

## 肾上腺疾病专题

## · 综述 ·

## 甲氧基肾上腺素类物质、3-甲氧酪胺及嗜铬粒蛋白 A 在 PPGL 诊断中的作用

刘鹭 高莹 张俊清 郭晓蕙

北京大学第一医院内分泌科 100034

通信作者:高莹, Email:bjgaoying@yahoo.com

**【摘要】** 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)是继发性高血压的病因之一,近年来其患病率呈上升趋势。甲氧基肾上腺素类物质(metanephrines, MNs)是儿茶酚胺(catecholamine, CA)的中间代谢产物。目前,血、尿 MNs 均已被广泛推荐为PPGL诊断的首选生化标志物。此外,3-甲氧酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)和嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)也可对PPGL的诊断和鉴别良、恶性提供一定的帮助。了解不同生化检测指标在PPGL诊断中的特点、标本采集的注意事项及方法学选择,将有助于提高临床合理规范应用。

**【关键词】** 嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;甲氧基肾上腺素类物质;3-甲氧酪胺;嗜铬粒蛋白 A

**基金项目:**北京大学第一医院科研种子基金(2018SF066)

DOI:10.3760/cma.j.cn12383-20200522-05070

**Role of metanephrines, 3-methoxytyramine and chromogranin A in the diagnosis of PPGL** Liu Lu, Gao Ying, Zhang Junqing, Guo Xiaohui. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Gao Ying, Email: bjgaoying@yahoo.com

**【Abstract】** Pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) results in secondary hypertension. In recent years, the prevalence of PPGL has shown an upward trend. Metanephrines (MNs) are intermediate metabolites of catecholamine (CA). Currently, plasma and urine MNs have been widely recommended as the initial biochemical markers for the diagnosis of PPGL. In addition, 3-methoxytyramine (3-MT) and chromogranin A (CgA) are also useful for the diagnosis and differentiation between benign and malignant PPGL. The understanding of diagnostic advantages of different biochemical markers, precautions for specimen collection and methodological choices will help the doctors applying those tests reasonably.

**【Key words】** Pheochromocytoma; Paraganglioma; Metanephrines; 3-methoxytyramine; Chromogranin A

**Fund program:** Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital (2018SF066)

DOI:10.3760/cma.j.cn12383-20200522-05070

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)是一组起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的神经内分泌肿瘤,为继发性高血压的病因之一,在普通高血压门诊中的患病率为0.2%~0.6%<sup>[1-2]</sup>。近年来随着体检的普及、检测手段的改进以及医务人员对该病认识的提高,PPGL的患病率呈现上升趋势。由于PPGL患者存在较高的心血管疾病风险,且其高儿茶酚胺血症可以通过手术切除肿瘤等方式缓解,因此,

早期识别、及时诊治该病至关重要。

绝大部分PPGL可合成并释放大量的儿茶酚胺类物质。儿茶酚胺(CA)包括肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)。血浆游离型甲氧基肾上腺素类物质(MNs)是临床上较为常见的PPGL生化检测指标。相较于CA, MNs不受PPGL阵发性发作的影响,作为筛查指标更为简便。2014年美国内分泌学会发布的PPGL临床指南<sup>[1]</sup>和2016年中华医学

会发布的PPGL专家共识<sup>[2]</sup>,均已推荐将血、尿 MNs 作为PPGL的首选生化检测指标。此外,近年来部分学者认为,3-甲氧酪胺(3-MT)和嗜铬粒蛋白 A (CgA)对于PPGL的诊断及良、恶性的鉴别也有一定的帮助。因此,本文着重介绍上述指标的检测意义、采集标本的注意事项等问题,以期提高广大医生对PPGL生化检测手段的认识,并对可疑的患者及时筛查。

## 1 CA 的合成、储存和代谢

来源于食物的酪氨酸在肝脏通过酪氨酸羟化酶(TH)羟化形成多巴。多巴经主动转运进入嗜铬细胞,在脱羧酶的作用下转化为 DA,DA 主动转运进入细胞内的颗粒状囊泡,再次羟化形成 NE,后者在苯基乙醇胺 N-甲基转移酶(PNMT)的作用下甲基化,形成 E 并储存至囊泡内。

