

# 垂体瘤

---

CHUI TI LIU

主 编 惠国桢  
名誉主编 杜子威



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

# 垂 体 瘤

CHUITI LIU

主 编 惠国桢  
名誉主编 杜子威



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Press

北 京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

垂体瘤/惠国桢主编. —北京:人民军医出版社,2004.6  
ISBN 7-80194-250-7

I. 垂... II. 惠... III. 垂体疾病:肿瘤 IV. R736.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 011388 号

---

策划编辑:郭伟疆  
加工编辑:焦健姿  
责任审读:李晨  
于哲  
版式设计:赫英华  
封面设计:吴朝洪  
责任监印:陈琪福  
出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社  
经销:新华书店  
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号  
邮编:100842  
电话:(010)66882586(发行部)、51927258(总编室)  
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)  
网址:www. pmmp. com. cn

---

印刷:北京京海印刷厂  
装订:春园装订厂  
开本:787mm×1092mm 1/16  
印张:25.25  
字数:610千字  
版次:2004年6月第1版  
印次:2004年6月第1次印刷  
印数:0001~3000  
定价:99.00元

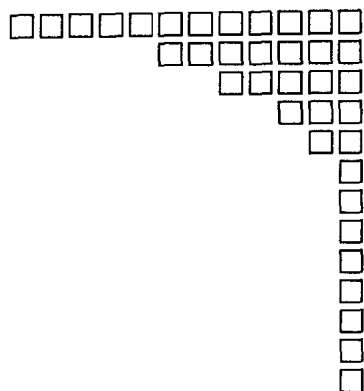
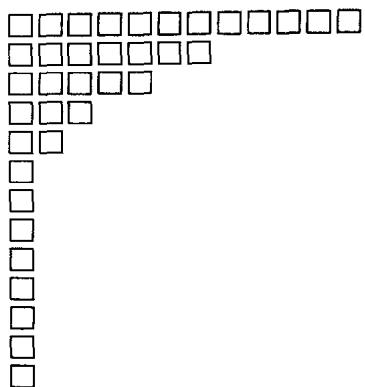
---

版权所有 侵权必究  
购买本社图书、凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换  
电话:(010)66882585、51927252

## 内 容 提 要

本书是关于垂体肿瘤方面的全面系统的参考书。全书共 28 章，详细介绍了垂体的生理、病理，垂体瘤发病的分子生物学研究方面的新方法、新认识、新观点，垂体瘤的临床诊断、治疗和预后的新进展，尤其对常见的垂体腺瘤做了详尽的描述，同时对一些特殊类型的垂体瘤也做了比较全面的阐述。本书内容新颖、翔实、实用，理论与实际紧密结合，具有比较高的学术价值，可供广大神经外科工作者及从事科研、教学和相关临床工作的工作者参考。

责任编辑 郭伟疆 于 哲 焦健姿

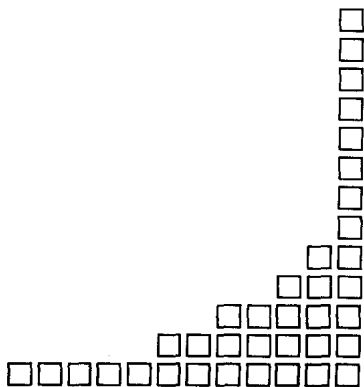
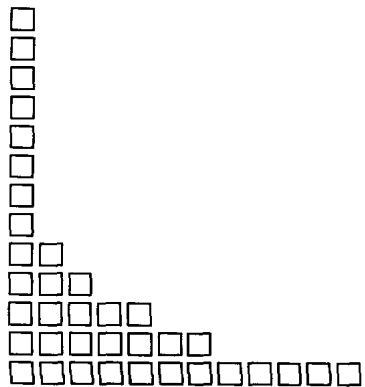


## 谨以本书献给 杜子威教授

他为中国的神经外科发展贡献出了毕生的心血！  
作为一名爱国学者，他心怀拳拳报国之情，在20世纪70年代就为我国引进了大量的设备和崭新的学术思想，并以精湛的医术培养了许多优秀的年轻医师。他现已70高龄，还在继续为祖国培养年轻的一代，堪称一代名师，他平时的谆谆教诲使我永难忘怀！

惠国桢

于2003年国庆节



---

## 编 著 者 名 单

---

主 编 惠国楨

名誉主编 杜子威

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 清	石松生	兰 青	冯东侠	朱晓江
刘卫东	刘相名	李 红	李向东	杨立业
芦 奕	吴建东	吴思荣	吴智远	吴翼伟
沈 伟	沈宗姬	张全斌	张岩松	陆 华
陈忠平	邵君飞	金皆怡	周幽心	周菊英
胡 锦	俞文华	郭 亮	徐 峰	高 恒
凌伟华	黄 沁	梁玉敏	惠国楨	

