中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

生化阴性的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特征及术中血流动力学不稳定的危险因素

孙廷玺，谢俊鹏，孙嘉璘，王露露，陈家轩，张 晨，屈慧云，杜慧宇，郝义彬，刘 敏

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0377

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

针对嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的左心室力学的荟萃分析

中华高血压杂志. 2024, 32(4): 400-400 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤合并消化道穿孔1例

中华高血压杂志. 2024, 32(2): 191-194 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.02.015

1例嗜铬细胞瘤致异位促肾上腺皮质激素综合征的临床病理特征

中华高血压杂志. 2025, 33(11): 1079-1085 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0134

曾患与未患新型冠状病毒成年人的24h中心血流动力学负荷

中华高血压杂志. 2024, 32(2): 200-200 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

曾患与未患新型冠状病毒肺炎成年人的24h中心血流动力学负荷

中华高血压杂志. 2023, 31(6): 576-576 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

左心室辅助装置植入者血流动力学特征及血压管理

中华高血压杂志. 2024, 32(9): 830-834 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.09.006

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·论 著·

生化阴性的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特征及术中血流动力学不稳定的危险因素

孙廷玺[1]，谢俊鹏[2]，孙嘉璘[2]，王露露[2]，陈家轩[2]，张晨[1]，屈慧云[1]，杜慧宇[2]，郝义彬[2]，刘敏[1]
1. 河南大学人民医院(河南省人民医院)高血压科，河南 郑州 450000；2. 郑州大学省医临床医学院

摘要：目的 分析生化阴性的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)患者的临床特征，并探讨其术中血流动力学不稳定(IHI)的危险因素，为临床诊断及围手术期管理提出建议。**方法** 回顾性分析 2016 年 12 月至 2023 年 11 月在河南省人民医院接受手术并经病理确诊的 181 例 PPGL 患者的临床资料。根据血浆游离甲氧基肾上腺素(MN)与甲氧基去甲肾上腺素(NMN)水平，将患者分为生化阴性组(n = 52)和生化阳性组(n = 129)。比较两组患者在临床表现、实验室检查、影像学特征、术前准备及术中血流动力学变化等方面的差异；进一步对生化阴性组患者中 IHI 与非 IHI 亚组进行单因素 logistic 回归分析，以确定 IHI 的相关因素。**结果** 生化阴性组患者的体重、病程及休克发生率高于生化阳性组，而糖尿病患病率、收缩压和心率低于生化阳性组(均 P＜0.05)。生化阴性组患者血钙、血浆肾素活性及皮质醇水平均显著低于生化阳性组，而醛固酮/肾素比值则显著升高(均 P＜0.05)。影像学显示，生化阴性组功能影像学阳性率低于阳性组(63.6% 比 100%，P = 0.008)，肿瘤最大直径亦显著较小。尽管 IHI 总体发生率在生化阴性组较低(23.4% 比 42.1%，χ^2 = 4.778，P = 0.029)，但仍有部分患者发生显著血流动力学波动。单因素 logistic 回归分析显示，空腹血糖(OR = 1.961，95%CI：1.128～3.410)、空腹血糖升高(OR = 6.125，95%CI：1.425～26.328)及肿瘤直径＞4 cm(OR = 7.071，95%CI：1.328～37.651)与 IHI 发生相关。**结论** 生化阴性 PPGL 具有相对隐匿的临床与影像学特征。该类患者术中仍存在 IHI 风险。肿瘤直径＞4 cm、空腹血糖升高与 IHI 发生相关，围手术期应加强风险评估与管理。

关键词： 嗜铬细胞瘤； 副神经节瘤； 生化阴性； 甲氧基肾上腺素； 术中血流动力学不稳定

Clinical characteristics of patients with biochemically negative pheochromocytoma/paraganglioma and risk factors for intraoperative hemodynamics instability

SUN Tingxi[1], XIE Junpeng[2], SUN Jialin[2], WANG Lulu[2], CHEN Jiaxuan[2], ZHANG Chen[1], QU Huiyun[1], DU Huiyu[2], HAO Yibin[2], LIU Min[1]
1. Department of Hypertension, People's Hospital of Henan University (Henan Provincial People's Hospital), Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Henan Provincial People's Clinical Medical School of Zhengzhou University

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of biochemically negative pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) and to identify risk factors associated with intraoperative hemodynamics instability (IHI), providing guidance for diagnosis and perioperative management. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 181 PPGL patients who underwent surgical resection and were pathologically confirmed at Henan University People's Hospital between December 2016 and November 2023. Patients were divided into a biochemically negative group (n = 52) and a biochemically positive group (n = 129) based on plasma free metanephrine (MN) and normetanephrine (NMN) levels. Clinical features, laboratory data, imaging findings, preoperative preparation, and intraoperative hemodynamic changes were compared between groups. Logistic regression analysis was performed to identify risk factors for IHI among the biochemically negative subgroup. **Results** The weight, duration of onset and incidence of shock in the biochemical negative group were higher than those in the biochemical positive group, while the prevalence of diabetes, systolic blood pressure and heart rate were lower than those in the biochemical positive group (all P＜0.05). Biochemically negative patients exhibited lower serum

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0377
基金项目(Fund programs)：国家自然科学基金(82270463)；河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202402004)；河南省科学技术厅重点研发专项(251111312800)；河南省临床研究型医生培养专项(HNCRD202402)
通信作者(Corresponding authors)：郝义彬(HAO Yibin)；刘敏(LIU Min)

calcium, renin activity, and cortisol levels, whereas the aldosterone-to-renin ratio was higher (all $P< 0.05$). Functional imaging positivity was significantly lower in the negative group (63.6% *vs* 100%, $P = 0.008$), and the maximal tumor diameter was smaller. Although the overall incidence of IHI was low in the biochemical negative group (23.4% *vs* 42.1%, $\chi^2 = 4.778$, $P = 0.029$), there were still some patients with significant hemodynamic fluctuations. Univariate logistic regression analysis showed that fasting glucose (*OR* = 1.961, 95%*CI*: 1.128 to 3.410), elevated fasting glucose (*OR* = 6.125, 95%*CI*: 1.425 to 26.328), and tumor diameter ＞4 cm (*OR* = 7.071, 95%*CI*: 1.328 to 37.651) were significantly associated with IHI. **Conclusions** Biochemically negative PPGL presents with relatively subtle clinical and imaging features. These patients remain at risk for IHI. Tumor diameter ＞4 cm, elevated fasting blood glucose were associated with IHI. Therefore, enhanced risk assessment and management should be implemented during the perioperative period.