CA 的代谢过程主要通过两种代谢途径的酶促反应进行。进入代谢的 E、NE 经单胺氧化酶(MAO)的脱氨基作用及儿茶酚-氧-转甲基酶(COMT)的代谢,氧化形成 CA 的终产物香草扁桃酸(VMA)。在另一条途径中,E 和 NE 从囊泡中释放,首先经 COMT 作用合成 CA 的中间代谢产物——甲氧基肾上腺素(MN)和甲氧基去甲肾上腺素(NMN),二者合称为 MNs。MNs 再经 MAO 代谢形成 VMA。和 MN、NMN 相似,3-MT 为 DA 经 COMT 代谢的中间产物。由于交感神经细胞几乎不产生 E,因此 MN 绝大部分(91%)来源于肾上腺髓质。与之相反,NMN 更多来源于交感神经细胞的代谢(77%)<sup>[3]</sup>。

## 2 PPGL 常用生化检测指标

### 2.1 血 MNs

2.1.1 确诊 MNs 连续释放入血,且独立于 CA 的阵发释放。Eisenhofer 等<sup>[4]</sup>的研究显示,97.7% 的血 MN 和 93.9% 的血 NMN 与循环 CA 的释放无关。因此,MNs 对于发作不频繁,或 CA 分泌量较少的 PPGL 诊断有较大帮助,更适合作为 PPGL 的首选筛查指标。大量临床研究数据表明,血 MNs 的诊断敏感性为 91%~100%,特异性为 88%~100%<sup>[1]</sup>;而血 CA 的敏感性、特异性仅维持于 78%~89% 及 78%~84%<sup>[5]</sup>。

2.1.2 定位 MNs 不仅可作为 PPGL 的筛查手段,亦可为肿瘤的定位诊断提供帮助。根据血 MNs 分泌类型,可将 PPGL 分为不同的生化表型(phenotype),即肾上腺素型(adrenergic)、去甲肾上腺素型(noradrenergic)和多巴胺型(dopaminergic)。

2014 年美国 PPGL 诊疗指南分别将血 MN、NMN 和 3-MT 显著升高的 PPGL 定义为肾上腺素型、去甲肾上腺素型及多巴胺型<sup>[1]</sup>。Eisenhofer 等<sup>[6]</sup>的研究建议,将血 MN 升高程度占 MNs 及 3-MT 总体升高程度之和不足 5%、且 3-MT 升高程度占总体升高程度之和不足 10% 的 PPGL 定义为去甲肾上腺素型,而血 MN 升高程度占总体升高程度之和超过 5% 者、3-MT 升高程度占总体升高程度之和超过 10% 者,分别定义为肾上腺素型和多巴胺型。文献表明,肾上腺素型更倾向于肿瘤分布在肾上腺髓质或为肾上腺复发肿瘤,多巴胺型病变更可能位于肾上腺外,去甲肾上腺素型则无法用于评估肿瘤的位置<sup>[6]</sup>。而部分研究认为,MNs 分泌类型与肿瘤分布的特异性,可能与基因突变类型的不同相关。其中,肾上腺素型肿瘤更常出现 *RET/NFI/TMEM127* 等基因位点的突变,去甲肾上腺素型常表现为 *VHL/SDHx* 突变,多巴胺型则更常见 *SDHx* 突变<sup>[3,6]</sup>。但目前,国际上对于 PPGL 生化表型的明确定义和意义尚无统一结论。

2.1.3 大小 此外,MNs 水平与 PPGL 肿瘤的大小呈正相关。一项纳入 214 例患者的研究显示,PPGL 肿瘤的直径与血 MN 和 NMN 测定浓度之和( $r=0.81$ ,  $P<0.001$ )及 24 h 尿 MNs 测定浓度之和( $r=0.77$ ,  $P<0.001$ )均呈正相关<sup>[7]</sup>。血、尿儿茶酚胺的浓度之和亦与肿瘤直径呈正相关(血儿茶酚胺: $r=0.52$ ,  $P<0.001$ ;尿儿茶酚胺: $r=0.54$ ,  $P<0.001$ )。

