doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.011

❖临床研究❖

垂体瘤患者血清 E、NE、R、ATⅡ水平变化及临床意义

郝一雄,陈羿,胡敏
(同济大学附属东方医院医学检验科,上海 200123)

【摘要】**目的**:分析垂体瘤患者血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、肾素(R)及血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)水平变化及临床意义。**方法**:以 56 例垂体瘤患者(垂体瘤组)、57 例非垂体瘤鞍区病变患者(非垂体瘤组)和 60 名健康体检者(正常组)为研究对象。其中垂体瘤组患者采用神经内镜辅助下经鼻蝶窦入路术加以治疗,同时根据垂体瘤分类法将垂体瘤患者分为功能性组和无功能性组,侵袭性组和无侵袭性组。检测各组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 E、NE、R 及 ATⅡ对垂体瘤的诊断价值。**结果**:垂体瘤组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于非垂体瘤组和正常组($P<0.05$),非垂体瘤组高于正常组($P<0.05$);功能性组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于无功能性组($P<0.05$);侵袭性组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于无侵袭性组($P<0.05$);与术前比较,垂体瘤患者术后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线诊断结果显示,E、NE、R 和 ATⅡ诊断垂体瘤的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.907、0.917、0.826 和 0.849,敏感度分别为 85.70%、83.90%、80.40% 和 64.30%,特异度分别为 90.60%、93.20%、75.20% 和 93.20%,四者联合诊断垂体瘤的 *AUC* 为 0.954,敏感度为 82.10%,特异度为 94.90%。**结论**:血清 E、NE、R 及 ATⅡ对垂体瘤的诊断和鉴别具有一定的临床意义,其表达水平升高,提示垂体瘤可能具有激素分泌功能或侵袭性。

【关键词】垂体瘤;肾上腺素;去甲肾上腺素;肾素;血管紧张素Ⅱ
【中图分类号】R446.1;R739.41 【文献标志码】A

Changes and clinical significance of serum E, NE, R and AT Ⅱ in patients with pituitary tumors

HAO Yi-xiong, CHEN Yi, HU Min
(*Department of Clinical Laboratory, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai* 200123, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To analyze the changes and clinical significance of levels of serum epinephrine (E), norepinephrine (NE), renin (R) and angiotensin Ⅱ (AT Ⅱ) in patients with pituitary tumors. **Methods**: 56 patients with pituitary tumors (pituitary tumor group), 57 patients with non-pituitary tumor sellar region lesions (non-pituitary tumor group) and 60 healthy people with physical examination (normal group) were selected as the research subjects. Patients in pituitary tumor group were treated with neuroendoscopy-assisted transnasal sphenoid sinus approach surgery. According to the classification of pituitary tumors, patients with pituitary tumors were divided into functional group and non-functional group, and invasive group and non-invasive group. The levels of serum E, NE, R and AT Ⅱ were detected in each group. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic value of serum E, NE, R and AT Ⅱ on pituitary tumors. **Results**: The levels of serum E, NE, R and AT Ⅱ in pituitary tumor group were higher than those in non-pituitary tumor group and normal group ($P<0.05$), and the levels in non-pituitary tumor group were higher than those in normal group ($P<0.05$). The levels of serum E, NE, R and AT Ⅱ in functional group were higher than those in non-functional group ($P<0.05$), and the levels of serum E, NE, R and AT Ⅱ in invasive group were higher than those in non-invasive group ($P<0.05$). Compared with before surgery, the levels of serum E, NE, R and AT Ⅱ of patients with pituitary tumors were decreased after surgery ($P<0.05$). ROC curve diagnosis showed that the *AUCs* of E, NE, R and AT Ⅱ in diagnosing pituitary tumors were 0.907, 0.917, 0.826 and 0.849, and the sensitivities were 85.70%, 83.90%, 80.40% and 64.30%, and the specificities were 90.60%, 93.20%, 75.20% and 93.20% respectively. The *AUC*, sensitivity and specificity of four combined diagnosis of pituitary tumors were 0.954, 82.10% and 94.90%. **Conclusion**: Serum E, NE, R and AT Ⅱ have certain clinical significance in the diagnosis and differentiation of pituitary tumors, and their high levels suggest that pituitary tumors may have hormone secretion function or invasion.

