

血浆游离甲氧基肾上腺素类物质正常的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特点分析

尹雅琪¹, 陈康^{1*}, 安平¹, 吕雪彩², 苏小凤³, 张艳凤⁴, 李一君¹, 臧丽¹, 杜锦¹, 裴育¹, 王先令¹, 郭清华¹, 巴建明¹, 谷伟军¹, 窦京涛¹, 吕朝晖¹, 母义明¹

¹解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心麻醉科, 北京 100853; ³遵义市播州区团溪镇中心卫生院, 贵州遵义 563131; ⁴南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R586.9

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.07.0653

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

尹雅琪, 陈康, 安平, 等. 血浆游离甲氧基肾上腺素类物质正常的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特点分析[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(7): 653-659.

[收稿日期] 2021-11-18

[录用日期] 2022-02-06

[上线日期] 2022-05-17

[摘要] **目的** 分析嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)患者中血浆游离甲氧基肾上腺素类物质(MNs)正常者的临床特点, 为该类患者的诊疗提出建议。**方法** 回顾性分析2019年1月—2021年4月在解放军总医院第一医学中心就诊的99例PPGL患者, 其中98例经病理证实为PPGL, 1例为临床诊断希佩尔-林道综合征(VHL综合征)。所有患者均检测血浆游离MNs, 按照MNs水平分为MNs正常的PPGL患者(MNs正常组, $n=10$)与MNs升高的PPGL患者(MNs升高组, $n=89$), 比较两组患者临床表现、影像学特点、术前准备、术中血压波动等方面的差异。**结果** MNs正常组患者典型三联征发生率与MNs升高组比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但恶心、呕吐的发生率稍高于MNs升高组(40.0% vs. 13.5%, $P=0.031$)。MNs正常组腹膜后副神经节瘤比例明显高于MNs升高组(60.0% vs. 20.2%, $P=0.027$), 具有PPGL典型影像学表现(70.0% vs. 92.1%, $P=0.028$)及肿瘤坏死(40.0% vs. 71.9%, $P=0.039$)的比例明显低于MNs升高组。10例血MNs正常的PPGL患者中, 2例尿甲氧基肾上腺素(MN)或甲氧基酪胺(3-MT)轻度升高, 8例肿瘤最大直径 ≥ 3 cm, 7例CT或MRI提示肿瘤具有较为典型的PPGL影像学特征, 6例患者功能影像学检查阳性。**结论** 血MNs正常不能作为排除PPGL的充分依据; 对于可疑PPGL的患者, 如血MNs正常, 建议加测尿MNs及3-MT等指标。功能影像学检查对PPGL的诊断具有重要价值。

[关键词] 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 甲氧基肾上腺素; 甲氧基去甲肾上腺素

Clinical characteristics of pheochromocytoma/paraganglioma patients with normal plasma free metanephrines

Yin Ya-Qi¹, Chen Kang^{1*}, An Ping¹, Lv Xue-Cai², Su Xiao-Feng³, Zhang Yan-Feng⁴, Li Yi-Jun¹, Zang Li¹, Du Jin¹, Pei Yu¹, Wang Xian-Ling¹, Guo Qing-Hua¹, Ba Jian-Ming¹, Gu Wei-Jun¹, Dou Jing-Tao¹, Lv Zhao-Hui¹, Mu Yi-Ming¹

¹Department of Endocrinology, ²Department of Anesthesiology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

³Central Health Center of Tuanxi Town, Bozhou District, Zunyi, Guizhou 563131, China

⁴School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

*Corresponding author, E-mail: cycon_ck@yeah.net

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81900704)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) patients with normal level of plasma free metanephrines (MNs), and offer a proposal for the diagnosis and treatment of such patients. **Methods**

[基金项目] 国家自然科学基金(81900704)

