



嗜鉻粒蛋白 A (CgA) 在中西醫結合臨床應用的進展

廖炎智¹、邱創新¹、吳哲豪²、王美純³、
林立凡¹、王安美⁴、李政育²

¹ 國防醫學院三軍總醫院核子醫學部、² 育生中醫診所

³ 國防醫學院三軍總醫院病歷室、⁴ 台北馬偕醫院核子醫學科

摘要

嗜鉻粒蛋白 A (chromogranin A 簡稱：CgA) 為一種由 439 個胺基酸 (49KD) 組成的酸性、親水性蛋白質，存在於神經內分泌細胞的嗜鉻顆粒內，為顆粒內族群的一員。CgA 扮演荷爾蒙前質的角色，蛋白質水解作用是其生理功能的關鍵要素，此蛋白質水解發生於細胞內的嗜鉻性顆粒內，且蛋白質斷裂碎片會依所屬組織而不同特異性。在免疫組織化學分析中，腫瘤細胞中 CgA 的存在與腫瘤的神經內分泌起源有關，因此，對於神經內分泌腫瘤的偵測，尤其是應用於腸胃道類癌及胰臟內分泌腫瘤時，具有相當高的敏感度，並可鑑別診斷於體內神經內分泌細胞是否有不正常的分化，以提供臨床醫師更高專一性的資訊。

關鍵字： chromogranin A，嗜鉻粒蛋白 A (CgA)，嗜鉻性細胞瘤，神經內分泌瘤 (neuroendocrine tumors, NETs)，腸胃道類癌，胰臟內分泌腫瘤

前言

國際醫學界已於西元 2010 年 11 月 10 日，訂為第一屆「神經內分泌腫瘤世界覺醒日」，提醒所有病人照護者醫療人員及一般大眾，應加強神經內分泌對腫瘤的認識，以及提早發現，加以適切治療，因為神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 是一種會造成癌化的腫瘤，若不加以完整治療，通常會使病情持續惡化，甚至導致個體死亡。

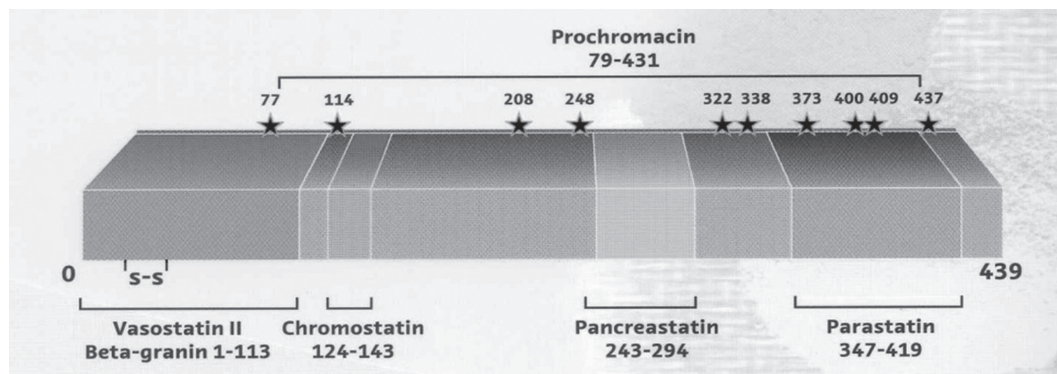
神經內分泌細胞廣佈於身體各部位，類似中醫所描述的三焦，根據《靈樞·營衛生會》說：“上焦出於胃上口，並咽以上，貫膈而布胸中”；“中焦亦並胃中，出上焦之後”；“下焦者，別回腸，注於膀胱而滲入焉”。三焦運行在人體胸腔、腹腔及骨盆腔，類似神經內分泌細胞遍及五臟六腑之中。NETs 最容易出現的症狀，腹部疼痛、顏面潮紅、腹瀉、喘息、心悸、紅疹、胃灼熱及體重遽變等……，因為此類細胞有部份是集中而侷限於解剖學上所定義的腺體結構如：甲狀腺髓質，腎