【**Key words**】Pituitary tumors; Epinephrine; Norepinephrine; Renin; Angiotensin Ⅱ

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目计划(20214Y0247)
作者简介:郝一雄(1990-),男,硕士,主管检验技师。E-mail:hm274169714@163.com
通讯作者:胡敏。E-mail:274169714@qq.com

垂体瘤是临床上一种极为多见的脑部肿瘤疾病,约占据颅内肿瘤的15%,临床表现为生长激素、催乳素、促肾上腺皮质激素以及促甲状腺激素的过度分泌[1]。大部分垂体瘤是良性肿瘤,但其具体机制尚不明确[2]。正常垂体细胞受多种生长因子的分泌调控,且这些生长因子的表达水平或功能变化有利于促进垂体瘤的发展[3]。研究[4]指出,神经内镜辅助治疗垂体瘤可抑制应激反应指标肾上腺素(epinephrine,E)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)、肾素(renin,R)及血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,ATⅡ)水平升高,从而有利于患者术后恢复。基于此,本研究旨在分析垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平变化及临床意义。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择2020年1月至2022年1月上海市东方医院113例患者作为研究对象,包括垂体瘤患者56例(垂体瘤组)及非垂体瘤鞍区病变患者57例(非垂体瘤组)。其中垂体瘤组男女比21/35,年龄(42.97±6.58)岁;非垂体瘤组男女比18/39,年龄(44.51±6.93)岁。根据垂体瘤分类法将垂体瘤患者分为功能性组和无功能性组及侵袭性组和无侵袭性组。纳入标准,垂体瘤组:(1)术后病理确诊为垂体瘤;(2)出现肢端肥大、月经紊乱以及溢乳等症状;(3)单一分泌类型;(4)凝血功能正常;(5)排除其他恶性肿瘤。非垂体瘤组:(1)非垂体瘤鞍区病变;(2)无其他疾病。另选取医院同时间进行体检的60名健康人群作为正常组,男女比19/41,年龄(45.06±7.14)岁。垂体瘤组、非垂体瘤组和正常组性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审批,且获得患者知情同意。

1.2　方法

分别收集相关患者以及正常健康体检者空腹外周静脉血5 mL(ATⅡ检测样本为专用采血管收集),收集血清,置于-20 ℃冰箱中保存、备用。采用 Waters TQ-S 高效液相串联质谱法检测血清 E、NE 水平;采用安图 A2000 plus 化学发光仪和配套的化学发光试剂,利用化学发光法检测血清R(双抗体夹心法)、ATⅡ(竞争法)水平。所有选取的垂体瘤患者均采用神经内镜辅助下经鼻蝶窦入路术治疗,另外收集垂体瘤手术后外周静脉血,检测其血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平。

1.3　观察指标

(1)各组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平;(2)对比功能性和无功能性以及侵袭性和无侵袭性垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平;(3)对比垂体瘤患者手术前后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平;(4)分析 E、NE、R 及 ATⅡ单独诊断以及四者联合诊断垂体瘤的临床价值,寻找 E、NE、R 及 ATⅡ的诊断临界值。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理与分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间行独立样本 t 检验,多组间行单因素方差分析,两两比较行 SNK-q 检验;计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线及计算曲线下面积(AUC),评价 E、NE、R 及 ATⅡ单独诊断以及四者联合诊断对垂体瘤的临床价值,以 E、NE、R 及 ATⅡ并联实验确定阳性,即四个生化指标中任意一项为阳性判断为垂体瘤。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组研究对象血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较

各组研究对象血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且垂体瘤组>非垂体瘤组>正常组($P<0.05$)。见表1。

表1　各组研究对象血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	E(ng/mL)	NE(ng/mL)	R(pg/mL)	ATⅡ(pg/mL)
垂体瘤组(n=56)	52.04±6.38*#	69.91±10.26*#	0.85±0.21*#	21.57±3.54*#
非垂体瘤组(n=57)	35.72±4.06*	43.67±5.33*	0.53±0.18*	16.19±1.97*
正常组(n=60)	4.89±1.13	3.64±1.90	0.13±0.04	1.42±0.26
F值	1 756.151	1 452.701	296.533	1 188.565
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*$P<0.05$,与正常组比较;#$P<0.05$,与非垂体瘤组比较。