[作者简介] 尹雅琪, 医学博士, 主治医师, 主要从事内分泌代谢疾病方面的研究

[通信作者] 陈康, E-mail: cycon_ck@yeah.net

A retrospective study was conducted of 99 patients hospitalized from January 2019 to April 2021 and diagnosed as PPGL, of which 98 patients were pathologically confirmed as PPGL and 1 patient was clinically diagnosed as Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome. Plasma free MNs were detected, and according to the MNs level, all the patients were divided into PPGL with normal MNs group ($n=10$) and PPGL with elevated MNs group ($n=89$). The differences were contrasted and analyzed between the two groups in clinical manifestation, imaging characteristics, preoperative preparation and intraoperative blood pressure fluctuation. **Results** No significant difference was detected in the incidence of typical triad between the two groups, but the incidence of nausea and vomiting in PPGL with normal MNs group was higher (40.0% vs. 13.5%, $P=0.031$). The proportion of retroperitoneal paraganglioma was obviously higher in PPGL with normal MNs group than in PPGL with elevated MNs group (60.0% vs. 20.2%, $P=0.027$), and the proportion of patients possessing typical PPGL imaging manifestations (70.0% vs. 92.1%, $P=0.028$) and tumor necrosis (40.0% vs. 71.9%, $P=0.039$) was lower in PPGL with normal MNs group than in PPGL with elevated MNs group. Among 10 patients in PPGL with normal MNs group, 2 cases had slightly increased urinary metanephrine (MN) or 3-MT, and the maximum diameter of tumor in 8 cases was ≥ 3 cm. CT or MRI showed that tumors with typical PPGL imaging features in 7 cases, and functional imaging was positive in 6 cases. **Conclusions** Normal plasma MNs can not be used as sufficient exclusion of PPGL diagnosis. For patients suspected with PPGL, when normal MNs are obtained, it is recommended to measure extra indexes such as 24 h urine MNs and 3-MT. In addition, functional imaging is of great value in this condition.

[Key words] pheochromocytoma; paraganglioma; metanephrine; normetanephrine

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)和副神经节瘤(paraganglioma, PGL)是嗜铬组织来源的神经内分泌肿瘤,前者起源于肾上腺,后者起源于腹部肾上腺外、盆腔的交感组织及头颈部的副交感组织。PCC和PGL均可分泌儿茶酚胺(catecholamine, CA),根据分泌量、分泌内容的不同,患者可出现高血压、心脑血管急慢性并发症甚至危及生命,部分患者亦可无明显症状^[1]。根据中外指南建议,临床症状可疑及影像学检查发现肾上腺或腹膜后肿瘤的患者首先需进行内分泌评估,而血浆游离甲氧基肾上腺素类物质(metanephrines, MNs)则因敏感度、特异度较高而成为生化检测的一线指标^[2-3]。据报道,血浆游离MNs诊断嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)的敏感度高达96%~99%^[4-5]。尽管如此,临床中仍不断发现MNs正常的PPGL患者,给该病的诊断带来了一定困难,也增加了手术治疗的风险。本研究回顾性分析解放军总医院第一医学中心收治的PPGL患者的临床资料,对比分析MNs正常患者与MNs升高患者在临床症状、激素分泌水平、肿瘤影像学特征等方面的差异,以为该病的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2019年1月—2021年4月因肾上腺区占位于解放军总医院第一医学中心就诊并接受手术治疗的患者,纳入术后病理明确诊断为PPGL且术前检测血甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)者99例,并对其临床资料进行回顾性分析。其中,经免疫组化证实PCC患者63例,腹膜后PGL患者24例,经病理或基因检测证实为多发性内分泌腺瘤病(multiple endocrine

neoplasia, MEN)综合征患者7例,希佩尔-林道综合征(Von Hippel-Lindau disease, VHL综合征)患者4例,另1例VHL综合征患者为临床诊断。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会批准(S2020-493-01)。

