泌尿系统肿瘤

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003532

预测嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者术后低血压的风险：新的预测列线图的开发和评估

许　巧[1]，张高杰[1]，彭钺强[1]，王林峰[1]，黄　勇[1]，袁　野[2]

（1.重庆医科大学附属第一医院泌尿外科，重庆　400016；2.重庆市第十三人民医院泌尿外科，重庆　400016）

【摘　要】目的：开发并验证一种线性模型，用于预测影响嗜铬细胞瘤和副神经节瘤（pheochromocytomas and paragangliomas，PPGLs）术后出现低血压的因素及概率。**方法：**本研究收集了2011年1月1日至2023年12月31日在重庆医科大学附属第一医院泌尿外科接受腹膜后肿瘤切除并经过病理学诊断为PPGLs的315例患者，记录每位患者的人口学特征，基础疾病、疾病特征、α肾上腺受体拮抗剂使用情况、24 h尿香草扁杏仁酸（vanillylmandelic acid，VMA）、术中资料及术后资料，将血压低于术前30%或者术后需要升压药维持的患者纳入低血压组。而后采用LASSO回归对数据进行特征缩减和筛选，然后利用多元逻辑回归分析建立预测模型。通过ROC曲线、校准曲线和临床有用性来评估该预测模型的表现。**结果：**预测模型中包含的预测因子包括24 h尿香草扁杏仁酸、α肾上腺受体拮抗剂使用情况、肿瘤大小以及手术失血量。该模型显示出良好的区分能力，C指数为0.882（95%CI=0.872~0.886），并且具有良好的校准性，ROC值为0.88。决策曲线分析显示具有临床价值。**结论：**本研究提供了一个可靠的预测模型，该预测模型对PPGLs患者术后出现低血压的情况进行术前个体化预测，为患者围手术期治疗和术后恢复方案提供依据。

【关键词】术后低血压；列线图；嗜铬细胞瘤和副神经节瘤；肿瘤切除术

【中图分类号】R605　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-03-03

Prediction of postoperative hypotension risk in pheochromocytoma/paraganglioma patients: development and evaluation of a novel prediction nomogram

Xu Qiao[1], Zhang Gaojie[1], Peng Yueqiang[1], Wang Linfeng[1], Huang Yong[1], Yuan Ye[2]

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Urology, the 13th People's Hospital of Chongqing)

【Abstract】*Objective*: To develop and validate a linear model to predict the factors and likelihood of postoperative hypotension in pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs). ***Methods*:** This study included 315 patients who underwent retroperitoneal tumor resection and were pathologically diagnosed with PPGLs from January 1, 2011 to December 31, 2023 at The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Demographic characteristics, comorbidities, disease features, use of α-adrenergic receptor antagonists, 24-hour urinary vanillylmandelic acid levels, intraoperative data, and postoperative data were recorded for each patient. Patients with blood pressure lower than 30% preoperatively or requiring vasopressors postoperatively were assigned to the hypotension group. LASSO regression was utilized for feature reduction and selection, followed by multinomial logistic regression analysis to establish a predictive model. The performance of the predictive model was evaluated using receiver operating characteristic curves, calibration curves, and clinical utility assessments. ***Results*:** Predictive factors included in the model were 24-hour urinary vanillylmandelic acid levels, use of α-adrenergic receptor antagonists, tumor size, and intraoperative blood loss. The model demonstrated good discriminative ability with a C-index of 0.882 (95% confidence interval: 0.872-0.886) and excellent calibration performance with a receiver operating characteristic value of 0.88. Decision curve analysis indicated clinical utility. ***Conclusion*:** This study presents a reliable predictive model for individualized preoperative prediction of postoperative hypotension in PPGLs patients, offering a basis for perioperative management and postoperative recovery strategies.

【Key words】 postoperative hypotension; nomogram; PPGLs; tumor resection surgery

作者介绍：许　巧，Email：370748608@qq.com，研究方向：泌尿系统肿瘤的诊治

通信作者：袁　野，Email：15223765123@163.com。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240627.1635.046（2024-06-30）

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤（pheochromocytomas and paragangliomas，PPGLs）是一种罕见的神经内分泌肿瘤，一般人群中PPGLs的发病率为0.6例/10万人每年，其可能分泌过多的儿茶酚胺，可能导致继发性高血压，PPGLs合并高血压患者的患病率为0.1%~0.6%[1]。手术切除仍然是PPGLs的首选治疗，而腹腔镜手术切除肿瘤现已成为主要手术方式，与开放性肾上腺和腹膜后肿瘤切除术相比，腹腔镜肾上腺和腹膜后肿瘤切除术表现出更好的围手术期结果。然而，术后低血压（low blood pressure，LBP）逐渐成为困扰泌尿外科医生的一大难题[2]。

