

文章编号: 1001-6325(2024)04-0533-06

临床研究

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者血 NSE 水平与临床特征的关系

李天翊¹, 张文倩^{1,2}, 陈映含^{1,3}, 周玥¹, 崔云英¹, 王宇^{1,2}, 童安莉^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730;
2. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 3. 赤峰市医院内分泌科, 内蒙古 赤峰市 024000

摘要:目的 研究血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)与嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)临床特征的关系。方法 选取2019年1月至2022年12月诊断的501例PPGL患者,按照NSE正常(≤ 16.3 ng/mL)和NSE升高(>16.3 ng/mL)进行分组,比较两组临床特征的差别。结果 NSE升高组患者与NSE正常组相比,肿瘤原发灶直径更大(5.00 cm vs 4.60 cm),24 h尿去甲肾上腺素(NE),24 h尿多巴胺(DA)水平更高,出现转移病变的比例更高(31.6% vs 13.7%)($P<0.05$)。NSE水平与肿瘤原发灶大小($r=0.131, P<0.05$)、24 h尿NE水平($r=0.195, P<0.05$)、24 h尿DA水平($r=0.119, P<0.05$)成正相关。结论 在PPGL患者中,NSE水平与肿瘤大小、分泌功能以及是否发生转移相关。

关键词: 神经元特异性烯醇化酶;嗜铬细胞瘤/副神经节瘤;儿茶酚胺;转移

中图分类号: R736.6 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.04.0533

Association of NSE level with clinical features in pheochromocytoma/paraganglioma

LI Tianyi¹, ZHANG Wenqian^{1,2}, CHEN Yinghan^{1,3}, ZHOU Yue¹, CUI Yunying¹,
WANG Yu^{1,2}, TONG Anli^{1*}

1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, 075000;
3. Department of Endocrinology, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, China

Abstract: Objective To study the relationship between serum neuron-specific enolase(NSE) and clinical features of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL). **Methods** Totally 501 PPGL patients diagnosed from January 2019 to December 2022 were divided into normal NSE group($NSE \leq 16.3$ ng/mL) and elevated NSE group($NSE > 16.3$ ng/mL). The clinical characteristics were compared between the two groups. **Results** Compared with normal NSE group, patients in the elevated NSE group had larger diameter in primary tumor(5.00 cm vs. 4.60 cm), higher 24-hour urinary norepinephrine(NE) and 24-hour urinary dopamine(DA) levels, and a higher rate of metastasis(31.6% vs. 13.7%)($P<0.05$). NSE level was positively correlated with the primary tumor size ($r=0.131$,

收稿日期: 2024-01-19 修回日期: 2024-03-03

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-C-028); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-C&T-B-002)

* 通信作者(corresponding author): tonganli@hotmail.com

$P < 0.05$), 24-hour urinary NE level ($r = 0.195$, $P < 0.05$) and 24-hour urinary DA level ($r = 0.119$, $P < 0.05$).

Conclusions The level of NSE is related to tumor size, secretion function and metastasis in PPGL patients.

Key words: neuron specific enolase; pheochromocytoma and paraganglioma; catecholamine; metastasis

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL) 是一种可以合成、分泌大量儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤。PPGL 临床常表现为血压升高、头痛、心悸、大汗等症状,其定性诊断依赖于血、尿儿茶酚胺及其代谢产物的测定,定位诊断则有赖于 CT 检查和放射性核素显像。所有 PPGL 均具有转移潜能,PPGL 的转移被定义为在非嗜铬组织如骨、肝、肺、淋巴结、脑或其他软组织中出现了病灶^[1]。

神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 是一种糖酵解酶,广泛分布于神经元细胞及神经内分泌细胞中,在 PPGL 等起源于神经内分泌细胞的肿瘤组织也有异常表达^[2]。目前关于 PPGL 患者 NSE 水平的研究较少,本研究拟通过回顾性分析,探索 PPGL 患者 NSE 水平与临床特征的关系,指导临床诊治。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2019 年 1 月至 2022 年 12 月在北京协和医院经临床或病理明确诊断为 PPGL 的患者。缺乏 NSE 检验结果的患者被排除。本研究经北京协和医院伦理委员会审核批准 (审批号:1-23PJ557) 并取得患者知情同意。

