

无功能性垂体瘤患者术后中长期腺垂体功能减退列线图预测模型的构建及验证

姚紫红^{1,2}, 许丹霞^{1,2}, 陈慧^{2*}

¹兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第二医院内分泌科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R736.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1091.2025.1219

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 姚紫红, 许丹霞, 陈慧. 无功能性垂体瘤患者术后中长期腺垂体功能减退列线图预测模型的构建及验证[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(3): 344-353.

[收稿日期] 2025-06-09

[录用日期] 2025-08-12

[上线日期] 2025-12-19

[摘要] **目的** 建立无功能性垂体瘤(NFPA)患者术后中长期腺垂体功能减退(APD)的列线图预测模型并进行验证。**方法** 本研究为回顾性队列设计。纳入2018年6月—2024年6月在兰州大学第二医院接受手术治疗的305例NFPA患者。分析患者的腺垂体各轴系功能受累模式,并按8:2的比例随机将数据集划分为训练集($n=244$)与验证集($n=61$)。采用多因素logistic回归分析筛选术后中长期APD的危险因素并构建列线图模型。通过受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、校准曲线和临床决策分析(DCA)评估模型的区分度、校准度及临床适用性。**结果** 腺垂体功能单轴系、双轴系、三轴系受累分别以生长激素(GH)轴、GH+促甲状腺激素(TSH)轴、GH+TSH+促肾上腺皮质激素(ACTH)轴组合最为常见。多因素logistic回归分析结果显示,男性、肿瘤体积、血钠、载脂蛋白B、术前三碘甲状腺原氨酸(T_3)指数、术前胰岛素样生长因子1(IGF-1)指数、术后短期IGF-1、术后未行激素替代治疗(HRT)是APD轴系数 ≥ 1 的独立危险因素($P<0.05$);肿瘤最大径、血氯、血清白蛋白、术前APD轴系数 ≥ 1 、术后短期 T_3 和催乳素(PRL)、术后短期APD轴系数 ≥ 2 、术后未行HRT是APD轴系数 ≥ 2 的独立危险因素($P<0.05$);视力障碍、肿瘤最大径、乳酸脱氢酶、术前IGF-1指数、术后短期TSH和PRL、术后未行HRT是ACTH轴APD的独立危险因素($P<0.05$);肿瘤最大径、血氯、术前APD轴系数 ≥ 1 、术后短期PRL和皮质醇、术后未行HRT是TSH轴APD的独立危险因素($P<0.05$)。预测APD轴系数 ≥ 1 、 ≥ 2 、ACTH轴APD、TSH轴APD的AUC值(训练集/验证集)分别0.91/0.82、0.94/0.98、0.93/0.82和0.88/0.90,构建的模型预测效能优异。Hosmer-Lemeshow检验及校准曲线显示,预测概率与实际风险一致性良好($P>0.05$),DCA证实模型在广泛阈值范围内具有临床净获益。**结论** 构建的列线图模型预测效能较好,但其泛化性能需外部数据进一步验证。

[关键词] 无功能性垂体瘤;腺垂体功能减退;危险因素;列线图;预测模型

Development and validation of a nomogram for predicting medium- to long-term adenohipophyseal dysfunction (APD) after surgery in patients with non-functioning pituitary adenomas

Yao Zi-Hong^{1,2}, Chen Hui^{1,2}, Xu Dan-Xia^{2*}

¹Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

²Endocrinology and Metabolism Department of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

*Corresponding author, E-mail: chenhui@lzu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (C031002), the Gansu Provincial Science Foundation of China (21JR7RA416, 25JRRA597), and the Lanzhou University Second Hospital's "Cuiying Technology Innovation" Program (CY2018-ZD02)

[Abstract] **Objective** To establish and validate a nomogram prediction model for medium- to long-term adenohipophyseal dysfunction (APD) in postoperative patients with non-functioning pituitary adenoma (NFPA). **Methods** This study was designed as a retrospective cohort study. A total of 305 NFPA patients who underwent surgery at the Second Hospital of Lanzhou University

[基金项目] 国家自然科学基金(C031002);甘肃省科技厅计划项目(21JR7RA416, 25JRRA597);兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”项目(CY2018-ZD02)

[作者简介] 姚紫红,医学硕士,主要从事内分泌系统与垂体瘤相关方面的研究

[通信作者] 陈慧, E-mail: chenhui@lzu.edu.cn

from June 2018 to June 2024 were included. The involvement patterns of various adenohypophyseal axes were analyzed. The dataset was randomly divided into a training set ($n=244$) and a validation set ($n=61$) at an 8:2 ratio. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for medium- to long-term postoperative APD and to construct nomogram models. The models' discrimination, calibration, and clinical applicability were assessed using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), calibration curves, and decision curve analysis (DCA). **Results** Single-axis, dual-axis, and triple-axis involvement of adenohypophyseal function most commonly presented as the growth hormone (GH) axis, GH+thyroid-stimulating hormone (TSH) axis, and GH+TSH+adrenocorticotrophic hormone (ACTH) axis combinations, respectively. Multivariate analysis showed that male sex, tumor volume, serum sodium, apolipoprotein B, preoperative triiodothyronine (T3) index, preoperative insulin-like growth factor 1 (IGF-1) index, short-term postoperative IGF-1, and absence of postoperative hormone replacement therapy (HRT) were independent risk factors for APD with ≥ 1 involved axis ($P<0.05$). Maximum tumor diameter, serum chloride, serum albumin, preoperative APD with ≥ 1 involved axis, short-term postoperative T3 and prolactin (PRL), short-term postoperative APD with ≥ 2 involved axes, and absence of postoperative HRT were independent risk factors for APD with ≥ 2 involved axes ($P<0.05$). Visual impairment, maximum tumor diameter, lactate dehydrogenase, preoperative IGF-1 index, short-term postoperative TSH and PRL, and absence of postoperative HRT were independent risk factors for ACTH-axis APD ($P<0.05$). Maximum tumor diameter, serum chloride, preoperative APD with ≥ 1 involved axis, short-term postoperative PRL and cortisol, and absence of postoperative HRT were independent risk factors for TSH-axis APD ($P<0.05$). The AUC values (training set/validation set) for predicting APD with ≥ 1 involved axis, APD with ≥ 2 involved axes, ACTH-axis APD, and TSH-axis APD were 0.91/0.82, 0.94/0.98, 0.93/0.82, and 0.88/0.90, respectively, indicating excellent predictive performance of the constructed models. The Hosmer-Lemeshow test and calibration curves demonstrated good consistency between predicted probabilities and actual risks ($P>0.05$). DCA confirmed that the models provided clinical net benefit across a wide range of threshold probabilities. **Conclusion** The constructed nomogram models exhibit good predictive performance, but their generalizability requires further validation with external data.

