

美国内分泌学会建议[1]：推荐使用血浆游离变肾上腺素或尿分馏的变肾上腺素测试作为诊断嗜铬细胞瘤或副神经节瘤的一线生化检测方法。

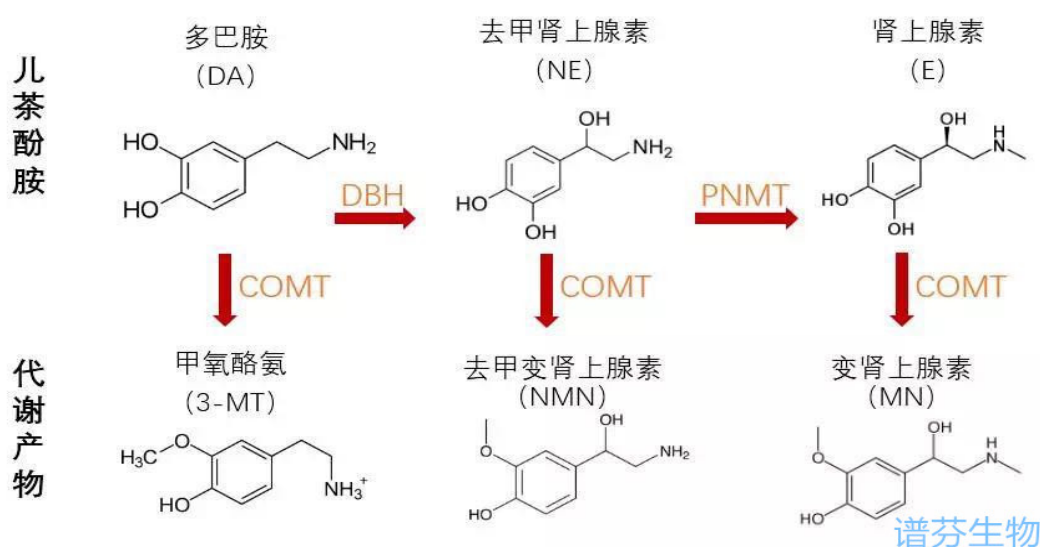
关于嗜铬细胞瘤和副神经瘤 (PPGLs)

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质嗜铬细胞，分泌产生儿茶酚胺；副神经节瘤起源于肾上腺外嗜铬细胞，位于胸、腹和盆腔脊柱旁交感神经链，二者总称 PPGLs (pheochromocytomas or paragangliomas)，是继发性高血压的少见类型，在普通门诊高血压患者中的患病率为 0.2%~0.6%。

副神经节瘤的临床表现多为顽固性高血压，有的患者伴有发作性多汗、心悸、头痛、震颤、皮肤苍白等症状和/或体位性低血压；有的首发症状为麻醉时出现高血压或高血压危象；有的患者可因严重心血管并发症而致死亡。

儿茶酚胺生理作用

儿茶酚胺是由肾上腺髓质，肾上腺神经元及肾上腺外嗜铬体分泌的激素，包括多巴胺 (DA)、肾上腺素 (E) 和去甲肾上腺素 (NE)。而去甲变肾上腺素 (NMN，又名甲氧基去甲肾上腺素) 和变肾上腺素 (MN，又名甲氧基肾上腺素) 分别是 NE 和 E 的代谢产物。这些神经递质被释放到血液中，有助于在大脑中传递神经脉冲，增加能量的葡萄糖和脂肪酸释放，扩张肺部细支气管，并扩张瞳孔。去甲肾上腺素也会收缩血管，增加血压，肾上腺素会提高心率和加快人体新陈代谢。游离变肾上腺素是通过与细胞膜结合的儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 在肾上腺嗜铬细胞内产生的，同时也是产生 PPGLs 肿瘤细胞的。交感神经 (去甲肾上腺素代谢的初始位置) 中若缺失这种酶，那么 COMT 的代谢产物将作为嗜铬细胞瘤的标记物。这些代谢物是持续产生的。



儿茶酚胺代谢图

MNs 检测的临床意义

在正常人群中，血浆 MN 和 NMN 水平低，但在 PPGLs 患者中，浓度可能显著升高。这是由于这些化合物有着相对较长的半衰期，且肿瘤会持续分泌，以及在较小程度上，由肿瘤分泌的儿茶酚胺转化而来。