1.2 研究方法

本研究为回顾性研究。收集入组患者的以下信息:1) 基本信息,如年龄、性别。2) 临床表现,如病程中最高血压情况、是否存在头痛、心悸、大汗等嗜铬细胞瘤典型三联征表现。3) 检验结果,包括 NSE、24 h 尿去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、肾上腺素 (epinephrine, E)、多巴胺 (dopamine, DA)、血浆甲氧基肾上腺素 (metanephrine, MN)、甲氧基去甲肾上腺素 (normetanephrine, NMN)。按 24 h 尿儿茶酚胺水平对患者进行分组,24 h 尿 E 升高的为 E 分泌型,仅 24 h 尿 NE 升高的为 NE 分泌型,两者都不升高的为无分泌型。4) 影像学结果:包括肾上腺 CT、奥曲肽显像、¹³¹I-间碘苄基胍 (metaiodobenzyl-

guanidine, MIBG) 显像,通过影像学对患者的肿瘤部位、大小、数量以及复发、转移情况进行评估。5) 一代测序或 NGS 测序结果。6) 病理诊断及免疫组化结果。

1.3 统计学分析

通过 SPSS 22.0 对数据进行统计分析。通过 Shapiro-Wilk (S-W) 检验对连续变量进行正态性检验,该研究涉及的所有连续变量均为非正态分布,结果以中位数 (25%, 75%) 表示,并通过秩和检验进行组间比较。分类资料以频数 (百分率) 表示,通过卡方检验进行组间比较。变量之间的相关性通过 Spearman 相关性分析进行检验。 $P < 0.05$ 时认为两组之间具有统计学差异。

2 结果

2.1 PPGL 患者的基本信息及临床特征分析

本研究共纳入 501 例 PPGL 患者,包括男性 236 例 (47.1%)、女性 265 例 (52.9%)。其中 32 例 (6.4%) 患者存在复发,89 例 (17.8%) 患者存在转移。中位起病年龄为 41.0 (29.0, 52.0) 岁,中位诊断年龄为 45.0 (31.8, 56.3) 岁。共 267 例患者接受基因检测,其中 113 例携带有 PPGL 易感基因胚系突变,最常见的包括 SDHB 突变 (51 例, 19.1%), VHL 突变 (17 例, 6.4%), RET 突变 (14 例, 3.1%)。

339 例 (79.0%) 患者存在高血压,273 例 (58.2%) 例患者存在典型临床表现。57 例 (24.8%) 患者存在多发肿瘤,肿瘤最常见的起源部位为肾上腺 (56.8%),其他起源部位还包括:腹膜后 (28.7%)、头颈部 (2.1%)、膀胱 (1.8%)、心脏 (1.2%) 等。肿瘤原发灶中位直径为 4.8 (3.3, 6.3) cm。肿瘤分泌功能方面,以 NE 分泌型最为多见 213 例 (43.1%), E 分泌型 169 例 (34.2%), 无分泌型 112 例 (22.7%)。奥曲肽显像和 MIBG 显像阳性率分别为 67.1% 和 79.9%。共 330 例患者行手术治疗并明确病理诊断,其中 255 例患者行 Ki67 免疫组化检测, 102 (40.0%) 例患者 Ki67 \geq 3%。

2.2 NSE 正常组与 NSE 升高组 PPGL 的临床特征比较

以北京协和医院 NSE 参考范围上限 16.3 ng/mL 为切点值, NSE \leq 16.3 ng/mL 的 387 例患者归入 NSE 正常组, NSE $>$ 16.3 ng/mL 的 114 例患者归入 NSE 升高组。NSE 升高组患者与 NSE 正常组相比, 患者肿瘤原发灶直径更大 [5.00 (3.60, 7.10) cm vs 4.60 (3.30, 6.13) cm, $P < 0.05$], 出现转移病变的比例更高 (31.6% vs 13.7%, $P < 0.05$); 此外, NSE 升高组 Ki67 \geq 3% 的比例更高 (50.0% vs 36.8%), 但差异无统计学意义 (表 1)。二者在性别、起病年龄、临床表现、肿瘤起源部位、多发病灶比例、功能显像、SDHB 突变情况、复发情况等方面差异无统计学意义。在生化检测结果方面, NSE 升高组患者 24 h 尿 NE, 24 h 尿 DA、血浆 NMN 水平更高, 肿瘤以 NE 分泌型为主 (表 1)。

2.3 NSE 最高 1/4 组与 NSE 最低 1/4 组临床特征比较

以本研究纳入的 501 例患者 NSE 水平的 25 百分位 (11.5 ng/mL)、75 百分位 (16.0 ng/mL) 为切点值, 将 NSE \leq 11.5 ng/mL 的患者归入 NSE 最低