Keywords: pheochromocytoma; paraganglioma; biochemically negative; metanephrine; intraoperative hemodynamics instability

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)和副神经节瘤(paraganglioma, PGL)是来源于嗜铬组织的神经内分泌肿瘤。前者起源于肾上腺髓质,后者则源自肾上腺外的交感或副交感神经节组织[1-2]。两者统称为嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma-paraganglioma, PPGL)。其患病率为 1/6 500～1/2 500,年发病率为 2/100 万人～6/100 万人[3]。这些肿瘤通常分泌过量儿茶酚胺及其代谢产物,可导致持续或阵发性高血压、心律失常、头痛、出汗等症状,严重者可出现高血压危象甚至危及生命[4]。然而,部分患者缺乏典型症状或生化异常,增加了临床诊断难度。

甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)和甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN)是儿茶酚胺的主要代谢产物,由肾上腺髓质及 PPGL 瘤体持续合成并释放[5]。由于 MN 与 NMN 在循环中较为稳定,血浆游离甲氧基肾上腺素类物质(metanephrines, MNs)检测已成为筛查 PPGL 的首选方法,灵敏度和特异度均高于尿儿茶酚胺或 24 h 尿分馏 MNs 测定[6-7]。然而,临床实践中仍存在一部分患者的血浆游离 MNs 处于正常范围,即生化阴性 PPGL[8-10]。生化阴性 PPGL 患者常被误诊为无功能性腺瘤或偶发肾上腺肿瘤,从而导致术前准备不足、术中血流动力学波动明显,增加围手术期风险。目前,针对该类患者的临床特征及围手术期血流动力学管理的研究较少,样本量有限。本研究通过回顾性分析河南省人民医院 2016—2023 年收治的 181 例 PPGL 患者,比较生化阴性与生化阳性患者的临床特征、实验室指标及影像学表现,并进一步探讨生化阴性 PPGL 患者术中血流动力学不稳定(intraoperative hemodynamics instability, IHI)的危险因素,以期为该类患者的早期识别和围手术期管理提供依据。

1　对象与方法

1.1　对象　自 2016 年 12 月至 2023 年 11 月于河南省人民医院接受手术治疗并经术后病理确诊的 PPGL 患者共有 220 例,排除未手术或者术中探查无法切除的患者、病理证实非 PPGL 的患者、未检测血浆游离 MNs 或者 MNs 记录不齐全的患者、未在本院接受手术的患者、明确诊断为原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)或其他明确继发性高血压病因者,最终纳入 181 例经病理确诊的 PPGL 患者作为研究对象,其中,PCC 患者 157 例,PGL 患者 24 例。根据检测结果分为生化阴性组(MN 与 NMN 均正常,$n = 52$)与生化阳性组(任一指标高于参考上限,$n = 129$)。

本研究中 PPGL 的术前诊断流程如下:所有疑似 PPGL 患者首先接受血浆游离 MN 及 NMN 检测。若 MNs 升高并结合 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示典型影像学特征(如明显强化或 T2 高信号),则临床高度怀疑 PPGL 并行手术治疗。对于 MNs 正常但影像学高度可疑者(如典型强化特征、肿瘤进行性增大或存在家族史),进一步行功能影像学检查,包括^{68}Ga 标记生长抑素类似物正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像(^{68}gallium DOTATATE positron emission tomography/computed tomography, ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT)或^{131}I-间碘苄胍(^{131}iodine-metaiodobenzylguanidine, ^{131}I-MIBG)显像。若功能影像学阳性,或虽然功能影像阴性但形态学高度提示 PPGL 且无法排除恶性肿瘤者,经多学科讨论后建议手术探查。所有入组患者最终均经术后病理学检查确诊为 PPGL。因此,本研究所纳入的生化阴性患者均具有明确手术指征及最终病理证实,不存在误纳入无功能性腺瘤的情况。

本研究遵照赫尔辛基宣言,并获得河南省人民医院伦理委员会的批准(批号:NO.2018-79),获得所有研究对象的知情同意。

1.2　资料收集及定义　收集患者的性别、年龄、体重指数、血压、心率、就诊原因、临床症状、家族史及合并疾病情况。记录血糖、血脂、电解质、肾功能、醛固

酮、肾素活性、皮质醇等实验室指标;同时查阅影像学资料、术前用药、手术及麻醉记录、术后病理结果及术中血流动力学变化。

所有研究对象于清晨空腹采集外周静脉血。血糖、血脂、电解质、肾功能等生化指标采用全自动生化分析法测定(计数器型号为雅培流水线)。血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ、醛固酮浓度及皮质醇采用放射免疫分析法测定(计数器型号为 MGLM20)。血浆 MNs 采用酶联免疫法测定(试剂盒:天津诚智康达诊断试剂有限公司;酶标仪:Thermo Fisher Multiskan MK3),参考值依据试剂盒说明书及本院检验科既定正常参考范围:MN≤90 ng/L, NMN≤180 ng/L。

所有患者在检测前 48 h 内避免摄入含咖啡因的食物和饮品。临床可疑但初次检测阴性的患者,参照标准方法再次检测,并取最高值作为参考。如患者住院期间出现典型发作,则于发作期加测血浆 MNs。

