

• 综述 •

嗜铬细胞瘤诊断研究进展*

侯倩¹ 张彪¹ 罗瑶¹ 尚攀峰¹

[摘要] 继发性高血压最常见的肾上腺疾病是嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)和原发性醛固酮增多症(PA),尤其是 PPGL。PPGL 大多在病理上是良性,但生物学行为具有恶性潜能,有因心、脑、血管并发症或急剧发作危象而死亡的危险,因此早期诊断尤其重要。本文综述了近几年 PPGL 的诊断进展,旨在帮助临床医师早期诊断,以指导治疗和改善预后。

[关键词] 肾上腺疾病;嗜铬细胞瘤;诊断

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.012

[中图分类号] R736.6 **[文献标志码]** A

Progress in diagnosis of pheochromocytoma

HOU Qian ZHANG Biao LUO Yao SHANG Panfeng

(Department of Urology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China)

Corresponding author: SHANG Panfeng, E-mail: shangpf@lzu.edu.cn

Summary The most common adrenal diseases of secondary hypertension are pheochromocytoma/paraganglioma(PPGL) and primary aldosteronism (PA), especially PPGL. Although most PPGL is pathologically benign, its biological behavior has malignant potential, and there is a risk of death due to cardiac, cerebral, vascular complications or acute crisis. Therefore, early diagnosis is important especially. In this review, the diagnostic progress of PPGL in recent years was reviewed to help clinicians to make early diagnosis to guide treatment and improve prognosis.

Key words adrenal diseases; pheochromocytoma; diagnosis

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)和副神经节瘤(paraganglioma, PGL)分别来源于肾上腺髓质和胸、腹或骨盆内的交感或副交感神经椎旁神经节,二者合称为嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paraganglioma, PPGL)。PPGL 主要释放儿茶酚胺(catecholamine, CA)引起血压升高和高代谢等临床症候群,若不诊治可导致严重并发症甚至死亡。沿颈部和颅底舌咽、迷走等副神经节分布的称为头颈部副神经节瘤(head and neck paraganglioma, HNPGs),其中约 2/3 不产生 CA 的称为无功能 PPGL^[1]。PPGL 从高血压门诊患病率为 0.2%~0.6%再到普通人群的 0.05%^[2],占儿童高血压的 1.7%^[3],肾上腺偶发瘤的 7%^[4]。15%~20%的 PPGL 可发展为转移性疾病,约 10%的 PCC 和 34%的 PGL 最初即表现为转移灶^[5]。过去认为 PPGL 是少见疾病,近年来随着影像技术的发展及对该病认识的提高,诊治率明显提高。为帮助临床医生进一步认识 PPGL,

本文从不同角度就其诊断进展综述如下。

1 症状与体征

PPGL 的症状与肿瘤位置、大小、远处转移程度,CA 分泌类型(肾上腺素 E、去甲基肾上腺素 NE 和多巴胺 DA)、数量和模式,遗传或散发及恶性潜能相关^[6]。通常呈现“6H 表现”,尤其是持续性高血压伴阵发性加重,约 70%存在体位性低血压,少数患者血压正常。PPGL 典型“三联征”少见,除此之外可能还有神经精神系统(头痛、失眠),泌尿系统(血尿、膀胱 PGL 排尿时高血压发作)及内分泌系统(糖耐量受损或糖尿病)表现;部分肿瘤压迫或浸润可引起听力损失、耳鸣、吞咽困难和颅神经麻痹。PPGL 合并遗传肿瘤综合征时症状也不尽相同^[7],如并发多发性内分泌腺瘤病(MEN)时可有甲状腺肿瘤、垂体泌乳素瘤或黏膜神经纤维瘤等,并发 Von Hippel-Lindau 综合征(VHLS)时可有血管母细胞瘤、肾细胞癌或肾囊肿等。当患者同时具有不稳定血压、难治性高血压、相关家族史及“三联

*基金项目:甘肃省重点研发计划-社会发展类(No:20YF8FA081)

¹兰州大学第二医院泌尿外科(兰州,730000)

