

·综述·

放射性核素在嗜铬细胞瘤诊断与治疗中的应用进展

张紫薇 程刚

重庆医科大学附属第一医院核医学科 400016

通信作者: 程刚, Email: chg05@163.com

【摘要】 嗜铬细胞瘤(PCC)是一种罕见的神经内分泌肿瘤(NET), 准确的定位诊断是进行治疗的关键。目前包括放射性碘标记的间碘苄胍(MIBG)扫描、PET、放射性核素标记的生长抑素类似物(SSTR)扫描等核医学功能显像对PCC的诊断有较高的价值。同时, 放射性碘标记的MIBG及肽类受体介导的放射性核素治疗对于PCC的姑息性治疗也有一定价值。笔者对放射性核素在PCC诊断与治疗中的应用进行综述, 以期临床制定个性化治疗方案提供帮助。

【关键词】 嗜铬细胞瘤; 3-碘苄胍; 正电子发射断层显像术; 受体, 生长抑素; 治疗; 显像
DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.014)

Advances in the application of radionuclide in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma

Zhang Ziwei, Cheng Gang

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Cheng Gang, Email: chg05@163.com

【Abstract】 Pheochromocytoma(PCC) is a rare neuroendocrine tumor(NET), and accurate diagnosis is the key to treatment. At present, including radioactive iodine markers of iodine benzyl (MIBG) guanidine scanning, positron emission tomography(PET), radioactive nuclide labeled somatostatin analogue nuclear medicine functions such as scanning imaging in the diagnosis of pheochromocytoma have higher value. At the same time, the radionuclide therapy mediated by iodide and peptide receptor also has certain value in the palliative treatment of pheochromocytoma. The application of radionuclides in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma was reviewed in order to provide help for the development of individualized treatment.

【Key words】 Pheochromocytoma; 3-Iodobenzylguanidine; Positron emission tomography; Receptors, somatostatin; Therapy; Imaging

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.014)

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)是一种儿茶酚胺分泌异常的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET), 其发病较为罕见, 大部分起源于肾上腺髓质中的嗜铬细胞, 约有15%来源于肾上腺外的交感神经节, 又被称为副神经节瘤(paraganglioma, PGL)。PCC的典型症状包括头痛、心悸、焦虑和发汗, 常伴有继发性高血压, 这些症状与血液中异常增高的儿茶酚胺浓度相关。长期的高儿茶酚胺血症将严重损害大脑、心脏、肾脏等靶器官的功能, 严重者甚至危及生命, 因此尽早确诊是治疗PCC的关键。随着技术的不断发展, 放射性核素因具有

功能显像及治疗两方面的作用而被越来越多地应用于PCC的诊疗过程中。笔者就放射性核素在PCC诊断与治疗中的应用进展综述如下。

1 放射性碘标记的间碘苄胍(meta-iodobenzyl-guanidine, MIBG)在PCC诊断中的应用

MIBG是肾上腺素能神经元阻滞剂溴苄胺和胍乙啶的类似物, 其功能与去甲肾上腺素、肾上腺素等神经递质类似^[1]。被放射性碘标记的MIBG进入人体后, 能够被肾上腺髓质与全身其他富含肾上腺素能神经的组织充分摄取, 是一种良好的

显像剂^[2]。自1981年美国率先将¹³¹I标记的MIBG作为显像剂应用于临床后^[3], MIBG显像较传统影像学(B超、CT、MRI)显示出更高的特异度和定性诊断能力, 现已成为PCC诊断中一项不可缺少的检查手段。