目前各PPGLs指南和共识都认为考虑PPGLs后应该进行术前扩容治疗，包括α肾上腺受体拮抗剂和液体扩容，避免肿瘤切除后出现低血压[3]。然而，仍有部分患者在手术切除肿瘤后会出现低血压，其可能与儿茶酚胺类激素分泌减少导致交感神经系统的活性下降有关，也可能是因为部分患者没有高血压、心悸等典型表现并且24 h尿中香草基酚甲酸（vanillylmandelic acid，VMA）正常，从影像学也难以得出诊断，医师往往对其缺乏充分的术前准备。有报道指出一些因素与低血压的发生相关，包括年龄、术前准备、肿瘤大小、肿瘤的位置、肌肉萎缩等[4-5]。以往针对这一问题的研究很少，纳入的研究因素也不全相同，结论也存在争议且国内目前尚无风险预测模型预测此类患者血压变化的风险。本研究拟建立并验证一个术前预测PPGLs患者肿瘤切除术后出现低血压的风险预测模型。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究对2011年1月1日至2023年12月31日在重庆医科大学附属第一医院泌尿外科接受腹膜后肿瘤切除并经过病理学诊断为PPGLs的315例患者进行了回顾性研究，收集了这些患者的人口学特征、基础疾病、疾病特征、α肾上腺受体拮抗剂使用情况、VMA、术中资料及术后资料。

1.2 病例选择标准

纳入标准：①行开放手术或者腹腔镜手术的PPGLs；②肿瘤为局限性，不伴周围浸润和远处转移。排除标准：①有PPGLs家族史；②肿瘤多发，双侧或者远处转移；③恶性肿瘤可能；④有后腹腔手术史。

1.3 治疗方法和定义

手术前的诊断标准主要基于实验室检查和影像学诊断。对于具有典型PPGLs生化特征的患者，建议在手术前至少2周常规使用α肾上腺素受体拮抗剂（如酚卞明、多沙唑嗪、特拉唑嗪）。术前约3 d开始静脉输注晶体液或胶体液以进行容量扩张。术前准备标准包括：血压<130/80 mmHg，心率<90次/min，血细胞比容<0.45。由1组擅长PPGLs手术的外科医生执行了手术。手术前进行了标准全身麻醉，并常规进行了桡动脉穿刺和心电监测。根据持续的动脉内压测量记录了血压，心率是由心电图记录并读取。在本研究中，术后LBP被定义为肿瘤切除后血压低于术前基线血压30%或需要升压药维持，这类患者被纳入LBP组[6]。

1.4 统计学方法

所有数据，包括人口统计学、疾病特征和术前、术后资料，均以计数（%）表示。使用R软件（版本4.3.1；https://www.R-project.org）进行统计分析。

采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）方法，该方法适用于高维数据的降维，用于从LBP患者中选择风险因素中的最佳预测特征。在LASSO回归模型中具有非零系数的特征被选中。然后，采用多变量logistic回归分析，将在LASSO回归模型中选定的特征纳入到预测模型中。这些特征具有95%置信区间（CI）和P值≤0.05。同时将所有潜在预测因子应用于利用队列开发PPGLs患者术后出现LBP的预测模型。最后绘制校准曲线以评估LBP诊断的标定情况，采用Harrell的C指数量化低血压诊断的判别性能。

对术后LBP进行了自举验证（1 000次自举重采样），以计算相对校正的C指数，同时利用ROC曲线计算曲线下面积，再次验证模型的真实效度。进行了决策曲线分析，通过量化在LBP队列中不同阈值概率下的净益来确定低血压诊断表的临床实用性。

2 结 果

自2011年1月1日至2023年12月31日，共收集了315例PPGLs患者的临床资料，根据术后低血压定义将其分为术后低血压组和非低血压组[男性172例，女性143例；平均年龄为（52.43 ± 10.23）岁]。2组患者的所有人口统计学、疾病特征和术前、术后资料见表1。

