

摘要

嗜鉻細胞瘤分泌鄰苯二酚胺及一神經胜肽，這些媒介物作用於血管之受體產生周邊血管之收縮，使得血壓升高；它們也作用於心臟、腦部而產生一些其他症候，如頭痛、心悸、多汗、焦慮；對新陳代謝也產生胰島素抗性、體重下降等。長期在高鄰苯二酚胺濃度下，體內之交感神經活性不僅未受抑制，反而增加，使得在直接或間接刺激下，神經分泌副腎上腺素於 synapse 增加，造成突發高血壓危症。

由於麻醉、監測技術之進步及一些快速、短效 α_1 阻斷劑之研發，手術前後之併發症急劇下降，也許不久的將來，術前準備便不需要了。在未有腎上腺素阻斷前，嗜鉻細胞瘤開刀死亡率為 24~50%，有了術前 α 阻斷後，手術死亡率已降為 2~3%。目前常用之 α 阻斷有長效型 phenoxybenzamine，一般術前二星期前開始以 100mg b.i.d 可加至 200mg b.i.d 視血壓控制情形，此期間若發生反射心跳過速可加上 β 阻斷，但要注意的是 β 阻斷決不可在 α -阻斷之前使用，否則可能造成高血壓危症。術前這段期間更需增加血管內容積，可用 crystalloid 或生理食鹽水以避免術後發生低血壓，萬一真的發生術後低血壓，可暫用副腎上腺素升壓再逐量去除。手術中因麻醉或擠壓腫瘤產生高血壓危症可用 Nicarpidine、labetalol、nitroprusside 靜脈灌注來調控血壓， α_1 阻斷劑 urapidil 也在歐洲應用來控制術中高血壓。但如果術前已有充分 α 阻斷，也許短效鈣離子通道阻斷劑是首選。

嗜鉻細胞瘤是由 Chromaffin 細胞發生之功能性腫瘤，其分布上自頸動脈體、神經節、腎上腺髓質、Zuckerland 器，下至膀胱壁，有 10% 瘤之稱，即 10% 在腎上腺外，10% 具家族史，10% 二側性，10% 惡性。它的徵候及症狀為高血壓、頭痛、心悸、多汗、焦慮、體重減輕、葡萄糖耐性不良等。其中高血壓有陣發性或持續性（各佔一半），因其治療以手術切除腫瘤為首選，因此此症病人高血壓之處置多為術前準備及高血壓危症。

早年認為嗜鉻細胞瘤之高血壓純粹是血中鄰苯二酚胺作用於心血管腎上腺素受體引起的，但後來之觀察發現血壓與血中鄰苯二酚胺濃度不相關¹。Johnson et al 利用連續灌注腎上腺素與副腎上腺素使血中濃度類似嗜鉻細胞瘤病人，發現交感神經活性不但未受抑制，反而增加 20~30%，如果注射神經副腎上腺素釋放抑制劑 bretylium，則血壓下降心跳加快²。這與嗜鉻細胞瘤病人服用 Clonidine（中樞 α_2 -協同劑抑制神經釋放鄰苯二酚胺）後，血壓、心跳下降相似³。由於交感神經活性的增加及神經副腎上腺素的大量儲存（由血中攝取），任何直接或間接刺激交感神經皆可使副腎上腺素釋放入 synapse 而造成高血壓危症。但另一怪異之現象是即使已充分 α -阻斷，開刀時壓擠嗜鉻細胞瘤仍會發生高血壓危症。近來發現神經胜肽 Y（neuropeptide Y, NPY）由腫瘤釋放⁴，而 NPY 可經與血管 G 蛋白結合受體作用產生血管收縮，併加強副腎上腺素血管收縮之作用。此 NPY 之作用與 α 腎上腺素機轉無關，可被鈣離子通道阻斷劑對抗⁴。

常用之治療藥物有

1. α -阻斷劑

- a. Phenoxybenzamine (POB) 此為 α 受體非競爭性阻斷劑，因此其作用為長效（因須等受體重新製造），因此使用此藥，術後可能產生姿態性低血壓。此外此藥無選擇性，亦即它阻斷 α_1 及 α_2 受體，presynaptic α_2 可抑制神經釋放副腎上腺素，若將其阻斷可造