近年来，血浆游离 MNs 的测定是排除嗜铬细胞瘤的最佳一线生化试验。测试的敏感性为 96%到 99%，特异性为 79%至 89%[4]，因而血浆变肾上腺素和去甲变肾上腺素水平正常者通常极不可能患 PPGLs。

由于嗜铬细胞瘤和相关肿瘤的发病率低（ $<1:100,000$ ），因此在检测出血浆游离变肾上腺素升高后，建议采用其他不同的检测方法确认，以避免大量假阳性检测结果。推荐的二线筛查方式是检测 24h 尿分馏的变肾上腺素（urinary fractionated metanephrines），在大多数情况下足以确定或排除嗜铬细胞瘤。但少数情况下如果有非常高的临床可疑筛查指征，或者测试结果无法定论，则需要进一步检测。在这些情况下，推荐重复检测血浆和尿中的变肾上腺素、额外检测血浆或尿儿茶酚胺、以及影像学检测。

美国内分泌学会临床实践指南推荐[1]

美国 2014 年颁布的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤临床实践指南，是由美国内分泌学会与欧洲内分泌学会和美国临床化学协会共同制定的国际指南。

指南推荐：初始的生化检测应包括测定血浆游离 MN 或尿分馏的 MN；建议用液相色谱质谱法或电化学方法（而非其他实验室方法）进行 PPGLs 的生化诊断；测定血浆 MN 时，要求患者禁食过夜后仰卧位采血，建立与采血体位相同的检测结果参考值区间；对测试结果阳性的患者均应根据数值升高和临床表现的严重程度进

行适当随访。

SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

1.0 Biochemical Testing for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma (PPGL)

1.1 We recommend that initial biochemical testing for PPGLs should include measurements of plasma free metanephrines or urinary fractionated metanephrines. (1|⊕⊕⊕⊕)

1.2 We suggest using liquid chromatography with mass spectrometric or electrochemical detection methods rather than other laboratory methods to establish a biochemical diagnosis of PPGL. (2|⊕⊕○○)

1.3 For measurements of plasma metanephrines, we suggest drawing blood with the patient in the supine position and use of reference intervals established in the same position. (2|⊕⊕○○)

1.4 We recommend that all patients with positive test results should receive appropriate follow-up according to the extent of increased values and clinical presentation. (1|⊕⊕○○)

3.0 Genetic Testing

3.1 We recommend that all patients with PPGLs should be engaged in shared decision making for genetic testing. (1|⊕⊕⊕⊕)

3.2 We recommend the use of a clinical feature-driven diagnostic algorithm to establish the priorities for specific genetic testing in PPGL patients with suspected germline mutations. (1|⊕⊕⊕⊕)

3.3 We suggest that patients with paraganglioma undergo testing of succinate dehydrogenase (SDH) mutations and that patients with metastatic disease undergo testing for *SDHB* mutations. (2|⊕⊕⊕⊕)

3.4 We recommend that genetic testing for PPGL be delivered within the framework of health care. Specifically, pretest and post-test counseling should be available. All tests for PPGL genetic testing should be performed by accredited laboratories. (Ungraded recommendation)

4.0 Perioperative Medical Management

4.1 We recommend that all patients with a hormonally

指南中列出多份研究报告显示尿 MN 检测的敏感性高于儿茶酚胺(CA)及香草扁桃酸(VMA)检测，并能降低尿 CA 和 VMA 检测的假阴性。

1.1 Evidence

There is compelling evidence that measurements of plasma free or urinary fractionated metanephrines are superior to other tests of catecholamine excess for diagnosis of PPGLs; the theoretical basis for this is provided by improved understanding of catecholamine metabolism (27–29). According to this understanding, the free metanephrines are produced within adrenal chromaffin cells (or the tumors derived from these cells) by membrane-bound catecholamine O-methyltransferase. Lack of this enzyme in sympathetic nerves, the major site of initial norepinephrine metabolism, means that the O-methylated metabolites are relatively specific markers of chromaffin tumors. Most importantly, these metabolites are produced continuously within tumors by a process that is independent of exocytotic catecholamine release, which for some tumors occurs at low rates or is episodic in nature.

1277

The high diagnostic accuracy of measurements of plasma free metanephrines has now been confirmed by 15 independent studies (39–53) (Table 4).

Areas under receiver operating characteristic (ROC) curves reported in nine of these studies ranged from 0.965 to 1. Among studies involving comparisons with other biochemical tests, all except two indicated both improved sensitivity and specificity for plasma metanephrines than for plasma ($n = 4$) and urine ($n = 7$) catecholamines or VMA ($n = 1$). These exceptions included one study in which the combination of urinary catecholamines and total metanephrines (normetanephrine and metanephrine measured in combined form by spectrophotometry) was assessed by areas under ROC curves to offer similar diagnostic accuracy to measurements of plasma metanephrines (41).