[Key words] non-functioning pituitary adenoma; adenohypophyseal dysfunction (APD); risk factors; nomogram; prediction model

无功能性垂体腺瘤 (non-functioning pituitary adenomas, NFPA) 是一类起源于垂体腺的良性神经内分泌肿瘤, 临床患病率约 1%, 年发病率约 5.1/10 万^[1-2]。NFPA 早期症状隐匿, 随着肿瘤进展可压迫垂体组织, 导致腺垂体功能减退 (anterior pituitary dysfunction, APD), 其多轴系进行性损伤可明显增高代谢紊乱、心血管疾病风险及全因死亡率^[3]。手术虽可缓解压迫, 然而约 35% 的患者术后会出现持续性内分泌功能障碍, 亟须建立精准的风险预警体系以指导干预^[4-5]。现有研究多聚焦于术后短期激素变化或单一轴系评估, 对远期、多轴系分层风险关注不足; 预测指标常局限于肿瘤形态学参数, 忽视代谢及激素动态变化价值; 缺乏整合多维数据的动态模型, 临床适用性受限^[6]。为弥补上述缺陷, 本研究基于精准医学理念, 纳入术前-术中-术后多维数据, 创新性构建 NFPA 患者术后中长期 APD 风险分层列线图模型, 旨在为个体化术后管理提供循证工具, 推动 NFPA 的术后随访及干预的标准化与精准化。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性队列研究。收集 2018 年 6 月—2024 年 6 月在兰州大学第二医院神经外科行初次手术治疗的 741 例 NFPA 患者。纳入标准: (1) 符合 2017 年 WHO NFPA 诊断标准^[7] (免疫组化垂体激素阴性或弱阳性但无内分泌亢进表现); (2) 年

龄 ≥ 18 岁; (3) 初次接受手术治疗; (4) 术前未接受放疗或激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT)。排除标准: (1) 术后复发者; (2) 合并影响垂体功能疾病; (3) 存在原发性内分泌疾病或严重脏器功能障碍; (4) 长期使用影响激素水平的药物; (5) 数据缺失严重、随访 < 6 个月。根据纳入、排除标准排除 436 例, 最终纳入 NFPA 患者 305 例。所有患者均完成术后 6~12 个月的随访。将患者按 8:2 比例随机分为训练集 ($n=244$) 与验证集 ($n=61$)。患者纳入流程图见图 1。本研究获兰州大学第二医院伦理委员会审批 (2025A-624)。

1.2 资料收集 通过医院电子病历系统, 由两名研究者独立采集以下数据。(1) 一般资料: 性别、年龄、体重指数 (BMI)、临床表现 (如视力障碍)、合并症 (高血糖、糖尿病) 等。(2) 实验室指标: 分别于患者术前 (入院后第 2 天)、术后短期 (术后第 7 天)、术后中长期 (术后第 6~12 个月) 的晨 8:00, 在空腹 ≥ 8 h 的安静状态下采集肘静脉血, 常温分离血清后检测垂体及靶腺激素 [生长激素 (GH)、胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、ACTH、皮质醇、催乳素 (PRL)、促甲状腺激素 (TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、甲状腺素 (T_4)]、水电解质 (钠、氯)、血脂 [甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B (ApoB)]、空腹血糖等, 所有检测均在兰州大学第二医院检验科/核医学科采用全自动免疫/生

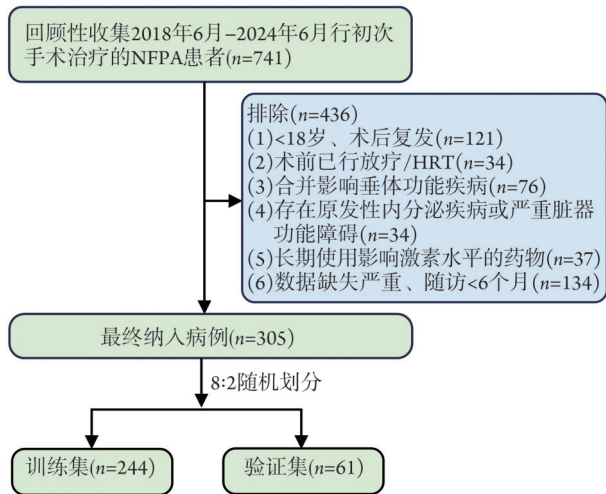


图1 NFPA患者纳入流程图

Fig.1 Flowchart of patient inclusion for nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA)

NFPA. 无功能性垂体瘤; HRT. 激素替代治疗

化分析仪完成; 各激素指数=激素值/该激素正常参考范围上限, 如GH指数=GH值/正常GH参考范围上限。(3)影像学及手术特征: 基于术前垂体磁共振成像/计算机断层扫描及术后病理, 由两名高年资影像/病理科医师独立评估肿瘤最大径、体积(长 \times 宽 \times 高 $\times\pi/6$, cm^3)、侵袭性(Knosp分级 ≥ 3 级)、切除程度、增殖细胞核抗原(Ki-67)指数等。(4)术后随访: 记录术后6~12个月随访时的激素水平、HRT情况。使用EXCEL表录入数据后, 由第3名研究者交叉核对, 有争议的条目溯源原始记录来裁定。

1.3 数据预处理 (1)缺失值: 对缺失率 $<5\%$ 的变量, 采用mice包进行多重插补(连续变量: 预测均值匹配法; 二分类变量: logistic回归法); (2)异常值: 计算连续变量Z-score, 剔除 $|Z\text{-score}|>3$ 者; (3)变量标准化: 对连续变量行Z-score标准化, 统一量纲; (4)共线性: 采用car包计算方差膨胀因子(VIF), 剔除 $VIF>10$ 的高共线性变量。

1.4 指标、结局的定义及分析 以术后是否发生APD为结局变量。APD的诊断依据2016年美国内分泌学会指南^[8]及2024年《柳叶刀》标准^[2]。ACTH轴功能低下定义为晨起皮质醇 <138 nmol/L(5 $\mu\text{g}/\text{dl}$)或ACTH刺激试验(250 μg)后30 min皮质醇 <500 nmol/L; TSH轴功能低下定义为游离 T_4 (正常范围: $1.010\sim 2.960$ nmol/L)低于正常下限且TSH(正常范围: $0.380\sim 4.340$ $\mu\text{U}/\text{ml}$)正常或降低; GH轴功能低下定义为IGF-1(正常范围: 18~19岁为 $141\sim 483$ ng/ml, 20岁为 $127\sim 427$ ng/ml, 21~25岁为 $116\sim 358$ ng/ml, 26~30岁为 $117\sim 329$ ng/ml, 31~35岁为 $115\sim 307$ ng/ml, 36~40岁为 $109\sim 284$ ng/ml, 41~45岁为 $101\sim 267$ ng/ml, 46~50岁为 $94\sim 252$ ng/ml, 51~55岁为 $87\sim 238$ ng/ml, 56~60岁