2.1.4 注意事项 由于 MNs 的检测敏感性极高,故一般认为血 MNs 水平正常的患者可以除外 PPGL,但也存在一些特殊情况,如以头颈部副神经节瘤(HNPGL)为代表的无显著内分泌功能的 PPGL,或单独以 DA 升高为表现的 PPGL,以及肿瘤体积较小者( $<1\text{ cm}$ ),都可能出现 MNs 水平正常<sup>[8-9]</sup>。MNs 水平正常的 PPGL 占 PPGL 总体的 9%~12.7%<sup>[10-11]</sup>,极易引起漏诊。

2.2 24 h 尿 MNs 一般认为,血 MNs 和 24 h 尿 MNs 的诊断效能基本一致。而 24 h 尿标本的采集要求远高于血 MNs 检测,目前对于血 MNs 及 24 h 尿 MNs 的推荐等级尚无先后次序。近年来,研究者对于尿 MNs 的采集方法进行了更多探索。一项纳入 64 例 PPGL 患者和 317 例高血压患者的研究显示,应用肌酐校正的随机尿 MNs 对 PPGL 的诊断敏感性(89.1%)、特异性(96.8%)与 24 h 尿 MNs 检查(敏感性:93.8%;特异性:96.2%)未见显著差

异<sup>[12]</sup>。此外, Peitzsch 等<sup>[13]</sup>的研究认为, 过夜尿的诊断效能与 24 h 尿相似。然而, 目前尚缺乏大型研究证据证明 24 h 尿的可替代性, 因此临床中仍推荐 24 h 尿作为尿 MNs 的检测方法<sup>[1-2]</sup>。

**2.3 3-MT DA 的中间代谢产物 3-MT 的检测** 对于罕见的单独分泌 DA 的 PPGL 及 HNPGL 的诊断有一定帮助。一项纳入 213 例 PPGL 和 38 例 HNPGL 的研究显示, 与单独应用血 MNs 相比, 3-MT 联合 MNs 可将 PPGL 的诊断敏感性从 97.2% 提升至 98.6%, 而 HNPGL 的诊断敏感性则从 22.1% 增高至 50.0%, 并且诊断特异性未见明显下降 (95.9% 比 95.1%)<sup>[14]</sup>。Wang 等<sup>[12]</sup>研究则显示, 24 h 尿 3-MT 联合 MNs 相对于单独应用 24 h 尿 MNs 的诊断效能有增高趋势 (ROC 曲线下面积: 0.996 比 0.982)。但由于目前尚缺乏大型研究数据验证联合 3-MT 对提高 MNs 诊断效能的意义, 因此 3-MT 尚未被指南列入 PPGL 的首选生化检测。

在一项纳入了 63 例 PPGL 患者的小型研究中 (包括 PPGL 转移患者 14 例), 研究者应用液相色谱串联质谱分析法 (LC-MS) 测量 3-MT 对 PPGL 良、恶性的诊断价值, 其敏感性为 93%, 特异性为 41%<sup>[15]</sup>, 因此 3-MT 升高需警惕 PPGL 肿瘤转移的可能。

