

北京协和医院研究发现:

## 垂体腺瘤患者围术期无需应用激素

本报讯 近日, *JAMA Network Open* 以原创性论著形式刊发了北京协和医院连伟、幸兵教授团队研究论文。研究团队通过随机对照临床试验,发现垂体腺瘤围手术期不应用激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)正常的垂体腺瘤患者是安全的,同时提示术前晨起8点血总皮质醇 < 9.25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  的患者,围术期应加强对激素的监测。

数据显示,全球每年约有27万人被诊断为垂体腺瘤并接受手术。自20世纪50年代起,全球多数神经外科中心常规使用围术期糖皮质激素替代方案,以预防术后垂体-肾上腺皮质功能低下及肾上腺危象的发生。

近年来,学界围绕“垂体腺瘤围术期是否需要常规应用激素替代治疗”的争议越来越大。多项观察性研究显示,对于术前HPA轴功能正常的垂体

腺瘤患者,不用激素也不会增加术后肾上腺皮质功能低下的发生率和术后其他并发症的发生率。但迄今为止,全球仍没有高级别证据支持以上观察结论。

北京协和医院神经外科开展了一项前瞻性、单中心、非劣效、多重盲法的随机对照临床试验,回答了这个问题而未决的临床争议,为垂体腺瘤患者围术期规范使用激素提供了高级别证据支持。

2020年11月1日至2022年1月31日期间,研究团队纳入了436例18至70岁、需接受手术、术前HPA轴功能正常的垂体腺瘤患者,随机分为试验组(不应用激素组)和对照组(常规应用激素组)。

试验主要结局显示,围手术期内试验组肾上腺皮质功能低下发生率为11%,而对照组肾上腺皮质功能低下

发生率为6.4%,两组率差为4.6%,达到了非劣效检验标准。次要结局显示,术后三个月时试验组肾上腺皮质功能低下发生率为3.7%,而对照组为3.2%,两组率差为0.5%,达到了非劣效标准。其他结局显示,试验组糖尿病、高钠血症、低钾血症、低钙血症新发率均低于对照组,达到优效性检验标准。

研究团队还对患者的血总皮质醇水平进行动态分析。不应用激素的患者,手术日血总皮质醇水平稍有下降,但在正常范围内,术后第一天和第二天血总皮质醇水平较基线显著上升(手术应激),而术后三个月时则恢复至基线水平;应用激素的患者,糖皮质激素在围术期形成高皮质醇血症,对患者的促肾上腺皮质激素水平造成了显著的压制。

此外,研究团队也给出了预测患者

术后可能发生肾上腺皮质功能低下的术前血总皮质醇值。结果提示,术前晨起8点血总皮质醇 < 9.25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  时,围手术期发生肾上腺皮质功能低下的概率显著增高(17%);术前晨起8点血总皮质醇 < 8.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  时,患者术后三个月仍出现肾上腺皮质功能低下的概率高(9.8%)。

研究人员表示,此项研究有望改变垂体腺瘤诊疗指南,将在全球范围内减少激素的无效使用,造福患者。研究表明,围术期不应用激素对HPA轴正常的垂体腺瘤患者的影响不劣于常规应用激素治疗的患者。研究也提示,对于术前晨起8点血总皮质醇 < 9.25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  的患者,围手术期应加强激素监测,及早发现肾上腺皮质功能低下的发生,及时进行激素替代治疗。

(张思玮)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42221>

## 研究揭示少突胶质前体细胞相关作用机制

本报讯 近日,陆军军医大学教授牛建钦团队和中山大学附属第七医院教授易陈菊团队联合在《神经元》上发表了一篇研究论文。该研究揭示了发育中星形胶质细胞足突促使少突胶质前体细胞(OPC)在迁移终点脱离血管,并得以分化的偶联机制。

