

颅咽管瘤术后内分泌功能评估和替代治疗

季立津 叶红英 李益明

复旦大学附属华山医院内分泌科, 上海 200040

通信作者: 李益明, Email: yimingli@fudan.edu.cn

基金项目:国家重点研发计划资助(2019YFA0801900); 国家重大疾病多学科合作诊疗能力建设
项目

Assessment of endocrine function and hormone replacement in patients of craniopharyngioma after surgery Ji Lijin, Ye Hongying, Li Yiming. Department of Endocrinology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Li Yiming, Email: yimingli@fudan.edu.cn

Fund program: National Key R&D Program of China(2019YFA0801900); National Project in Promoting the Diagnosis and Treatment of Major Diseases by MDT

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230504-05005

颅咽管瘤 (craniopharyngioma, CP) 起源于 Rathke 囊, 属胚胎残留性肿瘤, 是一种罕见的颅内肿瘤。虽然颅咽管瘤在组织学上属良性肿瘤 (WHO I 级), 但其可局部侵袭性生长, 常累及下丘脑-垂体轴和视神经/视交叉, 导致颅内占位效应和神经内分泌功能障碍, 严重者可危及生命。

随着外科手术和放射治疗的进步, 颅咽管瘤术后生存率显著提高^[1]。然而, 颅咽管瘤本身及其治疗所导致的内分泌激素缺乏及下丘脑功能障碍严重影响患者生活质量。外科手术或放射治疗前后内分泌功能的评估、精准的内分泌激素替代及代谢管理是决定患者生活质量的关键因素。本文着重介绍颅咽管瘤患者术后内分泌功能的规范评估、激素替代治疗的原则及下丘脑性肥胖的防治, 以期提高颅咽管瘤的综合管理水平, 改善患者长期预后。

1 颅咽管瘤治疗前后内分泌功能的评估

颅咽管瘤可发生在颅咽管的各个部位, 多见于鞍上, 同时累及鞍内, 少部分完全位于鞍内。肿瘤生长相对缓慢, 一般在肿瘤较大时才开始出现临床表现。肿瘤侵袭以及手术或放射治疗均可引起下丘脑-垂体损伤^[1]。颅咽管瘤临床表现包括头痛、视力障碍、尿崩症及垂体前叶功能减退症, 此外病灶累及下丘脑可出现体重增加、认知功能障碍、体温调节异常、行为情绪异常等。儿童颅咽管瘤患者多表现为生长发育障碍和视力障碍; 成人颅咽管瘤患者在诊断时内分泌激素缺乏的相关症状更明显。

华山金垂体中心横断面数据显示成人颅咽管瘤患者术前有 82.5% 存在至少一种垂体激素缺乏, 其中最常受累的是性腺轴 (77.5%), 其次为甲状腺轴 (45.0%) 和肾上腺轴 (36.1%), 28.3% 的患者有中枢性尿崩症; 术后垂体前叶功能减退发生率为 96.1%, 尿崩症 76.8%。此外, 40.8% 患者治疗后体重增加 $\geq 5\%$ ^[2]。因此颅咽管瘤在诊断时即需要全面内分泌功能及代谢指标评估, 手术治疗后仍需随访并行相应的药物治疗。

1.1 垂体功能评估 检测项目包括晨血皮质醇、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮、雌激素、催乳素、生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等。另需记录 24 h 尿量, 检测血渗透压、电解质、尿比重及尿渗透压以评估垂体后叶功能。特殊情况需行内分泌功能试验进一步评估垂体功能。

1.2 代谢评估 测量体重、腰围、臀围, 检测血糖 (特别关注餐后血糖)、血脂、尿酸、肝功能等, 肝脏超声或肝脏瞬时弹性成像检查等了解脂肪肝和肝硬化。病变累及下丘脑者应行下丘脑功能评估, 包括认知和情绪、食欲和摄食、睡眠、体温等。目前对下丘脑功能评估尚缺乏统一公认的方法, 可采用相关量表如简易精神状态评价量表 (mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA 量表)、三因素饮食