上腺髓質，神經節等。而其餘則是以彌散的方式分佈於解剖學上所定義的非內分泌器官如：消化道，呼吸道，泌尿系統，心肌等。

這些神經內分泌細胞平時扮演維持身體正常生理運作的功能，但當這些神經內分泌細胞過度增生時反而造成內分泌功能的障礙，稱為 NETs，臨床上，NETs 皆須以病理細胞惡性程度分類。以往需用單一的標記法，確診這些神經內分泌細胞增生絕非易事，尤其有些 NETs 是不分泌或少量分泌激素，才引起症狀（屬非生物活性腫瘤）而被延遲診治，或因腫瘤生長到相當大的程度才被發現，因而失去了治療的先機。

嗜鉻粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA) 的分析檢測，起初用於嗜鉻性細胞腫瘤，隨後快速的延伸到其他 NETs 的偵測，尤其是用於腸胃道類癌及胰臟內分泌腫瘤時，具有相當高的敏感度。近幾年的許多研究指出，CgA 是臨床上被廣泛應用於 NETs 的最佳標記。CgA 為一種由 439 個氨基酸 (49KD) 組成的酸性、親水性蛋白質，存在於神經內分泌細胞的嗜鉻顆粒內，為顆粒類族群的一員 (Fig 1.)。CgA 為最普遍存在於神經內分泌系統中的顆粒 - 衍生胜肽。CgA 於細胞內的功能與分泌顆粒之形成有關，而於細胞外則扮演了荷爾蒙前質的角色。它的蛋白質水解作用是其生理功能的關鍵要素，此水解作用釋出了具有生化活性的胜肽，如：vasostatins, chromostatin, pancreastatin, parastatin……等，它們有不同的旁分泌及自體分泌功能。如：Vasostatins 可抑制血管收縮和副甲狀腺素的分泌，Pancreastatin 抑制胰島素的釋出和促進糖質新生作用。



CgA 蛋白質水解作用是其生理功能的關鍵要素，此蛋白質水解發生於細胞內的嗜鉻性顆粒內，且蛋白質斷裂碎片會依所屬組織而不同特異性。在免疫組織化學分析中，腫瘤細胞中 CgA 的存在與腫瘤的神經內分泌起源有關。

原理

CgA-RIACT (CIS bio international, France) 是使用一個固相雙點式 (two-site) 的固相免疫放射測定法 (Immunoradiometric assay)。此檢測套組 (kit) 中所含的



二個單株抗體是用來結合在 CgA 分子中遠端的抗原位置；第一個單株抗體被塗附在固相間質（塗附試管）上，第二個單株抗體是用碘 125 標幟以作為放射性示蹤劑。在標準液或樣本中的 CgA（分子或碎片）呈現於兩個抗體之間如“三明治”。其形式如：固相抗體 / 抗原 / 標幟碘抗體所形成的三明治複合體。而未結合的示蹤劑，則在分離（水洗）的階段中輕易被分離而洗出，其在檢體中的 CgA 濃度與結合於試管的放射性活性成正比。另 CgA-RIACT 法可檢測血液循環系統中完整型和游離型的 CgA 分子。

結果與討論

一、目前有研究指出 CgA 存在健康族群中血液循環的濃度與年齡及性別是無關聯的。

健康族群參考值（health-associated reference）：

健康族群參考值簡稱參考值；事實上也接近所謂的「正常值」，由於疾病和健康是一種相對的觀念，況且絕對健康實際上也不存在，因此，利用數據做上述用途當然會受到限制。所以為了準確判讀實驗室檢測的數據，所有的臨床放射免疫分析檢查，皆應建立本身實驗室所謂的參考值（Reference Value），包括健康及病患有關的參考值，如本文所示（Table 1）的正常健康族群血清與血漿檢體實驗室之參考值。