三联征定义为阵发性头痛、心悸及大汗[1]。空腹血糖升高定义为空腹血糖≥6.1 mmol/L,依据《中国糖尿病防治指南(2024 版)》相关诊断标准[11]。

术后病理诊断采用组织学形态结合免疫组化结果综合判定。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色下,PPGL 主要表现为肿瘤细胞呈巢状(zellballen 样)、梁状或片状排列,间质富含毛细血管网。免疫组化中,肿瘤主细胞突触素(synaptophysin, Syn)和/或嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)阳性提示神经内分泌分化,S-100 蛋白(S-100 protein, S-100)在支持细胞中呈灶性或网状阳性,有助于支持 PPGL 诊断。琥珀酸脱氢酶 B 亚基(succinate dehydrogenase subunit B, SDHB)主要用于提示琥珀酸脱氢酶复合体亚基基因(succinate dehydrogenase complex subunit genes, *SDHx*)相关分子背景,细胞增殖指数 Ki-67 及肿瘤蛋白 P53 主要用于辅助评估肿瘤生物学行为,不作为 PPGL 确诊的唯一依据。对于生化阴性患者,尽管术前血浆游离 MN 和 NMN 未升高,但若术后标本具备上述典型组织学形态及免疫组化特征,仍确诊为 PPGL[12-13]。

影像学定义如下:典型影像学表现包括 CT 增强扫描显示肿瘤明显不均匀强化,或 MRI 提示 T2 高信号、延迟持续强化且脂肪信号压低不明显[14];功能影像学包括 ^{131}I-MIBG 显像及 ^{68}Ga-DOTATATE PET-CT。若造影剂在可疑病灶摄取明显,则判定为阳性,判定标准参考欧洲核医学协会相关指南[15]。

术中血流动力学数据从麻醉信息管理系统自动记录,每 5 min 获取一次。IHI 定义:术中收缩压≥200 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和/或平均动脉压<60 mmHg,持续时间≥5 min,且需血管活性药物干预[16]。

α 受体阻滞剂充分使用的判定标准依据《嗜铬细胞瘤围术期管理专家共识(2025 版)》制定,包括血压控制在(120±10)/(80±10) mmHg,心率 70~90 次/min,阵发性高血压发作减少,体重增加或血细胞比容下降等临床表现[17]。

1.3 指标分析 比较两组患者的临床表现、实验室及影像学特征、术前准备情况及术中血压波动。进一步对生化阴性组患者中 IHI 与非 IHI 亚组进行比较,筛选 IHI 的相关因素。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验后,符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用单因素 logistic 回归分析筛选 IHI 的潜在影响因素,并计算其比值比(*OR*)及 95%*CI*。双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的临床资料 共纳入 181 例 PPGL 患者,其中生化阴性 52 例(28.7%),生化阳性 129 例(71.3%)。两组患者在性别、年龄、身高、体重指数(body mass index, BMI)、就诊原因、肿瘤类型(PCC/PGL)、是否转移、家族史及遗传综合征、有无高血压及其类型等方面差异均无统计学意义。然而,生化阴性组患者体重较重,病程更长,且休克发生率高于阳性组(均 $P<0.05$);糖尿病患病率、收缩压和心率则低于阳性组(均 $P<0.05$)。两组三联征发生率差异无统计学意义。生化阴性组术中 IHI 发生率低于阳性组(23.4% 比 42.1%, $\chi^2=4.778$, $P=0.029$)。见表 1。

2.2 两组患者的实验室检查 两组患者在血脂、血尿酸、血肌酐、电解质等常规指标上差异无统计学意义。但生化阴性组血钙水平低于阳性组($P=0.013$);卧位及立位血浆肾素活性均低于阳性组($P<0.01$),而醛固酮/肾素比值高于阳性组(卧位 $P=0.015$,立位 $P=0.019$)。此外,08:00 皮质醇水平亦低于阳性组($P=0.041$)。见表 2。

2.3 两组患者的影像学及病理学资料 两组患者肿瘤位置及典型影像学表现差异无统计学意义。生化阴性组功能影像学阳性率低于阳性组(63.6% 比 100%, $P=0.008$),肿瘤最大直径也较小[4.0(2.5, 6.0) cm 比 6.0(4.0, 7.6) cm, $Z=4.487$, $P<0.001$]。在出血、坏死、囊性变及免疫组化指标(Ki-67 指数、Syn、CgA、S-100、P53、SDHB 等)方面,两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1　两组 PPGL 患者的临床资料

Table 1　Clinical characteristics of PPGL patients in the two groups

组别 Group	例数 *n*	年龄(岁) Age (years)	男性[*n*(%)] Male	身高(cm) Height	体重(kg) Body weight	BMI (kg/m²)
生化阳性 Biochemically positive	129	49 (32, 60)	58 (45.0)	163 (158, 171)	62.7±12.4	23.2±3.7
生化阴性 Biochemically negative	52	52 (45, 59)	25 (48.1)	164 (160, 174)	66.8±11.3	24.2±3.5
χ^2/*t*/*Z*值		–1.650	0.145	–0.757	–2.014	–1.409
*P*值		0.099	0.703	0.449	0.046	0.161

组别 Group	就诊原因 [*n*(%)] Reason for visit		高血压类型 [*n*(%)] Type of hypertension			病程(月) Disease duration (months)
	发现占位 Mass found	症状 Symptoms	持续性高血压 Persistent	阵发性高血压 Paroxysmal	持续性高血压阵发性加重 Persistent with paroxysmal exacerbation	
生化阳性 Biochemically positive	49 (38.0)	80 (62.0)	87 (93.5)	4 (4.3)	2 (2.2)	2.0 (0.3, 12.0)
生化阴性 Biochemically negative	27 (51.9)	25 (48.1)	28 (87.5)	4 (12.5)	0	10.0 (0.5, 24.0)
χ^2/*t*/*Z*值	2.956					–2.036
*P*值	0.086			0.253*		0.042