问卷 (three factor eating questionnaire, TFEQ-R21)、斯坦福嗜睡量表 (stanford sleepiness scale, SSS)、睡眠监测仪等进行评估^[3-4]。

1.3 随访频次 术后 1、3、6、12 个月及此后每年须随访垂体前、后叶功能,评估体重变化、糖代谢、血脂及尿酸水平;病变累及下丘脑者还应行下丘脑功能评估。术后 1 个月评估至关重要;术前垂体功能减退开始替代者,术后一月重新评估调整替代剂量;术前垂体功能正常者,神经外科术后常规使用糖皮质激素替代逐步减量至术后一月时评估垂体功能,减退者按需替代。

2 激素替代治疗原则

垂体功能减退症主要采取激素替代治疗^[5-6]。替代治疗的原则为尽可能模拟人体激素的生理性分泌。全垂体功能减退时注意激素替代治疗的顺序,首先给予糖皮质激素,其次是甲状腺激素,需要时再予以性激素、GH 等替代治疗。

2.1 肾上腺糖皮质激素 首选氢化可的松或醋酸可的松行生理剂量替代。成人常用日常替代剂量氢化可的松片 15~20 mg/d 或醋酸可的松片 12.5~25.0 mg/d,分 2~3 次服用,晨起 1/2~2/3 剂量,剩余放在中餐及晚餐服用(每日 3 次)或下午服用(每日 2 次),儿童青少年根据体表面积调整 $[7\sim 9\text{ mg}\cdot(\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{d}^{-1}]$ 。氢化可的松每日最大生理替代剂量不建议超过 30 mg^[5-6]。目前仍缺乏公认能客观评估替代剂量是否合适的指标,可根据患者的自我感觉和临床指标(体重变化、精神、胃纳、血压、血钠及血糖等)来判断日常替代剂量是否适宜,测定服药后血皮质醇水平有一定的帮助。应激状况下,应根据严重程度和持续时间决定应激剂量的增加幅度和使用时间。轻度应激可选择激素剂量加倍,中重度应激可选择静脉糖皮质激素治疗,并根据病情随时调整剂量,应激缓解后逐步将剂量减至原维持剂量。替代过量可导致骨质疏松、高血糖、肥胖等;如替代不足则影响患者生活质量,严重时可诱发肾上腺皮质危象。如发生可疑危象,予氢化可的松 50~100 mg 肠外给药。缺氢化可的松或可的松、依从性差或为方便起见,也可选用中长效泼尼松或甲泼尼龙。为患者及家属提供应激剂量指导是预防危象的关键。

2.2 甲状腺激素 如同时合并肾上腺皮质功能减退,先补充糖皮质激素后进行甲状腺激素替代。推荐选用左旋甲状腺素片(L-T₄),小剂量起始,常用剂量为每天 25~150 μg,所需剂量与缺乏程度相关。开始用药或剂量改变后 4~6 周复查血清 FT₃、FT₄、TT₃、TT₄,以 TT₄、FT₄ 维持在正常参考范围中上水

平、TT₃ 和 FT₃ 水平在正常范围为目标,不应根据 TSH 水平调整剂量。

2.3 性激素 性激素替代治疗方案需要考虑性别、年龄及生育需求,青春期前一般不予治疗。替代治疗前后及过程中需要监测激素水平,女性乳腺、子宫内膜及卵巢,男性前列腺等。

2.3.1 女性 育龄期女性在无禁忌证的情况下建议尽早启动性激素替代治疗,常用雌孕激素序贯方案,并维持至健康女性自然绝经的平均年龄,建议在妇科内分泌专科医师指导下进行替代治疗。有生育要求者需要多学科团队进行生殖重建,常用尿促性素(HMG)促进卵泡发育,卵泡成熟后以人绒毛膜促性腺激素(HCG)诱发排卵。女孩骨龄达 10~12 岁可采用小剂量雌激素促进第二性征发育后联用孕激素续贯治疗。