20世纪70年代末, 美国密歇根大学医学中心研发出了首个用于显示肾上腺髓质及其病灶的放射性药物MIBG, 并于1981年开始在临床实践中应用^[3]。相关研究数据表明, ¹³¹I-MIBG显像诊断PCC的灵敏度、特异度和准确率分别为82.41%、100%和95.70%^[4]。¹³¹I的生物半衰期约为8d, 且¹³¹I发射的β射线会对人体包括甲状腺在内的其他组织造成辐射损害, 因此, 近年来¹³¹I-MIBG显像的使用呈下降趋势。¹²³I的生物半衰期只有13.2h, 对MIBG显像有着更好的安全性, ¹²³I-MIBG显像显示出更好的灵敏度、图像质量和较低的辐射风险, 因此比¹³¹I-MIBG更有优越性。一项多中心研究表明, ¹²³I-MIBG显像对于原发性或转移性PCC/PGL的诊断特异度为82%~84%, 灵敏度为82%~88%, 然而, 在¹²³I-MIBG扫描中, 由于体积较小的病灶(如肿瘤直径<1.5~2.0cm)对示踪剂的摄取不足容易漏诊, 从而在结果中呈现假阴性, 导致PCC整体诊断灵敏度降低到75%, PGL的诊断灵敏度降至58%^[5]。在接受检查前, 患者应停止使用α和β受体肾上腺能阻滞剂、利血平等药物, 以避免对MIBG的摄取产生干扰。同时为尽可能避免放射性碘对甲状腺的影响, 患者还需服用过饱和的碘化钾溶液或复方碘溶液以封闭甲状腺^[6]。

2 ¹⁸F标记的正电子显像剂在PCC诊断中的应用

2.1 ¹⁸F-FDG

FDG是葡萄糖类似物, 其在血液和组织中的转运方式与葡萄糖相同, 即通过膜上的尿葡萄糖-1~尿葡萄糖-5转运蛋白转运至膜内, 在膜内通过己糖激酶生成6-磷酸-2-F-FDG。6-磷酸-2-F-FDG的表面携带负电荷, 无法在细胞膜两侧自由穿行, 从而不断地蓄积在细胞内。因此, ¹⁸F-FDG可以被用于反映组织的葡萄糖代谢情况。¹⁸F-FDG自问世以来, 迅速成为PET中使用频率最高的显像剂, 广泛地应用于脑、心肌、肿瘤等组织或病变的葡萄糖代谢显像, 并与半定量或定量分析相结合, 观察目标器官及组织中的葡萄糖代谢情况。

¹⁸F-FDG PET显像也可被用于诊断PCC, 其对于SDHB基因突变型的PCC尤其灵敏^[7]。有研究报道, ¹⁸F-FDG PET显像对转移性病灶的诊断灵敏度为84%~100%^[8]。与MIBG显像不同, ¹⁸F-FDG不是通过儿茶酚胺代谢途径显像, 而是通过在肿瘤组织中的积累提示肿瘤组织葡萄糖代谢增加, 作为肿瘤生存能力的指标, 反映肿瘤的恶性程度及侵袭性^[9]。因此, ¹⁸F-FDG PET显像在PCC的良恶性鉴别中具有重要的意义。同时, 通过¹⁸F-FDG PET显像了解肿瘤的代谢活性, 能够在一定程度上指导临床治疗方案的选择。一般认为肿瘤若存在¹⁸F-FDG高摄取, 即使其他影像学结果提示为良性病变, 也仍然有接受手术治疗的指征^[10]。

2.2 6-[¹⁸F]氟-多巴胺 (6-[¹⁸F]Fluorodopamine, ¹⁸F-FDA)

¹⁸F-FDA是一种多巴胺类似物, 可以通过血浆膜去甲肾上腺素转运蛋白和细胞内泡沫单胺转运蛋白转运至儿茶酚胺合成细胞内, 并蓄积其中, 从而达到显像的目的。Pacak等^[11]及Ilias等^[12]均报道¹⁸F-FDA PET显像对PCC诊断的阳性率高达100%, 而MIBG扫描的阳性率则仅为56.25%。但在未分化型的PCC中, 由于去甲肾上腺素转运蛋白表达的减少甚至缺失, ¹⁸F-FDA PET显像的灵敏度大幅下降, 因此¹⁸F-FDA PET显像的应用受到去甲肾上腺素转运系统的限制^[13]。

2.3 6-[F]氟-L-3,4-二羟苯基丙氨酸 ([¹⁸F]6-fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, ¹⁸F-FDOPA)

