

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识



中华医学会内分泌学分会肾上腺学组

本指南中常见英文缩略语释义

缩略语	英文全称	中文全称
PCC	Pheochromocytoma	嗜铬细胞瘤
PGL	Paraganglioma	副神经节瘤
PPGL	Pheochromocytoma and paraganglioma	嗜铬细胞瘤和副神经节瘤
CA	Catecholamine	儿茶酚胺
E	Epinephrine	肾上腺素
NE	Norepinephrine	去甲肾上腺素
DA	Dopamine	多巴胺
VMA	Vanillylmandelic acid	香草扁桃酸
MN	Metanephrine	甲氧基肾上腺素
NMN	Normetanephrine	甲氧基去甲肾上腺素
MNs	Metanephrine and normetanephrine	甲氧基肾上腺素类,包括 MN 和 NMN
MIBG	Metaiodobenzylguanidine	间碘苄胍

前 言

为规范嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PCC) 和副神经节瘤 (paraganglioma, PGL) 的诊断和治疗,中华医学会内分泌学分会肾上腺学组主要参考 2013 年以来发表在《Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism》和《Clinical Endocrinology》上的指南及 meta 分析并结合国内研究,完成了专家共识的初稿,在肾上腺学组会议上讨论后修改定稿。

本共识采用国际上通用的表述推荐强度及证据质量的方法,即“强烈推荐”使用“推荐”和数字 1 表示,如按此处理则利大于弊;“一般推荐”使用“建议”和数字 2 表示,需依据患者个体情况来决定最佳方案。证据质量:●○○○,表示极低质量证据;●●○○,表示低质量证据;●●●○,表示中等质量证据;●●●●,表示高质量证据。

一、定义和流行病学特征

(一) 定义

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL) 是分别起源于肾上腺髓质或肾

上腺外交感神经链的肿瘤,主要合成和分泌大量儿茶酚胺 (CA),如去甲肾上腺素 (NE)、肾上腺素 (E) 及多巴胺 (DA),引起患者血压升高等一系列临床症状群,并造成心、脑、肾等严重并发症。肿瘤位于肾上腺称为 PCC,位于肾上腺外则称为 PGL。PGL 可起源于胸、腹部和盆腔的脊椎旁交感神经链,也可来源于沿颈部和颅底分布的舌咽、迷走神经的副交感神经节,后者常不产生 CA。PCC 占 80% ~ 85%,PGL 占 15% ~ 20%,二者合称为 PPGL^[1-2]。

(二) 流行病学特征

PPGL 是一种罕见的内分泌疾病,国内尚缺乏 PPGL 发病率或患病率的数据。国外报道在普通高血压门诊中 PPGL 的患病率为 0.2% ~ 0.6%,生前未诊断而在尸检中的发现率为 0.05% ~ 0.1%。PPGL 在儿童高血压患者中患病率为 1.7%,在肾上腺意外瘤中约占 5%^[3]。

各年龄段均可发病,发病高峰为 30 ~ 50 岁,男女发病率基本相同。遗传性 PPGL 占 35% ~ 40%,与散发性患者相比,遗传性肿瘤患者起病较年轻并呈多发病灶。当在非嗜铬组织中存在转移病灶时则定义为恶性 PPGL,占 10% ~ 17%;超过 40% 的恶性 PPGL 的发病与 SDHB 的基因突变有关^[3]。

二、病因

PPGL 的发生与致病基因的种系突变有关,目前

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002

通信作者单位:100730 北京,中国医学科学院,北京协和医院内分泌科

通信作者:曾正陪,Email:zengzhengpei@aliyun.com

已知有 17 个致病基因,根据基因突变涉及的细胞内不同信号传导通路,可将这些基因分为两类,第一类(Cluster 1)与缺氧通路有关,通过激活缺氧诱导因子,促进与缺氧有关的生长因子表达,从而刺激肿瘤生长,包括 VHL、SDHx (SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2)、HIF2A、FH、PHD1、PHD2、HRAS、MDH2 和 KIF1Bβ 等基因;第二类(Cluster 2)通过激活 MAPK 和(或)mTOR 信号传导通路促进肿瘤生长,包括 NF1、RET、MAX 和 TMEM127 等基因^[4-7]。