血浆游离 MN 检测较其他项目特异性相同，但敏感性更高。NIH 在研究家族性 PPGLs 时发现，血浆游离 MN 检测的敏感性为 97%，较其他检测的敏感性（47–74%）更高。另一份 NIH 报告统计了 800 个病人，同样揭示出血浆 MN 检测对 PPGLs 的诊断有更显著的优势。

cated by specific clinical stigmata (Table 3).

1.0 Biochemical Testing for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma

Available tests and test performance

Recommendation

1.1 We recommend that initial biochemical testing for PPGLs should include measurements of plasma free metanephrines or urinary fractionated metanephrines. (1⊕⊕⊕⊕)

1.1 Evidence

There is compelling evidence that measurements of plasma free or urinary fractionated metanephrines are superior to other tests of catecholamine excess for diagnosis

Initial evidence that measurements of plasma free metanephrines provide advantages for diagnosis of PPGLs over other tests was first outlined by Lenders et al (37). Diagnostic specificity was equivalent to other tests, but diagnostic sensitivity was superior. A second National Institutes of Health (NIH) study involving patients screened for hereditary PPGLs established excellent sensitivity of 97%, well in excess of the 47 to 74% for other tests (38). The final NIH report, with cumulative experience in over 800 patients, established that the superiority of plasma metanephrines for the diagnosis remained significant, even when compared with combinations of other tests (39).

The high diagnostic accuracy of measurements of plasma free metanephrines has now been confirmed by 15 independent studies (39–53) (Table 4).

Areas under receiver operating characteristic (ROC)

变肾上腺素检测优势

实验室测定血浆和尿的游离 CA（E、NE、DA）及其代谢产物如 VMA 是传统诊断 PPGLs 的重要方法。肿瘤儿茶酚胺的释放入血呈“间歇性”，直接检测 CA 易出现假阴性。但 CA 在瘤细胞内的代谢呈持续性，其中间产物变肾上腺素类物质（metanephrines，MNs）以“渗漏”形式持续释放入血，血浆游离 MNs 和尿分馏的 MNs 的诊断敏感性优于 CA 的测定。进入循环的 MNs 为游离形式，主要来源于 PPGLs 肿瘤细胞，经消化道、脾、胰的相关酶修饰为硫酸盐结合的 MNs，消化道等本身也可合成大量的硫酸盐结合的 NMN，故结合型 MNs 特异性略差。据美国 Quest 临床实验室数据，血浆游离 MNs 和尿分馏的 MNs 升高值大于或等于正常上限 4 倍以上，诊断 PPGLs 的可能性几乎为 100%。临床疑诊但生化检查结果处于临界或灰区者应标准化取样条件并

考虑药物或压力的影响因素，推荐 24h 尿 MNs 检测或联合检测以提高准确率。

实验室测定方法	分析物	特点	
血浆CAs	E、NE、DA	1. 间歇性分泌并释放入血，造成结果假阴性； 2. 半衰期较短	
血浆游离MNs	游离MN和NMN	1. 游离变肾上腺素是由嗜铬细胞瘤肿瘤细胞内的儿茶酚胺连续产生的 ^[2,3] ； 2. 半衰期长； 3. 反应肿瘤细胞的状态	
24h 尿CAs	E、NE、DA	代表整个24小时内所有通过肾小球过滤的相关分析物的总和	对于部分患者敏感度不够
24h 尿MNs	MN和NMN (游离+结合态)		1. 检测结果为游离型和结合型之和； 2. 可区分MN和NMN

实验室测定血/24h 尿 CAs 和 MNs 比较

测试对象

1. 当医生怀疑某人患有嗜铬细胞瘤或者想排除这种可能性时；
2. 当某人患有高血压、出汗、震颤或严重的头痛等嗜铬细胞瘤的临床症状时；
3. 当患者有持续的高血压或正经历突发性高血压的时；
4. 当一个高血压患者对常规疗法有抗药性，没有对治疗做出反应时；
5. 当肿瘤患者已被治疗，或监测肿瘤是否有复发时；
6. 当某人具有儿茶酚分泌肿瘤的患病史或家族史时或想了解已知这些肿瘤