1/4 组, 将 NSE \geq 16.0 ng/mL 的患者归入 NSE 最高 1/4 组。比较两组之间的临床特征, 发现 NSE 最高 1/4 组患者中男性更多, 病程中最高舒张压更高, 24 h 尿 NE、24 h 尿 DA 水平更高, 肿瘤原发灶直径更大 [5.05 (3.73, 7.18) cm vs 4.15 (3.03, 6.20) cm, $P < 0.05$], 更易出现多发病灶 (28.4% vs 13.0%, $P < 0.05$), 出现转移的比例更高 (30.2% vs 13.4%, $P < 0.05$) (表 2)。

2.4 NSE 水平与 PPGL 临床特征的相关性分析

对 NSE 值与肿瘤原发灶大小、病程中最高收缩压、最高舒张压、尿儿茶酚胺水平、Ki67 进行相关性分析, 提示 NSE 水平与肿瘤原发灶大小 ($r = 0.131$, $P < 0.05$)、24 h 尿 NE 水平 ($r = 0.195$, $P < 0.05$)、24 h 尿 DA 水平 ($r = 0.119$, $P < 0.05$) 成正相关, 与血压水平、Ki67 水平无显著相关性。

2.5 无复发转移患者中 NSE 水平与临床特征的关系

在无复发转移的患者中进一步分析 NSE 水平与临床特征的关系, NSE 升高组患者相比 NSE 正常组患者, 血压水平更高 [收缩压: 200 (180, 230) mmHg vs 190 (160, 210) mmHg; 舒张压: 120

表 1 NSE 正常组与 NSE 升高组患者的临床特征比较

Table 1 The comparison of clinical characteristics between normal NSE group and elevated NSE group

clinical characteristics	normal NSE group ($n = 387$)	elevated NSE group ($n = 114$)
male/female (n/n)	176/211	60/54
age of onset/year	41.0 (30.0, 52.0)	39.0 (25.0, 52.0)
age of diagnosis/year	46.0 (32.0, 56.0)	43.0 (25.5, 58.0)
24 h UNE/ULN	2.20 (0.73, 8.12)	6.09 (1.85, 22.68) **
24 h UE/ULN	0.53 (0.32, 1.85)	0.58 (0.37, 2.81)
24 h UDA/ULN	0.69 (0.50, 1.06)	0.84 (0.54, 1.69) **
secretion phenotype [$n(\%)$]		
NE-secreting	155/381 (40.7)	58/113 (51.3) *
E-secreting	131/381 (34.4)	38/113 (33.6)
non-secreting	95/381 (24.9)	17/113 (15.0)
serum NMN/(nmol/L)	4.54 (1.17, 12.57)	12.32 (2.78, 34.53)
serum MN/(nmol/L)	0.17 (0.10, 1.58)	0.19 (0.09, 2.60)
diameter of the primary tumor/(cm)	4.60 (3.30, 6.13)	5.00 (3.60, 7.10) *
recurrence [$n(\%)$]	23/387 (5.9)	9/114 (7.9)
metastasis [$n(\%)$]	53/387 (13.7)	36/114 (31.6) **

NSE. neuron specific enolase; UNE. urinary norepinephrine; UE. urinary epinephrine; UDA. urinary dopamine; ULN. upper limit of normal; NMN. normetanephrine; MN. metanephrine; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with normal NSE group.

(105,140) mmHg vs 110(100,120) mmHg, $P < 0.05$] (1 mmHg = 0.133 kPa), 肿瘤原发灶更大 [5.00 (3.95, 7.20) cm vs 4.70 (3.30, 6.30) cm, $P < 0.05$], 24 h 尿 NE 水平更高, 肿瘤以 NE 分泌型为主(表 3)。

无复发转移组相关性分析显示, NSE 水平与 24 h 尿 NE 水平 ($r = 0.167, P < 0.05$)、肿瘤原发灶直径 ($r = 0.149, P < 0.05$) 成正相关。

2.6 转移组患者中 NSE 水平与临床特征的关系

针对转移组患者进行亚组分析, NSE 升高的患者 24 h 尿 NE, 24 h 尿 DA 水平更高, 而肿瘤起源部位、原发灶大小、分泌类型等并无统计学差异(表 4)。此外, NSE 升高组相比 NSE 正常组, SDHB 胚系突变比例 (59.1% vs 34.4%)、生长抑素受体显像阳性率 (96.2% vs 81.1%) 更高, 但差异无统计学意义。