为 $81\sim 225$ ng/ml, 61~65岁为 $75\sim 212$ ng/ml, 66~70岁为 $69\sim 200$ ng/ml, 71~75岁为 $64\sim 188$ ng/ml, 76~80岁为 $59\sim 177$ ng/ml, 1~85岁为 $55\sim 166$ ng/ml)低于年龄匹配参考值下限; PRL轴功能低下定义为PRL(正常范围: 男性 $2.10\sim 17.7$ ng/ml, 女性非孕期 $2.80\sim 29.20$ ng/ml, 女性绝经后 $1.80\sim 20.30$ ng/ml)低于正常参考值下限。因性激素参考值存在性别差异, 且女性需结合月经周期、孕期及绝经状态动态判定, 但因数据中缺乏相关生理阶段记录, 故研究未评估性腺轴系功能。

根据术后中长期APD的不同结局定义, 进一步将患者分为以下亚组进行分析。(1)按APD受累轴系数分组: 根据术后中长期APD轴系数(0、1、2、3)将患者分为4个有序亚组, 用于描述不同损伤程度下的基线特征分布及组间比较; (2)按二元结局分组: 根据术后是否发生ACTH轴功能低下、是否TSH轴功能低下进行分组, 对各亚组行基线特征比较。

1.5 统计学处理 采用R 4.4.0、SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 不同APD轴系受累数目组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法; 不同APD轴系受累数目组间比较采用Jonckheere-Terpstra趋势检验。采用单因素及多因素logistic回归筛选独立危险因素, 并构建列线图预测模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、临床决策分析(DCA)、Hosmer-Lemeshow检验及校准曲线评估模型的性能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NFPA患者的基线特征比较 NFPA患者发病年龄 $26\sim 84$ 岁, BMI为 (24.91 ± 3.36) kg/m^2 。主要合并症包括糖尿病(5.9%, 18/305)和高血压病(31.8%, 97/305)。侵袭性肿瘤占比36.7%(112/305), 垂体卒中占比19.3%(59/305); 术前APD轴系数 ≥ 1 者占52.1%(159/305), ≥ 2 者占23.9%(73/305); 术中肿瘤全切率80.7%(246/305); 术后接受HRT者占36.7%(112/305)。训练集与验证集两组间人口学资料、临床特征及手术病理信息差异均无统计学意义($P>0.05$, 附表1)。

305例患者中52.1%存在术前APD, 其中单轴系、双轴系、三轴系及四轴系受累率分别为28.2%、17.4%、6.2%和0.3%; 术后中长期APD发生率为45.3%, 相应轴系受累率分别为单轴系28.2%、双轴

系 10.2%、三轴系 4.6% 及四轴系 2.3%。术前与术后中长期 APD 的轴系受累模式中单轴系、双轴系和三轴系均以 GH 轴、GH+TSH 轴、GH+TSH+ACTH 轴最为常见(附表 2)。

分析术后中长期不同 APD 轴系数(0、1、2、3)亚组的结果显示,随着 APD 受累轴系数目增加,肿瘤直径、肿瘤体积呈递增趋势,血钠、血氯、血清白蛋白水平呈递减趋势;术前 T₃ 指数、T₄ 指数、ACTH 指数、皮质醇指数、GH 指数、IGF-1 指数,以及术后短期 T₄、PRL、GH、IGF-1 水平随受累轴系数增加而降低;术前 APD 轴系数≥1、≥2 的比例, Ki-67≥3% 的比例,术后短期 APD 轴系数≥1、≥2 的比例,以及术后 HRT 比例随受累轴系数目增加而增高,差异均有统计学意义(P<0.05);而术前 PRL 指数、垂体卒中发生率、肿瘤全切率及侵袭性比例在各组间差异无统计学意义(P>0.05)(附表 3)。

2.2 APD 组与非 APD 组 NFPA 患者基线资料比较 术后 ACTH 轴功能低下中长期发生率为 9.18%(28/305)。与 ACTH 轴非 APD 组相比,ACTH 轴 APD 组肿瘤最大径和肿瘤体积,男性、视力障碍、垂体卒中、术前及术后短期 APD 轴系数≥1 与≥2 及术后未接受 HRT 比例增高(P<0.05);而血钠、血氯、血清白蛋白水平,术前 T₃ 指数、TSH 指数、PRL 指数、IGF-1 指数、ACTH 指数、皮质醇指数,以及术后短期 GH、IGF-1、PRL 水平均明显降低(P<0.05)。两组肿瘤侵袭性与全切率差异无统计学意义(P>0.05)(附表 4)。

术后 TSH 轴功能低下中长期发生率为 18.36%(56/305)。与 TSH 轴非 APD 组相比,TSH 轴 APD 组患者年龄、肿瘤最大径、肿瘤体积,血乳酸脱氢酶水平升高,术前及术后短期 APD 轴系数≥1、≥2、术后未接受 HRT 比例增高(P<0.05);而血钠、血氯、血清白蛋白水平,术前 T₃ 指数、T₄ 指数、TSH 指数、GH 指数、IGF-1 指数、皮质醇指数,术后短期 T₃、T₄、GH、IGF-1、ACTH、皮质醇、PRL 水平均明显降低(P<0.05)。两组肿瘤侵袭性、垂体卒中发生率及全切率差异无统计学意义(P>0.05)(附表 5)。

2.3 NFPA 术后中长期 APD 的危险因素分析 多因素 logistic 回归分析显示,男性,术后未行 HRT,肿瘤体积增大,ApoB 水平升高,以及较低的血钠水平、术前 T₃ 指数、术前 IGF-1 指数、术后短期 IGF-1 水平为术后中长期 APD 轴系数≥1 的独立危险因素(P<0.05);术前 APD 轴系数≥1,术后短期 APD 轴系数≥2,术后未行 HRT,肿瘤最大径增大,以及较低的血氯、血清白蛋白、术后短期 T₃、术后短期 PRL 水平为术后中长期 APD 轴系数≥2 的独立危险因素(P<0.05);视力障碍,术后未行 HRT,肿瘤最大径

增大,血清乳酸脱氢酶水平升高,以及术前 IGF-1 指数、术后短期 TSH 和 PRL 水平降低为术后中长期 ACTH 轴功能低下的独立危险因素(P<0.05);术前 APD 轴系数≥1、术后未行 HRT,肿瘤最大径增大,血氯、术后短期 PRL 和皮质醇水平降低为术后中长期 TSH 轴功能低下的独立危险因素(P<0.05)(附表 6)。

2.4 NFPA 术后中长期 APD 预测模型的构建与验证 基于上述危险因素构建的术后中长期 APD 轴系数≥1、APD 轴系数≥2、ACTH 轴系功能减退和 TSH 轴系功能减退模型在训练集中的 AUC 分别为 0.91、0.94、0.93 和 0.88,验证集中的 AUC 分别为 0.82、0.98、0.82 和 0.90(表 1、图 2)。为便于临床个体化评估,将上述预测模型转化为可视化列线图(图 3)。在验证集中,各模型的敏感度分别为 0.81、0.82、0.80 和 0.84,特异度分别为 0.87、0.93、0.90 和 0.80(表 1)。校准曲线显示,各模型拟合度良好(Hosmer-Lemeshow 检验 P>0.05)(图 4)。DCA 曲线分析显示,各模型具有良好的临床净获益(图 5)。