¹⁸F-FDOPA是左旋多巴的类似物, 通过多巴脱羧酶催化生成6-[F]氟-多巴胺并滞留在细胞内, 因而能够反映体内多巴胺的代谢情况^[14]。¹⁸F-FDOPA PET显像最初应用于神经系统疾病的诊断, 近年来, 越来越多的研究表明¹⁸F-FDOPA对于NET的诊断也有着重要作用。2001年, Hoegerle等^[15]首次将¹⁸F-FDOPA PET显像应用于诊断PCC, 结果显示¹⁸F-FDOPA PET显像的特异度与MIBG显像接近, 但PET/CT的分辨率远高于SPECT/CT, 因此¹⁸F-FDOPA PET显像更易检测出MIBG显像难以检测到的细微病变, 提高了诊断的灵敏度。该研究还发现, 正常肾上腺组织不吸收¹⁸F-FDOPA, 所以可以认为¹⁸F-FDOPA PET显像检测到的所有异常摄取病灶均具有病理学意义。另有研究提出, ¹⁸F-FDOPA PET显像对疾病预后具有预测作用,

^{18}F -FDOPA PET 显示多个病灶患者的总存活率远低于单病灶或 ^{18}F -FDOPA PET 阴性的患者^[16]。但是, 这些结论尚未得到大量临床研究的证实。

3 生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 在 PCC 诊断中的应用

生长抑素释放抑制因子 (somatostatin, SS) 是一种小分子多肽, 在大脑、脊髓、交感神经等神经细胞内都有大范围分布。SSTR 分布于神经内分泌起源细胞的表面, 现已发现 5 种亚型 (SSTR1 ~ SSTR5)。淋巴细胞等非神经内分泌细胞表面也有 SSTR 表达。SS 通过与 SSTR 结合发挥调节神经传递、激素分泌和细胞增殖等作用。SSTR 过度表达于包括 PCC 在内的 NET 细胞表面, 不同的肿瘤类型表达不同的 SSTR 亚型, PCC 主要表达 SSTR1 和 SSTR2^[17]。SSTR 显像技术将放射性核素标记的 SS 类似物引入体内, 与上述肿瘤表面的 SSTR 相结合, 从而对病灶进行定位诊断。目前常用的 SS 类似物主要有奥曲肽 (Octreotide)、索马杜林 (Lanreotide)、vapreotide (RC160) 和 depreotide (P829) 等, 可用作标记的放射性核素通常为 ^{111}In 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 及 ^{68}Ga 等^[18]。

3.1 奥曲肽

奥曲肽是八肽复合物, 与 SS 有相似的化学结构, 但其化学性质更稳定, 不易降解且易于标记。放射性核素标记的奥曲肽与细胞表面的 SSTR 结合, 进入细胞后生成代谢产物并积蓄在细胞内, 从而达到显像及治疗的目的。 ^{111}In -奥曲肽 (^{111}In -DTPA-octreotide) 是第一个市场化的多肽受体显像剂, 关于 ^{111}In -奥曲肽成像在 PCC/PGL 诊断中的应用已有很多研究报道。van der Harst 等^[19]的研究提到, ^{111}In -奥曲肽显像对于良性 PCC 的诊断效果并不理想, 检出率仅为 25%, 但对于恶性转移性 PCC 却十分敏感, 并且能检测出 ^{123}I -MIBG 显像阴性的病灶。因此有学者认为奥曲肽显像可作为一种补充检查手段应用于临床高度怀疑为 PCC 但 MIBG 显像未见异常的患者。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 作为最常用的 SPECT 标记核素, 与 ^{111}In 比较, 其制备更简便, 辐射剂量更小, 图像质量更佳, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的奥曲肽显像更适用于临床。陈黎波等^[20]的研究显示, 与 ^{131}I -MIBG 显像相比, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽显像对于恶性病灶和心脏异位病灶的灵敏度更高, 但由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽主要

通过泌尿系统排泄, 所以对肾上腺区域的干扰较大, 从而降低了对肾上腺内 PCC 的检测能力。总而言之, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -奥曲肽显像可以作为一种辅助手段, 辅助诊断及鉴别诊断异位 PCC 病灶及复发灶, 可以与 MIBG 显像结合应用, 从而提高 PCC 的检出率。