# 序 一

---

20世纪90年代以来,随着神经影像技术、显微外科技术的发展,颅底神经外科发展迅速,又由于免疫检测技术的进步、电子显微镜技术的发展,更由于分子生物学技术的出现,使得人们对垂体疾病的认识有了极大的提高。由此带来的对垂体瘤疾病的处理上也与过去有了许多不同,垂体瘤的预后更是有了明显的改观。10多年来,国内外在垂体瘤疾病的基础、临床研究方面迅猛发展,取得了丰硕的成果,然而国内在汇集垂体瘤疾病方面新进展的专业性书籍还不多,给广大临床工作者带来了很大不便。为了能适应时代的要求,跟上神经科学发展的步伐,苏州大学惠国桢教授在汇集了国内外大量最新资料的基础上,结合自己几十年的临床和基础研究的经验,完成了《垂体瘤》一书。

本书是关于垂体瘤方面的一本比较全面的工具参考书。全书共28章,详细介绍了垂体的生理、病理,垂体瘤发病的分子生物学研究方面的新方法、新认识、新观点,垂体瘤的临床诊断、治疗和预后的新进展,对一些常见的垂体腺瘤更是做了详尽的描述,同时对一些特殊类型的垂体瘤也做了比较完善的阐述。本书既有垂体疾病的分子水平研究的内容,又有细胞水平、组织水平研究的内容,更多的是关于垂体腺瘤临床方面的内容。其内容新颖、翔实、实用,理论与实际紧密结合,具有较高的学术价值。我相信本书的出版将会受到广大神经外科工作者们的欢迎,同时也为从事科研、教学和相关临床工作者们提供了一个有利的工具。



2003年12月

## 序 二

---

垂体瘤是一种颅内常见的良性肿瘤，发生率占颅内肿瘤的10%左右，仅次于胶质瘤和脑膜瘤。在影响鞍区的各型肿瘤中，垂体瘤最为常见。垂体瘤形态学表现为良性的肿瘤，但其生物学行为往往似恶性肿瘤，呈侵袭性生长。垂体瘤主要发生于青壮年，如治疗不当将严重影响病人的生长发育、劳动能力及生育功能。

近年来随着神经影像学、分子病理学、显微神经外科学和放射治疗学等学科的不断进步，尤其是内分泌诊断技术的发展、神经影像检查设备的进步、电镜的应用、经蝶入路手术的广泛采用，使得人们对垂体瘤疾病的基础和临床方面的认识不断深入。然而，迄今国内尚无一本权威的全面介绍垂体瘤疾病的书籍。本书作者惠国桢教授在查阅了国内外大量资料的基础上，结合自己多年的临床实践经验，写出了这本《垂体瘤》。本书在介绍正常垂体的解剖、生理及垂体瘤的病理、病因、诊断、治疗、预后及各种类型垂体瘤特点的同时，着重介绍了有关垂体瘤疾病方面的新理论、新技术和新方法。本书是国内目前关于垂体瘤疾病方面内容最全面、最翔实的参考书。本书不仅为神经外科医师在临床工作中提供了非常有用的参考，而且使他们在阅读本书时能加深相关基础知识的理解。本书是基础研究和临床实践相结合的典范，有较强实用性。特此作序，谨表赞赏与推荐之意。

史应泉  
2003年10月



# 前 言

垂体瘤为颅内常见的肿瘤之一，由于垂体的解剖联系与功能的特殊性，垂体瘤虽被归类于脑肿瘤，但实质上更确切的是内分泌系统的肿瘤，或称神经内分泌肿瘤。垂体瘤既对神经系统有影响又对内分泌系统有影响，致使临床过程复杂化。最近 20 多年由于内分泌学、神经放射学、神经外科学、神经病理学及放射治疗学等学科的发展和多学科协作的共同努力，我们在垂体瘤的诊断、治疗及患者预后等方面都取得了很大的进步。特别是微腺瘤的早期内分泌学诊断、高分辨率影像学诊断手段、肿瘤分子病理与功能分类、以受体为靶点的药物治疗、显微外科手术以及放射治疗新方法等在垂体瘤处理过程中的应用日趋成熟。