二、嗜鉻性細胞瘤（Pheochromocytoma）與副神經節瘤（paraganglioma）：

不同於其他的生化標記，CgA 濃度不受壓力影響亦不受嗜鉻性細胞瘤治療用藥影響，如尿液中的兒茶胺酚分析（如：Epinephrine, Norepinephrine）（Table 2）。CgA 有很高的敏感度與特異性，並與核醫功能性檢查 MIBG 或 In-111 pentetretotide 影像檢查結果相較，有相當高的一致性，甚至可用於排除影像造影對嗜鉻性細胞瘤與副神經節瘤的偽陽性誤判。〔1,2,3,4,8,9〕

Table 1. Reference value

	Range (ng/ml)	Mean value (ng/ml)	Median (ng/ml)
Serum	10 – 100	36 +/- 18	32
Plasma EDTA	20 – 150	65 +/- 34	56

The data above gives an example of the serum and plasma values obtained by CGA-RIACT method with population of 50 presumed normal individuals. (data from CIS bio international, France)



Table 2. Diagnostic performance of serum CGA (s-CgA) and urinary (u-) markers Epinephrine, Norepinephrine, VMA, Metanephrine in diagnosis of pheochromocytoma [2]

	Sensitivity positive/pheo	Specificity negative/hypertensive	Accuracy true-[pos+neg]/all
s-CgA	15/15 (1.00)	142/148 (0.96)	157/163 (0.96)
u-E	5/15 (0.33)	130/148 (0.88)	135/163 (0.82)
u-NE	8/15 (0.53)	127/148 (0.86)	135/148 (0.82)
u-VMA	6/15 (0.40)	130/148 (0.88)	136/148 (0.83)
u-MNs	13/15 (0.86)	132/148 (0.89)	145/163 (0.89)

三、原發性高血壓及非嗜鉻性細胞瘤引起的繼發性高血壓：

於此類病症，在血液循環中 CgA 的值受到的影響有限，可用此特徵辨別高血壓是否因嗜鉻性細胞瘤引起。〔2,9〕

四、非生物活性神經內分泌腫瘤：

此類腫瘤是因無分泌激素或分泌激素不足以致於不會有症狀產生而常被疏忽，當腫瘤質量增生到相當程度用影像診斷方法發現時卻是為時已晚。所以，CgA 是唯一的此類 NETs 標記，因為 CgA 的濃度，除了與神經內分泌的分化活性有關外亦與腫瘤質量是有關聯性。〔9,12,13,15〕

五、胃腸道類癌：

CgA 在非典型類癌的前腸區（胃，十二指腸）有最高的敏感度，尤其是對胃泌素瘤，常被建議當成篩檢的標記。在中段腸區，現行的生化標記 - 血清素（5-HT）及其最終代謝物 5-HIAA 會受到藥物及食物的干擾，24 小時尿液收集法亦對病人造成不方便，而 HPLC 方法要仰賴貴重儀器設備及繁雜的操作技巧。而本方法較尿液法有更優異的特異性及準確度，且與 HPLC 方法的功效一致。在後腸區，是屬於非生物活性腫瘤（無分泌激素），CgA 是唯一可得神經內分泌腫瘤標記。〔9,14,15〕

先前研究指出，活動性腸胃道類癌患者的血漿 CgA 濃度顯著高於無疾病進展患者（ $p = 0.011$ ）或健康族群（ $p = 0.001$ ），設定以血漿 CgA 濃度 94 U/l，區分活動性腸胃道類癌患者和健康個體或無疾病進展患者，靈敏度和特異性分別為 86% 和 88%。全部疾病穩定且在治療後顯示部分緩解患者（5/5，100%），其 CgA 濃度與基線值相比降低超過 20%，而進行性疾病患者（6/6，100%）的 CgA 濃度在治療後與基線值相比，降低不超過 20% 或 CgA 濃度增加。足證血漿 CgA 濃度是



