



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.010

· 论著 ·

血浆游离 3-甲氧基肾上腺素和游离 3-甲氧基去甲肾上腺素在嗜铬细胞瘤/副神经节瘤临床诊断中的价值研究

古丽努尔·堆依木汗 常桂娟 王磊 张玮玮 李梅 赵鑫

[摘要] **目的** 探讨血浆游离 3-甲氧基肾上腺素(MN)和游离 3-甲氧基去甲肾上腺素(NMN)在嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)临床诊断中的价值。**方法** 选取 65 例 PPGL 患者作为研究组,同期 65 例高血压非 PPGL 患者作为对照组。比较两组受试者一般临床资料及血浆游离 MN、NMN 水平。根据肿瘤不同分化程度将研究组患者分为高分化组(39 例)、中分化组(15 例)及低分化组(11 例),比较 3 组患者血浆游离 MN、NMN 水平。相关性分析采用 *Pearson* 和 *Spearman* 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆游离 MN、NMN 水平对 PPGL 的预测价值。**结果** 研究组收缩压、舒张压及血浆游离 MN、NMN 水平均高于对照组;随着 PPGL 患者肿瘤分化程度降低,血浆游离 MN、NMN 水平逐渐升高($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,PPGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平与收缩压、舒张压均呈正相关;*Spearman* 相关分析结果显示,血浆游离 MN、NMN 水平与肿瘤分化程度均呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血浆游离 MN、NMN 水平联合预测 PPGL 的 ROC 曲线下面积(AUC)大于二者单独预测的 AUC。**结论** 血浆游离 MN、NMN 水平检测可作为诊断 PPGL 的重要指标,且与肿瘤分化程度密切相关。

[关键词] 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 3-甲氧基肾上腺素; 3-甲氧基去甲肾上腺素; 诊断

[中图分类号] R739.4

[文献标识码] A

Study on the value of plasma free 3-methoxy-epinephrine and free 3-methoxy-norepinephrine in clinical diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma Gulinuer Duiyimuhan, Chang Guijuan, Wang Lei, Zhang Weiwei, Li Mei, Zhao Xin. Hypertension Diagnosis and Treatment Center, Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of plasma free 3-methoxy-epinephrine(MN) and free 3-methoxy-norepinephrine(NMN) in clinical diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma(PPGL). **Methods** A total of 65 PPGL patients were selected as study group, and 65 non-PPGL patients with hypertension were selected as control group. General clinical data and plasma free MN and NMN levels were compared between the 2 groups. According to the different degrees of tumor differentiation, the study group patients were divided into highly differentiated group(39 cases), moderately differentiated group(15 cases) and poorly differentiated group(11 cases). The plasma free MN and NMN levels were compared between the 3 groups. Correlation analysis was performed by *Pearson* and *Spearman* correlation analysis. The predictive value of plasma free MN and NMN levels to PPGL was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The levels of SBP, DBP, plasma free MN and NMN levels in study group were higher than those in control group; With the decrease of tumor differentiation in PPGL patients, plasma free MN and NMN levels gradually increased($P < 0.05$). *Pearson* correlation analysis showed that plasma free MN and NMN levels were positively correlated with SBP and DBP in PPGL patients; *Spearman* correlation analysis showed that plasma free MN and NMN levels were negatively correlated with the degree of tumor differentiation($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the ROC curve(AUC) predicted PPGL by the combined prediction of plasma free MN and NMN levels was larger than the AUC predicted by them alone. **Conclusion** The detection of plasma free MN and NMN levels can be used as an important indicator for the diagnosis of PPGL, and is closely related to the degree of tumor differentiation.

[Key words] Pheochromocytoma; Paraganglioma; 3-Methoxy-epinephrine; 3-Methoxy-norepinephrine; Diagnosis

基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院内科研项目(20150304)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗中心

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 (PPGL) 是罕见的神经内分泌肿瘤,主要合成和分泌大量的儿茶酚胺,引起血压升高、代谢性改变等一系列症候群,并造成心、脑、肾、血管等严重并发症,甚至死亡^[1-2]。PPGL 的临床症状表现错综复杂,诊断难度较高^[3]。临床对 PPGL 的诊断包括定性诊断和定位诊断,在定性诊断中首先需确定是否存在过多的儿茶酚胺激素分泌,但其分泌易受多方面因素影响,从而造成结果不稳定,导致漏诊或误诊^[4]。随着临床对该疾病研究的不断深入和诊断技术的不断提高,其诊断方法逐渐转变为测定血液或尿液儿茶酚胺激素原形及其代谢产物,尤其是检测血浆游离 3-甲氧基肾上腺素 (MN) 和游离 3-甲氧基去甲肾上腺素 (NMN) 的意义更大^[5]。本研究探讨血浆游离 MN、NMN 在 PPGL 临床诊断中的价值,旨在为其早期诊断提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2015 年 5 月~2020 年 5 月于我院就诊的 PPGL 患者 65 例作为研究组,另选取同期于我院住院的 65 例高血压非 PPGL 患者作为对照组。纳入标准:(1)研究组均参照 2016 版《嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识》^[6] 诊断为 PPGL,且均为首次发作;(2)对照组为单纯高血压非 PPGL 患者;(3)年龄 18~75 岁;(4)采血前 3~7 d 停用降压药物,并禁食有荧光的食物或药物。排除标准:(1)伴血液系统疾病;(2)妊娠期或哺乳期;(3)CT 显影剂过敏。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:包括性别、年龄、高血压病程、BMI、吸烟史、饮酒史、血压〔收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)〕。