成反射性心跳過速⁷。

- b. 選擇性 α_1 受體阻斷劑如 prazosin、terazosin、doxazosin，此類藥劑已漸取代前者，因其作用時間較短，又不抑制 α_2 ，不會造成反射性心跳過速。
 2. 鈣離子通道阻斷劑直接使小動脈平滑肌放鬆⁸，可對抗副腎上腺素及 NPY 之作用，尤其是長效型鈣離子通道阻斷劑效果不錯⁹，若遇較頑強者可與 α_1 受體阻斷劑併用。此外它並不會使血壓降得太低或姿態性低血壓，因此對陣發性高血壓型之病人相當適合；它也可預防鄰苯二酚胺引起的冠狀動脈痙攣及心肌炎。Nicardipine 可靜脈注射調控手術中高血壓。
 3. β -阻斷劑在未使用 α -阻斷前為禁忌，因 α_1 造成之血管收縮失去血管擴張 β_2 之對抗，造成高血壓危症，甚至又因 β 阻斷造成肺水腫。它主要用於對抗反射性心跳過速。Abetalol (α 及 β 阻斷劑， β 阻斷 $>$ α 阻斷) 曾被用於嗜鉻細胞瘤¹¹，但亦有異常高血壓反應之案例。¹²
 4. 中樞 α_2 協同劑，Clonidine 雖然可抑制神經釋放鄰苯二酚胺，而降低血壓及心跳³，但因其有反彈高血壓，故未廣泛應用於嗜鉻細胞瘤之高血壓治療。
 5. 鄰苯二酚胺製造抑制劑， α -methyl-para-tyrosine 可競爭性抑制 tyrosine hydroxylase，此酵素為製造鄰苯二酚胺之瓶頸步驟所需，使用此藥可使腫瘤之鄰苯二酚胺貯存耗盡，使得血壓容易控制，減少術中血液流失¹³ 及水分之補充。除了 α 阻斷外加上此藥以達成內科阻斷。
- 總之，嗜鉻細胞瘤引發次發性高血壓經過手術切除後大部分可痊癒，家族性者復發率高達 20~50%¹⁴，術後高血壓仍須藥物控制者 25~38%¹⁵，因此術後之追蹤仍然必要。由於 laparoscopic 手術之發達，麻醉技術之進步，短效 α_1 阻斷劑之研發，手術前後之併發症及死亡率已大為降低¹⁶。

參考文獻

01. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford Jr RW, Stewart BH. 1979. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 301:682-6.
02. Johnson MD, Smith PG, Mills E, Schanberg SM. 1983. Paradoxical elevation of sympathetic activity during catecholamine infusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 227:254-9.
03. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Textor SC, Gifford Jr RW, Vidt DG. 1982. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension* 4:193-9.
04. Lundberg JM, Hokfelt T, Hemsén A, Theodorsson-Norheim E, Pernow J, Hamberger B, Goldstein M. 1986. Neuropeptide Y-like immunoreactivity in adrenaline cells of adrenal medulla and in tumors and plasma of pheochromocytoma patients. *Regul Pept* 13:169-82.
05. Boutros AR, Bravo EL, Zanetti G, Straffon RA. 1990. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med* 57:613-7.
06. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. 1999. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 161:764-7.
07. Hoffman BB. 2001. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Lombard LE. *Goodman & Gillman's the Pharmacological basis of therapeutics*. Philadelphia; McGraw-Hill; 215-68.

08. Lehmann HU, Hochrein H, Witt E, Mies HW. 1983. Hemodynamic effects of calcium antagonists. Review. *Hypertension* 5:II66-73.
09. Bravo EL. 2001. Secondary hypertension: adrenal and nervous systems. In: Hollenberg NK. *Atlas of heart diseases*. Philadelphia: Current Medicine; 118-43.
10. Tokioka H, Takahashi T, Kosogabe Y, Ohta Y, Kosaka F. 1988. Use of diltiazem to control circulatory fluctuations during resection of a pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 60:582-7.
11. Navaratnarajah M, White DC. 1984. Labetalol and pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 56:1179.
12. Briggs RSJ, Birtwell AJ, Pohl JEF. 1978. Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. *Lancet* 1:1045-6.
13. Perry RR, Keiser HR, Norton JA, Wall RT, Robertson CN, Travis W, Pass HI, Walther MM, Linehan WM. 1990. Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. *Ann Surg* 212:621-8.
14. Bravo EL. 2002. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Ann N Y Acad Sci* 970:1-10.
15. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. 2001. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134:315-29.
16. Bravo EL, Tagle R. 2003. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 24:539-53.