1.2 资料收集及定义 收集所有患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、血压、就诊原因、临床症状、家族史等信息,记录血尿MN、NMN、甲氧基酪胺(3-MT)及血嗜铬粒蛋白A(CgA)等生化检查结果,查阅肾上腺及腹膜后占位影像学资料、手术记录、麻醉记录及术后病理结果,以及患者的术前准备、术中血压波动等情况。三联征定义为阵发性头痛、心悸、大汗。血、尿MNs及3-MT应用液相色谱串联质谱仪进行检测,参考范围为:血MN ≤ 420.9 pmol/L,血NMN ≤ 709.7 pmol/L,血3-MT ≤ 100 pmol/L;尿MN < 216 nmol/24 h,尿NMN < 312 nmol/24 h,尿3-MT < 382 nmol/24 h。根据血MNs水平将研究人群分为MNs正常组($n=10$)与MNs升高组($n=89$)。在本院首次行内分泌功能评估时,血MN或NMN中任一指标高于正常范围上限即定义为血MNs升高。CgA应用放射免疫法进行检测,正常范围为19.4~98.1 $\mu\text{g/L}$ 。PPGL典型影像学表现定义为肾上腺CT检查显示瘤体不均匀强化和(或)肾上腺MRI检查提示瘤体延迟持续不均匀强化, T₂高信号及化学位移成像脂肪信号压低不明显^[2,6-8]。PPGL功能性影像学检查包括间位碘苄胍扫描(¹³¹I-MIBG)及生长抑素受体显像⁶⁸Ga-Dotatate PET-CT,阳性定义为可疑病灶处造影剂摄取阳性。

1.3 指标分析 比较两组患者在临床表现、影像学特点、术前准备、术中血压波动等方面的差异,并进一步分析MNs正常组患者的临床表现、生化指

标、影像学特征及围手术期情况。

1.4 统计学处理 采用Empower States及R软件进行统计分析。经单样本S-W检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本t检验; 非正态分布资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 理论数 $1 \leq T < 5$ 的分类变量组间比较采用连续校正 χ^2 检验, 理论数 < 10 时采用Fisher精确概率法检验。均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床及生化资料比较 99例PPGL患者中血MNs正常者10例(占10.1%)。两组患者在性别、年龄、BMI、高血压比例及阳性家族史方面无明显差异, 但MNs正常组患者PGL的占比明显高于MNs升高组($P=0.027$)。在临床表现方面, 两组患者病程中出现头痛、心悸、大汗等症状的比例以及出现三联征的比例差异无统计学意义, 但MNs正常组患者中出现恶心、呕吐的比例稍高于MNs升高组($P=0.031$, 表1)。

表1 两组PPGL患者临床及生化资料比较

Tab.1 Comparison of clinical and biochemical data in PPGL patients between the two groups

| 指标 | MNs正常组(n=10) | MNs升高组(n=89) | P |
|--|---------------------|----------------------|--------|
| 男/女(例) | 7/3 | 48/41 | 0.332 |
| 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$) | 47.7 \pm 14.5 | 47.5 \pm 14.3 | 0.971 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$) | 26.0 \pm 5.3 | 24.8 \pm 3.6 | 0.426 |
| 诊断[例(%)] | | | 0.027 |
| PCC | 3(30.0) | 60(67.4) | |
| PGL | 6(60.0) | 18(20.2) | |
| MEN | 0(0.0) | 7(7.9) | |
| VHL | 1(10.0) | 4(4.5) | |
| 症状[例(%)] | | | |
| 头痛 | 4(40.0) | 28(31.5) | 0.584 |
| 心悸 | 3(30.0) | 43(48.3) | 0.271 |
| 大汗 | 5(50.0) | 36(40.4) | 0.561 |
| 面色苍白 | 4(40.0) | 22(24.7) | 0.298 |
| 头晕 | 3(30.0) | 27(30.3) | 0.982 |
| 乏力 | 2(20.0) | 17(19.1) | 0.945 |
| 腹痛/背痛 | 3(30.0) | 11(12.4) | 0.129 |
| 恶心/呕吐 | 4(40.0) | 12(13.5) | 0.031 |
| 三联征 | 2(20.0) | 19(21.3) | 0.923 |
| 高血压[例(%)] | 6(60.0) | 65(73.0) | 0.386 |
| 阵发性高血压[例(%)] | 3(30.0) | 43(48.3) | 0.271 |
| MN[pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 116.6(80.0, 152.5) | 2313.8(80.0, 1700.0) | 0.012 |
| NMN[pmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)] | 182.2(281.0, 437.5) | 7506(1595.2, 9729.3) | <0.001 |
| 阳性家族史[例(%)] | 2(20.0) | 12(13.5) | 0.575 |

PPGL. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤; MNs. 游离甲氧基肾上腺素类物质; BMI. 体重指数; PCC. 嗜铬细胞瘤; PGL. 副神经节瘤; MEN. 多发性内分泌腺瘤病; VHL. 希佩尔-林道综合征; MN. 甲氧基肾上腺素; NMN. 甲氧基去甲肾上腺素