(2)血浆游离 MN、NMN 水平检测:采用放射免疫法测定血浆游离 MN、NMN 水平。血浆游离 MN、NMN 正常值分别为 <90 pg/ml、<180 pg/ml。

(3)影像学检查:研究组患者进一步行影像学定位检查区分 PHEO 或 PGL,具体方法参考文献^[6],包括 CT、¹²³I-间位碘苄胍 (MIBG) 核素显像、氟代脱氧葡

萄糖正电子发射断层扫描 (¹⁸F-FDG PET)。

(4)肿瘤分化程度评估:采用 PPGL 分级系统评分系统评估,包括 4 种组织学特征、Ki-67 指数及儿茶酚胺类型共 6 个条目,总分范围 0~10 分,0~2 分为高分化,3~6 分为中分化,7~10 分为低分化^[7]。根据不同肿瘤分化程度将研究组患者分为高分化组 (39 例)、中分化组 (15 例)、低分化组 (11 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 *Pearson* 和 *Spearman* 相关分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血浆游离 MN、NMN 水平对 PPGL 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料、血浆游离 MN 及 NMN 水平比较:研究组患者 SBP、DBP 及血浆游离 MN、NMN 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。其他指标两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同肿瘤分化程度研究组患者血浆游离 MN、NMN 水平比较:随着 PPGL 患者肿瘤分化程度降低,血浆游离 MN、NMN 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. PPGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平与血压、分化程度的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,PPGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平与 SBP ($r = 0.527, r = 0.615$)、DBP ($r = 0.581, r = 0.627$) 均呈正相关 ($P < 0.05$)。*Spearman* 相关分析结果显示,血浆游离 MN、NMN 水平与分化程度均呈负相关 ($r = -0.634, r = -0.439, P < 0.05$)。

4. 血浆游离 MN、NMN 水平对 PPGL 的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血浆游离 MN、NMN 水平单独预测 PPGL 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.798 (95% CI 0.719~0.877)、0.814 (95% CI 0.724~0.903),二者联合预测的 AUC 最大,为 0.901 (95% CI 0.849~0.951)。

表 1 两组患者一般临床资料、血浆游离 MN 及 NMN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	高血压病 病程(年)	BMI (kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	血浆游离 MN(pg/ml)	血浆游离 NMN(pg/ml)
研究组	65	35/30	41.35±8.16	6.12±1.87	24.38±2.11	21(32.31)	14(21.54)	171.35±15.64	119.25±7.94	639.67±560.81	2491.60±2397.64
对照组	65	40/25	39.81±7.59	5.74±1.65	23.94±2.06	18(27.69)	10(15.38)	156.31±8.71	105.37±5.13	61.12±20.15	72.05±25.63
<i>t</i> / χ^2 值		0.788	1.114	1.228	1.203	0.330	0.818	6.773	11.838	8.312	8.136
<i>P</i> 值		0.375	0.267	0.222	0.231	0.566	0.366	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同肿瘤分化程度研究组患者血浆游离 MN、NMN 水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆游离 MN	血浆游离 NMN
高分化组	39	397.38 ± 265.27	1 985.67 ± 1 135.19
中分化组	15	673.15 ± 528.69 ^a	2 863.52 ± 2 012.75 ^a
低分化组	11	1 453.04 ± 1 026.37 ^{ab}	3 778.19 ± 2 615.60 ^{ab}
F 值		17.352	5.389
P 值		<0.001	0.007

注:与高分化组比较,^a $P < 0.05$;与中分化组比较,^b $P < 0.05$

5. PHEO 与 PGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平比较:影像学定位诊断结果显示,研究组患者中 PHEO 59 例, PGL 6 例。PHEO 患者血浆游离 MN、NMN 水平与 PGL 比较差异均无统计学意义[MN:(649.71 ± 502.38) pg/ml 比 (540.94 ± 457.18) pg/ml, $t = 0.509$, $P = 0.613$; NMN:(2 516.37 ± 2 125.49) pg/ml 比 (2 248.03 ± 1 983.17) pg/ml, $t = 0.296$, $P = 0.768$]。