由于本研究的样本量不足以满足每个变量事件的推荐值，本研究使用LASSO回归筛选变量来构建预测模型。利用LASSO模型中的最佳参数（lambda）选择通过最小标准使用五重交叉验证。绘制了部分似然偏差（二项式偏差）曲线与log（lambda）的关系（图1A）；将有18个变量特征的LASSO系数分布。根据log（lambda）序列生成系数分布图。在使用五重交叉验证选择的值处绘制垂直线，其中最佳lambda产生11个具有非零系数的特征（图1B）。LASSO Logistic回归模型中系数为非零的11个变量包括VMA、肿瘤大小≥5 cm、术前α肾上腺受体拮抗剂使用情况和术中出血量等）呈现在最终模型中。见表2。

在表2展示的11个变量中，VMA、肿瘤大小≥5 cm、术前α肾上腺受体拮抗剂使用情况和术中出血量>600 mL作为PPGLs术后出现低血压的独立危险因素，将其纳入到模型当中，开发出新的列线图（图2）。

表 1　低血压组和非低血压组人口学和临床特征的差异（n,%）

人口特征	低血压组（n=112）	非低血压组（n=203）	总和（n=315）
年龄（岁）			
<60	66(58.9)	140(69.0)	206(65.4)
≥60	46(41.1)	63(31.0)	109(34.6)
性别			
男	55(49.1)	117(57.6)	172(54.6)
女	57(50.9)	86(42.4)	143(45.4)
BMI（kg/m^2）			
<25	76(67.9)	101(49.8)	177(56.2)
≥25	36(32.1)	102(50.2)	138(43.8)
VMA			
正常	60(53.6)	78(38.4)	138(43.8)
异常	52(46.4)	125(61.6)	177(56.2)
典型症状			
无	64(57.1)	134(66.0)	198(62.9)
有	48(42.9)	69(34.0)	117(37.1)
α-受体阻滞剂			
是	31(27.7)	150(73.9)	181(57.5)
否	81(72.3)	53(26.1)	134(42.5)
冠心病			
是	8(7.1)	186(91.6)	192(61.0)
否	104(92.9)	17(8.4)	121(39.0)
高血压			
是	61(58.0)	99(48.8)	160(50.8)
否	51(42.0)	104(51.2)	155(49.2)
糖尿病			
是	35(31.2)	60(29.6)	95(30.2)
否	77(68.8)	143(70.4)	220(69.8)
异位情况			
是	45(40.2)	91(44.8)	136(43.2)
否	67(59.8)	112(55.2)	179(56.8)
位置			
左	54(48.2)	117(57.6)	171(54.3)
右	58(51.8)	86(42.4)	144(45.7)
肿瘤大小（cm）			
<5	28(25.0)	147(72.4)	175(55.6)
≥5	84(75.0)	56(27.6)	140(44.4)
失血量（mL）			
<600	67(59.8)	190(93.6)	257(81.6)
≥600	45(40.2)	13(6.4)	58(18.4)
手术方式			
腹腔镜	98(87.3)	178(87.7)	276(87.7)
开放	14(12.7)	25(12.3)	39(12.3)
手术时间（min）			
<150	40(35.7)	117(57.6)	157(49.8)
≥150	72(64.3)	86(42.4)	158(50.2)
ASA 分级			
1~2	65(58.0)	108(53.2)	173(54.9)
3~4	47(42.0)	95(46.8)	142(45.1)
术前收缩压（mmHg）			
<160	15(13.4)	192(94.6)	207(65.7)
≥160	97(86.6)	11(5.4)	108(34.3)
术前舒张压（mmHg）			
<100	53(47.3)	183(90.1)	236(74.9)
≥100	59(52.7)	20(9.9)	79(25.1)