2.2 两组患者影像学及围手术期资料比较 在影像学表现上, 由于MNs正常组多数为PGL患者, 因此腹膜后占位比例较高($P=0.016$), 肿瘤最大直径两组间差异无统计学意义($P=0.134$), 但MNs正常组瘤体表现出典型PPGL特征($P=0.028$)及出现液化坏死($P=0.039$)的比例明显低于MNs升高组。由于MNs正常组术前被误诊为无功能占位的可能性更大, 该组患者进行术前药物准备的比例明显低于MNs升高组($P=0.014$), 但两组患者术中收缩压 > 160 mmHg或

200 mmHg的比例及术后病理结果中肿瘤增殖相关指标Ki-67的分布情况差异无统计学意义(表2)。

2.3 MNs正常组患者临床特点分析 血MNs正常的10例PPGL患者中, 男7例, 女3例。术后3例明确诊断为PCC或混合PCC(例2患者病理结果示瘤体部分为嗜铬细胞瘤, 部分为节细胞神经瘤/成熟中型), 6例明确诊断为PGL, 1例临床诊断为VHL综合征。10例患者中5例术前有PPGL典型的临床表现, 其中3例有发作性血压升高, 且血NMN处于

表2 两组PPGL患者影像学及围手术期资料比较

Tab.2 Comparison of imaging and perioperative data in PPGL patients between the two groups

| 指标 | MNs正常组 (n=10) | MNs升高组 (n=89) | P |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------|
| 肿瘤位置[例(%)] | | | 0.016 |
| 单侧肾上腺 | 4(40.0) | 57(64.0) | |
| 双侧肾上腺 | 0 | 14(15.7) | |
| 腹膜后 | 6(60.0) | 18(20.2) | |
| 肿瘤最大直径(cm, $\bar{x}\pm s$) | 3.8 \pm 1.7 | 5.1 \pm 2.6 | 0.134 |
| 典型影像学表现[例(%)] | 7(70.0) | 82(92.1) | 0.028 |
| 肿瘤液化坏死[例(%)] | 4(40.0) | 64(71.9) | 0.039 |
| 肿瘤转移[例(%)] | 0 | 9(10.1) | 0.592 |
| 术前药物准备[例(%)] | 7(70.0) | 84(96.6) | 0.014 |
| 手术方式[例(%)] | | | 0.436 |
| 腹腔镜手术 | 7(77.8) | 75(88.2) | |
| 开腹手术 | 2(22.2) | 6(7.1) | |
| 腹腔镜及开腹手术 | 0 | 1(1.2) | |
| 穿刺活检 | 0 | 3(3.5) | |
| 术中桡动脉SBP>160 mmHg[例(%)] | 4(40.0) | 29(39.7) | 0.987 |
| 术中桡动脉SBP>200 mmHg[例(%)] | 1(11.1) | 2(3.1) | 0.327 |
| Ki-67阳性率[例(%)] | | | 0.834 |
| $\leq 3\%$ | 7(77.8) | 47(78.3) | |
| 3%~5% | 2(22.2) | 11(18.3) | |
| >5% | 0 | 2(3.3) | |

PPGL. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤; MNs. 游离甲氧基肾上腺素类物质; SBP. 收缩压

正常偏高水平。10例中1例患者尿3-MT水平轻度升高, 1例尿MN水平轻度升高。7例肾上腺或腹膜后占位符合PPGL典型的影像学表现, 4例瘤体存在液化坏死。10例中有4例行 ^{131}I -MIBG扫描或 ^{68}Ga -Dotatate PET-CT功能影像学检查, 其中3例阳性, 1例阴性。3例患者(例7、8、9)术前诊断为无功能瘤, 术后均证实为PGL; 3例中有2例患者病程中有头痛、心悸、大汗等临床表现, 腹膜后占位符合PPGL的影像学特征, 其中1例血MNs、3-MT均处于正常范围, 尿MNs及3-MT未见异常, ^{68}Ga -Dotatate PET-CT也未见阳性征象。3例诊断无功能瘤的患者中仅1例口服酚苄明进行术前准备, 另2例直接行手术治疗, 其中1例患者于普通外科首诊, 术前诊断十二指肠来源间质瘤, 手术过程中血压骤升至230/110 mmHg, 术中输血500 ml, 术后转入ICU进一步治疗。血MNs正常的例10临床诊断为VHL综合征。该患者病程中无PPGL典型的临床表现, 查血MNs及3-MT均在正常范围内, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)轻度升高。腹部MRI提示双肾多发富血供含脂质肿块, 考虑为肾透明细胞癌; 右侧肾上腺区多血供肿块, 髓质期及延迟期病灶持续强化, 考