组别 Group	PCC [*n*(%)]	转移 [*n*(%)] Metastasis	PPGL家族史 [*n*(%)] Family history of PPGL	PPGL相关遗传综合征 [*n*(%)] PPGL-related hereditary syndromes	高血压危象 [*n*(%)] Hypertensive crisis
生化阳性 Biochemically positive	109 (84.5)	6 (4.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	5 (3.9)
生化阴性 Biochemically negative	48 (92.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0
χ^2/*t*/*Z*值	1.966				
*P*值	0.161	0.663*	＞0.999*	＞0.999*	0.348*

组别 Group	低血压 [*n*(%)] Hypotension	休克 [*n*(%)] Shock	糖尿病 [*n*(%)] Diabetes mellitus	收缩压(mmHg) SBP	舒张压(mmHg) DBP	心率(次/min) HR (beats/min)
生化阳性 Biochemically positive	1 (0.8)	0	19 (14.7)	136 (124, 162)	84 (75, 100)	81 (77, 94)
生化阴性 Biochemically negative	0	3 (5.8)	2 (3.8)	130 (119, 137)	82 (74, 90)	79 (72, 82)
χ^2/*t*/*Z*值				2.647	1.726	2.478
*P*值	＞0.999*	0.023*	0.039*	0.008	0.084	0.013

组别 Group	三联征 [*n*(%)] Classic triad	头痛 [*n*(%)] Headache	心悸 [*n*(%)] Palpitation	多汗 [*n*(%)] Hyperhidrosis	无症状 [*n*(%)] Asymptomatic	IHI [*n*(%)]
生化阳性 Biochemically positive	4 (3.1)	24 (18.6)	34 (26.4)	27 (20.9)	32 (24.8)	40 (42.1)
生化阴性 Biochemically negative	1 (1.9)	9 (17.3)	9 (17.3)	6 (11.5)	15 (28.8)	11 (23.4)
χ^2/*t*/*Z*值		0.042	1.675	2.193	0.315	4.778
*P*值	＞0.999*	0.838	0.196	0.139	0.575	0.029

注：正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。*使用Fisher精确检验。PPGL为嗜铬细胞瘤/副神经节瘤；BMI为体重指数；PCC为嗜铬细胞瘤；IHI为术中血流动力学不稳定。

Values are ($\bar{x}\pm s$) for normally distributed data, and which are median (P_{25}, P_{75}) for non-normally distributed data.*Fisher's exact test was used. Abbreviations: BMI, body mass index; PCC, pheochromocytoma; PPGL, pheochromocytoma-paraganglioma; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; IHI, intraoperative hemodynamics instability.

2.4　生化阴性组患者术中 IHI 的相关因素　在 52 例生化阴性患者中，47 例具备完整术中血流动力学数据，其中 11 例(23.4%)发生 IHI。与无 IHI 患者相比，IHI 组患者肿瘤直径＞4 cm 的比例(72.7% 比 38.9%，χ^2 =3.875，*P* = 0.049)，空腹血糖水平更高[6.40(6.00, 6.96)比 5.21(4.75, 6.09)mmol/L，*Z* = –2.865，*P* = 0.003]，空腹血糖升高的比例也显著增加(63.6% 比 22.2%，χ^2 = 4.881，*P* = 0.027)。两组在性别、年龄、体重指数、是否使用 α 受体阻滞剂、手术方式及手术时间等方面差异无统计学意义(均 *P*＞0.05)。见表 4。

为进一步评估 IHI 潜在相关因素，用单因素 logistic 回归分析。结果显示，空腹血糖(*OR* = 1.961，95%*CI*：

1.128～3.410, P = 0.017)、空腹血糖升高(OR = 6.125, 95%CI: 1.425～26.328, P = 0.015)及肿瘤直径＞4 cm (OR = 7.071, 95%CI: 1.328～37.651, P = 0.022)均与 IHI 发生相关。见表 5。鉴于本亚组 IHI 事件数较少(11 例),为避免模型过拟合,本研究未构建多因素 logistic 回归模型,相关结果仍需在更大样本研究中进一步验证。

表 2 两组 PPGL 患者的实验室检查

Table 2 Laboratory findings of the PPGL patients in the two groups

组别 Group	例数 n	总胆固醇(mmol/L) TC	甘油三酯(mmol/L) TG	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
生化阳性 Biochemically positive	129	4.64 (3.90, 5.59)	1.29 (0.95, 1.65)	1.29 (1.07, 1.52)	2.54 (2.02, 3.11)
生化阴性 Biochemically negative	52	4.53 (3.65, 5.60)	1.18 (0.93, 1.80)	1.18 (1.08, 1.42)	2.46 (1.86, 3.16)
t /Z值		0.401	0.095	1.254	0.289
P值		0.689	0.924	0.210	0.772

组别 Group	血尿酸(μmol/L) UA	血肌酐(μmol/L) Scr	空腹血糖(mmol/L) FBG	血钾(mmol/L) Serum potassium	血钠(mmol/L) Serum sodium
生化阳性 Biochemically positive	268 (218, 336)	54 (46, 65)	5.70 (4.85, 6.99)	4.11±0.47	141 (139, 143)
生化阴性 Biochemically negative	262 (203, 313)	51 (42, 66)	5.47 (4.84, 6.51)	4.00±0.45	141 (138, 143)
t/Z值	1.028	1.233	0.691	1.416	1.361
P值	0.304	0.218	0.489	0.158	0.173

组别 Group	血氯(mmol/L) Serum chloride	血钙(mmol/L) Serum calcium	卧位肾素[μg/(L·h)] Supine renin	立位肾素[μg/(L·h)] Upright renin	卧位AngⅡ(ng/L) Supine AngⅡ
生化阳性 Biochemically positive	4.4 (1.7, 8.8)	75.0 (60.2, 91.9)	104.4 (101.8, 107.0)	2.28 (2.19, 2.39)	0.8 (0.2, 3.3)
生化阴性 Biochemically negative	1.4 (0.4, 5.8)	72.8 (56.4, 85.5)	104.9 (103.0, 107.8)	2.22 (2.11, 2.29)	0.2 (0.2, 0.8)
t/Z值	2.861	1.056	−1.621	2.490	3.068
P值	0.004	0.291	0.105	0.013	0.002