3.2 ^{68}Ga -GOTA

随着 PET/CT 的应用越来越广泛, ^{68}Ga 标记的 SSTR 显像有逐渐代替奥曲肽显像的趋势。与 SPECT/CT 相比, PET/CT 不仅成像速度快, 清晰度高, 而且能提供更多精确的解剖学定位。 ^{68}Ga 的有效半衰期约为 68 min, 是理想的正电子标记核素。目前最常用的 ^{68}Ga 标记的 SSTR 是 ^{68}Ga -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-0-Tyr3-奥曲肽 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-0-Tyr3-Octreotate, ^{68}Ga -DOTATATE)、 ^{68}Ga -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-乙酰胺-奥曲肽以及 ^{68}Ga -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-1-萘丙氨酸-奥曲肽。DOTA 是一种十二元四氮杂大环配体, 通过螯合作用将特异性载体与放射性示踪剂 ^{68}Ga 连接形成螯合物。研究表明, 上述 3 种显像剂均与 SSTR2 有高亲和力^[21]。Chang 等^[8]的研究显示, 与 ^{18}F -FDG 显像相比, PGL/PCC 对 ^{68}Ga -DOTATATE 的摄取更多, 并且由于生理性摄取的本底更低, 肿瘤部位能更清晰准确地显示。除了肝实质生理性摄取较高而影响病灶的显示外, 无论病灶位置 (头颈部或腹部)、散发病例还是家族遗传性病例, ^{68}Ga -DOTATATE 显像都表现出极高的检出率。Janssen 等^[22]对 17 例 *SDHB* 基因突变型 PGL/PCC 的研究显示, ^{68}Ga -DOTATATE 显像的检出率明显高于 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -FDOPA 和 ^{18}F -FDA 显像。Archier 等^[23]的研究提示, ^{68}Ga -DOTATATE 显像的检出率约为 99%, 而 ^{18}F -FDG 显像的检出率仅有 86%。然而, 当 *SHDx* 基因突变型导致的去分化使 SSTR 在细胞表面失表达时, 肿瘤细胞对 ^{68}Ga -DOTATATE 的摄取便大幅下降, 导致 ^{68}Ga -DOTATATE 显像的灵敏度降低。随着对 ^{68}Ga -DOTATATE 显像研究的不断深入, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像的临床意义越发受到关注和重视, 在未来甚至有可能成为诊断 PGL 的“金标准”^[24]。

4 放射性核素在 PCC 治疗中的应用

PCC 的治疗主要依靠手术切除,但恶性 PCC 只能在体内非神经内分泌组织来源区发现嗜铬细胞时确诊,此时患者已发生远处转移,手术难度及风险增大。恶性 PCC 预后较差,据统计其 5 年生存率不足 50%^[25]。此时放射性核素治疗作为一种姑息性治疗手段,能起到缓解临床症状,提高生存质量的作用。

4.1 ¹³¹I-MIBG

MIBG 可以被神经嵴起源的肿瘤特异性摄取并储存,因此¹³¹I-MIBG 对 PCC 的靶向治疗有着明确的效果^[26]。1983 年, Sisson 等^[27]首次将¹³¹I-MIBG 应用于 PCC 的治疗,并于随访中发现¹³¹I-MIBG 能够降低血儿茶酚胺水平,从而有效地缓解患者的临床症状,并且缩小肿瘤体积。随后¹³¹I-MIBG 便越发广泛地在临床上开展应用。由欧洲核医学协会发布并由核医学与分子影像学会认证的指南提出了¹³¹I-MIBG 治疗的规范化流程^[28]。首先确认患者是否符合¹³¹I-MIBG 治疗的适应证,即有明确证据(包括影像学检查和生化检查等)证实的不可手术的 NET,且对 MIBG 敏感。治疗前的准备包括:①治疗前一周停用对 MIBG 摄取有影响的药物;②治疗前 24~48 h 内口服复方碘溶液,直至治疗后 10~15 d,达到保护甲状腺的作用^[25,29]。通常单次¹³¹I-MIBG 治疗剂量为 3.7~11.2 GBq(100~300 mCi),可以根据患者的具体情况及对药物的敏感程度进行个性化方案定制,累积剂量通常不超过 29.6~37.0 GBq(800~1000 mCi)^[30]。相关研究指出,恶性 PCC 患者经过¹³¹I-MIBG 治疗后,5 年平均生存率为 45%~64%,无进展生存期可达到 23.1~28.5 个月。发生频率最高的不良反应为骨髓抑制,其中嗜中性粒细胞减少症的发生率约为 87%,血小板减少症的发生率约为 83%^[31],恶心、呕吐等胃肠道不良反应发生的概率为 4%~16%,在伴有肝脏转移者中常见。