约 50% 的 PPGL 存在上述基因突变,其中 35% ~ 40% 为胚系突变,表现为家族遗传性并作为某些遗传性综合征的表现之一(表 1、2),突变频率依次为 SDHB (10.3%)、SDHD (8.9%)、VHL (7.3%)、RET (6.3%) 及 NF1 (3.3%); SDHC、SDHA、MAX 及 TMEM127 的突变频率 < 2%; 15% ~ 25% 的患者存在肿瘤组织的体系突变,在散发性 PPGL 中的发生频率依次为 NF1 (25%)、VHL (9%)、HIF2A (7%)、HRAS (6%)、RET (5%) 和 MAX (3%)^[3]。部分散发性 PPGL 的发病机制尚不完全清楚。

三、临床表现

PPGL 依据患者的基因类型不同,其临床表现有较大差异,不同基因突变的患者在 PPGL 的肿瘤部位、良/恶性、CA 分泌类型及复发倾向上均明显不同(表 1)。有 SDHx 基因突变的患者多发生头颈部及交感神

经 PGL,其中部分患者可合并肾癌、胃肠道间质瘤和垂体瘤;VHL、RET、NF1、TMEM127 或 MAX 基因突变常见于 PCC 患者,且多为双侧肾上腺受累;RET 基因突变亦见于多内分泌腺瘤病 II 型(MEN II);SDHB 和 FH 基因突变的患者多提示为恶性 PGL。有 RET 和 NF1 基因突变的 PCC 主要分泌 E,而有 VHL、SDHx 突变的肿瘤则以分泌 NE 为主^[3-7]。

PPGL 的主要临床表现为高 CA 分泌所致的高血压及其并发症,由于肿瘤持续性或阵发性分泌释放不同比例的 E 和 NE,故患者的临床表现不同。可表现为阵发性、持续性或在持续性高血压的基础上阵发性加重;阵发性高血压为 25% ~ 40%;持续性高血压约占 50%,其中半数患者有阵发性加重;约 70% 的患者合并体位性低血压;另有少数患者血压正常。由于肾上腺素能受体广泛分布于全身多种组织和细胞,故患者除高血压外,还有其他的特征性临床表现(表 3),如头痛、心悸、多汗是 PPGL 高血压发作时最常见的三联征,对诊断具有重要意义^[1-2]。

四、检查

(一)筛查对象

推荐对以下人群进行 PPGL 的筛查。

1. 有 PPGL 的症状和体征,尤其有阵发性高血压发作的患者。
2. 使用 DA D2 受体拮抗剂、拟交感神经类、阿片

表 1 遗传性 PPGL 的致病基因及临床特征

致病基因	综合征	遗传性	相关疾病	PCC	交感神经副神经节瘤	头颈部副神经节瘤	多发/复发	生化	恶性
VHL	von Hippel-Lindau 综合征	AD	+++ HM/RCC/PL	++ (10%~20%)	±	±	+++	NE	5%
RET	多内分泌腺瘤病 2 型	AD	100% MTC/HP	++ (50%)	-	-	+++	E	<5%
NF1	神经纤维瘤病 1 型	AD	100% NF	+(5%)	-	-	+++	E	9%
SDHB	副神经节瘤 4 型	AD	+ GIST/RCC	+	+++	+	++	NE	40%
SDHD	副神经节瘤 1 型	AD/PT	+ GIST/PA	+	++	+++	+++	NE	5%
SDHC	副神经节瘤 3 型	AD	+ GIST	-	+	++	-	NE	不明确
SDHA	副神经节瘤 5 型	AD	+ GIST	±	++	±	-	NE	不明确
SDHAF2	副神经节瘤 2 型	AD/PT	无	-	-	++	-	-	不明确
TMEM127	不明确	AD	无	+++ (100%)	-	-	++	E	±
MAX	不明确	AD/PT	无	+++ (100%)	+-	-	++	E/NE	10%
FH	不明确	AD	+ UL	+	+	+	+	NE	43%

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;PCC:嗜铬细胞瘤;AD:常染色体显性遗传;PT:父系遗传;HM:血管母细胞瘤;RCC:肾透明细胞瘤;PL:胰腺病变;MTC:甲状腺髓样癌;HP:甲状旁腺功能亢进症;GIST:胃肠道间质瘤;PA:垂体瘤;UL:子宫肌瘤;NE:去甲肾上腺素;E:肾上腺素;-:未见;±:极少见;+:较少见;+:常见;+++ :很常见