表 1 NFPA 术后中长期 APD 不同列线图预测模型性能评价
Tab.1 Performance evaluation of the different nomogram prediction models for medium- to long-term APD in patients after NFPA

模型	APD 轴系数≥1	APD 轴系数≥2	ACTH 轴功能低下	TSH 轴功能低下
训练集 AUC	0.91	0.94	0.93	0.88
验证集				
AUC	0.82	0.98	0.82	0.90
准确率	0.84	0.84	0.81	0.83
敏感度	0.81	0.82	0.80	0.84
特异度	0.87	0.93	0.90	0.80
阳性预测值	0.89	0.98	0.99	0.94
阴性预测值	0.80	0.52	0.29	0.55

NFPA. 无功能性垂体瘤; APD. 腺垂体功能减退; ACTH. 促肾上腺皮质激素; TSH. 促甲状腺激素; AUC. 曲线下面积

3 讨论

NFPA 术后中长期 APD 是严重影响患者生存质量的关键并发症,其多轴系进行性损伤可引发代谢紊乱、心血管风险及长期 HRT 依赖^[3]。然而,现有的研究一般聚焦于短期 APD 或单一轴系评估,缺乏针对中长期多轴系分层风险的综合量化模型。本研究创新性整合肿瘤特征、代谢指标、术前激素储备及术后早期动态变化指标构建的多层级列线图模型,可同步预测 APD 轴系数≥1/≥2 及 ACTH/TSH 轴特异性功能减退风险,且模型在本队列中对上述结局的预测效能优异,为个体化术后监测与 HRT 提供了一

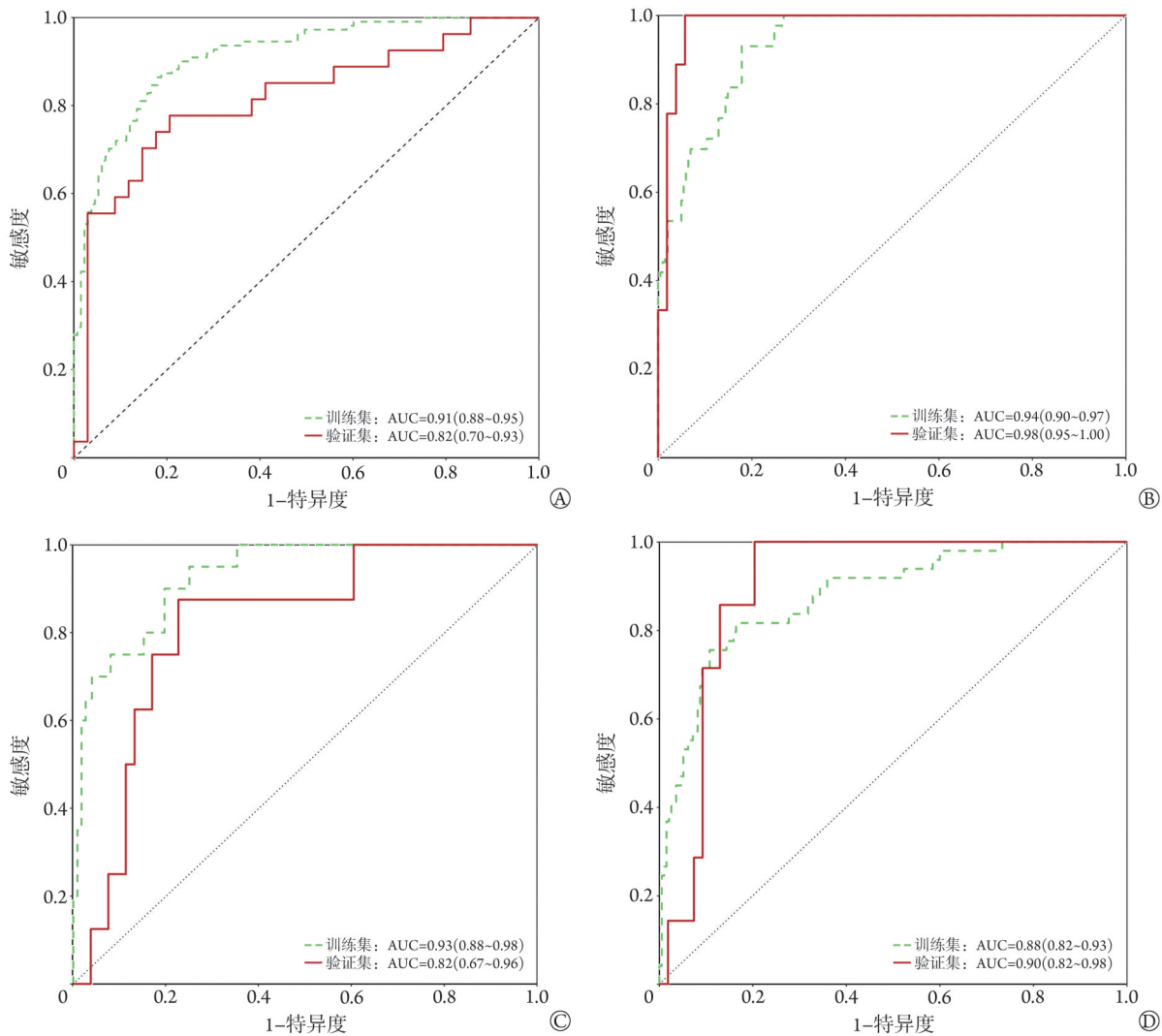


图2 训练集和验证集中预测不同轴系APD的列线图模型的受试者操作特征(ROC)曲线图

Fig.2 Receiver operating characteristic curves of the nomogram model for predicting different axial APD in the training and validation sets

A—D分别代表术后中长期APD轴系数 ≥ 1 、APD轴系数 ≥ 2 、促肾上腺皮质激素轴系功能减退和促甲状腺激素轴系功能减退模型的ROC曲线。APD.腺垂体功能减退; ROC.受试者操作特征; AUC.曲线下面积; NFPA.无功能性垂体瘤[®]

定的循证依据。

垂体功能受损通常呈序贯性发展,以GH轴最先受累,继发性腺轴、TSH轴及ACTH轴受损^[3]。一项Meta分析提示GH轴为术后最常受累的轴系^[9],与本研究结果一致。本研究通过多因素分析明确男性是术后中长期APD的独立危险因素(风险较女性增加近3倍),这与既往研究相符^[10]。其潜在机制涉及:(1)肿瘤负荷差异。男性患者肿瘤通常更大^[11-12]。本队列男性患者肿瘤最大径(2.90 cm vs. 2.60 cm)与体积(6.85 cm³ vs. 4.98 cm³)明显大于女性;(2)组织易感性差异。男性垂体轴系对手术损伤更敏感^[13]。本队列男性术前(54.40% vs. 48.78%)与术后APD发生率(74.18% vs. 56.10%)均较女性高;(3)诊疗延迟。男性患者常因性欲减退等症状隐匿而延迟就医,确诊时肿瘤压迫程度更严重^[14-15]。