有关垂体瘤的参考书已有许多，大多被包含在内分泌学、神经外科学、病理学、神经放射学等专科学内。而有关垂体瘤的专著，目前国内还很少见。因此，这也就是我们编写本书的初衷。

本书从垂体的解剖，下丘脑-垂体轴的生理，垂体瘤的流行病学、病因、病理学、分子生物学、内分泌及影像诊断学、手术、药物、放射治疗学等方面，系统、全面地叙述了与垂体瘤有关的方方面面。本书是对最新研究进展的复习和我们多年来工作经验的总结有机结合的垂体瘤专业参考书，适合于神经内外科、内分泌科、病理科、放射科、放射治疗科等临床医师参考，同时也是医学院校学生、研究生及其基础研究工作者的参考书。

唐国顿  
2003年10月

# 目 录

---

第 1 章 垂体瘤历史回顾	(1)
第 2 章 垂体及鞍区解剖	(14)
第一节 骨性结构	(14)
第二节 鞍区硬脑膜结构	(18)
第三节 脑池	(22)
第四节 垂体腺及周围相关神经结构	(22)
第五节 鞍区血管	(28)
第 3 章 垂体瘤的流行病学	(33)
第 4 章 下丘脑-垂体的生理及调节	(38)
第一节 概述	(38)
第二节 下丘脑的功能解剖	(39)
第三节 垂体的血液供应: 门静脉系统	(41)
第四节 下丘脑-神经垂体系统	(41)
第五节 下丘脑腺垂体系统	(43)
第 5 章 垂体瘤的分子病理学	(53)
第 6 章 垂体瘤的发病机制和分子基础	(63)
第 7 章 垂体腺瘤和垂体增生症病理学	(78)
第一节 垂体疾病的病理学研究方法	(78)
第二节 正常垂体细胞类型	(84)
第三节 垂体腺瘤	(91)
第四节 垂体增生	(108)
第 8 章 垂体瘤的内分泌检查	(112)
第一节 概述	(112)
第二节 泌乳素	(113)
第三节 生长激素	(114)
第四节 促肾上腺皮质激素	(116)
第五节 促甲状腺激素	(118)
第六节 促性腺激素	(119)
第七节 无功能性腺瘤	(120)
第 9 章 垂体瘤的影像学检查	(122)

第一节	CT 和 MRI 扫描技术	(122)
第二节	正常垂体腺	(123)
第三节	先天性异常	(125)
第四节	鞍区肿瘤性病变	(125)
第五节	鞍区非肿瘤性病变	(134)
第六节	感染性病变	(135)
第七节	代谢性疾病	(136)
第八节	血管和缺血性病变	(136)
附录	正电子发射计算机断层显像在垂体瘤中的应用	(138)
<b>第 10 章</b>	<b>垂体瘤的神经眼科学</b>	(144)
第一节	视交叉及与其相关的胚胎学	(144)
第二节	视交叉及与其相关的解剖学	(146)
第三节	视神经和视交叉功能障碍的病理生理学	(151)
第四节	视交叉病变的初步分析	(152)
第五节	视交叉病变相关的眼底表现和检查	(155)
第六节	垂体瘤的视觉临床表现	(157)
第七节	垂体瘤的治疗及治疗结果	(165)
<b>第 11 章</b>	<b>垂体腺瘤的诊断、治疗及预后</b>	(176)
第一节	简介	(176)
第二节	诊断	(176)
第三节	垂体腺瘤分类分级	(181)
第四节	垂体腺瘤的治疗	(186)
第五节	总结	(190)
<b>第 12 章</b>	<b>催乳素腺瘤</b>	(192)
<b>第 13 章</b>	<b>促生长素腺瘤：肢端肥大症和巨人症</b>	(201)
第一节	GH 分泌的生理	(201)
第二节	GH 垂体腺瘤中 GH 分泌的病理生理	(202)
第三节	肢端肥大症的临床特征	(202)
第四节	GH 型腺瘤的病理	(206)
第五节	GH 型腺瘤的诊断	(206)
第六节	肢端肥大症的治疗	(209)
第七节	预后	(212)
<b>第 14 章</b>	<b>垂体促肾上腺皮质激素腺瘤</b>	(215)
第一节	库欣病	(215)
第二节	Nelson 综合征	(227)
<b>第 15 章</b>	<b>促甲状腺激素腺瘤</b>	(230)
第一节	伴有 TSH 不适当分泌的垂体腺瘤	(230)
第二节	不伴有肿瘤的 TSH 不适当分泌	(236)
第三节	甲状腺功能减退和垂体瘤	(237)
<b>第 16 章</b>	<b>促性腺激素腺瘤</b>	(241)