腸胃道類癌的可靠生物標誌物，可推論 CgA 濃度的變化與疾病狀態和治療反應相關。〔16〕

六、胰臟內分泌腫瘤：

胰臟內分泌腫瘤依其細胞類型各有特定的激素標記。然而，有時特定激素濃度的升高卻不是因為神經內分泌細胞增生所導致的結果，例如：昇糖素的升高有可能是糖尿病，心肌梗塞，外傷，燒傷所引起而不是患者有昇糖激素瘤。此時，CgA 的測定可以用來確認特定激素濃度的升高，是否肇因於神經內分泌細胞的增生，除了胰島激素瘤外，其他的胰臟內分泌腫瘤皆為惡性腫瘤。〔9,14,15,16〕

七、異位性庫欣氏症後群：

皮質醇（Cortisol）分泌過量的繼發性原因除了腦下垂體之促腎上腺皮質素（ACTH）分泌過量外，一些神經內分泌腫瘤如：支氣管類癌、腸胃道類癌、小細胞肺癌等亦會分泌 ACTH 而造成症狀，此謂異位性庫欣氏症後群。此時，CGA 會有異常的高濃度呈現。〔11〕

八、小細胞肺癌：

NSE（神經元特異性烯醇酶）是至今公認的最佳小細胞肺癌特異腫瘤標記。目前研究發現，CgA 的檢測對於局限型小細胞肺癌的敏感度較 NSE 的測定法還要高。因此 NSE 合併 CgA 同時使用，將可提高對小細胞肺癌的整體檢測敏感度。（Fig 2）〔13〕

此外，CgA 對非小細胞肺癌的特異性亦較 NSE 高，可以用來區別小細胞肺癌與非小細胞肺癌。彌補目前正子造影（PET）無法辨別的限制。〔10〕

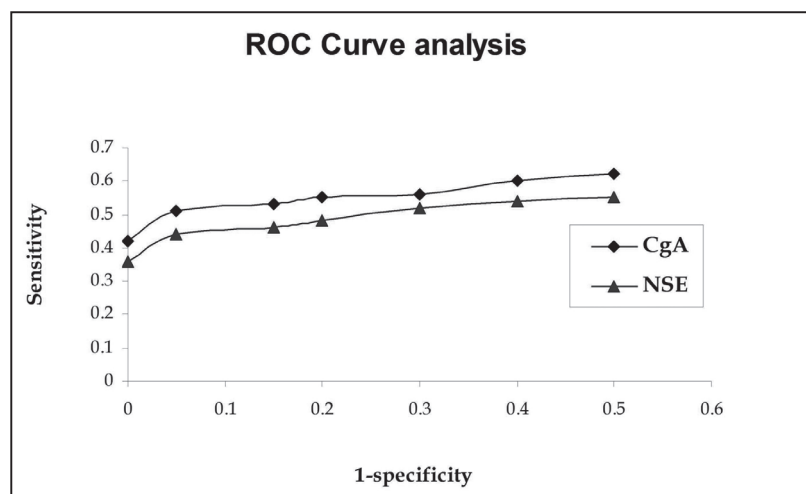


Figure 2. Comparison of Operation Curve (ROC) between CGA and NSE in small cell lung cancer.