本研究发现,肿瘤体积与最大径是NFPA术后中长期APD的独立预测因子,与既往研究结论高度一致^[6,16-18]。多项研究指出,较大的肿瘤体积可明显增加性腺轴及TSH轴功能缺陷风险,且大肿瘤常导致多轴联合功能缺陷,术后功能恢复可能性更低^[6,19-20],可能的机制为:肿瘤增大对垂体结构造成的机械性压迫损伤更严重,阻碍术后残余正常腺体功能恢复^[16];肿瘤向鞍上扩展可能阻断下丘脑激素信号转导,加剧功能障碍^[20];此外,为使大体积肿瘤全切除,常需扩大手术范围,术中损伤垂体柄或正常腺体组织的风险也随之增高。Singh等^[17]的研究进一步量化了这一风险,证实肿瘤体积 >8.87 cm³或最大径 >2.95 cm是预测术后APD的高敏感度界值(敏感度分别达96%和92%),凸显了大肿瘤可明显增加术中直接损伤风险及对术后长期垂体功能的不良

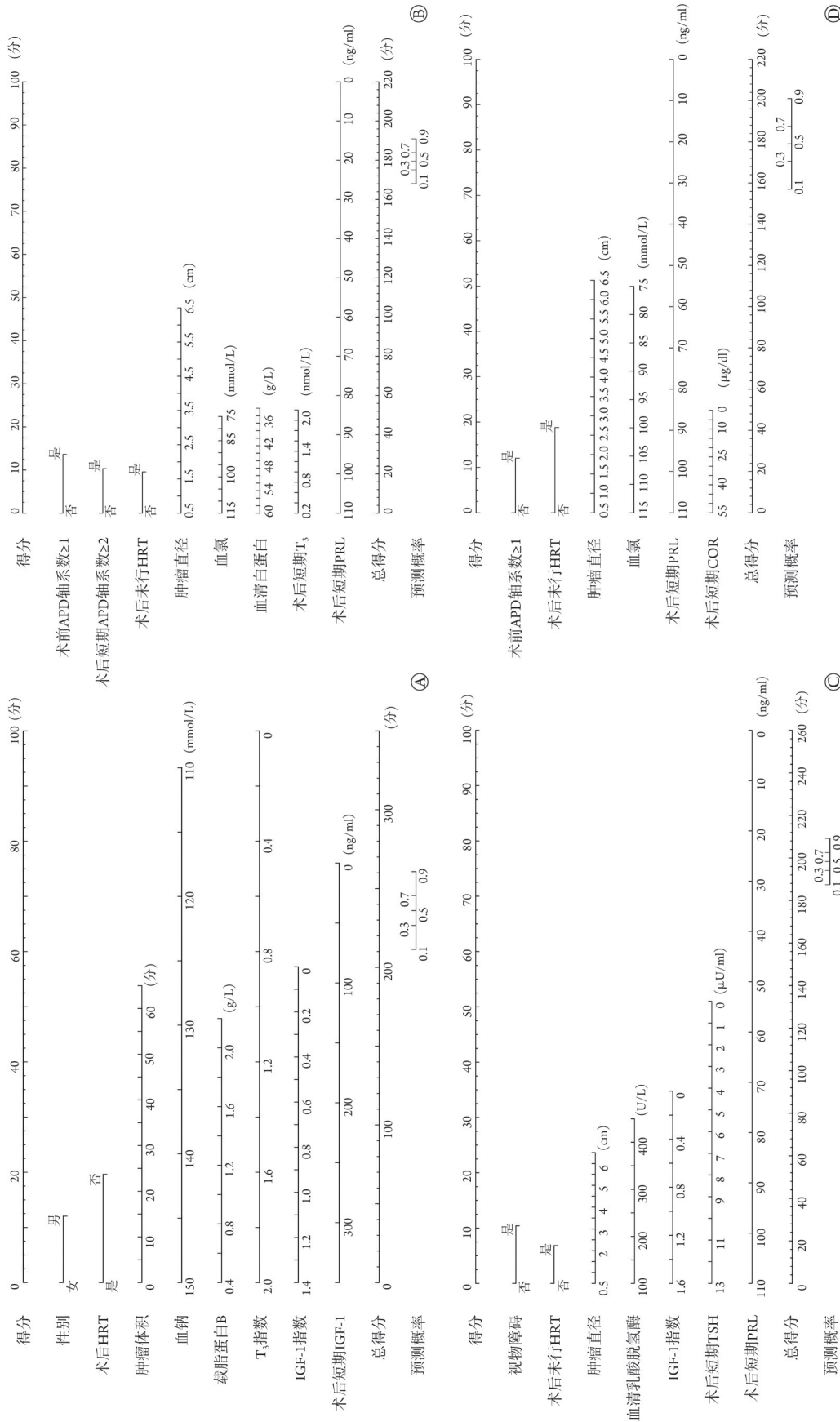


图3 预测不同轴系APD风险的列线图

Fig.3 Nomogram for predicting the risk of different axial APD

A-D 分别代表术后中长期APD轴系数 ≥ 1 、APD轴系数 ≥ 2 、促肾上腺皮质激素轴功能减退和促甲状腺激素轴功能减退模型。APD. 腺垂体功能减退; T₃. 三碘甲状腺原氨酸; TSH. 促甲状腺激素; PRL. 催乳素; COR. 皮质醇; IGF-1. 胰岛素样生长因子1; HRT. 激素替代治疗

