

· 临床论著 ·

# 血浆嗜铬粒蛋白 A 水平对嗜铬细胞瘤的诊断价值

崔浩, 秦梧耀, 王晋焱, 尚吉文

山西医科大学第三医院 山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院泌尿外科, 山西 太原 030032

**摘要:** **目的** 探讨血浆嗜铬粒蛋白 A (CgA) 和游离甲氧基肾上腺素 (MNs) 水平在嗜铬细胞瘤 (PHEO) 诊断中的作用。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在山西白求恩医院就诊的 26 例 PHEO 患者 (PHEO 组) 和 31 例其他肾上腺肿瘤患者 (非 PHEO 组) 的临床资料。比较 PHEO 患者与非 PHEO 患者术前血浆 CgA 水平, 比较 PHEO 患者术后与术前血浆 CgA 水平的变化。以受试者操作特征曲线 (ROC 曲线) 分析血浆 CgA 和 MNs 水平及其联合对 PHEO 的诊断效能。**结果** PHEO 组患者术前血浆 CgA 水平显著高于非 PHEO 组 [(647.8±196.2) ng/mL vs (96.4±34.1) ng/mL,  $t=14.15, P<0.01$ ]。与术前比较, PHEO 组患者术后血浆 CgA 水平显著降低 [(114.8±60.5) ng/mL vs (647.8±196.2) ng/mL,  $t=12.78, P<0.01$ ]。ROC 曲线分析结果显示, CgA、MNs 对 PHEO 诊断的 AUC 分别为 0.988、0.940, 截断值分别为 183.1 ng/mL 和超过参考区间上限的两倍, 敏感度分别为 100%、84.6%, 特异度分别为 87.1%、93.5%; 二者联合的 AUC 最高, 为 0.994。**结论** 血浆 CgA 水平对 PHEO 患者有较高的诊断价值, 可作为血浆 MNs 诊断 PHEO 的补充指标, 以提高诊断的准确性。

**关键词:** 嗜铬粒蛋白 A; 游离甲氧基肾上腺素; 嗜铬细胞瘤; 肾上腺肿瘤

中图分类号: R699.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)04-0580-05

## Diagnostic value of plasma chromogranin A levels for pheochromocytoma

CUI Hao, QIN Wuyao, WANG Jinyao, SHANG Jiwen

Department of Urology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China

Corresponding author: SHANG Jiwen, E-mail: sjw139@126.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the role of plasma chromogranin A (CgA) and free metanephrines (MNs) levels in the diagnosis of pheochromocytoma (PHEO). **Methods** The clinical data of 26 patients with PHEO (PHEO group) and 31 patients with other adrenal tumors (non-PHEO group) admitted to Shanxi Bethune Hospital from January 2021 to January 2023 were analyzed retrospectively. The preoperative plasma CgA levels were compared between PHEO patients and non-PHEO patients, and the changes of plasma CgA levels of PHEO patients were compared between postoperative and preoperative. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic efficacy of the plasma CgA, MNs levels and their combination on PHEO. **Results** Preoperative plasma CgA level of patients in the PHEO group was significantly higher than that in the non-PHEO group [(647.8±196.2) ng/mL vs (96.4±34.1) ng/mL,  $t=14.15, P<0.01$ ]. Compared to the preoperative level, the postoperative plasma CgA in the PHEO group was significantly reduced [(114.8±60.5) ng/mL vs (647.8±196.2) ng/mL,  $t=12.78, P<0.01$ ]. ROC curve analysis results showed that the AUC of CgA and MNs for the diagnosis of PHEO were 0.988 and 0.940, and the cutoff values were 183.1 ng/mL and twice the upper limit of the reference interval, respectively, with sensitivity of 100% and 84.6%, and specificity of 87.1% and 93.5%, respectively; the combined AUC of the two was the highest, at 0.994. **Conclusion** Plasma CgA levels have a high diagnostic value in patients with PHEO, and can be used as a complementary indicator of plasma MNs for the diagnosis of PHEO to improve diagnostic accuracy.