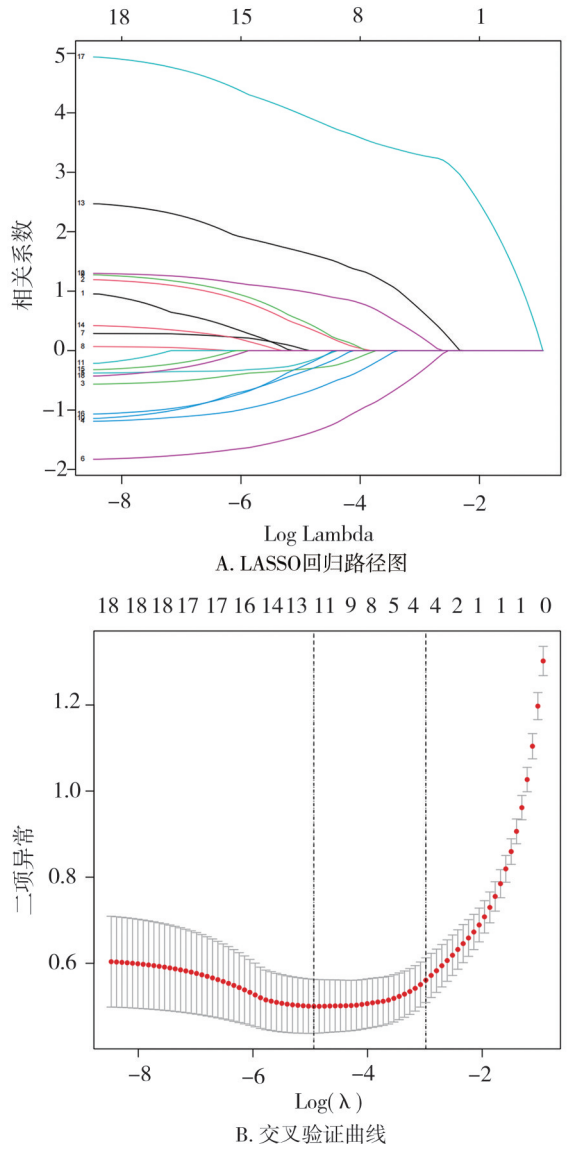


图 1　使用LASSO二元逻辑回归模型进行人口统计和临床特征选择

表 2　PPGLs 患者术后出现低血压的预测因素

变量及截断值	预测模型	
	β	P 值
截断值	−2.438	0.015
年龄	1.535	0.125
BMI	−0.795	0.427
α-受体阻滞剂	−3.067	0.002[a]
VMA	−2.030	0.042[a]
典型症状	−0.989	0.322
糖尿病	−1.585	0.113
肿瘤大小	2.144	0.032[a]
异位情况	−1.295	0.195
出血量	2.794	0.005[a]
ASA 分级	−1.270	0.204
收缩压	7.592	3.143

注：a，P<0.05

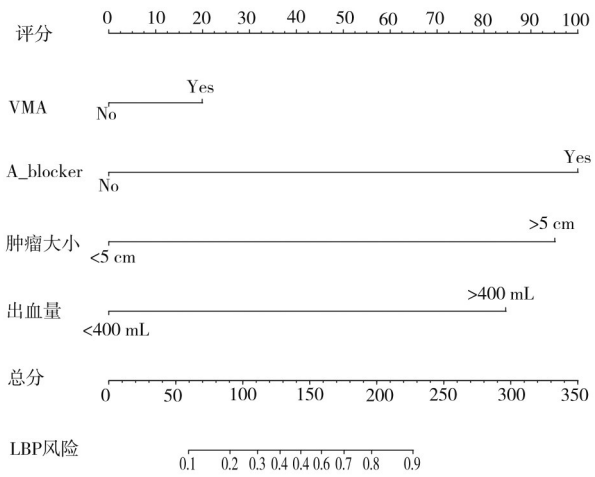


图2　PPGLs术后出现低血压的列线图

此预测列线图的C指数为0.882（95%CI=0.872～0.886），ROC值为0.88，术后低血压风险图的校正曲线用于PPGLs患者术后低血压风险的预测LBP患者在该队列中表现出良好的一致性（图3A），同时ROC曲线的曲线下面积为0.88（图3B）。