第 17 章	无功能性垂体腺瘤	(245)
第 18 章	垂体瘤的内科处理	(252)
第一节	催乳素腺瘤	(252)
第二节	肢端肥大症	(259)
第三节	库欣病	(261)
第四节	垂体无功能腺瘤	(263)
第 19 章	垂体瘤的手术方式	(265)
第一节	经蝶窦入路手术	(265)
第二节	开颅手术	(269)
第 20 章	神经导航辅助下经蝶窦垂体腺瘤的微创手术治疗	(274)
第 21 章	垂体瘤的放射治疗	(279)
第一节	放射治疗的基本概念	(279)
第二节	垂体瘤放射治疗	(282)
第三节	垂体瘤放疗并发症	(287)
第 22 章	儿童垂体瘤	(292)
第 23 章	侵袭性垂体腺瘤和垂体癌	(298)
第一节	侵袭性垂体腺瘤	(298)
第二节	垂体癌	(304)
第三节	非典型腺瘤	(306)
第 24 章	非垂体腺瘤的鞍区肿瘤	(309)
第一节	上皮细胞的异常	(309)
第二节	神经系统肿瘤	(315)
第三节	脑膜肿瘤	(324)
第四节	间质肿瘤	(327)
第五节	血管性肿瘤	(333)
第六节	造血细胞肿瘤	(336)
第七节	生殖细胞肿瘤	(340)
第八节	其他肿瘤	(343)
第 25 章	鞍区肿瘤样病变	(348)
第一节	垂体增生	(348)
第二节	炎症性病灶	(351)
第三节	感染	(353)
第四节	囊性病变	(354)
第五节	血管疾患	(356)
第六节	其他性质的病变	(356)
第 26 章	空蝶鞍综合征	(359)
第 27 章	尿崩症	(367)
第一节	概述	(367)
第二节	中枢性尿崩症	(367)
第 28 章	垂体瘤展望	(380)

# 第1章 垂体瘤历史回顾

## 一、概 述

1个世纪以前,垂体一直被视为退化的器官,垂体瘤一直被认为十分罕见,更没有外科医师敢于冒险对这一部位进行手术探查。1889年,为解除肿瘤压迫症状,外科医师不得不开始对垂体瘤进行减压手术,由于内分泌因素,考虑切除垂体瘤还要更晚。

盖仑(2世纪)和维萨里(1554)的早期史料和垂体外科的伊始均提到过垂体,并以为它向鼻腔内排放黏液。英国 Thomas Wharton(1656)认为垂体从脑部排出湿气,而伦敦 Richard Lower(1670)则推测从脑部进入垂体的任何物质都回入血液。德国 Samuel von Soemmering 于1778年命名这一腺体为“脑下垂体”。1838年德国 Martin Rahtke 提出垂体前叶或腺垂体起源于前肠的憩室,而后叶或神经垂体属于脑底的隆起部。嗜染细胞和嫌色细胞分别于19世纪80、90年代被描述存在于垂体前叶内,功能不详。

古代人已注意到巨人和侏儒是疾病状态,但当时并未将此归咎于垂体功能障碍。后来对巨人和肢端肥大症的骨骼进行研究才肯定其病理性质,尸检还发现患者垂体窝扩大。垂体的病理性扩大是在17世纪被发现的,而它对邻近组织的压迫,特别是致盲则是18和19世纪才见报道的。

1886年,法国马里收集报道5例肢端肥大症,其中1例患巨大垂体瘤,另1例尸检发现其蝶鞍扩大。后来虽报道很多,但对肢端肥大症与垂体之间的关系仍处于推测阶段,持续约20年。当时一般观点认为肢端肥大症是由于垂体功能不足所致,也有学者推测垂体功能亢进是本病的病因。另一个重要的见解是垂体是整个机体的生长中心,其功能亢进在青春期前导致巨人症(gigantism),成人则导致肢端肥大症(acromegaly)。这一观点于20世纪20年代通过动物实验得到证实。

20世纪初巴黎的 Joseph Babinski(1900)和维也纳的 Alfred Fröhlich(1901)分别报道了1例垂体瘤,临床表现为肥胖症和性器官发育不良。当时两位作者都未推测到是由垂体功能减退所致,这一综合征1908年被称为肥胖性生殖退化症(dystrophia adiposogenitalis),此后又被称为 Fröhlich 综合征。不久以后,又有报道在某些患者可伴有生长迟缓和多尿症,而肥胖症仅见于病变位于或邻近漏斗部的患者。性器官发育障碍和生长迟缓被认为是部分垂体前叶功能减退的表现,而多尿症则是整个垂体后叶功能不良的结果。