**Keywords:** Chromogranin A; Free metanephrines; Pheochromocytoma; Adrenal tumor

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.019

基金项目: 山西省重点研发项目 (202203021211072)

通信作者: 尚吉文, E-mail: sjw139@126.com

出版日期: 2024-04-20

**Fund program:** Shanxi Key Research and Development Program Project (202203021211072)

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)是一种罕见的神经内分泌肿瘤,成人高血压患者中PHEO的患病率为0.2%~0.6%<sup>[1]</sup>。患者长期处于高血压状态不仅会引起多器官的病变,有时可能危及生命<sup>[2]</sup>。因此早期正确诊断PHEO至关重要。目前中外指南推荐血浆游离甲氧基肾上腺素(metanephrines, MNs)作为PHEO诊断的主要检测指标<sup>[3-4]</sup>。据报道,血MNs诊断PHEO的敏感度高达95%~96%<sup>[5]</sup>。但在临床中仍发现少部分PHEO患者血浆MNs正常,该类PHEO极易被漏诊或误诊,这给PHEO的诊断增加了困难,也增加了手术治疗的风险。

嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)是一种存在于神经内分泌细胞致密核心大囊泡中的亲水性糖蛋白<sup>[6]</sup>。生理状态下,CgA的分泌主要来自肾上腺髓质<sup>[7]</sup>。血浆CgA水平升高则提示存在神经内分泌肿瘤<sup>[8]</sup>,因此CgA对于神经内分泌肿瘤是极具诊断价值的肿瘤标志物。目前鲜有关于CgA对PHEO诊断价值的研究。本研究通过回顾性分析PHEO和其他肾上腺肿瘤患者的临床资料,探讨血浆CgA水平对PHEO的诊断价值,评估血浆CgA与血浆MNs联合能否提高PHEO诊断的准确性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取2021年1月至2023年1月在山西白求恩医院就诊的肾上腺肿瘤患者70例。纳入标准:(1)影像学检查提示存在肾上腺肿瘤且未发生转移的患者;(2)签署知情同意书并接受手术治疗的患者;(3)术后病理结果符合PHEO或其他肾上腺肿瘤的患者;(4)临床资料可获取的患者。排除标准:(1)接受质子泵抑制剂(PPIs)治疗或慢性肾功能不全的患者;(2)临床资料不可获取的患者。共57例患者纳入分析,所有患者术前均接受了血浆CgA及血浆MNs检测。49例患者行腹腔镜肾上腺切除术,8例患者行开放手术。根据病理结果分为PHEO组和非PHEO组,PHEO组的患者术后予以复查血浆CgA、MNs。PHEO组26例,其中PHEO20例,异位PHEO6例。非PHEO组31例,包括肾上腺皮质腺瘤25例,肾上腺节细胞神经瘤2例,肾上腺髓样脂肪瘤2例,肾上腺血管平滑肌脂肪瘤1例,肾上腺B细胞非霍奇金淋巴瘤1例。

**1.2 测定血浆CgA的方法** 酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定患者血浆CgA水平:使用ELISA试剂

盒(金城公司)进行定量检测,并设立质控。所有试剂在使用前必须在室温(18~25℃)下放置至少30 min。第一个抗体固定在微孔板底部,俘获标准品和样本中的CgA蛋白,洗板,固定的CgA蛋白识别另一个标记有过氧化物酶的抗体。第二次孵育后,洗板,洗去未结合的成分,加入四甲基联苯胺进行比色反应,加入终止剂终止反应,在波长450 nm处读取吸光度,通过标准曲线计算样品中CgA浓度。