通信作者:尚攀峰, E-mail: shangpf@lzu.edu.cn

征”时应高度怀疑此病,若还有生化指标或影像学证据则可确诊。

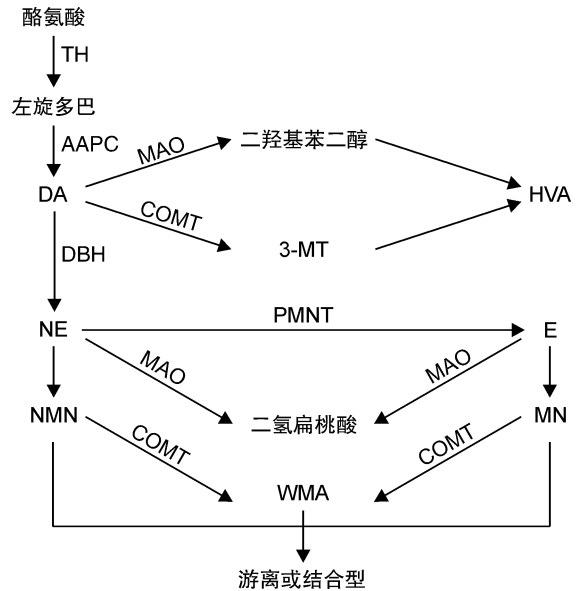
2 生化检查

血尿 CA 原型及其代谢产物是 PPGL 定性诊断的主要依据,包括甲氧基肾上腺素(MN)、甲氧基去甲肾上腺素(NMN)、3-甲氧基酪胺(3-MT)、香草扁桃酸(VMA)及高香草酸(HVA)浓度测定。生化评估适用于具有 CA 过量症状或手术、麻醉及药物诱发 CA 过量症状者,有上述肿瘤综合征或 PPGL 家族史或既往史,易感基因突变,肾上腺偶发瘤,体重正常(BMI < 25 kg/m²)的年轻(< 50 岁)患者存在 2 型糖尿病伴或无 CA 过量症状,年轻或难治性高血压及无法解释易变血压的患者^[8-9]。无功能 PPGL 虽不产生 CA,但生化检测仍作为定性诊断的首选指标。

PPGL 分泌 CA 过程大致如下(图 1):起始原料酪氨酸生成 DA 经囊泡单胺转运体(VMAT)转运至囊泡内羟化为 NE,NE 与 ATP、嗜铬颗粒蛋白 A(CgA)等疏松结合并储存;肾上腺髓质内 NE 在胞浆生成 E,E 在 VMAT 介导下进入囊泡储存。神经冲动使储存于囊泡内的 NE 同 CgA 等释放产生生理效应,随后约 3/4 的 CA 被突触前膜重摄取并贮存于囊泡,其余被 MAO 或 COMT 降解。N-甲氧基转移酶(PMNT)只存在于肾上腺嗜铬细胞和 PPGL 肿瘤细胞中,此过程独立于交感肾上腺活

性,为甲氧基肾上腺类似物(MNs)测量的敏感性和特异性优于 CA 提供理论基础^[10]。

PPGL 生化诊断首选 24 h 血浆游离或尿液 MNs 浓度,可同时检测其他代谢物协助诊断。不同体液 MNs 检测特点不同(表 1)。



TH:酪氨酸羟化酶,AADC:氨基酸脱羧酶,DBH:多巴胺-β-羟化酶,MAO:单胺氧化酶,COMT:甲基转移酶。

图 1 CA 分泌及代谢流程图

表 1 不同体液 MNs 检测特点及影响因素

生化检测	敏感性/%	特异性/%	优点	缺点*	受影响因素
血浆 MNs ^[11]	90~100	79~98	仰卧位最准确(首选)	有创	假阳性:包括生理变异、药物干扰和检测技术异常。测定血尿 MNs 的假阳性率均为 19%~21% ^[3] 。药物或食物如三环类抗抑郁药、拟交感神经药物及含高浓度生物胺的坚果等影响 CA 分泌,患严重疾病者也可出现假阳性,可通过可乐定抑制试验排除假阳性。受年龄影响的只有血浆游离 NMN,5~17 岁患者为 0.47 nmol/L,随年龄增长正常参考值上限均有不同幅度增加,至 60 岁以上为 1.05 nmol/L ^[12] 。
夜尿 MNs ^[13]	93.7	94.3	无创,方便 [#]	收集不规范(调整肌酐值使 MNs 正常化可显示较高准确性)	
24h 尿 MNs ^[13]	87.3	94.2	无创,方便 [#]	日间交感活动及饮食影响较大	
唾液 MNs ^[14]	89.0	87.0	无创,方便 [#]	与血浆 MNs 相关性弱	
3-MT ^[15]	97.2~98.6		可识别肾上腺外、SDHx 突变和 HNPGLs 及只产生 DA 的 PPGL	—	