表 2 NSE 最高 1/4 组与 NSE 最低 1/4 组患者的临床特征比较

Table 2 The comparison of clinical characteristics between upper quarter and lower quarter groups divided according to the level of NSE

clinical characteristics	lower quarter group (n = 127)	upper quarter group (n = 129)
male/female (n/n)	49/78	70/59*
age of onset/year	42.0 (32.0, 52.0)	39 (25.0, 52.0)
age of diagnosis/year	46.0 (34.0, 58.0)	45.0 (27.5, 57.5)
24 h UNE/ULN	1.91 (0.70, 8.17)	5.94 (1.82, 22.37)**
24 h UE/ULN	0.57 (0.31, 2.03)	0.61 (0.39, 3.12)
24 h UDA/ULN	0.69 (0.44, 1.12)	0.84 (0.55, 1.63)*
secretion phenotype [n (%)]		
NE-secreting	49/125 (39.2)	64/128 (50.0)
E-secreting	46/125 (36.8)	47/128 (36.7)
non-secreting	30/125 (24.0)	17/128 (13.3)
diameter of the primary tumor/cm	4.15 (3.03, 6.20)	5.05 (3.73, 7.18)**
recurrence [n (%)]	7/127 (5.5)	10/129 (7.8)
metastasis [n (%)]	17/127 (13.4)	39/129 (30.2)**

NSE. neuron specific enolase; UNE. urinary norepinephrine; UE. urinary epinephrine; UDA. urinary dopamine; ULN. upper limit of normal; NMN. normetanephrine; MN. metanephrine; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with lower quarter group.

表 3 无复发转移患者组中 NSE 正常组与 NSE 升高组患者的临床特征比较

Table 3 The comparison of clinical characteristics between normal NSE group and elevated NSE group in patients without recurrence or metastasis

clinical characteristics	normal NSE group (n = 311)	elevated NSE group (n = 69)
male/female (n/n)	140/171	33/36
age of onset/year	43.0 (32.3, 52.0)	41.0 (27.5, 53.3)
age of diagnosis/year	48.0 (35.3, 57.0)	45.0 (29.5, 58.3)
24 h UNE/ULN	1.78 (0.65, 7.08)	5.45 (1.51, 16.02)**
24 h UE/ULN	0.54 (0.32, 2.03)	0.58 (0.39, 3.35)
24 h UDA/ULN	0.67 (0.48, 1.02)	0.77 (0.50, 1.26)
secretion phenotype [n (%)]		
NE-secreting	109/305 (35.7)	34/68 (50.0)*
E-secreting	114/305 (37.4)	25/68 (36.8)
non-secreting	82/305 (26.9)	9/68 (13.2)
diameter of the primary tumor/cm	4.70 (3.30, 6.30)	5.00 (3.95, 7.20)*

NSE. neuron specific enolase; UNE. urinary norepinephrine; UE. urinary epinephrine; UDA. urinary dopamine; ULN. upper limit of normal; NMN. normetanephrine; MN. metanephrine; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with normal NSE group.

表 4 转移组中 NSE 正常组与 NSE 升高组的临床特征比较

Table 4 The comparison of clinical characteristics between normal NSE group and elevated NSE group in patients with metastasis

clinical characteristics	normal NSE group(<i>n</i> = 53)	elevated NSE group(<i>n</i> = 36)
male/female(<i>n</i> / <i>n</i>)	24/29	21/15
age of onset/year	32.0(28.0,43.0)	38.0(20.0,50.5)
age of diagnosis/year	37.0(29.0,47.0)	39.0(20.8,56.5)
24 h UNE/ULN	3.83(1.10,12.69)	15.21(4.08,40.25)**
24 h UE/ULN	0.53(0.32,1.18)	0.61(0.30,1.47)
24 h UDA/ULN	0.79(0.61,1.18)	1.09(0.70,2.53)*
secretion phenotype[<i>n</i> (%)]		
NE-secreting	29/53(54.7)	21/36(58.3)
E-secreting	14/53(26.4)	10/36(27.8)
non-secreting	10/53(18.9)	5/36(13.9)
diameter of the primary tumor/cm	4.15(2.70,5.85)	5.00(3.15,7.50)

NSE. neuron specific enolase; UNE. urinary norepinephrine; UE. urinary epinephrine; UDA. urinary dopamine; ULN. upper limit of normal; NMN. normetanephrine; MN. metanephrine; * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with normal group.