**1.3 测定血浆MNs、甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)的方法** 采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定血浆MNs、NMN水平:血浆样本通过高效液相色谱技术进行分离。采用96孔板从100 μL血浆中分离纯化MNs,用热封膜封板,置于14℃的自动进样器中。电喷雾离子源采用正离子模式,将纯化后的MNs、NMN进行离子化处理。质谱检测采用多反应监测模式,将产生的离子按照其质荷比的比值进行分析和检测。数据采集和控制使用Masslynx™ v4.0软件,QuanLynx应用程序管理器对数据进行处理后,可以得出样本中MNs、NMN的浓度。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 $t$ 检验和配对 $t$ 检验;非正态分布的计量资料用中位数(下四分位数,上四分位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以假阳性率(1-特异度)为横坐标,真阳性率(敏感度)为纵坐标,以直线连接各相邻数据点绘制受试者操作特征曲线(ROC),读取ROC曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** PHEO组患者的术前血浆CgA、MNs、NMN水平显著高于非PHEO组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组患者性别、年龄、身体质量指数(BMI)、收缩压、肌酐、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 PHEO组术前术后指标比较** PHEO组26例患者手术后血浆CgA、MNs、NMN水平较术前显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

**2.3 血浆CgA、MNs单独与联合对PHEO的诊断价值** 血浆MNs单独诊断PHEO的AUC为0.940,

95%CI为0.874~1.000,根据 Garcia-Carbonero 等<sup>[9]</sup>的建议,以血浆 MNs 或 NMN 超过参考区间上限临界值的两倍为截断值,敏感度为 84.6%,特异度为 93.5%;CgA 单独诊断 PHEO 的 AUC 为 0.988,95%CI 为0.968~1.000,最佳截断值为 183.1 ng/mL,敏感度为 100%,特异度为 87.1%;MNs 联合 CgA 诊断 PHEO 的 AUC 为 0.994,95%CI 为 0.980~1.000。见图 1。

表 1 两组患者术前基础资料比较

Tab. 1 Comparison of preoperative basic data between two groups

项目	PHEO 组(n=26)	非 PHEO 组(n=31)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别(例)				
男	10	13	0.07	0.79
女	16	18		
年龄(岁) <sup>a</sup>	54.2±12.0	50.4±11.8	1.20	0.23
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	24.7±4.2	25.6±3.9	0.72	0.41
收缩压(mmHg) <sup>a</sup>	146.7±16.5	142.0±14.2	1.16	0.25
肌酐(μmol/L) <sup>a</sup>	73.1±18.2	71.0±17.4	0.69	0.66
BUN(μmol/L) <sup>a</sup>	4.5±1.2	4.7±1.5	0.27	0.53
ALT(IU/L) <sup>a</sup>	19.7±9.4	25.9±17.7	1.38	0.12
AST(IU/L) <sup>a</sup>	20.8±6.3	21.8±8.4	0.50	0.61
CgA(ng/mL) <sup>a</sup>	647.8±196.2	96.4±34.1	14.15	<0.01
MNs(pmol/L) <sup>b</sup>	202.2(88.6,1318.1)	69.9(53.4,111.7)	4.23	<0.01
NMN(pmol/L) <sup>b</sup>	4340.0(3715.0,4968.5)	367.0(204.0,818.6)	5.96	<0.01

注:<sup>a</sup>表示数据形式为  $\bar{x}\pm s$ ,<sup>b</sup>表示数据形式为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 2 PHEO 组 26 例患者术后与术前血浆 CgA、MN 和 NMN 水平比较

Tab. 2 Comparison of plasma CgA, MN, and NMN levels between postoperative and preoperative in 26 patients in the PHEO group

指标	术前	术后	t/Z 值	P 值
CgA(ng/mL) <sup>a</sup>	647.8±196.2	114.8±60.5	12.78	<0.01
MNs(pmol/L) <sup>b</sup>	202.2(88.6,1318.1)	54.9(39.4,70.9)	3.79	<0.01
NMN(pmol/L) <sup>b</sup>	4340.0(3715.0,4968.5)	276.4(239.8,818.6)	5.71	<0.01

注:<sup>a</sup>表示数据形式为  $\bar{x}\pm s$ ,<sup>b</sup>表示数据形式为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