**2.4 血 CgA** CgA 是嗜铬蛋白家族中最常见的一种酸性可溶性蛋白, 广泛存在于神经内分泌细胞中, 是神经内分泌肿瘤常用的检测指标。由于 30% ~ 50% 的神经内分泌肿瘤血 CgA 水平正常, 故其诊断的敏感性存疑。此外, 人体内血 CgA 的水平容易受到肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病的影响, 因此其诊断特异性也受到一定影响<sup>[16]</sup>。目前已报道的关于 CgA 对 PPGL 诊断效能的研究显示, 其诊断敏感性波动于 73.9% ~ 100%, 特异性波动于 74.2% ~ 96%<sup>[17-19]</sup>, 因此 2014 年美国内分泌协会 PPGL 临床指南及 2016 年中华医学会 PPGL 专家共识并未推荐 CgA 为首选检查指标。此外, Grossrubatscher 等<sup>[17]</sup>的研究显示, 联合 CgA 与尿 CA 可将 PPGL 的诊断敏感性由 90.9% 提升至 100%, 特异性由 100% 降至 85%。而 CgA 与尿 MNs 联合对诊断敏感性无帮助 (100%), 但可降低诊断特异性 (90% 比 85%)。2016 年欧洲内分泌协会发布的 PPGL 术后长期随访指南指出, 对于术前血、尿 MNs 和 3-MT 均正常的 PPGL 患者, 推荐 CgA 作为其术前筛查及术后随访指标<sup>[20]</sup>。

另一些研究认为, CgA 或对恶性 PPGL 的筛查

起到一定的帮助作用。一项纳入 36 例 *SDHB* 突变的恶性 PPGL 患者的研究显示, NMN 对上述患者的诊断敏感性仅为 75.0%, 加入 CgA 作为联合指标后, 其诊断敏感性上升至 94.4%<sup>[21]</sup>。冯超<sup>[22]</sup>提出, 高水平的血 CgA 浓度提示肿瘤可能为恶性, 良性 PPGL 患者术后血清 CgA 浓度下降明显, 而恶性患者术后未见明显下降。

### 3 PPGL 的生化标记物检测指征及注意事项

**3.1 行 MNs 检测的指征** 根据 2014 年美国内分泌协会发布的 PPGL 临床指南及 2016 年中华医学会 PPGL 专家共识, 推荐对以下人群进行 PPGL 的筛查<sup>[2]</sup>: 有 PPGL 的症状和体征, 尤其有阵发性高血压发作的患者; 使用多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂、拟交感神经类、阿片类、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; 肾上腺意外瘤伴有或不伴有高血压的患者; 有 PPGL 的家族史或 PPGL 相关的遗传综合征家族史的患者; 有既往史的 PPGL 患者。

**3.2 筛查注意事项** 由于 CA 类物质同时具备内分泌激素和神经递质的双重作用, 因此体位变动和应激状态等可影响人体 CA 的合成和代谢, 中华医学会专家共识推荐患者平卧位或坐位休息 30 min 后抽血检测 MNs。需要注意的是, 坐位血参考区间应为平卧位的 2 倍。此外, 由于左旋多巴主要来源于食物中的酪氨酸, 因此对于需进行 3-MT 检测的患者, 推荐其空腹检测, 而血浆游离型 MNs 的检测则不受空腹限制。

**3.3 检测方法** 常用的血 CA 及其代谢产物的检测方法包括生物测定法、比色法、荧光测定法、酶联免疫分析 (EIA)、放射免疫分析 (RIA)、液相色谱-电化学法 (LC-ECD) 或高效液相色谱分析法 (HPLC) 以及 LC-MS。

早期的比色法和荧光测定法无法单独测量 MN 和 NMN, 仅能测量总 MNs 的水平, 因而诊断价值不高。RIA 和 EIA 所需成本较低, 但干扰因素较多, 诊断的敏感性和特异性较低, 目前已不推荐作为 MNs 的首选检测方法<sup>[1]</sup>。色谱法如 LC-ECD、HPLC 和 LC-MS 等, 干扰因素较少, 因而诊断价值更高<sup>[3]</sup>。LC-MS 和 LC-ECD 的分析准确度相当<sup>[15]</sup>, 但 LC-ECD 所需样本含量较多、样品制备时间较长<sup>[23]</sup>; LC-MS 在此方面得到了很大改善, 且可应用于 3-MT 的检测<sup>[24]</sup>。目前中华医学会专家共识及美国内分泌协会临床指南均将 LC-MS 和 LC-ECD 作为血 MNs 检测的

