性病变,临床诊断为垂体生长激素腺瘤。遂于 2013 年 9 月行显微镜下经蝶窦入路垂体腺瘤切除术,术后头痛症状未见减轻(NRS 评分 7 分),复查 GH > 5 μg/L、IGF-1 > 1000 μg/L; 2014 年 2 月进一步行伽马刀治疗(具体剂量不详)和星状神经节阻滞术,症状如前(NRS 评分 7 分),GH 和 IGF-1 复查结果不详;予以短效奥曲肽皮下注射,经治疗后头痛症状有所减轻(NRS 评分 2 分),停药后症状加重(NRS 评分 7 分)。为求进一步诊断与治疗,至我院就诊。入院后实验室检查血清 GH 5.90 μg/L、IGF-1 455 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值 4.11 μg/L; 垂体 MRI 增强扫描可见垂体上方条状肿瘤残留(图 3a),临床诊断为垂体生长激素腺瘤残留。2017 年 6 月 15 日于神经内镜下行经蝶窦入路垂体大腺瘤切除术,术中可见鞍底瘢痕组织,鞍内瘢痕组织与肿瘤组织混杂,约为 10 mm × 10 mm × 10 mm,呈灰白色、鱼肉状,与鞍膈粘连紧密,血运尚可。手术全切除肿瘤并经病理证实为垂体腺瘤。术后 3 天 MRI 检查显示残留肿瘤全切除(图 3b); 术后 7 天头痛明显缓解(NRS 评分 2~3 分),血清 GH 3.60 μg/L、IGF-1 255 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值为 2.83 μg/L。共住院 9 天,出院后随访至术后 2 个月(2017 年 8 月)时罹患化脓性脑膜炎,经当地医院规范治疗(具体方案不详)1 个月痊愈;术后 4 个月头痛发作频率增加且程度加重(NRS 评分 5~6 分),复查 GH 3.10 μg/L、IGF-1 466 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值 1.12 μg/L,予以普瑞巴林(具体剂量不详)治疗后

效果欠佳;术后 1 年(2018 年 5 月)换为长效奥曲肽 10 mg/月治疗,间断治疗 1 年 2 个月(2019 年 7 月),症状基本得以控制,偶有发作,服用镇痛药可缓解(NRS 评分 2~4 分),血清 GH 和 IGF-1 均于正常值范围。目前仍在随访中。

例 4 女性,23 岁。主诉经蝶窦入路垂体腺瘤切除术后 2 年 5 个月出现持续性剧烈头痛(NRS 评分 8 分),于 2017 年 7 月 25 日入院。患者 4 年 7 个月前(2013 年 12 月)出现间断性头痛但尚可忍受(NRS 评分 2~4 分),且伴鼻唇增厚等面容改变,未予重视;2 年 2 个月后(2015 年 2 月)出现停经,至当地医院就诊,以“肢端肥大症”收入院。入院后垂体 MRI 检查显示鞍区、鞍上占位性病变,血清 GH 和 IGF-1 检测结果不详,临床诊断为垂体生长激素腺瘤,并于 2015 年 2 月行显微镜下经蝶窦入路垂体腺瘤切除术。术后 1 年出现严重头痛,尤以双侧颞部和枕部显著,呈间断发作(3~4 h/次、1~2 次/d),症状较术前明显加重,严重影响生活和工作(NRS 评分 8~9 分)。经阿片类药物治疗无效,此后并发脑脊液鼻漏(2016 年 5 月)和鼻腔囊肿(2016 年 10 月),分别经显微镜下脑脊液鼻漏修补术和囊肿切除术治愈,但头痛症状始终未得以改善(NRS 评分 8 分)。为求进一步诊断与治疗,至我院就诊。入院后实验室检查血清 GH 3.50 μg/L、IGF-1 525 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值为 2.76 μg/L; 垂体 MRI 增强扫描显示垂体右翼片状低强化影(图 4a),临床诊断为垂体生长激素腺瘤残留。2017 年 7 月 31 日于神经内镜下行扩大经蝶窦入路垂体腺瘤切除术,术中可见鞍底充满较厚