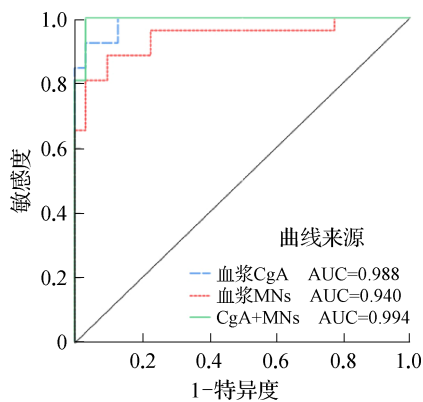


图 1 几种指标对 PHEO 诊断效能的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of several indicators for the diagnostic efficacy of PHEO

### 3 讨论

PHEO 是一种起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感(或副交感)神经节的神经内分泌肿瘤,通常产生过量的儿茶酚胺,可引起患者循环不稳定,可出现致死性心血管并发症<sup>[10-11]</sup>。根据 2017 年世界卫生组织指南,所有的 PHEO 均具有转移潜能<sup>[12]</sup>。本团队在 PHEO 和肾上腺转移癌的诊治方面有深入的研究,尤其是位于 Zuckerkandl 器官的异位 PHEO<sup>[13-15]</sup>。约 53% 的异位 PHEO 发生在 Zuckerkandl 器官,且大多数是非功能性的,易误诊、漏诊<sup>[16]</sup>。虽然 PHEO 是一种罕见的疾病,但它可能引起危及生命的并发症<sup>[17]</sup>,因此早期诊治 PHEO 对患者的生存尤为重要。

PHEO 分泌儿茶酚胺是间歇性的,而儿茶酚胺的代谢物 MNs 是持续不断释放到循环中的<sup>[9]</sup>。因此,血 MNs 已被欧洲内分泌学会推荐作为 PHEO 筛查的初始检测手段<sup>[10]</sup>。然而,血 MNs 的测定易受干扰因素的影响:饮食、药物、交感神经系统的激活以及季节的变化<sup>[18]</sup>。Yu 等<sup>[19]</sup>估计,血 MNs 检测假阳性率为 10%~13%,这种较高的假阳性率给临床医生的诊断带来困难,也增加了患者后续复查的经济负担。Heavner 等<sup>[20]</sup>的研究汇总了 78 例 PHEO 患者,其中 7 例(9%)术前 MNs 处于正常范围内。Zuber 等<sup>[21]</sup>的研究证实,携带琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B, SDHB)基因突变的 PHEO 患者可能表现为正常的血浆 NMN 水平和升高的 CgA 水平。这可使血 MNs 的检测呈假阴性,从而造成误诊、漏诊。

CgA 是一种酸性亲水性糖蛋白,在神经内分泌细胞中广泛存在<sup>[7]</sup>。CgA 经胞吐作用从细胞内释放到胞外,继而进入血液循环。血浆 CgA 水平升高是神经内分泌肿瘤患者的典型特征,血浆 CgA 检测对这些肿瘤的诊断具有较高的敏感性和特异性<sup>[22]</sup>。CgA 是 PHEO 和正常肾上腺髓质所必需的蛋白质,所有功能性和非功能性 PHEO 均表达 CgA<sup>[23]</sup>。因此,CgA 可以作为诊断 PHEO 的生物标志物,特别是用于诊断生化沉默的 PHEO。此外,血浆 CgA 水平不受性别、年龄、日常压力和高血压药物的影响<sup>[7, 24]</sup>。所以,为了提高 PHEO 诊断准确性,本研究分析了血浆 CgA 在 PHEO 诊断中的价值,评估了血浆 CgA 与血浆 MNs 联合诊断 PHEO 的准确性。