组别 Group	立位AngⅡ (ng/L) Upright AngⅡ	卧位醛固酮 (ng/dL) Supine aldosterone	立位醛固酮 (ng/dL) Upright aldosterone	卧位ARR [(ng·dL^{-1})/(μg·L^{-1}·h^{-1})] Supine ARR	立位ARR [(ng·dL^{-1})/(μg·L^{-1}·h^{-1})] Upright ARR
生化阳性 Biochemically positive	83.6 (66.4, 101.5)	109.9 (64.6, 153.5)	156.7 (93.3, 231.0)	10.85 (4.15, 28.05)	4.25 (2.25, 8.93)
生化阴性 Biochemically negative	78.4 (66.4, 95.0)	86.2 (63.1, 115.8)	146.4 (87.2, 213.3)	24.28 (7.85, 38.75)	6.84 (2.72, 31.65)
t/Z值	0.819	1.841	0.621	–2.444	–2.338
P值	0.413	0.066	0.535	0.015	0.019

组别 Group	皮质醇(μg/dL) Cortisol			MN (ng/L)	NMN (ng/L)
	08:00	16:00	00:00		
生化阳性 Biochemically positive	11.69 (9.16, 14.07)	6.89 (4.55, 10.51)	3.39 (1.70, 6.68)	105.56 (26.94, 328.89)	760.82 (376.15, 2827.81)
生化阴性 Biochemically negative	10.13 (8.33, 12.21)	6.42 (4.77, 9.09)	3.04 (1.88, 5.06)	24.50 (13.51, 38.17)	63.40 (23.46, 129.82)
t /Z值	2.042	0.946	0.761	5.460	9.713
P值	0.041	0.344	0.446	＜0.001	＜0.001

注:正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。醛固酮, 1 ng/dL = 27.7 pmol/L; 皮质醇, 1 μg/dL = 27.6 nmol/L。HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; AngⅡ为血管紧张素Ⅱ; ARR为醛固酮与肾素比值; MN为甲氧基肾上腺素; NMN为甲氧基去甲肾上腺素。

Values are ($\bar{x}\pm s$) for normally distributed data, and which are median (P_{25}, P_{75}) for non-normally distributed data. Aldosterone, 1 ng/dL = 27.7 pmol/L; Cortisol, 1 μg/dL = 27.6 nmol/L. Abbreviations: PPGL, pheochromocytoma-paraganglioma; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; UA, uric acid; Scr, serum creatinine; FBG, fasting blood glucose; AngⅡ, angiotensin Ⅱ; ARR, aldosterone to renin ratio; MN, metanephrine; NMN, normetanephrine.

3 讨 论

本研究在单中心样本中系统揭示,生化阴性 PPGL(占 28.7%)具有临床与生化表现相对“静默”的独特表型。与生化阳性组相比,该组患者体重更重、病程更长,但血压、心率及糖尿病患病率更低。影像学上,其功能显像阳性率低(63.6% 比 100%),且肿瘤直径更小,共同提示其激素合成与代谢活性较低。

本研究中，生化阴性患者的手术决策并非仅依据生化指标，而是基于综合影像学特征及临床评估。少数患者虽然 MNs 及功能影像学均未提示异常，但因肿瘤形态学表现高度可疑或进行性增大，经多学科讨论后仍行手术治疗，最终病理证实为 PPGL。这提示在特定情况下，单纯依赖生化指标可能增加漏诊风险。

表 3　两组患者的影像学及病理资料

Table 3　Comparison of imaging and pathological characteristics between the two groups

组别 Group	例数 *n*	典型影像学表现[*n*/*N*(%)]† Typical imaging features	功能影像学阳性[*n*/*N*(%)]† Positive functional imaging	肿瘤位置[*n*(%)] Tumor location		
				单侧肾上腺 Unilateral adrenal	双侧肾上腺 Bilateral adrenal	腹膜后 Retroperitoneal
生化阳性 Biochemically positive	129	10/11 (90.9)	22/22 (100)	106 (82.2)	3 (2.3)	20 (15.5)
生化阴性 Biochemically negative	52	14/15 (93.3)	7/11 (63.6)	46 (88.5)	2 (3.8)	4 (7.7)
χ^2/*Z*值						
*P*值		＞0.999*	0.008*		0.353*	

组别 Group	肿瘤最大直径(cm) Maximum tumor diameter	囊性变[*n*/*N*(%)]† Cystic degeneration	出血[*n*/*N*(%)]† Hemorrhage	坏死[*n*/*N*(%)]† Necrosis	Ki-67指数(%) Ki-67 index
生化阳性 Biochemically positive	6.0 (4.0, 7.6)	10/133 (7.5)	28/133 (21.1)	19/133 (14.3)	1 (1, 3)
生化阴性 Biochemically negative	4.0 (2.5, 6.0)	5/54 (9.3)	15/54 (27.8)	11/54 (20.4)	2 (1, 3)
χ^2/*Z*值	4.487	0.010	0.981	1.056	–0.953
*P*值	＜0.001	0.920	0.322	0.304	0.340

组别 Group	Syn(＋)[*n*/*N*(%)]†	CgA(＋)[*n*/*N*(%)]†	S-100(＋)[*n*/*N*(%)]†	P53(＋)[*n*/*N*(%)]†	SDHB(＋)[*n*/*N*(%)]†
生化阳性 Biochemically positive	126/127 (99.2)	127/128 (99.2)	109/122 (89.3)	1/22 (4.5)	42/50 (84)
生化阴性 Biochemically negative	51/51 (100)	53/53 (100)	39/47 (83.0)	1/5 (20.0)	19/20 (95)
χ^2/*Z*值			1.263		0.717
*P*值	＞0.999*	＞0.999*	0.261	0.342*	0.397