九、前列腺癌：

由於神經內分泌細胞缺少雄性素受體（receptors），因此不受制於荷爾蒙治療。有文獻報告指出若前列腺癌病人存在了 CgA 濃度高值，可能是癌症不利發展的徵候，與荷爾蒙治療的抗性具關聯性。研究指出，對於荷爾蒙治療有抗藥性時，CgA 比 PSA 可提早數個月反應。且被證實了這些具病理性的濃度值與病患較低的存活率有關聯，而與癌症病理分期無關。（Fig 3）〔5,6,7,17〕

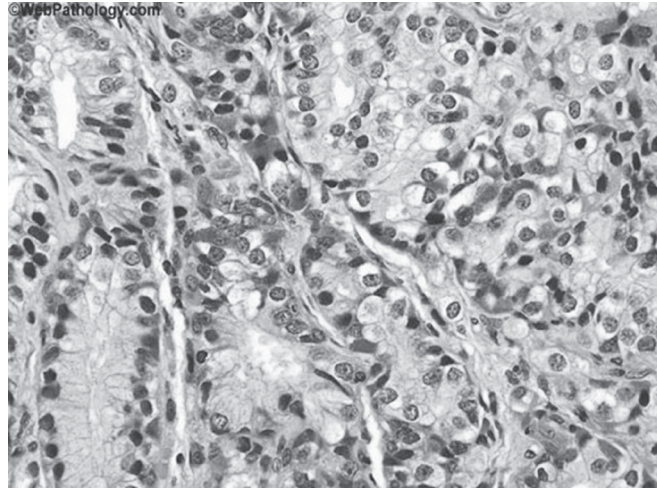


Figure 3. Electron micrograph : Neuroendocrine differentiation in prostate cancer [x20 000]

十、測定時須注意有非特異性濃度升高之現象：

1. **腎衰竭**：血清 CgA 濃度增加幅度與腎臟損害程度成比例。一般而言，不建議對此病患作 CgA 的診斷檢測。
2. **胃酸缺乏**：萎縮性慢性胃炎或是胃酸抑制（例如：氫離子阻斷劑）治療時，基於胃酸之分泌主要受控於胃泌激素之迴饋機制因而造成高胃泌激素血症（Hypergastrinemia）。高濃度的胃泌激素會刺激類腸嗜鉻性細胞（enterochromaffin-like, ECL）的增生。CgA 因而濃度升高。
3. **類固醇治療**：大約 30% 的案例會造成 CgA 的濃度升高。其濃度一般不會超過正常值的 2 倍。原因可能是 CGA 的（promoter）基因被激化的結果。

結論

雖然各類別的 NETs 發生率不高，但因神經內分泌細胞廣泛分布於全身，因此腫瘤發生部位極廣不可掉以輕心，超過 90% NETs 病歷接受的都是錯誤的診斷，並



常在病情初發時，被誤診為其他疾病。過去幾年，醫學影像造影的技術已有長足進步，譬如：核磁共振(MRI)、正子掃描(PET scan)及核醫學的 Octer scan 等……，但 CgA 檢測在於神經內分泌系統診斷上仍獨具價值，以 CgA 為單一標記，即可精確診斷分佈於全身的神經內分泌細胞是否有不正常的分化，值得臨床上加以善用。在講求預防勝於治療的當今醫學價值觀點上，是不能再忽略 NETs 的診斷，進而對此非侵入性的檢測方法，並可提昇臨床上的方便性及重要診斷的價值。

誌謝

提供臨床醫師更有價值的非侵犯性診斷工具是各核醫實驗室之責任與使命感。感謝昶洋公司 Mr. Cliff 提供 CIS 原廠資料供本文使用，嘉惠同袍並促進醫學診斷品質之提昇，僅此致謝。

