

# 多种干扰因素对嗜铬细胞瘤生化检查的影响

闵杰综述,周波审校(重庆医科大学临床七年制 03 级 3 班 400016)

**【关键词】** 嗜铬细胞瘤; 儿茶酚胺; 假阳性; 假阴性  
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.052

中图分类号:R446.1;R730.264

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)19-2132-03

嗜铬细胞瘤是分泌儿茶酚胺(catecholamines, CA)的肿瘤,其细胞来自胚胎发育时的神经嵴,常见于肾上腺髓质,也可见于肾上腺以外的交感神经节、交感神经丛等,一般为阵发性或持续性分泌大量的儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺),引起阵发性或持续性高血压与代谢亢进等临床表现,并多伴有头痛、心悸、出汗等症状<sup>[1]</sup>。但不是每个患者都有这种典型表现。由于嗜铬细胞瘤的临床症状不典型且多变,导致一部分患者在术前或生前未能作出正确的诊断。嗜铬细胞瘤约占高血压病因的 0.5%~1%,是导致顽固性高血压的原因之一,发作时有引起高血压危象等急症意外的危险导致死亡,而且有一部分为恶性嗜铬细胞瘤、遗传综合征,故应及早诊断和治疗<sup>[2]</sup>。由于儿茶酚胺及代谢产物能反映嗜铬细胞瘤的功能状态,临床上将测定血浆、尿液中儿茶酚胺和甲氧基肾上腺素(metanephrines, MN)、甲氧基去甲肾上腺素(nornephrines, NMN)及 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸(vanilmandelic acid, VMA)作为嗜铬细胞瘤的定性诊断指标。但是许多因素可以干扰儿茶酚胺及代谢产物的水平,使实验室检测的生化指标受到影响,导致测定结果假阳性或假阴性,从而对及时诊断和治疗带来困难。为了准确诊断嗜铬细胞瘤,故在此对多种干扰因素对嗜铬细胞瘤生化检测的影响综述如下。

## 1 儿茶酚胺合成代谢

儿茶酚胺是由酪氨酸经过一系列合成代谢过程形成的,酪氨酸在肾上腺髓质和交感神经末梢主动转运获取,经过酪氨酸羟化酶作用,形成多巴,再经过多巴脱羧酶作用转变成多巴胺,在肾上腺髓质中,多巴胺经过一系列酶促反应最终形成 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸。

在这些过程中有几种比较重要的酶影响儿茶酚胺合成代谢的速度。酪氨酸羟化酶是儿茶酚胺合成的限速酶,任何原因改变此酶的活性都能影响儿茶酚胺的合成速度。单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)在儿茶酚胺降解中催化肾上腺素和去甲肾上腺素的 O-甲基化代谢物(3-O-甲基肾上腺素)的脱氨基作用,形成最终代谢产物 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸。儿茶酚-O-位甲基转移酶催化肾上腺素和去甲肾上腺素的 3-O-甲基化作用形成 3-甲氧基肾上腺素、3-甲氧基去甲肾上腺素,形成 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸。

## 2 嗜铬细胞瘤实验室检查

血浆儿茶酚胺及代谢产物反应瞬时的血浆浓度,在嗜铬细胞瘤发作时及激发试验时有很高的诊断价值,24 h 收集的尿液儿茶酚胺及代谢产物可以反映整个留尿期儿茶酚胺的释放量,因此,临床上对怀疑患嗜铬细胞瘤的患者首先选择生化检查定性诊断,并且常用高效液相色谱法测定血浆、尿液儿茶酚胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸<sup>[3]</sup>含量。

在采集血浆样本的时候要求患者清晨空腹安静平卧,插入静脉导管后休息 30 min 后再采血。用装有抗氧化剂的冷冻试

管盛血,并立即低温分离血浆,低温保存待测。收集 24 h 尿液标本时需要在贮尿器内放置浓盐酸防腐<sup>[4]</sup>。

## 3 实验室检查现状

由于实验室检查在采集标本过程中可能会出现操作的错误,最大程度地避免这些误差之后,临床上仍有很多因素可能影响血浆、尿液儿茶酚胺及代谢产物的测定结果,导致假阳性和假阴性<sup>[5]</sup>。