注：非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。*使用Fisher精确检验。†相关指标按实际可获得资料计算，其中典型影像学表现和功能影像学阳性率按实际接受相应检查的病例数计算，部分免疫组化指标按实际检测病灶数计算。由于部分患者存在双侧或多发病灶，相关指标检测例数可能大于患者例数。Syn为突触素；CgA为嗜铬粒蛋白A；S-100为S-100蛋白；SDHB为琥珀酸脱氢酶B亚基。

Continuous variables with non-normally distribution are expressed as median (P_{25}, P_{75}). * Fisher's exact test was used. † Relevant indicators were calculated based on actually available data. The positive rates of typical imaging findings and functional imaging were calculated according to the number of patients who actually underwent the corresponding examinations. Because some patients had bilateral or multiple lesions, the number of examined lesions may exceed the number of patients. Abbreviations: Syn, synaptophysin; CgA,chromogranin A; S-100, S-100 protein; SDHB, succinate dehydrogenase subunit B.

其生化阴性的机制可能与多层面因素有关：特定基因突变(如 *SDHx*)可能影响儿茶酚胺合成通路；而肿瘤内关键酶表达下调、分泌模式改变或高坏死率，均可导致循环 MNs 水平不升高[18-20]。值得注意的是，生化阴性患者休克发生率反而高于阳性组(5.8% 比 0%)，提示其血流动力学波动可能并非由传统儿茶酚胺途径主导。这可能与部分肿瘤存在“分泌谱系偏移”有关：即在儿茶酚胺合成相对低下的情况下，肿瘤仍可分泌其他具有血管活性的神经肽或细胞因子，如神经肽 Y、肾上腺髓质素、血管活性肠肽、组胺等[21-23]。这些物质可通过直接扩张血管、增加毛细血管通透性或抑制心肌收缩力，在麻醉、手术应激等诱因下引发非典型血流动力学崩溃，甚至休克。已有研究证实，部分 PPGL 组织中神经肽 Y 表达升高，并与术中血压波动相关[24]。而肾上腺髓质素则被报道可诱导低血压反应[25-26]。此外，本研究中休克患者肿瘤直径多数＞4 cm，提示大肿瘤可能具备更复杂的分泌谱系或储备更多活性物质。因此，生化阴性并不等同于“功能静止”，其术中风险应重新评估。未来研究应结合多组学手段，系统鉴定此类肿瘤的“隐蔽性分泌谱”，为术前风险分层提供更精准的生物标志物。

生化及功能影像双阴性的患者，术后病理及免疫组化表现未显示特殊分型或明显恶性特征，Ki-67 指数及 CgA、Syn、S-100、SDHB 表达未观察到明显差异或特定模式。提示该类患者的生化及功能影像阴性更可能与分泌水平较低有关，而非特定的组织学亚型。

基于以上特征，对于临床可疑但 MNs 阴性的肾上腺占位，若患者体重偏重、肿瘤较小且功能显像阴性，应警惕生化阴性 PPGL。需结合 CT/MRI 典型形态学特征综合判断，避免漏诊。

表 4 生化阴性患者 IHI 组和无 IHI 组的围手术期资料

Table 4 Perioperative characteristics between patients with and without IHI in the biochemically negative group

组别 Group	例数 *n*	年龄(岁) Age (years)	男性[*n*(%)] Male	身高(cm) Height	体重(kg) Body weight	BMI (kg/m^2)
无IHI Non-IHI	36	53.33±11.30	17 (47.2)	166.50 (158.00, 174.75)	67.28±12.35	24.50±3.51
IHI	11	48.09±16.10	6 (54.5)	170.00 (164.00, 176.00)	65.36±9.07	22.89±2.93
χ^2 /*t* /*Z*值		1.007	0.181	−1.007	0.476	1.372
*P*值		0.332	0.671	0.326	0.637	0.177

组别 Group	空腹血糖(mmol/L) FBG	基线红细胞压积(%) Baseline hematocrit	糖尿病[*n*(%)] Diabetes	冠心病[*n*(%)] CHD	高血压类型 [*n*(%)] Type of hypertension	
					持续性 Persistent	阵发性 Paroxysmal
无IHI Non-IHI	5.21 (4.75, 6.09)	39.14±4.96	2 (5.56)	6 (16.67)	18 (85.7)	3 (14.3)
IHI	6.40 (6.00, 6.96)	40.44±3.89	0	1 (9.09)	8 (88.9)	1 (11.1)
χ^2/*t*/*Z*值	–2.865	−0.790		0.018		
*P*值	0.003	0.434	>0.999*	0.894	>0.999*	

组别 Group	心律失常 [例(%)] Arrhythmia	空腹血糖升高 [*n*(%)] Elevated FBG	使用α受体阻滞剂 [*n*(%)] α-blockers	特拉唑嗪剂量 (mg/d) Terazosin dosage	特拉唑嗪使用时间(d) Duration of terazosin use	晶体/胶体输注[*n*(%)] Crystalloid/colloid infusion
无IHI Non-IHI	10 (27.8)	8 (22.2)	25 (69.44)	1 (0, 2)	4 (0, 9)	25 (69.44)
IHI	5 (45.5)	7 (63.6)	9 (81.82)	1 (0, 2)	7 (0, 12)	9 (81.82)
χ^2/*t*/*Z*值	0.535	4.881	0.175	0.528	–1.106	0.175
*P*值	0.465	0.027	0.676	0.629	0.290	0.676