2.2　有、无功能性垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较

功能性组垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于无功能性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2　不同功能性垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	E(ng/mL)	NE(ng/mL)	R(pg/mL)	ATⅡ(pg/mL)
无功能性组(n=8)	23.55±3.91	17.46±2.83	0.48±0.15	7.13±1.08
功能性组(n=48)	64.71±7.25	78.85±11.04	1.07±0.27	23.92±3.69
t值	15.601	15.532	5.997	12.691
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3　有、无侵袭性垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较

侵袭性组垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水

平高于无侵袭性组($P<0.05$)。

表 3　有、无侵袭性垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	E(ng/mL)	NE(ng/mL)	R(pg/mL)	ATⅡ(pg/mL)
无侵袭性组($n=40$)	44.10±5.82	65.31±9.74	0.73±0.19	19.02±3.31
侵袭性组($n=16$)	73.42±8.16	81.77±11.52	1.14±0.23	28.06±3.78
t 值	15.123	5.421	6.865	8.866
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4　垂体瘤患者手术前后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较

与术前比较,垂体瘤患者手术后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平降低($P<0.05$)。见表 4。

表 4　垂体瘤患者手术前后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	E(ng/mL)	NE(ng/mL)	R(pg/mL)	ATⅡ(pg/mL)
术前($n=56$)	113.48±12.75	130.27±15.18	2.39±0.57	31.96±5.82
术后($n=56$)	70.33±8.92	86.45±12.73	1.51±0.49	24.83±3.16
t 值	20.752	16.552	8.761	8.057
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5　血清 E、NE、R 及 ATⅡ对垂体瘤的诊断价值

ROC 曲线诊断结果显示,E、NE、R 及 ATⅡ联合诊断垂体瘤的特异度及 AUC 高于 4 个生化指标单独诊断。见表 5 及图 1。

表 5　血清 E、NE、R 及 ATⅡ对垂体瘤的诊断价值

指标	*AUC* 值	95% *CI*	截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	*P* 值
E	0.907	0.857~0.956	38.48 ng/mL	0.763	85.70	90.60	<0.001
NE	0.917	0.869~0.965	52.39 ng/mL	0.771	83.90	93.20	<0.001
R	0.826	0.758~0.893	0.54 pg/mL	0.556	80.40	75.20	<0.001
ATⅡ	0.849	0.786~0.911	19.30 pg/mL	0.575	64.30	93.20	<0.001
四者联合	0.954	0.924~0.984	–	–	82.10	94.90	<0.001