讨 论

国内既往研究结果显示,PPGL 约占高血压人群 0.2% ~ 0.6%,在交感神经系统肿瘤中所占比例约为 7%,发病率虽然较低,却是重要的继发性高血压之一^[8]。约 90% 的 PPGL 起源于肾上腺髓质,即 PHEO,少部分起源于颈动脉体、主动脉化学感受器、交感神经节、膀胱等肾上腺外部位,被称为异位嗜铬细胞瘤或 PGL。PPGL 的早期诊断和治疗是降低并发症和死亡率的关键环节,但国内外尚无准确的诊断方法,提高定性诊断的敏感性和特异性至关重要。

嗜铬细胞是构成肾上腺髓质的分泌细胞,可利用食物中的苯丙氨酸和酪氨酸合成儿茶酚胺(即肾上腺素)及去甲肾上腺素,因此肾上腺髓质主要释放肾上腺素和去甲肾上腺素。而血浆变肾上腺素和去甲变肾上腺素分别是肾上腺素和去甲肾上腺素的中间代谢产物,其释放方式主要表现为持续性,故更易且较为准确被检出。MN 和 NMN 均为儿茶酚胺的中间代谢产物,血液循环中的 MN 和 NMN 主要来自瘤体细胞内儿茶酚胺代谢生成后释放入血,与长期儿茶酚胺水平升高有关,短期的儿茶酚胺分泌变化对其影响较小,且血液中 MN 和 NMN 半衰期较儿茶酚胺更长,在体内存在时间更长,国内外已逐渐开展通过测量血浆游离 MN 和 NMN 诊断 PPGL 的研究^[9]。本研究显示,PPGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平均明显高于单纯高血压患者,且能引起更高水平的 SBP、DBP,其原因在于血浆游离 MN、NMN 水平升高提示患者体内存在大量儿茶酚胺,长期大量存在的儿茶酚胺可引起心率加快、心肌收缩力加强,导致心输出量增加,同时外周血管强烈收缩,出现血压明显升高^[10]。李豫湘等^[11]的研究结果也指

出,随着血浆游离 MN、NMN 水平升高,PPGL 患者 SBP 水平明显升高,与本研究结果一致,但其研究中 DBP 升高水平不明显,与本研究存在一定差异,这可能与主要研究对象不同及样本量较少有关,仍需通过大样本研究进一步验证。本研究进一步通过相关分析发现,PPGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平不仅与 SBP、DBP 呈正相关,还与肿瘤分化程度存在明显负相关,提示血浆游离 MN、NMN 水平与患者血压及病情程度密切相关,可作为反映病情程度的标志物。本研究通过 ROC 曲线分析结果显示,血浆游离 MN、NMN 预测 PPGL 的 AUC 分别为 0.798、0.814,具有较好诊断效能,特别是二者联合预测 PPGL 的 AUC 达 0.901,为 PPGL 的早期诊断及治疗提供更准确的参考依据。本研究应用放射免疫法测定血浆游离 MN、NMN 水平,操作简单,诊断敏感性和特异性较高,与高效液相色谱方法相比可批量检测,且价格低廉,便于推广应用。需注意若患者血压波动较大,出现发作性高血压,应与心绞痛、不稳定性原发性高血压、绝经期综合征、甲状腺功能亢进症及伴有阵发性高血压的脑瘤、铅中毒等鉴别。

此外,PPGL 定性诊断后及时行定位诊断是决定治疗方式的重要前提,同时能降低漏诊率及误诊率,如果 MN 升高幅度超过 NMN,则支持 PHEO 的诊断。王新宇等^[12]的研究结果显示,PHEO 与 PGL 患者血浆游离 MN、NMN 水平比较差异无统计学意义。本研究结果中,虽然 PHEO 患者血浆游离 MN、NMN 水平高于 PGL 患者,但组间比较差异均无统计学意义,与上述研究结果一致。提示血浆游离 MN、NMN 水平检测在 PPGL 定位诊断方面的作用不大,定性诊断后需要及时行影像学定位诊断。