* 生化检测结果易受多因素影响:包括年龄、性别、饮食、药物、取样方法和患者姿势等,采血前禁食一夜并仰卧位休息 20~30 min 可降低假阳性。[#]对无法血浆检测或达不到仰卧位休息 20 min 后采血的中心最大限度减少不便。

常见检测技术有液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)和液相色谱电化学检测(LC-ECD),LC-MS/MS 是检测方法的金标准^[16]。与后者相比 LC-MS/MS 不易受药物干扰^[17],既避免假阳性又防止

停药后血压骤升风险,还具有快速筛选大量样本的优势。最近提出色谱-质谱多反应监测(LC-MRM)检测干燥血斑(DBSs)MNs^[18],远程取样增加了仰卧位取样的依从性,还有助于短期内 DBSs 重复检

测,且只需极少血液而侵袭性小可用于新生儿筛查。超高效液相串联质谱(UPLC-MS/MS)也被证实是筛查 PPGL 的有效工具^[19]。

另外,CgA 与 NE 共同贮存和释放,并与肿瘤质量呈正相关,91%的 PPGL 循环中 CgA 升高,再联合 CA 诊断灵敏度接近 100%,尤其是对 HNPGLs^[20]。研究报道 CgA 作为 PPGL 复发转移或残留肿瘤进展的第一个可检测生化标志物,先于 NMNs 甚至影像学检查^[21]。血浆神经元特异度烯醇化酶(NSE)在非转移 PPGL 中正常,转移性 PPGL 约有半数明显升高,故可用于鉴别转移性 PPGL。其他还包括 IL-6、肾素、血管紧张素及醛固酮水平等,但均无特异性。

3 影像学检查

3.1 解剖学成像

在 WHO 分类中所有 PPGL 被认为具有恶性潜能,转移患者的 5 年生存率由 95%下降至 40%~77%^[22],远处转移和主动脉旁 PPGL 是早期死亡的预测因素^[23],因此影像学检查对于早期诊断、肿瘤 TNM 分期和评估预后至关重要。CT 因对腹部和骨盆有良好空间分辨率成为首选影像学检查,可定位 ≥ 5 mm 的 PPGL,平扫上近 100%显示平均衰减 > 10 HU,动脉期明显增强和延迟静脉洗脱,但对复发或转移性病变(除肺转移外)的敏感性

不如 MRI^[24]。MRI 推荐用于碘造影剂过敏、体内存留金属异物、儿童、孕妇、探查 HNPGLs 或已有转移性病灶的患者。T1 加权成像低信号,T2 信号增强有助于 PPGL 定位,但经典“灯泡征”少见,大多为不均匀增强或中等信号^[25]。肿瘤 > 6 cm 时恶性风险高达 25%^[26], > 7.5 cm 时患者总生存率降低^[27],因此 CT 或 MRI 出现边界不清、肿瘤较大、浸润血管及出血坏死等应警惕转移性 PPGL。

3.2 功能学成像

是否需要功能成像取决于肿瘤生化特征、大小及转移可能性。另外,功能成像可用于肿瘤复发、重症疾病及肾功能不全的患者^[2]。功能成像弥补缺了解剖成像无法判断肿瘤性质的缺陷,还可用于分期、随访及在细胞-分子水平指导治疗。PPGL 高表达去甲肾上腺素转运体(NET)、葡萄糖转运体(GLUT)、氨基酸转运体(LAT)或生长抑素受体(SSTR),针对不同受体有 4 种技术:¹²³I-MIBG-SPECT/CT、¹⁸F-FDGPET/CT、¹⁸F-FDOPAPET/CT 和⁶⁸Ga-DOTA-SSAPET/CT,不同放射性药物的选择取决于肿瘤基因型、生化表型、大小和位置^[2]。功能成像表现摄取增加、腺体增大、肾上腺外局灶性摄取、对称生理分布消失时提示 PPGL。总结不同功能成像的适用范围(表 2)。