既往有学者对肾上腺肿瘤患者的血浆 CgA 水平进行研究,认为血浆 CgA 水平未升高可能用于排除

PHEO,但未对该指标的截断值作出定义<sup>[25]</sup>。在本研究中,PHEO组术前血浆CgA水平( $647.8 \pm 196.2$ ) ng/mL,非PHEO组术前血浆CgA水平( $96.4 \pm 34.1$ ) ng/mL,两组差异有统计学意义,这与Glinicki等<sup>[25]</sup>的研究结果相近。本研究继而将两组血浆CgA水平绘制ROC曲线(图1),发现以183.1 ng/mL作为PHEO与其他肾上腺肿瘤的诊断临界点时,敏感度为100%,特异度为87.1%,AUC为0.988,表示该检测方法诊断准确性较高,提示血浆CgA对PHEO与其他肾上腺肿瘤有很高的鉴别诊断价值。

本研究还以两组患者的血浆MNs水平绘制ROC曲线(图1),AUC为0.940。根据Garcia-Carbonero等<sup>[9]</sup>的建议,以血浆MNs或NMN超过参考区间上限临界值的两倍为截断值,对PHEO诊断的敏感度为84.6%,特异度为93.5%。此时特异度较高,但对于临床疑诊但生化结果处于临界区的患者,往往需要联合其他指标以明确诊断。本研究尝试将血浆CgA联合MNs绘制ROC曲线(图1),AUC为0.994,显示联合诊断较单独MNs诊断,其准确性有所提升。

国外有学者认为,血浆CgA水平升高有作为肿瘤标志物的潜力,因此建议在PHEO患者的随访中,将CgA的测定作为复发的早期检测指标<sup>[26]</sup>。在本研究中,26例PHEO患者术后血浆CgA水平与术前相比明显降低,因此,血浆CgA不仅能作为PHEO诊断的肿瘤标志物,还可能充当肿瘤术后监测预后和复发的指标。

在本研究中,26例PHEO患者术前血浆CgA浓度均高于截断值183.1 ng/mL。其中1例PHEO患者血浆MNs正常,只有血浆甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)和血浆CgA升高,这可能与肿瘤缺乏多巴胺- $\beta$ -羟化酶有关,此酶是将多巴胺转化为去甲肾上腺素的关键酶。3-MT则是多巴胺的O-甲基化代谢物<sup>[27]</sup>,因此血浆CgA有助于检测出只产生多巴胺的副神经节瘤(PGL)。非PHEO组的31例患者中,有3例术前血浆CgA水平高于截断值,其中1例为肾上腺B细胞非霍奇金淋巴瘤,2例为肾上腺皮质腺瘤,共同点是这3例患者术前皮质醇水平均显著升高。既往研究表示在一些分泌大量皮质醇的腺瘤和肾上腺皮质癌的病例中,血浆CgA水平高于临界值<sup>[25]</sup>,但未高于PHEO组的平均水平。

此外,与血浆MNs的测定不同,血浆CgA的测定不受高血压药物、影响儿茶酚胺生物合成和分泌的物质和活性的影响<sup>[28]</sup>,但在PPIs治疗和严重肾功能不全的患者中,可以观察到血浆CgA水平虚高<sup>[29]</sup>。

Korse等<sup>[30]</sup>的研究表明,停药PPIs 2周后可以消除对血浆CgA水平影响。并且ELISA法测定血浆CgA相比高效液相色谱法测定儿茶酚胺更容易、更便宜。因此,在排除其他各种原因导致的血浆CgA水平升高后,其可作为PHEO早期筛查的良好指标。