表 2 PPGL 遗传综合征的临床特征

遗传综合征	除 PPGL 外的临床疾病
多内分泌腺瘤病 2A 型	甲状腺髓样癌,原发性甲状旁腺功能亢进症,皮肤苔藓样淀粉样变性
多内分泌腺瘤病 2B 型	甲状腺髓样癌,皮肤黏膜神经瘤,类马凡体型,角膜神经髓鞘化,肠神经节瘤(先天性巨结肠病)
von Hippel-Lindau 综合征	中枢神经系统血管母细胞瘤(小脑、脊髓、脑干),视网膜血管母细胞瘤,肾透明细胞瘤/肾囊肿,胰腺神经内分泌肿瘤和浆液性囊腺瘤,中耳内淋巴囊腺瘤,附睾和子宫阔韧带的乳头状囊腺瘤
神经纤维瘤病 1 型	神经纤维瘤,多发性牛奶咖啡斑,腋窝和腹股沟的斑点,虹膜错构瘤(Lisch 结节),骨异常,中枢神经系统神经胶质瘤,巨头畸形,认知障碍

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤



表 3 PPGL 临床表现

症状或体征	频率 (%)	症状或体征	频率 (%)
心悸	62%~74%	腹痛/胸痛	20%~50%
多汗	61%~72%	恶心/呕吐	23%~43%
头痛	61%~69%	疲乏	15%~40%
头痛/心悸/多汗	40%~48%	紧张焦虑	20%~40%
面色苍白/面红	35%~70%	肢端发凉	23%~40%
体重下降	23%~70%	胸闷	11%~39%
头晕	42%~66%	震颤	13%~38%
高血糖	42%~58%	发热	13%~28%
便秘	18%~50%	视物模糊	11%~22%

注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

类、NE 或 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等药物可诱发 PPGL 症状发作的患者。

3. 肾上腺意外瘤伴有或不伴有高血压的患者。

4. 有 PPGL 的家族史或 PPGL 相关的遗传综合征家族史的患者(表 2)。

5. 有既往史的 PPGL 患者。

(二)生化检验

激素及代谢产物的测定是 PPGL 定性诊断的主要方法,包括测定血和尿 NE、E、DA 及其中间代谢产物甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)和终末代谢产物香草扁桃酸(VMA)浓度。MN 及 NMN(合称 MNs)是 E 和 NE 的中间代谢产物,它们仅在肾上腺髓质和 PPGL 瘤体内代谢生成并且以高浓度水平持续存在,故是 PPGL 的特异性标记物。因肿瘤分泌释放 NE 和 E 可为阵发性并且可被多种酶水解为其代谢产物,故当 NE 和 E 的测定水平为正常时,而其 MNs 水平可升高,故检测 MNs 能明显提高 PPGL 的诊断敏感性及降低假阴性率^[1-3,8]。

推荐诊断 PPGL 的首选生化检验为测定血游离 MNs 或尿 MNs 浓度(11●●●●),其次可检测血或尿 NE、E、DA 浓度以帮助进行诊断。

1. MNs 水平测定:(1)血浆游离 MNs:因体位及应激状态均可影响 CA 水平,故建议患者休息 30 min 后于仰卧位或坐位时抽血,其正常参考值范围也应为相同体位。(2)24 h 尿 MNs:患者应留取 24 h 尿量并保持尿液酸化状态再检测 MNs 水平。(3)建议使用液相色谱串联质谱分析(LC-MS/MS)或液相色谱电化学检

测方法(LC-ECD)测定 MNs(21●●○○)。

MNs 诊断 PPGL 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.965~1、敏感性 95%~100%、特异性 69%~98%(表 4)。文献报道的正常参考值上限:血浆游离 NMN 浓度 0.6~0.9 nmol/L、MN 浓度 0.3~0.6 nmol/L;24 h 尿 NMN 水平 3.0~3.8 μmol/L、24 h 尿 MN 水平 1.2~1.9 μmol/L^[3]。国内资料显示,血浆游离 NMN 浓度为 0.8 nmol/L 时,诊断 PPGL 的敏感性和特异性分别为 95%、90%;血浆游离 MN 浓度在 0.4 nmol/L 时诊断的敏感性和特异性分别为 51%、90%^[9]。

点评:(1)测定血浆游离或尿 MNs 水平用于诊断 PPGL 的敏感性高,但假阳性率也高达 19%~21%。如果以 NMN 或 MN 单项升高 3 倍以上或两者均升高做判断标准则假阳性率可降低,但临床应进一步检查以进行确诊;对 MNs 轻度升高的患者应排除影响因素后重复测定。(2)坐位 NMN 水平的参考值上限是仰卧位的 2 倍,故应使用同一体位的参考值来判断结果。(3)NMN 水平随年龄增加,故需按不同年龄调整参考值上限以减少假阳性。(4)应避免应激、食用咖啡因类食物对 MNs 测定结果的影响;严重疾病患者在重症监护时可出现假阳性结果。(5)避免使用直接干扰检测方法的药物(表 5)。选择性 α1-受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)及钙拮抗剂对血和尿 MNs 检测结果无明显影响^[3]。