表 2 不同功能成像的适用范围

目标受体	示踪物	首选	次选	当 ¹⁸ F-FDOPA 或 ⁸⁶ Ga-DOTA 不可用
NET	¹²³ I-MIBG	<ul style="list-style-type: none"> • 散发性 PPGL(敏感性和特异性为 83%~100%和 95%~100%)^[6] • 转移性 PPGL 放射治疗前评估 	<ul style="list-style-type: none"> • 遗传性 PPGL(除 SDHx 外) 	<ul style="list-style-type: none"> • 转移性、肾上腺外、多病灶及 SDHx 突变
LAT	¹⁸ F-FDOPA	<ul style="list-style-type: none"> • 遗传性 PPGL 如 NF1、RET、VHL、HIF2A 突变(除 SDHx 外)^[25] 	<ul style="list-style-type: none"> 肾上腺外、多病灶、转移性和 SDHD 相关或原发性 HNPGL 	—
SSTR	⁶⁸ Ga-DOTA (首选)	<ul style="list-style-type: none"> • 一般 PPGL • 多病灶、转移性、SDHD 相关或原发性 HNPGL^[28-29] • SDHx 突变^[30] • 肾上腺外(因 PGL 主要过表达 SSTR2,⁶⁸Ga 对 SSTR2 亲和力最高)^[31] 	<ul style="list-style-type: none"> • 散发性或遗传性 PPGL 	—
GLUT	¹⁸ F-FDG	—	<ul style="list-style-type: none"> • 肾上腺外、多病灶、转移性 PPGL 和 SDHx 突变 	<ul style="list-style-type: none"> • 散发性 PPGL 或遗传性 PPGL • 转移性、肾上腺外、多病灶

最近提出通过双靶向纳米探针靶向嗜铬细胞表面过表达的 NET 和 SSTR2,鉴定 PCC 循环肿瘤细胞(PCC-CTCs),快速简便又有高灵敏度和重现性,在早期诊断、治疗及预后方面有巨大潜力^[32]。假阳性由 SSTR 亚型(SSTR1-5)或表达

NET 的其他肿瘤如类癌、默克尔细胞癌和复合肿瘤引起,部分副脾、泌乳素瘤、嗜酸细胞瘤和肾上腺皮质肿瘤中 MIBG 的摄取也可增加;假阴性与 SDHx 突变、病变 < 7 mm 或低表达 VMAT 相关。

4 免疫组化

基因检测虽可识别突变基因但费时昂贵,可将免疫组化作为指导限制所耗时间和费用,还能评估基因检测识别的意义不确定变异的致病性。SDHB 是迄今为止最成熟的免疫组化标志物,通过 SDHA 或 SDHB 蛋白表达缺失来识别 SDHx 突变,敏感性和特异性分别为 95.0% 和 81.8%^[33]。神经内分泌细胞特异性表达 CgA 和突触素(Syn),但 CgA 在肿瘤不同部位甚至细胞中差异表达^[34],因此 CgA 诊断 PPGL 的特异性仍有待研究。另外,肾上腺皮质肿瘤特异性表达 MelanA 和抑制素可与 PPGL 鉴别,而 PPGL 缺乏表皮膜抗原(EMA)与肾癌鉴别^[35]。缺氧诱导因子(HIF)包括 3 种亚型,PPGL 主要表达 HIF-2 α ,HIF-2 α 可能与肿瘤转移潜能密切相关^[34]。Ki-67 $>2\% \sim 5\%$ 和有丝分裂 $>3/HPF$ 与 PPGL 转移风险相关,但肿瘤异质性和观察者间可变性导致 Ki-67 计算不准确而成为不安全预测标记物。HSP90 和 STAT3 在转移性 PPGL 中的表达高于非转移性肿瘤^[36]。PPGL 中存在 S-100 蛋白染色阳性的支持细胞和 CD163 与 CD68 阳性的单核-巨噬细胞系,但尚未找到两种细胞与肿瘤基因型相关^[37]。AQP2 在正常肾上腺髓质、髓质肿瘤以及 PGL 中特异性表达,这意味着 AQP2 的水代谢功能在 PPGL 发生过程中得到很好维持,因此对 PPGL 诊断有重要价值^[38]。碳酐酶 9(CA9)在 VHL 突变的 PPGL 中强烈表达而被认为是缺氧诱导基因,有学者提出对所有 PPGL 检测 CA9 以识别潜在 VHL 突变并评估致病性^[39]。少数 PPGL 存在富马酸水合酶(FH)和酪氨酸羟化酶(TH)突变,但对其免疫组化的研究尚且有限^[40]。