1909年,美国库欣提出了“垂体功能亢进”和“垂体功能减退”的两个名称,表达垂体前叶功能亢进或减退。在此后30年内,他在垂体的研究方面作了杰出的贡献。他认为前一情况是由于肿瘤或增殖的垂体分泌激素过多所致,而后一种则是由于肿瘤对正常垂体的压迫使垂体萎缩所致,并指出垂体功能减退可导致成人第二性征消失,后来又将垂体功能亢进和减退混合

存在的病例称“垂体功能异常”。库欣认为垂体前叶完全缺如或遭破坏(“无垂体功能”)时机体将无法生存。当时对垂体瘤的病理所知甚少,除腺瘤外,仅有腺病等。1900年,德国 Carl Benda 取得了一个重大发现,他在垂体病灶中查到了有嗜染性颗粒的细胞。

1901年,在X线被发现6年后,柏林的 Herrmann Oppenheim(1858~1919)在1例垂体瘤患者的放射线片上观察到蝶鞍扩大。1912年,维也纳的 Arhtur Schuller 出版的《X线诊断》一书,对垂体瘤所致蝶鞍变化以及肢端肥大症时的骨骼病变作了描述。库欣亦主张用X线摄片检查作为垂体手术时的一种参考。

1. 垂体的早期手术 外科医师很快就将注意力转到垂体瘤的治疗上,当时没有神经外科专科医师,而是由某些普外科医师去闯颅内手术的禁区,其中最著名的是1906年英国霍斯利所进行的首例垂体手术。至1913年,伦敦的 Howard Tooth 也报道了4例患者。霍斯利共进行了10次垂体瘤患者的开颅手术,采用氯仿麻醉,手术分两期进行,先打开骨瓣,二期切开硬脑膜并完成肿瘤切除手术。起初他通过额部进入,发现很不满意,后又改为颞部途径。他写道:外科医师的职责是解除机械性压迫,防止失明和切除肿瘤,“以防致命性结局”。英国的 Tooth 报道的患者全部都有视野缺损,3例头痛,1例垂体功能减退,其中2例做了肿瘤大部或全部切除,1例术后6h死亡,另3例均有严重并发症,术后存活期为9个月~8年。对垂体疾病更早一些的手术报道是1893年由英国 Richard Caton 和 Frank Paul 发表的。该患者有严重头痛、视力减退和面部疼痛,霍斯利建议手术,而 Frank Paul 仅做了右颞肌下减压处理,患者疼痛缓解,但视力丧失,术后5个月死亡。

2. 颅外(经蝶骨)手术 在1906年霍斯利发表他所进行的工作时,还没有人能成功地治疗垂体瘤,放疗也是在次年才开始试行的。不久,普外科和耳鼻咽喉科医师则开始设计经颅外手术,神经外科医师也随即跟上。当时手术存在3个主要问题:①要寻找到达垂体的途径必须通过蝶窦;②打开了鼻腔向脑膜时感染难以避免;③要防止切开鼻骨后发生的面部变形。1907年,奥地利的 Herman Schloffer 开展了首例垂体瘤的颅外手术。他将患者鼻子向一侧掀开,切除大部分鼻骨和黏膜,使垂体窝向整个暴露的鼻腔开放,然后分块地大部分切除肿瘤。术后患者病情明显改善,头痛消失,但视力未恢复,存活达10周。

另有一些外科医师提出了改进方案。奥地利的艾斯尔伯格对1例正在接受甲状腺提取物治疗并取得一定效果的 Fröhlich 综合征患者进行了类似的手术。他对囊肿做了引流、囊壁组织活检,结果发现可能是颅咽管瘤,这一年轻男子的症状在术后得到了很大改善,并在6年以后健康存活。至1912年艾斯尔伯格共报道了16例手术,他改进了切口,并设法减轻了面部变形。德国的 Herrmann Preysing 采用经腭途径,并介绍了蝶骨的3种解剖类型,包括甲介型,后者在少数患者一直妨碍经蝶窦途径的采用。然而艾斯尔伯格取得了很好的经验和效果,在他最初的6例患者中,3例治愈,1例改善,2例死亡。他前后共进行了16例手术,5例发生脑膜炎,其中4例死亡,其余均有持续性鼻内感染。