本研究存在一定的局限性:样本量较小,对于研究结论仍需在更大样本量的多中心前瞻性研究探讨;术后血浆CgA水平与预后的关系还需要进一步随访研究。

综上所述,血浆CgA水平对PHEO患者有较高的诊断价值,可作为血浆MNs诊断PHEO的补充指标来提高诊断的准确性。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(4): 581-594.
- [2] 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*, 2022, 96(2): 132-138.
- [3] 曾正陪.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.  
Zeng Z. Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma (2020 edition) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36(9): 737-750.
- [4] Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(5): G1-G10.
- [5] Junior JVL, Kater C. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management [J]. *Int Braz J Urol*, 2023, 49: 307-319.
- [6] Sills E, Wood SH, Tan SA, et al. Neuroendocrine tumor chromogranin A response following synthetic somatostatin analog (lanreotide): early observations from an isolated duodenal neoplasm [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2023, 44(4): 265-269.
- [7] D'Herbomez M, Do Cao C, Vezzosi D, et al. Chromogranin A assay in clinical practice [J]. *Ann D'endocrinologie*, 2010, 71(4): 274-280.
- [8] Wang YH, Yang QC, Lin Y, et al. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm [J]. *Medicine*, 2014, 93(27): e247.
- [9] 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.

- [10] Ando Y, Ono Y, Sano A, et al. Clinical characteristics and outcomes of pheochromocytoma crisis: a literature review of 200 cases[J]. *J Endocrinol Investig*, 2022, 45(12): 2313–2328.
- [11] 中华医学会内分泌学分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心(上海). 新型冠状病毒肺炎疫情下肾上腺疾病管理专家建议[J]. *诊断学理论与实践*, 2022, 21(2): 139–142.  
Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association, National Metabolic Diseases Clinical Research Center (Shanghai). Expert suggestion for adrenal diseases management during the recent COVID-19 pandemic[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2022, 21(2): 139–142.
- [12] Lam AKY. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours[J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(3): 213–227.
- [13] Chang Z, Shang JW, Yang SS, et al. Co-occurrence of pheochromocytoma and paraganglioma of the organ of Zuckerkandl resected simultaneously by laparoscopy: a rare case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(3): 030006052311612.
- [14] Ren X, Shang JW, Ren RM, et al. Laparoscopic resection of a large clinically silent paraganglioma at the organ of Zuckerkandl: a rare case report and review of the literature[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 156.
- [15] Qin WY, Shang JW, Cui H, et al. Solitary metachronous adrenal metastasis after radical resection of gastric large cell neuroendocrine carcinoma: a case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(4): 030006052311637.
- [16] Bhandarkar D, Salgaonkar H, Behera R, et al. Laparoscopic resection of a large paraganglioma arising in the organ of Zuckerkandl: report of a case and review of the literature[J]. *J Min Access Surg*, 2016, 12(4): 378.
- [17] Streit L, Moog S, Hugel S, et al. Somatostatin analogue pasireotide (SOM230) inhibits catecholamine secretion in human pheochromocytoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2022, 524: 232–244.
- [18] Tsiomidou S, Pamporaki C, Geroula A, et al. Clonidine suppression test for a reliable diagnosis of pheochromocytoma: when to use[J]. *Clin Endocrinol*, 2022, 97: 541–550.
- [19] Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(9): 577–585.
- [20] Heavner MG, Krane LS, Winters SM, et al. Pheochromocytoma diagnosed pathologically with previous negative serum markers[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(5): 492–495.
- [21] Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in *SDHx*-related paragangliomas[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(4): 365–371.
- [22] Komarnicki P, Musiałkiewicz J, Stańska A, et al. Circulating neuroendocrine tumor biomarkers: past, present and future[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(19): 5542.
- [23] Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk stratification on pheochromocytoma and paraganglioma from laboratory and clinical medicine[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 242.
- [24] Bílek R, Zelinka T, Vlček P, et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma[J]. *Physiol Res*, 2017: S397–S408.
- [25] Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L, et al. Chromogranin A (CgA) in adrenal tumours[J]. *Endokrynologia Polska*, 2013, 64(5): 358–362.
- [26] 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.
- [27] Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: systematic review and proposed definitions for standardized terminology[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1021420.
- [28] Bílek R, Vlček P, Šafařík L, et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 586.
- [29] Tsoli M, Koumariou A, Angelousi A, et al. Established and novel circulating biomarkers for diagnostic, predictive and prognostic use[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(5): 101785.
- [30] Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(8): 1173–1175.

收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-09-09 编辑:王海琴