參考文獻

1. D'Herbomez M, Gouze V, Huglo D et al. Chromogranin-A assay and (123) I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001;42:993-7.
2. Giovanella L, Ceriani L. Serum Chromogranin-A immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. *Int J Biol Markers* 2002;17:130-4.
3. Luca Giovanella Nuclear imaging and serum chromogranin A in diagnosis of extra-adrenal Pheochromocytoma. 12th ICE INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY(September 4 th, 2004)
4. Pekic S, Damjanovic S, Djurovic M et al. Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma mimicking pheochromocytoma. *Endocrine*. 2004 Jun;24(1):99-103.
5. Wu JT, Astill ME, Liu GH, Stephenson RA. Serum chromogranin A : early detection of hormonal resistance in prostate cancer Patients. *Clin Lab Anal*. 1998;12(1):20-5.
6. Isshiki S et al. Chromogranin A concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for Pca. *J Urol* 2002;167(02):512-515.
7. Bonkhoff H, Fixemer T Neuroendocrine differentiation in prostate cancer : an unrecognized and therapy-resistant phenotype *Urologe* 2004;43(37):836-42.
8. Baudin E, Bidart JM, Bachelot A et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001;12(5S):S79-S83.
9. Bernini GP, Moretti A, Ferdeghnin M et al. A new human chromogranin 'A' immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. *British*



- Journal of Cancer (2001) 84, 636-642.
10. Giovanella L, Ceriani L, Bandera M, Garancini S. Immunoradiometric assay of Chromogranin A in the diagnosis of small cell lungCancer : comparative evaluation with neuron-specific enolase. Int J Biol Marker 2001;16:50-5.
 11. Nobels FRE, de Harder WW, Kwekkeboom DJ et al. Serum Chromogranin-A in the differential diagnosis of Cushing 's syndrome. Eur J Endocrinol 1994, 131:589-93.
 12. Chromogranin-A : its clinical value as markers of neuroendocrine tumors. Nobels FRE, Kwekkeboom DJK, Bouillon R, Lamberts SMJ Eur J Clin Invest. 1998,28:431-40.
 13. Baudin E, Gigliotti M, Ducreux M et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. Br J cancer. 1998;78:1102-7.
 14. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P et al Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours Eur J Gastroenterol hepatol 2001;13(1):55-8.
 15. Giovanella L, Ceriani L, La Rosa, Garancini S Serum chromogranin A and neuron-specific enolase in diagnosis of biologically-inactive neuroendocrine tumours. J Lab Med 2001;2(3):34-8.
 16. Wen-Chi Chou Yu-Shin Hung et al. Chromogranin A is a Reliable Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in an Asian Population of Patients. Neuroendocrinology 2012;95(4):344-50.
 17. Levent Sagnak et al. Prognostic Significance of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Adenocarcinoma. EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL & MEDICAL ONCOLOGY 2010.

通訊作者：廖炎智

連絡地址：台北市內湖區成功路 2 段 325 號 3F 核子醫學部

電話：02-87923311 # 12602

E-Mail：nmliao2@gmail.com

受理日期：2016 年 11 月 18 日；接受日期：2016 年 12 月 2 日



Advances in the Clinical Application of Chromogranin A (CgA) in Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Liao Yan-chih¹, Chiu Chuang-hsi¹, Wu Che-hao², Wang Mei-chun³,
Lin Li-fan¹, Wang An-mei⁴, Lee Chen-yu²

¹Department of Nuclear Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center

²Yu Sheng Traditional Chinese Medicine Clinic

³Medical Records Office, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center

⁴Department of Nuclear Medicine, Mackay Memorial Hospital

Abstract

Chromogranin A (CgA) is a hydrophilic acidic one-chain peptide containing 439 amino acids (49KD). It is a member of the granin family of neuroendocrine secretory proteins.

Chromogranin A is the precursor to several functional peptides. Its capacity to hydrolyze proteins serves as its primary biological function. These hydrolyzed proteins have a distinct histology and there are many biologically active peptides generated by cleavage at specific sites. It occurs mainly within the intracellular chromaffin granules.

In immunohistochemistry CgA can be used to identify a range of neuroendocrine tumors. CgA is very sensitive in the detection of neuroendocrine tumors, especially those neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. Furthermore, it can accurately diagnose the presence of differentiation in neuroendocrine cells throughout the entire body, providing a valuable reference for clinical practitioners.

Keywords: chromogranin A, CgA, pheochromocytoma, neuroendocrine tumors, NETs, carcinoid tumor, pNET