2. CA 水平测定:(1)24 h 尿 CA 排泄水平:应留取 24 h 尿量,并保持尿液 pH<3。(2)血 CA 浓度:患者空腹、卧位休息 30 min 后抽血,取血前 30 min 应于静脉内留置注射针头,以减少抽血时疼痛刺激所致生理性升高。(3)建议采用高效液相色谱法(HPLC)进行 CA 浓度测定,其诊断 PPGL 的敏感性 69%~92%,特异性 72%~96%^[8]。

点评:(1)PPGL 患者在持续性高血压或阵发性高血压发作时,其血浆或尿 CA 水平较正常参考值上限增高 2 倍以上才有诊断意义。血浆 CA 结果可受环境、活动等因素影响,如应激时和焦虑状态患者的血浆

表 4 血/尿 MNs 诊断 PPGL 的敏感性和特异性[% (n)]

第一作者,年份	敏感性		特异性	
	血浆	尿	血浆	尿
Lenders, 2002	98.6% (211/214)	97.1% (102/105)	89.3% (575/644)	68.6% (310/452)
Unger, 2006	95.8% (23/24)	93.3% (14/15)	79.4% (54/68)	75.0% (39/52)
Hickman, 2009	100.0% (14/14)	85.7% (12/14)	97.6% (40/41)	95.1% (39/41)
Grouzmann, 2010	95.7% (44/46)	95.0% (38/40)	89.5% (102/114)	86.4% (121/140)
Unger, 2012	89.5% (17/19)	92.9% (13/14)	90.0% (54/60)	77.6% (38/49)

注:MNs:甲氧基肾上腺素类;PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

表 5 影响血/尿 MNs 升高的药物

药物	血浆		尿	
	NMN	MN	NMN	MN
对乙酰氨基酚 ^a	++	-	++	-
α-甲基多巴 ^a	++	-	++	-
三环类抗抑郁药 ^b	++	-	++	-
丁螺环酮 ^a	-	++	-	++
单胺氧化酶抑制剂 ^b	++	++	++	++
拟交感神经药 ^b	+	+	+	+
可卡因 ^b	++	+	++	+
柳氮磺胺吡啶 ^a	++	-	++	-
左旋多巴 ^c	+	+	++	+
酚苄明 ^b	++	-	++	-
选择性 α1-受体阻滞剂 ^b	-	-	-	-
β-受体阻滞剂 ^a	-	+	++	++
拉贝洛尔 ^a	-	-	++	++

注: MNs: 甲氧基肾上腺素类; NMN: 甲氧基去甲肾上腺素; MN: 甲氧基肾上腺素; ++: 明显增加; +: 轻度增加; -: 未增加; ^a: 干扰部分液相色谱结合电化学检测法(LC-ECD)检测; ^b: 药效动力学干扰导致用所有方法检测均使结果升高; ^c: 干扰部分 LC-ECD 检测以及药效动力学干扰导致所有检测方法均可增加多巴胺代谢产物 3-甲氧基酪胺

CA 水平亦升高。(2) 停用对尿 CA 测定结果有干扰的药物, 如利尿剂、肾上腺受体阻滞剂、扩血管药、钙通道阻滞剂等; 外源性拟交感药物及甲基多巴、左旋多巴亦可导致假阳性结果^[1-2,10]。

3. 尿 VMA 水平测定: 检测尿 VMA 水平对诊断 PPGL 的敏感性为 46% ~ 77%, 特异性为 86% ~ 99%, 但应同时检测血、尿 CA 水平^[8]。

4. 药理激发或抑制试验的敏感性和特异性差, 并有潜在风险, 故不推荐使用。

(三) 影像学检查

应在首先确定 PPGL 的定性诊断后再进行肿瘤的影像学检查定位, 常用方法如下。

1. 建议首选计算机断层扫描(CT)作为肿瘤定位的影像学检查(2|●●●○), CT 对胸、腹和盆腔组织有很好的空间分辨率, 并可发现肺部转移病灶, 增强 CT 诊断 PPGL 的敏感性为 88% ~ 100%。

2. 推荐磁共振成像(MRI)用于以下情况(1|●●●○): (1) 探查颅底和颈部 PGL, 其敏感性 90% ~ 95%。(2) 有肿瘤转移的患者。(3) CT 检查显示体内存留金属异物伪影。(4) 对 CT 造影剂过敏以及如儿童、孕妇、已知种系突变和最近已有过度辐射而需要减少放射性暴露的人群^[3]。