2.3.2 男性 成年男性推荐在无禁忌证的情况下进行雄激素替代治疗,国内常用的雄激素替代包括十一酸睾酮胶囊或注射剂。替代治疗的评估指标包括第二性征、性功能、睾酮水平和精液。有生育需求者,HCG 联合 HMG 促进生精;下丘脑病变引起的性腺功能减退可选用促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲治疗^[6]。男孩骨龄达 12~14 岁可采用小剂量雄激素促进第二性征发育。

2.4 GH GH 缺乏(GHD)对儿童生长发育、成人代谢综合征和心血管疾病风险均有负面影响;未发现 GH 替代治疗增加肿瘤的发生或复发风险^[7-8]。目前颅咽管瘤患者 GH 替代的时机尚无共识,需要患者及家属、神经外科、内分泌科等多方共同讨论决定。儿童颅咽管瘤的患者如影像学病灶稳定可在手术或放射治疗后 3 个月启动评估 GH 轴功能,以早期了解生长发育及代谢影响。无论儿童或成人颅咽管瘤,一般建议在手术或放疗后至少随访 1 年无肿瘤复发或肿瘤增大征象可考虑起始 GH 替代治疗^[9]。成人 GH 替代的原则建议结合年龄、性别及合并症(如糖尿病、肥胖等)从低剂量起始重组人 GH(rhGH)治疗(<60 岁者 1 U/d; >60 岁者 0.05 U/d)。治疗目标为:临床症状改善、无不良反应和血清 IGF-1 在性别年龄相应正常范围。达标后每半年评估临床表现、可能的不良反应和 IGF-1 水平^[10]。儿童和青少年 GHD 治疗采用个体化原则,小剂量(0.05 U·kg⁻¹·d⁻¹)起始,根据体重、生长速度、IGF-1 水平调整剂量,IGF-1 不应超过性别年龄相应正常范围的高限。同时合并性腺功能减退者先补充 GH,女孩骨龄达 10~12 岁或男孩骨龄 12~14 岁可起始性激素替代。过渡期患者需注意重新评估 GHD 是否持续存在^[11]。

2.5 抗利尿激素 药物首选去氨加压素,常用口服片剂,每日剂量 0.025~1.200 mg 不等,分 1~4 次给药。每日所需剂量与病情严重程度相关。常以睡前给药作为起始治疗以减少夜尿,之后可按需加用早晨和(或)中午给药。在不能口服给药或其他紧急情况下,可使用注射剂。治疗目标为改善多饮多尿症状,同时应避免过度治疗导致水中毒,治疗期间注意监测渴感、尿量、血钠、尿比重,必要时测量血尿渗透压,以指导调整药物剂量。

3 下丘脑性肥胖的治疗

下丘脑性肥胖是颅咽管瘤常见的并发症,突出表现为体重增加;肿瘤本身及治疗方式(包括手术和放射治疗)均可引起下丘脑性肥胖。早期识别、预防及干预下丘脑性肥胖对改善颅咽管瘤患者的生活质量至关重要。

3.1 手术术式及放射治疗对下丘脑性肥胖的影响

近年来多采用内镜经鼻蝶手术切除颅咽管瘤,与传统开颅手术相比,其创伤更小、肿瘤全切率高,术后并发症少^[12]。肿瘤未全切者可采用放射治疗以控制残留病灶的生长。有研究发现术后严密监测延迟进行放疗与术后早期辅助放疗相比对颅咽管瘤患者整体功能、内分泌激素水平的影响无显著差异^[13],放射治疗的时机与颅咽管瘤患者生活质量的关系仍有待进一步研究。无论手术或放射治疗,最大限度地保护下丘脑结构可减少治疗后下丘脑性肥胖的发生。

3.2 健康教育及生活方式干预 颅咽管瘤患者的体重一般在术后 6 个月内显著增加,随后趋于稳定,部分患者可表现为明显的食欲亢进^[14]。在诊断时即需对患者及家属进行相应的健康教育,在治疗前后进行体重的监测有利于早期识别下丘脑性肥胖并积极采取生活方式干预,包括限制能量摄入及增加体力活动等。低碳水化合物饮食可能对下丘脑性肥胖患者缓解饥饿感并维持体重有益^[15]。但目前缺乏针对下丘脑性肥胖患者生活方式干预的临床试验,有待今后深入探索。