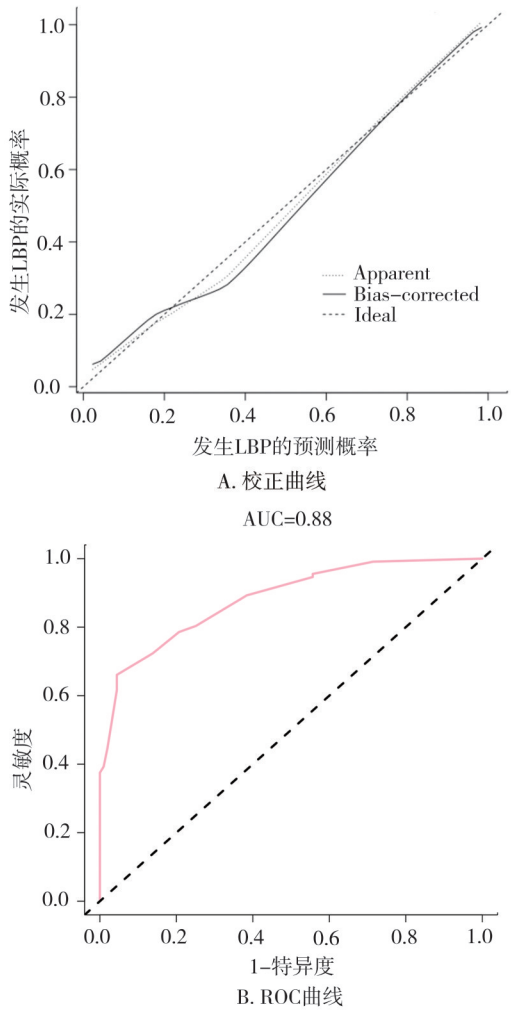


图3　预测模型的校正曲线和ROC曲线

PPGLs预测低血压的决策曲线分析结果如图4所示。决策曲线显示，当阈值概率分别为13%和65%，则使用该低血压诊断表预测PPGLs术后低血压风险比方案具有更多益处。在此范围内，基于低血压诊断表的净益与重叠点相当，表明该诊断表具有一定的预测效果。

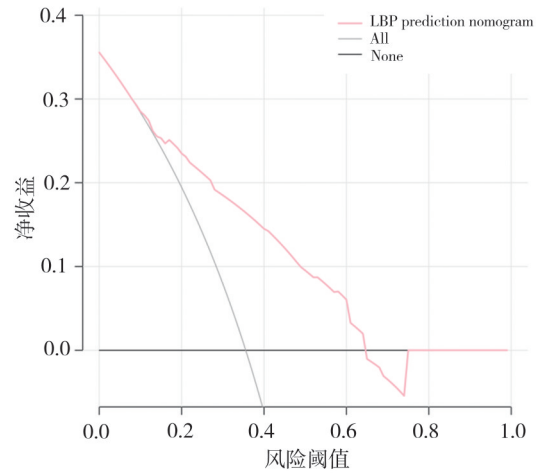


图4　PPGLs预测低血压的决策曲线

3　讨　论

PPGLs是一种罕见的神经内分泌肿瘤，源于肾上腺髓质的交感嗜铬细胞组织和胸腹交感副神经节组织[7]。手术切除是PPGLs的主要治疗选择，然而手术过程中大量儿茶酚胺的释放可能对生命构成威胁。气管插管、手术切口和肿瘤分离等操作的生理应激可能导致高血压危象，术后可能出现深度低血压伴随休克[8]。术中低血压的主要原因是肿瘤切除后儿茶酚胺急剧减少，除此之外，可能还与患者的一些基本情况和术前准备有关[9-10]。

本文研究开放和腹腔镜嗜铬细胞瘤切除术术前相关因素的控制程度与术后低血压的关系，通过收集315例患者的人口统计学、疾病特征和术前、术后资料，按照低血压的标准将其分为术后低血压组和非低血压组。利用LASSO回归进行变量筛选，多元logistic回归找出独立危险因素，包括VMA、肿瘤大小≥5 cm、术前α肾上腺受体拮抗剂使用情况和术中出血量≥600 mL。

VMA是儿茶酚胺的代谢产物，儿茶酚胺对心脏的主要生理作用是兴奋心脏的α肾上腺受体，其通过升高冠脉血管的灌注压，进而使冠状血管舒张[11]。总的效应引起外周血管阻力增高、血压升高心肌收缩力增强，心率加快，心脏搏出量增加，血压增高，而肿瘤切除后儿茶酚胺急剧减少，导致患者出现低血压。既往研究发现，肿瘤大小与患者肿瘤切除后

的血流动力学不稳定有紧密关系，一般认为，肿瘤越大，其储存和分泌的儿茶酚胺可能就越多，术中操作的挤压或者触碰可能会导致儿茶酚胺的释放，从而增加LBP的发生率[12-13]。同时大的PPGLs血管网络更丰富，术中的失血量更大，可能出现因为视野变差或不清造成的肿瘤按压触碰的次数增多，从而引起肿瘤内儿茶酚胺的释放[14-15]。本研究也证明了肿瘤≥5 cm是PPGLs患者肿瘤切除术后出现低血压的独立危险因素。