的遗传风险时。

测试结果解释

正常的结果意味着该人不太可能患有嗜铬细胞瘤或副神经节瘤。血浆游离变肾上腺素试验具有非常高的临床敏感性，因此该测试的阴性预测值非常好。

高于正常范围的变肾上腺素和去甲变肾上腺素结果以及相关的临床症状表明患者中存在分泌儿茶酚胺的肿瘤。建议对所有阳性结果进行跟踪。而是否直接进行成像研究要根据肿瘤的预测概率，变肾上腺素和去甲变肾上腺素增加的程度和模式，以及影响测试结果的其他分析前因素来综合考虑。

液相串联质谱联用技术的优势

使用液相串联质谱联用技术可以在复杂基质如人血清和血浆中获得更高的灵敏度和特异性，可以降低对 PPGLs 这种潜在致命肿瘤的误诊率，减少进一步检测（如影像学检测）的必要。液相串联质谱联用技术可以分离干扰和结构相似的化合物，而免疫测定则可能遭受来自类肾上腺素化合物的交叉反应干扰，导致错误的结果。



AB SCIEX Triple QuadTM 4500MD

一点击上方“凯莱谱”关注我们一

美国内分泌学会建议[1]：推荐使用血浆游离变肾上腺素或尿分馏的变肾上腺素测试作为诊断嗜铬细胞瘤或副神经节瘤的一线生化检测方法。

关于嗜铬细胞瘤和副神经瘤(PPGLs)

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质嗜铬细胞，分泌产生儿茶酚胺；副神经节瘤起源于肾上腺外嗜铬细胞，位于胸、腹和盆腔脊柱旁交感神经链，二者总称 PPGLs (pheochromocytomas or paragangliomas)，是继发性高血压的少见类型，在普通门诊高血压患者中的患病率为 0.2%~0.6%。

副神经节瘤的临床表现多为顽固性高血压，有的患者伴有发作性多汗、心悸、头痛、震颤、皮肤苍白等症状和/或体位性低血压；有的首发症状为麻醉时出现高血压或高血压危象；有的患者可因严重心血管并发症而致死亡。

儿茶酚胺生理作用

儿茶酚胺是由肾上腺髓质，肾上腺神经元及肾上腺外嗜铬体分泌的激素，包括多巴胺(DA)、肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)。而去甲变肾上腺素(NMN，又名甲氧基去甲肾上腺素)和变肾上腺素(MN，又名甲氧基肾上腺素)分别是 NE 和 E 的代谢产物。这些神经递质被释放到血液中，有助于在大脑中传递神经脉冲，增加能量的葡萄糖和脂肪酸释放，扩张肺部细支气管，并扩张瞳孔。去甲肾上腺素也会收缩血管，增加血压，肾上腺素会提高心率和加快人体新陈代谢。游离变肾上腺素是通过与细胞膜结合的儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)在肾上腺嗜铬细胞内产生的，同时也是产生 PPGLs 肿瘤的细胞。交感神经(去甲肾上腺素代谢的初始位置)中若缺失这种酶，那么 COMT 的代谢产物将作为嗜铬细胞瘤的标记物。这些代谢物是持续产生的。

儿茶酚胺代谢图

MNs 检测的临床意义

在正常人群中，血浆 MN 和 NMN 水平低，但在 PPGLs 患者中，浓度可能显著升高。这是由于这些化合物有着相对较长的半衰期，且肿瘤会持续分泌，以及在较小程度上，由肿瘤分泌的儿茶酚胺转化而来。

近年来，血浆游离 MNs 的测定是排除嗜铬细胞瘤的最佳一线生化试验。测试的敏感性为 96% 到 99%，特异性为 79%至 89%[4]，因而血浆变肾上腺素和去甲变肾上腺素水平正常者通常极不可能患 PPGLs。

由于嗜铬细胞瘤和相关肿瘤的发病率低(<1:100,000)，因此在检测出血浆游离变肾上腺素升高后，建议采用其他不同的检测方法确认，以避免大量假阳性检测结果。推荐的二线筛查

方式是检测 24h 尿分馏的变肾上腺素 (urinary fractionated metanephrines)，在大多数情况下足以确定或排除嗜铬细胞瘤。但少数情况下如果有非常高的临床可疑筛查指征，或者测试结果无法定论，则需要进一步检测。在这些情况下，推荐重复检测血浆和尿中的变肾上腺素、额外检测血浆或尿儿茶酚胺、以及影像学检测。

美国内分泌学会临床实践指南推荐[1]