3.3 合理激素替代 当颅咽管瘤患者存在全垂体功能减退时需要高度怀疑下丘脑损伤,后者可直接导致下丘脑性肥胖;全垂体功能减退可作为预警下丘脑性肥胖的内分泌“标志物”。激素替代并不能治愈下丘脑性肥胖,但能有效改善因激素缺乏引起的代谢紊乱;同时需避免糖皮质激素替代过量,特别是围手术期。GH 替代治疗可有效改善身体成分,降低心血管疾病风险^[10],其在肿瘤患者中的安全性已被认可^[7,9,16],但目前对颅咽管瘤患者 GH 替代的时机仍存争议,越来越多研究支持对无禁忌证

者且无肿瘤复发或增大者进行 GH 替代。

3.4 药物治疗 目前尚无药物被批准用于治疗下丘脑性肥胖。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物 (GLP-1RAs) 可通过抑制食欲、延缓胃排空及激活棕色脂肪组织减轻体重,已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗青少年和成人的单纯性肥胖症。在下丘脑性肥胖中, GLP-1RAs 的作用也进行了探索。在一项为期 36 周的 3 期随机安慰剂对照临床试验中发现使用艾塞那肽周制剂治疗的儿童和年轻下丘脑性肥胖患者体脂含量及腰围显著降低,但体重指数未改善^[17];在另一项研究中,艾塞那肽周制剂显著减少下丘脑性肥胖患者能量摄入、增加瘦体重,但降低了总能量消耗^[18]。新型的减重药物如司美格鲁肽、GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 双受体激动剂替西帕肽是否对下丘脑性肥胖患者存在获益仍有待研究。

选择性黑素皮质激素 4 受体 (MC4R) 激动剂 Setmelanotide 被批准用于治疗罕见病阿片黑皮素原 (POMC)/前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin1 型 (PCSK1)/瘦素受体 (LEPR) 缺乏及 Bardet-Biedl 综合征导致的肥胖^[19-20]。小样本 2 期临床试验 (NCT04725240) 将 Setmelanotide 用于治疗儿童和成人颅咽管瘤或其他良性颅内肿瘤引起的下丘脑性肥胖,2022 年美国肥胖外科周年会公布的初步结果显示 89% (16/18) 的患者体重指数下降 >5%, 3 期临床试验正在进行中。

此外,既往小样本研究提示生长抑素类似物、拟交感活性药物、三碘甲状腺原氨酸等对控制体重可能有益^[21],但有效性和安全性问题限制其使用。

3.5 代谢手术 代谢手术有效治疗肥胖症及代谢综合征,已有治疗下丘脑性肥胖的研究报道。Wijnen 等^[22]在一项回顾性病例对照研究中证实代谢手术降低颅咽管瘤下丘脑性肥胖患者体重的作用与单纯性肥胖组相当;长期随访发现 Roux-en-Y 胃旁路术 (RYBG) 和袖状胃切除术对下丘脑性肥胖患者可保持较好的减重效果^[23]。需要注意下丘脑性肥胖者常伴有全垂体功能减退,代谢手术风险高于普通患者;手术应激、术后胃肠道反应及药物吸收障碍等均可能诱发肾上腺危象等严重并发症。因此围手术期及术后需严密监测垂体功能并调整激素替代剂量。今后仍需通过大规模随机对照研究进一步验证代谢手术在下丘脑性肥胖患者中应用的有效性和安全性。