这些手术开辟了通入垂体的新途径,但手术必须损伤面容而难以被患者接受。1909年,某些重要改进使垂体手术有了新的起点。年初,瑞士的柯赫尔采用大切口,将鼻中隔在黏膜下切除,从中线分离两层黏膜抵达垂体,从而避免了向鼻腔内做大切口。其后,美国的卡纳佛耳在尸体上设计了一种经鼻下进入法,仍是在牙龈部做切口,将鼻翻向上方。波士顿的 Samuel Mixer 也采用卡纳佛耳途径,但像柯赫尔那样于黏膜下切除了鼻中隔。卡纳佛耳后来在患者做了首例手术,1913年以前,他并没有采用黏膜下切除术,后来他的患者中有1例死于脑膜

炎。库欣于1909年做了首例经蝶手术,采用Schloffer改良法。该患者患肢端肥大症,在经垂体腺瘤部分切除后病情明显改善,并存活了21年。1910年6月,库欣将两种主要的鼻下手术改良法加以结合——口腔内切口和黏膜下切除鼻中隔,这一手术方法被他和其他学者连续使用了数十年。1912年库欣发表了他的经典专著《垂体与它的疾病》后,他主导着当时的垂体外科与神经外科领域,直到1939年去世。

在此同时,维也纳的耳鼻咽喉科医师Oscar Hirsch设计了一种稍微不同的途径。他分两步或三步切除中鼻甲和鼻中隔,造成了一个大的单腔,并由此到达垂体。他于1910年3月8日按这一方法做了首例手术,但很快做了改进,在鼻孔之间做中线切口,并采用柯赫尔的黏膜下鼻中隔切除术。他首次使用本法的日期正好与库欣使用其改良法处在同一天。两者在技巧上的主要差别是切口的部位,以及Hirsch切除中鼻甲造成了大的创面而库欣则是将中鼻甲压碎。

当时另一种手术是由维也纳的另一位耳鼻咽喉科医师Ottokar Chiari所设计的在鼻侧方经筛、蝶骨到达垂体。Chiari在1911年做了两次这样的手术并取得了良好效果。

这类手术的麻醉起初遇到困难。多数术者选用吗啡加氯仿或乙醚,虽然Hirsch用过可卡因,但结果不令人满意。麻醉通常是经临时的气管切开术给予的,特别是在肢端肥大症患者。但库欣的麻醉师则使用一根连接于压舌器的金属导管向咽部输入乙醚。

1909年,库欣曾写道“外科医师不应仓促进入这一新的领域”。但1年以后,他就与其他学者发现了到达这一腺体的有效和安全的途径。1912年,经过对43例患者进行手术以后,他认为:“外科治疗的目的是缓解邻近器官的症状,对颅内压增高行姑息治疗,以及在垂体功能亢进患者将腺体做部分摘除”。对病变的处理可采取将来自鼻咽部胚胎残余的蝶鞍下肿瘤摘除,鞍部减压,吸清垂体内囊肿液,以及将腺体或肿瘤分块摘除,库欣并没有像霍斯利那样提出将肿瘤全部切除,这或许是因为他担心致命性垂体功能丧失。对1913年前发表的所有手术的结果分析表明,在64例经蝶窦手术中死亡24例(37.5%),多数因肿瘤明显越出蝶鞍术后并发脑膜炎所致。存活的患者中,视觉障碍和头痛分别约有60%和40%得到缓解或改善,而肢端肥大症和肥胖症则有30%和20%得到减轻。许多患者的手术疗效持续至少2年,少数患者随访期更长。至1916年,库欣共做了106例手术,仅8例手术死亡(7.5%)。Hirsch所做的26例手术中有4例死亡(15%)。他们及Chiari的手术都证实经蝶窦切除垂体是较为安全和有效的。库欣的方法被广泛采用,而Hirsch则几乎是单独地成功运用他的技术,并对他的患者随访了近50年。Chiari较晚才赢得其声望。

3. 经颅手术 经蝶窦途径到达垂体虽比经颅途径发展更快,但它对切除鞍上发展的大肿瘤并不适应。19世纪早期,有少数外科医师仍在探索经颅途径。1900年,柏林的Fedor Krause(1856~1937)经前额途径为一名自杀的男子从其视神经孔附近取出一颗子弹,他发现手术时能够清楚地看到蝶鞍,并于当年在一具用于解剖的尸体上向柏林医学会介绍了他的手术方法。1909年,Krause给1例肢端肥大症患者成功地进行了手术。鉴于刺破硬膜带有危险性,手术分二期进行,硬膜在第二期手术时打开,并切除肿瘤,术后患者口渴和多尿症状明显缓解达21个月。这是在1889年霍斯利所做的手术以后首例明确报道经前额途径对垂体进行的手术。随后俄罗斯的N. F. Bogoiavlensky(1911)和美国的Lewis McArthur(1912)分别报道1例,后者做了一期手术,包括切除眶顶部并在硬膜外分离抵达蝶鞍。库欣曾用霍斯利的经颞途径在狗身上取得了成功,但他发现在人类进行则较困难。他认为术后缓解是由于颅内减压所