组别 Group	肿瘤直径>4 cm[*n*(%)] Tumor diameter >4 cm	肿瘤坏死[*n*(%)] Tumor necrosis	收缩压(mmHg) SBP	舒张压(mmHg) DBP	心率(次/min) HR (beats/min)
无IHI Non-IHI	14 (38.9)	5 (13.9)	130 (119, 134)	82.03±13.65	78 (72, 81)
IHI	8 (72.7)	4 (36.4)	133 (122, 151)	83.18±13.67	80 (80, 114)
χ^2/*t*/*Z*值	3.875	1.489	–0.806	–0.245	–1.881
*P*值	0.049	0.222	0.434	0.807	0.061

组别 Group	术前1周最高收缩压>140 mmHg [*n*(%)] Maximum SBP >140 mmHg within 1 week before surgery	MN (ng/L)	NMN (ng/L)	肿瘤位置 [*n*(%)] Tumor location	
				肾上腺 Adrenal	肾上腺外 Extra-adrenal
无IHI Non-IHI	12 (33.33)	22.08 (13.83, 39.85)	61.64 (24.52, 129.82)	33 (91.7)	3 (8.3)
IHI	6 (54.55)	23.12 (9.32, 30.58)	46.48 (19.53, 90.74)	11 (100)	0
χ^2/*t*/*Z*值	0.832	–0.980	0.528		
*P*值	0.362	0.338	0.611	>0.999*	

组别 Group	手术方式 [*n*(%)] Surgical approach		手术时间(min) Duration of operation	失血量(mL) Blood loss	无症状[*n*(%)] Asymptomatic
	腹腔镜 Laparoscopic surgery	开腹 Open surgery			
无IHI Non-IHI	32 (88.9)	4 (11.1)	141 (118, 203)	40 (13, 150)	13 (36.11)
IHI	11 (100.0)	0	146 (135, 235)	50 (10, 100)	2 (18.18)
χ^2/*t*/*Z*值			–0.716	–0.432	0.558
*P*值	0.560*		0.479	0.683	0.455

注：正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，非正态分布计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。*使用Fisher精确检验。IHI为术中血流动力学不稳定；BMI为体重指数；MN为甲氧基肾上腺素；NMN为甲氧基去甲肾上腺素。

Values are ($\bar{x}\pm s$) for normally distributed data, and which are median (P_{25}, P_{75}) for non-normally distributed data.*Fisher's exact test was used. Abbreviations: IHI, intraoperative hemodynamics instability; BMI, body mass index; FBG, fasting blood glucose; CHD, coronary heart disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; MN, metanephrine; NMN, normetanephrine.

传统上，IHI 风险与儿茶酚胺水平直接相关[27]。本研究发现，即使在 MNs 正常的生化阴性患者中，IHI 发生率仍达 23.4%，提示术前生化指标正常并不代表围术期血流动力学风险较低。单因素 logistic 回归分析显示，空腹血糖、空腹血糖升高及肿瘤直径>4 cm 均与 IHI 发生相关。由于本亚组 IHI 事件数有限，未进一步构建多因素模型，上述结果仍需在更大样本研究中进一步验证。当激素活性未被生化检测明确提示

时，肿瘤体积可能成为评估术中风险的重要参考指标。较大的肿瘤可能储存更多儿茶酚胺“储备池”或其他活性物质，手术操作过程中可能诱发其突然释放，从而导致血流动力学波动。同时，本研究中 IHI 患者常伴空腹血糖升高，提示可能存在间歇性分泌或应激状态下的代谢激活[28]。

表 5　生化阴性组 PPGL 患者术中 IHI 单因素 logistic 回归分析（$n=47$）

Table 5　Univariate logistic regression analysis of IHI in patients with biochemically negative PPGL

自变量 Independent variable	*B*	*SE*	Wald χ^2 值	*P*值	*OR*值	95%*CI*
空腹血糖 FBG	0.674	0.282	5.696	0.017	1.961	1.128～3.410
空腹血糖升高 Elevated FBG	1.812	0.744	5.934	0.015	6.125	1.425～26.328
肿瘤直径＞4 cm Tumor diameter＞4 cm	1.956	0.853	5.256	0.022	7.071	1.328～37.651

注：PPGL为嗜铬细胞瘤和副神经节瘤；IHI为术中血流动力学不稳定。

Abbreviations: IHI, intraoperative hemodynamics instability; PPGL, pheochromocytoma and paraganglioma; FBG, fasting blood glucose.

基于本研究结果，本团队针对生化阴性 PPGL 提出以下术前风险分层与围术期管理建议，以期为临床实践提供更具操作性的指导。首先，应将肿瘤直径＞4 cm 作为核心危险标志，结合血糖状态和临床症状进行分层：低风险定义为肿瘤直径≤4 cm、空腹血糖正常且无晕厥或休克史；高风险则指肿瘤直径＞4 cm，和/或伴有空腹血糖升高，和/或既往有不明原因晕厥、体位性低血压或休克表现。对于高风险患者，即使血浆 MNs 正常，也应视为“功能性隐匿性高危 PPGL”，参照《嗜铬细胞瘤围术期管理专家共识（2025 版）》进行充分的 α 受体阻滞剂预处理[17]。根据共识推荐，首选非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明，成人常用初始剂量为 5～10 mg（每 8～12 h 1 次），根据血压控制情况及患者耐受性，每 2～3 d 调整剂量，一般术前至少服药 2～4 周，直至血压控制在 130/80 mmHg 左右、坐位心率＜90 次/min，且无明显体位性低血压，同时可辅以高钠饮食以扩充血容量[17]。低风险患者可简化准备，如不常规使用 α 受体阻滞剂，但需在术前进行多学科讨论，评估手术风险，并确保术中具备快速处理血流动力学波动的能力。术中管理方面，高风险患者建议加强血流动力学连续监测，包括有创动脉血压及中心静脉压监测；麻醉诱导及肿瘤操作时需备好短效血管活性药物（如酚妥拉明、硝普钠、艾司洛尔、去甲肾上腺素等），并由经验丰富的麻醉及外科团队实施手术，术中密切监测血压变化。术后 24～48 h 应继续监护血流动力学，警惕肿瘤切除后可能出现的低血压或反跳性高血压，高危患者可考虑转入 ICU 过渡。上述建议基于本研究的单因素分析结果及现有专家共识[17, 29]，但仍需前瞻性多中心研究进一步验证，临床实践中应结合患者具体情况个体化调整。