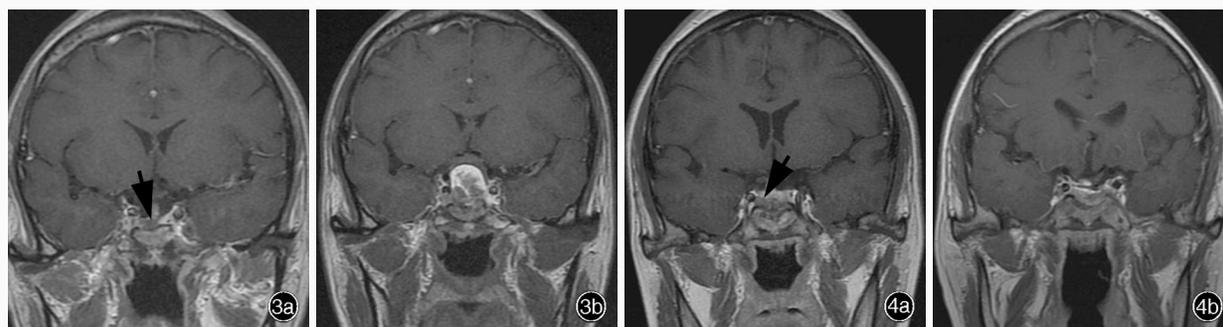


图3 例3二次手术前后垂体MRI增强扫描所见 3a 术前冠状位增强T₁WI显示肿瘤残留(箭头所示) 3b 术后冠状位增强T₁WI显示残留肿瘤全切除 图4 例4二次手术前后垂体MRI增强扫描所见 4a 术前冠状位增强T₁WI显示肿瘤残留(箭头所示) 4b 术后冠状位增强T₁WI显示残留肿瘤全切除

Figure 3 Pituitary enhanced MRI of Case 3 before and after the second operation. Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual after the initial surgery (arrow indicates, Panel 3a). Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual was removed after re-operation (Panel 3b). **Figure 4** Pituitary enhanced MRI of Case 4 before and after the second operation. Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual after the initial surgery (arrow indicates, Panel 4a). Coronal enhanced T₁WI showed the tumor residual was removed after re-operation (Panel 4b).

瘢痕组织,鞍内肿瘤大小约为 1.50 cm × 1.00 cm × 1.00 cm,呈灰白色、边界不清、与腺垂体粘连紧密,血运较丰富,术中出血约 150 ml,手术全切除肿瘤并经病理证实为垂体腺瘤。术后 3 天复查 MRI 显示鞍区占位性病变消失(图 4b);术后 7 天头痛症状明显缓解(NRS 评分 1~2 分),复查 GH 3.10 μg/L、IGF-1 270 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值 2.92 μg/L。患者共住院 21 天,出院后随访至术后 3 个月(2017 年 11 月)时头痛程度明显缓解(NRS 评分 2~3 分),血清 GH 3.80 μg/L、IGF-1 483 μg/L、OGTT 试验 GH 谷值为 2.07 μg/L,经长效奥曲肽 10 mg/月持续治疗 1 年 9 个月(2019 年 9 月),头痛症状仍无明显改善(NRS 评分 3~4 分),血清 GH 为 3.10 μg/L。目前仍在随访中。

讨 论

1987 年,Williams 等^[9]率先报告 6 例垂体腺瘤相关重度头痛病例,其中 5 例诊断为肢端肥大症,尽管受限于当时有限的垂体腺瘤治疗手段(主要植入⁹⁰Y),但生长抑素类似物显著的镇痛效果已被发现,与安慰剂组相比,生长抑素类似物组患者剧烈头痛症状几乎完全缓解;此后,Levy 等^[10]、Marina 等^[11]以及 Lovato 和 Kapsner^[12]相继报告垂体生长激素腺瘤并发严重头痛病例。我们归纳总结此类患者的临床特点:(1)结合临床表现、实验室内分泌功能测定和影像学检查结果,可明确诊断为垂体生长激素腺瘤。(2)手术切除垂体腺瘤为初始治疗,术后血清 GH 和 IGF-1 水平下降,但无法达到临床治愈标准,且有影像学证据证实肿瘤残留。(3)术后均出现无

法忍耐的剧烈头痛,使患者痛不欲生甚至出现自杀倾向。(4)生长抑素类似物治疗可产生戏剧性疗效,治疗后无论血清 GH 和 IGF-1 能否降至正常值范围,头痛症状均可得到缓解。(5)再次手术切除残留肿瘤后头痛症状有所减轻。结合上述临床特点,我们将此类头痛定义为垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛,可能有其独特的发病机制。