4.2 肽类受体介导的放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)

放射性核素标记的 SS 类似物与肿瘤细胞结合可达到内照射治疗和化疗的双重作用,从而抑制肿瘤细胞的生长及增殖。目前研究最多的 PRRT 药物包括¹⁷⁷Lu-DOTATATE 和⁹⁰Y-DOTATOC 等^[32]。

PRRT 作为不适合手术的 NET 的姑息性治疗方法,能有效缓解临床症状,缩小肿瘤体积,延长患者的无进展生存期,提高患者的生存质量,PRRT 对 SSTR 阳性 NET 的疾病控制率甚至高达 82%。一项关于 PRRT 对 PCC/PGL 疗效的研究显示,¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE 的累积剂量在 14.8~24.6 GBq(400~660 mCi)之间,10% 的患者出现部分缓解,60% 的患者达到疾病稳定状态,30% 的患者治疗无效,疾病继续进展。随访调查发现,经 PRRT 治疗后的患者的总体生存期平均为 53 个月,无进展生存期平均约为 36.4 个月^[33]。由于放射性药物对肾脏有一定的毒性,因此治疗前需输注氨基酸保护肾脏。其他的不良反应包括恶心、呕吐等胃肠道不适,贫血、淋巴细胞减少症和血小板减少症等骨髓抑制情况也有报道。因此在治疗中应注意检测患者血清学指标,及时处理患者有可能出现的药物不良反应。目前 PRRT 的应用刚刚起步,还需投入更多的研究。相信在不久的将来,PRRT 治疗的价值将得到更加广泛的认可。

5 展望

随着核医学技术的飞速发展,PCC 的定位定性诊断更加灵敏精确。MIBG 扫描依然是目前最经典的核医学检查方法,PET/CT 也已显现出巨大优势,同时,核素治疗对 PCC 姑息性治疗的疗效也逐渐得到认可。有理由相信核医学技术在对 PCC 的诊断及指导分期方面的应用前景广阔,可以为实现患者的个体化治疗以及预后提供有力的支持。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张紫薇负责文献查阅、论文撰写;程刚负责研究命题的提出、论文审阅。

参 考 文 献

- [1] Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology[J]. *Semin Nucl Med*, 2011, 41(5): 324-333. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.003.
- [2] 董峰. 核素¹³¹I 标记 MIBG 体内示踪诊断嗜铬细胞瘤[J]. *甘肃医药*, 2012, 31(9): 678-679. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2725.2012.09.017.
Dong F. ¹³¹I-labeled MIBG in vivo tracer diagnosis of pheochromocytoma[J]. *Gansu Med J*, 2012, 31(9): 678-679.