3.6 伴发代谢异常的治疗 评估血糖、血脂、尿酸等代谢状况,如有异常予以相应的药物治疗。伴发

糖尿病患者其药物选择原则与肥胖 2 型糖尿病患者相似,如需选用胰岛素促泌剂或胰岛素治疗应兼顾以餐后血糖升高为主的特征。

4 小结与展望

颅咽管瘤患者需要强调包括神经外科、内分泌科、放疗科等在内的多学科综合管理。除了针对肿瘤本身的治疗和监测,更需提倡内分泌科对该类患者进行规范的内分泌功能评估、兼顾儿童生长发育及年轻患者生育需求的激素替代治疗、积极防治下丘脑性肥胖的发生,长期随访管理助力颅咽管瘤患者获得和健康人相仿的生活质量。未来可通过多中心大样本的临床研究进一步探讨适合颅咽管瘤患者的激素替代和代谢管理具体方案,使更多患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 75. DOI: 10. 1038/ s41572-019-0125-9.
- [2] Wu W, Sun Q, Zhu X, et al. Risk factors for hypothalamic obesity in patients with adult-onset craniopharyngioma: a consecutive series of 120 cases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12 (undefined): 694213. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 694213.
- [3] Niel KA, Klages KL, Merchant TE, et al. Impact of sleep, neuroendocrine, and executive function on health-related quality of life in young people with craniopharyngioma [J]. Dev Med Child Neurol, 2021, 63(8): 984-990. DOI: 10. 1111/dmen. 14866.
- [4] Giese H, Haenig B, Haenig A, et al. Neurological and neuropsychological outcome after resection of craniopharyngiomas [J]. J Neurosurg, 2019, 132 (5): 1425-1434. DOI: 10. 3171/2018. 10. JNS181557.
- [5] Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism [J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2403-2415. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (16)30053-8.
- [6] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (11): 3888-3921. DOI: 10. 1210/jc. 2016-2118.
- [7] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186 (6): P35-P52. DOI: 10. 1530/EJE-21-1186.
- [8] Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy in childhood-onset craniopharyngioma: results of the German craniopharyngioma registry (HIT-Endo) [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179 (5): 331-341. DOI: 10. 1530/EJE-18-0505.
- [9] Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Growth Hormone Deficiency In Adults And Patients Transitioning From Pediatric To Adult Care [J]. Endocr Pract, 2019, 25 (11): 1191-1232. DOI: 10. 4158/GL-2019-0405.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12): 995-1002. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20201130-00798.
- [11] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 455-460. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20200314-00237.
- [12] Li X, Wu W, Miao Q, et al. Endocrine and metabolic outcomes after transcranial and endoscopic endonasal approaches for primary resection of craniopharyngiomas [J]. World Neurosurg, 2019, 121: e8-e14. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2018. 08. 092.
- [13] Sarkar S, Korula S, Mathai S, et al. Upfront adjuvant irradiation versus postoperative surveillance following incomplete surgical resection of craniopharyngiomas in children and young adults [J]. Childs Nerv Syst, 2022, 38(10): 1877-1883. DOI: 10. 1007/ s00381-022-05635-z.
- [14] Wu J, Fu J, Huang ZJ, et al. Postoperative hypothalamic damage predicts postoperative weight gain in patients with adult-onset craniopharyngioma [J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(7): 1357-1369. DOI: 10. 1002/oby. 23447.
- [15] Shoemaker AH, Tamaroff J. Approach to the patient with hypothalamic obesity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(5): 1236-1242. DOI: 10. 1210/clinem/dgac678.
- [16] Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, et al. GH therapy in childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(8): 2794-2801. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01205.
- [17] Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 363-373. DOI: 10. 1111/dom. 14224.
- [18] Shoemaker AH, Silver HJ, Buchowski M, et al. Energy balance in hypothalamic obesity in response to treatment with a once-weekly GLP-1 receptor agonist [J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46(3): 623-629. DOI: 10. 1038/s41366-021-01043-6.
- [19] Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(12): 960-970. DOI: 10. 1016/S2213-8587(20)30364-8.
- [20] Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(12): 859-868. DOI: 10. 1016/S2213-8587(22)00277-7.
- [21] 吴蔚, 杨叶虹, 李益明. 下丘脑性肥胖临床研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(1): 32-35. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2014. 01. 009.
- [22] Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up [J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41(2): 210-216. DOI: 10. 1038/ijo. 2016. 195.
- [23] van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, et al. Pathophysiology and individualized treatment of hypothalamic obesity following craniopharyngioma and other suprasellar tumors: a systematic review [J]. Endocr Rev, 2019, 40(1): 193-235. DOI: 10. 1210/er. 2018-00017.

(收稿日期: 2023-05-04)