据 Herbomez 等<sup>[6]</sup>研究提出生化检查有不同程度的假阳性,其中饮食、药物、精神压力等是可能因素。Jong 等<sup>[7]</sup>研究发现富含儿茶酚胺的食物对儿茶酚胺代谢物的测定存在影响。Pereira 等<sup>[8]</sup>分别研究调查血浆、尿液儿茶酚胺及代谢产物的检查结果存在假阳性、假阴性,可能与机体受到应激情况或者使用药物有关。Deutschbein 等研究了 180 例健康对象,发现运动能够影响血浆甲氧基肾上腺素、甲氧基去甲肾上腺素的水平,年龄、性别、体质量指数也有不同程度的影响,同时还指出血浆样本采集后需要立即低温保存。Yu 和 Wei 调查 1 896 例患者实验室结果,发现其儿茶酚胺及代谢物检查结果假阳性很高,其中包括生理因素(33%)和药物干扰因素(21%)。Shivaswamy 等<sup>[9]</sup>报道 1 例患者因服用抗惊厥药等导致假阳性,从而导致患者误诊。由 Ito 等<sup>[10]</sup>调查 197 例患者发现 1 例因马沙拉嗪致尿甲氧基去甲肾上腺素水平升高,导致误诊。

## 4 多种因素可能干扰儿茶酚胺及代谢产物的水平

### 4.1 生理因素

由于肾上腺髓质受交感神经胆碱能节前纤维直接支配,所有能刺激肾上腺髓质分泌的因素都是通过增加到达髓质的交感神经冲动来实现的。低血糖可以刺激胰高血糖素分泌升高,从而使肾上腺髓质分泌量增加。饥饿、禁食也可以增加儿茶酚胺的分泌,提供禁食时的代谢性适应,增加脂肪的分解。另外由于运动、寒冷、不安、激怒、疼痛、高温可以造成人体交感神经系统兴奋,刺激肾上腺髓质,使儿茶酚胺分泌增加,提高机体的耐受性,满足机体需要<sup>[4]</sup>。疾病、创伤、缺氧等应激可以引起肾上腺髓质儿茶酚胺的分泌,有助于维持机体的生理平衡,美国梅奥诊所就指出心肌梗死、手术、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、严重的心脏疾病等也可以刺激肾上腺的分泌,干扰患者的儿茶酚胺及代谢物的水平<sup>[11]</sup>。

### 4.2 食物因素

Rayfield 等<sup>[12]</sup>提出一些含有香草醛的食物,比如香蕉、西红柿、香草、茶、咖啡、可乐,会影响 3-甲氧-4-羟苦杏仁酸的检测。Heinemann 等<sup>[13]</sup>指出香蕉和胡桃对儿茶酚胺及代谢物的影响很大,而咖啡、菠萝在摄入量少的前提下对儿茶酚胺及代谢物的影响则很小,每天 20~30 根香烟则没有检测到影响。Jong 等<sup>[7]</sup>在研究中提到富含儿茶酚的食物可以引起健康对象的血浆、尿液中的结合状态下的甲氧基肾上腺素水平,导致结果的假阳性,而对游离状态下的甲氧基肾上腺素、甲氧基去甲肾上腺素的水平影响甚小。另外一些有高度荧光的化合物,如维生素 B、维生素 C 等会干扰儿茶酚胺检测,使 3-甲

氧-4 羟苦杏仁酸结果假性增高,故测定前应停用。维生素 B<sub>6</sub> 是多巴脱羧酶的辅酶,可以增强外周组织脱羧酶的活性,使多巴胺产生增多,导致测定结果增高。