- DOI: [10.3969/j.issn.1004-2725.2012.09.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2725.2012.09.017).
- [3] Wieland DM, Wu J, Brown LE, et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine[J]. *J Nucl Med*, 1980, 21(4):349-353.
- [4] 张迎强, 陈黎波, 李方, 等. ¹³¹I-MIBG 显像诊断嗜铬细胞瘤[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(7): 1283-1285. DOI: [10.3321/j.issn:1003-3289.2009.07.046](https://doi.org/10.3321/j.issn:1003-3289.2009.07.046).
Zhang YQ, Chen LB, Li F, et al. Application of ¹³¹I-MIBG scintigraphy in diagnosis of pheochromocytoma[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2009, 25(7): 1283-1285. DOI: [10.3321/j.issn:1003-3289.2009.07.046](https://doi.org/10.3321/j.issn:1003-3289.2009.07.046).
- [5] Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(7): 442. DOI: [10.1007/s11906-014-0442-z](https://doi.org/10.1007/s11906-014-0442-z).
- [6] Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics [J]. *Cancer Imaging*, 2012, 12: 153-162. DOI: [10.1102/1470-7330.2012.0016](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2012.0016).
- [7] Tiwari A, Shah N, Sarathi V, et al. Genetic status determines ¹⁸F-FDG uptake in pheochromocytoma/paraganglioma[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2017, 61(6): 745-752. DOI: [10.1111/1754-9485.12620](https://doi.org/10.1111/1754-9485.12620).
- [8] Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity [J]. *Cancer Imaging*, 2016, 16: 22. DOI: [10.1186/s40644-016-0084-2](https://doi.org/10.1186/s40644-016-0084-2).
- [9] Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2262-2269. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6297](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6297).
- [10] Fikri AS, Kroiss A, Ahmad Z, et al. Localization and prediction of malignant potential in recurrent pheochromocytoma/paraganglioma(PCC/PGL)using ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. *Acta Radiologica*, 2014, 55(5): 631-640. DOI: [10.1177/0284185113504330](https://doi.org/10.1177/0284185113504330).
- [11] Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, et al. 6-[¹⁸F]Fluorodopamine Positron Emission Tomographic (PET) Scanning for Diagnostic Localization of Pheochromocytoma[J]. *Hypertension*, 2001, 38(1): 6-8. DOI: [10.1161/01.HYP.38.1.6](https://doi.org/10.1161/01.HYP.38.1.6).
- [12] Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, et al. Superiority of 6-[¹⁸F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9): 4083-4087. DOI: [10.1210/jc.2003-030235](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030235).
- [13] 林薇, 李红. 嗜铬细胞瘤定位核素诊断方法的研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(6): 418-420. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2006.06.017](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2006.06.017).
- Lin W, Li H. The radionuclide imaging methods for the diagnostic localization of pheochromocytoma[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2006, 26(6): 418-420. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2006.06.017](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2006.06.017).
- [14] 贾丽娜, 张岚. ¹⁸F-DOPA 制备研究进展[J]. *同位素*, 2017, 30(1): 71-77. DOI: [10.7538/tws.2017.30.01.0071](https://doi.org/10.7538/tws.2017.30.01.0071).
Jia LN, Zhang L. Research Progress in the Preparation of ¹⁸F-DOPA[J]. *Journal of Isotopes*, 2017, 30(1): 71-77. DOI: [10.7538/tws.2017.30.01.0071](https://doi.org/10.7538/tws.2017.30.01.0071).
- [15] Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with ¹⁸F DOPA whole body PET--initial results[J]. *Radiology*, 2002, 222(2): 507-512. DOI: [10.1148/radiol.2222010622](https://doi.org/10.1148/radiol.2222010622).
- [16] Zanzi I, Studentsova Y, Bjelke D, et al. Fluorine-18-fluorodihydroxyphenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors (Carcinoids and Pheochromocytomas)[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2017, 7: 20. DOI: [10.4103/jcis.JCIS_107_16](https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_107_16).
- [17] 景红丽, 李方. 生长抑素受体显像和治疗在神经内分泌肿瘤方面的临床应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2004, 12(4): 296-299. DOI: [10.3969/j.issn.1005-5185.2004.04.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-5185.2004.04.019).
Jing HL, Li F. Clinical application of somatostatin receptor imaging and therapy in neuroendocrine tumors[J]. *Chinese J Med Imaging*, 2004, 12(4): 296-299. DOI: [10.3969/j.issn.1005-5185.2004.04.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-5185.2004.04.019).
- [18] 潘慧, 史轶繁. 生长抑素受体显像在内分泌临床的应用[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2002, 22(5): 289-292. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2002.05.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2002.05.011).
Pan H, Shi YF. Clinical application of somatostatin receptor imaging in endocrine[J]. *Section Endocrinol Foreign Med Sci*, 2002, 22(5): 289-292. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2002.05.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2002.05.011).
- [19] van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [¹²³I]metaiodobenzylguanidine and [¹¹¹In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 685-693. DOI: [10.1210/jc.86.2.685](https://doi.org/10.1210/jc.86.2.685).
- [20] 陈黎波, 李方, 景红丽, 等. ^{99m}Tc-^{99m}-HTOC 和 ¹³¹I-MIBG 显像诊断嗜铬细胞瘤的比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2006, 26(1): 26-28. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.01.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.01.008).
Chen LB, Li F, Jing HL, et al. A comparative study of ^{99m}Tc-^{99m}-HTOC and ¹³¹I-MIBG in diagnosing pheochromocytoma[J]. *Chin J Nucl Med*, 2006, 26(1): 26-28. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.01.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.01.008).
- [21] 赵晓斌. ⁶⁸Ga-DOTATATE 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在垂体瘤中的临床应用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
Zhao XB. Clinical application of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in pituitary tumor[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014.
- [22] Janssen I, Blanchet EM, Adams K, et al. Superiority of [⁶⁸Ga]-

- DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3888–3895. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2751](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2751).
- [23] Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, et al. Prospective comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(7): 1248–1257. DOI: [10.1007/s00259-015-3268-2](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3268-2).
- [24] 李方. ^{68}Ga 标记显像剂的发展: 核医学的进步与契机[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(3): 129–131. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001).
- Li F. ^{68}Ga -radiopharmaceuticals development: advances and opportunities of nuclear medicine[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(3): 129–131. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001).
- [25] 罗琼, 罗全勇, 朱瑞森, 等. ^{131}I -间碘苄胍治疗 94 例恶性嗜铬细胞瘤转移灶 25 年随访的疗效评价[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(32): 29–30, 90. DOI: [10.3969/j.issn.1673-7210.2011.32.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7210.2011.32.011).
- Luo Q, Luo QY, Zhu RS, et al. Efficacy evaluation of 25-year follow-up in 94 cases of malignant pheochromocytoma with metastases treated by ^{131}I -meta-iodo benzyl guanidine[J]. *China Medical Herald*, 2011, 8(32): 29–30, 90. DOI: [10.3969/j.issn.1673-7210.2011.32.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7210.2011.32.011).
- [26] Rufini V, Treglia G, Perotti G, et al. The evolution in the use of MIBG scintigraphy in pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Hormones(Athens)*, 2013, 12(1): 58–68.
- [27] Sisson J, Shapiro B, Beierwaltes WH, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical [J]. *Trans Assoc Am Physicians*, 1983, 96: 209–217.
- [28] Carrasquillo JA, Pandit-Taskar N, Chen CC. I-131 Metaiodobenzylguanidine Therapy of Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46(3): 203–214. DOI: [10.1053/j.semnuclmed.2016.01.011](https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.01.011).
- [29] Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG) therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(5): 1039–1047. DOI: [10.1007/s00259-008-0715-3](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0715-3).
- [30] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 181–187. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002).
- Chinese Society of Endocrinology Adrenal Gland Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2016, 32(3): 181–187. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.03.002).
- [31] van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, et al. ^{131}I -MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(4): 487–501. DOI: [10.1111/cen.12341](https://doi.org/10.1111/cen.12341).
- [32] 臧士明, 艾书跃, 姚晓晨, 等. ^{18}F -FDG 及 ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT 对 G3 神经内分泌肿瘤的对比比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(4): 202–206. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003).
- Zang SM, Ai SY, Yao XC, et al. Comparison of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT on the diagnosis of G3 neuroendocrine neoplasm[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(4): 202–206. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003).
- [33] Pinato DJ, Black JR, Ramaswami R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for metastatic paragangliomas[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(5): 47. DOI: [10.1007/s12032-016-0737-9](https://doi.org/10.1007/s12032-016-0737-9).

(收稿日期: 2018-06-27)