美国 2014 年颁布的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤临床实践指南，是由美国内分泌学会与欧洲内分泌学会和美国临床化学协会共同制定的国际指南。

指南推荐：初始的生化检测应包括测定血浆游离 MN 或尿分馏的 MN；建议用液相色谱质谱法或电化学方法（而非其他实验室方法）进行 PPGLs 的生化诊断；测定血浆 MN 时，要求患者禁食过夜后仰卧位采血，建立与采血体位相同的检测结果参考值区间；对测试结果阳性的患者均应根据数值升高和临床表现的严重程度进行适当随访。

指南中列出多份研究报告显示尿 MN 检测的敏感性高于儿茶酚胺(CA)及香草扁桃酸(VMA)检测，并能降低尿 CA 和 VMA 检测的假阴性。

血浆游离 MN 检测较其他项目特异性相同，但敏感性更高。NIH 在研究家族性 PPGLs 时发现，血浆游离 MN 检测的敏感性为 97%，较其他检测的敏感性（47-74%）更高。另一份 NIH 报告统计了 800 个病人，同样揭示出血浆 MN 检测对 PPGLs 的诊断有更显著的优势。

变肾上腺素检测优势

实验室测定血浆和尿的游离 CA（E、NE、DA）及其代谢产物如 VMA 是传统诊断 PPGLs 的重要方法。肿瘤儿茶酚胺的释放入血呈“间歇性”，直接检测 CA 易出现假阴性。但 CA 在瘤细胞内的代谢呈持续性，其中间产物变肾上腺素类物质（metanephrines，MNs）以“渗漏”形式持续释放入血，血浆游离 MNs 和尿分馏的 MNs 的诊断敏感性优于 CA 的测定。进入循环的 MNs 为游离形式，主要来源于 PPGLs 肿瘤细胞，经消化道、脾、胰的相关酶修饰为硫酸盐结合的 MNs，消化道等本身也可合成大量的硫酸盐结合的 NMN，故结合型 MNs 特异性略差。据美国 Quest 临床实验室数据，血浆游离 MNs 和尿分馏的 MNs 升高值大于或等于正常上限 4 倍以上，诊断 PPGLs 的可能性几乎为 100%。临床疑诊但生化检查结果处于临界或灰区者应标准化取样条件并考虑药物或压力的影响因素，推荐 24h 尿 MNs 检测或联合检测以提高准确率。

实验室测定血/24h 尿 CAs 和 MNs 比较

测试对象

1. 当医生怀疑某人患有嗜铬细胞瘤或者想排除这种可能性时；
2. 当某人患有高血压、出汗、震颤或严重的头痛等嗜铬细胞瘤的临床症状时；
3. 当患者有持续的高血压或正经历突发性高血压的时；
4. 当一个高血压患者对常规疗法有抗药性，没有对治疗做出反应时；
5. 当肿瘤患者已被治疗，或监测肿瘤是否有复发时；
6. 当某人具有儿茶酚分泌肿瘤的患病史或家族史时或想了解已知这些肿瘤的遗传风险时。

测试结果解释

正常的结果意味着该人不太可能患有嗜铬细胞瘤或副神经节瘤。血浆游离变肾上腺素试验具有非常高的临床敏感性，因此该测试的阴性预测值非常好。

高于正常范围的变肾上腺素和去甲变肾上腺素结果以及相关的临床症状表明患者中存在分泌儿茶酚胺的肿瘤。建议对所有阳性结果进行跟踪。而是否直接进行成像研究要根据肿瘤的预测概率，变肾上腺素和去甲变肾上腺素增加的程度和模式，以及影响测试结果的其他分析前因素来综合考虑。

液相串联质谱联用技术的优势

使用液相串联质谱联用技术可以在复杂基质如人血清和血浆中获得更高的灵敏度和特异性，可以降低对 PPGLs 这种潜在致命肿瘤的误诊率，减少进一步检测（如影像学检测）的必要。液相串联质谱联用技术可以分离干扰和结构相似的化合物，而免疫测定则可能遭受来自类肾上腺素化合物的交叉反应干扰，导致错误的结果。

AB SCIEX Triple Quad 4500MD

参考文献

- [1] Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An

Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6):1915-42.

[2] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002 Mar; 287(11):1427-34.

[3] Pacak K, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma: ecommendations for clinical practice from the First International Symposium. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Feb; 3(2):92-102.

[4] Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic Experience. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 4533-4539.

www.cmass.com.cn