**4.3 药物因素** 精神失常药物:临床上使用单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)产生抗抑郁作用是通过抑制单胺氧化酶,减少中枢神经系统内单胺类神经递质的降解,提高中枢单胺类递质水平,达到提高患者情绪的治疗效果<sup>[14]</sup>。Stahl<sup>[15]</sup>就抗抑郁药的文章中提到使用抗抑郁药通过其作用机制达到治疗效果,同时也能在作用机制的基础上产生不良反应,指出常见的机制就包括三环类抗抑郁药及单胺氧化酶抑制剂,另外三环类抗抑郁药属于非选择性单胺摄取抑制剂,可以阻断多巴胺的失活,与单胺氧化酶抑制剂合用增强抗抑郁作用的同时,会增加去甲肾上腺素的浓度,并导致血压升高,从而可能会引起患者临床表现及实验室检查的假阳性<sup>[16]</sup>。其他抗精神失常药如氯丙嗪等的作用机制是阻断脑内多巴胺受体从而达到治疗作用,因此也会影响儿茶酚胺及代谢物的测定水平。

神经系统药物:抗帕金森病药左旋多巴的作用机制是其在脑内转变成多巴胺,补充了纹状体中多巴胺的不足,抑制胆碱能神经元的功能,因此产生治疗震颤麻痹的作用,达到治疗效果<sup>[14]</sup>,这是因为左旋多巴中的多巴是儿茶酚胺类神经递质酶促合成过程中的中间代谢产物,是多巴胺递质的前提物质<sup>[4]</sup>。其他的抗帕金森病药也不同程度的影响多巴胺在体内的水平达到治疗效果,比如多巴胺激动剂溴隐亭,对多巴胺受体有直接激动作用<sup>[17]</sup>,因此也会影响儿茶酚胺及代谢物的水平。

抗生素类药物:Neill 等<sup>[18]</sup>发现 1 例因服用四环素导致尿儿茶酚胺升高误诊为嗜铬细胞瘤。Hoffman 等<sup>[19]</sup>发现钙通道阻滞剂可以抑制儿茶酚-甲基转移酶,从而影响肾上腺素、去甲肾上腺素的代谢过程。水杨酸类也可能导致甲氧基去甲肾上腺素水平的升高,Ito 等<sup>[20]</sup>调查发现 1 例患者尿甲氧基去甲肾上腺素水平升高,结合影像学检查考虑患者为嗜铬细胞瘤,作腹腔镜检查后病理学诊断为神经节细胞瘤,而这例患者是在服用马沙拉嗪的情况下作以上检查的,误诊考虑与药物有关,同时其他检查对象服用马沙拉嗪后也导致尿甲氧基去甲肾上腺素水平的升高,作影像学检查后却没有发现肿瘤,因此考虑水杨酸类可以引起尿甲氧基去甲肾上腺素的水平升高,导致结果的假阳性。Bravo<sup>[5]</sup>指出对乙酰氨基酚比如阿司匹林可以引起血浆游离甲氧基肾上腺素的水平假性升高,并建议患者在检测前需要停药 5 d 以上。

心血管系统药物:Girerd 等<sup>[20]</sup>在研究中指出拉贝洛尔可能会引起高血压患者的尿甲氧基肾上腺素的水平在正常范围内,因此可能会导致一部分嗜铬细胞瘤患者生化检查结果的假阴性,引起漏诊。美国梅奥诊所<sup>[11]</sup>在调查研究中指出其他的 $\beta$ -受体阻滞药也会干扰尿液儿茶酚胺代谢物的结果,如索他洛尔,并且指出需要至少停药 2 周后再作儿茶酚胺及代谢物的测定,避免引起干扰出现误诊。

## 5 结 论

综上所述,检测儿茶酚胺及代谢产物的水平定性诊断嗜铬细胞瘤是临床目前采用的主要检查手段,但是仍有很多因素干扰实验室检测结果。除外实验室检查系统误差后,生理因素、饮食因素、药物因素是干扰儿茶酚胺及代谢产物水平的常见原因,其中主要见于饮食和药物因素,因此在采集标本前,避免患者进食富含香草醛、儿茶酚、高度荧光的食物,比如香蕉、咖啡、可乐等,应在检测前考虑有否服用过氯丙嗪等抗精神失常药物、左旋多巴等神经系统类药物以及四环素等抗生素类,另外

也应注意心血管系统药物比如拉贝洛尔、索他洛尔会影响儿茶酚胺及代谢物的水平,因此在检测前最好停药 2 周<sup>[11]</sup>。在考虑这些因素干扰结果的同时,还需要多次反复检测儿茶酚胺及代谢物的水平,避免造成误诊和漏诊。