5 基因检测

PPGL 在人类所有肿瘤中具有最高遗传率和遗传异质性,目前约有 25 个已知易感基因,近 40% 的 PPGL 携带其中之一的种系突变,另外有 30%~40% 可检测到体细胞突变^[2]。基因解释了高达 80% 的 PPGL,因此建议对所有 PPGL 行基因检测。

PPGL 基因组图谱主要聚集在 4 个转录组^[41]: ① 激酶簇包含 NF1、RET、MAX、TMEM127、KIF1B- β 和 HRAS 等基因突变,转移潜能较低,但有高度复发和多样性特征^[39]。② 假缺氧簇最常见,特征是参与 Krebs 循环的基因突变如 SDHx、FH、VHL 和 EPAS1/HIF2A 等,占局部侵袭性、转移性及复发性 PPGL 比例最高,尤其是 SDHB 有 40%~50% 的转移风险^[42]。③ Wnt 簇最常见于散发性 PPGL,包括 MAML3、ATRAX 及 CDSE1 等。MAML3 基因融合可预测肿瘤侵袭性,老年患者具有高突变率趋势^[42]。④ 皮质混合簇富含肾上

腺皮质标记物 CYP11B1 和 CYP21A2,包括 NF1 体细胞突变的 PPGL 和 RET 种系突变的 MEN2 相关肿瘤,该簇的转移风险非常低。最近提出 miRNA、lncRNA 和外泌体 dsDNA 是 PPGL 诊断或预后的潜在标记物^[43],例如 miR-483-5p 和 miR-101 在转移性 PPGL 中表达上调^[16],6-miRNA 与肿瘤进展转移相关,miR-21-3p 可作为 mTOR 靶点治疗 PPGL 敏感性的预测标志物^[44]。

6 代谢组学

根据 Warburg 假说,癌症是因线粒体呼吸功能受损导致氧化磷酸化转向有氧糖酵解,引起大量信号传导和代谢途径激活,从而促进细胞增殖和延长存活并致瘤转化。部分 PPGL 由参与编码 Krebs 循环蛋白的基因突变引起如 SDHx 和 FH,并生成基因组、表观遗传学和环境三者间相互作用的产物。SDHx 突变引起琥珀酸、蛋氨酸和谷氨酰胺积累,富马酸、谷氨酸和柠檬酸降低^[28],高水平琥珀酸抑制降解 HIF 所必需的 PHDs,导致缺氧信号通路激活,引发假缺氧和肿瘤基因异常高甲基化^[45],这表明 Krebs 循环与表观基因组之间的联系。高琥珀酸-富马酸比率不仅用于识别 SDHx 突变,还可监测 PPGL 复发转移及治疗反应^[39],而琥珀酸定量检测或同时测量其他代谢物则有更高敏感性和特异性,这对低 CA 分泌或生化沉默型 PPGL 至关重要。另外,柠檬酸水平降低与上皮-间充质转化有关,可引起肿瘤细胞侵袭和转移^[46]。高谷氨酰胺代谢活性可促进嗜铬细胞生长增殖^[47]。肿瘤代谢组学数据可协助验证潜在基因变异,因此检测肿瘤代谢物变化可用于发现新的 PPGL 易感基因。