综上可知,血浆游离 MN、NMN 水平在 PPGL 诊断方面具有高效能,且与肿瘤分化程度密切相关,具有良好应用前景。但本研究仍存在一定不足,如未明确良性与恶性 PPGL 患者间血浆游离 MN、NMN 水平的差异,在未来工作中仍需进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 中华医学会内分泌学会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(9):737-750.
[2] 冯瑞颖,刘金波. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的诊疗进展[J]. 临床内科杂志,2023,40(4):227-232.
[3] Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Histopathology, 2018, 72(1):97-105.
[4] Pacak K, Taieb D. Pheochromocytoma (PHEO) and Paraganglioma (PGL)[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9):1391.
[5] Bílek R, Zelinka T, Vlček P, et al. Deconjugated urinary metanephrine, normetanephrine and 3-methoxytyramine in laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Physiol Res, 2015, 64(Suppl 2):S313-S322.
[6] 中华医学会内分泌学会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):181-187.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.011

· 论著 ·

重症监护室结核病合并脓毒性休克患者住院期间血尿素氮与白蛋白比值和预后的相关性研究

崔坤平 毛毅 杨娇 程耀 白浪

【摘要】 目的 探讨重症监护室结核病合并脓毒性休克患者住院期间血尿素氮与白蛋白比值(B/A)与预后的相关性。**方法** 根据 28 天预后将 212 例结核病合并脓毒性休克患者分为好转组(77 例)和死亡组(135 例),收集其一般临床资料及实验室检查结果并进行组间比较。采用单因素和多因素 *logistic* 回归分析评估影响结核病合并脓毒性休克患者死亡的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线筛选影响结核病合并脓毒性休克患者预后的预测因素。采用限制性立方样图(RCS)分析结核病合并脓毒性休克患者的 B/A 与其 28 天死亡风险的关系,并确定 B/A 的最佳截断值。根据 B/A 的最佳截断值进一步将患者分为低 B/A 组($B/A < 6.2 \text{ mg/g}$, 106 例)和高 B/A 组($B/A \geq 6.2 \text{ mg/g}$, 106 例)。绘制 *Kaplan-Meier* 生存曲线,采用 *log-rank* 法进行比较。**结果** 与好转组相比,死亡组年龄、序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理与慢性健康状况(APACHE) II 评分、AST、血尿素氮、B/A、血肌酐、血钾、D-二聚体及糖尿病病史和高血压病史患者比例均显著升高,BMI、RBC 计数、血红蛋白、PLT 计数、血清白蛋白、动脉血 pH 值、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞计数均显著降低($P < 0.05$)。单因素 *logistic* 分析结果显示,年龄、糖尿病病史、高血压病史、BMI、血红蛋白、PLT 计数、AST、B/A、血肌酐、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ T 细胞计数均为影响结核病合并脓毒性休克患者死亡的相关因素;多因素 *logistic* 回归分析结果显示,BMI、B/A 均是影响结核病合并脓毒性休克患者死亡的独立危险因素($P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,B/A 预测结核病合并脓毒性休克患者 28 天预后的 ROC 曲线下面积(AUC)均高于 SOFA 评分、APACHE II 评分及 BMI($P < 0.05$)。*Kaplan-Meier* 生存曲线显示,与低 B/A 组相比,高 B/A 组患者 28 天生存率较低($P < 0.001$)。高 B/A 组男性、汉族、糖尿病病史、高血压病史及胃肠道感染患者比例、年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分、AST、总胆红素、血尿素氮、血肌酐、血钠、血钾、血氯、D-二聚体、28 天死亡率均高于低 B/A 组,耐药结核患者比例、BMI、RBC 计数、血红蛋白、PLT 计数、血清白蛋白、阴离子间隙、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞计数均低于低 B/A 组($P < 0.05$)。**结论** B/A 升高可能是影响结核病合并脓毒性休克患者预后的有效指标之一,具有一定临床适用价值。

【关键词】 重症监护室; 结核病; 脓毒性休克; 血尿素氮与白蛋白比值; 预后**【中图分类号】** R52 **【文献标识码】** A

基金项目:四川省成都市医学科研课题资助项目(2022263)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院感染性疾病中心(崔坤平、白浪);成都市公共卫生临床医疗中心重症监护室(崔坤平、毛毅、杨娇、程耀)

通讯作者:白浪, E-mail: pangbailang@163.com

[7] Phaeochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3):405-414. [8] 邓建华, 李汉忠. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤基因突变相关遗传综合征[J]. *协和医学杂志*, 2015, 6(3):161-165.

[9] Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(2):101346.

[10] 童安莉, 李汉忠. 高血压相关神经内分泌肿瘤: 现状与进展[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(4):361-364.

[11] 李豫湘, 杜锦, 陈康, 等. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者血浆 MNs 与血脂、血糖、血压的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(6):479-483.

[12] 王新宇, 王梦琳, 王浩. 68 例嗜铬细胞瘤和副神经节瘤患者临床特点分析[J]. *河南医学高等专科学校学报*, 2020, 32(3):282-286.

(收稿日期:2023-05-03)

(本文编辑:余晓曼)