3. 根据患者的临床、生化及基因结果可选择进行下述功能影像学检查。

◆间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)显像: ¹²³I-MIBG 显像诊断 PPGL 的敏感性高于 ¹³¹I-MIBG 显像, 其诊断 PCC 或 PGL 的敏感性分别为 85% ~ 88%、56% ~ 75%, 特异性分别为 70% ~ 100%、84% ~ 100%。MIBG 显像对转移性、复发性 PPGL, 位

于颅底和颈部、胸腔、膀胱 PGL, 与 SDHx (尤其是 SDHB) 基因相关 PPGL 的检出敏感性较低。恶性 PPGL 患者发生转移且不能手术时, 如 MIBG 显像阳性, 则可应用 ¹³¹I-MIBG 治疗^[3]。

建议有转移或转移风险的患者用 ¹²³I-MIBG 显像结果来评价 ¹³¹I-MIBG 治疗的可能性(2|●○○○)。

点评: 拟交感神经药、阻断 CA 转运药物如可卡因和三环类抗抑郁药、钙通道阻滞剂、α-及 β-肾上腺素能受体阻滞剂等可减少 ¹²³I-MIBG 浓聚, 故需停药 2 周后再行 MIBG 显像。

◆生长抑素受体显像: 对头颈部 PGL 肿瘤定位的敏感性为 89% ~ 100%, 明显优于 MIBG (18% ~ 50%); 对 PGL 定位的敏感性(80% ~ 96%) 高于 PCC (50% ~ 60%), 故推荐可用生长抑素受体显像来筛查恶性 PGL 的转移病灶。

◆¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F-FDG-PET/CT): 建议用于肾上腺外的交感性 PGL、多发性、恶性和(或)SDHB 相关的 PPGL 的首选定位诊断, 其对转移性 PPGLs 的诊断敏感性为 88%^[3](2|●●●○)。

(四) 基因检测

推荐对所有 PPGL 患者均应进行基因检测, 可根据患者的肿瘤定位和 CA 生化表型选择不同类型的基因检测(表 1, 图 1)(1|●●●○); 建议对所有恶性 PPGL 患者检测 SDHB 基因(2|●●●○); 对有 PPGL 阳性家族史和遗传综合征表现的患者可以直接检测相应的致病基因突变; 建议应到有条件的正规实验室进行基因检测^[3]。

五、治疗

(一) 手术治疗

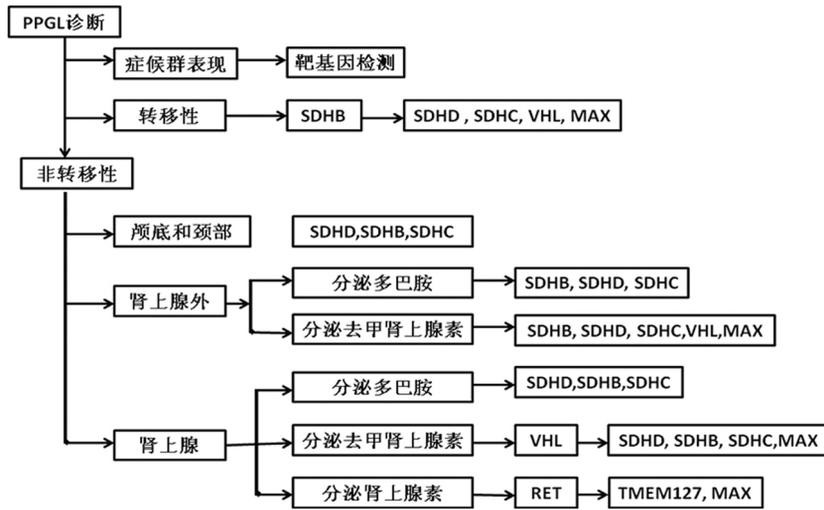
确诊 PPGL 后应尽早手术切除肿瘤, 但手术前必须进行充分的药物准备, 以避免麻醉和术中、术后出现血压大幅度波动而危及患者生命。

1. 术前准备。

◆药物: 建议除头颈部 PGL 和分泌 DA 的 PPGL 外, 其余患者均应服用 α-受体阻滞剂做术前准备(2|●●○○)。可先用选择性 α1-受体阻滞剂或非选择性 α-受体阻滞剂控制血压, 如血压仍未能满意控制, 则可加用钙通道阻滞剂。

用 α-受体阻滞剂治疗后, 如患者出现心动过速, 则再加用 β-受体阻滞剂(表 6), 但是绝对不能在未服用 α-受体阻滞剂之前使用 β-受体阻滞剂, 因为 PPGL 患者先服用 β-受体阻滞剂可导致急性肺水肿和左心衰的发生^[1-3]。