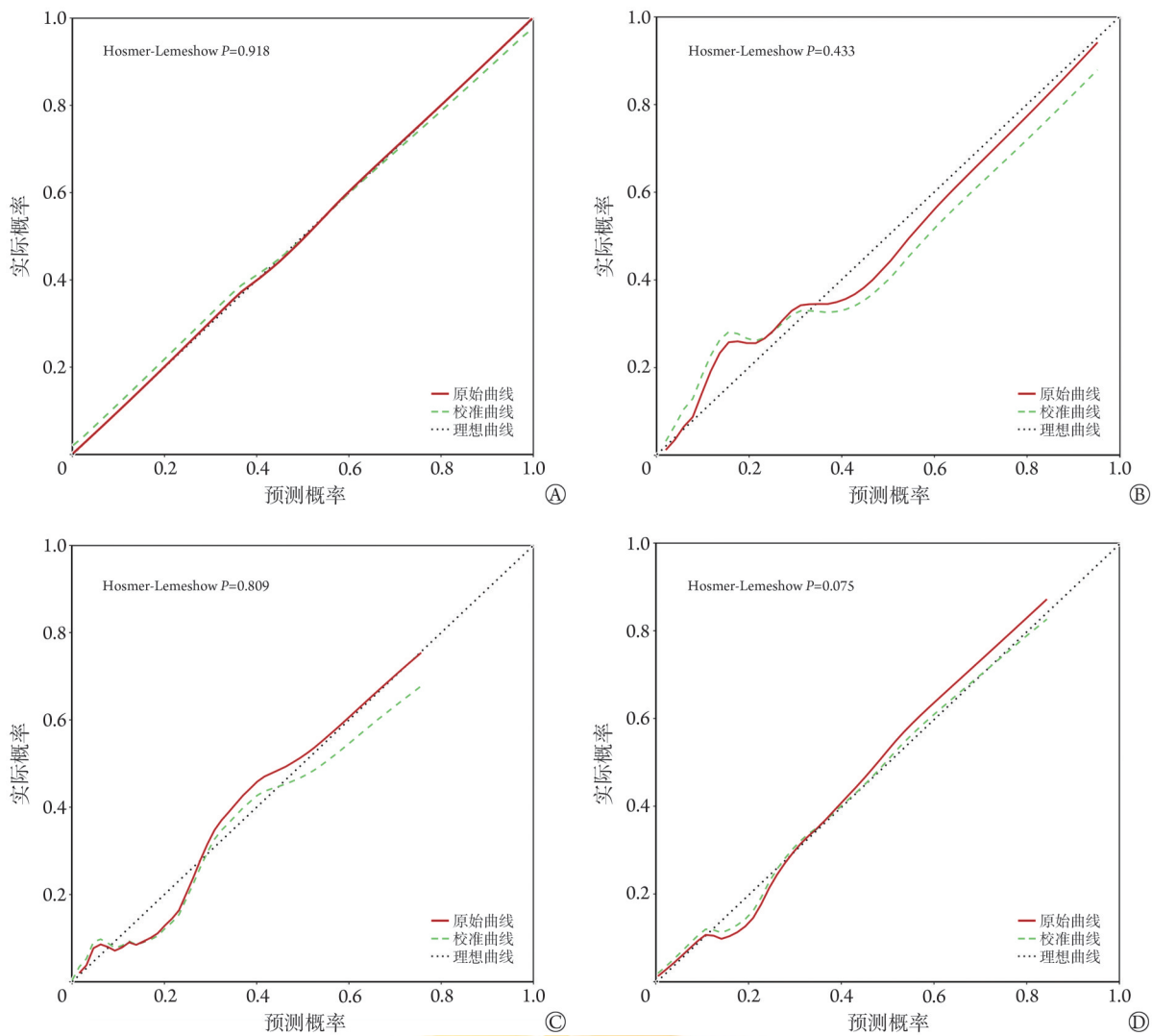


图4 验证集中预测不同轴系APD的列线图校准曲线

Fig.4 Calibration curves of the nomogram for predicting different axial APD in the validation set

A—D分别代表术后中长期APD轴系数 ≥ 1 、APD轴系数 ≥ 2 、促肾上腺皮质激素轴系功能减退和促甲状腺激素轴系功能减退模型。APD.腺垂体功能减退

影响。

本研究证实,术前电解质紊乱与术后中长期APD密切相关。术后ACTH轴与TSH轴功能低下组术前血钠水平低于无APD组[ACTH轴功能低下组:(136.33 \pm 5.20) mmol/L vs. (139.66 \pm 4.42) mmol/L; TSH轴功能低下组:(137.12 \pm 6.65) mmol/L vs. (139.86 \pm 3.83) mmol/L];其术前血氯水平也低于对应无APD组[ACTH轴功能低下组:(101.11 \pm 6.69) mmol/L vs. (103.98 \pm 4.42) mmol/L; TSH轴功能低下组:(101.32 \pm 6.48) mmol/L vs. (104.25 \pm 4.07) mmol/L]。术前电解质紊乱可能反映下丘脑-垂体轴已存在潜在结构或功能性损害,术中操作进一步加重损伤,可导致术后激素分泌不足^[21-22]。潜在机制可能涉及:水电解质紊乱可直接影响垂体血流灌注或细胞功能^[13];低钠血症可改变脑血管张力及调节功能^[23],抗利尿激素相

关低钠血症可损害脑动脉的血流响应(如导致血管收缩和血流减少)——考虑到垂体血供源自脑动脉分支,此类血流异常可能通过缺血缺氧加剧APD^[24]。Bohara等^[24]进一步利用伪连续动脉自旋标记技术评估垂体内血流(按强度分为Grade 1-3),发现低钠血症引起的渗透压失衡可扰乱垂体微血管调节,导致垂体血流分级异常(如降至Grade 1),从而减少氧合与营养供给,可能加重APD。

本研究还将血脂代谢指标纳入术后APD预测体系。高ApoB水平可能通过促炎反应及代谢紊乱损害垂体修复的微环境,增加远期APD的风险^[25]。有研究发现,高脂血症(尤其合并肥胖时)可刺激垂体炎症反应,表现为未折叠蛋白反应受损和促炎信号增强,破坏垂体微环境稳态^[26-27]。本研究及既往文献^[28]均证实,术前存在APD是术后中长期APD的重