## 参考文献

- [1] Kaltsas GA, Papadogias D, Grossman AB. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas) [J]. *Front Horm Res*, 2004, 31: 61-75.
- [2] Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, et al. Malignant pheochromocytoma [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2006, 15(3): 555-571.
- [3] Malcolm J, Whiting, Matthew P. Advances in Biochemical Screening for Pheochromocytoma using Biogenic Amines [J]. *Clin Biochem Rev*, 2009, 30(1): 3-17.
- [4] 叶章群. 肾上腺疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 44-56.
- [5] Bravo EL. Pheochromocytoma; current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2004, 48(5): 746-750.
- [6] Herbomez M, Forzy G, Bauters C, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(5): 569-575.
- [7] Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, et al. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines; implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2841-2849.
- [8] Pereira MA, Souza BF, Freire DS, et al. Pheochromocytoma [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2004, 48(5): 751-75.
- [9] Shivaswamy V, Goldner WS, Erwin J. Possible new causes for false-positive diagnosis of pheochromocytoma: lamotrigine, aripiprazole, or the combination [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2007, 9(2): 154.
- [10] Ito T, Imai T, Kikumori T, et al. Adrenal incidentaloma: review of 197 patients and report of a drug-related false-positive urinary normetanephrine result [J]. *Surg Today*, 2006, 36(11): 961-965.
- [11] Yogish C, Anna M, William F, et al. Clinical Review 164 The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma; The Mayo Clinic Experience [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10): 4533-4539.
- [12] Rayfield EJ, Cain JP, Casey MP, et al. Influence of diet on urinary VMA excretion [J]. *JAMA*, 1972, 221(7): 704-715.
- [13] Heinemann G, Schievelbein H, Eberhagen D, et al. The influence of different diets and smoking on the clinical chemical diagnosis of pheochromocytoma, neuroblastoma, and carcinoid syndrome (author's transl) [J]. *Klin Wochenschr*, 1981, 59(20): 1165-1173.
- [14] 赵香兰, 黄民. 临床药理学 [M]. 广州: 中山大学出版社, 2003: 81-82.
- [15] Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of

- action[J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59(4): 5-14.
- [16] Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications[J]. J Clin Psychiatry, 1999, 60(4): 4-11.
- [17] Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 16(2): 6564.
- [18] Neill DW, Carre IJ, Mccorry RL, et al. A possible source of error in the diagnosis of pheochromocytoma[J]. J Clin Pathol, 1961, 14: 415-417.
- [19] Hoffman JJML, Willemsen JJ, Thien T, et al. Radioenzy-
- matic assay for plasma adrenaline and noradrenaline: evidence for a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibiting factor associated with essential hypertension[J]. Clin Chim Acta, 1982, 125: 319-327.
- [20] Girerd X, Billaud EM, Sorrel-Dejerine A, et al. Absence of labetalol interference on urine metanephrine determination in hypertensive patients[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1992, 85(8): 1231-1234.

(收稿日期: 2010-01-22)

## 帕金森病生存质量研究概况与评定量表

张 燕 综述, 彭国光<sup>△</sup> 审校 (重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

【关键词】 生存质量; 测量量表; 帕金森

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.053

中图分类号: R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)19-2134-03

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年人常见的神经系统变性疾病,主要发病机制是黑质神经元死亡,其致密部不能合成多巴胺(DA),而引起纹状体中乙酰胆碱(Ach)与DA的功能失去平衡而致病<sup>[1]</sup>。65岁以上老年人中患病率达1%~2%<sup>[2]</sup>,其治疗的主要目标是:最大程度地减轻患者临床症状,改善和提高生存质量(quality of life, QOL)。WHO定义QOL是不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、期望、标准以及所关心的事情、有关生存状况的体验。目前国内对帕金森病患者生存质量研究较少,因此,研究帕金森病患者的生存质量以制定合理有效的医疗策略,才能切实减轻患者和社会的负担。本文就帕金森病生存质量研究的现状和存在的问题进行综述,并比较了几种测量PD的QOL量表。