7 表观遗传学

表观遗传学研究的是可遗传的非 DNA 序列表达,是通过染色质重塑、转录调控和转录后修饰的表观遗传调节^[46]。约有 12 个遗传综合征和 20 多个易感基因与 PPGL 相关,每个基因都有其独特的临床-生化-成像-分子-表型可用于精准医疗。例如¹⁸F-FDG 通过膜 GLUT 被摄取,SDHB 突变导致琥珀酸积累,而¹⁸F-FDG PET/CT 对 SDHB 突变的敏感性最高,这说明 PPGL 存在成像-表型相关性。其次,PPGL 患者的原癌基因激活,抑癌基因、修复基因、细胞周期调控和肿瘤转移相关基因存在异常高甲基化而不稳定,通过 miRNA 和其他非编码 RNA 表观遗传可为肿瘤早期诊断及治疗靶点提供研究依据。

8 总结

PPGL 表现多样,需多学科共同管理和治疗。截至目前,PPGL 仍主要通过生化检查结合解剖成像和功能成像进行诊断。临床上应警惕具有转移潜能的 PPGL,即使是术后也需进行至少 10 年的

生化随访,对于高危复发患者更需终身随访,并推广功能成像和基因诊断的应用。凭借单一指标几乎不能判断 PPGL 性质,因此根据多项指标提出了 PASS 和 GAPP 评分系统,通过分数高低预测肿瘤侵袭性和转移风险。伴随研究深入,将会发现更多 PPGL 相关分子标记物和突变基因,通过临床-生化-成像-分子-表型对 PPGL 诊断、治疗和后续管理提供更多帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ryder SJ, Love AJ, Duncan EL, et al. PET detectives: Molecular imaging for pheochromocytomas and paragangliomas in the genomics era[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(1): 13-28.
- [2] Lenders J, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(8): 1443-1456.
- [3] Patel D, Phay JE, Yen T, et al. Update on pheochromocytoma and paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and neck disease-site work group. part 1 of 2: advances in pathogenesis and diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1329-1337.
- [4] Kebebew E. Adrenal incidentaloma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1542-1551.
- [5] De Filipo G, Maggi M, Mannelli M, et al. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(1): 15-25.
- [6] Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(10): 1995-2019.
- [7] 邓建华, 李汉忠. 遗传相关的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2013, 28(1): 72-77.
- [8] La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(9): 1703-1707.
- [9] 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版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 737-750.
- [10] Ku EJ, Kim KJ, Kim JH, et al. Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(2): 322-338.
- [11] Eijkelenkamp K, van Geel EH, Kerstens MN, et al. Blood sampling for metanephrines comparing venipuncture vs. indwelling intravenous cannula in healthy subjects[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(10): 1681-1686.
- [12] Lenders J, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 152-161.
- [13] Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(5): 499-509.
- [14] Eijkelenkamp K, Osinga TE, van Faassen M, et al. Diagnostic accuracy of salivary metanephrines in pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(8): 1090-1097.
- [15] Liu L, Xie W, Song Z, et al. Addition of 3-methoxytyramine or chromogranin A to plasma free metanephrines as the initial test for pheochromocytoma and paraganglioma: Which is the best diagnostic strategy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(2): 132-138.
- [16] Tsoli M, Daskalakis K, Kassi E, et al. A critical appraisal of contemporary and novel biomarkers in pheochromocytomas and adrenocortical tumors [J]. *Biology*, 2021, 10(7): 580.
- [17] Osinga TE, Kema IP, Kerstens MN, et al. No influence of antihypertensive agents on plasma free metanephrines[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(18): 1368-1371.
- [18] Richard VR, Zahedi RP, Eintracht S, et al. An LC-MRM assay for the quantification of metanephrines from dried blood spots for the diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1128: 140-148.
- [19] Jian M, Huang H, Li K, et al. A 3-min UPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of plasma catecholamines and their metabolites: Method verification and diagnostic efficiency [J]. *Clin Biochem*, 2021, 87: 67-73.
- [20] Bilek R, Vlček P, Šafařík L, et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 111.
- [21] Parisien-La Salle S, Provençal M, Bourdeau I. Chromogranin A in a Cohort of Pheochromocytomas and Paragangliomas: Usefulness at Diagnosis and as an Early Biomarker of Recurrence [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(4): 318-325.
- [22] Moog S, Castinetti F, Docao C, et al. Recurrence-free survival analysis in locally advanced pheochromocytoma: first appraisal[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): 2726-2737.
- [23] Li H, Abbas KS, Abdelazeem B, et al. A predictive nomogram for early death in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 770958.
- [24] Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An