首选方法。

此外,当生化检查明确 PPGL 诊断后,应进行肿瘤的影像学检查。目前我国推荐 CT 为首选定位检查项目,MRI 用于头颈部副神经节瘤(PGL)、合并肿瘤转移患者、CT 检查存在体内金属伪影、增强 CT 造影剂过敏以及需要避免辐射暴露的患者。对怀疑转移/复发的 PPGL 患者还可应用间碘苄胍显像、生长抑素受体显像及正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等功能影像学检查进行筛查。

综上所述,高血压是常见慢性疾病之一,PPGL 作为继发性高血压的重要原因,可能导致难以控制的恶性高血压及心脑血管疾病,因此早期发现、及时诊断 PPGL 意义重大。血、尿 MNs 对 PPGL 诊断有重要的筛查意义,3-MT 和 CgA 对于 PPGL 的诊断及鉴别良、恶性鉴别也有一定的帮助。上述生化检测结果需要结合患者临床表现、标本采集情况等综合分析,以帮助临床提供准确的判断。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 181-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002.
- [3] Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Clin Chem, 2014, 60 (12): 1486-1499. DOI: 10.1373/clinchem.2014.224832.
- [4] Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(6): 2175-2185. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4870.
- [5] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? [J]. JAMA, 2002, 287 (11): 1427-1434. DOI: 10.1001/jama.287.11.1427.
- [6] Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al. Catecholamine metabolic and secretory phenotypes in pheochromocytoma [J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 18(1): 97-111. DOI: 10.1677/ERC-10-0211.
- [7] Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines [J]. Clin Chem, 2005, 51(4): 735-744. DOI: 10.1373/clinchem.2004.045484.
- [8] 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. DOI: 10.1530/EJE-13-0882.
- [9] Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Pract, 2015, 21 (4): 406-412. DOI: 10.4158/EP14481.
- [10] 曹万里, 黄宝星, 成康, 等. 血浆游离甲氧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(02): 200-205. DOI: CNKI: SUN: ZLYD.0.2015-02-005.
- [11] 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. DOI: 10.1002/jso.24031.
- [12] Wang K, Gao X, Cong H, et al. Stability and reference intervals of spot urinary fractionated metanephrines and methoxytyramine by tandem mass spectrometry as a screening method for pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocrine, 2020, 69 (1): 188-195. DOI: 10.1007/s12020-020-02267-8.
- [13] Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? [J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182 (5): 499-509. DOI: 10.1530/EJE-19-1016.
- [14] Rao D, Peitzsch M, Prejbisz A, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177 (2): 103-113. DOI: 10.1530/EJE-17-0077.
- [15] Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiss M, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma [J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50 (Pt 2): 147-155. DOI: 10.1258/acb.2012.012112.
- [16] Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame [J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(1): R11-R29. DOI: 10.1530/ERC-17-0269.
- [17] Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(3): 287-293. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x.
- [18] Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T, et al. Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(8): 494-500. DOI: 10.1055/s-0032-1309007.
- [19] Giovannella L, Ceriani L. Serum chromogranin-alpha immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma [J]. Int J Biol Markers, 2002, 17(2): 130-134. DOI: 10.5301/jbm.2008.1853.
- [20] 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. DOI: 10.1530/EJE-16-0033.
- [21] Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas [J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(4): 365-371. DOI: 10.1111/eci.12245.
- [22] 冯超. 嗜铬粒蛋白 A 的生物学特性与嗜铬细胞瘤诊断的相关研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008, 5-6.
- [23] Peaston RT, Graham KS, Chambers E, et al. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411 (7-8): 546-552. DOI: 10.1016/j.cca.2010.01.012.
- [24] Taylor RL, Singh RJ. Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of urinary conjugated metanephrine and normetanephrine for screening of pheochromocytoma [J]. Clin Chem, 2002, 48 (3): 533-539. DOI: 10.1093/clinchem/48.3.533.

(收稿日期: 2020-05-22)

(本文编辑: 王连弟)