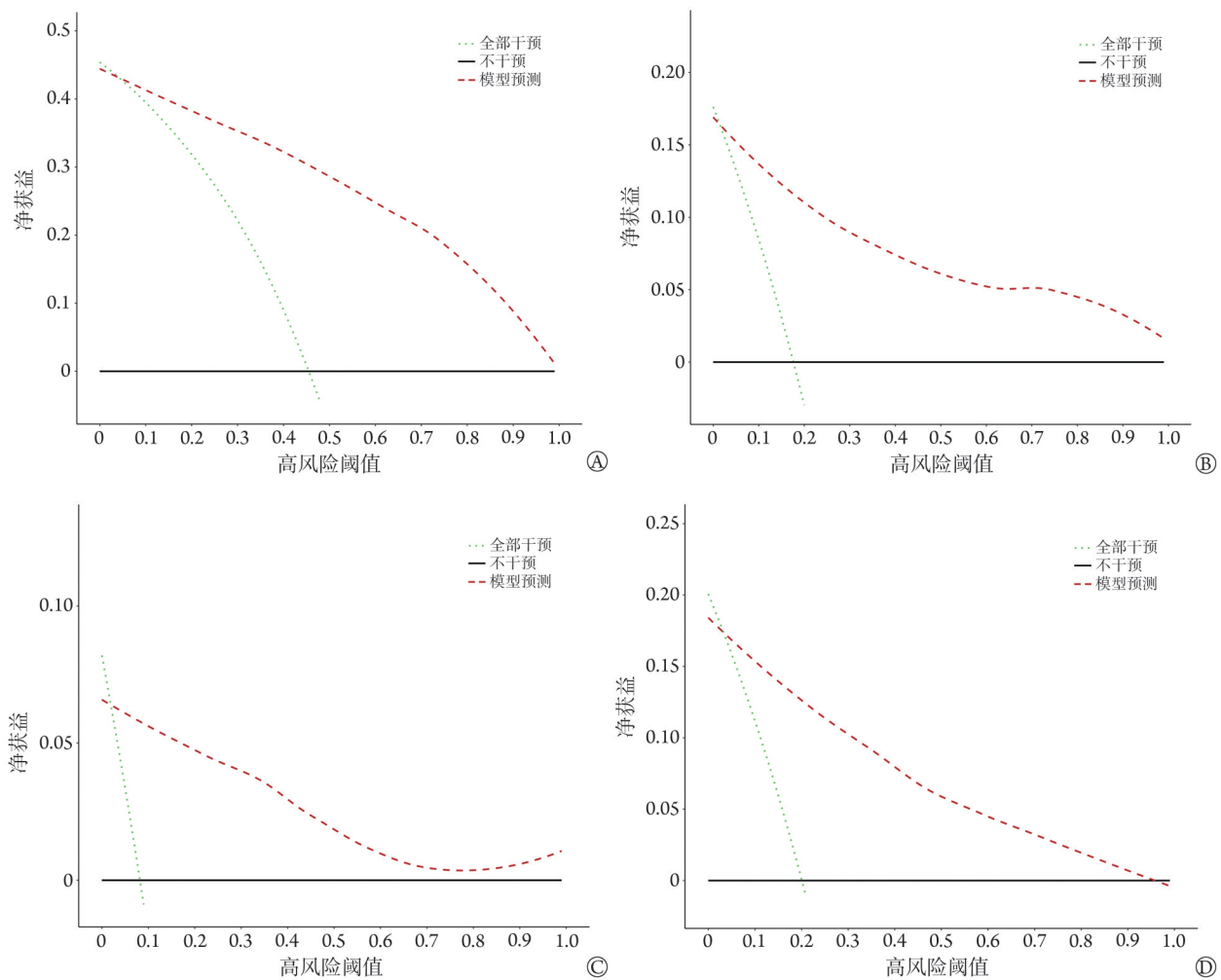


图5 预测不同轴系APD列线图临床决策曲线分析(DCA)

Fig.5 Decision curve analysis (DCA) of the nomogram for predicting different axial APD

A—D分别代表术后中长期APD轴系数 ≥ 1 、APD轴系数 ≥ 2 、促肾上腺皮质激素轴系功能减退和促甲状腺激素轴系功能减退模型；若“模型预测”线在某一阈值内高于“全部干预”与“不干预”线，表明模型在此区间能避免低风险患者过度干预，同时确保高风险患者及时治疗。APD. 腺垂体功能减退

要预测因素。NFPA作为鞍区占位性病变更可直接破坏腺体组织从而导致术前APD，且这种损伤在肿瘤切除后常难以逆转^[20]。肿瘤压迫或浸润可造成下丘脑-垂体轴结构破坏(如垂体柄中断、腺体萎缩)，此类结构性损伤在术后可能持续存在^[29]。即使采用微创手术，切除过程中对残余垂体组织的机械性损伤也可进一步加重已存在的APD^[30]。因此，术前全面评估各轴系功能至关重要^[28,31]，对于术前即存在APD的患者，应密切监测术后激素水平并制定个体化的长期HRT方案^[30]。

手术创伤可直接损伤下丘脑-垂体轴结构，导致术后短期激素水平异常；若损伤未能恢复，可进展为永久性功能障碍^[17]。多项研究表明，术后即刻或短期激素水平是预测远期APD的关键指标。例如，Abdollahifard等^[32]和Al-Shamkhi等^[4](基于瑞典垂体注册数据追踪术后5年ACTH轴功能)均证实，术后早

期低皮质醇水平可有效预测永久性ACTH轴功能障碍和长期糖皮质激素替代需求；另一项前瞻性研究也支持术后第1~3天低皮质醇水平可作为长期HRT需求的信号^[33]。因此，术后短期激素状态的监测对于优化NFPA患者的长期管理和HRT决策具有重要的临床意义。

APD导致的多激素缺乏严重影响患者的代谢^[34]、应激反应^[34]、生育能力^[35]及全身稳态^[36]。因此，术后早期启动个体化HRT并定期进行内分泌功能的动态监测至关重要^[37]，不仅有助于精准调整激素剂量，更能有效预防严重的并发症^[38]。下丘脑-垂体功能障碍通常需长期、个体化、多激素的HRT方案，这对保障患者的长期生存质量具有重要意义^[39]。本研究发现，术后未及时启动HRT可使患者术后中长期APD风险增加4.88~6.53倍，进一步强调了早期干预的重要性。

本研究与既往研究存在两点差异：其一，尽管有文献提示垂体卒中可增加术后APD发生风险^[40]，但本研究未观察到两者间具有相关性，可能归因于纳入病例以部分性卒中为主(损伤相对较轻)及早期手术干预减轻了缺血损伤^[41]；其二，既往认为肿瘤全切除(gross-total resection, GTR)可增加APD的风险^[20]，但本研究中也未观察到两者间的相关性。这可能源于GTR组基线侵袭性比例较低(34.15% vs. 47.46%)、术后早期HRT启动率更高(40.24% vs. 33.90%)，部分抵消了手术范围扩大的潜在影响；此外，既往研究多聚焦于术后短期评估，而GTR相关的急性损伤可能在垂体再生期(2~4周)得到部分修复，导致中长期差异减弱^[42]。

综上所述，本研究基于logistic回归方法成功构建了用于预测NFPA患者术后APD风险的列线图模型；该模型在训练集与验证集中均表现出良好区分度(AUC 0.82~0.98)与校准度，能够同步评估总体损伤程度(APD轴系数 $\geq 1/\geq 2$)及关键轴系(ACTH/TSH轴)特异性风险，具备较好的临床适用性。然而，本研究仍存在一定的局限性：回顾性单中心设计可能引入选择偏倚；未系统评估垂体-性腺轴及垂体后叶功能，可能低估整体内分泌风险；术后1年的随访截点可能未完全捕获迟发性APD。未来应通过多中心、前瞻性、长期随访的研究进一步验证模型的泛化能力；整合影像组学、分子标志物等多维度数据，从而提升预测精度；推动该模型在临床决策支持系统中的应用，实现个体化术后管理与激素替代治疗的精准实施。