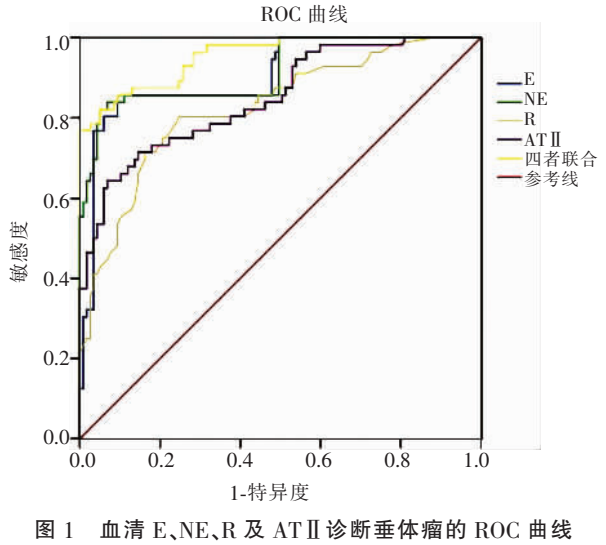

图 1　血清 E、NE、R 及 ATⅡ诊断垂体瘤的 ROC 曲线

3　讨论

垂体瘤是由腺垂体细胞形成的良性、非转移性和单克隆肿瘤,其特定的良性特征机制尚不清楚[5]。经蝶窦手术是治疗垂体瘤的常用方法,且神经内镜辅助经蝶窦手术进行垂体瘤切除已被诸多研究[6-9]证实具有更加显著的临床疗效。但患者仍然存在肿瘤残留以及复发的可能[10]。因此,对垂体瘤的早发现、早诊断以及早治疗有着十分重要的意义。影像学检查是诊断垂体瘤的重要手段,但其敏感度、特异度较低,多数患者确诊时已发展成为大腺瘤,错失了最佳治疗时机[11]。血清学检查创伤性小、简单易行,有望和影像学检查手段互补,为垂体瘤的尽早诊断提供实验室根据。本研究结果发现,垂体瘤组血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于非垂体瘤组和正常组,非垂体瘤组和正常组以上生化指标同样存在差异,表明血清 E、NE、R 及 ATⅡ有可能作为鉴别诊断垂体瘤与非垂体瘤的重要生化标志物。

E 是由肾上腺的肾上腺髓质合成、分泌的一种激素,其水平异常会影响血压、心率和糖原代谢的调节[12]。研究[13]证实,测定 E 水平对于帕金森氏病和其他精神疾病的诊断具有重要意义。NE 由肾上腺、去甲肾上腺素能神经元在突触传递过程中分泌和释放,是导致心率、血压、瞳孔扩张、肺内空气通道扩张和血管狭窄的主要原因[14]。R 过量分泌会促进血管紧张素原形成血管紧张素Ⅰ,随后被血管紧张素转化酶作用形成 ATⅡ[15]。ATⅡ作用于细胞表面Ⅰ型 G 蛋白偶联受体,引起包括血管收缩、交感神经激活、炎症、氧化应激和胰岛素抵抗在内的心血管和代谢损害[16]。研究[17]表明,ATⅡ及其衍生物可能影响前列腺癌、胰腺癌或胶质瘤的发生。研究[18]还证实,垂体前叶细胞内存在血管紧张素生成系统,ATⅡ可通过分泌调控的方式影响垂体前叶激素的释放。本研究结果发现,功能性组和侵袭性组垂体瘤患者血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平高于无功能性组和无侵袭性组,表明血清 E、NE、R 及 ATⅡ在无功能性和无侵袭性垂体瘤中处于低水平。此外,与

手术前比较,垂体瘤患者手术后血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平降低,表明血清 E、NE、R 及 ATⅡ水平变化可能与垂体瘤进展有关。ROC 曲线诊断结果显示,E、NE、R 及 ATⅡ对于垂体瘤均具有较好的敏感度、特异度,四者联合诊断垂体瘤的特异度及 *AUC* 高于 4 个生化指标单独诊断,表明 E、NE、R 及 ATⅡ单独诊断和联合诊断对垂体瘤均具有一定的预测效能。与既往研究[19-21]相符。但与一项大鼠体外垂体肿瘤细胞实验[22]结果不同,此研究指出,ATⅡ及其生物 ATⅣ、AT5-8 可降低雌激素诱导的泌乳素腺瘤 GH3 细胞培养中的细胞数量和增殖,可能是通过 ERK1/2 和 p38MAPK 通路来发挥对垂体瘤细胞的抗增殖以及抑制作用。分析原因可能是与该研究应用的是不同的实验模型有关,首先,雌激素诱导的泌乳素腺瘤 GH3 细胞在基因组水平上代表不同的细胞类型,其次,在体内条件下,血管紧张素的促生长作用可能是通过参与调控血管形成来实现的。

综上,血清 E、NE、R 及 ATⅡ对垂体瘤的诊断、鉴别具有一定的临床意义,高水平的血清 E、NE、R 及 ATⅡ可能在功能性及侵袭性垂体瘤中发挥着重要作用,联合检测 4 项生化指标水平有助于提高对垂体瘤的诊断效能,可互补影像学检查,为垂体瘤的尽早诊断、治疗提供实验室根据,降低此类疾病的漏诊率,使得更多的患者尽早得到治疗。

参考文献

[1] 陈洁,张秋娟,汪涛,等. 垂宁方治疗泌乳素型垂体瘤的临床疗效观察[J]. 西部医学,2017,29(6):778-781.

[2] 包新杰,姜桑种,郭晓鹏,等. 垂体腺瘤诊治的最新进展[J]. 中国科学:生命科学,2021,51(8):979-987.