虑嗜铬细胞瘤可能; 胰腺多发囊肿, 胰头区结节, 考虑神经内分泌肿瘤可能; 考虑患者多脏器、多发且良、恶性肿瘤病变共存, 符合VHL综合征的影像学表现。结合患者有幼年颅脑手术病史, 不排除神经血管母细胞瘤可能, 遂最终临床诊断为VHL综合征。该患者就诊时已出现多发转移, 一般状况差, 后续未进一步行手术治疗(表3、4)。

3 讨论

既往研究发现, 血MNs诊断PPGL的敏感度高达96%~99%^[4-5], 但即便如此, 仍存在MNs正常的PPGL患者, 而该指标诊断的高敏感度可能导致临床医师在指标正常时轻易除外PPGL, 从而增加了此类患者发生并发症及术中高血压急症的风险。近年来, 越来越多MNs正常PPGL病例被相继报道, 其中不乏一些较大样本研究。Heavner等^[9]汇总分析了78例嗜铬细胞瘤患者, 其中7例(约9%)术前MNs处于正常范围。曹万里等^[10]对189例PPGL患者进行研究, 24例(12.7%)患者术前血MNs正常, 而北京大学第一医院刘鹭等^[8]针对104例散发PPGL患者的研究显示, MNs正常者8例, 占7.7%。然而, 在一些更早期的报道中, MNs正常的比例远低于此。Lenders等^[11]发现, 76例遗传性嗜铬细胞瘤患者中仅2例MNs正常, 138例散发嗜铬细胞瘤患者中仅1例游离MNs正常。引起上述差异的原因考虑与指标检测方法、正常范围界定以及纳入研究人群的不同有关。随着质谱检测技术的快速发展, MNs检测方法已由高效液相色谱分析法逐步过渡到灵敏度、特异度更高的高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)。美国梅奥诊所采用LC-MS/MS检测方法界定的游离MN上限为0.50 nmol/L, NMN上限为0.90 nmol/L^[12]。上海瑞金医院的研究显示, 血浆游离MN及NMN浓度在0.4 nmol/L及0.8 nmol/L时, 诊断PPGL的敏感度、特异度分别可达95%、90%及51%、90%^[13]。

本研究采用指南推荐的LC-MS/MS检测方法, 同时考虑我中心患者年龄组成^[14-15]、卧位采血情况^[16], 并参考国内外研究的正常标准及第三方检测机构的建议, 最终以420.9 pmol/L作为MN正常范围上限, 709.7 pmol/L作为NMN正常范围上限, 所得MNs正常者比例为10.1%。除上述因素外, 影响不同研究中心MNs正常患者比例的另一重要原因是研究人群的差异。刘鹭等^[8]纳入的研究人群为散发PPGL患者, 而曹万里等^[10]及本研究人群则同时包括散发、家族性PPGL及遗传综合征患者。研究显示, 散发性PGL患者血、尿儿茶酚胺水平正常的比例为8%~9%, 而遗传性PGL中该比例可达

表3 血浆游离MNs正常PPGL患者的临床及生化资料
Tab.3 Clinical and biochemical data of PPGL patients with normal plasma free MNs