在中枢神经系统中,少突胶质细胞形成髓鞘包裹神经元轴突,对快速神经冲动传导有重要支持作用。因此,少突胶质细胞在中枢神经系统中的广泛分布至关重要。然而OPC在发育中仅在几个有限的区域形成(如大脑中胚胎时期的MGE与LGE、出生后的SVZ),并需要经过长距离的迁移,最终实现全中枢神经系统的分布。

随后,研究人员通过培育 *Aldh111-eGFP:NG2-CreERT:LSL-tdTomato* 小鼠,分别标记星形胶质细胞和OPC (tdTomato),并静脉注射 *Lectin-Dylight 649*,标记血管,从而实现了对小鼠大脑中星形胶质细胞、少突胶质谱系细胞及血管的活体成像。实验发现,星形胶质细胞足突的生长与OPC从血管上的

脱离密切相关。

为了进一步验证星形胶质细胞足突形成促进OPC脱离血管的必要性,研究人员建立了两种模型,即双光子激光消除星形胶质细胞和条件性表达DTA以消除星形胶质细胞,并在这两种模型中都观察到OPC-血管互作的增加。

“这表明星形胶质细胞足突对OPC脱离血管有必要作用。”牛建钦说,从细胞发育的角度推测,OPC以血管为支架迁移时,应该存在某种机制抑制其过早分化,从而利于OPC在全中枢神经系统中的扩散,但一直缺乏相关实验证据。

在此项研究中,研究人员发现,成熟少突胶质细胞与血管的互作,较OPC显著减少,提示血管可能抑制了OPC的分化。进一步通过体外实验证实,脑血管内皮细胞可通过接触和分泌方式,抑制OPC的分化。而在消除星形胶质细胞的小鼠模型中,由于OPC与血管互作的增加,OPC分化与髓鞘生成减少。

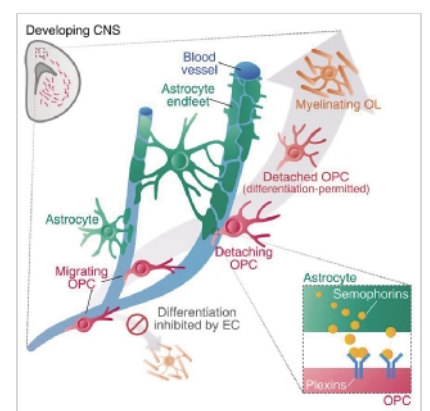
“因此,OPC脱离血管是其正常分

化所必需的。”牛建钦说。

为探寻星形胶质细胞促进OPC从血管上脱离的机制,研究人员通过蛋白组学解析了星形胶质细胞与OPC表面潜在的互作蛋白,发现Semaphorin-Plexin的化学排斥作用可参与调控OPC迁移。

“我们据此推测星形胶质细胞Semaphorin与OPC Plexin的互作,可能介导了星形胶质细胞调控OPC血管脱离的过程。”易陈菊说。虽然体外实验中,Sema3a/6a对OPC的分化并没有直接影响,但在体外实验敲低星形胶质细胞Sema3a/6a的表达,可增加OPC-血管互作,使更多的OPC保持与血管的接触,从而抑制OPC的分化。反之,在星形胶质细胞中过表达Sema3a,则可促使OPC从血管的脱离,增加OPC的分化。

“这表明,在发育过程中,星形胶质细胞可通过Sema3a/6a,促使OPC从血管上脱离,并得以进行后续的分化。”易陈菊说,此项研究揭示了星形胶质细胞足突形成与OPC迁移和分



研究工作模型

研究团队供图

化之间的偶联机制。在OPC以血管为支架进行迁移过程中,血管内皮细胞抑制OPC过早分化;而在OPC迁移终点,星形胶质细胞在血管表面形成的足突,促使OPC与血管脱离,使OPC得以分化为成熟少突胶质细胞。

据悉,该论文的第一作者为陆军军医大学、中山大学附属第七医院助理研究员苏一洵,加州大学旧金山分校(UCSF)教授Stephen Fancy和易陈菊、牛建钦为共同通讯作者。

(丁思月)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.032>