垂体腺瘤患者并发头痛临床并不少见^[5],一般认为发生机制与肿瘤牵拉硬脑膜或海绵窦有关^[13],但也有研究表明垂体腺瘤大小与头痛程度无明确的对应关系^[14]。无论是既往文献报道还是对本组病例的观察,均显示手术切除肿瘤并未能长期有效地控制垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛^[10-11],提示头痛症状并非完全由硬脑膜和海绵窦受累所致。此外,垂体生长激素腺瘤并发的头痛症状与偏头痛症状有部分重叠,偏头痛的发病机制与三叉神经回路和降钙素基因相关肽(CGRP)有关^[15],但是生长抑素类似物对急性偏头痛并未显示出与垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛同样良好的镇痛效果^[16],表明二者在发病机制上存在差异。除生长抑素类似物外,目前常用的镇痛药如非甾体抗炎药、阿片类药物均不能有效缓解垂体生长激素腺瘤相关头痛^[11]。非甾体抗炎药主要通过抑制环氧合酶(COX)以减少前列腺素的合成,从而降低周围神经痛觉敏感性,阿片类药物则是通过激活中枢神经系统 μ 型受体以发挥镇痛作用,这两类药物对垂体腺瘤相关头痛无效也提示此类头痛有其独特的发生机制。

生长抑素类似物可以有效缓解垂体腺瘤相关头痛^[17],有研究显示,短效奥曲肽治疗数分钟内即可使头痛症状明显缓解^[9],而长效生长抑素类似物则对头痛症状具有长期缓解作用;但是不同类型的生长抑素类似物具有不同的效果,这可能是由于其对不同生长抑素受体(SSTRs)的亲合力存在一定差异。生长抑素受体属于G蛋白偶联受体,包括SSTR1~5亚型,激活后可抑制环腺苷酸(cAMP)生成,抑制cAMP依赖性蛋白激酶A(PKA)活性,进而阻止GH分泌^[18],其中,SSTR1~3和SSTR5均表达于垂体腺瘤细胞表面^[19-20]。奥曲肽和兰瑞肽为第一代生长抑素类似物,均对SSTR2具有较高亲合力,同时对SSTR3和SSTR5亦有一定亲合力,其中奥曲肽对SSTR5的亲合力更高、兰瑞肽对SSTR3的亲合力更高。Levy等^[10]采用生长抑素类似物治疗1例垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛患者,先以短效奥曲肽50~100 μg/次(2次/d)皮下注射,待头痛症状显著缓解后改用兰瑞肽30 mg/月皮下注射,这种方案虽然可使血清GH控制在较低水平,但治疗后并未使患者头痛症状减轻,反而更为严重,提示患者体内的激素水平与头痛症状的改善可能与不同亚型SSTRs相关。第一代生长抑素类似物对SSTR1和SSTR4的亲合力较低,而第二代生长抑素类似物帕瑞肽不仅对SSTR5,同时对SSTR1~3也具有较高的亲合力,对SSTR4亦有一定亲合力^[21-22]。Marina等^[11]采用长效奥曲肽和兰瑞肽治疗1例垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛患者,头痛症状始终无改善,遂改为帕瑞肽40 mg/月皮下注射,症状缓解。Lovato和Kapsner^[12]同样也发现,垂体腺瘤术后应用长效奥曲肽未获得明显疗效即激素水平下降、头痛症状减轻的患者,经帕瑞肽治疗(40 mg/月皮下注射)后血清GH和IGF-1水平均可达到预期治疗目标,即血清GH<2.50 μg/L、IGF-1于正常值范围,且头痛症状明显缓解。上述研究提示,SSTR1和SSTR4可能与疼痛缓解有关。本组4例患者首次手术后均以长效奥曲肽作为初始治疗方案,1例(例1)维持治疗2年余,头痛症状呈渐进性加重,遂改用兰瑞肽治疗,头痛症状明显缓解。

综上所述,尽管垂体生长激素腺瘤相关头痛的发生机制和镇痛机制尚不十分明确,但生长抑素类似物的治疗效果已取得共识。根据既往文献报道和我们的诊疗经验,此类头痛主要出现在手术效果欠佳的垂体生长激素腺瘤患者中,因此,手术彻底