### 1 生存质量内涵的演变

QOL作为一个专门的术语出现于19世纪30年代,先作为一个社会学指标来使用,反映社会发展水平和人民生活好坏。兴起于19世纪50、60年代,此时其内涵逐渐发展演变,用以评估主观生存质量<sup>[3]</sup>。而70年代后期随着医学模式的改变,医学界开始探讨QOL的测评问题。但随着很难用一个单纯的治愈率来评价治疗效果,生存率的作用也很有限的现代文明病的出现,对一个综合的评价指标的需求便显得极为迫切。因此,为了符合现代新的医学模式的需要,广大医学工作者提出了与健康有关的生存质量概念 HRQOL (health-related quality of life)。HRQOL分为心理、生理、社会三个层面,而帕金森病作为一种慢性疾病,更需要从这三个层面进一步了解<sup>[4]</sup>。

### 2 帕金森病生存质量研究的现状和存在的问题

#### 2.1 帕金森病生存质量研究的现状

2.1.1 帕金森生存质量研究的分类 目前开展PD临床生存质量研究的,从分类来说以护理类以及中西医结合为主。护理方面开展研究发现帕金森病早期综合护理干预,心理护理,居住及社交环境的改善,有效的交流对延缓病情发展,增强患者的生活自理能力,提高QOL有很好的帮助。早期的护理干预包括心理干预,功能训练和预防并发症,这些对只能靠药物或手术治疗控制症状,尚无法根治的PD来说是极其重要的<sup>[5]</sup>。

中西医结合开展PD临床QOL研究发现在西药治疗PD的基础上,加上传统中药物或针灸等治疗,能明显改善患者QOL,但展开系统观察的研究很少。胡氏等根据健康状况调查问卷(SF-36)对80例帕金森患者进行对照观察,结果表明,治疗组患者的生存质量在生理功能、躯体角色功能受限、总体健康、活力、情感角色功能受限、精神康复6个方面明显改善(改善率均在10%以上),与对照组相比,有显著性差异,提示在常规用药(美多巴、安坦)的基础上加上中药制剂女贞养阴颗粒,缓解了西药毒副作用,对患者QOL有所提高<sup>[6]</sup>。

2.2.2 帕金森QOL研究的对象 帕金森QOL研究的对象主要为影响PD患者HRQOL的常见因素。Herlofson和Larsen<sup>[7]</sup>用帕金森39项问卷(PDQ-39)和SF-36评估显示抑郁、压力对PD患者的HRQOL所造成的影响最大。Schrage等<sup>[8]</sup>用PDQ-39、SF-36、欧洲人5项生活质量量表(EQ-5D)评估显示抑郁、行动障碍、姿势不稳和认知障碍对PD患者的HRQOL所造成的影响最大。Sawek等<sup>[9]</sup>用PDQ-39、H-Y分级等评估显示抑郁、认知功能障碍对PD患者的HRQOL所造成的影响极大。Wichowicz等<sup>[10]</sup>用帕金森病统一量表(UPDRS)、H-Y分级、简明智力量表(MMSE)评估显示抑郁对PD患者的HRQOL所造成的影响极大。陈圣鑫等<sup>[11]</sup>用诺丁汉健康调查表(NHP)评估显示患者抑郁、认知功能障碍、运动状况以及年龄、病程和睡眠状况等可能为影响生活质量的因素。宋建良等<sup>[12]</sup>用NHP、韦氏成人智力量表、生活满意度量表评估显示智能障碍对PD患者的HRQOL所造成的影响较大。以上等大量研究表明在PD的诊治过程中应重视患者的抑郁状态、认知功能障碍、运动障碍,予以积极干预,加强运动功能训练和心理治疗,帮助PD患者获得较好的QOL。

2.2 帕金森病生存质量研究的问题 目前PD的QOL研究和疗效评估,大多数采用国外研制的量表,或由国外量表翻译而成,缺少符合中国国情的测量量表,故制定符合中国国情的专业量表,是未来帕金森病QOL评估的主要方向<sup>[13]</sup>。

#### 3 几种常用的帕金森病生存质量量表

生存质量的测定有问卷、访谈、信访等形式,问卷形式的量表是研究生存质量的主要工具。其中,标准化量表评定法是国

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: penwan233@sina.com.