- approach to diagnosis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(2):101346.
- [25] Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(10):2112-2137.
- [26] Cavallaro G, Tarallo M, Chiappini A, et al. Surgical management of adrenocortical carcinoma: current highlights[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):114.
- [27] De Filipo G, Cantini G, Rastrelli G, et al. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: a monocentric experience[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(1):149-157.
- [28] Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, et al. Pheochromocytoma: A genetic and diagnostic update[J]. *Endocrine Practice*, 2018, 24(1):78-90.
- [29] Janssen I, Chen CC, Taïeb D, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the localization of head and neck paragangliomas compared with other functional imaging modalities and CT/MRI[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2):186-191.
- [30] Taïeb D, Jha A, Treglia G, et al. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(11):R627-R652.
- [31] Han S, Suh CH, Woo S, et al. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3):369-376.
- [32] Liu X, Zhang X, Tang J, et al. Dual-targeting nanoprobe for early diagnosis of pheochromocytoma through coinstantaneous identification of circulating tumor cells[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(26):9036-9040.
- [33] Udager AM, Magers MJ, Goerke DM, et al. The utility of SDHB and FH immunohistochemistry in patients evaluated for hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes[J]. *Hum Pathol*, 2018, 71:47-54.
- [34] 林登强, 祝宇. 嗜铬细胞瘤的诊断进展[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2016, 36(5):782-788.
- [35] Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24 Suppl 2:S58-65.
- [36] 徐云泽, 祝宇, 陈东宁, 等. 联合信号转导和转录激活因子 3 与热休克蛋白 90 鉴别良恶性嗜铬细胞瘤的探讨[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014, 29(3):222-224, 227.
- [37] Farhat NA, Powers JF, Shepard-Barry A, et al. A previously unrecognized monocytic component of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(2):90-95.
- [38] Niu D, Bai Y, Yao Q, et al. AQP2 as a diagnostic immunohistochemical marker for pheochromocytoma and/or paraganglioma [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(2):200-208.
- [39] Antonio K, Valdez M, Mercado-Asis L, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(1):105-123.
- [40] Thompson L, Gill AJ, Asa SL, et al. Data set for the reporting of pheochromocytoma and paraganglioma: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting[J]. *Hum Pathol*, 2021, 110:83-97.
- [41] Juhlin CC. Challenges in paragangliomas and pheochromocytomas: from histology to molecular immunohistochemistry[J]. *Endocr Pathol*, 2021, 32(2):228-244.
- [42] Papatomas TG, Suurd D, Pacak K, et al. What have we learned from molecular biology of paragangliomas and pheochromocytomas? [J]. *Endocr Pathol*, 2021, 32(1):134-153.
- [43] Lalli E, Luconi M. The next step: mechanisms driving adrenocortical carcinoma metastasis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(2):R31-R48.
- [44] Calsina B, Castro-Vega LJ, Torres-Pérez R, et al. Integrative multi-omics analysis identifies a prognostic miRNA signature and a targetable miR-21-3p/TSC2/mTOR axis in metastatic pheochromocytoma/paraganglioma[J]. *Theranostics*, 2019, 9(17):4946-4958.
- [45] Richter S, Gieldon L, Pang Y, et al. Metabolome-guided genomics to identify pathogenic variants in isocitrate dehydrogenase, fumarate hydratase, and succinate dehydrogenase genes in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Genet Med*, 2019, 21(3):705-717.
- [46] Bouça B, Bogalho P, Rizzo M, et al. The role of the metabolome and non-coding RNA on pheochromocytomas and paragangliomas: an update [J]. *Metabolites*, 2022, 12(2):111.
- [47] Kim HM, Koo JS. Expression of glutamine metabolism-related and amino acid transporter proteins in adrenal cortical neoplasms and pheochromocytomas[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021:8850990.

(收稿日期:2021-12-15)