致,并随后将本法用于姑息治疗。至1914年,他采用经前额途径也为5例患者做过手术,但效果并不满意。

1912年,美国费城的弗雷兹(Charles Frazier, 1870~1936)致力于经颅垂体切除术的研究,他设计了另一种抵达垂体的经前额途径,并在1年内成功地做了4例手术。他起初的术式是改良的McArthur法,包括做右额部骨瓣、切除眶上嵴,并在手术结束时置入游离植入物。弗雷兹认为通向垂体的两种途径为互补的,在蝶鞍孔狭小或当肿瘤侵犯蝶骨时采用颅外途径,而当垂体窝开口较大时则采用经颅途径。在此后的20年内,经颅途径在美国和欧洲的神经外科中广泛使用。最重要的是安全抵达垂体和术后整容两个问题。弗雷兹对皮肤切口作过两次更改,保留颅底部骨骼,形成一低位的颞骨瓣以避开额窦,并沿蝶骨大翼抵达垂体。他后来的方法和对之所作的改进被多数学者所采用。硬膜外分离是繁重的,并常易引起血肿。某些学者选择额窦较小的一侧进入垂体,而另一些学者则主张从视力差的一侧进入,以备万一损伤视神经。1919年,弗雷兹开始在推移大脑之前就切开硬脑膜,并直接接近垂体,后来多数外科医师都采用本法,并取得较好效果。库欣在其早年经颅手术效果不佳,直到20世纪20年代初期,他一直没有再采用这一方法。弗雷兹对垂体病变的处理经历了多年的发展,起初他抽空囊肿和切除部分腺瘤;1931年,他打开并清除包囊,将它同视神经和视交叉分离,然后将其切除。库欣和其他许多学者都主张对所有经颅内途径的手术都采用镇静剂和局部麻醉,但对经蝶窦做垂体切除术则采用全麻。

当外科医师掌握如何进行脑部手术后,经前额途径的手术效果不断改善。初期病死率为70%~80%,至20世纪20年代早期降至20%。10年以后,库欣已将病死率降为7%(7/107)。弗雷兹在当时的手术病死率仅为3%。死亡患者大多与大肿瘤有关,少数(2%)是由于血肿所致。

4. 蝶窦手术的应用 在这同一时期内,库欣经蝶窦垂体切除术的病死率仅为5%(12/227),半数死亡是由于肿瘤在颅内扩展较大,少数与脑膜炎有关。颅内手术对视觉恢复较好,因为蝶鞍上方的肿瘤膨出部分能被较彻底地切除。但约10%的嫌色细胞腺瘤患者视交叉已固定,难以从上方抵达肿瘤,此时采用经蝶窦手术效果较好。视力的恢复程度取决于视神经的状况,如果视神经完整无损,视力当可恢复,如已明显萎缩,则不能改善。这是库欣的学生William Henderson分析库欣治疗的338例患者的远期效果的总结。患者经前额手术后的缓解期长于经蝶窦手术,术后接受放疗则预后更好。许多患者缓解期已达10~20年,随访包括库欣1905~1912年治疗过的患者,总的时间达25年之久。

20世纪20年代,常呼吁“为保留经蝶窦手术而努力”,但当时较多的神经外科医师已采用经前额途径。库欣则受病变影响,主要是蝶鞍上方的颅咽管瘤、脑膜瘤和大的嫌色细胞腺瘤,他们对毗邻组织产生压迫,术前又难以鉴别,而经蝶窦途径对这些肿瘤的切除是很不充分的。但库欣最后在1929年和1930年还是为嫌色细胞瘤患者做了经蝶窦手术。

## 二、生理和病理若干进展

20世纪30年代中期生理学方面,已知垂体前叶至少分泌6种激素来调节组织结构、功能以及其他内分泌腺体。①生长激素:由嗜酸细胞生成,控制组织生长。其分泌亢进可导致巨人症和肢端肥大症,而分泌不足可造成侏儒症。②促甲状腺激素:控制甲状腺的分泌。甲状腺功能不足是垂体功能减退的征象之一,使用甲状腺素制剂有效。③卵泡刺激素和黄体生成素:两