| 病性 例别 | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | 术前 诊断 | 最终 诊断 | 就诊时症状 | 高血压病史 | 阳性 家族史 | MN (pmol/L) | NMN (pmol/L) | 其他检测 |
|----------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|---------------------------|--------|-----------|----------------|-----------------|--|
| 1 | 男 | 31 | 21.3 | PCC PCC | 头痛、心悸、大汗、面色苍白、头晕 | 发作性高血压 | 有 | <80.00 | 450.00 | 3-MT <80.00 pmol/L |
| 2 | 女 | 39 | 25.6 | PCC 混合性 PCC | 无 | 无 | 无 | <80.00 | 150.00 | 3-MT <80.00 pmol/L、UNMN 151.00 nmol/24 h、U3-MT 443.00 nmol/24 h |
| 3 | 男 | 66 | 26.7 | PCC PCC | 大汗、乏力、头晕、恶心、呕吐 | 无 | 无 | 405.90 | 313.90 | 3-MT 8.90 pmol/L、UMN 327.40 nmol/24 h、UNMN 108.70 nmol/24 h、U3-MT 163.50 nmol/24 h、CgA 80.13 ng/ml |
| 4 | 女 | 66 | 29.4 | PGL PGL | 头痛、大汗、面色苍白、头晕、恶心、呕吐 | 持续性高血压 | 无 | <80.00 | 120.00 | 3-MT <80.00 pmol/L |
| 5 | 男 | 61 | 29.7 | PGL PGL | 无 | 持续性高血压 | 无 | <80.00 | 400.00 | 3-MT <80.00 pmol/L |
| 6 | 男 | 28 | 36.3 | PGL PGL | 心悸、腹痛 | 无 | 无 | 110.00 | 351.60 | 3-MT 11.80 pmol/L |
| 7 | 男 | 53 | 27.3 | NAT PGL | 头痛、心悸、大汗、面色苍白、腰痛、头晕、恶心、呕吐 | 发作性高血压 | 无 | 166.70 | 635.80 | 3-MT 23.00 pmol/L、UNMN 199.40 nmol/24 h、U3-MT 279.50 nmol/24 h |
| 8 | 女 | 57 | 17.2 | NAT PGL | 头痛、大汗、面色苍白、恶心、呕吐 | 发作性高血压 | 无 | 310.00 | 680.00 | 3-MT <80.00 pmol/L |
| 9 | 男 | 37 | 21.9 | NAT PGL | 无 | 无 | 无 | <80.00 | 270.00 | 3-MT <80.00 pmol/L |
| 10 | 男 | 39 | 24.8 | VHL VHL | 背痛 | 持续性高血压 | 有 | <80.00 | 400.00 | 3-MT <80.00 pmol/L、NSE 28.65 ng/ml |

MNs. 游离甲氧基肾上腺素类物质; PPGL. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤; BMI. 体重指数; MN. 甲氧基肾上腺素; NMN. 甲氧基去甲肾上腺素; PCC. 嗜铬细胞瘤; PGL. 副神经节瘤; NAT. 无功能瘤; VHL. 希佩尔-林道综合征; 3-MT. 甲氧基酪胺; UNMN. 尿甲氧基肾上腺素; UMN. 尿甲氧基去甲肾上腺素; U3-MT. 尿甲氧基酪胺; CgA. 嗜铬粒蛋白A; NSE. 神经元特异性烯醇化酶

表4 血浆游离MNs正常PPGL患者的影像学及围手术期资料
Tab.4 Imaging and perioperative data of patients with normal plasma free MNs

| 病例 | 肿瘤位置 | 肿瘤最大直径(cm) | 功能影像学检查 | 典型影像学表现 | 肿瘤出血坏死 | 术前药物准备 | 手术方式 | Ki-67(%) |
|----|-------|------------|---|---------|--------|--------|------|----------|
| 1 | 左侧肾上腺 | 1.4 | ⁶⁸ Ga-Dotatate PET-CT (+), ¹³¹ I-MIBG (+), ¹⁸ F-FDG PET-CT (+) | 有 | 无 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 2 |
| 2 | 右侧肾上腺 | 4.1 | 无 | 有 | 无 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 2 |
| 3 | 左侧肾上腺 | 1.7 | ⁶⁸ Ga-Dotatate PET-CT (+) | 无 | 无 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 1 |
| 4 | 腹膜后 | 4.7 | 无 | 有 | 有 | 酚苄明 | 开腹手术 | 5 |
| 5 | 腹膜后 | 4.0 | 无 | 无 | 无 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 1 |
| 6 | 腹膜后 | 5.4 | ¹³¹ I-MIBG (+) | 有 | 无 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 3 |
| 7 | 腹膜后 | 3.5 | ⁶⁸ Ga-Dotatate PET-CT (-) | 有 | 有 | 酚苄明 | 腹腔镜 | 2 |
| 8 | 腹膜后 | 3.0 | ¹⁸ F-FDG PET-CT (+) | 有 | 有 | 无 | 腹腔镜 | 3 |
| 9 | 腹膜后 | 7.3 | 无 | 有 | 有 | 无 | 开腹手术 | 5 |
| 10 | 右侧肾上腺 | 3.0 | ¹⁸ F-FDG PET-CT (+) | 无 | 无 | 无 | 未手术 | - |