【附加材料】

附表1-6见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1091.2025.1219FJ>。

请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Xu DK, Wang L, Zheng MH. Advancements in molecular diagnosis and pharmacotherapeutic strategies for invasive pituitary adenomas [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(12): e70098.
- [2] 徐茜, 韩香, 赵静, 等. 无功能垂体腺瘤的临床管理策略[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(11): 1259-1265.
- [3] Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, et al. Hypopituitarism [J]. *Lancet*, 2024, 403(10444): 2632-2648.
- [4] Al-Shamkhi N, Berinder K, Borg H, et al. Pituitary function before and after surgery for nonfunctioning pituitary adenomas-data from the Swedish Pituitary Register [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(2): 217-224.
- [5] 张腊婷, 姜雪, 韩琳. 中国垂体腺瘤患者经鼻蝶入路术后并发颅内感染危险因素Meta分析[J]. *医学新知*, 2025, 35(2): 211-221.
- [6] Xu X, Liu R, Yang X, et al. A retrospective analysis of 338 surgically treated pituitary adenomas [J]. *World Neurosurg*, 2025: 123701.
- [7] Saeger W. The 2017 WHO classification of pituitary tumors [J]. *Pathologe*, 2021, 42(3): 333-351.
- [8] 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.
- [9] Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results [J]. *Pituitary*, 2015, 18(6): 844-860.
- [10] Di Somma C, Scarano E, de Alteriis G, et al. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(5): 957-968.
- [11] Yang J, Zhang F, Chen S, et al. Protective strategies for pituitary function during endoscopic transnasal pituitary adenoma surgery: a single-center experience [J]. *J Craniofac Surg*, 2025, 36(4): 1207-1211.
- [12] Shah MM, Bajwa MH, Khalid MU, et al. Prioritizing pituitary adenoma care in Pakistan: analysis from an epidemiological study [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(Suppl 4)(11): S56-S60.
- [13] Das L, Dutta P. Approach to the patient: a case with an unusual cause of hypopituitarism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(6): 1488-1504.
- [14] Detomas M, Altieri B, Nasi-Kordhishti I, et al. Recovery of hypopituitarism in macroprolactinomas: a comparison of medical vs. surgical treatment. Results from a European multicenter study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2025, 48(6): 1363-1370.
- [15] Voznyak O, Zinkevych I, Lytvynenko A, et al. Gender differences in patients with prolactinoma: single-center Ukrainian experience [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2024, 19(3): 204-214.
- [16] Xiao D, Zhang S, Lin K, et al. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging comparative studies of pituitary tissues following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(5): 107.
- [17] Singh H, Sharma A, Choudhary M, et al. Factors affecting hormonal outcomes in patients undergoing surgery for non-functioning pituitary neuroendocrine tumors: a prospective observational study [J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 48(1): 4.
- [18] Yu J, Fu J, Li Y, et al. Hypopituitarism after Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results from a single-center experience [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 963.
- [19] Weerasekera P, Chandraratne N, Perera SL. Giant clinically non-functioning pituitary adenoma presenting as new onset generalized tonic-clonic seizures: a case report [J]. *Int Med Case Rep J*, 2024, 17: 527-533.
- [20] Bander ED, Pandey A, Gundlach C, et al. Hormone outcomes following endoscopic endonasal resection of nonfunctional pituitary adenomas [J]. *J Neurosurg*, 2025, 143(2): 396-405.
- [21] Tomasics G, Czégeni A, Schandl L, et al. A case of hyponatremia due to central hypothyroidism associated with senile hypopituitarism [J]. *Orv Hetil*, 2025, 166(20): 783-787.
- [22] Takeshita K, Abe I, Kameda W, et al. Clinical evaluations of pituitary apoplexy in incidental nonfunctional pituitary adenomas [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(50): e32026.
- [23] Aleksandrowicz M, Kozniwska E. Hyponatremia as a risk factor for microvascular spasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *Exp*

- Neurol, 2022, 355: 114126.
- [24] Bohara M, Nakajo M, Kamimura K, *et al.* Visualization of incidentally imaged pituitary gland on three-dimensional arterial spin labeling of the brain[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1122): 20201311.
- [25] Bando H, Urai S, Kanie K, *et al.* Hypopituitarism: genetic, developmental, and acquired etiologies with a focus on the emerging concept of autoimmune hypophysitis[J]. Endocr J, 2025, 72(6): 649-662.
- [26] Li Q. Pituitary-immune bidirectional crosstalk under systemic inflammation[J]. PLoS Biol, 2023, 21(12): e3002440.
- [27] Qian Q, Li M, Zhang Z, *et al.* Obesity disrupts the pituitary-hepatic UPR communication leading to NAFLD progression[J]. Cell Metab, 2024, 36(7): 1550-1565.e9.
- [28] Hussein Z, Marcus HJ, Grieve J, *et al.* Pituitary function at presentation and following therapy in patients with non-functional pituitary macroadenomas: a single centre retrospective cohort study [J]. Endocrine, 2023, 82(1): 143-151.
- [29] Zhang H, Zhang S, Shang M, *et al.* Pituitary stalk changes on magnetic resonance imaging following pituitary adenoma resection using a transsphenoidal approach[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1049577.
- [30] Ju JS, Cui T, Chen GW, *et al.* Meta-analysis on the effect of pituitary adenoma resection on pituitary function[J]. Neurol Neurochir Pol, 2021, 55(1): 24-32.
- [31] Guo X, Zhang R, Zhang D, *et al.* Hyperprolactinemia and hypopituitarism in acromegaly and effect of pituitary surgery: long-term follow-up on 529 patients[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12: 807054.
- [32] Abdollahifard S, Taherifard E, Sadeghi A, *et al.* Early morning cortisol level as a predictive factor for long-term glucocorticoid replacement after pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2023, 176: 168-178.
- [33] Polovina TS, Kraljevic I, Solak M, *et al.* Early basal cortisol level as a predictor of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function after pituitary tumor surgery[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(11): 709-714.
- [34] Nikaj A, Atila C, Chifu I, *et al.* Disrupted ACTH and cortisol response to osmotic and non-osmotic stress in patients with arginine vasopressin deficiency[J]. Eur J Endocrinol, 2025, 193(1): 1-9.
- [35] Chestnykh D, Mühle C, Schumacher F, *et al.* Acid sphingomyelinase activity suggests a new antipsychotic pharmacotreatment strategy for schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(7): 2891-2906.
- [36] Roldan-Contreras SE, Mendoza Martínez JR, Marin-Hernandez E, *et al.* Acquired perforating dermatosis and dermatology life quality index in patients receiving hemodialysis[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2024, 44(2): 251-255.
- [37] Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martínez San Millán JS, *et al.* Postoperative management of patients with pituitary tumors submitted to pituitary surgery. Experience of a Spanish Pituitary Tumor Center of Excellence[J]. Endocrine, 2020, 69(1): 5-17.
- [38] Zhao M, Li K, Niu H, *et al.* Perioperative hormone level changes and their clinical implications in patients with pituitary adenoma: a retrospective study of 428 cases at a single center[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1286020.
- [39] Miao Y, Fan K, Peng X, *et al.* Postoperative hypothalamic-pituitary dysfunction and long-term hormone replacement in patients with childhood-onset craniopharyngioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1241145.
- [40] Almutairi MM, Thamer GM, Alharthi KF, *et al.* Pituitary apoplexy: a rare but critical emergency in neuroendocrinology[J]. Cureus, 2025, 17(1): e77970.
- [41] Arbunea-Ghenoiu S, Ciubotaru GV, Dumitrascu A, *et al.* Pituitary apoplexy: a retrospective study of 36 cases from a single center[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29769.
- [42] Ghosh D, Majhi S, Choudhary A, *et al.* Endoscopic endonasal transsphenoidal minimally invasive pituitary surgery with image guided navigation system (IGNS): learning experience of ent surgeon: first author[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2024, 76(1): 953-965.

(责任编辑: 张小利)



解放军医学杂志®