类均为促性腺激素,垂体功能减退可损害性腺功能。④促肾上腺皮质激素:可能由嗜碱细胞生成,控制肾上腺皮质的内层结构。⑤催乳素:与妊娠期乳腺发育及产后泌乳有关。1934年首次被有效地用于刺激泌乳。

垂体后叶的生理作用尚不清楚。尿崩症被发现与下丘脑、垂体后叶或两者的病变有关,并在18世纪末叶就已知它与糖尿病有别。动物实验发现,损害视上核、阻塞垂体茎使神经垂体受损及切除全垂体后叶与部分前叶均能导致本病的发生。当时推测尿崩症是由于缺乏抗利尿激素或是由利尿因子分泌过剩所致。接受垂体切除术的患者也可并发本症。

垂体是否属于维持生命所必需的器官亦属未定,其证据也是“决然相反的”。某些学者,包括霍斯利发现给动物做垂体全切除术后能至少维持一段时间的生存;而另一些学者,包括库欣则持相反意见。1930年,阿根廷的Bernardo Houssay发现,狗在做胰腺切除术诱发糖尿病后做垂体切除术能改善一般状态(Houssay现象)。

在人类做垂体全切除术是较罕见的,虽然美国梅奥医院的Alfred Adson报道过1例垂体全切除后用垂体提取物做支持治疗取得良好效果。任何原因所致的垂体功能减退,称“Simmonds病”,即使其健康状态很差都可以生存较长时间,垂体受损严重,机体受到应急时可发生死亡,即死于类阿狄森危象(Addisonian-like crisis)。

垂体瘤的病理来自手术切除标本,应结合临床征象做出确切的病理诊断。1922年,库欣已经简化了病理分类。他复习了700余例颅腔肿瘤,其中21%为“腺瘤(主要来自垂体)”,4%为“鞍上肿瘤”(主要起源于咽囊),1%为“鞍上脑膜瘤”。1925年库欣的两位学生英国的Norman Dott和芝加哥的Percival Bailey对162例垂体腺瘤分为5类:①嫌色性细胞腺瘤(66%),常伴随垂体功能减退,其细胞排列呈相对正常的圆柱形,或呈无结构的肿块伴少量纤维组织(以往称“腺瘤”)。②嗜酸性细胞腺瘤(24%),常伴有肢端肥大症或巨人症,细胞内含 $\alpha$ 颗粒,某些肿瘤具有“腺瘤样”细胞排列。③混合细胞腺瘤(8%),可导致垂体功能异常,有3种不同的细胞:一类似嗜酸细胞,但颗粒含量很少;二类似嫌色细胞,但具有 $\alpha$ 细胞外周环;三类似嫌色细胞,但其 $\alpha$ 颗粒很淡。④腺瘤(2%),很罕见,无特殊的临床表现。细胞有丝分裂象明显,并向周围组织浸润。有1例肿瘤向肝脏转移。⑤嗜碱性细胞腺瘤,本组患者中未见到这类肿瘤,故甚罕见,可形成小的腺体内结节,临床体征不显著。

1932年,库欣对位于垂体附近的其他类型肿瘤进行了复习,在2000例颅内肿瘤中,360例(18%)为垂体腺瘤,95例为颅咽管瘤,或称釉质(上皮)瘤等,1/3发生在11~20岁年龄组,临床表现为垂体功能减退、视野缺损、头痛、下丘脑功能紊乱、尿崩症和脑积水。

X线平片和体层摄影对诊断垂体瘤和采用蝶窦手术帮助不大,1919年Walter Dandy倡导的气脑造影(脑室造影)则提供了新的诊断方法,20世纪20年代后期葡萄牙学者应用脑血管造影能清晰显示病灶。

垂体病变的放疗在当时还刚刚起步,意大利都灵的A. Gramegna 1907年首先将放疗使用于肢端肥大症的垂体瘤,经口内照射,每周2次,共4周。放疗后头痛迅速解除,视觉在短期内得到改善。次年法国Antoine Beclere给1例巨大垂体腺瘤的16岁女孩做放疗,采用4~5个位点的“聚焦”技术,每周1次共10周。患者情况明显改善,遂放弃了预定的手术计划,13年后信访告知“情况良好”。早年X线机仅能提供50kV,所需剂量和放疗效果是凭经验判断的,但放疗预后相当良好。从此使放疗在治疗垂体瘤中占有重要地位。其他学者应用后也取得了令人鼓舞的效果。1912年,他认为放疗的主要适应证是迅速增大的肿瘤,伴邻近组织变形,但