α-甲基酪氨酸有抑制 CA 合成的作用, 可与 α-受



注: PPGL: 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤

图 1 PPGL 的基因筛查流程

表 6 PPGL 术前药物准备

治疗方法	药物使用选择	开始剂量	常用终剂量
治疗 1: 确诊后即可开始治疗, 视血压情况逐渐增加剂量	α 受体阻滞剂 酚苄明 多沙唑嗪	5-10 mg b. i. d. 2 mg/d	1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 32 mg/d
治疗 2: 视病情需要, 可与治疗 1 合用。应选择控释、缓释或长效制剂	硝苯地平 氨氯地平	30 mg/d 5 mg/d	60 mg/d 10 mg/d
治疗 3: 按治疗 1 服药至少 3~4 天后如发生心动过速或者合并儿茶酚胺性心脏病时, 方可开始使用	β 受体阻滞剂 美托洛尔 阿替洛尔	12.5 mg b. i. d. 25 mg/d	25 mg b. i. d. 50 mg/d

注: 药物治疗时, 必须首先选择 α 受体阻滞剂, 如首选 β 受体阻滞剂则可发生高血压危象和左心衰; 服药至少 2~4 周, 待血压、心率控制, 血容量恢复后再行手术; 服药期间应监测血压、心率, 根据病情进行个体化治疗

体阻滞剂短期联合使用以控制血压, 减少围手术期间的血流动力学波动。此外, 患者应摄入高钠饮食和增加液体入量, 以增加血容量, 防止肿瘤切除后发生严重低血压^[1](11●●○○)。

◆ 术前药物准备充分的标准: (1) 患者血压控制正常或基本正常, 无明显体位性低血压; (2) 血容量恢复: 红细胞压积降低, 体重增加, 肢端皮肤温暖, 微循环改善; (3) 高代谢症群及糖代谢异常得到改善; (4) 术前药物准备时间存在个体差异, 一般至少为 2~4 周, 对较难控制的高血压并伴有严重并发症的患者, 应根据患者病情相应延长术前准备时间^[1]。

2. 手术。

◆ 推荐对大多数 PCC 患者行腹腔镜微创手术(11●●○○), 如肿瘤直径>6 cm 或为侵袭性 PCC, 则应进行开放式手术以确保肿瘤被完整切除; 为避免局部肿瘤复发, 术中应防止肿瘤破裂。

◆ 推荐对 PGL 患者行开放式手术(11●○○○), 但对于小肿瘤、非侵袭性 PGL, 建议可行腹腔镜手术(21●○○○)。

◆ 建议对双侧 PCC 患者手术时应尽量保留部分肾上腺, 以免发生永久性肾上腺皮质功能减退(21●

○○○)。

◆ 术中血压监测及管理: 手术中应持续监测血压、心率、中心静脉压和心电图, 有心脏疾病的患者应监测肺动脉楔压; 术中如出现血压明显升高, 可静脉滴注或持续泵入酚妥拉明或硝普钠; 如心率显著增快或发生快速型心律失常, 则在先使用 α-受体阻滞剂后, 再静脉用速效型半衰期较短的选择性 β₁-受体阻滞剂艾司洛尔治疗^[1]。

◆ 如切除肿瘤后患者血压明显下降或出现低血压, 则应立即停用 α-受体阻滞剂并快速补充血容量, 维持正常的中心静脉压, 必要时使用血管活性药物^[1]。推荐术后 24~48 h 要密切监测患者的血压和心率(11●●○○)。

3. 术后监测及随访。

◆ 术后应注意双侧肾上腺部分切除或孤立性肾上腺行单侧肾上腺部分切除患者可能存在继发性肾上腺皮质功能减退的风险。

◆ 术后 2~4 周应复查 CA 或 MNs 水平以明确是否成功切除肿瘤。

◆ 需对术后患者进行终身随访, 建议每年至少复查 1 次以评估肿瘤有无复发或转移; 而对有基因突变

的 PPGL 患者应 3~6 个月随访 1 次。随访观察内容包括症状、体征、血/尿 MNs 或 CA,必要时进行影像学检查(21●●○○)。

(二) 恶性 PPGL 的治疗

1. ¹³¹I-MIBG 治疗: ¹³¹I-MIBG 治疗仅对 MIBG 核素显像阳性的患者有效,目前尚无 ¹³¹I-MIBG 治疗剂量的统一标准。国内常用的单次治疗剂量为 200 mCi,可根据患者对治疗的疗效和不良反应来决定治疗的频度和剂量,累计治疗剂量可达 800~1 000 mCi,每次治疗后至少 3~6 个月内应评估疗效。国内治疗的完全有效率为 3%~5%、部分有效率和病情稳定率可达 73%~79%、患者的 5 年生存率达 45%~68%^[12]。¹³¹I-MIBG 的剂量增加可提高缓解率,但不良反应也增多。最常见为骨髓抑制,87% 的患者可出现 3~4 级中性粒细胞减少,83% 的患者血小板减少,也有骨髓增生异常综合征、急性或慢性髓系白血病的报道^[13-14]。