本研究为单中心回顾性分析，样本量有限，部分生化指标及激素数据存在缺失。此外，未能对所有患者进行基因检测，因此无法进一步探讨生化阴性与遗传突变类型之间的关系。未来需通过多中心、前瞻性研究进一步验证本研究结论。

结论：生化阴性 PPGL 临床表现相对隐匿，易被漏诊，但并非低手术风险人群。生化阴性患者术中仍存在 IHI 风险。单因素分析提示，肿瘤直径＞4 cm、空腹血糖升高可能与 IHI 发生相关。临床应结合影像学特征加强识别，并在围手术期强化血流动力学监测与管理。

利益冲突声明　本文不存在任何利益冲突

作者贡献声明　所有作者都参与了研究并有实质性贡献；郝义彬和刘敏负责研究设计与监督，并审阅修订论文；孙廷玺负责数据采集、分析和初稿撰写；谢俊鹏、孙嘉璘、王露露、陈家轩参与数据采集与整理；张晨、屈慧云、杜慧宇协助统计分析及论文修改

本主题国内外已有的结论

• 生化阴性的 PPGL 较为少见，其临床表现不典型，且常被认为术中血流动力学波动风险较低。

本文特色与见解

• 系统揭示了生化阴性 PPGL 独特的非典型临床特征；提示肿瘤直径＞4 cm 可能与术中血流动力学不稳定相关，为此类患者的围术期管理提供了关键依据。

参考文献

[1] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): 1915-1942.

[2] Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours[J]. Endocr Pathol, 2017,

28(3)：213-227.
[3] 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.
[4] Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, et al. Pheochromocytomas and abdominal paragangliomas: a practical guidance[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(4):917.
[5] Kaplinsky A, Halperin R, Shlomai G, et al. Role of epigenetic regulation on catecholamine synthesis in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Cancer, 2024, 130(19): 3289-3296.
[6] Eisenhofer G, Pamporaki C, Lenders JWM. Biochemical assessment of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Endocr Rev, 2023, 44(5): 862-909.
[7] Chen Y, Xiao H, Zhou X, et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocr Pract, 2017, 23(10): 1169-1177.
[8] Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: systematic review and proposed definitions for standardized terminology[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1021420.
[9] Zhao L, Zhang X, Meng X, et al. The clinical characteristics of pheochromocytomas and paragangliomas with negative catecholamines [J]. J Clin Med, 2022, 11(19):5583.
[10] 刘鹭, 田杰, 吴恺, 等. 血浆游离型甲氧基肾上腺素类物质检测正常的嗜铬细胞瘤和副神经节瘤的临床特点[J]. 北京大学学报 (医学版), 2020, 52(4): 614-620.
[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南 (2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
[12] Mete O, Asa SL, Giil AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1): 90-114.
[13] Juhlin CC, Mete O. Advances in adrenal and extra-adrenal paraganglioma: practical synopsis for pathologists[J]. Adv Anat Pathol, 2023, 30(1): 47-57.
[14] Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 1033-1042.
[15] 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 phaeochromocytoma and paraganglioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(10): 2112-2137.
[16] Kim JH, Lee HC, Kim SJ, et al. Perioperative hemodynamics instability in pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18574.
[17] 《嗜铬细胞瘤围术期管理专家共识》专家编写组. 嗜铬细胞瘤围术期管理专家共识 (2025 版)[J]. 中华内分泌外科杂志 (中英文), 2025, 19(6): 793-800.
[18] Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4826-4832.
[19] Nölting S, Bechmann N, Taïeb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 199-239.
[20] Rezkallah E, Elsaify A, Hanna R, et al. Correlation between the size of pheochromocytoma and the level of metanephrines[J]. Endocr Regul, 2023, 57(1): 183-190.
[21] Eugster PJ, Maurer J, Vocat C, et al. Proneuropeptide Y and neuropeptide Y metabolites in healthy volunteers and patients with a pheochromocytoma or paraganglioma[J]. Clin Chim Acta, 2022, 534: 146-155.
[22] Ruike Y, Suzuki S, Yokote K. Increasing catecholamine secretion through NPY in pheochromocytomas with false-negative ^{123}I-MIBG scintigraphy[J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(5): 419-426.
[23] Smith SL, Slappy AL, Fox TP, et al. Pheochromocytoma producing vasoactive intestinal peptide[J]. Mayo Clin Proc, 2002, 77(1): 97-100.
[24] Eurin J, Barthélemy C, Masson F, et al. Release of neuropeptide Y and hemodynamic changes during surgical removal of human pheochromocytomas[J]. Regulatory Peptides, 2000, 86(1): 95-102.
[25] Gardiner SM, Kemp PA, March JE, et al. Regional haemodynamic effects of human and rat adrenomedullin in conscious rats[J]. Br J Pharmacol, 1995, 114(3): 584-591.
[26] Geven C, Bergmann A, Kox M, et al. Vascular effects of adrenomedullin and the anti-adrenomedullin antibody adrecizumab in sepsis[J]. Shock, 2018, 50(2): 132-140.
[27] Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, et al. Risk factors for hemodynamics instability during surgery for pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 678-685.
[28] Lopez C, Bima C, Bollati M, et al. Pathophysiology and management of glycemic alterations before and after surgery for pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5153.
[29] Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, et al. Perioperative alpha-receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series[J]. Br J Anaesth, 2017, 118(2): 182-189.

收稿日期：2025-11-08 **修回日期**：2026-03-17
录用日期：2026-04-01 **责任编辑**：罗晓惠