切除肿瘤仍为首选治疗方案。对于术后出现严重头痛的患者,除评估肿瘤残留程度和激素水平外,还应排除原发性头痛及其他原因引起的头痛,并行生长抑素类似物诊断性试验。考虑为垂体生长激素腺瘤相关顽固性头痛时,除手术切除鞍区残留肿瘤外,还应予长效生长抑素类似物治疗,持续控制肿瘤生长和缓解头痛症状^[11]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Zhu X, Wang Y, Zhao X, Jiang C, Zhang Q, Jiang W, Wang Y, Chen H, Shou X, Zhao Y, Li Y, Li S, Ye H. Incidence of pituitary apoplexy and its risk factors in chinese people: a database study of patients with pituitary adenoma [J]. PLoS One, 2015, 10:E0139088.
- [2] Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Endocrine S. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99:3933-3951.
- [3] Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95:4114-4123.
- [4] Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 20.
- [5] Schankin CJ, Reifferscheid AK, Krumbholz M, Linn J, Rachinger W, Langer S, Sostak P, Arzberger T, Kretschmar H, Straube A. Headache in patients with pituitary adenoma: clinical and paraclinical findings [J]. Cephalalgia, 2012, 32: 1198-1207.
- [6] Seltzer J, Wedemeyer MA, Bonney PA, Carmichael JD, Weiss M, Zada G. Outcomes following transsphenoidal surgical management of incidental pituitary adenomas: a series of 52 patients over a 17-year period[J]. J Neurosurg, 2018:1-9.
- [7] Rick J, Jahangiri A, Flanigan PM, Chandra A, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Growth hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes[J]. J Neurosurg, 2018, 131: 1-7.
- [8] Chinese medical association endocrinology, Chinese medical association of neurosurgery, Chinese society of pituitary adenoma. Chinese guideline of treatment and management of acromegaly, 2013[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:2106-2111.[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(2013版)[J]. 中华医学杂志, 2013, 93:2106-2111.]
- [9] Williams G, Ball JA, Lawson RA, Joplin GF, Bloom SR, Maskill MR. Analgesic effect of somatostatin analogue (octreotide) in headache associated with pituitary tumours [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1987, 295:247-248.
- [10] Levy MJ, Bejon P, Barakat M, Goadsby PJ, Meeran K. Acromegaly: a unique human headache model [J]. Headache, 2003, 43:794-797.
- [11] Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castano JP, Feldt - Rasmussen U. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues: observations in two patients with acromegaly and severe headache[J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25:262-267.
- [12] Lovato CM, Kapsner PL. Analgesic effect of long - acting

- somatostatin receptor agonist pasireotide in a patient with acromegaly and intractable headaches[J]. BMJ Case Rep, 2018: bcr-2017-219686.
- [13] Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients[J]. Neurology, 1993, 43:1678-1683.
- [14] Levy MJ, Jager HR, Powell M, Matharu MS, Meeran K, Goadsby PJ. Pituitary volume and headache: size is not everything[J]. Arch Neurol, 2004, 61:721-725.
- [15] Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6:573-582.
- [16] Levy MJ, Matharu MS, Bhola R, Meeran K, Goadsby PJ. Octreotide is not effective in the acute treatment of migraine [J]. Cephalgia, 2005, 25:48-55.
- [17] Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly [J]. Pituitary, 2017, 20:100-108.
- [18] Gatto F, Barbieri F, Arvigo M, Thellung S, Amarù J, Albertelli M, Ferone D, Florio T. Biological and biochemical basis of the differential efficacy of first and second generation somatostatin receptor ligands in neuroendocrine neoplasms[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20:E3940.
- [19] Shimon I, Melmed S. Structure and function of somatostatin receptors in growth hormone control [J]. J Endocrinol, 1997, 155 Suppl 1:3-6.
- [20] Shimon I, Yan XM, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype - selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas: novel potential therapy for functional pituitary tumors [J]. J Clin Invest, 1997, 100:2386-2392.
- [21] Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JA, Neggers SJ. How to position pasireotide LAR treatment in acromegaly [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104:1978-1988.
- [22] Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 227-239.

(收稿日期:2020-02-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图中内容采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm \times 6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。