2. 化疗:常见的化疗方案包括:(1) 磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪(cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine, CVD)方案;(2) 依托泊苷和顺铂(etoposide and cisplatin, EP)方案。CVD 方案多在 2~4 个疗程后起效,治疗完全有效率、部分有效率及病情稳定率分别为 4%、37% 和 14%。不良反应主要有骨髓抑制、周围神经病变、胃肠道反应、肝功能异常和低血压等^[15]。

3. 其他治疗:对肿瘤及转移病灶的局部放疗、伽马刀、射频消融和栓塞治疗等,可减轻患者的部分临床症状和肿瘤负荷,但对患者生存时间的改变却不明显。

六、特殊病情的诊断治疗

(一) CA 心肌病

高 CA 血症引起的心脏损害称为 CA 心脏病。尸检发现 58% 的 PPGL 患者存在 CA 心脏病,其病理改变除了因长期严重高血压造成的心室肥厚外,高 CA 血症还可导致心肌损伤、心肌纤维化、心肌缺血和心律失常等^[1]。

CA 心肌病目前尚无统一诊断标准,较多使用以下标准:

1. 有 PPGL 的实验室和影像学证据。
2. 有心脏异常的临床和(或)实验室发现:临床表现有胸痛,心力衰竭症状和体征;心电图提示持续 3 个或 3 个以上导联 T 波低平或倒置,S-T 段偏移或心律失常;超声心动图提示心肌肥厚,左室舒张功能减低,左室射血分数降低,室壁运动异常等。

3. PPGL 切除后上述病变明显改善或消失。

4. Takotsubo 心肌病,又称为短暂性左心室心尖球样综合征,是极罕见的 PPGL 心肌病变,患者的临床表

现和心电图的变化与急性心肌梗死相似;左心室造影显示心尖部及心室中部室壁运动障碍和心底部过度收缩运动异常,而冠状动脉无异常^[16]。

由于部分 CA 心肌病因冠脉收缩和心肌缺血所致,故使用 α -受体阻滞剂及甲基酪氨酸治疗后不仅能控制患者血压,并能有效逆转心脏损害。在用 α -受体阻滞剂治疗后,如患者发生心动过速或快速型心律失常,可用 β -受体阻滞剂减慢心率,但应注意用药后可能出现心脏失代偿及心衰加重等。应用 ACEI 和 ARB 类药物可防止心肌纤维化^[17]。

CA 心肌病导致的心律失常、心力衰竭及心肌梗死是 PPGL 患者手术前的最常见死因。手术切除肿瘤后,大部分 CA 心肌病患者的心律失常及心肌缺血消失,心电图及心功能恢复正常,心室肥厚也能逆转,但心肌梗死病灶会长期存在。

(二) PPGL 危象

PPGL 危象发生率约为 10%,临床表现可为严重高血压或高、低血压反复交替发作;出现心、脑、肾等多器官系统功能障碍,如心肌梗塞、心律失常、心肌病、心源性休克;肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS);脑血管意外、脑病、癫痫;麻痹性肠梗阻、肠缺血;肝、肾功能衰竭等;严重者导致休克,最终致呼吸、循环衰竭死亡^[1,18]。

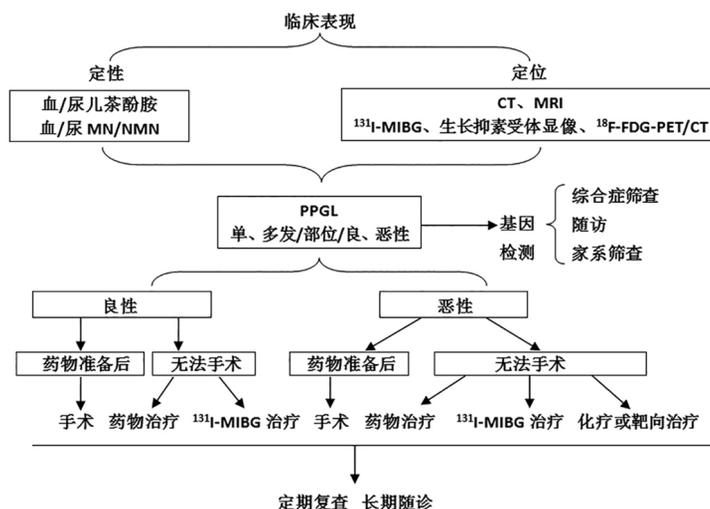
PPGL 危象可因大量 CA 突然释放而发生,也可因手术前或术中挤压、触碰肿瘤、使用某些药物(如糖皮质激素、 β -受体阻滞剂、胃复安、麻醉药)以及创伤、其他手术应激等而诱发,故临床中应注意避免这些诱因^[18]。