[3] Sapochnik M,Haedo MR,Fuertes M,*et al*. Autocrine IL-6 mediates pituitary tumor senescence[J]. Oncotarget,2017,8(3):4690-4702.

[4] 石海平,黄伟,罗可,等. 神经内镜辅助下经鼻蝶窦入路术对垂体瘤患者血清 E,NE,R 及 ATⅡ的影响及其临床疗效[J]. 现代生物医学进展,2018,18(2):289-292.

[5] Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. The New England Journal of Medicine,2020,382(10):937-950.

[6] Wang WF,Yang LH,Han L,*et al*. Efficacy of transsphenoidal surgery for pituitary tumor:a protocol for systematic review[J]. Medicine,2019,98(6):e14434.

[7] Vries F,Lobatto DJ,Bakker LEH,*et al*. Early postoperative HPA-axis testing after pituitary tumor surgery:reliability and safety of basal cortisol and CRH test[J]. Endocrine,2020,67(1):161-171.

[8] 屈浙,田军,胡昱红,等. 神经内镜下经单侧鼻蝶窦入路垂体腺瘤切除术对垂体瘤病人术后血清 IGF-1 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2848-2850.

[9] Amano K,Aihara Y,Tsuzuki S,*et al*. Application of indocyanine green fluorescence endoscopic system in transsphenoidal surgery for pituitary tumors[J]. Acta Neurochirurgica,2019,161(4):695-706.

[10] 麦麦提依明·托合提,文国道,唐超,等. 血清 AGR2 在垂体腺瘤诊断及鉴别诊断中的意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(4):323-326.

[11] 黄琦,张劲梅. 术前 MRI 在评估不同质地垂体瘤中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(4):10-12.

[12] Saar N,Bachmann AW,Gordon RD. Radioenzymic measurement of norepinephrine,epinephrine,and dopamine:stability,enzymic activity,and sensitivity[J]. Clinical Chemistry,1981,27(4):626-628.

[13] 徐泽恒,乔蕊,蒋森,等. 帕金森病患者外周血中免疫相关细胞的分析[J]. 山西医科大学学报,2019,50(3):329-332.

[14] 李园,杨俊,温馨. 血管紧张素Ⅱ对去甲肾上腺素释放上调金属蛋白酶 2 表达及主动脉夹层形成的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(2):157-160.

[15] 杜欢欢,杨莉,李延. 超声内镜辅助内镜黏膜下切除术对食管癌前病变患者术后应激反应及血清鳞状上皮细胞癌抗原水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(13):1406-1409.

[16] White MC,Fleeman R,Arnold AC. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system[J]. Biology of Sex Differences,2019,10(1):31.

[17] Asgharzadeh F,Geraylow KR,Khazaei M,*et al*. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers as potential therapeutic options for pancreatic cancer[J]. Current Cancer Drug Targets,2022,22(10):785-795.

[18] 徐杨. 经鼻蝶窦入路显微手术切除脑垂体瘤的效果及安全性观察[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(23):4185-4187.

[19] Herr D,Sauer C,Holzheu I,*et al*. Role of renin-angiotensin-system in human breast cancer cells:is there a difference in regulation of angiogenesis between hormone-receptor positive and negative breast cancer cells?[J]. Geburtshilfe Und Frauenheilkunde,2019,79(6):626-634.

[20] McKay RR,Rodriguez GE,Lin X,*et al*. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clinical Cancer Research:an Official Journal of the American Association for Cancer Research,2015,21(11):2471-2479.

[21] Domińska K,Okła P,Kowalska K,*et al*. Angiotensin 1-7 modulates molecular and cellular processes central to the pathogenesis of prostate cancer[J]. Scientific Reports,2018,8:15772.

[22] Ptasinska-Wnuk D,Lawnicka H,Mucha S,*et al*. Angiotensins inhibit cell growth in GH3 lactosomatotroph pituitary tumor cell culture:a possible involvement of the p44/42 and p38 MAPK pathways[J]. The Scientific World Journal,2012,2012:189290.

(**收稿日期**:2023-01-09　　**修回日期**:2023-04-01)