转移组相关性分析显示转移组中 NSE 水平与 24 h 尿 NE 水平($r = 0.321, P < 0.05$)、24 h 尿 DA 水平($r = 0.269, P < 0.05$)成正相关。

3 讨论

NSE 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种烯醇化酶,主要作用是催化磷酸甘油变成磷酸烯醇化丙酮酸,参与糖酵解。肿瘤细胞代谢、增殖活跃,糖酵解作用增强,细胞中 NSE 增加,NSE 释放入血增加;另一方面,肿瘤增殖过快出现内部坏死时,死亡细胞裂解后细胞内的 NSE 释放入血也可能导致 NSE 升高。因此血清 NSE 水平在肿瘤发生时增高,可作为一种肿瘤标志物被应用于临床。在小细胞肺癌中,NSE 用于诊断的灵敏度 56%,特异性 76%,联合 CYFRA21.1 则可进一步提升诊断效能^[3];治疗前存在 NSE 升高的患者,总生存率及无进展生存率都更低^[4]。在胰腺神经内分泌肿瘤中,组织病理学分级更高、存在肝转移的患者,NSE 水平也更高;治疗后病情稳定的患者中 NSE 水平下降,而病情进展的患者 NSE 水平进一步升高^[5]。

PPGL 是一类起源于肾上腺髓质或交感神经链的,可以合成、分泌儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤。既往对于血清 NSE 水平与 PPGL 临床特征的研究数

量有限。一项纳入 26 例 PPGL 患者的研究发现 13 例无转移 PPGL 患者的 NSE 水平正常,而 13 例转移性 PPGL 患者中 54% 存在 NSE 升高^[6]。另一项研究发现 23 例无转移 PPGL 患者的 NSE 水平均处于正常范围,且与正常人群 NSE 水平差异无统计学意义,而 3 例转移性 PPGL 患者的 NSE 水平则均存在明显升高^[7]。但上述研究样本量较小,且未对其他临床特征进行统计分析。

本研究分别以北京协和医院 NSE 正常上限值(16.3 ng/mL),以及入组患者 NSE 水平的 25、75 百分位作为切点,比较 NSE 偏低组与 NSE 偏高组临床特征的差异。发现 NSE 更高的患者中,肿瘤原发灶更大,24 h 尿 NE、24 h 尿 DA 水平以及血 NMN 水平更高,存在多发肿瘤、转移性病灶的比例也更高。这提示 NSE 与更高的肿瘤负荷和更强的肿瘤分泌功能相关。当肿瘤负荷高、分泌功能强时肿瘤细胞无氧糖酵解增加,肿瘤细胞内 NSE 水平更高,释放入血的 NSE 也更多;此外,当肿瘤代谢、增殖更快时,也更易因血供不足出现肿瘤内部坏死,导致细胞内 NSE 释放入血。针对转移组的亚组分析显示 NSE 水平与 24 h 尿 NE、24 h 尿 DA 水平相关,但与原发灶大小并无统计学关联,这可能与肿瘤出现转移后原发灶大小难以反应整体肿瘤负荷相关。针对无转

移组患者的分析显示,18.2%无转移患者同样存在NSE升高,这些患者肿瘤原发灶体积偏大、肿瘤分泌水平更高。本研究中NSE用于判断转移的灵敏度为40.4%,特异度为81.1%。

综上,NSE是一种神经内分泌肿瘤标志物,在

PPGL中,其水平与肿瘤大小、分泌功能以及是否发生转移相关。NSE升高的患者PPGL肿瘤直径更大,分泌功能更强,且多表现为NE分泌型,更常发生转移。因此,NSE测定在PPGL患者的临床评估、瘤负荷的判断上可以起到辅助作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识2020[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36: 737-750.
- [2] Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 125-143.
- [3] Giovanella L, Ceriani L, Bandera M, *et al.* Evaluation of the serum markers CEA, NSE, TPS and CYFRA 21.1 in lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 1995, 10: 156-160.
- [4] Tian Z, Liang C, Zhang Z, *et al.* Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18: 116. doi: 10.1186/s12957-020-01894-9.
- [5] Fuksiewicz M, Kowalska M, Kolasinska-Cwikla A, *et al.* Serum levels of neuron-specific enolase as a prognostic factor for disease progression in patients with GET/NEN in the pancreas and the small intestine[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11: e210647. doi: 10.1530/EC-21-0647.
- [6] Grouzmann E, Gicquel C, Plouin PF, *et al.* Neuropeptide Y and neuron-specific enolase levels in benign and malignant pheochromocytomas[J]. *Cancer*, 1990, 66: 1833-1835.
- [7] Oishi S, Sato T. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with malignant pheochromocytoma [J]. *Cancer*, 1988, 61: 1167-1170.