PPGL 高血压危象发作时,应从静脉泵入 α -受体阻滞剂,可从小剂量开始并严密监测血压、心率变化,根据患者对药物的降压反应,逐渐增加和调整剂量;当高血压危象被控制,患者病情平稳后,再改为口服 α -受体阻滞剂治疗做手术前准备。如高、低血压反复交替发作时,除静脉泵入 α -受体阻滞剂外,还需另建一条静脉通道进行容量补液、监测血流动力学指标并纠正低容量休克。PPGL 危象死亡率较高,需多学科合作,密切监测并对患者进行个体化指导治疗^[1]。

七、PPGL 的诊治流程

PPGL 的定性、定位诊断和治疗,推荐按照以下流程图进行(图 2)。

由于 PPGL 是一种疑难复杂的内分泌性疾病,其肿瘤可位于全身沿交感神经链分布的多个部位,故对其进行的定性、定位诊断和手术、核素治疗等也涉及多个学科,因此在综合医院开展以内分泌科为主的多学科分工合作及术后随诊等是保障该病诊治成功的关键。



注:PPGL:嗜铬细胞瘤和副神经节瘤;MN:甲氧基肾上腺素;NMN:甲氧基去甲肾上腺素;CT:计算机断层增强扫描;MRI:磁共振成像;MIBG:间碘苄胍;¹⁸F-FDG-PET/CT:¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描

图2 PPGL的诊断治疗流程

参加共识讨论的专家名单(按姓氏拼音顺序排列):陈兵、窦京涛、蒋怡然、李彩萍、李启富、刘建民、宁光、汤旭磊、童安莉、王卫庆、严励、曾正陪。

参 考 文 献

- [1] 曾正陪. 肾上腺髓质疾病. 见: 史轶鞅, 主编. 协和内分泌和代谢学[M]. 第1版. 北京: 科学出版社, 1999. 1222-1244.
- [2] 曾正陪. 嗜铬细胞瘤. 见: 陈家伦, 主编. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011. 637-644.
- [3] Lenders JW, 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. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- [4] Shuch B, Ricketts CJ, Metwalli AR, et al. The genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma: implications for management [J]. Urology, 2014, 83(6): 1225-1232. DOI: 10.1016/j.urology.2014.01.007.
- [5] Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(2): 108-119. DOI: 10.1038/nrc3648.
- [6] Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): E531-541. DOI: 10.1210/jc.2014-3399.
- [7] Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, et al. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): E1352-1360. DOI: 10.1210/jc.2013-4375.
- [8] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? [J]. JAMA, 2002, 287(11): 1427-1434.
- [9] 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.

- [10] Bravo EL, Gifford JR. Diagnosis. In: Manger WM, Gifford RW (eds). Clinical and Experimental Pheochromocytoma [M]. 2nd ed. Cambridge Mass: Blackwell Science, 1996. 205-332.
- [11] 祝宇, 王卫庆, 沈永倩, 等. 嗜铬细胞瘤术前的高血压控制与术中高容量血液稀释 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(8): 571-573. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1420.2006.08.005.
- [12] 金从军, 邵玉军, 曾正陪, 等. 131I-间位碘代苄胍治疗恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的临床疗效分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.01.006.
- [13] van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, et al. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(4): 487-501. DOI: 10.1111/cen.12341.
- [14] Gonias S, Goldsby R, Mathay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25): 4162-4168. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3496.
- [15] Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(5): 642-651. DOI: 10.1111/cen.12542.
- [16] Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma [J]. Heart, 2013, 99(19): 1438-1444. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304073.
- [17] Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy [J]. Endocr Pract, 2008, 14(9): 1137-1149. DOI: 10.4158/EP.14.9.1137.
- [18] Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 581-591. DOI: 10.1210/jc.2012-3020.

(收稿日期: 2015-09-25)

(本文编辑: 朱梅华)