MNs. 游离甲氧基肾上腺素类物质; PPGL. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤; ¹⁸F-FDG PET-CT. ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖PET-CT; ⁶⁸Ga-Dotatate PET-CT. ⁶⁸Ga-DOTA生长抑素受体显像PET-CT; ¹³¹I-MIBG. 间位碘芥氟扫描; “-”. 无相关信息

21%~31%^[11]。Timmers等^[17]曾报道4例琥珀酸脱氢酶亚单位B(SDHB)基因突变患者,均表现为生化静寂性腹膜后PGL,而造成该现象的原因考虑与酪氨酸羟化酶缺陷引起儿茶酚胺合成障碍有关。

鉴于临床上MNs正常的PPGL患者易被误诊、漏诊,继而增加手术及并发症发生风险,因此,加强对此类患者的识别至关重要。本研究中10例MNs正常患者在经过临床症状、生化检测、影像学及功能影像学评估后,50%以上可找到支持PPGL诊断的证据,如对所有患者进行全面排查,该比例有望进一步提升。研究中有1例外科首诊MNs正常的PPGL患者,病程中无典型临床症状,虽瘤体影像学表现符合PPGL典型的影像学特征,但由于术前MNs正常而轻易除外PPGL诊断,未复查血MNs或加测尿MNs、3-MT等指标,亦未行功能影像学排查。最终,在未行术前药物准备的情况下切除瘤体,造成术中血压剧烈波动。因此,对于此类患者,除血MNs外,还应检测尿MNs、多巴胺代谢产物3-MT^[18-19]等指标,肿瘤标记物的轻度升高也可能有一定指示作用^[20]。此时,功能影像学检查异常重要,其作为解剖影像学的重要补充,可提供肿瘤的功能信息^[21],其中¹⁸F-FDG PET-CT及生长抑素受体显像PET-CT在检出小直径、多发、异位病灶,评估转移、复发方面具有明显优势^[22-25],后者还可为肽类受体放射性核素治疗提供疗效预判^[26]。50岁以下患者可考虑对RET、VHL、SDHx等基因进行检测^[27]。经临床症状、生化检测、功能影像学排查后仍无法明确诊断的可疑PPGL患者,建议予 α 受体阻滞剂,必要时加用 β 受体阻滞剂进行术前准备,以避免术中可能出现的血流动力学剧烈波动^[28]。但有研究发现,分泌多巴胺的PGL对血管的影响主要为舒张作用,应用 α 受体阻滞剂有致心力衰竭的风险,因此需注意区别对待^[29-30]。

综上所述,本研究结果提示,对于临床怀疑PPGL的患者,血MNs检测正常不能作为排除诊断的充分依据,必要时需加测尿MNs及3-MT等指标,部分非特异指标如肿瘤标记物等也可能有所帮助。此外,功能影像学检查对PPGL的诊断具有重要价值,对PPGL残留、复发、转移灶的检出也具有明显优势。对MNs正常的PPGL患者建议进行术前药物准备,但分泌多巴胺的患者应区别对待,以避免引起心力衰竭。由于本研究为单中心、回顾性研究,样本量有限,结果可能存在偏倚,未来仍需多中心、大样本研究以提供进一步的临床证据。