除此之外，术前α肾上腺受体拮抗剂使用对PPGLs患者术后出现低血压的预防也具有至关重要的作用。国内外有大量研究证明术前适当的α受体阻滞剂治疗应该能够避免或大大限制肿瘤切除后的即时低血压[16]。尽管在以往的临床工作酚苄明更常用，但现在其他中心使用选择性α肾上腺受体拮抗剂也展示了良好的疗效和安全性[17-18]。目前，相关研究对此尚有争论，需要大型随机对照试验进一步研究。术中出血量也是导致低血压的重要影响因素，一些研究表明，PPGLs在手术中出现出血时，一般是由于肿瘤破裂或者肿瘤周围组织受损，这可能会导致儿茶酚胺的急剧释放，进而引起低血压和休克等严重并发症。出血量的增加可能加重这一情况，增加患者发生低血压的风险[19]。本研究发现，术中出血大于600 mL是独立危险因素，因此，在手术治疗PPGLs时，尤其是体积巨大的肿瘤，对于出血量的控制和监测至关重要，以减少儿茶酚胺的释放并降低低血压发生的可能性。

此研究为单中心回顾性分析，所以研究可能存在偏倚，PPGLs发病率较低，收集样本有限，未来需要更多的样本量来完善实验，进一步挖掘出潜在的预测因素，为下一步的评分系统做准备。

4 结 论

本研究中VMA、肿瘤大小≥5 cm、术前α肾上腺受体拮抗剂使用情况和术中出血量≥600 mL是PGGLs患者术后出现低血压的独立危险因素，本研究将上述4个独立危险因素纳入预测模型，进行PPGLs患者肿瘤切除术后低血压的预测，结果验证此模型具有较好的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review[J]. Eur J Intern Med, 2018, 51:68-73.

[2] He J, Wang XJ, Zheng W, et al. Retroperitoneal paraganglioma with metastasis to the abdominal vertebra: a case report[J]. Diagn Pathol, 2013, 8:52.

[3] Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2):678-685.

[4] Liu YS, Liu C, Wang Y, et al. Nomogram for predicting intraoperative hemodynamic instability in patients with normotensive pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(7):1657-1665.

[5] Zhang ZQ, Ye YL, Yu JJ, et al. A nomogram for predicting intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma[J]. Front Endocrinol, 2022, 12:787786.

[6] Wang Y, Liu LF, Pang YX, et al. Nomogram for predicting hemodynamic instability and the association between preoperative 3D printing and hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(4):1602-1610.

[7] Cai T, Li YC, Jiang QM, et al. Paraganglioma of the vagina: a case report and review of the literature[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7:965-968.

[8] Van Braeckel P, Carlier S, Steelant PJ, et al. Perioperative management of phaeochromocytoma[J]. Acta Anaesthesiol Belg, 2009, 60(1):55-66.

[9] Bentrem DJ, Pappas SG, Ahuja Y, et al. Contemporary surgical management of pheochromocytoma[J]. Am J Surg, 2002, 184(6):621-624;discussion 624-625.

[10] Jeevanandam V, Oz MC, Shapiro B, et al. Surgical management of cardiac pheochromocytoma. Resection versus transplantation[J]. Ann Surg, 1995, 221(4):415-419.

[11] Inoue J, Oishi S, Umeda T. Vanillylmandelic acid(VMA)[J]. Nihon Rinsho, 1995, 53 Su Pt 2:524-526.

[12] Farndon JR, Davidson HA, Johnston ID, et al. VMA excretion in patients with pheochromocytoma[J]. Ann Surg, 1980, 191(3):259-263.

[13] Stavrić-Hrisoho R. Determination of vanilmandelic acid(VMA) in healthy persons and patients with pheochromocytoma[J]. Godisen Zbornik Na Med Fak Vo Skopje, 1971, 17:453-459.

[14] De Filpo G, Parenti G, Sparano C, et al. Hemodynamic parameters in patients undergoing surgery for pheochromocytoma/paraganglioma: a retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):192.

[15] Lee HS, Lee ES. Catecholamine crisis after endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy: a case report[J]. Medicine, 2022, 101(51):e32458.

[16] Yan KW, Tian XF, Wu YN, et al. Abandonment of intravenous volume expansion after preoperative receipt of α-blockers in patients with adrenal pheochromocytoma was not an independent risk factor for intraoperative hemodynamic instability[J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1131564.

[17] Nakai T, Yamada R. Effect of alpha-blocker and beta-blocker on *in vitro* pheochromocytoma tissue(author's transl)[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 1979, 68(1):43-53.

[18] Tian J, Bao ZQ, Yuan YM, et al. The duration of preoperative administration of single α-receptor blocker phenoxybenzamine before adrenalectomy for pheochromocytoma: 18 years of clinical experience from nationwide high-volume center[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:2613137.

[19] Bai S, Wu B, Yao ZC, et al. Development and validation of a clinical model to predict intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytomas surgery[J]. Endocr J, 2020, 67(1):81-89.

（责任编辑：李青颖）