【参考文献】

- [1] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma[J]. Lancet, 2005, 366(9486): 665-675.
- [2] Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma (2020 Edition)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(9): 737-750. [中华医学会内分泌学分会肾上腺学组.嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识(2020版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750.]
- [3] Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(5): G1-G10.
- [4] van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): R109-R119.
- [5] Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 970: 29-40.
- [6] Krestin GP, Steinbrich W, Friedmann G. Adrenal masses: evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies[J]. Radiology, 1989, 171(3): 675-680.
- [7] Chen W, Gu WJ, Liu YS, et al. CT features and their diagnostic values for adrenal pheochromocytoma versus adrenal cortical adenoma[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(2): 151-155. [陈微, 谷伟军, 刘颖姝, 等. 肾上腺区嗜铬细胞瘤与肾上腺皮质腺瘤CT特征对比分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(2): 151-155.]
- [8] Liu L, Tian J, Wu K, et al. Clinical profile of pheochromocytoma and paraganglioma with normal plasma free metanephrines[J]. J Peking Univ (Health Sci), 2020, 52(4): 614-620. [刘鹭, 田杰, 吴恺, 等. 血浆游离型甲氧基肾上腺素类物质检测正常的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的临床特点[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(4): 614-620.]
- [9] Heavner MG, Krane LS, Winters SM, et al. Pheochromocytoma diagnosed pathologically with previous negative serum markers[J]. J Surg Oncol, 2015, 112(5): 492-495.
- [10] Cao WL, Huang BX, Cheng K, et al. The clinical features of pheochromocytoma and paraganglioma with normal plasmal free MNs[J]. Chin J Clin (Electr Ed), 2015, 9(2): 200-205. [曹万里, 黄宝星, 成康, 等. 血浆游离甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素正常的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特点[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(2): 200-205.]
- [11] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?[J]. JAMA, 2002, 287(11): 1427-1434.
- [12] Laboratories MC. Catecholamine fractionation, free, plasma. 2020[EB/OL]. [2021-10-18]. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/8532>.
- [13] Su TW, Wang WQ, Zhou WW, et al. Role of plasma metanephrine and normetanephrine in diagnosis of chromaffin cell tumors[J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2010, 30(5): 489-492. [苏颀为, 王卫庆, 周薇薇, 等. 血浆甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素诊断嗜铬组织来源肿瘤的意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(5): 489-492.]
- [14] Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(2): 152-161.
- [15] Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, et al. Reference intervals

- for plasma free metanephrines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma[J]. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50(Pt 1): 62-69.
- [16] Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 1915-1942.
- [17] Timmers HJLM, Pacak K, Huynh TT, *et al.* Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4826-4832.
- [18] Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, *et al.* Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2068-2075.
- [19] Bozin M, Lamb A, Putra LJ. Pheochromocytoma with negative metanephrines: a rarity and the significance of dopamine secreting tumors[J]. *Urol Case Rep*, 2017, 12: 51-53.
- [20] Borzouei S, Mousavi-Bahar SH, Salimbahrami SA, *et al.* Malignant pheochromocytoma with negative biochemical markers: is it time to reclassify pheochromocytomas? [J]. *Urol Case Rep*, 2019, 24: 100858.
- [21] Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 479-491.
- [22] Cantalamessa A, Caobelli F, Paghera B, *et al.* Role of ¹⁸F-FDG PET/CT, ¹²³I-MIBG SPECT, and CT in restaging patients affected by malignant pheochromocytoma[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 45(2): 125-131.
- [23] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, *et al.* Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(9): 700-708.
- [24] Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, *et al.* Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2262-2269.
- [25] Timmers HJ, Carrasquillo JA, Whatley M, *et al.* Usefulness of standardized uptake values for distinguishing adrenal glands with pheochromocytoma from normal adrenal glands by use of 6-¹⁸F-fluorodopamine PET[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(12): 1940-1944.
- [26] Janssen I, Chen CC, Millo CM, *et al.* PET/CT comparing ⁶⁸Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(10): 1784-1791.
- [27] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, *et al.* Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2): 92-102.
- [28] Kota SK, Kota SK, Panda S, *et al.* Pheochromocytoma: an uncommon presentation of an asymptomatic and biochemically silent adrenal incidentaloma[J]. *Malays J Med Sci*, 2012, 19(2): 86-91.
- [29] Proye C, Fossati P, Fontaine P, *et al.* Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion[J]. *Surgery*, 1986, 100(6): 1154-1162.
- [30] Poirier É, Thauvette D, Hogue JC. Management of exclusively dopamine-secreting abdominal pheochromocytomas[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(2): 340-346.

(责任编辑: 张小利)